

# Therapie wichtiger Erkrankungen:

## Asthma bronchiale und Diabetes mellitus

Wintersemester 2023/24

13. Dezember 2023  
Dr. Theresa Brand

# Asthma bronchiale

## Wichtige Fakten

- chronische Erkrankung der Atemwege und der Lungen
- weltweit wichtige nicht-übertragbare Krankheit
- weltweit ca. 262 Mio. Menschen betroffen (2019)
- 455.000 Tote in 2019
  - vermeidbar durch angemessene Therapie
- Asthma nicht heilbar, aber gut therapierbar
- medikamentöse Therapie kann die Asthmaerkrankung kontrollieren

<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma>

<https://www.thelancet.com/pb-assets/Lancet/gbd/summaries/diseases/asthma.pdf>

# Asthma bronchiale: Epidemiologie

- Weltweit die häufigste chronische Erkrankung unter Kindern
- Steigende Prävalenz (2025: 400Mio. Betroffene weltweit erwartet)
- In Deutschland:
  - rund 6% der Erwachsenen betroffen
  - Frauen etwas häufiger als Männer
  - zuletzt: leicht rückläufig

**Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV),  
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).  
S2k-Leitlinie zur fachärztlichen Diagnostik und Therapie von Asthma 2023**

# Asthma bronchiale: Verlaufsformen

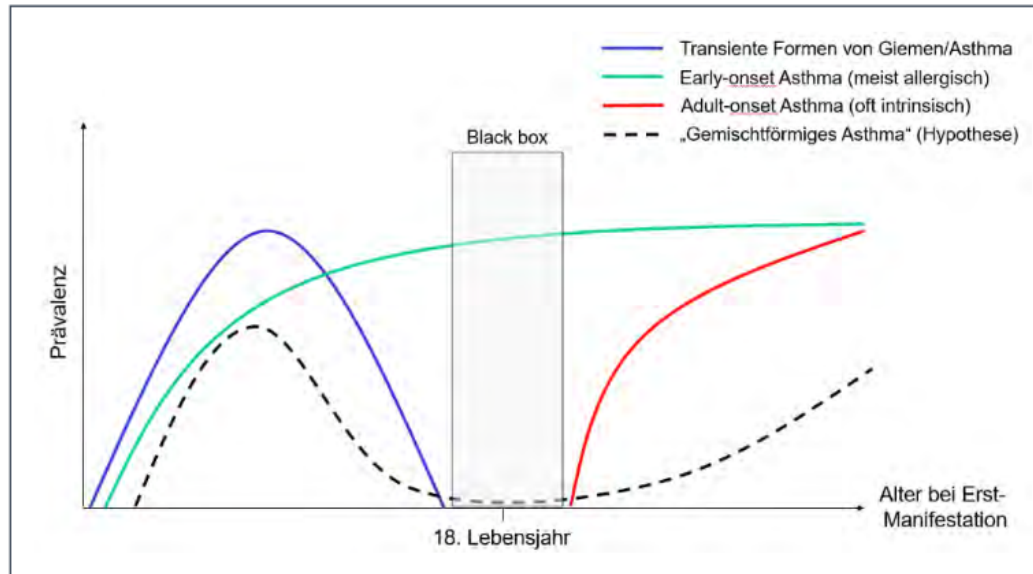


Abb. 1: Asthmaformen je nach Alter bei Erstmanifestation.

Neben transienten Formen von Giemen/Asthma in der Kindheit und Jugend werden 2 wesentliche Formen eines persistierenden Asthma unterschieden: Early-onset Asthma (Beschwerdebeginn im Kindes- oder Jugendalter, fast immer assoziiert mit Allergien bzw. allergischen Komorbiditäten) und Adult-onset Asthma (Beschwerdebeginn ab dem 18. Lebensjahr, seltener mit Allergien assoziiert). Bei einigen Patienten tritt sequentiell ein (oft allergisches) Asthma in der Kindheit und ein (oft intrinsisches) Asthma im Erwachsenenalter auf („gemischtförmiges Asthma“): ob hier ein pathogenetischer Zusammenhang besteht, ist aktuell hypothetisch. Generell gibt es aktuell wenig Daten über die pathophysiologischen Zusammenhänge oder Übergänge zwischen den Atemwegserkrankungen des Kindes- und Jugendalters und des Erwachsenenalters: dies ist als „Black box“ gekennzeichnet. Adaptiert nach [11].

# Asthma bronchiale: Definition

Asthma ist eine **heterogene, multifaktorielle, chronisch-entzündliche Erkrankung der Atemwege,**

die meist durch eine **bronchiale Hyperreagibilität** und/oder eine **variable Atemwegsobstruktion** charakterisiert ist

und sich klinisch durch respiratorische Symptome (**Luftnot, Brustenge, Giemen, Husten**) wechselnder Intensität und Häufigkeit äußern kann.

# Asthma bronchiale: Charakteristika

- Entzündliche Erkrankung der Atemwege
  - Strukturelle Umbauprozesse („*Remodeling*“)
  - Obstruktive Ventilationsstörung → Einengung der Atemwege
  - anfallsweise auftretende Atemwegsobstruktion
  - mit Hyper-Reaktivität der Bronchien gegen viele Stimuli
- 
- Bronchokonstriktion
  - ödematöse Schwellung der Bronchialwand
  - gesteigerte Sekretion von zähem Schleim

# Asthma bronchiale: Symptome

Kardinalssymptome:

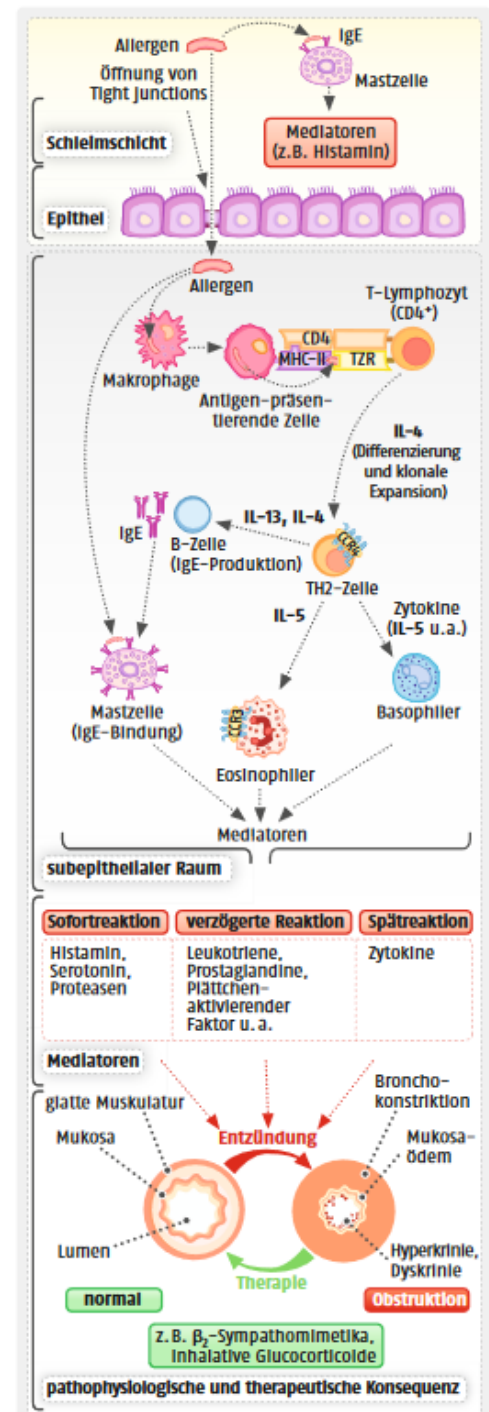
- Episodische oder persistierende Dyspnoe (Luftnot, Keuchen, Husten)
- Variable Atemwegsobstruktion  
(Bronchokonstriktion, Mukosainflammation, erhöhte Sekretion)  
→ erhöhter Atemwiderstand
- Atemwegshyperreaktivität:  
(Allergene, Luftverschmutzung, virale Infekte)
- Entzündung  
(vermittelt über IgE Antikörper)

# Asthma bronchiale:

## Allergisches Bronchialasthma:

- Aeroallergene induzieren IgE-vermittelte Überempfindlichkeitsreaktion
- häufig bei Kindern und Jugendlichen
- genetische Prädisposition (Atopiker)
- Sensibilisierung durch Bildung von IgE-Antikörpern
- Erneuter Allergenkontakt:
  - Freisetzung von Entzündungsmediatoren
  - Schädigung des Bronchialepithels
  - Fortschreiten der Entzündungsantwort unter Beteiligung von Mastzellen, eosinophilen Granulozyten, Leukotrienen u.a.

→ Auslösen eines Asthmaanfalls durch Bronchokonstriktion, Sekretion, Mukosaödem

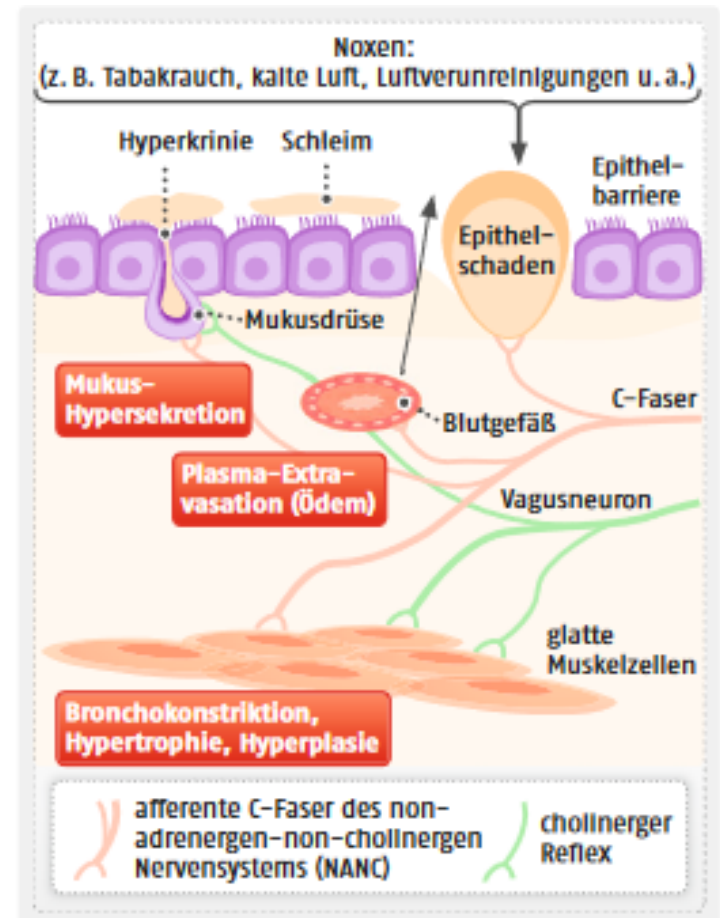




# Asthma bronchiale:

## Intrinsisches /Nicht-allergisches Asthma:

- keine spezifischen Allergene bekannt
- Hyperreagibilität des Bronchialsystems auf unspezifische Reize (z.B. Infekte, kalte Luft, Luftverunreinigungen, ...)



# Asthma bronchiale: Risikofaktoren

- Genetische Prädisposition
- polygenetische Erkrankung
- Ausprägung stark von Umweltfaktoren abhängig
- Adipositas

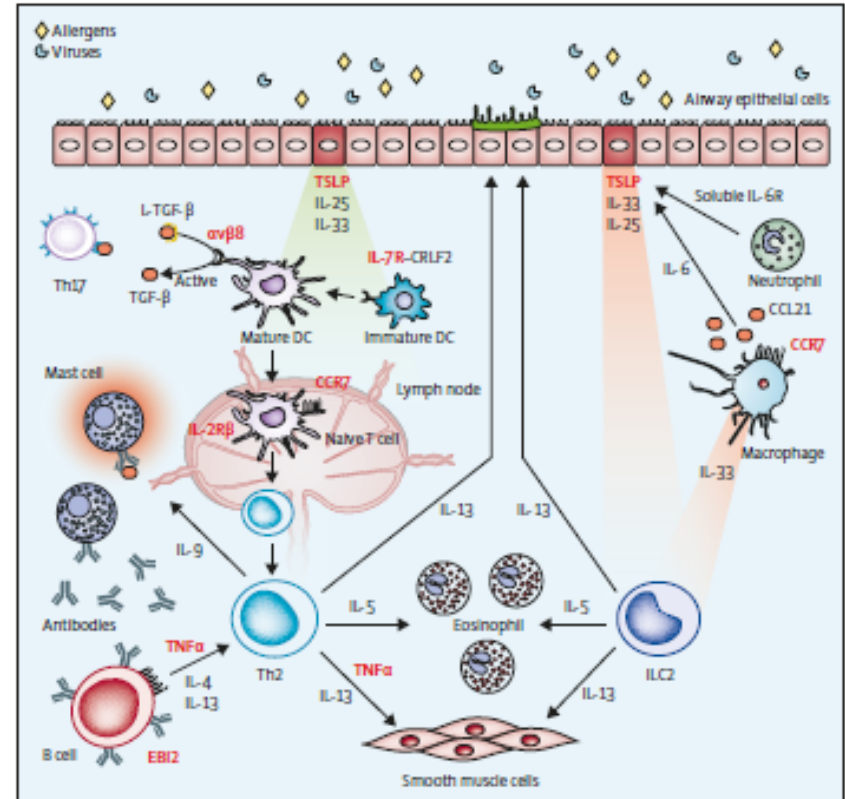


Figure 2: Proinflammatory functions of some of the key genes of interest

Proteins implicated by genetics are presented in red. Allergens or viruses trigger epithelial cells to release alarmins such as IL-33 and TSLP. IL-33 activates ILC2s, mast cells, and Th2 cells. TSLP stimulates ILC2s, causes maturation of DCs, and promotes their migration into lymph nodes by binding to the IL-7R-CRLF2 complex. *avβ8* causes induction of Th17 by activating TGF-β. *CCR7* is also involved in DC migration from and to lymph nodes, where IL-2Rβ is involved in the differentiation of naive CD4+ T cells into inflammatory Th2 cells. Th2 cells produce TNFα, which promotes epithelial injury and airway inflammation. *EB12* (GPR183) promotes B-cell migration and generation of an antibody response. IL-6 is elevated in response to the activation of *CCR7* by CCL21 in macrophages. IL-6 interacts with soluble IL-6R produced mainly by neutrophils to initiate IL-6 trans-signalling in epithelial cells. CCL21=C-C motif chemokine ligand 21. *CCR7*=C-C motif chemokine receptor 7. CRLF2=cytokine receptor-like factor 2. DC=dendritic cell. IL=interleukin. ILC2=type 2 innate lymphoid cell. TGF-β=transforming growth factor-β. Th2=T-helper-2 cell. Th17=T-helper-17 cell. TNFα=tumour necrosis factor-α. TSLP=thymic stromal lymphopoietin.

# Asthma bronchiale: Risikofaktoren

- **Biologische Umwelt:**

Belastung der Innenräume mit Allergenen, Schimmel

- **Physikalische Umwelt:**

Luftverschmutzung

- **Psychosoziale Umwelt:**

Sozioökonomischer Status, Wohngegend, Diskriminierung

# Asthma bronchiale: Nicht-medikamentöse Maßnahmen

Karenzmaßnahmen (Ausschaltung von Trigger-Faktoren, Tierkontakt)

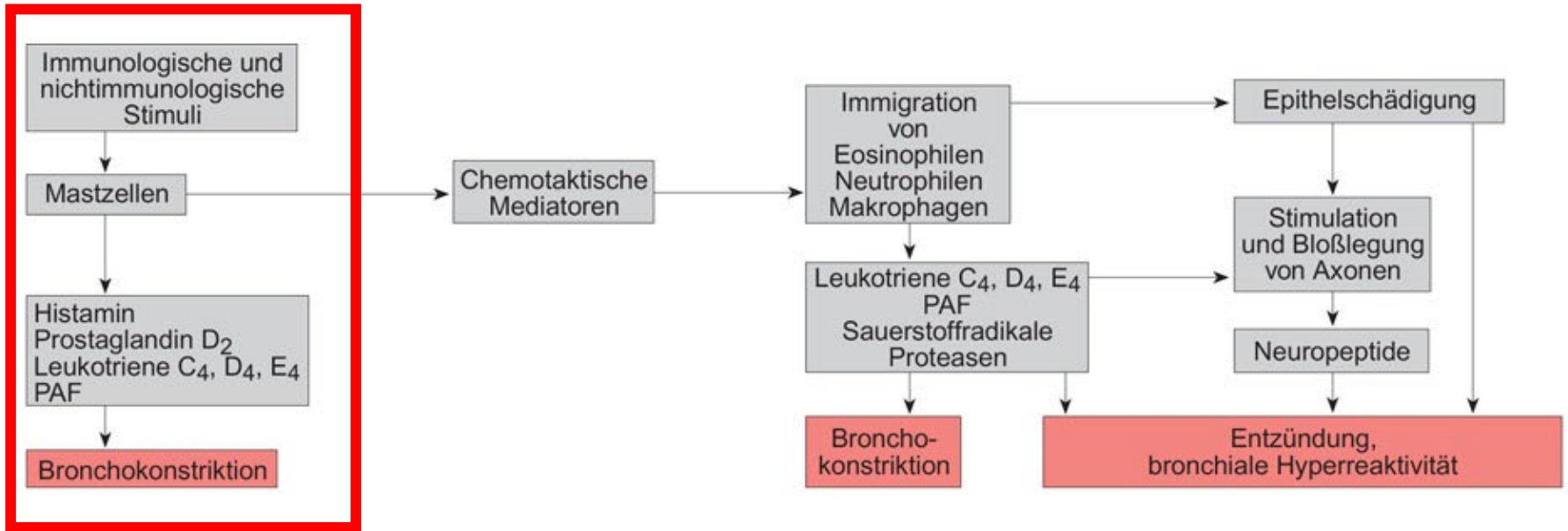
Allergenspezifische Immuntherapie (De- bzw. Hyposensibilisierung)

→ Allergen bekannt

CAVE: Gefahr lebensgefährlicher anaphylaktischer Reaktionen

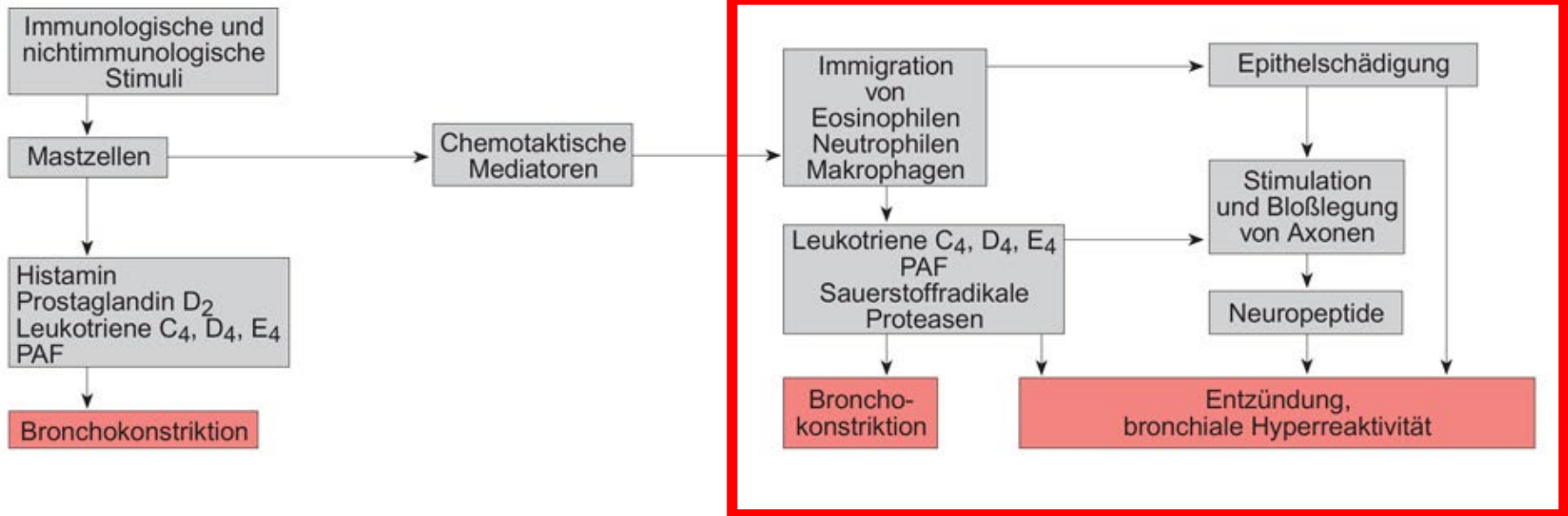
- Schulung von Patienten (z.B. Selbsthilfetechniken bei Atemnot zur erleichterten Atmung)
- Tabakrauchkarenz
- Kontrolle des Körpergewichts
- Innenraumklima (Feuchtigkeit und Schimmelbefall beseitigen)

# Asthma bronchiale: Pathogenese



Sofortreaktion

# Asthma bronchiale: Pathogenese



Spätreaktion

# Asthma bronchiale: symptomatische Therapie

## Reliever (kurzfristig) vs. Controller (langfristig)

primäre Therapieziele:

- Unterbrechung der akuten Atemwegsobstruktion im Asthmaanfall  
→ Bronchodilatoren (*reliever*)
- langfristige Suppression der Atemwegsentzündung und Verminderung der bronchialen Hyperreagibilität  
→ Entzündungshemmende Medikamente (*controller*)

generelle Therapieziele:

- Prävention von Asthmasymptomen
- Erreichen eines kontrollierten Zustandes

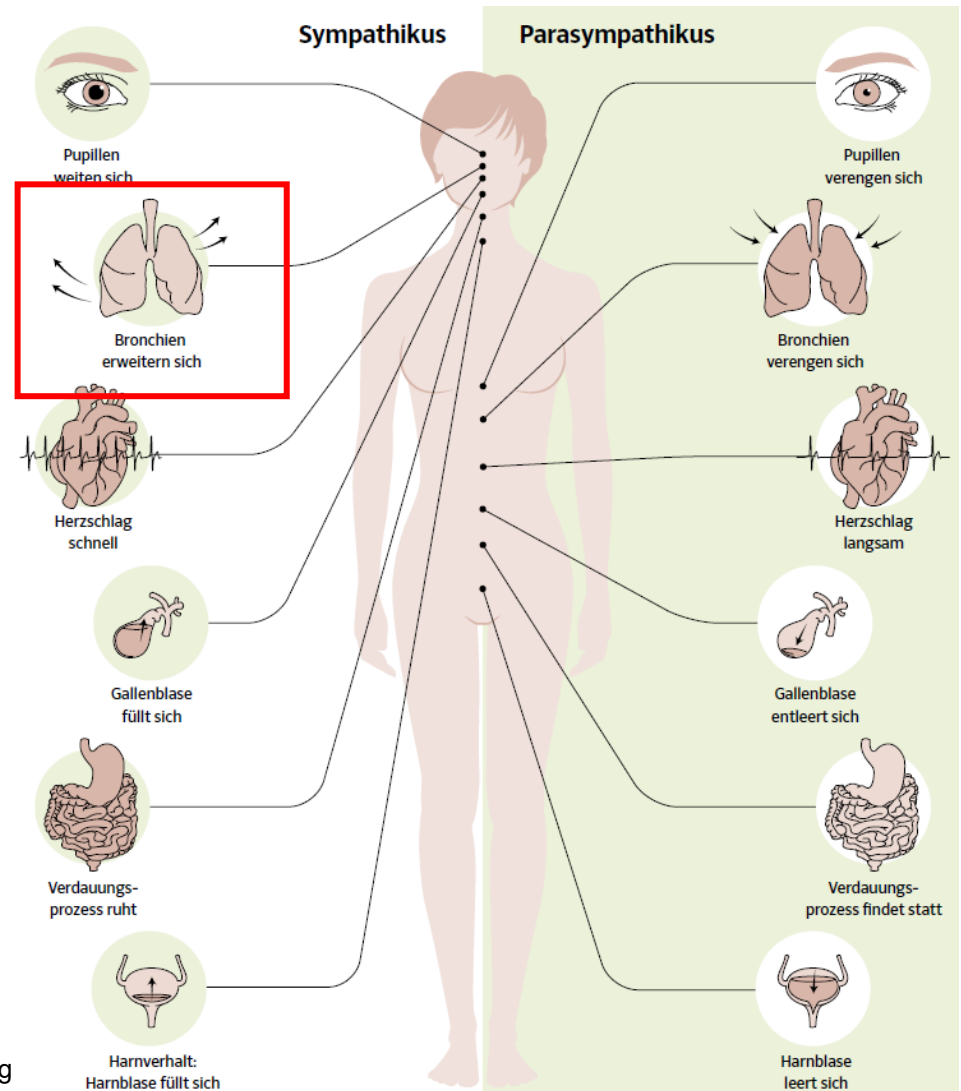
# Asthma bronchiale: $\beta$ 2-Agonisten

## Warum $\beta$ 2-Agonisten?

Wirkungen des Sympathikus/  
Parasympathikus

auf die Bronchien:

Verengung  $\longleftrightarrow$  Weitung





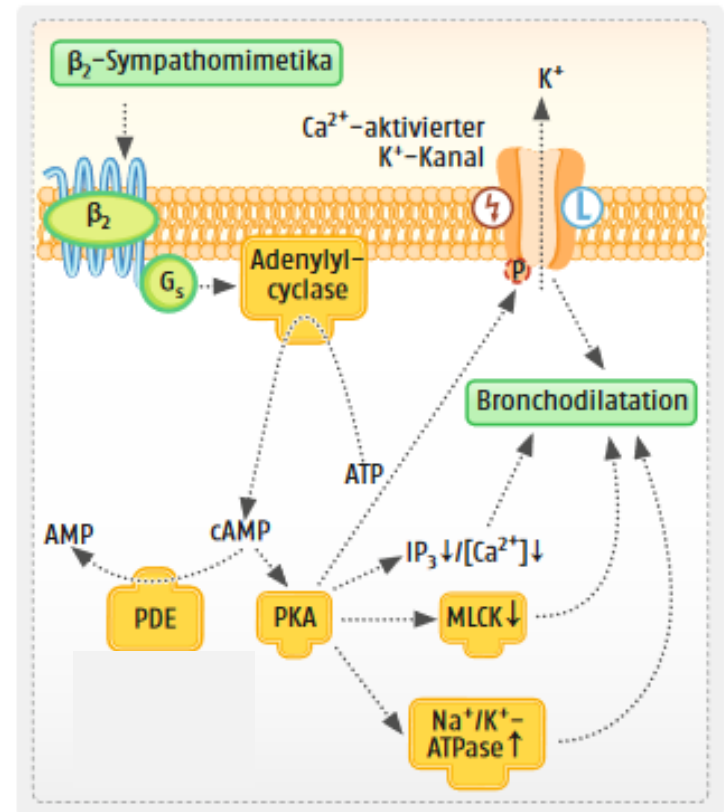
# Asthma bronchiale: $\beta_2$ -Agonisten

Glatte Muskulatur: Relaxation

Aktivierung des  $\beta_2$  adrenergen Rezeptors

- gekoppelt an das stimulatorische G-Protein
- Stimulation der Adenylylcyclase
- Produktion von cAMP
- Aktivierung der Proteinkinase A
- Aktivität der Myosin-Leichte-Ketten-Kinase (MLCK) reduziert

Relaxation der Bronchialmuskulatur



• Abb. 42.4 Angriffspunkte und Wirkungen von  $\beta_2$ -Sympathomimetika und Theophyllin. IP<sub>3</sub> Inositoltrisphosphat, MLCK Myosin-Leichtkettenkinase, PDE Phosphodiesterase, PKA Proteinkinase A. Nach Barnes

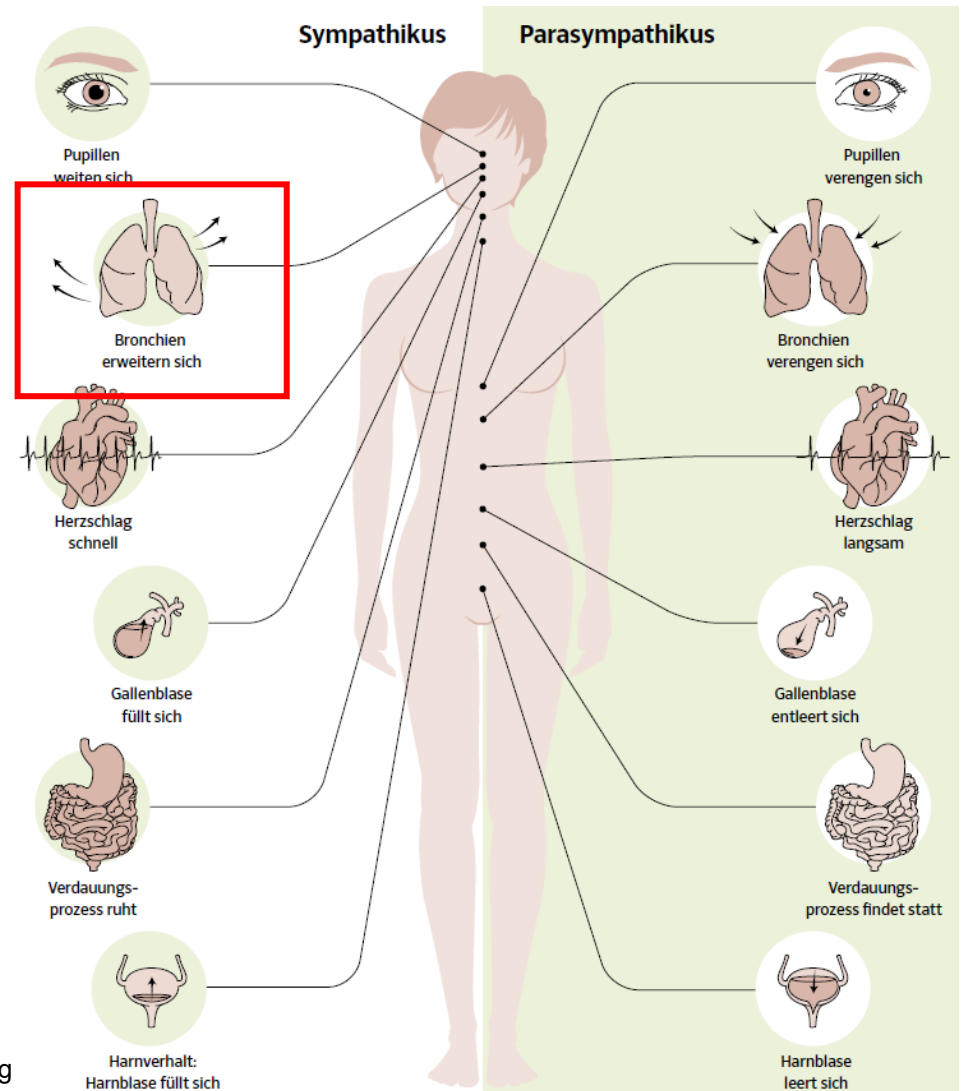
# Asthma bronchiale: $\beta$ 2-Agonisten

## Warum $\beta$ 2-Agonisten?

Wirkungen des Sympathikus/  
Parasympathikus  
auf die Bronchien:  
Verengung  $\leftrightarrow$  Weitung

### CAVE:

Kardioselektivität von  $\beta$ -Blocker  
bei Asthmatikern



# Asthma bronchiale: Therapie

Bronchodilatation:  $\beta$ 2-Agonisten

- Kurzwirksam (SABA, *short-acting  $\beta$ -agonist*):  
Behandlung eines Asthma-Anfalls, Notfallmedikation
- Langwirksam (LABA, *long-acting  $\beta$ -agonist*):  
Vermeidung des Auftretens von Anfällen  
**CAVE:**  
**keine** Monotherapie
- Raschwirksam (FABA, *fast-acting  $\beta$ -agonist*):  
schnell und langanhaltende Wirkung

# Asthma bronchiale: $\beta$ 2-Agonisten

<b>Kurzwirksame <math>\beta</math>2-Agonisten:</b> <b>(SABA, short-acting <math>\beta</math>-agonist)</b>	<b>Langwirksame <math>\beta</math>2-Agonisten</b> <b>(LABA, long-acting <math>\beta</math>-agonist)</b>	<b>Ultra-langwirksame <math>\beta</math>2-Agonisten</b> <b>(Ultra-LABA, ultralong-acting <math>\beta</math>-agonist)</b>	<b>Raschwirksame <math>\beta</math>2-Agonisten</b> <b>(FABA, fast-acting <math>\beta</math>-agonist)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terbutalin</li> <li>• Fenoterol</li> <li>• Salbutamol</li> </ul> <p>Wirkdauer: 4-6h Schneller Wirkeintritt</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Salmeterol</li> </ul> <p>Wirkdauer: 12h</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vilanterol (Ultra-LABA)</li> <li>• Indacaterol (Ultra-LABA)</li> </ul> <p>Wirkdauer: 24h</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Formoterol</li> </ul> <p>Wirkdauer: 12h Schneller Wirkeintritt</p>

→ Bronchospasmolyse

**Kaum Wirkverlust auch bei Dauertherapie („ $\beta$ 2-Adrenorezeptorreserve“)**

# Asthma bronchiale: $\beta_2$ -Agonisten

Nebenwirkungen:

- Tremor
- Tachykardie
- Unruhe
- Hyperglykämie
- Hypokaliämie

→ Aus sympathischen Wirkungen ableitbar

Tab. 4.2 Wirkungen von Adrenozeptor-Agonisten.  $\alpha_1$ - und  $\alpha_2$ -Subtyp-Beteiligungen sind nur bei besonderer Bedeutung angegeben.

Organ	Wirkung, vermittelt durch	
	$\alpha$ -Adrenozeptoren	$\beta$ -Adrenozeptoren
<b>Herz:</b>		
• Sinusknoten	keine Wirkung	$\beta_1 > \beta_2$ Zunahme der Frequenz
• Atrioventrikularknoten		$\beta_1 > \beta_2$ Zunahme der Leitungsgeschwindigkeit und der Automatie
• Purkinje-Fasern		$\beta_1 > \beta_2$ Zunahme der Automatie
• Arbeitsmyokard	$\alpha_1$ Zunahme der Kontraktionskraft	$\beta_1 > \beta_2$ Zunahme der Kontraktionskraft und der Erschlaffungsgeschwindigkeit
<b>Blutgefäße</b>	$\alpha_1$ ( $\alpha_{1A}$ ) > $\alpha_2$ ( $\alpha_{2B}$ ) Vasokonstriktion	$\beta_2 > \beta_1$ Vasodilatation
<b>Bronchialsystem:</b>		
• glatte Muskulatur	$\alpha_1$ Kontraktion	$\beta_2 > \beta_1$ Relaxation
• Drüsen		$\beta_1, \beta_2$ Sekretion
• Flimmerepithel		$\beta_2$ Beschleunigung des Zilienschlags
• Mastzellen		$\beta_2$ Hemmung der Mediator- (z. B. Histamin-) Freisetzung
<b>Magen-Darm-Kanal:</b>		
• glatte Muskulatur	$\alpha_1$ Kontraktion der Sphinkteren $\alpha_2$ Relaxation (über Hemmung cholinergischer Neurone)	$\beta_1, \beta_2$ Relaxation
• Drüsen	$\alpha_2$ Hemmung	
<b>Harnblase</b>	$\alpha_1$ ( $\alpha_{1A}$ ) Kontraktion von Blasenhalbs und proximaler Urethra	$\beta_3$ Relaxation des M. detrusor
<b>Prostata:</b> glatte Muskulatur	$\alpha_1$ ( $\alpha_{1A}$ ) Kontraktion	
<b>Ductus deferens</b>	$\alpha_1$ Kontraktion	$\beta_2$ Relaxation
<b>Uterus</b>	$\alpha_1$ Kontraktion	$\beta_2$ Relaxation
<b>Auge:</b> M. dilatator pupillae	$\alpha_1$ Kontraktion	
<b>Mm. arrectores pilorum</b>	$\alpha_1$ Kontraktion (→ Haarsträuben)	
<b>Skelettmuskulatur:</b>		
• Glycogenolyse		$\beta_2$ Steigerung
• Proteinsynthese		$\beta_2$ (?) Steigerung
• Na <sup>+</sup> -K <sup>+</sup> -ATPase		$\beta_2 > \beta_1$ Aktivierung (→ Hypokaliämie)
• Tremor		$\beta_2$ Steigerung
<b>Speicheldrüsen</b>	$\alpha_1$ Sekretion von serösem Speichel (K <sup>+</sup> , Wasser)	$\beta_1$ Sekretion von Amylase
<b>Niere:</b> Reninfreisetzung		$\beta_1$ Steigerung
<b>Leber:</b> Glycogenolyse	$\alpha_1$ Steigerung (→ Hyperglykämie)	$\beta_2$ Steigerung (→ Hyperglykämie)
<b>Fettgewebe:</b> Lipolyse	$\alpha_2$ Hemmung	$\beta_1, \beta_2, \beta_3$ Steigerung
<b>Pankreas:</b>		
• Insulinfreisetzung	$\alpha_2$ Hemmung	$\beta_2$ Steigerung
• Glukagonfreisetzung		$\beta_2$ Steigerung
<b>Blutplättchen:</b>		
Aggregation	$\alpha_2$ Förderung	$\beta_2$ Hemmung
<b>Noradrenerge Axone</b>	$\alpha_1$ ( $\alpha_{1A}$ ) > $\alpha_2$ ( $\alpha_{2B}$ ) Hemmung der Transmitterfreisetzung (Autorezeptoren)	$\beta_2$ Steigerung der Transmitterfreisetzung
<b>Axone mit anderen Transmittern</b> (z. B. Acetylcholin, Serotonin, Substanz P)	$\alpha_1$ Hemmung der Transmitterfreisetzung	
<b>Nebennierenmark</b>	$\alpha_2$ ( $\alpha_{2C}$ ) Hemmung der Catecholaminfreisetzung	
<b>Zentralnervensystem</b>	$\alpha_1$ Steigerung der Aktionspotentialfrequenz im Sympathikus	
	$\alpha_2$ ( $\alpha_{2A}$ ) Senkung der Aktionspotentialfrequenz im Sympathikus, Steigerung der Aktionspotentialfrequenz in kardialen Ästen des N. vagus, Sedierung, Analgesie	

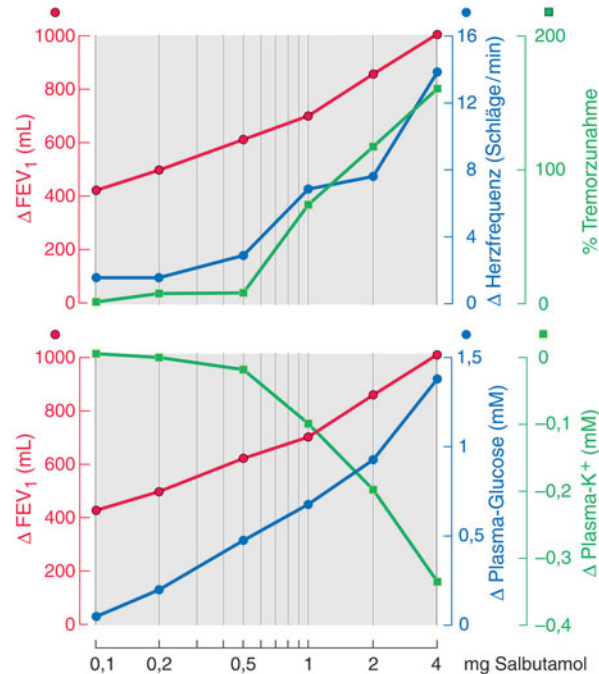
# Asthma bronchiale: $\beta$ 2-Agonisten

- Inhalation von Medikamenten
- Vorteile:
  - lokale Applikation
  - Vermeidung systemischer Nebenwirkungen
- Anwendung von Medikamenten mit niedriger Bioverfügbarkeit



# Asthma bronchiale: $\beta_2$ -Agonisten

Nebenwirkungen:

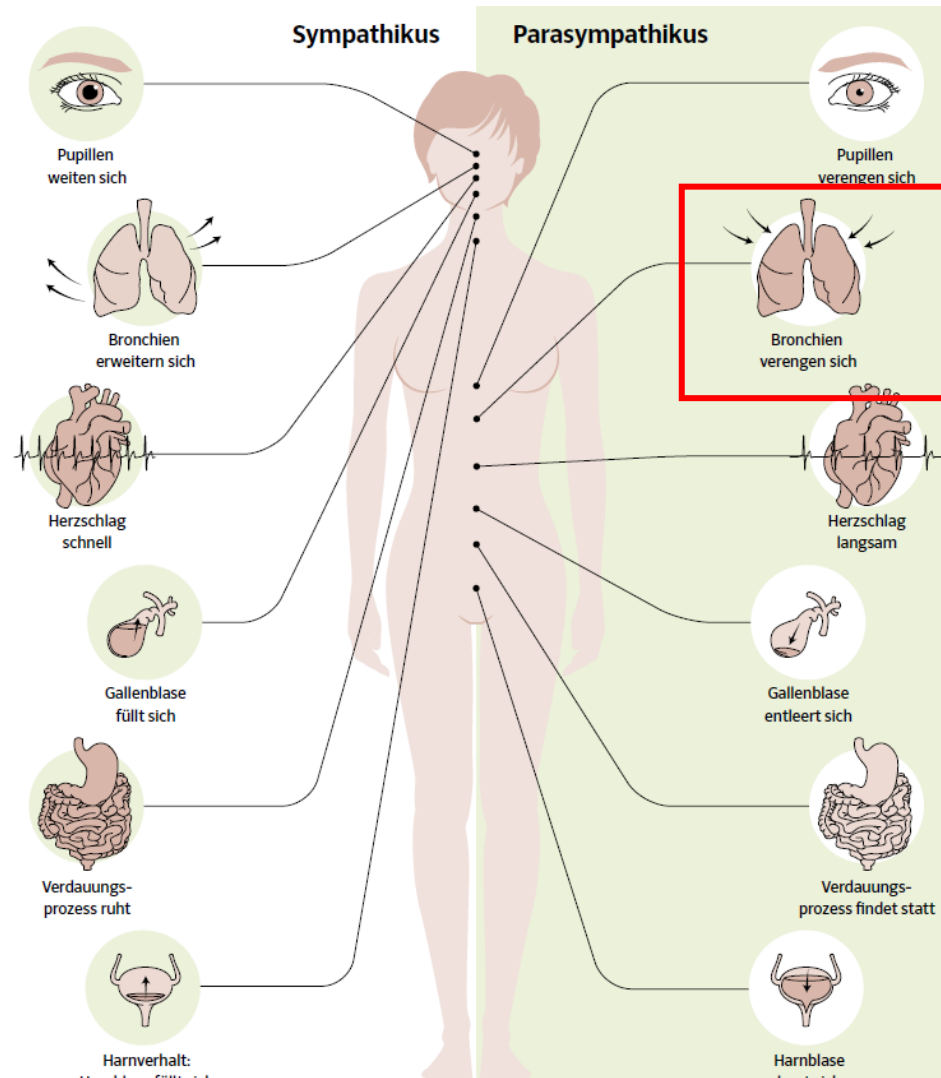


**Abb. 4.19** Erwünschte und unerwünschte Wirkungen von  $\beta_2$ -Adrenozeptor-Agonisten beim Asthma am Beispiel des Salbutamols.

Salbutamol wurde von 14 Asthmakranken alle 20 Minuten in steigenden Dosen inhaliert. Schon die kleinste Dosis, 0,1 mg, eine übliche therapeutische Dosis, steigerte signifikant die Sekundenkapazität FEV<sub>1</sub> (= forciertes Ausatemvolumen in der ersten Sekunde; rot). Größere Dosen bewirkten zwar stärkere Bronchodilatation, hatten aber auch die typischen Nebenwirkungen: Tremor und Tachykardie (oben) sowie Hypokaliämie und Hyperglykämie (unten). (Nach Lipworth et al., Br. J. Clin. Pharmacol. **26**, 527–533 [1988]; Lipworth et al., Eur. J. Clin. Pharmacol. **36**, 357–360 [1989].)

Aktories; Förstermann; Hofmann; Starke: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 12. A., © Elsevier GmbH 2017

# Asthma bronchiale: Muskarinrezeptorantagonisten





# Asthma bronchiale: Muskarinrezeptorantagonisten

## Ipratropium

Wirkdauer: 4-6h  
Wirkstärke alleine zu schwach,  
nur in Kombination mit  $\beta$ 2-Agonist

## Tiotropium

Wirkdauer: bis zu 3d  
(sehr langsame  
Abdissoziation von  
 $M_3$ -Rezeptoren)

## Glycopyrronium

Halbwertszeit nach  
Inhalation beträgt  
etwa 33-53 h

Inhalative Applikation  
UAW sind gering

# Asthma bronchiale: Muskarinrezeptorantagonisten

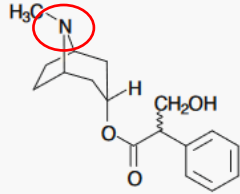
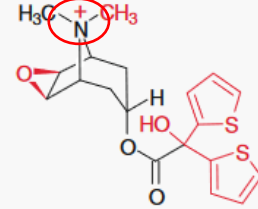
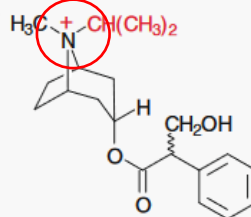
tertiäre vs. quartäre Verbindungen:

Tertiäre Verbindungen:

- gute Resorption nach oraler Gabe
- ZNS-gängig

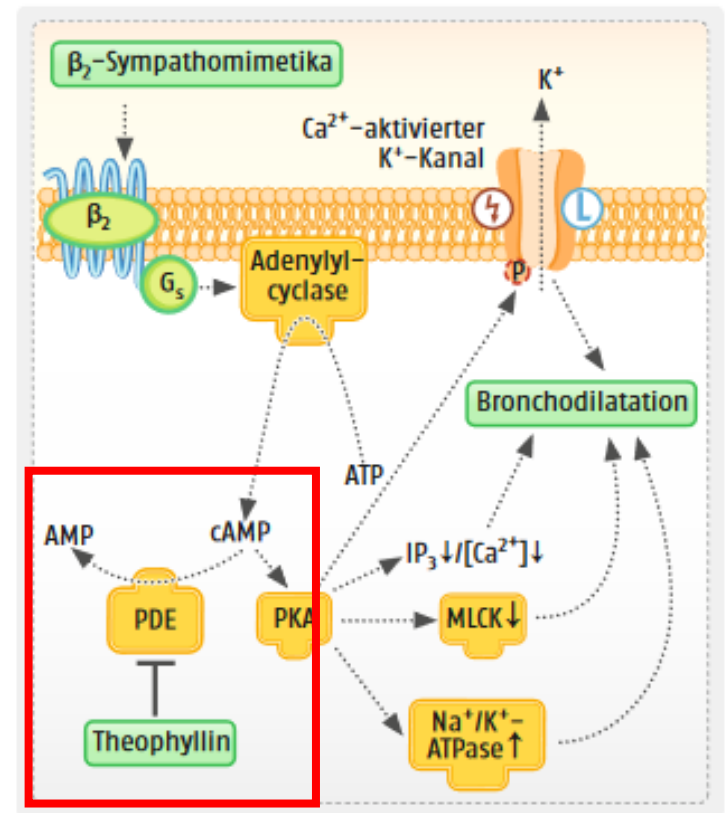
Quartäre Verbindungen:

- geringe Resorption nach oraler Gabe
- ZNS-unwirksam

Belladonnaalkaloide und verwandte Substanzen	
	z. B. Atropinsulfat B. Braun®, Dysurgal®, Atropin-POS®  0,5–1,5 mg i. v., 1,5–3 mg p. o., 0,75 mg okulär
<b>Atropin</b>	12–38 h
	Spiriva®  0,018 mg inhalativ
<b>Tiotropiumbromid</b>	120–150 h
	z. B. Atrovent®  0,6–1,6 mg inhalativ, 20–45 mg p. o., 0,5 mg i. v.
<b>Ipratropiumbromid</b>	2–4 h

# Asthma bronchiale: Theophyllin

Hemmung der Phosphodiesterasen (PDE)  
 Steigerung der cAMP Konzentration  
 Bronchodilatation  
 (vgl.  $\beta_2$ -Sympathoimetika)

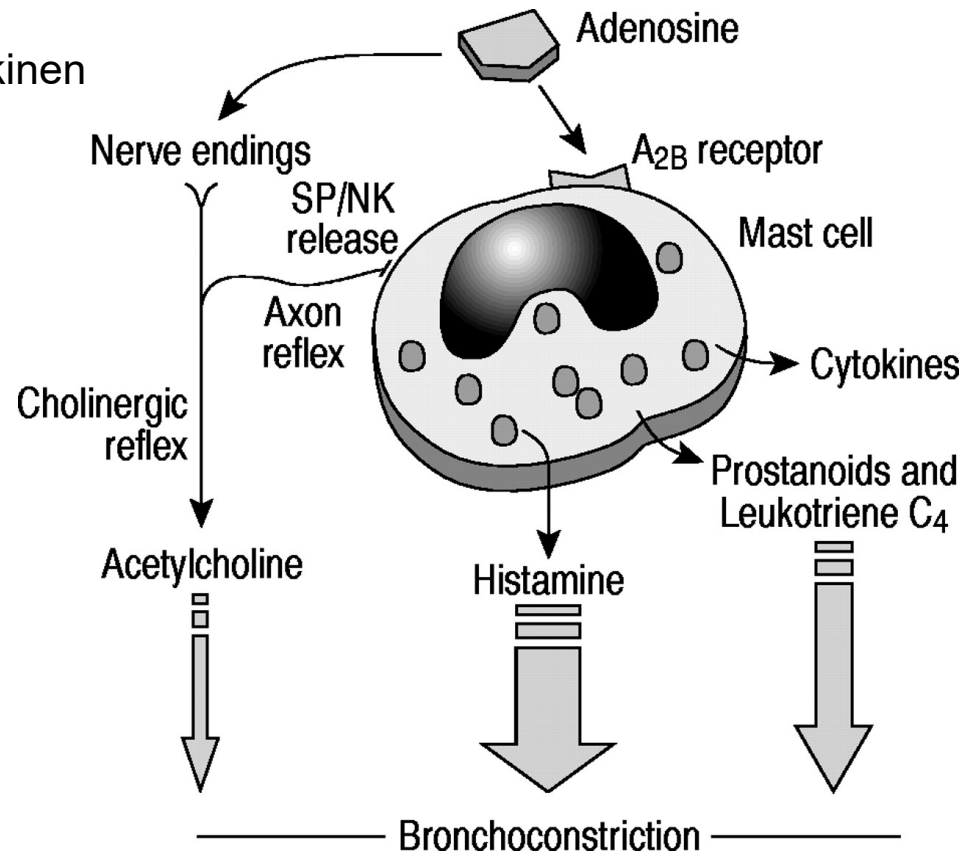


• **Abb. 42.4** Angriffspunkte und Wirkungen von  $\beta_2$ -Sympathomimetika und Theophyllin. IP<sub>3</sub> Inositoltrisphosphat, MLCK Myosin-Leichtkettenkinase, PDE Phosphodiesterase, PKA Proteinkinase A. Nach Barnes

# Asthma bronchiale: Theophyllin

Adenosin-Level beim Asthmatiker erhöht

- Freisetzung von inflammatorischen Zytokinen aus Mastzellen über A<sub>2</sub>B-Rezeptoren
  - Bronchokonstriktion über A<sub>1</sub>-Rezeptoren
- Theophyllin blockiert Rezeptoren  
(Zielkonzentration 5-15µg/ml)



# Asthma bronchiale: Theophyllin

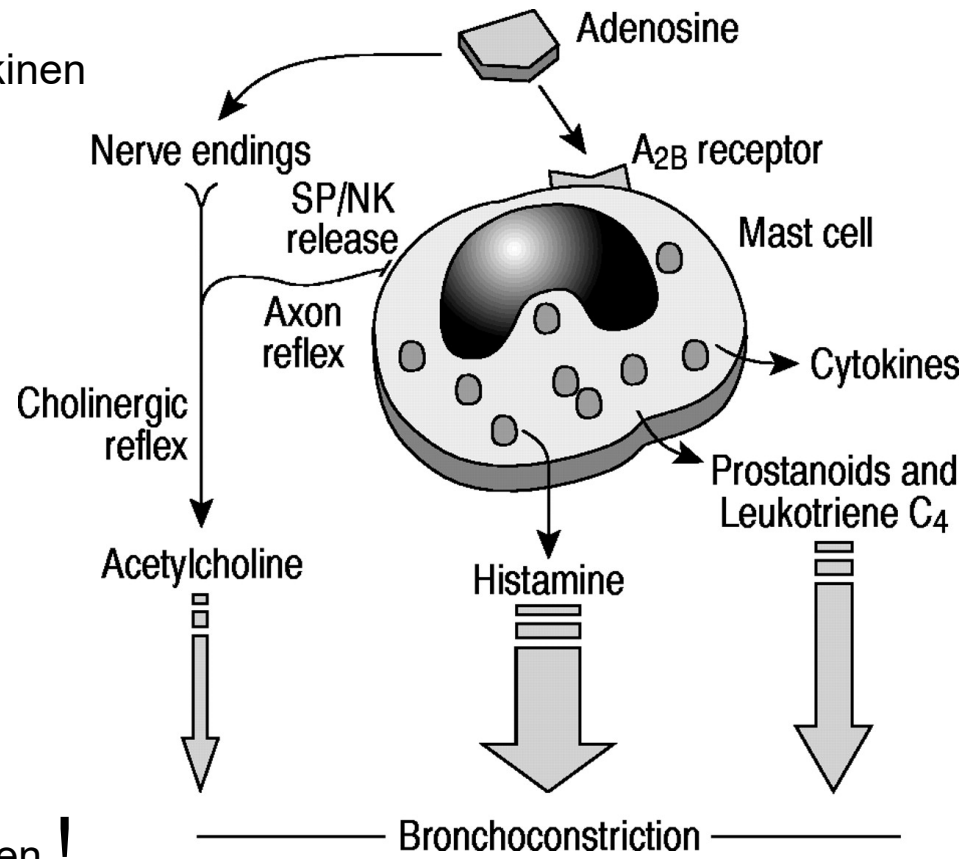
Adenosin-Level beim Asthmatiker erhöht

- Freisetzung von inflammatorischen Zytokinen aus Mastzellen über A<sub>2</sub>B-Rezeptoren
- Bronchokonstriktion über A<sub>1</sub>-Rezeptoren
- Theophyllin blockiert Rezeptoren (Zielkonzentration 5-15µg/ml)

## CAVE:

- Geringe therapeutische Breite:
  - >20µg/ml: Übelkeit, Erbrechen, Arrhythmien, Krampfanfälle
- Erhöhtes Interaktionspotential durch Metabolisierung über CYP 1A2 (z.B. Induktoren im Tabakrauch erniedrigen Theophyllinspiegel)

**!** Therapeutisches Drug-Monitoring empfohlen **!**



# Asthma bronchiale: Theophyllin

Adenosin-Level beim Asthmatiker erhöht

- Freisetzung von inflammatorischen Zytokinen aus Mastzellen über A<sub>2</sub>B-Rezeptoren
- Bronchokonstriktion über A<sub>1</sub>-Rezeptoren
- Theophyllin blockiert Rezeptoren (Zielkonzentration 5-15µg/ml)

CAVE:

- Geringe therapeutische Breite: 10-15 µg/ml: Übelkeit, Erbrechen, Arrhythmien, Krampfanfälle
- Erhöhtes Interaktionspotential durch Metabolisierung über CYP 1A2 (z.B. Induktoren im Tabakrauch erniedrigen Theophyllinspiegel)

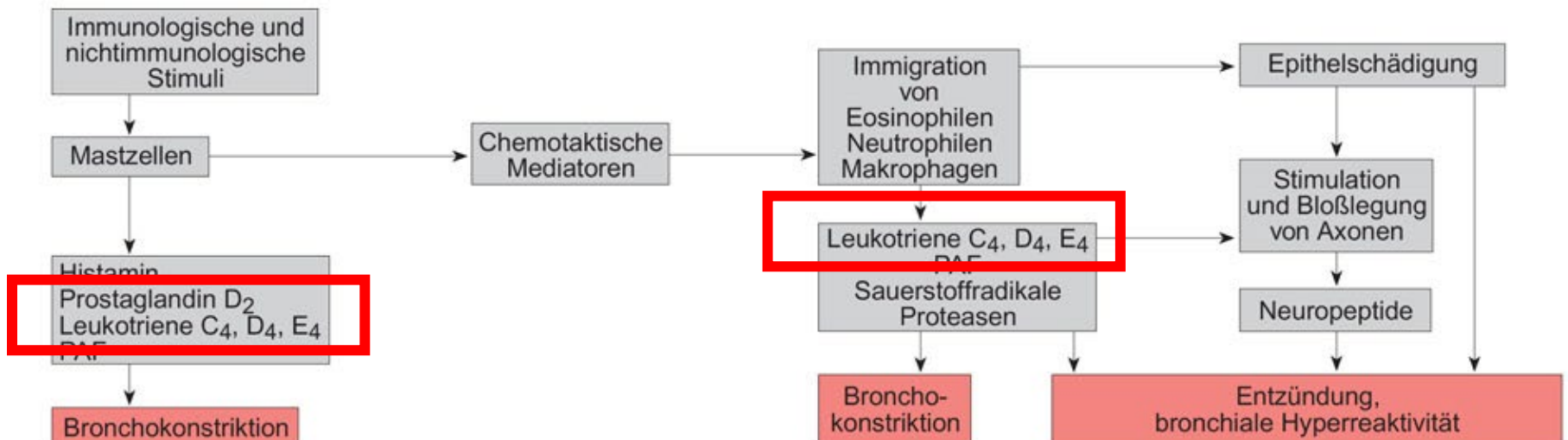
! Therapeutisches Drug-Monitoring empfohlen !



**Bedeutung für die Asthmatherapie geht zurück, neue Leitlinie beurteilt Theophyllin kritisch**

# Asthma bronchiale: Leukotrienrezeptor-Antagonisten

- Leukotriene beteiligt an
  - Bronchokonstriktion
  - Steigerung der Gefäßdurchlässigkeit (Ödembildung)
  - Sekretion von Bronchialschleim
  - Chemotaxis: Einwanderung von Granulozyten in die Bronchialschleimhaut
- Blockade der Leukotrienrezeptoren durch Antagonisten
  - Montelukast
  - Zafirlukast
- Orale Applikation (einfacher für kleine Kinder)



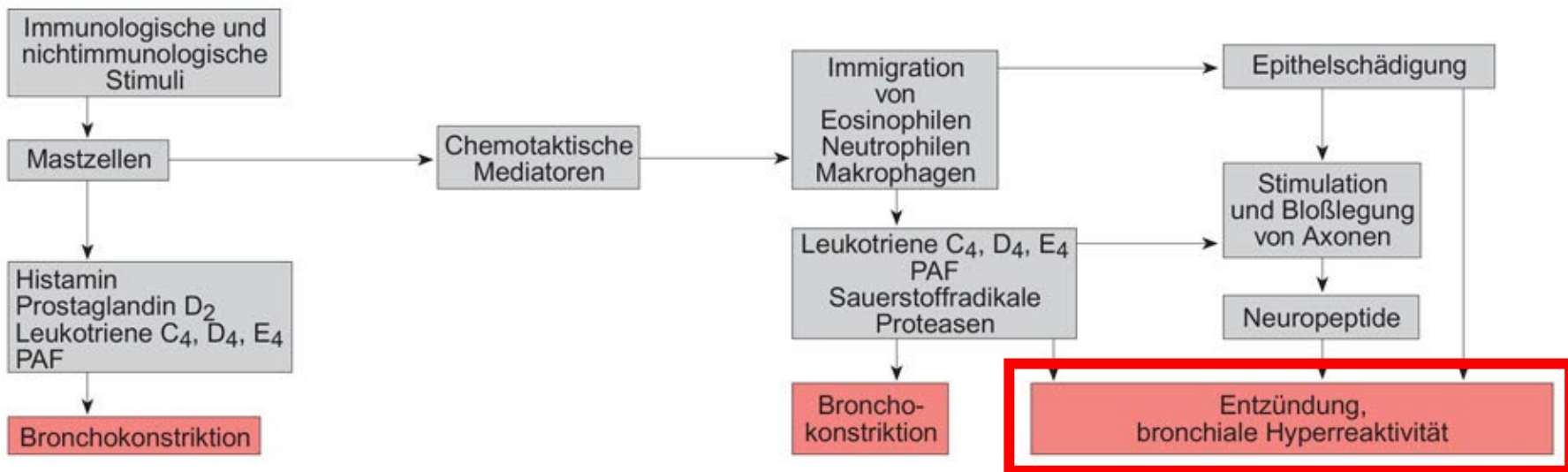
# Asthma bronchiale: Leukotrienrezeptor-Antagonisten

- Leukotriene beteiligt an
  - Bronchokonstriktion
  - Steigerung der Gefäßdurchlässigkeit (Ödembildung)
  - Sekretion von Bronchialschleim
  - Chemotaxis: Einwanderung von Granulozyten in die Bronchialschleimhaut
- Blockade der Leukotrienrezeptoren durch Antagonisten
  - Montelukast
  - Zafirlukast
- Orale Applikation (einfacher für kleine Kinder)
- **CAVE: neuropsychiatrische Symptome als UAW!**
- **Leitlinie beurteilt Rolle kritisch**



# Asthma bronchiale: Glucocorticoide

- Antientzündlich auf Transkriptionsebene: Hemmung der Zytokin-Synthese
- Nicht bronchodilatatorisch, Wirkeinsatz erst nach einigen Tagen  
→ keine Notfallmedikamente!



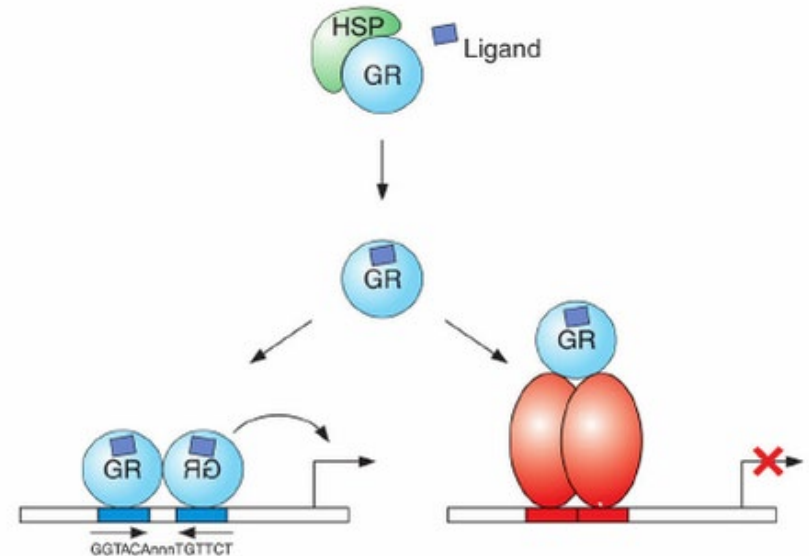
# Glucocorticoide: Wirkmechanismus

## Intrazelluläre Rezeptoren

GC-Rezeptor im inaktiven Zustand im Zytosol, gebunden an Komplex aus Hitzeschockproteinen

Cortisol (endogenes GC) und synthetische GC binden an GC-Rezeptor

- GC-Rezeptor löst sich aus Komplex und wandert in den Zellkern
- Beeinflussung der Transkription von Genen



**Abb. 27.5 Zwei Mechanismen der Regulation der Gentranskription durch den Glucocorticoidrezeptor.**

Die horizontalen Balken symbolisieren die DNA-Doppelhelix, die darauf stehenden Pfeile den Startpunkt der Transkription eines Gens. Die angegebene palindromische Basensequenz (GGTACAnnnTGTTCT, „n“ für eine beliebige Base) entspricht dem Konsensusmotiv der DNA-Bindungsstelle des Glucocorticoidrezeptordimers. Neuere Befunde zeigen, dass Glucocorticoidrezeptoren auch über nichtklassische Response-Elemente die Gentranskription beeinflussen können. Der rund gebogene Pfeil steht für Steigerung der Transkriptionsrate, das rote Kreuz (X) für Hemmung der Transkriptionsrate. Erläuterung siehe Text. GR: Glucocorticoidrezeptor; HSP: Hitzeschockprotein.

# Asthma bronchiale: Glucocorticoide

- Inhalative Applikation:  
z.B. **Beclometason, Budesonid, Fluticason, Ciclesonid**
- Vermeidung systemischer Nebenwirkungen: lokale Applikation
- Verschluckter Anteil der Dosis wird über hohen First-pass Effekt metabolisiert
- Lokale Nebenwirkungen im Mund- und Rachenbereich: Mundsoor, Heiserkeit (Behandlung mit Antimykotikum, Vermeidung durch Ausspülen nach Inhalation) !

# Asthma bronchiale: Glucocorticoide

- Systemisch, bei sehr schweren Formen von Asthma.  
z.B. Prednisolon
- Cushing-Schwelle → Nebenwirkungen
- Zirkadiane Applikation beachten: Tagesdosis im Zeitraum der max. endogenen Cortisolproduktion
- Beibehalten der inhalativen Gabe

# Glucocorticoide: Substanzbeispiele

Tab. 27.2 Pharmakokinetische Parameter einiger Glucocorticoide

Glucocorticoid	Cl (L/h)	V <sub>D</sub> (L)	t <sub>1/2</sub> (h)	Orale Bioverfügbarkeit (%)	Plasma-Proteinbindung (%)
Hydrocortison	18	34	1,6	96	75–95
Prednisolon	36	105	2,5	85	95
Methylprednisolon	21	66	2,6	99	77
Dexamethason	17	100	4,5	80	77
Triamcinolonacetonid	37	103	2,0	23	71
Flunisolid	58	96	1,6	20	80
Beclometasondipropionat	230	20	0,1	15	87
Beclometasonmonopropionat	120 <sup>1</sup>	424 <sup>1</sup>	2,7	26	NA
Budesonid	84	183	2,8	11	88
Fluticasonpropionat	69	318	7,8	< 1	90
Mometasonfuroat	53,5	332	4,5	< 1	98
Ciclesonid	152	207	0,4	< 1	99
Desisobutrylciclesonid	396 <sup>1</sup>	1190 <sup>1</sup>	3,6–5,1	< 1	99

Cl: totale Clearance; V<sub>D</sub>: Verteilungsvolumen; t<sub>1/2</sub>: Plasmahalbwertszeit; NA: nicht verfügbar.

<sup>1</sup> Scheinbare maximale Annäherung von einer kompletten Konversion der Muttersubstanz ausgehend.

Nach: Hochhaus et al., J. Clin. Pharmacol. **37**, 881–892 (1997) und Derendorf et al., Eur. Respir. J. **28**, 1042–1050 (2006)

# Asthma bronchiale: Antikörper

## Omalizumab:

- Bindung von zirkulierendem IgE
  - wirkt v.a. bei Patienten mit schwerem allergischem Asthma
  - s.c. alle 2-4 Wochen
- häufigste Nebenwirkung: lokale Reaktion an der Einstichstelle

## Interleukin-5-Antikörper:

- Mepolizumab
  - Reslizumab
- Bindung von freiem, zirkulierendem IL-5

## Interleukin-5-Rezeptor-Antikörper:

- Benralizumab
- Bindung an IL-5-Rezeptor auf Eosinophilen und Basophilen
- Depletion von Eosinophilen im Blut und auf der Atemwegsschleimhaut
- wirkt v.a. bei Patienten mit eosinophilem Asthma
- häufigste Nebenwirkung: lokale Reaktion an der Einstichstelle

# Asthma bronchiale: Antikörper

Dupilumab:

- blockiert den Interleukin (IL)-4-Rezeptor  
→ Hemmung des IL-4/IL-13 Signalwegs
- auch zur Behandlung der atopischen Dermatitis
- s.c. alle 2 Wochen
- häufigste Nebenwirkung: lokale Reaktion an der Einstichstelle

# Asthma bronchiale: Antikörper

Tezepelumab:

- gerichtet gegen TSLP (epitheliales Zytokin, thymic stromal lymphopoietin)
- Patient\*innen mit allergischer und nicht-allergischer Genese
- v.a. bei Patient\*innen mit hohen Bluteosinophilen-Werten
- additive Erhaltungstherapie bei Patienten ab 12 Jahren mit schwerem Asthma
- subkutan alle 4 Wochen



# Asthma bronchiale: Antikörper

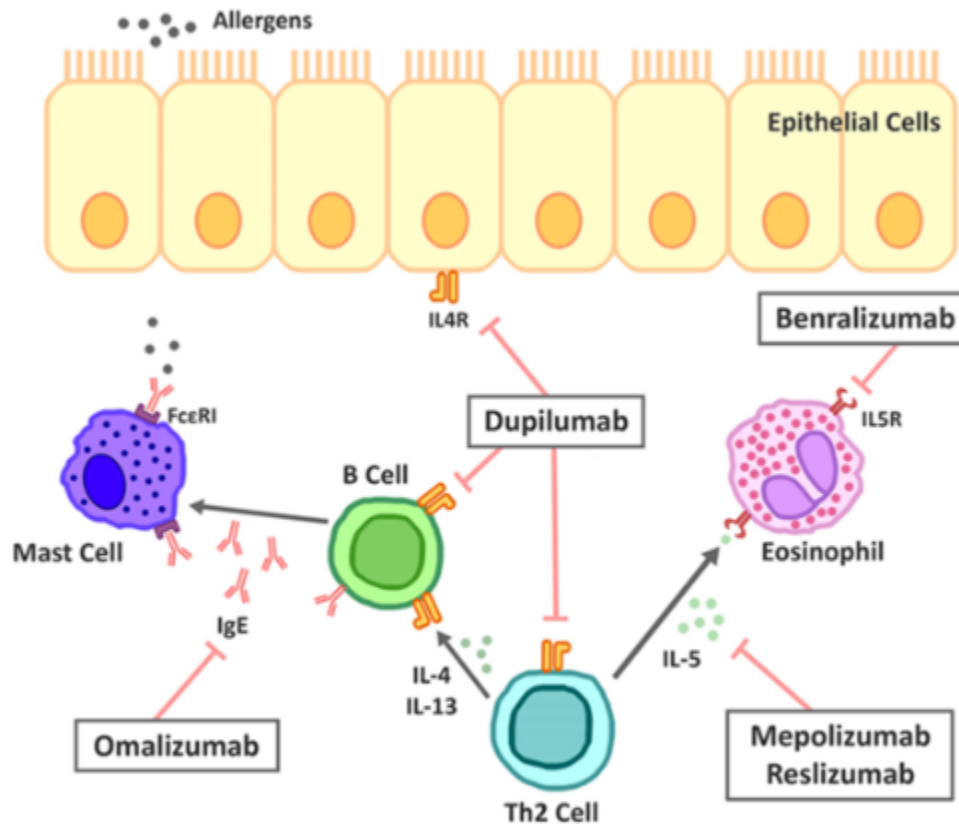


Figure 2 Therapeutic targets for biologics in severe asthma.

**Notes:** Adapted from Fajc ML, Wenzel SE. Development of New Therapies for Severe Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2017;9(1):3–14.<sup>22</sup> Mepolizumab and reslizumab are monoclonal antibodies that antagonize IL-5, whereas benralizumab inhibits the alpha unit of IL-5 receptors. Dupilumab targets the alpha unit of IL4 receptors, and omalizumab targets circulating IgE.

**Abbreviations:** IL-5, interleukin 5; IL5R, interleukin 5 receptor; IL-4, interleukin 4; IL4R, interleukin 4 receptor; IL-13, interleukin 13; IgE, immunoglobulin E; FcεRI, high-affinity IgE receptor; Th2 cell, T helper type 2 cells.

Miyokawa et al. Self-Administered Mepolizumab in the Management of Severe Asthma: Usability and Patient Acceptance. *Patient Preference and Adherence.* 2020

# Asthma bronchiale: Antikörper

Biologika-Klasse	Name des Biologikums	Applikations-Schema	Applikations-Weg	Selbstapplikation möglich?	Zulassung Ab
Anti-IgE	Omalizumab	alle 2-4 Wochen	s.c.	Ja	6 Jahren
Anti-IL-5-(R)	Mepolizumab	alle 4 Wochen	s.c.	Ja	6 Jahren
	Reslizumab	alle 4 Wochen	i.v.	Nein	18 Jahren
	Benralizumab	alle 4 / 8 Wochen*	s.c.	Ja	18 Jahren
Anti-IL-4-R	Dupilumab	alle 2 Wochen	s.c.	Ja	6 Jahren
Anti-TSLP	Tezepelumab	alle 4 Wochen	s.c.	Ja	12 Jahren

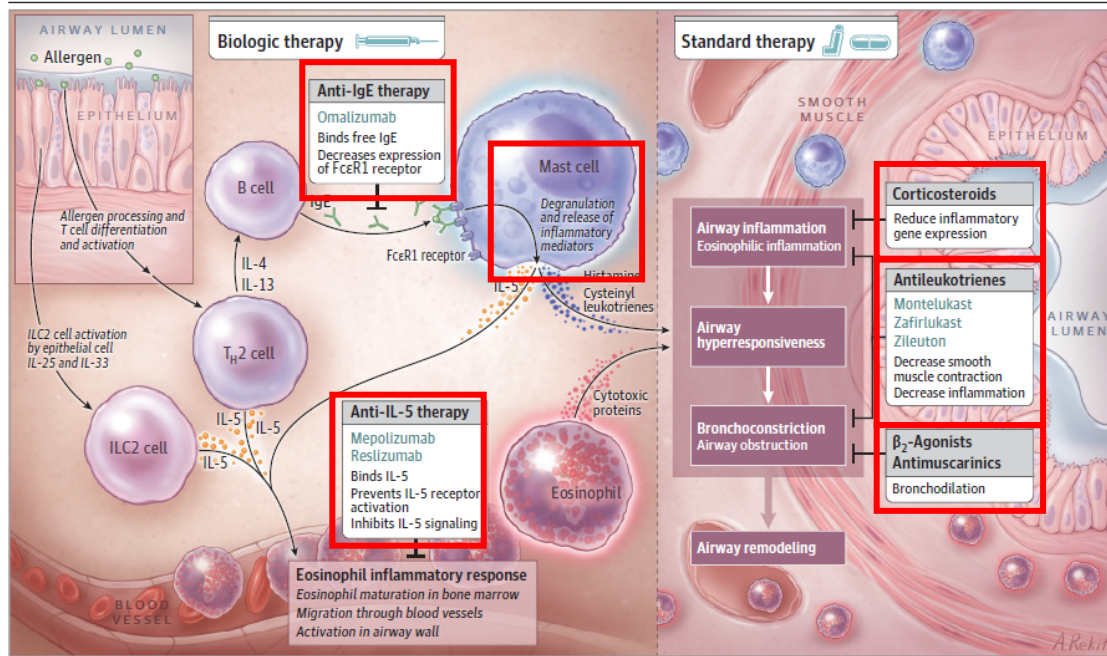
Tab. 9: Zur Behandlung von schwerem Asthma zugelassene Biologika.

# Asthma bronchiale: Degranulationshemmer

- Freisetzung von Histamin aus Speichervesikeln in Mastzellen über Exocytose verhindert
- Cromoglicinsäure und Nedocromil
- Wirkeinsatz verzögert!
- Keine Bronchodilatation
- v.a. bei Kindern, inhalativ, reines allergisches Asthma

# Asthma bronchiale: Angriffspunkte der Standardtherapeutika

Figure 4. Contrasting Standard vs Biologic Therapies in Asthma



Standard asthma therapy is commonly delivered via the airway, by therapeutic aerosols of inhaled corticosteroids (ICSs) or bronchodilators, and by design have effects largely limited to the environment of the airway. The cysteinyl leukotriene receptor (type 1) antagonist montelukast (and others) is delivered to the airway by the systemic circulation and reduces smooth muscle contraction and inflammation, particularly that due to activated eosinophils. Biologic therapy in asthma acts upstream of the inflammatory process in the airway.<sup>11</sup> Omalizumab reduces mast cell activation and release of mediators of bronchoconstriction (principally histamine and cysteinyl leukotrienes) and reduces production of proinflammatory cytokines, including IL-5. IL-5 is produced by several types of cells, including T<sub>H</sub>2 lymphocytes and type 2 innate

lymphoid cells (ILC2), and by activated mast cells. IL-5 has protean effects on eosinophil poesis, maturation in the bone marrow, emigration into the circulation, migration to sites of inflammation, and activation to produce oxidative damage and toxic eosinophil granule protein release. Mepolizumab and reslizumab reduce the activity of IL-5 at all these sites and reduce eosinophilic inflammatory responses. Individually and collectively, airway inflammation, airway hyperresponsiveness, and bronchoconstriction may produce structural airway changes of increased smooth muscle mass, thickened lamina reticularis, and mucus gland hypertrophy, collectively known as airway wall remodeling. It has not been proven that any asthma therapy reduces or eliminates airway wall remodeling.

## **bronchospasmolytisch**

- $\beta$ 2 AR Agonisten
- Muskarinrezeptor-Antagonisten
- Theophyllin
- Leukotrienrezeptorantagonisten

## **anti-entzündlich**

- Glucocorticoide
- Mastzelldegranulationshemmer
- Leukotrienrezeptorantagonisten
- Antikörper

# Asthma bronchiale: Stufenschema

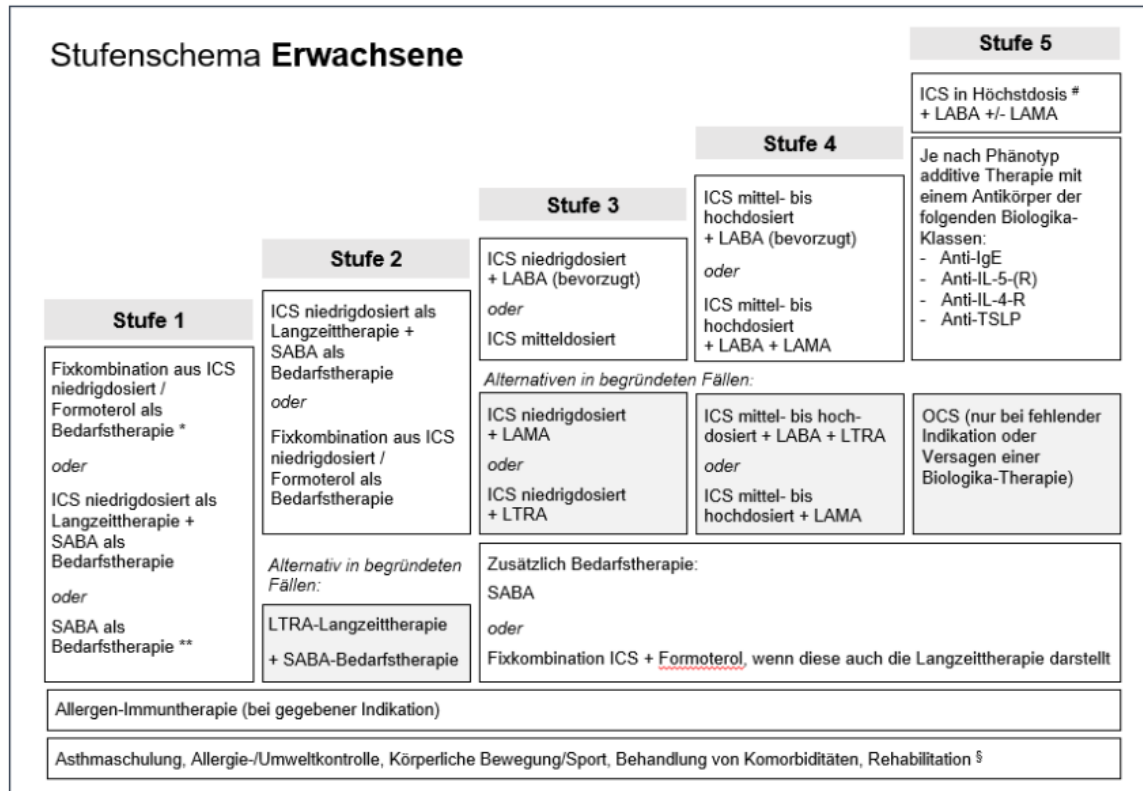
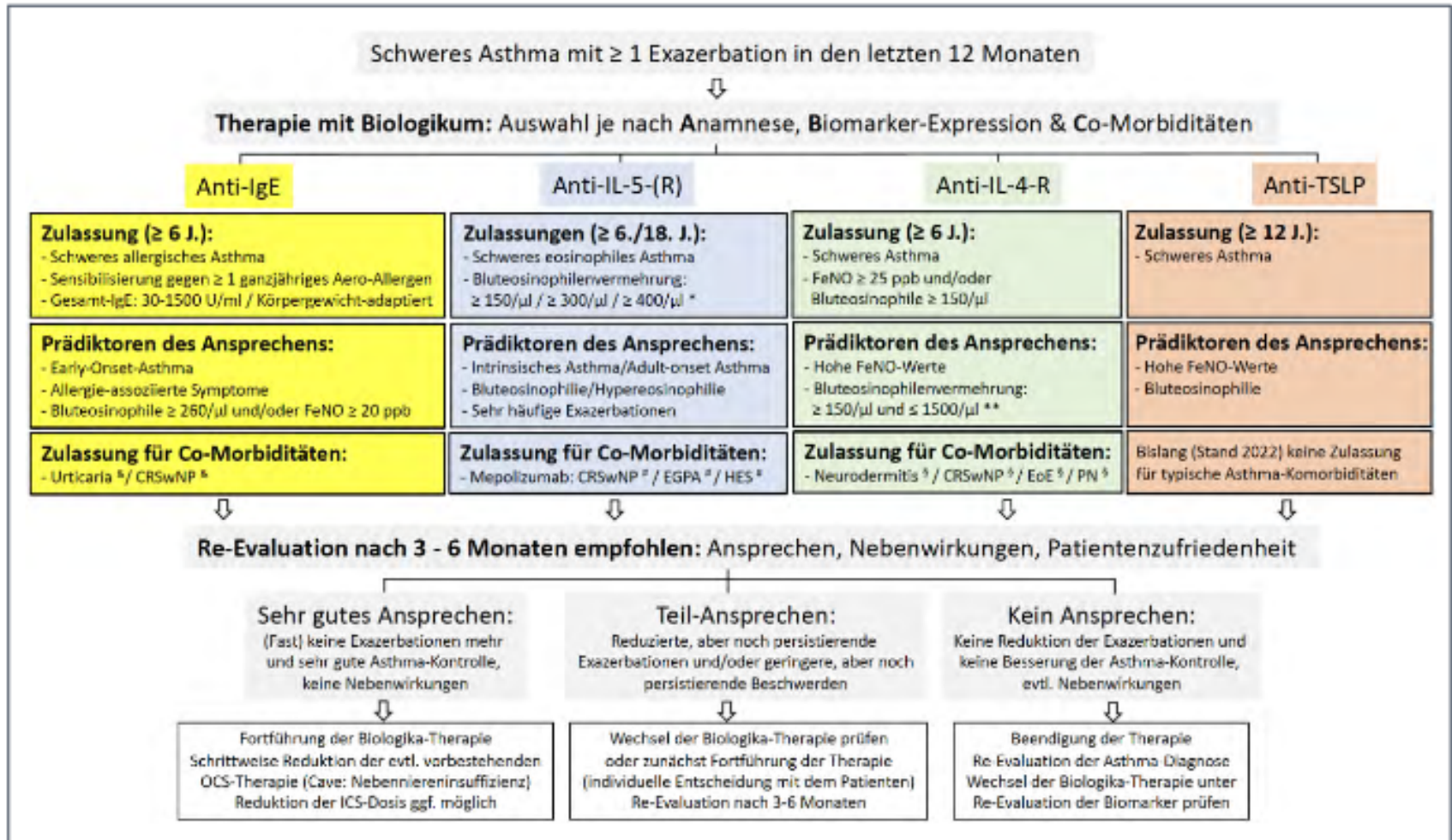


Abb. 5: Stufenschema der Asthma-Therapie bei Erwachsenen.

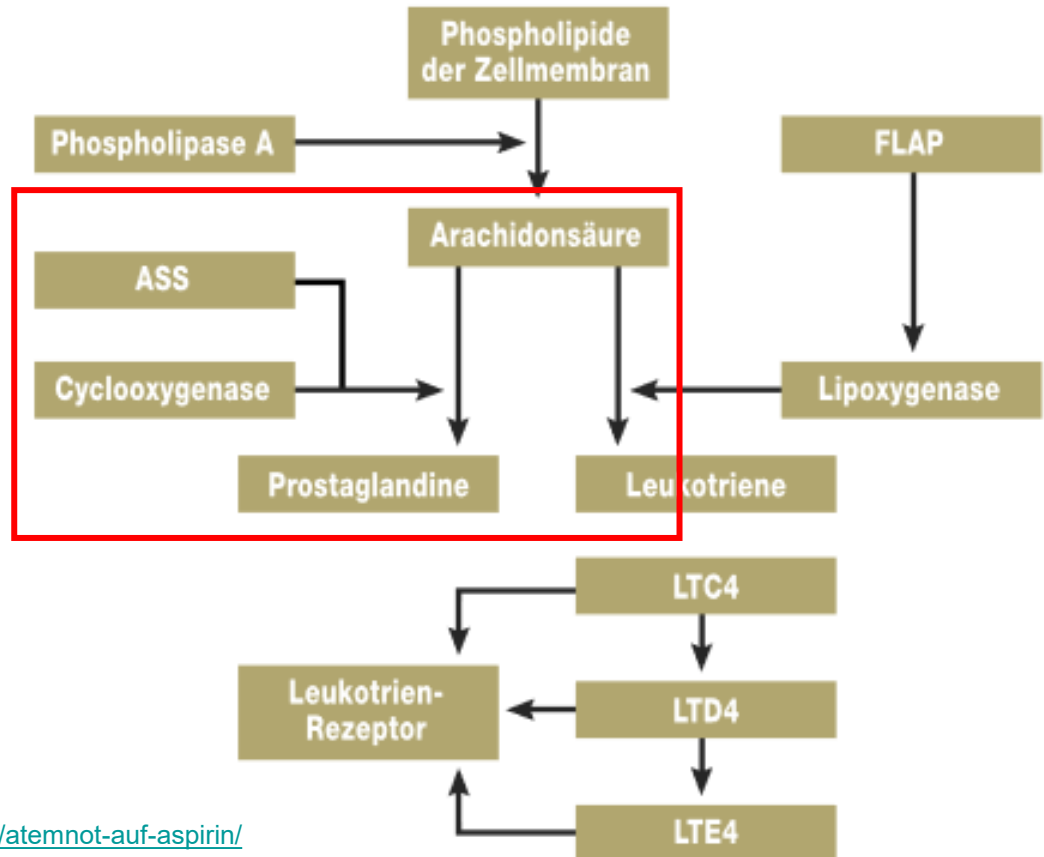
Abkürzungen: ICS: Inhalative Corticosteroide, IgE: Immunglobulin E, IL-5: Interleukin-5, LABA: Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika, LAMA: Langwirksame Anticholinergika, LTRA: Leukotrienrezeptorantagonisten, OCS: Orale Corticosteroide, SABA: Kurzwirksame Beta-2-Sympathomimetika. § Eine Rehabilitationsmaßnahme sollte spätestens ab Stufe 4 angestrebt werden. \* Bislang als Bedarfstherapie formal nicht zugelassen, aber seitens der GINA (als präferierte Option) und seitens der NVL Asthma empfohlen. \*\* Eine SABA-Bedarfs-Therapie ist einer ICS/Formoterol-Bedarfs-Therapie seitens der Prävention von Exazerbation unterlegen. # Gemäß ICS-Dosierungstabelle.

# Asthma bronchiale: schweres Asthma



**Arachidonsäure-Metabolismus:** Vereinfachte Darstellung der Leukotrien-Biosynthese im Arachidonsäure-Metabolismus. Arachidonsäure wird durch die Lipoxygenase über instabile Zwischenschritte zu den Cysteinyl-Leukotrienen LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub> umgewandelt. Die Lipoxygenase muss über das 5-Lipoxygenase-aktivierende Protein (FLAP) in die aktive Form gebracht werden. Die Cysteinyl-Leukotriene stimulieren in unterschiedlicher Stärke den Leukotrien-Rezeptor (LTD<sub>4</sub>- oder LT<sub>1</sub>-Rezeptor) und lösen so die Teilsymptome des Asthma bronchiale aus. Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten blockieren die Wirkung der bereits entstandenen Cysteinyl-Leukotriene an dieser Stelle, während andere Substanzen an der Lipoxygenase oder FLAP deren Bildung verhindern. ASS und andere NSAR hemmen beim Analgetika-Asthma-Syndrom die Cyclooxygenase, was die Verschiebung zur Leukotrien-Bildung begünstigt.

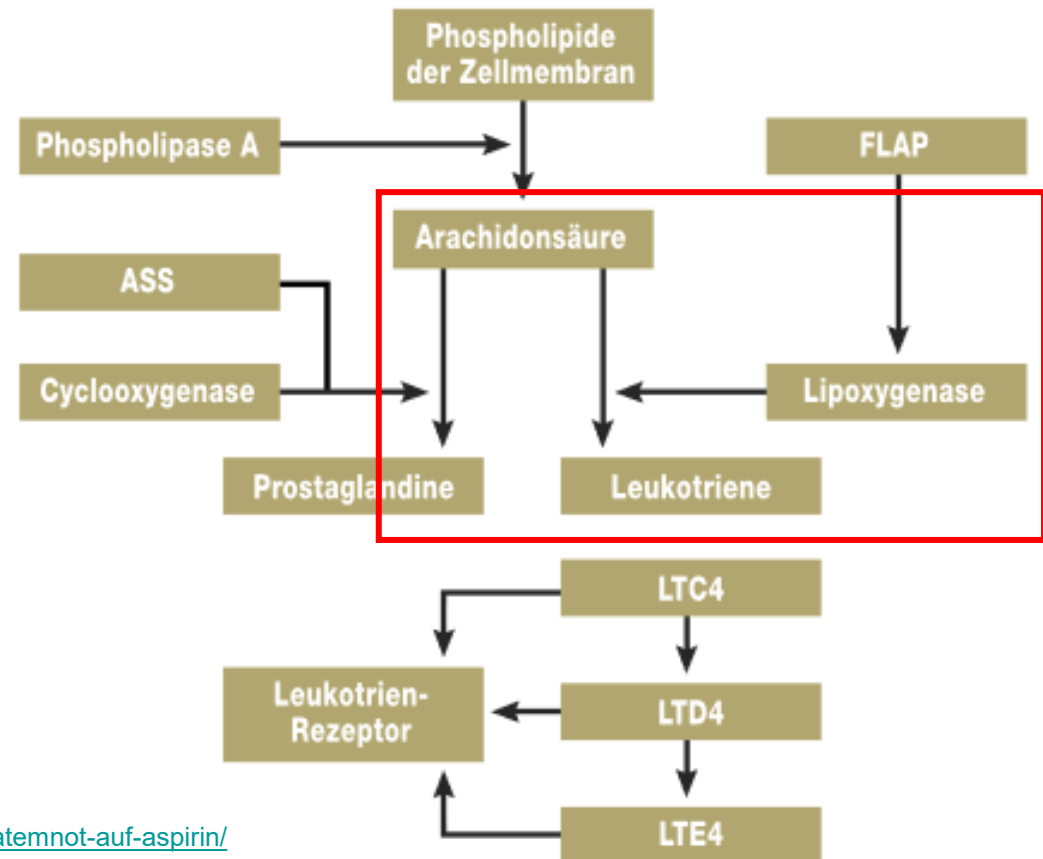
## GRAFIK





**Arachidonsäure-Metabolismus:** Vereinfachte Darstellung der Leukotrien-Biosynthese im Arachidonsäure-Metabolismus. Arachidonsäure wird durch die Lipoxygenase über instabile Zwischenschritte zu den Cysteinyl-Leukotrienen LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub> umgewandelt. Die Lipoxygenase muss über das 5-Lipoxygenase-aktivierende Protein (FLAP) in die aktive Form gebracht werden. Die Cysteinyl-Leukotriene stimulieren in unterschiedlicher Stärke den Leukotrien-Rezeptor (LTD<sub>4</sub>- oder LT<sub>1</sub>-Rezeptor) und lösen so die Teilsymptome des Asthma bronchiale aus. Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten blockieren die Wirkung der bereits entstandenen Cysteinyl-Leukotriene an dieser Stelle, während andere Substanzen an der Lipoxygenase oder FLAP deren Bildung verhindern. ASS und andere NSAR hemmen beim Analgetika-Asthma-Syndrom die Cyclooxygenase, was die Verschiebung zur Leukotrien-Bildung begünstigt.

## GRAFIK



# Medikamente-exazerbiertes Asthma

**Table 2** NSAIDs tolerance in patients with acute, cross-reactive type of aspirin hypersensitivity

Group A: NSAIDs cross-reacting in majority of hypersensitive patients (60–100%)

Ibuprofen	Etololac
Indomethacin	Diclofenac
Sulindac	Ketoprofen
Naproxen	Flurbiprofen
Fenoprofen	Piroxicam
Meclofenamate	Nabumetone
Ketorolac	Mefenamic acid

Group B: NSAIDs cross-reacting in minority of hypersensitive patients (2–10%)

Rhinitis/asthma type

- acetaminophen (doses below 1000 mg)
- meloxicam
- nimesulide

Urticaria/angioedema type

- acetaminophen
- meloxicam
- nimesulide
- selective COX-2 inhibitors (celecoxib, rofecoxib)

Group C: NSAIDs well tolerated by all hypersensitive patients\*

Rhinitis/asthma type

- selective cyclooxygenase inhibitors (celecoxib, parvocoxib)
- trisalicylate, salsalate

Urticaria/angioedema type

- new selective COX-2 inhibitors (etoricoxib, pavocoxib)

\*Single cases of hypersensitivity have been reported

**Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA<sup>‡</sup> and GA2LEN/HANNA<sup>‡</sup>**  
[M. L. Kowalski](#), [J. S. Makowska](#), [M. Blanca](#), [S. Bavbek](#), [G. Bochenek](#), [J. Bousquet](#), [P. Bousquet](#), [G. Celik](#), [P. Demoly](#), [E. R. Gomes](#), [E. Niżankowska-Mogilnicka](#), [A. Romano](#), [M. Sanchez-Borges](#), First published: 14 February 2011

# Sulfit-Asthma

- Asthmatiker können auf Applikation von Sulfiten mit Asthmaanfällen reagieren.
- v.a. Patienten mit schwerem Asthma und Glukokortikoidtherapie betroffen
- diskutierter Mechanismus: Stimulation von parasympathischen Rezeptoren in den Bronchien durch  $\text{SO}_2$
- Sulfite als Zusatz in lokalanästhetischen Zubereitungen um den Abbau der Vasokonstriktoren zu verhindern → Sulfitquelle
- Menge an Sulfiten in zahnmedizinischen Arzneimitteln wohl zu niedrig um auch in sensiblen Patienten Asthmaanfälle auszulösen
- Bei Patienten mit schwerem Asthma unter Glukokortikoidtherapie auf Präparate ausweichen, die keine Sulfite enthalten

# Asthma bronchiale: Status asthmaticus

- Anhaltend schwere Atemwegsobstruktion
  - Lebensgefahr → Krankenhauseinweisung!!
  - Therapie:
    - Sauerstoff (2-4L /min)
    - 2-4 Hübe eines SABA (ggf. wiederholen)
    - GC i.v.
    - Ipratropiumbromid
- Intensiviert mit:
- parenteral  $\beta_2$ -Sympathomimetikum
  - Magnesiumsulfat
  - Ausgleich der metabolischen Azidose

**Tab. 4.5** Behandlung des schweren Asthmaanfalls = Status asthmaticus bei Erwachsenen; nach Bundesärztekammer und anderen Organisationen (Hrsg.): Nationale Versorgungsleitlinie Asthma, Version 2, 2012; [www.leitlinien.de/nvl/asthma](http://www.leitlinien.de/nvl/asthma)

<b>Merkmale</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patient ist so kurzatmig, dass er kaum sprechen kann</li> <li>• Atemfrequenz &gt; 25 pro Minute</li> <li>• Pulsfrequenz &gt; 110 pro Minute</li> <li>• Peak Flow &lt; 50 % des Sollwerts</li> </ul>
<b>Behandlung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sauerstoff 2–4 L/min über Nasensonde</li> <li>• Inhalation von 4 Hüben eines kurz wirkenden <math>\beta_2</math>-Agonisten; wenn erforderlich, im Abstand von 10 min wiederholen</li> <li>• 50–100 mg Prednisolon oder Äquivalent i.v.</li> <li>• Inhalation von Ipratropium</li> </ul> <p><b>Bei unzureichender Besserung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4–5 mg/kg Theophyllin sehr langsam i.v.; der Plasma-Theophyllinspiegel sollte 10–20 <math>\mu\text{g/ml}</math> betragen (<b>Cave:</b> Theophyllinüberdosierung bei vorausgehender Theophyllinbehandlung)</li> <li>• <math>\beta_2</math>-Agonisten s.c. oder i.v. (<b>Cave:</b> Herzrhythmusstörungen)</li> <li>• 50 mg Prednisolon oder Äquivalent alle 4 h i.v.</li> </ul>

# Diabetes mellitus

Stoffwechselerkrankung mit

- (absolutem oder relativem) Insulinmangel
- chronischer Hyperglykämie
- Störung weiterer Stoffwechselwege
- Spätkomplikationen durch Organschäden bei langem Krankheitsverlauf

## DIABETES surveillance

### Kernaussagen

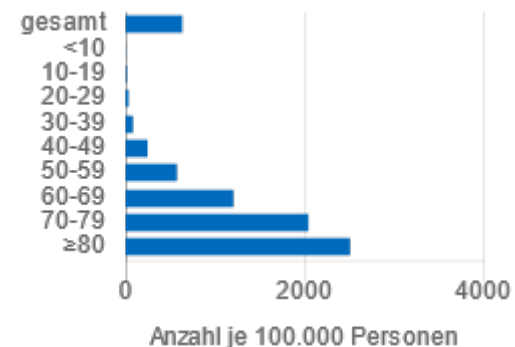
- Im Jahr 2017 war Diabetes für etwa 268.000 durch Tod verlorene Lebensjahre verantwortlich.
- Der Typ-2-Diabetes erzeugt vor allem im hohen Alter einen relevanten Verlust an Lebensjahren; dieser fällt bei Männern etwas höher aus als bei Frauen.
- Fast 92 % der verlorenen Lebensjahre durch Diabetes gehen auf den Typ-2-Diabetes zurück.

### Kernaussagen

- Im Jahr 2017 gingen durch Diabetes 526.823 Lebensjahre durch gesundheitliche Einschränkungen verloren; dies sind umgerechnet etwa 637,4 YLD je 100.000 Personen.
- Die morbiditätsbedingte Krankheitslast fällt bei Männern höher aus als bei Frauen und nimmt mit steigendem Alter zu.
- Mit 96,4 % geht die große Mehrheit der morbiditätsbedingten Krankheitslast auf den Typ-2-Diabetes zurück.

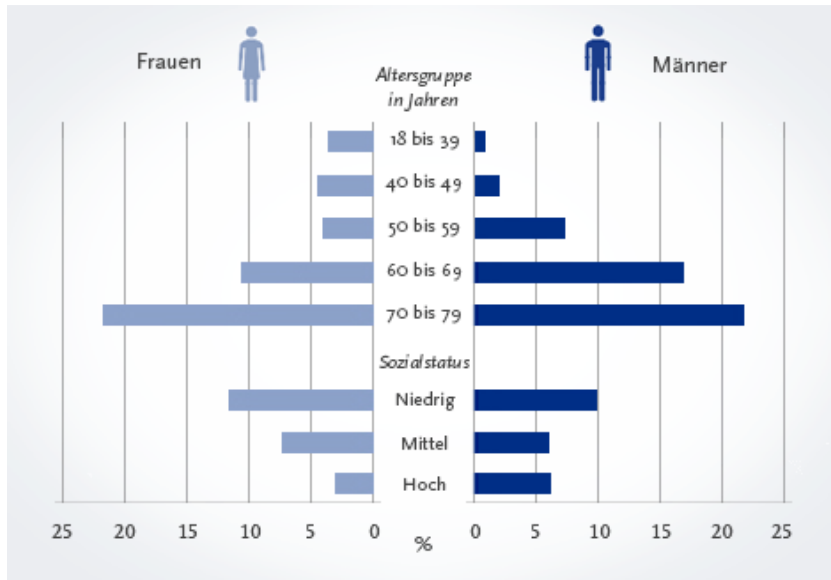
Quelle: [diabsurv.rki.de/](http://diabsurv.rki.de/)

Years lived with disability



# Epidemiologie des Diabetes in Deutschland

- ca. 10% der deutschen Bevölkerung mit Diabetesdiagnose (bei den Über-75-Jährigen > 25%)
- davon ca. 95% mit einem Typ II Diabetes
- Anstieg der Diabetesprävalenz innerhalb der letzten Jahre

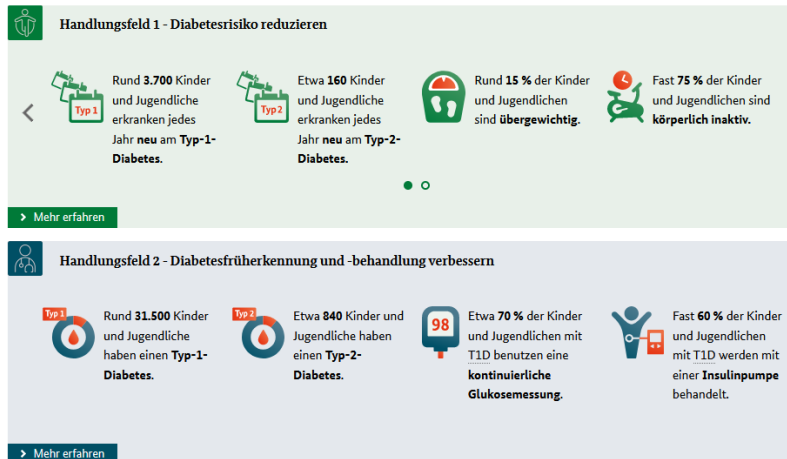


Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)  
und Deutsche Diabetes-Hilfe  
Jahresbericht 2019

# Epidemiologie des Diabetes in Deutschland

- ca. 10% der deutschen Bevölkerung mit Diabetes Diagnose (bei den Über-75-Jährigen > 25%)
- davon ca. 95% mit einem Typ II Diabetes
- Anstieg der Diabetesprävalenz innerhalb der letzten Jahre
- Kinder und Jugendliche: meist Typ I
- Aber immer häufiger auch Typ II wegen körperlicher Inaktivität, Übergewicht

## Diabetes in Deutschland - Kinder und Jugendliche



Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)  
und Deutsche Diabetes-Hilfe  
Jahresbericht 2019

[diabsurv.rki.de/Webs/Diabsurv/DE/startseite/startseite-node.html](http://diabsurv.rki.de/Webs/Diabsurv/DE/startseite/startseite-node.html)

# Blutzuckerkontrolle im Stoffwechselgesunden

- Enger Rahmen der Blutglukosewerte:
  - nüchtern bei 70–80 mg/dl (3,9–4,4 mmol/L)
  - postprandial <140 mg/dl (7,8 mmol/L)

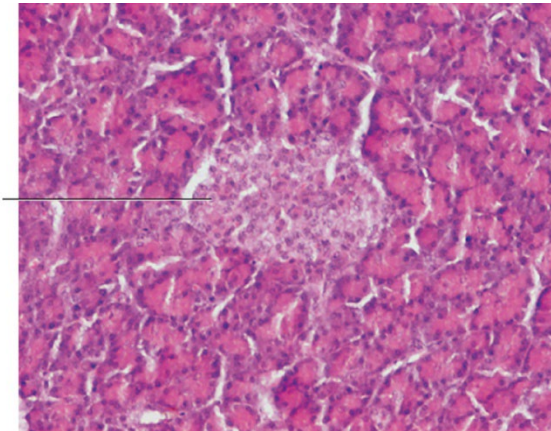


# Insulin und Glucagon als Regulatoren des Blutzuckerspiegels

Endokrine Zellen im Pankreas, Langerhans-Insel oder Inselorgan

- Glucagon: gebildet in den A-Zellen des Pankreas
    - Polypeptid mit 29 Aminosäuren
    - Hypoglykämie, schwere körperliche Arbeit, Stress, Aktivierung von  $\beta$ -Rezeptoren lösen Freisetzung aus
    - Glykogenabbau und Gluconeogenese in der Leber
- Mobilisation der Energiereserven des Organismus bei erhöhtem Energiebedarf

Langerhans-Insel

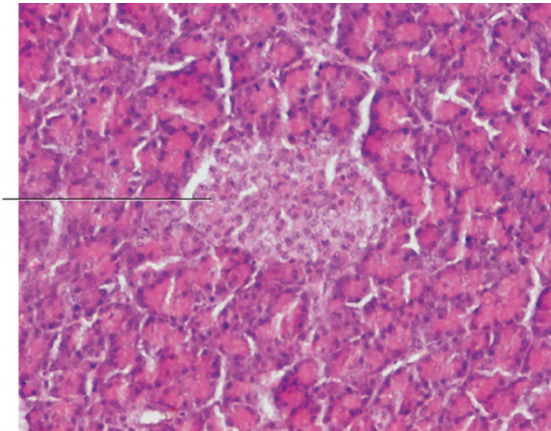


# Insulin und Glucagon als Regulatoren des Blutzuckerspiegels

Endokrine Zellen im Pankreas, Langerhans-Insel oder Inselorgan

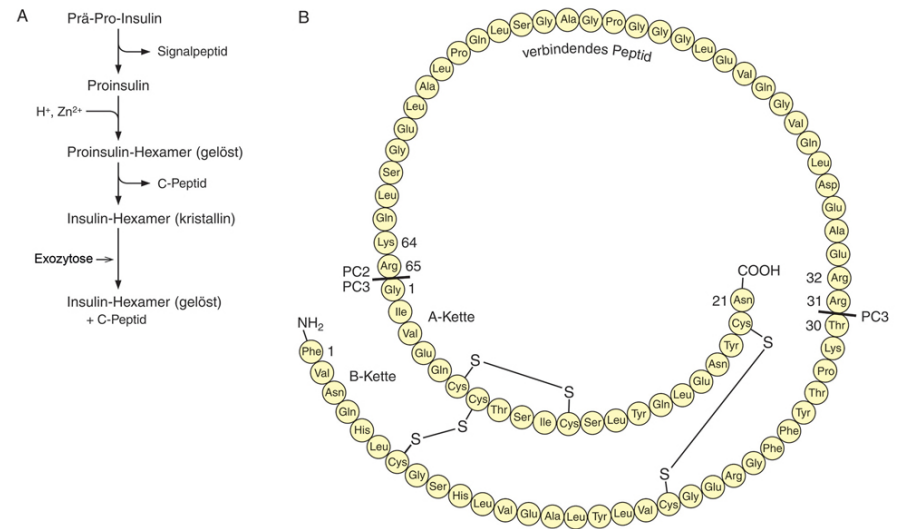
- Insulin: gebildet in den B-Zellen des Pankreas
  - Polypeptid aus zwei Aminosäureketten, verbunden über Disulfidbrücken
  - Hyperglykämie löst Freisetzung aus
  - Glucoseaufnahme in Skelettmuskel und Leber
- Speicherung von Energie

Langerhans-Insel



# Insulinsynthese

- Transkription des Insulingens
- Prä-Proinsulin im ER
- Abspaltung eines Signalpeptids
- Proinsulin im ER
- Konzentration in Sekretgranula
- Abspaltung des C-Peptids im Golgi-Apparat
- Speicherung des Insulins als Hexamer zusammen mit Zink



**Abb. 25.1 Biosynthese und Struktur von Proinsulin und Insulin**

A) Aus dem initialen einkettigen Translationsprodukt Prä-Pro-Insulin wird in mehreren Schritten kristallines Insulin gebildet, das in reifen Sekretgranula gespeichert ist. Durch Exozytose werden Insulin und C-Peptid in äquimolaren Mengen freigesetzt. Weitere Besprechung im Text.

B) Die Aminosäuresequenz des menschlichen Proinsulins mit seinem N-terminalen und C-terminalen Ende ist dargestellt. Im Proinsulin sind die A-Kette (Aminosäuren 1–21) und die B-Kette (Aminosäuren 1–30) des Insulins durch eine Peptidkette verbunden, die proteolytisch abgespalten wird (Angriff der Endopeptidasen PC2 und PC3 an den markierten Stellen) und dabei 4 basische Aminosäuren (31, 32, 64, 65) und C-Peptid (31 Aminosäuren) liefert.

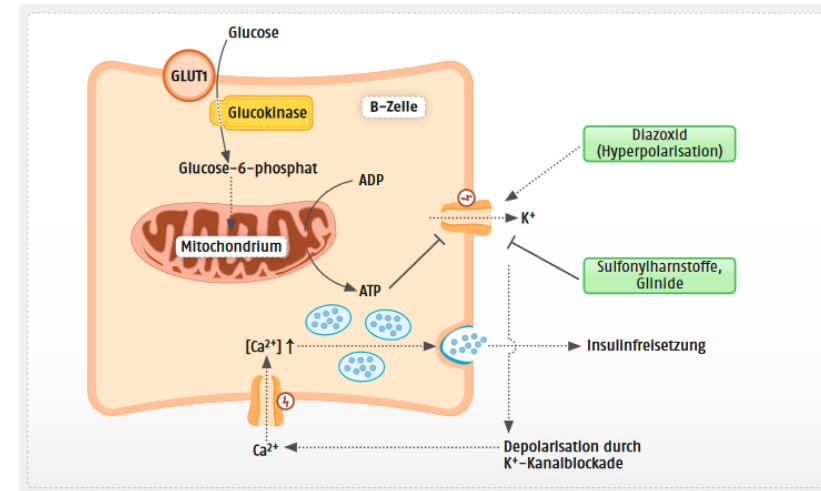
Aktories; Forstermann; Hofmann; Starke: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 12. A., © Elsevier GmbH 2017

# Insulinfreisetzung

Reiz: Hyperglykämie:

- Blutglukosespiegel ↑
- Insulin-unabhängige Aufnahme von Glucose über Glucosetransporter in die B-Zellen
- gesteigerte ATP-Synthese in Mitochondrien
- ATP-gesteuerte  $K^+$ -Kanäle werden geschlossen
- Depolarisation der Plasmamembran
- Öffnung spannungsabhängiger  $Ca^{2+}$ -Kanäle
- Fusion von Insulin-haltigen Granula mit Plasmamembran

→ Insulinsekretion



• Abb. 60.2 Regulation der Insulinfreisetzung aus B-Zellen. Das nach Aufnahme von Glucose verstärkter gebildete ATP schließt ATP-empfindliche Kaliumkanäle und führt über die nachfolgende Öffnung spannungsabhängiger Calciumkanäle zu einer Calcium-vermittelten exozytotischen Freisetzung von Insulin. Sulfonylharnstoffe und Glinide fördern die Insulinfreisetzung über Hemmung des Kaliumkanals, Diazoxid unterdrückt die Insulinfreisetzung über Aktivierung des Kanals. GLUT1 Glucosetransporter 1

# Insulinwirkung

Interaktion mit Rezeptor an Zielzellen

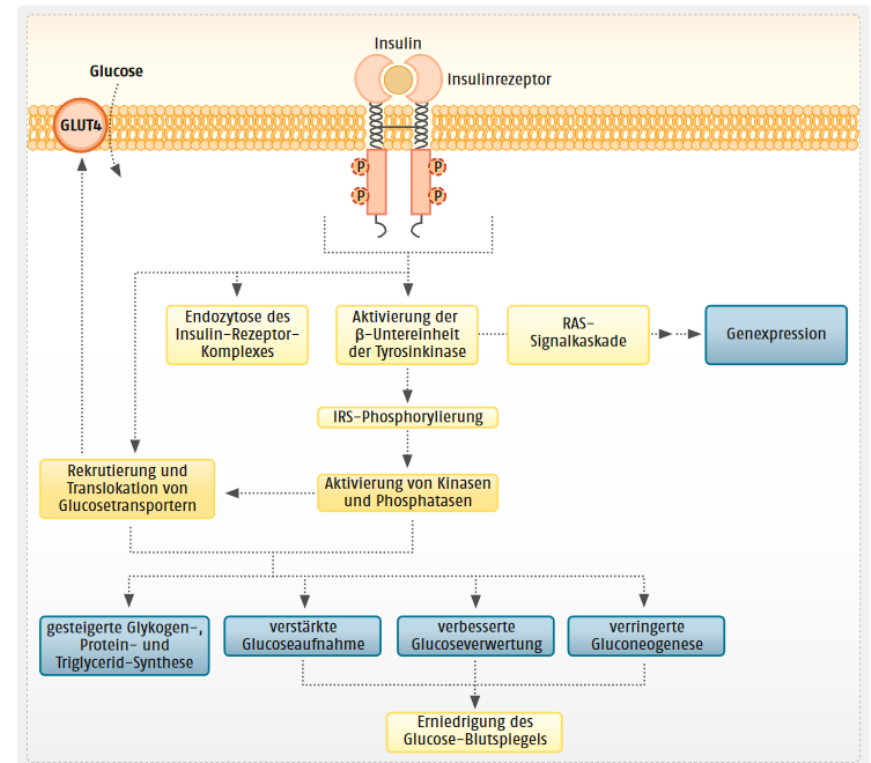
→ Autophosphorylierung des Rezeptors

Initiiert:

- Translokation von GLUT4-Transportern in die Plasmamembran
- Genexpression und Differenzierung von Zellen
- Gesteigerte Protein- und Triglyzeridsynthese

→ Verbesserte Glukoseverwertung

→ Erniedrigung der Blutglukosespiegel



o Abb. 60.3 Wirkungsmechanismus von Insulin in vereinfachter schematischer Darstellung. IRS Insulinrezeptorsubstrat, GLUT4 Glucosetransporter 4. Nach Rang

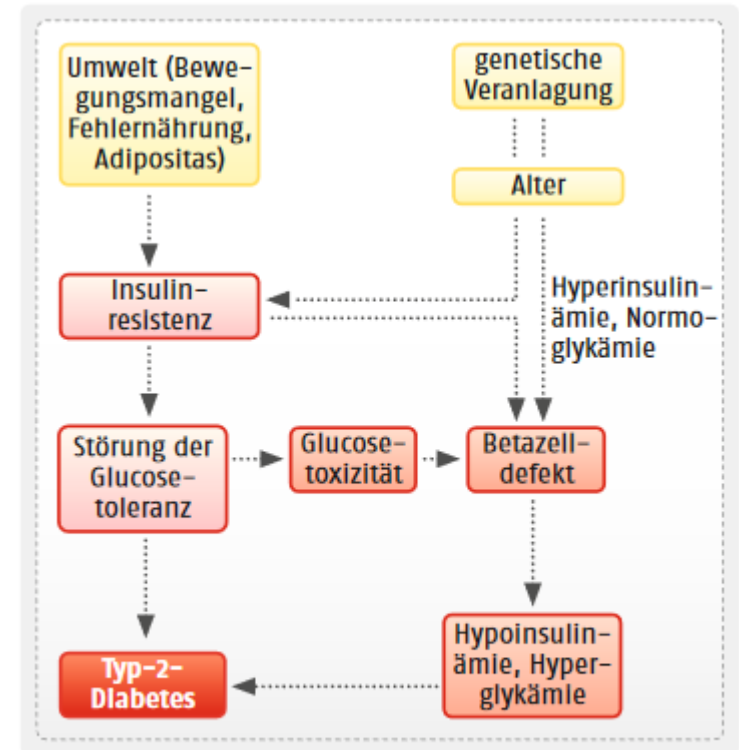
- Skelettmuskulatur:
  - Aufnahme von Glukose in die Zellen ↑
  - Glykogensynthese ↑
  - Glykogenabbau ↓
  - Glykolyse ↑
- Leber:
  - Glukoneogenese ↓
  - Glykogensynthese ↑
  - Glykogenabbau ↓
- Fettgewebe:
  - Hemmung der Lipolyse
  - Aufnahme freier Fettsäuren ↑
  - Speicherung in Form von Triglyceriden als Depotfett

## Typ I:

- **Absoluter** Insulinmangel
- Autoimmunologische Zerstörung der B-Zellen
  - Behandlung mit Insulinsubstitution
- Manifestation in akuter Form
  - Stoffwechsellentgleisung durch fehlendes Insulin
    - starke Hyperglykämie
    - Glukose-induzierte, osmotische Diurese
    - massive Lipolyse
    - unvollständiger Abbau der Fettsäuren zu Ketonkörpern
  - Ketoazidose

## Typ II:

- **Relativer** Insulinmangel
- Entstehung und Risikofaktoren:
  - Genetische Prädisposition
  - Überernährung, Übergewicht, körperliche Inaktivität
- Metabolisches Syndrom (Adipositas, Hyperglykämie, Insulinresistenz, Hypertonie, Dyslipidämie)
- Relativer Insulinmangel durch Insulinsekretionsstörungen und/oder einer Insulinresistenz der Zielzellen:
  - Beginn der Erkrankung: **Hyperinsulinämie**
  - mit Betazelldefekt: **Hypoinsulinämie**



• Abb. 60.7 Pathogenese des Typ-2-Diabetes in schematischer Darstellung



## Gestationsdiabetes:

(→ erstmals in der Gravidität festgestellt)

- unbehandelt nimmt das Risiko für Präeklampsie, Frühgeburten, erhöhtes Geburtsgewicht zu
- gesteigerte perinatale Morbidität und Mortalität
- Risiko einen Typ II Diabetes zu entwickeln steigt für Mutter und Kind

# Wirkungen eines Insulinmangels

Mangelhafte Glukoseverwertung in den Zellen

→ Hyperglykämie

Bei Überschreiten der Nierenschwelle: Glukosurie

→ Stoffwechsellentgleisung!

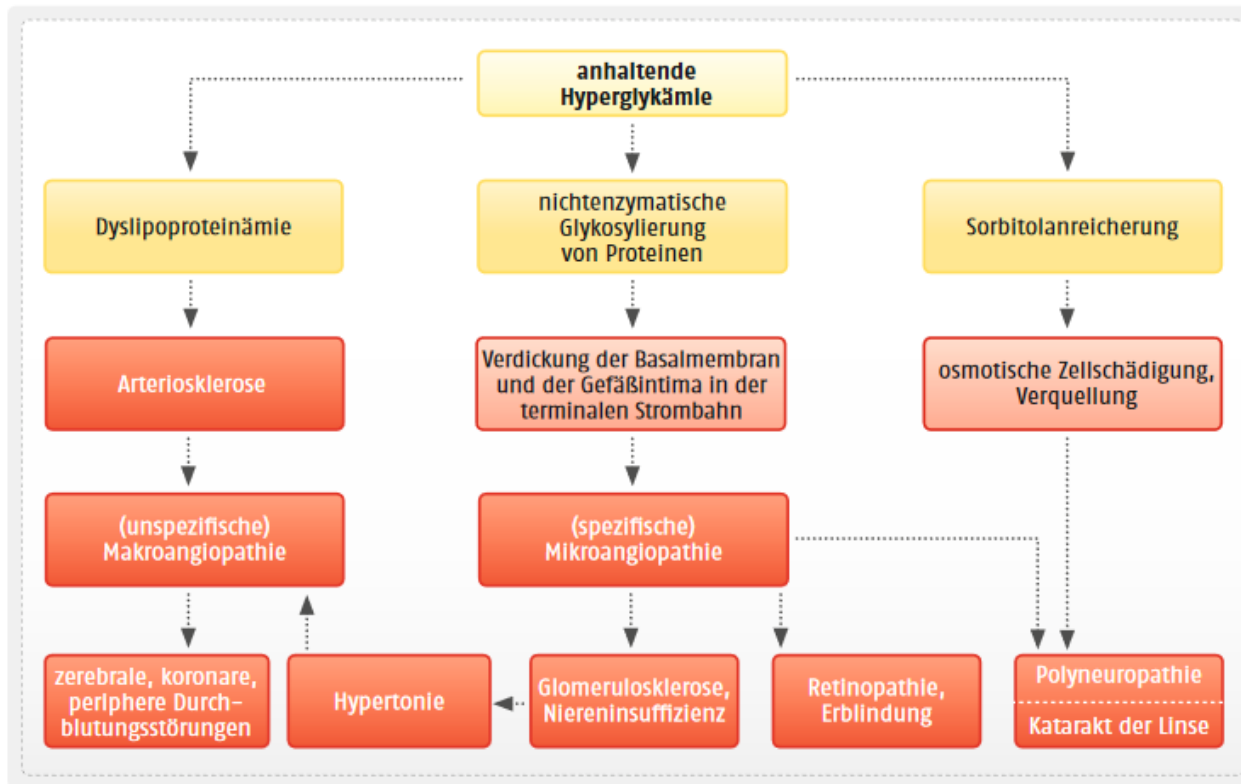
→ Diabetisches Koma

→ Ketoazidotisches Koma (v.a. bei Typ I Diabetikern) durch  
Akkumulation von Ketonkörpern

→ Hyperosmolares Koma (seltener)

Blutglucosekonzentration  $> 6\text{g/L}$  → osmotische Diurese

# Spätfolgen und Risiken



o Abb. 60.9 Pathogenese der diabetischen Spätschäden in schematischer Darstellung

# Spätfolgen und Risiken



# Therapie des Diabetes

Schnell vs. lang wirksame Insuline

Individuelle Therapie, angepasst an Nahrungsaufnahme

- Normalinsulin/Altinsulin (=kurzwirksames Insulin)
  - Humanes Insulin, ohne Veränderungen

Schnell vs. lang wirksame Insuline

Individuelle Therapie, angepasst an Nahrungsaufnahme

- Normalinsulin/Altinsulin (=kurzwirksames Insulin)
- Besonders rasch wirkende Insuline (Insulin-Analoga, gentechnologisch verändert)
  - Insulin lispro
  - Insulin aspart
  - Insulin glulisin
  - Bildung von Hexameren ↓
  - Resorptionsgeschwindigkeit erhöht
  - Spritz-Ess-Abstand entfällt

## Schnell vs. Lang wirksame Insuline

- Verzögerungsinsuline
  - NPH (Neutrales Protamin Hagedorn) Insulin:  
Bindung von Insulin an basische Eiweiße
  - Insulin glargin:  
Veränderungen in der AS-Sequenz → stabilere Hexamere  
Präzipitation im subcutanen Gewebe
  - Insulin detemir:  
Amidierung mit Myristinsäurerest → reversible Bindung an  
Albumin
  - Insulin degludec:  
mit einer C16-Fettsäure substituiert

	Wirkung nach subkutaner Injektion		
	beginnt nach	ist maximal nach	dauert
<b>Insulin-human-Präparate</b>			
<b>kurz wirksames Insulin (Normalinsulin)</b>	0,5 h	2h	4-6h
<b>intermediär wirksames Insulin (NPH-Insulin)</b>	1-2h	4-6h	8-12h
<b>Insulin-Analoga</b>			
<b>Insulin lispro</b>	0,25h	1h	2-3h
<b>Insulin aspart</b>	0,25h	1h	2-3h
<b>Insulin glulisin</b>	0,25h	1h	2-3h
<b>Insulin detemir</b>	1-2h	8-12h	20h
<b>Insulin glargin</b>	1-3h	8-14h	18-26h
<b>Insulin degludec</b>	1-3h	Plateau	24-48h



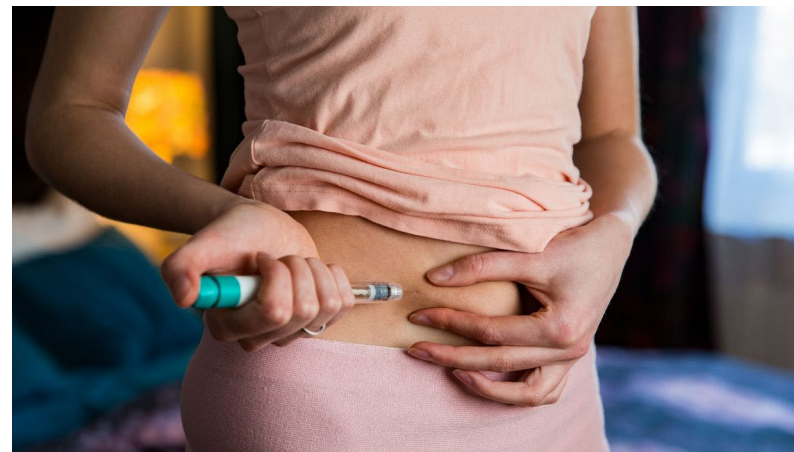
**Abb. 25.5 Strukturen von Insulin und Insulin-Analoga.**  
 Die gegenüber Insulin human veränderten bzw. zusätzlichen Aminosäuren sowie die Myristinsäure von Insulin detemir (Acylierung der ε-Amino-Gruppe von B29 Lys mit Myristinsäure, Entfernung von B30 Thr) sind rot markiert.  
 Aktories; Förstermann; Hofmann; Starke: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 12. A., © Elsevier GmbH 2017



# Therapie des Diabetes



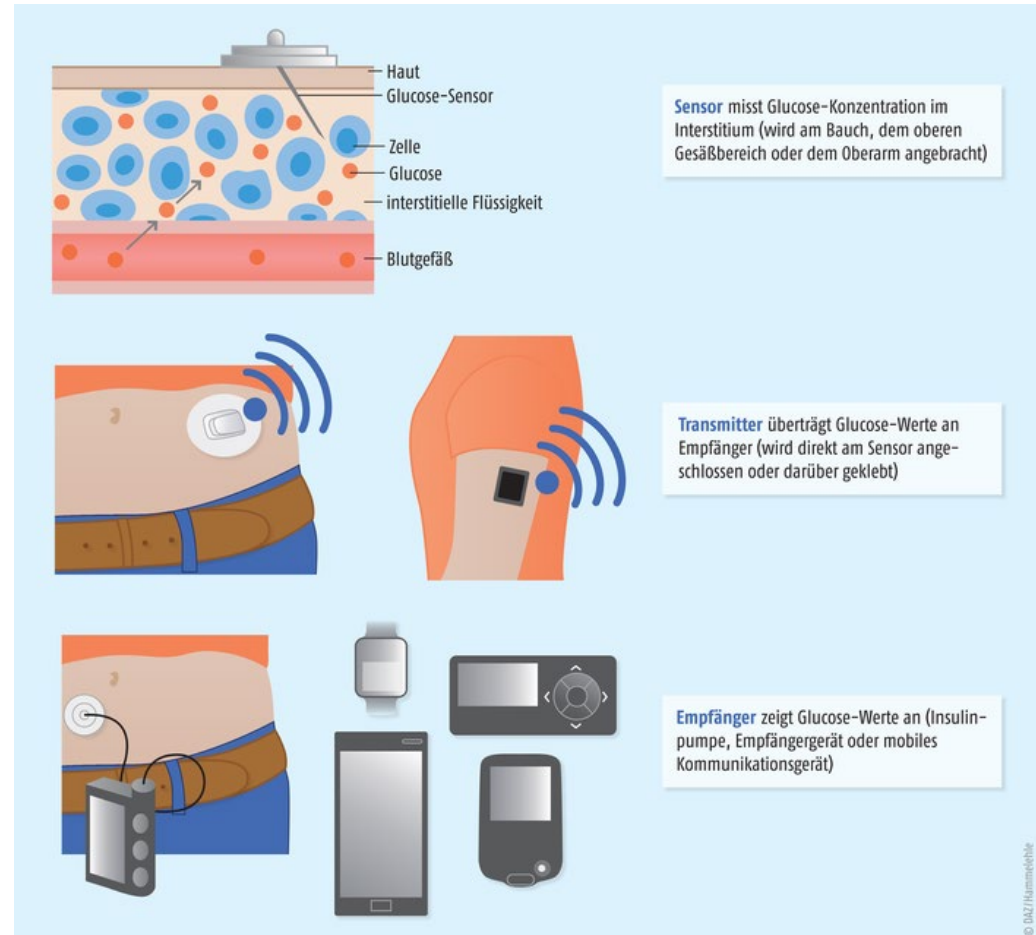
<https://www.praktischerarzt.de/behandlung/subkutane-injektion/>



<https://www.aponet.de/artikel/spritzen-sie-richtig-21651>

- Konventionelle Insulintherapie:
  - morgendliche und abendliche Insulininjektion
  - Einhalten von strikten Injektionszeiten und Diäten
  - wenig flexibel
- Intensivierte konventionelle Insulintherapie (Basis-Bolus-Therapie):
  - Deckung des basalen Insulinbedarfs durch lang-wirksame Insuline
  - Bedarfsorientierte Insulininjektion bei Mahlzeiten
  - flexibler
  - spezielle Schulung des Patienten erforderlich

- Insulinpumpe:
  - v.a. bei schwer einstellbaren Diabetikern
  - Kinder und Jugendliche mit Typ I Diabetes (2019: ca. 60%)
- Zuckermessung über Sensor:
  - v.a. bei Patient\*innen, deren BZ-Spiegel stark schwankt
  - seltener schwere Hypoglykämien

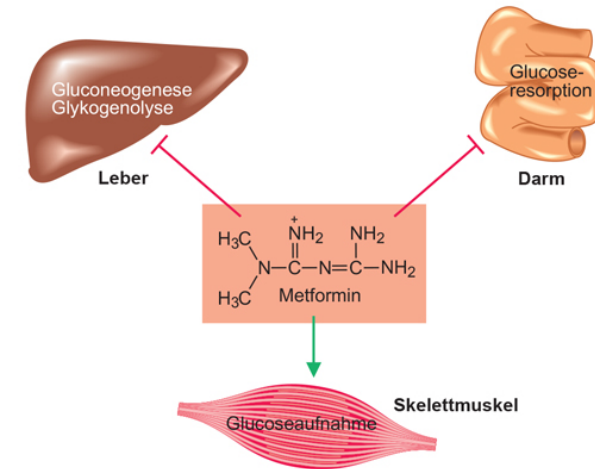


# Insulintherapie: Nebenwirkungen

- Hypoglykämie:
  - Durch Überdosierung nimmt der Blutzuckerspiegel zu stark ab.
  - Symptome einer Hypoglykämie:
    - Zittern und „Weiche Knie“
    - schneller Puls und Herzrasen
    - kalte Schweißausbrüche
    - blasse Gesichtsfarbe
    - Heißhunger
    - innere Unruhe, Nervosität
- Allergische Reaktionen
- Gewichtszunahme

## Biguanide-Metformin:

- Senkung der Glukoneogenese und Glykogenolyse in der Leber
- Blockade der Atmungskette in Mitochondrien
- Anreicherung von Adenosinmonophosphat und Aktivierung nachgeschalteter Stoffwechsellenzyme
- keine direkt insulinsekretionssteigernde Wirkung  
→ **geringes Hypoglykämierisiko**
- keine Gewichtszunahme durch Dämpfung des Appetits
- VLDL und Triglyceride ↓ und HDL ↑
- antithrombotischer Effekt durch Abfall von Plasminogenaktivator-Inhibitor-1 im Plasma



**Abb. 25.6 Struktur und Wirkungen von Metformin.**

Das protonierte Metformin ist ein Kation, das über die Plasmamembran und die innere Mitochondrienmembran transportiert wird und sich wegen des Membranpotentials der inneren Mitochondrienmembran sehr stark in der Mitochondrienmatrix anreichert. Dadurch wird die mitochondriale Glycerophosphatdehydrogenase gehemmt und durch Abnahme der oxidativen Phosphorylierung kommt es zu einer Aktivierung der AMP-stimulierten Proteinkinase. Diese Effekte sind an sich nicht gewebespezifisch und können in der Muskulatur die Glucoseaufnahme fördern und im Darm die energieabhängige Glucoseresorption hemmen. In der Leber, in der Metformin zusätzlich eine Hemmung des glucagoninduzierten cAMP-Anstiegs bewirkt, resultiert daraus eine Hemmung der Glykogenolyse und der Glukoneogenese. Diese Verminderung der hepatischen Glucoseproduktion wird als der zentrale therapeutische Effekt von Metformin betrachtet.

Aktorjes; Förstermann; Hofmann; Starke: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 12. A., © Elsevier GmbH 2017

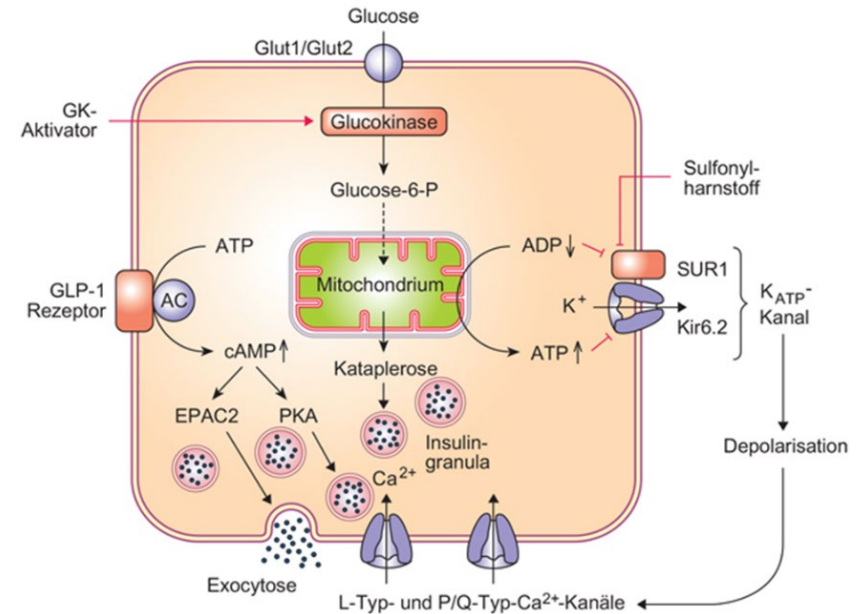
## Biguanide-Metformin:

- Kontraindikationen:
  - Eingeschränkte Nierenfunktion
  - Eingeschränkte Leberfunktion
  - Alkoholismus
  - Hypoxische Zustände (Anämie, Gangrän, ...)
  - Schwangerschaft/Stillzeit
- Nebenwirkungen:
  - Laktatazidose: durch Verringerung der Kapazität der Atmungskette wird Glucose vermehrt anaerob abgebaut und es fällt Milchsäure an.
  - GIT Störungen (Appetitlosigkeit, metallischer Geschmack, Magendruck, Übelkeit, Blähungen, Durchfälle)
  - In Einzelfällen Störung der Hämatopoese

# Orale Antidiabetika

Sulfonylharnstoffe und Analoga (Glinide):

- Insulinotrope orale Antidiabetika
- Freisetzung von Insulin↑
- Bindung an SUR1
- schließen von  $K^+_{ATP}$ -Kanäle
- Depolarisation der Plasmamembran
- Öffnung spannungsabhängiger  $Ca^{2+}$ -Kanäle
- Insulinsekretion

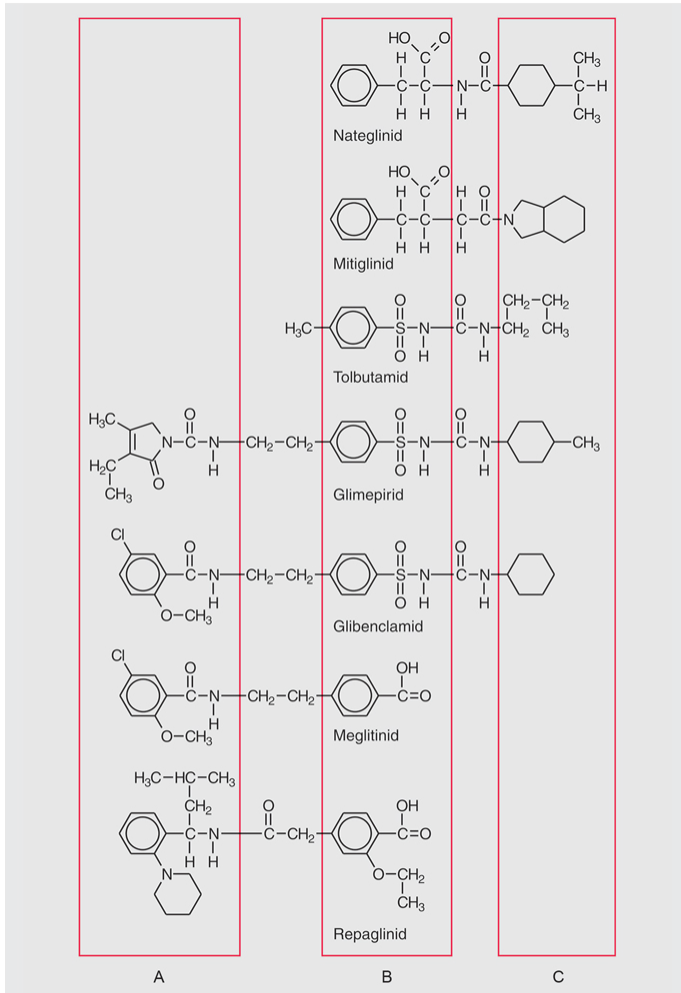


## Sulfonylharnstoffe und Analoga (Glinide):

- Nebenwirkungen:
  - Insulinfreisetzung unabhängig von Glucose
    - Auslösung schwerer Hypoglykämien
    - Gewichtszunahme
- Kontraindikationen:
  - schwere Nierenfunktionsstörungen
  - schwere Leberfunktionsstörungen
  - Schwangerschaft/Stillzeit



# Orale Antidiabetika



## Sulfonylharnstoffe und Analoga (Glinide): Beispiele für Sulfonylharnstoffe

**Abb. 25.7 Struktur einiger Sulfonylharnstoffderivate und Analoga.**

Bei den Sulfonylharnstoffderivaten ist an Benzolsulfonsäure ein Harnstoffsubstituent geknüpft. Da sowohl das oxidierte Schwefelatom als auch das oxidierte Kohlenstoffatom elektronenanziehend wirken, kann das zwischen beiden stehende Stickstoffatom sein Wasserstoffatom als Proton abgeben. Daher sind diese Sulfonylharnstoffderivate schwache Säuren. Tolbutamid ist der Prototyp der niederpotenten Sulfonylharnstoffe (sog. 1. Generation), Glibenclamid der Prototyp der hochpotenten Sulfonylharnstoffe (sog. 2. Generation). Nateglinid und Mitiglinid sind Phenylalaninderivate, Meglitinid und Repaglinid sind Benzoesäurederivate. Beide Gruppen lassen sich als Sulfonylharnstoffanaloga bzw. „Glinide“ zusammenfassen.

# Orale Antidiabetika

## SGLT-2-Hemmstoffe (Gliflozine):

- Hemmung der Glukosereabsorption in der Niere
- Abmilderung der Blutglukosetagespitzen
- Unabhängig von Insulinsekretion
- Kein Hypoglykämierisiko
- Kalorienverlust durch Glukoseausscheidung
- Volumenverlust senkt Blutdruck
- Nebenwirkungen:
  - Glukosurie steigert Risiko für Infektionen der ableitenden Harnwege und für Genitalmykosen

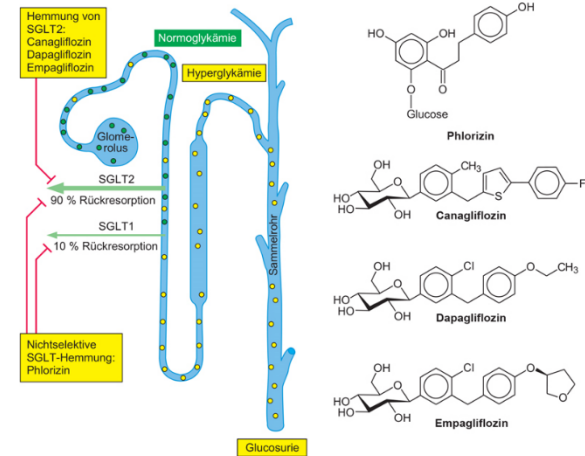
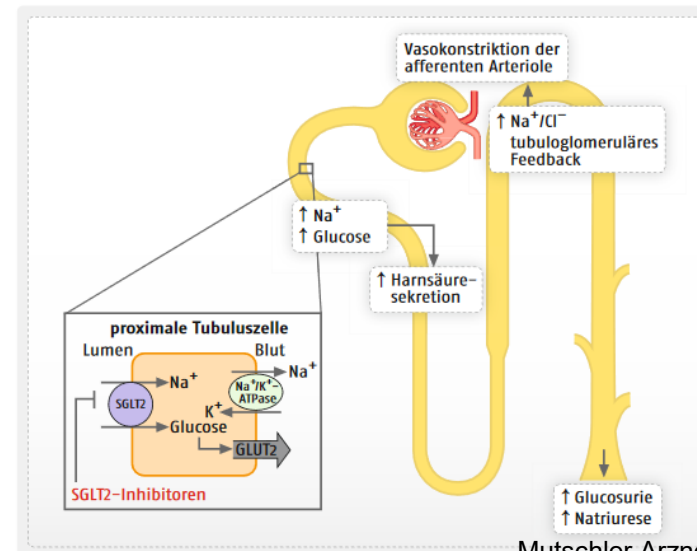


Abb. 25.8 Strukturen und renale Wirkungen der SGLT-2-Hemmer.

Während der Naturstoff Phlorizin den Natrium-Glucose-Kotransport nichtselektiv hemmt, wodurch auch die SGLT-1-vermittelte Glucoseresorption im Darm betroffen ist, können durch die selektiven SGLT-2-Hemmer Canagliflozin, Dapagliflozin und Empagliflozin bis zu 90 % der Glucoseresorption im proximalen Nierentubulus gehemmt werden. Dadurch entsteht wie bei einer Hyperglykämie von mehr als 180 mg/dl eine Glukosurie.

Aktones; Förstermann; Hofmann; Starke: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 12. A., © Elsevier GmbH 2017

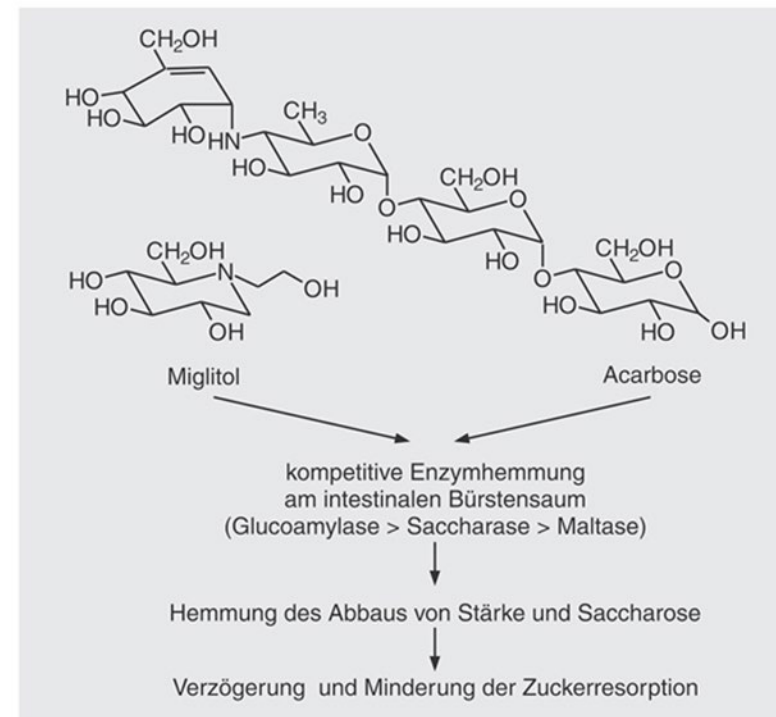


• Abb. 60.15 Wirkungsmechanismus und Effekte von SGLT-2-Hemmern im Hinblick auf renale Risikofaktoren bei Typ-2-Diabetes. Mit der dargestellten Wirkweise lassen sich die unter SGLT-2-Hemmern klinisch registrierten Abnahmen von Blutglucose und -harnsäure, Körpergewicht sowie Blutdruck und glomerulärer Hyperfiltration erklären. Näheres s. Text. GLUT2 Glucosetransporter 2. Nach van Bommel

$\alpha$ -Glucosidase-Hemmstoffe:

Acarbose und Miglitol

- Hemmung der enzymatischen Spaltung von Oligo- und Disacchariden durch Glucosidase
  - Verlangsamung der Kohlenhydratresorption,  
Vermeidung post-prandialer Blutzuckerspitzen
- Kompetitive Hemmung des endogenen Enzyms



**Abb. 25.9** Strukturen und Wirkmechanismus von  $\alpha$ -Glucosidase-Hemmstoffen.

Aktories; Förstermann; Hofmann; Starke: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 12. A., © Elsevier GmbH 2017

$\alpha$ -Glucosidase-Hemmstoffe:

Acarbose und Miglitol

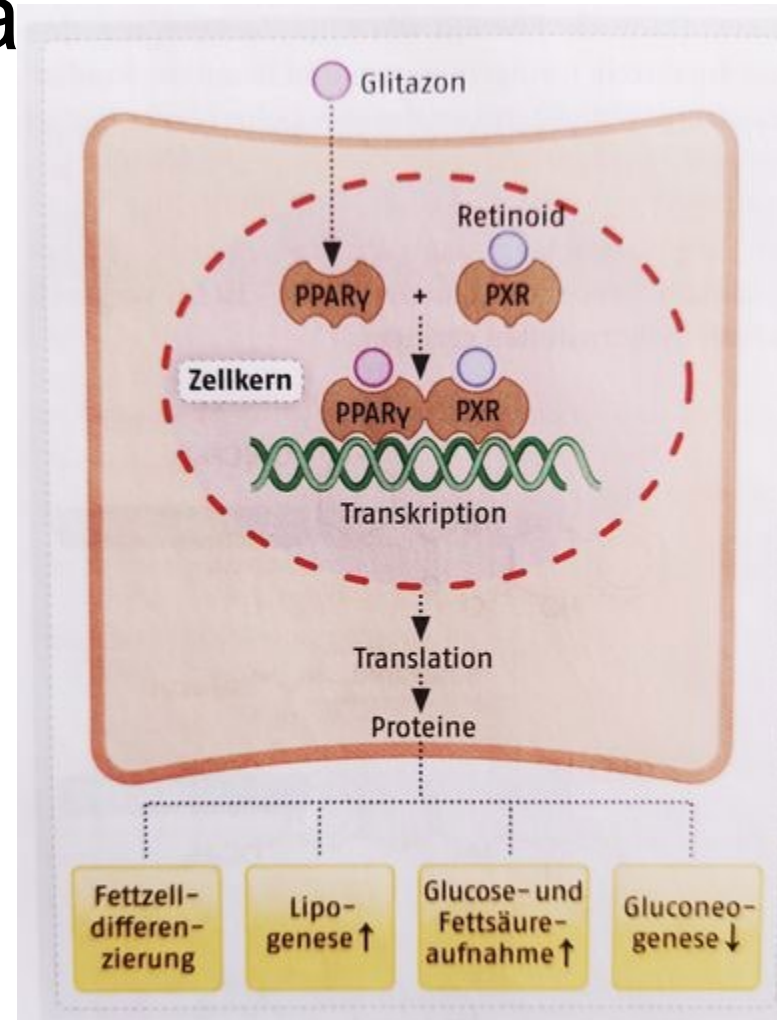
- Nebenwirkungen: GIT
  - Kohlenhydrate in unteren Darmabschnitten werden von Darmbakterien unter Gasbildung verstoffwechselt
  - gastro-intestinalen Beschwerden (Blähungen, Diarrhö, Leibschmerzen)
- Kontraindikationen:
  - Chronische Darmerkrankungen
  - Schwangerschaft und Stillzeit

**CAVE! Bei Kombinationstherapie!**

Auch wenn  $\alpha$ -Glucosidase-Hemmstoffe keine Hypoglykämie auslösen, muss eine Hypoglykämie, die durch die Kombinationstherapie ausgelöst wird, mit Glukose behandelt werden!

PPAR  $\gamma$ -Agonisten (Thiazolidindione, Glitazone), Pioglitazon

- Stimulation des  $\gamma$ -Subtyps des PPAR (Peroxisomal Proliferator Activated Receptor, intrazellulärer Rezeptor)
- PPAR $\gamma$  induzieren zusammen mit dem Retinsäurerezeptor (RXR) durch Interaktion mit der DNA die Bildung von Proteinen
  - Fettzellendifferenzierung
  - Lipogenese  $\uparrow$
  - Glucose- und Fettsäureaufnahme  $\uparrow$
  - Gluconeogenese  $\downarrow$



• Abb. 12.22 Wirkungsmechanismus von Glitazonen in vereinfachter schematischer Darstellung. PPAR $\gamma$ : Peroxisomal Proliferator Activated Receptor  $\gamma$ , RXR: Retinsäurerezeptor-X

PPAR  $\gamma$ -Agonisten (Thiazolidindione, Glitazone), Pioglitazon:

- Nebenwirkungen:
  - Gewichtszunahme
  - Fettstoffwechsel- und Leberfunktionsstörungen
  - Erhöhter Appetit
  - Flatulenz
- Kontraindikationen:
  - Herzinsuffizienz in den Stadien III und IV (nach NYHA)

# Der Inkretin-Effekt

## Der Inkretin-Effekt:

- oral verabreichte Glukose steigert Insulinsekretion stärker als die gleiche Glukosemenge i.v.
- Sekretion von GIP (*glucose-dependent insulinotropic peptide*) und GLP-1 (*Glucagon-like peptide-1*)

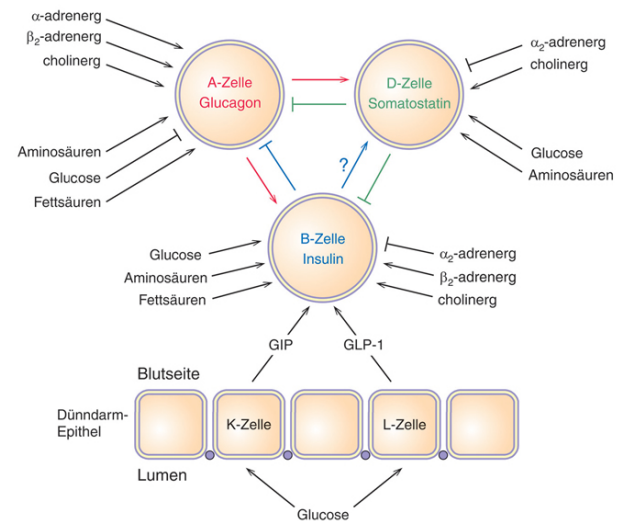


Abb. 25.3 Regulation der Hormonfreisetzung in den Langerhans-Inseln.

Die B-Zellen sind im Zentrum der Langerhans-Inseln lokalisiert, die A-Zellen und die D-Zellen am Rand. Weitere Besprechung im Text.  $\longrightarrow$ : Stimulation,  $\dashv$ : Hemmung. Aktories; Förstermann; Hofmann; Starke: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 12. A., © Elsevier GmbH 2017

# Der Inkretin-Effekt

## Der Inkretin-Effekt:

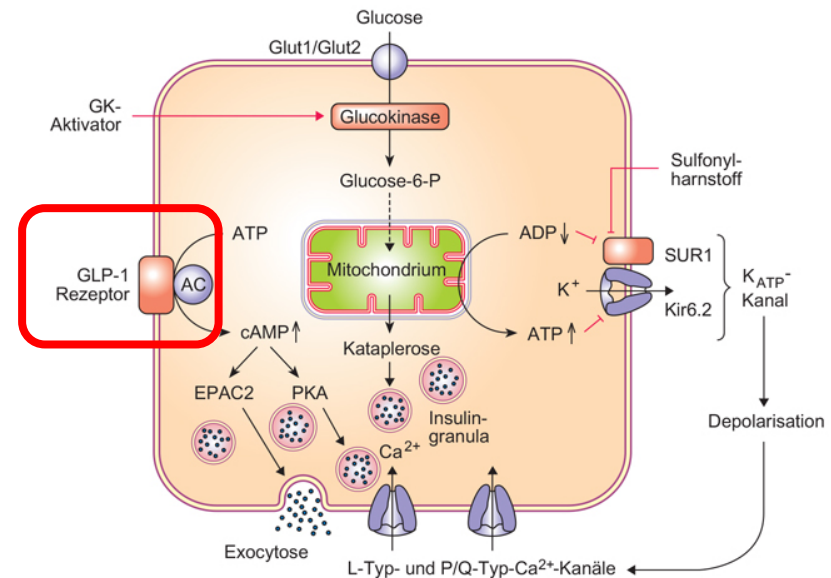
Agonismus am GLP-1-Rezeptor der B-Zellen

→ cAMP-Konzentration ↑

→ Aktivierung eines PKA vermittelten Signalwegs und eines EPAC2-vermittelten Signalwegs

→ Ca<sup>2+</sup>-induzierte Exozytose von Insulin

GLP-1 stimuliert **Glukose-abhängig** die Insulinfreisetzung





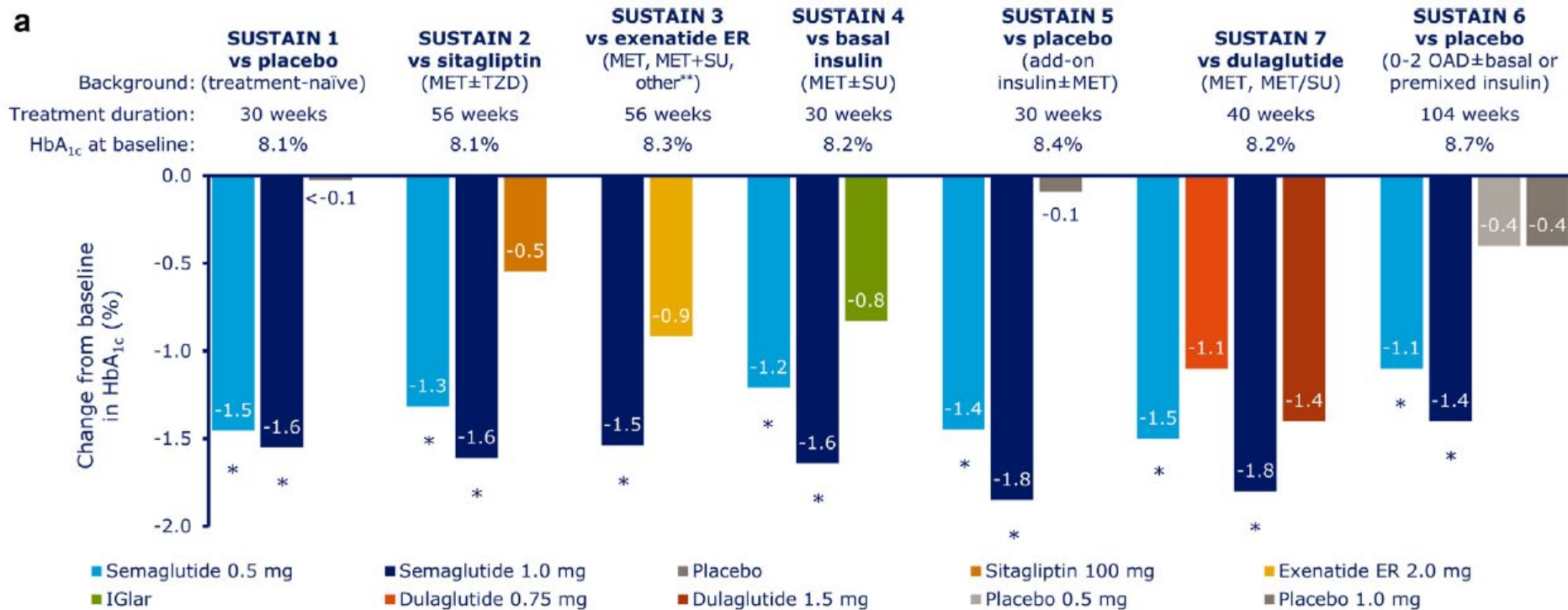
## Inkretin-Mimetika:

- Exenatid:
  - Peptid aus Echse, voller Agonist am GLP-1-Rezeptor, aber nicht Substrat von GLP-1-abbauenden Enzymen
  - Polypeptid: s.c. Applikation



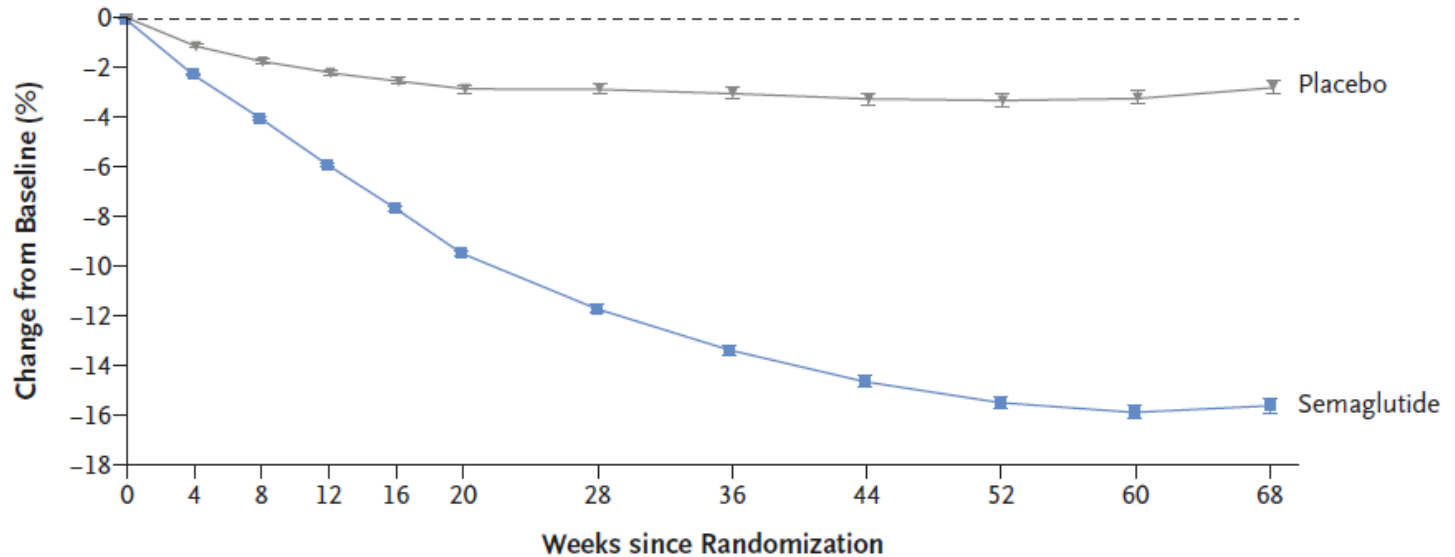
# Der Inkretin-Effekt

a



# Der Inkretin-Effekt

A Body Weight Change from Baseline by Week, Observed In-Trial Data



**No. at Risk**

Placebo	655	649	641	619	615	603	592	571	554	549	540	577
Semaglutide	1306	1290	1281	1262	1252	1248	1232	1228	1207	1203	1190	1212

## Inkretin-Mimetika:

- Nebenwirkungen:
  - Kein Hypoglykämierisiko
    - Insulinsekretion erfolgt Glukose-abhängig
  - Inappetenz, Übelkeit und Erbrechen
    - wahrscheinlich über GLP-1-Rezeptoren im Hypothalamus
  - Gewichtsreduktion
- Kontraindikationen:
  - Schwangerschaft und Stillzeit

# Der Inkretin-Effekt

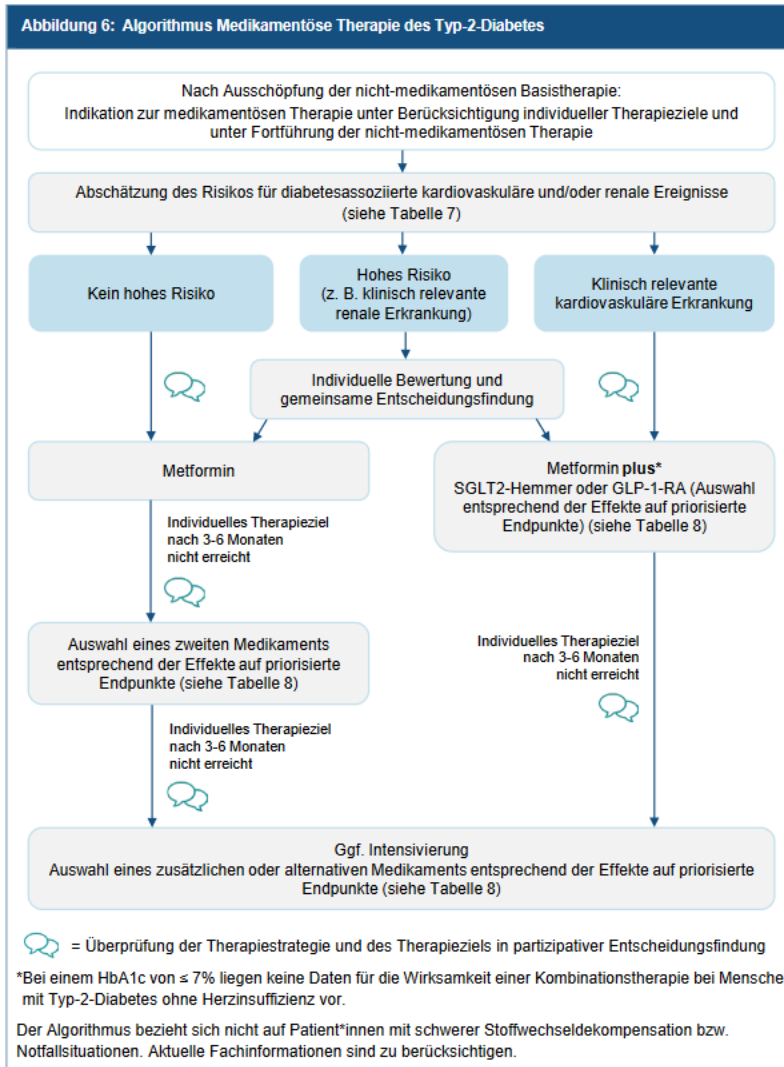
- Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren, DPP-4-Inhibitoren (Gliptine)
  - Sitagliptin, Linagliptin, Saxagliptin, Vildagliptin
- Hemmung des GLP-1-Abbaus durch Blockade der Dipeptidylpeptidase4
- Nebenwirkungen:
  - Vgl. Inkretin-Mimetika
  - Inappetenz, Übelkeit und Erbrechen, wahrscheinlich über GLP-1-Rezeptoren im Hypothalamus
  - Gewichtsneutral
- Kontraindikationen:
  - Schwangerschaft und Stillzeit

# Therapie des Diabetes mellitus

Typ I	Typ II	Gestationsdiabetes
<p>Obligat mit Insulin</p> <p>Lebensrettende, lebenslange, individuell durchzuführende Hormonersatztherapie</p> <p>Insulininjektionen anpassen an Nahrungszufuhr und körperliche Aktivität</p>	<p>Ernährungs- und Bewegungstherapie, Überwachung mit HbA1c-Wert</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Monotherapie mit oralem Antidiabetikum (Mittel der ersten Wahl: Metformin)</li> <li>→ Kombinationstherapie mit zusätzlichem oralem Antidiabetikum (Sulfonylharnstoff, Sulfonylharnstoff-Analagon, DPP-IV-Hemmer, SGLT-2-Hemmer, <math>\alpha</math>-Glucosidase-Hemmstoff)</li> <li>→ Zusätzlich langwirksames Insulin</li> <li>→ Intensivierte konventionelle Insulintherapie</li> <li>→ <b>Sekundärversagen</b> oraler Antidiabetika durch Fortschreiten der Grunderkrankung: Insulintherapie</li> </ul>	<p>Besonderes Risiko für Mutter (Gestose) und Kind (Frühgeburt, Fehlbildungen, ...)</p> <p>Strenge Stoffwechseleinstellung Insulinbedarf während der Schwangerschaft variabel</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Kontrolle von HbA1c-Werten alle 4-6 Wochen</li> <li>→ Intensivierte konventionelle Insulintherapie</li> <li>→ Orale Antidiabetika (Metformin, Glibenclamid) mittlerweile als sicher eingestuft, d.h. Schwangerschaft ist keine absolute Kontraindikation mehr</li> </ul>

# Therapie des Diabetes mellitus

Algorithmus Medikamentöse Therapie





# Diabetes mellitus in der Zahnheilkunde

- Orale Komplikationen bei Diabetes mellitus:
  - Orale Infektionen
  - Geschmacksveränderungen
  - Karies
  - Verzögerte Wundheilung
  - ...
- Schlecht eingestellter Diabetes als Risikofaktor für eine schwere Peridontitis
- Gegenseitige Beeinflussung von Diabetes mellitus und oralen Komplikationen
- Interdisziplinäre Zusammenarbeit von Zahnärzten mit Diabetologen  
→ Optimale Patientenversorgung

Ahmad R, Haque M. Oral Health Messiers: Diabetes Mellitus Relevance. Diabetes Metab Syndr Obes. 2021 Jul 1;14:3001-3015.

doi: 10.2147/DMSO.S318972. PMID: 34234496; PMCID: PMC8257029.

Salvi et al. Effects of diabetes mellitus on periodontal and peri-implant conditions: update on associations and risks. J Clin Periodontol 2008; 35 (Suppl. 8): 398–409. doi: 10.1111/j.1600-051X.2008.01282.x.

<https://www.ada.org/resources/research/science-and-research-institute/oral-health-topics/diabetes>

<https://www.bzaek.de/praevention/diabetes-und-mundgesundheit.html>

[https://www.bzaek.de/fileadmin/PDFs/brosch/1101\\_patienten\\_diabetes\\_mundgesundheit.pdf](https://www.bzaek.de/fileadmin/PDFs/brosch/1101_patienten_diabetes_mundgesundheit.pdf)

## **Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie**

Begründet von W. Forth, D. Henschler, W. Rummel 12. Auflage

Aktories, Klaus (Herausgeber); Förstermann, Ulrich (Herausgeber); Starke, Klaus (Herausgeber); Hofmann, Franz Bernhard (Herausgeber)

Erscheinungsdatum : 08/2017

## **Mutschler Arzneimittelwirkungen**

### **Pharmakologie – Klinische Pharmakologie – Toxikologie**

Begründet von Ernst Mutschler

11., völlig neu bearbeitete Auflage 2020

[https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/020-006l\\_S2k\\_COPD\\_chronisch-obstruktive-Lungenerkrankung\\_2018-01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-006l_S2k_COPD_chronisch-obstruktive-Lungenerkrankung_2018-01.pdf)

<https://www.daab.de/>

[https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsJ/FactSheets/JoHM\\_03\\_2017\\_Praevalenz\\_Asthma\\_bronchiale.pdf?\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsJ/FactSheets/JoHM_03_2017_Praevalenz_Asthma_bronchiale.pdf?_blob=publicationFile)

<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma>

S2k-Leitlinie Fachärztliche Diagnostik und Therapie von Asthma