

98 79-Jähriger mit chronischen, therapieresistenten Schmerzen

Sie sind Schmerztherapeut und werden auf eine onkologische Station zu einem 79-jährigen Patienten gerufen, der seit 6 Monaten starke Schmerzen im Bereich der linken Schulter hat. Vorab wurde ein weit fortgeschrittenes, inoperables Prostatakarzinom mit Fernmetastasen im linken Humeruskopf diagnostiziert. Palliativ sollen eine lokale Bestrahlung und eine adäquate Schmerztherapie eingeleitet werden. Sie beginnen mit 6×20 Tropfen

(= 3 g/d) Metamizol und steigern bis zur maximalen Tagesdosis von 4 g/d. Nach 2 Tagen ist keine ausreichende Linderung eingetreten. Sie verordnen zusätzlich Tilidin/Naloxon $6 \times 100/8$ mg/d p.o. Auch hierunter ist der Patient nicht schmerzfrei. Sie entscheiden sich auf Grund des fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung für eine Schmerztherapie mit einem stark wirkenden Opioidanalgetikum entsprechend dem WHO-Stufenplan.

98.1 Wann und wie stellen Sie den Patient schnellstmöglich auf Morphin ein?**98.2 Wie werden Schmerzspitzen behandelt?****98.3 Welche Alternativen zur oralen Schmerztherapie kennen Sie?**

Nach einigen Wochen erreicht der Patient die Finalphase seiner Erkrankung und Sie behandeln ihn mit einer Kombination aus Fentanyl (25 µg/h transdermal) und Morphin (20 mg/24 h, s. c.-Infusion).

98.4 Wie berechnen Sie die Opioidgesamtdosis (ausgedrückt als orales Morphin/24 Stunden)?

99 35-jährige Patientin mit plötzlichem Herzrasen

Sie haben gerade hausärztlichen Bereitschaftsdienst, als Sie zu einer 35-jährigen Patientin nach Hause gerufen werden, die von einem plötzlich aufgetretenen Herzrasen stark beunruhigt sei. Die Patientin sei bisher gesund gewesen, trinke keinen Alkohol und rauche nicht. Sie messen bei der verängstigten Frau einen Puls von 210 Schlägen/min

und einen Blutdruck von 110/75 mmHg. Sie leiten ein EKG ab und diagnostizieren eine AV-Knoten-Reentrytachykardie (s. Abb. 99.1). Trotz mehrfacher Valsalva-Manöver und Karotissinusdruckversuche gelingt es Ihnen nicht, die Tachykardie zu beenden.

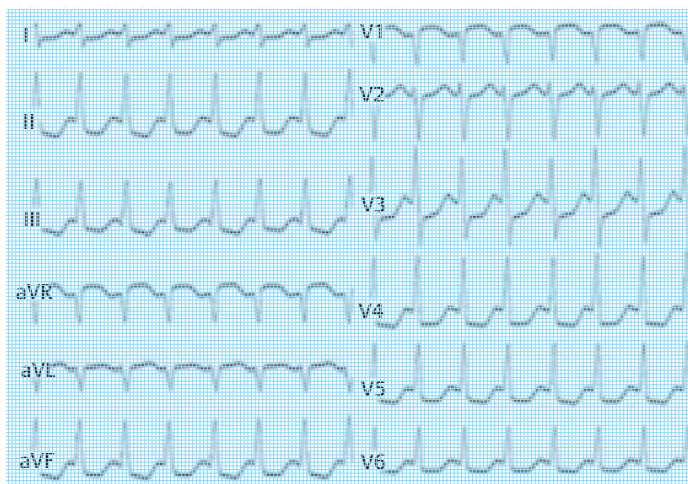


Abb. 99.1 **EKG bei AV-Knoten-Reentrytachykardie** (Herzfrequenz 210/min, schmale QRS-Komplexe, regelmäßige RR-Intervalle, keine P-Wellen) (aus: Hamm, C., Willems, S., Checkliste EKG, 3. Auflage, Georg Thieme Verlag, 2007).

99.1 Welche Pharmaka sind zur Akutbehandlung der AV-Knoten-Reentrytachykardie geeignet?

99.2 Nennen Sie die häufigsten unerwünschten Wirkungen von Adenosin! Welches Antidot kommt in Frage?

99.3 Erläutern Sie die Einteilung der Antiarrhythmika nach Vaughan-Williams!

! **99.4** Welche Erkenntnisse erbrachte die CAST-Studie?

100 43-jährige Patientin mit plötzlicher Atemnot nach Operation

Sie absolvieren gerade Ihr praktisches Jahr und sind heute in der Notfallambulanz eingeteilt, als frühmorgens eine 43-jährige Frau mit Atemnot, Beklemmungsgefühl in der Brust und Blutspuren im Sputum zur Aufnahme kommt. Sie berichtet von einem rechtsthorakalen, atemabhängigen Schmerz, der in ähnlicher Form schon vor 2–3 Tagen aufgetreten sei und nun die ganze Nacht angehalten habe. Der Unterschenkelgips, den die Patientin trägt, sei nach einer Operation vor 3 Wochen angelegt worden. Vor 3 Tagen sei das Bein bis zum Oberschenkel dick und rot gewesen. Sonstige Vorerkrankungen bestehen nicht. Die Patientin ist 165 cm groß und wiegt 75 kg, trinkt keinen Alkohol, raucht nicht und nimmt seit vielen Jahren orale

Kontrazeptiva ein. Bei der körperlichen Untersuchung erheben Sie mit Ausnahme einer Tachykardie von 110 Schlägen/min und einem leicht erniedrigten Blutdruck von 110/85 mmHg keine pathologischen Befunde. Die Blutgasanalyse zeigt einen pO_2 von 78 mmHg und einen pCO_2 von 38 mmHg. Unter der Verdachtsdiagnose einer abgelaufenen Lungenembolie veranlassen Sie eine CT-Angiografie, die einen Segmentarterienverschluss im rechten Mittel- und Oberlappen zeigt. Phlebografisch wird eine tiefe Beinvenenthrombose im rechten Bein gefunden.

Die Patientin wird mit der Arbeitsdiagnose einer submassiven Lungenembolie (Stadium II) versorgt.

100.1 Welche Maßnahmen leiten Sie sofort ein?**100.2 Wie führen Sie eine Thrombolysetherapie bei einer Lungenembolie im Stadium III und IV durch?****100.3 Was verstehen Sie unter einer heparininduzierten Thrombozytopenie?****100.4 Wie können Sie unfractioniertes Heparin medikamentös neutralisieren?**



© Chris Meier/Thieme Verlagsgruppe

Antworten und Kommentare

Allgemeine Pharmakologie

1.1 Beschreiben Sie Angriffspunkt, Wirkmechanismus und Wirkstärke der unterschiedlichen Diuretika!

- **Carboanhydrasehemmer** (z. B. Acetazolamid): Im proximalen Tubulus werden H^+ -Ionen (bereitgestellt durch die Carboanhydrase) im Austausch gegen Na^+ -Ionen sezerniert (Antiporter) → durch Hemmung der **Carboanhydrase** werden weniger H^+ produziert, die gegen Na^+ ausgetauscht werden können → Zunahme der Na^+ -Ausscheidung; 2–4% des filtrierten Na^+
- **Schleifendiuretika** (z. B. Furosemid): Im aufsteigenden Ast der Henle-Schleife ist ein $Na^+-K^+-2Cl^-$ -Kotransporter für die Na^+ -Rückresorption zuständig → eine Blockade des **$Na^+-K^+-2Cl^-$ -Kotransporters** führt zur Zunahme der Na^+ -Ausscheidung; 20–25% des filtrierten Na^+
- **Thiaziddiuretika** (z. B. Hydrochlorothiazid): Im distalen Tubulus sorgt ein Na^+-Cl^- -Kotransporter für die Na^+ -Rückresorption → eine Blockade des **Na^+-Cl^- -Kotransporters** führt zur Zunahme der Na^+ -Ausscheidung; 5–10% des filtrierten Na^+
- **kaliumsparende Diuretika** (z. B. Amilorid): Blockade eines **Na^+ -Kanalproteins** im spät-distalen Tubulus und im kortikalen Sammelrohr → Abnahme der Na^+ -Reabsorption; Natriurese: 2–4% des filtrierten Na^+

- **Aldosteronantagonisten** (z. B. Spironolacton): Blockade des **intrazellulären Mineralokortikoidrezeptors** in den Zellen des spät-distalen Tubulus → Hemmung der aldosteroninduzierten Synthese von Transportproteinen (Na^+ -Kanäle und Na^+-K^+ -Pumpen) → verminderte K^+ -Sekretion und Na^+ -Reabsorption; Natriurese: 2–4% des filtrierten Na^+
- **osmotische Diuretika** (z. B. Mannitol): keine tubuläre Reabsorption des Diuretikums → **osmotisch bedingte Rückhaltung** von Wasser im Tubuluslumen; Natriurese: 10–25% des filtrierten Na^+

1.2 Wie wird Hydrochlorothiazid prinzipiell dosiert? Welche Dosierung schlagen Sie bei Ihrem Patienten vor?

- Dosierung bei **arterieller Hypertonie**: 12,5–25 mg/d
- Dosierung bei **Ödemen**: 25–75 mg/d
- im vorliegenden Fall: Blutdrucksenkung, ohne Vorliegen von Ödemen: 12,5 mg/d; bei fehlender Wirksamkeit Verdoppelung der Dosis

1.3 Welche unerwünschten Wirkungen können bei der Therapie mit Thiaziddiuretika auftreten?

- **Hypovolämie**: Orthostaseprobleme, prärenales Nierenversagen, Thromboseeigung
- **Elektrolytstörungen**: Hypokaliämie (→ Herzrhythmusstörungen, erhöhte Digitalisempfindlichkeit und -toxizität), Hypomagnesiämie (→ Muskelkrämpfe), Hyponatriämie, Hyperkalzämie (cave: verstärkt durch Vitamin D-Präparate)
- **Hyperurikämie**: Gichtanfall bei Prädisposition
- **Hyperglykämie**: diabetogene Wirkung bei Prädisposition
- **Lipidstoffwechsel**: Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie
- **Potenzstörungen**
- **allergische Reaktionen**: Exanthem bis hin zur nekrotisierenden Vaskulitis
- **Blutbildveränderungen**: Thrombozytopenie, Agranulozytose, hämolytische Anämie

1.4 Warum werden Thiaziddiuretika teilweise mit kaliumsparenden Diuretika kombiniert? Welche Vorteile hat dies?

- dosisabhängig vermehrte renale Kaliumausscheidung durch Thiaziddiuretika

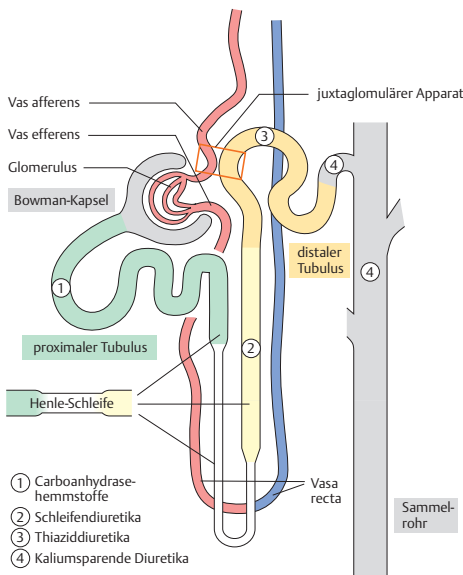


Abb. 1.1 **Angriffsorte verschiedener Diuretika** (nach: Lüllmann, H., Mohr, K., Hein, L., *Pharmakologie und Toxikologie*, 16. Auflage, Georg Thieme Verlag, 2006).

- Reduktion der Kaliumausscheidung durch kaliumsparende Diuretika
- **Vorteile einer Kombinationstherapie:** Zunahme der Wirksamkeit durch unterschiedliche An-

griffspunkte → höhere Responderrate; Abnahme unerwünschter Wirkungen und damit bessere Compliance

Kommentar

Definition: Diuretika sind Substanzen, die zu einer vermehrten Harnausscheidung führen. Die meisten Diuretika sind sog. Saluretika, also Stoffe, die primär eine Diurese von Elektrolyten und sekundär von Wasser bewirken.

Typische Wirkstoffe: Thiaziddiuretika (Benzothiadiazine) sind eine Fortentwicklung der Carboanhydrasehemmstoffe vom Acetazolamid-Typ mit typischer **Sulfonamidstruktur**. Sie (z.B. Hydrochlorothiazid, Bendroflumethiazid) enthalten eine zweite Sulfonamidgruppe als Bestandteil eines bicyclischen Systems. **Thiazidanaloga** (z.B. Chlortalidon, Xipamid, Indapamid) besitzen eine abweichende Grundstruktur.

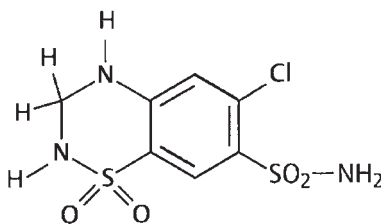
Wirkmechanismus (s. Antwort zu Frage 1.1): Die Wirkstoffe werden im proximalen Tubulus durch glomeruläre Filtration und aktive Sekretion mittels eines Anionentransportmechanismus in das Tubuluslumen ausgeschieden und liegen dort in hoher Konzentration vor. Thiaziddiuretika hemmen im frühdistalen Tubulus den luminalen **Na⁺-Cl⁻-Kotransporter** und damit die elektroneutrale Na⁺- und Cl⁻-Reabsorption. Dadurch steigern sie die Na⁺-, Cl⁻- und Wasserausscheidung. Nachfolgend werden im spätdistalen Tubulus, auf Grund der dort verstärkten Na⁺-Reabsorption, im Austausch vermehrt Mg²⁺, H⁺ und K⁺ eliminiert. Bei längerfristiger Anwendung der Thiaziddiuretika nimmt die Ca²⁺- und Phosphatreabsorption zu. Thiazidii-

retika können die Ausscheidung des glomerulär filtrierten Natriums um 5–10% steigern.

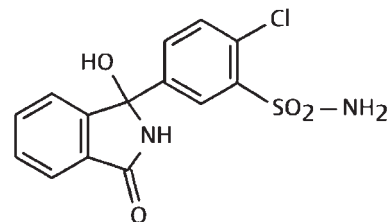
Wirkung: Die initial **antihypertensive Wirkung** wird durch die vermehrte Ausscheidung von Na⁺ aus dem **Extrazellulärraum** und die damit einhergehende Volumenabnahme erklärt. Nach längerer Anwendung nehmen auch **intrazellulär** Volumen und Na⁺-Konzentration ab. Letzteres vermindert wahrscheinlich die Sensibilität der Gefäßmuskulatur für Vasokonstriktoren (z.B. Katecholamine, Angiotensin II) und wirkt somit antihypertensiv.

Unerwünschte Wirkungen (s. Antwort zu Frage 1.3): Bei sachgerechter Anwendung werden Thiaziddiuretika gut vertragen. Durch möglichst geringe Dosierungen lassen sich die ungünstigen Einflüsse auf den Lipidstoffwechsel und Blutzuckerspiegel vermeiden.

Wechselwirkungen: Die gleichzeitige Gabe von **nichtsteroidalen Antiphlogistika** kann die natriuretische Wirkung der Thiaziddiuretika reduzieren. Diuretikabedingte Kaliumverluste können durch die gleichzeitige Gabe von **Laxanzien** verstärkt werden. Thiaziddiuretika können die blutzuckersenkende Wirkung von **Sulfonylharnstoffen** und **Insulin** vermindern. Die Kombination mit **β-Rezeptorantagonisten** kann zu einer erhöhten Blutglukosekonzentration bei Diabetes mellitus Typ II führen.



Hydrochlorothiazid



Chlortalidon

Abb. 1.2 Thiaziddiuretika.