

Arzneimitteltherapie

Wirksamkeit – Sicherheit – Praktische Anwendung

 Online-Version in der eRef

Herausgegeben von
Timo Siepmann
Wilhelm Kirch
Gerd A. Kullak-Ublick

2., überarbeitete und erweiterte Auflage



 **Thieme**

Arzneimitteltherapie

Wirksamkeit – Sicherheit – Praktische Anwendung

Herausgegeben von
Timo Siepmann
Wilhelm Kirch †
Gerd A. Kullak-Ublick

Unter Mitarbeit von

Volkan Aykaç	Michael Halank	Stefan Russmann
Kristian Barlinn	Ben Illigens	Ulrike Schatz
Jessica Barlinn	Jan Kaufmann	Jane Schröder
Amelie Bauer	Florian Kiefer	Martin Siepmann
Sylvia J. Buchmann	Regina Krattinger	Timo Siepmann
Ulf Bodechtel	Gerd A. Kullak- Ublick	Elisabeth Stein- hagen-Thiessen
Nataschia Corti	Matthias Litwa	Rudolf Stoller
Ivanka Curkovic	Edgar A. Müller	Stefan Weiler
Marco Egbring	Ana Isabel Penzlin	Tjalf Ziemssen
Ingeborg Friehs	David Pittrow	
Vesna Furundzija- Cabraja	Matthias Raspe	

17 Abbildungen

Georg Thieme Verlag
Stuttgart • New York

*Bibliografische Information
der Deutschen Nationalbibliothek*

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

Ihre Meinung ist uns wichtig! Bitte schreiben Sie uns unter

www.thieme.de/service/feedback.html



1. Auflage 2012

© 2016 Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
www.thieme.de

Zeichnungen: Karin Baum, Paphos, Zypern; Andrea Schnitzler, Innsbruck
Umschlaggestaltung: Thieme Verlagsgruppe
Umschlagfoto: © Gina Sanders – Fotolia.com
Redaktion: Uta Schödl, Baiern
Satz: Sommer Media GmbH & Co. KG, Feuchtwangen
gesetzt aus Arbortext APP-Desktop 9.1 Unicode M180
Druck: L.E.G.O. S.p.A., in Lavis (TN)

DOI 10.1055/b-004-129689

ISBN 978-3-13-165762-6

1 2 3 4 5 6

Auch erhältlich als E-Book:
eISBN (PDF) 978-3-13-165772-5
eISBN (epub) 978-3-13-203502-7

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

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

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

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

Widmung

Die zweite Auflage der Arzneimitteltherapie ist der Familie von Prof. Dr. Dr. Wilhelm Kirch gewidmet, dem geistigen Vater unseres Werkes und verehrten Kollegen, Freund und Mentor, der während der Arbeiten an diesem Buch von uns ging.

Vorwort

Medical science has proven time and again that when the resources are provided, great progress in the treatment, cure and prevention of disease can occur.

Michael J. Fox

Die moderne Arzneimitteltherapie basiert auf dem Konzept der evidenzbasierten Medizin. Die Herausforderungen an den behandelnden Arzt wachsen in einer Welt der globalisierten und digitalisierten Medizin, in welcher in immer rasanerem Tempo neue Wirkstoffe entwickelt und geprüft werden und die Mechanismen der Evidenzbildung längst nicht mehr vor Landesgrenzen haltmachen. So bilden internationale, multizentrische Studien mit randomisiertem, kontrolliertem Design heutzutage die wichtigste Grundlage für die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Arzneimitteln. Die in solchen Multicenterstudien gewonnenen Daten werden zumeist in hochrangigen Fachzeitschriften publiziert und bilden die Grundlage für Metaanalysen und schließlich Leitlinien, welche dem Arzt eine praktisch anwendbare Grundlage für die Behandlung seiner Patienten bieten sollen und die Empfehlungen zur Arzneimitteltherapie in Kontext mit empfohlenen diagnostischen Maßnahmen und deren möglichen Befundkonstellationen stellen. Für viele Krankheitsbilder stehen sowohl nationale als auch kontinentale und internationale Leitlinien zur Verfügung. In Zusammenschau mit einer stetig zunehmenden Anzahl von Publikationsorganen für die Ergebnisse der den Leitlinien zugrunde liegenden klinischen Studien sowie einem ausführlichen Angebot an Lehrbüchern und Onlineportalen, inkl. Smartphone-/Tablet-Applikationen, stehen Ärzte heutzutage einer enormen Quantität von Informationsquellen gegenüber, welche für die Behandlung ihrer Patienten relevante Hinweise liefern könnten. Ein profundes pharmakologisches Grundwissen, die Fähigkeit, Studienergebnisse kritisch zu hinterfragen, sowie ein systematisches und sorgfältiges Vorgehen in der Festlegung der medikamentösen Therapie unter Berücksichtigung der Relation des erwarteten Nutzens der Behandlung zu den möglichen Risiken sind dabei wichtige Fähigkeiten des Arztes, die während des Medizinstudiums und der ärztlichen Ausbildung erstrebt werden. Diese zweite Auflage der „Arzneimitteltherapie“ bietet sowohl eine übersichtliche und prägnante Abfassung der Substanzklassen und deren wichtigsten Vertreter in Form von Monografien als auch Empfehlungen zur medikamentösen Behandlung bedeutsamer Krankheitsbilder. Aktuelle Studienergebnisse und Leitlinien sind die Grundlage unseres Werks, welches einen didaktisch sinnvollen Überblick über die Arzneimitteltherapie geben soll. Dafür beschränken wir uns auf relevante Informationen,

um eine größtmögliche Zeiteffizienz beim Lesen oder Nachschlagen zu ermöglichen.

Timo Siepmann
Gerd A. Kullak-Ublick

im Sommer 2016

Abkürzungen

5-Fu	5-Fluorouracil
AC	Chemotherapie-Schema (Adriamycin, Cyclophosphamid)
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
ACOS	Asthma-COPD-Overlap-Syndrom
ACQ	Asthma Control Questionnaire
ACS	akutes Koronarsyndrom
ACT	aktivierte Blutgerinnungszeit; aber auch: Asthma Control Test
ACTH	Kortikotropin
ADH	antidiuretisches Hormon
ADP	Adenosindiphosphat
ADR	Adverse Drug Reaction
AE	Adverse Event
a-GBM	antiglomeruläre Basalmembranerkrankung
AGES	Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit
AHA	American Heart Association
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ALL	Adult Acute Lymphoblastic Leukemia
AMD	altersabhängige Makuladegeneration
AMG	Arzneimittelgesetz
AML	akute myeloische Leukämie
AP	alkalische Phosphatase
ApoE	Apolipoprotein E
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ARB	AT ₁ -Rezeptor-Antagonist
ASS	Acetylsalicylsäure
ATP	Adenosintriphosphat
AVNRT	AV-nodale Reentry-Tachykardie
AVRT	AV-Reentry-Tachykardie
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BEACOPP	Chemotherapie-Schema (Cyclophosphamid, Etoposid[phosphat], Adriamycin, Procarbazin, Vincristin, Bleomycin, Predniso(lo)n)
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BHS	British Hypertension Society
BNP	Brain Natriuretic Peptide
BPS	Behavioral Pain Scale
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CAM-ICU	Confusion Assessment Methode for the Intensive Care Unit
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat

CAV	Chemotherapie-Schema (Cyclophosphamid, Adriamycin, Vincristin)
CBA	Kosten-Nutzwert-Analyse
CDSS	Clinical Decision Support System
CEA	Kosten-Effektivitäts-Analyse
CHOP	Chemotherapie-Schema (Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Vincristin, Predniso(lo)n)
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences
CIS	klinisch isoliertes Syndrom
CK	Creatinkinase
CKMB	Creatinkinase Isoenzym MB
C_{Krea, Filtrat}	Kreatininkonzentration im glomerulären Filtrat
C_{Krea, Harn}	Kreatininkonzentration des Harns
C_{Krea, Plasma}	Blutplasmakonzentration des Kreatinins
CLL	chronische lymphatische Leukämie
CMF	Chemotherapie-Schema (Cyclophosphamid, 5-Fluorouracil, Methotrexat)
CML	chronische myeloische Leukämie
COMT	Catecholamin-O-Methyltransferase
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
COPP	Chemotherapie-Schema (Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin, Predniso(lo)n)
COX	Cyclooxygenase
CRC	kolorektales Karzinom
CrCl	Kreatinin-Clearance
CRF	Case Report Form
CRO	Clinical Research Organisation
CSII	kontinuierliche subkutane Insulininfusion
CT	konventionelle Insulintherapie
CUA	Kosten-Nutzen-Analyse
CYP	Cytochrom P450
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung e. V.
DGNM	Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e. V.
DLCO	Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid
DMARD	Disease-Modifying Antirheumatic Drugs
DMF	Dimethylfumarat
DMÖ	diabetisches Makulaödem
DMT	Disease Modifying Treatment
DNA	Desoxyribonukleinsäure

DPD	Dihydropyrimidindehydrogenase
DPP-4	Dipeptidylpeptidase 4
DRESS	Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms
EBSL	Extended Spectrum β -Lactamasen
ED	empirisch festgestellte therapeutisch wirksame Einzeldosis
ED₅₀	geringste Einzeldosierung, mit der 50 % der Maximalwirkung erzielt wird
EEG	Elektroenzephalografie
EMA	European Medicines Agency
EMD	empirisch festgestellte maximale Einzeldosis
ENCePP	European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance
EpCAM	Epithelial Cell Adhesion Molecule
EpiCO	Chemotherapie-Schema (Epirubicin, Cyclophosphamid, Vincristin)
EPS	extrapyramidale Symptome
ERD	erosive Ösophagitis
ESC	European Society of Cardiology
ESPGHAN	European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials
FAC	Chemotherapie-Schema (5-Fluorourazyl, Doxorubicin Adriamycin, Cyclophosphamid)
FDA	Food and Drug Administration
FdUMP	Fluorodesoxyuridin-Monophosphat
FEC	Chemotherapie-Schema (5-Fluorourazyl, Epirubicin, Cyclophosphamid)
FEV1	Forced Expiratory Pressure in 1 Second
FKBP	FK-bindendes Protein
FOLFIRI	Chemotherapie-Schema (Folinsäure, 5-Fluorouracil, Irinotecan)
FOLFOX	Chemotherapie-Schema (Folinsäure, 5-Fluorouracil, Oxaliplatin)
FRID	Fall-Risk-Increasing Drugs
5-FU	5-Fluorouracil
FUTP	Fluorouracil-Triphosphat
GABA	γ -Aminobuttersäure
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBS	Guillain-Barré-Syndrom
GCP	gute klinische Praxis (Good Clinical Practice)
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GGT	γ -Glutamyl-Transferase
GI	gastrointestinal

GINA	Global Initiative for Asthma
GIST	gastrointestinaler Stromatumor
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-like Peptid 1
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
Gp	Glykoprotein
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCT	Hydrochlorothiazid
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDL	High Density Lipoprotein
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HF-PEF	diastolische Herzinsuffizienz
HF-REF	systolische Herzinsuffizienz
HIT	heparininduzierte Thrombozytopenie
HIV	humanes Immundefizienz-Virus
HLA	Human Leukocyte Antigen
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym A
HPS	hämophagozytisches Syndrom
HTN	Hypertonie
HWZ	Halbwertszeit
IBS	Reizdarmsyndrom (Irritable Bowel Syndrome)
IC	Information Component
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICDSC	Intensive Care Delirium Screening Checklist
ICER	inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Ratio
ICF	Informed Consent Form
ICH	International Conference on Harmonisation
ICS	inhalatives Glukokortikoid (Inhalative Corticosteroid)
ICT	intensivierte konventionelle Insulintherapie
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IL	Interleukin
INR	International Normalized Ratio
IRIS	inflammatorisches Immunrekonstitutionssyndrom
ISA	intrinsische sympathomimetische Aktivität
ISDN	Isosorbiddinitrat
ISPE	International Society for Pharmacoepidemiology
ITP	immunthrombozytopenische Purpura

IVIg	i. v. Immunglobulin
LA	Lokalanästhetika
LABA	lang wirksames Betamimetikum (Long-acting Beta Agonists)
LAE	Lungenarterienembolie
LAMA	lang wirksames Anticholinergikum (Long-acting Muscarine Antagonist)
LD₅₀	geringste Dosierung, die im Tierversuch in 50 % der Fälle zum Exitus letalis führt
LDH	Lactatdehydrogenase
LDL	Low Density Lipoprotein
LH-RH	Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon
KG	Körpergewicht
KHE	koronare Herzerkrankung
KHK	koronare Herzkrankheit
KIS	klinisch isoliertes Syndrom
MAAS	Motor Activity Assessment Scale
MALT	Mucosa-associated Lymphoid Tissue
MAO	Monoaminoxidase
MART	Maintenance and Reliever Therapy
MHC	Major Histocompatibility Complex
MIC	Chemotherapie-Schema (Mitomycin, Ifosfamid, Cisplatin)
MMF	Mycophenolat Mofetil
MRCC	Metastatic Renal Cell Carcinoma
MRSA	methicillinresistenter Staphylococcus aureus
MS	Multiple Sklerose
MTX	Methotrexat
M-VAC	Chemotherapie-Schema (Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin, Cisplatin)
NASPGHAN	North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
NEDA	No evidence of disease activity
NERD	nicht erosive Refluxkrankheit
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NMH	fraktioniertes (niedermolekulares) Heparin
NO	Stickstoffmonoxid
NOAK	neue orale Antikoagulantien
NPH-Insulin	Neutrales-Protamin-Hagedorn-Insulin
NPV	Netto-Kapitalwert

NSAID	Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs
NSAR	nicht steroidales Antirheumatikum
NSCLC	nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom
NSTEMI	Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt
NTproBNP	N-terminales Propeptid BNP
NYHA	New York Heart Association
OECD	Organization for Economic Co-operation and Development
OTC	Over the Counter
PABA	Para-Aminobenzoesäure
PASS	Post-Authorisation Safety Study
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PDE	Phosphodiesterase
PE	Chemotherapie-Schema (Cisplatin, Etoposid)
PEB	Chemotherapie-Schema (Cisplatin, Etoposid, Bleomycin)
PEG	Polyethylenglykol
PEI	Paul-Ehrlich-Institut; aber auch: Chemotherapie-Schema (Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid)
PIM	potenziell inadäquate Medikation
PML	progressive multifokale Leukenzephalopathie
pNET	primitiv neuroektodermaler Tumor
PPAR	Peroxisomal Proliferator Activated Receptor
PPI	Protonenpumpen-Inhibitor
PSUR	Periodic Safety Update Report
PT	Chemotherapie-Schema (Cisplatin, Paclitaxel)
PTCA	perkutane transluminale Koronarangioplastie
PTT	partielle Thromboplastinzeit
PVB	Chemotherapie-Schema (Cisplatin, Vinblastin, Bleomycin)
QALY	Quality Adjusted Life Year
Qo	extrarenale Dosisfraktion
RA	rheumatoide Arthritis
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
R-CHOP	Chemotherapie-Schema (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison)
RCT	Randomised Clinical Trial
RES	retikuloendotheliales System
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure
RRMS	schubförmige Multiple Sklerose (Relapsing-Remitting Multiple Sklerose)
rt-PA	rekombinanter Tissue Type Plasminogen Activator
SABA	kurz wirksames Betamimetikum (Short-acting Beta Agonist)

SAMA	kurz wirksames Anticholinergikum (Short Acting Muscarine Antagonist)
SAS	Sedation-Agitation Scale
SCLC	kleinzelliges Bronchialkarzinom
SGLT-2	Natrium-Glukose-Cotransporter 2 (Sodium Dependent Glucose Transporter 2)
SLE	systemischer Lupus erythematodes
SMZ	Sulfamethoxazol
SNRI	selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SPMS	sekundär-progrediente Multiple Sklerose
SSNRI	selektiver Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SSRI	selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
STEMI	ST-Streckenhebungsinfarkt
T₃	Trijodthyronin
T₄	Thyroxin
TAC	Chemotherapie-Schema (Docetaxel, Doxorubicin, Cyclophosphamid)
Tbc	Tuberkulose
TD	empirisch festgestellte therapeutisch wirksame Tagesdosis
TDM	Therapeutic Drug Monitoring
THF	Tetrahydrofolsäure
TIA	transitorische ischämische Attacke
TMA	thrombotische Mikroangiopathie
TMD	empirisch festgestellte maximale Tagesdosis
TMP	Trimethoprim
TNF	Tumornekrosefaktor
TPMT	Thiopurinmethyltransferase
TSH	thyreotropes Hormon
TVT	tiefe Venenthrombosen
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
UFH	unfraktioniertes (hochmolekulares) Heparin
ULN	Obergrenze des Normalbereichs (Upper limit of normal)
VAD	Chemotherapie-Schema (Vincristin, Adriamycin, Dexamethason)
VEGF	vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor)
VZV	Varizella-Zoster-Virus
WHO	World Health Organization
WPW-Syndrom	Wolff-Parkinson-White-Syndrom
WTP	Will to pay
ZNS	Zentralnervensystem

Inhaltsverzeichnis

I Allgemeiner Teil

1	Grundlagen der Arzneimitteltherapie	34
	<i>T. Siepmann</i>	
1.1	Definitionen	34
1.1.1	Dosierung	34
1.1.2	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	35
1.1.3	Arzneimittelwechselwirkungen	35
1.1.4	Darreichungsform	36
1.1.5	Patientenspezifische Faktoren	36
1.2	Pharmakokinetik	37
1.2.1	Liberation	37
1.2.2	Absorption (Resorption)	38
1.2.3	Distribution (Verteilung)	41
1.2.4	Elimination	42
1.3	Pharmakodynamik	44
1.3.1	Wirkprofil	44
1.3.2	Wirkmechanismus	45
1.3.3	Dosis-Wirkungs-Beziehung	46
1.4	Pharmakogenetik	47
1.4.1	Genetisch begründete Variabilität der Pharmakokinetik	48
1.4.2	Genetisch begründete Variabilität der Pharmakodynamik	50
1.5	Wechselwirkungen	51
1.5.1	Pharmakokinetische Wechselwirkungen	51
1.5.2	Pharmakodynamische Wechselwirkungen	54
1.5.3	Pharmazeutische Wechselwirkungen	54
2	Pharmakoökonomie	55
	<i>M. Egbring</i>	

3	Arzneimitteltherapie im hohen Lebensalter	59
	<i>V. Aykaç, E. Steinhagen-Thiessen</i>	
3.1	Das hohe Lebensalter: die neue Herausforderung für die moderne Medizin	59
3.2	Altersphysiologische Veränderungen	60
3.3	Arzneimittelwirkung und Probleme	60
3.3.1	Pharmazeutische Phase	60
3.3.2	Pharmakokinetische Phase.	61
3.3.3	Pharmakodynamische Phase	61
3.4	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen im höheren Lebensalter	61
4	Evidenzbasierte Pharmakotherapie und klinische Prüfung	63
	<i>K. Barlinn, B. Illigens</i>	
4.1	Einleitung	63
4.2	Medizinethik	63
4.3	Grundlagen für eine klinische Prüfung	65
4.4	Phasen der klinischen Prüfung	66
4.5	Bewertung der wissenschaftlichen Evidenz	69
4.6	Off Label Use	70
5	Arzneimittelsicherheit	71
	<i>S. Russmann, G. A. Kullak-Ublick, S. Weiler, R. Stoller, M. Egbring</i>	
5.1	Einleitung	71
	<i>S. Russmann, G. A. Kullak-Ublick</i>	

5.2	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	76
	<i>S. Weiler, R. Stoller, S. Russmann.</i>	
	<i>Beitrag mitbegründet von R. Sift-Carter</i>	
5.2.1	Definition	76
5.2.2	Häufigkeit und Kosten	76
5.2.3	Mechanismen und Klassifizierung	77
5.2.4	Risikofaktoren	78
5.2.5	Prävention	79
5.3	Arzneimittelsicherheit in klinischen Studien	81
	<i>S. Russmann</i>	
5.4	Pharmakovigilanz	84
	<i>S. Weiler, S. Russmann, R. Stoller.</i>	
	<i>Beitrag mitbegründet von R. Sift-Carter</i>	
5.4.1	Aufbau und Vernetzung von Pharmakovigilanzsystemen	85
5.4.2	Qualität von Pharmakovigilanzmeldungen	89
5.4.3	Meldekriterien	89
5.4.4	Kausalitätsbeurteilung	90
5.5	Pharmakoepidemiologie	91
	<i>S. Russmann</i>	
5.5.1	Deskriptive Pharmakoepidemiologie	92
5.5.2	Formelle pharmakoepidemiologische Studien	93
5.5.3	Kontrolle von systematischen Fehlern (Bias) in formellen pharmako- epidemiologischen Studien.	96
5.6	Clinical Decision Support Systems	98
	<i>M. Egbring, S. Russmann, G. A. Kullak-Ublick</i>	
 II Spezieller Teil		
6	Kardiovaskuläre Erkrankungen	102
	<i>M. Raspe, J. Kaufmann, V. Furundzija</i>	
6.1	Arterielle Hypertonie	102
6.1.1	Therapeutisches Vorgehen	103
6.1.2	Monografien	104
6.2	Koronare Herzerkrankung und akutes Koronarsyndrom ...	119
6.2.1	Therapeutisches Vorgehen	120
6.2.2	Monografien	121

6.3	Herzrhythmusstörungen	129
6.3.1	Therapeutisches Vorgehen	130
6.3.2	Monografien	131
6.4	Herzinsuffizienz	139
6.4.1	Therapeutisches Vorgehen	140
6.4.2	Monografien	143
6.5	Online-Ressourcen	154
7	Gerinnungshemmung	155
	<i>K. Barlinn, J. Barlinn</i>	
7.1	Heparine	155
7.1.1	Monografien	155
7.2	Orale Antikoagulantien	158
7.2.1	Monografien	158
7.3	Thrombozytenaggregationshemmung	167
7.3.1	Monografien	169
8	Bronchopulmonale Erkrankungen	176
	<i>U. Schatz, T. Siepmann, M. Halank</i>	
8.1	Asthma bronchiale und chronisch obstruktive Lungenerkrankung	176
8.1.1	Therapeutisches Vorgehen	177
8.1.2	Monografien	181
8.2	Online-Ressourcen	199

9	Gastrointestinale Erkrankungen	200
	<i>E. A. Müller, R. Krattinger</i>	
9.1	Gastroösophageale Refluxkrankheit	200
9.1.1	Therapeutisches Vorgehen	200
9.1.2	Monografien	201
9.2	Helicobacter-pylori-assoziierte Erkrankungen	207
9.2.1	Therapeutisches Vorgehen	207
9.2.2	Monografien	208
9.3	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen	219
9.3.1	Therapeutisches Vorgehen	220
9.3.2	Monografien	221
9.4	Reizdarmsyndrom	225
9.4.1	Therapeutisches Vorgehen	225
9.4.2	Monografien	226
9.5	Online-Ressourcen	227
10	Endokrinologische Erkrankungen	229
	<i>F. W. Kiefer</i>	
10.1	Hypothalamisch-hypophysär bedingte Störungen	229
10.1.1	Therapeutisches Vorgehen	229
10.1.2	Monografien	230
10.2	Schilddrüsenerkrankungen	235
10.2.1	Therapeutisches Vorgehen	236
10.2.2	Monografien (Thyreostatika)	237
10.2.3	Monografien (Schilddrüsenhormon-Substitutionspräparate)	239
10.3	Nebennierenerkrankungen	241
10.3.1	Therapeutisches Vorgehen	242
10.3.2	Monografien	243

10.4	Osteoporose	246
10.4.1	Therapeutisches Vorgehen	247
10.4.2	Monografien	248
10.5	Online-Ressourcen	252
11	Diabetes mellitus und metabolische Störungen.	253
	<i>J. Schröder, D. Pittrow</i>	
11.1	Diabetes mellitus.	253
11.1.1	Therapeutisches Vorgehen	253
11.1.2	Monografien	254
11.2	Fettstoffwechselstörungen.	273
11.2.1	Therapeutisches Vorgehen	273
11.2.2	Monografien	273
11.3	Hyperurikämie/Gicht	278
11.3.1	Therapeutisches Vorgehen	278
11.3.2	Monografien	279
11.4	Online-Ressourcen	281
12	Hämatonkologische Erkrankungen	282
	<i>M. Litwa, A. Bauer</i>	
12.1	Maligne Tumore, Erkrankungen des Blutes und des blutbildenden Systems	282
12.1.1	Therapeutisches Vorgehen	282
12.1.2	Monografien	284
12.2	Online-Ressourcen	315

13	Neurologische Erkrankungen	316
	<i>T. Siepmann, U. Bodechtel, T. Ziemssen</i>	
13.1	Parkinson-Syndrom	316
	<i>T. Siepmann</i>	
13.1.1	Therapeutisches Vorgehen	316
13.1.2	Monografien	318
13.2	Epilepsie	326
	<i>T. Siepmann</i>	
13.2.1	Therapeutisches Vorgehen	327
13.2.2	Monografien	328
13.3	Neurovaskuläre Erkrankungen	340
	<i>U. Bodechtel</i>	
13.3.1	Therapeutisches Vorgehen	340
13.3.2	Monografien	344
13.4	Multiple Sklerose	346
	<i>T. Ziemssen</i>	
13.4.1	Therapeutisches Vorgehen	346
13.4.2	Monografien	347
13.5	Online-Ressourcen	361
14	Psychiatrische Erkrankungen	363
	<i>M. Siepmann</i>	
14.1	Depressionen	363
14.1.1	Therapeutisches Vorgehen	363
14.1.2	Monografien	364
14.2	Affektive Störungen	372
14.2.1	Therapeutisches Vorgehen	372
14.2.2	Monografien	372
14.3	Psychotische Störungen	374
14.3.1	Therapeutisches Vorgehen	375
14.3.2	Monografien	376

14.4	Angst-, Unruhe- und Erregungszustände/Schlafstörungen.	379
14.4.1	Therapeutisches Vorgehen	379
14.4.2	Monografien	380
14.5	Demenz	384
14.5.1	Therapeutisches Vorgehen	384
14.5.2	Monografien	385
14.6	Substanzabhängigkeit	387
14.6.1	Therapeutisches Vorgehen	387
14.6.2	Monografien	388
14.7	Online-Ressourcen	390
15	Infektionskrankheiten	392
	<i>A. I. Penzlin, T. Siepmann</i>	
15.1	Bakterielle Infektionen	392
15.1.1	Therapeutisches Vorgehen	392
15.1.2	Monografien	396
15.2	Tuberkulose	417
15.2.1	Therapeutisches Vorgehen	417
15.2.2	Monografien	417
15.3	Mykosen	422
15.3.1	Therapeutisches Vorgehen	422
15.3.2	Monografien	423
15.4	Virale Infektionen	426
15.4.1	Therapeutisches Vorgehen	427
15.4.2	Monografien	428
15.5	Parasitosen	436
15.5.1	Therapeutisches Vorgehen	436
15.5.2	Monografien	437
15.6	Online-Ressourcen	442

16	Immunologische und allergologische Erkrankungen	443
	<i>B. Illigens, S. Buchmann, I. Friehs</i>	
16.1	Immunologische Erkrankungen	443
16.1.1	Therapeutisches Vorgehen	444
16.1.2	Monografien	447
16.2	Allergologische Erkrankungen	463
16.2.1	Therapeutisches Vorgehen	463
16.2.2	Monografien	464
16.3	Online-Ressourcen	467
17	Intensivmedizin	468
	<i>N. Corti</i>	
17.1	Einleitung	468
17.2	Sedation	468
17.2.1	Therapeutisches Vorgehen	468
17.2.2	Monografien	469
17.3	Analgo-sedation	475
17.3.1	Therapeutisches Vorgehen	475
17.3.2	Monografien	475
17.4	Kreislaufstabilisation	479
17.4.1	Therapeutisches Vorgehen	479
17.4.2	Monografien	480
17.5	Online-Ressourcen	483

18	Schmerztherapie und Lokalanästhetika	484
	<i>I. Curkovic, G. A. Kullak-Ublick</i>	
18.1	Schmerztherapie	484
18.1.1	Therapeutisches Vorgehen	484
18.1.2	Monografien	485
18.2	Lokalanästhetika	496
18.2.1	Therapeutisches Vorgehen	497
18.2.2	Monografien	498
18.3	Online-Ressourcen	503
	Sachverzeichnis	504

Anschriften

Herausgeber

Dr. med. Timo **Siepmann**
Technische Universität Dresden
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Fetscherstr. 74
01307 Dresden

Prof. Dr. Dr. Wilhelm **Kirch** †

Prof. Dr. med. Gerd A. **Kullak-Ublick**
UniversitätsSpital Zürich
Klinik für Klinische Pharmakologie & Toxikologie
Rämistr. 100
8091 Zürich
Schweiz

Mitarbeiter

Dr. med. Volkan **Aykaç**
Evangelisches Geriatriezentrum Berlin
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Reinickendorfer Str. 61
13347 Berlin

PD Dr. med. Kristian **Barlinn**
Technische Universität Dresden
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Fetscherstr. 74
01307 Dresden

Dr. med. Jessica **Barlinn**
Technische Universität Dresden
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Fetscherstr. 74
01307 Dresden

Amelie Bauer

Technische Universität Dresden
Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus
Institut für Klinische Pharmakologie
Fiedlerstr. 27
01307 Dresden

Sylvia J. Buchmann

Harvard Medical School
Center for Autonomic and Peripheral Nerve Disorders
Beth Israel Deaconess Medical Center
Palmer 111
One Deaconess Road
MA 02215 Boston
USA

Dr. med. Ulf Bodechtel

Klinik Bavaria Kreischa
Neurologie
An der Wolfsschlucht 1–2
01731 Kreischa

Dr. med. Natascia Corti

UniversitätsSpital Zürich
Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie
Rämistr. 100
8091 Zürich
Schweiz

Dr. med. Ivanka Curkovic

UniversitätsSpital Zürich
Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie
Rämistr. 100
8091 Zürich
Schweiz

Dr. med. Marco Egbring, MBA

UniversitätsSpital Zürich
Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie
Rämistr. 100
8091 Zürich
Schweiz

Dr. med. Ingeborg **Friebs**
 Department of Cardiac Surgery
 Boston Children's Hospital
 Harvard Medical School
 300 Longwood Ave, Enders 349
 MA 02115 Boston
 USA

Dr. med. Vesna **Furundzija-Cabraja**
 Deutsches Herzzentrum Berlin
 Klinik für Innere Medizin
 Kardiologie
 Augustenburger Platz 1
 13353 Berlin

PD Dr. med. Michael **Halank**
 Technische Universität Dresden
 Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
 Medizinische Klinik I
 Abteilung für Pneumologie
 Fetscherstr. 74
 01307 Dresden

Dr. Ben **Illigens**
 Harvard Medical School
 Center for Autonomic and Peripheral Nerve Disorders
 Beth Israel Deaconess Medical Center
 Palmer 111
 One Deaconess Road
 MA 02215 Boston
 USA

Dr. med. Jan **Kaufmann**
 Deutsches Herzzentrum Berlin
 Klinik für Innere Medizin
 Kardiologie
 Augustenburger Platz 1
 13353 Berlin

PD Dr. med. Florian **Kiefer**
Universitätsklinik für Innere Medizin III
Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel
Währinger Gürtel 18–20
1090 Wien
Österreich

Regina **Krattinger**
UniversitätsSpital Zürich
Klinik für Klinische Pharmakologie & Toxikologie
Rämistr. 100
8091 Zürich
Schweiz

Prof. Dr. med. Gerd A. **Kullak-Ublick**
UniversitätsSpital Zürich
Klinik für Klinische Pharmakologie & Toxikologie
Rämistr. 100
8091 Zürich
Schweiz

Dr. Matthias **Litwa**
Technische Universität Dresden
Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus
Institut für Klinische Pharmakologie
Fiedlerstr. 27
01307 Dresden

Prof. Dr. med. Edgar A. **Müller**
Technische Universität Dresden
Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus
Institut für Klinische Pharmakologie
Fiedlerstr. 27
01307 Dresden

Dr. med. Ana Isabel **Penzlin**
Technische Universität Dresden
Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus
Institut für Klinische Pharmakologie
Fetscherstr. 74
01307 Dresden

Prof. Dr. med. habil. David **Pittrow**
3 P Consulting
Höhenweg 13
82229 Seefeld

und

Technische Universität Dresden
Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus
Institut für Klinische Pharmakologie
Fiedlerstr. 27
01307 Dresden

Dr. med. Matthias **Raspe**, M. Sc.
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Infektiologie
und Pneumologie
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Prof. Dr. med. Stefan **Russmann**
(Adjunct Professor of Clinical Pharmacology
and Toxicology, University of Zurich,
Adjunct Professor of Epidemiology, Boston University)
DRUGSAFETY.CH
Seestr. 221
8700 Küsnacht
Schweiz

Dr. med. Ulrike **Schatz**
Technische Universität Dresden
Universitätsklinik Carl Gustav Carus
Medizinische Klinik III
Fetscherstr. 74
01307 Dresden

Dr. rer. medic. Jane **Schröder**
Technische Universität Dresden
Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus
Klinik-Apotheke
Fetscherstr. 74
01307 Dresden

Prof. Dr. med. Martin **Siepmann**
Technische Universität Dresden
Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus
Institut für Klinische Pharmakologie
Fiedlerstr. 27
01307 Dresden

Dr. med. Timo **Siepmann**
Technische Universität Dresden
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Fetscherstr. 74
01307 Dresden

Prof. Dr. med. Elisabeth **Steinhagen-Thiessen**
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Virchow-Klinikum
Interdisziplinäres Stoffwechsel-Centrum
Forschungsgruppe Geriatrie
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Rudolf **Stoller**
Swissmedic
Schweizerisches Heilmittelinstitut
Arzneimittelsicherheit
Hallerstr. 7
3000 Bern 9
Schweiz

Dr. med. Ph. D. Stefan **Weiler**
UniversitätsSpital Zürich
Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie
Rämistr. 100
8091 Zürich
Schweiz

Prof. Dr. med. Tjalf **Ziemssen**
Technische Universität Dresden
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Zentrum für Klinische Neurowissenschaften
Fetscherstr. 74
01307 Dresden

Teil I

Allgemeiner Teil

1	Grundlagen der Arzneimitteltherapie	34
2	Pharmakoökonomie	55
3	Arzneimitteltherapie im hohen Lebensalter	59
4	Evidenzbasierte Pharmakotherapie und klinische Prüfung	63
5	Arzneimittelsicherheit	71



1 Grundlagen der Arzneimitteltherapie

T. Siepmann

1.1 Definitionen

Die adäquate Pharmakotherapie setzt eine umfassende Kenntnis des Gesundheitszustands des Patienten und die korrekte Diagnosestellung voraus. Die Auswahl des optimalen Pharmakons erfolgt unter Berücksichtigung der für das Arzneimittel spezifischen Eigenschaften. Im Folgenden werden Grundbegriffe erläutert, deren Kenntnis zur gezielten Pharmakotherapie unabdingbar ist.

1.1.1 Dosierung

Herstellerangaben zur Dosierung von Arzneimitteln beziehen sich in der Regel auf gesunde Erwachsene mit einem Körpergewicht (KG) von 70 kg. Beeinträchtigungen der Verteilung, Verstoffwechslung oder Ausscheidung der Substanzen durch krankhafte Zustände oder Co-Medikation werden dabei nicht berücksichtigt. Die Dosierungen von Pharmaka mit geringer therapeutischer Breite werden an individuelle Merkmale des Patienten (z. B. Körpergewicht, Nierenfunktion) angepasst, um das Auftreten von Nebenwirkungen zu vermeiden.

Empfohlene **Dosierungsintervalle** berücksichtigen die Ausscheidungs-HWZ (HWZ: Halbwertszeit) sowie galenische Merkmale im Fall von Zubereitungen zur verzögerten Wirkstofffreisetzung (**Retardierung**). Verlängerte Dosierungsintervalle sind der **Einnahme-Compliance** zuträglich, bedingen aber eine geringe Flexibilität in der **Steuerbarkeit** der physiologischen Zielparameter (z. B. Blutdruck, Herzfrequenz). Der Einsatz von Retardpräparaten spielt daher insbesondere eine Rolle bei chronischer Arzneimittelgabe, während Präparate mit sehr kurzer HWZ in der Intensiv- und Notfallmedizin bedeutsam sind. Verlaufskontrollen sind bei chronischer Arzneimittelgabe erforderlich, um ggf. auf Veränderungen der Patientensituation reagieren zu können und den Erfolg der Pharmakotherapie zu überwachen. Pharmaka mit langer Ausscheidungs-HWZ werden nach dem Therapiebeginn mit einer hohen **Initialdosis** auf eine geringere **Erhaltungsdosis** reduziert.

Drug Monitoring (Medikamentenüberwachung) ist die Messung der Wirkstoffkonzentration des verabreichten Pharmakons im Blutserum oder Blutplasma. Diese Form der Therapieüberwachung kann für Medikamente erfolgen, bei denen die Korrelation von Serum- oder Plasmaspiegel und therapeutischem Effekt bekannt ist. Der Einsatz von Drug Monitoring erhöht die Sicherheit und die Präzision des Dosierungsverhaltens und findet klinische Anwendung bei der Gabe von Substanzen mit geringer therapeutischer Breite

(wie Aminoglykoside oder Digoxin), bei eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion, in der Vergiftungsdiagnostik sowie zur Überwachung der Einnahme-Compliance (z. B. bei Psychopharmakagabe und in klinischen Studien). In der klinisch-pharmakologischen Forschung ist die Messung von Arzneistoffkonzentrationen zur Bestimmung pharmakokinetischer Medikamenteneigenschaften (z. B. Resorptions- und Eliminationsverhalten) von Bedeutung.

1.1.2 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Arzneimittel werden verabreicht, um krankhaften Zuständen symptomatisch oder ursächlich entgegenzuwirken. Da die Wirkstoffe zumeist nicht spezifisch auf den jeweiligen pathophysiologischen Zielmechanismus bzw. den erkrankten Zellverband wirken, kommt es zu für die Substanz charakteristischen Nebenwirkungen, die unerwünschte Effekte auf den Gesundheitszustand des Patienten bedingen können.

Die Möglichkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) sollte stets im Rahmen einer **Risiko-Nutzen-Bewertung** vor Therapiebeginn erwogen werden. Allergische **Unverträglichkeitsreaktionen** können prinzipiell bei jedem Medikament auftreten. Eine bekannte Unverträglichkeit gegenüber einer Substanz gilt als Kontraindikation für die erneute Verabreichung. Etwa 80 % aller UAW sind dosisabhängig und durch Anpassung der Dosis an die individuelle Patientensituation vermeidbar. Seltener sind angeborene oder erworbene Überempfindlichkeiten durch enzymatische Defekte. Dieser Nebenwirkungstyp, auch als **Idiosynkrasie** bezeichnet, wird meist nicht vor der Zulassung eines Medikaments, sondern erst im Rahmen der Anwendungsbeobachtung in größeren Populationen ersichtlich.

1.1.3 Arzneimittelwechselwirkungen

Unter dem Begriff Arzneimittelwechselwirkung versteht man die quantitative oder qualitative Veränderung der Arzneistoffwirkung durch Verabreichung eines zweiten Pharmakons oder von weiteren Substanzen. Grundsätzlich werden pharmakodynamische von pharmakokinetischen Interaktionen unterschieden, wobei **pharmakodynamische Interaktionen** zu Veränderungen der Substanzwirkung auf den Organismus führen und **pharmakokinetische Interaktionen** Veränderungen der Prozesse bewirken, denen ein Arzneistoff im Körper unterliegt (z. B. Resorption und Ausscheidung). Beide Interaktionstypen können die Arzneistoffwirkung verstärken oder abschwächen. Die Beachtung von potenziellen Interaktionen ist von besonderer Bedeutung beim Einsatz von Substanzen mit geringer therapeutischer Breite und bei multimorbiden Patienten, deren häufig komplexe Multimedikation eine schwer zu überschauende Anzahl von Arzneimittelwechselwirkungen verursachen kann.

1.1.4 Darreichungsform

Viele Medikamente können in Abhängigkeit von den individuellen Anforderungen an Wirkeintritt, Wirkdauer, Wirkort und Gesundheitszustand des Patienten in verschiedenen Darreichungsformen appliziert werden. Zur oralen Applikation geeignete Arzneiformen können nach Aggregatzustand der pharmazeutischen Zubereitung in fest (z. B. Tablette, Pille, Kapsel), halbfest (z. B. Suspension, Emulsion), flüssig (z. B. Lösung, Saft, Sirup, Tee) und aerosolförmig (Inhalat) untergliedert werden. Neben dem peroralen Applikationsweg stehen u. a. pharmazeutische Zubereitungen zur intravenösen (z. B. Infusionslösung), transdermalen (z. B. Wirkstoffpflaster), epikutanen (z. B. Salbe), subkutanen/intramuskulären (z. B. Injektionslösung), pernasalen (z. B. Spray) oder analen (z. B. Zäpfchen) Anwendung zur Verfügung.

Die Mehrzahl der gebräuchlichen Medikamente wird in Form von industriell hergestellten **Fertigarzneimitteln** verwendet, nur in Ausnahmen ist eine individuelle Arzneimittelfertigung durch den Apotheker erforderlich (z. B. an die Hautverhältnisse des Patienten angepasste dermatologische Creme- oder Salbenkompositionen). Fertigarzneimittel mit warenzeichengeschütztem Handelsnamen werden als **Originalpräparate** bezeichnet. Nach dem Ablauf des Patentschutzes können die Medikamente von Konkurrenzfirmen repliziert und als preisgünstige **Generika** angeboten werden. Der Generikaeinsatz setzt eine gleichwertige Wirksamkeit und Sicherheit im Vergleich zum Originalpräparat (**Bioäquivalenz**) voraus. Die Reglementierungen für die Anerkennung eines Generikums als bioäquivalent sind Gegenstand aktueller Diskussionen. Grundsätzlich werden klinische Studien bei Patienten zur Dokumentation der therapeutischen Gleichwertigkeit gefordert (Bioäquivalenzstudien).

Kombinationspräparate beinhalten mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung. Sie werden eingesetzt, wenn ein therapeutischer Vorteil gegenüber der Verabreichung mehrerer **Monopräparate** besteht (z. B. Förderung der Einnahme-Compliance durch Reduktion der Tablettenanzahl in der Tagesmedikation).

1.1.5 Patientenspezifische Faktoren

Bei der Planung einer Pharmakotherapie müssen patientenabhängige Faktoren berücksichtigt werden. Die Geschwindigkeiten von Metabolisierungs- und Eliminationsvorgängen im **Neugeborenen- und Säuglingsalter** unterscheiden sich von den Verhältnissen beim Erwachsenen. Die Dosisanpassung verabreichter Medikamente muss daher bei Neugeborenen und Säuglingen über die bei Kindern erforderliche Anpassung an das geringere Körpergewicht hinaus an die unterschiedlichen physiologischen Bedingungen adaptiert werden. Für viele Pharmaka stehen Umrechnungstabellen zur Dosiskalkulation zur Verfügung.

Medikamente, bei denen die optimale Dosierung im postnatalen Alter nicht bekannt ist, sollten nicht an Neugeborene und Säuglinge verabreicht werden.

Im **höheren Alter** ist die Verteilung von wasser- und fettlöslichen Arzneistoffen durch Abnahme des Körperwassers und Zunahme des Körperfetts verändert. Zudem können erhöhte Wirkstoffkonzentrationen im Blut durch eine altersbedingte Reduktion der Leber- und Nierenfunktion und eine altersbedingt verminderte Plasmaeiweißbindung eine Dosisanpassung erforderlich machen. Die Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR) im höheren Alter ist individuell unterschiedlich und erfordert daher die Bestimmung der Kreatinin-Clearance (CrCl) zur Berechnung der individuellen Dosierung.

Der Einsatz von Medikamenten in der **Schwangerschaft** bedarf einer sorgfältigen Risiko-Nutzen-Bewertung unter Berücksichtigung teratogener und/oder fetotoxischer Effekte. In der **Stillzeit** müssen Muttermilchgängigkeit und potenzielle konsekutive Wirkungen auf das Kind in die Risiko-Nutzen-Bewertung einbezogen werden, ggf. ist Abstillen erforderlich.

Der **gegenwärtige Gesundheitszustand** des Patienten ist für die Pharmakotherapie insbesondere hinsichtlich Erkrankungen bedeutsam, die in einer **Nieren- oder Leberinsuffizienz** resultieren, da diese Zustände die pharmakokinetischen Eigenschaften eines Arzneistoffs verändern. Für eine Vielzahl von Substanzen ist eine Dosisanpassung bei eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion erforderlich.

1.2 Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik beschreibt die Wirkung des Organismus auf den verabreichten Arzneistoff. Das pharmakokinetische Profil eines Arzneistoffs bestimmt den Verlauf der Konzentrationen des Wirkstoffs und seiner Stoffwechselprodukte in Flüssigkeiten und Geweben des Körpers. Pharmakokinetische Eigenschaften lassen sich nach dem **LADME-Prinzip** untergliedern:

- **L:** Liberation (Freisetzung aus der Verabreichungsform)
- **A:** Absorption (auch „Resorption“, Aufnahme vom Applikationsort in die Blutbahn)
- **D:** Distribution (Verteilung in den Kompartimenten des Körpers)
- **M:** Metabolismus (Verstoffwechslung)
- **E:** Exkretion (Ausscheidung aus dem Organismus)

1.2.1 Liberation

Die Freisetzung (Liberation) des Arzneistoffs aus seiner Darreichungsform (insofern nicht in bereits aufgelöster Form verabreicht) ist zumeist der **geschwindigkeitsbestimmende Aspekt im LADME-Vorgang**. Die pharmazeuti-

I sche Technologie befasst sich mit der Produktion von Darreichungsformen mit Liberationseigenschaften, die spezifischen Therapieanforderungen gerecht werden. Die Wirkstofffreisetzung kann durch Wahl der Applikationsart und durch spezielle Herstellungsverfahren beeinflusst werden (z. B. kontrollierte Wirkstofffreisetzung bei retardierten Medikamenten durch galenische Modifizierung eines Tablettenüberzugs).

1.2.2 Absorption (Resorption)

Die Aufnahme (Resorption) eines Pharmakons vom Applikationsort in die Blutbahn ist für Medikamente relevant, die nicht direkt in das Gefäßsystem verabreicht werden. Unter dem Begriff **Resorptionsgeschwindigkeit** versteht man die Aufnahme der Arzneistoffmenge pro Zeiteinheit. Die Resorption von peroral (p. o.) verabreichten Substanzen kann in Abhängigkeit von den chemischen Substanzeigenschaften durch die Schleimhäute aller Abschnitte des Verdauungstrakts erfolgen. Lipophile, nicht als Ionen vorliegende Substanzen können durch die **intraorale Schleimhaut** resorbiert werden. Dieser Verabreichungsweg ist geeignet für Medikamente, die in niedrigen Dosen wirksam sind (keine First-Pass-Metabolisierung) und bei denen die Passage durch das gastrointestinale System (z. B. wegen hoher Vulnerabilität gegenüber Verdauungsenzymen) ungeeignet ist.

Die gängigste Applikationsform ist die p. o. Gabe (z. B. von Tabletten oder Kapseln) mit konsekutiver Aufnahme des Arzneistoffs über den **Gastrointestinaltrakt**. Umfang und Geschwindigkeit der Resorption im Magen-Darm-Trakt wird durch die Eigenschaften der Substanz und deren pharmazeutische Zubereitung sowie durch die individuellen physiologischen und anatomischen Gegebenheiten des Patienten bestimmt. Mit Ausnahme von retardierten Medikamenten, die in größerem Umfang im Dickdarm resorbiert werden, wird der Großteil der p. o. verabreichten Pharmaka im Dünndarm resorbiert. Nach enteraler Resorption gelangt die aufgenommene Substanz über die V. portae in die Leber, bevor sie posthepatisch der V. cava zugeführt wird.

Einige Arzneistoffe werden im Rahmen dieser ersten Leberpassage extensiv verstoffwechselt (**First-Pass-Metabolismus**), sodass nur ein geringer Teil der verabreichten Substanzmenge in die systemische Zirkulation gelangt. Studien zeigten, dass in geringerem Umfang auch bereits in der Darmschleimhaut ein intestinaler First-Pass-Metabolismus durch intraenterozytische **CYP-Enzyme** (CYP: Cytochrom P450) erfolgen kann. Sowohl der hepatische als auch der intestinale First-Pass-Metabolismus wird durch Enzyme vermittelt. Die Expression dieser Enzyme unterliegt hohen interindividuellen Schwankungen, die oftmals ursächlich sind für interindividuelle Unterschiede in der Arzneimittelwirkung.

Neben der präsystemischen Metabolisierung spielt auch die durch **P-Glykoprotein vermittelte präsystemische Elimination** eine Rolle bei enteral aufgenommenen Substanzen. Der Effluxtransporter P-Glykoprotein transportiert in den Enterozyten aufgenommene Substanzen zurück in das Darmlumen. Neben der enterozytären Form kommt P-Glykoprotein in den Zellen verschiedener Tumoren vor und kann dort eine Resistenz gegenüber zytostatischen Substanzen (**Multi-Drug-Resistance**) bewirken. P-Glykoprotein wird zudem durch einige Arzneistoffe induziert oder gehemmt. Wichtige Substrate, Induktoren und Inhibitoren des P-Glykoproteins sind in ► Abb. 1.1 dargestellt.

Die gleichzeitige Aufnahme von Nahrung und p. o. applizierten Medikamenten kann die Resorption beeinträchtigen. Die gleichzeitige Einnahme mehrerer p. o. applizierter Pharmaka kann in Abhängigkeit von ihren chemischen Eigenschaften und/oder ihren Wirkmechanismen zu **präsystemischen Arzneimittelwechselwirkungen** führen.

Die **rektale Applikation** eines Arzneimittels als **Suppositorium** eignet sich, wenn die orale Verabreichung z. B. durch Übelkeit, Bewusstseinsstörung oder Schluckbeschwerden erschwert ist. Da der Mastdarm das venöse Blut nur partiell (über die V. rectalis superior) dem Pfortadersystem zuführt und z. T. (über Vv. rectales mediae et inferiores und nachfolgend die Vv. Iliacae) unter Umgehung des hepatischen Systems direkt der V. cava inferior zuführt, ist der First-Pass-Metabolismus bei rektal applizierten Suppositorien zumeist geringer als z. B. bei oralen Darreichungsformen.

Die Resorption über **Schleimhäute außerhalb des Verdauungssystems** spielt eine Rolle bei der Entstehung systemischer Nebenwirkungen von lokal applizierten lipophilen Substanzen, bspw. in der ophthalmologischen Pharmakotherapie (z. B. Augentropfen) oder in der HNO-ärztlichen Arzneitherapie (z. B. Nasenspray). Die Resorption über die Haut ist angesichts der Hornepithelbarriere im Vergleich zur Aufnahme über Schleimhautepithel eingeschränkt. Die langsame kutane Resorption ermöglicht lange Dosierungsintervalle bei der Anwendung von Depotpflastern (z. B. Fentanylpflaster).

Die **intravenöse (i. v.) Verabreichung** eines Arzneistoffs führt dazu, dass die gesamte Wirkstoffmenge dem Organismus unmittelbar zur Verfügung steht. Da die Resorption somit umgangen wird, ist der Verlauf der Wirkstoffkonzentration im Blut nach i. v. Gabe lediglich durch Prozesse der Verteilung und Ausscheidung bestimmt. Die i. v. Medikamentengabe ist erforderlich, wenn ein schneller Wirkeinsatz erwünscht ist, der Arzneistoff in zu geringem oder nicht kalkulierbarem Umfang enteral resorbiert wird oder ein ausgeprägter First-Pass-Metabolismus vorliegt.

Die **intraarterielle (i. a.) Applikation** umgeht ebenfalls die Verzögerung der systemischen Arzneistoffverfügbarkeit durch Resorptionsmechanismen und wird angewendet, um Substanzen in umschriebene Zielgebiete zu bringen (z. B. Kontrastmittelgabe, Zytostatikagabe in tumorversorgenden Arterien).

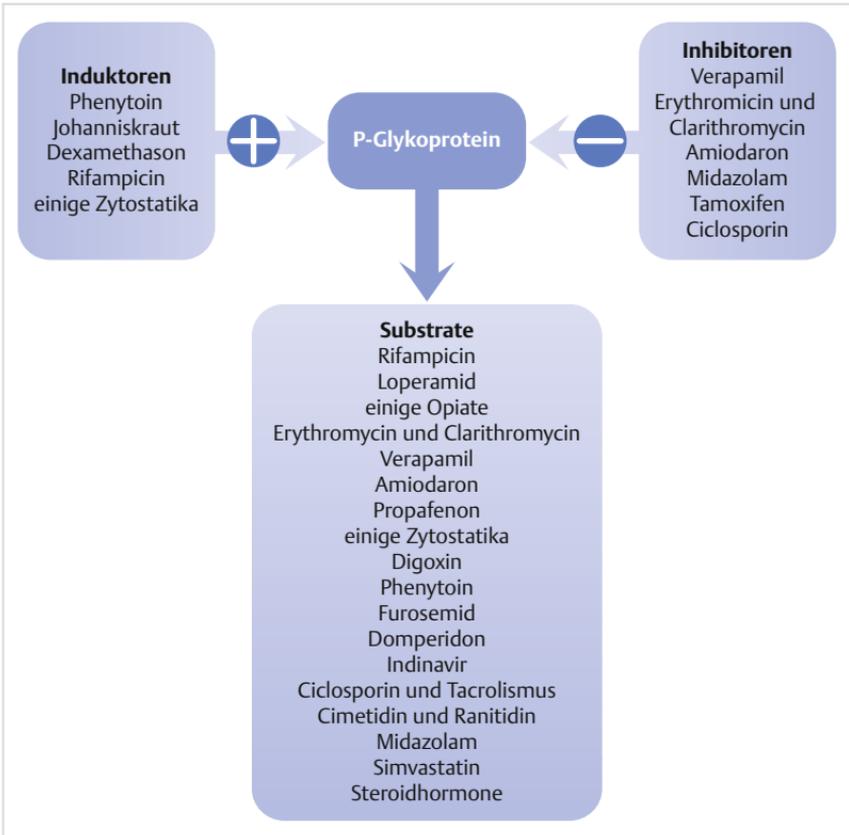


Abb. 1.1 P-Glykoprotein-Pharmakogenetik. Einfluss von Arzneistoffen auf die prä-systemische Elimination über das P-Glykoprotein.

Extravasale Injektionen (z. B. intramuskuläre oder subkutane Injektion) unterliegen einer Verzögerung der systemischen Arzneistoffverfügbarkeit, da die Substanz durch Diffusion aus dem Gewebe abtransportiert werden muss, um in das Blutsystem zu gelangen. Die subkutane (s. c.) oder intramuskuläre (i. m.) Injektion von Substanzen mit hoher Lipophilie und geringer Wasserlöslichkeit erzielt einen Depoteffekt. **Intraossäre Injektionen** (bzw. die Arzneimittelgabe via intraossären Zugang) beinhalten das Einbringen einer Stahlkanüle in die Knochenmarkshöhle (z. B. im Bereich der proximalen Tibia), die einen stark vaskularisierten Raum darstellt und zumeist einen raschen Übergang des Arzneimittels in das Blutsystem gewährleistet. Dies ist insbesondere in der Notfallmedizin bei schlechten Venenverhältnissen von Bedeutung.

Nach **inhalativer Applikation** von Medikamenten, die als Aerosol vorliegen, kommt es zu einer Resorption über die Atemwegsschleimhäute. Die pulmonale Resorption zeichnet sich angesichts der großen Gasaustauschoberfläche der Lunge und kurzer Diffusionswege durch eine hohe Resorptionsgeschwindigkeit aus.

1.2.3 Distribution (Verteilung)

Die Verteilung eines Arzneistoffs im Organismus beinhaltet die Gesamtheit aller Prozesse, die ein dynamisches Gleichgewicht zwischen den Kompartimenten des Körpers einstellen. Nach Aufnahme eines Arzneistoffs in die Blutbahn durch Resorption oder intravasale Verabreichung erfolgt die Verteilung der Substanz in den durch Membranen voneinander getrennten Flüssigkeitsräumen (**Kompartimente**) des Organismus. Klinisch bedeutsame Kompartimente sind:

- Intravasalraum
- Interstitium
- intrazellulärer Raum

Die Aufteilung der zugeführten Substanzmenge auf die verschiedenen Kompartimente hängt vom **physikochemischen Löslichkeitsverhalten** des Pharmakons ab. **Hydrophile Substanzen** werden nach oraler Gabe schlecht resorbiert, weisen jedoch eine gute Kapillarendothel-Passagefähigkeit auf. Sie verteilen sich vorzugsweise im Extrazellulärraum. **Lipophile Substanzen** können ebenfalls den intravasalen Raum rasch verlassen und reichern sich vermehrt in Körperfett und Membranstrukturlipiden an. **Amphiphile Substanzen** bestehen aus lipophilen und hydrophilen Molekülanteilen und haben daher z. T. ambivalente distributive Eigenschaften.

Zusätzlich zum physikochemischen Löslichkeitsverhalten hängt die Verteilung von den Eigenschaften der jeweils zu passierenden **Kompartimentschranke** ab. Viele dieser Barrieren weisen eine selektive Durchlässigkeit oder Undurchlässigkeit für verschiedene Pharmaka auf. Die **Blut-Liquor-Schranke** stellt durch ihre ausgeprägte Lipophilie eine Diffusionsbarriere für hydrophile Substanzen dar und verfügt zudem über ein hochselektives Transportsystem für Moleküle, die aufgrund ihrer Eigenschaften nicht in den Liquorraum diffundieren können, für den Hirnstoffwechsel jedoch benötigt werden. Weitere Kompartimentschranken mit selektiven Eigenschaften sind z. B. die Blut-Retina-Schranke und die Blut-Plazenta-Schranke.

Viele Arzneistoffe verteilen sich unregelmäßig im Körper, weil sie einer **Proteinbindung** unterliegen. Die Bindung eines Pharmakons an Proteine im Blutplasma oder in Zellbestandteilen führt zu einer Verteilung der Substanz, die

nicht der (entsprechend Arzneistoff- und Kompartimentschrankeneigenschaften) erwarteten Distribution entspricht. Zudem verändern sich Molekülgröße und Polarität des Arzneistoffs nach Bindung an Blutplasmaproteine. Dies führt zu einer Veränderung der Passagefähigkeit des Pharmakons für die verschiedenen Kompartimentschranken. Die gleichzeitige Verabreichung von Substanzen, die um Bindung an die gleichen Plasmaproteine konkurrieren, kann zu einer **Verdrängung** eines Arzneistoffs aus seiner Plasmaproteinbindung führen.

Ein weiterer die Verteilung bestimmender Faktor ist die **Hämodynamik**. Nach Aufnahme eines Arzneistoffs in den Intravasalraum kommt es initial zu einer Verteilung in den am stärksten durchbluteten Bereich des Körpers. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer **Umverteilung** durch den Ausgleich des hämodynamisch bedingten Konzentrationsgradienten.

1.2.4 Elimination

Die Elimination eines Arzneistoffs aus dem Organismus ist die Gesamtheit aller Prozesse, die zur Verringerung der Substanzmenge im Körper beitragen. Ein Arzneistoff kann durch chemische Umwandlung (**Biotransformation**) oder durch organvermittelte Ausscheidung (z. B. über die Nieren oder die Galle) eliminiert werden. Die Biotransformation findet überwiegend in der Leber statt. Häufig erfolgt eine enzymatische Erhöhung der Hydrophilie (durch Erhöhung der molekularen Polarität), um die Ausscheidungsfähigkeit zu verbessern. Die Biotransformation unterliegt einem sequenziellen Ablauf von enzymatisch katalysierten Reaktionen, sie lässt sich in 3 Phasen unterteilen:

- **Phase-I-Reaktionen** verändern den Molekülbau der Substanz, z. B. durch Oxidation, Reduktion oder Hydrolyse. Phase-I-Reaktionen resultieren in dem Einbau einer neuen funktionellen Gruppe in das Molekül oder in der Veränderung der bestehenden funktionellen Gruppe. Sie werden daher auch als Funktionalisierungsreaktionen bezeichnet.
- **Phase-II-Reaktionen** resultieren in der Kopplung der Substanz an ein zumeist stark hydrophiles Substrat (z. B. Glukuronsäure, Schwefelsäuren, Aminosäuren), um die Ausscheidungsfähigkeit über den Harn zu verbessern.
- **Phase-III-Reaktionen** beinhalten den Transport des Metaboliten aus der Zelle und die dafür notwendigen Substanzmodifikationen.

Die biotransformative Metabolisierung einer Substanz unterliegt einer Vielzahl von einflussnehmenden Faktoren, z. B. Lebensalter, Geschlecht, Ernährungsgewohnheiten, zirkadiane Rhythmik oder Krankheit. Darüber hinaus kann die Verstoffwechslung eines Arzneistoffs durch **Induktion** oder **Hemmung des metabolisierenden Enzyms** beeinträchtigt werden. Für Enzyminduktion und Enzymhemmung im Rahmen von Arzneimittelinteraktionen ist das CYP-Enzymsystem von Bedeutung.

Die Ausscheidung eines Arzneistoffs in unveränderter oder in biotransformierter Form (**Exkretion**) erfolgt zum größten Teil über die Nieren. Substanzen mit geringer molarer Masse werden glomerulär filtrierte, zu 99% erfolgt während der weiteren Nephronpassage eine **tubuläre Rückresorption**. So wird ein Konzentrationsgradient für den Arzneistoff zwischen Tubuluslumen und Interzellularraum geschaffen, der eine passive Diffusion der Substanz ins Interstitium ermöglicht. Im proximalen Tubulus erfolgt zudem der aktive (ATP-verbrauchende [ATP: Adenosintriphosphat]) Transport von organischen Säuren und Basen entgegen derer Konzentrationsgradienten. Der wichtigste Nierenfunktionsparameter ist die **GFR**. Sie entspricht dem Primärharnvolumen, das von der Gesamtheit aller Glomeruli beider Nieren pro Zeiteinheit filtrierte wird. Bei einem normotensiven Menschen werden ungefähr 120 ml pro Minute bzw. 170 l pro Tag gefiltert. Die GFR sinkt mit zunehmendem Alter sowie bei krankhaft oder toxisch (z. B. medikamentös) bedingter Nierenfunktionsbeeinträchtigung.

Die GFR ist der klinisch bedeutsamste Nierenfunktionsparameter, sie kann durch Bestimmung der **CrCl** annäherungsweise ermittelt werden. Zur Bestimmung der CrCl ist das Sammeln von Urin über einen definierten Zeitraum (zumeist 24 Stunden) erforderlich. Der Sammelurin wird auf Volumen (V) und Kreatininkonzentration ($C_{\text{Krea, Harn}}$) hin analysiert. Darüber hinaus wird die Blutplasmakonzentration des Kreatinins ($C_{\text{Krea, Plasma}}$) bestimmt. Die Kreatinplasmakonzentration entspricht der Kreatininkonzentration im glomerulären Filtrat ($C_{\text{Krea, Filtrat}}$). Die Berechnung der CrCl setzt voraus, dass die glomerulär abfiltrierte Kreatininmenge pro Zeit (t) gleich der in der gleichen Zeit im Endharn ausgeschiedenen Kreatininmenge ist (dies gilt nur für Substanzen, die nicht tubulär sezerniert oder rückresorbiert werden wie Kreatinin oder Inulin):

$$\frac{n_{\text{Krea, Harn}}}{t} = \frac{n_{\text{Krea, Filtrat}}}{t} \quad (1.1)$$

Da sich die Stoffmenge n auch als Quotient aus Konzentration C und Volumen V ausdrücken lässt und die Kreatininkonzentration in Blutplasma und glomerulärem Filtrat identisch sind, gilt:

$$\frac{C_{\text{Krea, Plasma}} \times V_{\text{Filtrat}}}{t} = \frac{C_{\text{Krea, Filtrat}} \times V_{\text{Filtrat}}}{t} \quad (1.2)$$

Diese Formel lässt sich wie folgt umstellen, um die GFR zu berechnen:

$$\text{GFR} = \frac{V_{\text{Filtrat}}}{t} = \frac{C_{\text{Krea, Harn}} \times V_{\text{Harn}}}{t \times C_{\text{Krea, Plasma}}} \quad (1.3)$$

Eine genauere Berechnung kann durch Einbeziehung der Körperoberfläche als korrigierender Faktor erzielt werden.

Neben der GFR sind folgende pharmakokinetische Parameter klinisch relevant:

- **Arzneistoff-Clearance:** Anteil des Gesamtblutvolumens, das pro Zeiteinheit zu 100 % von dem Arzneistoff befreit wird; Einheit: ml/min.
- **Verteilungsvolumen:** Volumen, in dem sich die zugeführte Arzneistoffmenge unter der Annahme einer ubiquitär gleichen Konzentration verteilen würde, geteilt durch das Körpergewicht; Einheit: l/kg.
- **Eliminations-HWZ:** Zeit, in der sich die Plasmakonzentration eines Arzneistoffs um 50 % verringert hat; Einheit: h.
- **Bioverfügbarkeit:** Geschwindigkeit und Ausmaß, in dem ein Arzneistoff nach Applikation dem systemischen Kreislauf zur Verfügung steht; per definitionem beträgt die Bioverfügbarkeit einer Substanz nach i. v. Verabreichung 100 %.
- **Extrarenale Dosisfraktion = Qo-Wert:** Anteil der nicht durch die Niere ausgeschiedenen Arzneistoffmenge. Ein Qo von 1 bedeutet, dass 100 % der Arzneistoffmenge außerhalb der Nieren eliminiert wird; ein Qo von 0 bedeutet, dass die Substanz zu 100 % renal ausgeschieden wird.

1.3 Pharmakodynamik

Pharmakodynamik ist die Lehre der Wirkungen von Arzneistoffen auf den Organismus. Sie beschreibt die Korrelation von Gewebs- bzw. Plasmakonzentrationen einer Substanz mit der Ausprägung der pharmakologischen Effekte. Relevante Termini der Pharmakodynamik sind **Wirkprofil**, **Wirkmechanismus** und **Dosis-Wirkungs-Beziehung** (bzw. Konzentrations-Wirkungs-Beziehung).

1.3.1 Wirkprofil

Das Wirkprofil beschreibt die Art und den Ort der Arzneistoffwirkung. Darüber hinaus gibt es die **Strukturspezifität** eines Pharmakons an. Strukturunspezifische Pharmaka wirken aufgrund ihrer physikalischen Eigenschaften auf den Ort der Applikation; die Funktionalität ihres molekularen Aufbaus ist nicht von Bedeutung (z. B. osmotisch wirksame Laxanzien). Die Mehrzahl der erhältlichen Arzneimittel wirkt strukturspezifisch. Ihre Wirkung ist von der molekularen Struktur der Substanz abhängig. Die physikochemischen Eigenschaften des Moleküls bzw. der funktionellen Gruppen des Moleküls ermöglichen eine gezielte Wirkung an einem definierten Ort.

1.3.2 Wirkmechanismus

Die die Wirkung vermittelnden Interaktionsvorgänge zwischen Pharmakon und Organismus werden durch den Wirkmechanismus beschrieben. Wesentliche Wirkmechanismen sind:

Rezeptorinteraktionen

Rezeptoren sind intrazelluläre (im Zytoplasma oder Karyoplasma befindliche) oder membranständige Moleküle, die durch Bindung mit einem gemäß Schlüssel-Schloss-Prinzip geeigneten Liganden einen Signalvorgang auslösen, der in einem Wirkungseffekt resultiert. Das Ausmaß der Rezeptorbindung ist von der Affinität des Arzneistoffs zum Rezeptor abhängig, vermittelt wird die Bindung durch hydrophobe Interaktionen, Ionenbindungen, Molekülbindungen, Wasserstoffbrückenbindungen und van-der-Waals-Kräfte. Die Bindung eines Pharmakons an einen Rezeptor führt entweder zu dessen Stimulation (**Agonismus**) oder Inhibition (**Antagonismus**).

Kompetitive Antagonisten konkurrieren mit dem Rezeptor-Agonisten um die gleiche Bindungsstelle und schwächen so die Wirkung des Agonisten ab. **Nicht kompetitive Antagonisten** binden an eine separate Bindungsstelle. Die Bindung des nicht kompetitiven Antagonisten führt zu einer Änderung der Rezeptorkonformation und somit zu veränderten Bindungsbedingungen für den Agonisten. In der Folge kommt es zu einer Wirkabschwächung des Agonisten. Agonisten lassen sich anhand ihrer **intrinsischen Aktivität** einteilen (Maß für die dem korrespondierenden physiologischen Signalstoff entsprechende Aktivität). **Reine Agonisten** besitzen eine hohe intrinsische Aktivität, **partielle Agonisten** weisen hingegen eine niedrige intrinsische Aktivität auf.

Eine Rezeptorbindung kann **reversibel** (umkehrbar) oder **irreversibel** (persistierend bis zum Abbau des Arzneistoff-Rezeptor-Komplexes durch den Organismus) sein. Die chronische Arzneimittelgabe führt häufig zur **Rezeptor-Down-Regulation** (verminderte Rezeptorsynthese) mit konsekutiver **Toleranzentwicklung** (Zunahme der notwendigen Arzneistoffdosis zur Erzielung der gleichen Wirkung). Die chronische Gabe eines Antagonisten führt hingegen zur **Rezeptor-Up-Regulation** (vermehrte Rezeptorsynthese). Die Up-Regulation der Rezeptorquantität kann eine überschießende agonistische Reaktion nach dem Absetzen des Arzneistoffs (**Rebound-Phänomen**) bedingen.

Beeinflussung von Ionenkanälen

Die Leitfähigkeit einer Zellmembran für verschiedene Ionen wird vom Zustand transmittergesteuerter oder spannungsgesteuerter Ionenkanäle bestimmt. Die resultierende Verteilung von Anionen und Kationen im Intra- und Extrazellu-

larraum bestimmt den Polarisierungsgrad der Membran. Das Membranpotenzial wiederum determiniert die Erregbarkeit einer Zelle. Es gibt Arzneistoffe, die den Zustand der Ionenkanäle modifizieren können, um so die Erregbarkeit von z. B. Muskel- oder Nervenzellen zu verändern. Beispiele für Pharmaka mit Ionenkanalmodifizierender Wirkung sind Antiarrhythmika und Lokalanästhetika (LA).

Beeinflussung von Enzymen

Viele Pharmaka nehmen Einfluss auf biochemische Prozesse im menschlichen Körper durch Inhibition oder Aktivierung der katalysierenden Enzyme. Ein Beispiel ist die Gruppe der Hemmer des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE-Hemmer). Die Inhibition des ACE führt zu einer verminderten Synthese des vasokonstriktiv wirksamen Angiotensin II, aus dessen inerten Vorstufe Angiotensin I sowie zu einem verminderten Abbau des u. a. endothelabhängig vasodilatativ wirksamen Mediators Bradykinin. Die so erzielte Vasodilatation verursacht eine Senkung des Blutdrucks, die u. a. den Einsatz von ACE-Hemmern in der Behandlung der arteriellen Hypertension begründet.

Beeinflussung von Mikroorganismen

Eine Vielzahl von antiinfektiven Arzneistoffen wirkt durch eine Störung der biosynthetischen Erregerreproduktion. β -Lactam-Antibiotika hemmen bspw. die bakterielle Zellwandsynthese, Makrolide inhibieren die bakterielle Eiweißsynthese.

Beeinflussung von Transportsystemen

Mechanismen der Resorption, Exkretion und Inkretion der Substrate biochemischer Vorgänge im menschlichen Organismen beinhalten aktive (energieverbrauchende) sowie passive (die Diffusion erleichternde) Transportvorgänge. Beispiele für Pharmaka, die Transportsysteme beeinflussen, sind Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI) (Hemmung der H^+/K^+ -ATPase) und Schleifendiuretika (Hemmung des $Na^+K^+2Cl^-$ -Co-Transporters der Tubuluszellen des aufsteigenden Teils der Henle-Schleife).

1.3.3 Dosis-Wirkungs-Beziehung

Die Korrelation von der verabreichten Dosis eines Arzneistoffs und dem Ausmaß der erzielten Wirkung wird als Dosis-Wirkungs-Beziehung bezeichnet. Die Kenntnis über die Dosis-Wirkungs-Beziehung eines Pharmakons ist Voraussetzung zur Findung der Dosis, die den größtmöglichen Therapieeffekt bei

geringstmöglichem Auftreten von Nebenwirkungen ermöglicht. Die Dosis-Wirkungs-Beziehung lässt sich in folgenden pharmakologischen Kenngrößen ausdrücken:

- **ED₅₀**: geringste Einzeldosierung, mit der 50 % der Maximalwirkung erzielt wird
- **LD₅₀**: geringste Dosierung, die im Tierversuch in 50 % der Fälle zum Exitus letalis führt
- **TD**: empirisch festgestellte therapeutisch wirksame Tagesdosis
- **ED**: empirisch festgestellte therapeutisch wirksame Einzeldosis
- **TMD**: empirisch festgestellte maximale Tagesdosis
- **EMD**: empirisch festgestellte maximale Einzeldosis

Der Quotient LD_{50}/ED_{50} gibt Auskunft über die **therapeutische Breite** einer Substanz. Verlaufen die Dosis-Wirkungs-Beziehung und die Dosis-Letalitäts-Beziehung parallel zueinander, gilt: Je größer LD_{50}/ED_{50} ist, desto größer ist die therapeutische Breite und desto sicherer ist die Verabreichung des Pharmakons. Eine genauere Aussage über die Arzneimittelsicherheit ermöglicht der **therapeutische Index**: LD_5/ED_{95} (geringste Dosierung, die im Tierversuch in 5 % der Fälle zum Exitus letalis führt/geringste Einzeldosierung, mit der bei 95 % der Probanden die Maximalwirkung erzielt wird).

1.4 Pharmakogenetik

Die Pharmakogenetik beschreibt die genetisch bedingte Variabilität in pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Vorgängen. Die pharmakogenetische Forschung befasst sich mit der Identifikation von krankheitsursächlichen Genen und Genprodukten, die als Ansatzpunkte für pharmakologische Wirkmechanismen in der Arzneistoffentwicklung dienen können. Ein weiterer Fokus der aktuellen Pharmakogenetikforschung ist die Identifikation von polymorphen Genen. Unter dem Begriff **Genpolymorphismus** versteht man das Auftreten unterschiedlicher Genvarianten (Allele) in mehr als 1 % der Individuen einer Population.

Polymorphismen von Genen, die für die Pharmakodynamik oder Pharmakokinetik eines Arzneistoffs relevante Genprodukte codieren, können die Disposition und Wirkung eines Pharmakons entscheidend beeinträchtigen. Zielsetzung der pharmakogenetischen Forschung ist neben der Ermöglichung einer gezielten Arzneimittelentwicklung unter Berücksichtigung der substanzrelevanten pharmakogenetischen Variabilitäten auch die Anstrengung einer individualisierten Arzneimitteltherapie, die für die pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften der jeweiligen Substanz relevante genetische Gegebenheiten des einzelnen zu behandelnden Patienten berücksichtigt.

1.4.1 Genetisch begründete Variabilität der Pharmakokinetik

Pharmakogenetische Veränderungen der Arzneistoffkinetik sind auf Polymorphismen jener Gene zurückzuführen, die für die Enzyme der Phasen I–III der Biotransformation codieren.

Phase-I-Variabilität

Bei der Beeinflussung von Phase-I-Enzymen durch genetische Polymorphismen kommt den Isoenzymen des biokatalytisch aktiven Hämproteins CYP die größte Bedeutung zu. Es handelt sich um Monoxygenasen, die für die oxidative Metabolisierung einer Vielzahl verfügbarer Medikamente verantwortlich sind. CYP-Isoenzyme sind überwiegend in der Leber lokalisiert, kommen aber auch in extrahepatischen Geweben vor. Es gibt eine Vielzahl verschiedener CYP-Isoenzyme, dennoch werden mehr als 90 % aller metabolisierenden Arzneistoffoxidationen von einigen wenigen Isoenzymen katalysiert. Die wichtigsten Vertreter sind CYP3A4, CYP2D6 und CYP2C9.

Das Isoenzym **CYP3A4** allein vermittelt die oxidative Verstoffwechslung von über 50 % aller Pharmaka. Beispiele für CYP3A4-Substrate sind u. a. verschiedene Immunsuppressiva (z. B. Tacrolimus), Chemotherapeutika (z. B. Cyclophosphamid), Makrolide (z. B. Erythromycin), Statine (z. B. Simvastatin), trizyklische Antidepressiva (z. B. Amitriptylin), selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) (z. B. Citalopram), Opioide (z. B. Codein), Benzodiazepine (z. B. Diazepam), Kalzium-Antagonisten (z. B. Verapamil), Antipsychotika (z. B. Haloperidol).

CYP2D6 gehört zu den am besten untersuchten Cytochromen. Die Aktivität des Enzyms unterliegt einer hohen interindividuellen Variabilität. Prinzipiell lassen sich 3 phänotypische Klassen unterscheiden: **Slow-Metabolizer**, **Rapid-Metabolizer** und **Ultra-Rapid-Metabolizer**. CYP2D6-Substrate sind u. a. verschiedene Antipsychotika (z. B. Clozapin), trizyklische Antidepressiva vom Desipramin- und Imipramin-Typ, SSRI (z. B. Fluoxetin), Antiarrhythmika (z. B. Flecainid), Betablocker (z. B. Propranolol), Antihypertensiva (z. B. Clonidin), Nicotin, Phenacetin. Beispiele für CYP2D6-Substrate sind in ► Tab. 1.1 aufgeführt.

CYP2C9 spielt insbesondere bei der Behandlung mit oralen Antikoagulanzen vom Warfarin- und Phenprocoumon-Typ eine Rolle. Die Metabolisierung dieser Substrate unterliegt einer hohen interindividuellen Variabilität. Darüber hinaus verstoffwechselt CYP2C9 u. a. die Antidiabetika Tolbutamid, Glibenclamid, Glimperid, das Antiepileptikum Phenytoin, das Schleifendiuretikum Torasemid, verschiedene nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) und den AT₁-Antagonisten Losartan.

Tab. 1.1 Beispiele für Substrate des CYP-Isoenzym CYP2D6.

Medikamentengruppe	Beispiele
Herz-Kreislauf-Medikamente	
Antihypertensiva	<ul style="list-style-type: none"> • Clonidin • Indoramin
Betablocker	<ul style="list-style-type: none"> • Propranolol • Metoprolol • Timolol • Alprenolol • Labetalol • Pindolol • Oxprenalol
Antiarrhythmika	<ul style="list-style-type: none"> • Propafenon • Flecainid • Chinidin • Encainid
ZNS-Pharmaka	
Antidepressiva	<ul style="list-style-type: none"> • Amitriptylin • Nortriptylin • Clomipramin • Imipramin • Desipramin • Fluoxetin • Paroxetin • Maprotelin • Mianserin
Neuroleptika	<ul style="list-style-type: none"> • Haloperidol • Risperidon • Chlorpromazin • Clozapin • Zuclopenthixol • Perphenazin • Thioridazin • Fluphenazin
Weitere Substanzen	
Nikotin	
Codein	
Phenacetin	
ZNS: Zentrales Nervensystem	

I Phase-II-Variabilität

Hereditäre Varianten der N-Acetylierung von Isoniazid sind ein bedeutendes Beispiel für pharmakogenetische Phase-II-Variabilität. Die Mehrheit der ostasiatischen Bevölkerung weist eine beschleunigte Acetylierung des Medikaments im Sinne eines **Rapid-Metabolizing** auf. Ursächlich ist eine Variation des für die N-Acetyltransferase codierenden Gens.

Phase-III-Variabilität

Durch genetische Variationen bedingte, abweichend konfigurierte Transportsysteme verursachen interindividuelle Unterschiede in der Arzneistoffdisposition. Hiervon betroffen sind die durch Transporter vermittelte Resorption, Verteilung und Exkretion von Arzneistoffen. Eine besondere Bedeutung kommt hier dem für das Auftreten von **Multi-Drug-Resistance** verantwortlichen **P-Glykoprotein** zu.

1.4.2 Genetisch begründete Variabilität der Pharmakodynamik

Interindividuelle Unterschiede der Wirkung eines Arzneistoffs am Wirkort können entweder durch Variationen der molekularen Zielstruktur entstehen, an der das Pharmakon angreift, oder durch die Variation des Milieus, in dem das Pharmakon seine Wirkung entfaltet. Varianten des für **Apolipoprotein E** codierenden Gens (ApoE-Locus auf Chromosom 10) sind verantwortlich für die Ausprägung der familiären Form der Alzheimer-Demenz sowie für das Ausmaß der therapeutischen Wirkung antidementiver Arzneistoffe. Zudem ist das Auftreten einiger ApoE-Allele mit einem guten Ansprechen auf HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine) im Sinne rascher LDL-Senkung (LDL: Low Density Lipoprotein) vergesellschaftet (APoE2). Das Apo-E4-Allel hingegen bedingt einen geringen therapeutischen Erfolg bei Statingabe. Einige Studien weisen auf einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von strukturellen **5-HT_{2A}-Rezeptor**-Polymorphismen und der Wirksamkeit des atypischen Neuroleptikums Clozapin hin. Eine Polymorphie des für das **ACE** codierenden Gens kann eine veränderte Wirksamkeit von ACE-Hemmern bedingen.

Die kongenitale Verlängerung der QT-Zeit basiert auf Mutationen der für bestimmte **Ionenkanäle** (Natrium und Kalium) codierenden Gene. Das Vorhandensein von Natrium- oder Kaliumkanalvarianten ist vermutlich mit einer erhöhten Anfälligkeit für das Auftreten von Long-QT-Syndromen assoziiert, die durch Arzneistoffe verursacht werden. Polymorphismen des für den β_2 -Rezeptor codierenden Gens beeinflussen nicht nur die klinische Ausprägung des

Asthma bronchiale, sondern auch das Ansprechen auf die β_2 -sympathomimetische antiasthmatische Pharmakotherapie.

1.5 Wechselwirkungen

Bei der gleichzeitigen Verabreichung mehrerer Substanzen muss vor Therapiebeginn das Risiko für Interaktionen abgewogen und in die Risiko-Nutzen-Bewertung zum Einsatz der jeweiligen Einzelsubstanzen mit einbezogen werden. Arzneimittelwechselwirkungen lassen sich in pharmakodynamische und pharmakokinetische Interaktionen untergliedern.

Pharmakodynamische Interaktionen bedingen Veränderungen der Substanzwirkung auf den menschlichen Organismus (z. B. Wirkabschwächung durch gegensinnige Wirkmechanismen oder Wirkverstärkung durch gleichsinnige Wirkmechanismen). **Pharmakokinetische Interaktionen** bewirken Veränderungen der Prozesse, denen ein Arzneistoff im Körper unterliegt (z. B. Resorption, Verstoffwechslung, Ausscheidung, Verteilung). Beide Interaktionstypen können die Arzneistoffwirkung verstärken oder abschwächen. Pharmakokinetische Interaktionen können zudem die Geschwindigkeit des Wirkeintritts oder der Wirkdauer beeinflussen.

Unerwünschte Interaktionseffekte sind insbesondere bei Medikamenten mit geringer therapeutischer Breite zu berücksichtigen. Die Kenntnis von additiven Wirkeffekten verschiedener Substanzklassen wird in integrativen Pharmakotherapieschemata genutzt (z. B. antihypertensiver Synergismus durch gleichzeitige Gabe von ACE-Hemmern und Diuretika). Die gleichzeitige Verabreichung einer Vielzahl verschiedener Arzneistoffe (**Polypharmakologie**), wie häufig bei multimorbiden geriatrischen Patienten notwendig, erfordert eine genaue Prüfung der potenziellen Interaktionen.

1.5.1 Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen resultieren in Veränderungen der pharmakokinetischen Arzneistoffeigenschaften. Dies kann die gastrointestinale Resorption, die Plasmaeiweißbindung, den hepatischen Metabolismus sowie die renale Elimination betreffen. Beispiele für **intraintestinale Wechselwirkungen mit konsekutiver Resorptionsbeeinträchtigung** sind chemieadsorptive Interaktionen von Arzneistoffen mit Antazida, Bindung von Arzneistoffen durch Ionenaustauscher und Komplexbildung zwischen Tetracyclinen und Eisen- oder Kalziumionen.

Eine bedeutsame, die Verteilung beeinträchtigende Interaktion ist die **Verdrängung** von Medikamenten aus ihrer Plasmaeiweißbindung. So reduziert z. B. Indometacin die Proteinbindung von Phenprocoumon. Die gleichzeitige

Verabreichung der beiden Substanzen kann demzufolge zu einer Erhöhung der Phenprocoumon-Serumspiegel führen.

Den **hepatischen Metabolismus beeinträchtigende Wechselwirkungen** können sowohl durch Hemmung als auch durch Induktion von biotransformativen Enzymen vermittelt werden. Hier spielt insbesondere das CYP-Enzymsystem eine wichtige Rolle. Die gleichzeitige Verabreichung von Substraten, Induktoren und/oder Inhibitoren desselben CYP-Isoenzym kann je nach Konstellation zu erhöhten oder erniedrigten Serumkonzentrationen der betreffenden Arzneistoffe führen. CYP3A4 wird z. B. durch Rifampicin induziert, Ranitidin hemmt CYP3A4 und Midazolam ist CYP3A4-Substrat. Die gleichzeitige Verabreichung von Rifampicin und Midazolam kann daher in verminderten Midazolam-Plasmaspiegeln resultieren, die gleichzeitige Verabreichung von Ranitidin und Midazolam kann in erhöhten Midazolam-Plasmaspiegeln resultieren.

Zusätzlich zu durch Cytochrom vermittelten Interaktionen durch die gleichzeitige Gabe verschiedener industriell hergestellter Arzneistoffe ist eine beträchtliche Anzahl von Arzneimittelinteraktionen mit phytopharmakologischen Substanzen und Nahrungsmitteln bekannt (z. B. Wechselwirkungen infolge von CYP-3A4-Induktion durch Johanniskraut, Ingwer, Knoblauch bzw. infolge CYP-3A4-Hemmung durch Grapefruitsaft, Ginseng, Baldrian). Weitere Substrate, Induktoren und Inhibitoren wichtiger CYP-Isoenzyme sind in ► Tab. 1.2 aufgeführt.