Dr. med. Ulrich Scharmer

Arzneimittelkunde für VERAH®

Ein Leitfaden für unterwegs

medizin medien

Der offizielle **ONLINE-SHOP für VERAH®** ist unter **www.verah.de** zu erreichen.

Melden Sie sich zum Newsletter an, um immer auf dem Laufenden zu sein.

Eigentum des Verlags medizin + medien

Dr. med. Ulrich Scharmer

Arzneimittelkunde für VERAH®

Ein Leitfaden für unterwegs

Eigentum des Verlags medizin + medien

medizin + medien

Impressum

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek:
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über www.dnb.de abrufbar

ISBN: 978-3-9817921-2-6

medizin + medien

1. Auflage 2017
2. Auflage 2020

Alle Rechte vorbehalten
© medizin + medien Verlag GmbH, München
www.medizinundmedien.eu

Grafiken/Illustrationen:
Dorothee Wolters

Bildnachweise:
kotoffei/iStockphoto.com (Titelbild)
Archiv (S. 10)
Fernando Tatagiba/Wikimedia Commons (S. 15)
www.wiegand.ch (S. 42)
Christiane Kappes (3. Umschlagseite)

Cover-Gestaltung: Gabi Kellner

Printed in Germany

Haftungshinweis: Das vorliegende Buch ist sorgfältig erarbeitet worden. Dennoch erfolgen alle Angaben ohne Gewähr.
Weder Autor noch Verlag können für eventuelle Nachteile oder Schäden, die aus den im Buch gemachten praktischen Hinweisen sowie insbesondere den Indikationen und Dosisangaben resultieren, eine Haftung übernehmen.

Einige Handelsnamen stehen zwischen Anführungszeichen.
Wenn Begriffe nicht auf diese Weise oder durch ® bzw. ™ gekennzeichnet sind, kann daraus nicht abgeleitet werden, dass sie nicht geschützt sind.

FSC
www.fsc.org
MIX
Papier aus verantwortungsvollen Quellen
FSC® C018312

Eigentum Verlags medizin + medien

Inhalt

Vorwort ... 9

Allgemeiner Teil

1 Der Begriff „Arzneimittel“ ... 14
1.1 Evidenzbasierte Medizin (EbM) ↔ nicht wissenschaftlich belegte Methoden ... 14
1.2 Pflanzlichen/tierischen Ursprungs ↔ halbsynthetisch/synthetisch ↔ biotechnologisch ... 14
1.3 Zugang/Verkauf (Verkaufsabgrenzung) ... 16
1.4 Originalpräparat ↔ Generikum, Bioidentical, Biosimilar ... 16
1.5 Fertigarzneimittel ↔ Rezepturarzneimittel ... 17
1.6 Darreichungsform ... 17
1.7 Applikationsart (-weg) ... 18
1.8 Geschwindigkeit der Wirkstofffreigabe/-aufnahme ... 20
1.9 Zahl der Wirkstoffe ... 21

2 Allgemeine Pharmakologie ... 22
2.1 Pharmakokinetik ... 22
2.1.1 Freisetzung (Liberation) ... 22
2.1.2 Aufnahme (Resorption): nach oraler Anwendung | nach bukkaler, sublingualer, nasaler oder konjunktivaler Gabe | nach Inhalation | nach Anwendung auf Haut/Schleimhäuten | aus transdermalen therapeutischen Systemen | aus Zäpfchen ... 23
Sonderfall Prodrugs ... 25
2.1.3 Verteilung (Distribution) im Körper ... 27
Schwangerschaft und Stillzeit ... 28
2.1.4 Ausscheidung (Elimination): Verstoffwechslung (Metabolisierung) | Ausscheidung über die Nieren (renale Elimination) | Ausscheidung in der Galle, enterohepatischer Kreislauf ... 28
2.1.5 Typische Verläufe des Plasmaspiegels ... 29
2.1.6 Einfluss von Lebensalter und Erkrankungen auf die Pharmakokinetik ... 31
2.2 Pharmakodynamik ... 33
2.2.1 Wirkmechanismen ... 33
2.2.2 Zusammenhang zwischen Dosis und Wirkung ... 34
2.2.3 Einflüsse des Lebensalters ... 35
2.2.4 Geschlechterunterschiede („Genderpharmacology“) ... 35

3 Bundeseinheitlicher Medikationsplan (BMP) ... 37
3.1 Rechtlicher Hintergrund ... 37
3.2 Medikamentendosierer ... 39
3.3 Teilen von Tabletten ... 39

Eigentum Deutscher Ärzteverlag Medizin Medien

4 Anwendung von Arzneimitteln ... 41
4.1 Orale Einnahme ... 41
4.1.1 Pulver/Granulate, Tabletten/Kapseln ... 41
4.1.2 Flüssige Arzneiformen ... 42
4.2 Verabreichen von Medikamenten über eine PEG-Sonde ... 43
4.3 Transdermale therapeutische Systeme (TTS) ... 44
4.4 Topische Anwendung ... 45
4.4.1 Kutane Anwendung ... 45
4.4.2 Vaginale Anwendung ... 45
4.4.3 Rektale Anwendung: Suppositorien (Zäpfchen) | Salben, Cremes, Gele | Mikroklysmen | Rektalschäume | Makroklysmen (Klistiere, Einläufe) ... 46
4.4.4 Anwendung an Augen, Nase und Ohren ... 48
4.5 Inhalative Anwendung ... 51
4.5.1 Dosieraerosole ... 52
4.5.2 Pulverinhalatoren ... 53
4.5.3 Düsenvernebler (Softinhaler) ... 53
4.5.4 Elektrische Vernebler (Feuchtinhalatoren) ... 53
4.6 Infusionen und Injektionen ... 54
Allgemeine Regeln für Injektionen ... 55
4.6.1 Vorbereiten von Injektionslösungen ... 56
4.6.2 Subkutane Infusion (z. B. Palliativmedizin) ... 57
4.6.3 Subkutane Injektion ... 58
4.6.4 Intramuskuläre Injektion ... 59

5 Nebenwirkungen ... 62
5.1 Von der Neben- zur Hauptwirkung und wieder zurück ... 62
5.2 Nutzen-Risiko-Verhältnis ... 62
5.3 Auch Placebo hat Nebenwirkungen ... 63
5.4 Mechanismen von Nebenwirkungen ... 63
5.5 Nebenwirkungen so gering wie möglich halten ... 63

6 Wechselwirkungen ... 65
6.1 Pharmakokinetische Wechselwirkungen ... 65
6.1.1 Wechselwirkungen bei der Liberation (Freisetzung) ... 65
6.1.2 Wechselwirkungen bei der Resorption: Medikamente und Nahrungsbestandteile | Medikamente untereinander | Einflüsse auf die Resorption über die Haut ... 65
6.1.3 Wechselwirkungen bei der Distribution (Verteilung) ... 66
6.1.4 Wechselwirkungen bei der Metabolisierung (Verstoffwechslung) ... 67
6.1.5 Wechselwirkungen bei der Elimination (Ausscheidung) ... 69
6.2 Pharmakodynamische Wechselwirkungen ... 69
Sonderfall Alkohol ... 70
6.3 Schutz vor gefährlichen Wechselwirkungen ... 70

7 Selbstmedikation ... 72
7.1 Risiken der Selbstmedikation ... 72
7.2 Erfassung von Selbstmedikation ... 72

8 Adhärenz (Einnahmetreue) ... 73
8.1 Wie sich die Adhärenz steigern lässt ... 73
8.2 Hinweise auf mangelnde Adhärenz ... 73

Eigentum Verlag Urban & Fischer

9 Lagerung von Arzneimitteln ... 74
9.1 Haltbarkeitsdatum ... 74
9.2 Temperatur, Licht, Feuchtigkeit ... 74
9.3 Schutz vor Keimen, Aufbrauchfristen ... 75
9.4 Sicherheit ... 75

Spezieller Teil

10 Analgetika/Antirheumatika ... 78
10.1 Pathophysiologie des Schmerzes ... 78
10.1.1 Akuter Schmerz ... 78
10.1.2 Chronischer Schmerz ... 79
10.2 Entzündliche, degenerative und extraartikuläre rheumatische Erkrankungen ... 79
10.3 Grundsätze der Schmerzbehandlung, Stufenschema ... 80
10.4 Nichtopioidanalgetika (nichtsteroidale Antirheumatika, Pyrazole und Paracetamol) ... 81
10.4.1 Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) ... 81
10.4.2 Pyrazole (= Phenazone) ... 83
10.4.3 Paracetamol ... 83
10.5 Opioidanalgetika ... 84
10.6 Koanalgetika ... 86
10.7 Tumorschmerzen (Palliativpatienten) ... 86
10.8 Basistherapie der rheumatoiden Arthritis (RA) ... 87

11 Herz-Kreislauf-Medikamente ... 89
11.1 Mittel bei Hypertonie (Antihypertonika) ... 89
11.1.1 Hypertonie: Definition, Ursachen, Folgen ... 89
11.1.2 Ansatzpunkte für Medikamente zur Blutdrucksenkung: Diuretika | Betablocker | ACE-Hemmer | AT_1-Blocker (Angiotensin-II-Blocker, „Sartane“) | Kalziumantagonisten ... 90
11.1.3 Therapieschema Hypertonie ... 96
Bluthochdruck in der Schwangerschaft ... 97
Hochdruckkrise ... 97
11.2 Mittel bei chronischer Herzinsuffizienz ... 98
11.2.1 Ursachen, Formen und Schweregrade der Herzinsuffizienz ... 98
11.2.2 Ansatzpunkte für Medikamente bei chronischer Herzinsuffizienz: ACE-Hemmer/AT_1-Blocker (Angiotensin-II-Blocker), Betablocker, Aldosteron-antagonisten und Diuretika | Digitalis | I_f-Kanalhemmer (Ivabradin) | ARNI (Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor) ... 98
Täglich auf die Waage ... 99
11.3 Mittel bei koronarer Herzkrankheit (KHK) ... 101
11.3.1 KHK, Angina Pectoris und Herzinfarkt ... 101
11.3.2 Behandlung der stabilen Angina Pectoris: Angina-Pectoris-Anfall | Prophylaxe von Angina-Pectoris-Anfällen, Steigerung der Belastungstoleranz ... 103
11.3.3 Sekundärprävention bei KHK, nach Herzinfarkt und Stent: Sekundärprävention bei KHK ohne Herzinfarkt | Sekundärprävention nach Herzinfarkt | Sekundärprävention nach Einsetzen eines Stents ... 104
11.4 Orale Mittel zur Gerinnungshemmung (Antikoagulanzien) ... 108
11.4.1 Vitamin-K-Antagonisten (VKAs, Cumarine) ... 109
11.4.2 Neue orale Antikoagulanzien (NOAKs) ... 110

Empfehlungen medizin + medien

12 Mittel bei Asthma bronchiale und COPD ... 112

12.1 Atemtests für Diagnostik und Therapieüberwachung ... 112
12.1.1 Spirometrie: VK, FEV_1 und Tiffeneau-Index ... 113
12.1.2 Exazerbation, Peak-Flow, Tagebuch, Ampel, Selbstmanagement ... 114
12.2 Asthma bronchiale ... 115
12.2.1 Nichtmedikamentöse Therapie bei Asthma ... 115
12.2.2 Medikamentöse Therapie bei Asthma: Spezifische Immuntherapie, Schutzimpfungen | Basismedikamente bei Asthma (Controller) | Bedarfsmedikamente bei Asthma (Reliever) ... 115
Asthmaanfall, Exazerbation ... 120
12.3 Chronische obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ... 120
12.3.1 Nichtmedikamentöse Therapie bei COPD ... 121
12.3.2 Medikamentöse Therapie bei COPD: Infektionsprophylaxe | Dauertherapie/ Basistherapie | Medikamente bei Bedarf | Therapie bei akuter Exazerbation ... 121

13 Mittel bei Diabetes mellitus ... 124

13.1 Typ-1- und Typ-2-Diabetes ... 124
13.2 Behandlung bei Typ-2-Diabetes ... 124
13.2.1 Stufenschema ... 125
13.2.2 Nichtinsulinotrope Antidiabetika: Biguanide: Metformin | Gliflozine (SGLT-2-Hemmer): Empagliflozin, Dapagliflozin ... 126
13.2.3 Insulinotrope Antidiabetika: GLP-1-RA (Inkretinmimetika): Liraglutid, Exenatid, Semaglutid, Lixisenatid, Albiglutid und Dulaglutid | Gliptine (DPP-4-Hemmer): Saxagliptin, Sitagliptin, Vildagliptin und Linagliptin | Sulfonylharnstoffe: Glibenclamid, Gliclazid, Gliquidon und Glimepirid ... 127
Diabetes in der Schwangerschaft ... 127
13.3 Behandlung des Diabetes mit Insulin ... 129
13.3.1 Insulinarten ... 129
13.3.2 Formen der Insulintherapie ... 131

14 Psychopharmaka ... 132

14.1 Antidepressiva ... 133
14.1.1 Trizyklische Antidepressiva ... 134
14.1.2 Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) ... 135
14.1.3 Selektive Serotonin/Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI) ... 135
14.1.4 Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (NRI) ... 135
14.1.5 Weitere Antidepressiva ... 135
14.1.6 Lithium ... 136
14.2 Neuroleptika ... 136
14.3 Tranquilizer (= Tranquillanzien, Anxiolytika) ... 138
14.4 Schlafmittel (Hypnotika) ... 139
14.4.1 Benzodiazepine ... 139
14.4.2 Z-Substanzen ... 139
14.4.3 Melatonin ... 140
14.4.3 Schlafmittel aus der Selbstmedikation ... 140
14.5 Psychopharmaka bei älteren Patienten ... 140

Elsevier Urban & Fischer Verlagsgruppe Medizin

15 Mittel bei Demenz (Antidementiva) ... 141
15.1 Acetylcholinesterasehemmer ... 141
15.2 NMDA-Antagonisten ... 142
15.3 Nootropika ... 142

16 Mittel bei Epilepsie im Alter ... 143
16.1 Ursachen, Diagnostik ... 143
16.2 Therapie: Gabapentin | Lamotrigin | Levetiracetam ... 143

17 Mittel bei Parkinsonsyndrom ... 145
17.1 Dopaminerge Medikamente ... 145
17.1.1 Levodopa (+ Benserazid oder Carbidopa) ... 146
17.1.2 COMT-Hemmer ... 146
17.1.3 MAO-B-Hemmer ... 147
17.1.4 Dopaminagonisten ... 147
17.2 NMDA-Antagonist: Amantadin ... 148
17.3 Anticholinergika ... 148
17.4 Budipin ... 148

18 Mittel gegen Magen-Darm-Erkrankungen ... 149
18.1 Verdauungsenzyme ... 149
18.2 Säureblocker/Mittel zur Behandlung von Ulkus und Reflux ... 149
18.2.1 Säureblocker ... 149
18.2.2 Mittel zur Behandlung von Ulkus und Reflux: Protonenpumpenhemmer (PPI) | H_2-Antagonisten | Schleimhautschutz: Misoprostol ... 150
18.3 Laxanzien (Abführmittel) ... 151
18.4 Mittel bei funktionellen Störungen der Darmtätigkeit ... 152
18.5 Mittel gegen Erbrechen (Antiemetika): Antihistaminika | Kalzium-antagonisten | Serotoninantagonisten (Setrone) | Neurokin-1-Antagonisten | Dexamethason | Neuroleptika | Prokinetika ... 153
18.6 Mittel bei chronischen entzündlichen Darmerkrankungen (CED) ... 155
18.6.1 Remissionserhalt bei Colitis ulcerosa ... 156
18.6.2 Remissionserhalt bei Morbus Crohn ... 156

19 Mittel bei Prostatabeschwerden ... 157
19.1 Alpha-1-Rezeptorblocker ... 157
19.2 5-Alpha-Reduktasehemmer ... 158
19.3 Pflanzliche Mittel bei BPS ... 158

20 Mittel bei Stress- und Drang-Harninkontinenz ... 159
20.1 Behandlung bei Stress-Harninkontinenz ... 159
20.2 Behandlung bei Drang-Harninkontinenz ... 159

21 Hormone ... 160
21.1 Glukokortikosteroide ... 160
21.1.1 Therapeutisch eingesetzte Glukokortikosteroide ... 161
21.1.2 Indikationen für Glukokortikosteroide ... 162
21.1.3 Nebenwirkungen von Glukokortikosteroiden ... 162
21.1.4 Kontraindikationen für Glukokortikosteroide ... 162
Grundsätze für die Therapie mit Glukokortikosteroiden ... 163
21.1.5 Stoßtherapie, Ausschleichen ... 163

Elsevier – Urban & Fischer – Medizin – Medien

21.2 Schilddrüsenhormone ... 164
21.2.1 Symptome bei Hypothyreose ... 165
21.2.2 Behandlung der Hypothyreose ... 165

22 Immunsuppressiva ... 166
22.1 Calcineurininhibitoren: Ciclosporin | Tacrolimus | Pimecrolimus ... 166
22.2 TOR-Inhibitoren: Sirolimus | Everolimus ... 168
22.3 Antikörper gegen Tumor-Nekrose-Faktor(TNF)-α: Adalimumab | Certolizumab | Etanercept | Golimumab | Infliximab ... 168
22.4 Zytostatika: Cyclophosphamid | Azathioprin | Methotrexat (MTX) | Mycophenolat | Pirfenidon ... 168
Allgemeine Verhaltensregeln bei immunsuppressiver Therapie ... 170

23 Antibiotika ... 171
23.1 Betalactam-Antibiotika: Penicilline | Cephalosporine | Carbapeneme: Ertapenem, Meropenem, Imipenem + Cilastatin (Dehydropeptidasehemmer) | Monobactame ... 172
23.2 Glykopeptide ... 174
23.3 Aminoglykoside ... 174
23.4 Tetrazykline ... 175
23.5 Makrolide ... 176
23.6 Lincosamide ... 176
23.7 Fluorchinolone (= Gyrasehemmer) ... 177
23.8 Folsäureantagonisten ... 177
23.9 Nitroimidazole ... 178
23.10 Nitrofurane ... 178
23.11 Fosfomycin ... 179
23.12 Weitere Antibiotika ... 179
Antibiotika und Schwangerschaft ... 179

24 Mittel bei Osteoporose ... 180
24.1 Vorbeugung der Osteoporose ... 180
24.2 Behandlung der Osteoporose ... 180
24.2.1 Bisphosphonate ... 180
24.2.2 Andere Stoffe: Raloxifen | Denosumab | Romosozumab | Teriparatid ... 181

25 Infektionsschutz ... 183
25.1 Ziele und Prinzipien des Infektionsschutzes ... 183
25.2 Organisation von Praxisabläufen ... 184
25.3 Schutzausrüstung ... 186
25.4 Tests, Kommunikation mit den Gesundheitsbehörden ... 187
25.5 Monitoring von Risikopatienten am Beispiel COVID-19 ... 187

Anhang

Glossar ... 188
Stichwortverzeichnis ... 192
Internet-Links ... 200

Eigentum des Verlags medizin medien

Vorwort zur 2. Auflage

Liebe VERAH, liebe MFA, liebe Leserinnen und Leser,

eine ausverkaufte 1. Auflage mit über 1000 Exemplaren hat uns darin bestärkt, dass Sie ihre Ärztinnen und Ärzte bei der Arzneimitteltherapie unterstützen möchten und können! Mit unserer 2. Auflage ist es uns erneut gelungen, alles Bedeutsame rund um das Thema Arzneimittel strukturiert und mit praxisrelevanten Themen für Ihre tägliche Arbeit aufzubereiten. Über 13.000 VERAH, die heute die komplexen Aufgaben einer Hausarztpraxis als Casemanagerin, Wundmanagerin oder Palliativassistentin erfüllen, stehen an Ihrer Seite.

Im allgemeinen Teil ist es unserem Autor Dr. med. Ulrich Scharmer gelungen, relevantes Basiswissen der Pharmakokinetik mit Übersichten zu Wirkung und Nebenwirkungen eines Medikamentes und den im Praxisalltag aufkommenden Fragen zum Medikamentenmanagement kompetent zu beantworten. Auch die Themen Adhärenz, Selbstmedikation und der bundeseinheitliche Medikationsplan werden angesprochen. Der spezielle Teil widmet sich den wichtigsten Medikamentengruppen in der Hausarztpraxis und deren Indikationen. Mit der 2. Auflage liegt Ihnen ein didaktisch hervorragend aufgearbeitetes und zielgruppenorientiertes Büchlein vor. Es wird nicht nur für die Versorgungsassistentinnen in der Hausarztpraxis als Lehrbuch und praxisnahes Nachschlagewerk dienen, sondern beantwortet Fragen aus der Praxis für die Praxis.

Parallel zur Entwicklung der Aufgaben steigt der Bedarf an Qualifikationsmöglichkeiten. Das IhF folgt konsequent den Bedarfen und Bedürfnissen der Teammitglieder in den deutschen Hausarztpraxen. Unseren VERAH wünschen wir beim Lesen dieses Buchs viel Freude an praxisnahen Tipps, die ihre Kompetenz stärken und das Arbeiten im Alltag der Hausarztpraxis einfacher gestalten.

Wir danken Prof. Wilhelm Niebling, dem Verlag, dem VERAH-Team der Geschäftsstelle und unseren Vorstandskollegen für die nachhaltige Unterstützung dieses Projekts.

Dieses Buch ist – wie unsere VERAH – unverzichtbarer Bestandteil jeder Hausarztpraxis.

Anke Richter-Scheer Dr. med. Hans-Michael Mühlenfeld

Eigentum des Verlages Deutscher Ärzte

Wissenschaftliche Beratung

Seit Jahren setzt sich der Vorstand des Instituts für hausärztliche Fortbildung im Deutschen Hausärzteverband e.V. (IhF) für die Ausbildung, Weiterentwicklung und Etablierung der VERAH® ein. Neben vielfältigen Fortbildungsangeboten und Produkten für die VERAH® ist dieses Buch, das mit Unterstützung des IhF-Vorstands entstand, ein weiterer Meilenstein dieser positiven Entwicklung.

Wir danken Prof. Dr. med. Wilhelm Niebling für die wissenschaftliche Leitung.

Dr. med. Hans-Michael Mühlenfeld,
Bremen,
Vorsitzender des Vorstands

Dr. med. Ernst Engelmayr,
München/Herrsching,
2. Stellvertretender Vorsitzender des Vorstands

Dr. med. Jürgen Herbers,
Pleidelsheim,
Beisitzer im Vorstand

Prof. Dr. med. Wilhelm Niebling,
ehemaliger Leiter des Lehrbereichs Allgemeinmedizin Universitätsklinikum Freiburg und Mitglied des Vorstands der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Anke Richter-Scheer,
Bad Oeynhausen,
1. Stellvertretende Vorsitzende des Vorstands

Dr. med. Joachim Fessler,
Flörsheim/Main,
Beisitzer im Vorstand

Ruben Bernau,
Hambergen,
Beisitzer im Vorstand

Eigentum des Verlags Medizin + Medien

Zu diesem Buch

Arzneimittelkunde für VERAH® wendet sich an VERAH® und medizinische Fachangestellte, die sich zur Versorgungsassistentin in der Hausarztpraxis spezialisieren wollen. Das Buch besteht aus zwei Teilen, einem allgemeinen und einem speziellen. Es liegt nun in der 2. (aktualisierten und erweiterten) Auflage vor.

Der allgemeine Teil hat u. a. das Grundwissen über Pharmakologie zum Inhalt. Begriffe wie Anflutungsgeschwindigkeit, Eliminationshalbwertszeit, Dosis-Wirkungs-Beziehung oder Cytochrom-P-450 (CYP) mögen vielen sperrig und schwer verständlich erscheinen. Sie werden hier in nachvollziehbaren Schritten erklärt, weil sie die Voraussetzungen sind, um die Wirkweise von Medikamenten und die Mechanismen, über die es zu Wechselwirkungen kommen kann, zu verstehen.

Im allgemeinen Teil geht es auch um den bundeseinheitlichen Medikationsplan, die praktische Anwendung der verschiedenen Zubereitungsformen von Arzneimitteln, um die Einnahmetreue der Patienten, die Selbstmedikation und schließlich um die korrekte Lagerung von Medikamenten.

Der spezielle Teil gliedert sich in 16 Kapitel. Er umfasst die wichtigsten Erkrankungen bzw. Anwendungsgebiete für Medikamente in der hausärztlichen Versorgung. Jedes Kapitel beginnt mit einer Erklärung der zugrunde liegenden Erkrankungsmechanismen und der Ansatzpunkte für Medikamente, die sich daraus ableiten. Es folgt die Beschreibung der Wirkstoffe, die zur Behandlung einer bestimmten Erkrankung verfügbar sind. Die für die Praxis wichtigen Anwendungshinweise zu Dosierung, Nebenwirkungen, Kontraindikationen und Besonderheiten (z.B. eine Beeinträchtigung der Teilnahme am Straßenverkehr) sind besonders gekennzeichnet und daher beim Nachschlagen schnell auffindbar.

Im Text gibt es zahlreiche Querverweise auf Passagen in anderen Kapiteln des Buchs. Gekennzeichnet sind sie mit einen Pfeil nach rechts (→), gefolgt von der Nummer des Kapitels und der Seitenangabe. Mit einem Pfeil nach links (←) sind alle Begriffe markiert, die in dem Glossar am Ende des Buchs (ab Seite 188) erläutert werden.

Alle Angaben zu Arzneistoffen wurden im Zeitraum September bis Dezember 2020 u. a. anhand der Informationen recherchiert, die von den Seiten www.roteliste.de und www.fachinfo.de abrufbar sind. Im Text genannte Dosierungen können nur Anhaltspunkte sein und ersetzen nie die ärztliche Verordnung im Einzelfall!

Anregungen an den Verlag für künftige Auflagen des Buchs sowie Hinweise auf Fehler, die trotz gründlicher Kontrolle unentdeckt blieben, sind jederzeit willkommen.

München, im Dezember 2020, Ulrich Scharmer

Eigentum des Verlages – nicht zur Weitergabe bestimmt

Eigentum des Verlags medizin + medien

Allgemeiner Teil

1 Der Begriff „Arzneimittel“ 14

2 Allgemeine Pharmakologie 22

3 Bundeseinheitlicher Medikationsplan (BMP) 37

4 Anwendung von Arzneimitteln 41

5 Nebenwirkungen 62

6 Wechselwirkungen 65

7 Selbstmedikation 72

8 Adhärenz (Einnahmetreue) 73

9 Lagerung von Arzneimitteln 74

Eigentum des Verlags medizin + medien

1 Der Begriff „Arzneimittel“

Gemäß dem „Gemeinschaftskodex für Humanarzneimittel“ der Europäischen Union sind *Arzneimittel* Stoffe, die zur Vorbeugung, Linderung, Heilung oder Erkennung von Erkrankungen dienen.

Gleichbedeutend mit dem Wort *Arzneimittel* werden die Begriffe *Medikament* und *Pharmakon* (Mehrzahl: Pharmaka) verwendet. Von dem griechischen Wort Pharmakon leitet sich auch der Begriff *Pharmakologie* ab: die Lehre von den Arzneimitteln.

Es gibt verschiedene Gesichtspunkte, nach denen sich Arzneimittel in Gruppen einteilen lassen.

1.1 Evidenzbasierte Medizin (EbM) ↔ nicht wissenschaftlich belegte Methoden

Medizinische Versorgung, die sich auf die besten zur Verfügung stehenden Daten stützt, wird als *evidenzbasierte Medizin* bezeichnet. Das „Deutsche Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V.“ beschreibt Evidenz als „Informationen aus wissenschaftlichen Studien und systematisch zusammengetragenen klinischen Erfahrungen“. Die EbM steht damit im Gegensatz zu Behandlungsmethoden, für die es keine ausreichende Evidenz gibt. Diese werden oft unter dem Begriff „Komplementärmedizin“ zusammengefasst. Gegenstand dieses Buchs sind nur Medikamente aus der evidenzbasierten Medizin.

1.2 Pflanzlichen/tierischen Ursprungs ↔ halbsynthetisch/synthetisch ↔ biotechnologisch

Oft werden pflanzliche Arzneimittel (*Phytopharmaka* ←) fälschlicherweise mit homöopathischen Präparaten gleichgesetzt. Dass ein Wirkstoff aus einer Pflanze stammt, sagt aber nichts über das Prinzip aus, dem seine Anwendung folgt. Ein Beispiel dafür sind standardisierte Extrakte aus Johanniskraut, die im Sinne der evidenzbasierten Medizin (→ 1.1) gegen leichte und mittelschwere depressive Episoden angewendet werden.

Der größte Teil der zurzeit gebräuchlichen Medikamente wird synthetisch hergestellt. Die Wirkung, z. B. die Bindung an einen *Rezeptor* (→ 2.2, Seite 33), wird meistens nur von einem bestimmten Teil des Moleküls vermittelt. Die anderen Teile bestimmen z. B. die Löslichkeit in Wasser oder Fett, den Ausscheidungsweg und die Verweildauer im Körper (→ 2.1, Seite 22).

Viele in der modernen Medizin eingesetzte Medikamente haben als Grundlage einen aus Pflanzen oder Tieren gewonnen Wirkstoff, der chemisch verändert wurde und heute meistens komplett synthetisch hergestellt wird:

– Bekanntes Beispiel für einen Wirkstoff mit pflanzlichem Ursprung ist *Acetylsalicylsäure* (ASS, „Aspirin“, → 10.4.1, Seite 81). Salicylsäure wird seit Jahrhunderten aus

Abbildung 1.2.1: Brasilianische Jararaca-Lanzenotter, deren Gift beim Menschen ein wichtiges Enzym („ACE“) hemmt.

Weidenrinde gewonnen. Sie lindert Schmerzen und Fieber. Ende des 19. Jahrhunderts gelang es, die Wirksamkeit und Verträglichkeit durch chemische Veränderung des Moleküls zur Acetylsalicylsäure erheblich zu steigern.

– *ACE-Hemmer* (→ 11.1.2.3, Seite 93) haben als Vorbild das Gift einer brasilianischen Schlange (Abb. 1.2.1). Dieser Wirkstoff hemmt u. a. das körpereigene Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE, → 11.1.2.3, Seite 93). Die Namen aller ACE-Hemmer enden auf die Silbe „pril“.

Daneben gibt es Arzneimittel, die direkt aus tierischen Organen stammen, beispielsweise Verdauungsenzyme. Insulin wurde lange Zeit aus der Bauchspeicheldrüse von Schwein oder Rind gewonnen, bevor menschliches Insulin, das mithilfe der Biotechnologie hergestellt wird, verfügbar wurde. Heute wird bei uns ausschließlich Humaninsulin aus biotechnologischer Produktion verwendet.

Biologika

Die Zahl von Hormonen, Enzymen, Wachstumsfaktoren, Gerinnungsfaktoren, Antikörpern, Impfstoffen usw. aus biotechnologischer Produktion wächst schnell. Diese Arzneimittel werden mithilfe von genetisch veränderten Organismen hergestellt und als *Biologika* zusammengefasst. Gebräuchlich sind auch die Bezeichnungen *Biopharmazeutika* und *Biologicals*. Das Prinzip der Herstellung besteht darin, dass man die Erbinformation (DNA/RNA), die z. B. in den Inselzellen der menschlichen Bauchspeicheldrüse die Synthese von Insulin steuert, auf geeignete Wirtszellen überträgt. Die Wirtszellen (Mikroorganismen oder Zellkulturen) stellen dann nach diesem Bauplan menschliches Insulin her.

Eine wichtige Gruppe innerhalb der Biologika sind *monoklonale Antikörper*. Monoklonal bedeutet, dass sie auf einen einzigen B-Lymphozyten zurückgehen und daher hochspezifisch gegen eine einzige antigene Struktur („Epitop“) gerichtet sind. Nach diesem Prinzip gibt es bereits mehrere Dutzend monoklonale Antikörper, die zum Teil noch in klinischer Erprobung sind. Einige richten sich gegen Tumorantigene (z. B. das Brustkrebsantigen HER2/neu) und werden in der Diagnostik und Therapie bestimmter Tumoren eingesetzt.

Mehrere bereits zugelassene monoklonale Antikörper zielen auf den Tumor-Nekrose-Faktor-α (TNF-α; → 22.3, Seite 168). Dieser Signalstoff ist an zahlreichen Entzündungen beteiligt. Wird er durch Antikörper ausgeschaltet, lassen sich Entzündungen stark zurückdrängen, z. B. bei rheumatoider Arthritis, Morbus Bechterew, Psoriasis, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Die Namen dieser Antikörper enden auf - ximab oder -umab.

Eigentum des Verlags Westermann Medien

1.3 Zugang/Verkauf (Verkaufsabgrenzung)

Freiverkäufliche (←) Arzneimittel, z. B. Vitamine oder einfache Mittel zur Wundbehandlung, unterliegen keinerlei Regeln für den Verkauf. Sie dürfen z. B. auch in Drogeriemärkten angeboten werden.

Apothekenpflichtige (←) Medikamente sind zwar (z. T. in begrenzter Menge und niedriger Dosierung) ohne Rezept erhältlich, dürfen aber nur in Apotheken abgegeben werden, z. B. Schmerzmittel wie Ibuprofen oder Paracetamol.

Rezeptpflichtige (←) Arzneimittel erfordern ein ärztliches Rezept. Stärkste Schmerzmittel auf Opioidbasis müssen auf einem *Betäubungsmittel(BtM)-Rezept* (←) verordnet werden. Die strengen Regeln dafür sind in der *Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung* (BtMVV, ←) niedergelegt.

1.4 Originalpräparat ↔ Generikum, Bioidentical, Biosimilar

Ein neu entwickelter Wirkstoff genießt befristeten Patentschutz und wird in dieser Zeit als *Originalpräparat* (←) bezeichnet. Nach Ablauf des Patentschutzes wird der Wirkstoff zum *Generikum* (←, allgemein verfügbares Medikament, Mehrzahl: Generika). Er ist dann meistens zu einem deutlich niedrigeren Preis erhältlich.

Für Generika gibt es Qualitätsauflagen, nach denen die *Bioäquivalenz* (←) geprüft wird. Bioäquivalenz (biologische Gleichwertigkeit) bedeutet nicht nur, dass der Wirkstoff exakt mit dem Original übereinstimmt, sondern auch, dass die jeweilige Zubereitungsform, z. B. eine Tablette, in bestimmten Toleranzen die gleichen Freisetzungseigenschaften hat wie das Original (→ 2.1, Seite 22).

Obwohl Generika nur in den Verkehr gebracht werden dürfen, wenn die Bioäquivalenz nachgewiesen ist, gibt es glaubhafte Berichte über unterschiedliche Wirksamkeit, z. B. was die Zeit bis zum Einsetzen einer vom Patienten wahrgenommenen Wirkung betrifft. Der *Gemeinsame Bundesausschuss* (G-BA) hat dies berücksichtigt und eine Liste von Arzneimitteln erstellt, die von der Substitution („Aut idem“) ausgeschlossen sind. Darunter sind z. B. Schilddrüsenhormone. Auch wenn auf dem Rezept kein Kreuz bei „Aut idem“ gesetzt ist, wird so ein Medikament bei der Abgabe in der Apotheke nicht gegen ein günstigeres ausgetauscht.

Bei biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln (→ 1.2, Seite 14) unterscheidet man nach Ablauf der Patentlaufzeit zwischen *Bioidenticals* und *Biosimilars*. Erstere stimmen in Herstellungsprozess und Struktur mit dem Original überein *(identisch)*, Letztere werden nach einem abweichenden Prozess hergestellt und weisen daher nur *Ähnlichkeiten* auf (similar = ähnlich). Sie besitzen eine strukturell hohe Ähnlichkeit mit einem bereits in der EU zugelassenen Referenzarzneimittel und üben eine identische pharmakologische Wirkung im menschlichen Körper aus.

Industriell hergestellte Arzneimittel haben im Allgemeinen einen Handelsnamen (meistens geschützt und mit dem Warenzeichensymbol ® oder ™ versehen) und einen Substanznamen. Der Substanzname ist nicht geschützt, also frei verwendbar. Er wird

daher als *Freiname* bezeichnet. International gebräuchlich ist dafür die Abkürzung INN (←, International Nonproprietary Name).

1.5 Fertigarzneimittel ↔ Rezepturarzneimittel

Heute werden nur noch wenige Arzneimittel nach ärztlicher Rezeptur in der Apotheke angefertigt, z. B. manche Cremes und Salben. Die meisten Präparate sind industriell produzierte Fertigarzneimittel.

1.6 Darreichungsform

Die Applikations*form* (Darreichungsform) wird hauptsächlich davon bestimmt, welcher Applikationsweg (→ 1.7, Seite 18) für ein Arzneimittel vorgesehen ist.

Zu den **festen Arzneiformen** gehören:
- **Tabletten:** gepresstes Pulver; für orale und vaginale Anwendung.
- **Kapseln:** harte oder weiche Hülle aus Gelatine um eine feste oder flüssige Wirksubstanz; zum Schlucken, Zerbeißen oder für vaginale Anwendung.
- **Dragees:** Tabletten mit Zuckerüberzug und ggf. zusätzlichem Überzug zum Schutz vor der Magensäure; für orale Anwendung.
- **Filmtabletten:** Tabletten mit Überzug (z. B. magensaftresistent, Schutz vor unangenehmem Geschmack); für orale Anwendung.
- **Granulat:** grob zerkleinerte Teilchen eines festen Wirkstoffs; für orale Anwendung zusammen mit Flüssigkeit.
- **Puder/Pulver:** feine Teilchen eines festen Wirkstoffs; zur Anwendung auf der Haut oder zum Schlucken mit Flüssigkeit.

Halbfeste Darreichungsformen sind:
- **Bukkaltabletten:** halbfeste Tabletten zum Aufbringen auf die Wangenschleimhaut; vor allem in der rasch wirksamen Behandlung von Durchbruchschmerzen bei Tumorpatienten verwendet.
- **Suppositorien (Zäpfchen):** fester Wirkstoff, meist in Fettgrundlage; für die Anwendung im Dickdarm, in der Scheide oder (selten) Gebärmutter.
- **Paste:** nicht mehr fließfähiges, mehr oder weniger gut streichbares Gemisch mit hohem Pulveranteil in einer Salbe, z. B. Zinksalbe; zur Anwendung auf der Haut.
- **Salbe:** streichfähige, wasserfreie Zubereitungsform, meist in einer Fettgrundlage; zur Anwendung auf der Haut, in der Scheide oder im After/Dickdarm.
- **Creme:** streichfähige, wasserhaltige Zubereitungsform mit geringem Fettgehalt; zur Anwendung auf der Haut, in der Scheide oder im After/Dickdarm.
- **Gel:** Flüssigkeit, die durch Zusatz von Quellmitteln und Gelbildnern verdickt ist; zur Anwendung auf der Haut oder zum Schlucken.

Flüssige Arzneiformen umfassen:
- **Lösung:** Arzneistoffe sind vollständig gelöst; zum Aufbringen auf die Haut, zum Schlucken oder zur Injektion/Infusion.

Eigentum des Verlags Urban & Fischer Elsevier medizin

Abbildung 1.6.1: Anwendung eines Dosieraerosols.

- **Suspension:** Aufschwemmung nicht löslicher fester Arzneistoffe in einer Flüssigkeit; zum Schlucken, zum Aufbringen auf die Haut oder zur lokalen Injektion.
- **Emulsion:** Ein flüssiger Arzneistoff ist in einer Flüssigkeit, in der er sich nicht lösen kann, fein verteilt, ohne dass eine Entmischung sichtbar ist (Beispiel Milch: Hier sind wasserunlösliche Fette fein in Wasser verteilt); für die Anwendung auf der Haut, zum Schlucken sowie zur Injektion.
- **Tinktur:** alkoholischer Auszug aus Pflanzen (selten: tierische Grundstoffe); zur Anwendung auf der Haut oder zum Schlucken.
- **Schaum:** flüssiger Arzneistoff zusammen mit Treibgas in einer Druckdose; zum Einbringen von Wirkstoffen in den Mastdarm (Rektalschäume).
- **Mikro- und Makroklysmen: Mikroklysmem** (auch als Miniklysmen oder Rektiolen bezeichnet) sind Einmaltuben mit wenigen Millilitern einer wässrigen oder öligen Arzneimittellösung. **Makroklysmen** (Einläufe) werden ebenfalls in den Mastdarm eingebracht und haben ein Volumen von bis zu etwa 200 ml.

Weitere Applikationsformen:
- Transdermale therapeutische Systeme (TTS): Pflaster zum Aufkleben auf die Haut. Sie geben Wirkstoffe über unterschiedlich lange Zeiträume gleichmäßig ab, sodass diese über die Haut aufgenommen werden und im ganzen Körper (systemisch ←) wirken können.
- Implantat: Depotform eines Arzneimittels, das in einem dünnen Polymerstäbchen enthalten ist und sich im Körper langsam abbaut. Es wird mit einem Injektor unter die Haut (subkutan) injiziert und gibt den Wirkstoff über Wochen bis Monate gleichmäßig ab.
- Inhalativ: Dosieraerosole (Abb. 1.6.1), Pulverinhalationssysteme. Zum Einbringen von Wirkstoffen auf die Bronchialschleimhaut und die Oberfläche der Lungenbläschen. Die Wirkung kann lokal (z. B. Asthma) oder systemisch (im ganzen Körper) erfolgen.

1.7 Applikationsart (-weg)

Applikationsart beschreibt den Weg, auf dem ein Arzneistoff in den Körper gebracht („appliziert“) wird. Geschieht das über den Magen-Darm-Trakt, z. B. durch Schlucken einer Tablette, wird die Anwendungsart als *enteral* bezeichnet („über den Darm“).

Alle anderen Anwendungsarten umgehen den Darm. Sie können unter dem Begriff *parenteral* (←, „am Darm vorbei") zusammengefasst werden. Es hat sich jedoch durchgesetzt (z. B. im Europäischen Arzneibuch), als parenteral nur die Injektion, Infusion oder Implantation eines Wirkstoffs in den Körper zu bezeichnen (→ 2.1.2, Seite 23). Alle anderen Zugangswege, die nicht über den Darm führen, werden eigenständig benannt, z. B die Anwendung über die Haut (Tabelle 1.7.1).

Tabelle 1.7.1: Applikationsarten für Arzneimittel

	BEZEICHNUNG	BESCHREIBUNG	ABKÜRZUNG/BEMERKUNG
Enteral	Oral (per os, peroral)	Über den Mund	p. o.
	Rektal	Über den Mastdarm	Suppositorien (Zäpfchen), Mikroklysmen
Parenteral im Sinne des Europäischen Arzneibuchs	Intraarteriell	In eine Arterie	i. a.
	Intravenös	In eine Vene	i. v.
	Intramuskulär	In einen Muskel	i. m.
	Subkutan	Unter die Haut	s. c.
	Intrakutan	In die Haut	i. c.
	Intraartikulär	In das Gelenk	z. B. Kortikoide bei Arthrose
	Intrakardial	In das Herz	Notfallbehandlung
	Intraossär	In den Knochen	Z. B. Infusion bei Kleinstkindern
	Bukkal	Über die Wangenschleimhaut	schnell wirksam, z. B. Schmerzmittel
	Sublingual	Unter die Zunge	s. l. / schnell wirksam, z. B. Nitrozerbeißkapseln, Nitrospray, Schmerzmittel
	Nasal (intranasal)	Über die Nasenschleimhaut	Z. B. abschwellende Nasentropfen, schnell wirkende Schmerzmittel, schnell wirkende Antiepileptika
	Konjunktival	Über die Augenbindehaut	Z. B. Mittel zum Eng-/Weitstellen der Pupille
	Vaginal	Über die Scheide	Hormone, lokale Behandlung
	Kutan	Auf der Haut	Wirkung an der Stelle der Applikation: lokal (topisch)
	Transdermal	Durch die Haut	TTS (Transdermale therapeutische Systeme), Wirkung im ganzen Körper (systemisch)
	Inhalativ (per inhalationem)	Über die Lungen	p. i., Wirkung sowohl lokal in der Lunge als auch systemisch im ganzen Körper

Eigentum des Verlags medizin medien

1.8 Geschwindigkeit der Wirkstofffreigabe/-aufnahme

Die Spannweite der Geschwindigkeit, mit der Wirkstoffe freigesetzt und aufgenommen werden können, ist sehr groß. Sie reicht von der innerhalb weniger Sekunden einsetzenden Wirkung einer intravenösen Injektion für die Narkoseeinleitung bis zur mehrere Monate anhaltenden Wirkstoffabgabe aus einem implantierten Depot, z. B. aus der 3-Monats-Spritze zur Empfängnisverhütung.

Für die folgende Übersicht werden Medikamente in 3 Gruppen eingeteilt:

1. sehr schnell (Sekunden bis wenige Minuten) freigesetzte und aufgenommene,
2. sehr langsam (über mehrere Tage bis zu mehreren Wochen/Monaten) freigesetzte und aufgenommene,
3. alle dazwischenliegenden Medikamente.

1. Eine intravenöse Injektion wirkt am schnellsten. Sie kann aber nur von einem Arzt/einer Ärztin verabreicht werden. Für Situationen, in denen geschulte Patienten sich selbst ein sehr schnell wirksames Medikament verabreichen können sollen, wurden daher spezielle Zubereitungen entwickelt.
   Beispiele:
   - die sublinguale (über die Schleimhaut unter der Zunge), bukkale (über die Wangenschleimhaut) oder intranasale (über die Nasenschleimhaut) Aufnahme von Wirkstoffen, z. B. eines Opioids (→ 10.5, Seite 84) bei Durchbruchschmerzen (→ 10.7, Seite 86);
   - die intramuskuläre Selbstinjektion von Adrenalin (Adrenalin-Pen) durch Menschen mit lebensgefährlichen Allergien, z. B. nach einem Bienenstich.
2. Wenn eine sichere und dauerhafte Versorgung mit einem Wirkstoff über mehrere Tage, Wochen oder Monate gewährleistet sein muss, werden Depotinjektionen verabreicht oder transdermale therapeutische Systeme (TTS) auf die Haut geklebt.
   Beispiele:
   - 1 bis 4 Wochen wirksame intramuskuläre Depotneuroleptika für Patienten mit Schizophrenie (Kapitel 14.2, Seite 136);

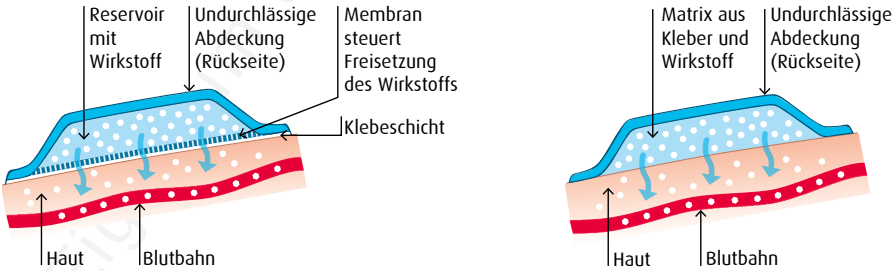


Abbildung 1.8.1: Schematische Darstellung der Freisetzung und Resorption eines Wirkstoffs aus einem transdermalen therapeutischen System (TTS); links ein Reservoir-, rechts ein Matrixpflaster.

– TTS (Abb. 1.8.1) zur Basistherapie von Tumorschmerzen, das ein stark wirksames Opioid gleichmäßig über mehrere Tage abgibt;
– über mehrere Monate wirksame Gestagenspritze als Implantat zur sicheren Empfängnisverhütung.

3 Hierzu gehören alle gängigen Zubereitungsformen von Tabletten, Dragees oder Kapseln. Je nach Zubereitungsform (Galenik ←) werden Wirkstoffe innerhalb kurzer Zeit (z. B. 15 Minuten) oder langsam über mehrere Stunden (z. B. 12 Stunden) freigesetzt. Tabletten, die den Wirkstoff langsam freisetzen, werden als Retard-, gelegentlich auch als Oblongtabletten bezeichnet. Retardiert bedeutet „verlangsamt".
Beispiele:
– Retardtabletten mit dem Schmerzmittel Ibuprofen ermöglichen Einnahmeabstände von 8 bis 12 Stunden (= 2- bis 3-mal täglich) statt alle 4 Stunden (nicht retardiert);
– Retardtabletten eines Wirkstoffs zur Vorbeugung epileptischer Anfälle, die bei 1- oder 2-mal täglicher Einnahme gleichmäßige Plasmaspiegel ermöglichen.

1.9 Zahl der Wirkstoffe

Enthält ein Präparat nur *einen* Wirkstoff, ist es ein *Monopräparat*, enthält es *zwei* oder *mehr* Wirkstoffe, spricht man von einem *Kombinationspräparat* (Kombipräparat). Kombinationspräparate werden auch als *fixe* Kombinationen bezeichnet, weil das Verhältnis der einzelnen Wirkstoffe zueinander fest vorgegeben ist. Sie können sinnvoll sein, wenn es darum geht, die Zahl der zu schluckenden Tabletten gering zu halten und so die *Adhärenz* (←, Einnahmetreue, → 8, Seite 73) der Patienten zu verbessern. Voraussetzung für eine sinnvolle Fixkombination ist, dass alle Wirkstoffe ähnliche pharmakinetische Eigenschaften haben (→ 2.1, ab Seite 22).

DAS WICHTIGSTE FÜR DIE PRAXIS

- Die evidenzbasierte Medizin (EbM) stützt sich auf wissenschaftliche Studien und systematisch zusammengetragene klinische Erfahrung.
- Biologika (Biologicals) werden biotechnologisch hergestellt.
- Arzneimittel können auf verschiedenen Wegen zugeführt werden:
  - enteral (über den Magen-Darm-Trakt),
  - parenteral (Injektion, Infusion, Implantation),
  - über die Haut (lokal oder als transdermales therapeutisches System im ganzen Körper wirksam),
  - über die Schleimhäute von Mund (bukkal, sublingual), Nase (intranasal) und Scheide (vaginal),
  - über die Augenbindehaut (konjunktival),
  - über die Bronchialschleimhaut oder die Lungen (inhalativ).
- Medikamente lassen sich u. a. danach einteilen, wie schnell sie aufgenommen werden.

Eigentum Verlag Urban & Fischer/Elsevier GmbH

2 Allgemeine Pharmakologie

Die allgemeine Pharmakologie besteht aus den zwei Hauptgebieten *Pharmakokinetik* (←) und *Pharmakodynamik* (←).

Pharmakokinetik (→ 2.1) beschreibt den *Weg*, den ein Arzneimittel von der Verabreichung bis zur Ausscheidung aus dem Körper nimmt.

Pharmakodynamik (→ 2.2, ab Seite 33) bezeichnet die Gesamtheit der *Wirkungen* eines Arzneimittels im Körper.

2.1 Pharmakokinetik

Arzneistoffe werden für die Verabreichung fast immer in ein Trägermedium eingebunden. Beispiele sind Tabletten, Dragees, Kapseln, Zäpfchen, Säfte, Cremes, Wirkstoffpflaster und Injektionslösungen.

Der Weg eines Arzneimittels durch den Körper lässt sich in folgende Schritte einteilen: *Freisetzung* (**L**iberation) des Wirkstoffs aus dem Trägermedium, *Aufnahme* (Resorption, im Englischen oft: **A**bsorption), *Verteilung* im Körper (**D**istribution), *Verstoffwechslung* (**M**etabolismus) und *Ausscheidung* (**E**xkretion). Die Anfangsbuchstaben dieser 5 Schritte werden zu der Abkürzung „**LADME**“ zusammengefasst.

2.1.1 Freisetzung (Liberation)

Bevor ein Wirkstoff aus einer geschluckten Tablette im Darm aufgenommen werden kann (→ 2.1.2.1, Seite 23), muss die Tablette zerfallen und ihren Inhalt freigeben. Wie schnell und an welcher Stelle im Verdauungstrakt dies geschieht, wird von der *Zubereitungsform* (Galenik ←) bestimmt.

Eine einfache Tablette löst sich im Magen auf und gibt ihren Inhalt schnell frei. Da manche Arzneistoffe vom sauren Magensaft zerstört werden, dürfen sie erst im alkalischen Dünndarm freigesetzt werden. So ein Wirkstoff muss durch einen magensaftresistenten Überzug geschützt werden (z. B. Dragee, Filmtablette).

Eine weitere wichtige Art der Tablettenzubereitung sind *Retardformen* (retardiert = verlangsamt). Aus ihnen wird der Wirkstoff über einen längeren Zeitraum (z. B. 12 Stunden) gleichmäßig freigesetzt. Manchmal wird diese Galenik auch als Oblongtablette bezeichnet. Retardformen werden oft für Arzneimittel genutzt, die rasch resorbiert (→ 2.1.2.1, Seite 23) und/oder schnell abgebaut und ausgeschieden werden. Die Retardierung sorgt für gleichmäßigere Wirkstoffspiegel und erlaubt längere Einnahmeabstände (z. B. 2-mal täglich statt alle 4 Stunden).

Auch für Injektionslösungen kann der Verlauf der Freisetzung von Bedeutung sein. Mit öligen Lösungen, die streng intramuskulär injiziert werden müssen, kann ein Depot angelegt werden, aus dem der Wirkstoff über Tage oder gar Wochen abgegeben wird.

Eigentum des Verlags – Lizenz + model

2.1.2 Aufnahme (Resorption ←)

Wie in Kapitel 1.7 (Seite 18) erklärt, kann ein Arzneimittel auf verschiedenen Wegen in den Körper gelangen. Einer davon ist die Injektion. Dazu wird mit einer Kanüle eine Miniverletzung der Haut gesetzt und der Wirkstoff injiziert.

Auf allen anderen Wegen – z. B. nach Einnahme einer Tablette, Aufkleben eines Medikamentenpflasters auf die Haut oder Zerbeißen einer Kapsel – muss der Wirkstoff erst die *unverletzten* Außengrenzen des Körpers überwinden. Gemeint sind damit je nach Anwendungsart die Haut, die Schleimhäute von Auge, Nase, Mund, Magen-Darm-Trakt und Scheide sowie die Oberfläche der Bronchien und der Lungenbläschen. Die Aufnahme eines Wirkstoffs über diese Barrieren wird als Resorption („Aufsaugen") bezeichnet (im Englischen häufig auch als Absorption).

Wie ein Medikament resorbiert wird, lässt sich im Wesentlichen mit zwei Angaben charakterisieren:

1. Wie viel Prozent des verabreichten Wirkstoffs gelangen in den Körper (*Resorptionsquote* ←)?
2. Wie schnell tritt die Substanz in den Körper über? Man spricht hier auch von der *Anflutungsgeschwindigkeit* (←).

2.1.2.1 Resorption nach oraler Anwendung

Wenn man eine Tablette geschluckt hat, löst sie sich je nach Galenik im Magen, im Zwölffingerdarm oder auch erst später auf. Mit der Auflösung beginnt die Freisetzung (→ 2.1.1) des Wirkstoffs. Gleichzeitig setzt die *Resorption* ein, durch die ein Wirkstoff in die Blutbahn gelangt.

Sobald der Blutspiegel die *minimale Wirkkonzentration* (gepunktete Linie in Abb. 2.1.2.1.1) überstiegen hat, setzt die Wirkung ein. Manche Medikamente fluten schnell an, d. h. sie erreichen schon wenige Minuten nach Einnahme als Tablette wirksame Blutspiegel. Es gibt aber auch Mittel, die erst nach Stunden zu wirken beginnen.

Die *Wirkungsdauer* entspricht der Zeitspanne, in der die minimale Wirkkonzentration überschritten wird. Die höchste Konzentration, die ein Medikament nach der Einnahme erreicht, ist die Maximalkonzentration (C_{max}, ←). Die Zeitspanne, die bis zum Erreichen der höchsten Konzentration vergeht, wird als T_{max} (←) bezeichnet. Sie beträgt z. B. für eine normale Tablette des Schmerzmittels Ibuprofen 1 bis 2 Stunden.

Rascher als aus einer normalen Tablette gelangt ein Wirkstoff nach subkutaner, intramuskulärer und – am schnellsten – nach intravenöser Injektion in die Blutbahn. Den Vergleich mit der Aufnahme als Tablette zeigt Abbildung 2.1.2.1.2.

Wie schnell ein Arzneimittel nach der Freisetzung aus einer Tablette im Darm resorbiert wird, hängt von mehreren Faktoren ab:

- Eigenschaften des Wirkstoffs.
- Gleichzeitig im Darm anwesende Nahrungsbestandteile:
  Alkohol kann die Aufnahme mancher Wirkstoffe beschleunigen. Nahrung kann je nach Wirkstoff sowohl die aufgenommene Menge als auch die Geschwindigkeit der Resorption erhöhen oder auch verringern. Aus diesen Gründen müssen die

Eigentum des Verlags Hanser Medizin München

Einnahmehinweise immer beachtet werden, z. B. Einnahme vor, zu oder nach einer Mahlzeit oder keine Einnahme zusammen mit Alkohol.

– Gegenwart von Kalzium, Magnesium und Eisen:
  Manche Arzneimittel (insbesondere Antibiotika aus der Gruppe der Tetrazykline, (→ 23.4, Seite 175) bilden in Gegenwart von Kalzium (z. B. Milch, Käse) sowie Magnesium oder Eisen (z. B. aus anderen Medikamenten oder Nahrungsergänzungsmitteln) schwer lösliche Komplexe und werden nicht resorbiert. In diesen Fällen muss ein Mindestabstand eingehalten werden (z. B. 2 Stunden).
– Patientenbezogene Faktoren:
  Im Alter werden manche Arzneimittel schlechter aufgenommen. Auch Medikamente/Erkrankungen, die mit einer beschleunigten Magen-Darm-Passage einhergehen, können die Aufnahme von Arzneistoffen mindern. Bekanntes Beispiel: Ungenügende Resorption der „Minipille" bei Durchfall mit der Folge von „Pillenversagen".

First pass, First-pass-Effekt

Das gesamte venöse Blut aus dem Magen-Darm-Trakt (mit Ausnahme der Speiseröhre und des Enddarms) sammelt sich in der Pfortader. Das Pfortaderblut durchströmt die Leber und mündet danach in die untere Hohlvene.

Die biologische Bedeutung des Pfortaderkreislaufs liegt darin, dass alles, was im Magen-Darm-Trakt aufgenommen wird, zuerst die Leber passiert. Dieser *First pass* (erste Passage) dient dazu, dass mit der Nahrung aufgenommene schädliche Verbindungen von der Leber entgiftet werden können, bevor sie in den großen Kreislauf gelangen können.

Im Fall von Arzneimitteln, die im Magen-Darm-Trakt resorbiert werden, kann die erste Leberpassage zur Folge haben, dass ein unterschiedlich großer Teil einer eingenommen Arzneimitteldosis verstoffwechselt worden ist, bevor sie im Körper wirken kann. Dies wird als *First-pass-Effekt* bezeichnet.

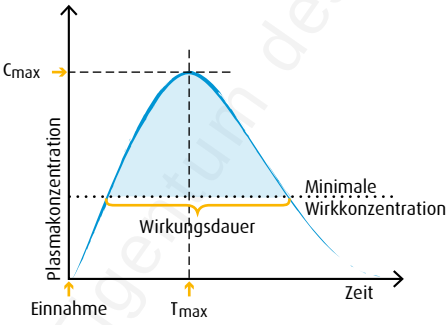


Abbildung 2.1.2.1.1: Verlauf der Plasmakonzentration eines typischen Medikaments nach einmaliger Einnahme als Tablette.

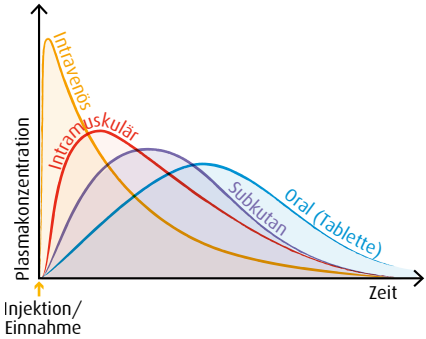


Abbildung 2.1.2.1.2: Typischer Verlauf des Plasmaspiegels eines Wirkstoffs bei unterschiedlichen Applikationswegen.

In den Dosierungsangaben ist der First-pass-Effekt bereits berücksichtigt. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen kann der First-pass-Effekt verringert sein. In diesen Fällen muss die Dosis verringert werden.

Einige Medikamente werden bei der ersten Leberpassage zu fast 100 % verstoffwechselt. Sie können daher nicht über den Magen-Darm-Trakt zugeführt werden, sondern müssen *parenteral* (←, am Darm vorbei) verabreicht werden.

Als „parenteral" gelten im Sinn des Europäischen Arzneibuchs alle Zubereitungen, die zur Injektion, Infusion oder Implantation in den Körper bestimmt sind. Fasst man den Begriff weiter, fallen unter parenteral auch:

- bukkale (Wangenschleimhaut), sublinguale (Schleimhaut unter der Zunge) und intranasale (Nasenschleimhaut) Gabe sowie Einbringen in den Bindehautsack am Auge (konjunktivale Anwendung),
- Inhalation,
- topische (örtliche) Anwendung auf Haut und Schleimhäuten,
- systemische (den ganzen Körper betreffende) Behandlung über transdermale therapeutische Systeme.
- Obwohl Zäpfchen in den Mastdarm (d.h. enteral) eingebracht werden, umgehen sie wie die parenteralen Anwendungen den First-pass-Effekt, weil das Blut aus dem Mastdarm nicht den Weg über die Pfortader und damit die Leber nimmt.

SONDERFALL PRODRUGS

Prodrugs (←) sind Arzneimittel, die als **inaktive Vorstufe** verabreicht werden und erst wirken, nachdem sie im Körper in die aktive Form umgewandelt worden sind. Die Aktivierung kann in der Leber erfolgen, aber auch an vielen anderen Stellen des Körpers. Ein Beispiel ist das Parkinsonmittel Levodopa. Wirksam im Gehirn ist Dopamin, aber Dopamin kann im Gegensatz zu Levodopa die **Blut-Hirn-Schranke** (←; → 2.1.3, Seite 27) nicht überwinden. Man verabreicht daher das Prodrug Levodopa, das nach Passage der Blut-Hirn-Schranke zum wirksamen Dopamin umgewandelt wird.

Bioverfügbarkeit (←)

Dieser Begriff beschreibt, welcher wirksame Anteil der zugeführten Dosis eines Arzneimittels im großen Kreislauf ankommt. Bei intravenöser Gabe beträgt die Bioverfügbarkeit immer 100 %. Nach oraler Einnahme hängt die Bioverfügbarkeit davon ab, wie gut der Wirkstoff im Darm resorbiert und welcher Anteil bei der ersten Leberpassage (First-pass-Effekt) verstoffwechselt wird. Ein Beispiel: Nimmt der Darm von einer 100-mg-Dosis nur 70 mg auf und baut die Leber von diesen 70 mg etwa die Hälfte (= 35 mg) bei der ersten Leberpassage ab, gelangen 35 mg in den großen Kreislauf. Die Bioverfügbarkeit beträgt somit 35 %.

Eigentum des Verlags medizin + recht

2.1.2.2 Resorption nach bukkaler, sublingualer, intranasaler oder konjunktivaler Gabe

Über diese Schleimhäute wird eine Reihe von Arzneistoffen sehr schnell resorbiert. Das kann sowohl für eine örtliche (topische) als auch für eine im ganzen Körper wirkende (systemische) Behandlung genutzt werden. Es tritt kein First-pass-Effekt auf.

Beispiele für die örtliche Anwendung sind abschwellende Nasentropfen sowie Mittel zur Erweiterung oder Verengung der Pupillen. Wegen der guten Resorption besteht vor allem bei hoher Dosierung die Gefahr, dass das Mittel im ganzen Körper wirkt. Ein Beispiel ist der Blutdruckanstieg nach zu häufiger oder zu hoch dosierter Anwendung abschwellender Nasentropfen (insbesondere bei Kleinkindern).

Auch die Anwendung auf der Mundschleimhaut (bukkal = über die Wangenschleimhaut; sublingual = über die Schleimhaut unter der Zunge) wird genutzt, wenn Wirkstoffe schnell aufgenommen werden sollen. Ein weiterer Vorteil: Die Patienten können die Mittel bei Bedarf sofort selbstständig anwenden. Ein Beispiel ist Glyceroltrinitrat als Spray oder in Zerbeißkapseln bei einem Angina-Pectoris-Anfall (→ 11.3.2.1, Seite 103). Bukkal, sublingual und intranasal werden schnell wirksame Opioidanalgetika zur Behandlung von Durchbruchschmerzen (→ 10.7, Seite 86) angewendet.

2.1.2.3 Resorption nach Inhalation (←)

Auch hier kann zwischen örtlicher und systemischer Behandlung unterschieden werden. Beispiele für die örtliche Behandlung sind Stoffe, die bei Asthma zur Weitung der Bronchien gegeben werden. Systemisch wirken z. B. Narkosegase. Die Aufnahme erfolgt wegen der großen Oberfläche der Lungenbläschen (zusammen rund 100 Quadratmeter) sehr schnell. Aber auch die inhalative systemische Anwendung nicht gasförmiger Wirkstoffe ist prinzipiell möglich. Erforscht wird derzeit z. B. die Gabe von Insulin auf diesem Weg. Es tritt kein First-pass-Effekt auf.

2.1.2.4 Resorption nach Anwendung auf Haut/Schleimhäuten

Die unversehrte Haut (vor allem dicke Hornhaut) ist für die meisten Arzneimittel eine schwer überwindbare Barriere. Am besten werden Substanzen aufgenommen, die gut fettlöslich und zugleich auch noch geringfügig in Wasser löslich sind. Ausschließlich in Wasser bzw. Fett lösliche Stoffe durchdringen die intakte Haut kaum.

Die Anwendung zahlreicher Salben und Cremes auf unverletzter Haut ist bis auf wenige Ausnahmen aus pharmakokinetischer Sicht wenig sinnvoll, weil die Inhaltsstoffe wegen der Barrierefunktion der Haut nicht in ausreichender Menge an den gewünschten Wirkort gelangen.

Von geschädigter Haut (z. B. Verletzungen, Verbrennungen/Erfrierungen) können Stoffe jedoch viel leichter aufgenommen werden. Auch Erwärmung und bestimmte Lösungsmittel erhöhen die Resorption zum Teil erheblich.

Auf Schleimhäuten aufgebrachte lokale Wirkstoffe, z.B Vaginalcremes, werden vergleichsweise gut resorbiert.

Werden Kortikoidcremes („Cortison“) und -salben großflächig angewendet, kann viel Wirkstoff in die Blutbahn gelangen. Es sind dann wie bei Einnahme von Tabletten Wirkungen auf den ganzen Körper möglich (z. B. Cushingsyndrom). Dies gilt besonders für die zarte Haut von Säuglingen oder die Pergamenthaut älterer Menschen.

2.1.2.5 Resorption aus transdermalen therapeutischen Systemen

Ein Sonderfall der Anwendung von Arzneimitteln auf der Haut sind transdermale therapeutische Systeme (TTS, ←). Ziel ist hier nicht eine lokale Wirkung, sondern ein systemischer Effekt auf den ganzen Körper. Beispiele sind Pflaster oder rasch eintrocknende Gele, die Schmerzmittel oder Hormone freisetzen. Ein TTS hat zwei wesentliche Vorteile: Es umgeht den First-pass-Effekt der Leber und gibt den Wirkstoff über die gesamte Tragezeit relativ gleichmäßig ab.

2.1.2.6 Resorption aus Zäpfchen (Suppositorien)

Die Aufnahme eines Wirkstoffs aus Zäpfchen schwankt sehr stark. Zuverlässige Wirkspiegel lassen sich damit kaum erreichen. Vorteile sind aber, dass der First-pass-Effekt umgangen wird und Zäpfchen auch bei Erbrechen, Schluckunfähigkeit oder Magenunverträglichkeit sowie bei Kleinkindern anwendbar sind.

2.1.3 Verteilung (Distribution) im Körper

Die Verteilung eines Medikaments im Körper beschreibt, an welche Stellen der Wirkstoff aufgrund seiner Eigenschaften gelangt. Maßgeblich sind hierfür u. a. die Molekülgröße, die Bindung an Plasma- und Gewebeeiweiße (Eiweißbindung) sowie die Löslichkeit in Wasser und Fett.

Vonseiten des Körpers hängt die Verteilung von der Durchblutung der Organe und Gewebe sowie der Durchlässigkeit der Membranen ab. In der Leber weist das Endothel (Innenhaut) der Kapillaren Lücken auf, sodass viele Stoffe leicht in die Leber gelangen. Die Nervenzellen des Hirns dagegen werden durch lückenlose Kapillaren und zusätzlich durch Gliazellen abgeschirmt. Viele Wirkstoffe gelangen daher nicht oder nur in geringen Mengen ins Gehirn. Diese Barriere wird als *Blut-Hirn-Schranke* (←) bezeichnet.

Eiweißbindung (←)

Die Verteilung von Arzneistoffen im Körper wird in erheblichem Ausmaß von ihrer Bindung an Eiweißmoleküle bestimmt. Das können Eiweiße im Plasma (u. a. Albumin), im Gewebe (interstitieller Raum) oder in den Zellen sein.

Ist ein Arzneistoff an ein Eiweiß gebunden, kann er keine Membranen durchdringen. Er ist in dieser Form nicht wirksam und wird weder verstoffwechselt noch über die Nieren ausgeschieden (Ausnahme: Eiweißverlust über die Nieren bei nephrotischem Syndrom). Daraus resultiert ein gewisser Depoteffekt.

Eigentum des Verlags Medizin Medien

Die Bindung an Eiweiße kann wieder gelöst werden. Zwischen der an Eiweiße gebundenen und der freien Form eines Wirkstoffs besteht ein Gleichgewicht.

Für die Praxis hat die Eiweißbindung aus zwei Gründen hohe Bedeutung:

- Neugeborene und ältere Patienten haben weniger Eiweiße im Plasma. Stoffe mit hoher Eiweißbindung wirken bei ihnen daher deutlich stärker, weil der Anteil an freiem Wirkstoff höher ist.
- Arzneistoffe mit hoher Eiweißbindung können sich gegenseitig aus der Eiweißbindung verdrängen. Die Folge: Ist ein Patient stabil auf ein Medikament mit hoher Eiweißbindung eingestellt und beginnt mit der Einnahme eines weiteren stark an Eiweiße gebundenen Arzneimittels, können sich beide in der Wirkung gefährlich verstärken (→ 6.1.3, Seite 66).

SCHWANGERSCHAFT UND STILLZEIT

Mütterlicher und kindlicher Kreislauf stehen über die Plazenta in engem Austausch. Da die Membranen der Plazenta viele Poren haben, sind sie für die meisten Arzneimittel kein nennenswertes Hindernis. Dies gilt für wasser- und fettlösliche Wirkstoffe gleichermaßen.
In die Muttermilch (hoher Fettgehalt) treten vor allem gut fettlösliche Wirkstoffe über. Sie können sich im Milchfett anreichern. Dazu gehören auch Alkohol und Nikotin.

2.1.4 Ausscheidung (Elimination ←)

Die Ausscheidung eines Arzneistoffs beginnt, sobald er in den Körper aufgenommen worden ist. Manche über den Magen-Darm-Trakt zugeführte Wirkstoffe werden schon von den Zellen der Darmschleimhaut und bei der ersten Leberpassage über die Pfortader in nennenswertem Umfang verstoffwechselt (→ First-pass-Effekt, Seite 24).

Bei der Ausscheidung von Arzneimitteln wirken mehrere Prozesse zusammen. Große Bedeutung haben u. a.:

- *Verstoffwechslung (Metabolisierung)* in der Leber,
- *Ausscheidung* der dabei entstandenen Stoffwechselprodukte und des unveränderten Wirkstoffs über die Nieren in den Urin und/oder mit der Galle in den Darm (siehe dazu auch 2.1.4.3., *enterohepatischer Kreislauf* [←], Seite 29).

Je nach Wirkstoff sind diese beiden Mechanismen in unterschiedlichem Ausmaß an der Ausscheidung beteiligt. Manche Arzneistoffe werden hauptsächlich durch Stoffwechsel in der Leber (= hepatisch) abgebaut, andere vorwiegend über die Nieren (= renal) ausgeschieden. Die Dosis von Wirkstoffen, die überwiegend von der Leber abgebaut werden, muss bei Leberfunktionsstörungen verringert werden, weil sie sich sonst im Körper anreichern (= kumulieren) würden. Aus dem gleichen Grund muss bei Nierenfunktionsstörungen (und manchmal generell bei älteren Patienten) die Dosis eines vorwiegend über die Nieren ausgeschiedenen Arzneimittels verringert werden. Ausführliche Hinweise zur Dosisanpassung bei Nieren- und Leberfunktionsstörungen findet man in den Fachinformationen zu Arzneimitteln. Sie sind unter www.fachinfo.de abrufbar, allerdings nur mit einem DocCheck-Passwort zugänglich.

2.1.4.1 Verstoffwechslung (Metabolisierung)

Verstoffwechslung wird auch als *Metabolisierung* (←) oder *Biotransformation* (←) bezeichnet. Das zentrale Organ hierfür ist die Leber. Aber auch in Darm, Nieren, Lungen, Milz, Muskulatur, Blut und Haut werden manche Medikamente in nennenswertem Umfang verstoffwechselt (= metabolisiert).

Gesunde Menschen bauen Arzneistoffe in der Leber unterschiedlich schnell ab. Aus diesem Grund benötigen manche mehr, andere weniger als die Standarddosis eines Medikaments. Man spricht von „schnellen" und „langsamen" Metabolisierern.

2.1.4.2 Ausscheidung über die Nieren (renale Elimination)

Arzneistoffe und Abbauprodukte gelangen allgemein umso leichter in den Harn, je besser sie in Wasser löslich sind. Manche Arzneistoffe werden aktiv über Transportersysteme von den Nieren ausgeschieden.

2.1.4.3 Ausscheidung in der Galle, enterohepatischer Kreislauf

Manche Wirkstoffe werden mit der Galle in den Zwölffingerdarm ausgeschieden und können anschließend in tiefer gelegenen Darmabschnitten erneut resorbiert werden. Dies wird als *enterohepatischer Kreislauf* bezeichnet (Abb. 2.1.4.3.1). Er hat zur Folge, dass ein Wirkstoff länger im Organismus verweilt.

2.1.5 Typische Verläufe des Plasmaspiegels

Injiziert man Medikamente intravenös, wird die Resorptionsphase übersprungen. Der Plasmaspiegel erreicht schnell den Höchstwert und fällt danach wieder (Abb. 2.1.5.1).

Die Ausscheidung vieler Medikamente verläuft ähnlich wie in Abbildung 2.1.5.1. Die grünen horizontalen Pfeile markieren die Stellen, an denen sich der Plasmaspiegel jeweils halbiert hat (von 100 auf 50, von 50 auf 25, von 25 auf 12,5 usw.). Die dafür benötigte Zeit ist immer gleich. Sie wird als *Eliminationshalbwertszeit* ($t_{½}$, ←) bezeichnet.

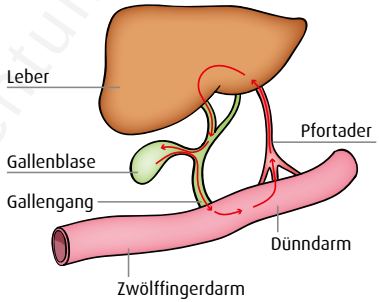


Abbildung 2.1.4.3.1: Enterohepatischer Kreislauf bedeutet, dass ein Wirkstoff, den die Leber in die Galle ausgeschieden hat, im Dünndarm erneut resorbiert wird.

Eigentum des Verlags Medizin Fremden

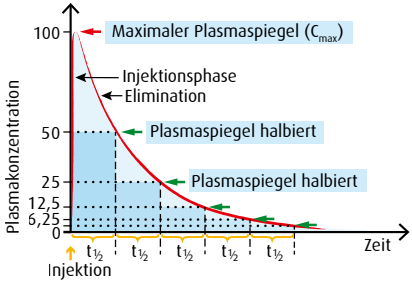


Abbildung 2.1.5.1: Verlauf des Plasmaspiegels eines Medikaments nach intravenöser Injektion (Injektionsphase). Die höchste Plasmakonzentration (C_{max}) ist nach kurzer Zeit erreicht (roter Pfeil). Danach beginnt die Ausscheidung. Die grünen Pfeile markieren jeweils die Halbierung des Plasmaspiegels.

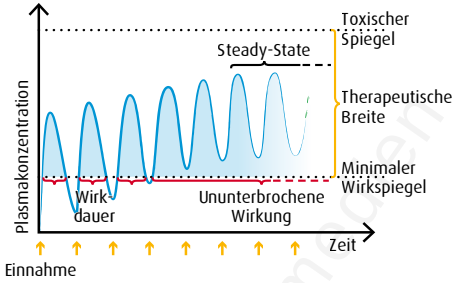


Abbildung 2.1.5.2: Aufsättigung und Erreichen des Steady-State nach wiederholter Einnahme einer Tablette. Ab der vierten Einnahme wird in diesem Beispiel der minimale Wirkspiegel nicht mehr unterschritten, sodass die Wirkung des Medikaments ununterbrochen anhält.

Je kürzer die Eliminationshalbwertszeit ist, desto schneller wird ein Wirkstoff ausgeschieden. Als Faustregel gilt, dass er nach Ablauf von 4 Halbwertszeiten weitgehend (bis auf etwa 6 %) aus dem Körper verschwunden ist.

Wirkspiegelverlauf nach wiederholter Einnahme, Steady-State, Kumulation

Die meisten Medikamente werden nicht nur einmal zugeführt (z. B. die gelegentliche Einnahme einer Kopfschmerztablette bei Bedarf), sondern über mehrere Tage (z. B. Antibiotika), Wochen (z. B. Kortisonpräparate) oder als Dauermedikation (z. B. Medikamente gegen hohen Blutdruck, Blutgerinnungshemmer, Lipidsenker) angewendet.

Den typischen schwankenden Verlauf des Plasmaspiegels bei wiederholter Einnahme zeigt Abbildung 2.1.5.2. Werden die Dosierung und der Einnahmeabstand korrekt gewählt, stellt sich nach einiger Zeit ein Gleichgewicht ein. Dies wird als *Steady-State* (←) bezeichnet.

Wird der Abstand länger bzw. die Dosis niedriger gewählt, fällt der Wirkspiegel vor der nächsten Einnahme so stark ab, dass er unter die minimale Wirkkonzentration sinkt. Ist die Dosis zu hoch bzw. wird das Medikament in zu kurzen Zeitabständen genommen, steigt der Plasmaspiegel immer weiter, bis die höchsten Punkte der grünen Kurve aus Abbildung 2.1.5.2 über dem *toxischen* (giftigen) Spiegel liegen. Dies wird als *Kumulation* (←) bezeichnet. Es können dann gefährliche Nebenwirkungen auftreten.

Zur Kumulation kann es z. B. kommen, wenn die Dosis eines Medikaments nicht an die Nierenfunktion angepasst worden ist oder wenn ein weiteres Arzneimittel genommen wird, das die Ausscheidung des ersten behindert (→ 6.1.5, Seite 69).

Bei Medikamenten mit langer Halbwertszeit dauert es oft zu lange, bis der Steady-State wie in Abbildung 2.1.5.2 gezeigt erreicht wird. Damit der Plasmaspiegel rasch

und anhaltend über den minimalen Wirkspiegel steigt, ist eine *Schnellaufsättigung* erforderlich.

Eine Schnellaufsättigung ist möglich, indem man z. B. die Behandlung mit einer intravenösen Infusion beginnt. Nachdem der nötige Plasmaspiegel erreicht ist, setzt der Patient die Behandlung mit Tabletten fort. Manche Medikamente werden von Anfang an als Tabletten eingenommen. In den ersten Tagen liegt die Dosis deutlich höher und wird danach schrittweise auf die Erhaltungsdosis verringert. Ein Beispiel ist Phenprocoumon mit einer Eliminationshalbwertszeit von rund 6 bis 7 Tagen (→ 11.4.1, Seite 109).

Minimaler Wirkspiegel, toxische Schwelle und therapeutische Breite

In Abbildung 2.1.5.2 sind als gepunktete Linien der *minimale Wirkspiegel* (←) und der *toxische Spiegel* (←) markiert. Minimaler Wirkspiegel ist dabei die Konzentration eines Arzneistoffs, die erreicht sein muss, damit überhaupt eine Wirkung feststellbar ist. Das kann zum Beispiel die Schwelle sein, ab der ein Antibiotikum Bakterien tötet.

Mit steigender Dosis nimmt die Stärke der Wirkung zu (→ 2.2.2, Seite 34). Ab einem gewissen Spiegel wirken die meisten Arzneistoffe schädlich, das heißt als Gift. Diese Schwelle wird als toxischer (giftiger) Spiegel bezeichnet.

Der Abstand zwischen dem minimalen Wirkspiegel und dem toxischen Spiegel wird als *therapeutische Breite* (←) bezeichnet. Manche Arzneistoffe haben eine kleine therapeutische Breite und müssen daher sehr sorgfältig dosiert werden (z. B. Paracetamol, → 10.4.3, Seite 83). Andere Wirkstoffe haben dagegen eine so große therapeutische Breite, dass tödliche Vergiftungen sehr selten vorkommen (z. B. Benzodiazepine, → 14.3, Seite 138).

2.1.6 Einfluss von Lebensalter und Erkrankungen auf die Pharmakokinetik

Aufnahme, Verteilung, Verstoffwechslung in der Leber und Ausscheidung über die Nieren bestimmen im Wesentlichen die Pharmakokinetik eines Wirkstoffs.

Bei **Frühgeborenen** und **Säuglingen** sind einige Enzyme noch nicht oder nur in geringer Aktivität vorhanden. Sie können daher manche Medikamente nicht oder nur sehr langsam abbauen. Kinder von 1 bis 8 Jahren haben dagegen im Vergleich mit Erwachsenen einen beschleunigten Arzneistoffwechsel, weil bei ihnen die Leber einen höheren Anteil am Körpergewicht hat.

Auch Resorption, Verteilung und die Ausscheidung über die Nieren können bei Kindern wesentlich von den Verhältnissen Erwachsener abweichen.

BEACHTE:

Für einen großen Teil der Medikamente liegen keine oder nur spärliche Erkenntnisse über den Einsatz bei Kindern vor.
Kinder sind keine kleinen Erwachsenen!

Eigentum des Verlages Kohlhammer GmbH

Bei **älteren Menschen** ist die Aufnahme von Wirkstoffen im Darm normalerweise nicht beeinträchtigt. Allerdings kann die Magenentleerung verlangsamt sein. Dadurch wird die Resorption verzögert.

Altersbedingte Änderungen gibt es bei der Verteilung von Wirkstoffen im Organismus. So ist das Gesamtkörperwasser im Alter oft vermindert und der Anteil von Fettgewebe erhöht. Plasmaeiweiße sind häufig verringert, sodass weniger Wirkstoff gebunden wird (verminderte Plasmaeiweißbindung).

Der Stoffwechsel ist im Alter generell langsamer. Das gilt auch für die Leber. Ferner ist die Nierenfunktion häufig beeinträchtigt. Dadurch kann sich die *Eliminationshalbwertszeit* (→ 2.1.5, Seite 29) mancher Wirkstoffe um 50 % und mehr verlängern. So weist Diazepam (→ 14.3, Seite 138) im mittleren Lebensalter eine Eliminationshalbwertszeit von rund 30 Stunden auf, im höheren Alter steigt sie auf bis zu 80 Stunden. Wird die Dosis nicht entsprechend verringert, besteht die Gefahr, dass der Medikamentenspiegel erheblich steigt (= Kumulation, → 2.1.5, Seite 29) und gefährliche *Nebenwirkungen* (→ 5, Seite 62) auftreten.

Auch **bestimmte Erkrankungen** haben Einfluss auf die Pharmakokinetik von Arzneistoffen. Wird der Magen-Darm-Trakt schlecht durchblutet (z. B. Stauung im großen Kreislauf bei *Herzinsuffizienz* [Herzmuskelschwäche]), kann die Resorption und damit die Bioverfügbarkeit von Arzneistoffen beeinträchtigt sein. Bei Mangel an Plasmaeiweißen, z. B. bei nephrotischem Syndrom oder manchen Lebererkrankungen, ist die Bindung an Plasmaeiweiße verringert. Dadurch steigt der Anteil von ungebundenem (und daher wirksamem) Arzneistoff. Umgekehrt kann bei stärkerem Eiweißverlust über die Nieren die Ausscheidung nierengängiger Medikamente beschleunigt sein, sodass die Dosis erhöht werden muss.

Lebererkrankungen wie die Leberzirrhose gehen mit verlangsamtem Abbau einiger Arzneistoffe einher. Bei Nierenfunktionsstörungen ist die Ausscheidung vieler Wirkstoffe über die Nieren verringert. Je nachdem, welcher Ausscheidungsweg für einen bestimmten Wirkstoff vorherrscht, muss die Dosierung an die Leber- und/oder die Nierenfunktion angepasst werden.

WICHTIG

Die Nierenfunktion lässt sich anhand des **Kreatininspiegels** (←) oft nur ungenügend beurteilen, denn ältere Menschen haben meist eine verringerte Muskelmasse, sodass weniger Kreatinin gebildet wird. Der Kreatininspiegel kann daher normal sein, obwohl die Nierenfunktion bereits deutlich eingeschränkt ist. Aussagekräftiger ist die Bestimmung der Kreatininclearance (←).

HINWEIS

Eine Anpassung der Dosis kann sowohl durch Verändern der pro Einnahme zugeführten Menge als auch durch verkürzte oder verlängerte Einnahmeabstände (z. B. 1-mal täglich statt 2-mal täglich) erfolgen.

2.2 Pharmakodynamik

Die *Pharmakodynamik* beschreibt die Wirkungen eines Arzneistoffs im Körper. Damit sind im Wesentlichen zwei Aspekte gemeint:

- *Wirkmechanismus*: Auf welche Weise wirkt ein Medikament?
- *Dosis-Wirkungs-Beziehung* (←): Welcher Zusammenhang besteht zwischen der Dosis (und damit der Plasmakonzentration) und der/den Wirkung(en)?

2.2.1 Wirkmechanismen

Die Wirkungen der meisten Arzneistoffe werden durch die *Struktureigenschaften* des jeweiligen Medikaments bestimmt. Man spricht in diesem Fall von *strukturspezifischen Wirkungen*. Zu den wenigen Arzneistoffen, deren Wirkung *nicht* von der Struktur bestimmt wird (*strukturunspezifische Wirkungen*), gehören Narkosegase und Desinfektionsmittel. Die strukturspezifischen Wirkmechanismen lassen sich einteilen in:

- **Wirkung an Rezeptoren (←)**

Rezeptoren sind komplexe Moleküle an der Oberfläche oder im Inneren einer Zelle. Sobald sich das passende Signalmolekül (der *Agonist*) an die *Bindungsstelle* des Rezeptors anlagert, löst dieser ein Signal aus, das eine Reaktion der Zelle zur Folge hat (siehe Abb. 2.2.1.1). Rezeptor und Agonist passen wie Schlüssel und Schloss zusammen.

Beispiel: Bei akuter Bedrohung schüttet der Körper viel Adrenalin aus. Adrenalin ist ein Signalmolekül. Die passenden Rezeptoren dazu sind die Alpha- und Betarezeptoren, die u. a. an Blutgefäßen und im Herzen zu finden sind. Dockt ein Adrenalinmolekül an den Betarezeptoren der Herzmuskelzellen an, reagiert das Herz, indem es schneller und kräftiger schlägt. Auf diese Weise werden die Muskeln stärker durchblutet, sodass der bedrohte Organismus sich besser wehren oder die Flucht ergreifen kann.

An einem Rezeptor sind grundsätzlich zwei Wirkungen möglich: Ein Arzneistoff *stimuliert* oder *blockiert* den Rezeptor. Ein Wirkstoff, der den Rezeptor stimuliert (wie das körpereigene Adrenalin im obigen Beispiel), wird als *Agonist* (Handelnder) bezeichnet, gelegentlich auch als *Mimetikum* (Nachahmender). Arzneistoffe, die einen Rezeptor blockieren (man spricht auch von besetzen), werden als *Blocker* oder *Antagonisten* (Gegenspieler) bezeichnet. Sie binden an den Rezeptor, lösen aber kein Signal aus (untere Reihe in Abb. 2.2.1.1). Ihre Wirkung besteht darin, dass sie z. B. Rezeptoren für Adrenalin blockieren und dadurch dessen Wirkung abschwächen.

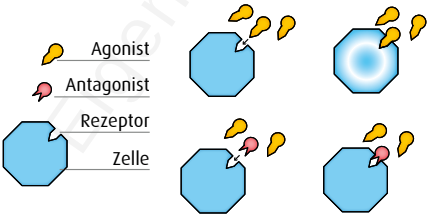


Abbildung 2.2.1.1: Bindung eines Agonisten (gelb) und eines Antagonisten (rot) an den Rezeptor einer Zelle. Der Agonist löst das für den Rezeptor charakteristische Signal aus und die Zelle reagiert (obere Reihe). Der Antagonist (= Rezeptorblocker) bindet ebenfalls an den Rezeptor, löst aber kein Signal aus und blockiert ihn für Agonisten (untere Reihe).

– **Hemmen (oder selten: Aktivieren) von körpereigenen Enzymen (←)**
Enzyme beschleunigen Stoffwechselschritte, die auch spontan ablaufen. Wichtig für die Regulation des Herz-Kreislauf-Systems ist das Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE). Nimmt man einen ACE-Hemmer ein, wird weniger Angiotensin I zu Angiotensin II umgewandelt (→ Abb. 11.1.2.3.1, Seite 94). Eine der Folgen: Der Blutdruck sinkt. Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) hemmen das Enzym Zyklooxygenase, das einen wesentlichen Schritt in der Synthese von Prostaglandinen bewerkstelligt. Folglich wird die Synthese dieser entzündungsfördernden Botenstoffe gedrosselt.

– **Hemmen von Stoffwechselschritten in Mikroorganismen**
Dies ist das Wirkprinzip der meisten Antibiotika. Betalaktamantibiotika (Penicillin und seine Verwandten) hemmen z. B. die Zellwandsynthese in Bakterien, wodurch diese letztlich zerstört werden.

– **Beeinflussen von Transportsystemen**
Diuretika hemmen je nach Substanzgruppe verschiedene Ionentransporter (z. B. für Natrium- und/oder Kaliumionen) und erhöhen dadurch die Ausscheidung von Urin. Protonenpumpenhemmer verringern die Säurebildung im Magen, indem sie den energieabhängigen Austausch von Wasserstoffionen (H^+ = „Protonen“) gegen Kaliumionen (K^+) hemmen.

– **Beeinflussen von Ionenkanälen**
Kalziumantagonisten blockieren den Einstrom von Kalzium in bestimmte Zellen. Glatte Gefäßmuskelzellen erschlaffen daher, sodass der Blutdruck sinkt. Außerdem schützen diese Wirkstoffe Zellen vor einer gefährlichen Kalziumüberladung.

2.2.2 Zusammenhang zwischen Dosis und Wirkung

Dies wird als *Dosis-Wirkungs-Beziehung* (←) bezeichnet. Prinzipiell verläuft der Zusammenhang wie in Abbildung 2.2.2.1 schematisch dargestellt.

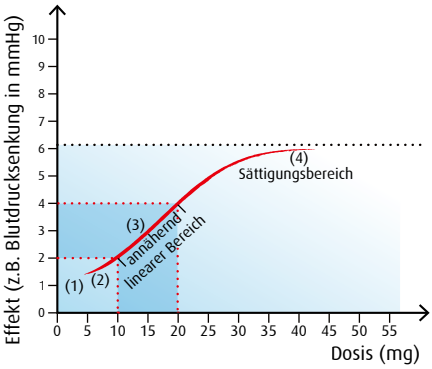


Abbildung 2.2.2.1: Wirkung unterschiedlicher Dosen eines Blutdrucksenkers bei einem Patienten (Erklärung siehe Text).

Eigentum des Verlags mmv Medizin + Medien

Unterhalb einer bestimmten Dosis (1) ist keine Wirkung zu beobachten. Wird diese Schwelle (= minimale Wirkdosis) überschritten, setzt der Effekt ein und nimmt langsam mit der Dosis zu (2). Daran schließt sich ein Bereich an, der oft mehr oder weniger gerade (= linear) verläuft (3). Linear bedeutet, dass die doppelte Dosis ungefähr den doppelten Effekt hat. Beispiel: 10 mg eines Blutdrucksenkers verringern den systolischen Blutdruck um 2 mmHg, 20 mg senken ihn um 4 mmHg. Zu höheren Dosen hin wird die Kurve flacher und verläuft am Ende nahezu horizontal (4). Eine weitere Dosiserhöhung führt dann nicht mehr zu einer stärken Wirkung, d. h. es ist eine *Sättigung* eingetreten.

2.2.3 Einflüsse des Lebensalters

Das Lebensalter beeinflusst nicht nur die Aufnahme und die Ausscheidung von Medikamenten (→ 2.1.6, Seite 31), sondern auch die Pharmakodynamik.

Ein bekanntes Beispiel sind Betablocker, die bei älteren Menschen den Blutdruck kaum senken, weil die Betarezeptoren im Alter weniger stimulierbar sind und eine Blockade folglich weniger Effekte zeigt. Andere Wirkstoffe dagegen, insbesondere Sedativa (Beruhigungsmittel), Opioidanalgetika und Psychopharmaka, können im Alter stärker wirksam sein und auch vermehrt Nebenwirkungen hervorrufen, z. B. Verwirrtheitszustände. Auch paradoxe Reaktionen werden bei älteren Menschen gelegentlich beobachtet, z. B. eine erregende Wirkung nach Einnahme von Benzodiazepinen.

Nur wenige Medikamente sind an Kindern, Kleinkindern oder Neugeborenen geprüft worden. Das erschwert die medikamentöse Behandlung in diesen Altersgruppen erheblich.

2.2.4 Geschlechterunterschiede („Genderpharmacology“)

Seit einigen Jahren werden Geschlechterunterschiede nicht nur bei Erkrankungen, sondern auch bei der Wirkung von Arzneimitteln erforscht. Unterschiede zeichnen sich u. a. bei der Wirkung von Schmerzmitteln, Entzündungshemmern, Herz-Kreislauf-Medikamenten und Psychopharmaka ab.

DAS WICHTIGSTE FÜR DIE PRAXIS

- Pharmakokinetik beschreibt den gesamten Weg eines Arzneistoffs durch den Körper: von der Anwendung bis zur vollständigen Ausscheidung.
- Als Pharmakodynamik werden sämtliche Wirkungen zusammengefasst, die ein Arzneistoff entfaltet, auch die Nebenwirkungen.
- Resorption ist die Aufnahme eines Wirkstoffs über den Magen-Darm-Trakt, die Schleimhäute von Mund, Nase, Auge oder Scheide, über die Haut sowie die Oberfläche von Bronchien und Lungen.

Eigentum des Verlages Urban & Fischer – medizin

- Unter Bioverfügbarkeit versteht man den Anteil eines Medikaments, der z. B. nach Einnahme als Tablette in den großen Kreislauf des Körpers gelangt und dort wirken kann.
- Am schnellsten wirken Arzneistoffe, wenn sie intravenös injiziert werden. Manche Wirkstoffe gelangen auch über die Schleimhaut von Mund und Nase innerhalb weniger Minuten in den Körper.
- First-pass-Effekt bedeutet, dass manche Wirkstoffe, die über den Magen-Darm-Trakt aufgenommen werden, bei der ersten Leberpassage in nennenswertem Ausmaß abgebaut werden. Dieser Anteil gelangt daher nicht in den großen Kreislauf und kann nicht wirksam werden.
- Ein Prodrug ist eine nicht wirksame Vorstufe eines Arzneistoffs, die erst im Körper aktiviert wird.
- Die Ausscheidung erfolgt im Wesentlichen über Leber und Nieren. Vorwiegend in der Leber abgebaute Stoffe müssen bei Leberfunktionsstörungen niedriger dosiert werden, um eine Kumulation (Anreicherung) im Körper zu verhindern. Das gleiche gilt bei Niereninsuffizienz und generell im höheren Alter für vorwiegend über die Nieren ausgeschiedene Medikamente.
- Werden Medikamente wiederholt eingenommen, erreicht der Plasmaspiegel nach einiger Zeit einen Gleichgewichtszustand (Steady-State).
- Bei zu hohen Dosen steigt der Plasmaspiegel immer weiter (Kumulation) und kann gefährlich hohe Werte erreichen.
- Das Lebensalter und Erkrankungen haben Einfluss auf die Pharmakokinetik und die Pharmakodynamik.
- Die therapeutische Breite eines Wirkstoffs gibt an, wie groß der Abstand zwischen dem minimalen und dem toxischen Plasmaspiegel ist. Medikamente mit kleiner therapeutischer Breite müssen besonders sorgfältig dosiert werden.

Eigentum des Verlages G. Thieme Verlag + Medien

3 Bundeseinheitlicher Medikationsplan (BMP)

3.1 Rechtlicher Hintergrund

Gemäß § 31a SGB V (5. Sozialgesetzbuch) haben Patienten, die mindestens 3 zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnete Medikamente für (voraussichtlich) mindestens 4 Wochen anwenden, Anspruch auf einen schriftlichen Medikationsplan (←). Darin werden nicht nur alle ärztlich verordneten Medikamente eingetragen (siehe Abb. 3.1.1), sondern auch solche, die die Patienten im Rahmen der Selbstmedikation anwenden, sowie Medikamente, die sie nur gelegentlich, etwa bei Bedarf, nehmen. Neben der Dosis muss vermerkt sein, ob das Medikament nüchtern bzw. vor/zu/nach dem Essen eingenommen werden soll.

Medikationsplan

Seite 1 von 1

für: **Erwin Musterpatient** geb. am: 01.02.1955

ausgedruckt von:

Dr. med. Erika Musterärztin
Eisenbartstraße 11, PLZ Musterhausen
E-Mail: erika.musteraerztin@kbv-net.de

ausgedruckt am: 04.08.2020 13:20

Wirkstoff	Handelsname	Stärke	Form	Mo	Mi	Ab	zN	Einheit	Hinweis	Grund
Metoprololsuccinat	Metoprololsuccinat 1A Pharma 95 mg retard	95 mg	TAB	1	0	0	0	Stck	Mit 1 Glas Wasser	Herz/Blutdruck
Ramipril	Ramipril-ratiopharm	5 mg	TAB	1	0	0	0	Stck	Mit ausreichend Flüssigkeit	Blutdruck
Clopidogrel	Clopidogrel Zentiva	75 mg	FTA	0	0	1	0	Stck		Herz
Pantoprazol	Pantoprazol dura	20 mg	TMR	1	0	0	0	Stck	1 Stunde vor der Mahlzeit	Magen
Insulin aspart	NovoRapid Penfill	100 E/ml	PAT	20	0	20	0	I. E.	Wechseln der Injektionsstellen, unmittelbar vor einer Mahlzeit	Diabetes
Simvastatin	Simva-Aristo	40 mg	FTA	0	0	1	0	Stck	Mit ausreichend Flüssigkeit	Blutfette
Torasemid	Torasemid Hexal	5 mg	TAB	1	0	0	0	Stck	Mit etwas Flüssigkeit	Blutdruck
Zeitlich befristete Medikation										
Clarithromycin	Clarithromycin-TEVA	250 mg	FTA	alle 12 Stunden				Stck	von 1. 4. bis 6. 4.	Bronchitis
Selbstmedikation										
Myrtol	GeloMyrtol	120 mg	KPS	2	2	2	0	Stck	Mind. ½ Std. vor d. Essen mit 1 großen Glas kaltem Wasser	Bronchitis
Johanniskraut	Laif Balance	900 mg	FTA	1	0	0	0	Stck	nach dem Frühstück	Stimmung
Selbstmedikation bei Bedarf										
Magnesium	Magnesium Verla	121,5 mg	BTA	bei Bedarf 1–2				Stck		Wadenkrämpfe
Diphenhydramin-HCl	Vivinox Sleep Schlaftabletten stark	50 mg	TAB	0	0	0	1	Stck	b. Bed. 30 min vor dem Schlafengehen mit ausreichend Flüssigkeit	Schlafstörungen

Abbildung 3.1.1: Prototyp eines mithilfe einer Praxis-EDV erstellten Medikationsplans.

Springer Verlag für medizinische Medien

Da ein Medikationsplan nur dann von Nutzen ist, wenn er immer aktuell ist, schreibt das Gesetz auch vor, dass der Plan bei jeder Änderung der Medikation – sei es der Wechsel auf ein anderes Präparat oder eine Dosisänderung – angepasst werden muss. Wenn die Patienten dies wollen, müssen auch die Apotheken, die ein Medikament abgeben, den Medikationsplan aktualisieren. Mittlerweile kann der Medikationsplan unter bestimmten Voraussetzungen auch auf der elektronischen Gesundheitskarte (eGK) als eMP hinterlegt und von dort ausgedruckt werden.

Der Medikationsplan ist ein Ergebnis des im Jahr 2007 vom Bundesgesundheitsministerium vorgelegten „Aktionsplans zur Verbesserung der Arzneimittel-Therapiesicherheit in Deutschland" (siehe www.ap-amts.de). Ein Merkblatt für Patienten gibt Ratschläge, die nachfolgend gekürzt wiedergegeben sind. Es empfiehlt sich, diese 8 Punkte regelmäßig mit den Patienten durchzuarbeiten.

1. Führen Sie eine Liste aller Arzneimittel, die Sie derzeit einnehmen, und geben Sie die Dosierung an. Berücksichtigen Sie Arzneimittel, die Sie ohne Rezept gekauft haben.
2. Legen Sie die Liste bei jedem Arztbesuch vor. Nehmen Sie Ihre aktuelle Liste auch mit, wenn Sie in eine Klinik aufgenommen werden.
3. Führen Sie die Liste auch mit, wenn Sie in der Apotheke ein Rezept einlösen oder ein rezeptfreies Arzneimittel kaufen.
4. Beachten Sie alle Hinweise zur Einnahme bzw. Anwendung Ihrer Arzneimittel, z. B. vor, zum oder nach dem Essen.
5. Achten Sie darauf, ob neue Beschwerden auftreten. Es kann sich um Neben- oder Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder bestimmten Lebensmitteln handeln.
6. Beachten Sie, dass neue akute Erkrankungen eine bestehende Dauertherapie beeinträchtigen können. Dies ist z. B. der Fall, wenn die akute Erkrankung es unmöglich macht, ausreichend zu trinken und zu essen.
7. Arzt und Apotheker sind in vielen Fällen gesetzlich verpflichtet, an Sie ein preisgünstiges Medikament mit dem gleichem Wirkstoff abzugeben. Packung und Aussehen können von Ihrem gewohnten Medikament abweichen.
8. Vergewissern Sie sich, dass Sie alle Informationen verstanden haben. Haben Sie keine Bedenken, noch einmal nachzufragen.

Multimedikation

Muss ein Patient 5 oder mehr Medikamente einnehmen, sollte mit allen an der ärztlichen Behandlung Beteiligten und zusammen mit dem Patienten geprüft werden, welche Behandlungsziele Vorrang haben und welche Medikamente gegebenenfalls weggelassen werden können.

Vorsicht vor unbeabsichtigter Dauertherapie

Wenn der Medikationsplan aktualisiert wird, sollte man auch prüfen, ob noch alle darin verzeichneten Medikamente beabsichtigt sind. Es kann nämlich vorkommen, dass Verordnungen nur für einen befristeten Zeitraum geplant sind, aber das Wiederholungsrezept zum Selbstläufer und aus der befristeten eine ungewollte Dauertherapie wird.

Eigentum des Verlags Medizin + Medien

3.2 Medikamentendosierer

Vielen, vor allem älteren Patienten fällt die zuverlässige Einnahme ihrer Medikamente leichter, wenn ihnen die Tabletten für den Tag, die Woche oder gar den ganzen Monat in einem *Medikamentendosierer* einsortiert werden. Dabei sind allerdings einige Besonderheiten bzw. Einschränkungen zu beachten.

Ein genereller Nachteil ist, dass die Patienten nicht ablesen können, ob sie eine Tablette vor, zu oder nach einer Mahlzeit einnehmen müssen. Der Medikamentendosierer sollte so stabil sein, dass nicht alle Tabletten herausfallen, wenn der Dosierer einen Stoß abbekommt oder herunterfällt.

Manche Tabletten dürfen erst unmittelbar vor der Einnahme aus dem Blister entnommen werden, weil ihre Wirkstoffe unter Lichteinfluss sowie durch den Kontakt mit Sauerstoff oder Luftfeuchtigkeit zerstört werden. Das gilt allgemein für Schmelz- und Bukkaltabletten sowie u. a. für die Kalziumantagonisten Nitrendipin/Nifedipin (beide lichtempfindlich) und den Gerinnungshemmer Dabigatran (feuchtigkeitsempfindlich). Daher immer den Beipackzettel bzw. die Fachinfo beachten oder den Apotheker fragen.

3.3 Teilen von Tabletten

Tabletten dürfen nur geteilt werden, wenn sie ausdrücklich dafür geeignet sind. Andernfalls besteht das Risiko, dass sie unwirksam werden (z. B. weil der magensaftresistente Überzug zerstört wird), Schleimhäute schädigen (chemisch und/oder mechanisch) oder zu schnell resorbiert werden (Verlust der Retardwirkung). Tipps für das Teilen von Tabletten ohne Hilfsmittel zeigen die Abbildungen 3.3.1 bis 3.3.3 (Seite 40).

WICHTIG

Nicht jede Kerbe auf einer Tablette ist eine Bruchrille!

Für das Teilen von Tabletten gelten folgende Regeln:

- Kein Messer verwenden.
- Tablettenteile vor Licht und Feuchtigkeit schützen.
- Tablettenteiler eignen sich nur für runde Tabletten mit Bruchkerbe.
- Tabletten ohne Bruchrille dürfen im Allgemeinen nicht geteilt werden.

Eigentum des Verlags medizin medien

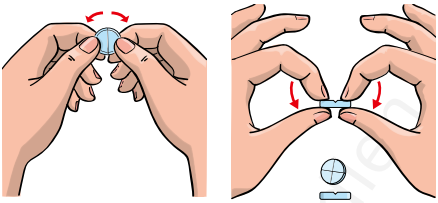


Abbildung 3.3.1: Flache Tabletten mit einer kleinen Bruchrille können über den Zeigefingern durch Druck mit den Daumen (links) oder über den Daumenspitzen durch Druck mit den Zeigefingerspitzen (rechts) geteilt werden.

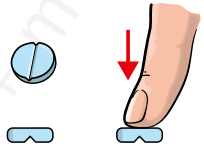


Abbildung 3.3.2: Flache Tabletten mit tiefer Bruchrille lassen sich gut teilen, indem man sie mit der Bruchrille nach unten auf eine flache Unterlage legt und von oben auf die Bruchrille drückt.

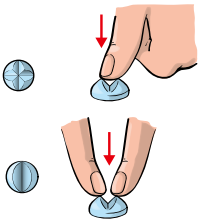


Abbildung 3.3.3: Weisen die Tabletten eine Wölbung auf, legt man sie mit der Bruchrille nach oben auf eine flache Unterlage und drückt von oben mit dem Daumen entweder in der Mitte oder mit beiden Zeigefingern/Daumen seitlich.

DAS WICHTIGSTE FÜR DIE PRAXIS

- Ab 3 Medikamenten, die zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnet werden, ist ein Medikationsplan zu führen. Er sollte stets aktuell gehalten werden und auch Medikamente erfassen, die die Patienten selbst kaufen (Selbstmedikation). Der Medikationsplan erleichtert den Patienten die korrekte Einnahme ihrer Medikamente. Ferner hilft er, das Risiko von Wechselwirkungen zu erkennen.
- Nicht alle Medikamente eignen sich für die Einsortierung in einen Medikamentendosierer, denn manche Tabletten sind nur im Blister vor Licht und Feuchtigkeit geschützt.
- Nur Tabletten, die ausdrücklich zum Teilen geeignet sind, dürfen zur Anpassung der Dosis halbiert oder geviertelt werden. Vorsicht: Nicht jede Einkerbung auf einer Tablette markiert eine mögliche Stelle zum Teilen – es kann sich um eine Schmuckkerbe handeln.

Eigentum Verlagsmedizin +media

4 Anwendung von Arzneimitteln

4.1 Orale Einnahme

4.1.1 Pulver/Granulate, Tabletten/Kapseln

Medikamente in Form von *Pulver* oder *Granulat* sind oft in Portionsbeuteln abgepackt. Vor der Einnahme werden sie in Flüssigkeit eingerührt. Man unterscheidet Wirkstoffe, die sich komplett in Wasser lösen (sie bilden eine klare Lösung) und solche, die sich beim Umrühren fein verteilen. Dies bezeichnet man als *Suspension* (→ 1.6, Seite 17), d. h. eine Aufschwemmung fester Teilchen. Man erkennt häufig eine Trübung. Nach längerer Stehzeit sammeln sich die aufgeschwemmten Teilchen am Boden oder auf der Oberfläche. Vor der Einnahme muss dann erneut umgerührt/aufgeschüttelt werden.

Manchmal werden Pulver und Granulate in *Hartgelatinekapseln* eingeschlossen, etwa zum Schutz vor unangenehmem Geruch/Geschmack. Die meisten Kapseln (vorher in der Packungsbeilage nachsehen) dürfen zur Erleichterung der Einnahme geöffnet und der Inhalt wie zuvor beschrieben in Wasser gelöst oder aufgeschwemmt werden.

Brausetabletten (←) enthalten wasserlösliche Wirkstoffe. Beim Auflösen in Wasser setzen sie Kohlensäure frei. Vor dem Trinken immer darauf achten, dass sich die Brausetablette vollständig aufgelöst hat.

Tabletten können entweder zum Schlucken bestimmt sein oder für die Anwendung in der Mundhöhle. (Vaginaltabletten: → 4.4.2, Seite 45)

Bei der Anwendung in der Mundhöhle wird unterschieden zwischen Tabletten, deren Wirkstoff *direkt* von der Mund- und Wangenschleimhaut unter Umgehung des Magen-Darm-Trakts aufgenommen werden soll, und Tabletten, die im Mund aufgelöst und dann geschluckt werden:

- *Bukkaltabletten* (←), *Sublingualtabletten* (←) oder *Zerbeißkapseln* (←) enthalten Wirkstoffe, die über die Mund- oder Wangenschleimhaut resorbiert werden. Der Inhalt sollte möglichst lange im Mund unter der Zunge oder an der Wangenschleimhaut behalten werden. Solche Wirkstoffe gelangen sehr rasch in die Blutbahn (z. B. schnell wirksame Opioide zur Behandlung von Durchbruchschmerzen bei Tumorpatienten). Inhaltsstoffe von *Lutschtabletten* können ebenfalls über die Mundschleimhaut aufgenommen werden oder nur lokal wirken.
- *Schmelztabletten* (←), *Schmelzfilme* (←), *Kau-* oder *Lingualtabletten* (←) werden im Mund zerkaut bzw. aufgelöst und dann geschluckt. Die Wirkung tritt schneller ein als nach dem Schlucken einer festen Tablette, weil der Inhalt bereits gelöst im Magen eintrifft, aber erheblich langsamer als bei den im vorigen Absatz beschriebenen Tablettenformen.

Zum Schlucken bestimmte Medikamente lassen sich einteilen in *nicht überzogene Tabletten* (unter hohem Druck gepresstes Pulver) und überzogene Tabletten (*Dragees* ←

Eigentum des Verlages Urban & Fischer/Elsevier GmbH, München

Abbildung 4.1.1.1: Verschiedene Mörsermodelle zum Zerkleinern dafür geeigneter Tabletten.

und *Filmtabletten* ←). Während nicht überzogene Tabletten in der Regel teilbar sind und mit einem *Tablettenmörser* (siehe Abb. 4.1.1.1) zerkleinert werden können, dürfen die meisten Dragees und Filmtabletten nicht geteilt werden. Der Überzug dient entweder dazu, einen unangenehmen Geruch oder Geschmack zu versiegeln, oder die Tabletten magensaftresistent zu machen. Auch die meisten *Retardtabletten* (←) dürfen nicht geteilt werden, weil sonst der Wirkstoff nicht mehr verzögert, sondern (über die Bruchfläche) sofort abgegeben wird.

WICHTIG

- Generell sollten Tabletten und Kapseln nicht im Liegen geschluckt werden, weil sonst die Gefahr besteht, dass sie an der Wand der Speiseröhre hängen bleiben und diese schädigen.
- Das Schlucken vor allem größerer Tabletten/Kapseln fällt leichter, wenn der Kopf etwas nach vorne geneigt wird. Immer ausreichend Flüssigkeit nachtrinken.

4.1.2 Flüssige Arzneiformen

Unterschieden werden:

- *Sirup:* Lösung mit hohem Anteil an Zucker bzw. Süßstoff
- *Mixtur:* wässrige Lösung, meist mit Zucker/Süßstoff und Aromen versetzt
- *Elixier:* stark gesüßte alkoholische Lösung, oft mit Aromastoffen versetzt
- *Tropfen:* wässrige, alkoholische oder ölige Lösung
- *Suspension:* feste Teilchen in Flüssigkeit aufgeschwemmt
- *Emulsion:* fein in Wasser verteilte Öltropfen (Öl-in-Wasser-Emulsion, o/w) oder fein in Öl verteilte wässrige Tropfen (Wasser-in-Öl-Emulsion, w/o)

Zum Dosieren dienen entweder Messlöffel und Messbecher in der Packung, Tropfflaschen oder haushaltsübliche Löffel. Mit 1 Esslöffel oder 1 Teelöffel ist ein Volumen von etwa 8–10 bzw. 3–4 ml gemeint.

Trockensäfte liegen allgemein in einer Flasche vor, die mit Flüssigkeit aufgefüllt und anschließend gut geschüttelt werden muss.

Von Tropfflaschen gibt es zwei Formen: *Zentraltropfer* (←) und *Randtropfer* (←). Für eine korrekte Tropfengröße und damit exakte Dosierung müssen sie unterschiedlich gehalten werden (Abb. 4.1.2.1).

Eigentum des Verlags Medizin Medien

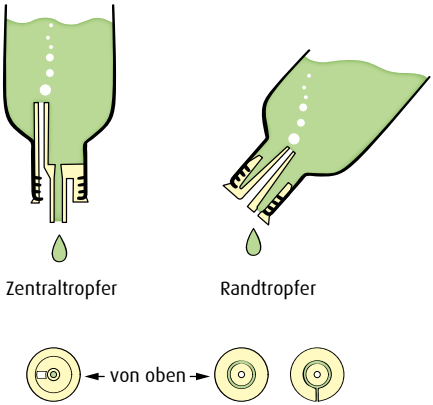


Abbildung 4.1.2.1: Zentraltropfer (links) müssen senkrecht gehalten werden, Randtropfer (rechts) dagegen in einem Winkel von etwa 45 Grad. Zentraltropfer haben einen eigenen (seitlich gelegenen) Belüftungskanal, Randtropfer gibt es mit und ohne Abtropfrille.

WICHTIG

- Immer das spontane Abreißen des Tropfens abwarten. Werden Tropfen durch Schütteln oder Klopfen abgetrennt, sind sie zu klein.
- Suspensionen müssen unmittelbar vor der Einnahme gut umgerührt bzw. geschüttelt werden, bis sich etwaiger Bodensatz verteilt hat. Auch **Emulsionen** sind vor der Anwendung zu schütteln, weil sich die beiden Phasen entmischt haben können.

4.2 Verabreichen von Medikamenten über eine PEG-Sonde

Die Abkürzung PEG steht für *perkutane endoskopische Gastrostomie*. Das bedeutet, dass bei einem kleinen Eingriff durch die Haut am Bauch eine Verbindung zum Magen (Abb. 4.2.1, Seite 44) geschaffen wurde.

Über eine PEG dürfen nur geeignete Medikamente zugeführt werden, am besten in flüssiger Form. Tabletten ohne Überzug werden vorher im Mörser pulverisiert. Tabletten mit Überzug, Dragees oder Filmtabletten dürfen nur zerkleinert werden, wenn der Überzug nicht dem Schutz vor der Magensäure dient (Packungsbeilage beachten). Schirmt der Überzug nur unangenehmen Geruch oder Geschmack ab, ist Zerkleinern vor der Gabe über eine PEG erlaubt.

Die pulverisierten Tabletten werden in Flüssigkeit in eine Spritze aufgezogen (mindestens 20 ml, 50 ml sind besser), darin gut verteilt und über den Trichtereinsatz der Sonde appliziert.

Weichgelatinekapseln können geöffnet (Packungsbeilage beachten) und der Inhalt ausgedrückt werden. Hartgelatinekapseln enthalten meistens Pulver oder Pellets. Wenn die Kapsel nicht zum Schutz vor der Magensäure dient, kann sie geöffnet werden. Manche Pellets sind von sich aus vor Magensäure geschützt und dürfen

Eigentum Verlag Medizin Medien

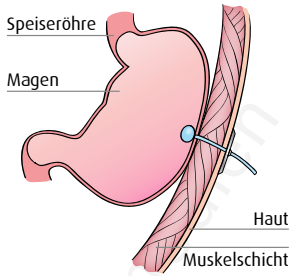


Abbildung 4.2.1: PEG-Sonde; hier ein Modell, das durch einen Ballon fixiert wird.

zum Verabreichen über eine Magensonde aus der Kapsel entnommen, aber nicht in einem Mörser zerkleinert werden.

Brausetabletten werden in Wasser aufgelöst (ca. 50 ml, bei Bedarf mehr).

Bukkal- oder Sublingualtabletten dürfen *nicht* per Sonde verabreicht werden. Sie müssen wie von Patienten ohne PEG an der Wangenschleimhaut bzw. unter der Zunge behalten werden, damit sie rasch über die Mundschleimhaut aufgenommen werden können.

Generell sollte man Medikamente nicht unter die Sondennahrung mischen, sondern getrennt verabreichen.

4.3 Transdermale therapeutische Systeme (TTS)

Wirkstoffe, die über einen längeren Zeitraum (bis zu einer Woche) gleichmäßig zugeführt werden sollen und intakte Haut gut durchdringen können, eignen sich für *transdermale therapeutische Systeme* (←). Ein Beispiel sind stark wirksame Opioide zur Basistherapie starker Schmerzen, vor allem bei Tumoren.

WICHTIG

Man unterscheidet Matrix- und Depotpflaster (vgl. Abb. 1.8.1, Seite 20). Depotpflaster dürfen nicht zerschnitten werden, weil der Wirkstoff durch die Schnittstelle beschleunigt austritt. Matrixpflaster enthalten den Wirkstoff in mehreren Schichten, aus denen er kontrolliert abgegeben wird. Sie dürfen (sollten aber nur in Ausnahmefällen) zerschnitten werden.

Prinzipiell ist ein TTS eine *topische* (←) Anwendung (→ 4.4, Seite 45). Allerdings ist das Ziel für den Wirkstoff nicht die Haut oder ein darunterliegendes Gewebe (z. B. die Muskulatur), sondern der ganze Körper (*systemische* ← *Anwendung*).

Ein TTS wird möglichst auf unbehaarter Haut aufgeklebt. Haare ggf. mit der Schere kürzen. Rasieren führt zu Mikroverletzungen, über die der Wirkstoff schneller aufgenommen wird. Die Haut schonend mit Wasser reinigen und vorsichtig trocknen, keine Cremes oder Öle auftragen. Schutzfolie erst unmittelbar vor dem Aufkleben

abziehen, Klebefläche nicht berühren. Pflaster nach dem Aufkleben mindestens 30 Sekunden vorsichtig andrücken.

Eine einmal benutze Hautstelle sollte erst nach mindestens 7 Tagen wieder für das Aufkleben verwendet werden. Jede Überwärmung (Sonne, Heizdecke, Wärmflasche, Sauna, heiße Bäder) sollte vermieden werden, weil dadurch die Aufnahme des Wirkstoffs beschleunigt wird. Pflaster nach dem Entfernen so entsorgen, dass kein versehentlicher Kontakt zur Klebefläche möglich ist (Schutz vor unbeabsichtigter, u. U. gefährlicher Medikamentenwirkung).

4.4 Topische Anwendung

Als *topische* (← örtliche) *Anwendung* bezeichnet man das Aufbringen eines Medikaments auf eine Körperstelle mit dem Ziel, (nur) am Ort der Anwendung eine Wirkung zu erzielen.

4.4.1 Kutane Anwendung

Für die Anwendung auf der Haut eignen sich halbfeste Arzneimittelformen wie Salben, Cremes, Gele und Pasten sowie Flüssigkeiten (Suspensionen, Lotionen, Emulsionen, Sprays). Werden Präparate für mehrere Patienten verwendet (sog. Mehrdosenbehältnisse, MDOs), dürfen sie nicht mit den Patienten in Berührung kommen. Sie müssen mit einem Spatel entnommen oder auf einen Tupfer gedrückt werden. Nach dem Aufbringen sollte ausreichend lange gewartet werden, bis das Mittel eingedrungen ist. Andernfalls das behandelte Areal mit einem Verband abdecken.

WICHTIG

Am besten schützt man die eigene Hand beim Auftragen von Wirkstoffen durch Handschuhe. Ist das nicht möglich, unbedingt nachher die Hände gründlich waschen, um ein bisweilen sehr schmerzhaftes Verschleppen der Inhaltsstoffe (z. B. Capsaicin in Schmerzsalben) auf Schleimhäute zu vermeiden.

Anmerkung: Viele von Patienten im Rahmen der Selbstmedikation erworbene Cremes und Salben enthalten Arzneistoffe, die die unverletzte Haut nicht durchdringen können. Zu diesen Substanzen gehört auch Heparin. Eine subjektive Linderung kann jedoch als Folge der kühlenden Wirkung wasserhaltiger Cremes und Gele empfunden werden (Verdunstungskälte).

4.4.2 Vaginale Anwendung

Zur Anwendung in der Scheide gibt es Zäpfchen, Kugeln, Stäbchen, Kapseln und Tabletten sowie Salben, Cremes und Gele. Feste Präparate schmelzen bei Körpertemperatur und lösen sich langsam im Vaginalsekret auf. Zu den häufigsten Anwendungsgründen gehören Pilzinfektionen und örtliche Beschwerden in den Wechseljahren.

Eigentum des Verlags Medizin medi

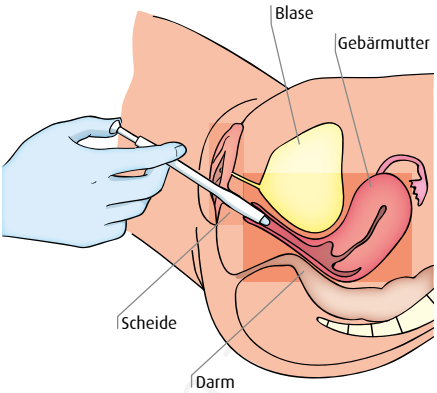


Abbildung 4.4.2.1: Einbringen eines Vaginalpräparats mithilfe eines Applikators.

Vaginalpräparate dürfen nicht versehentlich geschluckt werden. Aufgrund ihrer oft torpedoartigen Form lassen sie sich aber leicht erkennen. Die Anwendung erfolgt meistens abends vor dem Schlafen, weil im Liegen am wenigsten Sekret nach außen abfließt. Damit die Präparate tief in die Scheide eingeführt werden können, liegt meistens ein Applikator aus Kunststoff bei. Alternativ kann auch ein Gummifingerling verwendet werden. Am leichtesten lassen sich Vaginalpräparate einbringen, wenn die Patientin auf dem Rücken liegt und die Beine leicht anzieht (Abb. 4.4.2.1).

Um die Unterwäsche zu schützen, empfiehlt sich das Tragen von Slipeinlagen. Tampons sind nicht geeignet, weil sie die Wirkstoffe absorbieren.

4.4.3 Rektale Anwendung

4.4.3.1 Suppositorien (Zäpfchen)

In den Mastdarm eingebrachte Medikamente können entweder lokal (z. B. bei Hämorrhoidalbeschwerden, Colitis ulcerosa) oder systemisch im ganzen Körper (z. B. fiebersenkende Zäpfchen für Kleinkinder) wirken. Die Aufnahme von Wirkstoffen über die Darmschleimhaut in den Körper kann stark schwanken und ist unzuverlässig. Bei Magenunverträglichkeit, Erbrechen, Schluckbeschwerden oder zur Behandlung von Säuglingen und Kleinkindern sind Zäpfchen trotzdem sinnvoll.

Zäpfchen dürfen nicht über 25 Grad gelagert werden. **Nicht** aus dem Blister **drücken,** sondern vorsichtig herausschälen (Blister evtl. mit einer Schere öffnen oder aufreißen). Zäpfchen können der Länge nach mit einem angewärmten Messer halbiert werden.

Zäpfchen sollten möglichst erst eingeführt werden, wenn der Patient bereits Stuhlgang gehabt hat. Löst ein Zäpfchen Stuhlgang aus, muss ein neues angewendet werden. Leicht angefeuchtet lassen sich Zäpfchen bequemer einführen (aber keine Fette/Öle verwenden). Vor allem bei Kleinkindern ist es besser, Zäpfchen mit der stumpfen Seite voraus einzuführen, weil sie dann leichter in den Darm gleiten.

Systemisch wirkende Zäpfchen (z. B. gegen Fieber) tief einbringen (bei Kleinkindern danach die Pobacken für ein paar Sekunden leicht zusammendrücken), lokal wirkende (z. B. bei Hämorrhoiden) nur so weit, dass sie gerade eben verschwinden.

4.4.3.2 Salben, Cremes, Gele

Auch Salben, Cremes und Gele werden am besten erst nach dem Stuhlgang angewendet. Präparate, die außen auf dem After wirken sollen, trägt man direkt auf, für im Darm wirkende Mittel ist ein Applikator nötig. Dazu wird das Applikationsrohr auf die Tube gesteckt oder geschraubt. Man führt es ohne Druck auf die Tube ein und drückt erst beim langsamen Herausziehen einen gleichmäßigen Strang heraus. **Wichtig:** Den Druck auf die Tube erst nachlassen, wenn der Applikator komplett aus dem Darm entfernt ist, weil sonst ein Teil der Salbe/Creme bzw. des Gels wieder zurück in die Tube gesaugt wird. Applikator nach der Anwendung gründlich reinigen.

4.4.3.3 Mikroklysmen („kleinste Einläufe“)

Mikroklysmen (Einzahl: Mikroklysma) werden auch als *Miniklistiere* oder *Rektiolen* bezeichnet. Es handelt sich um wenige Milliliter einer wässrigen oder öligen Lösung.

Es gibt Mikroklysmen, die zur Auslösung von Stuhlgang dienen. Alle anderen Mikroklysmen werden sinnvollerweise erst nach dem Stuhlgang angewendet.

Nachdem der meist verschweißte Applikator am Ende geöffnet worden ist (Abb. 4.4.3.3.1), führt man ihn ohne Druck auf die Tube ganz (bei Kleinkindern nur zur Hälfte) ein. Danach wird die Tube langsam ausgedrückt und der Applikator wieder herausgezogen. Wichtig ist, dass der Druck auf die Tube erst gelöst wird, wenn der Applikator vollständig entfernt ist.

4.4.3.4 Rektalschäume

Hierbei handelt es sich um Arzneimittel, die mithilfe einer Druckdose in den Dickdarm eingebracht werden. Die Anwendung erfolgt sinnvollerweise nach dem Stuhlgang. Nachdem der Applikator auf die Dose gesteckt und das Ende befeuchtet oder

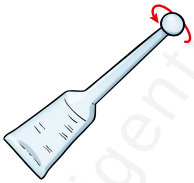
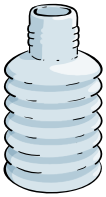


Abbildung 4.4.3.3.1: Öffnen eines verschweißten Miniklistiers (Mikroklysma) durch Abdrehen der Spitze.



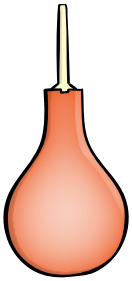


Abbildung 4.4.3.5.1: Balgflasche (links), Klistierspritze aus Gummi (rechts).

Eigentum des Verlags – nicht zur Weitergabe

mit Vaseline dünn eingefettet worden ist, wird er langsam in den Darm eingeführt. Vor dem Drücken des Sprühknopfs dreht man die Sprühdose auf den Kopf. Danach wird der Sprühknopf langsam nach unten gedrückt und wieder losgelassen. Wiederverwendbare Applikatoren danach gründlich reinigen.

4.4.3.5 Makroklysmen (Klistiere, Einläufe)

Einläufe können ein Volumen bis zu 200 ml und mehr haben. Sie dienen zum Abführen bei massiver Verstopfung oder zum Einbringen von Arzneistoffen in den Dickdarm. In letzterem Fall erfolgt die Anwendung *nach* dem Stuhlgang.

Arzneimittelhaltige Klistiere werden meistens in Quetsch- oder Balgflaschen („Ziehharmonika", siehe Abb. 4.4.3.5.1 links, Seite 47) geliefert. Lösungen, die selbst nach Rezept angefertigt wurden, kann man mit Klistierspritzen aus Gummi (Abb. 4.4.3.5.1 rechts, Seite 47) verabreichen.

Die Einlauflösung muss auf Körpertemperatur erwärmt werden. Für die Anwendung liegt der Patient entspannt auf der Seite. Der Einführschlauch bzw. die Spitze der Klistierspritze sollte leicht angefeuchtet oder mit Vaseline gefettet werden, wenn dies nicht schon vom Hersteller vorgenommen worden ist. Danach den Schlauch langsam unter gleichmäßigem Druck in den After einführen. Jetzt den Inhalt langsam aus dem Behälter ausdrücken und danach die Applikationsspitze wieder herausziehen. Balgflaschen ohne Ventil und Klistierspritzen dabei zusammengedrückt lassen, damit die Flüssigkeit nicht wieder eingesaugt wird.

Hinweis: In den meisten Klistierbehältern bleibt ein kleiner Rest zurück. Dies ist bei der Berechnung der Dosis bereits berücksichtigt.

4.4.4 Anwendung an Augen, Nase und Ohren

4.4.4.1 Augen

Folgende Regeln gelten für alle Präparate, die am Auge angewendet werden:

- Aufbrauchfristen einhalten: für Lösungen mit Konservierungsstoffen im Allgemeinen 4 bis 6 Wochen (Packungsbeilage beachten), für nicht konservierte Einzeldosenbehältnisse (EDO) 24 Stunden nach dem Öffnen.

  Tipp: Das Anbruchdatum und das sich daraus ergebende Verfallsdatum (siehe Packungsbeilage) auf der Flasche/Tube gut sichtbar vermerken.
- Augenpräparate dürfen immer nur von einem einzigen Patienten angewendet werden.
- Die Spitzen von Tuben oder Tropfflaschen dürfen nie berührt werden, weder mit dem Finger noch mit der Bindehaut des Auges beim Anwenden.
- Tube/Fläschchen vor der Anwendung in der Hand erwärmen. Kalte Lösungen reizen das Auge und fördern den Tränenfluss, sodass das Medikament ausgewaschen wird.
- Kontaktlinsen vor der Anwendung entfernen. Ausnahme: künstliche Tränen ohne Konservierungsmittel. Bei manchen Präparaten dürfen Kontaktlinsen während der ganzen Anwendungsdauer nicht getragen werden (Packungsbeilage beachten), bei manchen können sie 15 Minuten nach der Anwendung wieder eingesetzt werden.
- Manche Präparate trüben die Sicht für mehrere Minuten oder auch länger.

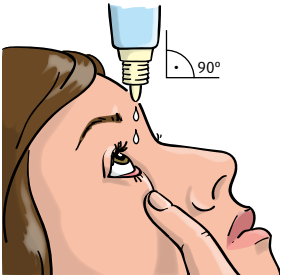


Abbildung 4.4.4.1.1: Kopf- und Augenhaltung zum Einbringen von Tropfen bzw. Salben/Cremes/Gels in den Bindehautsack.

Zum Einbringen von Tropfen oder Salben neigt der Patient den Kopf nach hinten (Abb. 4.4.4.1.1). Beide Augen sind geöffnet und blicken nach oben. Am besten fixiert der Patient einen festen Punkt, um das Blinzeln zu unterdrücken. Mit einem Finger wird der Bindehautsack vorsichtig nach unten gezogen. Von Augentropfen wird genau 1 Tropfen in den Bindehautsack getropft. Von Salben/Cremes/Gels wird ein 0,5 bis 1 cm langer Strang (Dosierungsanleitung beachten) eingebracht. Man beginnt am inneren Augenwinkel und zieht den Strang langsam nach außen. Nach Erreichen der gewünschten Länge wird der Strang durch Drehen der Tube abgetrennt.

Nach der Applikation hält der Patient die Augen 30 bis 60 Sekunden locker geschlossen und rollte dabei die Augen vorsichtig, um das Mittel gleichmäßig auf der Oberfläche der Augen zu verteilen. Leichter Druck mit einem Finger auf den Nasenknochen in Höhe des inneren Augenwinkels verhindert das Abfließen von Tropfen über den Tränenkanal.

WICHTIG

Wird mehr als ein Augentropfenpräparat angewendet, sollten zwischen den Applikationen 10 Minuten liegen, weil das Auge erst nach diesem Zeitraum für einen weiteren Tropfen aufnahmefähig ist.

4.4.4.2 Nase

In der Nase kommen Tropfen oder Sprays zur Anwendung, z. B. zum Abschwellen der Nasenschleimhaut bei Schnupfen. Bei diesen Präparaten ist zu beachten:

- Es muss die richtige Konzentration (abhängig vom Alter) verwendet werden.
- Ein Teil des Mittels kann in den Blutkreislauf gelangen und den Blutdruck im Einzelfall bedrohlich steigen lassen.
- Die Anwendung abschwellender Nasentropfen muss nach spätestens 7 Tagen beendet werden. Andernfalls droht eine durch das Mittel verursachte Schleimhautentzündung, die im Extremfall zum Absterben der Nasenschleimhaut führen kann (Stinknase).

Eigentum des Verlages Hanser + medien

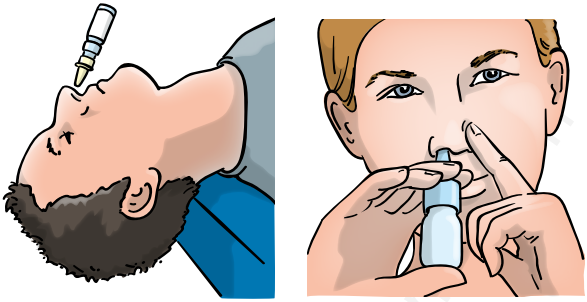


Abbildung 4.4.4.2.1: Kopfhaltung bei der Anwendung von Nasentropfen (links) und Nasensprays (rechts).

Nasentropfen und -Sprays dürfen wie Augentropfen jeweils von nur einem einzigen Patienten verwendet werden. Wegen der begrenzten Haltbarkeit sollten das Anbruch- und das sich daraus ergebende Verfallsdatum (Packungsbeilage beachten) auf der Packung notiert werden. Der Druck auf das Gummibällchen von Pipetten bzw. auf quetschbare Druckfläschchen darf erst gelöst werden, wenn die Spitze vollständig aus der Nase herausgezogen ist, weil sonst Nasensekret eingesaugt wird. Pipetten sowie Spitzen von Sprayflaschen nach der Anwendung mit einem sauberen Tuch reinigen.

Nasentropfen: Zur Anwendung soll der Patient den Kopf möglichst in Rückenlage ganz nach hinten neigen (Abb. 4.4.4.2.1 links). Während die Lösung eingetropft wird, soll etwas Luft durch die Nase eingezogen und über den Mund ausgeatmet werden.

Nasenspray: Für die Anwendung von Sprays wird der Kopf im Stehen oder Sitzen leicht nach vorne geneigt. Während die Spitze des Sprays etwa 1 cm tief in ein Nasenloch eingeführt wird, hält man das andere Nasenloch zu (Abb. 4.4.4.2.1 rechts). Während der Sprühstoß erfolgt, soll etwas Luft eingeatmet und danach über den Mund ausgeatmet werden. Anschließend den Kopf leicht nach hinten neigen, damit sich die Lösung auf der ganzen Nasenschleimhaut verteilen kann. Danach Spray in das andere Nasenloch einbringen.

Abbildung 4.4.4.3.1: Anwendung von Ohrentropfen; um den Gehörgang maximal zu öffnen, wird die Ohrmuschel sanft nach hinten und leicht nach oben gezogen.

HINWEIS

Bei Mittelohrentzündungen werden oft abschwellende Nasentropfen verordnet. Damit soll erreicht werden, dass der Verbindungsgang zwischen Mittelohr und Nasennebenhöhlen (Tuba Eustachii) wieder durchgängig wird. Manche Patienten sind beunruhigt, wenn ihnen bei Ohrenproblemen Nasentropfen verordnet werden und vermuten eine Verwechslung („ich habe doch Schmerzen im Ohr und nicht in der Nase."). Diese Patienten sollten über den Zusammenhang aufgeklärt werden.

4.4.4.3 Ohren

Ohrentropfen zur Anwendung im äußeren Gehörgang werden vor der Anwendung auf Handtemperatur angewärmt. Nach dem Öffnen ist die Lösung nur begrenzt haltbar (Packungsbeilage beachten). Daher das Anbruchdatum auf der Packung notieren.

Zur Anwendung neigt der Patient den Kopf zur Seite (Abb. 4.4.4.3.1, Seite 50). Dann wird die Ohrmuschel sanft nach hinten und leicht nach oben gezogen, um den Gehörgang maximal zu öffnen. Jetzt die Tropferspitze über den Gehörgang halten und die Ohrentropfen einträufeln. Der Patient verweilt noch etwa 1 Minute in dieser Stellung, damit die Tropfen sich gut im Gehörgang verteilen können.

WICHTIG:

Ohrentropfen dürfen nur bei intaktem Trommelfell angewendet werden. Die Spitze des Tropfers sollte weder mit der Hand noch mit der Ohrmuschel in Kontakt kommen.

4.5 Inhalative Anwendung

In diesem Abschnitt werden Medikamente beschrieben, die mithilfe von *Dosieraerosolen* oder *Inhalationsgeräten* auf die Schleimhäute der Atemwege gebracht werden. Die meisten sind zur Behandlung chronisch obstruktiver Atemwegserkrankungen wie des Asthma bronchiale und der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) bestimmt (→ 12, ab Seite 112).

WICHTIG

Anwendungsfehler sind häufige Gründe für das Versagen einer inhalativen Behandlung. Die Patienten müssen daher gründlich und mit viel Geduld angeleitet werden. Außerdem sollte man die korrekte Inhalationstechnik regelmäßig überprüfen.

Videos zur Anwendung der aktuell verfügbaren Inhalationssysteme gibt es u. a. auf der Webseite der Deutschen Atemwegsliga e.V. (http://www.atemwegsliga.de/richtig-inhalieren.html).

Eigentum des Verlags m.a.r.t. media

4.5.1 Dosieraerosole

Dosieraerosole enthalten ein Treibgas. Es gibt zwei Varianten: Entweder muss der Sprühstoß vom Anwender ausgelöst werden oder das Dosieraerosol erkennt das Einatmen und löst den Sprühstoß selbsttätig aus (= atemzuggesteuertes Dosieraerosol).

Da das Treibgas einen unerwünschten Kältereiz auslösen kann, wird bei manchen Geräten eine kleine Kammer vorgeschaltet, ein sog. *Spacer*. Spacer werden auch als *Inhalierhilfen* bezeichnet und sorgen dafür, dass mehr Wirkstoff in die Lungen gelangt und weniger unbeabsichtigt in der Mundhöhle verbleibt (wichtig z. B. für Kortikoide).

Die einzelnen Schritte der Anwendung (siehe auch Abb. 4.5.1.1) bestehen aus:

- Inhalator 5-mal kräftig schütteln und dann so halten, dass das Mundstück senkrecht nach unten weist.
- Oberkörper senkrecht aufrichten (stehend oder sitzend).
- Tief ausatmen.
- Erst danach: Mundstück mit den Lippen fest umschließen.
- Inhalation:
  - ▹ *Manuelles Dosieraerosol:*
    Langsam über mindestens 3 Sekunden tief durch den Mund einatmen und gleich zu Beginn den Sprühstoß durch Drücken auf den Wirkstoffbehälter auslösen. Bei Benutzen eines Spacers erst den Sprühstoß auslösen und danach tief einatmen.
  - ▹ *Atemzuggesteuertes Dosieraerosol* („Autohaler“, „Easi Breathe“):
    Langsam über mindestens 3 Sekunden tief durch den Mund einatmen. Der Sprühstoß wird automatisch ausgelöst, wenn der Atemzug stark genug ist. Ist der Atemzug zu schwach, kann der Sprühstoß auch hier manuell ausgelöst werden.
- Nach der Inhalation den Atem für 5 bis 10 Sekunden anhalten.
- Anschließend langsam ausatmen: entweder über die Nase oder mit Lippenbremse (Lippen werden nur minimal geöffnet) über den Mund.
- Normal weiteratmen.
- Nächste Inhalation nach frühestens 30 Sekunden.
- Wurde ein Kortikoid inhaliert, nach der Anwendung den Mund spülen oder ein Stück Brot essen, um örtliche Nebenwirkungen des Kortikoids zu verhindern (z. B.

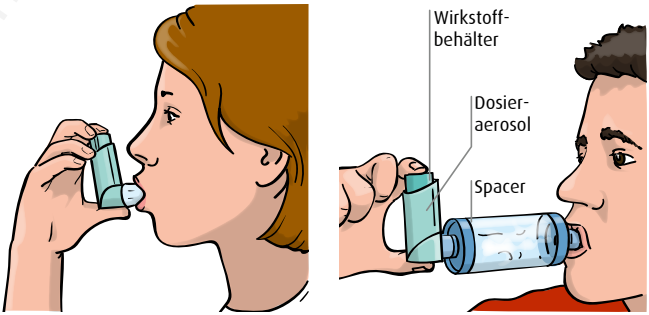


Abbildung 4.5.1.1: Festes Umschließen eines Dosieraerosols mit den Lippen (links). Rechts: Dosieraerosol mit vorgeschaltetem Spacer (Inhalierhilfe).

Pilzbefall: Mundsoor). Verschlucken von Resten inhalativer Kortikoide ist unbedenklich, weil sie in der Leber rasch abgebaut werden (vgl. den Abschnitt „First-pass-Effekt“, Seite 24).
– Gerät reinigen (Packungsbeilage beachten).

4.5.2 Pulverinhalatoren

Diese Inhalatoren kommen ohne Treibgas aus. Wesentlicher Unterschied zum Dosieraerosol: Das Pulver wird vor der Anwendung aus einer Kapsel oder einem Blisterreservoir eingefüllt, sodass der Sprühstoß entfällt. Es gibt zahlreiche verschiedene Modelle, die z. B. durch Drehen oder Drücken befüllt werden. Meistens signalisiert ein klickähnliches Geräusch das erfolgreiche Befüllen und ein Zähler zeigt an, wie viele Dosiseinheiten noch enthalten sind. Ein Vorteil dieser Systeme ist, dass weniger Wirkstoff unbeabsichtigt in Mund- und Rachenraum verbleibt.

WICHTIG

In einen Pulverinhalator darf keinesfalls ausgeatmet werden, weil das System nur funktioniert, wenn es trocken gehalten wird. Daher müssen auch größere Temperaturschwankungen vermieden werden (Gefahr von Kondenswasserbildung).

4.5.3 Düsenvernebler (Softinhaler)

Unter dem Handelsnamen „Respimat“ wird ein Inhalationsgerät angeboten, das eine sichtbare Sprühwolke freisetzt. Die Tröpfchen sind fein und bewegen sich langsamer als bei einem Dosieraerosol. Die vernebelte Lösung wird zudem länger abgegeben, was die Koordination mit der Atmung erleichtern soll. Laut Hersteller bleibt weniger Wirkstoff in Mund und Rachen hängen als bei Dosieraerosolen und Pulverinhalatoren. Der Düsenvernebler enthält kein Treibgas und arbeitet rein mechanisch.

Prinzip der Verneblung sind zwei gegenüberliegende, aufeinander gerichtete feine Düsen. Beim Betätigen des Verneblers wird die Flüssigkeit durch diese Düsen gepresst. Durch das Zusammentreffen der beiden Strahlen entsteht eine langsam ausströmende feine Sprühwolke. Wichtig ist, den Düsenvernebler zur Inhalation waagerecht in Richtung Rachen zu halten. Nach Auslösten des Sprühstoßes wird langsam und tief durch den Mund eingeatmet. Danach den Atem für 5 bis 10 Sekunden anhalten und anschließend normal weiteratmen. Der Wirkstoff ist in einer Patrone enthalten. Vor der ersten Anwendung muss der Vernebler aktiviert werden.

4.5.4 Elektrische Vernebler (Feuchtinhalatoren)

Diese Geräte erzeugen aus einer Wirkstofflösung mithilfe von Druckluft einen feinen Nebel, der über ein Mundstück oder eine Maske eingeatmet werden kann. Es gibt Fertiglösungen oder das Medikament wird durch Zugabe von Wirkstoffen zu einer Basislösung (z. B. Kochsalzlösung) selbst hergestellt.

Eigentum des Verlags medizin studien

Ein bekanntes System ist der „Pari Boy“. Nachdem der Behälter mit dem Medikament befüllt worden ist, setzt sich der Patient entspannt aufrecht hin. Nach Einschalten des Kompressors wird das Mundstück mit den Lippen fest umschlossen. Der Patient atmet langsam und tief durch den Mund ein und aus (Mundstück dabei nicht absetzen, d. h. es wird in das System ausgeatmet), bis das Medikament aufgebraucht ist. Danach den Kompressor ausschalten und das Gerät gemäß Gebrauchsanweisung reinigen.

Speziell für Patienten mit Zystischer Fibrose (= CF, Mukoviszidose) gibt es eine Reihe weiterer elektrischer Inhalationssysteme.

4.6 Infusionen und Injektionen

Eine *Infusionsbehandlung* dient u. a. dazu:

- einen Mangel an Volumen auszugleichen (akuter Blutverlust, Schock, Austrocknung wegen zu geringer Trinkmenge),
- Arzneimittel zuzuführen (häufig: Antibiotika als Kurzinfusion über 20 bis 30 Minuten),
- den Körper mit Nähstoffen zu versorgen (parenterale Ernährung).

Infusionen erfolgen fast immer in eine Vene (*intravenös* ←). Ausnahmen sind die *intraossäre* Infusion bei Säuglingen und Kleinkindern, wenn eine intravenöse Infusion nicht möglich ist. Subkutane Infusionen kommen zur Volumengabe bei meist älteren dehydrierten Patienten zum Einsatz. Auf diese Weise kann etwa 1 Liter pro Tag verabreicht werden, ohne Herz und Nieren wesentlich zu belasten. In der Palliativmedizin nutzt man langsame subkutane Infusionen zur gleichmäßigen Gabe von Schmerzmitteln.

Bei intravenösen Infusionen unterscheidet man, über welche Art Vene der Zugang gelegt wird: über eine *periphere* (z. B. am Handrücken) oder eine *zentrale* (Schlüsselbeinvene = Vena subclavia oder Halsvene = Vena jugularis). Der Zugang über eine zentrale Vene wird auch als *zentraler Venenkatheter* (ZVK) oder *zentralvenöser*

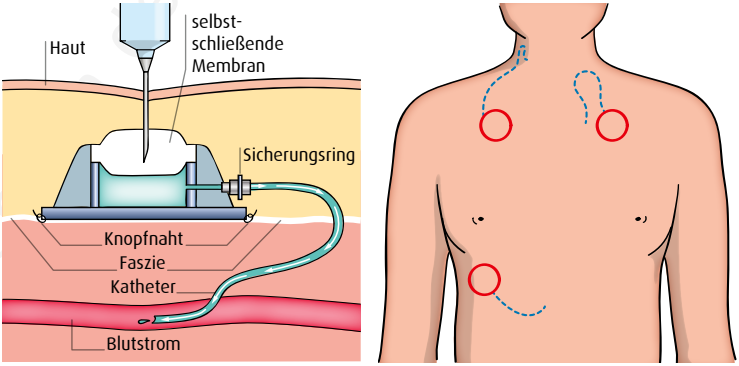


Abbildung 4.6.1: Portkatheter und mögliche Stellen für das Einsetzen.

Zugang bezeichnet. Er kann Tage und sogar Wochen verbleiben, sollte aber möglichst ständig genutzt werden.

Wenn über mehrere Wochen, Monate oder gar Jahre immer wieder Arzneimittel intravenös verabreicht werden müssen, eignet sich ein Portkatheter (Abb. 4.6.1). Er wird unter der Haut fixiert und mündet über einen dünnen Katheter meist in die obere Hohlvene. Der Port hat eine Membran, die sich nach Herausziehen einer Kanüle wieder verschließt. Ein Portkatheter kann über längere Zeit stillgelegt werden. Die Membran hält 1000 und mehr Punktionen aus.

Injektionen können (vergleiche Tab. 1.7.1, Seite 19) u. a. *intravenös* (←), *subkutan* (←) oder *intramuskulär* (←) erfolgen. Die subkutane Injektion wird nachfolgend in Abschnitt 4.6.3 (Seite 58) beschrieben, die intramuskuläre in Abschnitt 4.6.4 (Seite 59).

Für die ambulante Versorgung von Patienten in ihrer häuslichen Umgebung sind die subkutane und die intramuskuläre Injektion am wichtigsten.

ALLGEMEINE REGELN FÜR INJEKTIONEN

- **Temperatur:** Medikamente bzw. Lösungen, die im Kühlschrank gelagert werden, müssen vor der Injektion auf Körpertemperatur erwärmt werden. Die Injektion kalter Lösungen ist schmerzhaft.
- **Hautdesinfektion:** Die Einstichstelle muss gründlich mit einer geeigneten Desinfektionslösung desinfiziert werden. Ob diese aufgesprüht oder mit einem Tupfer aufgebracht wird, ist unerheblich. Wichtig ist, dass die vom Hersteller vorgeschriebene Einwirkdauer (z. B. 30 Sekunden) eingehalten wird und man mit der Injektion wartet, bis die Haut komplett trocken ist. Dringt Desinfektionsmittel ins Gewebe ein, kann dies entzündliche Reaktionen hervorrufen und zu Verhärtungen führen.
- **Nach dem Herausziehen der Kanüle:** Um einen Bluterguss („blauer Fleck“, Hämatom) an der Injektionsstelle zu vermeiden, sollte man nach dem Ziehen der Kanüle 30 bis 60 Sekunden lang mit einem Tupfer sanft auf die Einstichstelle drücken. Neigt der Patient zu blauen Flecken, sollte die Kompression 2 bis 3 Minuten dauern.
- **Entsorgen der Kanüle:** Seit 2014 sind in ärztlichen Praxen Sicherheitskanülen Pflicht. Sie haben eine Kanülenschutzvorrichtung, die nach dem Verwenden der Kanüle über die Nadel zurückgeklappt wird. Sicherheitskanülen verhindern Infektionen durch Nadelstichverletzungen. Besonders riskant ist der Versuch, eine herkömmliche Kanüle in die Schutzkappe zurückzuschieben. Nicht selten trifft man daneben oder durchsticht die Kappe seitlich.
- **Pflaster auf die Einstichstelle?** Nach intramuskulären Injektionen sollte man ein kleines Pflaster aufkleben, um die Wäsche vor evtl. austretenden kleinen Blutstropfen zu schützen. Nicht nötig ist dies im Allgemeinen nach subkutanen Injektionen (Heparine, Insuline).

- **Einnahme von Antikoagulanzien:** Nimmt der Patient orale Gerinnungshemmer (Vitamin-K-Antagonisten, neue orale Antikoagulanzien, siehe Kapitel 11.4, Seite 108), oder erhält er Heparinspritzen, sollten **möglichst keine intramuskulären Injektionen** erfolgen, weil die Gefahr von Einblutungen in den Muskel besteht.
- **Verdacht auf akuten Herzinfarkt oder akuten Schlaganfall: Auf keinen Fall i. m.-Injektionen** verabreichen. Sie machen eine Lysebehandlung unmöglich.

4.6.1 Vorbereiten von Injektionslösungen

Heparine zur Thromboseprophylaxe werden oft in Fertigspritzen geliefert. Hier muss nur die Schutzkappe von der Nadel gezogen werden. Die Vorbereitung von Insulininjektionen aus einem Pen ist in 4.6.3 (subkutane Injektion, Seite 58) beschrieben.

Brechampullen werden an der mit einem Ring markierten Stelle aufgebrochen. Danach zieht man die Lösung mit einer Kanüle in eine Spritze (Ampulle dabei schräg halten). Andere *Glasampullen* müssen mit einer Ampullensäge angesägt und dann aufgebrochen werden. Wichtig: Ampulle erst unmittelbar vor der Injektion aufbrechen. Offene Ampullen, die nicht benötigt werden, müssen verworfen werden.

Stechampullen (Vials) enthalten eine oder mehrere Dosen. Sie sind mit einem Gummistopfen, der in einem Metallring gefasst ist, und einem Deckel, der aufgeschnappt ist, verschlossen. Vor dem Einstechen der Kanüle zur Entnahme der Lösung den Gummistopfen desinfizieren und das Trocknen des Desinfektionsmittels abwarten. Nach der Entnahme die Kanüle entfernen und die Schutzkappe wieder aufsetzen. **Keinesfalls** die Kanüle im Gummistopfen belassen und für weitere Entnahmen verwenden! Die zum Aufziehen aus der Stechampulle verwendete Kanüle ist nicht mehr zur Injektion geeignet, weil sie beim Durchstechen des Gummis stumpf geworden ist. Verfallsdatum angebrochener Stechampullen beachten und auf der Packung notieren!

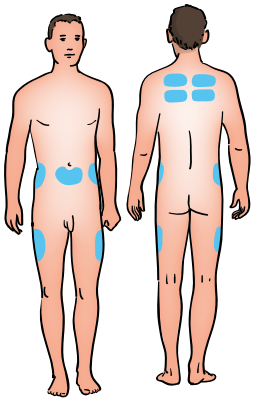


Abbildung 4.6.2.1: Gut für subkutane Infusionen geeignete Stellen.

Eigentum des Verlags urban & fischer medizin

Trockenampullen enthalten den Arzneistoff als Pulver, das erst unmittelbar vor der Injektion mit dem beiliegenden Lösemittel aufgelöst wird. Dazu das Lösemittel vorsichtig in die Trockenampulle spritzen, das Lösen des Arzneistoffs abwarten (nicht zu heftig schütteln, um Schaumbildung zu vermeiden) und dann die Lösung zurück in die Spritze ziehen.

Bei *Zweikammersystemen* enthält eine Kammer den Wirkstoff, die andere das Lösungsmittel. Oder beide Kammern enthalten unterschiedliche Wirkstoffe, die erst unmittelbar vor der Injektion vermischt werden.

Entlüften: Fertigspritzen enthalten oft eine kleine Menge Luft am Ende des Kolbens. Diese Luft darf vor der Injektion nicht entfernt werden, denn sie sorgt dafür, dass der gesamte Inhalt in den Körper gelangt. Lösungen, die aus Ampullen aufgezogen wurden, durch vorsichtiges Klopfen (Schaumbildung vermeiden) und Ablassen der Luft senkrecht nach oben entlüften. Kleine Luftreste sind ungefährlich.

4.6.2 Subkutane Infusion (z. B. Palliativmedizin)

Eine Butterflykanüle (Flügelkanüle) für eine subkutane Infusion wird vorzugsweise am seitlichen Oberschenkel (mittleres Drittel), im Bereich der Flanken und der Bauchdecke (mindestens 3 bis 5 cm Abstand zum Nabel) sowie im oberen Bereich der Schulterblätter (z. B. im Rollstuhl mobilisierte Patienten) gelegt (Abb. 4.6.2.1). Der Einstich erfolgt in einem Winkel von etwa 30 Grad (längere Kanüle) bis 45 Grad (kurze Kanüle). Die Kanülenspitze muss in der Unterhaut liegen, die Kanüle sollte noch leicht beweglich sein. Die Kanüle muss von unten mit einer Kompresse abgestützt und anschließend gut mit Klebeband fixiert werden.

Die Infusionsgeschwindigkeit wird mithilfe der Rollenklemme eingestellt. Als Faustregel gilt: 20 Tropfen entsprechen 1 ml. Fällt 1 Tropfen/Sekunde, sind das in einer Stunde 3600/20 = 180 ml Infusionsvolumen. Daraus kann man nach dem 3-Satz für jedes Infusionsvolumen die Zahl der Tropfen pro Sekunde errechnen.

Beispiel: Der Patient soll in 12 Stunden 1,5 l (= 1500 ml) erhalten. Zuerst wird berechnet, wie viele ml das pro Stunde sind:

$$\frac{1500}{12} = 125 \text{ ml/Stunde}$$

3-Satz:

$$180 \text{ ml/Stunde} = 1 \text{ Tropfen/Sekunde}$$
$$125 \text{ ml/Stunde} = x \text{ Tropfen/Sekunde}$$

Diese beiden Gleichungen lassen sich zu einer zusammenfassen:

$$\frac{180 \text{ ml}}{125 \text{ ml}} = \frac{1}{x}$$

Um x zu erhalten, bildet man auf beiden Seiten den Kehrwert (d. h. man dreht die Brüche um). Daraus folgt:

$$\frac{125 \text{ ml}}{180 \text{ ml}} = x$$

Daraus folgt:

$$x = 0{,}7$$

Eigentum des Verlags Urban & Fischer

Somit müssen ungefähr 0,7 Tropfen pro Sekunde fallen. Da keine Bruchteile von Tropfen direkt gezählt werden können, muss überlegt werden, wie viele der Bruchteile (in unserem Beispiel je 0,7 Tropfen) nötig sind, um ausreichend genau auf eine ganze Zahl von Tropfen zu kommen. Im Beispiel ist das die Zahl 2, denn 3 x 0,7 = 2,1. Das sind ausreichend genau 2 Tropfen.

Somit ergibt sich als Lösung für obiges Beispiel: Mit 2 Tropfen in 3 Sekunden werden die gewünschten 1,5 Liter in 12 Stunden infundiert.

4.6.3 Subkutane Injektion

Besonders gut geeignet für subkutane Injektionen sind die Bauchdecke (mindestens 5 cm Abstand zum Nabel) sowie die Außenseiten von Oberschenkeln und Oberarmen (Abb. 4.6.3.1). Die Gefahr, versehentlich ein Blutgefäß zu treffen, ist hier sehr gering. Es muss daher vor dem Abdrücken der Injektion kein Aspirationsversuch (= Test, ob durch Ziehen am Stempel Blut angesaugt wird) vorgenommen werden.

Vorbereitung:

- *Fertigspritze* (z. B. Heparin) aus der Verpackung nehmen, Hautstelle desinfizieren und Nadelschutzkappe gerade abziehen.
- *Insulinpen:* Manche Insulinlösungen sind klar, andere trüb (→ 13.3.1, Seite 129). Trübe Insulinlösungen zuerst vorsichtig durchmischen, bis die Lösung gleichmäßig milchig trüb ist. Dazu den Pen langsam hin- und herkippen oder zwischen den Handflächen drehen, keinesfalls schütteln. Danach die Penkappe abziehen und eine neue Nadel aufstecken. Nun die äußere Nadelschutzkappe abziehen und aufbewahren, danach die innere Kappe abziehen. Luft vorsichtig aus dem Pen entfernen, indem er senkrecht nach oben gehalten und vorsichtig an den Rand geklopft wird. Ein wenig Insulin herausspritzen, dann die gewünschte Insulinmenge am Pen einstellen.

  Für die subkutane Injektion mit einem *Insulinpen* bildet man am besten mit 2 bis höchstens 3 Fingern eine Hautfalte und sticht je nach Nadellänge senkrecht (kürzere Nadel, 8 bis 10 mm) oder schräg (längere Nadel, 10 bis 13 mm) ein (Abb. 4.6.3.2). Sehr kurze Nadeln (4 bis 6 mm) können direkt senkrecht in die Haut gestochen werden, ohne eine Falte zu formen. Nach der Injektion den Injektionsknopf langsam ganz durchdrücken, 5 bis 10 Sekunden warten und die Nadel wieder herausziehen. Anschließend wird die äußere Nadelschutzkappe aufgesetzt und durch Drehen die Nadel vom Pen entfernt. Zum Schluss die Penkappe wieder aufsetzen.

WICHTIG

Für jede Injektion eine neue Nadel verwenden. Nadeln werden schnell stumpf, wodurch die Haut stärker verletzt wird. Bei der nächsten Injektion mindestens 1, besser 2 cm Abstand zur vorherigen Stelle einhalten.

Eigentum Urban & Fischer Medizin Medien

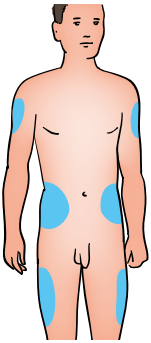


Abbildung 4.6.3.1: Gut für subkutane Injektionen geeignete Stellen.

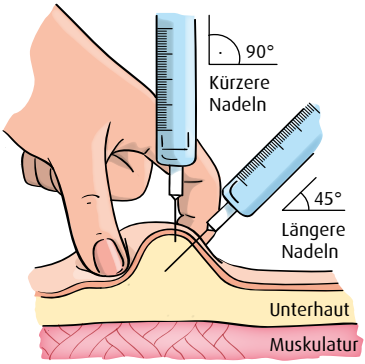


Abbildung 4.6.3.2: Subkutane Injektion (z. B. Insulinpen) mit verschieden langen Nadeln (kürzer = 8 bis 10 mm, länger = 10 bis 13 mm). Bei sehr kurzen Nadeln (4 bis 6 mm) muss man keine Hautfalte bilden.

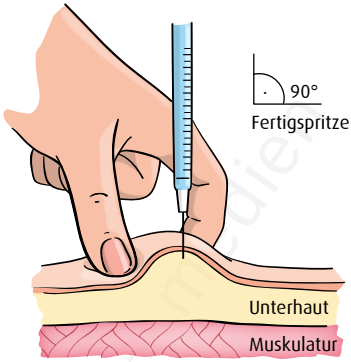


Abbildung 4.6.3.3: Subkutane Injektion mit einer Fertigspritze, z. B. Heparin.

Zur Injektion mit *Fertigspritzen* wird ebenfalls eine kleine Hautfalte gebildet und senkrecht eingestochen (Abb. 4.6.3.3). Langsam injizieren und am Schluss 5 bis 10 Sekunden vor dem Herausziehen der Nadel warten.
Hinweis: Wird Heparin gespritzt, darauf achten, dass kein Tropfen an der Kanüle sitzt (ggf. vorsichtig abklopfen). Es kann sonst zu Reizungen und Blutergüssen an der Einstichstelle kommen. Soll nur ein Teil der Dosis verwendet werden, muss die überschüssige Menge vorher ausgespritzt werden (eventuell an der Nadel verbleibenden Tropfen abschlagen).

4.6.4 Intramuskuläre Injektion

Intramuskuläre Injektionen werden bei Erwachsenen üblicherweise in den mittleren oder kleinen Gesäßmuskel oder den Deltamuskel am Oberarm vorgenommen. Bei Kindern wählt man bevorzugt den seitlichen Oberschenkelmuskel.

WICHTIG

Patienten, die mit **Medikamenten zur Gerinnungshemmung** behandelt werden (Antikoagulanzien, Heparine) sollten wegen der Nachblutungsgefahr keine intramuskulären Injektionen erhalten. Auch bei **Verdacht auf akuten Herzinfarkt oder Schlaganfall keine i. m.-Injektionen** verabreichen (Lyse wird unmöglich)!

Um den Nervus ischiadicus nicht zu schädigen, dürfen intramuskuläre Injektionen *keinesfalls* in den großen Gesäßmuskel gegeben werden.

Eigentum des Verlages Medizin Medien

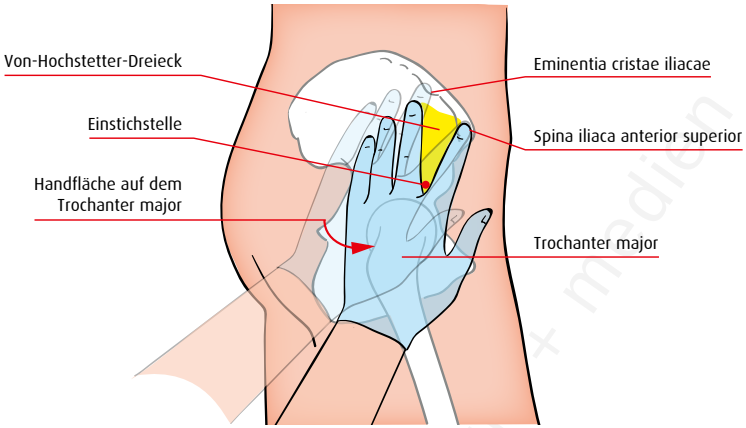


Abbildung 4.6.4.1: Ermitteln der i. m.-Injektionsstelle nach von Hochstetter (Erklärung siehe Text).

Bei Erwachsenen kommt meistens die Methode nach von Hochstetter zum Einsatz:

Der Patient liegt entspannt auf der Seite. Man orientiert sich an 3 Punkten (Abb. 4.6.4.1): Trochanter major (großer Rollhügel), Spina iliaca anterior superior (vorderer oberer Darmbeinstachel) und Eminentia cristae iliacae (wulstige Verdickung am Darmbeinkamm). Zur Orientierung dient immer die gegengleiche Hand (z. B. die linke Hand, wenn in die rechte Gesäßhälfte injiziert wird).

Zuerst sucht der Zeigefinger den vorderen oberen Darmbeinstachel auf. Danach wandert der Mittelfinger von dieser Stelle aus etwa 5 cm am Darmbeinkamm entlang nach hinten. Schließlich wird die Hand etwa 2 cm nach vorne gedreht (Zeigefinger bleibt auf dem Darmbeinstachel), bis der große Rollhügel in der Mitte der Handfläche liegt. Die Injektionsstelle liegt an der Spitze des Dreiecks, das Mittel- und Zeigefinger bilden.

Die Injektionsstelle muss gut desinfiziert werden (siehe „allgemeine Regeln für Injektionen“, Seite 55). Die Länge der Kanüle richtet sich nach der Dicke des Unterhautfetts. Es muss sichergestellt sein, dass die Injektion den Muskel erreicht. Es wird zügig senkrecht in den zuvor ermittelten Punkt eingestochen.

Vor der Abgabe der Injektion muss unbedingt am Spritzenkolben gezogen werden um zu prüfen, ob versehentlich ein Blutgefäß getroffen wurde (*Aspirationsversuch*). Wird Blut aspiriert, darf nicht injiziert werden, weil sonst schwerste Gewebeschäden drohen. Kann kein Blut angesaugt werden, erfolgt die Injektion langsam, um Schmerzen zu verringern. Am Schluss ein paar Sekunden warten, Nadel zügig herausziehen und mit einem Tupfer mindestens 60 Sekunden auf die Injektionsstelle drücken.

Zum Schutz der Wäsche vor Bluttropfen, die aus der Injektionsstelle austreten können, empfiehlt es sich, ein kleines Pflaster aufkleben. Kanüle durch Schließen der Schutzklappe sichern.

Eigentum Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, München

DAS WICHTIGSTE FÜR DIE PRAXIS

- Zum Schlucken von Tabletten den Kopf etwas nach vorne neigen.
- Packungsbeilage beachten, ob sich Tabletten zum Teilen, Mörsern, Öffnen usw. eignen.
- Beim Zählen von Tropfen die Tropfflasche richtig halten (senkrecht oder schräg). Tropfen nicht abschlagen, sondern warten, bis sie sich lösen.
- Nur dafür geeignete Medikamente dürfen über eine PEG-Sonde verabreicht werden. Tabletten, Dragees, Filmtabletten, Weich- oder Hartgelatinekapseln dürfen nur zerkleinert werden, wenn der Überzug nicht dem Schutz vor der Magensäure dient (Packungsbeilage beachten).
- Transdermale therapeutische Systeme (TTS): Pflaster frühestens nach 7 Tagen Pause wieder auf eine bereits verwendete Stelle kleben. Die meisten Pflaster dürfen nicht zerschnitten werden.
- Beim Auftragen von Medikamenten auf die Haut (topische Therapie) Handschuhe tragen oder Hände danach gründlich reinigen.
- Topisch angewandte Mittel können systemische Wirkungen haben. Beispiel: großflächige Anwendung von Kortikoiden auf dünner Altershaut.
- Vaginal applizierte Medikamente im Liegen einführen, keine Tampons tragen.
- Medikamente, die über den Mastdarm eingebracht werden, können entweder lokal (örtlich) wirken (z. B. Hämorrhoiden, Colitis ulcerosa) oder systemisch (←), z. B. Fieberzäpfchen für Kleinkinder.
- Tropflösungen, die an Auge, Nase oder Ohr verwendet werden, sind nur für einen einzigen Patienten bestimmt. Verfallsdatum beachten.
- Haben inhalativ angewandte Medikamente nicht die gewünschte Wirkung, sind oft Anwendungsfehler die Ursache. Daher Patienten gründlich anweisen und Inhalationstechnik regelmäßig kontrollieren.
- Im Kühlschrank gelagerte Injektionslösungen vorher auf Körpertemperatur erwärmen. Kanüle nicht in Durchstechflaschen belassen, sondern für jede Entnahme eine neue verwenden. Kanüle danach verwerfen und nicht für Injektion verwenden. Sicherheitskanülen: nach Gebrauch Schutz zurückklappen. Herkömmliche Kanülen: nie in die Kappe zurückschieben (Gefahr der Stichverletzung), in geeignete Behälter abwerfen.
- Subkutane Injektion (z. B. Insulinpen): Für jede Injektion eine neue Nadel verwenden, Anwendungsstelle systematisch wechseln.
- Intramuskuläre Injektion: Bei Erwachsenen meistens seitlich in den mittleren oder kleinen Gesäßmuskel, nie in den großen. Vor dem Injizieren Aspirationsversuch (Blutgefäß getroffen?). Damit Wirkstoffe nicht ins Unterhautfett gelangen, auf genügend lange Kanüle achten.
- **Möglichst keine i. m.-Injektionen für Patienten unter Gerinnungshemmern** (orale Antikoagulanzien, Heparine) und nie bei **Verdacht auf akuten Herzinfarkt oder Schlaganfall**.

5 Nebenwirkungen

Allgemein unterscheidet man bei einem Arzneimittel die beabsichtigte(n) *Hauptwirkung(en)* von den nicht beabsichtigten Nebenwirkungen. Nebenwirkungen werden oft auch als *unerwünschte Arzneimittelwirkungen* (UAWs ←) bezeichnet. Sie bilden sich im Allgemeinen zurück, nachdem das auslösende Medikament abgesetzt worden ist. Verursacht ein Medikament einen *irreversiblen* (= dauerhaften) Schaden, spricht man von einer Arzneimittelkrankheit. Beispiele sind Taubheit nach Streptomycin oder bleibende Dyskinesien durch Neuroleptika.

5.1 Von der Neben- zur Hauptwirkung und wieder zurück

Was als Haupt- und als Nebenwirkung eingestuft wird, hängt manchmal vom Vermarktungskonzept ab. Eine ursprünglich unerwünschte Nebenwirkung kann auf diese Weise zur Hauptwirkung werden. Eines der bekanntesten Beispiele ist Sildenafil („Viagra"). Der Wirkstoff wurde als Mittel gegen hohen Blutdruck entwickelt, überzeugte in dieser Indikation aber nicht. Eine der Nebenwirkungen – die auf die Potenz – erschien bald als so aussichtsreich, dass sie zur Hauptwirkung für die weitere klinische Entwicklung des Wirkstoffs erklärt wurde. Die blutdrucksenkende Wirkung, insbesondere bei gleichzeitiger Einnahme von Nitraten, wurde von da an als Nebenwirkung eingestuft. Bemerkenswert ist, dass Sildenafil sieben Jahre nach der Einführung von „Viagra" unter dem Handelsnamen „Revatio" zur Behandlung von Lungenhochdruck (pulmonalarterielle Hypertonie, PAH) eingeführt wurde. Hier ist die Blutdrucksenkung wieder zur Hauptwirkung geworden.

5.2 Nutzen-Risiko-Verhältnis

Von dem Pharmakologen Gustav Kuschinsky (1904–1992) stammt der Satz: „Ein Arzneimittel, von dem behauptet wird, dass es keine Nebenwirkungen habe, steht im dringenden Verdacht, auch keine Hauptwirkung zu haben." Das heißt im Umkehrschluss: Wenn ein Medikament wirksam ist, hat es sehr wahrscheinlich auch Nebenwirkungen.

Ob eine bestimmte Nebenwirkung für den Patienten akzeptabel ist, hängt vom *Nutzen-Risiko-Verhältnis* (←) ab. Ein lebensrettendes Medikament (= hoher Nutzen) darf durchaus mit belastenden Nebenwirkungen einhergehen, während ein Wirkstoff gegen Bagatellbeschwerden (= geringer Nutzen) abzulehnen ist, wenn er gefährliche Komplikationen hervorrufen kann, selbst wenn diese nur sehr selten auftreten.

Damit die Patienten Nutzen und Risiko abwägen können, müssen sie ausführlich und vor allem verständlich über Chancen und mögliche Gefahren einer Behandlung informiert werden.

5.3 Auch Placebo hat Nebenwirkungen

In Vergleichsstudien zwischen einem wirkstoffhaltigen Medikament (= *Verum* ←) und einem Präparat, das keinen Wirkstoff enthält (= *Placebo* ←), treten Nebenwirkungen auch bei den Probanden der Placebogruppe auf. Vorwiegend handelt es sich um wenig spezifische Nebenwirkungen wie Schwindel, Benommenheit, Kopfschmerzen, Oberbauchbeschwerden usw.

Patienten sollten generell immer wieder nach möglichen Nebenwirkungen gefragt werden, insbesondere in der Anfangszeit nach Einstellen auf ein neues Medikament. Häufige Nebenwirkungen wie Schwindel müssen dabei ebenso beachtet werden wie solche, die auf den ersten Blick nicht mit dem Medikament in Verbindung stehen. Es könnte sich um eine sehr seltene Nebenwirkung handeln, die in den Zulassungsstudien mit wenigen Tausend Patienten noch nicht beobachtet worden ist.

HINWEIS

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) stellt auf seiner Homepage (www.bfarm.de) unter dem Reiter „Arzneimittel" → „Pharmakovigilanz" eine Datenbank über unerwünschte Arzneimittelwirkungen sowie die Möglichkeit zur Meldung von Nebenwirkungen durch Angehörige der Heilberufe zur Verfügung.

5.4 Mechanismen von Nebenwirkungen

Für *spezifische Nebenwirkungen* besteht wie für die Hauptwirkung meistens eine Dosis-Wirkungs-Beziehung (→ 2.2.2, Seite 34), d. h. die Stärke hängt von der Dosis ab. Manchmal kann eine geringe Dosisreduktion die Verträglichkeit verbessern, ohne den Nutzen wesentlich zu schmälern.

Eine wesentliche Gruppe von Nebenwirkungen sind *allergische Reaktionen*. Sie hängen meistens nicht von der Dosis ab und die Symptome sind *unspezifisch*, z. B. Juckreiz, Quaddeln usw. Damit eine allergische Reaktion stattfinden kann, muss der Körper bei einem vorausgegangenen Erstkontakt sensibilisiert worden sein. Das heißt: Ein Medikament, das beim ersten Mal vertragen wurde, löst vielleicht Jahre später bei erneuter Einnahme eine schwere allergische Reaktion aus.

Wie bei anderen Allergenen gibt es auch bei Arzneimitteln *Kreuzallergien*. Kreuzallergie bedeutet z. B., dass jemand, der einmal eine allergische Reaktion auf Penicillin hatte, oft auch Antibiotika aus einer ähnlichen Gruppe (Cephalosporine, → 23.1.2, Seite 173) nicht verträgt.

5.5 Nebenwirkungen so gering wie möglich halten

Man schätzt, dass etwa 3–6 % aller stationär auf einer internistischen Abteilung aufgenommenen Patienten wegen einer Nebenwirkung eingeliefert wurden. Da die Rate von Nebenwirkungen mit dem Alter der Patienten steigt, sollte hier besonders kritisch auf unerwünschte Effekte geachtet werden. Dies gilt vor allem, wenn mehrere

Eigentum des Verlags Medizin Fachbuch

Medikamente verordnet werden (= Polypharmazie, Multimedikation). Für jedes weitere Medikament sollte die Indikation daher kritisch geprüft werden.

Zu den folgenschwersten Nebenwirkungen zählen teratogene Wirkungen, d. h. Schäden am ungeborenen Kind im Mutterleib. Zahlreiche Medikamente dürfen daher in der Schwangerschaft (durchgehend oder in bestimmten Phasen) keinesfalls verabreicht werden (siehe im Internet unter www.embryotox.de). Sehr viele Medikamente dürfen auch in der Stillzeit nicht eingenommen werden, weil sie in die Muttermilch übergehen. Ist die Behandlung unumgänglich, muss in den meisten Fällen abgestillt werden.

Es gibt eine Reihe von Nebenwirkungen, die bei fast allen Patienten auftreten oder besonders gefährlich sind. Ein Beispiel für eine Nebenwirkung, die nur selten ausbleibt, ist Verstopfung unter starken Opioiden. Man spricht daher von einer *obligaten* (zwangsläufigen) Nebenwirkung. Leitlinien zur Schmerztherapie empfehlen, mit Beginn der Anwendung eines stark wirksamen Opioids ein geeignetes Abführmittel zu verordnen und nicht erst zu warten, bis die Verstopfung eingetreten ist. Glukokortikosteroide (→ 21.1, Seite 160) und einige nichtsteroidale Antirheumatika (→ 10.4.1, Seite 81) können vor allem bei älteren Menschen schwere Magen-Darm-Blutungen auslösen. Daher werden hier zum Schutz der Magenschleimhaut sehr häufig Protonenpumpenhemmer (→ 18.2.2.1, Seite 150) verordnet.

DAS WICHTIGSTE FÜR DIE PRAXIS

- Ob Risiken und Nebenwirkungen eines Medikaments in Kauf genommen werden sollen, können die Patienten nur dann vernünftig entscheiden, wenn sie über den möglichen Nutzen der Anwendung und die Risiken (Nutzen-Risiko-Verhältnis) genau Bescheid wissen. Dies erfordert eine gründliche Aufklärung der Patienten.
- Nebenwirkungen sind insbesondere im Alter sowie bei Schwangeren/Stillenden sorgfältig zu beachten.
- Manche Nebenwirkungen, die bei fast allen Patienten auftreten, müssen von vorneherein behandelt werden (Beispiel: Verstopfung unter stark wirksamen Opioiden).

6 Wechselwirkungen

Wechselwirkungen (Interaktionen ←, das Tätigkeitswort dazu ist „interagieren“) sind naturgemäß möglich, sobald mindestens zwei Wirkstoffe zusammentreffen. Mit der Zahl der verordneten Medikamente nimmt die Wahrscheinlichkeit von Wechselwirkungen stark zu. Je nach Art der Interaktion kann die Wirkung eines Arzneistoffs verstärkt oder abgeschwächt werden.

Wechselwirkungen treten nicht nur zwischen Arzneistoffen auf, sondern ein Medikament kann auch mit Nahrungsbestandteilen interagieren. Bekannte Beispiele sind Johanniskraut und Grapefruit (→ 6.1.4, Seite 67), die die Wirkung bestimmter Immunsuppressiva (→ 22.1 Calcineurininhibitoren, Seite 166) gefährlich abschwächen oder verstärken.

In Kapitel 2 wird die allgemeine Pharmakologie in *Pharmakokinetik* (←) und *Pharmakodynamik* (←) unterteilt. Nach demselben Prinzip teilt man Wechselwirkungen ein. Wirkstoffe können sich demnach gegenseitig beeinflussen u. a. bei der Resorption, bei der Bindung an Eiweiße, bei der Verstoffwechslung und bei der Ausscheidung (= pharmakokinetische Interaktionen) sowie bei ihren Haupt- und Nebenwirkungen (= pharmakodynamische Interaktionen).

Eine weitere Form der Wechselwirkung, die hier nicht näher erläutert wird, betrifft das Kombinieren von Wirkstoffen in Infusions- und Injektionslösungen. Manche Medikamente dürfen nicht gemischt werden, weil sie *inkompatibel* (= unverträglich) sind. In Einzelfällen kann auch das Vermengen von Salben, Cremes und Lösungen ein unbrauchbares Gemisch ergeben.

6.1 Pharmakokinetische Wechselwirkungen

6.1.1 Wechselwirkungen bei der Liberation (Freisetzung)

Werden Medikamente unmittelbar zusammen mit Alkohol genommen, kann dies die Freisetzung aus einer Tablette beschleunigen.

6.1.2 Wechselwirkungen bei der Resorption

6.1.2.1 Medikamente und Nahrungsbestandteile

Nahrungsmittel im Magen-Darm-Trakt können die Resorption von Arzneistoffen beeinflussen, z. B. indem sie den Aufenthalt einer Tablette im Magen verlängern und somit den Eintritt der Wirkung verzögern. Die längere Verweildauer kann aber auch zur Folge haben, dass insgesamt ein höherer Anteil des Wirkstoffs aufgenommen wird als bei leerem Magen. Fettlösliche Arzneistoffe werden in Gegenwart von fetthaltiger Nahrung oft besser und/oder schneller aufgenommen. Das Kalzium in Milchprodukten kann mit einigen Arzneimitteln (u. a. mit Tetrazyklinen, → 23.4, Seite 175) unlösliche Komplexe bilden, die nicht resorbiert werden können.

Eigentum des Verlages Urban & Fischer

WICHTIG

Immer auf Hinweise im Beipackzettel achten, ob ein Medikament vor, zu oder nach einer Mahlzeit genommen werden muss bzw. mit welchen Nahrungsmitteln Unverträglichkeiten bestehen. Manchmal ist angegeben, welcher Abstand vor oder nach einer Mahlzeit oder zu anderen Medikamenten einzuhalten ist.

6.1.2.2 Medikamente untereinander

Manche Wirkstoffe werden je nach pH-Wert im Magen besser oder schlechter resorbiert. Einfluss auf den pH-Wert hat neben der Nahrungsaufnahme die Anwendung eines Antazidums oder eines Protonenpumpenhemmers (→ 18.2, Seite 149).

Tetrazykline können nicht nur mit Kalzium aus Milchprodukten, sondern auch mit Kalzium, Magnesium oder Eisen aus anderen Medikamenten oder (selbst gekauften) Nahrungsergänzungsmitteln unlösliche Komplexe bilden und ihre Wirkung einbüßen. Verhindern lässt sich ein Wirkverlust durch einen ausreichend langen Abstand zwischen der Einnahme der einzelnen Medikamente (Beipackzettel beachten).

Beschleunigt ein Wirkstoff die Magen-Darm-Passage (z. B. Metoclopramid, → 18.4 und 18.5, Seite 152 bzw. 153), kann die Resorption eines anderen Wirkstoffs verringert werden. Umgekehrt erhöht sich durch Verlangsamen der Darmmotorik, etwa durch Mittel mit anticholinergen (Neben-)Wirkungen, die Resorptionsquote mancher Wirkstoffe.

6.1.2.3 Einflüsse auf die Resorption über die Haut

Die *transdermale* (über die Haut) Aufnahme von Wirkstoffen kann durch äußere Faktoren beeinflusst werden. Alles, was die Durchblutung der Haut anregt (Heizdecken, Wärmflasche, heißes Baden, körperliche Anstrengung, Fieber usw.), beschleunigt die Aufnahme z. B. aus einem *transdermalen therapeutischen System (TTS)*. Die Haut darf vor dem Aufkleben eines TTS-Pflasters nicht eingecremt werden, weil Fett die Klebeeigenschaften des Pflasters beeinträchtigt und die Aufnahme über die Haut beschleunigen kann.

6.1.3 Wechselwirkungen bei der Distribution (Verteilung)

Die Bindung an Eiweiße in Plasma und Gewebsflüssigkeit (→ 2.1.3, Seite 27) hat wesentlichen Einfluss auf die Wirkung eines Arzneimittels. Vor allem Stoffe, die stark an Plasmaeiweiße gebunden sind, können sich bei gemeinsamer Anwendung gegenseitig aus der Eiweißbindung verdrängen (Abb. 6.1.3.1). Da nur der Anteil des nicht an Eiweiße gebundenen Arzneimittels wirksam ist, verstärkt sich die Wirkung durch Verdrängen aus der Eiweißbindung unter Umständen erheblich.

Eines der wichtigsten und gefährlichsten Beispiele ist die Wechselwirkung zwischen einigen nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR, → 10.4.1, Seite 81) und Blutgerinnungshemmern vom Typ der Vitamin-K-Antagonisten (→ 11.4.1, Seite 109). Ist

Eigentum des Verlags Urban & Fischer/Elsevier GmbH, München

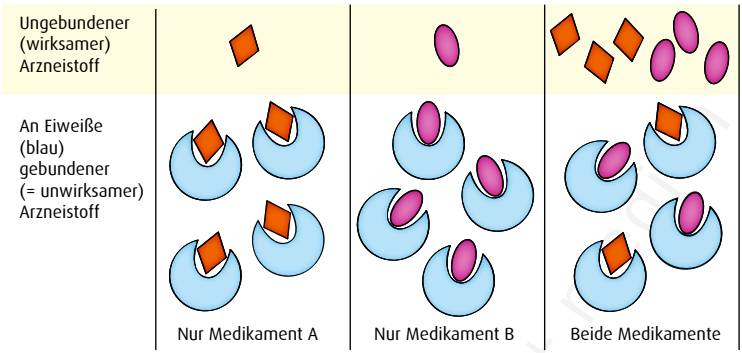


Abbildung 6.1.3.1: Verstärkung der Wirkung von Arzneimitteln durch gegenseitige Verdrängung aus der Bindung an Plasmaeiweiße.

ein Patient stabil auf Phenprocoumon („Marcumar", „Falithrom") eingestellt und bekommt z. B. wegen einer akuten Verschlimmerung seiner Arthrose für ein paar Wochen ein solches NSAR verordnet, kann das ohne Anpassung der Dosis des Gerinnungshemmers zu lebensbedrohlichen Blutungskomplikationen führen. Der Grund: Das NSAR verdrängt Phenprocoumon aus der Bindung an Plasmaeiweiße und verstärkt dadurch dessen Wirkung. Die Folge: Die Gerinnung wird stärker gehemmt.

Verhindern lässt sich das, indem die Dosis des Gerinnungshemmers nach Ansetzen des NSAR unter Kontrolle des Gerinnungswerts (INR, → 11.4.1, Seite 109) verringert wird. Wird das NSAR nach einiger Zeit abgesetzt, muss die Dosis von Phenprocoumon unter Gerinnungskontrolle wieder erhöht werden.

6.1.4 Wechselwirkungen bei der Metabolisierung (Verstoffwechslung)

Ein großer Teil der Interaktionen zwischen Arzneistoffen findet bei der Verstoffwechslung statt. Um diese Wechselwirkung zu verstehen, muss man zwei Prinzipien kennen:

1 Wie in 2.1.4.1 (Verstoffwechslung, Seite 29) beschrieben, werden Arzneimittel vorwiegend durch Enzyme in der Leber abgebaut. Am wichtigsten sind die Enzyme der Cytochrom-P-450-Familie (abgekürzt CYP ←), die aus zahlreichen Varianten (sog. *Isoenzymen*) besteht. Am Arzneistoffwechsel sind im Wesentlichen acht CYP-Formen beteiligt, deren Namen man auf Beipackzetteln und Fachinformationen immer wieder begegnet: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 und CYP3A4,5,7. Die größte Bedeutung hat die Gruppe CYP3A4,5,7.

Arzneistoffe und Nahrungsinhaltsstoffe lassen sich in Gruppen einteilen, je nachdem, von welchem CYP-Enzym sie überwiegend abgebaut werden. **Wechselwirkungen können immer dann auftreten, wenn Stoffe derselben CYP-Gruppe angehören.**

2 Für Stoffe derselben CYP-Gruppe gibt es **zwei Möglichkeiten der Wechselwirkung:**

- Die Stoffe **konkurrieren** um das gleiche CYP-Enzym. Dazu ein Beispiel aus dem Alltag: Wenn im Supermarkt plötzlich doppelt so viele Kunden einkaufen, aber die Zahl der Kassen gleichbleibt, dauert das Bezahlen doppelt so lange. Auf Medikamente übertragen heißt das: Sie werden bei gemeinsamer Anwendung deutlich **langsamer abgebaut**, d. h. ihre Wirkung wird **verstärkt**. Der Fachbegriff hierfür heißt *Enzyminhibition* (Inhibition = Hemmung; der Stoff, der die Hemmung bewirkt, wird als *Inhibitor* bezeichnet). Die gegenseitige Wirkungsverstärkung **setzt sofort ein** und **endet unmittelbar nach dem Absetzen eines der beiden Medikamente.**
- Einer oder mehrere Stoffe **regen** die Bildung des betreffenden CYP-Enzyms **an**, d. h. das Enzym wird in der Leber **vermehrt gebildet**. Der Fachbegriff hierfür heißt *Enzyminduktion* (Induktion = Einleitung, Anregung). Im Sinne des Supermarktbeispiels bedeutet das, dass zwar mehr Kunden einkaufen, aber ein Kunde um die Öffnung weiterer Kassen bittet. Statt zwei sind plötzlich sechs Kassen besetzt, sodass das Bezahlen schneller geht, obwohl mehr Kunden einkaufen. Auf Medikamente übertragen: Wird Arzneimittel A, das die Bildung eines bestimmten CYP-Enzyms anregt, zusammen mit dem Wirkstoff B angewendet, der vom gleichen CYP-Enzym verstoffwechselt wird, **beschleunigt** sich der **Abbau** von Wirkstoff B im **Verlauf von Tagen**, sodass die Wirkung **abgeschwächt** wird. Nach Absetzen des Wirkstoffs, der die Enzyminduktion hervorgerufen hat, bildet sich die gesteigerte CYP-Aktivität im Verlauf von Tagen zurück und die Wirkung von Medikament B nimmt **langsam wieder zu**.

Beispiele für Wechselwirkungen auf CYP-Ebene

Beispiel 1:

Ein Transplantatempfänger erhält das Immunsuppressivum Ciclosporin (→ 22.1, Seite 166), um die Abstoßung des fremden Organs zu unterdrücken. Ciclosporin wird hauptsächlich von CYP3A4,5,7 abgebaut. Das Antibiotikum Clarithromycin (→ 23.5, Seite 176) und ein Inhaltsstoff von Grapefruit werden ebenfalls von diesem CYP-Enzym verstoffwechselt. Beide hemmen dieses Enzym stark. Bekommt der Patient wegen eines Infekts Clarithromycin oder trinkt er im Urlaub am Frühstücksbuffet täglich größere Mengen Grapefruitsaft, wird der Abbau von Ciclosporin gehemmt, sodass die Konzentration des Wirkstoffs im Körper steigt. Schon ein leichter Anstieg kann die Nieren dauerhaft schädigen.

Beispiel 2:

Das Antibiotikum Ciprofloxacin (→ 23.7, Seite 177) ist ein starker Hemmer von CYP1A2. Dieser Gruppe gehören auch der Betablocker Propranolol (→ 11.1.2.2, Seite 92) und das Asthmamedikament Theophyllin (→ 12.2.2.2, Seite 118) an. Ist ein Patient auf eines dieser Medikamente stabil eingestellt und bekommt wegen einer Infektion vorübergehend zusätzlich Ciprofloxacin, können die Wirkungen (und Nebenwirkungen) von Propranolol und Theophyllin erheblich zunehmen.

Beispiel 3:

Johanniskraut regt die Bildung von CYP3A4,5,7 stark an. Dieses CYP-Enzym baut (siehe Beispiel 1) u. a. Ciclosporin ab. Beginnt ein Transplantatpatient unter Ciclosporin auf eigene Faust die Einnahme von Johanniskraut, wird Ciclosporin

nach einigen Tagen beschleunigt abgebaut. Es besteht daher die Gefahr einer akuten Abstoßungskrise, die tödlich enden kann.

6.1.5 Wechselwirkungen bei der Elimination (Ausscheidung)

Wirkstoffe, die aktiv von den Nieren ausgeschiedenen werden (→ 2.1.4.2, Seite 29), können sich gegenseitig von den Transportern verdrängen und werden dann langsamer ausgeschieden.

Auch der pH-Wert des Harns hat Einfluss auf die Ausscheidung von einigen Wirkstoffen mit dem Urin. Er hängt u. a. von der Ernährung ab: Vegetarische und vegane Ernährung erhöhen den pH-Wert, fleischreiche Ernährung verringert ihn (saurer Harn).

6.2 Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Wie bei den pharmakokinetischen kann es bei den pharmakodynamischen Interaktionen zu einer Verstärkung oder einer Abschwächung kommen. Pharmakodynamische Wechselwirkungen sind vor allem dann zu erwarten, wenn Medikamente gleiche oder sehr ähnliche Wirkmechanismen haben, z. B. am selben Rezeptorsystem ansetzen. Eine Verstärkung wird als *Synergie* oder *synergistischer Effekt* bezeichnet, eine Abschwächung als *Antagonismus* oder *antagonistischer Effekt*.

Bei einer Kombinationstherapie nutzt man synergistische Effekte, indem man z. B. Medikamente kombiniert, die auf verschiedene Weise den Blutdruck senken. Synergistische Effekte können aber auch unerwünscht sein, z. B. wenn ein neu (nicht zur Blutdrucksenkung) verordnetes Medikament einen stabil eingestellten Blutdruck zusätzlich senkt. Es kann dann zu starker Hypotonie bis zum Kreislaufkollaps kommen.

Beispiele für pharmakodynamische Wechselwirkungen

Beispiel 1:

Betablocker und Insulin. Wenn es unter Insulin (→ 13.3, Seite 129), z. B. wegen zu hoher Dosierung oder zu geringer Kohlenhydratzufuhr, zu einer Hypoglykämie (Unterzuckerung) kommt, führt dies zu einer starken Stressreaktion (Adrenalin) mit schnellem Puls, Schwitzen und Zittern. Geübte Patienten mit Diabetes erkennen diese Zeichen schnell und reagieren sofort. Wird jedoch gleichzeitig ein Betablocker (→ 11.1.2.2, Seite 92) eingenommen, kann das auf zwei Wegen zu einer gefährlichen Zuspitzung führen: Zum einen schwächt der Betablocker die Stressreaktion ab, sodass der Patient die Zeichen einer Unterzuckerung kaum spürt. Zum anderen stimuliert Adrenalin die Neubildung von Zucker in der Leber, die einer Unterzuckerung entgegenwirkt. Propranolol schwächt auch diesen Effekt von Adrenalin ab.

Beispiel 2:

Einflüsse auf die Wirkung des Vitamin-K-Antagonisten Phenprocoumon (→ 11.4.1, Seite 109). Wirkstoffe, die ebenfalls in die Blutgerinnung oder in die Thrombozytenfunktion eingreifen, erhöhen das Risiko für Blutungen. Das gilt z. B. für den Thrombozytenaggregationshemmer Acetylsalicylsäure (ASS, → 10.4.1, Seite 81, 11.3.3.1, Seite 104).

Beispiel 3:
Abschwächung der Wirkung von Levodopa (→ 17.1.1, Seite 146) bei Parkinson durch Metoclopramid. Das vorwiegend gegen Übelkeit und Erbrechen eingesetzte Metoclopramid (→ 18.4/18.5 Seite 152/153) wirkt u. a. als Dopaminantagonist (Hemmer von Dopamin). Die in der Behandlung bei Parkinson genutzte dopaminverstärkende Wirkung von Levodopa wird dadurch aufgehoben. Beide Substanzen dürfen daher nicht kombiniert werden.

SONDERFALL ALKOHOL

Alkohol (Ethanol) wird zum größten Teil durch das Enzym Alkoholdehydrogenase zu Acetaldehyd und durch Acetaldehyddehydrogenase weiter zu Essigsäure abgebaut. Beide Enzyme haben nichts mit dem CYP-Stoffwechsel von Arzneimitteln zu tun. Bei größerem Alkoholkonsum werden jedoch bis zu 10 % durch CYP2E1 abgebaut.
Medikamente, die ebenfalls von CYP2E1 verstoffwechselt werden, können den Abbau von Alkohol bremsen (z. B. Verapamil). Umgekehrt kann regelmäßiger Alkoholkonsum die Bildung von CYP2E1 induzieren, sodass entsprechende Medikamente schneller abgebaut werden. Bedeutsam ist das vor allem bei den Tuberkulosemitteln Isoniazid und Protionamid. Wer solche Medikamente erhält, darf keinen Alkohol trinken.
Mit den meisten sonstigen Antibiotika hat Alkohol dagegen keine wesentlichen Wechselwirkungen. Wichtige Ausnahmen davon sind Ketoconazol, Griseofulvin und Metronidazol. Diese Medikamente rufen schwere Unverträglichkeiten mit Alkohol hervor, weil sie den Abbau von Acetaldehyd hemmen. Acetaldehyd verursacht u. a. Übelkeit, Kopfschmerzen, Herzrasen und Hautrötung. Bei Behandlung mit den genannten Medikamenten darf keinerlei Alkohol getrunken werden.
Unter Behandlung mit Phenprocoumon, NSAR und Nitraten ist gelegentlicher mäßiger Alkoholkonsum erlaubt. Kurzfristige stärkere Änderungen der Trinkgewohnheiten können die Wirkung von Phenprocoumon aber deutlich verändern und sollten daher vermieden werden.
Die Wirkung der meisten Medikamente, die dämpfend auf das Zentralnervensystem wirken (→ 14, ab Seite 132; u. a. Benzodiazepine, Antipsychotika, einige Antidepressiva, Anticholinergika und Antihistaminika), wird durch Alkohol verstärkt. Keinesfalls dürfen unter diesen Medikamenten größere Alkoholmengen konsumiert werden.

6.3 Schutz vor gefährlichen Wechselwirkungen

Moderne Praxissoftware weist auf mögliche Wechselwirkungen hin, wenn interagierende Arzneimittel gleichzeitig verordnet werden. Das setzt aber voraus, dass alle Medikamente, die ein Patient einnimmt, erfasst sind – auch die in der Apotheke oder im Drogeriemarkt selbst gekauften. Ein konsequent geführter Medikationsplan (→ 3, Seite 37) trägt daher zur Arzneimittelsicherheit bei.

Freiverkäufliche Produkte werden von den Patienten oft nicht als Arzneimittel eingestuft und deshalb auch auf Nachfrage nicht angegeben. Hausbesuche bieten eine gute Gelegenheit, auf Packungen solcher Präparate zu achten, vor allem in Küche und Bad.

Online lassen sich Wechselwirkungen unter http://www.wechselwirkungscheck.de abfragen. Die Seite ist aber nur mit einem DocCheck-Passwort zugänglich.

DAS WICHTIGSTE FÜR DIE PRAXIS

- Wechselwirkungen können zwischen einzelnen Medikamenten, aber auch zwischen Medikamenten und Nahrungsinhaltsstoffen auftreten. Beispiel: Tetrazykline bilden in Gegenwart von Kalzium, Magnesium oder Eisen (aus Milch oder Nahrungsergänzungsmitteln) unlösliche Komplexe und werden nicht aufgenommen.
- Man unterscheidet pharmakokinetische (Resorption, Verteilung, Verstoffwechslung, Ausscheidung) und pharmakodynamische (Haupt- und Nebenwirkungen) Wechselwirkungen.
- Ein großer Teil der pharmakokinetischen Wechselwirkungen steht im Zusammenhang mit Cytochrom-P-450 (CYP) in Leber und Darm. Der Abbau eines Medikaments kann verlangsamt (Enzymhemmung) oder beschleunigt (Enzyminduktion) werden.
- Um Komplikationen durch Wechselwirkungen zu vermeiden, ist es wichtig, dass in der Praxissoftware alle Medikamente erfasst sind, die ein Patient einnimmt (lückenloser Medikationsplan).

Eigentum des Verlags Medizin Medien

7 Selbstmedikation

Unter *Selbstmedikation* (←) versteht man die Anwendung von Medikamenten ohne ärztliche Verordnung. Zum Einsatz kommen zum größten Teil Medikamente, die ohne Rezept in Apotheken oder Drogeriemärkten gekauft werden können. Diese werden als *OTC-Präparate* (←) bezeichnet (Over the Counter = über den Ladentisch). Selbstmedikation kann aber auch mit Resten verschreibungspflichtiger Medikamente erfolgen, die z. B. von einer früheren Erkrankungsepisode übriggeblieben sind.

In Deutschland werden fast genauso viele Packungseinheiten von OTC-Präparaten abgegeben wie von verschreibungspflichtigen Medikamenten. OTC-Medikamente werden überwiegend gegen leichtere Beschwerden eingesetzt wie Kopfschmerzen, Fieber, Magen-Darm-Erkrankungen, Erkältungen, leichte Sportverletzungen, Rückenschmerzen, Allergiesymptome, Hautprobleme und leichte depressive Symptome.

Wenn eine Erkrankung ausschließlich mit Selbstmedikation behandelt wird, spricht man von einer *Selbstbehandlung*. Nicht selten erfolgt eine Selbstmedikation aber *ergänzend* zur ärztlichen Behandlung. Sie geht oft auf Werbung sowie Empfehlungen in Zeitschriften oder von Bekannten zurück.

7.1 Risiken der Selbstmedikation

Die Annahme, dass rezeptfreie Medikamente grundsätzlich harmlos seien, ist weit verbreitet, aber falsch. Ebenso wenig trifft zu, dass Arzneimittel auf pflanzlicher Basis weniger Risiken und Nebenwirkungen hätten als chemisch-synthetische.

Zu den Risiken, die von einer Selbstmedikation ausgehen, gehören Wechselwirkungen mit ärztlich verordneten Medikamenten. So können selbst gekaufte Kalzium-, Magnesium- oder Eisenpräparate die Aufnahme von Medikamenten aus dem Darm blockieren (→ 6.1.2.1/6.1.2.2, Seite 65/66). Johanniskraut kann die Wirkung anderer Medikamente erheblich abschwächen und auf diese Weise lebensgefährliche Komplikationen auslösen (→ 6.1.4, Beispiel 3, Seite 68). Nicht zu vernachlässigen ist bei manchen Präparaten der Gehalt an Alkohol (Ethanol).

7.2 Erfassen von Selbstmedikation

Patienten sollten immer wieder danach gefragt werden, ob sie selbst gekaufte Medikamente anwenden. Die Angaben sind in die Praxissoftware bzw. den Medikationsplan (→ 3, Seite 37) einzutragen. Allerdings bleiben manche Präparate selbst auf gezielte Nachfrage ungenannt. Oft vergessen die Patienten, sie zu erwähnen, oder sie stufen bestimmte OTC-Präparate nicht als Medikament ein. Manchmal werden selbst gekaufte Mittel bewusst verschwiegen.

Eine gute Gelegenheit, sich einen Überblick über die Selbstmedikation zu verschaffen, bieten Hausbesuche. Oft findet man Packungen, Fläschchen oder Blister mit OTC-Präparaten in Küche, Schlafzimmer oder Bad. Nach Möglichkeit sollten auch Angehörige befragt werden.

8 Adhärenz (Einnahmetreue)

Medikamente können nur wirken, wenn sie korrekt eingenommen werden. Man spricht in diesem Zusammenhang von Einnahmetreue. Der übergeordnete Begriff dafür, ob ein Patient sich an eine vereinbarte Behandlung hält, heißt *Adhärenz* (←, sich an etwas anheften, halten). Der lange Zeit gebräuchliche Begriff *Compliance* (der das Einhalten von Regeln beschreibt) sollte nicht mehr verwendet werden, weil er ein passives Patientenbild widerspiegelt: Ärzte ordnen an, Patienten befolgen.

Hinter dem Begriff „Adhärenz" steht die Vorstellung, dass Arzt und Patient *gemeinsam* ein Behandlungsziel erarbeiten („Shared Decision-Making") und Maßnahmen vereinbaren, wie dieses Ziel erreicht werden soll. Dazu können neben der Einnahme von Medikamenten auch Lebensstiländerungen gehören, z. B. mehr körperliche Aktivität oder die Umstellung von Ernährungsgewohnheiten.

8.1 Wie sich die Adhärenz steigern lässt

Am besten wird die Verordnung eines Medikaments eingehalten, wenn sie aus einer einzigen leicht zu schluckenden Tablette besteht, die morgens zum Frühstück einzunehmen ist.

Das bedeutet, dass sich die Adhärenz verschlechtert, wenn mehrere Tabletten mehrmals täglich mit unterschiedlichem Abstand zur Nahrungsaufnahme eingenommen werden müssen. Ärzte sollten dies bei der Auswahl von Medikamenten berücksichtigen, indem sie z. B. (wenn sinnvoll) ein Kombinationspräparat statt zweier einzelner Medikamente verordnen, Retardpräparate mit großem Einnahmeabstand vorziehen und sich bei Patienten mit mehreren Erkrankungen (*Multimorbidität* ←) auf die wichtigsten Behandlungsziele beschränken.

Patienten sind viel leichter zur Adhärenz zu motivieren, wenn sie über ihre Behandlung gut informiert sind. Gerade ältere Patienten haben hierfür aber oft nur begrenzte Aufnahmefähigkeiten. Trotzdem sollte man immer versuchen, so viel Informationen zu vermitteln, wie der Patient erfassen kann. Wichtig: Die Informationen müssen stetig wiederholt werden, selbst wenn sie verstanden wurden.

8.2 Hinweise auf mangelnde Adhärenz

Wenn ein Patient länger Zeit kein Folgerezept holt, ist das ein ziemlich sicherer Hinweis darauf, dass er ein Medikament nicht wie verordnet einnimmt. Das gilt auch, wenn man beim Hausbesuch fast volle Packungen vorfindet, obwohl die Verordnung schon Wochen zurückliegt.

Vorwürfe sind in dieser Situation nicht angebracht. Wenn der Patient dazu in der Lage ist, sollten die Behandlungsziele und die dafür nötigen Schritte erneut besprochen werden. Darüber hinaus kann es hilfreich sein, Angehörige einzubinden.

9 Lagerung von Arzneimitteln

Je nach Wirkstoff und Art der Verpackung haben folgende Umweltfaktoren Einfluss auf die Haltbarkeit von Medikamenten:

- Temperatur,
- Licht (vor allem der UV-Anteil),
- Feuchtigkeit,
- Keime,
- mechanische Krafteinwirkung (Stoß, Herunterfallen),
- Zeit.

9.1 Haltbarkeitsdatum

Unabhängig von allen äußeren Einflüssen muss bei Arzneimitteln immer das Haltbarkeitsdatum beachtet werden. Es ist auf jede Packung eines Fertigarzneimittels und jeden Blister aufgedruckt. Auch wenn ein Präparat einwandfrei aussieht, können sich Inhaltsstoffe nach Ablauf des Haltbarkeitsdatums so verändert haben, dass sie unwirksam oder sogar schädlich sind.

Auch Rezepturarzneimittel tragen ein Haltbarkeitsdatum. Salben und Cremes können sich nach dem Ablauf verändert haben, z. B. indem sich die Bestandteile entmischen oder Mikroorganismen vermehren.

9.2 Temperatur, Licht, Feuchtigkeit

Temperaturangaben wie „kühl“ sind ungenau. Das Europäische Arzneibuch ordnet diesen Begriffen exakte Temperaturen zu:

- Raumtemperatur: 15 bis 25 °C,
- kalt/kühl: 8 bis 15 °C,
- Kühlschrank: 2 bis 8 °C,
- tiefgekühlt: unter –15 °C.

Die meisten Medikamente sind bei Raumtemperatur zu lagern. Ein kurzfristiges Überschreiten der Obergrenze von 25 °C ist im Allgemeinen unproblematisch. Zäpfchen dürfen auf keinen Fall Temperaturen über 30 °C ausgesetzt werden. Für Medikamente, die im Kühlschrank oder tiefgekühlt aufzubewahren sind, muss die Kühlkette lückenlos eingehalten werden, z. B. auch beim Transport zum Patienten.

HINWEIS

Im Kühlschrank gelagerte Lösungen für Injektionen oder Infusionen vor der Anwendung immer mindestens auf Raumtemperatur erwärmen.

Nicht nur die Obergrenze der Temperatur ist einzuhalten, sondern auch eine eventuell angegebene Untergrenze. Andernfalls besteht das Risiko, dass gelöste Stoff

auskristallisieren bzw. ausfallen. Salben/Cremes können ihre Konsistenz so verändern, dass sie unbrauchbar werden. Medikamente, die bei 2 bis 8 °C im Kühlschrank gelagert werden müssen, dürfen keinesfalls tiefgefroren werden.

Licht- und feuchtigkeitsempfindliche Tabletten und Kapseln sollten erst unmittelbar vor der Einnahme aus dem schützenden Blister entnommen werden. Vergleiche dazu auch 3.2 (Medikamentendosierer, Seite 39). Bietet der Blister keinen Lichtschutz, sollte er in der Packung aufbewahrt werden. Das gleiche gilt für lichtempfindliche Lösungen, wenn sie nicht in braunen Lichtschutzflaschen geliefert werden.

9.3 Schutz vor Keimen, Aufbrauchfristen

Fertigarzneimittel sind in einer unversehrten Verpackung sicher vor Keimen geschützt. Nach dem Anbruch sind Cremes, Salben und Flüssigkeiten auch bei korrekter Lagertemperatur nur begrenzt haltbar. Meistens ist die Länge dieses Zeitraums angegeben. Daher sollte immer das Anbruch- oder das sich daraus ergebende Verfallsdatum auf der Packung notiert werden.

Als Richtwerte für Flüssigkeiten zur äußeren Anwendung gelten folgende Aufbrauchfristen nach dem Öffnen:

Augentropfen, konserviert	1 Monat
Augentropfen, nicht konserviert	Sofort
Nasentropfen	1 Monat
Ohrentropfen	3 Monate

Injektionslösungen sind sofort nach dem Aufziehen in die Spritze bzw. nach dem Öffnen einer Brechampulle zu verwenden.

HINWEIS

Fallen Flaschen/Ampullen herunter, können Haarrisse entstehen, die mit bloßem Auge nicht sichtbar sind. Durch diese Risse können Keime eindringen. Im Zweifelsfall verwerfen.

9.4 Sicherheit

Arzneimittel müssen sicher gelagert werden. Im häuslichen Umfeld sind sie immer so aufzubewahren, dass sie nicht in die Hände von Kindern gelangen können. Hat der Patient Medikamente zu Hause, die der Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung (BtMVV) unterliegen, muss eine missbräuchliche Verwendung durch Dritte zuverlässig ausgeschlossen sein.

Eigentum des Verlags Medizin

Eigentum des Verlags medizin + medien

Spezieller Teil

10 Analgetika/Antirheumatika 78
11 Herz-Kreislauf-Medikamente 89
12 Mittel bei Asthma bronchiale und COPD 112
13 Mittel bei Diabetes mellitus 124
14 Psychopharmaka 132
15 Mittel bei Demenz (Antidementiva) 141
16 Mittel bei Epilepsie im Alter 143
17 Mittel bei Parkinsonsyndrom 145
18 Mittel gegen Magen-Darm-Erkrankungen 149
19 Mittel bei Prostatabeschwerden 157
20 Mittel bei Stress- und Drang-Harninkontinenz 159
21 Hormone 160
22 Immunsuppressiva 166
23 Antibiotika 171
24 Mittel bei Osteoporose 180
25 Infektionsschutz 183

Eigentum des Verlags medizin + medien

10 Analgetika/Antirheumatika

Schmerzmittel und Medikamente gegen rheumatische Erkrankungen werden traditionell gemeinsam beschrieben. Der Grund: Eine Gruppe von Medikamenten, die gegen Schmerzen wirksam ist, eignet sich wegen ihrer entzündungshemmenden Wirkung auch zur Behandlung rheumatischer Erkrankungen.

Die Einteilung in *periphere* und *zentrale* Schmerzmittel wurde verlassen, weil die meisten Analgetika periphere und zentrale Angriffspunkte haben. Auch zwischen *schwachen* und *starken* Analgetika wird nicht mehr unterschieden, weil die Wirksamkeit u. a. davon abhängt, ob ein Stoff bei der passenden Schmerzform angewendet wird.

10.1 Pathophysiologie des Schmerzes

10.1.1 Akuter Schmerz

Akuter Schmerz ist keine Erkrankung, sondern ein Symptom mit lebenswichtiger Warnfunktion. Er tritt u. a. auf, wenn ein *mechanischer* (z. B. Druck durch einen spitzen Gegenstand), *thermischer* (z. B. durch eine heiße Herdplatte), *chemischer* (z. B. durch ätzende Stoffe) oder *elektrischer* (z. B. durch Kontakt mit einem Weidezaun) Reiz eine bestimmte Schwelle überschreitet und das Gewebe schädigt. Aus dem verletzten Gewebe werden *Schmerzmediatoren* (= Schmerzvermittler) freigesetzt. Diese Botenstoffe erregen *Nozizeptoren* (= Rezeptoren für Gewebeschäden) und lösen dort einen Schmerzimpuls aus, der über das Rückenmark ins Gehirn weitergeleitet wird.

Neben dem *Nozizeptorschmerz* gibt es den *neuropathischen* und den *zentralen Schmerz*. Neuropathischer Schmerz tritt auf, wenn Nervenfasern verletzt oder gereizt werden. Zentraler Schmerz hat seinen Ursprung im Rückenmark oder im Gehirn.

Die *Schmerzwahrnehmung* ist individuell unterschiedlich. Mit Hilfsmitteln lässt sich die empfundene *Schmerzintensität* messen. Gebräuchlich sind *visuelle* und *numerische Analogskalen*, auf denen die Patienten die Schmerzstärke von 1 bis 10 bewerten (Abb. 10.1.1.1). Ferner lässt sich die empfundene Schmerzstärke anhand von Gesichtern (Abb. 10.1.1.2) erfassen. Gesichterskalen sind auch für Kinder geeignet.

WICHTIG

Werden Nozizeptoren und die weiterleitenden Zellen im Rückenmark wiederholt gereizt, sinkt ihre Erregungsschwelle, d. h. sie werden **sensibilisiert**. Im weiteren Verlauf kann sich ein **Schmerzgedächtnis** herausbilden. Die Schmerzen bestehen dann fort, wenn ihre Ursache längst beseitigt ist. Eine wirksame analgetische Behandlung ist wichtig, um die Sensibilisierung und die Entwicklung des Schmerzgedächtnisses zu verhindern.

Eigentum des Verlages Medizin + Recht

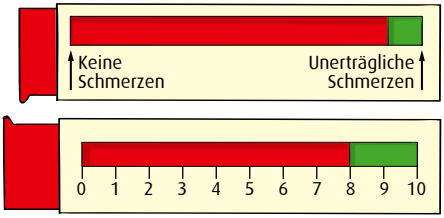


Abbildung 10.1.1.1: Visuelle (oben) und numerische (unten) Analogskala zur Einstufen der Schmerzstärke von 1 bis 10.

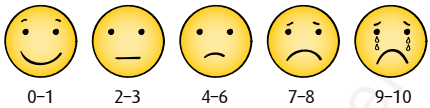


Abbildung 10.1.1.2: Charakterisierung der Schmerzstärke anhand von Gesichtern.

Wichtig: Nicht der Untersucher beurteilt das Gesicht des Patienten, sondern der Patient markiert das Gesicht, das seiner Empfindung entspricht.

10.1.2 Chronischer Schmerz

Schmerz, der länger als 3 Monate anhält oder in diesem Zeitraum wiederholt auftritt, wird gemäß der Handlungsempfehlung „Chronischer Schmerz" der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) als chronisch bezeichnet. Man schätzt, dass etwa jeder 5. Patient einer hausärztlichen Praxis chronische Schmerzen hat.

Chronischer Schmerz hat in den meisten Fällen keine Warnfunktion mehr. Organische Befunde (z. B. bildgebende Diagnostik der Wirbelsäule) können das Schmerzerleben des Patienten häufig nicht ausreichend erklären. Chronischer Schmerz wird oft zu einer eigenständigen Erkrankung, deren Behandlung neben Medikamenten eine Reihe von nichtmedikamentösen Maßnahmen erfordert.

10.2 Entzündliche, degenerative und extraartikuläre rheumatische Erkrankungen

Der sog. rheumatische Formenkreis umfasst eine Reihe von *entzündlichen*, *degenerativen* und *extraartikulären* (= außerhalb der Gelenke lokalisierten) Erkrankungen.

- Zu den *entzündlichen* gehören u. a. die *rheumatoide Arthritis (RA)*, die *Spondyloarthritiden* (z. B. Morbus Bechterew), die *postinfektiösen Spondyloarthritiden* (z. B. reaktive Arthritis, rheumatisches Fieber, Lyme-Borreliose), die *Gichtarthritis*, die *Kollagenosen* (z. B. systemischer Lupus erythematodes [SLE], Sklerodermie) sowie die *Vaskulitiden* (z. B. Riesenzellarteriitis, Wegener-Granulomatose).
- *Arthrosen* (Finger- und Handgelenke sowie Knie und Hüftgelenk) werden unter dem Begriff „*degenerative Gelenkerkrankungen*" zusammengefasst. Sie sind primär nicht entzündlich. Es können aber entzündliche Schübe (aktivierte Arthrose) auftreten.
- Zu den *extraartikulären* Rheumaformen werden u. a. das *Fibromyalgiesyndrom* und der sog. *Weichteilrheumatismus* gezählt. Sie umfassen entzündliche und nichtentzündliche Prozesse.

10.3 Grundsätze der Schmerzbehandlung, Stufenschema

Welche Schmerzmittel eingesetzt werden, hängt u. a. von den Mechanismen ab, die dem Schmerzgeschehen beim einzelnen Patienten zugrunde liegen. Man spricht daher von *mechanismenbasierter* Schmerztherapie. So ist u. a. zu klären, ob es sich um einen akuten oder chronischen Schmerz handelt, ferner ob ein entzündlicher oder ein neuropathischer Schmerz besteht, wo der Schmerz empfunden wird und wie stark er ist.

- Bei Nozizeptorschmerzen, vor allem bei entzündlich bedingten, sind Nichtopioidanalgetika (→ 10.4, Seite 81) angezeigt.
- Opioidanalgetika (→ 10.5, Seite 84) sind bei verletzungsbedingten, postoperativen, neuropathischen und tumorbedingten Schmerzen geeignet.
- Neuropathische Schmerzen sprechen auf trizyklische Antidepressiva (14.1.1, Seite 134) und einige Antiepileptika (nicht in diesem Buch beschrieben) an.

Die WHO hat ein Stufenschema für die Therapie von Tumorschmerzen entwickelt, das heute auch bei anderen Schmerzformen häufig zugrunde gelegt wird (Abb. 10.3.1). Die Wirkstoffe der Stufe I (Nichtopioidanalgetika) werden in 10.4 (ab Seite 81) beschrieben, die schwach und stark wirksamen Opioidanalgetika der Stufen II und III in 10.5 (ab Seite 84).

BEACHTE

Beim Übergang von Stufe I auf Stufe II wird ein schwach wirksames Opioid **zusätzlich gegeben.** Beim Übergang von Stufe II auf Stufe III wird das schwach wirksame Opioid durch ein stark wirksames **ersetzt.**

Adjuvanzien haben primär keine analgetische Wirkungen, können die Schmerztherapie aber unterstützen und kommen auf jeder Stufe zum Einsatz. Adjuvanzien werden auch als Koanalgetika bezeichnet (→ 10.6, Seite 86).

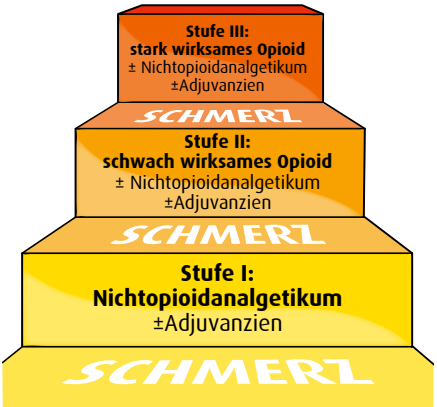


Abbildung 10.3.1: WHO-Stufenschema zur Therapie von Tumorschmerzen. Es wird heute häufig auch für Nichttumorschmerzen angewendet.

Ferner gelten zwei wichtige Grundsätze:

- **Schmerzprophylaxe vor Schmerztherapie,**
- **Behandlung nach festem Plan statt nach Bedarf.**

Das heißt, dass nach Operationen schon vor dem Auftreten von Schmerzen ausreichend Schmerzmittel gegeben werden sollten. Die Behandlung nach festem Plan gilt insbesondere für die Gabe von starken Opioiden gegen Tumorschmerzen. Wird die nächste Dosis eines Opioids gegeben, *bevor* die Schmerzen erneut eingesetzt haben, bleibt die Kopplung zwischen Medikamentengabe und der ersehnten Schmerzlinderung aus, sodass das Risiko einer Suchtentstehung geringer ist.

10.4 Nichtopioidanalgetika (nichtsteroidale Antirheumatika, Pyrazole und Paracetamol)

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Wirkstoffe bilden die Stufe I des Stufenschemas der WHO.

10.4.1 Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)

► **Eigenschaften:** Die Bezeichnung NSAR beruht darauf, dass diese Wirkstoffe wie einige Nebennierenrindenhormone (Glukokortikosteroide, → 21.1, Seite 160), die zu den Steroiden gehören, *antiphlogistisch* (= entzündungshemmend) wirken, aber strukturell keine Ähnlichkeiten mit Steroiden aufweisen. Oft wird auch die gleichbedeutende englische Abkürzung NSAID verwendet (**N**on**S**teroidal **A**nti-**I**nflammatory **D**rugs).

Prostaglandine sind Gewebshormone, die u. a. an Entzündungen, Fieber und an der Reizung von Nozizeptoren (→ 10.1.1, Seite 78) beteiligt sind. Das Enzym *Zyklooxygenase* (COX) hat eine Schlüsselfunktion für die Synthese der Prostaglandine. Von der Zyklooxygenase werden zwei Formen unterschieden: COX-1 und COX-2. Die meisten NSAR hemmen beide Formen des Enzyms, wenn auch in unterschiedlichem Ausmaß. Daneben gibt es NSAR, die selektiv die COX-2 hemmen (Coxibe, siehe unten).

Die allen NSAR gemeinsame Hemmung der COX erklärt, warum die Wirkstoffe dieser Gruppe nicht nur antiphlogistisch, sondern auch *antipyretisch* (= fiebersenkend) und *analgetisch* (= schmerzlindernd) wirken. Ferner wird verständlich, warum alle NSAR – wenn auch in unterschiedlicher Ausprägung – prinzipiell die gleichen Nebenwirkungen hervorrufen können.

NSAR werden in 5 Gruppen eingeteilt:

- **Acetylsalicylsäure** (= ASS)
- **Essigsäurederivate:** *Indometacin, Acemetacin* und *Diclofenac*
- **Propionsäurederivate:** *Ibuprofen, Dexibuprofen, Ketoprofen, Dexketoprofen, Naproxen* und *Tiaprofensäure*
- **Oxicame:** *Piroxicam und Meloxicam*
- **Coxibe** (selektive COX-2-Hemmer): *Celecoxib, Etoricoxib* und *Parecoxib* (letzteres nur postoperativ i. v.)

► **Indikationen:** Symptomatische Behandlung von Schmerzen, Entzündungen und Fieber. Dazu gehören akute Arthritis (einschließlich Gichtanfall), chronische Arthritis (insbesondere bei rheumatoider Arthritis), Morbus Bechterew, Reizzustände bei Arthrosen, entzündliche weichteilrheumatische Erkrankungen, schmerzhafte Schwellungen und Entzündungen nach Verletzungen und Operationen, Tumorschmerzen (insbesondere bei Knochenmetastasen) und Migränekopfschmerzen.

BEACHTE

Nicht alle NSAR sind für alle Indikationen zugelassen.

HINWEIS ZU ASS

ASS wird sowohl zur Hemmung der Thrombozytenaggregation (11.3.3.1, Seite 104) als auch gegen Schmerzen, Fieber und Entzündungen eingesetzt. Zur Hemmung der Thrombozytenfunktion liegt die Dosis bei etwa 100 mg/Tag, für die anderen Wirkungen sind dagegen Tagesdosen von bis zu 3 Gramm (= 3000 mg) erforderlich.

► **Nebenwirkungen:** Prostaglandine verringern u. a. die Sekretion von Magensäure, schützen die Magenschleimhautzellen, fördern die Ausscheidung von Natrium und Wasser in den Nieren und verstärken die Plättchenaggregation. Die Hemmung der Prostaglandinsynthese hat die gegenteiligen Effekte: erhöhte Neigung zu Magen-Darm-Geschwüren, verringerte Ausscheidung von Natrium und Wasser (Ödeme) sowie herabgesetzte Thrombozytenaggregation (mit der Folge einer erhöhten Blutungsneigung). Weitere mögliche Nebenwirkungen sind akute Niereninsuffizienz, allergische Reaktionen, Juckreiz und Hautausschlag.

Das Risiko von Magen-Darm-Ulzera besteht auch, wenn NSAR nicht oral angewendet werden (z. B. i. m.). Bei älteren Patienten bzw. bei bekannter Ulkusneigung werden NSAR zum Magenschutz häufig mit einem Protonenpumpenhemmer (Gruppe von Wirkstoffen, deren Name auf „-prazol“ endet, 18.2.2.1, Seite 150) kombiniert.

HINWEIS ZU COXIBEN

Die erwünschten Wirkungen der NSAR beruhen hauptsächlich auf der Hemmung der COX-2, während für die meisten Nebenwirkungen die Hemmung der COX-1 verantwortlich ist. Da Coxibe die COX-1 kaum hemmen, rufen sie weniger Magen-Darm-Komplikationen, fast keine Hemmung der Thrombozytenaggregation und seltener Asthmaanfälle hervor. Doch auch die Coxibe sind nicht frei von Nebenwirkungen. Dazu gehört u. a. ein erhöhtes Risiko für Herzinfarkt und Schlaganfall.

► **Kontraindikationen:** Zu beachten sind insbesondere: Magen-Darm-Geschwüre (auch in der Vorgeschichte), früheres Auslösen einer allergischen Reaktion oder eines Asthmaanfalls durch die jeweilige Substanz (insbesondere ASS), Blutungsneigung, letztes Drittel der Schwangerschaft, schwere Leber-, Nieren- und Herzinsuffizienz,

Eigentum des Verlages urban & fischer / elsevier gmbh, munich

chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn). ASS darf bei Jugendlichen (unter 12 Jahren) mit fieberhaften Infekten nicht gegeben werden, weil die Gefahr eines tödlich verlaufenden Reye-Syndroms (←) besteht.

- **Wechselwirkungen:** NSAR erhöhen das Blutungsrisiko unter Antikoagulanzien, schwächen die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern, Betablockern und AT_1-Blockern ab, mindern den Effekt von Diuretika und steigern die Blutzuckersenkung durch orale Antidiabetika. Bei Kombination von NSAR mit Glukokortikosteroiden ist das Risiko von Magen-Darm-Ulzera stark erhöht, bei gleichzeitiger Einnahme von Ciclosporin und/oder Tacrolimus steigt die Gefahr von Nierenschäden. Ferner können NSAR die Ausscheidung von Methotrexat (→ 10.8, Seite 87) verlangsamen und so dessen Toxizität steigern.

10.4.2 Pyrazole (= Phenazone)

Zu dieser Gruppe gehören *Phenazon, Propyphenazon* und *Metamizol.* Davon wird Metamizol am häufigsten eingesetzt.

Metamizol (= Novaminsulfon)

- **Eigenschaften:** Es hat eine starke analgetische Wirkung und löst zudem Spasmen, sodass es insbesondere bei Kolikschmerzen gut wirksam ist. Ferner senkt es Fieber, aber es hat nur eine geringe antiphlogistische Wirkung. Metamizol kann oral und intravenös verabreicht werden (langsam wegen Schockgefahr bei zu schneller Injektion). Es wird vor allem in der Palliativmedizin gegen Tumorschmerzen angewendet.
- **Nebenwirkungen:** U. a. allergische Hautreaktionen sowie – vor allem nach längerer Anwendungsdauer – das Risiko einer lebensbedrohlichen Agranulozytose (in Westeuropa etwa 0,01 %). Metamizol ruft keine Magen-Darm-Ulzera hervor.
- **Besonderheit:** Regelmäßige Blutbildkontrollen wegen des Risikos der Agranulozytose.

10.4.3 Paracetamol

- **Eigenschaften:** Paracetamol wirkt gut fiebersenkend und schmerzlindernd, aber kaum antiphlogistisch. Man vermutet, dass seine Wirkungen hauptsächlich zentral bedingt sind. Es ist im Allgemeinen gut verträglich (vor allem im Magen-Darm-Trakt).
- **Besonderheit:** Paracetamol hat eine sehr kleine therapeutische Breite (→ 2.1.5, Seite 31). Bei Erwachsenen beträgt die maximale Einzeldosis 0,5 bis 1,0 Gramm, die Tageshöchstdosis 4,0 Gramm (bei Kindern entsprechend weniger, Packungsbeilage beachten!). Schon ab einer Tagesdosis von 10 Gramm (Erwachsene) besteht das Risiko einer schweren, meist tödlichen Schädigung von Leberzellen, bei Vorerkrankungen der Leber bereits ab 4 bis 6 Gramm. Die Dosisgrenzen müssen daher streng eingehalten werden. Im Frühstadium einer Überdosierung von Paracetamol kann die sofortige Gabe von N-Acetylcystein (ACC) die Zerstörung der Leberzellen verhindern.

Eigentum des Verlags Medizin + Medizin

10.5 Opioidanalgetika

- **Eigenschaften:** Opioide sind je nach Wirkstärke die Medikamente der Stufe II oder III des WHO-Schemas. Sie setzen an denselben Rezeptoren an wie die körpereigenen morphinähnlichen Substanzen, die *Endorphine*. *Endorphin* ist ein Kunstwort, das aus *endogene Morphine* gebildet wurde.

  Es gibt im Wesentlichen drei Typen von *Opioidrezeptoren*: μ, κ und δ. Über diese werden die erwünschte Schmerzlinderung ebenso vermittelt wie die in den meisten Fällen unerwünschte Atemdepression und Obstipation. Opioidrezeptoren kommen zentral (d. h. in Gehirn und Rückenmark) und in der Peripherie (z. B. im Darm) vor. An die Opioidrezeptoren binden die körpereigenen (= endogenen) und die als Medikamente zugeführten Opioide.

– **Opioide der Stufe II** (= mittelstark wirksam):
Codein, Dihydrocodein, Tilidin und *Tramadol*. Tilidin ist nur in fester Kombination mit dem Morphinantagonisten *Naloxon* (siehe unten) im Handel, um das Missbrauchspotenzial zu verringern.

– **Opioide der Stufe III** (= stark wirksam):
Standardsubstanz ist hier *Morphin*. Es kann oral und parenteral (i. v., s. c., epidural) verabreicht werden. Die Wirkstärke der anderen Opioide wird auf Morphin bezogen und als Faktor angegeben, z. B. 10 (d. h. 10-mal stärker wirksam als Morphin). Folgende (neben Morphin) stark wirksame Opioide gibt es derzeit (in Klammern dahinter jeweils die Wirkstärke relativ zu Morphin): *Oxycodon* (2), *Hydromorphon* (7,5), *Levomethadon* (4), *Tapentadol* (0,3–0,6), *Pethidin* (0,1–0,2), *Buprenorphin* (30–40) und *Fentanyl* (120). Daneben existieren weitere Opioide (z. B. Nalbuphin), die in speziellen Indikationen verwendet werden, z. B. zur perioperativen Analgesie.

  Naloxon wirkt an allen Opioidrezeptoren als reiner Antagonist und hebt die Opioidwirkungen auf. Es wird bei Überdosierung von Opioiden eingesetzt.

- **Indikationen:** Indiziert sind Opioide bei starken und sehr starken Schmerzen während und nach Operationen sowie bei Tumoren. Bei Herzinfarkt wird auch die beruhigende Wirkung genutzt.

  Seit einiger Zeit werden Opioide zunehmend auch bei nicht durch Tumoren bedingten schweren Schmerzen eingesetzt, z. B. chronische Rückenschmerzen, Arthrose und rheumatoide Arthritis (RA). Dies gilt vor allem, wenn NSAR nicht vertragen oder kontraindiziert sind. Der Nutzen in dieser Indikation wird zunehmend angezweifelt.

- **Wirkungen/Nebenwirkungen:** Erwünschte und unerwünschte Wirkungen sind bei Opioiden kaum trennbar. Einige Nebenwirkungen lassen mit der Dauer der Anwendung nach (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit), andere nehmen zu (z. B. Verstopfung). Die Atemdepression ist in den meisten Fällen unerwünscht, in der Palliativmedizin und bei akutem Lungenödem nutzt man den Effekt aber bei Patienten, die unter Atemnotanfällen leiden. Opioide durchbrechen den Teufelskreis aus Atemnot – Angst – Verschlimmerung der Atemnot. Das Risiko einer Atemdepression ist bei Patienten mit starken Schmerzen geringer.

  Zentrale Wirkungen: schmerzlindernd, beruhigend, euphorisierend (selten Dysphorie), hustenhemmend, atemdepressiv, Erbrechen auslösend (nur zu Beginn), Pupillen verengend und vermindernd auf die Wasserausscheidung. Bei längerer Anwendung

entwickelt sich Toleranz, sodass die Dosis meist gesteigert werden muss. Abhängigkeit entsteht vorwiegend bei missbräuchlicher, kaum aber bei korrekter Anwendung (nach Zeitplan, nicht nach Bedarf) in der Schmerztherapie.

Zu den **peripheren Wirkungen** gehören: Schmerzlinderung, Obstipation (vor allem nach mehrtägiger Anwendung), Harnverhalt (Folge des gesteigerten Tonus des Blasenschließmuskels), Blutdruckabfall (insbesondere beim Aufstehen, = orthostatische Regulationsstörung) sowie aufgrund von Histaminfreisetzung Juckreiz, Hautrötung und Bronchospasmus (vorwiegend bei Asthmapatienten).

DEN NEBENWIRKUNGEN ZUVORKOMMEN

Unter stark wirksamen Opioiden treten die Nebenwirkungen Übelkeit/Erbrechen und Verstopfung fast immer auf. Die Patienten sollten daher von Anfang an Antiemetika (18.5, Seite 153) und Laxanzien (18.3, Seite 151) bekommen. Die Antiemetika sind meistens nach etwa 7 bis 10 Tagen nicht mehr nötig, während die Verstopfung mit der Dauer der Behandlung stärker wird und weiter konsequent behandelt werden muss.

- **Kontraindikationen:** Nicht gegeben werden dürfen Opioide u. a., wenn eine Dämpfung des Atemzentrums vermieden werden muss, bei Darmverschluss und akutem Abdomen. Vorsicht ist geboten bei Prostatahyperplasie mit Restharnbildung, niedrigem Blutdruck, Epilepsie, Gallenwegserkrankungen und Pankreatitis.

  Tilidin gibt es nur in fixer Kombination mit dem Opioidantagonisten Naloxon, um die Missbrauchsgefahr zu begrenzen. Es ist bei Leberinsuffizienz kontraindiziert.
- **Dosierung:** Die Dosis wird individuell an Intensität, Charakteristik und Dauer der Schmerzen angepasst. Patienten, die noch keine Opioide erhalten haben („opioidnaiv"), benötigen deutlich niedrigere Dosen als bereits länger mit diesen Substanzen behandelte.
- **Wechselwirkungen:** Für alle Opioide gilt: Alkohol und zentral dämpfende Medikamente verstärken die Nebenwirkungen, vor allem die Atemdepression. Anticholinerge Wirkstoffe können die Obstipation verschlimmern.

  Tramadol: An der analgetischen Wirkung von Tramadol ist auch eine Serotonin-Wiederaufnahmehemmung beteiligt. In Kombination mit Antidepressiva, die ebenfalls als Serotonin-Wiederaufnahmehemmer wirken (SSRI, → 14.1.2, Seite 135), und mit MAO-Hemmern (→ 14.1.5, Seite 135) kann sich daher ein Serotoninsyndrom (Verwirrtheit, Unruhe, Fieber, Schwitzen, Myoklonien und Durchfall) einstellen. Es bildet sich nach Absetzen der auslösenden Medikamente zurück.
- **Besonderheiten:** Die Fahrtüchtigkeit ist vor allem zu Beginn der Therapie stark beeinträchtigt. Unter stabiler Einstellung, z. B. auf Retardpräparate oder transdermale therapeutische Systeme (vgl. 10.7, Seite 86), muss ein Fahrverbot nicht zwingend ausgesprochen werden.

  Alle Opioide der WHO-Stufe III unterliegen der Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung (BtMVV). Dagegen können die Opioide der Stufe II bis auf eine Ausnahme mit normalem Rezept verordnet werden: Für Tilidin in flüssiger Form (nicht dagegen als Tabletten) muss ein BtM-Rezept ausgestellt werden.

10.6 Koanalgetika

Als Koanalgetika werden Wirkstoffe bezeichnet, die nicht zu den Schmerzmitteln zählen, aber in bestimmten Situationen zur Schmerzlinderung beitragen. Man setzt sie *zusätzlich* zu NSAR bzw. Opioiden ein, weil sie die Wirkung der Analgetika unterstützen. Koanalgetika werden daher im Stufenschema der WHO (10.3) auch als *Adjuvanzien* (= Unterstützer, Helfer) bezeichnet.

Die wichtigsten Koanalgetika kommen aus den Gruppen der trizyklischen Antidepressiva (→ 14.1.1, Seite 134) und der *Antiepileptika*. Manchmal werden auch Muskelrelaxanzien (z. B. schmerzhafte Spastik), Glukokortikosteroide (z. B. Ödem in der Umgebung von Nerven oder Tumoren) und Bisphosphonate (Schmerzen durch osteolytische Knochenmetastasen) zu den Koanalgetika gezählt.

Neuropathische Schmerzen sprechen oft unzureichend auf Opioide an. Bei diesem Schmerztyp werden die *trizyklischen Antidepressiva Amitriptylin, Clomipramin* und *Imipramin* als Koanalgetika eingesetzt. Die Anwendung ist allerdings durch die gerade bei älteren Patienten nicht ungefährlichen Nebenwirkungen dieser Wirkstoffklasse begrenzt. Bei *lanzinierenden* (stichartig einsetzenden) neuropathischen Schmerzen kommen die *Antiepileptika Carbamazepin, Gabapentin* und *Pregabalin* als Koanalgetika zum Einsatz. Pregabalin kann Abhängigkeit erzeugen und missbräuchlich verwendet werden. Man sollte es immer langsam über einen Zeitraum von mindestens einer Woche ausschleichen, um Entzugssymptome zu vermeiden.
Hinweis: Antiepileptika werden in diesem Buch nicht beschrieben.

10.7 Tumorschmerzen (Palliativpatienten)

Patienten mit starken Tumorschmerzen benötigen eine *analgetische Basistherapie*. Dafür eignen sich neben Retardtabletten transdermale therapeutische Systeme (TTS). Als Wirkstoffe in Schmerzpflastern stehen *Fentanyl* und *Buprenorphin* zur Verfügung. Nach Aufkleben des ersten Pflasters dauert es 12 bis 24 Stunden, bis sich wirksame Plasmaspiegel aufgebaut haben. Anschließend bleibt der Plasmaspiegel für 3 bis 7 Tage (abhängig vom verwendeten Pflaster) ziemlich konstant. Nach diesem Zeitraum wird ein neues Pflaster an einer anderen Körperstelle aufgeklebt (→ 4.3, Seite 44).

Charakteristisch für fortgeschrittene Tumoren sind neben Dauerschmerzen anfallsartig auftretende extreme Verschlimmerungen der Schmerzen. Bei Patienten, die ein stark wirksames Opioid (WHO-Stufe III) als analgetische Basismedikation erhalten, bezeichnet man diese Schmerzspitzen als *Durchbruchschmerzen*. Solche Attacken können mehrmals täglich auftreten.

Durchbruchschmerzen belasten die Patienten extrem und müssen so schnell wie möglich gestoppt werden. Das gelingt nur, wenn ein verabreichtes Schmerzmittel innerhalb weniger Minuten hohe Plasmaspiegel erreicht. Mit normalen Tabletten ist das nicht möglich. I.v.-Injektionen wirken zwar sofort, haben aber den Nachteil, dass sie die Patienten von der Hilfe Dritter abhängig machen und dem Wunsch vieler Schwerstkranker, zu Hause zu leben, entgegenstehen.

Die Einführung von Nasensprays sowie Sublingual- und Bukkaltabletten mit dem Wirkstoff Fentanyl ist ein großer Fortschritt in der Therapie von Durchbruchschmerzen.

Über die Mund- oder Nasenschleimhaut wird Fentanyl so rasch aufgenommen (→ 1.8, Seite 20), dass der Durchbruchschmerz oft innerhalb weniger Minuten nachlässt. Die Patienten können die Präparate bei Bedarf sofort und meist ohne Hilfe anwenden.

10.8 Basistherapie der rheumatoiden Arthritis (RA)

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) lindern zwar die Entzündung und die Schmerzen bei RA, haben aber keinen Einfluss auf den Krankheitsverlauf. Glukokortikosteroide sollten nur als Stoßtherapie im akuten Schub bzw. bis zum Greifen der Basistherapie angewendet werden, nach Möglichkeit aber nicht zur Langzeitbehandlung.

Um das Fortschreiten der Erkrankung zu bremsen, vor allem die schwer beeinträchtigenden Gelenkzerstörungen, eignen sich sog. Basistherapeutika. Diese werden auch als „**D**isease **M**odifying **A**nti**r**heumatic **D**rugs" (DMARDs) bezeichnet, d. h. als „den Krankheitsverlauf verändernde Medikamente".

Folgende Substanzen sind verfügbar: *Chloroquin, Hydroxychloroquin, Methotrexat (MTX), Azathioprin, Ciclosporin, Sulfasalazin, Leflunomid* sowie Wirkstoffe aus der Gruppe der *Biologika* (Biologicals, → 1.2, Seite 15). Während Biologicals bereits nach einem Monat oder sogar schneller wirken, wird der Effekt der anderen Basistherapeutika erst nach mehreren Wochen bis Monaten spürbar. Goldverbindungen werden heute nicht mehr eingesetzt, *Penicillamin* wegen der schweren Nebenwirkungen nur noch als Reservesubstanz.

Methotrexat (MTX)

Eine Basistherapie kann als Mono- oder als Kombinationstherapie erfolgen. Mittel der ersten Wahl ist MTX, sowohl für eine Monotherapie als auch für Kombinationen. Die Wirkung setzt nach 1 bis 2 Monaten ein, der volle Effekt ist nach 3 bis 5 Monaten erreicht. MTX greift in den Folsäurestoffwechsel ein und hemmt damit u. a. die Vermehrung von Lymphozyten. Es wird bei RA deutlich niedriger dosiert als in der Tumortherapie. Um die Nebenwirkungen zu verringern, gibt man einen Tag nach MTX 5 bis 10 mg Folsäure.

Biologika (Biologicals)

Die zur Basistherapie der RA verwendeten *Biologicals* blockieren gezielt einzelne Schritte von Immunreaktionen. Neben *Rezeptorantagonisten* gegen *Zytokine* sind *monoklonale Antikörper* gegen *Tumor-Nekrose-Faktor-α (TNF-α)* die größte Gruppe (→ 23.3, Seite 168).2. Allgemein werden Biologicals derzeit erst eingesetzt, wenn sich eine Monotherapie mit MTX als nicht ausreichend wirksam erwiesen hat (unter Beibehalten von MTX) oder gleich zu Beginn (ohne Vorbehandlung mit MTX), wenn eine RA besonders aggressiv mit rasch fortschreitenden Gelenkzerstörungen verläuft.

Eigentum des Verlags – nicht zum Verkauf bestimmt

VOR UND WÄHREND EINER BASISTHERAPIE ZU BEACHTEN

- Da die antirheumatische Basistherapie das Immunsystems hemmt, muss vor Beginn nach stummen Infektionen (Hepatitis B und C, HIV, Tuberkulose) gesucht werden.
- Auch fehlende Impfungen sollten vorher aufgefrischt werden, weil Lebendimpfstoffe unter den meisten Basistherapeutika nicht verabreicht werden dürfen.
- Während einer Behandlung mit TNF-α-Antikörpern sollte die Haut regelmäßig auf bösartige Veränderungen (insbesondere nichtmelanotische Tumoren) untersucht werden.
- Eine antirheumatische Basistherapie erfordert zwingend eine zuverlässige Empfängnisverhütung, die z. T. mehrere Monate über das Therapieende hinausgehen muss. Außerdem darf nicht gestillt werden.

Eigentum des Verlags medizin medien

11 Herz-Kreislauf-Medikamente

Dieses Kapitel umfasst Mittel, die bei Hypertonie (Bluthochdruck), Herzinsuffizienz (Herzmuskelschwäche), koronarer Herzkrankheit (KHK) sowie zur Gerinnungshemmung (z. B. Vorhofflimmern, künstliche Herzklappen) eingesetzt werden.

Zwischen Wirkstoffen zur Behandlung von Bluthochdruck und Herzmuskelschwäche bestehen große Überlappungen, d. h. ein Teil wird in beiden Indikationen verwendet. Die vollständige Beschreibung findet sich jeweils im Abschnitt Hypertonie, im Abschnitt Herzinsuffizienz wird darauf nur verwiesen.

Medikamente gegen Fettstoffwechselstörungen werden im Abschnitt KHK erläutert, weil sie für viele KHK-Patienten fester Bestandteil der Behandlung sind.

11.1 Mittel bei Hypertonie (Antihypertonika)

11.1.1 Hypertonie: Definition, Ursachen, Folgen

Definition

Die Grenzwerte für den Blutdruck haben sich in den vergangenen Jahrzehnten mehrfach geändert, auch in jüngster Zeit. Weitgehend einig sind sich die Experten darin, dass ideal ein Wert unter 120 mmHg systolisch und unter 80 mmHg diastolisch ist und über 140 mmHg systolisch und/oder 90 mmHg diastolisch eine Hypertonie vorliegt, die behandelt werden sollte.

Keine Einigkeit besteht darin, wie tief der Blutdruck gesenkt werden soll. Der Ansicht, dass es für alle Patienten genügt, wenn der Blutdruck unter 140/90 mmHg zurückgeht, steht die Forderung nach strengeren (= niedrigeren) Werten gegenüber, wenn die Patienten mehrere Gefäßrisikofaktoren aufweisen, insbesondere Diabetes.

Von isolierter systolischer Hypertonie spricht man, wenn der systolische Wert 140 mmHg und mehr beträgt, der diastolische aber unter 90 mmHg liegt.

Ursachen

Es werden zwei Hauptformen unterschieden:

- *primäre Hypertonie,*
- *sekundäre Hypertonie.*

Primär bedeutet, dass keine organische Erkrankung als Ursache des Hochdrucks zu finden ist. Diese Hypertonie wird oft auch als *essenziell* oder *idiopathisch* bezeichnet. Etwa 90 % aller Hochdruckpatienten haben diese Form.

Sekundär bedeutet, dass sich der Bluthochdruck als Folge einer organischen Erkrankung entwickelt hat. Häufigste Ursache ist eine Nierenerkrankung, z. B. die Einengung einer Nierenarterie. Auch hormonbildende Tumoren oder Medikamente können einen Hochdruck zur Folge haben.

Eine sekundäre Hypertonie kann oft geheilt werden, indem man die auslösende Ursache beseitigt. Nachdem Bluthochdruck festgestellt worden ist, muss daher immer zuerst geprüft werden, ob es sich um eine sekundäre Form handelt. Wird keine

Ursache gefunden, ist die Hypertonie primär. Hier muss der Blutdruck durch verschiedene nichtmedikamentöse Ansätze (u. a. Ausdaueraktivität, Abbau von etwaigem Übergewicht, Verringern des Alkoholkonsums, salzverringerte Kost) und – wenn diese Maßnahmen nicht ausreichen – durch Medikamente (11.1.3) gesenkt werden.

Folgen

Der Grund, warum Bluthochdruck konsequent behandelt werden sollte, sind die schweren Folgeschäden, u. a.: Schlaganfall, koronare Herzerkrankung, Herzmuskelschwäche und Nierenschäden.

11.1.2 Ansatzpunkte für Medikamente zur Blutdrucksenkung

Zwei Faktoren bestimmen den Blutdruck: die Pumpleistung des Herzens und der Widerstand, den die Arterien dem Blutstrom entgegensetzen. Während bei jüngeren Menschen häufig eine zu hohe Pumpleistung vorliegt, ist bei älteren Menschen überwiegend der Gefäßwiderstand erhöht. Medikamente gegen hohen Blutdruck verringern folglich entweder die Herzleistung oder den Gefäßwiderstand.

Derzeit werden Wirkstoffe aus 5 Gruppen als Mittel der ersten Wahl (→ 11.1.3, Seite 96) gegen Bluthochdruck verwendet:

- *Diuretika* (→ 11.1.2.1),
- *Betablocker* (→ 11.1.2.2),
- *ACE-Hemmer* (→ 11.1.2.3),
- *AT_1-Blocker* (auch als Angiotensin-II-Blocker oder Angiotensinrezeptorblocker bezeichnet, → 11.1.2.4) und
- langwirksame *Kalziumantagonisten* (→ 11.1.2.5).

Mit Ausnahme der Betablocker setzen diese Medikamente am erhöhten Gefäßwiderstand an. Kalziumantagonisten verringern zusätzlich wie Betablocker die Herzleistung.

11.1.2.1 Diuretika

Diuretika ist der Oberbegriff für Wirkstoffe, die die Ausscheidung von Harn über die Nieren anregen. Die meisten in der Praxis verwendeten Diuretika fördern nicht nur die Ausscheidung von Wasser, sondern darüber hinaus auch von Salz – daher auch die Bezeichnung Saluretika.

Die wesentlichen Indikationen für Diuretika sind akute Ödeme (vor allem Lungenödem), chronische Ödeme (bei Herz-, Leber- und Nierenerkrankungen), Hypertonie und Herzinsuffizienz (→ 11.2, Seite 98).

Die drei wichtigsten Gruppen sind:

- *Thiazide* und davon abgeleitete Wirkstoffe,
- *Schleifendiuretika* und
- *kaliumzurückhaltende* (oft auch als kaliumsparend bezeichnete) *Diuretika*.

Eine weitere Gruppe von Arzneistoffen, die in den Salz- und Wasserhaushalt eingreifen und dabei Kalium zurückhalten, sind die Hemmer des Nebennierenrindenhormons Aldosteron. *Aldosteronantagonisten* können daher zu den kaliumzurückhaltenden Wirkstoffen gezählt werden.

Eigentum des Verlags m.e.V. Tübingen

Thiazide

Zu den *Thiaziden* bzw. Thiazidabkömmlingen gehören u. a. : *Hydrochlorothiazid, Bendroflumethiazid, Bemetizid, Chlortalidon, Xipamid* und *Indapamid*.

- **Indikationen:** Thiazide werden in erster Linie bei chronischen Ödemen, Hypertonie (insbesondere bei älteren Patienten) und Herzinsuffizienz eingesetzt. Die diuretische Wirkung lässt nach einigen Tagen nach, sodass der Effekt der Thiazide bei Hypertonie und Herzinsuffizienz bei längerer Einnahme hauptsächlich auf der Senkung des Gefäßwiderstands beruht.
- **Nebenwirkungen:** Es kann zu einem Verlust von Kalium und Magnesium kommen. Daher muss der Kaliumspiegel überwacht werden. Um den Kaliumverlust geringzuhalten, werden Thiazide oft mit kaliumsparenden Diuretika (siehe unten) kombiniert. Auch die Kombination mit ACE-Hemmern oder AT_1-Blockern verringert den Kaliumverlust. Bei Diabetes mellitus können Thiazide die Stoffwechsellage verschlechtern, ein latenter Diabetes kann manifest werden. Bei Langzeitanwendung kann das Risiko für nichtmelanotischen Hautkrebs erhöht sein.
- **Dosierung:** Thiazide werden in niedriger Dosis eingesetzt. Reicht ihre Wirkung nicht aus, bringt ein Erhöhen der Dosis keinen zusätzlichen Nutzen. Sie müssen dann mit anderen Wirkstoffen kombiniert werden. Zur Ausschwemmung von Ödemen kombiniert man sie mit Schleifendiuretika, bei Hypertonie mit einem anderen blutdrucksenkenden Wirkstoff der ersten Wahl (→ 11.1.3, Seite 96).
- **Wechselwirkungen:** Kaliummangel (Hypokaliämie) kann Herzrhythmusstörungen begünstigen und die Wirkung von Herzglykosiden (Digitalis, → 11.2.2.2, Seite 100) verstärken. Latente Gicht sowie latenter Diabetes können manifest werden, weil Diuretika die Ausscheidung von Harnsäure und die Glukosetoleranz verringern können.

  Glukokortikosteroide (→ 21.1, Seite 160) und Laxanzien (→ 18.3, Seite 151) können eine Hypokaliämie begünstigen. NSAR (→ 10.4.1, Seite 81) können die Wirkung von Diuretika abschwächen (mit der Gefahr einer Hyperkaliämie, wenn gleichzeitig kaliumsparende Wirkstoffe eingesetzt werden).

Schleifendiuretika

Der Name dieser Gruppe geht darauf zurück, dass sie an der Henle-Schleife des Nephrons wirken. Im Einsatz sind *Furosemid*, *Torasemid* und *Piretanid*.

- **Indikationen:** Schleifendiuretika wirken schnell und stark. Sie werden daher bei akutem Lungenödem sowie bei stärkerer Niereninsuffizienz eingesetzt.
- **Nebenwirkungen:** Siehe Thiazide.
- **Dosierung/Einnahme:** Anders als bei Thiaziden steigt die diuretische Wirkung von Schleifendiuretika, wenn die Dosis erhöht wird. Wegen der stark wassertreibenden Wirkung sollten Schleifendiuretika möglichst in der ersten Tageshälfte eingenommen werden, damit die Patienten nachts nicht so häufig zum Wasserlassen aufstehen müssen.
- **Wechselwirkungen:** Siehe Thiazide.

Kaliumzurückhaltende Diuretika

Verwendet werden *Triamteren* und *Amilorid*.

- **Indikationen:** Kaliumsparende Diuretika liegen nur in Kombination mit Thiaziden vor, um deren kaliumverlierende Eigenschaft abzuschwächen.

- **Kontraindikationen:** Schwere Niereninsuffizienz, Hyperkaliämie.
- **Wechselwirkungen:** ACE-Hemmer können die Gefahr einer Hyperkaliämie unter kaliumsparenden Diuretika erhöhen. Der Kaliumspiegel kann auch bei sehr kaliumreicher Ernährung (u. a. Bananen, Aprikosen, Spinat, Bohnen) steigen.

Aldosteronantagonisten

Spironolacton kommt bei Erkrankungen zum Einsatz, bei denen Aldosteron im Körper erhöht ist. Ursache hierfür kann ein Tumor sein, der Aldosteron produziert, oder ein verringerter Abbau von Aldosteron bei schwerer Leberinsuffizienz/Leberzirrhose, der mit Aszites (Bauchwassersucht) einhergeht.

- **Kontraindikationen:** Spironolacton darf u. a. nicht bei Hyperkaliämie und zusammen mit kaliumsparenden Diuretika eingesetzt werden.

Eplerenon wird nicht als Diuretikum eingesetzt, sondern bei schwerer Herzinsuffizienz zusätzlich zur Standardtherapie einschließlich Betablocker (→ 11.2.2.1, Seite 99).

- **Kontraindikationen:** Eplerenon darf nicht bei Hyperkaliämie und schwerer Niereninsuffizienz genommen werden. Nicht mit kaliumsparenden Diuretika, ACE-Hemmern und AT_1-Blockern kombinieren.

11.1.2.2 Betablocker

Die Rezeptoren, die auf die körpereigenen Botenstoffe *Adrenalin* und *Noradrenalin* reagieren, werden übergreifend als *Adrenozeptoren* bezeichnet. Es gibt zwei Hauptgruppen davon: Alpha- und Betarezeptoren, die sich in weitere Untergruppen einteilen lassen ($alpha_1$, $alpha_2$, $beta_1$, $beta_2$, $beta_3$).

Für die Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie Bluthochdruck haben die Beta-1- und Beta-2-Betarezeptoren die größte Bedeutung. Sie sind an der Steuerung der Herzleistung und der Kontraktion glatter Muskelzellen beteiligt. Am Herzen erhöhen sie sowohl die Kraft des einzelnen Herzschlags als auch den Puls und beschleunigen die Erregungsleitung.

Betablocker werden eingeteilt in solche, die überwiegend (= selektiv) die Beta-1-Rezeptoren hemmen und solche, die auf beide Rezeptortypen wirken. Da Beta-1-Rezeptoren vorwiegend am Herzen vorkommen, werden beta-1-selektive Blocker auch als *kardioselektiv* bezeichnet.

- **Folgende orale Betablocker sind im Einsatz (‡ bedeutet kardioselektiv, + schwach kardioselektiv):** *Atenolol* (‡), *Betaxolol* (‡), *Bisoprolol* (‡), *Carvedilol, Celiprolol* (+), *Metoprolol* (‡), *Nebivolol* (‡), *Pindolol, Propranolol* und *Sotalol* (nur gegen Herzrhythmusstörungen).
- **Eigenschaften:** Alle verfügbaren Betablocker senken den Blutdruck etwa im gleichen Ausmaß, hauptsächlich, indem sie die Pumpleistung des Herzens verringern. Zur Blutdrucksenkung trägt auch bei, dass Betablocker die Freisetzung von Renin (→ 11.1.2.3) in den Nieren sowie von Noradrenalin verringern. Betablocker wirken allgemein bei Patienten unter 60 Jahren besser blutdrucksenkend als im Alter darüber.
- **Nebenwirkungen:** Zu den allgemeinen Nebenwirkungen gehören u. a. Müdigkeit, Benommenheit, Kopfschmerzen und Magen-Darm-Beschwerden. Spezifische Nebenwirkungen aufgrund der Blockade von Betarezeptoren sind: Abnahme der Kontraktionskraft des

Eigentum des Verlags Hermann Medizin Medien

Herzens, Bradykardie (langsamer Puls), Kreislaufregulationsstörungen mit Hypotonie, Drosselung der peripheren Durchblutung (kalte Hände und/oder Füße) sowie Impotenz. Bei Patienten mit Asthma kann der Atemwegswiderstand zunehmen (akuter Asthmaanfall möglich), bei Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes können Hypoglykämien (Unterzuckerungen) verstärkt werden bzw. deren Wahrnehmung abgeschwächt sein.

- **Kontraindikationen:** Entsprechend den Nebenwirkungen dürfen Betablocker bei starker Bradykardie (z. B. bei AV-Block höheren Grades), Diabetes mellitus mit Neigung zu Hypoglykämien (vgl. Kasten Seite 126) und schwerem Asthma bronchiale gar nicht oder nur mit größter Vorsicht angewendet werden.
- **Besonderheiten:** Betablocker dürfen nach längerer Einnahmedauer nicht schlagartig abgesetzt werden, weil es sonst zum sog. Rebound mit Anstieg des Blutdrucks, des Pulses oder Wiederauftreten von Herzrhythmusstörungen kommen kann. Die Dosis muss langsam reduziert werden („ausschleichen").

11.1.2.3 ACE-Hemmer

Die Wirkungen von *ACE-Hemmern* und *AT_1-Blockern* (→ 11.1.2.4) wird verständlich, wenn man die Rolle des *Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems* (RAAS) für die Regulation des Kreislaufs betrachtet (Abb. 11.1.2.3.1, Seite 94).

Die Hauptachse des RAAS bilden die drei Stoffe Angiotensinogen, Angiotensin I und Angiotensin II. Angiotensinogen ist die weitgehend unwirksame Vorstufe von Angiotensin I und dieses wiederum die Vorstufe zu Angiotensin II. Angiotensin II ist die am stärksten gefäßverengende (und damit blutdrucksteigernde) Substanz im Körper.

Wie Abb. 11.1.2.3.1 (Seite 94) zeigt, wird Angiotensinogen in zwei Schritten zu Angiotensin II aktiviert: Zuerst verändert Renin das Angiotensinogen zu Angiotensin I, anschließend wird Angiotensin I zu Angiotensin II umgewandelt. Für diese Umwandlung („Conversion") ist das *Angiotensin-Conversions-Enzym (ACE)* verantwortlich. Die blutdrucksteigernde Wirkung von Angiotensin II wird über Angiotensin-II-Rezeptoren (= AT_1-Rezeptoren) vermittelt.

Folgende Schritte lassen sich durch Medikamente hemmen (rot in Abb. 11.1.2.3.1): die Umwandlung von Angiotensinogen zu Angiotensin I durch *Reninhemmer*, die „Conversion" von Angiotensin I zu Angiotensin II durch *ACE-Hemmer* und die Wirkung von Angiotensin II durch Angiotensin-II-Rezeptorblocker (= AT_1-Blocker).

Diese ACE-Hemmer sind verfügbar: *Benazepril, Captopril, Cilazapril, Enalapril, Fosinopril, Lisinopril, Perindopril, Quinapril, Ramipril* und *Trandolapril.*

- **Eigenschaften:** ACE-Hemmer leiten sich vom Gift einer Schlange ab (Abb. 1.2.1, Seite 15). Alle Vertreter dieser Wirkstoffklasse weisen große Ähnlichkeiten auf (sog. Klasseneffekt) und ihr Name endet auf die Silbe „pril". ACE-Hemmer werden bei Hypertonie und chronischer Herzinsuffizienz (→ 11.2, Seite 98) angewendet.
- **Nebenwirkungen:** Anfänglich ist ein stärkerer Blutdruckabfall möglich. Ferner besteht bei Verengung beider Nierenarterien das Risiko eines akuten Nierenversagens. Gelegentlich tritt ein *angioneurotisches Ödem* auf. Es zwingt ebenso wie der häufiger beobachtete *trockene Husten* zum Absetzen des Medikaments. Auch ein Anstieg des Kaliumspiegels ist möglich, insbesondere in Kombination mit kaliumsparenden Diuretika, AT_1-Blockern, Ciclosporin und Tacrolimus.

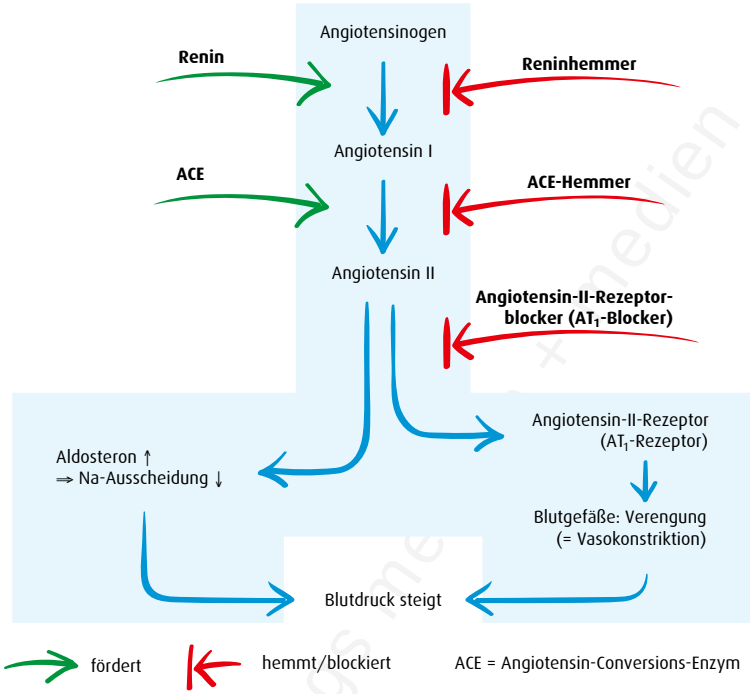


Abbildung 11.1.2.3.1: Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) und seine Rolle bei der Regulation des Kreislaufs (Erklärung siehe Text).

- **Kontraindikationen:** U. a. beidseitige Nierenarterienstenose, Schwangerschaft; keine gleichzeitige Gabe mit dem Reninhemmer Aliskiren; Dialyse nur mit bestimmten Membranen. Die Kombination aus ACE-Hemmer und AT_1-Blocker wird nicht empfohlen (→ 11.1.3, Seite 96). Im ersten Drittel der Schwangerschaft sollten ACE-Hemmer nicht gegeben werden, im zweiten und dritten Drittel sind sie streng kontraindiziert. Auch gestillt werden darf unter ACE-Hemmern nicht.
- **Wechselwirkungen:** Kaliumpräparate, kaliumsparende Diuretika und AT_1-Blocker: gefährlicher Anstieg des Kaliums (Hyperkaliämie) möglich. NSAR können die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern abschwächen und das Risiko für Nierenversagen und Hyperkaliämie steigern.

11.1.2.4 AT_1-Blocker (Angiotensin-II-Blocker, „Sartane“)

AT_1-Blocker (auch als *Angiotensinrezeptorblocker* und *Angiotensin-II-Blocker* bezeichnet) greifen einen Schritt später als ACE-Hemmer in das RAAS ein (siehe Abb. 11.1.2.3.1). Ihre Wirkungen sind denen der ACE-Hemmer sehr ähnlich. Einige Nebenwirkungen, vor allem der trockene Husten und das Angioödem, treten deutlich seltener auf.

Die Namen aller AT_1-Blocker enden auf die Silbe „sartan“. Verwendet werden: *Azilsartan, Candesartan, Eprosartan, Irbesartan, Losartan, Olmesartan, Telmisartan und Valsartan.*

Für Indikationen, Kontraindikationen und Wechselwirkungen gelten weitgehend die Angaben wie für ACE-Hemmer, insbesondere dass sie in Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden dürfen. Zusätzliche Gegenanzeigen sind u. a. schwere Leber- und Niereninsuffizienz. Zur Therapie der Herzinsuffizienz sind AT_1-Blocker in aktuellen Leitlinien nur angezeigt, wenn die Patienten ACE-Hemmer nicht vertragen (vor allem Reizhusten) oder Kontraindikationen vorliegen.

11.1.2.5 Kalziumantagonisten

Kalziumantagonisten hemmen u. a. am Herzen und an glatten Muskelzellen peripherer Arterien den Einstrom von Kalzium. Sie verringern dadurch die Kontraktionskraft des Herzens und erweitern die Arterien. Als Folge davon sinkt der Blutdruck und das Herz benötigt weniger Sauerstoff. Kalziumantagonisten werden folglich bei Hypertonie und chronischer Angina Pectoris (→ 11.3, Seite 101) angewendet. Einige Kalziumantagonisten wirken darüber hinaus gegen bestimmte Rhythmusstörungen.

Setzt die Gefäßerweiterung zu rasch ein, gleicht der Organismus den Blutdruckabfall durch beschleunigten Herzschlag aus *(Reflextachykardie)*. Um einen Pulsanstieg zu vermeiden, werden gegen Bluthochdruck im Allgemeinen langwirksame Kalziumantagonisten oder kurzwirksame in Retardform (→ 1.8, Seite 20) verwendet.

Es werden 3 Typen von Kalziumantagonisten unterschieden:

- *Nifedipintyp* (auch als *Dihydropyridintyp* bezeichnet),
- *Verapamiltyp*,
- *Diltiazemtyp*.

Kalziumantagonisten vom Nifedipintyp

Neben *Nifedipin* gehören dazu *Amlodipin, Felodipin, Isradipin, Nimodipin, Nisoldipin und Nitrendipin*. Sie werden außer gegen Hypertonie teilweise auch bei koronarer Herzkrankheit (KHK, → 11.3, Seite 101) angewendet.

► **Nebenwirkungen:** Neben der beschriebenen Reflextachykardie (vor allem kurzwirksame Vertreter der Gruppe) Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Magen-Darm-Beschwerden, Hautrötung und Knöchelödeme.

► **Einschränkungen/Kontraindikationen:** Bei einer Hochdruckkrise (Seite 97) sollte Nifedipin nicht mehr eingesetzt werden, weil es den Blutdruck u. U. zu schnell senkt und dadurch eine starken Anstieg des Pulses (Reflextachykardie) auslöst. Wirkstoffe vom Nifedipintyp dürfen in der gesamten Schwangerschaft nicht genommen werden.

► **Besonderheit:** Kalziumantagonisten vom Nifedipintyp sind lichtempfindlich. Tabletten/Weichkapseln daher stets in der Originalpackung aufbewahren.

Kalziumantagonisten vom Verapamiltyp

In dieser Gruppe gibt es nur noch den Wirkstoff *Verapamil*. Es wirkt blutdrucksenkend und wird außerdem bei KHK und gegen bestimmte Rhythmusstörungen eingesetzt.

- **Nebenwirkungen:** Übermäßiger Blutdruckabfall, Verstärkung einer Herzinsuffizienz, Hautrötung, Verstopfung, Verschlimmerung bestimmter Herzrhythmusstörungen, Verstärkung einer durch andere Substanzen hervorgerufenen Blutdrucksenkung.
- **Kontraindikationen:** Höhergradiger AV-Block (II. und III. Grades), Sinusknotensyndrom, frischer Herzinfarkt, schwere Herzinsuffizienz und sehr niedriger Blutdruck.
- **Wechselwirkungen:** Vorsicht bei Kombination mit anderen Mitteln gegen Rhythmusstörungen und Digitalis sowie Betablockern. Der Abbau von Theophyllin wird gehemmt, sodass die Blutspiegel deutlich steigen können. Auch mit einer Reihe weiterer Arzneimittel bestehen über das CYP-System (→ 6.1.4, Seite 67) Wechselwirkungen (Beipackzettel beachten).

Kalziumantagonisten vom Diltiazemtyp

Auch in dieser Gruppe gibt es mit *Diltiazem* nur den Wirkstoff. Es unterscheidet sich chemisch deutlich von Verapamil, hat aber ein ähnliches Wirkprofil.

- **Nebenwirkungen/Kontraindikationen:** Diltiazem hat ähnliche Nebenwirkungen und Kontraindikationen wie Verapamil. Es ist ferner in Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert und darf nicht zusammen mit *Ivabradin* (→ 11.2.2.3, Seite 100) gegeben werden.

11.1.3 Therapieschema Hypertonie

Die großen internationalen Fachgesellschaften für Herz-Kreislauf-Medizin, z. B. die European Society of Cardiology (ESC) oder die American Heart Association (AHA) und das AmericanAmerican College of Cardiology (ACC), aktualisieren ihre Leitlinien für die Diagnostik und Behandlung von Bluthochdruck regelmäßig. Eckpunkte für die Behandlung sind die Grenzwerte für den Blutdruck (= wie weit er gesenkt werden soll), die Wirkstoffe der ersten Wahl (= womit eine medikamentöse Behandlung begonnen werden soll) und welche Substanzen bei Bedarf kombiniert werden können.

Zurzeit sind Wirkstoffe aus den 5 in 11.1.2.1 bis 11.1.2.5 beschriebenen Gruppen gleichberechtigt Blutdrucksenker der ersten Wahl (in Abb. 11.1.3.1, Seite 97, grüne Schrift). Allerdings gibt es je nach Alter und Begleiterkrankungen Empfehlungen, mit welchen Substanzen bevorzugt begonnen werden soll.

Wenn der Blutdruck mit *einem* Wirkstoff nicht ausreichend sinkt, wird heute früh zu einer Kombinationsbehandlung aus zwei und bei Bedarf auch mehr Medikamenten übergegangen. Die Kombinationspartner (Verbindungslinien in Abb. 11.1.3.1) sollten unterschiedlichen Wirkstoffgruppen angehören.

Andere Antihypertonika

Es gibt Antihypertonika (Abb. 11.1.3.1, blaue Schrift), die in der Regel nur verordnet werden, wenn der Blutdruck mit Substanzen aus den 5 Hauptgruppen nicht ausreichend gesenkt werden kann.

Aliskiren ist ein *Reninhemmer* (vgl. Abb. 11.1.2.3.1, Seite 94). Es darf bei Diabetes oder Niereninsuffizienz nicht mit ACE-Hemmern oder AT_1-Blockern kombiniert werden und ist in der Schwangerschaft kontraindiziert.

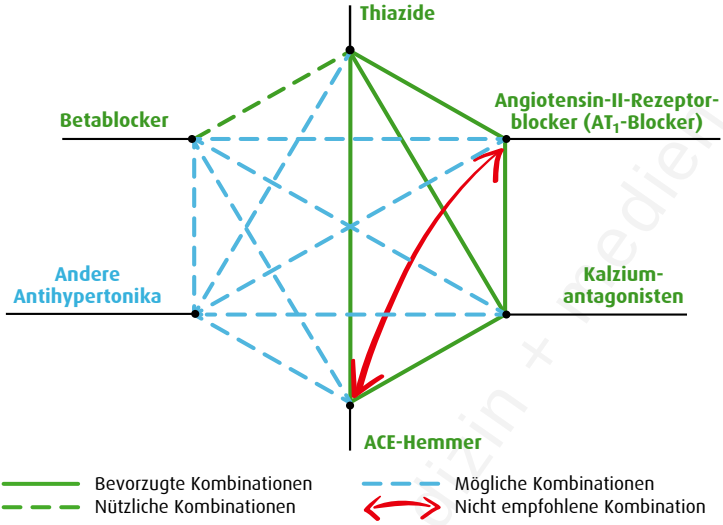


Abbildung 11.1.3.1: Therapieschema für die medikamentöse Behandlung von Bluthochdruck (Erklärung siehe Text).

Hydralazin, Dihydralazin und Minoxidil wirken direkt gefäßerweiternd, *Clonidin* indirekt. Hydralazin, Minoxidil und Clonidin dürfen in der Schwangerschaft nicht genommen werden. *Methyldopa* wirkt wie Clonidin indirekt gefäßerweiternd. Es darf jedoch bei Bluthochdruck in der Schwangerschaft (siehe unten) genommen werden.

BLUTHOCHDRUCK IN DER SCHWANGERSCHAFT

In der Schwangerschaft dürfen viele Blutdruckmedikamente (u. a. ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Blocker (= AT_1-Blocker) und Kalziumantagonisten vom Nifedipintyp) nicht angewendet werden. Ein Hochdruck in der Schwangerschaft kann daher nur mit wenigen Medikamenten behandelt werden. Neben den kardioselektiven Betablockern Atenolol, Bisoprolol und Metoprolol sind das Methyldopa und Dihydralazin.

HOCHDRUCKKRISE

Ein Anstieg des Blutdrucks auf Werte über 180/120 mmHg gilt als hypertensive Krise. Vorgehen: Sofort Ruhe einhalten und den Blutdruck nach einer halben Stunde erneut messen. Ist er immer noch so hoch, nimmt man eine Extradosis des sonst verwendeten Hochdruckmedikaments, z. B. einen ACE-Hemmer. Bleibt der Blutdruck hoch, sollen die Patienten notfallmäßig eingewiesen werden.

11.2 Mittel bei chronischer Herzinsuffizienz

Wenn die Schlagkraft des Herzens nicht ausreicht, liegt eine *Herzinsuffizienz* (= ungenügende Schlagfunktion) vor.

11.2.1 Ursachen, Formen und Schweregrade der Herzinsuffizienz

Die beiden häufigsten Ursachen sind der nicht oder nur ungenügend behandelte Bluthochdruck und die koronare Herzkrankheit, die zum Infarkt und damit Untergang von Herzmuskelgewebe geführt hat. Weitere Ursachen sind Herzmuskelentzündungen, Herzfehler und Herzrhythmusstörungen.

Herzinsuffizienz kann das *linke* Herz (Körperkreislauf), das *rechte* Herz (Lungenkreislauf) oder *beide* Teile (Globalinsuffizienz) betreffen. Ferner kann die *systolische* (ungenügende Kontraktionskraft) oder die *diastolische* (zu langsame Entspannung und daher ungenügende Kammerfüllung) Funktion beeinträchtigt sein. Beim akuten Herzinfarkt oder bei einer Lungenembolie tritt die Herzinsuffizienz *akut* ein, die *chronische* Form entwickelt sich langsam, z. B. nach jahrelang bestehendem Hochdruck.

Herzinsuffizienz wird in vier Schweregrade eingeteilt (Schema der New York Heart Association, NYHA):

I Keine körperliche Einschränkung. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine unangemessene Erschöpfung oder andere Symptome.

II Leichte Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Stärkere körperliche Belastung ruft Erschöpfung und andere Symptome hervor.

III Höhergradige Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung löst Erschöpfung und andere Symptome aus.

IV Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägerigkeit.

Die Häufigkeit der Herzinsuffizienz steigt mit dem Alter rasch an. Etwa ein Viertel der Menschen über 80 Jahre sind betroffen. Herzinsuffizienz ist eine schwere Erkrankung. Im Stadium IV kann die Sterblichkeit innerhalb eines Jahres bis zu 50 % betragen. Dies ist vergleichbar mit einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung.

11.2.2 Ansatzpunkte für Medikamente bei chronischer Herzinsuffizienz

Die Behandlung der Herzinsuffizienz hat zwei Ziele:

- die Beschwerden zu lindern und die körperliche Leistungsfähigkeit zu verbessern,
- das Fortschreiten aufzuhalten, Krankenhausaufenthalte zu verringern und die Lebenserwartung zu erhöhen.

Eigentum des Verlags Handwerk + Technik

TÄGLICH AUF DIE WAAGE

Bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz kann es innerhalb kurzer Zeit zu einer Verschlimmerung kommen (Dekompensation), die u. U. eine Krankenhauseinweisung erfordert. Noch bevor die Patienten selbst die Verschlimmerung anhand der Symptome, z. B. verstärkte Atemnot, wahrnehmen, beginnt die Einlagerung von Wasser ins Gewebe. Tägliches Wiegen (immer zur selben Uhrzeit ohne Bekleidung) kann eine beginnende Wassereinlagerung früh aufdecken.
Die Patienten sollten bei einer Gewichtszunahme von mehr als 1 Kilogramm innerhalb von 24 Stunden, mehr als 2 Kilogramm innerhalb von 3 Tagen oder mehr als 2,5 Kilogramm in 1 Woche in der Praxis anrufen. Manche Patienten können angeleitet werden, selbstständig die Dosis ihres Diuretikums nach Vorgabe zu erhöhen.

Schon bei leichter Herzinsuffizienz setzen im Körper Kompensationsmechanismen ein, die das Fortschreiten der Erkrankung beschleunigen. Dazu gehören die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS, Abb. 11.1.2.3.1, Seite 94) mit Anstieg von Angiotensin II und Aldosteron sowie eine Stimulation des Sympathikus. Diese und andere Mechanismen verursachen Ödeme und leiten Umbauprozesse am Herzen ein, die als *kardiales Remodeling* bezeichnet werden. U.a. gehen dabei Herzmuskelzellen zugrunde und es bildet sich vermehrt Bindegewebe (Fibrose), das die Arbeit des Herzmuskels zusätzlich erschwert.

11.2.2.1 ACE-Hemmer/AT_1-Blocker (Angiotensin-II-Blocker), Betablocker, Aldosteronantagonisten und Diuretika

Hinweis: Einzelheiten zu diesen Substanzen sind im Abschnitt 11.1.2 (ab Seite 90) beschrieben.

Grundlage der Behandlung einer chronischen Herzinsuffizienz (auch bei NYHA I) sind ACE-Hemmer (→ 11.1.2.3). Patienten, die ACE-Hemmer nicht vertragen oder bei denen Kontraindikationen bestehen (z. B. trockener Husten, Angioödem), erhalten stattdessen einen AT_1-Blocker (→ 11.1.2.4).

Ab Schweregrad NYHA II kann zusätzlich ein Betablocker (→ 11.1.2.2) angewendet werden (nach Herzinfarkt und bei Hypertonie auch schon in Stadium I). **Wichtig:** Man beginnt mit einer niedrigen Dosis, die nur sehr langsam gesteigert werden darf („einschleichen" ←). Zum Einsatz bei Herzinsuffizienz zugelassen sind *Bisoprolol*, *Carvedilol*, *Metoprolol* und *Nebivolol* (Letzteres nur für Patienten ab 70 Jahren).

Wenn die Patienten weiterhin unter Symptomen der Herzinsuffizienz leiden, wird zusätzlich zu ACE-Hemmer und Betablocker ein Aldosteronantagonist (→ 11.1.2.1, Seite 92) gegeben (Spironolacton ist für Herzinsuffizienz nicht zugelassen). **Vorsicht:** Der Kaliumspiegel kann dabei stark steigen (Hyperkaliämie).

Ödeme werden mit Diuretika (Thiazide und/oder Schleifendiuretika, → 11.1.2.1, ab Seite 90) ausgeschwemmt.

11.2.2.2 Digitalis

Digitalis wird heute bei Herzinsuffizienz nur noch verordnet, wenn trotz optimaler Therapie mit ACE-Hemmer/AT_1-Blocker, Betablocker und Aldosteronantagonist weiterhin Symptome bestehen. Verwendet werden *Digitoxin, Acetyldigoxin, Metildigoxin* und *Digoxin*. Die vier Wirkstoffe unterscheiden sich hauptsächlich darin, wie schnell sie ausgeschieden werden (Eliminationshalbwertszeit, → 2.1.5, Seite 29). Sie beträgt für Digitoxin 7 bis 8 Tage, für die anderen drei Digitalisglykoside knapp 2 Tage. Bei chronischer Niereninsuffizienz wird Digitoxin vorgezogen, weil seine Ausscheidung weniger von der Nierenfunktion abhängt.

- **Nebenwirkungen:** Rhythmusstörungen, Benommenheit, Sehstörungen (besonders im Bereich des Farbensehens), Übelkeit und Erbrechen, bei älteren Menschen auch Verwirrtheit und Halluzinationen.
- **Wechselwirkungen:** Alle Medikamente, die den Kaliumspiegel verringern, verstärken die Wirkung von Digitalis. Das sind insbesondere Diuretika (außer den kaliumsparenden), Abführmittel, Glukokortikosteroide und Insulin. Verapamil und Nifedipin erhöhen die Plasmaspiegel von Digitalis. Hyperkalzämie (durch Alfacalcidol) erhöht das Risiko von Herzrhythmusstörungen. Verstärkte Bradykardie in Kombination mit Betablockern.
- **Besonderheit:** Digitalis muss exakt dosiert werden, weil es nur eine geringe therapeutische Breite hat (→ 2.1.5, Seite 31). Neben regelmäßigen Plasmaspiegelkontrollen müssen die Patienten sorgfältig auf Hinweise für eine Überdosierung (siehe Nebenwirkungen) beobachtet werden.

11.2.2.3 I_f-Kanalhemmer (Ivabradin)

Ivabradin senkt die Herzfrequenz, was bei koronarer Herzkrankheit (→ 11.3) und Herzinsuffizienz zur Ökonomisierung der Herzarbeit beiträgt. Ivabradin ist bei Herzinsuffizienz nur indiziert, wenn Patienten mit einem Ruhepuls von mindestens 75/min wegen Nebenwirkungen oder Kontraindikationen nicht mit einem Betablocker behandelt werden können oder die Wirkung eines bereits maximal dosierten Betablockers nicht ausreicht.

- **Kontraindikationen:** Bei einem Ruhepuls unter 70/min vor Behandlung und einer Reihe von Herzrhythmusstörungen (darunter Sinusknotensyndrom, SA-Block, AV-Block III. Grades) sowie in Schwangerschaft und Stillzeit ist Ivabradin kontraindiziert. Es darf u. a. nicht mit den Kalziumantagonisten Verapamil und Diltiazem kombiniert werden.
- **Wechselwirkungen:** Azol-Antimykotika (u. a. Ketoconazol, Itraconazol), Makrolidantibiotika (u. a. Clarithromycin, Erythromycin) und Proteasehemmer (u. a. Nelfinavir, Ritonavir) hemmen den Abbau von Ivabradin und erhöhen daher den Plasmaspiegel dieses Wirkstoffs. Johanniskraut verringert die Spiegel von Ivabradin. Verstärkte Bradykardie bei Kombination mit Betablockern.
- **Besonderheiten:** Puls und EKG müssen regelmäßig überwacht werden.

11.2.2.4 ARNI (Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor)

ARNI beseht aus dem AT_1-Blocker Valsartan (→ 11.1.2.4), der chemisch an den Neprilysin-Hemmer *Sacubitril* gekoppelt ist. Neprilysin ist ein Enzym, das körpereigene gefäßerweiternde Verbindungen (darunter Bradykinin) abbaut. Wird der Abbau dieser Stoffe gehemmt, führt dies indirekt zu einer Gefäßerweiterung. ARNI kann als Ersatz für einen ACE-Hemmer oder AT_1-Blocker angewendet werden, wenn trotz optimaler Therapie weiterhin Symptome bestehen.

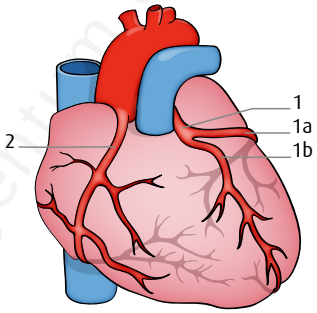
- **Nebenwirkungen:** Stark verringerter Blutdruck (Hypotonie), Anstieg des Kaliumspiegels (Hyperkaliämie) und Nierenfunktionsstörungen sowie Angioödem.
- **Kontraindikationen:** Das Medikament darf nicht mit ACE-Hemmern kombiniert werden. Bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Nierenfunktionsstörungen darf es nicht mit dem Reninhemmer Aliskiren (→ 11.1.3) kombiniert werden. Im zweiten und dritten Drittel der Schwangerschaft ist es kontraindiziert.
- **Wechselwirkungen:** PDE-5-Hemmer wie Sildenafil („Viagra“) können den Blutdruckabfall verstärken. Kaliumsparende Diuretika und kaliumreiche Ernährung erhöhen das Risiko einer Hyperkaliämie. In Kombination mit NSAR droht eine Verschlechterung der Nierenfunktion. Die Blutspiegel einiger Statine werden erhöht.

11.3 Mittel bei koronarer Herzkrankheit (KHK)

Dieser Abschnitt beschränkt sich auf die medikamentöse Behandlung der *stabilen Angina Pectoris* sowie die Langzeitbehandlung nach einem *Herzinfarkt* und nach Einsetzen eines *Stents*.

11.3.1 KHK, Angina Pectoris und Herzinfarkt

Abbildung 11.3.1.1 zeigt die Blutversorgung durch die beiden *Koronararterien* (Herzkranzarterien), die direkt aus der Aorta entspringen: die linke und die rechte Koronararterie. Die linke Koronararterie verzweigt sich kurz nach ihrem Ursprung



1 Linke Koronararterie
1a Ramus circumflexus
1b Ramus interventricularis anterior (RIVA)

2 Rechte Koronararterie

International werden die Herzkranzarterien als LCA (1), RCX (1a), LAD (1b) und RCA (2) abgekürzt.

Abbildung 11.3.1.1: Blutversorgung des Herzens.

Eigentum des Verlags – nicht zur Weitergabe

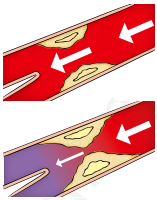


Abbildung 11.3.1.2: Plaques in einer Herzkranzarterie; oben reicht der Blutstrom noch aus, unten ist die Stenose so weit fortgeschritten, dass bei Belastung Angina Pectoris auftritt.

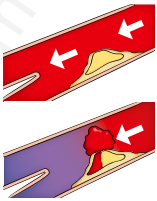


Abbildung 11.3.1.3: Eine Plaque (oben) reißt ein. An dieser Stelle bildet sich ein Thrombus (Blutgerinnsel), der die Koronararterie verschließt (unten) – es kommt zum Herzinfarkt.

in den Ramus circumflexus (umschlingender Ast), der zur Rückseite zieht, und den Ramus interventricularis anterior (RIVA, Ast zwischen den beiden Herzkammern).

Wie andere Arterien können auch die Koronargefäße von Arteriosklerose betroffen sein. Es bilden sich *Plaques*, die die Gefäße einengen. Dies wird als *Stenose* (Verengung) bezeichnet (Abb. 11.3.1.2, oben). Eine Engstelle kann lange Zeit ohne Beschwerden bleiben. Erst wenn das Gefäß um mehr als 60 bis 75 % eingeengt ist, reicht die Blut- und damit Sauerstoffversorgung des Herzmuskels bei körperlicher Belastung oder psychischem Stress nicht mehr aus (Abb. 11.3.1.2, unten). Der Sauerstoffmangel des Herzmuskels verursacht heftige Schmerzen, die als *Angina Pectoris* (Herzenge) bezeichnet werden.

Von einer *stabilen Angina Pectoris* spricht man, wenn die Schmerzen nicht in Ruhe, sondern nur ab einer bestimmten Belastung auftreten und auf Nitroglycerin (→ 11.3.2.1) ansprechen. Treten die Schmerzen auch in Ruhe auf, liegt eine *instabile Angina Pectoris* vor, die eine unmittelbare Vorstufe zum Herzinfarkt sein kann. Der Patient muss dann sofort in eine Klinik gebracht werden, die nach Möglichkeit über eine Chest Pain Unit (CPU) verfügt.

Zum *Herzinfarkt* kommt es, wenn eine Plaque einreißt und sich an der Gefäßwunde ein Blutgerinnsel bildet, das das Gefäß vollständig verschließt (Abb. 11.3.1.3). Wird die Koronararterie nicht innerhalb weniger Stunden wiedereröffnet, stirbt das von ihr versorgte Herzmuskelgewebe ab.

Eigentum des Verlags Medizin + Medi

11.3.2 Behandlung der stabilen Angina Pectoris

Die Behandlung hat drei Ziele:
- Kupieren (rasches Beenden) von Angina-Pectoris-Anfällen,
- Vorbeugen bzw. Verringern von solchen Anfällen,
- Verhindern eines Herzinfarkts.

11.3.2.1 Angina-Pectoris-Anfall

Ursache der Anfallsschmerzen ist ein Missverhältnis von Sauerstoffangebot und -bedarf. Da sich die die Blutversorgung nicht kurzfristig verbessern lässt, bleibt nur, das Herz mit geeigneten Notfallmedikamenten zu entlasten.

Glyceroltrinitrat, Isosorbiddinitrat (ISDN)

Mittel der Wahl hierfür ist *Glyceroltrinitrat* (GTN, Nitroglycerin) in Form von Sprays oder Zerbeißkapseln. Es führt rasch zu einer starken Gefäßerweiterung und entlastet dadurch das Herz. Ein Angina-Pectoris-Anfall kann dadurch oft innerhalb weniger Minuten beendet werden.

Auch mit *Isosorbiddinitrat* (ISDN) lässt sich eine Angina Pectoris beenden, allerdings spürbar langsamer als mit Glyceroltrinitrat (Spray, Zerbeißkapseln).

► **Anwendung:** Glyceroltrinitrat wird im akuten Anfall oder unmittelbar vor Belastungen angewendet, die erfahrungsgemäß einen Anfall auslösen. Spray: 1 bis 3 Sprühstöße unter die Zunge (sublingual; Behälter vorher *nicht* schütteln); Zerbeißkapsel: 1 Kapsel zerbeißen. ISDN: 1 Tablette (keine Retardkapsel!) unter die Zunge oder in die Wangentasche legen, bis sie zergangen ist. Man kann sie auch zerkauen und anschließend im Mund behalten.

► **Nebenwirkungen/Kontraindikationen:** Die starke Gefäßerweiterung kann mit Kopfschmerzen, Blutdruckabfall, Schwindel, Übelkeit, Schwächegefühl, Gesichtsrötung (Flush) und Wärmegefühl einhergehen. Bei Kreislaufversagen und starker Hypotonie (unter 90 mmHg systolisch) dürfen keine Nitrate gegeben werden.

WICHTIG

Patienten, die Sildenafil („Viagra“) oder andere Phosphodiesterasehemmer gegen Potenzprobleme nehmen, dürfen keinesfalls Nitropräparate anwenden, weil es zu einem lebensbedrohlichen Blutdruckabfall kommen kann.

11.3.2.2 Prophylaxe von Angina-Pectoris-Anfällen, Steigerung der Belastungstoleranz

Für die Langzeitprophylaxe von Angina-Pectoris-Anfällen mit Nitraten eignen sich transdermale therapeutische Systeme (TTS, → 4.3, Seite 44), die den Wirkstoff Glyceroltrinitrat gleichmäßig abgeben.

Eigentum des Verlags Handwerk + Medien

WICHTIG

Bei gleichmäßig anhaltender Gabe lässt die Wirkung von Nitraten rasch nach (Nitrattoleranz). Es sollte daher täglich eine mehrstündige Pause ohne Nitratgabe eingelegt werden („Nitratpause"). Umsetzen lässt sich das z. B., indem der Patient nachts für mehrere Stunden kein Pflaster trägt und das nächste erst am Morgen aufklebt. Dieses nitratfreie Intervall genügt, um die Wirkung von Nitraten wiederherzustellen.

Als Tabletten werden *Isosorbidmononitrat (ISMN), Isosorbiddinitrat (ISDN)* und *Pentaerythrityltetranitrat (PETN)* sowie das nitratähnliche *Molsidomin* verwendet. Es gelten prinzipiell dieselben Nebenwirkungen und Kontraindikationen wie oben für Glyceroltrinitrat und ISDN beschrieben.

Auch Kalziumantagonisten werden zur Anfallsprophylaxe gegeben (Einzelheiten in 11.1.2.5).

HINWEIS

Nitrate und Kalziumantagonisten verringern nur das Auftreten von Angina-Pectoris-Anfällen, können aber das Fortschreiten der Grunderkrankung nicht aufhalten. Für Betablocker (→ 11.1.2.2, Seite 92) dagegen ist nachgewiesen, dass sie ist nicht nur vor Anfällen schützen und die Belastungstoleranz erhöhen, sondern auch das Risiko eines Infarkts senken können. Sie gelten daher als Mittel der Wahl zur Vorbeugung von Angina-Pectoris-Anfällen.

11.3.3 Sekundärprävention bei KHK, nach Herzinfarkt und Stent

Die *Primärprävention* hat das Ziel, dass eine Erkrankung nicht auftritt. Die *Sekundärprävention* setzt ein, wenn eine Erkrankung bereits besteht. Sie soll das Fortschreiten aufhalten und das Eintreten von Komplikationen verhindern.

Im Fall einer KHK ist diese Komplikation ein Herzinfarkt. Hat ein Patient bereits einen Herzinfarkt erlitten, hat die Sekundärprävention nicht nur die Aufgabe, das Risiko für einen erneuten Infarkt zu senken, sondern sie soll auch die Umbauprozesse (Remodeling) am Herzen aufhalten, die zu Herzinsuffizienz führen bzw. eine bestehende verschlimmern. Dies wird manchmal auch als *Tertiärprävention* bezeichnet, wobei die Abgrenzung nicht immer eindeutig ist.

11.3.3.1 Sekundärprävention bei KHK ohne Herzinfarkt

Da Rauchen einer der Hauptrisikofaktoren für die KHK ist, wird KHK-Patienten empfohlen, damit aufhören. Auch die anderen KHK-Risikofaktoren sollten angegangen werden, z. B. Bewegungsmangel, schlecht eingestellter Bluthochdruck und Diabetes sowie Fettstoffwechselstörungen.

Eigentum des Verlages Medizin + Medien

Eine Verbesserung der Prognose bei KHK (u. a. Senkung des Infarktrisikos) ist für eine Reihe von Medikamenten belegt. Diese sollten daher bei KHK bevorzugt eingesetzt werden:

- Betablocker (→ 11.1.2.2) zum Verringern von Angina-Pectoris-Anfällen und zur Steigerung der Belastbarkeit (→ 11.3.2.2) sowie bei Hypertonie und/oder Herzinsuffizienz;
- ACE-Hemmer (→ 11.1.2.3) zur Behandlung einer Hypertonie und/oder Herzinsuffizienz, bei Unverträglichkeit von ACE-Hemmern stattdessen AT_1-Blocker (→ 11.1.2.4);
- Statine (→ 11.3.3.2) zur Behandlung hoher Cholesterinwerte. Hinweis: Die nationale Versorgungsleitlinie chronische KHK empfiehlt die Einnahme eines Statins generell für alle Patienten mit KHK, d. h. unabhängig vom Ausgangswert des Cholesterins.
- Alle Patienten mit KHK sollten zur Hemmung der Thrombozytenaggregation Acetylsalicylsäure (ASS, → 10.4.1, Seite 81) erhalten. Die Dosis beträgt hier 100 mg/Tag und ist damit wesentlich niedriger als zur Schmerztherapie. Der Grund: ASS hemmt die Zyklooxygenase in Thrombozyten, indem es das Enzym chemisch dauerhaft verändert. Die Wirkung hält daher an, bis neue Thrombozyten gebildet worden sind. In der niedrigen Dosis hat ASS weniger Nebenwirkungen auf den Magen-Darm-Trakt.

11.3.3.2 Sekundärprävention nach Herzinfarkt

Hat ein Patient bereits einen Herzinfarkt erlitten, gelten die gleichen Empfehlungen für Medikamente zur Sekundärprävention wie im vorigen Abschnitt beschrieben. Ausnahmen:

- Ein Betablocker wird für *alle* Patienten empfohlen, auch wenn bei ihnen weder Hypertonie noch Zeichen einer Herzinsuffizienz bestehen oder Angina-Pectoris-Anfälle auftreten.
- Unabhängig vom Cholesterinwert wird für *alle* Patienten nach Infarkt ein Statin empfohlen.

Statine (HMG-CoA-Reduktasehemmer, CSE-Hemmer)

Die Höhe des Cholesterinspiegels wird nicht nur von der Aufnahme mit der Nahrung, sondern auch von der Produktion im Körper bestimmt. Durch Hemmen eines Enzyms, das eine wichtige Funktion in der körpereigenen Cholesterinsynthese hat, kann die Bildung von Cholesterin stark gedrosselt werden. Das Enzym wird als HMG-CoA-Reduktase bezeichnet. Medikamente, die es hemmen, heißen folglich „HMG-CoA-Reduktasehemmer". Auch die Bezeichnung „Cholesterinsyntheseenzym-Hemmer" (CSE-Hemmer) ist weit verbreitet. Da die Namen aller Vertreter dieser Gruppe auf „statin" enden, spricht man meistens von Statinen.

Folgende Statine sind derzeit erhältlich: *Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Rosuvastatin* und *Simvastatin.*

► **Eigenschaften:** Der Wirkmechanismus ist bei allen Statinen gleich. Sie senken das Cholesterin abhängig von der Dosis um 20 bis rund 50 %. Die dafür nötigen Dosen unterscheiden sich aber für die einzelnen Statine deutlich.

Erhebliche Unterschiede bestehen auch in den pharmakokinetischen Eigenschaften. Die Eliminationshalbwertszeit liegt zwischen rund 2 Stunden (Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin und Fluvastatin) und 14 Stunden für Atorvastatin sowie 19 Stunden

für Rosuvastatin. Auch beim Potenzial für Wechselwirkungen gibt es erhebliche Unterschiede (siehe unten).

Studien über Statine haben gezeigt, dass der Nutzen dieser Wirkstoffe in der Primär- und Sekundärprävention nicht eindeutig von der erzielten Cholesterinsenkung abhängt. Man leitete daraus ab, dass Statine über die Cholesterinsenkung hinaus günstige Wirkungen aufweisen. Diese werden als *pleiotrop* (= auf mehrere Ziele gerichtet) bezeichnet. Eine wichtige Rolle spielt die Stabilisierung von Plaques, sodass das Risiko des Einreißens und damit die Infarktgefahr sinken (→ 11.3.1, Abb. 11.3.1.3).

Aus dieser Beobachtung leiten sich zwei Konsequenzen ab:

- Patienten nach Herzinfarkt sollen unabhängig davon, ob das Cholesterin bei ihnen erhöht ist, ein Statin einnehmen (siehe oben).
- Es ist umstritten, ob Statine in fester Dosis gegeben werden oder die Dosis so lange zu erhöhen ist, bis das Cholesterin unter einen bestimmten Zielwert sinkt. Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) spricht sich für die Gabe in fester Dosis ohne weitere Cholesterinkontrollen aus.

► **Nebenwirkungen:** Statine werden im Allgemeinen gut vertragen. Gelegentlich treten Magen-Darm-Beschwerden, Kopfschmerzen, Müdigkeit und Schlafstörungen auf. Ferner werden Anstiege von Leberenzymen (Transaminasen) und Bilirubin beobachtet.

Die Patienten sollten regelmäßig nach Muskelschmerzen gefragt werden. Bestehen solche Beschwerden, sollte die Kreatinkinase (CK) bestimmt werden. Ist sie über das 5-Fache des oberen Normwerts erhöht, sollte man das Statin absetzten, bei starken Muskelschmerzen auch schon bei Werten unterhalb des 5-Fachen des Normwerts. Andernfalls sind schwere Muskelschäden durch Rhabdomyolyse (Auflösen von quergestreiften Muskeln) möglich, insbesondere bei Überdosierung. Das ins Blut gelangende Myoglobin kann die Nieren schädigen.

► **Kontraindikationen:** Lebererkrankungen, Myopathien, Schwangerschaft und Stillzeit.

► **Anwendung:** Die kurzwirksamen Statine (Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin und Fluvastatin) sollten abends genommen werden, weil der Körper Cholesterin vorwiegend nachts bildet. Für die beiden anderen (langwirksamen) Statine spielt die Einnahmezeit keine Rolle.

► **Wechselwirkungen:** Für die einzelnen Statine sind unterschiedlich viele Wechselwirkungen beobachtet worden. Einige häufige werden nachfolgend beschrieben.

Statine können die Wirkung von Antikoagulanzien vom Cumarintyp (→ 11.4.1) verstärken.

Atorvastatin und Simvastatin werden von mehreren CYP-Enzymen abgebaut. Atorvastatin sollte nach Möglichkeit nicht mit Ciclosporin, Telithromycin, Clarithromycin, Delavirdin, Stiripentol, Azol-Antimykotika (u. a. Ketoconazol, Itraconazol) und bestimmten HIV-Proteaseinhibitoren kombiniert werden. Eine Kombination von Simvastatin mit Azol-Antimykotika (u. a. Ketoconazol, Itraconazol) und bestimmten HIV-Proteaseinhibitoren, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon und Arzneimitteln, die Cobicistat enthalten, sowie Gemfibrozil, Ciclosporin und Danazol ist kontraindiziert. Grapefruitsaft meiden.

Vorsicht geboten ist allgemein bei Kombination von Statinen mit u. a. Ciclosporin, Amiodaron, Verapamil und Fibraten (teilweise starker Anstieg der Statinspiegel mit Gefahr der Muskelschädigung).

Andere Cholesterinsenker

Für die Behandlung der Hypercholesterinämie gibt es weitere Wirkprinzipien: die Hemmung der Resorption im Darm *(Ezetimib)*, das Binden von Gallensäuren im Darm *(Colestyramin) sowie* Fibrate *(Bezafibrat, Fenofibrat, Gemfibrozil)*. Auf diese Medikamente kann ausgewichen werden, wenn Statine kontraindiziert sind.

Seit einigen Jahren gibt es monoklonale Antikörper gegen das Enzym PCSK9 (*PCSK9-Hemmer*). Wird es gehemmt, sinkt das LDL-Cholesterin im Blut. Der Einsatz der beiden Vertreter *Evolocumab* und *Alirocumab* ist wegen der immensen Kosten umstritten. Die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) rät vom routinemäßigen Einsatz bei KHK ab.

11.3.3.3 Sekundärprävention nach Einsetzen eines Stents

Die nachfolgend für Patienten ohne erhöhtes Blutungsrisiko beschriebene Doppelmedikation nach Einsetzen eines Stents erfolgt zusätzlich zu den in 11.3.3.1 bzw. 11.3.3.2 beschriebenen Maßnahmen zur Sekundärprävention bei KHK/nach Herzinfarkt.

Koronarstenosen werden heute im Rahmen einer Koronarangiografie nach Möglichkeit mit einem Ballonkatheter dilatiert (aufgedehnt). Anschließend setzt man oft einen Stent ein, um das Gefäß zu stabilisieren (Abb. 11.3.3.3.1).

Nach der Einlage eines Stents muss der Verschluss der Gefäßstütze durch ein Blutgerinnsel verhindert werden. Wurde der Stent eingesetzt, ohne dass es vorher zu einem akuten Herzinfarkt gekommen war, erfolgt dies durch eine *duale Antiplättchentherapie* (DAPT). Das bedeutet, dass über einen Zeitraum von 6 bis 12 Monaten zwei Wirkstoffe verabreicht werden, die die Thrombozytenaggregation hemmen: *Acetylsalicylsäure* (ASS; 75 bis 100 mg/Tag, siehe 11.3.3.1) plus *Clopidogrel* (75 mg/Tag, siehe unten). Danach wird die Behandlung mit ASS alleine dauerhaft fortgesetzt.

ASS hemmt das Enzym Zyklooxygenase, das für die Prostaglandinsynthese benötigt wird, u. a. auch in Thrombozyten. Folglich entstehen weniger Botenstoffe, die die Aggregation von Blutplättchen und damit die Bildung von Thromben fördern.

Ging der Stenteinlage ein akuter Infarkt voraus, werden neben ASS *Clopidogrel*, *Prasugrel* oder *Ticagrelor* für 12 Monate gegeben.

Nachfolgend wird nur Clopidogrel beschrieben.

Clopidogrel

Clopidogrel (ebenso Prasugrel, Ticlopidin und Ticagrelor) blockiert gezielt den Rezeptor für Adenosindiphosphat (ADP) auf den Thrombozyten. Die Folge: ADP

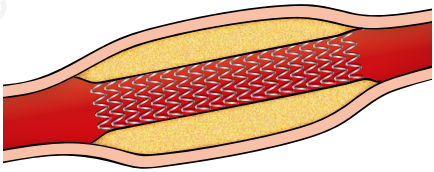


Abbildung 11.3.3.3.1: Stent in einer Koronararterie.

bewirkt keine Vernetzung der Blutplättchen mehr, sodass die Thrombozytenaggregation abgeschwächt wird.

- **Indikationen/Dosis:** Hemmung der Thrombozytenfunktion nach Herzinfarkt, ischämischem Schlaganfall und bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK). Ferner wird Clopidogrel nach Ballondilatation mit oder ohne Stenteinlage (siehe oben) angewendet. Die Standarddosis beträgt 75 mg/Tag.
- **Nebenwirkungen/Kontraindikationen:** Erhöhtes Blutungsrisiko, vor allem in Kombination mit anderen Thrombozytenhemmern wie ASS. Bei schweren Leberfunktionsstörungen und Blutungen (z. B. Ulkus) darf es nicht eingenommen werden. Über den Einsatz in der Schwangerschaft gibt es keine Daten.
- **Wechselwirkungen:** Orale Antikoagulanzien (→ 11.4, unten) verstärken die Blutungsneigung. Bei Kombination mit NSAR ist eine Verstärkung des Risikos für Magen-Darm-Blutungen möglich. Omeprazol, Esomeprazol, Fluvoxamin, Fluoxetin, Moclobemid, Voriconazol, Fluconazol, Ticlopidin, Ciprofloxacin, Cimetidin, Carbamazepin, Oxcarbazepin und Chloramphenicol können die Aktivierung von Clopidogrel hemmen und damit den Schutz vor Blutgerinnseln abschwächen.

11.4 Orale Mittel zur Gerinnungshemmung (Antikoagulanzien)

Nach einer tiefen Beinvenenthrombose oder einer Lungenembolie benötigen die meisten Patienten eine längerfristige gerinnungshemmende Behandlung, um dem erneuten Auftreten eines solchen Ereignisses vorzubeugen. Weitere Indikation für eine dauerhafte Gerinnungshemmung sind Vorhofflimmern, wenn ein hohes Risiko für einen ischämischen Schlaganfall besteht, sowie künstliche Herzklappen.

Soll eine Gerinnungshemmung sofort einsetzen, gibt man *Heparin* als intravenöse Dauerinfusion. Zur Thromboseprophylaxe lassen sich Heparin und ähnliche Wirkstoffe (z. B. fraktionierte Heparine) ein oder mehrmals täglich subkutan injizieren. Für die Langzeittherapie werden Gerinnungshemmer bevorzugt, die oral als Tablette eingenommen werden können.

Über Jahrzehnte waren die *Vitamin-K-Antagonisten* (VKAs, 11.4.1) *Phenprocoumon* und *Warfarin* die einzigen oral anwendbaren Gerinnungshemmer. Ihre Wirkung beruht darauf, dass die Synthese einiger Blutgerinnungsfaktoren (II, VII, IX und X) in der Leber von Vitamin K abhängig ist. Vitamin-K-Antagonisten verringern daher die Synthese dieser Gerinnungsfaktoren. Das hat zur Folge, dass das Blut langsamer gerinnt. Diese Art der Gerinnungshemmung wird als *indirekt* bezeichnet.

Vor einigen Jahren wurden *neue orale Antikoagulanzien* (NOAKs, 11.4.2) eingeführt, die nicht mehr am Vitamin K ansetzen, sondern einzelne aktivierte Gerinnungsfaktoren *direkt* hemmen. Sie werden daher auch als *direkte orale Antikoagulanzien* (DOAKs) bezeichnet.

Derzeit gibt es ein NOAK, das den Gerinnungsfaktor Thrombin (Faktor IIa) hemmt *(Dabigatran)* sowie drei Wirkstoffe, die gegen Faktor Xa gerichtet sind (*Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban*; Hinweis: Die Buchstaben „xa“ in der Mitte dieser drei Namen stehen für den Faktor Xa).

11.4.1 Vitamin-K-Antagonisten (VKAs, Cumarine)

In Deutschland wird traditionell vorwiegend *Phenprocoumon* verwendet, in den USA *Warfarin*. Die nachfolgende Beschreibung konzentriert sich auf **Phenprocoumon**.

Eigenschaften: Da die Wirkung der VKAs darauf beruht, dass sie die Synthese von Gerinnungsfaktoren hemmen, macht sich die Gerinnungshemmung erst nach 1 bis 3 Tagen bemerkbar, nach dem die im Blut noch vorhandenen Gerinnungsfaktoren verbraucht sind. Die Anwendung von VKAs erfordert **große Sorgfalt**.

Der wichtigste Unterschied zwischen den beiden VKAs ist die Eliminationshalbwertszeit. Sie beträgt für Warfarin 40 Stunden, für Phenprocoumon 150 Stunden.

- **Dosierung/Therapiekontrolle:** Die Dosierung muss immer individuell festgelegt werden. Die Erhaltungsdosis liegt zwischen 1,5 und 6 mg Phenprocoumon/Tag. Um schnell wirksame Plasmaspiegel zu erreichen, gibt man am ersten Tag 6 bis 9 mg (2 bis 3 Tabletten zu je 3 mg), am zweiten Tag 6 mg. Am dritten Tag muss die Gerinnung kontrolliert werden. Als Maß dafür hat sich die *International Normalized Ratio (INR)* durchgesetzt. Ein Wert von 1 bedeutet normale Gerinnung. Je höher der INR-Wert ist, desto länger dauert die Gerinnung. Für die meisten Indikationen wird ein INR-Wert zwischen 2,0 und 3,0 angestrebt, bei mechanischen Herzklappen bis 3,5. Bei stabil eingestellten Patienten genügt eine INR-Kontrolle alle 3 bis 4 Wochen. Wird eine Begleitmedikation mit Einfluss auf die Wirkung von Phenprocoumon (siehe Wechselwirkungen) begonnen, geändert oder beendet, muss der INR-Wert häufiger kontrolliert werden, bis er wieder stabil im Zielbereich liegt.
- **Nebenwirkungen:** Erwartungsgemäß ist unter Phenprocoumon das Risiko für Blutungen, darunter auch lebensbedrohliche, erhöht. Gelegentlich treten Exanthem, Urtikaria, Juckreiz und diffuser Haarausfall (reversibel) auf. In Einzelfällen kommt es zu schweren Hautnekrosen.
- **Kontraindikationen:** Verletzungen des Gefäßsystems wie Aneurysmen, frische Wunden oder Operationen, Retinopathie, dauerhaft hoher Blutdruck über 200/105 mmHg, Magen-Darm-Geschwüre, kavernöse Lungentuberkulose. Ferner in Schwangerschaft und Stillzeit.
- **Wechselwirkungen:** VKAs haben zahlreiche Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln und anderen Medikamenten. Da jede Verstärkung der Wirkung das Blutungsrisiko erhöht und umgekehrt jede Abschwächung den Schutz vor Thromboembolien verringert, müssen Wechselwirkungen sorgfältig beachtet werden.

  Vitamin-K-reiche Nahrungsmittel wie verschiedene Kohlarten, Schnittlauch, Brunnenkresse oder Salat schwächen die Wirkung von VKAs ab, sodass höhere Dosen erforderlich sind. Kritisch wird dies aber nur bei abrupter Ernährungsumstellung, etwa im Urlaub, weil dann die Dosis von Phenprocoumon neu eingestellt werden muss.

  Durch Hemmen oder Induzieren der CYP-Enzyme (→ 6.1.4, Seite 67), die VKAs abbauen, können andere Arzneimittel die Wirkung von VKAs beeinflussen. Verstärkt wird die Wirkung von VKAs u. a. durch Amiodaron, Allopurinol, Cimetidin, Phenylbutazon, hohe Dosen von ASS, einige Antibiotika wie Metronidazol, Cephalosporine, Fluconazol, Voriconazol, Schilddrüsenhormone, Fluvastatin und Fibrate. Zur Abschwächung kommt es u. a. durch Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin, Griseofulvin, Östrogene und Johanniskraut.

- **Besonderheiten:** Unter Behandlung mit VKAs sind intramuskuläre Injektionen streng kontraindiziert, weil die Gefahr gefährlicher Einblutungen ins Gewebe besteht.

  Antidot: Die Wirkung von VKAs lässt sich durch Gabe von Vitamin K aufheben. Da die Gerinnungsfaktoren aber erst neu synthetisiert werden müssen, tritt der Effekt frühestens nach 6 bis 12 Stunden ein. Im Notfall müssen daher Gerinnungsfaktoren oder Bluttransfusionen gegeben werden.

  Bridging: Vor größeren operativen Eingriffen müssen VKAs rechtzeitig abgesetzt werden. Die Thromboseprophylaxe erfolgt bei Patienten mit hohem Thromboembolierisiko vorübergehend parenteral mit Heparinen. Am besten ist, wenn ein Plan für das Bridging erstellt wird, in dem eingetragen ist, ab wann mit der Einnahme der VKAs pausiert wird und ab wann Heparin zu spritzen ist. **Wichtig:** keine Spritzen mehr am Vorabend und am Tag des Eingriffs!

11.4.2 Neue orale Antikoagulanzien (NOAKs)

Die Eliminationshalbwertszeiten der NOAKs sind mit 5 bis 13 Stunden erheblich kürzer als bei den VKAs. Die Wirkung setzt daher rascher ein und endet nach Absetzen schneller.

Die Zulassung der NOAKs sieht keine Therapiekontrollen vor, was den Aufwand für die Therapie erheblich verringert. Es gibt allerdings Hinweise, dass Therapiekontrollen die Sicherheit der Behandlung in Einzelfällen erhöhen könnten. Der INR-Wert ist dafür nicht geeignet.

- **Indikationen:** NOAKs sind zur Prophylaxe von ischämischen Schlaganfällen bei Vorhofflimmern zugelassen, das nicht klappenbedingt ist. Außerdem werden sie zur Behandlung von tiefen Beinvenenthrombosen und Lungenembolien sowie zur Vorbeugung von Rezidiven von Thrombosen und Embolien eingesetzt.
- **Dosierung:** Dabigatran wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Bei älteren Patienten sowie bei Niereninsuffizienz muss die Dosis daher verringert werden. Die Dosis von Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban muss nur bei schwerer Niereninsuffizienz verringert werden; bei terminaler Niereninsuffizienz wird die Anwendung nicht empfohlen.
- **Nebenwirkungen:** Erwartungsgemäß sind Blutungen die wichtigste Nebenwirkung dieser Wirkstoffgruppe. Die Spanne reicht von häufig beobachtetem Nasenbluten bis zu seltenen Hirnblutungen.
- **Kontraindikationen:** Der Faktor-IIa-Hemmer Dabigatran darf bei Patienten mit künstlichen Herzklappen, die eine gerinnungshemmende Therapie benötigen, nicht angewendet werden. Die Faktor-Xa-Hemmer Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban wurden bei Patienten mit künstlichen Herzklappen nicht geprüft. Ihre Anwendung wird daher bei diesen Patienten nicht empfohlen.

  Auch Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch bedeutsamen Blutungsrisiko einhergehen, sind Kontraindikationen. Schwangere sollten Dabigatran und Apixaban nur nehmen, wenn es unbedingt erforderlich ist. Edoxaban und Rivaroxaban sind in der Schwangerschaft kontraindiziert.

  Dabigatran darf bei einer Kreatininclearance unter 30 ml/min nicht angewendet werden.

Apixaban und Edoxaban sollten nicht bei schwerer Leberfunktionsstörung gegeben werden.

- **Wechselwirkungen:** Dabigatran wird nicht von CYP-Enzymen in der Leber verstoffwechselt. Aufgrund anderer Mechanismen kann seine Wirkung u. a. durch Amiodaron und Clarithromycin verstärkt, u. a. durch Rifampicin und Johanniskraut abgeschwächt werden.

  Apixaban: Nicht zusammen mit Ketoconazol und anderen Azol-Antimykotika, HIV-Proteasehemmern, Rifampicin, Carbamazepin und Johanniskraut nehmen.

  Die gleichzeitige Anwendung von Edoxaban mit Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin oder Ketoconazol erfordert eine Dosisreduktion. Die gleichzeitige Gabe mit u. a. Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Johanniskraut kann die Plasmakonzentration von Edoxaban senken.

  Die Anwendung von Rivaroxaban wird bei Patienten, die gleichzeitig Ketoconazol und andere Azol-Antimykotika oder HIV-Proteaseinhibitoren erhalten, nicht empfohlen.

- **Besonderheiten:** NOAKs sind 1 bis 2 Tage vor einer geplanten Operation abzusetzen. Bei NOAKs erfolgt kein Bridging mit Heparin.

  Dabigatran: Kapseln erst unmittelbar vor der Einnahme aus dem Blister entnehmen. Um Beschädigungen zu vermeiden, die Kapsel nicht durch die Folie drücken, sondern die Folie abziehen.

  Die Wirkung des Faktor-IIa-Hemmers Dabigatran kann bei unbeherrschbaren Blutungen (z. B. Unfall) oder vor notfallmäßigen Eingriffen durch das spezifische Antidot *Idarucizumab* („Praxbind“) unmittelbar beendet werden.

  Auch für die Faktor-Xa-Hemmer Apixaban und Rivaroxaban gibt es inzwischen mit *Andexanet alfa* („Ondexxya“) ein Antidot, mit dem sich die Blutgerinnungshemmung rasch aufheben lässt. Zu beachten ist, dass Andexanet alfa die gerinnungshemmende Wirkung von Heparin herabsetzt und daher nicht vor einer geplanten Heparinisierung gegeben werden soll.

Eigentum des Verlages urheberrechtlich geschützt

12 Mittel bei Asthma bronchiale und COPD

Asthma bronchiale und chronisch-obstruktive Lungenkrankheit (COPD) sind zwei eigenständige Erkrankungen mit unterschiedlichen Ursachen. Sie weisen jedoch zwei wesentliche gemeinsame Merkmale auf: eine *Obstruktion* (Einengung) der innerhalb des Brustkorbs gelegenen Atemwege und eine Entzündungsreaktion in den Bronchien. Die symptomatische Behandlung hat daher die Ziele, die Atemwege zu erweitern und Entzündungsreaktionen einzudämmen. Wegen dieser Überschneidungen werden beide Erkrankungen im gleichen Kapitel beschrieben.

Ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal zwischen Asthma und COPD ist die Beeinflussbarkeit der Obstruktion durch *Bronchodilatatoren*, d. h. Medikamente, die eine Erweiterung der Bronchien bewirken. Untersucht wird das in einem *Bronchodilatationstest.* Dazu inhaliert der Patient ein kurzwirksames Beta-2-Sympathomimetikum (→ 12.2.2.3, Seite 119). Bei COPD lässt die Obstruktion nicht oder nur geringfügig nach, d. h. sie ist weitgehend *irreversibel*. Charakteristisch für Asthma ist dagegen eine deutliche Erweiterung der Atemwege in diesem Test, d. h. die Obstruktion ist zumindest teilweise *reversibel*.

Asthma und COPD lassen sich durch Atemtests und andere Untersuchungen nicht bei allen Patienten eindeutig voneinander abgrenzen, d. h. es gibt Mischformen. Diese werden als „Asthma-COPD-Overlap-Syndrom" (ACOS, Überlappung von Asthma und COPD) bezeichnet. Da Patienten aber nur in eines der beiden *Disease-Management-Programme (DMPs)* eingeschrieben werden können, müssen Mischformen entweder als Asthma oder als COPD eingeordnet werden, je nachdem, welche Symptome überwiegen.

12.1 Atemtests für Diagnostik und Therapieüberwachung

Der oben beschriebene Bronchodilatationstest und weitere Messungen der Lungenfunktion in der ärztlichen Praxis werden als *Spirometrie* bezeichnet (→ 12.1.1).

Für die tägliche Therapieüberwachung eignet sich eine Methode, die von den Patienten leicht zu erlernen ist und nur ein einfaches Messgerät erfordert. Es handelt sich um die Messung des *Peak-Flows*, d. h. des maximalen Atemstroms bei forcierter Ausatmung. Der Messwert wird auch als *Peak Expiratory Flow (PEF)* bezeichnet. Die Messung des Peak-Flows lernen die Patienten in einer Schulung. Dabei wird ihnen auch erklärt, wie sie die Werte in ihr Tagebuch eintragen und anhand der Peak-Flow-Ampel ablesen, ob und wie sie ihre medikamentöse Behandlung nach den zuvor vom Arzt festgelegten Regeln anpassen sollen (Selbstmanagement, → 12.1.2, Seite 114).

Eigentum des Verlages – Nachdruck verboten

12.1.1 Spirometrie: VK, FEV_1 und Tiffeneau-Index

Für die Diagnostik obstruktiver Atemwegserkrankungen muss man drei spirometrische Begriffe kennen: *Vitalkapazität (VK)*, *1-Sekunden-Kapazität (FEV_1)* sowie den aus beiden Werten berechneten *Tiffeneau-Index*. Abbildung 12.1.1.1 zeigt modellhaft den Verlauf der Atemkurve (rote Linie) bei einem Gesunden. In Ruhe beträgt das *Atemzugvolumen (AV)* etwa 500 bis 700 ml (dunkelblauer Bereich). Da man in Ruhe nie maximal ein- oder ausatmet, bleiben sowohl nach oben (Inspiration = Einatmung) als auch nach unten (Exspiration = Ausatmung) die hellblau unterlegten Reservezonen. Sie werden als *inspiratorisches* und *exspiratorisches Reservevolumen (IRV* und *ERV)* bezeichnet. Alle drei blauen Bereiche addieren sich zur *Vitalkapazität (VK)*. Das ist das Volumen, das man mit maximaler Anstrengung ein- oder ausatmen kann.

Auch nach maximaler Ausatmung bleibt etwa 1 Liter Luft in den Lungen zurück, das *Residualvolumen (RV)*. VK und RV zusammen ergeben das maximale Luftvolumen, das die Lungen aufnehmen können, die *Totalkapazität (TK)*.

Im rechten Drittel der Kurve von Abbildung 12.1.1.1 ist die Bestimmung der 1-Sekunden-Kapazität dargestellt. Nachdem der Patient so tief wie möglich eingeatmet hat (die rote Kurve berührt die obere gepunktete Linie bei null), atmet er so schnell wie möglich aus. Gemessen wird das Volumen, das in der ersten Sekunde (abgedunkelte Zone in der Abbildung) ausgeatmet wurde. Es wird als FEV_1 abgekürzt: forciert ausgeatmetes Volumen in der ersten Sekunde.

Drückt man FEV_1 als Prozentsatz der Vitalkapazität aus, erhält man den Tiffeneau-Index. Beispiel: Hat eine Person eine Vitalkapazität von 5 Litern und kann davon in 1 Sekunde 4,3 Liter ausatmen, beträgt der Tiffeneau-Index 4,3/5 x 100 % = 86 %. Gesunde Erwachsene haben einen Wert von mindestens 70 %.

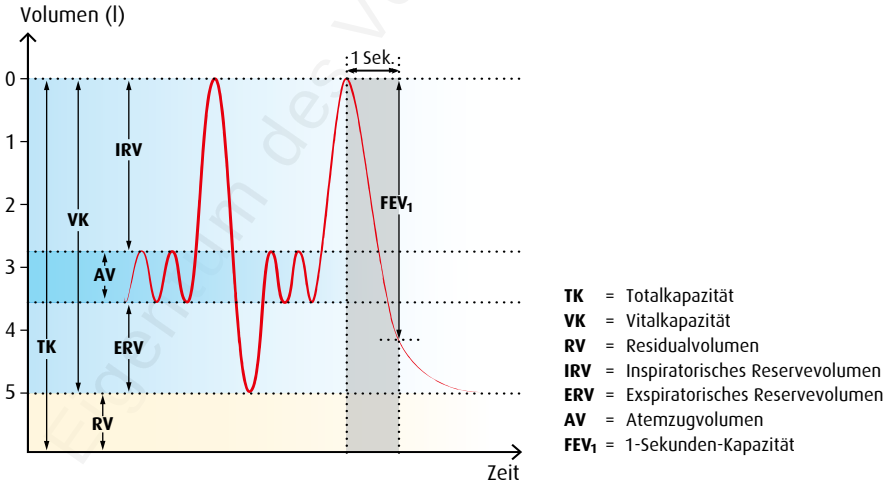


Abbildung 12.1.1.1: Atemkurve eines gesunden Erwachsenen (Erklärung siehe Text).

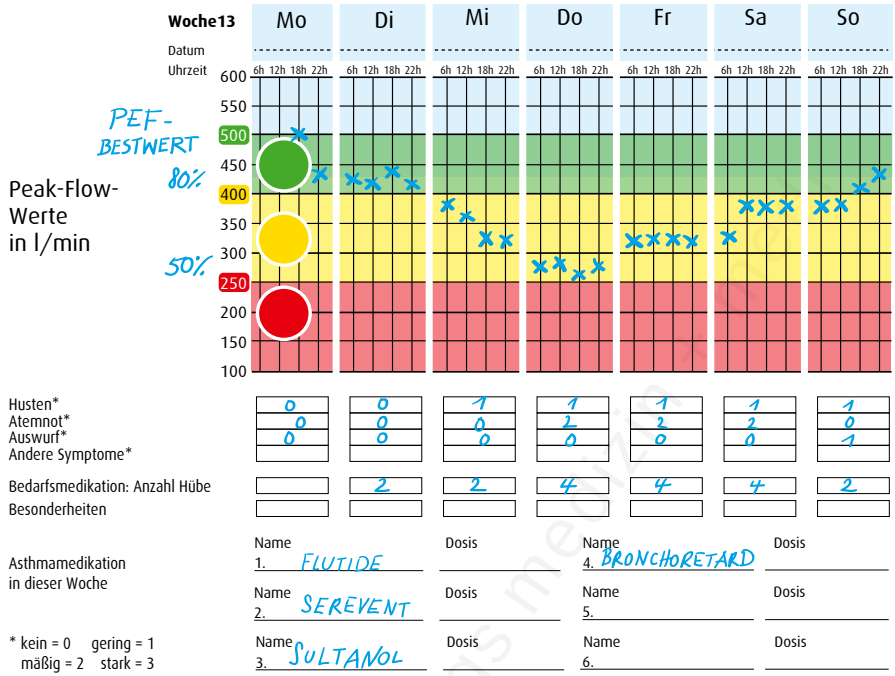


Abbildung 12.1.2.1: Mehrmals tägliche Peak-Flow-Messung eines Patienten mit Asthma bronchiale. Die Verschlechterung der Werte (Donnerstag) ging mit einer Erkältung einher.

12.1.2 Exazerbation, Peak-Flow, Tagebuch, Ampel, Selbstmanagement

Sowohl bei Asthma bronchiale als auch bei COPD können sich die Symptome plötzlich verschlimmern. Dies wird als *akute Exazerbation* bezeichnet. Bevorzugt treten Exazerbationen in der kalten Jahreszeit auf. Ursachen können u. a. virale und bakterielle Infektionen sowie Luftverunreinigung (Smog) sein. Oft kündigen sich Exazerbationen durch eine Verschlechterung der Lungenfunktionswerte an, bevor der Patient die Verschlimmerung wahrnimmt. Wenn man jetzt schon die Behandlung intensiviert, lässt sich das Ausmaß der Exazerbation möglicherweise verringern.

Als Methode, um eine Erhöhung des Atemwegswiderstands früh zu erkennen, eignet sich für Patienten, die ein strukturiertes Schulungsprogramm absolviert haben, die ein- oder mehrmals täglich Messung des *Peak-Flows*, d. h. des maximal möglichen Atemstroms. Die Patienten benutzen dazu ein einfaches Gerät, ein *Peak-Flow-Meter*. Die Werte werden in ein Tagebuch eingetragen (Abb. 12.1.2.1). An den Ampelfarben lässt sich ablesen, ob alles o. k. ist (grün), Grund zur Vorsicht besteht (gelb) oder eine gefährliche Verschlimmerung eingetreten ist (rot). Ein vom Arzt erstellter Selbstmanagementplan ermöglicht den Patienten, die Medikation selbst anzupassen.

12.2 Asthma bronchiale

Charakteristisch für Asthma bronchiale ist eine variable, d. h. unterschiedlich starke Einengung der Atemwege. Symptome wie Husten und Atemnot treten daher oft anfallsweise auf, etwa nach Belastung mit einem Allergen, körperlicher Anstrengung oder Einatmen von Staub oder Rauch. Außerdem können die Beschwerden jahreszeitlich schwanken. Oft sind auch Eltern oder nahe Verwandte von Asthma bronchiale betroffen und es bestehen Allergien. Asthma beginnt häufig schon im Kindes- und Jugendalter. Rauchen bzw. Einatmen von Rauch können die Beschwerden akut verschlimmern, sind aber nicht Ursache von Asthma.

Ursache für die Einengung der Atemwege ist eine chronische Entzündung der Bronchialschleimhaut. Wird die Entzündung durch *allergische* Reaktionen ausgelöst, liegt ein *extrinsisches* (= von außen kommendes) Asthma vor. Beispiel hierfür ist das Auftreten von Asthmasymptomen nach Kontakt mit Tierhaaren. Auch der beruflich bedingte Kontakt mit Allergenen z. B. in Mehl- oder Holzstaub kann Auslöser bei allergisch bedingtem Asthma sein. In diesen Fällen kann das Meiden der Allergene sinnvoll sein. Liegt keine allergische Reaktion vor, spricht man von *intrinsischem* (= von innen kommendem) Asthma.

12.2.1 Nichtmedikamentöse Therapie bei Asthma

Konnte bei extrinsischem Asthma im Rahmen einer allergologischen Stufendiagnostik ein verantwortliches Allergen identifiziert werden, ist es sinnvoll, den Kontakt mit dem Allergen nach Möglichkeit zu vermeiden. Werden Asthmaanfälle durch bestimmte Medikamente ausgelöst (z. B. ASS), dürfen diese Arzneimittel nicht angewendet werden. Allgemein sollten Asthmapatienten Luftschadstoffe meiden, insbesondere Zigarettenrauch (aktiv und passiv, ggf. Teilnahme an einem strukturierten Raucherentwöhnungsprogramm diskutieren).

Körperliche Aktivität kann die Asthmasymptome bei vielen Patienten verringern. Zudem steigert sie die allgemeine Belastbarkeit. Schulkinder mit Asthma sollten im Rahmen ihrer Leistungsfähigkeit regelmäßig am Schulsport teilnehmen.

12.2.2 Medikamentöse Therapie bei Asthma

Bei Asthma bronchiale wird zwischen einer Dauertherapie (→ 12.2.2.2, auch als Basismedikation oder „Controller“ bezeichnet) und einer Bedarfstherapie (→ 12.2.2.3, z. B. bei Atemnot unter körperlicher Belastung sowie Behandlung im Anfall, „Reliever“) unterschieden.

Asthmamedikamente werden nach Möglichkeit durch Inhalation verabreicht, damit sie schnell und möglichst nur an den Bronchien wirken. Die Wirksamkeit steht und fällt mit der korrekten Inhalationstechnik (→ 4.5, Seite 51). Daher ist regelmäßig zu prüfen, ob die Patienten richtig inhalieren. Steht zu befürchten, dass Patienten mit einem anderem als dem gewohnten Applikationssystem nicht zurechtkommen, empfiehlt es sich, eine Substitution durch den Apotheker auszuschließen und dafür auf dem Rezept ein Kreuz bei „Aut idem“ zu setzen.

Für die Steuerung der Asthmatherapie kann das Ausmaß der Symptomkontrolle dienen. Von einem *kontrollierten Asthma* spricht man bei Erwachsenen, wenn höchstens 2-mal pro Woche tagsüber Symptome auftreten, keine Einschränkungen bei den Alltagsaktivitäten bestehen, der Patient nachts nicht wegen Symptomen aufwacht, maximal 2-mal pro Woche Bedarfs- oder Notfallmedikamente (→ 12.2.2.2) nötig sind, die PEF-Messungen normale Werte liefern und keine Exazerbationen vorkommen. Andernfalls ist das Asthma nur *teilweise kontrolliert* oder *unkontrolliert* und die medikamentöse Behandlung sollte erweitert werden. Bei einem über mehrere Monate kontrollierten Asthma sollte dagegen geprüft werden, ob sich die Behandlung verringern lässt (z. B. durch Senken der Dosis oder einen Auslassversuch). Das gilt vor allem für Kinder und Jugendliche.

12.2.2.1 Spezifische Immuntherapie (SIT), Schutzimpfungen

Wenn es bei allergischem Asthma nicht gelingt, den Kontakt mit dem auslösenden Allergen ausreichend zu verringern, kann eine spezifische Immuntherapie (SIT, „Hyposensibilisierung") angezeigt sein.

Generell empfiehlt das Robert Koch-Institut, dass Patienten mit Asthma unabhängig vom Alter jährlich gegen Grippe geimpft werden und die Pneumokokkenimpfung im Abstand von mindestens 6 Jahren aufgefrischt wird (Epidemiologisches Bulletin 34/2020). Damit soll das Risiko einer akuten Verschlimmerung durch eine Infektion der Atemwege verringert werden.

12.2.2.2 Basismedikamente bei Asthma (Controller)

Bei allen Asthmaformen (außer beim jeweils niedrigsten Schweregrad) besteht die Basistherapie in einer Dauermedikation mit einem *inhalativen Glukokortikosteroid (ICS)*. Damit wird die chronische Entzündung bekämpft. Die Zahl der täglich anzuwendenden Hübe hängt vom Schweregrad des Asthmas ab. Bei Kindern und Jugendlichen kann in begründeten Fällen statt eines ICS der oral anzuwendende Leukotrienrezeptorantagonist *Montelukast* gewählt werden.
Wird mit einem ICS keine ausreichende Asthmakontrolle erreicht, gibt man zusätzlich ein langwirksames *Beta-2-Sympathomimetikum* und bei Bedarf auch ein langwirksames *Anticholinergicum*. In sehr schweren Fällen werden u. a. *systemische Glukokortikosteroide, Montelukast*, *IgE-Antikörper* und *Interleukin-Antikörper* gegeben.

Inhalative Glukokortikosteroide (ICS)

Glukokortikoide dämpfen die entzündliche Reaktion des Gewebes, die wesentlich am Entstehen der Asthmasymptome beteiligt ist. Außerdem mindern sie die Schleimproduktion und verringern ein Ödem der Bronchien. Der Abtransport von Schleim durch die Flimmerhärchen auf dem Bronchialepithel wird verbessert und die Zerstörung von Epithelzellen der Bronchialschleimhaut verhindert. Darüber hinaus erhöhen Glukokortikosteroide die Wirkung von Beta-2-Sympathomimetika, indem sie u. a. die Bildung von Beza-2-Rezeptoren auf der Bronchialschleimhaut anregen. Dies wird als *betapermissiver* (permissiv = erlaubend) *Effekt* bezeichnet.

Wichtigster Grund dafür, dass Glukokortikosteroide bei Asthma nach Möglichkeit inhalativ angewendet werden, ist das Vermeiden oder zumindest Verringern der systemischen Nebenwirkungen wie *Cushing-Syndrom*, *Osteoporose* und *Glaukom/Katarakt*.

Es gibt 5 Glukokortikosteroide für die inhalative Anwendung: *Beclometason, Budesonid, Fluticason, Mometason* und *Ciclesonid*. Beclometason hat die geringste, Ciclesonid die höchste Wirkstärke (vgl. 21.1.1, Seite 161).

Bei korrekter Inhalationstechnik erreicht fast der gesamte Wirkstoff die Bronchien und nur geringe Mengen bleiben in Mundhöhle, Rachen und Kehlkopf hängen. Dort können sie entweder lokale Nebenwirkungen hervorrufen (Soor, Heiserkeit durch Myopathie der Kehlkopfmuskeln oder Mundtrockenheit) oder nach Verschlucken systemische Nebenwirkungen (siehe oben). Das Risiko systemischer Wirkungen durch Verschlucken ist aber gering, weil alle ICS eine geringe orale Bioverfügbarkeit aufweisen (→ 2.1.2.1, Seite 25). Außerdem sind Beclometason und Ciclesonid Prodrugs (→ 2.1.2.1, Seite 25), die erst in der Lunge aktiviert werden. Beide Substanzen haben daher prinzipiell weniger lokale Nebenwirkungen.

► **Anwendung/Besonderheiten:** Glukokortikosteroide sollten möglichst vor einer Mahlzeit inhaliert werden, weil dadurch das Risiko lokaler Nebenwirkungen sinkt. Es genügt schon, z. B. ein Stück Brot nach der Inhalation zu essen. Außerdem ist es ratsam, unmittelbar nach dem Inhalieren den Mund auszuspülen.

Beim akuten Asthmaanfall helfen ICS nicht, weil ihre Wirkung erst nach einigen Tagen einsetzt. Bei länger dauernder Anwendung hoher Dosen, z. B. bei schwerem Asthma mit anhaltender Atemwegsobstruktion, haben auch ICS häufig systemische Nebenwirkungen. Es sollten dann Vitamin-D und Kalzium zur Prophylaxe der Osteoporose gegeben werden und regelmäßig augenärztliche Kontrollen stattfinden. In der Schwangerschaft und Stillzeit so niedrig wie möglich dosieren.

Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)

Die Wirkung der körpereigenen Botenstoffe *Adrenalin* und *Noradrenalin* wird über 2 Hauptgruppen von Rezeptoren vermittelt: Alpha- und Betarezeptoren. Diese lassen sich in die Untergruppen alpha-1, alpha-2, beta-1, beta-2 und beta-3 einteilen. Für die Behandlung von Atemwegsobstruktionen sind die Beta-2-Rezeptoren entscheidend, denn eine Stimulation erweitert die Bronchien. Medikamente, die Beta-2-Rezeptoren stimulieren, werden als *Beta-2-Sympathomimetika* bezeichnet. Ferner regt eine Stimulation der Beta-2-Rezeptoren den Abtransport von Schleim an und hemmt teilweise die Freisetzung von Entzündungsbotenstoffen.

Beta-2-Sympathomimetika gibt es je nach Behandlungsziel als *kurz-* oder *langwirksame* Substanzen. Für die Basistherapie bei Asthma werden die langwirksamen eingesetzt, für die Behandlung bei Bedarf bzw. im Anfall (→ 12.2.2.3) die kurzwirksamen. Die langwirksamen werden als *LABA* abgekürzt, die kurzwirksamen als *SABA* (abgeleitet von den englischen Bezeichnungen *Long/Short Acting Beta Agonists*). Ein weiteres Unterscheidungsmerkmal ist die *Geschwindigkeit*, mit der die Wirkung einsetzt. Tritt sie *rasch* ein, spricht man unabhängig von der Einteilung in *LABA/SABA* von einem *RABA (Rapid Acting Beta Agonist)*.

Als LABA sind *Formoterol* und *Salmeterol* sowie *Vilanterol* verfügbar (Vilanterol nur in fester Kombination mit dem ICS Fluticason und/oder dem Anticholinergikum

Umeclidiniumbromid). Sie werden bei mittelschwerem und schwerem Asthma angewendet. Sie müssen immer mit einem ICS kombiniert werden, weil eine Monotherapie in einer Studie die Sterblichkeit erhöht hat. Die Wirkung von Formoterol setzt rasch ein, d. h. es ist auch ein RABA.

Von Salmeterol gibt es Fixkombinationen mit dem ICS Fluticason. Für die Einstellungsphase sowie generell für Patienten mit instabilem Asthma sind Fixkombinationen wenig geeignet, weil die Einzelsubstanzen hier flexibel dosierbar sein müssen.

► **Anwendung/Besonderheiten:** Alle Beta-2-Sympathomimetika können aufgrund ihres Wirkprinzips Nebeneffekte hervorrufen, die einer Stressreaktion ähnlich sind (u. a. schneller Puls, Herzstolpern, Zittern und Kopfschmerzen). Bei korrekter Inhalation in üblicher Dosierung sind diese Nebenwirkungen aber selten. Wechselwirkungen mit Medikamenten, die ebenfalls auf Betarezeptoren wirken, sind möglich. Die Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit ist vertretbar, wenn der Nutzen für die Mutter die möglichen Risiken für das Kind überwiegt (dies ist in der Regel der Fall).

Montelukast

Leukotriene sind Botenstoffe, die am Entstehen der Entzündung bei Asthma beteiligt sind und eine Verengung der Bronchien auslösen. Sie werden durch den Leukotrienantagonisten *Montelukast* blockiert. Er ist angezeigt, wenn sich ein leichtes bis mittelschweres Asthma mit einem ICS und bedarfsweise angewendeten kurzwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (→ 12.2.2.3) nicht ausreichend beherrschen lässt. Außerdem wird Montelukast zur Vorbeugung von Belastungsasthma angewendet. Da die Wirkung erst nach etwa 1 Tag einsetzt, wirkt es nicht im akuten Asthmaanfall.

► **Anwendung/Besonderheiten:** Montelukast wird 1-mal täglich abends eingenommen (bei Kautabletten Abstand zur Nahrung einhalten: mindestens 1 Stunde vor oder mindestens 2 Stunden nach einer Mahlzeit). Mögliche Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Husten, Aggressionen, Unruhe, Halluzinationen, Durchfall, Oberbauchbeschwerden und Fieber. Bei Anwendung zusammen mit Phenobarbital, Phenytoin oder Rifampicin wird Montelukast beschleunigt abgebaut. In Schwangerschaft und Stillzeit nur bei eindeutiger Notwendigkeit anwenden.

Theophyllin

Theophyllin ist nicht mehr Bestandteil des aktuellen Stufenschemas zur Behandlung bei Asthma bronchiale und wird als Basismedikament bei Asthma nur noch sehr selten angewendet (wenn, dann retardierte Formen).

Theophyllin erweitert die Bronchien (schwächer als Beta-2-Sympathomimetika) und wirkt vermutlich entzündungshemmend.

► **Anwendung/Besonderheiten:** Theophyllin wird individuell unterschiedlich schnell ausgeschieden (u. a. beschleunigt bei Rauchern) und ruft schon bei geringer Überdosierung starke Nebenwirkungen wie Unruhe, Schlaflosigkeit, Übelkeit, Kopfschmerzen, schnellen Puls und verstärkte Urinausscheidung hervor. Ferner bestehen zahlreiche Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten. Theophyllin wird daher nur noch in besonderen Fällen als Basismedikament verwendet und es kann eine Überwachung der Plasmaspiegel nötig sein (insbesondere bei fehlender Wirksamkeit oder starken Nebenwirkungen).

Langwirksame Anticholinergika

Von den langwirksamen Anticholinergika kommt bei Asthma *Glycopyrroniumbromid* zusätzlich zum Einsatz, wenn eine Kombination aus einem LABA und einer hohen Dosis eines ICS nicht ausreicht und im Vorjahr eine oder mehrere Asthmaexazerbationen aufgetreten sind. *Tiotropiumbromid* (ebenfalls nur zusammen mit einem ICS) kann gegeben werden bei schwerem Asthma mit mindestens einer schweren Exazerbation im Vorjahr.

Anti-IgE-Antikörper

Mit *Omalizumab*, einem Antikörper gegen IgE-Antikörper, lässt sich deren Bindung an Mastzellen blockieren. Omalizumab ist angezeigt bei schwerem Asthma bronchiale, das durch IgE vermittelt wird und bei dem trotz hochdosierter Gabe von ICS und Beta-2-Sympathomimetika immer noch Exazerbationen auftreten. Es wird alle 2 bis 4 Wochen s. c. injiziert. Mögliche Nebenwirkungen sind Schmerzen an der Einstichstelle sowie Kopfschmerzen, Rötungen, Juckreiz und anaphylaktische Reaktion.

Anti-Interleukin-5(IL-5)-Antikörper

Die gegen Interleukin 5 (IL-5) gerichteten monoklonalen Antikörper *Benralizumab* und *Mepolizumab* kommen bei schwerem eosinophilem Asthma zusätzlich zum Einsatz, das sich anderweitig nicht beherrschen lässt. Sie müssen ebenfalls parenteral verabreicht werden.

12.2.2.3 Bedarfsmedikamente bei Asthma (Reliever)

Diese Medikamente werden bei Bedarf eingesetzt, etwa bei akut aufgetretener Atemnot. Sie werden daher als „*Reliever*“ (= Erleichterung verschaffende Wirkstoffe) bezeichnet. Reliever werden bei allen Schweregraden von Asthma verwendet.

Bedarfsmedikamente sind gemäß der Nationalen Versorgungsleitlinie Asthma die rasch- *und* kurzwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (RABA/SABA) *Fenoterol* und *Salbutamol*. Die Wirkung setzt innerhalb weniger Minuten ein und hält etwa 3 bis 6 Stunden an.

Formoterol hat eine längere Wirkdauer (LABA) von bis zu 17 Stunden, die Wirkung setzt aber wie bei den ersten beiden Substanzen rasch ein (RABA). Es kann daher bei höheren Asthmaschweregraden in Fixkombination mit einem ICS auch zur Bedarfsbehandlung angewendet werden, wenn diese Kombination auch schon als Basismedikation genutzt wird.

Die Nebenwirkungen und Einschränkungen für Schwangerschaft und Stillzeit entsprechen in etwa denen der LABA (→ 12.2.2.2).

Nichtretardiertes *Theophyllin* (z.B. Tropfen) wird nur in sehr seltenen Fällen als Bedarfsmedikament von Patienten eingesetzt, die Theophyllin nicht als Basismedikament erhalten.

Eigentum des Verlags Medizin Medien

ASTHMAANFALL, EXAZERBATION

Die Begriffe „Asthmaanfall“ und „Exazerbation“ sind nicht klar voneinander abgrenzt. Tendenziell gilt ein Asthmaanfall als einmaliges, kurzzeitiges Ereignis, während eine Exazerbation zwei Wochen und länger anhalten kann. Charakteristisch für solche Verschlimmerungen ist, dass sich der Zustand des Patienten in einem Ausmaß verschlechtert, das über die täglichen Schwankungen hinausgeht. Dies kann bei jedem Asthmaschweregrad auftreten. Ein akuter Beginn über Minuten („Anfall“) ist ebenso möglich wie eine über Tage zunehmende Symptomatik. Objektives Maß sind die Werte von FEV_1 und PEF.

Alle entsprechend geschulten Asthmapatienten sollten einen schriftlichen Selbstbehandlungsplan bekommen, in dem der Arzt festlegt, wie sie abhängig vom Schweregrad der Verschlimmerung die medikamentöse Behandlung anpassen sollen: Zahl der Hübe eines SABA innerhalb einer bestimmten Zeitspanne und Einnahme eines für den Notfall bereitgehaltenen Glukokortikosteroids. Es sollte auch geregelt sein, unter welchen Bedingungen der Patient den Notarzt ruft.

Unterstützend bzw. bis zum Eintreffen des Notarztes können die Patienten versuchen, durch Kutschersitz und Lippenbremse (langsames und gleichmäßiges Ausatmen gegen die zu einem schmalen Spalt verengten Lippen) die Atmung zu beruhigen und die Atemnot zu dämpfen.

12.3 Chronische obstruktive Lungenerkrankung (COPD)

Bei COPD ist die Einengung der Atemwege fixiert und spricht auf die Gabe von Bronchodilatatoren kaum oder gar nicht an. Ursache ist eine chronische Entzündung, die meistens fortschreitet und häufig durch Schadstoffe in der Luft (vor allem Rauchen) verursacht wird. Die ersten Symptome wie chronischer Husten (häufig mit Auswurf) und belastungsabhängige *Dyspnoe* (Atemnot) treten meistens nach dem 45. bis 50. Lebensjahr auf. Die anhaltende Einengung der Atemwege führt zu einer Überblähung der Lungen und im weiteren Verlauf zum Lungenemphysem. Dabei werden die Alveolen (Lungenbläschen) fortschreitend zerstört. Die Fläche, die für den Gasaustausch zur Verfügung steht (beim gesunden Erwachsenen ungefähr 300 Millionen Alveolen mit zusammen 80 bis 120 Quadratmetern), wird immer kleiner.

COPD geht mit einer Reihe von *Komorbiditäten* (Begleiterkrankungen) einher. Auf solche Erkrankungen muss daher geachtet werden. Dazu gehören u. a. Herz-Kreislauf-Erkrankungen (insbesondere das Cor pulmonale als Folge des Lungenemphysems), Osteoporose (begünstigt durch systemische Behandlung mit Glukokortikosteroiden), Depression, Muskelatrophie, Diabetes mellitus und Lungentumoren.

12.3.1 Nichtmedikamentöse Therapie bei COPD

Rauchen ist mit großem Abstand (80 bis 90 %) die führende Ursache für COPD. Um das Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen, hat der Verzicht auf das Rauchen höchste Bedeutung. Die Patienten sollten daher zur Teilnahme an einem Raucherentwöhnungsprogramm motiviert werden. Selbstverständlich muss auch eine beruflich bedingte Schadstoffbelastung ausgeschaltet werden.

In der 2020 aktualisierten Anforderungen-Richtlinie an das DMP COPD steht an zweiter Stelle der nichtmedikamentösen Maßnahmen nach der Tabakentwöhnung körperliches Training, z. B. mindestens einmal pro Woche in einer Lungensportgruppe. Es kann die Symptome und die Häufigkeit von Exazerbationen verringern, die Belastbarkeit steigern und die Lebensqualität verbessern. Zu achten ist ferner auf den Ernährungszustand, denn Untergewicht geht mit einem ungünstigeren Verlauf einher und erhöht das Risiko für Osteoporose.

12.3.2 Medikamentöse Therapie bei COPD

Wie bei Asthma wird zwischen Dauermedikamenten (regelmäßig angewendete Basismedikamente, → 12.3.2.2) und Bedarfsmedikamenten (z. B. bei akuter Atemnot, → 12.3.2.3) unterschieden. Eine spezielle Form von Bedarfsmedikamenten kommt bei einer akuten Exazerbation zum Einsatz (→ 12.3.2.4).

Inhalativ angewendete Medikamente können nur wirken, wenn sie in die Bronchien gelangen. Die Patienten müssen daher ausführlich in der Anwendung ihres Applikationssystems geschult werden. Die richtige Anwendung muss regelmäßig geprüft werden. Bei manchen Patienten kann der Wechsel des Applikationssystems zu Anwendungsfehlern führen. Um sicherzustellen, dass diese Kranken immer dasselbe System bekommen, empfiehlt es sich, eine Substitution durch Setzen des Kreuzes bei „Aut idem“ zu verhindern.

12.3.2.1 Infektionsprophylaxe

Jede Infektion mit Beteiligung der Atemwege kann die Symptome der COPD akut verschlimmern. Die Patienten sollten daher unabhängig vom Alter an der jährlichen Grippeimpfung teilnehmen. Ferner empfiehlt das Robert Koch-Institut (Epidemiologisches Bulletin 34/2020) in jedem Alter die Auffrischung der Pneumokokkenimpfung im Mindestabstand von 6 Jahren. **Wichtig:** Schutz vor SARS-CoV-2.

12.3.2.2 Dauertherapie/Basistherapie

Diese Medikamente werden regelmäßig angewendet: *langwirksame Anticholinergika* (siehe unten), *langwirksame Beta-2-Sympathomimetika* (→ 12.2.2.2, Seite 117) oder eine Kombination aus beiden. *Inhalative Glukokortikosteroide* (→ 12.2.2.2, Seite 116) kommen nur bei schwerer COPD zum Einsatz, wenn pro Jahr mindestens 2 akute Exazerbationen auftreten oder zusätzlich Zeichen für ein Asthma bronchiale bestehen. Wenn Husten und Auswurf im Vordergrund stehen, kann bei schwerer COPD

Roflumilast angewendet werden. *Verzögert wirksames Theophyllin* wird nur eingesetzt, wenn langwirksame Bronchodilatatoren und inhalative Glukokortikosteroide nicht ausreichend wirksam sind.

Langwirksame Anticholinergika

Während Anticholinergika bei Asthma bronchiale die Bronchien weniger stark erweitern als Beta-2-Sympathomimetika, sind sie bei COPD genauso gut wirksam.

Derzeit gibt es 4 langwirksame inhalative Anticholinergika: *Aclidiniumbromid, Glycopyrroniumbromid*, *Tiotropiumbromid* und *Umeclidiniumbromid.* Aclidiniumbromid wird 2-mal täglich inhaliert, die 3 anderen 1-mal täglich möglichst immer zur selben Tageszeit. Häufigste Nebenwirkung ist Mundtrockenheit (kann auf Dauer Karies begünstigen).

► **Besonderheit:** Tiotropiumbromid ist nicht nur in einem Pulverinhalator verfügbar, sondern auch in einem Düsenvernebler (→ 4.5.2/4.5.3, Seite 53). Bei Anwendung des Düsenverneblers ist besonders darauf zu achten, dass der Wirkstoff nicht ins Auge gelangt (u. a. spontanes Engwinkelglaukom, Blutstauungen in der Bindehaut oder Hornhautödem möglich).

Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)

Bei COPD kommen *Indacaterol*, *Olodaterol* und *Vilanterol* zum Einsatz. Vilanterol liegt zur Anwendung bei COPD nur in fixer Kombination mit dem langwirksamen Anticholinergikum Umeclidiniumbromid vor. Weitere Details zur Anwendung von LABA sind in 12.2.2.2, Seite 117, beschrieben. Auch Formoterol wird gelegentlich zur Basistherapie bei COPD verwendet. Da es zwar langwirksam ist, aber die Wirkung schnell einsetzt, kann es von solchen Patienten auch bei Bedarf zur Linderung akuter Symptome eingesetzt werden (tägliche Höchstdosis beachten!).

Inhalative Glukokortikosteroide (ICS)

Anders als bei Asthma bronchiale werden ICS bei COPD nur in besonderen Fällen als Basistherapie eingesetzt: bei schwerer und sehr schwerer COPD, wenn innerhalb eines Jahres mindestens 2 Exazerbationen auftreten oder wenn Zeichen eines Asthma bronchiale bestehen. Weitere Details zur Anwendung von ICS sind in 12.2.2.2, Seite 116, beschrieben.

Roflumilast

Roflumilast ist ein entzündungshemmender Wirkstoff, der das Enzym Phosphodiesterase(PDE)-4 blockiert. Als Folge davon werden bestimmte Entzündungsbotenstoffe vermindert ausgeschüttet. Angewendet wird Roflumilast nur bei Patienten mit schwerer und sehr schwerer COPD, wenn die Symptome Husten und Auswurf im Vordergrund stehen. Seine Wirkung tritt erst nach Tagen bis Wochen ein.

► **Anwendung/Besonderheiten:** Roflumilast wird 1-mal täglich eingenommen. Zu den Nebenwirkungen gehören Gewichtsverlust, Schlafstörungen, Kopfschmerzen und Durchfall. Wechselwirkungen sind u. a. mit Substanzen wie Erythromycin und Itraconazol sowie Fluvoxamin (Wirkungsverstärkung) und Rifampicin (Abschwächung der Wirkung) möglich.

Theophyllin

Langwirksames (retardiertes) Theophyllin (Details siehe 12.2.2.2, Seite 118) wird als Basismedikament bei COPD nur angewendet, wenn langwirksame Bronchodilatatoren und in besonderen Fällen ICS nicht ausreichend wirksam sind.

12.3.2.3 Medikamente bei Bedarf

Bei Bedarf, z. B. bei Atemnot, werden in erster Linie *kurzwirksame Beta-2-Sympathomimetika*, *kurzwirksame Anticholinergika* oder eine Kombination aus beiden angewendet. In besonderen Fällen kommt auch schnellwirksames *Theophyllin* zum Einsatz. Bei starker Verschleimung können Salzlösungen inhaliert oder schleimlösende Wirkstoffe eingenommen werden.

Kurzwirksame Beta-2-Sympathomimetika

Bei COPD ist nur *Salbutamol* zugelassen. Details siehe in 12.2.2.3, Seite 119. Zu Formoterol siehe Seite 122.

Kurzwirksame Anticholinergika

Das kurzwirksame *Ipratropiumbromid* (Details in 12.2.2.3, Seite 119) wird bei Asthma und COPD als Bedarfsmedikament angewendet. Seine Wirkung setzt meistens innerhalb 1 Minute ein.

Theophyllin

In besonderen Fällen kann bei akutem Anfall *Theophyllin* mit rascher Wirkstofffreisetzung angewendet werden, z. B. 48 Tropfen (entsprechend 200 mg), aber nur wenn die Patienten nicht schon mit Theophyllin behandelt werden..

Schleimlösende Wirkstoffe

Mukolytika (schleimlösende Wirkstoffe) sind in der Behandlung der COPD umstritten. Das gilt vor allem für eine Dauertherapie. Begleitend bei einer akuten Atemwegsinfektion scheinen hochdosiertes *N-Acetylcystein (ACC)* sowie pflanzliche Präparate mit Myrtenöl, Eucalyptusöl und anderen ätherischen Ölen sinnvoll zu sein.

12.3.2.4 Therapie bei akuter Exazerbation

Bei einer akuten Exazerbation wird die Behandlung mit Bronchodilatatoren intensiviert. Zusätzlich kann für 5 bis maximal 14 Tage systemisch ein Glukokortikosteroid eingenommen werden. Die Dosis beträgt allgemein 40 mg Prednisolon-Äquivalent 1x täglich morgens vor 8 Uhr (Stoßtherapie, → 21.1.5, Seite 163).

Exazerbationen werden häufig durch bakterielle Infektionen ausgelöst. Bestehen Hinweise darauf, z. B. grünlich-gelber Auswurf, Fieber und erhöhte Entzündungswerte im Blut, sollte über die frühzeitige Gabe eines Antibiotikums (→ 23, ab Seite 171) nachgedacht werden. Für die orale kalkulierte Antibiotikatherapie (d. h. es liegt keine Resistenzbestimmung vor) kommen in erster Linie *Aminopenicilline* plus *Clavulansäure* sowie *Makrolide* und *Tetrazykline* infrage.

Eigentum des Verlags Medizin + Medien

13 Mittel bei Diabetes mellitus

Gegenstand dieses Abschnitts sind Medikamente, die **keine Insuline** sind und bei Typ-2-Diabetes oral oder parenteral angewendet werden, sowie die Prinzipien der Behandlung mit **Insulin** bei Typ-1- und Typ-2-Diabetes.

13.1 Typ-1- und Typ-2-Diabetes

Die Zahl der Menschen mit Diabetes in Deutschland wird auf etwa 6,9 Millionen geschätzt (Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Zahlen von 2019). Etwa 373.000 davon haben Typ-1-Diabetes, darunter über 30.000 Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren.

Typ-1-Diabetes ist eine absolute Insulinmangelkrankheit. Ursache ist meistens eine Zerstörung der Inselzellen der Bauchspeicheldrüse durch Autoimmunprozesse. Um den Insulinmangel auszugleichen, müssen die Patienten zeitlebens mehrmals täglich Insulin spritzen oder eine Insulinpumpe tragen.

Typ-2-Diabetes dagegen ist eine Erkrankung, die durch das Zusammenwirken von genetischer Disposition, Bewegungsmangel und Übergewicht entsteht. Sie ist längst keine Alterserkrankung mehr (Typ-2-Diabetes wurde lange Zeit als „Altersdiabetes" bezeichnet). Die Zahl der Jugendlichen, bei denen dieser Diabetestyp festgestellt wird, steigt sprunghaft. Sie sind fast ausnahmslos stark übergewichtig.

Am Beginn von Typ-2-Diabetes liegt meistens kein Mangel, sondern ein Überschuss an Insulin vor. Der Grund dafür ist, dass insbesondere Muskeln und die Leber vermindert auf Insulin ansprechen *(Insulinresistenz)* und der Körper versucht, dies durch vermehrte Insulinproduktion auszugleichen. Daher kommt in dieser Phase der Erkrankung in der Regel kein Insulin zum Einsatz. Ein Insulinmangel, der mit Insulin behandelt werden muss, entsteht erst viel später, wenn die Inselzellen erschöpft sind.

13.2 Behandlung bei Typ-2-Diabetes

Bevor Patienten mit Typ-2-Diabetes mit Medikamenten behandelt werden, muss versucht werden, den Zuckerstoffwechsel durch ein Bewegungsprogramm, Abbau von Übergewicht und Umstellen der Ernährung zu verbessern. Ein Teil der Patienten bekommt den Zuckerstoffwechsel damit in den Griff.

Wichtig: Auch wenn später Medikamente hinzukommen (siehe unten), muss die nichtmedikamentöse *Basistherapie* beibehalten werden.

Sofort mit Medikamenten und ggf. mit Insulin muss behandelt werden, wenn der Blutzucker bei Stellen der Diagnose massiv erhöht ist oder sich als Notfall bereits eine diabetische Ketoazidose entwickelt hat.

Das Ziel der Behandlung bei Typ-2-Diabetes wird anhand des HbA_{1c} formuliert. Der Zielbereich liegt 6,5 und 8,5 %. Das Ziel muss individuell mit dem Patienten zusammen festgelegt werden und hängt von mehreren Faktoren ab, u. a. vom Alter.

13.2.1 Stufenschema

Auch für die Behandlung von Typ-2-Diabetes gibt es Leitfäden. Nachfolgend wird das im Entwurf der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) Typ-2-Diabetes von 2020 vorgestellte Schema beschrieben, über das sich (anders als bei der Vorgängerversion der NVL) alle beteiligten Fachgesellschaften einig sind.

- Grundlage der Behandlung ist die in 13.2. beschriebene Basistherapie.
- Lassen sich damit die Therapieziele nicht erreichen, prüft man die Indikation für die zusätzliche Gabe von Medikamenten (Beschreibung auf den nächsten Seiten). Dabei sind die individuellen Therapieziele zu berücksichtigen. Die nichtmedikamentöse Therapie muss auf jeden Fall beibehalten werden. Entscheidend für die Wahl der Medikamente ist das Risiko für Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems und der Nieren, die mit dem Diabetes in Zusammenhang stehen:

Kein hohes Risiko	**Hohes Risiko** → Individuell entscheiden	**Bereits klinisch bedeutsame Herz-Kreislauf-Erkrankung**
Metformin		Metformin plus* SGLT2-Hemmer oder GLP-1-RA

* Welches Medikament man zusätzlich zu Metformin anwendet, hängt von den Prioritäten ab, die zusammen mit dem Patienten gesetzt worden sind. Mögliche Prioritäten sind das Senken von Gesamtsterblichkeit, Herz-Kreislauf-Komplikationen (z.B. Herzinfarkt), mikrovaskulären Schäden (wie Retinopathie, Neuropathie und Amputationen) und Nierenkomplikationen. Weitere Kriterien sind das Risiko eines Medikaments für Hypoglykämien sowie sein Einfluss auf Körpergewicht und HbA_{1c}.

- Wird das Therapieziel nach 3–6 Monaten nicht erreicht, gibt man ein weiteres Medikament gemäß den zuvor gesetzten Prioritäten dazu.
- Auswahl eines weiteren oder alternativen Medikaments.
- *Insulin* kommt gemäß der neuen NVL erst zum Einsatz, wenn das individuelle Therapieziel trotz Ausschöpfen der nichtmedikamentösen Maßnahmen und der medikamentösen Therapie (einschließlich Kombinationen) nicht erreicht wird. Darüber hinaus wird Insulin bei stark eingeschränkter Nierenfunktion (je nach Therapieziel) erwogen. Die vorübergehende Gabe von Insulin kommt infrage, wenn Medikamente nötig sind, die den Blutzucker erhöhen können (z. B. Glukokortikosteroide).

  Begonnen wird mit einem *Basalinsulin*, das zusätzlich zu Metformin oder Metformin plus SGLT2-Hemmer und/oder GLP-1-RA angewendet wird. Es hat eine lange Wirkdauer und deckt den Basisbedarf an Insulin. Nächste Stufe ist die Kombination von Basalinsulin mit einem kurzwirksamen Insulin (eventuell als Mischinsulin). Dies wird auch als intensivierte konventionelle Insulintherapie bezeichnet.

  Wichtig: Für Wirkstoffe aus der Gruppe der SGLT2-Hemmer und der GLP-1-Rezeptoragonisten gibt es (zusammengefasst in der NVL 2020) Belege dafür, dass sie einzelne sog. Endpunkte wie Sterblichkeit, Herz-Kreislauf-Ereignisse (wie Schlaganfall, Herzinfarkt), Retinopathie und Verschlechterung der Nierenfunktion in

unterschiedlichem Ausmaß verringern können. Diese beiden Stoffgruppen spielen daher in der neuen NVL nach Metformin die wichtigste Rolle. Sulfonylharnstoffe und DPP-4-Hemmer (Gliptine) werden in der neuen NVL nicht mehr als vorrangige therapeutische Option genannt. Für die kostengünstigen Sulfonylharnstoffe ist jedoch – anders als für Gliptine – eine Reduktion diabetesbedingter Komplikationen belegt. Glitazone und der Alpha-Glukosidasehemmer Acarbose werden nicht mehr aufgeführt und daher hier nicht näher beschrieben.

VORSICHT VOR HYPOGLYKÄMIEN

Die meisten der nachfolgend beschriebenen Wirkstoffe haben ein niedriges Risiko für das Auftreten einer Hypoglykämie. Hoch ist es jedoch unter Sulfonylharnstoffen und Insulin. Das Risiko von Hypoglykämien steigt im Allgemeinen, wenn mehrere blutzuckersenkende Mittel gleichzeitig angewendet werden.
Zu beachten ist, dass die gleichzeitige Anwendung von **Betablockern** die Symptome einer Hypoglykämie abschwächen („maskieren") kann, sodass die Patienten die Unterzuckerung weniger deutlich oder verzögert wahrnehmen. Außerdem können bestimmte Medikamente die blutzuckersenkende Wirkung von Insulin und Sulfonylharnstoffen verstärken, z. B. ACE-Hemmer.

Antidiabetika, die kein Insulin sind, lassen sich danach einteilen, ob sie die Freisetzung von Insulin fördern (= insulinotrop) oder ob ihre antidiabetische Wirkung unabhängig von Insulin ist.

13.2.2 Nichtinsulinotrope Antidiabetika

13.2.2.1 Biguanide: Metformin

Einziger Vertreter dieser Gruppe ist Metformin. Es ist nach wir vor Mittel der ersten Wahl, u. a. weil es die Sterblichkeit senkt.

- **Eigenschaften:** Metformin verringert die Glukoseproduktion in der Leber, indem es die Glukoneogenese (Neubildung von Glukose) und die Glykogenolyse (Spaltung von Glykogen zu Glukose) hemmt. Außerdem verbessert es die Glukoseverwertung in den Geweben. Da Metformin den Appetit leicht dämpft, erleichtert es die Gewichtsabnahme.
- **Nebenwirkungen:** Am häufigsten sind Störungen im Magen-Darm-Trakt. In sehr hohen Konzentrationen (als Folge von Überdosierung oder ungenügender Ausscheidung über die Nieren) kann es zur lebensbedrohlichen Milchsäureüberladung (Laktazidose) kommen. Metformin alleine ruft keine Unterzuckerungen hervor.
- **Kontraindikationen:** Vorsicht bei Erkrankungen, die zu einem Sauerstoffmangel im Gewebe führen können (Dehydratation, dekompensierte Herzinsuffizienz, schwere Atemstörungen) und damit das Risiko einer Laktazidose erhöhen. Unterhalb einer Kreatinin-Clearance von 30 mg/min·1,73 m^2 ist Metformin kontraindiziert. Auch Schwangerschaft und Stillzeit sind Kontraindikationen für den Wirkstoff.

- **Dosierung:** Die Anfangsdosis beträgt 2- bis 3-mal täglich 500 mg. Nach 10 bis 15 Tagen langsam steigern, bis das Blutzuckerziel erreicht ist. Die maximale Tagesdosis beträgt 3 g/Tag, bei einer Kreatinin-Clearance von 45 bis 60 mg/min·1,73 m^2 2 g und zwischen 30 und 45 mg/min·1,73 m^2 nur 1 g.
- **Wechselwirkungen:** Zu Beginn einer blutdrucksenkenden Therapie sowie einer Behandlung mit Diuretika oder NSAR kann sich die Nierenfunktion verschlechtern. Daher sollte die Einnahme von Metformin unterbrochen werden, um das Risiko einer Laktazidose zu verringern.
- **Besonderheiten:** Die Nierenfunktion ist regelmäßig zu überwachen, mindestens 1-mal pro Jahr. Vor Untersuchungen mit jodhaltigen Kontrastmitteln muss Metformin für 48 Stunden abgesetzt werden und darf erst wieder nach Kontrolle der Nierenfunktion eingenommen werden. An Tagen, an denen die Gefahr einer Laktazidose erhöht ist, z. B. bei Dehydratation (u. a. Durchfall), akut verschlechterter Nierenfunktion oder sog. *sick days* soll die Einnahme unterbrochen werden.

13.2.2.2 Gliflozine (SGLT-2-Hemmer): Empagliflozin, Dapagliflozin

- **Eigenschaften:** Gliflozine werden auch als SGLT-2-Hemmer bezeichnet. Die Abkürzung bedeutet, dass sie die natriumabhängige Rückresorption von Glukose in der Niere hemmen (Sodium Dependent Glucose Transporter). Folglich wird vermehrt Glukose über die Nieren ausgeschieden, wodurch der Blutzuckerspiegel sinkt.
- **Nebenwirkungen:** Da mit der Glukose auch vermehrt Wasser ausgeschieden wird, sind Volumenmangelzustände möglich. Aufgrund der unphysiologischen Glukoseausscheidung im Urin treten vermehrt Harnwegsinfekte auf. Eine äußerst seltene, aber lebensbedrohliche Nebenwirkung ist die Fourier-Gangrän: eine nekrotisierende Infektion von äußeren Geschlechtsorganen, Damm und Perianalregion.
- **Kontraindikationen:** Bei einer Kreatinin-Clearance unter 45 ml/min·1,73m^2 sollte *Empagliflozin* abgesetzt werden, *Dapagliflozin* bei Werten unter 60 ml/min·1,73m^2. Nicht in Schwangerschaft oder Stillzeit anwenden.
- **Wechselwirkungen:** Diuretika erhöhen die Gefahr von Volumenmangelzuständen (Dehydratation).

13.2.3 Insulinotrope Antidiabetika

13.2.3.1 GLP-1-RA (Inkretinmimetika): Liraglutid, Exenatid, Semaglutid, Lixisenatid, Albiglutid und Dulaglutid

- **Eigenschaften:** Die Insulinausschüttung nach einer Mahlzeit wird zum Teil über 2 Hormone aus der Darmwand vermittelt: *glukoseabhängiges insulinotropes Peptid (GIP)* und *Glucagon-like Peptid 1 (GLP-1),* die auch als Inkretine bezeichnet werden. Medikamente, die die Wirkung des körpereigenen GLP-1 nachahmen, werden als Inkretinmimetika bzw. *GLP-1-Rezeptoragonisten* (GLP-1-RA) bezeichnet. Sie

verstärken die Freisetzung von Insulin nach einer Mahlzeit. Man unterscheidet lang- und kurzwirksame GLP-1-Rezeptoragonisten. Die langwirksamen (Albiglutid und Dulaglutid) werden 1-mal wöchentlich injiziert, die anderen 1- oder 2-mal täglich. Eine Ausnahme ist Exenatid, von dem es eine wöchentlich und eine 2-mal täglich zu injizierende Form gibt. Lixisenatid ist nur in fixer Kombination mit Insulin glargin im Handel (1-mal täglich). Semaglutid ist mittlerweile auch in einer oral anwendbaren Form zugelassen.

- **Nebenwirkungen:** Hypoglykämie (meistens leicht), insbesondere in Kombination mit Insulin, Metformin oder Sulfonylharnstoffen. Diarrhö, Übelkeit und Reaktionen an der Injektionsstelle wie Hautausschlag, Erythem oder Juckreiz.
- **Kontraindikationen:** Nicht in Schwangerschaft und Stillzeit anwenden.
- **Besonderheiten:** Injektionslösung muss subkutan gegeben werden (keinesfalls i. m. oder i. v.) und darf nicht mit anderen Injektionslösungen gemischt werden. Eine Ausnahme ist Lixisenatid in fester Kombination mit Insulin glargin.

13.2.3.2 Gliptine (DPP-4-Hemmer): Saxagliptin, Sitagliptin, Vildagliptin, Linagliptin

- **Eigenschaften:** Inkretine (→ 13.2.3.1) werden durch das Enzym DPP-4 (Dipeptidyl-Peptidase-4) rasch abgebaut. Hemmt man das Enzym durch Gliptine, verlängert sich die Wirkung der Inkretine und es wird mehr Insulin freigesetzt.
- **Nebenwirkungen:** Hypoglykämien bei gleichzeitiger Anwendung mit Sulfonylharnstoffen.
- **Kontraindikationen:** Schwere Leberinsuffizienz, nicht in Schwangerschaft und in Stillzeit anwenden.
- **Wechselwirkungen:** Die Toxizität von Digitalisglykosiden kann gesteigert werden. Wechselwirkungen sind denkbar mit u. a. Carbamazepin, Rifampicin, Phenytoin und Dexamethason, ferner mit Diltiazem, Ketoconazol und anderen Azol-Antimykotika.
- **Besonderheiten:** Dosis bei Niereninsuffizienz mit Kreatinin-Clearance unter 45 mg/min·1,73 m^2 anpassen, Saxagliptin wird bei schwerer Niereninsuffizienz nicht empfohlen. Linagliptin liegt nur in Kombination mit Empagliflozin vor.

13.2.3.3 Sulfonylharnstoffe: Glibenclamid, Gliclazid, Gliquidon und Glimepirid

- **Eigenschaften:** Sulfonylharnstoffe erhöhen die Freisetzung von Insulin aus den Betazellen.
- **Nebenwirkungen:** Aufgrund ihres Wirkmechanismus erhöhen Sulfonylharnstoffe das Risiko von Unterzuckerungen und können zur Gewichtszunahme führen.
- **Kontraindikationen:** Schwere Nieren- oder Leberinsuffizienz. Nicht in Schwangerschaft oder Stillzeit anwenden. Behandlung mit Miconazol (nur für Gliclazid).
- **Wechselwirkungen:**: Orale Antikoagulanzien vom Typ der Cumarine (Phenprocoumon und Warfarin) erhöhen die Gefahr von Hypoglykämien. Phenylbutazon verstärkt die Wirkung von Gliclazid und Glimepirid. Alkohol erhöht das Risiko

eines hypoglykämischen Komas. Sulfonylharnstoffe können die Wirkung der oralen Antikoagulanzien Phenprocoumon und Warfarin steigern.

- **Besonderheiten:** Die Patienten müssen unter Therapie mit Sulfonylharnstoffen auf eine regelmäßige Zufuhr von Kohlenhydraten achten, um Hypoglykämien vorzubeugen. Dies gilt umso mehr, je niedriger der angestrebte HbA_{1c}-Wert ist. Alkohol sollte gemieden werden.

DIABETES IN DER SCHWANGERSCHAFT

Alle in 13.2.2 und 13.2.3 beschriebenen Antidiabetika sollten nicht in Schwangerschaft oder Stillzeit angewendet werden oder sind für Schwangere ausdrücklich kontraindiziert. Diabetes wird während einer Schwangerschaft ausschließlich mit Insulin (→ 13.3) behandelt.

13.3 Behandlung des Diabetes mit Insulin

In diesem Abschnitt werden auch Handelsnamen genannt, um die Zuordnung zu erleichtern.

13.3.1 Insulinarten

Zur Diabetestherapie wird heute ausschließlich biotechnologisch hergestelltes Insulin verwendet. Es gibt 2 Hauptgruppen:

- **Humaninsulin:** Es ist chemisch identisch mit dem Insulin aus der menschlichen Bauchspeicheldrüse.
- **Insulinanaloga:** Hierbei handelt es sich um Humaninsulin, das an einzelnen Stellen der beiden Ketten verändert ist. Dadurch entstehen Insuline, die unterschiedlich schnell und unterschiedlich lang wirken.

Für die Praxis entscheidend ist die Einteilung der Insuline nach der Schnelligkeit des Wirkeintritts und der Dauer der Wirkung. Es werden unterschieden:

- **Kurzwirksames Insulin:** Humaninsulin ohne Zusätze; es wird auch als *Altinsulin* oder *Insulin human* bezeichnet. Seine Wirkung setzt 10 bis 30 Minuten nach einer subkutanen Injektion ein, erreicht nach 1 bis 3 Stunden ihr Maximum und hält 5 bis 8 Stunden an. Altinsulin wird etwa 15 bis höchstens 30 Minuten vor einer Mahlzeit gespritzt (Spritz-Ess-Abstand). Handelsnamen: Actrapid®, Berlinsulin® H Normal, Huminsulin® Normal, Insuman® Infusat/Insuman® Rapid.
- **Besonders rasch- und kurzwirksame Insuline:** Hierbei handelt es sich um die Insulinanaloga *Insulin aspart* (NovoRapid®, Fiasp®), *Insulin glulisin* (Apidra®) und *Insulin lispro* (HUMALOG®, Liprolog®, Insulin lispro Sanofi®, Lyumjev®). Diese Insuline erreichen ihre maximale Wirkung etwa doppelt so schnell wie Altinsulin. Sie werden in der Regel unmittelbar vor der Mahlzeit gespritzt (kein Spritz-Ess-Abstand).

Eigentum des Verlags medizin + medien

– **Verzögerungsinsuline:** Sie werden auch als *Depotinsuline* oder *Basalinsuline* bezeichnet. Ihre Wirkung setzt erst nach 1 bis 2 Stunden ein und hält gleichmäßig bis zu 24 Stunden an. 2 Formen werden unterschieden:
  - ▹ Insulin human, das an *Protaminsulfat* gebunden ist und daher langsamer aufgenommen wird (die Lösungen sind trüb). Da Protaminsulfat auch als „neutrales Protamin Hagedorn" bezeichnet wird, hat sich die Abkürzung *NPH-Insulin* eingebürgert. Daneben gibt es auch die Bezeichnung *Insulin-Isophan*. Handelsnamen: Berlinsulin® H Basal, Huminsulin® Basal, Insuman® Basal, Protaphane®.
  - ▹ Insulinanaloga, die so verändert sind, dass sie sehr langsam resorbiert werden. Hierzu gehören *Insulin detemir* (Levemir®), *Insulin glargin* (ABASAGLAR®, Lantus®, Toujeo®) und *Insulin degludec* (Tresiba®). Diese Lösungen sind klar. Insulin glargin liegt als Suliqua® in fixer Kombination mit dem GLP-1-RA Lixisenatid vor.
    Hinweis: In der Nationalen Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes von 2020 sind sich die Fachgesellschaften in der Bewertung der langwirksamen Insulinanaloga nicht einig. Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGEM) und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) vertreten den Standpunkt, dass die langwirksamen Insulinanaloga gegenüber NPH-Insulin keinen Vorteil hätten. Dagegen ziehen die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) die langwirksamen Insulinanaloga dem NPH-Insulin vor.
– **Mischinsuline (= Kombinationsinsuline = biphasische Insuline):** Hier werden ein kurz oder ein besonders rasch wirksames Insulin mit einem Verzögerungsinsulin kombiniert.
  - ▹ Insulin human + Insulin-Isophan (NPH), unterschiedliche Mischungsverhältnisse:
    30 %/70 % : Actraphane®, Berlinsulin® H30/70, Huminsulin® Profil III
    15 %/85 %: Insuman® Comb 15
    25 %/75 %: Insuman® Comb 25
    50 %/50 %: Insuman® Comb 50
  - ▹ Insulin aspart (30 %) + Insulin aspart an Protamin gebunden (70 %): NovoMix® 30
  - ▹ Insulin lispro + Insulin lispro an Protamin gebunden, in unterschiedlichen Mischungsverhältnissen:
    25 %/75 %: Humalog® Mix25, Liprolog® Mix25
    50 %/50 %: Humalog® Mix50, Liprolog® Mix50

HINWEIS ZU INSULINEN, DIE AN PROTAMIN GEBUNDEN SIND (NPH-INSULINE, INSULIN-ISOPHAN, BIPHASISCHE INSULINE)

Vor dem Injizieren sicherstellen, dass die Suspension gleichmäßig trüb ist. Dazu den Pen etwa 10-mal vorsichtig hin- und herschwenken (nicht schütteln, sonst entstehen Blasen) und injizieren, bevor sich die Lösung wieder entmischen kann. **Streng subkutan** injizieren, **niemals intravenös**!

13.3.2 Formen der Insulintherapie

Je nach Häufigkeit der Insulininjektionen und Blutzuckermessungen sowie nach dem Diabetestyp, bei dem sie angewendet werden, unterscheidet man mehrere Formen von Insulintherapie.

Die folgenden 3 werden sowohl bei Typ-1- als auch bei Typ-2-Diabetes angewendet:

- **Konventionelle Insulintherapie (CT):** Hier wird zweimal täglich zum Frühstück und Abendessen) eine festgelegte Menge eines *Mischinsulins* injiziert. Die Morgendosis ist höher als die Abenddosis (Verhältnis meist von 3:2 bis 2:1). Die Patienten müssen sich streng an die Zeitpunkte für die Injektionen und die Mahlzeiten halten.
- **Intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT):** Diese wird auch als Basis-Bolus-Therapie bezeichnet. Prinzip ist, dass 1- oder 2-mal am Tag ein *Verzögerungsinsulin* injiziert wird, das etwa die Hälfte der Tagesdosis abdeckt. Zusätzlich spritzt sich der Patient zu jeder Mahlzeit ein rasch wirksames Insulin. Die Patienten errechnen die Dosis des rasch wirksamen Insulins u. a. anhand des mehrfach täglich selbst gemessenen Blutzuckers, der körperlichen Aktivität und der Art der Mahlzeit. Diese Form der Insulintherapie kommt den physiologischen Abläufen wesentlich näher als die konventionelle Insulintherapie.
- **Insulinpumpentherapie:** Die Pumpe gibt gleichmäßig über den Tag Insulin ab. Zu den Mahlzeiten ruft der Patient eine zusätzliche Dosis ab, die sich u. a. am mehrfach täglich selbst gemessenen Blutzucker und an der Art der Mahlzeit orientiert. Bei Typ-2-Diabetes kommen Insulinpumpen nur sehr selten zum Einsatz.

Nur für Patienten mit Typ-2-Diabetes sind die folgenden 3 Formen geeignet:

- **Basalinsulin zur Nacht:** Diese Behandlung wird oft genutzt, wenn die Wirksamkeit der bisherige Therapie nicht mehr ausreicht. Die Patienten behalten die orale Therapie (in der Regel Metformin) bei und spritzen sich zur Nacht („Bedtime-Insulintherapie“) ein *Basalinsulin*, dessen Wirkung bis zum Morgen anhält.
- **Basalinsulin plus GLP-1-RA, mit oder ohne orale Antidiabetika:** Hierfür werden ein Basalinsulin und ein GLP-1-RA subkutan injiziert (der GLP-1-RA Lixisenatid liegt in fixer Kombination mit Insulin glargin vor). Therapiebeginn und Dauertherapie sind einfach, der Insulinbedarf meistens geringer (weniger oder keine Gewichtszunahme).
- **Supplementäre (unterstützende) Insulintherapie (SIT):** Die Patienten spritzen zu den Mahlzeiten ein rasch wirksames Insulin.

14 Psychopharmaka

Zahlreiche Funktionen des Gehirns werden durch Botenstoffe wie Serotonin, Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin und Gamma-Aminobuttersäure (GABA) gesteuert. Diese chemischen Verbindungen werden als *Neurotransmitter* (Überträgerstoffe im Nervensystem) bezeichnet.

Bei psychischen Störungen lässt sich häufig ein Ungleichgewicht bestimmter Neurotransmitter nachweisen. Allerdings ist nicht geklärt, ob dies Ursache oder nur ein Symptom der psychischen Störung ist. Psychopharmaka versuchen, das Gleichgewicht der Neurotransmitter wiederherzustellen.

Die Wirkweise von Medikamenten, die an Neurotransmittern angreifen, wird verständlich, wenn man die Vorgänge an einer *Synapse* (Verbindung) zwischen zwei Nervenzellen betrachtet (Abb. 14.1). In diesem Beispiel überträgt ein Transmitter den Impuls vom *Axon* einer Zelle auf einen *Dendriten* (Fortsatz) einer anderen Zelle.

Der Neurotransmitter liegt im Axon in Bläschen vor. Wird diese Zelle erregt, verschmelzen die Bläschen mit der Zellmembran und setzen den Neurotransmitter in den *synaptischen Spalt* frei. Dort gelangt er an einen Fortsatz einer anderen Nervenzelle. Diese wird dadurch ebenfalls erregt. Damit hat der Transmitter seine Aufgabe erfüllt.

Der Transmitter wird danach im Spalt teilweise abgebaut. Ein wesentlicher Teil gelangt aber zurück zum Axon und wird dort wiederaufgenommen. Dies wird auch

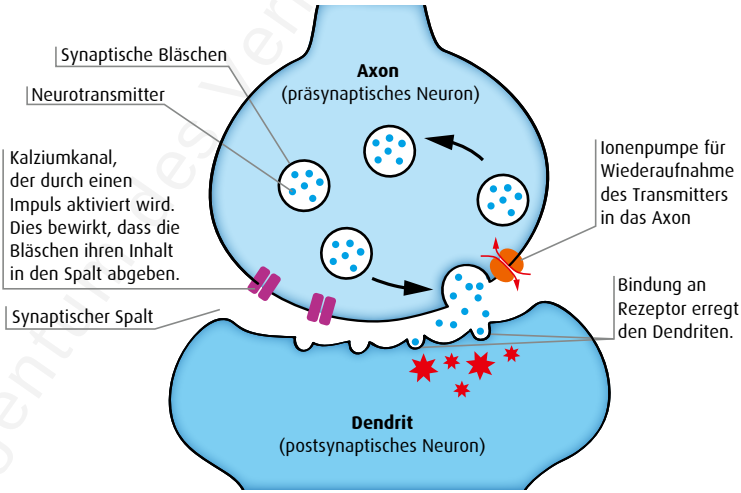


Abbildung 14.1: Funktion eines Neurotransmitters bei der Übertragung eines Impulses vom Axon einer Nervenzelle auf den Dendriten einer anderen Nervenzelle. Erklärung siehe Text.

als „Reuptake“ bezeichnet, eine Art Recycling, denn der Transmitter steht erneut für die Übertragung von Impulsen bereit.

Ein Medikament kann in die Vorgänge an der Synapse auf drei Arten angreifen:

- Am Rezeptor kann es die **Wirkung des Transmitters nachahmen**, d. h. es wirkt wie der Transmitter und verstärkt dessen Effekt (Agonist);
- es kann den **Rezeptor blockieren**, d. h. es unterdrückt die Wirkung des Transmitters (Antagonist), oder
- es **hemmt die Wiederaufnahme** des Transmitters in das Axon. Da die Konzentration des Transmitters im synaptischen Spalt steigt, wird seine Wirkung verstärkt. Diesem Prinzip folgen viele Antidepressiva, u. a. die Serotonin-Wiederaufnahmehemmer.

14.1 Antidepressiva

Zu jedem Zeitpunkt leiden etwa 5 % der Bundesbürger an einer Depression, das sind rund 4 Millionen Menschen. 10 % aller Deutschen erkranken ein- oder mehrmals in ihrem Leben daran.

Anhand von nur 2 Fragen lässt sich abschätzen, ob ein Patient möglicherweise an einer Depression leidet:

- *Fühlten Sie sich im letzten Monat häufig niedergeschlagen, traurig, bedrückt oder hoffnungslos?*
- *Hatten Sie im letzten Monat deutlich weniger Lust und Freude an Dingen, die Sie sonst gerne tun?*

Werden beide Fragen mit „Nein“ beantwortet, liegt wahrscheinlich keine Depression vor. Lautet die Antwort mindestens bei einer Frage „Ja“, besteht der Verdacht auf eine Depression, der abgeklärt werden sollte.

Es gibt aber auch Depressionen, die nicht an psychischen Symptomen erkennbar sind. Hier berichten die Patienten vorwiegend über körperliche Beschwerden wie allgemeine Müdigkeit, Oberbauchbeschwerden oder Herzschmerzen, ohne dass dafür organische Ursachen zu finden sind. Da sich die Depression hinter körperlichen Beschwerden versteckt, spricht man von einer *larvierten Depression*. Auch hinter Symptomen einer Demenz kann eine Depression stehen (sog. *Pseudodemenz*).

Die Wirkung der meisten Antidepressiva beruht u. a. darauf, dass sie die Wiederaufnahme der Neurotransmitter Noradrenalin und/oder Serotonin aus dem synaptischen Spalt (siehe oben) hemmen. Unterschieden werden:

- **trizyklische Antidepressiva,**
- **selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI),**
- **selektive Serotonin/Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI),**
- **Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (NRI).**

Der Spiegel dieser Neurotransmitter lässt sich ferner erhöhen, indem ihr Abbau durch das Enzym *Monoaminooxidase-A* (MAO-A) gehemmt wird. Diese Wirkstoffe heißen MAO-A-Hemmer.

Eine kleine Gruppe neuer Antidepressiva leitet sich von der körpereigenen Substanz *Melatonin* ab. Sie werden als *Melatoninderivate* bezeichnet und wirken an Serotoninrezeptoren teils als Antagonist, teils als Agonist.

Um zu entscheiden, welches Antidepressivum einem Patienten verordnet werden soll, ist eine gründliche Abklärung erforderlich, z. B.: Soll der Antrieb gesteigert werden, ist eine Beruhigung erwünscht, liegt eine Angststörung z. B. mit Panikattacken vor, besteht Selbstmordtendenz (*Suizidalität*)?

Für alle Antidepressiva gilt: Die antidepressive Wirkung zeichnet sich frühestens nach etwa 10 Tagen ab, die Nebenwirkungen stellen sich dagegen oft schon nach der ersten Einnahme ein und lassen mit der Zeit wieder nach. Darauf müssen die Patienten hingewiesen werden. Zu achten ist ferner auf mögliche Selbstmordtendenzen, die sich in der Anfangszeit der Behandlung vorübergehend verstärken können.

Antidepressiva sollten nicht ungeprüft zur Dauerbehandlung werden. Hat sich eine Besserung eingestellt, sollte nach etwa 6 Monaten geklärt werden, ob das Medikament noch nötig ist. Das kann z. B. in einem Auslassversuch geschehen. Dazu wird das Medikament langsam ausgeschlichen (←) und durch wiederholtes Nachfragen beobachtet, wie es dem Patienten dabei geht.

14.1.1 Trizyklische Antidepressiva

Sie sind die ältesten antidepressiven Wirkstoffe. Vertreter sind *Amitriptylin, Amitriptylinoxid, Clomipramin, Doxepin, Imipramin, Opipramol, Nortriptylin* und *Trimipramin*. Ähnlich wirkt das tetrazyklische Antidepressivum *Maprotilin*.

- **Eigenschaften:** Sie hemmen die Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin. Ein Teil ihrer Nebenwirkungen beruht darauf, dass sie auch Alpha-1-Rezeptoren blockieren und einen starken anticholinergen Effekt haben. Manche trizyklischen Antidepressiva wirken beruhigend, andere antriebssteigernd. Sie kommen bei schweren Depressionen und (in niedrigerer Dosierung) als Koanalgetika (→ 10.6, Seite 86) in der Schmerztherapie zum Einsatz.
- **Nebenwirkungen/Kontraindikationen:** Mundtrockenheit, trockene Nase, Störungen des Nahsehens, Verstopfung und Beschwerden beim Wasserlassen treten vor allem zu Beginn sehr häufig auf. Dazu kommen Nebenwirkungen auf das Herz-Kreislauf-System mit Blutdruckabfall (vor allem beim Aufstehen aus dem Sitzen/Liegen, Sturzgefahr!), schnellem Puls und z. T. lebensgefährlichen Herzrhythmusstörungen (vor allem bei Überdosierung). Bei bekannten Herzerkrankungen (insbesondere mit QT-Verlängerung) ist Vorsicht geboten. Engwinkelglaukom und Harnentleerungsstörungen (Prostatahyperplasie) sind Kontraindikationen.

  Zentralnervöse Nebenwirkungen können in Erregungszuständen, Schlaflosigkeit, Tremor, Krampfanfällen, Myoklonien und Appetitsteigerung (Gewichtszunahme) bestehen.

  In der Schwangerschaft (vor allem erstes und drittes Drittel) sowie in der Stillzeit nicht anwenden.
- **Wechselwirkungen:** Die Wirkung von Alkohol, Sympathomimetika und Anticholinergika wird verstärkt. Betablocker und andere Substanzen können den Abbau von trizyklischen Antidepressiva verlangsamen und so die Plasmakonzentration erhöhen.

14.1.2 Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)

Die SSRIs *Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin* und *Sertralin* werden häufig eingesetzt, weil sie weniger Nebenwirkungen und Risiken aufweisen als die trizyklischen Antidepressiva.

- **Nebenwirkungen/Kontraindikationen:** SSRIs wirken kaum sedierend. Gewichtszunahme ist selten und wenig ausgeprägt. Die anticholinergen Nebenwirkungen (z. B. Mundtrockenheit) sind gering. Gelegentlich treten Schlafstörungen, Übelkeit sowie innere und motorische Unruhe (nicht sitzen bleiben können, ruhelose Beine) auf.

  Die gleichzeitige Gabe von MAO-A-Hemmern ist für alle SSRIs kontraindiziert. Citalopram und Escitalopram dürfen nicht bei Long-QT-Syndrom sowie zusammen mit anderen Medikamenten genommen werden, die die QT-Zeit verlängern. Fluoxetin darf nicht mit Metoprolol kombiniert werden, Paroxetin nicht mit Thioridazin.

  In Schwangerschaft und Stillzeit sollen SSIRs nicht eingenommen werden.
- **Wechselwirkungen:** Alle SSRIs hemmen die Thrombozytenfunktion und können die Blutungsneigung durch andere Thrombozytenhemmer verstärken.

  Vor allem Fluoxetin, Paroxetin und Sertralin können Wechselwirkungen mit Medikamenten haben, die über das CYP-Enzymsystem verstoffwechselt werden. Dies hat einige Kontraindikationen zur Folge (siehe oben). Unter Fluvoxamin muss die Dosis zahlreicher Medikamente angepasst werden (siehe Beipackzettel/Fachinformation).

14.1.3 Selektive Serotonin/Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI)

Diese Gruppe besteht aus *Venlavaxin* und *Duloxetin*. Duloxetin wird außerdem zur Schmerztherapie bei diabetischer Polyneuropathie sowie bei mittelschwerer bis schwerer Stress-Harninkontinenz (→ 20.1, Seite 159) verwendet. Wie die SSRIs dürfen sie nicht mit MAO-A-Hemmern kombiniert werden.

14.1.4 Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (NRI)

Reboxetin wirkt aufgrund der Verstärkung von Noradrenalin antriebssteigernd und wird bei gehemmt-depressiven Patienten angewendet. Schlaflosigkeit, Unruhe, Schwitzen, schneller Puls, Störungen beim Wasserlassen sind mögliche Nebenwirkungen. Nicht mit MAO-A-Hemmern kombinieren. Mögliche Wechselwirkungen mit Medikamenten, die über die gleichen CYP-Enzyme verstoffwechselt werden.

14.1.5 Weitere Antidepressiva

Der Monoaminooxidase-A-Hemmer (MAO-A-Hemmer) *Moclobemid* blockiert im Gehirn den Abbau von Serotonin, Noradrenalin, Dopamin und Tyramin *reversibel*. Er wird bei gehemmt-depressiven Patienten sowie nach Versagen anderer Antidepressiva eingesetzt. Er darf keinesfalls zusammen mit anderen Medikamenten, die auf Serotonin wirken, genommen werden. Beim Wechsel von Moclobemid auf

andere Antidepressiva muss ein ausreichender Abstand eingehalten werden. Das gilt auch für den irreversiblen MAO-A-Hemmer *Tranylcypromin*.

Der Melatoninabkömmling *Agomelatin* wirkt am Serotoninrezeptor sowie auf die Freisetzung von Noradrenalin und Dopamin. Außerdem setzt er am Melatoninrezeptor an und verbessert den Schlaf. Agomelatin wird daher beim Zubettgehen eingenommen. Kopfschmerzen, Migräne, Schläfrigkeit, vermehrtes Schwitzen und Erhöhung von Leberenzymen sind möglich. Nicht bei Lebererkrankungen sowie in Kombination mit Ciprofloxacin einnehmen, Vorsicht bei der Einnahme von Propranolol.

Bupropion: Dieses Antidepressivum weist ein von der Dosis abhängiges Risiko für Krampfanfälle auf. Es führt häufig zu Schlafstörungen. Unter dem Handelsnamen „Zyban" ist es auch zur Unterstützung der Raucherentwöhnung zugelassen.

Mianserin und *Mirtazapin* wirken beruhigend, *Trazodon* stark beruhigend.

Milnacipran hemmt die Wiederaufnahme von Noradrenalin und (schwächer) Serotonin. Es wirkt nicht auf α_1-Adrenorezeptoren und Histamin-H_1-Rezeptoren. Ferner gibt es Hinweise, dass es u. a. keine Effekte an cholinergen Rezeptoren hat.

Tianeptin ist eine trizyklisches Antidepressivum, das aber keine Auswirkungen auf Schlaf/Wachheit und das cholinerge System hat.

Johanniskraut (auch als *Hypericum* bezeichnet) ist bei leichten und mittelschweren Depressionen zugelassen. Es kann zu Lichtunverträglichkeit (Photosensibilisierung) führen. Johanniskraut beschleunigt den Abbau einiger Medikamente und verringert deren Wirkung gefährlich. Darunter sind Immunsuppressiva wie Ciclosporin sowie HIV-Medikamente, Vitamin-K-Antagonisten und hormonelle Verhütungsmittel.

14.1.6 Lithium

Lithium wirkt als *Stimmungsstabilisator.* Es wird zur Prophylaxe manisch-depressiver Psychosen und zur Behandlung der manischen Phase verwendet.

Die Dosis muss immer individuell festgelegt werden, weil Lithium unterschiedlich schnell ausgeschieden wird. Der Lithiumspiegel im Plasma ist regelmäßig zu kontrollieren. Schon leichte Überdosierungen wirken toxisch (Erbrechen, Durchfall, Schwindel, Benommenheit, Mattigkeit, Tremor). Die Tabletten morgens und abends immer zur gleichen Zeit mit einem Abstand von nahezu 12 Stunden einnehmen.

Bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz und schweren Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie in der Schwangerschaft (Gefahr von Missbildungen) ist Lithium kontraindiziert.

Diuretika und NSAR (aber nicht ASS) verringern die Lithiumausscheidung.

14.2 Neuroleptika

Hinter dem Begriff *Schizophrenie* steht eine Reihe von Erkrankungen, die mit Persönlichkeitsstörungen, Veränderungen des Denkens, Fühlens und der Beziehung zur Umgebung einhergehen. Meistens beginnt die Erkrankung zwischen der Pubertät und dem 30. Lebensjahr. Bei Frauen tritt die Erkrankung außerdem in der Mitte des 5. Lebensjahrzehnts gehäuft auf.

Die Symptome bei Schizophrenie werden in zwei Gruppen eingeteilt:

- *Grundsymptome:* Störungen des Denkens (u. a. Gedankenabbrüche), der Sprache (z. B. Rededrang, ungewöhnliche Ausdrucksweisen, Wiederholungen), der Stimmung (u. a. gleichgültig, überempfindlich, reizbar) und des Ich-Erlebens (z. B. Persönlichkeitsspaltung). Diese Zeichen werden auch als *Minussymptome* bezeichnet.
- *Zusätzliche Symptome:* Halluzinationen (u. a. optisch, akustisch), Wahnvorstellungen (z. B. Vergiftungswahn), Störungen der Motorik (u. a. Bewegungslosigkeit, aber auch Unruhe und immer wieder gleich ablaufende Bewegungen). Diese Zeichen werden auch als *akzessorische* oder *Plussymptome* bezeichnet.

Das erste Neuroleptikum (Chlorpromazin, heute nicht mehr im Handel) wurde Anfang der 1950er-Jahre eingeführt. Es leitete eine Revolution der Behandlung von psychotischen Störungen ein. Für Patienten, die bis dahin in geschlossenen Abteilungen untergebracht werden mussten, gab es erstmals wirksame Medikamente, sodass die Dauer von Klinikaufenthalten wesentlich verkürzt werden konnte.

Neuroleptika werden eingeteilt in:

- **typische** (klassische): *Benperidol, Chlorprothixin, Flupentixol, Fluphenazin, Haloperidol, Levomepromazin, Melperon, Perazin, Perphenazin, Pipamperon, Promethazin, Prothipendyl, Thioridazin* und *Zuclopenthixol* sowie
- **atypische** (neuere): *Amisulprid, Aripiprazol, Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, Paliperidon, Risperidon, Sertindol, Sulpirid* und *Ziprasidon. Asenapin* ist ebenfalls atypisches Neuroleptikum, wird aber zur Behandlung manischer Episoden bei der bipolaren Störung eingesetzt.

Während ältere Neuroleptika hauptsächlich die Plussymptome dämpfen, bessern manche atypischen Neuroleptika auch die Minussymptome.

Außerdem werden Neuroleptika nach ihrer Wirkstärke (neuroleptische Potenz) eingeteilt. Die stärksten (Fluphenazin, Haloperidol und Benperidol) sind etwa um den Faktor 200 bis 250 stärker wirksam als die schwächsten (Sulpirid, Perazin, Levomepromazin). Als Faustregel gilt: Je höher die Wirkstärke, desto geringer ist die sedierende (beruhigende) Wirkung eines Neuroleptikums. Schwächere Neuroleptika werden daher bei geriatrischen Patienten auch zur Behandlung von Schlafstörungen, Verwirrtheitszuständen und psychomotorischer Unruhe angewendet.

► **Dosierung/Anwendung:** Die Dosis muss für jeden Patienten gemäß der erreichten Wirkung ermittelt werden. Da eine zuverlässige Einnahme oft nicht gewährleistet ist (Patienten verringern die Dosis oder setzen Mittel ab), kommen manchmal Depotneuroleptika in Betracht, die im Abstand von 1 bis 4 Wochen i. m. injiziert werden.

► **Nebenwirkungen/Kontraindikationen:** Neuroleptika haben ernste Nebenwirkungen. Dazu zählen *extrapyramidalmotorische Wirkungen: Frühdyskinesien* (zu Beginn bei bis zu 30 % der Patienten auftretende krampfartige Bewegungen im Bereich von Zunge, Schlund, Gesicht oder Armen), *Parkinsonsymptome* (u. a. Störungen der willkürlichen Bewegungen, kleinschrittiger Gang, Tremor), *Akathisie* (ständiger Bewegungsdrang, Patient kann nicht sitzen bleiben), *Spätdyskinesien* (nach frühestens 3-monatiger Behandlung bei 15 bis 20 % auftretende unwillkürliche Bewegungen von Zunge, Mund und Gesicht sowie von Armen und Beinen, die sich meistens nicht zurückbilden) sowie das *maligne neuroleptische Syndrom* (sehr selten, aber manchmal tödlich): massive motorische Störungen, hohes Fieber, Bewusstseinsstörung.

Atypische Neuroleptika haben seltener extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen, führen aber oft zu erheblicher Gewichtszunahme.

Daneben haben Neuroleptika (insbesondere die schwächeren) auch unerwünschte vegetative Wirkungen wie Mundtrockenheit, Verstopfung, Akkommodationsstörungen (Probleme beim Nahsehen) und Blasenentleerungsstörungen. Nach längerer Anwendung ist bei allen Neuroleptika ein Anstieg von Prolaktin möglich, der zu Brustschwellung, Milchfluss und Ausbleiben der Regelblutung führen kann.

Strenge Indikationsstellung in der Schwangerschaft, nicht in der Stillzeit anwenden.

► **Wechselwirkungen:** U. a.: Anticholinerge Wirkungen anderer Arzneimittel werden verstärkt. Vorsicht mit Medikamenten, die die QT-Zeit verlängern.

14.3 Tranquilizer (= Tranquillanzien, Anxiolytika)

Diese Gruppe von Medikamenten wirkt beruhigend (lat. tranquillus = ruhig) und angstlösend (anxiolytisch). Sie werden daher auch als Anxiolytika bezeichnet. Darüber hinaus werden einige dieser Substanzen zur Muskelrelaxation (Muskelentspannung) und bei epileptischen Anfällen genutzt. Einige Wirkstoffe sind ferner zur vorübergehenden (!) Behandlung von Ein- und Durchschlafstörungen zugelassen (→ 14.4.1).

Die größte Gruppe unter den Tranquilizern sind die *Benzodiazepine*. Die meisten leiten sich von *Diazepam* („Valium") ab. Sie haben ein sehr ähnliches Wirkprofil, unterscheiden sich aber in der Wirkstärke und besonders deutlich in der Verweildauer im Körper. Die Eliminationshalbwertszeiten reichen von etwa 2 Stunden bis 50 Stunden und mehr. Wichtig: Im höheren Alter werden manche Benzodiazepine erheblich langsamer ausgeschieden (→ 14.5).

Zu den Benzodiazepinen gehören außer Diazepam: *Alprazolam, Bromazepam, Brotizolam, Chlordiazepoxid, Clobazam, Clonazepam, Dikaliumclorazepat, Flunitrazepam, Flurazepam, Lorazepam, Lormetazepam, Midazolam, Nitrazepam, Oxazepam, Prazepam, Temazepam* und *Triazolam*.

Weiter Tranquilizer sind: *Buspiron, Clomethiazol* und *Hydroxyzin*. Hydroxyzin wird wegen seiner Antihistaminwirkung gegen Juckreiz bei Urtikaria und Ekzemen angewendet, Clomethiazol nur stationär im Prädelir, Delirium tremens und bei akuten Entzugssymptomen.

► **Eigenschaften:** Benzodiazepine greifen spezifisch am *GABA-System* ein und verstärken die Aktivität der zugehörigen Neuronen. Da die auf GABA reagierenden Neuronen vorwiegend hemmende Funktionen haben, wirken Benzodiazepine u. a. beruhigend auf das vegetative Nervensystem. An den GABA-Neuronen wurden Bindungsstellen nachgewiesen, die für Benzodiazepine spezifisch sind (sog. Benzodiazepinrezeptor).

► **Nebenwirkungen/Kontraindikationen:** Besonders zu Beginn sind Müdigkeit, Benommenheit, Schwindel, motorische Ungeschicklichkeit und Einschränkungen der geistigen Leistungsfähigkeit häufig. Bei älteren Patienten können aber auch paradoxe Erregungszustände auftreten. Außerdem erhöhen die durch Benzodiazepine verursachten Koordinationsstörungen und die Muskelentspannung das Risiko von Stürzen mit der Gefahr eines Schenkelhalsbruchs. Vorsicht ist bei chronischer Atminsuffizienz geboten, weil Benzodiazepine eine Atemdepression hervorrufen können.

Zu den Kontraindikationen gehören Myasthenia gravis, schwere Atemstörungen, Schlafapnoe-Syndrom und schwere Leberfunktionsstörungen sowie Schwangerschaft (Anwendung nur in besonderen Fällen) und Stillzeit.

- **Wechselwirkungen:** U. a. Alkohol, Schmerzmittel, Neuroleptika, Antidepressiva, Blutdrucksenker und Betablocker können die zentral dämpfenden Wirkungen von Tranquilizern verstärken. Cimetidin, Protonenpumpenhemmer, hormonelle Verhütungsmittel (Pille) und Makrolidantibiotika wie Erythromycin können die Wirkung von Benzodiazepinen verstärken.
- **Besonderheiten:** Benzodiazepine führen bei mehrwöchiger Anwendung zur Toleranz, d. h. die Wirkung lässt nach. Außerdem kommt es zu körperlicher und psychischer Abhängigkeit. Es gilt daher die allgemeine Empfehlung, **Benzodiazepine nicht länger als 4 Wochen** anzuwenden. Auch schon nach 1 Woche Anwendungsdauer kann ein abruptes Absetzen Entzugssymptome hervorrufen – daher Dosis schrittweise reduzieren. Im Alter werden manche Benzodiazepine deutlich langsamer ausgeschieden.

  Die Fähigkeit zur Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen kann vor allem in den ersten Tagen der Behandlung eingeschränkt sein, insbesondere wenn gleichzeitig Alkohol getrunken wird.

  Bei Überdosierung kann die Atemdepression durch den Benzodiazepinantagonisten *Flumenazil* rasch aufgehoben werden.

14.4 Schlafmittel (Hypnotika)

Schlafstörungen werden heute vorwiegend mit bestimmten Benzodiazepinen und benzodiazepinähnlichen Wirkstoffen. Chloralhydrat und Barbiturate werden kaum noch bzw. nicht mehr verwendet. Für die Behandlung ist u. a. zu unterscheiden, ob eine Ein- oder Durchschlafstörung vorliegt.

14.4.1 Benzodiazepine

Folgende Benzodiazepine (→ 14.3) sind bei Schlafstörungen im Einsatz: **kurzwirksam:** *Brotizolam, Midazolam, Triazolam;* **mittellangwirksam:** *Lormetazepam, Oxazepam, Temazepam;* **langwirksam:** *Flunitrazepam, Flurazepam, Nitrazepam.*

Grundsätzlich eignen sich kurzwirksame Wirkstoffe besser bei Einschlafstörungen, mittellangwirksame bei Durchschlafstörungen. Langwirksame Substanzen haben den Nachteil, dass sie auch noch am folgenden Tag wirken (Hang over).

- **Besonderheiten:** Gegen Schlafstörungen sollten Benzodiazepine im Allgemeinen nur **wenige Tage bis maximal 2 Wochen** angewendet werden und danach langsam schrittweise abgesetzt werden.

14.4.2 Z-Substanzen

Zaleplon, Zolpidem und *Zopiclon* sind zwar keine Benzodiazepine, wirken aber ähnlich. Sie weisen jedoch u. a. eine schwächere muskelentspannende Wirkung auf. Trotzdem erhöhen auch die Z-Substanzen das Risiko für Gangunsicherheit und Stürze bei älteren Menschen und dürfen wegen der Abhängigkeitsgefahr bis auf

wenige Ausnahmen **nur 2 bis 4 Wochen (einschließlich der Absetzphase!)** angewendet werden. Die Behandlung sollte langsam ausschleichend beendet werden.

Zaleplon wirkt am kürzesten und ist vor allem bei Einschlafschwierigkeiten angezeigt.

Nebenwirkungen und Kontraindikationen stimmen weitgehend mit denen von Benzodiazepinen überein.

14.4.3 Melatonin

Melatonin dient bei Patienten ab 55 Jahren zur kurzfristigen (die Fachinformationen enthalten keine konkrete Angabe zur Anwendungsdauer) Behandlung von Schlaflosigkeit, die von schlechter Schlafqualität gekennzeichnet ist. Eine Anwendung bei Autoimmunkrankheiten sowie in der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

14.4.3 Schlafmittel aus der Selbstmedikation

Einige Antihistaminika, Tryptophan sowie die pflanzlichen Schlafmittel sind ohne Rezept erhältlich.

Antihistaminika: *Diphenhydramin* und *Doxylamin* gehören zu den älteren Antihistaminika, die als unerwünschte Nebenwirkung stark müde machen. Diese Nebenwirkung wird bei Schlafstörungen als erwünschte Wirkung genutzt. Da die Substanzen langsam ausgeschieden werden, kann es zu Tagesmüdigkeit mit Konzentrationsstörungen, Benommenheit und verlängerter Reaktionszeit (Teilnahme am Straßenverkehr eingeschränkt) kommen. Nach längerer täglicher Anwendung oder abruptem Absetzen ist eine Verstärkung der Schlafstörung möglich. Vorsicht ist bei gleichzeitigem Alkoholgenuss geboten sowie bei Gabe von anderen anticholinerg wirkenden Stoffen. Schwangerschaft und Stillzeit sind Kontraindikationen.

L-Tryptophan: Diese Aminosäure ist eine Vorstufe des Neurotransmitters Serotonin und fördert die Schlafbereitschaft bzw. das Einschlafen bei Schlafstörungen. Mögliche Nebenwirkungen sind Schwindel, Kopfschmerzen, Lichtempfindlichkeit und Sedierung am Tag. Tryptophan schwächt die Wirkung von Levodopa ab. Bei Einnahme mit Serotonin-Wiederaufnahmehemmern und MAO-Hemmern besteht die Gefahr eines Serotoninsyndroms. Vorsicht in Schwangerschaft und Stillzeit.

Pflanzliche Schlafmittel: Vor allem Auszüge aus *Baldrian, Hopfen* oder *Melisse* sowie *Johanniskraut* (→ 14.1.5, Seite 135) werden zur Behandlung leichter Schlafstörungen verwendet. Bei Tinkturen muss der Alkoholgehalt (zum Teil weit über 50 Volumenprozent!) berücksichtigt werden.

14.5 Psychopharmaka bei älteren Patienten

Ältere Menschen reagieren auf viele Psychopharmaka empfindlicher als jüngere. Ferner sind Verwirrung, Erregung und paradoxe (z. B. Erregung statt Beruhigung) Wirkungen möglich. Nebenwirkungen, die die motorische Geschicklichkeit mindern oder die Kreislaufregulation beeinträchtigen, erhöhen das Risiko von Stürzen und damit von Schenkelhalsfrakturen. Trizyklische Antidepressiva und Neuroleptika können bei Herzerkrankungen das Risiko für gefährliche Herzrhythmusstörungen erhöhen.

15 Mittel bei Demenz (Antidementiva)

In diesem Abschnitt wird die medikamentöse Behandlung bei Alzheimerdemenz beschrieben. Mehr als die Hälfte aller Demenzerkrankungen sind durch Morbus Alzheimer verursacht. Bevor diese Diagnose gestellt wird, müssen andere Formen einer Demenz, die zum Teil ursächlich behandelt werden können, ausgeschlossen sein. Hierzu zählen die vaskuläre Demenz (eingeschränkte Hirndurchblutung), Demenzen nach Infektionen (z. B. HIV), Traumen oder durch Tumoren sowie durch Alkohol. Eine weitere Gruppe von Demenzen tritt bei anderen neurodegenerativen Krankheiten auf, z. B. bei Chorea Huntington oder auch bei Morbus Parkinson.

Charakteristisch für die Demenz vom Alzheimertyp (DAT) ist der Untergang von Nervenzellen, für deren Funktion der Neurotransmitter *Acetylcholin* maßgeblich ist. Diese Neuronen werden daher als *cholinerg* bezeichnet. Sie sind vor allem an Lern- und Gedächtnisfunktionen beteiligt. Symptome treten erst auf, wenn bereits etwa 70 % dieser Nervenzellen zugrunde gegangen sind. Ein wesentlicher Teil der Medikamente, die bei DAT verwendet werden, hat das Ziel, die cholinergen Funktionen zu unterstützen.

Folgende Wirkstoffgruppen werden bei Demenz eingesetzt:

- **Acetylcholinesterasehemnmer:** Dieses Enzym baut Acetylcholin ab. Wird es gehemmt, steigt die Konzentration des Neurotransmitters.
- **NMDA-Antagonisten**: Sie greifen am Glutamatsystem ein und dämpfen eine Überaktivität dieses Systems, die zum einen für Nervenzellschäden verantwortlich gemacht wird, zum anderen die Funktion anderer Neuronen stören soll.
- **Nootropika:** Sie sollen die Hirnfunktion verbessern, ohne stimulierend zu wirken.

Mit einigen der heute zur Verfügung stehenden Medikamenten kann man den Verlauf einer Alzheimerdemenz in vielen Fällen deutlich (in der Größenordnung von 6 Monaten) hinauszögern, aber keinen Stillstand oder gar eine Rückbildung erreichen.

15.1 Acetylcholinesterasehemmer

Drei Wirkstoffe sind zur Behandlung der leichten und mittelschweren DAT zugelassen: *Donepezil, Galantamin* und *Rivastigmin*.

► **Dosierung/Anwendung:** Begonnen wird mit einer verminderten Dosis. Nach einem Zeitraum von 4 bis 12 Wochen muss eine Erfolgskontrolle erfolgen. Nur bei erkennbarer und dokumentierter Wirksamkeit darf die Behandlung fortgesetzt werden. Auch danach muss die Wirksamkeit regelmäßig überprüft werden.

Die Einnahme zusammen mit Nahrung verlangsamt die Resorption und schwächt die Nebenwirkungen ab. Donepezil wird einmal täglich abends zum Schlafengehen genommen, Galantamin als Hartkapseln einmal morgens zum Frühstück. Als Lösung wird Galantamin früh und abends eingenommen. Rivastigmin: zweimal täglich, zusammen mit dem Frühstück/Abendessen. Rivastigmin ist auch als transdermales

therapeutisches System (TTS, → 4.3, Seite 44) erhältlich, das alle 24 Stunden zu wechseln ist (nicht auf Oberschenkel oder Bauch kleben, weil Rivastigmin dort schlecht aufgenommen wird). Filmtabletten und Hartkapseln nicht teilen oder zerkleinern.

- **Nebenwirkungen/Kontraindikationen:** In der ersten Woche kommt es sehr häufig zu Übelkeit und Erbrechen, die sich ggf. durch ein Antiemetikum und reichliche Flüssigkeitszufuhr lindern lassen. Ferner treten u. a. auf: Bradykardie (langsamer Puls), Müdigkeit, Stürze, verminderter Appetit mit Gewichtsabnahme, Oberbauchbeschwerden, Durchfall.

  Vorsicht bei bekannter Neigung zu Magen-Darm-Geschwüren, Herzerkrankungen, Morbus Parkinson und schwerem Asthma bronchiale.

  In der Schwangerschaft nur anwenden, wenn absolut nötig. Nicht in der Stillzeit.
- **Wechselwirkungen:** Die Wirkung von Anticholinergika (z. B. zur Asthmatherapie) kann abgeschwächt, die Wirkung von Mitteln, die die Herzfrequenz verringern, verstärkt werden. Daher Vorsicht bei gemeinsamer Gabe mit Betablockern, Digitalis, Kalziumantagonisten und Amiodaron.
- **Besonderheit:** Es muss eine Bezugsperson verfügbar sein, die für die korrekte Anwendung sorgt. Vor Operationen u. U. absetzen, weil die Wirkung bestimmter Muskelrelaxanzien verstärkt wird.

15.2 NMDA-Antagonisten

In dieser Gruppe gibt es nur eine Substanz: *Memantin*. Es ist nur zur Behandlung der mittelschweren bis schweren DAT zugelassen.

- **Dosierung/Anwendung:** Memantin muss einmal täglich möglichst immer zur selben Uhrzeit eingenommen werden. Die Anwendung ist unabhängig von einer Mahlzeit. Wichtig ist, die Dosis über 3 Wochen langsam bis zur Erhaltungsdosis (ab der 4. Woche) zu steigern.
- **Nebenwirkungen/Kontraindikationen:** Schwindel, Kopfschmerzen, Übelkeit, Unruhe und Übererregbarkeit. Nicht bei Epilepsie, starker Verwirrtheit oder schwerer Niereninsuffizienz anwenden. In der Schwangerschaft nur bei eindeutiger Indikation. Nicht in der Stillzeit anwenden.
- **Wechselwirkungen:** Nicht zusammen mit ähnlich wirkenden Substanzen wie Amantadin, Ketamin oder Dextromethorphan einnehmen. Wechselwirkungen sind möglich u. a. mit Neuroleptika, Levodopa, Cimetidin, Ranitidin, Chinidin, Hydrochlorothiazid und dem Vitamin-K-Antagonisten Warfarin (Erhöhung des INR-Werts, d. h. verstärkte Gerinnungshemmung).
- **Besonderheit:** Es muss eine Bezugsperson verfügbar sein, die für die korrekte Anwendung sorgt.

15.3 Nootropika

Diese Gruppe besteht aus den drei sehr unterschiedliche Verbindungen *Nicergolin, Piracetam* und *Pyritinol* sowie Extrakten aus *Ginkgo biloba*. Sie werden zur Steigerung der Hirnleistung (nicht nur bei Alzheimerdemenz) angewendet. Der Nutzen dieser Präparate wird kritisch beurteilt.

16 Mittel bei Epilepsie im Alter

Man unterscheidet bei den Epilepsien 2 Hauptformen: *fokal* sowie *generalisiert* beginnende Anfälle. Generalisiert beginnende Anfälle manifestieren sich nur selten zum ersten Mal im späteren Erwachsenenalter. Tritt eine Epilepsie im Alter erstmals auf, handelt es sich fast immer um fokale Anfälle, die Folge einer Schädigung von Hirnstrukturen sind. Etwa ein Drittel aller Epilepsieerkrankungen beginnt erst nach dem 60. Lebensjahr.

16.1 Ursachen, Diagnostik

Die wichtigste Ursache von Epilepsien im Alter sind Hirninfarkte (ischämische Schlaganfälle). Nach einem Hirninfarkt unterscheidet man frühe und späte Anfälle. Frühe Anfälle treten in den ersten Stunden bis zu zwei Wochen bei 2 bis 8 % nach einem Schlaganfall auf. Die nach 2 Wochen oder später erstmals auftretenden Spätanfälle sind u. a. Folge von Vernarbung, aber auch von neu gebildeten Nervenverbindungen. Betroffen von Spätanfällen sind bis zu 6 % nach einem ischämischen Schlaganfall.

Wichtig: Ein epileptischer Anfall im Alter kann auf eine Erkrankung von Hirngefäßen hinweisen und Vorbote für einen Schlaganfall in den folgenden Jahren sein.

Weitere häufige Ursache für fokale beginnende Krampfanfälle im Alter ist die Alzheimer-Demenz. ZNS-Tumoren oder Verletzungen sind im Alter dagegen seltener Auslöser für ein Anfallsleiden.

Im Alter erstmals auftretende epileptische Anfälle werden oft verkannt, u.a. weil sie seltener in einen generalisierten Anfall übergehen, der leicht diagnostizierbar ist. Außerdem kann die nach einem Anfall übliche Verwirrtheit bei älteren Menschen Stunden und Tage dauern und daher z.B. als Demenz verkannt werden. Im Zweifel sollte eine neurologische Abklärung erfolgen.

16.2 Therapie

Die medikamentöse Therapie bei epileptischen Anfällen kann die Anfallsursache nicht beseitigen, sondern hat das Ziel, die Schwelle für das Auftreten einer Attacke zu erhöhen. Dafür stehen mehr als 20 Wirkstoffe zur Verfügung.

Die antiepileptische Therapie im Alter ist eine Herausforderung, denn es kommt häufig zu Nebenwirkungen. Ursache dafür ist, dass einige Wirkstoffe im Alter langsamer ausgeschieden werden und oft auch anders wirken. Gefürchtet sind vor allem das erhöhte Sturzrisiko und eine Beeinträchtigung der kognitiven Fähigkeiten.

► **Wechselwirkungen:** Da ältere Menschen meistens mehrere Erkrankungen haben und dafür Medikamente bekommen, muss man ferner das Risiko von Wechselwirkungen berücksichtigen. Sogenannte Enzyminduktoren (→ 6.1.4 Wechselwirkungen bei der Metabolisierung, Seite 67) wie *Carbamazepin*, *Phenytoin*, *Phenobarbital* oder *Primidon* werden daher im Alter generell nicht zur Behandlung bei Epilepsie empfohlen.

Für die antiepileptische Behandlung im Alter bevorzugt man 3 Wirkstoffe: *Gabapentin*, *Lamotrigin* und *Levetiracetam*. Generell gilt: Bei älteren Patienten beginnt man die Behandlung etwa mit der Hälfte der für jüngere Erwachsene geltenden Dosierung. Danach wird die Dosis langsam gesteigert, bis die Anfälle im gewünschten Ausmaß verringert sind oder ganz ausbleiben. Bei älteren Patienten sollte man sich für das Erreichen dieser Zieldosis etwa doppelt so viel Zeit nehmen wie für jüngere.

Wichtig: Antiepileptika dürfen nie abrupt abgesetzt werden, weil sonst verstärkt Anfälle auftreten können.

Für ältere Patienten gibt es kaum Studien darüber, ob Antiepileptika nach einem längeren anfallsfreien Zeitraum abgesetzt werden können. Deshalb wird die antiepileptische Medikation bei ihnen in der Regel eine Dauertherapie sein. Wie bei allen Dauermedikationen müssen die Patienten regelmäßig hausärztlich und ggf. neurologisch überwacht werden.

Regelmäßige Blutspiegelkontrollen werden für die 3 hier genannten Wirkstoffe in den Fachinformationen nicht gefordert (mit Ausnahme von Lamotrigin bei gleichzeitiger Einnahme von Ethinylestradiol/Levonorgestrel zur Kontrazeption, daher für ältere Patienten nicht relevant). Allgemein kann eine Blutspiegelbestimmung bei Hinweisen auf (neu aufgetretene) Nebenwirkungen oder bei Wiederauftreten von Anfällen nach längerer Anfallsfreiheit angezeigt sein.

► **Nebenwirkungen:** Müdigkeit, Schwindel und Beeinträchtigung der Bewegungskoordination (Ataxie) gehören zu den häufigsten Nebenwirkungen dieser Antiepileptika. Die Fähigkeit zum Fahren eines Kraftfahrzeugs kann beeinträchtigt sein.

► **Weitere Nebenwirkungen/Besonderheiten:**

- **Gabapentin**: Häufig periphere Ödeme, Gesichtsödem; bei Niereninsuffizienz kann es nötig sein, die Dosis zu verringern.
- **Lamotrigin**: Häufig Kopfschmerzen, sehr häufig Hautausschläge, die bei bis zu 2 % der davon Betroffenen zum Absetzen zwingen. Ein Anpassen der Dosis an die Nierenfunktion ist im Allgemeinen nicht erforderlich.
- **Levetiracetam:** Da es zu psychotischen Symptomen und Verhaltensauffälligkeiten einschließlich Reizbarkeit und Aggressivität kommen kann, sollte auf die Entwicklung solcher Anzeichen geachtet werden. Bei älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion muss die Dosis verringert werden.

17 Mittel bei Parkinsonsyndrom

Als Parkinsonsyndrom wird das gemeinsame Auftreten folgender 4 Leitsymptome bezeichnet: (1) *Rigor* (Muskelstarre), (2) *Bradykinese* (verlangsamte Bewegungen), die zur *Akinese* (Bewegungslosigkeit) fortschreiten kann, (3) *Tremor* (Muskelzittern) und (4) *posturale Instabilität* (unsicherer Stand). Der Gang ist kleinschrittig und die Haltung nach vorne gebeugt. Ferner treten vegetative Symptome auf wie vermehrter Speichelfluss, erhöhte Talgproduktion (Salbengesicht), Blasenfunktionsstörungen sowie depressive Verstimmungen und verlangsamtes Denken bis hin zur Demenz. Einzelne Symptome können vor allem zu Beginn schwach ausgeprägt sein oder fehlen.

Charakteristisch ist der Untergang von Neuronen, die den *Neurotransmitter* (→ 14, Seite 132) *Dopamin* verwenden. Sie werden als *dopaminerge Neuronen* bezeichnet. Sterben diese Nervenzellen ohne erkennbare Ursache („idiopathisch") ab, handelt es sich um *Morbus Parkinson*, der in etwa drei Viertel aller Fälle von Parkinsonsyndrom zugrunde liegt. Die Erkrankung macht sich erst bemerkbar, wenn bereits mehr als 50 bis 80 % aller dopaminergen Neuronen abgestorben sind.

Auch bestimmte Medikamente (u. a. Neuroleptika) können ein Parkinsonsyndrom auslösen. Nach dem Absetzen bildet es sich im Allgemeinen zurück. Ein bleibendes Parkinsonsyndrom kann durch bestimmte Drogen verursacht werden.

Die Abnahme von Dopamin hat ein relatives Überwiegen der Botenstoffe *Acetylcholin* sowie (in geringerem Ausmaß) *Glutamat* und *Gamma-Aminobuttersäure (GABA)* zur Folge. Die medikamentöse Behandlung hat daher das Ziel, das dopaminerge System anzuregen und/oder die cholinerge sowie die glutamaterge Aktivität zu dämpfen.

Parkinsonkranke haben ein mehrfach erhöhtes Risiko für Melanome. Daher ist auf verdächtige Veränderungen zu achten.

17.1 Dopaminerge Medikamente

Dopaminerge Medikamente sorgen dafür, dass mehr Dopamin im Gehirn verfügbar ist. Möglich ist das durch Zufuhr von Dopamin, Hemmen des Abbaus des Neurotransmitters oder Substanzen, die die Wirkung von Dopamin nachahmen.

Der im Gehirn benötigte Botenstoff Dopamin kann die Blut-Hirn-Schranke (→ 2.1.3, Seite 27) nicht überwinden. Man wendet daher die Vorstufe (Prodrug, → 2.1.2.1, Seite 25) *Levodopa* an, die ins Gehirn gelangt und dort zu Dopamin umgewandelt wird. Allerdings ist das dafür verantwortliche Enzym *Dopadecarboxylase* im ganzen Körper vorhanden. Es muss daher außerhalb des Gehirns blockiert werden, damit Levodopa nicht schon in der Peripherie in Dopamin umgewandelt wird und dann nicht mehr ins Gehirn gelangt. Man kombiniert Levodopa folglich immer mit einem Hemmstoff der Dopadecarboxylase (*Benserazid, Carbidopa*), der die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden kann.

Eine weitere Möglichkeit, das Angebot an Dopamin zu erhöhen, besteht im Hemmen des Abbaus durch das Enzym *Catecholamin-O-Methyltransferase (COMT)*. Besonders bei fortgeschrittener Erkrankung werden daher häufig Levodopa, ein

Dopadecarboxylasehemmer sowie ein COMT-Hemmer kombiniert. Da außerdem die Enzyme Monoaminooxidase A und B (MAO-A, MAO-B, → 14.1, Seite 133, und 14.1.5, Seite 135) Dopamin abbauen, werden bei Parkinsonsyndrom auch MAO-B-Hemmer eingesetzt, die eine gewisse Selektivität für Dopamin haben. Eine weitere Gruppe von Substanzen ahmt die Wirkung von Dopamin nach (*Dopaminagonisten)*.

17.1.1 Levodopa (+ Benserazid oder Carbidopa)

Levodopa hält das Fortschreiten der Erkrankung nicht auf, aber es bessert die Symptome erheblich. Der Neurotransmitter wird immer fest mit den Enzymhemmern *Benserazid* oder *Carbidopa* im Verhältnis 4:1 kombiniert. Dadurch kann die Levodopadosis etwa auf 20 % verringert und die Verträglichkeit verbessert werden.

Bei den meisten Patienten verändert sich die Wirkung von Levodopa nach 3 bis 5 Jahren, d. h. sie beginnt stark zu schwanken. Phasen guter Beweglichkeit wechseln mit weitgehender Bewegungslosigkeit ab. Da diese Fluktuationen sehr plötzlich eintreten, werden sie als *On-off-Phänomen* bezeichnet.

- **Anwendung:** Levodopa muss ½ bis 1 Stunde vor oder 1½ bis 2 Stunden nach dem Essen eingenommen werden, weil es in Gegenwart von Eiweiß kaum resorbiert wird. Generell sollen die Patienten die Tagesdosis auf mehrere Einnahmen verteilen. Die Dosis muss langsam einschleichend (↖) erhöht werden. Man beginnt mit 100 mg Levodopa pro Tag (zusammen mit 25 mg Dopadecarboxylasehemmer) und erhöht vorsichtig jeden 3. bis 7. Tag um 50/12 mg bis auf maximal 800/200 mg.
- **Nebenwirkungen/Kontraindikationen:** Es können vor allem motorische (z. B. Dyskinesien bei längerer Erkrankungsdauer), psychiatrische (u. a. Verwirrtheit, Depression, Ängstlichkeit, Schlafstörungen, Halluzinationen, Desorientiertheit, Spielsucht oder Essattacken), Magen-Darm-Beschwerden (u. a. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Verfärbung von Speichel, Zunge und Zähnen) sowie Herzrhythmusstörungen und hypotone Kreislaufregulationsstörungen auftreten.

  Kontraindiziert ist Levodopa u. a. bei schwerer Schilddrüsenüberfunktion, schweren Leber-, Nieren- und Knochenmarkserkrankungen und psychiatrischen Erkrankungen mit psychotischer Komponente. Nicht anwenden, wenn ein MAO-A- *und* ein MAO-B-Hemmer eingenommen werden. Keinesfalls in der Schwangerschaft oder in der Stillzeit einnehmen (sicherer Empfängnisschutz erforderlich).
- **Wechselwirkungen/Besonderheiten:** Neuroleptika und Vitamin B_6 schwächen die Wirkung von Levodopa ab. Levodopa verstärkt die Wirkung von Noradrenalin und Adrenalin. Patienten, die unter Einnahme von Levodopa unter Schlafattacken leiden, dürfen kein Fahrzeug lenken.

17.1.2 COMT-Hemmer

Entacapon, Opicapon und *Tolcapon* blockieren den Abbau von Levodopa durch das Enzym COMT. Sie müssen zusammen mit Levodopa (und einem Dopadecarboxylasehemmer, siehe oben) eingenommen werden. Beide verlängern die Wirkung von Levodopa und sind daher angezeigt, wenn die Schwankungen vor allem gegen Ende des Einnahmeintervalls auftreten (End-of-Dose-Fluktuationen).

- **Anwendung:** Entacapon (200 mg) wird zusammen mit jeder Dosis von Levodopa eingenommen, maximal 10-mal pro Tag (2000 mg). Opicapon (50mg) wird abends beim Zubettgehen mindestens 1 Stunde vor oder nach Levodopa genommen. Von Tolcapon werden 3-mal täglich 100 mg eingenommen, und zwar die erste Dosis morgens zusammen mit Levodopa, die 2. und 3. Dosis möglichst genau 6 und 12 Stunden danach. Entacapon liegt auch in fester Kombination mit Levodopa/Carbidopa vor (immer 200 mg Entacapon/Tablette, Levodopa/Carbidopa zwischen 50/12,5 und 200/50). Tolcapon darf wegen des Risikos schwerer (z. T. tödlicher) Leberschäden nur angewendet werden bei fortgeschrittener Parkinsonerkrankung und wenn andere Medikamente nicht ausreichend wirken oder nicht vertragen werden.
- **Nebenwirkungen/Kontraindikationen:** Die Verlangsamung des Abbaus von Levodopa verstärkt die Nebenwirkungen von Levodopa, insbesondere Dyskinesien, Übelkeit und Bauchschmerzen. U.a. bei Leberinsuffizienz dürfen COMT-Hemmer nicht eingenommen werden. Nicht in Schwangerschaft und Stillzeit anwenden.

17.1.3 MAO-B-Hemmer

Die MAO-B-Hemmer *Selegilin* und *Rasagilin* bremsen wie COMT-Hemmer den Abbau von Dopamin. Sie können in der Frühphase alleine oder in späteren Phasen mit Fluktuationen der Levodopawirkung in Kombinationen angewendet werden.

- **Nebenwirkungen/Kontraindikationen:** MAO-B-Hemmer können die Nebenwirkungen von Levodopa verstärken. Selegilin: Mundtrockenheit, Schwindel, Schlafstörungen, Herzrhythmusstörungen und niedriger Blutdruck. Rasagilin: Kopfschmerzen, grippeähnliche Beschwerden, Muskelschmerzen, depressive Verstimmung.

  Selegilin und Rasagilin nicht zusammen mit anderem MAO-Hemmer (→ Moclobemid, 14.1.5, Seite 135) sowie mit Serotoninwiederaufnahmehemmern (→ 14.1.2, Seite 135), Serotoninagonisten (z. B. Triptane gegen Migräne) oder Opioidanalgetika (→ 10.5, Seite 84) anwenden. Selegilin nicht bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion sowie bei Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwüren einnehmen.

  Ein weiterer MAO-B-Hemmer ist *Safinamid*. Er ist bei mittleren bis späteren Stadien der Erkrankung mit(Schwankungen der Motorik indiziert und darf nur zusätzlich zu Levodopa (und ggf. weiteren Parkinsonmedikamenten) verordnet werden. Häufige Nebenwirkungen: Schlaflosigkeit, Dyskinesien, Schläfrigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Verschlechterung von Parkinsonsymptomen, Linsentrübung, orthostatische Hypotonie, Übelkeit und Stürze. Safinamid darf nicht bei schweren Leberfunktionsstörungen, Erkrankungen der Netzhaut sowie Uveitis angewendet werden. Weitere Kontraindikationen sind eine Behandlung mit anderen MAO-Hemmern oder mit Pethidin. Es besteht eine Reihe von Wechselwirkungen (u. a. mit Dextromethorphan und Antidepressiva vom Typ der selektiven Serotonin- bzw. Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer). Nicht in Schwangerschaft und Stillzeit anwenden.

17.1.4 Dopaminagonisten

Sie stimulieren bestimmte Dopaminrezeptoren und werden im Frühstadium als Monotherapie und in fortgeschrittenen Stadien in Kombination mit Levodopa angewendet.

Dopaminagonisten lassen sich in 2 Gruppen einteilen: Ergotamin- und Nicht-Ergotamin-Typ. Erstere (*Bromocriptin* und *Pergolid)* werden u. a. wegen des Risikos einer Fibrose nur noch in seltenen Fällen eingesetzt. Zu den Dopaminagonisten vom Nicht-Ergotamin-Typ gehören *Ropinirol*, *Pramipexol* (beide können Schlafattacken auslösen, daher Autofahren verboten), *Rotigotin* (in Frühstadien zur Monotherapie als transdermales therapeutisches System (TTS, → 4.3, Seite 44) und *Piribedil* (Schlafattacken möglich, dann Autofahren verboten).

Bei starken Fluktuationen, die auf andere Behandlungen nicht ausreichend ansprechen, wird *Apomorphin* subkutan injiziert (Schulung der Patienten bzw. Betreuungsperson). Die Einstellung muss in einer Klinik erfolgen. Wegen der starken Übelkeit und der Erbrechen auslösenden Wirkung müssen begleitend maximal 3-mal täglich 10 mg Domperidon (→ Antiemetikum, 18.5, Seite 153) genommen werden. Apomorphin kann in On-Phasen schwere Dyskinesien hervorrufen.

17.2 NMDA-Antagonist: Amantadin

Dieser Wirkstoff wurde ursprünglich als Medikament gegen Virusgrippe zugelassen. Da es das Ungleichgewicht zwischen Dopamin (Mangel) und Glutamat (Überschuss) bei Parkinson verringert, wird es auch bei dieser Erkrankung angewendet. In leichten Fällen gibt man es als Monotherapie, bei schweren Fällen in Kombination mit anderen Parkinsonmitteln. Bei Niereninsuffizienz und stark verringertem Blutdruck darf es nicht angewendet werden. Vor Behandlungsbeginn muss ein EKG geschrieben werden (Gefahr von Rhythmusstörungen, u. a. Verlängerung der QT-Zeit). In der akinetischen Krise wird Amantadin als intravenöse Dauertropfinfusion gegeben. In der Schwangerschaft nur bei dringender Indikation, möglichst nicht in der Stillzeit.

17.3 Anticholinergika

Vor allem den Tremor bei Parkinson können zentral wirksame Anticholinergika lindern. Sie dämpfen auch die verstärkte Schweiß- und Speichelproduktion. Verwendet werden *Biperiden*, *Bornaprin, Procyclidin* und *Trihexyphenidyl*. Sie müssen einschleichend dosiert werden, bis die Wirkung ausreicht oder die Nebenwirkungen zu stark werden. Nicht anwenden bei Parkinsonpatienten mit kognitiven oder psychotischen Störungen sowie u. a. bei Engwinkelglaukom und Megakolon. In Schwangerschaft und Stillzeit möglichst vermeiden.

17.4 Budipin

Dieser Wirkstoff kombiniert Eigenschaften von Amantadin (NMDA-Rezeptorantagonist) und zentral wirksamen Anticholinergika. Es wird bei Parkinson ohne Fluktuationen angewendet. Wie bei Amantadin muss auf die QT-Zeit geachtet werden (EKG). Nicht anwenden bei Myasthenia gravis und schwerer Herzinsuffizienz sowie in Schwangerschaft und Stillzeit.

Eigentum des Verlages Urban & Fischer

18 Mittel gegen Magen-Darm-Erkrankungen

Dieses Kapitel umfasst Verdauungsenzyme, Säureblocker, Mittel zur Behandlung von Ulkus und Reflux, Abführmittel, Mittel bei funktionellen Störungen der Darmtätigkeit, Mittel bei Erbrechen sowie Mittel bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn.

18.1 Verdauungsenzyme

Wenn die Bauchspeicheldrüse zu wenig Verdauungsenzyme in den Dünndarm abgibt, werden Speisen ungenügend verdaut. Die Folgen sind u. a. chronische Durchfälle, Fettstühle und Gewichtsverlust. Hier kann die Einnahme von Verdauungsenzymen zu einer Mahlzeit Linderung schaffen.

Es gibt verschiedene Präparate, die sich im Gehalt an den Enzymen *Lipase* (Fettverdauung), *Amylase* (Spaltung von Kohlenhydraten) sowie verschiedenen *Proteasen* (Abbau von Eiweißen) unterscheiden. Die Kapseln müssen unzerkaut eingenommen werden, denn sie sind mit einem säurefesten Überzug versehen, der die Enzyme vor der Zerstörung durch Magensäure schützt. Unerwünschte Wirkungen oder Kontraindikationen sind nicht bekannt.

18.2 Säureblocker/Mittel zur Behandlung von Ulkus und Reflux

Beim Gesunden besteht ein Gleichgewicht zwischen der aggressiven Magensäure und einer Schleimschicht, die die Magenschleimhaut schützt. Verschiedene Medikamente wie NSAR und Glukokortikosteroide, aber auch eine Infektion mit dem Bakterium Helicobacter pylori, schwächen den Schleimhautschutz und begünstigen dadurch die Entstehung von Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwüren.

18.2.1 Säureblocker

Bei gelegentlicher Übersäuerung, z. B. nach übermäßigem Alkoholgenuss oder Ernährungsfehlern, können Antazida (Säureblocker) Linderung verschaffen. Sie sollten aber nur für kurze Zeit genommen werden. Zu beachten ist, dass das enthaltene Magnesium (z.B: in „Maaloxan“) und/oder Aluminium die Resorption von Medikamenten (vor allem Tetrazykline und Eisenpräparate) beeinträchtigt. Zwischen der Einnahme eines Antazidums und eines dieser Medikamente sollte ein Abstand von 2 bis 4 Stunden eingehalten werden. Antazida werden am besten 1 bis 3 Stunden nach einer Mahlzeit sowie vor dem Schlafengehen eingenommen.

Eigentum Schwabe Verlagsgruppe GmbH

18.2.2 Mittel zur Behandlung von Ulkus und Reflux

Geschwüre können sich im Magen (Ulcus ventriculi) oder im Zwölffingerdarm (Ulcus duodeni) entwickeln.

Reflux bedeutet, dass saurer Mageninhalt in die Speiseröhre zurückfließt (gastroösophagealer Reflux) und dort die Schleimhaut schädigt. Das Krankheitsbild wird im Englischen als „Gastroesophageal Reflux Disease" (GERD) bezeichnet. Da Reflux vor allem im Liegen auftritt, wird geraten, die letzte Mahlzeit am Tag 2 bis 3 Stunden vor dem Zubettgehen einzunehmen und mit erhöhtem Kopfende zu schlafen.

18.2.2.1 Protonenpumpenhemmer (PPI)

Mittel der Wahl, um die Magensäureproduktion zu dämpfen, sind die *Protonenpumpenhemmer,* deren Namen alle auf -prazol enden: *Esomeprazol, Lansoprazol, Omeprazol, Pantoprazol* und *Rabeprazol.* Protonenpumpenhemmer werden auch als Protenenpumpeninhibitoren (PPI) bezeichnet.

- **Eigenschaften:** PPIs hemmen das Enzym, das für die Produktion von Säure im Magen verantwortlich ist. Da sie das Enzym dauerhaft ausschalten, hält ihre Wirkung so lange an, bis der Magen neues Enzym gebildet hat, d. h. 2 bis 3 Tage. Die Unterschiede zwischen den einzelnen PPIs sind gering, allerdings unterscheiden sich die Dosierungen. **Wichtig:** PPI-Tabletten bzw. Mikropellets in Kapseln haben einen magensaftresistenten Überzug und dürfen daher nicht geteilt werden. PPIs werden erst im Dünndarm resorbiert, bevor sie auf dem Blutweg an die Zellen der Magenwand gelangen.
- **Anwendung:** In den meisten Fällen genügt die einmal tägliche Einnahme 1 Stunde vor einer Mahlzeit, meistens vor dem Frühstück.
- **Nebenwirkungen/Kontraindikationen:** Durchfall, Übelkeit, Völlegefühl, Schwindel, Müdigkeit, Kopfschmerzen und Hautreaktionen (Exanthem, Juckreiz). Bei längerer Anwendung ist Vitamin-B_{12}-Mangel möglich, der ausgeglichen werden muss. Auch eine Zunahme des Osteoporoserisikos, kognitive Verschlechterungen, häufigere schwere Infektionen und ein Anstieg der Sterblichkeit werden diskutiert. Es gibt Hinweise, dass PPIs in der Mehrzahl der Fälle ohne korrekte Indikation verordnet werden. Zudem sind einige PPIs frei verkäuflich. Nicht selten wird versäumt, eine kurzfristig erforderliche Anwendung zu beenden, wenn der Einnahmegrund weggefallen ist.

  Vorsicht bei schwerer Leberfunktionsstörung (niedrigere Dosierung). In der Schwangerschaft nur bei zwingender Indikation, nicht in der Stillzeit anwenden.
- **Wechselwirkungen:** Die Resorption von Medikamenten, die vom pH-Wert des Magens abhängt, kann verringert werden. Das gilt u. a. für Azol-Antimykotika sowie für einige HIV-Medikamente (u. a. Proteasehemmer). Esomeprazol und Omeprazol können die Aktivierung von Clopidogrel abschwächen. Omeprazol und Lansoprazol können den Abbau von Tacrolimus hemmen und dessen Toxizität erhöhen (Plasmaspiegel kontrollieren).
- **Besonderheit:** Wurde eine Besiedlung der Magenschleimhaut mit Helicobacter pylori als Ursache einer Ulkuserkrankung nachgewiesen, wird der Erreger mit einer Eradikationstherapie („Ausrottung") bekämpft. Dazu werden meistens 2 Antibiotika

kombiniert. Zusätzlich wird zweimal täglich (1 Stunde vor dem Frühstück und 1 Stunde vor dem Abendessen) ein PPI eingenommen.

Hinweis: Medikamente, die Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre begünstigen (insbesondere NSAR und Glukokortikosteroide), werden zum Magenschutz oft zusammen mit einem PPI verordnet.

18.2.2.2 H_2-Antagonisten

Die Produktion von Magensäure wird durch den H_2-Rezeptor für Histamin stimuliert. Die H_2-Antagonisten *Cimetidin, Famotidin* und *Ranitidin* verringern daher die Säureproduktion. Sie sind seit Einführung der PPIs nur noch Mittel der 2. Wahl. Cimetidin wird kaum noch verwendet, weil es die Wirkung von Testosteron hemmt, sodass es häufig zu Potenzstörungen, schlechter Spermienqualität und Gynäkomastie führt. Zudem verlangsamt es den Abbau von Alkohol und zahlreichen Medikamenten, darunter Benzodiazepine, Betablocker, Antiepileptika, trizyklische Antidepressiva, Kalziumantagonisten und Glipizid.

18.2.2.3 Schleimhautschutz: Misoprostol

Prostaglandine schützen die Magenschleimhaut. Das synthetisch hergestellte Prostaglandin *Misoprostol* kann daher ein durch NSAR erhöhtes Ulkusrisiko verringern. Es ist alleine und in fester Kombination mit Diclofenac erhältlich. Misoprostol darf wegen der wehenauslösenden Wirkung nicht in der Schwangerschaft oder bei Kinderwunsch angewendet werden.

18.3 Laxanzien (Abführmittel)

Abführmittel werden auf dem Weg der Selbstmedikation häufig angewendet. Sie müssen in den meisten Fällen von den Patienten selbst bezahlt werden.

WICHTIG

Eine Verordnung von Laxanzien zulasten der GKV ist möglich, wenn eine der folgenden Voraussetzungen erfüllt ist: Behandlung von Erkrankungen im Zusammenhang mit Tumorleiden, Megakolon, Divertikulose, Divertikulitis, Mukoviszidose, neurogene Darmlähmung, vor diagnostischen Eingriffen, bei phosphatbindender Medikation bei chronischer Niereninsuffizienz, Opiat- sowie Opioidtherapie und in der letzten Lebensphase.

Abführmittel haben unterschiedliche Wirkmechanismen:

- **Quellstoffe:** Diese milden Abführmittel quellen im Darm auf, indem sie Wasser aufnehmen. Dadurch wird der Darm gedehnt und seine Tätigkeit angeregt. Wichtig ist ausreichende Flüssigkeitszufuhr, weil der Quellstoff sonst schlimmstenfalls zum Darmverschluss führen kann. Ein bekannter Quellstoff ist sind *Flohsamenschalen*. Die Wirkung setzt nach 12 bis 24 Stunden ein.

Eigentum des Verlages Medizin Medien

– **Osmotisch wirksam:** Diese Verbindungen regen die Darmtätigkeit an, indem sie vermehrt Wasser im Darm zurückhalten. Verwendet werden Salze (z. B. *Natriumphosphat*), Polyethylenglykole (z. B. *Macrogol*), verschiedene Zucker (z. B. *Lactitol, Lactulose*) und *Glycerol*. Glycerol wird als Zäpfchen angewendet und löst rasch Stuhlgang aus. Natriumphosphat gibt es als Klistier (Stuhlgang schnell ausgelöst) oder als Trinklösung (Stuhlgang nach 12 bis 24 Stunden). Statt Natriumphosphat, das zur Hyperphosphatämie führen kann, kann auch eine Mischung aus Natrium-, Magnesium- und Kaliumsulfat („EZICLEN") getrunken werden. Lactitol löst Stuhlgang innerhalb weniger Stunden nach der Einnahme aus, Lactulose wirkt erst nach 1 bis 2 Tagen.
– **Hemmung der Resorption von Wasser, Abgabe von Wasser in den Darm:** Hierzu gehören *Anthrachinone* (aus *Sennesfrüchten*), *Bisacodyl* und *Natriumpicosulfat*. Alle werden oral genommen und wirken nach etwa 6 bis 12 Stunden. Anthrachinone können nach längerem Gebrauch die Darmschleimhaut dunkel färben.
– Nur wenn die genannten Laxanzien nicht ausreichen, können der **Serotoninantagonist** *Prucaloprid* sowie die **μ-Rezeptorantagonisten** *Methylnaltrexoniumbromid* (subkutan) und *Naloxegol* (oral) angewendet werden.

► **Indikationen:** Kurzfristig: Zur Darmreinigung vor Darmspiegelung/Röntgen sowie vor operativen Eingriffen, bei schmerzhafter Stuhlentleerung durch Analfissur und bei Verstopfung, die als Nebenwirkung von Arzneimitteln auftritt.

Längerfristig: bei neurologischen Erkrankungen und während der Gabe von Opioiden (vor allem in der Therapie von Tumorschmerzen). **Wichtig:** Laxanzien werden bereits zu Beginn einer Opioidtherapie verordnet, denn die Verstopfung tritt nach einigen Tagen immer ein und nimmt im Lauf der Behandlung zu.

► **Nebenwirkungen:** Bei längerer Anwendung kann es zum Verlust von Wasser und Elektrolyten (u. a. Kalium) kommen. Dies erhöht z. B. die Toxizität von Digitalis.

► **Kontraindikationen:** Abführmittel dürfen nie angewendet werden, wenn ein mechanisches Passagehindernis, insbesondere ein Ileus (Darmverschluss), Ursache der Verstopfung ist. Auch entzündliche Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts sind eine Kontraindikation. Natriumphosphat nicht bei Niereninsuffizienz anwenden.

► **Wechselwirkungen:** Die Aufnahme oral eingenommener Medikamente kann unterschiedlich stark verringert werden.

► **Besonderheit:** Bei der Anwendung von Laxanzien muss immer auf eine ausreichende Trinkmenge geachtet werden.

18.4 Mittel bei funktionellen Störungen der Darmtätigkeit

Funktionelle Störungen im Magen-Darm-Bereich sind weit verbreitet. Dazu gehören verschiedene Oberbauchbeschwerden wie Völlegefühl und Schmerzen. Die Diagnostik ist schwierig.

Zur Behandlung funktioneller Störungen der Magen- und Darmtätigkeit werden Prokinetika eingesetzt, die positiv auf das Bewegungsvermögen von Magen und Darm wirken. *Metoclopramid* und *Domperidon* (→ 18.5) waren die beiden wichtigsten Vertreter dieser Gruppe. Sie dürfen in dieser Indikation jedoch nicht mehr angewendet werden.

Simeticon ist eine oberflächenaktive Substanz und beschleunigt daher den Zerfall von Gasblasen. Es wirkt hauptsächlich gegen Blähungen und damit verbundene Beschwerden wie Völle- und Spannungsgefühl im Oberbauch. Simeticon wirkt rein physikalisch, d. h. es reagiert nicht chemisch.

Es gibt auch einige pflanzliche Mittel, die bei funktionellen Magen-Darm-Beschwerden zugelassen sind. Zu den Inhaltsstoffen gehören u. a. Pfefferminzöl, Kümmelöl, Zimtöl, Nelkenöl und Wacholderöl, ferner Extrakte aus Melisse, Schöllkraut, Angelikawurzel, Iberis amara, Süßholzwurzel u. a.

WICHTIG

Von der Anwendung von Präparaten, die Schöllkraut enthalten, wird wegen des Risikos einer Leberschädigung vielfach abgeraten. Die Europäische Arzneimittelbehörde EMA spricht auch bei niedrigen Dosierungen von einem negativen Nutzen-Schaden-Verhältnis.

18.5 Mittel gegen Erbrechen (Antiemetika)

Übelkeit und Erbrechen treten meistens gemeinsam auf. Sie können verschiedene Ursachen haben, u. a. Infektionen (z. B. mit Noroviren), Erkrankungen von Magen, Gallenblase oder Bauchspeicheldrüse, Urämie, Vergiftungen sowie Strahlen- und Chemotherapie. Weitere Formen sind Schwangerschaftserbrechen und die Reisekrankheit. Auch bei Erkrankungen des Gleichgewichtsorgans mit Schwindel (z. B. Morbus Menière) treten Übelkeit und Erbrechen auf.

Kurz dauerndes Erbrechen hat meistens keine ernsten Folgen. Wiederholtes Erbrechen kann zum Verlust von Wasser- und Elektrolyten führen. Aufgrund des Verlusts an Magensäure steigt der pH-Wert im Blut, d. h. es kann zu einer Alkalose kommen.

Gesteuert wird der Brechreflex im Gehirn. Die meisten Antiemetika dämpfen das Brechzentrum, indem sie die am Erbrechen beteiligten Neurotransmitter (→ 14, Seite 132) Histamin, Serotonin, Dopamin oder Acetylcholin hemmen.

Antihistaminika

Betahistin ist bei Schwindel durch Erkrankungen des Gleichgewichtsorgans indiziert. Es kann auch in der Schwangerschaft und Stillzeit gegeben werden, wenn es unbedingt erforderlich ist.

Dimenhydrinat wird zur Vorbeugung und Behandlung von Übelkeit und Erbrechen angewendet, insbesondere bei Reisekrankheit. Es darf u. a. nicht bei Engwinkelglaukom und Prostatahyperplasie mit Restharnbildung genommen werden. In der Schwangerschaft nur, wenn unbedingt erforderlich, aber nicht im letzten Drittel sowie nicht in der Stillzeit. Dimenhydrinat macht müde (Fähigkeit zur Teilnahme am Straßenverkehr verringert). U.a. können auch Mundtrockenheit und Tachykardie auftreten.

Kalziumantagonisten

Dimenhydrinat liegt auch in Kombination mit dem Kalziumantagonisten *Cinnarizin* zur Behandlung von Schwindel verschiedener Ursache und Reisekrankheit vor.

Flunarizin wird zur Behandlung von Schwindel als Folge von Erkrankungen des Gleichgewichtsorgans (z. B. Morbus Menière) angewendet. Es darf nicht angewendet werden bei Morbus Parkinson sowie früher aufgetretenen extrapyramidalmotorischen Bewegungsstörungen und aus der Vorgeschichte bekannten depressiven Symptomen.

Serotoninantagonisten (Setrone)

Übelkeit und Erbrechen unter Chemotherapie und Bestrahlung sind für die Patienten extrem belastend. Man unterscheidet *akutes* Erbrechen (innerhalb von 24 Stunden nach Behandlung), *verzögertes* Erbrechen (frühestens 24 Stunden nach Behandlung) und *antizipatorisches* (vorweggenommenes) Erbrechen. Letzteres beruht auf früheren Erfahrung mit Chemo- oder Strahlentherapie und setzt schon *vor* der erneuten Behandlung ein.

Die Wirkstoffe *Granisetron* (oral, i. v. und transdermal) und *Ondansetron* (als Schmelztabletten und i. v.) sind zur Vorbeugung und Behandlung von akutem und verzögertem Erbrechen unter Strahlen- und Chemotherapie zugelassen. *Palonosetron* (oral, i. v.) wird, zum Teil in Kombination mit *Netupitant* (siehe nächster Absatz), ausschließlich zur Vorbeugungen von Erbrechen bei Chemotherapie eingesetzt.

Patienten mit Hinweisen auf eine mögliche Einengung des Darms (subakute Obstruktion) müssen nach der Anwendung überwacht werden. Vorsicht ist geboten bei vorbestehenden Rhythmusstörungen.

Neurokinin-1-Antagonisten

Aprepitant wird ähnlich wie die zuvor genannten Serotoninantagonisten zur Vorbeugung und Behandlung von Übelkeit und Erbrechen unter Chemotherapie angewendet. *Netupitant* wird in Kombination mit Palonosetron parenteral und oral angewendet.

Fosaprepitant wirkt ähnlich, ist aber nur parenteral anwendbar.

Dexamethason

Dieses Glukokortikosteroid (→ 21.1, Seite 160) wird ergänzend zu den beiden vorgenannten Wirkstoffgruppen zur Vorbeugung und Behandlung von Erbrechen unter Chemotherapie verwendet.

Neuroleptika (→ 14.2, Seite 136)

Die Neuroleptika *Haloperidol, Perphenazin* und *Promethazin* sind Reservesubstanzen, wenn andere Medikamente nicht möglich oder nicht ausreichend wirksam sind.

Sulpirid ist gegen Schwindelzustände zugelassen, die vom Gleichgewichtsorgan ausgehen (z. B. Morbus Menière).

Prokinetika

Unter *Prokinetika* versteht man Wirkstoffe, die die Beweglichkeit des Magen-Darm-Trakts verbessern. Vertreter dieser Gruppe sind *Metoclopramid* und *Domperidon*. Gegen funktionelle Störungen der Darmtätigkeit (→ 18.4) dürfen sie nicht mehr angewendet werden.

Metoclopramid ist nur zur *Vorbeugung* von Übelkeit und Erbrechen zugelassen, die nach Chemotherapie *verzögert* auftreten. Ferner wird es zur Vorbeugung von

Übelkeit und Erbrechen unter Strahlentherapie eingesetzt. Eine weitere Indikation ist die akute Migräne, um die Aufnahme von Schmerzmitteln zu beschleunigen. Generell ist die Dauer der Anwendung auf 5 Tage beschränkt.

Kontraindikationen sind u. a. alle Erkrankungen, bei denen eine Anregung der Magen-Darm-Beweglichkeit ein Risiko ist (Blutungen, mechanisches Passagehindernis, Perforation), ferner bei Phäochromozytom, Epilepsie, Morbus Parkinson, in Kombination mit Levodopa oder Dopaminagonisten. Obwohl Metoclopramid dafür nicht angezeigt ist *(Off-Label-Use ←)*, bezeichnet das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie (www.embryotox.de) den Wirkstoff als Mittel der Wahl zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen in der Schwangerschaft, vor allem im zweiten Drittel.

Domperidon ist allgemein zur Besserung der Symptome bei Übelkeit und Erbrechen zugelassen. Die Anwendung sollte nicht länger als eine Woche dauern. Wie Metoclopramid darf es nicht bei Erkrankungen angewendet werden, bei denen eine Anregung der Magen-Darm-Beweglichkeit ein Risiko ist (Blutungen, mechanisches Passagehindernis, Perforation). Weitere Kontraindikationen sind ein Prolaktin produzierender Tumor der Hypophyse, Long-QT-Syndrom und die Kombination mit Medikamenten, die ebenfalls die QT-Zeit verlängern.

Prucaloprid ist nur bei Verstopfung (→ 18.3) zugelassen, *Alizaprid* (oral und parenteral verfügbar) bei Erbrechen unter Chemotherapie/Strahlentherapie.

18.6 Mittel bei chronischen entzündlichen Darmerkrankungen (CED)

Etwa 600.000 Menschen in Deutschland leiden an einer chronischen entzündlichen Darmerkrankung, davon etwa 330.000 an Colitis ulcerosa und 270.000 an Morbus Crohn. Die Erkrankungen beginnen am häufigsten im jungen Erwachsenenalter (Morbus Crohn: 20 bis 30 Jahre, Colitis ulcerosa: 30 bis 40 Jahre), können aber auch schon früher oder erst nach dem 60. Lebensjahr erstmals auftreten. Die typischen Lokalisationen von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn zeigt Abbildung 18.6.1.

Die häufigsten Beschwerden sind Durchfälle (oft sehr zahlreich, mit oder ohne Blutabgang) und Bauchschmerzen. Bei Colitis ulcerosa leiden die Patienten oft unter starken Schmerzen kurz vor oder während des Stuhlabgangs, die als Tenesmen bezeichnet werden. Tritt Fieber bei einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung auf, ist das ein Warnsignal und es sollte ärztliche Hilfe gerufen werden.

Eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung kann auch außerhalb des Darms Symptome verursachen wie Gelenkbeteiligungen oder Uveitis. Diese können manchmal der Entzündung vorausgehen.

Bei beiden Erkrankungen verlaufen meistens mit akuten Schüben und mehr oder weniger langen Phasen ohne Krankheitsaktivität (Remission). Entsprechend unterscheidet man bei der Behandlung zwischen der Therapie zum Beenden eines akuten Schubs (= *Induktion* einer Remission) und dem anschließenden *Erhalten* der Remission. Nachfolgend wird jeweils nur die Behandlung zum Erhalten einer Remission beschrieben.

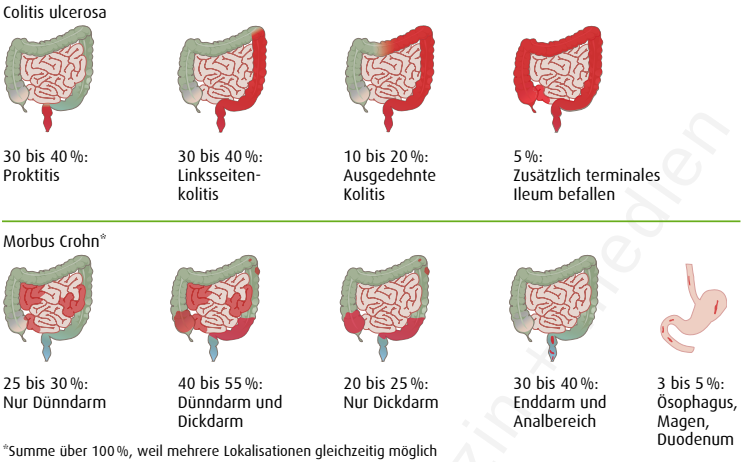


Abbildung 18.6.1: Lokalisationen von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn.

18.6.1 Remissionserhalt bei Colitis ulcerosa

Mittel der Wahl, um eine Remission zu erhalten, ist *Mesalazin*. Es wird bei Proktitis und Linksseitenkolitis primär über den Darm als Zäpfchen oder in Schäumen oder Einläufen zugeführt (mindestens 1 Gramm/Tag). Muss die Therapie gesteigert werden, nehmen die Patienten Mesalazin zusätzlich oral ein, z. B. 2-mal pro Woche 1 bis 4 Gramm rektal und täglich 1,5 bis 3 Gramm oral. Bei einer ausgedehnten Kolitis kombiniert man rektales und orales Mesalazin von Anfang an. Allgemein wird heute Mesalazin dem *Sulfasalazin* vorgezogen, weil es besser verträglich ist.

Bei sehr schweren Schüben gibt es zusätzlich zu Mesalazin eine Reihe von Wirkstoffen wie *Azathioprin* (→ 22.4 Zytostatika, Seite 168), *Antikörper gegen TNF-α* (*Infliximab*, *Adalimumab*, *Golimumab;*) oder den Integrinantagonisten *Vedolizumab*.

18.6.2 Remissionserhalt bei Morbus Crohn

Mesalazin ist bei Morbus Crohn nicht wirksam und wird nicht mehr empfohlen. Womit man eine Remission bei Morbus Crohn erhält, hängt davon ab, auf welche Medikamente der akute Schub angesprochen hat. Hierzu gehören *Budesonid* (→ 21.1 Glukokortikosteroide, Seite 160) in magensaftresistenter Form bei leichterem Befall des Dünndarms und oder des aufsteigenden Dickdarms. Bei höherer Erkrankungsaktivität sowie bei Befall des Dickdarms oder ausgedehntem Befall des Dünndarms kommen auch systemische Glukokortikosteroide und weitere Wirkstoffe wie *Antikörper gegen TNF-α* (*Infliximab, Adalimumab, Golimumab*) oder der Integrinantagonist *Vedolizumab* infrage. Allgemein gibt man heute bei Morbus Crohn schon frühzeitig solche hochwirksamen Substanzen, um eine dauerhafte strukturelle Schädigung des Darms zu verhindern.

Eigentum des Verlags Urban & Fischer/Elsevier Medizin GmbH

19 Mittel bei Prostatabeschwerden

Ab dem 65. Lebensjahr vergrößert sich die Prostata bei den meisten Männern. Es entwickelt sich das *benigne Prostatahyperplasiesyndrom (BPS)*, das bei fast allen Männern ab dem 75. Lebensjahr nachweisbar ist. Allerdings haben nur etwa 30 bis 40 % von ihnen Beschwerden.

Das Wachstum der Prostata wird durch *Dihydrotestosteron* stimuliert. *Estradiol* unterstützt diese Wirkung. Ältere Männer weisen höhere Spiegel des weiblichen Sexualhormons auf als jüngere.

Die vergrößerte Prostata reizt die Harnröhre und engt sie ein. Im Stadium I macht sich das als langsam einsetzender Beginn des Wasserlassens und abgeschwächter Harnstrahl bemerkbar. Es besteht häufiger Drang zum Wasserlassen. Im Stadium II kann die Blase nicht mehr vollständig entleert werden. Der Restharn löst schon kurze Zeit nach dem Wasserlassen erneut Harndrang aus. Im Stadium III ist die Blase ständig stark gefüllt und läuft bei Überfüllung über, ohne dass der Patient dies steuern kann (Überlaufinkontinenz). Ist die Harnröhre komplett verschlossen, besteht Harnverhalt, der aufgrund des Rückstaus zu Nierenschäden führen kann. Der akute Harnverhalt ist ein Notfall, der nur durch Katheterisieren (durch die Harnröhre oder direkt durch die Bauchhaut in die Blase) zu beheben ist. Begünstigt wird ein akuter Harnverhalt durch Zufuhr großer Flüssigkeitsmengen und langes Sitzen (z. B. auf Volksfesten).

Medikamente bei BPS haben zwei Ansatzpunkte: die Entspannung der glatten Muskulatur der Harnröhre und die Hemmung der Umwandlung von Testosteron in Dihydrotestosteron.

19.1 Alpha-1-Rezeptorblocker

Die glatten Muskelfasern des Blasenhalses, der Prostata und der Harnröhre ziehen sich zusammen, wenn sie durch Adrenalin/Noradrenalin stimuliert werden. Diese Kontraktion wird über Alpha-1-Rezeptoren vermittelt. Folglich führen Alpha-1-Rezeptorblocker zu einer Erschlaffung dieser Muskelfasern und erleichtern den Harnabfluss.

Allerdings geht eine stärkere Blockade dieser Rezeptoren mit einem deutlichen Blutdruckabfall einher. Bei der BPS verwendet man daher bevorzugt Substanzen, die überwiegend die Alpha-1A-Rezeptoren in der Prostata blockieren und daher den Blutdruck weniger stark senken. Dies sind *Alfuzosin, Silodosin* und *Tamsulosin*.

Diese Medikamente kommen vorwiegend bei jüngeren Patienten infrage. Sie können oft eine Operation an der Prostata hinauszögern bzw. die Zeit bis dahin überbrücken.

► **Nebenwirkungen/Wechselwirkungen/Kontraindikationen:** Trotz einer gewissen Selektivität für Alpha-1A-Rezeptoren der Prostata kann es zu einem Blutdruckabfall und zur Störung der Orthostaseregulation (Schwindel und Schwarzwerden vor den Augen beim Aufstehen aus dem Liegen/Sitzen) kommen. Reflektorisch kann der Puls steigen (Tachykardie). Nicht anwenden, wenn bereits Orthostasebeschwerden

bestehen. Vorsicht bei Behandlung mit anderen Medikamenten, die gefäßerweiternd wirken, wie Blutdrucksenker oder Nitrate. Außerdem bei Herzinsuffizienz, Long-QT-Syndrom (nur Alfuzosin) und gleichzeitiger Gabe von Medikamenten, die die QT-Zeit verlängern. Nicht bei sehr schwerer Niereninsuffizienz sowie schwerer Leberinsuffizienz anwenden.

Auch *Doxazosin* und *Terazosin* werden bei BPS eingesetzt (nicht selektiv für die Alpha-1A-Rezeptoren in der Prostata).

- **Besonderheit:** Retardtabletten/Hartkapseln mit den Wirkstoffen dürfen nicht geteilt oder zerkleinert werden, weil sonst die Retardwirkung verlorengeht. Vor einer geplanten Kataraktoperation muss der Chirurg/die Chirurgin über die Einnahme eines Alpha-1-Rezeptorblockers informiert werden. Behandlung nicht vor geplanter Kataraktoperation beginnen (Risiko für „Floppy-Iris-Syndrom").

19.2 5-Alpha-Reduktasehemmer

Die beiden Wirkstoffe *Finasterid* und *Dutasterid* verringern die Umwandlung von Testosteron zu Dihydrotestosteron durch das Enzym 5-Alpha-Reduktase. Dihydrotestosteron ist wesentlich stärker wirksam als Testosteron und stimuliert u. a. die Vergrößerung der Prostata. Daher kann die Blockade der Umwandlung die weitere Größenzunahme des Organs bremsen und das Prostatavolumen nach mehreren Monaten um 20 bis 30 % verkleinern.

Angewendet werden 5-Alpha-Reduktasehemmer vorwiegend bei älteren Patienten mit stark vergrößerter Prostata. Niedrig dosiertes Finasterid wird auch bei androgenetischer Alopezie bei Männern eingesetzt.

- **Nebenwirkungen/Kontraindikationen:** Der Rückgang von Dihydrotestosteron kann zu nachlassender Libido und Impotenz führen. Möglich ist ferner eine Vergrößerung der Brustdrüse (Gynäkomastie). Nicht bei schwerer Leberfunktion anwenden.
- **Besonderheiten:** Unter Behandlung mit 5-Alpha-Reduktasehemmern geht das prostataspezifische Antigen (PSA) im Blut deutlich zurück. Es gibt Hinweise, dass 5-Alpha-Reduktasehemmer die Entwicklung von Prostatakrebs zurückdrängen können. Davon sind allerdings nur die weniger bösartigen Prostatakarzinome betroffen (niedriger Gleason-Score), während die aggressiveren Formen mit hohem Gleason-Score möglicherweise gehäuft auftreten.

  Frauen, die schwanger sind oder schwanger werden könnten, dürfen beschädigte Filmtabletten oder Kapseln nicht mit der Haut berühren, weil der Wirkstoff aufgenommen wird und männliche Feten gefährdet.

19.3 Pflanzliche Mittel bei BPS

Extrakte aus *Brennnesselwurzel, Sägepalmenfrüchten, Kürbissamen, Roggenpollen* sowie Gemische aus *Phytosterolen* werden einzeln und in verschiedenen Kombinationen weit verbreitet auf dem Weg der Selbstmedikation angewendet. Für einzelne Extrakte gibt es mittlerweile Hinweise auf eine Wirkung bei BPS. Insgesamt ist die Studienlage zu pflanzlichen Arzneimitteln in dieser Indikation aber mäßig. Die Kosten werden im Allgemeinen nicht von der GKV übernommen.

20 Mittel bei Stress- und Drang-Harninkontinenz

Ungewollter Harnabgang ist sehr belastend. Betroffen sind vor allem Frauen nach der Menopause.

Man unterscheidet zwei Formen: *Stressinkontinenz* und *Dranginkontinenz.*

- **Stressinkontinenz** bedeutet, dass bei Belastungen wie Niesen, Husten, Lachen, Tragen schwerer Lasten, Treppensteigen oder Springen ungewollt meist kleine Mengen Urin abgehen. Ursache ist ein schwacher Beckenboden.
- **Dranginkontinenz** ist Folge einer nicht willkürlich unterdrückbaren Kontraktion des Muskelanteils der Blasenwand, der den Harnabgang auslöst (M. detrusor). Viele Patienten müssen häufig zum Wasserlassen, auch nachts. Ursache sind Veränderungen an Blase und Harnröhre, die zu Entzündungen und Verengungen führen. Auch bei neurologischen Erkrankungen wie Parkinsonsyndrom oder Multipler Sklerose kann Dranginkontinenz auftreten.

20.1 Behandlung bei Stress-Harninkontinenz

Bei Stressinkontinenz steht ein Training der Beckenbodenmuskulatur an erster Stelle. In schweren Fällen kommt auch eine Operation infrage. Unterstützend kann bei mittelschwerer bis schwerer Stressinkontinenz der selektive Serotonin/Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer *Duloxetin* (→ 14.1.3, Seite 135) gegeben werden. Die Dosis ist hier niedriger als in der antidepressiven Therapie.

20.2 Behandlung bei Drang-Harninkontinenz

Hier kommen vorwiegend Medikamente zum Einsatz, die eine Entspannung des Detrusors bewirken. Gemeinsames Prinzip ist eine Abschwächung der Wirkung von Acetylcholin (Parasympathikolyse). Erreicht werden kann dies durch Substanzen, die an den versorgenden Nerven und/oder am Detrusormuskel ansetzen.

Zu Verfügung stehen *Oxybutynin* (auch als transdermales Pflaster verfügbar), *Tolterodin* und *Trospiumchlorid* sowie die neueren Substanzen *Darifenacin, Fesoterodin, Propiverin* und *Solifenacin*.

► **Nebenwirkungen/Kontraindikationen:** Aufgrund der parasympathikolytischen Wirkung sind u. a. folgende Nebenwirkungen in unterschiedlichem Ausmaß möglich: Verwirrtheitszustände, Kopfschmerzen, Mundtrockenheit, trockene Augen, verschwommenes Sehen, Herzrhythmusstörungen, Verstopfung, Durchfall, Übelkeit/Erbrechen, Harnverhalten.

Kontraindikationen sind u. a. unbehandeltes Engwinkelglaukom, Restharnbildung, Verengungen im Magen-Darm-Bereich, toxisches Megakolon, schwere Colitis ulcerosa und Myasthenia gravis.

Eigentum des Verlags Urban & Fischer/Elsevier GmbH, München

21 Hormone

Botenstoffe, die von spezialisierten Zellen abgegeben werden und an Zielzellen ein Signal auslösen, werden als Hormone bezeichnet. Es gibt zahlreiche Hormone, die in Drüsen (z. B. Adrenalin, Cortison, Aldosteron, Testosteron, Östrogen, Parathormon, Insulin, Schilddrüsenhormon) oder in Geweben (z. B. Histamin) gebildet werden. In diesem Abschnitt werden Glukokortikosteroide (ein Teil der Hormone aus der Nebennierenrinde) und Schilddrüsenhormone beschrieben.

21.1 Glukokortikosteroide

Die landläufige Bezeichnung für Glukokortikosteroide ist „*Cortison*". Cortison ist eine Form des vom Körper in der Nebennierenrinde gebildeten Hormons *Cortisol*. Cortisol wird auch als *Hydrocortison* bezeichnet.

Eine der wichtigsten Wirkungen von Cortisol im Körper ist die Förderung der Glukoneogenese (Neubildung von Glukose) in der Leber. Glukose wird z. B. in einer Stresssituation benötigt. Cortisol ist daher neben Adrenalin ein wichtiges Stresshormon.

Cortisol hat zahlreiche weitere Funktionen im Körper, u. a. auf den Fett- und Eiweißstoffwechsel sowie das Immunsystem. Außerdem wirkt es an den Nieren auf die Ausscheidung von Natrium/Kalium und Wasser *(mineralokortikoide Wirkung)*. Es ist lebensnotwendig und muss bei Ausfall der Nebennierenrinde (z. B. bei Morbus Addison) zeitlebens substituiert werden.

Sein Blutspiegel wird über einen Regelkreis gesteuert, an dem der Hypothalamus und die Hypophyse beteiligt sind. Das von der Hypophyse ins Blut abgegebene Adrenocorticotrope Hormon (ACTH) ist der Botenstoff, der die Nebennierenrinde zur Bildung von Cortisol anregt. Ist ein ausreichend hoher Cortisolspiegel erreicht, wird kein ACTH mehr freigesetzt und die Cortisolproduktion geht zurück.

Der Cortisolspiegel hängt von der Tageszeit ab. Dies wird als *zirkadianer Rhythmus* bezeichnet. Am Beginn des Tages zwischen 6 und 9 Uhr erreicht der Spiegel seinen höchsten Wert, gegen Mitternacht ist er am niedrigsten. Die physiologische Tagesproduktion beim Menschen beträgt etwa 25 bis 30 mg Cortisol.

Ist der Cortisolspiegel zu hoch (Hypercortisolismus, Bildung von mehr als 30 mg/Tag), spricht man vom *Cushingsyndrom*. Ursache dafür kann ein hormonbildender Tumor in der Nebennierenrinde (Morbus Cushing) oder ein ACTH-bildendes Adenom der Hypophyse sein. Charakteristisch bei Cushingsyndrom ist das runde, dunkelrote Vollmondgesicht, zusammen mit u. a. Stammfettsucht, rotblauen Streifen auf der Bauchhaut (Striae distensae), Bluthochdruck, Muskelschwund, Hyperglykämie und oft psychischer Auffälligkeit.

Ein Cushingsyndrom stellt sich auch unter längerer Behandlung mit Glukokortikosteroiden ein, wenn die Tagesdosis 30 mg Cortisol überschreitet. Dieser Grenzwert wird als *Cushingschwelle* bezeichnet.

21.1.1 Therapeutisch eingesetzte Glukokortikosteroide

Für die Therapie werden in erster Linie die dämpfenden Wirkungen auf Entzündungen, allergische Reaktionen und das Immunsystem genutzt. Die eingesetzten Glukokortikosteroide leiten sich von Cortisol ab und haben eine bis zu 30-fach stärkere Wirkung. Sie unterscheiden sich ferner im Verhältnis der relativen *glukokortikoiden* zur relativen *mineralokortikoiden* (→ 21.1) Wirkung. Letztere ist z. B. unerwünscht, wenn ein Glukokortikosteroid zur Entzündungshemmung gegeben wird.

Glukokortikosteroide werden u. a. parenteral, oral, intraartikulär (als Kristallsuspension), inhalativ (→ 12.2.2.2, Seite 116; 12.3.2.2, Seite 121) sowie lokal auf der Haut und am Auge angewendet.

Folgende Substanzen stehen zur Verfügung (in Klammern die relative Wirkstärke bezogen auf Cortisol): *Hydrocortison* (1), *Cloprednol* (2), *Deflazacort* (2–3), *Prednison* (4), *Prednisolon* (4), *Methylprednisolon* (5), *Triamcinolon* (5–6), *Dexamethason* (30) und *Betamethason* (25–30). Zur Inhalation eignen sich *Beclometason, Budesonid, Ciclesonid, Fluticason* und *Mometason* (Details: → 12.2.2.2, Seite 116). Das Mineralokortikoid *Fludrocortison* wird zur Substitution bei Morbus Addison und bei Salzverlustsyndrom angewendet.

Aus den oben beschriebenen relativen Wirkstärken der Glukokortikosteroide lassen sich *Äquivalenzdosen* errechnen. Die Äquivalenzdosis wird auf 25 bis 30 mg Cortisol bezogen, der natürlichen Tagesproduktion beim Menschen. Beispiel: Von Prednisolon mit seiner relativen Wirkstärke von 4 müssen 30/4 mg = 7,5 mg gegeben werden, um die Wirkstärke von 30 mg Cortisol zu ersetzen.

Dosisempfehlungen werden oft auf die Wirkstärke von Prednisolon bezogen. Man spricht vom *Prednisolon-Äquivalent*. Beispiel: Um die Wirkung von 7,5 mg Prednisolon (Tagesproduktion an Cortisol, siehe oben) zu erreichen, muss man von Hydrocortison, das nur ein Viertel der Wirkstärke von Prednisolon hat, 4 x 7,5 mg = 30 mg einnehmen, um diese Wirkstärke zu erreichen. Von Dexamethason, das 30-mal stärker als Cortisol (= Hydrocortison) und 7,5-mal stärker als Prednisolon wirkt, genügt dafür bereits etwa 1 mg täglich.

Externe Glukokortikosteroide

Für die Anwendung auf der Haut steht eine Reihe weiterer Glukokortikosteroide zur Verfügung, die sich in ihrer Wirkstärke beträchtlich unterscheiden. Sie werden in 4 Klassen eingeteilt (Klasse 1 = schwach wirksam; Klasse 4 = sehr stark wirksam).

- **Klasse I:** Clobetasonbutyrat, Hydrocortison, Hydrocortisonacetat und Prednisolon.
- **Klasse II:** Desoximetason, Flumethasonpivalat, Fluocortolonpivalat, Fluprednidan-21-acetat, Hydrocortison-17-butyrat, Hydrocortisonbuteprat, Prednicarbat, Triamcinolonacetonid und Dexamethason.
- **Klasse III:** Amcinonid, Betamethasondipropionat, Betamethasonvalerat, Desoximethason, Diflucortolonvalerat, Fluocinolonacetonid, Fluocinonid, Halomethason, Methylprednisolonaceponat, Mometasonfuroat und Fluticasonpropionat.
- **Klasse IV:** Clobetasolpropionat und Diflucortolonvalerat.

21.1.2 Indikationen für Glukokortikosteroide

Zu den Anwendungsgebieten gehören:

- entzündlich-rheumatische Erkrankungen (insbesondere Rheumatoide Arthritis, RA),
- allergische Reaktionen (z. B. Insektenstich, anaphylaktischer Schock),
- Hauterkrankungen wie Ekzeme oder Schuppenflechte,
- Atemwegserkrankungen (z. B. Asthma, COPD),
- zur Unterdrückung von Immunreaktionen (Immunsuppression, z. B. nach Transplantation),
- Leukämien,
- palliativ (lindernd) bei fortgeschrittenen Tumoren.

21.1.3 Nebenwirkungen von Glukokortikosteroiden

Eine kurzzeitige (z. B. für wenige Tage) Stoßtherapie (→ 21.1.5, Seite 163) mit Glukokortikosteroiden hat im Allgemeinen keine unerwünschten Folgen.

Unter länger anhaltender Therapie in Dosen oberhalb der Cushingschwelle entwickeln sich ab einer bestimmten Dosis jedoch immer die gefürchteten Nebenwirkungen. Dazu gehören in erster Linie Osteoporose, Katarakt (Linsentrübung), Glaukom, Muskelschwund, Ödeme, Bluthochdruck, diabetische Stoffwechsellage, Magen-Darm-Geschwüre, dünne Haut (Pergamenthaut) und Wundheilungsstörungen.

21.1.4 Kontraindikationen für Glukokortikosteroide

Für Glukokortikosteroide lassen sich keine absoluten Kontraindikationen formulieren, weil sie in manchen Fällen lebensnotwendig sind.

Kritisch ist die Anwendung laut Fachinformationen u. a. bei akuten Virusinfektionen (Herpes zoster, Herpes simplex, Varizellen, Herpeskeratitis), systemischen Pilzerkrankungen, um den Zeitpunkt von Impfungen mit Lebendimpfstoffen sowie bei Tuberkulose in der Vorgeschichte. Eine Ausnahme ist z. B. der Einsatz von Glukokortikosteroiden zur Dämpfung einer überschießenden und daher schädlichen Immunantwort, etwa bei beatmeten Patienten mit COVID-19.

Vorsicht ist geboten bei bestehenden Magen-Darm-Geschwüren (vor allem in Kombination mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR), Osteoporose, schwerer Herzinsuffizienz, starkem (nicht einstellbarem) Bluthochdruck, psychiatrischen Erkrankungen (insbesondere Suizidneigung, Depression, auch in der Vorgeschichte) und Glaukom (alle Formen) sowie bei Diabetes mellitus. Unter Glukokortikosteroiden kann sich ein Diabetes neu manifestieren, bei bestehendem Diabetes kann sich die Einstellung des Zuckerstoffwechsels erheblich verschlechtern (ggf. Anpassung der Medikamente zur Blutzuckereinstellung erforderlich).

Eigentum des Verlags urban + medien

GRUNDSÄTZE FÜR DIE THERAPIE MIT GLUKOKORTIKOSTEROIDEN

Um die Nebenwirkungen so gering wie möglich zu halten, gilt:

- Dauerbehandlung wo immer möglich vermeiden.
- Die Einnahme erfolgt morgens vor 8 Uhr, d. h. zu der Zeit, zu der der Blutspiegel physiologisch am höchsten ist.
- In manchen Fällen hat sich die morgendliche Gabe an jedem zweiten Tag bewährt.
- Jede länger dauernde Therapie oberhalb der Cushingschwelle lässt die Nebennierenrinde schrumpfen, weil die Stimulation durch ACTH ausbleibt. Die Dosis muss daher langsam verringert werden (ausschleichen, → 20.1.5), damit die Nebennierenrinde genügend Zeit hat, ihre Funktion wiederaufzunehmen.
- Bei großflächiger Anwendung von Glukokortikosteroiden auf der Haut kann insbesondere bei dünner Haut (Kleinkinder, ältere Menschen) ein wesentlicher Teil der Dosis in den ganzen Körper gelangen und systemisch wirken.
- Regelmäßig auf Nebenwirkungen achten.

21.1.5 Stoßtherapie, Ausschleichen

Stoßtherapie (Pulstherapie)

Unter *Kortisonstoßtherapie* (auch als *Pulstherapie* bezeichnet) versteht man eine hochdosierte Gabe über einen kurzen Zeitraum. Was dabei als „hochdosiert" und „kurzer Zeitraum" gilt, hängt von der behandelten Erkrankung ab.

2 Beispiele:

– Im akuten Schub der Multiplen Sklerose (MS) sind 3- bis 5-tägige Stoßtherapien mit täglich 1000 mg Methylprednisolon (entsprechend 800 mg Prednisolon-Äquivalent) gebräuchlich.
– Bei Exazerbation einer COPD (12.3.2.4, Seite 123) bekommen die Patienten über 5 bis maximal 14 Tage etwa 40 bis 50 mg Prednisolon pro Tag.

Ein Schema zur Stoßtherapie kann auch mit einer hohen Dosis anfangen und diese nach wenigen Tagen verringern, z. B. 3 Tage 40 mg Prednisolon, dann weitere 3 Tage 20 mg und danach absetzen.

Ausschleichen

Einige Medikamente dürfen nach mehrwöchiger Anwendung nicht abrupt abgesetzt werden. Das langsame Verringern der Dosis bezeichnet man als *Ausschleichen* (←).

Ein Grund für das Ausschleichen aus einer Behandlung ist das Risiko eines *Rebounds* (←) nach plötzlichem Beenden. Rebound bedeutet, dass eine Verschlimmerung eintritt, die über den Schweregrad vor der Behandlung hinausgeht. Beispiele: Wird ein Betablocker nach mehrmonatiger Einnahme schlagartig abgesetzt, kann der Blutdruck sehr stark steigen und höher sein als vor Behandlungsbeginn.

Nach mehrwöchiger entzündungshemmender systemischer Behandlung mit einem Glukokortikosteroid kann nach unvermitteltem Absetzen die Entzündungsreaktion heftig aufflammen.

Im Fall der Glukokortikoide gibt es einen weiteren Grund, der das schlagartige Beenden einer längeren hochdosierten Therapie verbietet. Die körpereigene Produktion von Cortisol wird über einen Regelkreis gesteuert, der ähnlich dem Thermostaten einer Heizung funktioniert. Liegt der Cortisolspiegel unter dem Sollwert, gibt der Hypothalamus ein Hormon ab, das in der Hypophyse die Bildung von *ACTH (Adrenocorticotropes Hormon*, auch *Corticotropin* genannt) anregt. ATCH gelangt auf dem Blutweg zur Nebennierenrinde und regt dort die Produktion von Cortisol an. Der gesamte Regelkreis wird auch als Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse bezeichnet.

Hat das Cortisol seinen Sollwert erreicht, verringert der Hypothalamus die Stimulation der Hypophyse und die Bildung von ACTH geht zurück. Damit entfällt auch die Anregung der Nebennierenrinde, sodass weniger Cortisol produziert wird. Diese Schwelle wird während einer Therapie mit etwa 7,5 mg Prednisolon-Äquivalent pro Tag erreicht.

Unter hochdosierter Therapie mit einem Glukokortikoid liegt der Spiegel anhaltend über dem physiologischen Wert. Wird die Nebennierenrinde über Wochen nicht mehr stimuliert, *atrophiert* sie, d. h. sie wird sehr klein. Setzt man das Glukokortikoid abrupt ab, benötigt die Nebennierenrinde mehrere Wochen, bis sie wieder voll funktionsfähig ist. In dieser Zeit besteht eine lebensgefährliche Insuffizienz der Nebennierenrinde.

Das Ausschleichen aus einer hochdosierten Glukokortikoidtherapie kann mehrere Wochen dauern. Es gibt dafür unterschiedliche Vorgehensweisen, je nach Grunderkrankung, Behandlungsdauer und Dosis.

21.2 Schilddrüsenhormone

Neben *Calcitonin*, das den Spiegel von Kalziumionen im Blut steuert, produziert die Schilddrüse *L-Thyroxin* (*Levothyroxin*, Tetraiodthyronin, T_4) und *Triiodthyronin* (T_3). Calcitonin wird in diesem Abschnitt nicht beschrieben.

Im Lauf der Eiszeiten und der anschließenden Gletscherschmelze wurde sehr viel Jod aus den Böden ausgeschwemmt. Mitteleuropa (vor allem die südlichen und einige mittlere Regionen Deutschlands) sind daher Jodmangelgebiete. Jod ist für die Bildung der Hormone T_3 und T_4 nötig. Die aktive Form ist T_3.

Die Abgabe von Schilddrüsenhormonen ins Blut wird ähnlich wie die Cortisolproduktion von Hypothalamus und Hypophyse gesteuert. Ist der Spiegel zu niedrig, gibt der Hypothalamus das *Thyreotropin Releasing Hormone (TRH)* ab, das in der Hypophyse die Freisetzung von *Thyreoidea Stimulating Hormone (TSH)* auslöst. TSH wirkt direkt auf die Schilddrüse, indem es die Freisetzung von T_4 und T_3 auslöst und die Schilddrüse zum Wachstum anregt.

Wird als Folge eines Jodmangels zu wenig T_4 und T_3 gebildet, regt die anhaltende Stimulation durch TSH das Wachstum der Schilddrüse an. Es kommt zur *Jodmangelstruma*, d. h. zum Kropf. Durch diese Anpassung gelingt es der Schilddrüse oft

längere Zeit, genügend Hormone zu bilden. Man spricht daher von einer *euthyreoten Struma* (Struma mit normalen Schilddrüsenhormonspiegeln). Erst bei stärkerem Jodmangel entwickelt sich eine Schilddrüsenunterfunktion *(Hypothyreose)*.

21.2.1 Symptome bei Hypothyreose

T_3 steigert u. a. den Energieumsatz, den Sauerstoffverbrauch und die Wärmebildung im Körper. Ferner ist es für eine normale Entwicklung des wachsenden Organismus erforderlich, insbesondere von Knochen und Gehirn. Ein Mangel bei der Mutter während der Schwangerschaft hat daher schwere Folgen auf das werdende Kind (Kretinismus). Eine Unterfunktion der Schilddrüse im Kindesalter bedingt vor allem Verzögerungen im Wachstum und in der Entwicklung.

Allgemeine Symptome bei Hypothyreose sind u. a. Leistungsminderung, Konzentrationsschwäche, Antriebslosigkeit, Müdigkeit, Verstopfung, Kälteunverträglichkeit, langsamer Puls, niedriger Blutdruck, raue und kühle Haut, raue Stimme, langsames Sprechen, Abschwächung der Muskeleigenreflexe und depressive Stimmung.

21.2.2 Behandlung der Hypothyreose

Gründe für eine Behandlung mit Schilddrüsenhormonen sind die gutartige Struma mit euthyreoter Stoffwechsellage, die Vorbeugung von Rezidiven nach Operation einer Struma, Hypothyreose und die Suppression bei bösartigen Tumoren der Schilddrüse.

Standard ist die Gabe von Levothyroxin, manchmal zusammen mit *Jod*. Es wird mit einer niedrigen Dosis von Levothyroxin (25 µg/Tag, bei älteren Patienten auch 12,5 µg) begonnen und langsam alle 2 bis 4 Wochen gesteigert. Für die Therapiekontrolle dient der TSH-Spiegel. Als gut eingestellt gilt ein Patient, wenn er sich wohlfühlt und das TSH im Normalbereich (0,4 bis 2,5 mU/l, je nach Labor) liegt. Ein TSH-Wert darüber erfordert eine Erhöhung der Dosis, bei Werten unter 0,4 ist die Dosis zu hoch. Eine Überdosierung kann u. a. zu Nervosität, Herzrhythmusstörungen und zu einer Abnahme der Knochendichte führen. Der TSH-Wert sollte daher nicht unter 0,4 mU/l sinken.

Da Nahrung die Aufnahme von Levothyroxin behindert, erfolgt die Einnahme früh mindestens eine halbe Stunde vor dem Frühstück. Eine mögliche Alternative (nicht in der Fachinformation genannt) ist die Einnahme mindestens eine halbe Stunde vor dem Abendessen oder vor dem Zubettgehen (mindestens 2 Stunden nach dem Abendessen).

Der Bedarf an Levothyroxin kann steigen, wenn Östrogene (Empfängnisverhütung, Substitution nach der Menopause) eingenommen werden.

Die Behandlung muss vor allem in der Schwangerschaft konsequent weitergeführt werden. Es darf gestillt werden.

22 Immunsuppressiva

Medikamente, die die Abwehrreaktionen des Körpers dämpfen, werden als *Immunsuppressiva* (Einzahl: *Immunsuppressivum*) bezeichnet. Sie werden nach Organtransplantationen und bei Autoimmunerkrankungen angewendet. Während sich die Abwehrreaktionen nach einer Organtransplantation gegen das fremde Organ richten, wird bei einer Autoimmunerkrankung körpereigenes Gewebe angegriffen. Beispiele sind rheumatoide Arthritis (RA), systemischer Lupus erythematodes (SLE) und Multiple Sklerose (MS).

Immunsuppressiva unterdrücken aber nicht nur diese unerwünschten Abwehrreaktionen, sondern beeinträchtigen auch die Fähigkeit des Organismus, sich gegen Erreger zu wehren. In den meisten Fällen dürfen daher während einer solchen Behandlung keine Lebendimpfstoffe verabreicht werden. Außerdem sollten insbesondere Träger von transplantierten Organen einige Regeln (→ Seite 170) beachten, um das Infektionsrisiko zu senken.

Mittel zur Dämpfung des Immunsystems lassen sich in Gruppen einteilen. Die wichtigsten sind: *Glukokortikosteroide, Zytostatika, Calcineurin-* und *TOR-Inhibitoren* sowie *monoklonale* und *polyklonale Antikörper*. Oft werden Mittel aus verschiedenen Gruppen kombiniert, um die Wirkung zu verstärken, aber die Nebenwirkungen zu verringern.

Glukokortikosteroide sind in Kapitel 21.1 (Seite 160) beschrieben. Dieses Kapitel beschäftigt sich mit Calcineurin- und TOR-Inhibitoren sowie einzelnen Zytostatika.

22.1 Calcineurininhibitoren

Die Vertreter dieser Gruppe sind *Ciclosporin, Tacrolimus* und *Pimecrolimus*. Die Einführung von Ciclosporin im Jahr 1983 hat wesentlichen Anteil am Erfolg der Transplantationschirurgie.

Calcineurin ist ein Enzym, das in T-Zellen die Produktion und Freisetzung einiger Botenstoffe vermittelt. Hemmer dieses Enzyms unterdrücken daher nach einer Transplantation die Reaktion des Immunsystems gegen das fremde Organ. Bei Autoimmunerkrankungen dämpfen sie den Angriff auf körpereigenes Gewebe.

Ciclosporin und Tacrolimus können oral eingenommen, intravenös infundiert oder topisch (örtlich auf der Haut) angewendet werden. Pimecrolimus ist nur für die örtliche Anwendung auf der Haut verfügbar.

► **Besonderheit:** Calcineurinhemmer dürfen lokal (auf der Haut) nicht bei akuten viralen Infekten (Herpes, Windpocken) sowie auf möglicherweise malignen oder prämalignen Stellen aufgetragen werden.

Ciclosporin

Ciclosporin wird nach Organtransplantation und bei Autoimmunerkrankungen angewendet, u. a. bei endogener Uveitis (hier lokal am Auge), rheumatoider Arthritis, Psoriasis und atopischer Dermatitis

- **Anwendung:** Die Aufnahme von Ciclosporin über den Magen-Darm-Trakt schwankt stark. Ferner hat Ciclosporin eine geringe therapeutische Breite (→ 2.1.5, Seite 31): Bei zu niedrigen Spiegeln droht eine Abstoßung des fremden Organs, während der Wirkstoff schon in geringfügig zu hohen Konzentrationen die Nieren schädigt. Daher müssen die Spiegel bei oraler Anwendung insbesondere bei Transplantatempfängern regelmäßig bestimmt werden. Da sich Ciclosporin in den roten Blutkörperchen anreichert, werden im Allgemeinen Vollblutspiegel gemessen. Außerdem müssen die Nierenwerte überwacht werden.
- **Nebenwirkungen/Kontraindikationen:** Außer zu Nierenschäden kann Ciclosporin zu Störungen der Leberfunktion, Fettstoffwechselstörungen, Tremor, Kopfschmerzen, Bluthochdruck und Ödemen führen. Ferner kann es toxisch auf den Herzmuskel wirken sowie *Hypertrichose* (übermäßige Behaarung) und *Gingivahyperplasie* (Zahnfleischwucherung) hervorrufen. In der Schwangerschaft nur bei zwingender Indikation anwenden, nicht in der Stillzeit.
- **Wechselwirkungen:** Für Ciclosporin sind einige schwere Wechselwirkungen bekannt. Verlangsamt ein Medikament den Abbau und die Ausscheidung von Ciclosporin, besteht die Gefahr schwerer Nierenschäden. Beispiele sind Metoclopramid, Kontrazeptiva („Pille"), Proteasehemmer, Makrolidantibiotika (z. B. Erythromycin, Clarithromycin), Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Itraconazol), Amiodaron und Diltiazem. Auch Grapefruit hemmt den Abbau in gefährlichem Ausmaß und kann auf diese Weise schwere Nierenschäden hervorrufen. Die gleichzeitige Anwendung von Wirkstoffen, die ebenfalls die Nieren schädigen können (u. a. Aminoglykosidantibiotika, Ciprofloxacin, Diclofenac, Methotrexat), erfordert besondere Vorsicht.

  Beschleunigt wird der Abbau von Ciclosporin durch Substanzen, die die Bildung des dafür zuständigen CYP-Enzyms (CYP3A4) anregen. Dadurch können lebensgefährliche Abstoßungskrisen verursacht werden. Neben Johanniskraut (Hypericum perforatum) gehören dazu Barbiturate, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin, Probucol, Ticlopidin, Sulfinpyrazon, Terbinafin, Bosentan und Rifampicin.

  Um zuverlässige Wirkspiegel zu gewährleisten, muss die Dosis von Ciclosporin bei Kombination mit allen zuvor genannten Wirkstoffen gemäß dem Vollblutspiegel angepasst werden.

Tacrolimus

Tacrolimus wird systemisch zur Verhinderung bzw. Behandlung der Organabstoßung eingesetzt. Für die lokale Anwendung bei schweren Ekzemen liegt es als Fettsalbe vor.

Auch Tacrolimus wird nach oraler Gabe unterschiedlich gut resorbiert, die Ausscheidungsgeschwindigkeit schwankt und die therapeutische Breite ist gering. Es sollte daher gemäß dem regelmäßig bestimmten Vollblutspiegel dosiert werden.

Die Nebenwirkungen gleichen zum Teil denen von Ciclosporin. Allerdings verursacht Tacrolimus keine Hypertrichose und keine Gingivahyperplasie. Es kann aber zu Nervenschäden mit Parästhesien und Sehstörungen (Teilnahme am Straßenverkehr beeinträchtigt) führen. Auch Depressionen und Schlafstörungen werden beobachtet. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Long-QT-Syndrom bzw. bei Kombination mit anderen Medikamenten, die die QT-Zeit verlängern.

Auch die Wechselwirkungen sind denen von Ciclosporin ähnlich. Darüber hinaus wird Tacrolimus stark an Plasmaeiweiße gebunden. NSAR, orale Antikoagulanzien oder orale Antidiabetika können die Spiegel von freiem Tacrolimus daher erhöhen.

Pimecrolimus

Dieser Wirkstoff wird nur örtlich als Creme bei anderweitig nicht behandelbarem atopischem Ekzem bzw. bei Kontraindikation für die längere örtliche Anwendung von Glukokortikosteroiden, z. B. im Bereich von Gesicht und Hals, genutzt.

22.2 TOR-Inhibitoren

Diese Gruppe besteht aus *Sirolimus* und *Everolimus*. Sirolimus wird auch als Rapamycin bezeichnet. Davon leitet sich der Gruppenname TOR-Inhibitoren ab: TOR = „Targets of Rapamycin" (Ziele von Rapamycin). Es handelt sich dabei um Eiweißmoleküle, die an der Vermehrung von T- und B-Lymphozyten beteiligt sind. Werden diese Eiweiße blockiert, können sich Abwehrzellen nicht mehr so schnell teilen.

Sirolimus wird zur Verhinderung bzw. Behandlung einer Organabstoßung angewendet. Everolimus ist bei speziellen Tumoren indiziert, z.B. Nierenzellkarzinom.

TOR-Inhibitoren werden oral eingenommen. Wie bei den Calcineurinhemmern muss man die Dosis individuell einstellen. Das erfordert regelmäßige Kontrollen des Vollblutspiegels, insbesondere bei Leberfunktionsstörungen. In der Schwangerschaft nur bei zwingender Indikation einsetzen, nicht in der Stillzeit.

22.3 Antikörper gegen Tumor-Nekrose-Faktor(TNF)-α

Zu den Antikörpern gegen TNF-α gehören: Adalimumab, Certolizumab, Etanercept, Golimumab und Infliximab. Diese Biologika (→ Seite 15) werden parenteral u. a. (je nach Substanz) bei juveniler Arthritis, rheumatoider Arthritis (RA; → 10.8, Seite 87), Psoriasis sowie den chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (→ 18.6, Seite 155) Colitis ulcerosa und Morbus Crohn angewendet.

22.4 Zytostatika

Medikamente, die die Zellteilung blockieren (= Zytostatika), dämpfen auch Immunreaktionen, denn Abwehrzellen teilen sich schnell. Zur Immunsuppression werden vor allem *Cyclophosphamid, Azathioprin, Methotrexat (MTX), Mycophenolatmofetil/ Mycophenolsäure* und *Pirfenidon* angewendet. Die Dosis ist in dieser Indikation im Allgemeinen niedriger als in der Tumortherapie.

Zytostatika beeinflussen nicht nur Lymphozyten, sondern alle Blutzellen oder deren Vorläufer. Das Blutbild muss daher regelmäßig kontrolliert werden. Ferner werden unter Behandlung mit manchen Zytostatika vermehrt Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen beobachtet.

► **Kontraindikation:** Zytostatika dürfen nicht in Schwangerschaft (nur bei lebensentscheidender Indikation) und Stillzeit angewendet werden.

Cyclophosphamid

Cyclophosphamid bewirkt eine Quervernetzung von DNA-Molekülen und verhindert dadurch die Verdoppelung der Erbsubstanz einer Zelle bei der Teilung.

Ein Abbauprodukt von Cyclophosphamid schädigt die Schleimhaut der Blase und kann eine blutige Zystitis sowie Blasenkarzinome auslösen. Um diese Gefahr zu verringern, kann zusätzlich *Mesna* eingenommen werden. Es bindet das gefährliche Abbauprodukt und macht es weitgehend unschädlich. Mesna kann u. a. Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Benommenheit, Schläfrigkeit (Teilnahme am Straßenverkehr eingeschränkt), Durchfall, grippeähnliche Symptome und schwere allergische Hautreaktionen hervorrufen. Regelmäßige Kontrollen der Blasenschleimhaut sind auch bei Einnahme von Mesna nötig.

Alkohol kann die Wirkung von niedrig dosiertem Cyclophosphamid abschwächen und zugleich Übelkeit und Erbrechen verstärken, die durch das Zytostatikum hervorgerufen werden.

Azathioprin

Während Cyclophosphamid DNA-Moleküle verändert (siehe oben), hemmt Azathioprin die Synthese von DNA- und RNA-Bausteinen und behindert auf diese Weise die Zellteilung. Azathioprin wird bei einer ganzen Reihe von Autoimmunerkrankungen eingesetzt und hilft, Glukokortikosteroide einzusparen.

Methotrexat (MTX)

MTX wirkt als Antagonist zu Folsäure. Das Vitamin Folsäure wird für die Synthese von DNA- und RNA-Bausteinen benötigt. MTX behindert daher auf ähnlich Weise wie Azathioprin die Zellteilung. Es wird hauptsächlich bei rheumatoider Arthritis (→ 10.8, Seite 87) und schwerer Psoriasis angewendet. Um die Nebenwirkungen zu verringern, gibt man einen Tag nach MTX 5 bis 10 mg Folsäure.

Mycophenolat

Dieser Wirkstoff greift wie die beiden zuvor beschriebenen Stoffe in die Synthese von Bausteinen ein, die für die Bildung von DNA und damit zur Zellteilung benötigt werden. Mycophenolat wird in Kombination mit Ciclosporin und Glukokortikosteroiden zur Vorbeugung der Transplantatabstoßung eingesetzt. Nebenwirkungen betreffen nicht nur die Blutbildung, sondern es können auch Ödeme, Fieber und Bluthochdruck auftreten.

Pirfenidon

Pirfenidon hemmt u. a. die Vermehrung von Fibroblasten und damit die überschießende Bildung von Bindegewebe. Es wird bei leichter bis mittelschwerer idiopathischer Lungenfibrose (IPF) angewendet. Nicht gegeben werden darf Pirfenidon bei schwerer und sehr schwerer Leberfunktionsstörung sowie bei schwerer Nierenfunktionsstörung und unter Dialyse. Die Leberenzyme sollten regelmäßig kontrolliert werden. Vorsicht ist geboten bei Kombination mit Medikamenten, die in der Leber das Enzym CYP1A2 hemmen (vor allem Fluvoxamin sowie u. a. Enoxacin und Ciprofloxacin) oder dessen Bildung stimulieren (z. B. Omeprazol). Außerdem sollte

nicht geraucht werde, weil Rauchen ebenfalls die Synthese von CYP1A2 anregt und damit die Wirkung von Pirfenidon abschwächt.

ALLGEMEINE VERHALTENSREGELN BEI IMMUNSUPPRESSIVER THERAPIE

Alle Immunsuppressiva schwächen nicht nur die ungewollte Abstoßung eines transplantierten Organs oder eine gegen körpereigenes Gewebe gerichtete Autoimmunreaktion, sondern auch die lebensnotwendige Abwehr gegen Keime (Viren, Bakterien, Pilze) und entartete Zellen. Für Transplantatempfänger gelten u. a. folgende Ratschläge:

- Auf Grapefruit verzichten (hemmt den Abbau einiger Immunsuppressiva).
- Strenge Hygiene in der Küche (Kühlkette für Lebensmittel einhalten, Fisch und Fleisch, insbesondere Geflügel, gut durchbraten, Vorsicht mit Speisen aus rohen Eiern wie Tiramisu und Majonäsen, Nüsse und Mandeln meiden).
- Gründliche Körperhygiene (täglich duschen, nicht baden), Hände nach Toilettenbesuch und vor dem Essen waschen.
- Gute Zahnhygiene, aber vorsichtig putzen, um das Zahnfleisch so wenig wie möglich zu verletzen (Gefahr des Eindringens von Keimen über kleine Verletzungen).
- Zahnärzte auf die Einnahme von Immunsuppressiva hinweisen, damit gegebenenfalls bei Eingriffen wie Wurzelbehandlung, Zahnziehen oder Parodontoseprophylaxe ein Antibiotikum gegeben werden kann.
- Übermäßige Sonnenbestrahlung vermeiden (wegen des erhöhten Risikos für Hauttumoren) und die Haut regelmäßig auf verdächtige Veränderungen untersuchen lassen.
- Verzicht aufs Rauchen.
- Alle Medikamente mit dem Arzt besprechen, auch freiverkäufliche (Risiko gefährlicher Wechselwirkungen mit den Immunsuppressiva, z. B. Johanniskraut).
- Ausreichend Sport und Bewegung.
- Vorsicht mit Haustieren (z. B. Toxoplasmoserisiko durch Katzen).
- Zimmerpflanzen möglichst in Hydrokultur halten, vor allem im Schlafzimmer keine Topfpflanzen.
- Toilette und Bad sauber halten.
- Bei Arbeiten mit Verletzungsgefahr für die Hände (insbesondere im Garten) stabile Schutzhandschuhe tragen.

Eigentum des Verlags Urban & Fischer

23 Antibiotika

Antibiotika sind Wirkstoffe, die Bakterien abtöten oder an der Vermehrung hindern. Werden Bakterien *getötet*, spricht man von *bakterizider* Wirkung (= *Bakteriozidie)*, werden sie nur an der Vermehrung gehindert, von *bakteriostatischer* Wirkung *(Bakteriostase)*. Wirkstoffe, die gegen Pilze (Antimykotika), Viren (Virustatika), Würmer (Anthelminthika), Protozoen (Antiprotozoika) wirken, sind nicht Gegenstand dieses Kapitels.

Das ideale Antibiotikum greift ausschließlich in einen Stoffwechselprozess des Bakteriums ein, ohne den Stoffwechsel des Menschen zu beeinträchtigen. Ein Beispiel hierfür ist die Synthese von Murein, das wichtiger Bestandteil der Zellwand einiger Bakterienarten ist. Die Mureinsynthese wird u. a. durch Penicillin blockiert. Da Murein in den Zellen von Säugetieren nicht vorkommt, schädigen Penicilline vorwiegend die Bakterien, aber kaum den Wirtsorganismus (Nebenwirkungen sind trotzdem möglich). Ohne Murein können einige Bakterienarten keine stabilen Zellwände bilden und sterben daher ab (bakterizide Wirkung).

Ferner gibt es Antibiotika, die die Eiweißsynthese und andere Stoffwechselreaktionen in Bakterien auf verschiedene Weise behindern. Häufig wird dadurch nur die Vermehrung der Bakterien gestoppt (bakteriostatische Wirkung), aber die Erreger werden nicht abgetötet.

Damit Antibiotika optimal wirken, müssen die Einnahmeregeln (Dosis und Dauer der Anwendung, Einnahmezeitpunkt, zeitlicher Abstand zu Mahlzeiten bzw. bestimmten Speisen) sorgfältig eingehalten werden. Andernfalls besteht das Risiko, dass die Behandlung erfolglos bleibt, es zum Rückfall kommt oder sich *resistente* Erreger entwickeln.

Resistenzen sind weltweit ein rasch wachsendes Problem. Immer häufiger werden Keime isoliert, die auf kein einziges Antibiotikum mehr ansprechen. Um die Entwicklung von Resistenzen einzudämmen, ist es daher u. a. wichtig, dass die Indikation streng gestellt wird. Nicht jedes Fieber erfordert Antibiotika. Das gilt insbesondere für banale Erkältungen, die grundsätzlich durch Viren hervorgerufen werden und daher nicht auf Antibiotika ansprechen.

Zum Verhindern von Resistenzen trägt auch bei, wenn ein Antibiotikum verordnet wird, das mit hoher Wahrscheinlichkeit gegen den verantwortlichen Erreger wirksam ist und andere Keime kaum erfasst. Man spricht in diesem Fall von einem *schmalen Wirkspektrum*. Damit ein solches Antibiotikum gewählt werden kann, müssen in der Regel der Erreger und seine Empfindlichkeit auf Antibiotika bekannt sein. Dazu wird der Keim beispielsweise aus einer Wunde (Abstrich) oder aus einer Blutprobe (Blutkultur) isoliert und anschließend getestet, auf welche Wirkstoffe er am empfindlichsten reagiert.

Da man oft nicht warten kann, bis das Ergebnis der *Resistenzbestimmung (Antibiogramm)* vorliegt, wird unmittelbar nach (keinesfalls vor, weil sonst der Erregernachweis unmöglich werden kann) Gewinnen des Abstrichs oder der Blutentnahme für die Kultur die Behandlung mit einem *Breitbandantibiotikum* begonnen. Sobald

das Antibiogramm vorliegt, kann gegebenenfalls auf ein spezifischer wirksames (= schmales Wirkspektrum) Präparat gewechselt werden.

In der hausärztlichen Praxis werden Antibiotika meistens ohne Resistenztestung verordnet. Aber auch die Art der Infektion (z. B. Harnwege, Bronchien usw.), die Vorgeschichte (z. B. zu Hause oder in einer Klinik erworbene Infektion, erstmaliges Auftreten oder Rückfall), Begleiterkrankungen und weitere Untersuchungsbefunde (z. B. Abhören der Lunge) geben wichtige Hinweise, um welchen Erreger es sich handeln könnte und worauf er wahrscheinlich anspricht. Dies wird als *kalkulierte Antibiotikatherapie* bezeichnet. Stellt sich innerhalb von 3 bis 4 Tagen keine wesentliche Besserung ein, kann das u. a. daran liegen, dass das falsche Antibiotikum gewählt wurde.

Nebenwirkungen durch Antibiotika können entweder *direkt* durch Eigenschaften des Wirkstoffs verursacht werden (z. B. die gehörschädigende Wirkung von Streptomycin) oder *indirekte* Folge der antibakteriellen Wirkung. Hierzu gehört der Einfluss auf die Darmkeime, der zu Verdauungsstörungen bis hin zu gefährlichen Durchfällen führen kann.

Antibiotika werden aufgrund ihrer chemischen Struktur und ihrer Wirkmechanismen in mehrere Gruppen eingeteilt. Für die Praxis wichtig ist auch die Unterscheidung in oral und ausschließlich parenteral anwendbare Substanzen bedeutend.

23.1 Betalactam-Antibiotika

Alle Wirkstoffe dieser großen Gruppe haben ein chemisches Strukturelement gemeinsam. Dieses wird als *Betalactamring* bezeichnet und hat der Gruppe ihren Namen gegeben. Der Betalactamring blockiert die Zellwandsynthese bestimmter Erreger, hat aber im menschlichen Stoffwechsel keine Wirkung. Betalactamantibiotika sind daher wenig toxisch. Nur in extrem hohen Dosen können neurologische Nebenwirkungen (z. B. Krämpfe) auftreten. Das Risiko ist bei Niereninsuffizienz, bekannter Epilepsie und Meningitis erhöht.

Unter der Therapie mit einem Betalactam kann sich eine Sensibilisierung entwickeln. Bei der nächsten Anwendung kommt es dann zu einer allergischen Reaktion. Diese kann vom juckenden Hautausschlag bis zum anaphylaktischen Schock reichen und auch durch andere Betalactamantibiotika ausgelöst werden, die der Patient noch gar nicht bekommen hat *(Kreuzallergie)*. Da das Sensibilisierungsrisiko bei Anwendung auf der Haut besonders groß ist, dürfen Betalactamantibiotika nicht auf der Haut angewendet werden.

23.1.1 Penicilline

Zur großen Gruppe der Penicilline gehören neben Penicillin selbst eine ganze Reihe von Weiterentwicklungen, z. B. Penicilline mit erweitertem Wirkspektrum (Aminopenicilline, Acylaminopenicilline).

Manche Bakterien verfügen über *Betalactamasen*. Diese Enzyme zerstören den Betalactamring und können dadurch viele Penicilline und Cephalosporine unwirksam machen. Man hat daher Stoffe entwickelt, die dieses Enzym hemmen. Diese *Betalactamasehemmer* (*Clavulansäure*, *Sulbactam* und *Tazobactam*) werden mit

bestimmten Penicillinen kombiniert und erweitern das Wirkspektrum dieser Substanzen. Beispiele sind die Kombination aus *Amoxicillin* + Clavulansäure, *Ampicillin* + Sulbactam, *Piperacillin* + Tazobactam und Ampicillin + Sulbactam (= Sultamicillin). *Flucloxacillin* ist von sich aus gegenüber manchen Betalactamasen stabil.

Oral anwendbar sind: *Phenoxymethylpenicillin* (= Penicillin V), Flucloxacillin, Amoxicillin, Ampicillin, *Pivmecillinam* sowie der Betalactamasehemmer Clavulansäure.

- **Einnahme: Flucloxacillin:** 30 bis 60 Minuten vor einer Mahlzeit einnehmen; **Phenoxymethylpenicillin (Penicillin V):** etwa 1 Stunde vor einer Mahlzeit; **Pivmecillinam:** kann zu den Mahlzeiten genommen werden; **Amoxicillin:** vor oder während einer Mahlzeit einnehmen. Es kann einen starken Eigengeruch verbreiten, der keinen Einfluss auf die Wirksamkeit hat; **Amoxicillin + Clavulansäure:** zu Beginn einer Mahlzeit einnehmen; **Ampicillin:** etwa 1 Stunde vor einer Mahlzeit.
- **Wechselwirkungen:** Probenecid behindert die Ausscheidung von Penicillinen über die Nieren und verstärkt daher die Wirkung.
- **Besonderheit:** Vor jeder Anwendung muss der Patient gefragt werden, ob er schon einmal eine allergische Reaktion auf ein Penicillin oder Cephalosporin erlitten hat.

23.1.2 Cephalosporine

Auch Cephalosporine werden teilweise durch Betalactamasen zerstört. Man teilt sie anhand ihrer Stabilität gegenüber diesen Enzymen und ihres Wirkspektrums in 5 Gruppen ein:

1 (keine gesteigerte Stabilität gegenüber Betalactamasen): *Cefaclor, Cefadroxil, Cefalexin, Cefazolin;*
2 (erhöhte Betalactamasestabilität): *Cefuroxim/Cefuroximaxetil;*
3a (erweitertes Wirkspektrum, vor allem gegen gramnegative Keime): *Cefotaxim, Ceftriaxon, Cefixim, Cefpodoxim;*
3b (wie 3a, zusätzlich gegen Pseudomonas aeruginosa wirksam): *Ceftazidim.*
4 (wie 3a und 3b, zusätzlich gegen betalactamasebildende Enterobakterien): *Cefepim.*
5 (mit Aktivität gegen methicillinresistente Staphylokokken [MRSA]): *Ceftarolinfosamil, Ceftobiprol, Ceftolozan.*

Oral anwendbar sind: *Cefaclor, Cefadroxil, Cefalexin, Cefixim, Cefpodoxim* und *Cefuroximaxetil.*

- **Einnahme:** Da Cephalosporine schlecht resorbiert werden, eignen sich nur wenige für die orale Anwendung. Allgemein verbessert die Einnahme zusammen mit Nahrung die Resorption dieser Substanzen. Cefpodoxim und Cefuroximaxetil werden schlechter resorbiert, wenn die Magensäure durch Medikamente gehemmt wird.
- **Nebenwirkungen/Wechselwirkungen:** Bei schwerer Niereninsuffizienz kann es nötig sein, die Dosis zu reduzieren und die Nierenfunktion zu überwachen. Allergische Reaktionen kommen bei 1 bis 4 % Prozent vor, ein anaphylaktischer Schock ist allerdings sehr selten. Etwa 5 % der Patienten mit einer Allergie gegen Penicilline haben eine Kreuzallergie auf Cephalosporine.

  Wegen der hohen Bindung an Plasmaeiweiße kann in Einzelfällen die Wirkung von oralen Antikoagulanzien verstärkt werden. Probenecid verlangsamt die Ausscheidung von Cephalosporinen.

23.1.3 Carbapeneme: Ertapenem, Meropenem, Imipenem + Cilastatin (Dehydropeptidasehemmer)

Diese Gruppe aus *Ertapenem, Imipenem* und *Meropenem* hat ein sehr breites Wirkspektrum im grampositiven und gramnegativen Bereich, darunter auch einige Problemkeime, aber nicht methicillinresistente Staphylokokken (MRSA). Sie werden ausschließlich parenteral verabreicht. Imipenem wird immer mit Cilastatin kombiniert. Cilastatin hemmt ein Enzym in der Niere, das Imipenem spaltet.

23.1.4 Monobactame

Einziger verfügbarer Vertreter dieser Gruppe ist *Aztreonam*. Es wird aufgrund seines Wirkspektrums zur Behandlung von chronischen Infektionen mit Pseudomonas aeruginosa bei Patienten mit Cystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) mithilfe eines Verneblers angewendet.

23.2 Glykopeptide

Vancomycin und *Teicoplanin* hemmen in Bakterien die Mureinsynthese, aber auf andere Weise als Betalactamantibiotika. Sie waren lange Zeit zuverlässig gegen MRSA und Enterokokken wirksam, aber inzwischen breiten sich auch gegen diese Wirkstoffe Resistenzen aus.

Glykopeptide werden nicht aus dem Magen-Darm-Trakt aufgenommen. Sie müssen daher parenteral verabreicht werden. Eine Ausnahme ist die örtliche Behandlung von Darmentzündungen durch Clostridium difficile und Staphylokokken. Bei diesen Entzündungen ist es möglich, dass doch ein Teil der Dosis über den Darm aufgenommen wird und u. a. die nachfolgend genannten Nebenwirkungen hervorruft: vorübergehende oder bleibende Verschlechterung des Hörvermögens, Schädigung der Nieren und allergische Hautreaktionen.

23.3 Aminoglykoside

Diese Gruppe besteht aus *Amikacin, Gentamicin, Kanamycin, Neomycin* (Auge, Haut, teilweise + Dexamethason), *Paromomycin*, *Streptomycin* und *Tobramycin*. Aminoglykoside sind wie Glykopeptide im Magen-Darm-Trakt nicht resorbierbar. Sie werden daher parenteral oder lokal am Auge sowie auf Haut und Schleimhäuten angewendet. Wichtigste Nebenwirkungen sind die Schädigung von Gehör- und Gleichgewichtsorgan (kann auch noch nach Therapieende auftreten) sowie Nierenschäden.

Paromomycin wird oral zur Dekontamination des Darms verwendet. Es tötet Bakterien ab, die im Darm aus Eiweißen der Nahrung Ammoniak bilden. Bei Leberzirrhose kann Ammoniak nicht entgiftet werden und reichert sich daher im Blut an. Ammoniak beeinträchtigt die Hirnfunktion stark (hepatische Enzephalopathie). Paromomycin ist außerdem gegen Amöbenbefall des Darms wirksam.

Das chemisch eng mit Paromomycin verwandte Neomycin wird ebenfalls nur lokal angewendet: auf der Haut, auf Schleimhäuten sowie am Auge.

Kanamycin wird nur gegen Infektionen am Auge verwendet.

Gentamicin weist strukturelle Ähnlichkeiten mit Kanamycin auf. Es wird parenteral bei schwersten lebensbedrohlichen Infektionen sowie örtlich auf der Haut und am Auge verwendet. Als implantierbare Kette setzt man Gentamicin auch zur Behandlung von Knocheninfektionen ein.

Amikacin ist chemisch mit Kanamycin verwandt. Es wird parenteral bei schwersten Infektionen eingesetzt, die auf Gentamicin nicht ansprechen.

Tobramycin wird wie Amikacin parenteral gegen systemische Infektion angewendet, die auf Gentamicin nicht reagieren. Eine weitere Indikation ist die Bekämpfung einer chronischen Besiedlung der Lungen durch Pseudomonas bei CF. Hier erfolgt die Anwendung inhalativ über einen Vernebler.

23.4 Tetrazykline

Ihren Namen haben diese Verbindungen von dem chemischen Grundgerüst aus 4 Ringen. Neben *Tetracyclin* werden *Doxycyclin, Minocyclin* und *Tigecyclin* (nur parenteral) verwendet.

Tetrazykline sind Breitbandantibiotika, die das Wachstum zahlreicher grampositiver und gramnegativer Keime hemmen (bakteriostatische Wirkung). Außerdem wirken sie gegen Borrelien, Treponemen und Leptospiren sowie gegen Keime, die intrazellulär (= innerhalb von Zellen) leben und daher für die meisten Antibiotika unerreichbar sind. Zu diesen intrazellulären Erregern gehören Legionellen, Listerien, Mykoplasem und Chlamydien.

Darmbakterien sind oft resistent gegen Tetrazykline. Vor allem Harnwegsinfektionen und auch Wundinfektionen werden oft durch Darmkeime hervorgerufen.

Mit Ausnahme von Tigecyclin, das parenteral gegeben werden muss, werden Tetracycline oral eingenommen. Aus dem Darm werden sie gut resorbiert, wenn sie nicht Zusammen mit Kalzium, Magnesium oder Eisen eingenommen werden (siehe unten).

► **Nebenwirkungen/Kontraindikationen:** Wegen der Gefahr der Verfärbung der Zähne und der Beeinträchtigung des Knochenwachstums dürfen Tetrazykline in der Schwangerschaft und bei Kindern unter 8 Jahren nur bei lebenswichtiger Indikation verwendet werden. Wegen der Gefahr der Photosensibilisierung muss Sonnenbestrahlung vermieden werden. Vorsicht bei Leber- und Niereninsuffizienz (eventuell Dosis verringern).

► **Einnahme:** Mit Kalzium, Magnesium und Eisen bilden Tetrazykline Komplexe und können in dieser Form nicht resorbiert werden. Tetrazykline dürfen daher keinesfalls mit Milch geschluckt oder zusammen mit Arzneimitteln oder Nahrungsergänzungsmitteln genommen werden, die Kalzium, Magnesium oder Eisen enthalten (gilt auch für viele Multivitaminpräparate). Der Abstand von Tetrazyklinen zu solchen Mitteln und Milchprodukten muss 2 bis 3 Stunden betragen.

Tetracyclin sollte 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach einer Mahlzeit genommen werden. Minocyclin und Doxycyclin können mit Nahrung eingenommen werden (außer Milchprodukten), um die Magen-Darm-Verträglichkeit zu verbessern.

► **Besonderheit:** Tetrazykline dürfen nicht im Liegen oder unmittelbar vor dem Schlafengehen genommen werden, weil dabei die Gefahr besteht, dass sie an der Speiseröhre haften bleiben und die Schleimhaut schädigen.

23.5 Makrolide

Azithromycin, Clarithromycin, Erythromycin, Roxithromycin und *Spiramycin* werden insbesondere gegen Erreger von Atemwegsinfektionen eingesetzt. Teilweise wirken sie auch gegen Chlamydien und Mykoplasmen. Makrolide behindern die Eiweißsynthese in Bakterien und bremsen dadurch das Wachstum der Keime (bakteriostatische Wirkung). Alle Makrolide können oral, einige auch parenteral angewendet werden.

► **Nebenwirkungen/Wechselwirkungen:** Wichtigste Nebenwirkung ist die Verlängerung der QT-Zeit im EKG. Makrolide sollten daher nicht zusammen mit anderen Medikamenten angewendet werden, die ebenfalls die QT-Zeit verlängern (Gefahr von schweren Herzrhythmusstörungen). Hierzu gehören neben einigen Antiarrhythmika auch bestimmte Antiemetika, Antimykotika, Antidepressiva und Neuroleptika.

Makrolide werden in der Leber vorwiegend von CYP3A4 abgebaut. Sie können daher den Abbau anderer Medikamente, die von denselben Enzymen verstoffwechselt werden, gefährlich verlangsamen. Das gilt besonders für die Statine Simvastatin und Lovastatin (→ 11.3.3.2, Seite 105), deren Spiegel steigen und die Gefahr von Muskelschäden erhöhen kann. Aber auch die Spiegel von Immunsuppressiva wie Ciclosporin, Sirolimus und Tacrolimus (→ 22.1, Seite 166, und 22.2, Seite 168) können steigen.

Umgekehrt können Medikamente, die die Bildung von CYP3A4 anregen (z. B. Rifampizin, Carbamazepin, Johanniskraut), den Spiegel von Makroliden senken und damit die antibakterielle Wirkung gefährden.

Am höchsten ist die Gefahr solcher Wechselwirkungen für Erythromycin, am geringsten für Azithromycin.

Säureblocker können die Resorption von Makroliden verringern.

23.6 Lincosamide

Einziger Vertreter dieser Gruppe ist *Clindamycin.* Es hemmt wie Makrolide die Eiweißsynthese in Bakterien und wirkt bakteriostatisch. Clindamycin kann oral und parenteral verabreicht werden.

► **Nebenwirkungen/Kontraindikationen:** U. a. sind Magen-Darm-Störungen, Hautreaktionen, Blutbildveränderungen und ein Anstieg von Leberenzymen möglich.

Vorsicht bei Leberfunktionsstörungen, Magen-Darm-Erkrankungen. Nicht bei Myasthenia gravis anwenden.

► **Wechselwirkungen:** Nicht zusammen mit Makroliden anwenden (gegenseitige Abschwächung der Wirkung). Die Zuverlässigkeit oral angewendeter hormoneller Verhütungsmittel (vor allem mit hohem Estrogenanteil) ist herabgesetzt.

Eigentum des Verlags G. Thieme Verlag KG Stuttgart

23.7 Fluorchinolone (= Gyrasehemmer)

Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Norfloxacin und *Ofloxacin* haben ein breites Wirkspektrum. Sie hemmen in Bakterien die Synthese der Erbsubstanz und töten daher Keime bei der Zellteilung ab. Alle können oral, einige auch parenteral angewendet werden. Sie werden von der Paul-Ehrlich-Gesellschaft in 4 Gruppen eingeteilt.

Fluorchinolone werden seit Längerem breit angewendet: z. B. Norfloxacin (Gruppe 1) gegen Harnwegsinfektionen, Levofloxacin (Gruppe 3) und Moxifloxacin (Gruppe 4) gegen Atemwegsinfektionen. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat jedoch 2019 die Anwendung von Fluorchinolonen wegen teilweise schwerer Nebenwirkungen (u. a. Entzündungen und Risse von Sehnen, Verwirrtheit und Missempfindungen) stark eingeschränkt. Sie dürfen u. a. nicht mehr bei banalen Infektionen wie Pharyngitis, Tonsillitis oder akuter Bronchitis angewendet werden. Bei unkomplizierter Zystitis, akuten Exazerbationen von chronischer Bronchitis oder COPD sowie akuter Sinusitis, bakterieller Sinusitis und Otitis media dürfen sie nur noch verordnet werden, wenn andere bei diesen Indikationen üblicherweise verwendete Substanzen ungeeignet sind.

- **Nebenwirkungen/Kontraindikationen:** Neben Magen-Darm-Beschwerden treten häufig Kopfschmerzen, Schlafstörungen und Benommenheit/Verwirrtheit auf. Sonnenbestrahlung sollte wegen einer möglichen phototoxischen Wirkung vermieden werden. Darüber hinaus werden Entzündungen und Rupturen von Sehnen (z. B. Achillessehne) beobachtet. Insbesondere Moxifloxacin kann die QT-Zeit verlängern. Dieses Mittel birgt außerdem das Risiko eines lebensbedrohlichen Leberversagens und gefährlicher Hautreaktionen wie Stevens-Johnsons-Syndrom und Lyell-Syndrom (toxische epidermale Nekrolyse, TEN).

  Nicht bei Kindern und Jugendlichen in der Wachstumsphase (Gefahr der Knorpelschädigung), bei Epilepsie, bekannten Sehnenerkrankungen sowie in Schwangerschaft und Stillzeit einnehmen.
- **Wechselwirkungen:** Mit Magnesium-, Aluminium-, Zink- und Eisensalzen bilden Fluorchinolone Chelate und werden in dieser Form nicht im Darm resorbiert. Der Abstand zu solchen Medikamenten sollte daher 2 Stunden betragen. Nicht mit Medikamenten kombinieren, die ebenfalls die QT-Zeit verlängern.
- **Besonderheit:** Die durch Fluorchinolone ausgelöste Benommenheit/Verwirrtheit kann die Teilnahme am Straßenverkehr beeinträchtigen.

23.8 Folsäureantagonisten

Diese Wirkstoffe greifen in den Folsäurestoffwechsel von Erregern ein und behindern damit deren Vermehrung. Sie wirken gegen grampositive und gramnegative Keime und zum Teil gegen Protozoen (z. B. Toxoplasmen).

Es gibt 2 Gruppen, die an unterschiedlichen Schritten des Folsäurestoffwechsels angreifen: 1. *Sulfamethoxazol* und *Sulfadiazin; 2. Trimethoprim* und *Pyrimethamin*. Wegen der zahlreichen Einzelresistenzen werden meistens Kombinationen aus je einem Gruppenvertreter angewendet. Die fixe Kombination aus Sulfamethoxazol und Trimethoprim wird meistens als *Cotrimoxazol (= Co-Trimoxazol)* bezeichnet.

- **Nebenwirkungen/Kontraindikationen:** Magen-Darm-Beschwerden wie Appetitlosigkeit, Übelkeit und Brechreiz kommen häufig vor, ebenso allergische Reaktionen. Bei längerer Anwendung sind Blutbildveränderungen möglich (daher Blutbildkontrollen).

  Nicht anwenden bei stärkerer Nierenfunktionsstörung, schweren Leberschäden, Blutbildungsstörungen, Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (←), bei Neugeborenen sowie in Schwangerschaft und Stillzeit.
- **Wechselwirkungen:** U. a. Verstärkung der Wirkung von oralen Antidiabetika vom Typ der Sulfonylharnstoffe, verstärkte Wirkung von Warfarin und Methotrexat, erhöhte Spiegel von freiem Digoxin. Die Wirkung hormoneller Verhütungsmittel kann eingeschränkt sein. Die Gabe von Folsäure mindert die Wirksamkeit von Folsäureantagonisten.
- **Einnahme:** Nach Möglichkeit zusammen mit einer Mahlzeit einnehmen, um die Magen-Darm-Verträglichkeit zu verbessern.

23.9 Nitroimidazole

In dieser Gruppe ist nur *Metronidazol* verfügbar. Es wirkt vor allem gegen anaerobe Keime und wird deswegen oft mit anderen Antibiotika kombiniert. Gegen die pseudomembranöse Kolitis, die durch andere Antibiotika ausgelöst werden kann, ist es Mittel der ersten Wahl.

- **Nebenwirkungen/Kontraindikationen:** Häufig wird über metallischen Geschmack, bitteres Aufstoßen und Magenprobleme berichtet. Ferner können u. a. Parästhesien, Ataxien, Schwindel und Krampfanfälle auftreten.

  Vorsicht bei schweren Leberschäden, Störungen der Blutbildung und Erkrankungen des Nervensystems. Nicht im 1. Schwangerschaftsdrittel und in der Stillzeit, im 2. und 3. Drittel nur bei zwingender Indikation.
- **Besonderheiten:** Die Dauer der Behandlung darf 10 Tage in der Regel nicht überschreiten. Keinen Alkohol während der Anwendung von Metronidazol trinken (schwere Alkoholunverträglichkeit).

23.10 Nitrofurane

Nitrofurantoin wirkt bakterizid. Es wird nur bei Harnwegsinfektionen eingesetzt.

- **Nebenwirkungen/Kontraindikationen:** Kopfschmerzen, Schwindel, Magen-Darm-Beschwerden und periphere Polyneuropathie. Ferner kommt es häufig zu Lungenreaktionen (allergisches Lungenödem, interstitielle Pneumonie, Atemnot, Husten, Brustkorbschmerz). Auch allergische Reaktionen, Gallestau und Leberentzündungen werden nicht selten beobachtet.

  Nicht anwenden bei Niereninsuffizienz, Erhöhung von Leberenzymen, Polyneuropathie, im letzten Drittel der Schwangerschaft sowie in der Stillzeit.
- **Besonderheit:** Sehr schwerwiegend ist die Entwicklung einer tödlich verlaufenden Lungenfibrose. Bei jedem Verdacht auf Lungenbeteiligung muss die Behandlung sofort abgebrochen werden.

  Die Teilnahme am Straßenverkehr kann durch Schwindel und Ataxie beeinträchtigt werden.

23.11 Fosfomycin

Fosfomycin weist keine Ähnlichkeit mit anderen Antibiotikagruppen auf. Es wirkt bakterizid und ist derzeit Mittel der 1. Wahl für die Einmaltherapie von akuten unkomplizierten Harnwegsinfektionen der Frau.

- **Anwendung:** Von Fosfomycin wird nur 1 Dosis eingenommen (Einmaltherapie). Der Abstand zu einer Mahlzeit muss mindestens 2 Stunden betragen. Empfohlen wird die Einnahme abends nach dem Entleeren der Blase.
- **Nebenwirkungen/Kontraindikationen:** Kopfschmerzen, Schwindel, gelegentlich Durchfall und Übelkeit, selten Hautausschlag. Nicht anwenden bei stark eingeschränkter Nierenfunktion. In Schwangerschaft und Stillzeit nur bei strenger Indikationsstellung.
- **Besonderheit:** Da Fosfomycin Schwindel auslösen kann, schränkt es möglicherweise die Teilnahme am Straßenverkehr ein. Daher möglichst am Abend vor dem Schlafengehen einnehmen.

23.12 Weitere Antibiotika

Nitroxolin wird bei akuten und chronischen Harnwegsinfektionen verwendet (nicht bei schweren Störungen der Leber- und Nierenfunktion).

Neben den genannten Antibiotika gibt es weitere Wirkstoffgruppen wie Oxazolidine *(Linezolid* und *Tedizolid)*, Lipopeptide *(Daptomycin)*, Polypeptide *(Polymyxin B, Colistin)* und einzelne Wirkstoffe wie *Fidaxomycin* und *Rifaximin*, die hier nicht beschrieben werden. Auch die Tuberkulosemittel *Ethambutol*, *Isoniazid*, *Rifampicin*, *Rifabutin* und *Pyrazinamid* sind hier nicht aufgeführt.

ANTIBIOTIKA UND SCHWANGERSCHAFT

In der Schwangerschaft muss für Antibiotika streng geprüft werden, ob eine Behandlung nötig ist und ob der Nutzen mögliche Risiken überwiegt. Für eine Reihe von Antibiotika gibt es keine Hinweise darauf, dass sie das Kind im Mutterleib schädigen. Sie sind daher **Mittel der 1. Wahl:** *Penicilline (Penicillin V, Flucloxacillin, Ampicillin, Amoxicillin), Erythromycin* und *Fosfomycin*. Auch *Cephalosporine* können eingesetzt werden, allerdings im ersten Schwangerschaftsdrittel nur bei strenger Indikationsstellung.

Nicht in der Schwangerschaft angewendet werden dürfen *Tetrazykline, Clindamycin, Fluorchinolone, Aminoglykoside, Folsäureantagonisten* (z. B. *Co-trimoxazol*), *Telithromycin* und *Metronidazol*.

Eigentum Verlag Urban & Fischer Elsevier GmbH, München

24 Mittel bei Osteoporose

Im gesunden Knochen herrscht ein Gleichgewicht zwischen Auf- und Abbau. Überwiegt der Abbau, nimmt die Knochenmasse ab und es entwickelt sich eine Osteoporose.

Die Knochenmasse erreicht im 3. Lebensjahrzehnt ihren Gipfel und nimmt danach langsam stetig ab. Osteoporose ist daher vor allem eine Krankheit des Alters. Weitaus am häufigsten sind Frauen nach der Menopause betroffen, weil der sinkende Östrogenspiegel mit verringerter Knochenbildung einhergeht. Aber auch ältere Männer sind vom Knochenschwund betroffen. Außerdem kann eine Osteoporose schon im jüngeren Alter u. a. auch durch anhaltende Bettlägerigkeit, längere Therapie mit Glukokortikosteroiden oder bei schwerer Magersucht entstehen.

Zu den Folgen einer fortgeschrittenen Osteoporose gehört das erhöhte Risiko für Knochenbrüche. Am häufigsten sind Einbrüche der Wirbelkörper, Schenkelhalsfrakturen, handgelenksnahe Fraktur der Speiche und Brüche des Oberarmkopfs.

24.1 Vorbeugung der Osteoporose

Körperliche Aktivität ist ein wichtiger Reiz für den Knochenaufbau. Günstig sind vor allem Kraftübungen und Aerobic, das auch dynamische Impulse setzt. Die Sturzgefahr lässt sich neben Kraftübungen durch ein allgemeines Geschicklichkeits- und Koordinationstraining verringern.

Ein weiterer maßgeblicher Faktor für den Erhalt der Knochenmasse ist das Zusammenspiel von Kalzium und Vitamin D. Kalziumquellen sind Milchprodukte und einige grüne Gemüsearten wie Brokkoli, Rosen- und Grünkohl, Lauch, Fenchel und Sellerie. Vitamin D fördert die Aufnahme von Kalzium im Darm. Es kann unter Einfluss von Sonnenlicht in der Haut aus Vorstufen gebildet werden. Gerade ältere Menschen halten sich aber wenig im Freien auf, sodass ein Mangel an Vitamin D bei ihnen insbesondere in den Wintermonaten weit verbreitet ist.

24.2 Behandlung der Osteoporose

Basis jeder Behandlung der Osteoporose sind Bewegung und ausreichende Zufuhr von Kalzium und Vitamin D, gegebenenfalls durch Medikamente.

24.2.1 Bisphosphonate

Alle Medikamente aus dieser Gruppe hemmen die Tätigkeit der Osteoklasten (Knochenfresszellen). Aufgrund des gehemmten Abbaus stellt sich ein Überwiegen des Knochenaufbaus durch Osteoblasten (Knochenbildner) ein, sodass die Knochenmasse wieder langsam steigen kann. Dadurch wird die Zahl von Knochenbrüchen gesenkt.

Bisphosphonate hemmen darüber hinaus das Anheften von Tumorzellen an die Knochenmatrix. Dies wird zur Behandlung von osteolytischen (knochenabbauenden) Metastasen und der dadurch ausgelösten Hyperkalzämie genutzt.

Für die orale Anwendung stehen *Alendronat, Clodronsäure, Etidronat, Ibandronsäure* und *Risedronat* zur Verfügung. Nur als Infusion können *Pamidronsäure* und *Zoledronsäure* verabreicht werden.

Obwohl alle Bisphosphonate die Tätigkeit der Osteoklasten hemmen, bestehen deutliche Unterschiede zwischen einzelnen Vertretern der Gruppe in der Wirkstärke und im Einnahmeabstand. Bisphosphonate heften sich fest im Knochen an und werden sehr langsam (über Monate bis Jahre) ausgeschieden.

Hinweis: Nicht alle Bisphosphonate sind zur Therapie der Osteoporose zugelassen (d. h. manche nur bei osteolytischen Knochenmetastasen).

► **Besonderheiten bei der Einnahme:** Bisphosphonate werden nur zu einem geringen Prozentsatz resorbiert. Sie dürfen keinesfalls zusammen mit Nahrung oder anderen Medikamenten, insbesondere Kalzium oder Antazida, eingenommen werden.

Die Einnahme erfolgt daher generell 30 bis 60 Minuten vor dem Frühstück mit reichlich Wasser (200 ml). Um ein Anheften der Tabletten an die Speiseröhre (mit der Gefahr der Schädigung der Speiseröhre) zu verhindern, dürfen sich die Patienten nach der Einnahme nicht wieder hinlegen. 1-mal wöchentlich einzunehmende Präparate sollten immer am selben Wochentag angewendet werden.

- **Alendronat** und **Risedronat:** 1-mal pro Woche.
- **Clodronsäure**: 1-mal täglich, bei Magen-Darm-Unverträglichkeit auf 2 Tagesdosen. aufgeteilt.
- **Etidronat:** 14 Tage lang 1-mal täglich, danach 11 Wochen lang Pause bzw. nur Kalzium/Vitamin D. Der ganze Zyklus dauert drei Monate und kann wiederholt werden.
- **Ibandronsäure:** 1-mal/Monat (nach nächtlicher Nüchternphase von 6 Stunden, mindestens 1 Stunde vor dem Frühstück).

Hinweis: **Zoledronsäure** muss nur einmal jährlich als Infusion zugeführt werden.

► **Nebenwirkungen:** Magen-Darm-Beschwerden, Knochen- und Muskelschmerzen oder grippeartige Symptome. Vor allem bei falscher Einnahme Reizung der Speiseröhre bis hin zu Geschwüren. Selten wurden Kiefernekrosen beobachtet, insbesondere bei Krebs, Chemo- und Strahlentherapie, Einnahme von Glukokortikosteroiden, Rauchen oder Zahnproblemen. Daher auf gute Mundhygiene achten.

► **Kontraindikationen:** Nicht bei Hypokalzämie anwenden. Orale Bisphosphonate dürfen nicht gegeben werden, wenn der Patient nicht mindestens 30 Minuten aufrecht stehen oder sitzen kann, ferner bei Anomalien oder Verengungen der Speiseröhre sowie bei schwerer Niereninsuffizienz. Nicht in Schwangerschaft und Stillzeit anwenden.

24.2.2 Andere Stoffe

Bei Frauen nach der Menopause mit erhöhtem Frakturrisiko kann der *selektive Estrogen-Rezeptor-Modulator (SERM) Raloxifen* angewendet werden. Er wirkt nur auf den Knochen- und Fettstoffwechsel, aber nicht auf Gebärmutter oder andere östrogenempfindliche Gewebe. Nicht bei Thrombosen in der Vorgeschichte, ungeklärten Blutungen aus der Gebärmutter oder bei Endometriumkarzinom anwenden.

Ranelinsäure (Strontiumranelat) wurde eingesetzt, wenn alle anderen Medikamente gegen Osteoporose nicht infrage kamen. Der Vertrieb wurde im August 2017

eingestellt. Zuvor war eine Reihe schwerwiegender unerwünschter Effekte bekannt geworden, darunter Herzinfarkte, thromboembolische Ereignisse, schwere Hautreaktionen einschließlich Dress- und Stevens-Johnson-Syndrom sowie Krampfanfälle.

Parenterale Alternativen nur in besonderen Fällen sind die gegen Bildung, Funktion und Überleben von Osteoklasten gerichteten monoklonalen Antikörper *Denosumab* (alle 6 Monate) und *Romosozumab* (1-mal pro Monat, maximal 12 Monate) sowie das gentechnisch hergestellte Parathormonfragment *Teriparatid* (1-mal täglich, maximal 24 Monate).

Eigentum des Verlags medizin + medien

25 Infektionsschutz

Ursache für die meisten Epidemien ist in unseren Breiten die Influenza, die „richtige" Grippe. Eine *Epidemie* („Grippewelle") liegt vor, wenn die Erkrankungszahlen eine Größenordnung von 10% und mehr erreichen, die Ausbrüche aber örtlich begrenzt sind. Von einer *Pandemie* spricht man dagegen, wenn sich eine Infektion weltweit ausbreitet (das griechische „pan demos" bedeutet „das ganze Volk").

Eine der bekanntesten Pandemien ist die „Spanische" Grippe mit ihrer ersten Welle im Jahr 1918. Ein Beispiel aus der jüngeren Vergangenheit ist die sog. Schweinegrippe von 2009/2010. Ende 2019 begann die Pandemie durch *SARS-CoV-2*. Die durch das Virus ausgelöste Erkrankung *COVID-19* hatte in Europa ihre erste Welle im Frühjahr 2020. Während das Kapitel „Infektionsschutz" für das vorliegende Buch geschrieben wird (Oktober 2020), nehmen die Erkrankungszahlen weltweit und in Deutschland wieder stark zu.

Infektionsschutz ist nicht erst seit COVID-19 ein Thema für die Praxen von Hausärztinnen und Hausärzten, denn jede größere Grippewelle stellt Praxisteams vor Herausforderungen. Die medizinischen Fachangestellten einer Praxis haben hierbei zahlreiche Aufgaben und tragen große Verantwortung.

25.1 Ziele und Prinzipien des Infektionsschutzes

Infektionsschutzmaßnahmen haben folgende Ziele:

- Schutz des Praxisteams vor einer Infektion. Dieses Ziel wird hier an erster Stelle genannt, denn der Schaden für die Allgemeinheit ist immens, wenn eine Praxis während einer Epidemie/Pandemie infektionsbedingt ausfällt.
- Schutz anderer Patienten der Praxis vor einer Infektion.
- Gewährleisten einer Behandlung für alle Patienten – mit und ohne Infektion.

Die Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege (BGW) rät in Zusammenarbeit mit der Bundesärztekammer (BÄK) und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV), dass alle Praxen durch einen praxisinternen *Notfallplan* auf eine Pandemie vorbereitet sind. Dieser Plan soll helfen, die Verantwortlichkeiten, die räumliche und/oder zeitliche Patientenlenkung, die Kommunikationswege nach außen, die zusätzlichen hygienischen, diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen, den Arbeitsschutz, die Bevorratung in Zeiten außerhalb einer Pandemie und die Patienteninformation festzulegen. Nähere Einzelheiten findet man auch auf der Internetseite des Kompetenzzentrums Hygiene und Medizinprodukte der KVen und der KBV (siehe Internet-Links Seite 200).

Da viele Details eines Pandemieplans davon abhängen, wie der jeweilige Erreger übertragen wird, muss dieser immer auf die aktuelle Pandemie angepasst werden. Im Fall der Grippe läuft eine Ansteckung über *Tröpfchen* und *Aerosole* sowie eine *Schmierinfektion* bei Kontakt mit virushaltigen Sekreten. Auch SARS-CoV-2 wird auf diesen Wegen übertragen. Die nachfolgend beschriebenen Infektionsschutzmaßnahmen orientieren sich an Erregern, die sich ähnlich wie Grippeviren oder SARS-CoV-2 ausbreiten.

25.2 Organisation von Praxisabläufen

Ziel ist es, Kontakt von infizierten bzw. möglicherweise infizierten Kranken mit den anderen Patienten der Sprechstunde zu verhindern. Vor allem ältere Menschen und chronisch Kranke sind Risikopatienten und müssen zuverlässig geschützt werden. Wie das umgesetzt werden kann, hängt u. a. von den baulichen Gegebenheiten ab.

Zeitliche Trennung von Patientengruppen

– In kleineren Praxen müssen die beiden Patientengruppen *zeitlich* voneinander getrennt werden. Dazu reserviert man eigene Sprechstundenzeiten für nicht Infizierte sowie für Patienten mit Fieber/Infektion. Damit die Räume nach der Sprechstunde für (potenziell) infektiöse Patienten gereinigt, desinfiziert und gelüftet werden können, empfiehlt es sich, diese Sprechstunde vor die Mittagspause oder in die Abendstunden zu legen. Um ungewollte Überschneidungen von Patienten zu vermeiden, sollte zwischen beiden Sprechzeiten ausreichend Abstand eingeplant werden.

  In Praxen mit zeitlicher Trennung der Patientengruppen muss gewährleistet sein, dass potenziell Infizierte nicht spontan ohne Termin die Praxisräume außerhalb der dafür reservierten Sprechstunde betreten. Ein Praxisbesuch sollte nur nach Terminvergabe möglich sein. Wichtig ist ein präzises Vergeben und Einhalten von Terminen für die normale und die Infektionssprechstunde. Um das Telefon zu entlasten, kann den Patienten empfohlen werden, Terminanfragen nach Möglichkeit per E-Mail zu stellen.

  Patienten, die ohne Termin kommen, dürfen die Praxis nicht betreten. Sie müssen außerhalb der Praxis gefragt werden, ob sie Infektionssymptome wie Fieber, Husten, Atembeschwerden oder Halsschmerzen haben. Lautet die Antwort „ja", müssen sie wieder einbestellt oder auf telefonische Beratung verwiesen werden, gegebenenfalls auf eine Videosprechstunde oder Kontakt per E-Mail. Die Patienten sollten darüber durch Aushänge außerhalb der Praxisräume (z. B. Hinweis auf Praxisfenster, an dem sie klopfen sollen) sowie auf der Homepage der Praxis gut sichtbar hingewiesen werden.

  Generell ist es hilfreich, z.B. im Anmeldebereich durch Markierungen am Boden das Einhalten des Mindestabstands zu erleichtern. Ein Plexiglasschutz für den Rezeptionsbereich wird empfohlen. Regelmäßiges (Quer-)Lüften der Praxisräume ist wichtig, um die Zahl der möglicherweise mit dem Erreger belasteten Aerosole zu verringern.

Räumliche Trennung von Patientengruppen

– Ist eine Praxis groß genug, können die Patientengruppen *räumlich* voneinander getrennt werden. Am besten lässt sich das anhand des Grundrisses beurteilen. Optimal ist, wenn die Praxis möglichst über unterschiedliche Eingänge betreten bzw. verlassen werden kann, getrennte Rezeptionsbereiche möglich sind und die Patienten in die für sie bestimmten Wartebereiche sowie Untersuchungs- und Besprechungszimmer gelangen können, ohne den jeweils anderen Bereich queren zu müssen. Ferner sollten getrennte Toilettenbereiche existieren, in denen zusätzliche Möglichkeiten zur Händedesinfektion bereitgehalten werden. Dazu kann z.B. die Geschlechtertrennung für Toiletten aufgehoben werden. Können keine getrennten Toiletten angeboten werden, sollten Sitzabdeckungen oder Flächendesinfektionsmittel mit Anleitung bereitgestellt werden.

Voraussetzung für eine erfolgreiche räumliche Trennung der Patientengruppen ist eine eindeutige und gut lesbare Beschilderung mit Wegweisern, z. B. ein Schild mit einem Pfeil und der Beschriftung „Patientinnen/Patienten mit Fieber, Grippe oder COVID-19“. Wenn möglich, sollte im Eingangsbereich jemand dafür sorgen, dass sich die Patienten zurechtfinden.

„Triage“ am Sprechstundentelefon

Rufen Patienten in der Praxis mit einem Terminwunsch an, müssen – abhängig von der Art der aktuellen Pandemie – bestimmte Fragen (sog. Triage) gestellt werden. Die Antworten bestimmen das weitere Vorgehen. Abbildung 25.2.1 zeigt dazu ein Beispiel aus aktuellen Empfehlungen zu SARS-CoV-2, die von der Redaktion „Der Hausarzt“ und dem Institut für hausärztliche Fortbildung (IhF) erarbeitet wurden.

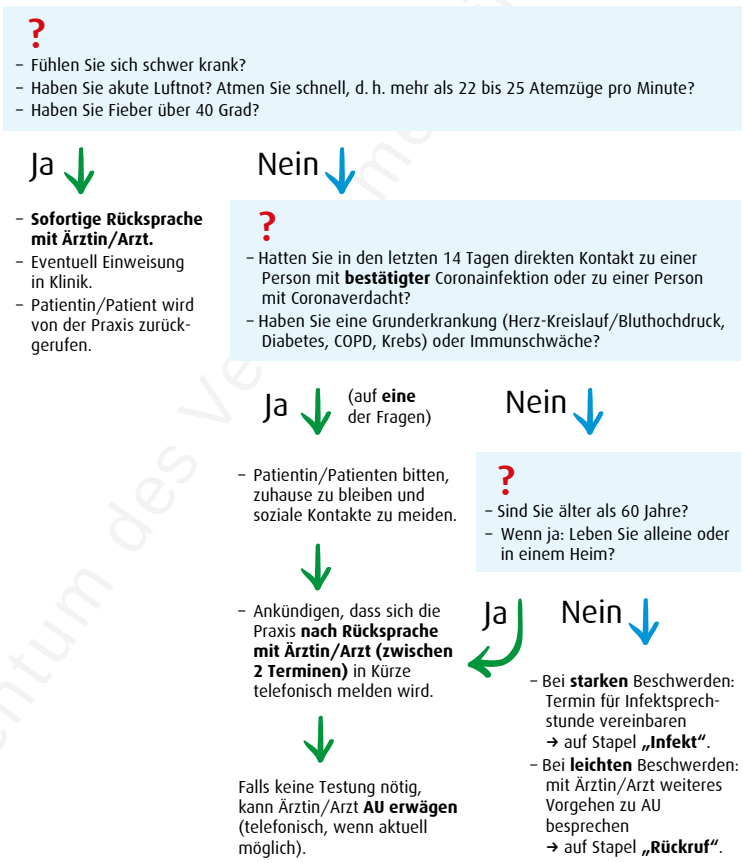


Abbildung 25.2.1: Fragen für die „Triage“ am Sprechstundentelefon.

Eigentum des Verlages Urban & Fischer/Elsevier GmbH, München

25.3 Schutzausrüstung

Im Eingangsbereich der Praxis muss ein Spender für die Händedesinfektion angebracht werden. Außerdem sollten Einmalmasken zum Bedecken von Mund und Nase (auf ausreichend großen Vorrat für Notfälle achten) bereitstehen sowie ein Behälter zum Abwerfen benutzter Einmalmasken.

Verwendetes Schutzmaterial sowie Abfälle, die mit infektiösen Körperflüssigkeiten kontaminiert sind, müssen in geschlossenen, reiß- und flüssigkeitsfesten Behältnissen gesammelt und korrekt entsorgt bzw. für den Transport zur Verbrennung gesammelt werden.

An Schutzausrüstung für das Praxispersonal ist erforderlich (Orientierungszahlen):

- 3-mal medizinischer *Mund-Nase-Schutz* (für patientenferne Tätigkeiten) pro Person und Arbeitstag.
- Mindestens 1 (besser: 2) *FFP-2-Masken* ohne Ventil pro Person und Tag/Schicht.
- 1 *Schutzbrille* mit Seitenschutz pro Person (desinfizierbar und daher wiederverwendbar).
- Mindestens 1 *Schutzkittel* (langärmlig, flüssigkeitsabweisend, schließt am Rücken, Abschlussbündchen an den Armen, wird über der Arbeitskleidung getragen) pro Person und Tag/Schicht.
- Pro behandeltem Patienten 1 Paar unsterile *Schutzhandschuhe*.
- *Händedesinfektion* mindestens nach jedem Patientenkontakt 4 bis 5 ml pro Vorgang. Für die Bevorratung: Man rechnet durchschnittlich mit 4 Händedesinfektionen pro Patientenkontakt.
- Flächen- und Instrumentendesinfektionsmittel.

Beim Kontakt mit einem Verdachtsfall, z. B. bei der Probenentnahme (Abstrich), sollten idealerweise Schutzkittel, Einmalhandschuhe, Schutzbrille und eine FFP-2-Maske getragen werden. Informationen hierzu für die jeweils aktuelle Pandemie gibt das Robert Koch-Institut (RKI) auf seiner Seite (siehe Link auf Seite 200). Diese Ausrüstung kann bei knappen Vorräten mehrfach verwendet werden. Eine FFP-2-Maske sollte immer getragen werden, wenn der Patient keinen Schutz anlegen kann (oder möchte). Wenn der Patient einen Mund-Nase-Schutz trägt, reicht im Allgemeinen eine *FFP-1-Maske.*

Wichtig: FFP-2- oder *FFP-3-Masken* mit Ausatemventil schützen nur die Trägerin/den Träger, aber nicht die Umgebung. Sie sind daher generell nur für den Umgang mit Personen mit bestätigter (Corona)-Erkrankung geeignet.

► **Hände vor und nach dem Absetzen einer Maske desinfizieren!**

Idealerweise wird beim Abnehmen eines Abstrichs bzw. beim Umgang mit infektionsverdächtigen Personen zusätzlich zu einer FFP-2-Maske ein *Gesichtsschutzschild* getragen. Ist keine FFP-2-Maske verfügbar, bietet ein Gesichtsschutzschild zusammen mit einer einfachen Maske noch guten Schutz. Dies gilt sogar dann, wenn gar keine Maske verfügbar ist. Ein Gesichtsschutzschild sollte nach dem Abnehmen mit 70%igem *Isopropanol* (= Isopropylalkohol) desinfiziert werden.

Eigentum des Verlags – nicht zum Verkauf bestimmt

25.4 Tests, Kommunikation mit Gesundheitsbehörden

Nach Anleitung kann die Entnahme von Abstrichen aus dem Rachen zur Testung auf COVID-19 auch Aufgabe von VERAHs oder qualifizierten MFAs sein. Die Proben werden so schnell wie möglich in der vorgeschriebenen Verpackung an das Labor geschickt.

Zu beachten ist ferner eine etwaige Meldepflicht. Während z. B. bei Influenza nur der direkte Nachweis von Influenzaviren, soweit er auf eine akute Infektion hinweist, namentlich gemeldet werden muss, sind im Fall von SARS-CoV-2 alle begründeten Verdachtsfälle sowie Krankheits- und Todesfälle namentlich und unverzüglich dem örtlichen Gesundheitsamt zu melden. Unverzüglich heißt, dass die Meldung der Behörde spätestens innerhalb von 24 Stunden vorliegen muss.

25.5 Monitoring von Risikopatienten am Beispiel COVID-19

Das Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 steigt u. a. ab einem Alter von etwa 60 Jahren. Als Grund vermutet man die *Immunseneszenz*, d. h. die mit fortschreitendem Alter abnehmende Reaktionsfähigkeit des Immunsystems. Zu beachten ist, dass im Alter die unspezifischen Symptome einer Infektion, vor allem Fieber, schwächer ausgeprägt sein können und der Schweregrad einer Erkrankung folglich nicht selten unterschätzt wird.

Neben dem Alter sind es vor allem bestimmte Grunderkrankungen, die gehäuft mit einem schwereren Verlauf einhergehen. Dazu gehören Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie koronare Herzkrankheit (KHK) und Hypertonie, ferner Diabetes mellitus, chronische Atemwegserkrankungen wie COPD sowie schwere Funktionsstörungen von Leber und/oder Nieren. Auch Krebserkrankungen und Immunschwäche (z. B. Behandlung mit Immunsuppressiva → Kapitel 22, Seite 166) erhöhen das Komplikationsrisiko. Daneben stehen auch Rauchen und Übergewicht mit einem schwereren Verlauf in Verbindung. Man vermutet, dass das Risiko für Komplikationen bei COVID-19 umso höher ist, je mehr Risikofaktoren gleichzeitig bestehen (z. B. höheres Alter *plus* eine oder mehrere Grunderkrankungen).

► **Wichtig:** Der Zustand von COVID-19-Kranken kann sich auch nach mehreren Tagen mit mildem Verlauf innerhalb kurzer Zeit verschlechtern und lebensbedrohlich werden. Daher empfiehlt es sich, ambulant behandelte Patienten der Praxis – insbesondere solche mit den zuvor genannten Risikofaktoren – täglich anzurufen. Zu erfassen sind dabei neben dem subjektiven Befinden Symptome wie Atemnot, Körpertemperatur, Husten und Auswurf.

WO KANN MAN SICH AKTUELL INFORMIEREN?

Informationen zu aktuellen Regelungen bei einer Epidemie bzw. Pandemie findet man u. a. auf den Internetseiten des Robert Koch-Instituts (RKI), des regionalen Gesundheitsamts, der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) und des Deutschen Hausärzteverbands. Wichtige Links sind auf Seite 200 zusammengestellt.

Glossar

Hier finden Sie Begriffe, die im Text mit ← gekennzeichnet sind und teilweise als bekannt vorausgesetzt werden. Weitere Fachausdrücke bitte im *Stechwortverzeichnis* (ab Seite 192) nachschlagen. Abkürzungen: S = Substantiv (Hauptwort), Mz = Mehrzahl

Hinweis:
Weitere Erklärungen zu zahlreichen medizinischen Fachbegriffen finden Sie in der VERAH®-App des Hausärzteverbandes.

A

▸ Adhärenz
Einnahmetreue, d. h. die Bereitschaft des Patienten, sich an die vereinbarte Behandlung zu halten, z. B. Medikamente nach Plan einzunehmen.

▸ Aerosol
Feine Verteilung von Tröpfchen oder festen Teilchen in der Luft. Siehe auch *Inhalation*.

▸ Agonist
Wirkstoff, der einen Effekt an einem Rezeptor hervorruft. Siehe auch *Antagonist*.

▸ Analgetisch (S: Analgesie)
Schmerzlindernd.

▸ Anflutungsgeschwindigkeit
Beschreibt, wie schnell ein Medikament nach oraler Einnahme wirksame Blutspiegel erreicht.

▸ Antagonist
Gegenspieler, der die Wirkung eines anderen Stoffs verhindert. Siehe auch *Agonist*.

▸ Antiphlogistisch
Entzündungshemmend.

▸ Antipyretisch
Fiebersenkend.

▸ Anxiolytisch
Angstlösend.

▸ Apothekenpflichtig
Darf ohne Rezept, aber nur in Apotheken verkauft werden. Siehe auch *rezeptpflichtig* und *freiverkäuflich*.

▸ Aspiration
Ansaugen, z. B. vor intramuskulärer Injektion der Test, ob mit der Kanüle Blut angesogen (aspiriert) werden kann. Falls ja, darf die Injektion nicht erfolgen.

▸ Ausschleichen
Langsames (über Tage oder Wochen) Verringern der Dosis bis auf einen niedrigen Erhaltungswert oder auf null.

B

▸ Bakteriostatisch (S: Bakteriostase)
Das Wachstum von Bakterien hemmend; Bakterien werden nicht abgetötet. Siehe auch *bakterizid*.

▸ Bakterizid (S: Bakterizidie)
Bakterien abtötend. Siehe auch *bakteriostatisch*.

▸ Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung (BtMVV)
Regelt die Bedingungen, die für die Abgabe und Lagerung bestimmter Medikamente (sog. Betäubungsmittel) einzuhalten sind.

▸ Betäubungsmittelrezept (BtM-Rezept)
Formular, das für die Verordnung bestimmter Medikamente (z. B. einiger Opioide) benötigt wird. Die Abgabe solcher Wirkstoffe ist streng geregelt, um Missbrauch zu vermeiden. Siehe auch *Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung (BtMVV)*.

▸ Bioäquivalenz
Bedeutet, dass zwei Medikamente nicht nur denselben Wirkstoff enthalten, sondern sich bei der Anwendung auch ähnlich verhalten, z. B. im Hinblick auf Anflutungsgeschwindigkeit und Bioverfügbarkeit.

▸ Biological
Gentechnisch hergestellter Wirkstoff, z. B. ein menschlicher Antikörper.

▸ Biosimilar
Nachahmerpräparat für ein Biological, das aber nicht identisch mit dem Original ist, sondern nur ähnlich. Siehe auch *Generikum*.

▸ Biotransformation
Siehe *Metabolisierung*.

▸ Bioverfügbarkeit
Der Anteil einer Medikamentendosis, der z. B. nach oraler Einnahme im großen Kreislauf ankommt. Siehe auch *Resorptionsquote*.

▸ Blut-Hirn-Schranke
Beschreibt den Umstand, dass manche Stoffe nicht oder nur in sehr geringem Ausmaß vom Blut ins Gehirn gelangen.

▸ Brausetablette
Tablette, die sich bei Kontakt mit Wasser auflöst und Kohlendioxid (Kohlensäure) freisetzt.

▸ Bukkaltablette
Tablette, die an die Wangenschleimhaut gelegt wird. Der Wirkstoff wird dort sehr schnell aufgenommen und umgeht die Leber.

C

▸ C_{max}
Maximalkonzentration, die ein Medikament nach der Zufuhr im Blut erreicht. Siehe auch T_{max}

▸ COVID-19
Die Erkrankung, die durch SARS-CoV-2 (←) ausgelöst wird; COVI steht für Coronavirus, D für Disease (Krankheit) und die Zahl 19 drückt

Eigentum des Verlages medizin medien

aus, dass die ersten Fälle 2019 auftraten.

▸ CYP, Cytochrom P-450
Enzyme in der Leber, die zahlreiche Fremdstoffe abbauen, darunter auch viele Arzneimittel. Man unterscheidet 6 Hauptgruppen von CYP-Enzymen, die an vielen Wechselwirkungen beteiligt sind.

D

▸ Dosis-Wirkungs-Beziehung
Zusammenhang zwischen der verabreichten Dosis eines Arzneistoffs und der erzielten Wirkung (z. B. Stärke der Blutdrucksenkung).

▸ Dragees
Tabletten mit einem Überzug, z. B. aus Zucker.

E

▸ Einschleichen
Langsames (über Tage oder Wochen) Steigern der Dosis bis auf die Erhaltungsdosis.

▸ Eiweißbindung
Arzneistoffe werden in unterschiedlichem Ausmaß an Eiweiß im Blut gebunden. Wirksam ist nur der nicht gebundene Anteil. Wenn Arzneistoffe sich gegenseitig aus der Eiweißbindung verdrängen, kann das die Wirkung verstärken.

▸ Elimination
Ausscheidung eines Arzneimittels, z. B. durch Abbau in der Leber und/oder Ausscheidung über die Nieren.

▸ Eliminationshalbwertszeit
Zeitspanne, nach der der Blutspiegel eines Arzneimittels auf die Hälfte gesunken ist ($t_{½}$).

▸ Enterohepatischer Kreislauf
„Darm-Leber-Kreislauf": Wenn Stoffe von der Leber über die Galle ausgeschieden und anschließend im Dünndarm wieder aufgenommen werden, gelangen sie erneut in den großen Kreislauf.

▸ Enzym
Molekül, das eine chemische Reaktion beschleunigt. Sehr viele Stoffwechselreaktionen im Körper werden durch Enzyme vermittelt.

▸ Evidenzbasierte Medizin, EbM
Medizin, die sich auf Beweise (= Evidenz) stützt. Ihr Ziel ist es, „individuelle Patienten auf der Basis der besten zur Verfügung stehenden Daten zu versorgen". (http://www.ebm-netzwerk.de/)

F

▸ Freiverkäuflich
Darf ohne jede Einschränkung überall verkauft werden, z. B. auch in Drogeriemärkten.

G

▸ Galenik
Beschreibt die Zubereitung eines Arzneimittels, z. B. einer Tablette. Die Galenik bestimmt u. a., wie schnell ein Wirkstoff freigesetzt wird, ob im Magen oder erst im Dünndarm usw.

▸ Generikum (Mz: Generika)
Nachahmerpräparat, das denselben Wirkstoff enthält wie das Original; kann nach Ablauf des Patentschutzes auf den Markt gebracht werden.

▸ Glukose-6-Phosphatdehydrogenasemengel
Erblich bedingter Mangel an einem Enzym, der u. a. bei Einnahme bestimmter Medikamente zum Zerfall von roten Blutkörperchen und damit zu Blutarmut führen kann.

H

▸ Halbwertszeit
Siehe *Eliminationshalbwertszeit*.

I

▸ Idiopathisch
Ohne erkennbare Ursache.

▸ Immunsuppressiv (S: Immunsuppression), Immunsuppressivum (Mz: Immunsuppressiva)
Das Abwehrsystem unterdrückend. Immunsuppression kann Autoimmunerkrankungen lindern und die Abstoßung tranpslantierter Organe unterdrücken.

▸ Inhalation
Zufuhr eines Wirkstoffs über die Schleimhaut von Bronchien und die Lungen durch Einatmen eines Aerosols.

▸ INN (International Nonproprietary Name)
Nicht durch Namensrechte (z. B. Warenzeichen) geschützte und daher frei verwendbare Bezeichnung eines Wirkstoffs; oft als „Freiname" übersetzt.

▸ Interaktion
Wechselwirkung (z. B. zwischen zwei Arzneistoffen).

▸ Interstitiell (S: Interstitium)
Das Gewebe zwischen den Zellen betreffend. Zellzwischenraum.

▸ Intrakutan
In die Haut hinein.

▸ Intramuskulär
Injektion in einen Muskel (z. B. Oberarm, Gesäß).

▸ Intranasal
Aufnahme über die Nasenschleimhaut.

▸ Intravenös
Injektion/Infusion in eine Vene.

▸ Irreversibel
Nicht umkehrbar. Siehe auch *reversibel*.

K

▸ Katecholamine
Stoffgruppe mit einer bestimmten Molekülstruktur, insbesondere Dopamin, Adrenalin und Noradrenalin.

▸ Kreatinin, Kreatininspiegel, Kreatininclearance
Kreatinin ist ein Abbauprodukt des Muskelstoffwechsels, das über die Nieren ausgeschieden wird. Der Kreatininspiegel lässt daher Rückschlüsse auf die Nierenfunktion zu. Bei geringer Muskelmasse (z. B. im Alter) entsteht aber wenig Kreatinin, sodass die Nierenfunktion trotz normalem Kreatininspiegel vermindert sein kann. Die Kreatininclearance beschreibt die tatsächliche Ausscheidungsleistung (= Clearance) der Nieren für Kreatinin.

▸ Kreuzresistenz
Beschreibt, dass ein Erreger, der gegen ein bestimmtes Antibiotikum resistent ist, auch auf ein anderes (meist ähnliches) Antibiotikum nicht anspricht.

▸ Kumulation
Anreicherung (Anhäufung) eines Wirkstoffs im Körper, z. B. bei zu häufiger oder zu hoch dosierter Einnahme.

▸ Kupieren
Einen krankhaften Vorgang verkürzen oder sofort aufhalten (z. B. einen Anfall schnell beenden).

L

▸ Lingualtabletten
Tabletten, die nach dem Zerkauen geschluckt und nicht wie *Sublingualtabletten* unter der Zunge behalten werden.

▸ Lyse
Siehe *Thrombolyse*.

M

▸ Medikationsplan (bundeseinheitlicher, BMP)
Seit dem 1. Oktober 2016 haben Patienten, die mindestens 3 zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnete Medikamente anwenden, Anspruch auf einen schriftlichen Medikationsplan.

▸ Metabolismus, Metabolisierung
Stoffwechsel, Verstoffwechselung.

▸ Metabolit
Stoffwechselprodukt, z. B. ein Stoff, der beim Abbau eines Arzneistoffs entsteht.

▸ Mimetisch (S: Mimetikum, Mz: Mimetika)
Eine Wirkung nachahmend. Beispiel: Ein Sympathomimetikum ahmt die Wirkung von Adrenalin nach.

▸ Minimaler Wirkspiegel
Minimaler Spiegel eines Stoffs im Blut, ab dem eine Wirkung feststellbar ist. Siehe auch *toxischer Spiegel* und *therapeutische Breite*.

▸ Multimorbidität
Zusammentreffen mehrerer (meist chronischer) Erkrankungen, z. B. Diabetes, Bluthochdruck und Asthma bronchiale.

N

▸ Neurotransmitter
Chemischer Stoff, der Nervenimpulse von einer Nervenzelle auf eine andere überträgt.

▸ Nutzen-Risiko-Verhältnis
Der mögliche Nutzen für den Patienten und die Risiken einer Behandlung werden einander gegenübergestellt. Durch Abwägen von Nutzen und Risiken kann sich der Patient für oder gegen die Behandlung entscheiden.

O

▸ Off-Label-Use
Anwendung eines Arzneistoffs außerhalb seiner offiziellen Zulassung. Hierfür gibt es strenge Vorgaben.

▸ Originalpräparat
Präparat mit einem Wirkstoff, für den der Entwickler/Käufer der Entwicklung erstmals eine Zulassung für die Anwendung bekommen hat. Es unterliegt einem befristeten (20 Jahre ab Einreichen der Patentschrift) Patentschutz. Siehe auch *Generikum*.

▸ Ototoxisch (S: Ototoxizität)
Das Gehör schädigend.

▸ Over the Counter (OTC)
„Über den Ladentisch". Bedeutet, dass ein Wirkstoff ohne Rezept verkauft werden darf. Siehe auch *freiverkäuflich* und *apothekenpflichtig*.

P

▸ Parenteral
Verabreichung unter Umgehung des Darms (z. B. durch Injektion, Inhalation, ein transdermales therapeutisches System usw.).

▸ Pharmakodynamik
Beschreibt die Wirkungen (Dynamik) eines Arzneistoffs im Körper. Siehe auch *Pharmakokinetik*.

▸ Pharmakokinetik
Beschreibt, wie sich ein Arzneistoff durch den Körper bewegt (Kinetik), z. B. Resorption, Verteilung im Körper, Ausscheidung usw.

▸ Photosensibilisierung
Bedeutet, dass Licht, das auf die Haut trifft, in Gegenwart bestimmter Wirkstoffe (manche Arzneimittel, etwa Johanniskrautextrakte) eine schädliche Reaktion hervorruft.

▸ Phytopharmakon (Mz: Phytopharmaka)
Arzneimittel auf pflanzlicher Basis.

▸ Plasma
Gesamtheit der flüssigen Bestandteile des Bluts, d. h. ohne Blutkörperchen, aber mit Gerinnungsfaktoren. Siehe auch *Serum*.

▸ Placebo
Tablette, die keinen Wirkstoff enthält. Siehe auch *Verum*.

▸ Port
Künstlich angelegter Zugang zu einer zentralen Vene, der über längere Zeit (Monate) belassen werden kann. Die Membran verschließt sich nach einer Injektion zuverlässig wieder.

▸ Prodrug
Ein Medikament liegt als nicht wirksame Vorstufe vor und wird erst im Körper durch den Stoffwechsel aktiviert.

R

▸ Randtropfer
Form des Dosierers in einer Tropfflasche; Flaschen mit Randtropfer müssen schräg (45 Grad) gehalten werden. Siehe auch *Zentraltropfer*.

▸ Rebound
Verstärktes Wiederauftreten einer Erkrankung oder eines Symptoms nach abruptem Absetzen eines Medikaments, z. B. kräftiger Blutdruckanstieg nach Weglassen eines Betablockers.

▸ Resistenz
Unempfindlichkeit, z. B. bestimmter Erreger gegen ein Antibiotikum.

▸ Resorption
Aufnahme eines Wirkstoffs, z. B. über den Darm oder über die Haut

▸ Resorptionsquote
Gibt an, welcher Anteil einer oral verabreichten Dosis eines Medikaments über den Magen-Darm-Trakt

aufgenommen wird. Siehe auch *Bioverfügbarkeit*.

▸ Retardtabletten
Tabletten, die Wirkstoffe über mehrere Stunden verzögert abgeben. (Auch als Oblongtabletten bezeichnet.)

▸ Reversibel
Umkehrbar. Siehe auch *irreversibel*.

▸ Reye-Syndrom
Seltene Erkrankung vorwiegend bei Kindern mit Schädigung von Gehirn und Leber, die tödlich enden kann. Kann auftreten, wenn Kinder und Jugendliche mit fieberhaften Erkrankungen Acetylsalicylsäure erhalten.

▸ Rezeptor
Bestimmte Stelle, z. B. eines Moleküls oder auf der Oberfläche einer Zelle, an die ein Wirkstoff andockt und dort eine bestimmte Reaktion hervorruft. Beispiel: Betarezeptoren auf Herzmuskelzellen, über die die Wirkung von Adrenalin vermittelt wird.

▸ Rezeptpflichtig
Darf nur abgegeben werden, wenn ein ärztliches Rezept vorgelegt wird. Siehe auch *freiverkäuflich* und *apothekenpflichtig*.

S

▸ SARS-CoV-2
SARS bedeutet „Severe Acute Respiratory Syndrome" (schweres akutes Atemwegssyndrom), CoV steht für Coronavirus und die Zahl 2 für das zweite Virus dieser Art. Das erste SARS-Virus (SARS-CoV) trat 2003 auf. Da es das erste seiner Art war, wurde es noch nicht mit einer Nummer versehen.

▸ Schmelzfilm, Schmelztablette
Zubereitungsform für ein Medikament, die im Mund zerkaut bzw. aufgelöst und anschließend geschluckt wird.

▸ Sedierend (S: Sedierung)
Beruhigend wirkend.

▸ Selbstmedikation
Kauf und Anwendung von Medikamenten ohne ärztliches Rezept.

▸ Serum
Gesamtheit der flüssigen Bestandteile des geronnenen Bluts, d. h. ohne Blutkörperchen und ohne die bei der Gerinnung verbrauchten Gerinnungsfaktoren. Siehe auch *Plasma*.

▸ Spasmolytisch (S: Spasmolyse)
Einen Krampf lösend.

▸ Steady-State
Gleichgewichtszustand, bei dem sich Aufnahme und Ausscheidung eines Wirkstoffs die Waage halten.

▸ Subkutan
Injektion/Infusion unter die Haut, d. h. ins Unterhautgewebe.

▸ Sublingual
Unter der Zunge.

▸ Sublingualtablette
Tablette, die nicht zerkaut oder geschluckt, sondern unter die Zunge gelegt wird, bis sie sich aufgelöst hat.

▸ Substitution
Ersetzen eines Stoffs, z. B. Gabe eines dem Körper fehlenden Hormons oder Vitamins.

▸ Systemisch
Den ganzen Körper betreffend. Siehe auch *topisch*.

T

▸ Teratogen
Beim ungeborenen Kind zu Missbildungen führend.

▸ Therapeutische Breite
Beschreibt, wie groß der Abstand zwischen der für die erwünschte Wirkung eines Arzneistoffs nötigen Minimalkonzentration und der Konzentration ist, ab der toxische (schädliche) Wirkungen einsetzen. Je kleiner die therapeutische Breite ist, desto genauer muss die Dosis eingehalten werden. Siehe auch minimaler Wirkspiegel und toxischer Spiegel.

▸ Thrombolyse
Auflösen eines Gerinnsels in einem Blutgefäß durch Gabe eines Arzneistoffs (Thrombolytikum).

▸ Thrombozytenaggregation
Bildung eines Pfropfs aus Blutplättchen zum Verschluss einer Wunde.

▸ T_{max}
Zeitspanne nach der Zufuhr eines Medikament, bis dieses seinen maximalen Blutspiegel erreicht hat. Siehe auch C_{max}.

▸ Topisch
Nur eine bestimmte Stelle des Körpers betreffend, z. B. ein Hautareal, auf das ein Wirkstoff aufgetragen wird. Siehe auch *systemisch*.

▸ Toxisch (S: Toxin)
Giftig (Gift).

▸ Toxischer Spiegel
Konzentration eines Wirkstoffs in Blut oder Geweben, die so hoch ist, dass schädliche (toxische) Wirkungen auftreten. Siehe auch *minimaler Wirkspiegel* und *therapeutische Breite*.

▸ Transdermales therapeutisches System, TTS
Pflaster, das auf die Haut geklebt und einen Wirkstoff gleichmäßig über Stunden bis Tage freisetzt, sodass er über die Haut aufgenommen werden kann.

U

▸ Unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW)
Nebenwirkung.

V

▸ Verum
Tablette, die einen Wirkstoff enthält. Siehe auch *Placebo*.

Z

▸ Zentraltropfer
Form des Dosierers in einer Tropfflasche, die einen seitlichen Belüftungskanal hat und beim Tropfen senkrecht gehalten werden muss. Siehe auch *Randtropfer*.

▸ Zerbeißkapsel
Kapsel, die zerbissen werden muss und deren Inhalt z. B. unter der Zunge gehalten wird, damit der Wirkstoff schnell aufgenommen wird.

▸ Zytostatisch (S: Zytostatikum, Mz: Zytostatika)
Die Zellteilung hemmend; Mittel, das die Zellteilung hemmt.

Stichwortverzeichnis

A

Abhängigkeit **85**
Absorption, *siehe* Resorption
Acarbose **126**
ACC, *siehe* N-Acetylcystein (ACC)
ACE-Hemmer **15, 34, 90, 93, 94, 99, 105, 185**
Acemetacin **81**
Acetylcholin **145, 153**
Acetylcholinesterasehemnmer **141**
Acetyldigoxin **100**
Acetylsalicylsäure (ASS) **14, 69, 81, 83, 105, 107**
Aclidiniumbromid **122**
Adalimumab **156, 168**
Adhärenz **21, 73**
Adrenalin **20, 33, 69, 132**
Adrenalin-Pen **20**
Adrenozeptoren **92**
Aerosol **183**
Agomelatin **136**
Agonist **33, 133**
Agranulozytose **83**
aktivierte Arthrose **79**
Albiglutid **127, 128**
Albumin **27**
Aldosteron **94, 185**
Aldosteronantagonisten **90, 92, 99**
Alendronat **181**
Alfuzosin **157**
Alirocumab **107**
Aliskiren **96**
Alizaprid **155**
Alkohol (Ethanol) **65, 70, 72**
alkoholischer Auszug, *siehe* Tinktur
allergische Reaktion **63, 82**
Alpha-1-Rezeptorblocker **157**
Alprazolam **138**
Altinsulin **129**
Amantadin **148**
Amcinonid **161**
Amikacin **174, 175**
Amilorid **91**
Aminoglykoside **174, 179**
Aminopenicilline **123**
Amisulprid **137**
Amitriptylin **86, 134**
Amitriptylinoxid **134**
Amlodipin **95**
Ammoniak **174**
Amoxicillin **173, 179**
Ampicillin **173, 179**
Amylase **149**
Analgetika **78**
analgetisch **81**
analgetische Basistherapie (Tumorschmerzen) **86**
Analogskalen (zur Schmerzmessung) **78**
Andexanet alfa **111**
Anflutungsgeschwindigkeit **23**
Angina Pectoris **95, 101, 102**
  instabile **102**
  stabile **102, 103**
Angina-Pectoris-Anfall **26, 103**
angioneurotisches Ödem (unter ACE-Hemmern) **93, 99**
Angiotensin-Conversions-Enzym (ACE) **93**
Angiotensin I **93**
Angiotensin II **93**
Angiotensinogen **93, 94, 185**
Angiotensinrezeptor (AT_1Rezeptor) **94, 185**
Angiotensinrezeptorblocker, *siehe* AT_1-Blocker
Antagonismus **69**
Antagonist **33, 133**
Antazida **66, 149**
Anthrachinone **152**
Antibiogramm, *siehe* Resistenzbestimmung
Antibiotika **34, 171**
Antibiotikatherapie, kalkulierte **172**
  bei COPD **123**
Anticholinergika
  bei Parkinsonsyndrom **148**
  kurzwirksame (bei COPD) **123**
  langwirksame (bei Asthma) **119**
  langwirksame (bei COPD) **121, 122**
Antidementiva **141**
Antidepressiva **80, 133**
Antidiabetika (nicht Insulin) **126**
  insulinotrope **127**
  nichtinsulinotrope **126**
Antiemetika **85, 153**
Antihistaminika **153**
Antihypertonika **89**
Antikoagulanzien (orale) **56, 59, 108**
Antikörper
  gegen IgE **119**
  gegen Interleukin 5 **119**
  gegen TNF-alpha **87, 156, 168**
  monoklonale **15, 87, 166**
  polyklonale **166**
antiphlogistisch **81**
antipyretisch **81**
Antirheumatika **78**
Anxiolytika **138**
Apixaban **108, 110, 111**
Apomorphin **148**
Apoplexie, *siehe* Schlaganfall
apothekenpflichtige Arzneimittel **16**
Applikationsform **17, 18**
Applikator
  rektale Anwendung **47**
  vaginale Anwendung **46**
Aprepitant **154**
Äquivalenzdosen (Glukokortikosteroide) **161**
Aripiprazol **137**
ARNI (Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor) **101**
Arthritis **82**
  juvenile **168**
Arthrose **79, 82, 84**
Arzneimittelkrankheit **62**
Asenapin **137**
Aspirationsversuch **58, 60**
Aspirin, *siehe* Acetylsalicylsäure (ASS)
ASS, *siehe* Acetylsalicylsäure (ASS)
Asthmaanfall **117, 120**
Asthma bronchiale **26, 51, 112, 115**
Asthma-COPD-Overlap-Syndrom **112**
Aszites **92**
AT_1-Blocker **90, 93, 94, 99**
Atemdepression **84**
Atemzugvolumen (AV) **113**
Atenolol **92, 97**
atopische Dermatitis **166**
atopisches Ekzem **168**
Atorvastatin **105, 106**
Aufbrauchfrist, *siehe* Verfallsdatum
Aufnahme, *siehe* Resorption
Auge (Anwendung am Auge) **48**
Ausscheidung, *siehe* Exkretion
Ausschleichen (Dosis langsam verringern) **134, 163**
Aut idem **16, 115, 121,** *siehe auch* Substitution
Autohaler **52**
Autoimmunerkrankungen **166**
Axon **132**
Azathioprin **87, 156, 168, 169**
Azilsartan **95**
Azithromycin **176**
Aztreonam **174**

B

bakteriostatische Wirkung (Bakteriostase) **171**
bakterizide Wirkung (Bakteriozidie) **171**
Baldrian **140**
Balgflasche **47, 48**
Ballondilatation **108**
Barrierefunktion der Haut **26**
Basalinsulin **125, 130, 131**
basal unterstützte orale Therapie (BOT) **131**

Eigentum des Verlags medizinmedien

Basistherapie
bei rheumatoider Arthritis (RA) **87, 88**
nichtmedikamentöse bei Diabetes mellitus Typ 2 **124**
Beclometason **117, 161**
Beinvenenthrombose (tiefe) **108, 110**
Belastungstoleranz **103**
Bemetizid **91**
Benazepril **93**
Bendroflumethiazid **91**
Benperidol **137**
Benralizumab **119**
Benserazid **145, 146**
Benzodiazepine **138, 139**
Beruhigungsmittel, *siehe* Sedativa
Beta-2-Sympathomimetika **116**
kurzwirksame (SABA), bei Asthma **117**
kurzwirksame (SABA), bei COPD **123**
langwirksame (LABA), bei Asthma **117**
langwirksame (LABA), bei COPD **121, 122**
Betablocker **35, 69, 90, 92, 99, 104, 105, 126**
Betahistin **153**
Betalactam-Antibiotika **172**
Betalactamasehemmer **172**
Betalactamasen **172, 173**
Betalactamring **172**
Betamethason **161**
Betamethasondipropionat **161**
Betamethasonvalerat **161**
Betarezeptoren **33**
Betäubungsmittel(BtM)-Rezept **16**
Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung (BtMVV) **16, 75, 85**
Betaxolol **92**
Bezafibrat **107**
Biguanide **126**
Bindungsstelle **33**
Bioäquivalenz **16**
Bioidenticals **16**
Biologicals, *siehe* Biologika
Biologika **15, 87, 168**
Biopharmazeutika, *siehe* Biologika
Biosimilars **16**
biotechnologisch hergestellte Arzneimittel **16**, *siehe auch* Biologika
Biotransformation, *siehe* Metabolisierung
Bioverfügbarkeit **25, 32**
Biperiden **148**
Bisacodyl **152**
Bisoprolol **92, 97, 99**
Bisphosphonate **86, 180**
Blister **39, 46**
Blutdruck, systolischer/diastolischer **89**
Blut-Hirn-Schranke **25, 27**
Bornaprin **148**
Bradykinin **101**
Brausetabletten **44**
Brechampullen **56**
Breitbandantibiotika **171, 175**
Bridging **110, 111**
Bromazepam **138**
Bromocriptin **148**
Bronchodilatationstest **112**
Bronchodilatatoren **112**
Brotizolam **138, 139**
Budesonid **117, 156**
Budipin **148**
bukkale Anwendung **19, 25, 26**
Bukkaltabletten **17, 39, 41, 44, 86**
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) **63**
Buprenorphin **84, 86**
Bupropion **136**
Buspiron **138**
Butterflykanüle **57**

C

Calcineurin **166**
Calcineurininhibitoren **166**
Calcitonin **164**
Candesartan **95**
Capsaicin **45**
Captopril **93**
Carbamazepin **86, 143**
Carbapeneme **174**
Carbidopa **145, 146**
Carvedilol **92, 99**
Cefaclor **173**
Cefadroxil **173**
Cefalexin **173**
Cefazolin **173**
Cefepim **173**
Cefixim **173**
Cefotaxim **173**
Cefpodoxim **173**
Ceftarolinfosamil **173**
Ceftazidim **173**
Ceftobiprol **173**
Ceftolozan **173**
Ceftriaxon **173**
Cefuroxim/Cefuroximaxetil **173**
Celecoxib **81**
Celiprolol **92**
Cephalosporine **173, 179**
Certolizumab **168**
Chest Pain Unit (CPU) **102**
Chlordiazepoxid **138**
Chloroquin **87**
Chlorprothixin **137**
Chlortalidon **91**
Cholesterin **105, 106**
chronische entzündliche Darmerkrankungen (CED) **155**, *Siehe auch* Coliits ulcerosa, Morbus Crohn
chronische obstruktive Lungenerkrankung (COPD) **51, 112, 120, 187**
chronische Rückenschmerzen **84**
Ciclesonid **117, 161**
Ciclosporin **68, 87, 166**
Cilastatin **174**
Cilazapril **93**
Cimetidin **151**
Cinnarizin **153**
Ciprofloxacin **68, 177**
Citalopram **135**
Clarithromycin **68, 176**
Clavulansäure **123, 172, 173**
Clindamycin **176, 179**
Clobazam **138**
Clobetasolpropionat **161**
Clobetasonbutyrat **161**
Clodronsäure **181**
Clomethiazol **138**
Clomipramin **86, 134**
Clonazepam **138**
Clonidin **97**
Clopidogrel **107, 108**
Cloprednol **161**
Clozapin **137**
C_{max} **23, 30**
Codein **84**
Colestyramin **107**
Colitis ulcerosa **15, 46, 83, 149, 155, 168**
Compliance **73**, *siehe auch* Adhärenz
COMT (Catecholamin-O-Methyltransferase) **145, 146**
COMT-Hemmer **146**
Controller (Basismedikamente) bei Asthma **115, 116**
Cor pulmonale **120**
Cortisol **160**
Cortison **160**
Cotrimoxazol (= Co-Trimoxazol) **177, 179**
COVID-19 **162, 183**
COX, *siehe* Zyklooxygenase (COX)
COX-Hemmer, *siehe* Coxibe
Coxibe **81, 82**
Creme **17, 47**
CSE-Hemmer, *siehe* Statine
Cushingschwelle **160, 163**
Cushingsyndrom **27, 160**
Cyclophosphamid **168, 169**
Cytochrom-P-450 (CYP) **67**

D

3-Monats-Spritze **20**
Dabigatran **39, 108, 110, 111**
Dapagliflozin **127**
Darifenacin **159**
Darreichungsform **17**, *siehe auch* Applikationsform
Dauertherapie **38**
Deflazacort **161**
degenerative Gelenkerkrankungen, *siehe* Arthrose
Dehydropeptidasehemmer **174**
Dekompensation (einer Herzinsuffizienz) **99**
Demenz **141**
Alzheimertyp (DAT) **141**
vaskuläre **141**
Dendrit **132**
Denosumab **182**
Depot **22**
Depotinsulin **130**

gustav fischer verlags medien

Depotneuroleptika **20**
Depotpflaster **44**
Depression **133**
larvierte **133**
Desoximetason **161**
Desoximethason **161**
Dexamethason **154, 161**
Dexibuprofen **81**
Dexketoprofen **81**
Diabetes mellitus **124, 162, 187**
Typ 1 **124**
Typ 2 **124**
Diazepam **32, 138**
Diclofenac **81**
Diflucortolonvalerat **161**
Digitalis **100**
Digitoxin **100**
Digoxin **100**
Dihydralazin **97**
Dihydrocodein **84**
Dikaliumclorazepat **138**
Diltiazem **96**
Dimenhydrinat **153**
Diphenhydramin **140**
direkte orale Antikoagulanzien (DOAKs), *siehe* neue orale Antikoagulanzien (NOAKs)
Disease-Management-Programme (DMPs) **112**
Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs), *siehe* Basistherapie der rheumatoiden Arthritis
Distribution **22, 27**
Diuretika **34, 90, 99**
Domperidon **152, 154, 155**
Donepezil **141**
Dopadecarboxylase **145**
Dopadecarboxylasehemmer **146**
Dopamin **25, 132, 145, 153**
Dopaminagonisten **146, 147**
Dosieraerosol **18, 51, 52**
Dosis-Wirkungs-Beziehung **33, 34, 63**
Doxazosin **158**
Doxepin **134**
Doxycyclin **175**
Doxylamin **140**
Dragees **17, 41, 43**
Dranginkontinenz **159**
duale Antiplättchentherapie (nach Stent) **107**
Dulaglutid **127, 128**
Duloxetin **135, 159**
Durchbruchschmerzen **17, 20, 26, 86**
Düsenvernebler **53, 122**
Dutasterid **158**
Dyskinesien **146**

E

1-Sekunden-Kapazität (FEV_1) **113**
Easi Breathe **52**
Edoxaban **108, 110**
eGK (elektronische Gesundheitskarte) **38**
Einläufe, *siehe* Makroklysmen
Einnahmeabstand **32**
Einnahmetreue, *siehe* Adhärenz
Einschleichen (Dosis langsam erhöhen) **99, 146, 148**
Einzeldosenbehältnis (EDO) **48**
Eisen **66, 72**
Eiweißbindung **27, 28**
elektrische Vernebler **53**
Elimination **28, 69**
hepatische **28**
renale **28, 29**
Eliminationshalbwertszeit **29, 30, 31, 32**
Elixier **42**
Embolie **110**
Empagliflozin **127, 128**
Emulsion **18, 42**
Enalapril **93**
End-of-Dose-Fluktuationen **146**
endogene Uveitis **166**
Endorphine (endogene Morphine) **84**
Endothel **27**
Entacapon **146**
enterale Anwendung **18**
Enterobakterien (betalactamasebildende) **173**
enterohepatischer Kreislauf **29**
Enzyme **34**
Enzyminduktion **68**
Enzyminhibition **68**
Epidemie **183**
Epitop **15**
Eplerenon **92**
Eprosartan **95**
Erhaltungsdosis **31**
Ertapenem **174**
Erythromycin **176, 179**
Escitalopram **135**
Esomeprazol **150**
Essigsäurederivate **81**
Etanercept **168**
Etidronat **181**
Etoricoxib **81**
Europäisches Arzneibuch **19**
Everolimus **168**
Evidenzbasierte Medizin (EbM) **14**
Evolocumab **107**
Exazerbation
bei Asthma **114, 120**
bei COPD **121, 123, 163**
Exenatid **127, 128**
Exkretion **22**
extraartikuläre Rheumaformen **79**
extrapyramidalmotorische Wirkungen **137**
extrinsisch (Asthma) **115**
Ezetimib **107**

F

5-Alpha-Reduktasehemmer **158**
Famotidin **151**
Felodipin **95**
Fenofibrat **107**
Fenoterol **119**
Fentanyl **84, 86, 87**
Fertigarzneimittel **17**
Fertigspritze **58, 59**
Fesoterodin **159**
Fettstoffwechselstörungen **89, 104**
Feuchtinhalatoren, *siehe* elektrische Vernebler
FFP-1-Maske **186**
FFP-2-Maske **186**
FFP-3-Maske **186**
Fibromyalgiesyndrom **79**
Fieber **81, 83**
Filmtabletten **17, 42, 43**
Finasterid **158**
First pass/First-pass-Effekt **24, 25, 27**
fixe Kombinationen, *siehe* Kombinationspräparat
Flohsamenschalen **151**
Flucloxacillin **173, 179**
Fludrocortison **161**
Flügelkanüle, *siehe* Butterflykanüle
Flumethasonpivalat **161**
Flunarizin **154**
Flunitrazepam **138, 139**
Fluocinolonacetonid **161**
Fluocinonid **161**
Fluocortolonpivalat **161**
Fluorchinolone **177, 179**
Fluoxetin **135**
Flupentixol **137**
Fluphenazin **137**
Flupredniden-21-acetat **161**
Flurazepam **138, 139**
Fluticason **117, 161**
Fluticasonpropionat **161**
Fluvastatin **105**
Fluvoxamin **135**
Folsäureantagonisten **177, 179**
Formoterol **117, 118, 119, 122**
Fosaprepitant **154**
Fosfomycin **179**
Fosinopril **93**
Freigabe (von Wirkstoffen), *siehe* Liberation
Freiname **17**, *siehe* INN
freiverkäufliche Arzneimittel **16**
Frühdyskinesien **137**
Frühgeborene **31**
funktionelle Magen-Darm-Störungen **152**
Furosemid **91**

G

Gabapentin **86, 144**
Galantamin **141**
Galenik **21, 22**
Gamma-Aminobuttersäure (GABA) **132, 145**
Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) **150**
Gel **17, 27, 47**
Gelbildner **17**

Eigentum des Hogrefe Verlags medizin medien

Gemeinsamer Bundesauschuss (G-BA) **16**
Gemeinschaftskodex für Humanarzneimittel **14**
Gemfibrozil **107**
Genderpharmacology **35**
Generikum **16**
Gentamicin **174, 175**
Gerinnungshemmer, *siehe* Antikoagulanzien
Gesichtsschutzschild **186**
Gewichtskontrolle (bei Herzinsuffizienz) **99**
Gichtanfall **82**
Gichtarthritis **79**
Ginkgo biloba **142**
Glibenclamid **128**
Gliclazid **128**
Gliflozine (SGLT-2-Hemmer) **127**
Glimepirid **128**
Gliptine (DPP-4-Hemmer) **128**
Gliquidon **128**
Glitazone **126**
GLP-1-RA (GLP-1-Rezeptoragonisten) **125, 127, 130, 131**
Glukokortikosteroide **86, 87, 160, 163, 166**
inhalative (ICS), bei Asthma **116, 121**
inhalative (ICS), bei COPD **122**
Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel **178**
Glutamat **145**
Glycerol **152**
Glyceroltrinitrat **102, 103**
Glycopyrroniumbromid **119, 122**
Glykopeptide **174**
Golimumab **156, 168**
Granisetron **154**
Granulat **17, 41**
Grapefruit **65, 68**
Grundsymptome (bei Schizophrenie) **137**
Gyrasehemmer, *siehe* Fluorchinolone

H

H_2-Antagonisten **151**
Halbwertszeit, *siehe* Eliminationshalbwertszeit
Halomethason **161**
Haloperidol **137, 154**
Haltbarkeitsdatum **74**
Haltbarkeit (von Medikamenten) **74**
Hämorrhoiden **46, 47**
Händedesinfektion **186**
Hartgelatinekapseln **41, 43**
Hauptwirkungen **62**
Hautausschlag **82**
Hautdesinfektion (vor Injektion) **55**
HbA_{1c} **124**
Henle-Schleife **91**
Heparine **45, 56, 59, 108, 110, 111**
fraktionierte **108**
hepatische Enzephalopathie (bei Leberzirrhose) **174**
Herzinfarkt **56, 82, 84, 101, 102, 108**
Herzinsuffizienz (chronische) **32, 89, 90, 92, 93, 98**
Histamin **153**
HMG-CoA-Reduktasehemmer, *siehe* Statine
Hochdruckkrise, *siehe* hypertensive Krise
von Hochstetter (i. m.-Injektion) **60**
homöopathische Arzneimittel **14**
Hopfen **140**
Hormone **160**
Humaninsulin **129**
Hydralazin **97**
Hydrochlorothiazid **91**
Hydrocortison **160, 161**
Hydrocortison-17-butyrat **161**
Hydrocortisonacetat **161**
Hydrocortisonbuteprat **161**
Hydromorphon **84**
Hydroxychloroquin **87**
Hydroxyzin **138**
Hypericum, *siehe* Johanniskraut
Hyperkaliämie **94**
Hyperkalzämie **100, 180**
hypertensive Krise **97**
Hypertonie **89, 90, 93, 95, 187**
essenzielle (= idiopathische) **89**
isolierte systolische **89**
primäre **89**
sekundäre **89**
Hypnotika, *siehe* Schlafmittel
Hypoglykämie **69, 126**
Hypokaliämie **91**
Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse **164**
Hypothyreose **165**

I

Ibandronsäure **181**
Ibuprofen **16, 23, 81**
Idarucizumab **111**
Imipenem **174**
Imipramin **86, 134**
Immunseneszenz **187**
Immunsuppressiva **166**
Implantat **18**
Implantation **19, 25**
Indacaterol **122**
Indapamid **91**
Indometacin **81**
Infektionsschutz **183**
Infliximab **156, 168**
Infusion **19, 25, 54**
intraossäre **54**
intravenöse **54**
subkutane **54, 57**
Inhalation/inhalative Anwendung **18, 19, 25, 26, 51, 115**
Inhalationsgerät **51**
inhalative Glukokortikosteroide (ICS), *siehe* Glukokortikosteroide, inhalative
Inhalierhilfe, *siehe* Spacer
Inhibitor (Hemmstoff) **68**
Injektion **19, 23, 25, 54, 55**
intramuskuläre **59, 60**
subkutane **58, 59**
Inkompatibilität (Medikamente für Infusionslösungen) **65**
Inkretinmimetika, *Siehe* GLP-1-RA (GLP-1-Rezeptoragonisten)
INN (International Nonproprietary Name, Freiname) **17**
INR (International Normalized Ratio) **109**
INR-Kontrolle **109**
Insulin **69, 125, 129**
besonders rasch- und kurzwirksames **129**
kurzwirksames **129**
verzögert wirksames **130**
Insulinanaloga **129**
Insulin aspart **129, 130**
Insulin degludec **130**
Insulin detemir **130**
Insuline
biphasische **130**
Insulin glargin **130**
Insulin glulisin **129**
Insulin human **129, 130**
Insulin-Isophan **130**
Insulin lispro **129, 130**
insulinotrop **126**
Insulinpen **58, 59**
Insulinpumpentherapie **131**
Insulinresistenz **124**
intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT) **131**
Interaktionen, *siehe* Wechselwirkungen
Interleukin 5 (IL-5) **119**
International Normalized Ratio, *siehe* INR
interstitieller Raum **27**
intraarterielle Anwendung (i. a.) **19**
intraartikuläre Anwendung **19**
intrakardiale Anwendung **19**
intrakutane Anwendung (i. c.) **19**
intranasale Anwendung **19, 25, 26**
intraossäre Anwendung **19**
intravenöse Anwendung (i. v.) **19, 20**
intrinsisch (Asthma) **115**
Irbesartan **95**
Isoenzyme **67**
Isopropanol (Isopropylalkohol) **186**
Isosorbiddinitrat (ISDN) **103, 104**
Isosorbidmononitrat (ISMN) **104**
Isradipin **95**
Ivabradin **96, 100**

J

Jod **165**
Jodmangelstruma **164**
Johanniskraut **14, 65, 68, 72, 136, 140**
Juckreiz **82**

K

kaliumzurückhaltende Diuretika **90, 91**

Medium der Verlags medizin

Kalzium **65, 66, 72, 180**
Kalziumantagonisten **34, 39, 90, 95, 104, 153**
Kanamycin **174, 175**
Kapseln **17, 41**
kardioselektiv (Betablocker) **92**
Ketoprofen **81**
Klasseneffekt **93**
Klistiere, *siehe* Makroklysmen
Klistierspritze **47, 48**
Knochenmetastasen **82, 86**
osteolytische **180**
Koanalgetika **80, 86**
Kolikschmerzen **83**
Kollagenosen **79**
Kombinationspräparat **21**
Kombinationstherapie **69**
bei Hypertonie **96**
Komplementärmedizin **14**
konjunktivale Anwendung **19, 25, 26**
Konservierungsmittel **48**
Kontaktlinsen **48**
konventionelle Insulintherapie (CT) **131**
Koronararterien **101**
koronare Herzkrankheit (KHK) **89, 101, 187**
Kortikoidcremes/-salben **27**
Kreatininclearance **32**
Kreatininspiegel **32**
Kreuzallergie **63, 172**
kumulieren/Kumulation **28, 30, 32**
künstliche Herzklappen **89, 108**
Kurzinfusion **54**
kutane Anwendung **19, 45**

L

Lactitol **152**
Lactulose **152**
LADME (Abkürzung) **22**
Lagerungstemperatur **74**
Lamotrigin **144**
Lansoprazol **150**
Laxanzien **85, 151**
Verordnung zulasten der GKV **151**
Leberfunktionsstörung **25**
Leberinsuffizienz **92**
Leberzirrhose **32, 92**
Leflunomid **87**
Leukotrienantagonisten **118**
Leukotriene **118**
Levetiracetam **144**
Levodopa **25, 70, 145, 146**
Levofloxacin **177**
Levomepromazin **137**
Levomethadon **84**
Levothyroxin (T_4) **164, 165**
Liberation **22, 23, 65**
Linagliptin **128**
Lincosamide **176**
Lipase **149**
Lippenbremse **52**
Liraglutid **127**
Lisinopril **93**
Lithium **136**
Lixisenatid **127, 130**
lokale Anwendung **19,**
siehe auch topische Anwendung
lokal wirksam **18, 46, 47**
Lorazepam **138**
Lormetazepam **138, 139**
Losartan **95**
Lösung (flüssige Arzneiform) **17**
Lovastatin **105**
L-Thyroxin, *siehe* Levothyroxin (T_4)
L-Tryptophan **140**
Lungenembolie **108, 110**
Lungenemphysem **120**
Lungenfunktionstests **112**
Lungenödem **90, 91**
Lupus erythematodes, systemischer (SLE) **79, 166**
Lutschtabletten **41**
Lyme-Borreliose **79**

M

Macrogol **152**
Magen-Darm-Ulzera **82**
magensaftresistent **22**
Magenschutz **82**
Magnesium **66, 72**
Makroklysmen **18, 48**
Makrolide **123, 176**
manisch-depressive Psychosen **136**
MAO-A-Hemmer **133**
MAO-B-Hemmer **146, 147**
Maprotilin **134**
Matrixpflaster **20, 44**
Maximalkonzentration, *siehe* T_{max}
Medikamentendosierer **39**
Medikationsplan **70**
Medikationsplan (bundeseinheitlicher, BMP) **37**
Mehrdosenbehältnis (MDO) **45**
Melatonin **133, 140**
Melatoninderivate **133**
Melisse **140**
Meloxicam **81**
Melperon **137**
Memantin **142**
Mepolizumab **119**
Meropenem **174**
Mesalazin **156**
Metabolisierer, schnelle und langsame **29**
Metabolisierung **28, 29, 67**
Metabolismus **22**
Metamizol **83**
Metformin **125, 126**
methicillinresistente Staphylokokken (MRSA) **173, 174**
Methotrexat **87**
Methotrexat (MTX) **83, 87, 168, 169**
Methyldopa **97**
Methylnaltrexoniumbromid **152**
Methylprednisolon **161**
Methylprednisolonaceponat **161**
Metildigoxin **100**
Metoclopramid **66, 70, 152, 154, 155**
Metoprolol **92, 97, 99**
Metronidazol **178, 179**
Mianserin **136**
Midazolam **138, 139**
Migräne **82, 155**
Mikroklysmen **18, 47**
Milchprodukte **65**
Milnacipran **136**
Mimetikum **33**
mineralokortikoide Wirkung **160**
Miniklistiere/Miniklysmen, *siehe* Mikroklysmen
minimaler Wirkspiegel **31**
minimale Wirkkonzentration **23, 30,**
siehe auch minimaler Wirkspiegel
Minipille **24**
Minocyclin **175**
Minoxidil **97**
Minussymptome, *siehe* Grundsymptome (bei Schizophrenie)
Mirtazapin **136**
Mischinsuline **130**
Misoprostol **151**
Mittelohrentzündung **51**
Mixtur **42**
Moclobemid **135**
Molsidomin **104**
Mometason **117, 161**
Mometasonfuroat **161**
Monoaminooxidase-A (MAO-A) **133**
Monobactame **174**
Monopräparat **21**
Montelukast **116, 118**
Morbus Bechterew **15, 82**
Morbus Crohn **15, 83, 149, 155, 168**
Morbus Menière **154**
Morbus Parkinson **145**
Morphin **84**
Mörser, *siehe* Tablettenmörser
Moxifloxacin **177**
Mukolytika **123**
Mukoviszidose **54**
Multimedikation **38, 64**
Multimorbidität **73**
Multiple Sklerose (MS) **166**
Stoßtherapie im akuten Schub **163**
Mund-Nase-Schutz **186**
Mundsoor **53**
Muskelrelaxanzien **86**
Mycophenolatmofetil (Mycophenolat, Mycophenolsäure) **168, 169**
Myokardinfarkt, *siehe* Herzinfarkt

N

N-Acetylcystein (ACC) **83, 123**
Nadelstichverletzung **55**
Nahrungsergänzungsmittel **66**
Nalbuphin **84**
Naloxegol **152**

Eigentum der Springer Medizin Medien

Naloxon **84, 85**
Naproxen **81**
Nase (Anwendung an der Nase) **48, 49**
Nasensprays (bei Durchbruchschmerzen) **86**
Nasentropfen (abschwellende) **26, 49, 51**
Natriumphosphat **152**
Natriumpicosulfat **152**
Nebenwirkungen **62, 63, 85**
obligate (zwangsläufig auftretende) **64**
Nebivolol **92, 99**
Neomycin **174**
Nephron **91**
nephrotisches Syndrom **27, 32**
Neprilysin-Inhibitor **101**
Nervus ischiadicus **59**
Netupitant **154**
neue orale Antikoagulanzien (NOAKs) **108, 110**
Neurokinin-1-Antagonisten **154**
Neuroleptika **136**
Neurotransmitter **132, 145**
Nicergolin **142**
Nichtopioidanalgetika **80, 81**
nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) **34, 81, 87, 162**
Niereninsuffizienz **28, 32, 91**
Nifedipin **39, 95**
Nimodipin **95**
Nisoldipin **95**
Nitratpause **104**
Nitrattoleranz **104**
Nitrazepam **138, 139**
Nitrendipin **39, 95**
Nitrofurane **178**
Nitrofurantoin **178**
Nitroglycerin, *siehe* Glyceroltrinitrat
Nitroimidazole **178**
Nitrospray **19**
Nitroxolin **179**
Nitrozerbeißkapseln **19, 103**
NMDA-Antagonisten **141, 142, 148**
Nootropika **141, 142**
Noradrenalin **132**
Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (NRI) **133, 135**
Norfloxacin **177**
Nortriptylin **134**
Notfallplan **183**
Novaminsulfon, *siehe* Metamizol
Nozizeptoren **78**
Nozizeptorschmerzen **80**
NPH-Insulin **130**
NSAID, *siehe* nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)
Nutzen-Risiko-Verhältnis **62**
NYHA-Stadien der Herzinsuffizienz **98**

O

Oblongtabletten, *siehe* Retardtabletten
Obstipation **84**
Obstruktion (Atemwege) **112**
Ödeme **90**
Ofloxacin **177**
Ohr (Anwendung am/im Ohr) **48, 51**
Olanzapin **137**
Öl-in-Wasser-Emulsion **42**
Olmesartan **95**
Olodaterol **122**
Omalizumab **119**
Omeprazol **150**
Ondansetron **154**
On-off-Phänomen (bei Parkinsomsyndrom) **146**
Opicapon **146**
Opioidanalgetika **20, 26, 35, 84**
opioidnaiv **85**
Opioidrezeptoren **84**
Opipramol **134**
orale Anwendung (p. o.) **19**
Organtransplantation (Immunsuppression nach) **166**
Originalpräparat **16**
örtlich, *siehe* lokal
Osteoblasten (Knochenbildner) **180**
Osteoklasten (Knochenfresszellen) **180**
Osteoporose **180**
OTC-Präparate **72**
Oxazepam **138, 139**
Oxicame **81**
Oxybutynin **159**
Oxycodon **84**

P

Paliperidon **137**
Palonosetron **154**
Pamidronsäure **181**
Pandemie **183**
Panikattacken **134**
Pantoprazol **150**
Paracetamol **16, 31, 81, 83**
paradoxe Reaktionen **35**
Parathormon **182**
Parecoxib **81**
parenterale Anwendung **19, 25**
parenterale Ernährung **54**
Pari Boy **54**
Parkinsonsyndrom **70, 145**
Paromomycin **174**
Paroxetin **135**
Paste **17**
PCSK9-Hemmer **107**
Peak-Flow **112, 114**
Peak-Flow-Ampel **112, 114**
PEG-Sonde **43**
Penicillamin **87**
Penicilline **172, 179**
Penicillin V (Phenoxymethylpenicillin) **173, 179**
Pentaerythrityltetranitrat (PETN) **104**
Perazin **137**
Pergamenthaut **27**
Pergolid **148**
Perindopril **93**
periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) **108**
perkutane endoskopische Gastrostomie, *siehe* PEG-Sonde
per os (p. o.), *siehe* orale Anwendung
Perphenazin **137, 154**
Pethidin **84**
Pfortader **25, 28**
Pharmakodynamik **22, 33, 69**
Pharmakokinetik **22, 31**
Pharmakologie **14**
Pharmakon **14**
Phenazon(e) **83**
Phenobarbital **143**
Phenprocoumon **31, 67, 69, 108, 109**
Phenytoin **143**
Photosensibilisierung **136**
Phytopharmaka **14**
Pillenversagen **24**
Pimecrolimus **166, 168**
Pindolol **92**
Pipamperon **137**
Piperacillin **173**
Piracetam **142**
Piretanid **91**
Pirfenidon **168, 169**
Piribedil **148**
Piroxicam **81**
Pivmecillinam **173**
Placebo **63**
Plaque **102**
Plaquestabilisierung **106**
Plasmaeiweißbindung **32**
Plasmaspiegel **29, 30**
pleiotrop (Statine) **106**
Plussymptome, *siehe* zusätzliche Symptome (bei Schizophrenie)
Polypharmazie, *siehe* Multimedikation
Portkatheter **54, 55**
Pramipexol **148**
Prasugrel **107**
Pravastatin **105**
Prazepam **138**
Prednicarbat **161**
Prednisolon **161**
Prednisolon-Äquivalent **161**
Prednison **161**
Pregabalin **86**
Primärprävention **104**
Primidon **143**
Procyclidin **148**
Prodrug **25**
Prokinetika **154**
Promethazin **137, 154**
Propionsäurederivate **81**
Propiverin **159**
Propranolol **68, 69, 92**
Propyphenazon **83**
Prostaglandine **81, 82**
Prostatahyperplasiesyndrom, benignes (BPS) **157**

Elsevier Urban & Fischer Verlagsgruppe Medien

Protaminsulfat **130**
Proteasen **149**
Prothipendyl **137**
Protonenpumpenhemmer (PPI) **34, 66, 82, 150**
Prucaloprid **152, 155**
Pseudodemenz **133**
Pseudomonas aeruginosa **173**
Psoriasis **15, 168**
Psychopharmaka **35**
Puder **17**
Pulstherapie, *siehe* Stoßtherapie (Glukokortikoide)
Pulver **17, 41**
Pulverinhalationssystem **18**, *siehe auch* Pulverinhalator
Pulverinhalator **53, 122**
Pyrazole **81, 83**
Pyrimethamin **177**
Pyritinol **142**

Q

Quellmittel **17**
Quetiapin **137**
Quinapril **93**

R

RABA (Rapid Acting Beta Agonist) **117**
Rabeprazol **150**
Raloxifen **181**
Ramipril **93**
Randtropfer **42, 43**
Ranelinsäure **181**
Ranitidin **151**
Rapamycin, *siehe* Sirolimus
Rasagilin **147**
reaktive Arthritis **79**
Rebound **93, 163**
Reboxetin **135**
Reflextachykardie **95**
Refluxkrankheit **150**
rektale Anwendung **19, 46**
Rektalschäume **18, 47**
Rektiolen, *siehe* Mikroklysmen
Reliever (Bedarfsmedikamente) bei Asthma **115, 119**
Remission **155**
Remodeling (Herzmuskel) **99, 104**
Renin **92, 94, 185**
Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) **93, 94, 99**
Reninhemmer **93, 94, 96, 185**
Reservoirpflaster **20**
Resistenzbestimmung **171**
Resistenz (gegen Antibiotika) **171**
Resorption **22, 23, 26, 32, 65, 66**
Resorptionsquote **23**
Respimat **53**
Retardtabletten **21, 22, 42, 86**
Reuptake (Neurotransmitter) **133**
Reye-Syndrom **83**
Rezeptor **14**
rezeptpflichtige Arzneimittel **16**
Rezepturarzneimittel **17, 74**
rheumatische Erkrankungen (rheumatischer Formenkreis) **79**
rheumatoide Arthritis (RA) **15, 79, 82, 84, 166, 168**
Riesenzellarteriitis **79**
Risedronat **181**
Risperidon **137**
Rivaroxaban **108, 110**
Rivastigmin **141**
Roflumilast **122**
Rollenklemme **57**
Romosozumab **182**
Ropinirol **148**
Rosuvastatin **105, 106**
Rotigotin **148**
Roxithromycin **176**

S

Sacubitril **101**
Safinamid **147**
Salbe **17, 47**
Salbutamol **119, 123**
Salicylsäure **14**
Salmeterol **117**
SARS-CoV-2 **183**
Sartane, *siehe* AT_1-Blocker
Sättigung **35**
Säuglinge (Pharmakokinetik) **31**
Säureblocker **149**
Saxagliptin **128**
Schaum **18**
Schilddrüsenhormone **16, 164**
Schizophrenie **20, 136**
Schlafmittel **139**
Schlafstörungen **139**
Schlaganfall **56, 82, 108, 110**
Schleifendiuretika **90, 91**
Schmelztabletten **39**
Schmerz
akuter **78**
chronischer **79**
neuropathischer **78, 80, 86**
zentraler **78**
Schmerzgedächtnis **78**
Schmerzintensität **78**
Schmerzmediatoren **78**
Schmerzmittel, *siehe* Analgetika
Schmierinfektion **183**
Schnellaufsättigung **31**
Schutzbrille **186**
Schutzhandschuhe **186**
Schutzimpfungen (für Risikopatienten) **116**
Schutzkittel **186**
Schwangerschaftserbrechen **155**
Schwellungen **82**
Sedativa **35**
Sekundärprävention (KHK, Herzinfarkt) **104, 105, 107**
Selbstbehandlung **72**
Selbstmanagementplan bei Asthma **114, 120**
Selbstmedikation **37, 72, 140**
Selegilin **147**
selektive Estrogen-Rezeptor-Modulatoren (SERM) **181**
selektive Serotonin/Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI) **133, 135**
selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) **133, 135**
Semaglutid **127**
Sennesfrüchte, *siehe* Anthrachinone
Serotonin **132, 153**
Serotoninantagonisten **154**
Serotoninsyndrom **85**
Sertindol **137**
Sertralin **135**
Setrone, *siehe* Serotoninantagonisten
SGB V (5. Sozialgesetzbuch) **37**
SGLT2-Hemmer **125**
Shared Decision-Making **73**
Sicherheitskanüle **55**
Silodosin **157**
Simeticon **153**
Simvastatin **105, 106**
Sirolimus **168**
Sirup **42**
Sitagliptin **128**
Sklerodermie **79**
Softinhaler, *siehe* Düsenvernebler
Solifenacin **159**
Sotalol **92**
Spacer **52**
Spastik **86**
Spätdyskinesien **137**
spezifische Immuntherapie (SIT) **116**
Spiramycin **176**
Spirometrie **112, 113**
Spironolacton **92, 99**
Spondyloarthritiden (z. B. Morbus Bechterew) **79**
Spritz-Ess-Abstand (Insulintherapie) **129**
Statine **105**
Steady-State **30**
Stechampullen **56**
Stenose **102**
Stent **101, 107**
Stillzeit **64**
Stoffwechsel, *siehe* Metabolismus
Stoßtherapie (Glukokortikoide) **87, 162, 163**
Streptomycin **174**
Stressinkontinenz **159**
Strontiumranelat, *siehe* Ranelinsäure
strukturspezifische Wirkung **33**
strukturunspezifische Wirkung **33**
Stufenschema
Diabetes mellitus, Typ 2 **125**
Schmerztherapie **80, 81**
subkutane Anwendung (s. c.) **19**
sublinguale Anwendung (s. l.) **19, 25, 26**

Sublingualtabletten **41, 44, 86**
Substitution **16, 115, 121,**
siehe auch Aut idem
Suizidalität **134**
Sulbactam **172**
Sulfadiazin **177**
Sulfamethoxazol **177**
Sulfasalazin **87, 156**
Sulfonylharnstoffe **128**
Sulpirid **137, 154**
supplementäre (unterstützende) Insulintherapie (SIT) **131**
Suppositorien **17, 25, 27, 46**
Suspension **18, 41, 42**
Synapse **132**
synaptischer Spalt **132**
Synergie **69**
synthetisch hergestellte Arzneimittel **14**
systemische Anwendung **19, 25, 44**
systemisch wirksam **18, 46, 47**

T

Tabletten **17, 41, 43**
Tablettenmörser **42, 44**
Tacrolimus **166, 167**
Tamsulosin **157**
Tapentadol **84**
Tazobactam **172**
Teicoplanin **174**
Telithromycin **179**
Telmisartan **95**
Temazepam **138, 139**
teratogene Wirkungen **64**
Terazosin **158**
Teriparatid **182**
Tertiärprävention **104**
Tetracyclin **175**
Tetraiodthyronin (T_4), *siehe* Levothyroxin
Tetrazykline **65, 123, 175, 176, 179**
tetrazyklische Antidepressiva **134**
Theophyllin **119**
schnellwirksames (bei COPD) **123**
verzögert wirksames (bei Asthma) **118**
verzögert wirksames (bei COPD) **122, 123**
therapeutische Breite **31**
Therapieschema Hypertonie **96**
Thiazide **90, 91**
Thioridazin **137**
Thrombose **110**
Thromboseprophylaxe **56**
Thrombozytenaggregation **82, 108**
Thyreoidea Stimulating Hormone (TSH) **164**
Thyreotropin Releasing Hormone (TRH) **164**
Tianeptin **136**
Tiaprofensäure **81**
Ticagrelor **107**
Ticlopidin **107**
Tiffeneau-Index **113**
Tigecyclin **175**
Tilidin **84, 85**
Tinktur **18**
Tiotropiumbromid **119, 122**
T_{max} **23**
TNF-α, *Siehe* Tumor-Nekrose-Faktor-α (TNF-α)
Tobramycin **174, 175**
Tolcapon **146**
Toleranz **85**
Tolterodin **159**
topische Anwendung **25, 44, 45,**
siehe auch lokale Anwendung
Torasemid **91**
TOR-Inhibitoren **166, 168**
Totalkapazität (TK) **113**
toxische Schwelle/toxischer Spiegel **31**
Toxoplasmen **177**
Tramadol **84, 85**
Trandolapril **93**
Tranquilizer **138**
transdermale Anwendung **19, 66**
transdermales therapeutisches System (TTS) **18, 19, 20, 25, 27, 44, 66, 86, 103**
Tranylcypromin **136**
Trazodon **136**
Treibgas **52**
Triamcinolon **161**
Triamcinolonacetonid **161**
Triamteren **91**
Triazolam **138, 139**
Trihexyphenidyl **148**
Triiodthyronin (T_3) **164**
Trimethoprim **177**
Trimipramin **134**
trizyklische Antidepressiva **133, 134**
Trockenampullen **57**
trockener Husten (unter ACE-Hemmern) **93, 99**
Trockensaft **42**
Tropfen **42**
Trospiumchlorid **159**
Tryptophan, *Siehe* L-Tryptophan
TSH-Spiegel **165**
Tumor-Nekrose-Faktor-α (TNF-α) **15, 87, 156, 168**
Tumorschmerzen **82, 83, 86**

U

Ulkus (Magen/Zwölffingerdarm) **150**
Umeclidiniumbromid **122**
unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs), *siehe* Nebenwirkungen

V

Vaginalcremes **26**
vaginale Anwendung **19, 45**
Vaginalpräparate **46**
Vaginaltabletten **41**
Valsartan **95, 101**
Vancomycin **174**
Vaskulitiden **79**
Vasokonstriktion **94, 185**
Vedolizumab **156**
Vena jugularis **54**
Vena subclavia **54**
Venlavaxin **135**
Verapamil **95**
Verdauungsenzyme **149**
Verdunstungskälte **45**
Verfallsdatum **48, 50, 75**
Verkaufsabgrenzung **16**
Verstoffwechslung, *siehe* Metabolismus, Metabolisierung
Verteilung, *siehe* Distribution
Verum **63**
Verzögerungsinsulin, *siehe* Insulin, verzögert wirksames
Vials, *siehe* Stechampullen
Vilanterol **117, 122**
Vildagliptin **128**
Vitalkapazität (VK) **113**
Vitamin D **180**
Vitamin-K-Antagonisten (VKAs) **108**
Vorhofflimmern **89, 108, 110**

W

Warfarin **108, 109**
Wasser-in-Öl-Emulsion **42**
Wechselwirkungen **65**
Wegener-Granulomatose **79**
Weichgelatinekapseln **43**
Weichteilrheumatismus **79, 82**
Wiederaufnahmehemmer **133**
Wiederholungsrezept **38**
Wirkmechanismus **33**
Wirkungsdauer **23**

X

Xipamid **91**

Z

Zaleplon **139**
Zäpfchen, *siehe* Suppositorien
zentraler Venenkatheter (ZVK) **54**
Zentraltropfer **42, 43**
Zerbeißkapseln **26, 41**
Nitro- **19, 103**
Ziprasidon **137**
zirkadianer Rhythmus **160**
Zoledronsäure **181**
Zolpidem **139**
Zopiclon **139**
Z-Substanzen **139**
Zubereitungsform, *siehe* Galenik
Zuclopenthixol **137**
zusätzliche Symptome (bei Schizophrenie) **137**
Zweikammersysteme (Injektionslösung) **57**
Zyklooxygenase (COX) **81, 107**
Zytokine **87**
Zytostatika **166, 168**

Internet-Links*

Datenbanken zu Arzneimitteln

www.embryotox.de (Arzneimittelsicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit)

www.fachinfo.de
(Fachinfo-Service®, erfordert Zugang)

www.gelbe-liste.de (Gelbe Liste® Pharmaindex, erfordert Zugang für bestimmte Infos)

www.roteliste.de und online.rote-liste.de
(Rote Liste®, erfordert Zugang)

www.wechselwirkungscheck.de (Informationen über Wechselwirkungen, erfordert Zugang)

Verbände, Behörden

www.abda.de (ABDA – Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände)

www.akdae.de (Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft)

www.aok-bv.de (AOK-Bundesverband)

www.ap-amts.de (Aktionsplan zur Verbesserung der Arzneimittel-Therapiesicherheit in Deutschland)

www.apothekerverband-bvda.de
(Bundesverband Deutscher Apotheker e. V.)

www.atemwegsliga.de/richtig-inhalieren.html
(Atemwegsliga, Anleitung zu Inhalationsgeräten

www.awmf.org (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V., AWMF, Verzeichnis von Leitlinien)

www.bfarm.de (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM)

www.bundesaerztekammer.de
(Bundesärztekammer – Arbeitsgemeinschaft der deutschen Ärztekammern)

www.bundesgesundheitsministerium.de
(Bundesministerium für Gesundheit)

www.bvl.bund.de (Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit)

www.degam.de (Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin – DEGAM)

www.ebm-netzwerk.de
(Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e. V.)

www.gesundheitsinformation.de
(Gesundheitsinformationen des IQWiG)

www.hausaerzteverband.de
(Deutscher Hausärzteverband e. V.)

www.iqwig.de (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG)

www.kbv.de (Kassenärztliche Bundesvereinigung)

www.leitlinien.de/nvl (Programm für Nationale Versorgungsleitlinien, NVL)

www.verah.de (VERAH®-Seiten des Deutschen Hausärzteverbandes e. V.)

Infektionsschutz

www.bgw-online.de (Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege)

www.bundesgesundheitsministerium.de
(Bundesministerium für Gesundheit)

www.degam.de/leitlinien.html (Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin – DEGAM)

www.hausaerzteverband.de
(Deutscher Hausärzteverband e. V.)

www.hygiene-medizinprodukte.de
(Kompetenzzentrum Hygiene und Medizinprodukte)

www.rki.de (Robert Koch-Institut)

Kontakt zum Verlag

www.medizinundmedien.eu
(Verlag medizin + medien, „Der Hausarzt“)

E-Mail: info@medizinundmedien.eu

* in alphabetischer Reihenfolge

Der Autor

Dr. med. Ulrich Scharmer
Medizinstudium an der LMU München mit Staatsexamen und Approbation im Jahr 1982. Im selben Jahr Abschluss der Promotion am Pharmakologischen Institut der LMU München.
Seitdem als Redakteur und freier Autor für medizinische Fachzeitschriften tätig, u. a. für „Der Hausarzt“ und die Reihe „Hausarzt Handbuch“ zu Disease-Management-Programmen.
Von 2011 bis 2014 Chefredakteur der Patientenzeitschrift „herzblatt“ (Deutsche Herzstiftung) für Menschen mit angeborenem Herzfehler.
Aktuell Autor von Fortbildungsbeiträgen für den Deutschen Hausärzteverband e.V. sowie für „Der Hausarzt“.

Eigentum des Verlags medizin + medien

medizin medien

Arzneimittelkunde für VERAH®

Zu den Aufgaben der Versorgungsassistentin in der Hausarztpraxis (VERAH®) gehört im Rahmen des Besuchsmanagements die Unterstützung der Patienten bei der Medikamenteneinnahme. Das setzt gründliche Kenntnisse über die Anwendung von Arzneimitteln voraus.

Das vorliegende Buch vermittelt dieses Wissen und geht dabei weit über das hinaus, was in der Prüfung zur VERAH® vorausgesetzt wird. Es ist zum einen als Leitfaden für unterwegs gedacht, denn Informationen zu den meisten in der hausärztlichen Versorgung eingesetzten Wirkstoffe lassen sich schnell „offline“ nachschlagen. Zum anderen vermittelt das Buch vertiefendes Wissen in allgemeiner Pharmakologie: Erklärt wird u. a., wovon es abhängt, wie schnell die Wirkung eines Arzneimittels einsetzt, auf welche Weise Wechselwirkungen von Medikamenten untereinander oder mit Nahrungsbestandteilen entstehen können und warum viele Wirkstoffe im Alter langsamer ausgeschieden werden.

In der hier vorliegenden aktualisierten Ausgabe sind neue Aspekte hinzugekommen wie z. B. chronische entzündliche Darmerkrankungen und externe Dermatika sowie ein Extrakapitel zum Infektionsschutz.

Eigentum des Verlags medizin

ISBN 978-3-9817921-2-6

9 783981 792126

Dr. med. Ulrich Scharmer

Arzneimittelkunde für VERAH®

Eigentum Verlags medizin + medien