

Duale Reihe

Karl Heinz Graefe, Werner Lutz, Heinz Bönisch

Pharmakologie und Toxikologie

2. Auflage



 Thieme

Duale Reihe

Pharmakologie und Toxikologie

2., vollständig überarbeitete Auflage

425 Abbildungen

Ihre Meinung ist uns wichtig! Bitte schreiben Sie uns unter

www.thieme.de/service/feedback.html



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 (Warenzeichen ®) werden nicht immer 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 Verwendung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen oder die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

© 2016 Georg Thieme Verlag KG

Rüdigerstr. 14
70469 Stuttgart
Deutschland
www.thieme.de

Printed in Germany

Zeichnungen: Fa. willscript Dr. Wilhelm Kuhn, Tübingen

Umschlaggestaltung: Thieme Verlagsgruppe

Umschlagfoto: © icarmen13 – Fotolia.com

Satz: L42 Media Solutions, Berlin

Druck: Aprinta Druck GmbH, Wemding

ISBN 978-3-13-142862-2

1 2 3 4 5 6

Auch erhältlich als E-Book:

eISBN (PDF) 978-3-13-169292-4

Vorwort zur 2. Auflage

In der 2. Auflage des Lehrbuches „Pharmakologie und Toxikologie“ wurde der gesamte Inhalt komplett überarbeitet und aktualisiert. Berücksichtigt wurden dabei insbesondere wichtige Arzneistoff-Neuzulassungen, z.B. zur Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen und viraler Infektionen. Unverändert bleibt das didaktische Konzept der Gliederung des Stoffes in die allgemeine Pharmakologie (Teil A), die klinische Pharmakologie übergreifender Systeme (Teil B), die klinische Pharmakologie einzelner Organsysteme und wichtiger Indikationsgebiete (Teil C) und die Toxikologie (Teil D). Da im Lehrbuch aus Gründen der Objektivität und Unabhängigkeit die Handelsnamen nicht genannt werden, befindet sich am Ende des Buches eine Tabelle mit den besprochenen Arzneistoffen und einer Auswahl an Handelsnamen sowie der zugehörigen Wirkstoffgruppe (Teil E).

Die Mitarbeiter des Thieme Verlags, insbesondere die Fachredakteurin Frau Amelie Knauß und der Programmplaner Dr. med. Jochen Neuberger haben uns bei der Erstellung dieser

neuen Auflage engagiert und verständnisvoll betreut. Ein herzliches Dankeschön für maßgebliche Beiträge zur Aktualisierung des Teiles Toxikologie geht an Herrn Dr. med. Hugo Kupferschmidt und Frau Dr. med. Katharina Schenk-Jäger von Tox Info Suisse, sowie an Frau Dr. Cornelia Brehmer (Drogen).

Da uns sehr an der Zufriedenheit unserer Leser gelegen ist, möchten wir diese ermuntern, uns Ihre konstruktive Kritik und Verbesserungsvorschläge unter „www.thieme.de/service/feedback.html“ mitzuteilen.

Würzburg/Bonn im Februar 2016

Karl Heinz Graefe

Werner Lutz

Heinz Bönisch

Vorwort zur 1. Auflage

Die Pharmakologie und die Toxikologie sind wichtige interdisziplinäre Grundlagenfächer der Medizin. Da in nahezu jedem Fachgebiet der Medizin Arznei- und damit auch potenzielle Giftstoffe angewendet werden, sind solide Kenntnisse über die Wirkungsweise solcher Stoffe und über pharmakologische und toxikologische Zusammenhänge für jeden Arzt unerlässlich. Dieses Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie ist in erster Linie für Studierende der Medizin konzipiert, richtet sich aber auch an Studierende der Pharmazie, Biomedizin und Biologie. Darüber hinaus ist es als Informationsquelle für Ärzte und Apotheker geeignet, die sich für eine rationale Arzneimitteltherapie interessieren. Im Vordergrund unserer Ausführungen steht neben der Prüfungsrelevanz die klinisch-praktische Bedeutung der besprochenen Arzneistoffe und toxischen Substanzen, wobei den pharmakotherapeutischen Aspekten häufiger Erkrankungen eine besonders große Bedeutung beigemessen wird.

Im Teil Pharmakologie haben wir Wert auf eine klare Gliederung gelegt. Nach Vermittlung der Grundlagen der allgemeinen Pharmakologie (Teil A) wird zunächst die klinische Pharmakologie übergreifender Systeme (Teil B) vorgestellt, also von Systemen, die im ganzen Organismus gleichermaßen vorkommen, wie z.B. das Gefäß-, Immun- oder schmerzverarbeitende System. Danach wird die klinische Pharmakologie einzelner Organsysteme und spezieller Indikationsgebiete behandelt (Teil C). Bei den Arzneistoffgruppen werden die für die Anwendung relevanten pathophysiologischen Grundlagen, Wirkmechanismen, erwünschten und unerwünschten Wirkungen sowie die Indikationen der Arzneistoffe besprochen. Außerdem sind die für die Klinik und Praxis wichtigen Dosierungen und pharmakokinetischen Daten (meist in Tabellenform) sowie die Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Pharmaka beschrieben. Der Bezug zur Klinik und Praxis wird durch entsprechende Abbildungen und Fallbeispiele hergestellt. Unsere kritischen Empfehlungen zur Pharmakotherapie häufiger Erkrankungen beruhen auf Leitlinien der zuständigen medizinischen Fachgesellschaften und der fachspezifischen angloamerikanischen Literatur. Das vorliegende Lehrbuch ist daher auch ein kritischer und auf „Evidence-based Medicine“ beruhender Leitfaden für medizinisches Fachpersonal.

Auch im Teil Toxikologie wurden neue Wege beschritten. Das Ziel war, nicht nur examensrelevante Inhalte abzudecken, sondern auch Kenntnisse zu vermitteln, die im Alltag von Klinik und toxikologischer Beratung nützlich sind. Einleitend werden allgemeine Fragen zur Risikobewertung, Festlegung und Interpretation von Grenzwerten sowie zur Abklärung individueller Belastungen durch Gefahrstoffe beantwortet. Eine Übersicht

über die Möglichkeiten der Interaktion eines Gefahrstoffs mit seinem biologischen Ziel führt in die Mechanismen toxischer Wirkungen ein. Ein zentrales Kapitel zur Vorbereitung auf Examina behandelt die Grundlagen der Vergiftungsbehandlung unter besonderer Berücksichtigung von Symptomkomplexen. Abgerundet wird dieser Abschnitt durch aktuelle Übersichtstabellen über „Antidote und ihre Anwendung“. Abschließend werden Stoffe und Belastungen, die bezüglich Häufigkeit von Vergiftungen und/oder Schweregrad des Verlaufs besonders problematisch sind, vertieft charakterisiert.

Das Verfassen eines Lehrbuchs ist ohne Hilfe anderer nicht möglich. Ein besonderer Dank gebührt unseren Gattinnen Ingrid, Ursula und Angelika, die nicht nur durch Verzicht auf gemeinsame Zeit, sondern auch durch kritisches Lesen maßgeblich zum Verständnis der Texte beigetragen haben. Ein herzliches Dankeschön geht auch an Dr. med. Hugo Kupferschmidt, der als Direktor und Chefarzt des Schweizerischen Toxikologischen Informationszentrums in Zürich wichtige persönliche Informationen und Quellenverweise gegeben hat. Auch Herrn Dr. med. Johannes-Martin Hahn, der uns die Arzneimittelliste im Anhang zur Verfügung gestellt hat, sei herzlich gedankt. Eine ganz besondere Anerkennung verdienen die Mitarbeiter des Thieme Verlags, insbesondere die Fachredakteure Herr Dr. med. Benjamin Roll, Frau Dr. med. Marie Trendelenburg, Frau Claudia Seitz, Frau Dr. med. Kathrin Feyl und der Programmplaner Herr Dr. med. Jochen Neuberger, die uns engagiert betreut und unsere Manuskripte mit konstruktiven Vorschlägen zur gelungenen Ausgestaltung geführt haben. In diesem Zusammenhang möchten wir die Arbeit des projektverantwortlichen Redakteurs Dr. Benjamin Roll insbesondere wegen seines klaren Konzeptes zur Strukturierung des umfangreichen Stoffes besonders hervorheben. Auch der Herstellerin Frau Elsbeth Elwing, Frau Anja Jahn von der Grafikabteilung sowie dem Grafiker Herrn Dr. Wilhelm Kuhn danken wir ganz herzlich.

Nun hoffen wir, dass unser Konzept eines modernen, klinisch orientierten und gleichzeitig bewältigbaren Lehrbuchs für Pharmakologie und Toxikologie unseren Lesern das Lernen der beiden Fächer erleichtern und dem Buch zum Erfolg verhelfen wird. Da uns sehr an der Zufriedenheit unserer Leser gelegen ist, möchten wir Sie herzlich ermuntern, uns Ihre konstruktive Kritik und Ihre Verbesserungsvorschläge unter „www.thieme.de/service/feedback.html“ mitzuteilen.

Im August 2011

*Karl Heinz Graefe
Werner Lutz
Heinz Bönisch*

Anschriften

Prof. Dr. med. Karl Heinz **Graefe**
Am Hasensprung 3
97076 Würzburg

Prof. Dr. sc. techn. Werner **Lutz**
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Versbacher Straße 9
97078 Würzburg

Prof. Dr. rer. nat. Heinz **Bönisch**
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
Universitätsklinikum
Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Sigmund-Freud-Straße 25
53127 Bonn

Inhaltsverzeichnis

Teil A Allgemeine Pharmakologie

K. H. Graefe

1	Grundbegriffe und Gebiete der Pharmakologie	17	3.6	Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik	62
1.1	Grundbegriffe.....	17	3.6.1	Zeitverlauf der Pharmakonwirkung	62
1.2	Gebiete der Pharmakologie.....	17	3.6.2	Determinanten der Wirkdauer von Pharmaka	63
2	Pharmakodynamik	18	3.7	Pharmakokinetische Ursachen der Variabilität von Pharmakonwirkungen	63
2.1	Definition	18	3.7.1	Pharmakokinetische Toleranz	63
2.2	Mechanismen der Pharmakonwirkung	18	3.7.2	Pharmakogenetik.....	64
2.2.1	Rezeptorvermittelte Wirkungen.....	18	3.7.3	Pharmakokinetische Wechselwirkungen.....	66
2.2.2	Durch rezeptorähnliche Proteine vermittelte Wirkungen.....	23	4	Besonderheiten der Pharmakotherapie in bestimmten Lebensabschnitten	68
2.2.3	Anders vermittelte Wirkungen	23	4.1	Pharmakotherapie in Schwangerschaft und Stillperiode	68
2.3	Quantitative Aspekte der Pharmakonwirkung	23	4.1.1	Schwangerschaft	68
2.3.1	Kinetik der Pharmakon-Rezeptor-Interaktion	23	4.1.2	Stillperiode.....	68
2.3.2	Quantitative Konzentrations- bzw. Dosis-Wirkungs-Kurven	27	4.2	Pharmakotherapie im Kindesalter.....	69
2.4	Qualitative Dosis-Wirkungs-Kurven	31	4.3	Pharmakotherapie beim alten Menschen.....	71
2.5	Pharmakodynamische Ursachen der Variabilität von Pharmakonwirkungen.....	33	4.3.1	Hohe Anzahl verordneter Pharmaka.....	71
2.5.1	Pharmakodynamische Toleranz	33	4.3.2	Altersbedingte Veränderungen der Pharmakodynamik	71
2.5.2	Pharmakodynamische Sensibilisierung und Potenzierung	34	4.3.3	Altersbedingte Veränderungen der Pharmakokinetik.....	71
2.5.3	Pharmakodynamische Wechselwirkungen	35	5	Entwicklung und Anwendung von Arzneimitteln	73
3	Pharmakokinetik	36	5.1	Arzneimittelentwicklung	73
3.1	Überblick	36	5.1.1	Präklinischer Abschnitt der Entwicklung.....	73
3.2	Von der Applikation des Arzneimittels bis zum Eintritt des Pharmakons in den systemischen Kreislauf	38	5.1.2	Klinischer Abschnitt der Entwicklung	73
3.2.1	Applikation des Arzneimittels und Freisetzung des Pharmakons.....	38	5.2	Zulassung, Anwendung und Überwachung von Arzneimitteln	76
3.2.2	Resorptionsmechanismen	38	5.2.1	Zulassung	76
3.2.3	Zusammenspiel von Applikationsart und Resorption	39	5.2.2	Anwendung und Überwachung.....	76
3.3	Verteilung.....	43	5.3	Rezeptieren von Arzneimitteln	77
3.3.1	Verteilungsräume und Verteilungsmechanismen .	43	5.3.1	Privatrezept	77
3.3.2	Einflüsse auf das Verteilungsmuster von Pharmaka	43	5.3.2	Kassenrezept und Betäubungsmittelrezept.....	78
3.4	Elimination.....	47	6	Besondere (alternative) Therapierichtungen	80
3.4.1	Elimination durch Metabolisierung (Biotransformation)	47	6.1	Phytotherapie.....	80
3.4.2	Elimination durch Ausscheidung (Exkretion)	51	6.2	Antiemperische Therapiesysteme	80
3.5	Klinische Pharmakokinetik.....	55	6.2.1	Homöopathische Arzneitherapie.....	80
3.5.1	Bioverfügbarkeit	55	6.2.2	Anthroposophische Arzneitherapie	81
3.5.2	Plasma-Halbwertszeit.....	57			
3.5.3	Clearance	58			
3.5.4	Verteilungsvolumen	59			
3.5.5	Lineare und nicht lineare Kinetik	60			
3.5.6	Pharmakokinetische Berechnungen.....	61			

Teil B Klinische Pharmakologie übergreifender Systeme

K. H. Graefe

1	Autonomes Nervensystem	85	4	Gefäßsystem	162
1.1	Überblick	85	4.1	Anatomische und physiologische Grundlagen	162
1.2	Sympathisches Nervensystem	85	4.1.1	Regulation des Gefäßtonus	163
1.2.1	Klinische Bedeutung	85	4.2	Pharmaka mit Wirkung auf das Gefäßsystem	169
1.2.2	Anatomische und physiologische Grundlagen	85	4.2.1	Hemmstoffe des Angiotensin-Konversionsenzym (ACE)	170
1.2.3	Sympathomimetika	92	4.2.2	AT ₁ -Rezeptor-Antagonisten	174
1.2.4	α-Rezeptor-Antagonisten	97	4.2.3	Fixe Kombination aus Valsartan und Sacubitril ...	176
1.2.5	β-Rezeptor-Antagonisten	99	4.2.4	Aliskiren	177
1.2.6	Antisymphotonika	102	4.2.5	Nitrovasodilatoren	177
1.3	Parasympathisches Nervensystem	104	4.2.6	Hemmstoffe der Typ-5-Phosphodiesterase (PDE5)	181
1.3.1	Klinische Bedeutung	104	4.2.7	Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase	183
1.3.2	Anatomische und physiologische Grundlagen	105	4.2.8	Endothelinrezeptor-Antagonisten	183
1.3.3	Parasympathomimetika	109	4.2.9	Dihydralazin	184
1.3.4	Muskarinrezeptor-Antagonisten	114	4.3	Pharmakotherapie ausgewählter Erkrankungen des Gefäßsystems	185
1.3.5	Periphere Muskelrelaxanzien	117	4.3.1	Arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz	185
2	Gewebshormone	122	4.3.2	Pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH)	185
2.1	Überblick	122	5	Immunsystem	188
2.2	Histamin	122	5.1	Physiologische und pathophysiologische Grundlagen	188
2.2.1	Klinische Bedeutung	122	5.1.1	Komponenten des Immunsystems	188
2.2.2	Physiologische Grundlagen	123	5.1.2	Immunallergische Überempfindlichkeitsreaktionen	190
2.2.3	Hemmstoffe der IgE-vermittelten Mastzellaktivierung	126	5.2	Immunsuppressiva	191
2.2.4	Histaminrezeptor-Antagonisten	127	5.2.1	Zytotoxische Immunsuppressiva	191
2.3	Serotonin	132	5.2.2	Immunsuppressiva mit hemmender Wirkung auf die antigeninduzierte T-Zell-Aktivierung	197
2.3.1	Klinische Bedeutung	132	5.2.3	Immunsuppressiva mit hemmender Wirkung auf den IL-2-Rezeptor und seine Signaltransduktion ..	203
2.3.2	Physiologische Grundlagen	132	5.2.4	Immunsuppressiva mit unklarem Wirkungsmechanismus	207
2.3.3	5-HT-Rezeptor-Agonisten	136	5.2.5	Immunologisch wirkende Immunsuppressiva	209
2.3.4	5-HT-Rezeptor-Antagonisten	138	5.3	Immunistimulanzien	210
2.4	Arachidonsäure-Metabolite	139	5.3.1	Antigenspezifische Immunstimulation	210
2.4.1	Klinische Bedeutung	140	5.3.2	Unspezifische Immunstimulation	210
2.4.2	Physiologische Grundlagen	140	5.4	Mediatoren des Immunsystems	211
2.4.3	Prostaglandine und Prostaglandin-Analoga	144	5.4.1	Immunglobuline (Antikörper)	211
2.4.4	COX-Hemmstoffe	146	5.4.2	Interferone (IFN)	211
2.4.5	Leukotrienrezeptor-Antagonisten	146	5.4.3	Aldesleukin	213
3	Ionenkanäle	148	5.5	Antagonisten von Mediatoren oder Rezeptoren des Immunsystems	214
3.1	Klinische Bedeutung	148	5.5.1	TNF-α-Antagonisten	214
3.2	Physiologische Grundlagen	148	5.5.2	Omalizumab	216
3.3	Na⁺-Kanalblocker	149	5.5.3	Anakinra	216
3.3.1	Lokalanästhetika	149	5.5.4	Tocilizumab	217
3.3.2	Antikonvulsiva und Klasse-I-Antiarrhythmika	153	5.6	Pharmakotherapie ausgewählter (Auto)-Immunerkrankungen	217
3.4	Ca²⁺-Kanalblocker	153	5.6.1	Rheumatoide Arthritis (RA)	217
3.4.1	Spannungsabhängige Ca ²⁺ -Kanäle und ihre physiologische Bedeutung	153	5.6.2	Systemischer Lupus erythematoses (SLE)	219
3.4.2	L-Kanalblocker	154	5.6.3	Multiple Sklerose (MS)	220
3.4.3	Antikonvulsiva (Antiepileptika)	157	5.6.4	IgE-vermittelte Erkrankungen	221
3.5	Pharmaka mit Wirkung auf K⁺-Kanäle	157	5.6.5	Akutes rheumatisches Fieber	222
3.5.1	K ⁺ -Kanäle und ihre physiologische Bedeutung	157			
3.5.2	K _v -Kanalblocker	159			
3.5.3	K _{ATP} -Kanalöffner	159			
3.5.4	K _{ATP} -Kanalblocker	161			

6	Nozizeptives System	223	6.5.2	Allgemeine Aspekte der therapeutischen Anwendung	243
6.1	Physiologische Grundlagen	223	6.5.3	Antipyretische Analgetika ohne antiphlogistische Wirkung	246
6.1.1	Mechanismen der Schmerzentscheidung und -verarbeitung	223	6.5.4	Antipyretische Analgetika mit antiphlogistischer Wirkung	248
6.1.2	Schmerzformen	226	6.6	Nichtopioid-Analgetika: Andere Substanzen	255
6.1.3	Möglichkeiten der Pharmakotherapie von Schmerzen	227	6.6.1	Flupirtin	255
6.2	Opioid-Analgetika und andere Opioidrezeptor-Agonisten	228	6.6.2	Ketamin	256
6.2.1	Nomenklatur und Einteilung	228	6.6.3	Capsaicin	256
6.2.2	Struktur und Wirkungsmechanismus	228	6.6.4	Ziconotid	256
6.2.3	Wirkungen	229	6.7	Adjuvante Schmerztherapeutika	257
6.2.4	Pharmakokinetik	233	6.7.1	Antidepressiva	257
6.2.5	Indikationen	234	6.7.2	Antikonvulsiva	257
6.2.6	Unerwünschte Wirkungen	237	6.7.3	Glukokortikoide	258
6.2.7	Kontraindikationen	239	6.7.4	Bisphosphonate	258
6.2.8	Wechselwirkungen	239	6.8	Pharmakotherapie ausgewählter Schmerzsyndrome	258
6.3	Opioidrezeptor-Antagonisten	239	6.8.1	Grundlagen	258
6.4	Antitussiva	240	6.8.2	Kopfschmerzen	260
6.5	Nichtopioid-Analgetika: Antipyretische Analgetika	241	6.8.3	Andere akute Schmerzsyndrome	262
6.5.1	Wirkprofil der gesamten Wirkstoffgruppe	242	6.8.4	Andere chronische Schmerzsyndrome	263

Teil C Klinische Pharmakologie einzelner Organsysteme und wichtiger Indikationsgebiete

K. H. Graefe: C1–C14

H. Bönisch: C15

1	Zentrales Nervensystem	269	1.10	Abhängigkeit (Sucht)	350
1.1	Physiologische Grundlagen	269	1.10.1	Klinische und pathophysiologische Grundlagen	350
1.1.1	Dopaminerges System	269	1.10.2	Suchterzeugende Stoffe	351
1.1.2	Glutamaterges System	271	1.10.3	Pharmakotherapie des Abhängigkeitssyndroms	355
1.1.3	GABAerges System	273	2	Hormonelle Systeme	358
1.1.4	Glycineres System	274	2.1	Hypothalamus und Hypophyse	358
1.2	Narkose	275	2.1.1	Physiologische Grundlagen	358
1.2.1	Allgemeine Grundlagen	275	2.1.2	Hormone des Hypothalamus und ihre klinische Anwendung	359
1.2.2	Narkotika	276	2.1.3	Hormone der Hypophyse und ihre klinische Anwendung	361
1.2.3	Andere injizierbare Wirkstoffe in der Anästhesie	283	2.2	Schilddrüse	366
1.3	Angststörungen und Spannungszustände	285	2.2.1	Grundlagen	366
1.3.1	Anxiolytika	285	2.2.2	Wirkstoffe	368
1.4	Schlafstörungen	291	2.2.3	Pharmakotherapie ausgewählter Schilddrüsenerkrankungen	373
1.4.1	Hypnotika	291	2.3	Nebennierenrinde	375
1.5	Epilepsie	294	2.3.1	Grundlagen	375
1.5.1	Antikonvulsiva	295	2.3.2	Wirkstoffe	375
1.6	Parkinson-Syndrom	308	2.4	Keimdrüsen	384
1.6.1	Grundlagen	309	2.4.1	Grundlagen	384
1.6.2	Antiparkinsonmittel	310	2.4.2	Wirkstoffe	386
1.6.3	Therapie des Parkinson-Syndroms	317	2.4.3	Wichtige Anwendungsgebiete für Sexualhormone	399
1.7	Demenzen	319	3	Stoffwechsel	405
1.7.1	Grundlagen	319	3.1	Überblick	405
1.7.2	Pharmakotherapie von Demenzen	320	3.2	Diabetes mellitus	405
1.8	Schizophrenie	321	3.2.1	Pathophysiologische Grundlagen	405
1.8.1	Grundlagen	321			
1.8.2	Neuroleptika (Antipsychotika)	323			
1.8.3	Pharmakotherapie der Schizophrenie	332			
1.9	Affektive Störungen	333			
1.9.1	Depression	334			
1.9.2	Manie und bipolare Störung	348			

3.2.2	Wirkstoffe zur Behandlung des Diabetes mellitus . . .	410	6.2.2	Schleifendiuretika	475
3.2.3	Pharmakotherapie des Diabetes mellitus	417	6.2.3	Thiazid-Diuretika (Thiazide)	478
3.3	Fettstoffwechselstörungen	421	6.2.4	Kaliumsparende Diuretika	479
3.3.1	Pathophysiologische Grundlagen	421	6.2.5	Andere Diuretika	481
3.3.2	Hemmstoffe der Cholesterolsynthese (Statine)	424			
3.3.3	Hemmstoffe des LDL-Rezeptor-Abbaus	427	7	Kardiovaskuläres System	483
3.3.4	Hemmstoffe der intestinalen Cholesterolresorption	427	7.1	Arterielle Hypertonie	483
3.3.5	Colestyramin	427	7.1.1	Grundlagen	483
3.3.6	Fibrate	428	7.1.2	Allgemeine Therapieoptionen	484
3.3.7	Pharmakotherapie der Adipositas	429	7.1.3	Klinisch-therapeutisches Vorgehen	486
3.4	Gicht (Hyperurikämie)	431	7.1.4	Antihypertensive Therapie bei besonderen Patientengruppen	491
3.4.1	Pathophysiologische Grundlagen	431	7.2	Koronare Herzkrankheit (KHK)	492
3.4.2	Pharmaka mit Wirkung gegen Gicht	432	7.2.1	Klinische und pathophysiologische Grundlagen . .	492
3.4.3	Rasburicase	434	7.2.2	Pharmakotherapie der koronaren Herzkrankheit .	495
3.5	Knochenstoffwechselstörungen	435	7.2.3	Primär- und Sekundärprävention der KHK	499
3.5.1	Physiologische Grundlagen	435	7.3	Herzrhythmusstörungen	500
3.5.2	Hemmstoffe der Knochenresorption (antiresorptive und antikatabol wirkende Stoffe) . .	437	7.3.1	Tachykarde Rhythmusstörungen	500
3.5.3	Die Knochenneubildung fördernde, osteoanabole Stoffe	441	7.4	Herzinsuffizienz	512
3.5.4	Pharmakotherapie ausgewählter Erkrankungen des Knochens	442	7.4.1	Klinische und pathophysiologische Grundlagen . .	512
			7.4.2	Wirkstoffe	515
			7.4.3	Therapie der chronischen Herzinsuffizienz	523
4	Blutbildendes System	444	8	Respiratorisches System	526
4.1	Erythropoese	444	8.1	Obstruktive Atemwegserkrankungen	526
4.1.1	Pathophysiologische und klinische Grundlagen . . .	444	8.1.1	Pathophysiologische und klinische Grundlagen . .	526
4.1.2	Eisen und Eisenmangelanämie	445	8.1.2	Therapieprinzipien	530
4.1.3	Vitamin B ₁₂ und Vitamin-B ₁₂ -Mangel-Anämie	448	8.1.3	Wirkstoffgruppen	531
4.1.4	Folsäure und Folsäuremangelanämie	450	8.1.4	Therapie des Asthma bronchiale	539
4.1.5	Erythropoetin (EPO) und renale Anämie	452	8.1.5	Therapie der COPD	541
4.2	Leukopoese	453	9	Gastrointestinales System	544
4.2.1	Granulozyten-koloniestimulierender Faktor (G-CSF)	453	9.1	Magensäureassoziierte Erkrankungen	544
4.3	Plasmaersatzstoffe	454	9.1.1	Physiologische Grundlagen der Magensaftsekretion	544
4.3.1	Gelatine	455	9.1.2	Wirkstoffe	546
5	Gerinnungssystem	456	9.1.3	Pharmakotherapie der Ulkuskrankheit	550
5.1	Physiologische Grundlagen	456	9.1.4	Pharmakotherapie der Refluxösophagitis	552
5.1.1	Thrombozyten-Aktivierung	456	9.2	Gastrointestinale Motilitätsstörungen	553
5.1.2	Blutgerinnung	456	9.3	Obstipation	553
5.2	Hemmstoffe der Thrombozytenaggregation	458	9.3.1	Pathophysiologische Grundlagen	553
5.2.1	Acetylsalicylsäure (ASS)	459	9.3.2	Laxanzien	554
5.2.2	ADP-Rezeptor-Antagonisten	459	9.3.3	Behandlung der Obstipation	555
5.2.3	Glykoprotein (GP)-IIb/IIIa-Antagonisten	461	9.4	Diarrhö	556
5.3	Antikoagulanzen	462	9.4.1	Pathophysiologische Grundlagen	556
5.3.1	Direkt wirkende Antikoagulanzen	462	9.4.2	Antidiarrhoika	557
5.3.2	Indirekt wirkende Antikoagulanzen (Cumarin-Derivate)	466	9.4.3	Behandlung der Diarrhö	558
5.4	Fibrinolytika (Thrombolytika)	468	9.5	Übelkeit und Erbrechen	558
5.4.1	Direkte Fibrinolytika	468	9.5.1	Pathophysiologische Grundlagen	558
5.4.2	Indirekte Fibrinolytika	469	9.5.2	Wirkstoffe	560
5.5	Antifibrinolytika	470	9.5.3	Pharmakotherapie ausgewählter Syndrome mit Übelkeit und Erbrechen	562
6	Niere	471	9.6	Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen	563
6.1	Grundlagen	471	9.6.1	Pathophysiologische und klinische Grundlagen . .	563
6.2	Diuretika	472	9.6.2	Wirkstoffe	564
6.2.1	Carboanhydrase-Hemmstoffe	473	9.6.3	Therapie der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen	565

10	Bakterielle Infektionen	568	13.1.2	Antimalariamittel	636
10.1	Grundlagen	568	13.1.3	Pharmakotherapie/-prophylaxe der Malaria	641
10.1.1	Grundprinzipien einer antibakteriellen Pharmakotherapie	568	13.2	Toxoplasmose	642
10.2	Antibakterielle Wirkstoffe	571	13.2.1	Grundlagen	642
10.2.1	Antibiotika	571	13.2.2	Wirkstoffe gegen Toxoplasmen	643
10.2.2	Antibakteriell wirkende Chemotherapeutika	587	13.2.3	Pharmakotherapie der Toxoplasmose	644
10.2.3	Antimykobakterielle Stoffe	594	13.3	Amöbiasis	645
10.3	Pharmakotherapie ausgewählter bakterieller Infektionen	599	13.3.1	Grundlagen	645
10.3.1	Pneumonien	599	13.3.2	Wirkstoffe	646
10.3.2	Harnwegsinfektionen	600	13.3.3	Pharmakotherapie der Amöbiasis	646
10.3.3	Tuberkulose	601	13.4	Flagellateninfektionen	646
			13.4.1	Wirkstoffe und Pharmakotherapie	646
11	Pilzinfektionen	604	14	Wurmerkrankungen	648
11.1	Grundlagen	604	14.1	Grundlagen	648
11.2	Antimykotika	604	14.2	Wirkstoffe gegen Würmer (Anthelminthika)	649
11.2.1	Polyen-Makrolide	605	14.2.1	Praziquantel	649
11.2.2	Azole	607	14.2.2	Mebendazol und Albendazol	650
11.2.3	Echinocandine	609	14.2.3	Niclosamid	650
11.2.4	Flucytosin	610	14.2.4	Pyrviniumhemiembonat	651
11.2.5	Terbinafin	610	14.2.5	Pyranlembonat	651
11.2.6	Weitere topische Antimykotika	610	14.3	Pharmakotherapie ausgewählter Wurmerkrankungen	651
11.3	Pharmakotherapie ausgewählter Pilzinfektionen ..	611	14.3.1	Askariasis	651
11.3.1	Dermatomykosen	611	14.3.2	Echinokokkose	652
11.3.2	Pilzinfektionen der Schleimhäute	612	14.3.3	Schistosomiasis (Bilharziose)	653
11.3.3	Systemische Mykosen	613	15	Maligne Tumoren	654
12	Virusinfektionen	614	15.1	Grundlagen	655
12.1	Grundlagen	614	15.2	Unselektiv zytotoxische Chemotherapeutika (Zytostatika)	658
12.2	Virustatika	615	15.2.1	Antimetabolite	660
12.2.1	Wirkstoffe gegen Herpesviren	615	15.2.2	Alkylierende Zytostatika	664
12.2.2	Wirkstoffe gegen Influenzaviren	619	15.2.3	Topoisomerase-Hemmer	669
12.2.3	Wirkstoffe gegen hepatotrope Viren	621	15.2.4	Mitosehemmer	671
12.2.4	Antiretrovirale Wirkstoffe	626	15.2.5	Zytostatisch wirkende Antibiotika	672
12.3	Pharmakotherapie ausgewählter Virusinfektionen ..	632	15.2.6	Sonstige Zytostatika	674
12.3.1	Chronische Hepatitis B	632	15.3	Zielgerichtete Tumortherapeutika	675
12.3.2	Chronische Hepatitis C	634	15.3.1	Monoklonale Antikörper	676
12.3.3	HIV-Infektion	635	15.3.2	Tyrosinkinase-Hemmer	678
13	Protozoeninfektionen	636	15.3.3	Hormone und Hormon-Antagonisten	681
13.1	Malaria	636	15.4	Sonstige Tumortherapeutika	682
13.1.1	Grundlagen	636	15.5	Pharmakotherapie ausgewählter Tumorerkrankungen	683

Teil D Toxikologie

W. Lutz

1	Allgemeine Toxikologie	687	1.4	Toxikologische Risikocharakterisierung	689
1.1	Überblick	687	1.4.1	Abgrenzung der Begriffe „Gefahr“ und „Risiko“ ..	689
1.2	Grundlegende Begriffe	687	1.4.2	Abschätzung der Potenz für toxische Wirkungen ..	690
1.3	Erkennen von Gefahrstoffen	688	1.4.3	Probleme bei Persistenz von Gefahrstoffen	691
1.3.1	Epidemiologische Studien	688	1.4.4	Dosis-Wirkungs-Beziehungen	692
1.3.2	Fallberichte	688	1.4.5	Individuelle Empfindlichkeit	694
1.3.3	Toxizitätsprüfung am Tier	689	1.4.6	Zeitfenster der Empfindlichkeit	694
			1.4.7	Toxizität von Gemischen	694

1.5	Begrenzung von Gefahrstoffbelastungen	695	3.4.3	Funktionelle Antidote	737
1.5.1	Bereiche der Grenzwertsetzung	695	3.4.4	Spezifische Therapieansätze	738
1.5.2	Grenzwerte für den Arbeitsplatz	696	3.5	Übersicht konkreter Therapiemaßnahmen bei Vergiftungen	739
1.5.3	Referenzdosen für Lebensmittel	697	3.5.1	Übersicht: Gefahrstoffe und Therapieoptionen ...	739
1.5.4	Gefahrstoffe in Bedarfsgegenständen	698	3.5.2	Übersicht: Antidote und ihre Anwendung	740
1.5.5	Grenzwerte für die Luft (Umwelt und Innenraum) ..	698			
1.5.6	Schadstoffanalysen	699	4	Akute Vergiftungen	746
1.5.7	Probleme der Grenzwertsetzung	699	4.1	Überblick	746
1.6	Biomarker	700	4.2	Medikamente	746
1.6.1	Biomarker der Exposition	700	4.2.1	Antidepressiva	747
1.6.2	Biomarker für Effekte	703	4.2.2	Hypnotika	748
1.6.3	Biomarker der individuellen Empfindlichkeit	704	4.2.3	Neuroleptika	749
			4.2.4	Analgetika	750
2	Mechanismen toxischer Wirkung	705	4.2.5	Antikonvulsiva	752
2.1	Überblick	705	4.2.6	Kardiovaskuläres System	753
2.2	Interaktionen zwischen Gefahrstoff und Zielstruktur	705	4.2.7	H ₁ -Antihistaminika	754
2.2.1	Nicht kovalente Bindung	705	4.2.8	Weitere Wirkstoffe	755
2.2.2	Kovalente (chemische) Bindung	705	4.3	Drogen	756
2.2.3	Photoaktivierung	706	4.3.1	Grundlagen	756
2.2.4	Radikalbildung	706	4.3.2	Wirkstoffe und Gruppen	756
2.3	Toxikokinetik	706	4.4	Produkte und Stoffe in Haushalt und Gewerbe ...	761
2.3.1	Aufnahme von Gefahrstoffen	706	4.4.1	Grundlagen	761
2.3.2	Metabolische Aktivierung/Inaktivierung	707	4.4.2	Produkte	763
2.4	Mechanismen akuter Toxizität	710	4.4.3	Stoffgruppen	763
2.4.1	Organotropie toxischer Wirkungen	710	4.5	Vergiftungen durch Gase und Rauch	768
2.4.2	Akute Neurotoxizität	711	4.5.1	Stickgase	768
2.4.3	Zytotoxizität	712	4.5.2	Reizgase	769
2.4.4	Enzyme als Toxine	714	4.5.3	Gasgemische	770
2.4.5	Immunreaktionen	715	4.6	Produkte für Landwirtschaft, Gartenbau und Bauwesen	770
2.4.6	Reaktionen der Haut	716	4.6.1	Herbizide	771
2.5	Mechanismen irreversibler Wirkungen	718	4.6.2	Insektizide	771
2.5.1	Entwicklungsstörungen	718	4.6.3	Fungizide	772
2.5.2	Neurotoxizität	720	4.6.4	Rodentizide	772
2.5.3	Mutagenese und Kanzerogenese	721	4.7	Pflanzliche Gift- und Inhaltsstoffe	773
			4.7.1	Nikotin in Tabak	774
3	Grundlagen der Vergiftungsbehandlung	725	4.7.2	Koffein, Theobromin, Theophyllin in Getränken ..	775
3.1	Überblick	725	4.8	Giftpilze, Pilzgifte	775
3.1.1	Vergiftungsepidemiologie	725	4.9	(Gift-)Tiere	777
3.1.2	Erste Schritte bei Vergiftungen	726	4.9.1	Giftschlangen	777
3.2	Diagnostik und symptomatische Behandlung	727	4.9.2	Nesseltiere und Stachelhäuter	778
3.2.1	Anamnese und Umfeld	727	4.10	Nahrungsmittel (akute Ereignisse)	779
3.2.2	Status und Symptomatik	728	4.10.1	Mikrobielle Kontamination	779
3.2.3	Labor- und apparative Untersuchungen	728	4.10.2	Toxine in Muscheln und Fischen	780
3.2.4	Aufrechterhaltung der Vitalfunktionen	728	4.10.3	Glykoside	780
3.3	Vom Symptom zum Gefahrstoff	729	4.10.4	Fermentationsprodukte, Glutamat	781
3.3.1	Cholinerges (parasympathomimetisches) Syndrom	729			
3.3.2	Anticholinerges (parasympatholytisches) Syndrom	730	5	Chronische Toxizität	782
3.3.3	Syndrom der Opioid-, Sedativa- oder Alkohol-Intoxikation	730	5.1	Überblick	782
3.3.4	Sympathomimetisches Syndrom	731	5.2	Krebs und Krebsrisikofaktoren	782
3.3.5	Weitere Toxidrome	731	5.2.1	Krebsepidemiologie	782
3.3.6	Prädiktivität von Toxidromen	732	5.2.2	Tabakrauchen	784
3.4	Prinzipien der Vergiftungsbehandlung	733	5.2.3	Alkoholische Getränke	784
3.4.1	Primäre Dekontamination bei oraler Aufnahme ...	733	5.2.4	Ernährung	785
3.4.2	Sekundäre Dekontamination und Dekorporationsantidote	735	5.2.5	Belastungen am Arbeitsplatz	788
			5.2.6	Luftverschmutzung	790
			5.2.7	Geophysik/Strahlung	790

5.2.8	Unerwünschte Therapieeffekte.....	791	5.3.1	Arsen.....	795
5.2.9	Infekte.....	792	5.3.2	Blei.....	796
5.2.10	Sexualverhalten und Fortpflanzung.....	793	5.3.3	Cadmium.....	796
5.2.11	Genetische Krebsrisikofaktoren.....	793	5.3.4	Quecksilber.....	796
5.2.12	Krebsrisiko und Vermeidbarkeit.....	795	5.3.5	Behandlungsoptionen bei Metallvergiftungen....	797
5.3	Metalle	795	5.4	„Umweltkrankheiten“	797

Teil E Anhang

H. Bönisch

1	Freinamen der Wirkstoffe, deren Handelsnamen als Arzneimittel und Einordnung in Indikations- und Substanzgruppe.....	800
---	---	------------

	Sachverzeichnis.....	818
--	-----------------------------	------------



Allgemeine Pharmakologie

- 1 Grundbegriffe und Gebiete der Pharmakologie 17**
- 2 Pharmakodynamik 18**
- 3 Pharmakokinetik 36**
- 4 Besonderheiten der Pharmakotherapie in bestimmten Lebensabschnitten 68**
- 5 Entwicklung und Anwendung von Arzneimitteln 73**
- 6 Besondere (alternative) Therapierichtungen 80**

1 Grundbegriffe und Gebiete der Pharmakologie

1.1	Grundbegriffe	17
1.2	Gebiete der Pharmakologie	17



1.1 Grundbegriffe

Die **Pharmakologie** beschreibt die Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln und Mensch oder Tier. Genauer gesagt geht es dabei um den im Arzneimittel enthaltenen Wirkstoff, das Pharmakon. Ein **Pharmakon (Arzneistoff)** ist ein Wirkstoff, der dazu dient, Krankheiten zu verhüten, zu lindern bzw. zu heilen oder sie zu erkennen. Pharmaka werden entweder durch chemische Verfahren hergestellt oder aus der Natur gewonnen.

Zur Anwendung bei Mensch oder Tier werden Pharmaka vom Pharmazeuten in geeignete **Zubereitungsformen (Formulierungen)** überführt, wie z.B. Tabletten oder Zäpfchen, die als **Arzneimittel** bezeichnet werden. Arzneimittel enthalten neben dem Arzneistoff eine unterschiedliche Anzahl von Hilfsstoffen.

Vom Hersteller erhalten Arzneimittel geschützte Fantasienamen (**Markennamen**), die in aller Regel mit dem von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) festgelegten **Freinamen** (generic name) der Pharmaka nichts zu tun haben. In diesem Lehrbuch werden nur die Freinamen der Pharmaka verwendet. Die Markennamen für die wichtigsten Pharmaka sind aber im Anhang des Lehrbuchs (S.800) tabellarisch zusammengefasst. Erst nach Ablauf des Patentschutzes für ein neu zugelassenes Arzneimittel kommen Zubereitungsformen des Pharmakons in den Handel, die den Freinamen tragen. Solche Arzneimittel sind meist billiger als die erstzugelassenen Varianten und werden als **Generika** bezeichnet.

1.2 Gebiete der Pharmakologie

Die pharmakologische Forschung zu den einzelnen Pharmaka (**Spezielle Pharmakologie**) hat zur Formulierung von Gesetzmäßigkeiten geführt, die für alle Pharmaka gelten (**Allgemeine Pharmakologie**). In der frühen Phase der Entwicklung von Arzneimitteln spielt die **Experimentelle Pharmakologie** eine wichtige Rolle. Sie schließt Tierversuche und Untersuchungen an isolierten Zellen oder Zellbestandteilen und Geweben oder Organen ein. Die **Klinische Pharmakologie** dagegen beschäftigt sich mit der Anwendung von Arzneimitteln beim Menschen.

1.1 Grundbegriffe

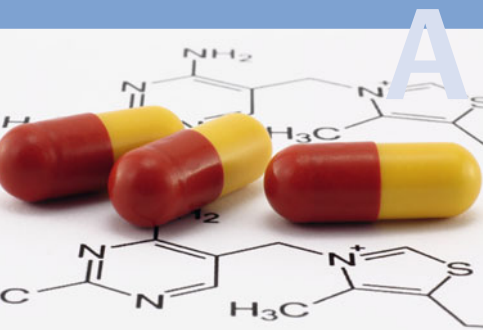
Die **Pharmakologie** beschäftigt sich mit der Wirkung eines Arzneistoffs auf Mensch oder Tier. Ein **Pharmakon (Arzneistoff)** dient der Verhinderung, Heilung oder Linderung von Krankheiten.

Arzneimittel enthalten den Arzneistoff in einer geeigneten **Zubereitungsform (Formulierung)**. Meist enthalten sie auch verschiedene Hilfsmittel.

Die Hersteller vermarkten Arzneimittel unter geschützten **Markennamen**. Von der WHO werden für alle Pharmaka **Freinamen** (generic name) festgelegt. **Generika** sind Arzneimittel, die günstig unter dem Freinamen vermarktet werden. Dies ist erst nach Ablauf des Patentschutzes möglich.

1.2 Gebiete der Pharmakologie

Die **Allgemeine Pharmakologie** beschreibt Gesetzmäßigkeiten, die für alle Pharmaka gleichermaßen gelten. Die **Spezielle Pharmakologie** beschäftigt sich mit Aspekten der einzelnen Pharmaka. Die **Experimentelle Pharmakologie** beinhaltet Versuche an Tieren oder isolierten Zellen. Die **Klinische Pharmakologie** untersucht die Wirkung am Menschen.



© Schliemer - Fotolia.com

2 Pharmakodynamik

2.1	Definition	18
2.2	Mechanismen der Pharmakonwirkung	18
2.3	Quantitative Aspekte der Pharmakonwirkung	23
2.4	Qualitative Dosis-Wirkungs-Kurven	31
2.5	Pharmakodynamische Ursachen der Variabilität von Pharmakonwirkungen	33

2.1 Definition

► **Definition.** Die **Pharmakodynamik** beschreibt den Aspekt der Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln bzw. Pharmaka und Mensch oder Tier, der sich mit den Pharmakonwirkungen beschäftigt. Sie untersucht Art und Ort der Pharmakonwirkungen und widmet sich den Wirkungsmechanismen.

2.2 Mechanismen der Pharmakonwirkung

Die meisten Pharmakonwirkungen werden durch **Bindung** des Pharmakons **an zelluläre Proteine** vermittelt. Diese lassen sich in Rezeptoren und rezeptorähnliche Proteine (z. B. Enzyme, Transporter) unterteilen. Nur wenige Pharmaka wirken ohne Mithilfe eines körpereigenen Proteins.

2.2.1 Rezeptorvermittelte Wirkungen

Rezeptoren gehören zu einer Familie zellulärer Proteine, deren Aufgabe es ist, Wirkungen körpereigener Signalstoffe (z. B. Transmitter, Hormone, Wachstumsfaktoren) zu vermitteln. Sie haben **zwei Funktionen**:

- Sie binden den Signalstoff.
- Sie initiieren über rezeptorspezifische Transduktionswege ein Signal, das zelluläre Funktionen anregt oder hemmt.

Über viele solche Rezeptoren wirken auch Pharmaka. Man unterscheidet dabei **Agonisten**, die Rezeptoren aktivieren, von **Antagonisten**, die Rezeptoren nicht aktivieren und/oder in ihrer Funktion unterdrücken. Die verschiedenen Gruppen von Rezeptoren sind schematisch in Abb. A-2.1 dargestellt. Man kennt **membranständige** und **intrazelluläre Rezeptoren**.

2.1 Definition

► **Definition.**

2.2 Mechanismen der Pharmakonwirkung

Meist entsteht die Wirkung durch **Bindung** des Pharmakons **an zelluläre Proteine** (v. a. Rezeptoren).

2.2.1 Rezeptorvermittelte Wirkungen

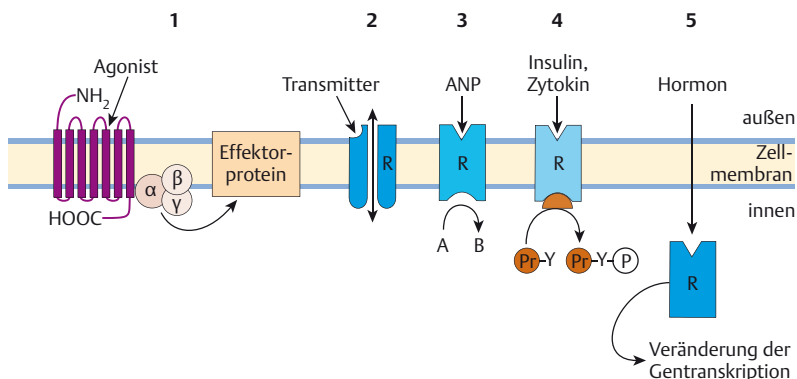
Rezeptoren vermitteln Wirkungen körpereigener Signalstoffe. Sie haben **zwei Funktionen**:

- Bindung des Signalstoffs
- Initiation eines Signals, das zelluläre Funktionen anregt oder hemmt.

Agonisten aktivieren Rezeptoren, **Antagonisten** unterdrücken ihre Funktion. Es gibt **membranständige** und **intrazelluläre Rezeptoren** (Abb. A-2.1).

A-2.1

A-2.1 Schematische Darstellung der verschiedenen Rezeptorarten



1: G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, **2:** Ionenkanal-Rezeptoren, **3:** Enzymrezeptoren (am Beispiel des Rezeptors für das atriale natriuretische Peptid = ANP), **4:** Rezeptoren mit assoziierter Tyrosinkinase-Aktivität, **5:** intrazelluläre Rezeptoren. R: Rezeptor; α , β und γ : Untereinheiten des heterotrimeren G-Proteins; Pr: Protein; -Y: Tyrosinrest; -Y-P: phosphorylierter Tyrosinrest.

Membranständige Rezeptoren

Man unterscheidet G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, Ionenkanal-Rezeptoren, Enzymrezeptoren und Rezeptoren mit assoziierter Tyrosinkinase (Nr. 1–4 in Abb. A-2.1).

G-Protein-gekoppelte Rezeptoren

► **Synonym.** Metabotrope Rezeptoren.

Diese Rezeptoren sind Membranproteine mit sieben transmembranären α -Helices sowie extrazellulärem N- und intrazellulärem C-Terminus (Nr. 1 in Abb. A-2.1). Sie werden auch als **heptahelikale Rezeptoren** bezeichnet. Sie vermitteln Wirkungen von vielen Transmittern und Hormonen. Der **Signaltransduktionsweg** dieser Rezeptoren verläuft in **vier Phasen**:

- Der **Agonist** (z. B. Transmitter) **bindet** an seine extrazelluläre Bindungsstelle am Rezeptor und ruft eine Konformationsänderung des Rezeptorproteins hervor (Abb. A-2.2).
- Die Konformationsänderung des Rezeptors triggert die **Aktivierung** des mit dem Rezeptor intrazellulär assoziierten **heterotrimeren G-Proteins**, indem das an dieses Protein gebundene GDP durch GTP ersetzt wird (G-Protein = Guaninnukleotid-bindendes Protein).
- Das aktivierte G-Protein zerfällt in seine GTP-bindende **α -Untereinheit** und den **$\beta\gamma$ -Komplex**, die beide jeweils unabhängig voneinander verschiedene membranständige **Effektorproteine** (Enzyme oder Ionenkanäle) aktivieren oder hemmen können (Abb. A-2.2). Die Folge ist ein Konzentrationsanstieg oder -abfall **intrazellulärer Botenstoffe (Second Messenger)**.
- Das durch Bindung des Agonisten an den Rezeptor initiierte Signal wird nach **Hydrolyse von GTP** zu GDP beendet (die α -Untereinheit hat GTPase-Aktivität). Dadurch kehrt das **G-Protein** in seinen **inaktiven Zustand** (trimerer Proteinkomplex mit gebundenem GDP) zurück.

Membranständige Rezeptoren

Verschiedene Typen sind in Abb. A-2.1 (Nr. 1–4) dargestellt.

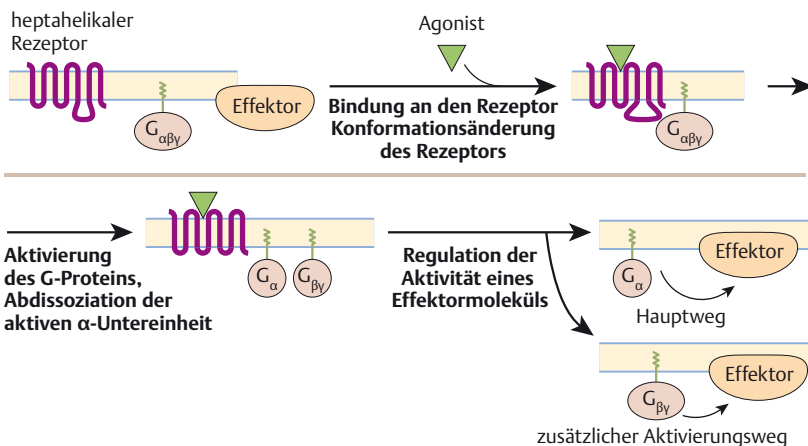
G-Protein-gekoppelte Rezeptoren

► **Synonym.**

Diese Rezeptoren (Nr. 1 in Abb. A-2.1) werden aufgrund ihrer Struktur auch als **heptahelikale Rezeptoren** bezeichnet. Der **Signaltransduktionsweg** verläuft in **vier Phasen**:

- Der **Agonist** löst durch **Bindung** an den Rezeptor eine Konformationsänderung aus (Abb. A-2.2).
- Dies **aktiviert** das intrazellulär assoziierte **G-Protein**.
- Dieses zerfällt in zwei **Proteinuntereinheiten** ($G_{\beta\gamma}$ und G_{α} in Abb. A-2.2), welche die Konzentration **intrazellulärer Botenstoffe** steigern oder senken können.
- Das Signal endet durch **Hydrolyse von GTP**, das **G-Protein** wird wieder **inaktiv**.

A-2.2 Schema der G-Protein-vermittelten Signaltransduktion



(nach Behrends et al., Duale Reihe Physiologie, Thieme, 2012)

A-2.2

► **Merke.** Die Komplexität des Transduktionsmechanismus von G-Protein-gekoppelten Rezeptoren erklärt, warum es sich um relativ „langsame“ Rezeptoren handelt. Trotzdem kommen die durch solche Rezeptoren vermittelten Wirkungen innerhalb von Sekunden zustande.

► **Merke.**

Es gibt eine Vielzahl von G-Protein-gekoppelten Rezeptoren. Hier sollen exemplarisch einige erwähnt werden, und zwar geordnet nach der Art der assoziierten G-Protein-Familie (Tab. A-2.1).

Wichtige G-Protein-gekoppelte Rezeptoren s. Tab. A-2.1.

≡ A-2.1 Familien von G-Proteinen und die von ihnen angesteuerten Effektorproteine

G-Protein	Aktivierung z. B. durch Bindung von	aktivierte G-Protein-Untereinheit	Auswirkung auf Effektorproteine und Second Messenger
G _s	<ul style="list-style-type: none"> Noradrenalin an β-Rezeptoren Histamin an H₂-Rezeptoren 	α	Aktivierung der Adenylatcyclase (cAMP ↑)
G _{i/o}	<ul style="list-style-type: none"> Noradrenalin an α₂-Rezeptoren Acetylcholin an M₂-Muskarinrezeptoren Morphin an μ-Opioidrezeptoren 	α βγ	Hemmung der Adenylatcyclase (cAMP ↓) Öffnung von einwärtsgerichteten K ⁺ -Kanälen Blockade spannungsabhängiger neuronaler Ca ²⁺ -Kanäle Aktivierung der Isoenzyme β ₂ und β ₃ der Phospholipase Cβ (IP ₃ ↑ und DAG ↑)
G _{q/11}	<ul style="list-style-type: none"> Noradrenalin an α₁-Rezeptoren Acetylcholin an M₁-Muskarinrezeptoren Serotonin (5-HT) an 5-HT₂-Rezeptoren 	α	Aktivierung der Isoenzyme β ₁ und β ₄ der Phospholipase Cβ (IP ₃ ↑ und DAG ↑)

G_s-Protein-assoziierte Rezeptoren: Der Rezeptoragonist (s. Tab. A-2.1) **stimuliert** über das G_s-Protein die **Adenylatcyclase**. Die gesteigerte cAMP-Konzentration aktiviert die **Proteinkinase A (PKA)**. Deren **Substrate** sind:

- Ca²⁺-Kanäle in Herzmuskelzellen → positiv inotrope Wirkung
- Enzyme des Fett- und Glykogenstoffwechsels → Glukosebereitstellung
- Myosinkinase in glatten Gefäßmuskelzellen → Erschlaffung

G_s-Protein-assoziierte Rezeptoren: Die Bindung eines Agonisten an den Rezeptor (Beispiele s. Tab. A-2.1) **stimuliert über die α-Untereinheit** des G_s-Proteins die **Adenylatcyclase**, wodurch die Synthese von **zyklischem Adenosin-3',5'-monophosphat (cAMP)** zunimmt. Der Anstieg der intrazellulären cAMP-Konzentration führt zur Aktivierung der cAMP-abhängigen **Proteinkinase A (PKA)**, die Serin- und Threoninreste verschiedener Proteine phosphoryliert. **PKA-Substrate** sind beispielsweise:

- L-Typ-Ca²⁺-Kanäle in Herzmuskelzellen**, deren Phosphorylierung die Öffnungswahrscheinlichkeit der spannungsabhängigen Kanäle erhöht und zum Einstrom von Ca²⁺ führt, der letztlich für eine positiv inotrope Wirkung sorgt;
- Enzyme des Fett- und Glykogenstoffwechsels** in Leber- und Muskelzellen, deren Phosphorylierung zur vermehrten Bereitstellung von Glukose führt;
- eine spezielle **Myosinkinase** in glatten Gefäßmuskelzellen, deren Phosphorylierung zur Erschlaffung glatter Muskelzellen führt.

► Klinischer Bezug.

► **Klinischer Bezug.** **Choleratoxin**, das Toxin des gramnegativen Bakteriums *Vibrio cholerae*, blockiert in Enterozyten die GTPase der α-Untereinheit von G_s. Dies führt zu einer persistierenden Aktivierung dieses G-Proteins und damit auch der Adenylatcyclase und der PKA. Als Folge scheiden die Enterozyten große Mengen von Chlorid, gefolgt von Wasser, ins Darmlumen aus. So kommt es zu massiven wässrigen Durchfällen, die unbehandelt zum hypovolämischen Schock mit Nierenversagen und dadurch zum Tode führen. Deshalb ist die frühzeitige Therapie durch orale und intravenöse Zufuhr der sog. **WHO-Lösung** sehr wichtig. Sie setzt sich zusammen aus 20 g Glukose, 3,5 g NaCl, 3 g Natriumcitrat und 1,5 g KCl in 1 l Wasser.

G_{i/o}-Protein-assoziierte Rezeptoren: Der stimulierte Rezeptor (s. Tab. A-2.1) **hemmt die Adenylatcyclase** (cAMP ↓). Die **Blockade neuronaler Ca²⁺-Kanäle** hemmt die Transmitterfreisetzung, die **Öffnung einwärtsgerichteter K⁺-Kanäle** beeinträchtigt die zelluläre Erregbarkeit. G_{i/o}-Proteine erhöhen die katalytische Aktivität der **Phospholipase Cβ** (PIP₂ → IP₃ + DAG). IP₃ setzt Ca²⁺ aus intrazellulären Speichern frei, DAG aktiviert die **Proteinkinase C (PKC)**, die Zellwachstum und Zelldifferenzierung fördert.

G_{i/o}-Protein-assoziierte Rezeptoren: Nach Bindung eines Agonisten an den Rezeptor (Beispiele s. Tab. A-2.1) **hemmt die α-Untereinheit** der G_{i/o}-Proteine die **Adenylatcyclase**, wodurch die Synthese von cAMP abnimmt. Der **βγ-Komplex** von G_{i/o} kann mehrere Effektoren ansteuern und blockieren oder aktivieren (Tab. A-2.1). Die **Blockade neuronaler Ca²⁺-Kanäle** führt zur Hemmung der Transmitterfreisetzung, die **Öffnung einwärtsgerichteter K⁺-Kanäle** (z. B. in Herzmuskelzellen oder Neuronen) beeinträchtigt die zelluläre Erregbarkeit. Der βγ-Komplex aktivierter G_{i/o}-Proteine erhöht aber auch die katalytische Aktivität einiger membranständiger Enzyme. Das gilt insbesondere für die **Phospholipase Cβ (PLCβ)**. Dieses Enzym katalysiert die Hydrolyse von Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat (PIP₂) zu **Inositol-1,4,5-trisphosphat (IP₃)** und **Diacylglycerol (DAG)**. Letztere fungieren als Second Messenger: IP₃ setzt Ca²⁺ aus intrazellulären Speichern frei, DAG aktiviert verschiedene Isoenzyme der **Proteinkinase C (PKC)**. Die PKC phosphoryliert Serin- und Threoninreste von Proteinen, die für das Zellwachstum und die Zelldifferenzierung von Bedeutung sind.

► Klinischer Bezug.

► **Klinischer Bezug.** **Pertussistoxin**, das Toxin des gramnegativen Bakteriums *Bordetella pertussis*, des Keuchhustenerregers, blockiert irreversibel die rezeptorvermittelte Aktivierung der Familie der G_{i/o}-Proteine. Die funktionellen Konsequenzen sind vielfältig. So setzen z. B. die B-Zellen der Langerhans-Inseln vermehrt Insulin frei (Folge: Neigung zu Hypoglykämien) und die Lymphozytenmigration wird gehemmt (Folge: Lymphozytose, ein typischer Befund bei Keuchhusten). Der Husten ist Folge der bakteriellen Entzündung der mit Flimmerepithelien ausgestatteten Schleimhaut der Atemwege.

G_{q/11}-Protein-assoziierte Rezeptoren: Nach Bindung eines Agonisten an den Rezeptor (Beispiele s. Tab. A-2.1) **stimuliert die α -Untereinheit** der G_{q/11}-Proteine die **Phospholipase C β** . Die Folge ist eine vermehrte Bildung von IP₃ und DAG mit den oben beschriebenen Konsequenzen.

Ionenkanal-Rezeptoren

► **Synonym.** Ionotrope Rezeptoren.

Ionenkanal und Rezeptor sind Teil ein und desselben Proteinkomplexes (Nr. 2 in Tab. A-2.1). Dieser besteht meist aus 5 Untereinheiten, die so in der Membran angeordnet sind, dass ihre α -helikalen Strukturen selbst oder zusätzlich ausgebildete kanalbildende Domänen eine zentrale Pore umschließen. Die Bindungsstellen für den endogenen Agonisten (z. B. Transmitter) finden sich extrazellulär an einer der Kanaluntereinheiten.

Typische Beispiele sind:

- **Nikotinischer Acetylcholinrezeptor:** Er erhöht die transmembranäre Leitfähigkeit für Na⁺ und K⁺ (Beispiel: der nikotinische Rezeptor der motorischen Endplatte, Abb. A-2.3). Die Aktivierung des Rezeptors führt zur Depolarisation und zur zellulären Erregung.
- **GABA_A-Rezeptor:** Dieser Rezeptor für γ -Aminobuttersäure (GABA) erhöht die transmembranäre Leitfähigkeit für Cl⁻-Ionen. Die Aktivierung des Rezeptors führt zum Einstrom von Cl⁻, zur Hyperpolarisation und zur Abnahme der zellulären Erregbarkeit.
- **Serotoninrezeptor vom Typ 5-HT₃ (5-HT₃-Rezeptor):** Er erhöht die transmembranäre Leitfähigkeit für Na⁺ und K⁺ und ruft eine zelluläre Erregung hervor.

► **Merke.** Ionotrope Rezeptoren sind „sehr schnelle“ Rezeptoren. Wenn sie durch Bindung eines Agonisten erregt werden, treten die vermittelten Wirkungen innerhalb von Millisekunden auf.

G_{q/11}-Protein-assoziierte Rezeptoren: Nach Aktivierung des Rezeptors (Tab. A-2.1) **stimuliert die α -Untereinheit** die **Phospholipase C β** (mit o. g. Folgen).

Ionenkanal-Rezeptoren

► **Synonym.**

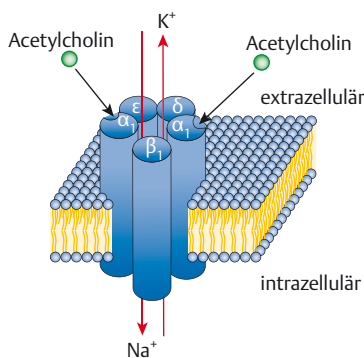
Ionenkanal und Rezeptor liegen in einem Proteinkomplex (Nr. 2 in Tab. A-2.1). Die Bindungsstellen für Liganden befinden sich extrazellulär.

Beispiele:

- **Nikotinischer Acetylcholinrezeptor** (Abb. A-2.3): Löst über Na⁺ und K⁺ eine Depolarisation und zelluläre Erregung aus.
- **GABA_A-Rezeptor:** Verursacht über den Einstrom von Cl⁻-Ionen eine Hyperpolarisation und Abnahme der zellulären Erregbarkeit.
- **5-HT₃-Rezeptor:** Führt über den Einstrom von Na⁺ und Ausstrom von K⁺ zu zellulärer Erregung.

► **Merke.**

A-2.3 Der nikotinische Acetylcholinrezeptor der motorischen Endplatte



Der Rezeptor besteht aus **5 Untereinheiten** (2-mal α und jeweils 1-mal β , δ und ϵ), die alle die Membran viermal durchdringen und zusammen einen Kanal bilden. Die Bindung von Acetylcholin (ACh) an die beiden α -Untereinheiten erhöht die Öffnungswahrscheinlichkeit des Kanals und bewirkt so einen **Einstrom von Na⁺** und einen **Ausstrom von K⁺** und damit eine Depolarisation der motorischen Endplatte.

Enzymrezeptoren

Rezeptoren mit **inhärenter Enzymaktivität** (Nr. 3 in Abb. A-2.1) nennt man Enzymrezeptoren. Typische Beispiele sind **Rezeptoren für natriuretische Peptide** (Abb. A-2.4b). Die extrazelluläre Domäne dieser Rezeptoren bindet den Agonisten. Die intrazelluläre Domäne besitzt **Guanylatcyclase-Aktivität**. Die membrangebundene Guanylatcyclase (GC) wird auch partikuläre GC (GCp) genannt, zur Unterscheidung von der löslichen GC (GCs), die durch Stickstoffmonoxid (NO) aktiviert wird. Die Stimulation der GC führt zur Bildung des Second Messenger **cGMP**. cGMP-abhängige **Proteinkinasen (PKG)** phosphorylieren in glatten Gefäßmuskelzellen ganz verschiedene Proteinsubstrate und bewirken so eine Erschlaffung der glatten Gefäßmuskulatur. Typische Proteinsubstrate sind:

- **IP₃-Rezeptor und ein IP₃-Rezeptor-assoziiertes Protein:** Dadurch wird die IP₃-induzierte Freisetzung von Ca²⁺ aus dem endoplasmatischen Retikulum der Muskelzellen reduziert.

A-2.3

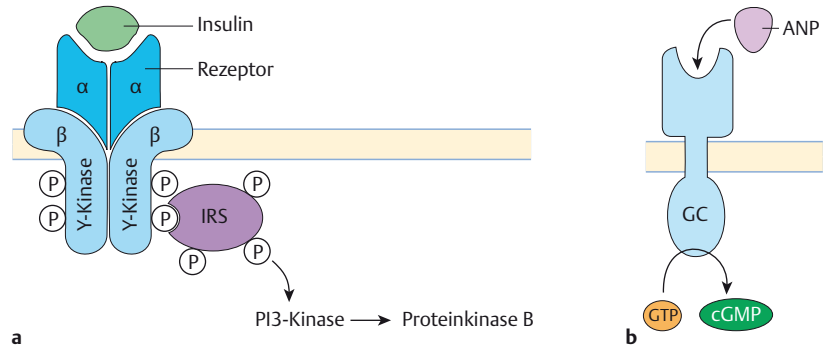
Enzymrezeptoren

Enzymrezeptoren besitzen eine **inhärente Enzymaktivität** (Nr. 3 in Abb. A-2.1). Sie besitzen intrazellulär eine **Guanylatcyclase-Aktivität** (Abb. A-2.4b), verantwortlich für die Bildung des Second Messenger **cGMP**. cGMP-abhängige **Proteinkinasen (PKG)** führen zur Erschlaffung glatter Gefäßmuskulatur über die Phosphorylierung **verschiedener Protein-substrate: IP₃-Rezeptoren** und ein assoziiertes Protein, die **Myosin-Leichtketten-Phosphatase** und **Ca²⁺-aktivierte K⁺-Kanäle**.

A-2.4

A-2.4

Beispiele für Rezeptoren mit assoziierter (a) oder inhärenter (b) Enzymaktivität



a Insulinrezeptor. Y-Kinase: Tyrosinkinase; IRS: Insulinrezeptor-Substrat; PI3-Kinase: Phosphatidylinositol-3-Kinase

b ANP-Rezeptor. ANP: atriales natriuretisches Peptid; GC: Guanylatcyclase

(a nach Behrends et al., Duale Reihe Physiologie, Thieme, 2012; b nach Rassow et al., Duale Reihe Biochemie, Thieme, 2012)

- **Myosin-Leichtketten-Phosphatase:** Dadurch wird das Enzym aktiviert und die leichte Kette des Myosins vermehrt dephosphoryliert.
- **Ca²⁺-aktivierte K⁺-Kanäle:** Dadurch werden diese Kanäle aktiviert, die Muskelzellen durch den vermehrten Ausstrom von K⁺ hyperpolarisiert und spannungsabhängige Ca²⁺-Kanäle geschlossen.

Insulinrezeptor: Er besteht aus 2 α- und 2 β-Untereinheiten (Abb. A-2.4a). Insulin bindet an die 2 extrazellulären α-Untereinheiten und bewirkt eine Konformationsänderung der beiden transmembranären β-Untereinheiten. Dadurch wird die **Tyrosinkinase** (Y-Kinase) in den β-Untereinheiten aktiviert und phosphoryliert Tyrosinreste der β-Untereinheiten. Diese **Autophosphorylierung** generiert an den β-Untereinheiten Bindungsstellen für die Adapterproteine **IRS (Insulinrezeptor-Substrate)**, die ebenfalls **tyrosinphosphoryliert** werden. Die phosphorylierten IRS binden an Effektormoleküle (z. B. die Phosphatidylinositol-3-Kinase [PI3-Kinase]) sowie weitere Adapterproteine, die das kleine (monomere) G-Protein **Ras** aktivieren (Ras steht für **Rattensarkomvirus**). Die aktivierte PI3-Kinase aktiviert die **Proteinkinase B (PKB)** und C (PKC), die für insulinbedingte Änderungen im Kohlenhydrat-, Lipid- und Eiweißstoffwechsel (S. 405) verantwortlich sind. So sorgt die PKB z. B. für die vermehrte Translokation des Glukosetransporters GLUT 4 in die Plasmamembran von Skelettmuskelzellen und damit für die insulininduzierte Glukoseaufnahme in den Skelettmuskel. Die Ras-Kaskade induziert über die Expression zahlreicher Gene das Wachstum und die Differenzierung von Zellen.

Rezeptoren mit assoziierter Enzymaktivität

Rezeptoren für Erythropoetin, Interferone, viele andere Zytokine und Insulin haben keine inhärente Enzymaktivität. Sie binden ihre Agonisten und aktivieren dann eine mit dem Rezeptorprotein assoziierte Tyrosinkinase, die den Rezeptor selbst und weitere intrazelluläre Substrate tyrosinphosphoryliert (Nr. 4 in Abb. A-2.1).

Intrazelluläre Rezeptoren

Steroidhormone, Schilddrüsenhormone, Vitamin D und Retinoide sind so lipophil, dass sie Zellmembranen leicht durchdringen können. Sie binden an intrazelluläre Rezeptoren (Nr. 5 in Abb. A-2.1), die im Zytosol an inaktivierende Proteine gebunden vorliegen. Die Bindung des Agonisten (z. B. Steroidhormon) an den Rezeptor führt zunächst zur Ablösung der inaktivierenden Proteine. Der **Agonist-Rezeptor-Komplex** bindet dann an einen anderen Agonist-Rezeptor-Komplex und gelangt als Dimer in den Zellkern. Dort bindet der dimere Komplex an für den Agonisten spezifische DNA-Sequenzen und fördert oder hemmt die **Transkription bestimmter Zielgene**. Intrazelluläre Hormonrezeptoren steuern auf diesem Wege die Expression zahlreicher Gene.

Insulinrezeptor: Seine Aktivierung bewirkt die **Autophosphorylierung** der β-Untereinheiten (Abb. A-2.4a). Dadurch entstehen Bindungsstellen für **IRS (Insulinrezeptor-Substrate)**, die ebenfalls **tyrosinphosphoryliert** werden. Die phosphorylierten IRS binden an Effektormoleküle und aktivieren über das kleine G-Protein **Ras** die **Proteinkinasen B** und C, welche für insulinbedingte Änderungen im Kohlenhydrat-, Lipid- und Eiweißstoffwechsel verantwortlich sind (S. 405).

Rezeptoren mit assoziierter Enzymaktivität

Rezeptoren für Erythropoetin, Interferon β, viele andere Zytokine und Insulin haben keine inhärente Enzymaktivität.

Intrazelluläre Rezeptoren

Steroidhormonen, Schilddrüsenhormonen, Vitamin D und Retinoide binden an intrazelluläre Rezeptoren (Nr. 5 in Abb. A-2.1). Der **Agonist-Rezeptor-Komplex** gelangt nach Dimerisierung in den Zellkern und steuert dort die **Transkription bestimmter Zielgene**.

► **Merke.** Wirkungen, die durch Aktivierung solcher intrazellulärer Rezeptoren vermittelt werden, zeigen typischerweise einen um mehrere Minuten **verzögerten Beginn** und eine auffällige **Persistenz** der Wirkung. Die Wirkung hält auch dann noch an, wenn das die Wirkung auslösende Pharmakon längst aus dem Körper verschwunden ist.

► **Merke.**

2.2.2 Durch rezeptorähnliche Proteine vermittelte Wirkungen

Der Begriff „**rezeptorähnliche Proteine**“ umfasst zelluläre Proteine, die nicht die Wirkungen von Transmittern, Hormonen oder Zytokinen vermitteln, sondern andere Aufgaben in der Zelle haben. Die Funktion dieser Proteine kann durch Bindung von Pharmaka verändert werden. Zu ihnen gehören:

- **Enzyme**, wie z. B. die $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$, die durch Digitalisglykoside gehemmt wird, oder die lösliche zytoplasmatische Guanylatcyclase (s. Abb. **B-4.4**), die durch Nitrovasodilatoren aktiviert wird.
- **Ionenkanäle**, wie z. B. spannungsabhängige Na^+ -Kanäle, die durch Lokalanästhetika (S. 149) blockiert werden, oder ATP-empfindliche einwärtsgerichtete K^+ -Kanäle (s. Abb. **B-3.7**), die durch K_{ATP} -Kanalöffner aktiviert werden.
- **Transporter**, wie z. B. die neuronalen Noradrenalin- oder Serotonintransporter, die durch bestimmte Antidepressiva blockiert werden, und Elektrolyttransporter in den Tubuluszellen der Niere, die durch Diuretika blockiert werden.
- **Zelluläre Strukturproteine**, wie z. B. Mikrotubuli, deren vielfältige Funktionen durch Vinca-Alkaloide (z. B. Vinblastin) oder Taxane (z. B. Paclitaxel) blockiert werden.

2.2.3 Anders vermittelte Wirkungen

Es gibt nur einige wenige Pharmakonwirkungen, die nicht durch Wechselwirkungen mit zellulären Proteinen zustande kommen. Dazu gehören z. B.:

- **Antazida**: Sie wirken durch Neutralisation der Magensäure.
- **osmotisch wirkende Diuretika und Laxanzien**: Sie wirken durch Bindung von Wasser.
- **Aktivkohle** und **Colestyramin**: Beide wirken durch Bindung von Pharmaka oder Gallensäuren im Magen-Darm-Kanal.
- **Schwermetallantidote** (z. B. EDTA, Deferoxamin): Sie wirken durch Chelatbildung.

2.3 Quantitative Aspekte der Pharmakonwirkung

2.3.1 Kinetik der Pharmakon-Rezeptor-Interaktion

Für die Interaktion zwischen Pharmakon und Rezeptor (oder rezeptorähnlichen Proteinen) gibt es **zwei hypothetische Modellvorstellungen** (Abb. **A-2.5**):

- Das **bimolekulare Modell** (Abb. **A-2.5a**) beschreibt die Interaktion zwischen Pharmakon und Rezeptor als reversible Bindung des Pharmakons an den Rezeptor. Es geht von der Hypothese aus, dass die Bildung des Pharmakon-Rezeptor-Komplexes zur Aktivierung des Rezeptors führt und über eine Änderung der Funktion nachgeschalteter Effektorproteine die Pharmakonwirkung hervorruft. **Bindung** an den Rezeptor und **Aktivierung des Rezeptors** sind zwei aufeinander folgende Schritte beim Zustandekommen rezeptorvermittelter Wirkungen. Die molekularen Mechanismen der Rezeptoraktivierung schließen die im Kap. „Mechanismen der Pharmakonwirkung“ (S. 18) besprochenen Effektorsysteme ein.
- Beim **Modell der zwei Konformationszustände des Rezeptors** (Abb. **A-2.5b**) stehen ein inaktiver (R_i) und ein aktiver (R_a) Konformationszustand des Rezeptors auch in Abwesenheit von Pharmaka in einem Gleichgewicht, das abhängig von der Art des Gewebes oder Organs R_i in unterschiedlichem Ausmaß bevorzugt. Pharmaka können über eine reversible Bindung an die beiden Rezeptorzustände dieses Gleichgewicht verändern. Das Ausmaß der Aktivierung des Rezeptors wird in diesem Modell von der relativen Affinität des Pharmakons für R_i und R_a bestimmt.

2.2.2 Durch rezeptorähnliche Proteine vermittelte Wirkungen

Beispiele für „**rezeptorähnliche Proteine**“:

- **Enzyme**: $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ (Hemmung durch Digitalisglykoside), lösliche Guanylatcyclase (Aktivierung durch Nitrovasodilatoren, s. Abb. **B-4.4**).
- **Ionenkanäle**: Na^+ -Kanäle, die durch Lokalanästhetika (S. 149) blockiert werden, ATP-empfindliche K^+ -Kanäle (s. Abb. **B-3.7**) (Aktivierung durch K_{ATP} -Kanalöffner).
- **Transporter**: Noradrenalin- oder Serotonintransporter (Hemmung durch Antidepressiva), renale Elektrolyttransporter (Hemmung durch Diuretika).
- **Zelluläre Strukturproteine**: Mikrotubuli (Funktionsbeeinträchtigung durch Vinca-Alkaloide/Taxane).

2.2.3 Anders vermittelte Wirkungen

Bei wenigen Pharmaka wird die Wirkung nicht zelluläre Proteine vermittelt. Beispiele sind Antazida, osmotisch wirkende Diuretika und Laxanzien, Aktivkohle und Colestyramin sowie Schwermetallantidote.

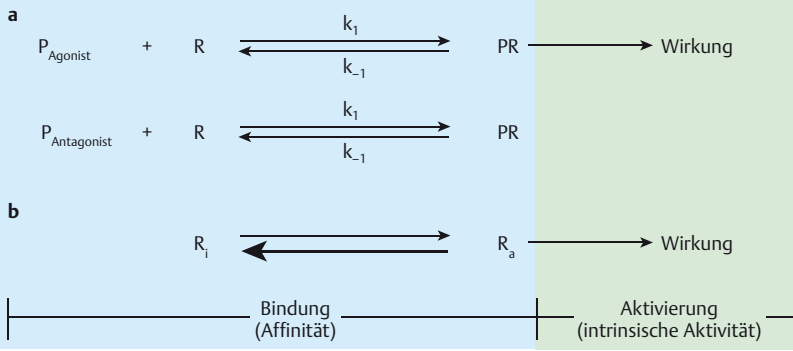
2.3 Quantitative Aspekte der Pharmakonwirkung

2.3.1 Kinetik der Pharmakon-Rezeptor-Interaktion

Es existieren **zwei Modelle** (Abb. **A-2.5**):

- **Bimolekulares Modell** (Abb. **A-2.5a**): Die Interaktion von Pharmakon und Rezeptor ist reversibel. Im ersten Schritt erfolgt die **Bindung**, im zweiten Schritt die **Aktivierung des Rezeptors**, s. a. Kap. „Mechanismen der Pharmakonwirkung“ (S. 18).
- **Modell der zwei Konformationszustände des Rezeptors** (Abb. **A-2.5b**): Ein inaktiver (R_i) und ein aktiver (R_a) Zustand des Rezeptors stehen in einem Gleichgewicht. Eine Pharmakonbindung ist an beide Zustände möglich und verändert das Gleichgewicht.

A-2.5 Kinetische Modelle der Pharmakon-Rezeptor-Interaktion



a Bimolekulares Modell. P: Pharmakon; P_{Agonist} : Agonist; $P_{\text{Antagonist}}$: Antagonist; R: Rezeptor; PR: Pharmakon-Rezeptor-Komplex; k_1 : Geschwindigkeitskonstante für die Assoziation des Pharmakons an den Rezeptor; k_{-1} : Geschwindigkeitskonstante für die Dissoziation des Pharmakons vom Rezeptor.

b Modell der zwei Konformationszustände des Rezeptors. R_i : inaktiver Konformationszustand des Rezeptors; R_a : aktiver Konformationszustand des Rezeptors.

► Merke.

Die Bindung des Pharmakons an den Rezeptor wird von der **Affinität** des Pharmakons zum Rezeptor bestimmt. Für die Intensität der Rezeptoraktivierung ist die **intrinsische Aktivität** ausschlaggebend.

Affinität

► Definition.

In Rezeptor-Bindungs-Experimenten kann die Stärke der Pharmakonbindung an den Rezeptor direkt gemessen werden (Abb. A-2.6). Die maximal gebundene Pharmakonmenge sagt etwas über die Rezeptordichte auf den untersuchten Membranen aus.

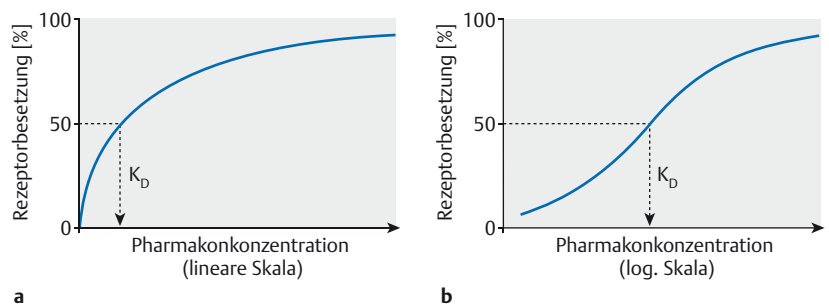
Affinität

Als **Affinität** bezeichnet man die Stärke, mit der das Pharmakon an das Rezeptorprotein bindet.

Die Affinität ist eine **Eigenschaft des untersuchten Pharmakons und des Rezeptors**. In Rezeptor-Bindungs-Experimenten kann die Stärke der Pharmakonbindung an den Rezeptor direkt gemessen werden. Membranfragmente mit hoher Rezeptordichte werden mit steigenden Pharmakonkonzentrationen inkubiert und die gebundene Pharmakonmenge wird gegen die Konzentration aufgetragen (Abb. A-2.6). Es ergeben sich die aus der Enzymkinetik bekannten Sättigungskurven, aus denen die Konzentration ermittelt werden kann, bei der die Hälfte der verfügbaren Rezeptoren das Pharmakon gebunden hat. Diese Konzentration entspricht der **Dissoziationskonstanten** ($K_D = k_{-1}/k_1$). Die maximal gebundene Pharmakonmenge sagt etwas über die Rezeptordichte auf den untersuchten Membranen aus.

A-2.6

A-2.6 Sättigungskinetik der Bindung eines Pharmakons an einen Rezeptor



Das Ausmaß der prozentualen Rezeptorbesetzung ist als Funktion der Pharmakonkonzentration dargestellt. Die Dissoziationskonstante K_D ist die Pharmakonkonzentration, bei der die Hälfte (50%) der verfügbaren Rezeptoren mit dem Pharmakon besetzt ist.

a Lineare Skala der Abszisse.

b Logarithmische Skala der Abszisse.

► Merke.

Die Dissoziationskonstante K_D – die Pharmakonkonzentration, bei der 50% der verfügbaren Rezeptoren mit dem Pharmakon besetzt sind – ist ein **Maß für die Affinität**, mit der das Pharmakon an den Rezeptor bindet: je niedriger K_D , umso höher die Affinität (Affinität $\sim 1/K_D$).

Eselsbrücke: Ein niedriger K_D -Wert geht mit einer niedrigen Dissoziationsgeschwindigkeit des Rezeptor-Pharmakon-Komplexes einher, d. h. das Pharmakon „klebt am Rezeptor“ (bindet mit hoher Affinität).

Intrinsische Aktivität

Intrinsische Aktivität

► **Synonym.** Intrinsic activity, relative efficacy.

► **Synonym.**

► **Definition.** Die **intrinsische Aktivität** eines Pharmakons ist eine relative Größe, in der das Maximum der Wirkungsintensität des Pharmakons in Bezug gesetzt wird zu der im untersuchten Gewebe (an den dort vorhandenen Rezeptoren) maximal möglichen Wirkungsintensität. Mit anderen Worten, die intrinsische Aktivität eines Pharmakons ergibt einen Wert kleiner oder gleich 1,0:

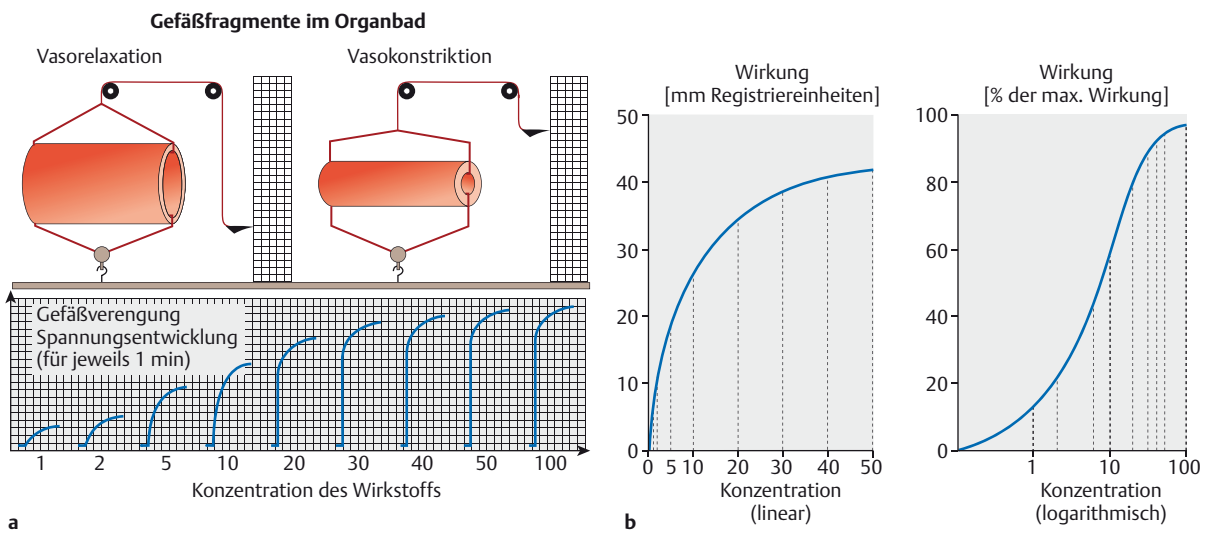
► **Definition.**

$$\text{intrinsische Aktivität} = \frac{\text{maximale Wirkungsintensität des untersuchten Pharmakons}}{\text{maximal mögliche Wirkungsintensität im Gewebe}} \leq 1,0$$

Das Ausmaß der Wirkung eines Pharmakons nimmt mit steigender Pharmakonkonzentration bis zum Erreichen des Wirkungsmaximums zu. Diese Beziehung wird **Konzentrations-Wirkungs-Kurve** (Abb. A-2.7) genannt. Dabei hängt die Intensität der Wirkung, die die Rezeptoren im untersuchten Gewebe vermitteln, nicht nur von der Art und der Konzentration des Pharmakons ab, sondern wird auch von der Rezeptordichte im untersuchten Gewebe mitbestimmt. Die intrinsische Aktivität ist also eine Eigenschaft des Pharmakons und des untersuchten Gewebes oder Organs.

Die **Konzentrations-Wirkungs-Kurve** (Abb. A-2.7) beschreibt die steigende Wirkung eines Pharmakons bei steigender Konzentration bis zum Erreichen des Wirkungsmaximums. Die intrinsische Aktivität hängt vom Pharmakon sowie von der Rezeptordichte des Organs ab.

⊙ **A-2.7 Konzentrations-Wirkungs-Beziehung**



a Messung. Gemessen wird das Ausmaß der Gefäßverengung eines Gefäßfragments nach Zusatz unterschiedlicher Konzentrationen eines vasokonstriktorisches Wirkstoffs (für jeweils 1 Minute). Das Gefäß ist so mit einem Schreiber verbunden, dass der Verengungsgrad als Ausschlag auf Millimeterpapier aufgezeichnet und so quantifiziert werden kann. Das Ausmaß der Gefäßverengung nimmt mit steigender Pharmakonkonzentrationen zu.

b Darstellung. Konzentrations-Wirkungs-Kurven, einmal mit linearer und einmal mit logarithmischer Skalierung der x-Achse

(nach Lüllmann et al., Taschenatlas Pharmakologie, Thieme, 2014)

Nach der Höhe der intrinsischen Aktivität unterscheidet man **vier Gruppen von Pharmaka**, die schematisch mit ihren Konzentrations-Wirkungs-Kurven in Abb. A-2.8a gezeigt sind:

- **Volle Agonisten** rufen die maximal mögliche Wirkungsintensität hervor (siehe z.B. der α -Rezeptor-Agonist Phenylephrin in Abb. A-2.8b). Sie haben also die höchstmögliche intrinsische Aktivität, die per definitionem 1,0 beträgt (Abb. A-2.8a). Sie sind meist auch besonders effizient, was die Koppelung zwischen Rezeptorbesetzung und Aktivierung der zellulären Effektorsysteme angeht. Das ist in Abb. A-2.8c dargestellt, wo gezeigt ist, dass der volle Agonist Phenylephrin nur 7% der vorhandenen Rezeptoren besetzen muss, um eine halbmaximale Wirkung zu erzielen. Im Modell der zwei Konformationszustände des Rezeptors (Abb. A-2.5b) sind volle Agonisten durch eine sehr hohe Affinität zu R_a relativ zu R_i charakterisiert und verschieben das Gleichgewicht zwischen R_a und R_i ganz auf die Seite von R_a .

Je nach intrinsischer Aktivität unterscheidet man **vier Wirkstoffgruppen** (Abb. A-2.8a):

- **Volle Agonisten:** Sie rufen die maximal mögliche Wirkungsintensität hervor (s. Abb. A-2.8b) und haben eine intrinsische Aktivität von 1,0 (Abb. A-2.8a). Abb. A-2.8c zeigt mit Phenylephrin ein Beispiel für eine sehr effiziente Rezeptorbesetzung. Im Modell der zwei Rezeptor-Konformationszustände (Abb. A-2.5b) sind volle Agonisten durch eine sehr hohe Affinität zu R_a relativ zu R_i charakterisiert.

- **Partielle Agonisten:** Ihre Wirkung liegt unter der maximal möglichen Wirkungsintensität (s. Abb. A-2.8b), ihre intrinsische Aktivität liegt zwischen 0 und 1 (Abb. A-2.8a). Auch bei Besetzung aller verfügbaren Rezeptoren sind sie ineffizienter als die vollen Agonisten (s. Abb. A-2.8c), auch ist ihre Affinität zu R_a relativ zu R_i geringer. Sie wirken immer auch als kompetitive Antagonisten (S. 29).

► Merke.

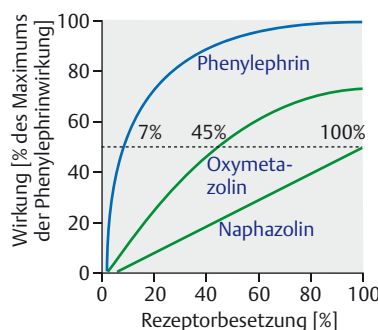
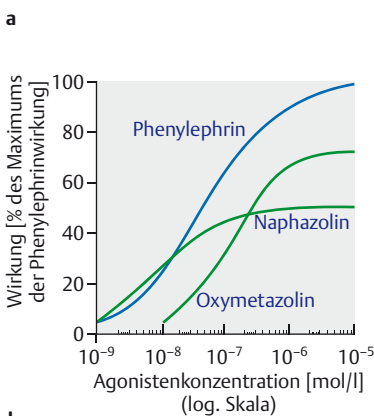
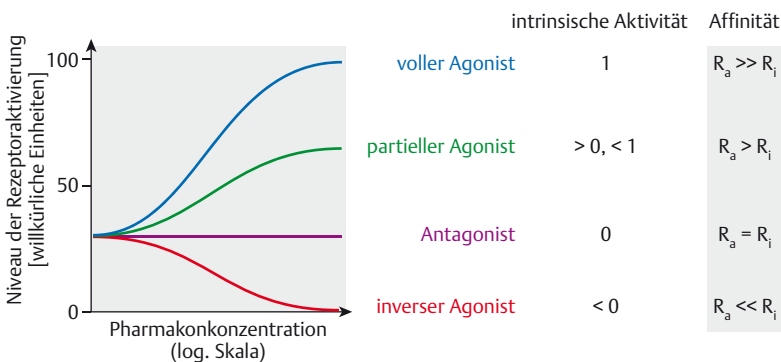
- **Antagonisten:** Sie binden an den Rezeptor, ohne ihn zu aktivieren. Ihre intrinsische Aktivität beträgt Null (Abb. A-2.8a) und sie haben die gleiche Affinität zu R_i wie zu R_a (s. Abb. A-2.5b). Antagonisten verhindern durch ihre Bindung an den Rezeptor eine mögliche Wirkung durch Agonisten.
- **Inverse Agonisten:** Bei **Rezeptoren mit konstitutiver (spontaner) Aktivität** unterdrücken sie die Rezeptoraktivierung. Sie besitzen eine negative intrinsische Aktivität (Abb. A-2.8a) und ihre Affinität zu R_a relativ zu R_i ist sehr niedrig. Sie reduzieren als kompetitive Antagonisten (S. 29) die Wirkung voller und partieller Agonisten (Abb. A-2.8a).

- **Partielle Agonisten** rufen eine geringere als die maximal mögliche Wirkungsintensität hervor (siehe die α -Rezeptor-Agonisten Oxymetazolin und Naphazolin in Abb. A-2.8b), haben also eine intrinsische Aktivität, die zwischen 0 und 1 liegt (Abb. A-2.8a). Auch bei Besetzung aller verfügbaren Rezeptoren ist bei partiellen Agonisten die Rezeptor-Effektor-Kopplung wesentlich ineffizienter als bei vollen Agonisten (siehe Oxymetazolin und Naphazolin in Abb. A-2.8c). Das ist auch der Grund, warum die intrinsische Aktivität partieller Agonisten mit zunehmender Rezeptordichte zunimmt und von Organ zu Organ variiert. Ihre Affinität zu R_a relativ zu R_i ist geringer als die der vollen Agonisten. Die Folge ist, dass partielle Agonisten immer auch kompetitive Antagonisten (S. 29) sind. Sie reduzieren (antagonisieren) nämlich rezeptorvermittelte Wirkungen, wenn diese über die partiell-agonistische Eigenwirkung dieser Stoffe hinausgehen. Das gilt auch für Wirkungen, die als Folge einer Rezeptoraktivierung durch hohe Konzentrationen eines endogenen Agonisten zustande kommen. So vermindert z. B. der partielle β -Rezeptor-Agonist Pindolol die erhöhte Herzfrequenz bei körperlicher Belastung, nicht aber die Ruheherzfrequenz.

► Merke. Partielle Agonisten sind immer auch kompetitive Antagonisten.

- **Antagonisten** binden an den Rezeptor, ohne ihn zu aktivieren. Ihre intrinsische Aktivität ist Null (Abb. A-2.8a). Antagonisten haben die gleiche Affinität zu R_i wie zu R_a , sodass das für jedes Gewebe charakteristische Gleichgewicht zwischen R_i und R_a (das in Abwesenheit von Agonisten normalerweise R_i bevorzugt; s. Abb. A-2.5b) nicht verändert wird. Durch Bindung an den Rezeptor verhindern Antagonisten eine Rezeptoraktivierung durch volle oder partielle Agonisten und eine Rezeptordeaktivierung durch inverse Agonisten.
- **Inverse Agonisten** gibt es nur in Systemen mit **konstitutiver (spontaner) Rezeptoraktivität**, d. h. Rezeptoraktivität trotz Abwesenheit agonistischer Liganden. Rezeptoren mit konstitutiver Aktivität sind z. B. Histaminrezeptoren, Cannabinoidrezeptoren im ZNS, manchmal auch kardiale β -Rezeptoren und somatisch mutierte TSH-Rezeptoren in der Schilddrüse. Inverse Agonisten unterdrücken die spontane Rezeptoraktivierung. Sie haben eine negative intrinsische Aktivität (Abb. A-2.8a), und ihre Affinität zu R_a relativ zu R_i ist sehr niedrig, d. h. sie binden bevorzugt an R_i . Deshalb arretieren sie Rezeptoren im inaktiven Konformationszustand und an-

● A-2.8 Pharmaka mit Unterschieden bezüglich ihrer intrinsischen Aktivität



a Intensität der Rezeptoraktivierung als Funktion der Pharmakonkonzentration (log. Skala)

Die intrinsische Aktivität des vollen Agonisten ist 1,0. Die intrinsischen Aktivitäten der übrigen Pharmaka sind relativ zu der des vollen Agonisten angegeben. Außerdem sind die relativen Affinitäten der verschiedenen Pharmaka zur aktiven (R_a) bzw. inaktiven (R_i) Rezeptorkonformation gezeigt (s. a. Abb. A-2.5b). Die horizontale lilafarbene Linie für einen Antagonisten gibt auch das Niveau der konstitutiven (spontanen) Rezeptoraktivität wieder.

b Vasokonstriktorische Wirkung verschiedener α -Rezeptor-Agonisten in Abhängigkeit von der Wirkstoffkonzentration: Gemessen wurde die vasokonstriktorische Wirkung von Phenylephrin, Naphazolin und Oxymetazolin an der Aorta der Ratte.

c Vasokonstriktorische Wirkung verschiedener α -Rezeptor-Agonisten in Abhängigkeit von der Rezeptorbesetzung: Die Prozentzahlen an der waagrecht gestrichelten Linie entsprechen der prozentualen Rezeptorbesetzung durch die drei Agonisten, bei der die halbmaximale Wirkung von Phenylephrin beobachtet wird.

tagonisieren als kompetitive Antagonisten (S.29) die Wirkung voller und partieller Agonisten. Wie Abb. A-2.8a zeigt, reduzieren sie die Rezeptoraktivierung über das Niveau der spontanen Rezeptoraktivität (die horizontale Linie) hinaus auf Null. Typische Beispiele für inverse Agonisten sind Antagonisten von H_1 - und H_2 -Histaminrezeptoren.

2.3.2 Quantitative Konzentrations- bzw. Dosis-Wirkungs-Kurven

Agonisten

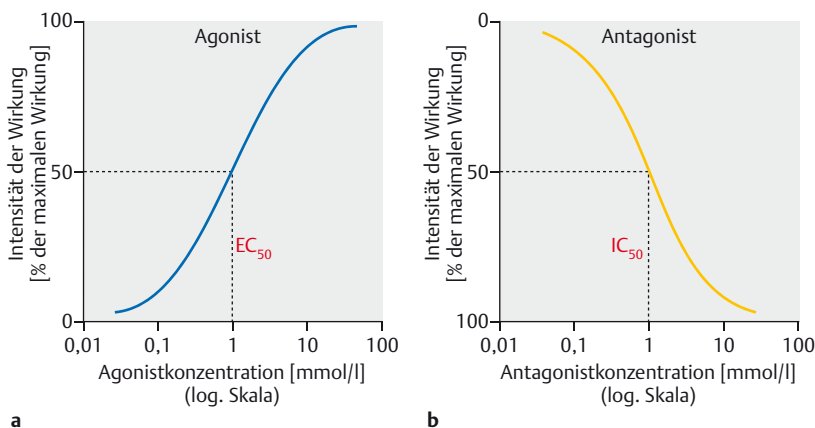
Die Bindung von Pharmaka an Rezeptorproteine kann direkt gemessen werden. Trotzdem ist es in der Regel die Art der Wirkung am isolierten Gewebe im Organbad (in vitro) oder im Gesamtorganismus (in vivo), an der Ärzte interessiert sind. Zur exakten Beschreibung einer Pharmakonwirkung dient die **Konzentrations- bzw. Dosis-Wirkungs-Kurve**. Auch wenn das Ausmaß agonistischer Wirkungen quantifizierbar ist, wird es meist in % der maximalen Wirkung des Pharmakons ausgedrückt und gegen den Logarithmus der Konzentration oder Dosis aufgetragen (Abb. A-2.9a). Es ergeben sich typischerweise S-förmige Kurven. Bei einer linearen Skala auf der Abszisse haben diese Kurven (wie die Bindungskurve in Abb. A-2.6) die Form hyperbolischer Sättigungskurven.

2.3.2 Quantitative Konzentrations- bzw. Dosis-Wirkungs-Kurven

Agonisten

Die **Konzentrations/Dosis-Wirkungs-Kurve** dient der Beschreibung einer Pharmakonwirkung. Das Ausmaß agonistischer Wirkungen wird meist in % der maximalen Wirkung des Pharmakons ausgedrückt (Abb. A-2.9a).

A-2.9 Konzentrations-Wirkungs-Kurven



a Agonist: Die EC_{50} ist die effektive Konzentration, die eine halbmaximale Wirkung hervorruft.
b Antagonist: Die IC_{50} ist die inhibitorische Konzentration, die eine halbmaximale Wirkung hervorruft.

Konzentrations- bzw. Dosis-Wirkungs-Beziehungen sind die wichtigste Grundlage für die Beschreibung der Wirkung eines Agonisten und für den Vergleich agonistischer Pharmaka in Bezug auf zwei pharmakodynamische Eigenschaften: **Wirksamkeit** und **Potenz**. Die Wirksamkeit ist auf der Ordinate der Konzentrations- bzw. Dosis-Wirkungs-Beziehung ablesbar, die Potenz auf der Abszisse.

Wirksamkeit

► **Synonym.** Effektivität.

► **Definition.** Die **Wirksamkeit** eines agonistischen Pharmakons bemisst sich am Maximum der absoluten Wirkung, die dieses Pharmakon hervorruft. Das Pharmakon hat eine hohe Wirksamkeit, wenn das Maximum seiner absoluten Wirkung weit entfernt ist vom Ordinatenursprung der Konzentrations- bzw. Dosis-Wirkungs-Kurve.

Bei In-vitro-Versuchen hängt das Maximum der Wirkung hauptsächlich von der intrinsischen Aktivität des Pharmakons, also auch von der Rezeptordichte im untersuchten Gewebe ab. Unter den weitaus komplexeren In-vivo-Bedingungen ist die beobachtete Wirksamkeit häufig das Integral vieler, zum Teil gegenläufiger Effekte.

A-2.9

Mithilfe von Konzentrations- bzw. Dosis-Wirkungs-Beziehungen lassen sich **Wirksamkeit** und **Potenz** agonistischer Pharmaka beschreiben und vergleichen.

Wirksamkeit

► **Synonym.**

► **Definition.**

In vitro bestimmt v. a. die intrinsische Aktivität die maximale Pharmakonwirkung. In vivo entsteht die Wirkung meist aus vielen verschiedenen Effekten.

► Merke.

► **Merke.** Pharmaka, die sich im Maximum ihrer Wirkung nicht unterscheiden, sind **äquieffektiv**. Man spricht beim Vergleich verschiedener Pharmaka auch von **äquieffektiven Dosierungen**, wenn das Ausmaß der Wirkung dieser Dosierungen identisch ist.

Potenz

Potenz

► Synonym.

► Synonym. Potency.

► Definition.

► **Definition.** Die **Potenz** (häufig auch „Wirkstärke“ genannt) eines agonistischen Pharmakons bezeichnet den Konzentrations- oder Dosisbereich, in dem das Pharmakon wirkt. Je niedriger die Pharmakonkonzentration oder -dosis, die 50% der maximalen Wirkung hervorruft (**EC₅₀** oder **ED₅₀**; EC: effective concentration, ED: effective dose), umso höher ist die Potenz des Pharmakons.

Zur EC₅₀ s. Abb. **A-2.9a**, zur ED₅₀ s. Abb. **A-2.10**.

Die EC₅₀ (Abb. **A-2.9a**) oder ED₅₀ (Abb. **A-2.10**) ist deshalb ein Maß für die Potenz eines agonistischen Pharmakons. Die Potenz entspricht dem reziproken Wert der EC₅₀ bzw. ED₅₀:

$$\text{Potenz} = \frac{1}{\text{EC}_{50}} \text{ bzw. } \frac{1}{\text{ED}_{50}}$$

► Merke.

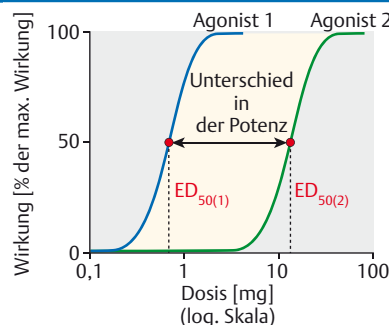
► **Merke.** Pharmaka, deren EC₅₀- bzw. ED₅₀-Werte identisch sind, werden als **äquipotent** bezeichnet. Ist der ED₅₀-Wert eines Agonisten 1 geringer als der eines Agonisten 2, ist Agonist 1 potenter als Agonist 2 (Abb. **A-2.10**).

Der **pD₂-Wert** dient der Quantifizierung der Potenz agonistischer Pharmaka und entspricht dem negativen dekadischen Logarithmus der ED₅₀ bzw. EC₅₀.

Ein in der experimentellen Pharmakologie gebräuchlicher Wert zur Quantifizierung der Potenz agonistischer Pharmaka ist der **pD₂-Wert**. Dieser Wert entspricht dem negativen dekadischen Logarithmus der ED₅₀ bzw. EC₅₀. Er ist hoch bei hoher Potenz und niedrig bei niedriger Potenz. Für eine EC₅₀ von 10⁻¹⁰ mol/l ergibt sich ein pD₂-Wert von 10 und für eine EC₅₀ von 10⁻⁵ mol/l ein pD₂-Wert von 5.

⊙ A-2.10

⊙ A-2.10 Dosis-Wirkungs-Kurven zweier Agonisten mit unterschiedlicher Potenz



► Merke.

► **Merke.** Für den Vergleich der Potenzen zweier agonistischer Pharmaka zieht man äquieffektive Konzentrationen/Dosierungen der beiden Pharmaka heran (z. B. die EC₅₀-/ED₅₀-Werte der beiden Pharmaka).

Die Potenz eines Agonisten und somit die **EC₅₀/ED₅₀-Werte** sind **gewebe- bzw. organabhängig**. Für volle Agonisten gilt meist: EC₅₀ < K_D. Es besteht eine „**Rezeptorreserve**“, d. h., dass die maximale Wirkung bereits auftritt, wenn nur ein Bruchteil der verfügbaren Rezeptoren besetzt ist (s. Abb. **A-2.8c**). Partielle Agonisten besitzen keine Rezeptorreserve (s. Abb. **A-2.8c**).

Die Potenz eines Agonisten hängt von seiner Affinität zum Rezeptor und von einigen anderen Faktoren ab, unter anderem auch von der Rezeptordichte im untersuchten Gewebe. Die **EC₅₀ bzw. ED₅₀** ist also auch **gewebe- bzw. organabhängig**. In aller Regel besteht zwischen dem Ausmaß der Rezeptorbesetzung und der Intensität der Wirkung keine direkte Proportionalität. Der EC₅₀-Wert (die Konzentration, bei der die Wirkung halbmaximal ist) entspricht also in der Regel nicht dem K_D-Wert (die Konzentration, bei der 50% der Rezeptoren besetzt sind). Für volle Agonisten gilt meist: EC₅₀ < K_D. Die Mechanismen, die Rezeptorbesetzung und Wirkung miteinander koppeln, können nämlich bei vollen Agonisten so effizient sein, dass beim Maximum der Wirkung nur ein Bruchteil der verfügbaren Rezeptoren besetzt ist (siehe Phenylephrin in Abb. **A-2.8c**). Dieses Phänomen wird als **Rezeptorreserve** bezeichnet. Partielle Agonisten haben im Gegensatz zu vollen Agonisten keine Rezeptorreserve (siehe Oxymetazolin und Naphazolin in Abb. **A-2.8c**).

Unter In-vivo-Bedingungen können neben der Rezeptordichte im untersuchten Gewebe noch viele andere Faktoren für Unterschiede zwischen EC_{50} und K_D verantwortlich sein. So entsprechen z. B. die Pharmakonkonzentrationen im Blutplasma praktisch nie den Konzentrationen am Wirkort (Rezeptor).

Antagonisten

Die Konzentrations- bzw. Dosis-Wirkungs-Kurve für eine antagonistische Wirkung wird auf ähnliche Weise erstellt, wie das für Agonisten in Abb. A-2.7 illustriert ist. Um beim Beispiel eines Gefäßpräparats im Organbad zu bleiben: Ein durch einen α -Rezeptor-Agonisten kontrahiertes Gefäßfragment wird durch steigende Konzentrationen eines α -Rezeptor-Antagonisten zunehmend relaxiert. Es ergibt sich eine Konzentrations-Wirkungs-Beziehung, wie sie in Abb. A-2.9b dargestellt ist. Auch bei Antagonisten unterscheidet man zwischen **Wirksamkeit** und **Potenz**.

► Definition.

- Als **Wirksamkeit (Effektivität)** eines antagonistischen Pharmakons bezeichnet man das Ausmaß, in dem dieses Pharmakon die Aktivierung der Rezeptoren eines Gewebes reduzieren kann. Hemmt ein Antagonist 1 die Rezeptoraktivierung durch einen Agonisten in einem größeren Ausmaß als ein Antagonist 2, so hat Antagonist 1 eine höhere Wirksamkeit als Antagonist 2.
- Die **Potenz (potency)** eines antagonistischen Pharmakons bezeichnet den Konzentrations- oder Dosisbereich, in dem dieses Pharmakon seine antagonistische Wirkung entfaltet. Je niedriger die Pharmakonkonzentration/-dosis, die 50% der maximalen inhibitorischen Wirkung hervorruft (IC_{50}/ID_{50} ; IC: inhibitory concentration, ID: inhibitory dose), umso höher ist die Potenz des Pharmakons.

Die IC_{50} (Abb. A-2.9b) oder ID_{50} ist deshalb ein Maß für die Potenz eines antagonistisch wirkenden Pharmakons. Die Potenz entspricht dem reziproken Wert der IC_{50}/ID_{50} :

$$\text{Potenz} = \frac{1}{IC_{50}} \text{ bzw. } \frac{1}{ID_{50}}$$

Ist die IC_{50}/ID_{50} eines Antagonisten 1 niedriger als die eines Antagonisten 2, so hat Antagonist 1 eine höhere Potenz als Antagonist 2.

Neben Wirksamkeit und Potenz interessieren bei Antagonisten weitere pharmakologische Eigenschaften. Man unterscheidet nämlich zwischen kompetitiven und nicht-kompetitiven Rezeptor-Antagonisten sowie funktionellen Antagonisten.

Kompetitive Rezeptor-Antagonisten:

Sie binden meist selektiv an einen bestimmten Typ von Rezeptor und verhindern die Bindung von Agonisten und die Aktivierung des Rezeptors. Man unterscheidet reversible und irreversible kompetitive Antagonisten:

- **Reversible kompetitive Antagonisten** konkurrieren mit Agonisten um die gleiche Bindungsstelle am Rezeptor. Die Rezeptorbesetzung durch Agonisten und ihre Wirkung werden reduziert. Diese antagonistischen Wirkungen können aber durch Erhöhung der Agonistkonzentration wieder aufgehoben werden. Fixe Antagonistkonzentrationen verschieben die Konzentrations- bzw. Dosis-Wirkungs-Kurven für Agonisten parallel nach rechts, ohne die maximale Wirkung des Agonisten zu vermindern (Abb. A-2.11a). Das Ausmaß der Rechtsverschiebung hängt von der Affinität des Antagonisten zum Rezeptor ab und nimmt linear mit der Antagonistkonzentration zu. Aus dieser linearen Beziehung kann der K_D -Wert (bei Antagonisten auch **K_i -Wert** genannt) berechnet werden. Der **K_i -Wert** und auch die **IC_{50}/ID_{50} -Werte** sind **nicht gewebe- bzw. organabhängig**. In der Literatur wird häufig der **pA_2 -Wert** angegeben; er entspricht dem negativen dekadischen Logarithmus der Antagonistkonzentration, die die Konzentrations-Wirkungs-Kurve für Agonisten um den Faktor 2 nach rechts verschiebt (entspricht dem negativen dekadischen Logarithmus von K_i). Beispiele für reversible kompetitive Antagonisten sind der α_1 -Rezeptor-Antagonist Prazosin, der β -Rezeptor-Antagonist Propranolol, der Muskarinrezeptor-Antagonist Atropin und der Aldosteronrezeptor-Antagonist Spironolacton.
- **Partielle Agonisten** (S.26) sind immer auch kompetitive Antagonisten. Die Konzentrations-Wirkungs-Kurve eines vollen Agonisten wird in Gegenwart einer fixen Konzentration eines partiellen Agonisten parallel nach rechts verschoben (Abb. A-2.12). Wie die Abbildung zeigt, gilt das nur für Wirkungen des vollen Agonisten, die über die Eigenwirkungen des partiellen Agonisten hinausgehen.

In vivo herrscht am Rezeptor nicht die gleiche Konzentration des Pharmakons wie im Blutplasma.

Antagonisten

Die Konzentrations/Dosis-Wirkungs-Kurve für Antagonisten ist in Abb. A-2.9b dargestellt. Auch bei Antagonisten unterscheidet man **Wirksamkeit** und **Potenz**.

► Definition.

Die IC_{50} (Abb. A-2.9b) oder ID_{50} beschreibt die Potenz eines Antagonisten.

Antagonisten werden unterteilt in kompetitive, nicht-kompetitive und funktionelle Antagonisten.

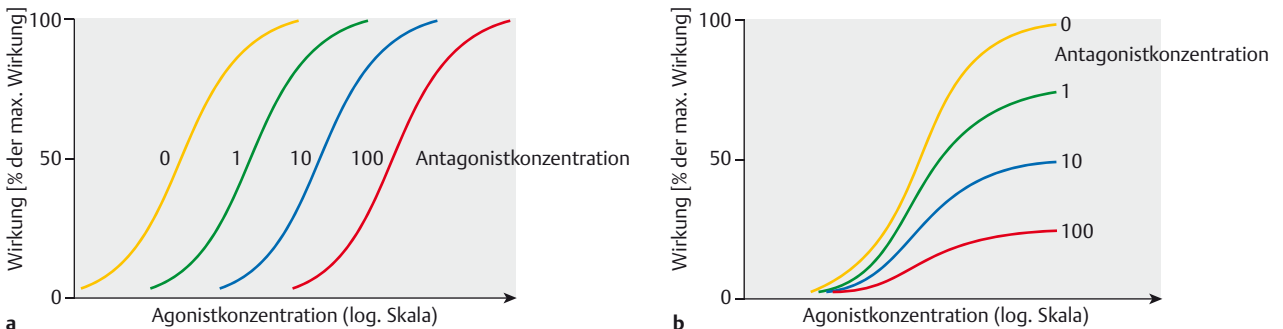
Kompetitive Rezeptor-Antagonisten:

- **Reversible kompetitive Antagonisten** konkurrieren mit Agonisten um die gleichen Rezeptor-Bindungsstellen. Die antagonistische Wirkung kann durch eine höhere Agonistenkonzentration wieder aufgehoben werden, es erfolgt eine Verschiebung der Konzentrations/Dosis-Wirkungs-Kurven für Agonisten parallel nach rechts, ohne Verminderung der maximalen Wirkung des Agonisten (Abb. A-2.11a). Beispiele für reversible kompetitive Antagonisten sind Prazosin, Propranolol, Atropin und Spironolacton.
- **Partielle Agonisten** (S.26) sind immer auch kompetitive Antagonisten (Abb. A-2.12).

- **Irreversible kompetitive Antagonisten** binden **kovalent** an den **Rezeptor**, worauf dieser **funktionell inaktiv** wird. Bei niedrigen Konzentrationen verhält sich der gleiche Antagonist kompetitiv (Abb. A-2.11a) und bei hohen Konzentrationen nicht-kompetitiv (Abb. A-2.11b). Beispiel ist Phenoxybenzamin.

- **Irreversible kompetitive Antagonisten** besitzen reaktive Gruppen und binden kovalent an das Rezeptorprotein. **Kovalent modifizierte Rezeptoren** sind **funktionell inaktiv**. Dieser Typ von Antagonist kann sich bei niedrigen Konzentrationen wie ein kompetitiver Antagonist (Abb. A-2.11a) und bei hohen Konzentrationen wie ein nicht-kompetitiver Antagonist (Abb. A-2.11b) verhalten. Die scheinbar kompetitive antagonistische Wirkung von niedrigen Konzentrationen solcher Stoffe wird bei einer großen Rezeptorreserve beobachtet. Unter diesen Bedingungen kann ein hoher Prozentsatz von Rezeptoren durch kovalente Modifikation inaktiviert sein, ohne dass das Maximum der Agonistwirkung reduziert wird. Typisches Beispiel ist der α -Rezeptor-Antagonist Phenoxybenzamin.

A-2.11 Einfluss von Antagonisten auf die Konzentrations-Wirkungs-Kurven eines Agonisten

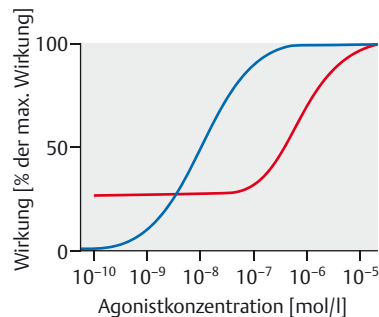


a Reversibler kompetitiver Antagonist: In Anwesenheit eines Antagonisten verschieben sich die Konzentrations-Wirkungs-Kurven für einen Agonisten parallel nach rechts, d. h. es ist eine höhere Konzentration des Agonisten erforderlich, um die gleiche Wirkungsintensität zu erzielen. Das Maximum der Wirkung bleibt aber gleich. Das Ausmaß der Rechtsverschiebung ist von der Rezeptoraffinität des Antagonisten abhängig und nimmt linear mit dessen Konzentration zu.

b Nicht-kompetitiver Antagonist: Je höher die Konzentration eines nicht-kompetitiven Antagonisten, desto geringer sind die Steigung der Konzentrations-Wirkungs-Kurve und das Maximum der Wirkung eines Agonisten. Durch Dosissteigerung des Agonisten kann die Wirkung des nicht-kompetitiven Antagonisten nicht wieder aufgehoben werden.

A-2.12

A-2.12 Kompetitiv-antagonistische Wirkung eines partiellen Agonisten



Dargestellt sind die Konzentrations-Wirkungs-Kurve für einen vollen Agonisten (**blau**) und die Konzentrations-Wirkungs-Kurve für den gleichen Agonisten in Gegenwart einer fixen Konzentration eines partiellen Agonisten (**rot**). Der partielle Agonist hat in der untersuchten Konzentration eine agonistische Wirkung von etwa 25% der maximalen Wirkung des vollen Agonisten. Seine antagonistische Wirkung tritt erst bei relativ hohen Konzentrationen des vollen Agonisten auf und zeigt sich in Form einer parallelen Rechtsverschiebung der roten Kurve.

Klinischer Bezug.

► **Klinischer Bezug.** Es gibt zwei Indikationen für die Anwendung des irreversiblen α_1 - und α_2 -Rezeptor-Antagonisten **Phenoxybenzamin**: Zum einen wird er zur **vorübergehenden Behandlung neurogener Störungen der Harnblasenentleerung** angewendet (10–30 mg/d p. o.), um den α -Rezeptor-vermittelten Spasmus des Blasen-sphinkters zu durchbrechen. Zum anderen wird er prä- und intraoperativ beim **Phäochromozytom** (einem Tumor, der Katecholamine produziert und sezerniert) angewendet (2×20 –40 mg/d p. o.), um Blutdruckkrisen vorzubeugen. Die Wirkungen von Phenoxybenzamin halten 2–3 Tage an, weil es der Neusynthese von α -Rezeptoren bedarf, um die Wirkung zu beenden. Ein Nachteil von Phenoxybenzamin ist, dass die Blutdrucksenkung mit einer starken Tachykardie einhergeht. Diese Tachykardie ist einerseits eine Barorezeptor-vermittelte Reflextachykardie und andererseits Folge der Unterbrechung des α_2 -Rezeptor-vermittelten Regelkreises der Noradrenalinfreisetzung (das stark vermehrt freigesetzte Noradrenalin trifft nämlich im Herzen auf β -Rezeptoren und ruft eine starke Tachykardie hervor).

Nicht-kompetitive Rezeptor-Antagonisten:

- Sie binden an einer Stelle des Rezeptors, die nicht identisch ist mit dem Bindungs-ort für Agonisten und beeinträchtigen die Rezeptorfunktion auf allosterischem Wege.
- Oder sie hemmen die Signaltransduktion oder noch weiter vom Rezeptor entfernte Schritte, die für die Agonistwirkung mitverantwortlich sind.

Diese Art von antagonistischen Wirkungen kann durch Erhöhung der Agonistkonzentration nicht wieder aufgehoben werden. Erstellt man nämlich Konzentrations-Wirkungs-Kurven für einen Agonisten in Gegenwart steigender Konzentrationen eines nicht-kompetitiven Antagonisten, so nehmen die Steigung der Kurve und das Maximum der Wirkung mit steigender Antagonistenkonzentration immer mehr ab (Abb. A-2.11b). Typische Beispiele sind Memantin (S.321) und Ketamin, die den Ionenkanal des ionotropen NMDA-Rezeptors für Glutamat (S.272) blockieren, Ca²⁺-Kanallocker, die die blutdruckerhöhende Wirkung von Noradrenalin und Angiotensin II reduzieren sowie einige nicht-kompetitive AT₁-Rezeptor-Antagonisten, z. B. Irbesartan (S.174), Telmisartan.

Funktionelle Antagonisten:

Diese Stoffe rufen über verschiedene Mechanismen oder Rezeptoren Wirkungen hervor, die die anderer Wirkstoffe konterkarieren. So ist z. B. der Protonenpumpen-Inhibitor Omeprazol (S.546), der die HCl-Sekretion der Magenschleimhaut hemmt, ein funktioneller Antagonist von Histamin, das die HCl-Sekretion steigert. Der Bronchokonstriktor Histamin ist ein funktioneller Antagonist der β₂-Rezeptor-Agonisten (S.531), die eine Bronchodilatation hervorrufen. Die vasodilatierend wirkenden Ca²⁺-Kanallocker sind in glatten Gefäßmuskelzellen funktionelle Antagonisten von K⁺-Ionen, die Gefäßmuskelzellen kontrahieren, weil sie diese Zellen depolarisieren und durch Öffnung spannungsabhängiger Ca²⁺-Kanäle einen Einstrom von Ca²⁺ hervorrufen.

2.4 Qualitative Dosis-Wirkungs-Kurven

Die klinische Relevanz quantitativer Dosis-Wirkungs-Kurven für den einzelnen Patienten ist häufig begrenzt. Das liegt vor allem an der meist großen Variabilität unter den Patienten in Bezug auf die Schwere der zu behandelnden Erkrankung und die Empfindlichkeit für erwünschte Arzneimittelwirkungen. Dieser Problematik kann Rechnung getragen werden, indem man die Dosis eines Arzneimittels zu finden versucht, die für eine vorher definierte Wirkung benötigt wird. Dabei handelt es sich um qualitative „Ja-oder-nein“-Effekte, wie z. B. die Verhinderung eines Ereignisses (Schlaganfall, Myokardinfarkt), die Verminderung der Schmerzintensität um 50% oder die Unterdrückung der Abwehrreaktion auf einen standardisierten Schmerzreiz. Trägt man in der untersuchten Patientenpopulation die kumulative prozentuale Häufigkeit für das Auftreten von „Ja“-Antworten gegen den Logarithmus der Dosis auf, erhält man eine qualitative Dosis-Wirkungs-Kurve, die auch als **Dosis-Häufigkeits-Beziehung** bezeichnet werden kann. Je einheitlicher die untersuchte Patientenpopulation ist, desto steiler ist die qualitative Dosis-Wirkungs-Kurve.

Qualitative und quantitative Dosis-Wirkungs-Kurven sehen identisch aus. Man muss sich aber darüber im Klaren sein, dass die Ordinate der qualitativen Dosis-Wirkungs-Kurve die kumulative Häufigkeit für das Auftreten einer Wirkung zeigt und dass die ED₅₀ eine völlig andere Bedeutung hat. Sie entspricht nämlich der Dosis, bei der 50% der untersuchten Patienten eine „Ja“-Antwort gegeben haben. Damit liegt der wichtigste Unterschied zwischen der qualitativen und der quantitativen Dosis-Wirkungs-Kurve in der Art der Information, die diese Kurven erbringen. Erstere gibt Informationen zur **Variabilität der Arzneimittelwirkung**, während Letztere Aussagen über die Wirksamkeit und Potenz von Arzneimitteln zulässt. Qualitative Dosis-Wirkungs-Kurven eignen sich für das Ausloten des Spielraums für die Sicherheit von Arzneimitteln.

► **Definition.** Der Abstand der qualitativen Dosis-Wirkungs-Kurven für eine erwünschte und eine unerwünschte Arzneimittelwirkung auf der Abszisse stellt die **therapeutische Breite** dar. Sie entspricht dem Quotienten der ED₅₀-Werte für die unerwünschte und die erwünschte Wirkung.

Nicht-kompetitive Rezeptor-Antagonisten:

- beeinträchtigen die Rezeptorfunktion auf allosterischem Wege oder
- wirken über eine Hemmung der Signaltransduktion.

Ihre Wirkung kann nicht durch Erhöhung der Agonistkonzentration aufgehoben werden (Abb. A-2.11b). Beispiele sind Memantin und Ketamin, Ca²⁺-Kanallocker oder Irbesartan (S.174) und Telmisartan.

Funktionelle Antagonisten: Sie beeinträchtigen über verschiedene Mechanismen die Wirkungen anderer Stoffe. Beispiele sind: Omeprazol (S.546) antagonisiert die HCl-Sekretionssteigerung von Histamin; Histamin antagonisiert die Bronchodilatation von β₂-Rezeptor-Agonisten (S.531); Ca²⁺-Kanallocker antagonisieren die durch K⁺-Ionen ausgelöste Vasokontraktion.

2.4 Qualitative Dosis-Wirkungs-Kurven

Da sich die Patienten bezüglich der Schwere der Erkrankung und der Empfindlichkeit gegenüber einer Arznei unterscheiden, ist die klinische Aussagekraft der quantitativen Dosis-Wirkungs-Kurven begrenzt. Für die Klinik besser geeignet ist die qualitative Dosis-Wirkungs-Kurve bzw. **Dosis-Häufigkeits-Beziehung**, die sich aus der benötigten Dosis für eine vorher festgelegte Wirkung ergibt.

Qualitative und quantitative Dosis-Wirkungs-Kurven sehen gleich aus, Erstere gibt jedoch Informationen zur **Variabilität der Arzneimittelwirkung** und Letztere lässt Aussagen über die Wirksamkeit und Potenz von Arzneimitteln zu.

► **Definition.**

Ein **Problem der Bestimmung der therapeutischen Breite** (Abb. A-2.13) ist, dass die Dosis-Wirkungs-Kurven für erwünschte und (v. a. für schwere) unerwünschte Wirkungen häufig nicht parallel verlaufen. Deshalb ist die therapeutische Breite eines Pharmakons nur selten präzise bekannt. Bei der Einschätzung der therapeutischen Breite hilft die **klinische Erfahrung** mit dem jeweiligen Wirkstoff.

► Merke.

► Klinischer Bezug.

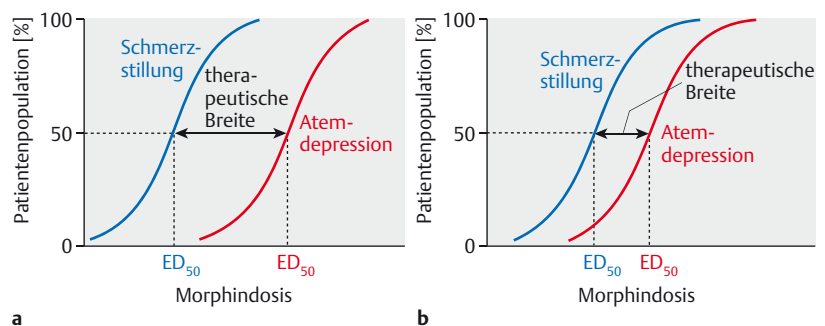
Diese Information ist z. B. in den Dosis-Wirkungs-Kurven der Abb. A-2.13 enthalten, mit deren Hilfe die schmerzstillende und die atemdepressive Wirkung von Morphin in zwei Gruppen von Patienten untersucht wurde. Die Häufigkeit des Auftretens von bestimmten unerwünschten Wirkungen ist eine für die Klinik sehr wichtige Information. Ein **Problem der Bestimmung der therapeutischen Breite** ist, dass die Dosis-Wirkungs-Kurven für erwünschte und unerwünschte Wirkungen häufig nicht parallel verlaufen. Das gilt ganz besonders für schwere unerwünschte Wirkungen, für die Dosis-Wirkungs-Kurven häufig sehr viel flacher sind als für erwünschte Wirkungen. Das bedeutet, dass der Dosisquotient für die unerwünschte und die erwünschte Wirkung im unteren Dosisbereich der Dosis-Wirkungs-Kurven viel kleiner ist als im oberen Dosisbereich. Diese Problematik bringt es mit sich, dass die therapeutische Breite eines Pharmakons nur selten präzise bekannt ist. Meist hilft die **klinische Erfahrung** dabei, die therapeutische Breite von Pharmaka abzuschätzen. Sie lehrt uns, dass Pharmaka, bei denen schwere unerwünschte Wirkungen auf denselben Wirkungsmechanismus zurückgehen wie die erwünschte Wirkung, eine geringe therapeutische Breite haben. Das gilt z. B. für Herzglykoside, Morphin, Theophyllin, Lidocain, Phenytoin und Phenprocoumon. Andere Wirkstoffe haben eine geringe therapeutische Breite, weil sie einfach toxisch sind: Li^+ , Aminoglykoside, Cyclosporin und viele Zytostatika. Zur toxikologischen Einordnung dieser Zusammenhänge s. a. Kap. „Allgemeine Toxikologie“ (S. 687).

► Merke. Verlaufen die Dosis-Wirkungs-Kurven für erwünschte und unerwünschte Wirkungen nicht parallel, lässt sich die therapeutische Breite nicht exakt bestimmen, weil sie dosisabhängig ist.

► Klinischer Bezug. **Morphin** hat für die analgetische Behandlung von Traumapatienten große Bedeutung, weil es das wirksamste Schmerzmittel ist, das dem Arzt zur Verfügung steht. Das Problem ist, dass Morphin neben der analgetischen Wirkung auch eine atemdepressive Wirkung hat, die auf eine Hemmung des Atemantriebs durch CO_2 zurückgeht. Die atemdepressive Wirkung wird wie die analgetische Wirkung von μ -Opioidrezeptoren vermittelt. Zum lebensbedrohenden Risiko wird sie aber in der Regel erst bei einer Morphindosierung, die deutlich höher ist als die für die Schmerzstillung erforderliche Dosierung (Abb. A-2.13a). Bestimmte Patientengruppen reagieren jedoch besonders empfindlich auf die atemdepressive Morphinwirkung (S. 228). Dazu gehören Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung, weil Morphin den durch CO_2 bedingten Antrieb des Atemzentrums hemmt, auf den diese Patienten wegen ihrer hohen pCO_2 -Werte in besonderem Maße angewiesen sind. Deshalb haben Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung eine geringere therapeutische Breite für Morphin als lungengesunde Patienten (Abb. A-2.13b).

• A-2.13

• A-2.13 Therapeutische Breite am Beispiel von Morphin



Dargestellt sind theoretische Dosis-Wirkungs-Kurven für einen jungen, ansonsten gesunden Traumapatienten (a) und für einen älteren Traumapatienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) (b). Die **blauen Kurven** stehen für die erwünschte analgetische Wirkung von Morphin, die **roten Kurven** für die unerwünschte atemdepressive Wirkung. Bei Patienten mit COPD ist die therapeutische Breite von Morphin, messbar am Abstand der beiden Kurven zueinander, geringer als bei Patienten mit normaler Lungenfunktion. Konkret bedeutet dies, dass bei Patienten mit COPD bereits bei geringeren Morphindosierungen unerwünschte (atemdepressive) Wirkungen auftreten als bei Patienten mit normaler Lungenfunktion.

2.5 Pharmakodynamische Ursachen der Variabilität von Pharmakonwirkungen

2.5.1 Pharmakodynamische Toleranz

Die Intensität der Wirkung eines Pharmakons kann sich im Verlauf einer Behandlung ändern. Meist nimmt sie ab, auch wenn das Pharmakon in gleicher Dosis weiter verabreicht wird.

► **Definition.** Als **Toleranz** bezeichnet man das Phänomen, dass die Wirkungsintensität eines Pharmakons trotz regelmäßiger Einnahme einer konstanten Dosis abnimmt. Die anfängliche Wirkungsintensität kann durch Dosiserhöhung wiedererlangt werden. Lässt die Wirkung schnell nach (d. h. schon nach der zweiten Dosis), wird auch der Begriff **Tachyphylaxie** verwendet.

Je nachdem, ob die Entwicklung von Toleranz pharmakodynamische oder pharmakokinetische Ursachen hat, spricht man von **pharmakodynamischer** oder **pharmakokinetischer Toleranz**. Über die Ursachen einer pharmakokinetischen Toleranz wird an anderer Stelle berichtet (S.63). Die Mechanismen, die einer **pharmakodynamischen Toleranz** oder Tachyphylaxie zugrunde liegen können, sind vielfältig und nur wenige sind wirklich erforscht. Die Wichtigsten sollen hier besprochen werden.

Rezeptorvermittelte Toleranz

Diese Art von Toleranz kann zwei Ursachen haben: Desensibilisierung durch Rezeptor-Phosphorylierung und/oder Verlust von Rezeptoren an der Zelloberfläche.

Desensibilisierung durch Rezeptor-Phosphorylierung: Innerhalb von Sekunden bis Minuten nach Aktivierung von Rezeptoren kann es durch Phosphorylierung intrazellulärer Teile des Rezeptorproteins zur Rezeptor-Desensibilisierung kommen. Das gilt z.B. für ionotrope Rezeptoren wie die nikotinischen Acetylcholinrezeptoren oder die Serotoninrezeptoren vom Typ 5-HT₃. Bei den heptahelikalen G-Protein-gekoppelten Rezeptoren sind es **verschiedene Proteinkinasen**, die für die Phosphorylierung der Rezeptorproteine sorgen:

- Die durch cAMP aktivierte **Proteinkinase A (PKA)** phosphoryliert Serinmoleküle nahe am zytoplasmatischen C-Terminus von β -Rezeptoren, wodurch auf allosterischem Wege die Interaktion des Rezeptors mit dem G_s-Protein gestört wird.
- Die **Proteinkinase C (PKC)** phosphoryliert G_{q/11}-gekoppelte Rezeptoren und macht sie unempfindlich für die Aktivierung durch Agonisten.
- Die **GRK-Kinase (GRK)** phosphoryliert ganz selektiv und spezifisch G-Protein-gekoppelte Rezeptoren am C-terminalen Ende (s. Abb. A-2.1) und erhöht dadurch die Affinität des Rezeptors für regulatorische Proteine (Arrestine). An den Rezeptor gebundene Arrestine entkoppeln den Rezeptor vom G-Protein und unterbinden so die Fähigkeit des Rezeptors, Effektorproteine zu aktivieren.

Rezeptorverlust: Rezeptoren, die ständig aktiviert werden, haben die Tendenz, herunterreguliert zu werden. Sie verschwinden innerhalb von Stunden bis Tagen als phosphorylierte Proteine von der Zelloberfläche, weil sie durch Endozytose internalisiert und intrazellulär sequestriert werden. Sie können intrazellulär abgebaut werden oder aber nach einer gewissen Zeit in dephosphorylierter Form an die Zelloberfläche zurückkehren. Bei einigen G-Protein-gekoppelten Rezeptoren spielen Arrestine eine wichtige Rolle bei der Internalisierung der Rezeptoren, weil sie die Rezeptor-Endozytose fördern. Die **Herunterregulierung** („Down-Regulation“) von Rezeptoren wird z. B. beobachtet für:

- **β_2 -Rezeptoren in den Bronchien** als Folge der Behandlung eines Asthma bronchiale mit β_2 -Rezeptor-Agonisten.
- **β_1 -Rezeptoren im Myokard** des linken Ventrikels (als Folge starker sympathischer Aktivierung des Herzmuskels wegen Linksherzinsuffizienz) oder **im ZNS** (als Folge einer Behandlung mit trizyklischen Antidepressiva).
- **α_2 -Rezeptoren auf den peripheren sympathischen Nervenendigungen** als Folge einer Behandlung mit den α_2 -Rezeptor-Agonisten Clonidin oder Moxonidin.

Nimmt die Anzahl der Rezeptoren an der Zelloberfläche ab, werden Potenz (volle Agonisten) und/oder Wirksamkeit (partielle Agonisten) reduziert.

2.5 Pharmakodynamische Ursachen der Variabilität von Pharmakonwirkungen

2.5.1 Pharmakodynamische Toleranz

Die Wirksamkeit eines Pharmakons kann im Verlauf einer Behandlung abnehmen.

► Definition.

Man unterscheidet je nach Ursache eine **pharmakodynamische** oder **pharmakokinetische Toleranz** (S. 63). Die wichtigsten Mechanismen der **pharmakodynamischen Toleranz** oder Tachyphylaxie werden nachfolgend besprochen.

Rezeptorvermittelte Toleranz

Desensibilisierung durch Rezeptor-Phosphorylierung: Sie erfolgt innerhalb von Sekunden oder Minuten und tritt z. B. bei nikotinischen Acetylcholinrezeptoren oder 5-HT₃-Serotoninrezeptoren auf. Bei den heptahelikalen G-Protein-gekoppelten Rezeptoren sind **verschiedene Proteinkinasen** für die Phosphorylierung verantwortlich:

- **PKA** → stört die Interaktion von β -Rezeptoren mit G_s-Protein
- **PKC** → blockiert die Aktivierung von G_{q/11}-gekoppelten Rezeptoren
- **GRK** → erhöht die Affinität zu Arrestinen → verminderte Aktivierung von Effektorproteinen

Rezeptorverlust: Durch ständige Rezeptoraktivierung erfolgt eine **Herabregulierung** der Rezeptoren innerhalb von Stunden bis Tagen. Beispiele hierfür sind **β_2 -Rezeptoren** der Bronchien, **β_1 -Rezeptoren** im linken Ventrikel oder im ZNS und **α_2 -Rezeptoren** auf den peripheren sympathischen Nervenendigungen. Bei verminderter Rezeptorzahl werden Potenz (volle Agonisten) und/oder Wirksamkeit (partielle Agonisten) reduziert.

Erschöpfung von Mediatoren

Eine **Tachyphylaxie** kann auch durch den Verlust von Mediatoren auftreten. **Amphetamin** (S. 353) z. B. kann nur bei vollen Speichern an Noradrenalin, Dopamin und Serotonin wirken.

Physiologische Adaptation

Homöostatische Mechanismen können zu einer Kompensation der Pharmakonwirkung führen. So wird z. B. die blutdrucksenkende Wirkung von Diuretika oder Vasodilatoren durch physiologische **Gegenregulation** limitiert. Eine sog. **erlernte Toleranz** zeigt sich z. B. beim Alkoholiker, der alkoholbedingte Gleichgewichts- und Gangstörungen zu kompensieren lernt.

2.5.2 Pharmakodynamische Sensibilisierung und Potenzierung

Bei einer Pharmakotherapie kann es zu Sensibilisierung oder Potenzierung kommen.

► Definition.

Dies geschieht z. B. bei der Einnahme von Amphetamin oder Kokain (S. 354).

► Definition.

Eine permanente Verhinderung einer Rezeptoraktivierung kann zur **Hochregulierung** von Rezeptoren führen, z. B. **β-Rezeptoren**, **D₂-Dopaminrezeptoren** und **H₂-Histaminrezeptoren**. Folgen sind die Potenserhöhung für endogene Agonisten sowie nach Beendigung einer Antagonisten-Therapie das **Rebound-Phänomen**.

Erschöpfung von Mediatoren

In einigen Fällen von **Tachyphylaxie** ist das Nachlassen der Wirkung assoziiert mit dem Verlust von Mediatoren, die für die Pharmakonwirkung verantwortlich sind. **Amphetamin** (S. 353) z. B. wirkt durch transportervermittelte Freisetzung neuronal gespeicherten Noradrenalins, Dopamins und Serotonins. Wenn die neuronalen **Aminspeicher** durch wiederholte Amphetamin-Dosierungen entleert sind, verliert Amphetamin seine Wirksamkeit.

Physiologische Adaptation

Viele Arzneimittel verlieren ihre Wirkung, weil **homöostatische Mechanismen** die Pharmakonwirkung kompensieren. So ist z. B. die blutdrucksenkende Wirkung von Diuretika oder Vasodilatoren limitiert, weil es reflektorisch zu einer Zunahme des Sympathikotonus und auf dem Wege der **Gegenregulation** zur Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems kommt. Gegenregulatorische Mechanismen führen meist zu einer sich langsam entwickelnden Toleranz. Eine physiologische Adaptation mag auch verantwortlich sein für die häufig gemachte Beobachtung, dass gewisse unerwünschte Wirkungen (wie z. B. Übelkeit und Müdigkeit) die Tendenz zeigen, trotz fortgesetzter Pharmakotherapie zu verschwinden. Das Phänomen der **erlernten Toleranz** beim Alkoholiker ist ebenfalls die Folge einer physiologischen Anpassung. Der Alkoholiker lernt es, die durch den Alkoholgenuss hervorgerufenen Gleichgewichts- und Gangstörungen zu kompensieren. Polizeibeamte sind häufig erstaunt über das Ausmaß der möglichen Kompensation.

2.5.2 Pharmakodynamische Sensibilisierung und Potenzierung

Im Gegensatz zur Toleranzentwicklung kann es im Zuge der Anwendung eines Pharmakons auch zur Entwicklung einer Sensibilisierung oder Potenzierung kommen.

► **Definition.** Als **Sensibilisierung** bezeichnet man die Zunahme der Wirkung eines Stoffes, auch wenn seine Dosis unverändert bleibt. Dieses im Vergleich zur Toleranz seltene Phänomen wird auch als „**reverse tolerance**“ bezeichnet.

Ein Beispiel ist die Entwicklung einer Sensibilisierung nach Einnahme von Psychostimulanzien wie Amphetamin und Kokain (S. 354). Die zugrunde liegenden Mechanismen sind nicht bekannt.

► **Definition.** Als **Potenzierung** bezeichnet man die mit der Hochregulierung von Rezeptoren verbundene Zunahme der Wirkung von Agonisten, die durch eine Behandlung mit Rezeptor-Antagonisten induziert wird.

So wie eine permanente Aktivierung von Rezeptoren die Rezeptorexpression herunterreguliert, führt das anhaltende Ausbleiben einer Rezeptoraktivierung zur **Hochregulierung** („Up-Regulation“) der Rezeptorexpression. Typische **Beispiele** sind:

- Zunahme der Expression von **β-Rezeptoren** als Folge einer Behandlung mit β-Rezeptor-Antagonisten.
- Zunahme der Expression von **D₂-Dopaminrezeptoren** im ZNS als Folge einer Behandlung mit antipsychotisch wirkenden Dopaminrezeptor-Antagonisten.
- Zunahme der Expression von **H₂-Histaminrezeptoren** in der Magenschleimhaut als Folge einer Behandlung mit H₂-Rezeptor-Antagonisten.

Die Hochregulierung von Rezeptoren erhöht die Potenz endogener Agonisten dieser Rezeptoren und führt nach Beendigung der Behandlung mit dem Rezeptor-Antagonisten zu „Entzugssymptomen“, die auch als **Rebound-Phänomen** bezeichnet werden.

► **Klinischer Bezug.** Die bei Herzkranken (koronare Herzkrankheit, Linksherzinsuffizienz) häufig notwendige Behandlung mit **β -Rezeptor-Antagonisten** (z. B. Metoprolol) geht mit einer Hochregulierung kardialer β -Rezeptoren einher. Das hat zur Folge, dass die Potenz der endogenen Liganden dieser Rezeptoren (Noradrenalin, Adrenalin) ansteigt. Metoprolol unterdrückt die hämodynamischen Konsequenzen dieser Potenzierung: Tachykardie, tachykarde Rhythmusstörungen, myokardiale Ischämie mit Angina-pectoris-Anfällen und hämodynamische Instabilität. Wenn allerdings die Behandlung mit Metoprolol abrupt beendet wird, ist das mit Risiken für den Patienten verbunden, denn die genannten **Rebound-Symptome** kommen dann voll zur Geltung. Deshalb muss eine Behandlung mit β -Rezeptor-Antagonisten stets **langsam ausschleichend beendet** werden.

► **Klinischer Bezug.**

2.5.3 Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Krankheitsbedingte Wechselwirkungen

Wirkungen von Pharmaka können krankheitsbedingt zu- oder abnehmen. Einige **Beispiele** sollen hier erwähnt werden. Zur **Hyperthyreose** gehört, dass in den Herzmuskelzellen vermehrt β -Rezeptoren exprimiert werden. Eine Zunahme der Potenz von endogenen und exogenen β -Rezeptor-Agonisten und ein hohes Risiko für Vorhofflimmern sind die Folge. Beim **Diabetes mellitus vom Typ 2** besteht neben anderen Störungen immer auch eine Insulinresistenz. Dadurch ist die Insulinwirkung beeinträchtigt und der Insulinbedarf erhöht. Eine Zunahme des Insulinbedarfs wird auch bei Adipositas und bei fieberhaften Infekten beobachtet. Auf weitere Beispiele für krankheitsbedingte Veränderungen von Pharmakonwirkungen wird bei der Besprechung der einzelnen Pharmaka eingegangen.

Wechselwirkungen zwischen Pharmaka

Die Vielzahl der pharmakodynamischen Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln bringt es mit sich, dass sie im Rahmen dieses Lehrbuchs immer wieder besprochen werden. Hier sollen lediglich ganz wenige **Beispiele** genannt werden, um das Prinzip zu erläutern. Solche Wechselwirkungen können sich auf Rezeptorebene abspielen und einen oder verschiedene Rezeptoren involvieren. Ein Beispiel für **Wechselwirkungen an einem Rezeptor** tritt bei Patienten mit Bluthochdruck auf, die mit β -Rezeptor-Antagonisten behandelt werden: Wenn ein solcher Patient einen anaphylaktischen Schock erleidet, ist der behandelnde Arzt mit dem Problem konfrontiert, dass das Notfalltherapeutisch verabreichte Adrenalin seine Wirkungen (Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz, Hemmung der Histaminfreisetzung aus Mastzellen) wegen der Behandlung mit β -Rezeptor-Antagonisten nicht entfalten kann. Ein Beispiel für **Wechselwirkungen, die verschiedene Rezeptoren involvieren**, ist die Verstärkung der sedierenden Wirkung von Benzodiazepinen durch Opioid-Analgetika. Pharmakodynamische Wechselwirkungen können aber auch **völlig unterschiedliche Wirkungsmechanismen** betreffen und zur **Verstärkung oder Abschwächung von Arzneistoffwirkungen** führen. So verstärken Pharmaka, die eine Hypokaliämie hervorrufen (Diuretika, Laxanzien), die Wirkung von Herzglykosiden, und nichtsteroidale Antiphlogistika schwächen die Wirkung von Diuretika und von anderen Antihypertensiva ab.

2.5.3 Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Krankheitsbedingte Wechselwirkungen

Einige **Beispiele:**

- **Hyperthyreose:** Die Zunahme an kardialen β -Rezeptoren führt zu gesteigerter Potenz von β -Rezeptor-Agonisten.
- **Typ-2-Diabetes:** Die gesteigerte Insulinresistenz erhöht den Insulinbedarf.
- **Adipositas oder fieberhafte Infekte:** Gesteigerter Insulinbedarf.

Wechselwirkungen zwischen Pharmaka

Beispiele für pharmakodynamische Wechselwirkungen:

- **An einem Rezeptor:** Die Gabe von Adrenalin bleibt bei einem Patienten, der mit β -Rezeptor-Antagonisten (z. B. gegen Hypertonie) vorbehandelt wurde, wirkungslos.
- **An verschiedenen Rezeptoren:** Verstärkung der Sedierung von Benzodiazepinen durch Opioid-Analgetika.
- **Mit unterschiedlichen Wirkungsmechanismen:** Pharmaka, die eine Hypokaliämie verursachen, verstärken die Herzglykosidwirkung. NSAR schwächen die Wirkung von Diuretika.



© Sven Bähren – Fotolia.com

3 Pharmakokinetik

3.1	Überblick	36
3.2	Von der Applikation des Arzneimittels bis zum Eintritt des Pharmakons in den systemischen Kreislauf	38
3.3	Verteilung	43
3.4	Elimination	47
3.5	Klinische Pharmakokinetik.	55
3.6	Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik.	62
3.7	Pharmakokinetische Ursachen der Variabilität von Pharmakonwirkungen	63

3.1 Überblick

3.1 Überblick

► **Definition.**

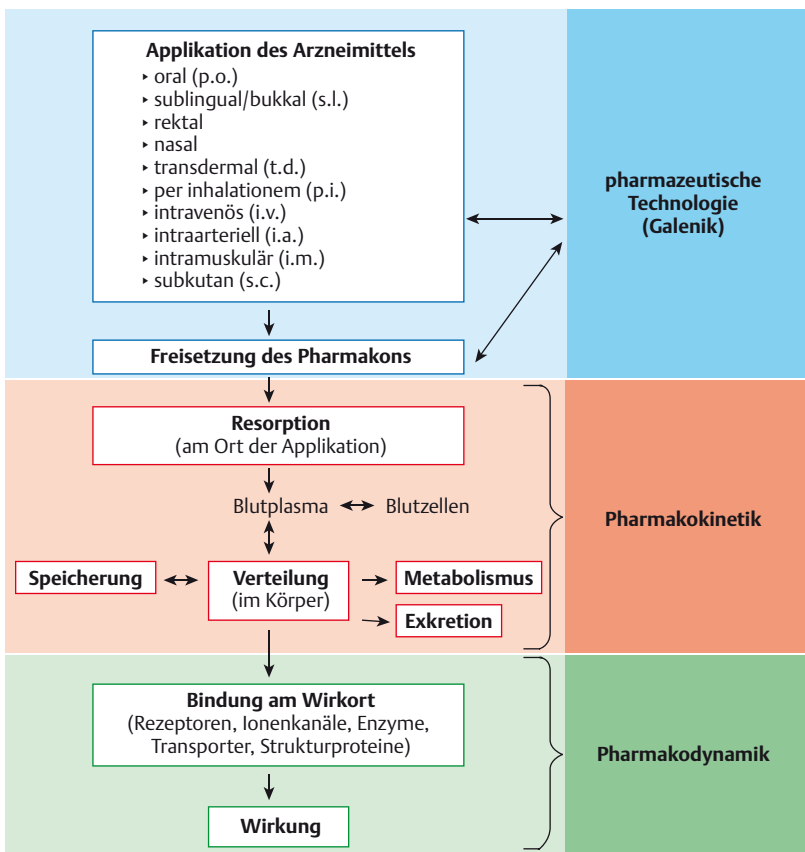
Der **Applikation des Arzneimittels** folgt die **Freisetzung des Pharmakons**. Für die **Verteilung** im Körper sorgt das Blutplasma, dorthin gelangt das Pharmakon entweder über **Resorption** oder direkt über intravasale Applikation. Bereits während der Verteilung beginnt die **Elimination** des Pharmakons **mittels Metabolisierung und/oder Ausscheidung** (Abb. A-3.1). Die **Metabolisierung (Biotransformation)** beginnt bei oraler Gabe bereits direkt nach der Resorption (Abb. A-3.2).

► **Definition.**

Die **Pharmakokinetik** beschreibt den Aspekt der Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln/Pharmaka und Mensch oder Tier, der sich mit der Einflussnahme des Lebewesens auf das Pharmakon beschäftigt und sich den zugrunde liegenden Mechanismen widmet.

Der Kontakt zwischen dem Arzneimittel und dem menschlichen Körper beginnt mit der Verabreichung (**Applikation des Arzneimittels**). Im Anschluss an die Applikation löst sich die Darreichungsform (Formulierung) des Arzneimittels (z. B. Tablette, Kapsel) in ihre Bestandteile – Pharmakon (Wirkstoff) und Hilfsstoffe – auf, d. h. das **Pharmakon wird freigesetzt**. Bei intravasaler Applikation (intravenös, intraarteriell) gelangt das Pharmakon direkt ins Blutplasma, bei den anderen Applikationsarten erst nach seiner **Resorption**. Mit dem Blutplasma wird es im Körper **verteilt** und erreicht so seinen Wirkort. Während der Verteilung beginnt bereits die **Elimination** des Pharmakons **mittels Metabolisierung und/oder Ausscheidung** (Abb. A-3.1). Die **Metabolisierung (Biotransformation)**, die die Wirksamkeit eines Pharmakons meist er-

⊙ A-3.1 Von der Applikation des Arzneimittels zur Wirkung des Pharmakons



Die Abbildung zeigt die Zusammenhänge zwischen der Galenik, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik. Die **Galenik** beschäftigt sich mit der Zubereitung und Herstellung von Arzneimitteln, die **Pharmakokinetik** mit der Resorption, Verteilung und Elimination (= Ausscheidung + Metabolisierung) von Pharmaka im bzw. aus dem Körper. Die **Pharmakodynamik** gibt Auskunft über die Wirkungsmechanismen von Pharmaka und deren Wirkort.

heftig reduziert, findet hauptsächlich in der Leber, in geringerem Maße auch im Darmepithel und bei einigen wenigen Pharmaka auch im Kapillarendothel des kleinen Kreislaufs statt. Deshalb beginnt die Metabolisierung oral applizierter Pharmaka direkt nach der Resorption und setzt sich nach dem Transport durch die Pfortader in der Leber fort, also noch bevor das Pharmakon den systemischen Kreislauf erreicht (Abb. A-3.2).

► **Merke.** Die Metabolisierung oral oder (in geringerem Ausmaß) rektal applizierter Pharmaka in der Darmschleimhaut, in der Leber und im Endothel der Lungenstrombahn bezeichnet man als **präsystemische Elimination** oder **First-Pass-Effekt**.

► **Merke.**

Die Applikationsart beeinflusst den Anteil des Pharmakons, der am Wirkort ankommt.

Welcher Anteil der verabreichten Menge eines Pharmakons am Wirkort ankommt, hängt also u. a. davon ab, wie das Arzneimittel appliziert bzw. wo das Pharmakon resorbiert wurde, wo es also in den venösen Schenkel des systemischen Kreislaufs gelangte.

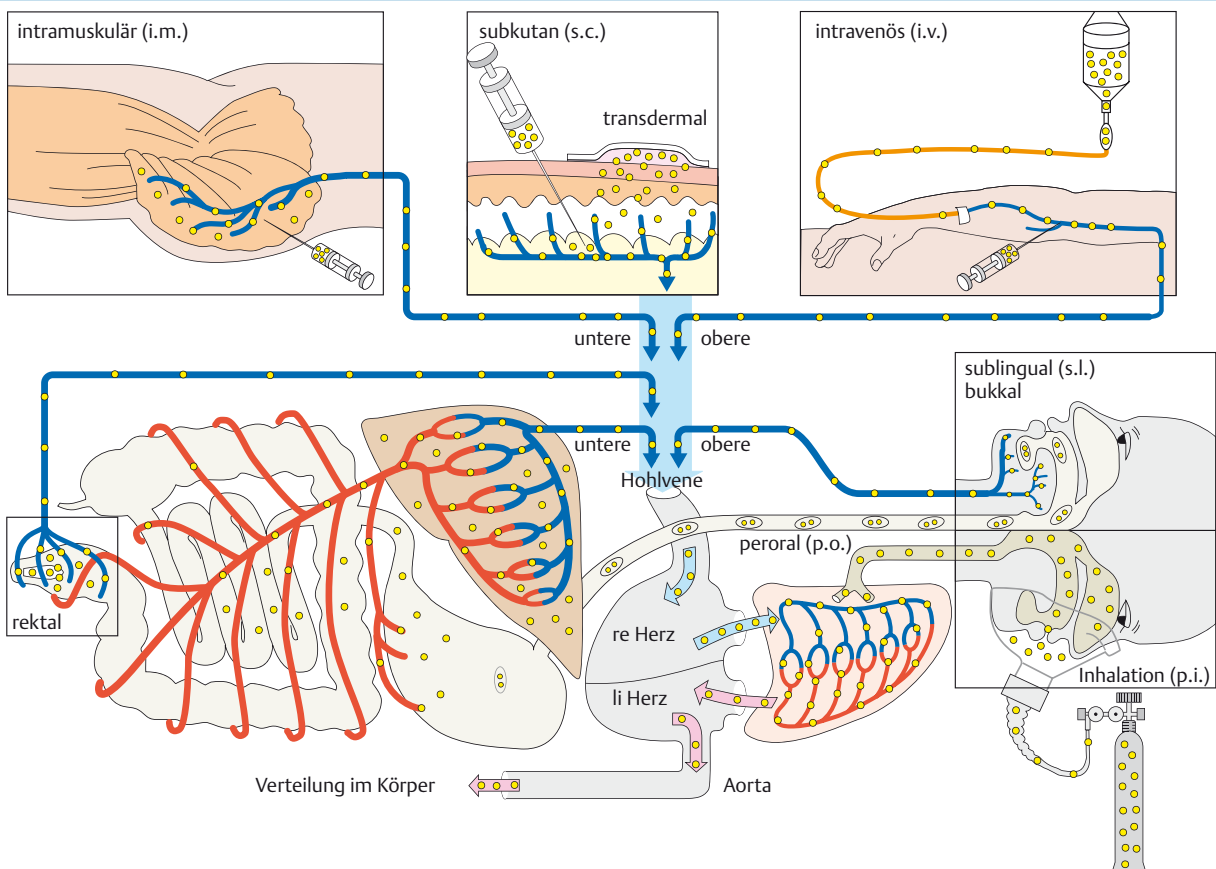
An der **Ausscheidung (Exkretion)** von Pharmaka sind vier Organe beteiligt: Leber, Darm, Niere und Lunge (Letztere nur im Falle der Inhalationsnarkotika). In der Leber werden lipophile Pharmaka durch die Metabolisierung in eine wasserlöslichere Form gebracht. Anschließend werden sie entweder in die Gallenflüssigkeit sezerniert und über den Darm mit den Fäzes ausgeschieden oder mit dem Blut in die Niere transportiert und – wie hydrophile Pharmaka – mit dem Urin ausgeschieden.

Vier Organe sind für die **Ausscheidung (Exkretion)** von Pharmaka verantwortlich: Leber, Darm, Niere und Lunge.

► **Merke.** Resorption, Verteilung und Elimination eines Pharmakons entscheiden über seine Wirkungsintensität und Wirkdauer.

► **Merke.**

A-3.2 Von der Applikation des Arzneimittels zur Verteilung des Pharmakons



Abhängig von der Applikationsart verteilen sich Arzneimittel bzw. die aus ihnen freigesetzten Pharmaka unterschiedlich im Körper. Zu den **parenteralen Applikationsarten** gehören all jene, bei denen der Magen-Darm-Trakt ausgelassen wird, also alle außer der oralen und rektalen Applikation. Bei ihnen entfällt nach der Resorption vom Applikationsort die Pfortader- bzw. Leberpassage. Deshalb ist die parenterale Applikation besonders bei solchen Pharmaka sinnvoll, die einem hohen **First-Pass-Effekt** in der Leber unterliegen, da so wesentlich höhere systemische Konzentrationen dieser Pharmaka erzielt werden können.

(nach Lüllmann et al., Taschenatlas Pharmakologie, Thieme, 2014)

3.2 Von der Applikation des Arzneimittels bis zum Eintritt des Pharmakons in den systemischen Kreislauf

3.2.1 Applikation des Arzneimittels und Freisetzung des Pharmakons

Verschiedene **Applikationsformen** zeigen Abb. A-3.1 und Abb. A-3.2. Die Zubereitung eines Arzneimittels bestimmt, wie schnell das Pharmakon **freigesetzt** wird. **Retardpräparate** (p. o.) oder **Depotpräparate** (s. c. oder i. m.) ermöglichen bei insgesamt verlängerter Wirkdauer eine relativ konstante Plasmakonzentration über längere Zeit.

3.2.2 Resorptionsmechanismen

► Definition.

Bei der Resorption müssen zelluläre Barrieren, d. h. Zellmembranen überwunden werden.

Diffusion durch Membranlipide: Die Diffusionsgeschwindigkeit sinkt mit zunehmendem Molekulargewicht und steigt mit höherer Lipidlöslichkeit. Einfluss hat auch der transmembranäre Konzentrationsgradient.

► Merke.

Die Lipidlöslichkeit lässt sich mithilfe des **Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizienten** abschätzen.

Der **Ionisationsgrad** der Stoffe muss berücksichtigt werden, denn:

► Merke.

Zur Berechnung des Ionisationsgrads basischer und saurer Pharmaka wird die **Gleichung von Henderson und Hasselbalch** verwendet.

3.2 Von der Applikation des Arzneimittels bis zum Eintritt des Pharmakons in den systemischen Kreislauf

3.2.1 Applikation des Arzneimittels und Freisetzung des Pharmakons

Die verschiedenen Möglichkeiten, Arzneimittel zu **applizieren**, zeigen Abb. A-3.1 und Abb. A-3.2. Wie schnell das Pharmakon aus dem Arzneimittel **freigesetzt** wird, hängt von der Zubereitung des Arzneimittels ab, also von der Art der Hilfsstoffe und der Art der „Verpackung“ des Pharmakons. So ermöglichen verschiedene Methoden der pharmazeutischen Technologie eine verlangsamte Freisetzung (**Retardierung in Retardpräparaten**). Diese führt zu einer über längere Zeit relativ konstanten Plasmakonzentration des freigesetzten Pharmakons, zum anderen zu einer Verlängerung seiner Wirkdauer. Zu diesen galenischen Methoden gehören z. B. die Umhüllung des Pharmakons mit schwerlöslichen Überzügen, die Einbettung des Pharmakons in Fette oder Wachse und die Verwendung osmotischer Systeme. Im klinischen Sprachgebrauch werden Arzneimittel mit verlangsamter Freisetzung unterteilt in

- **Retardpräparate** (Applikation p. o.) und
- **Depotpräparate** (Applikation s. c. oder i. m.).

3.2.2 Resorptionsmechanismen

► **Definition.** Unter **Resorption** versteht man den Transfer von Pharmaka vom Ort ihrer Freisetzung aus dem Arzneimittel in das Blutplasma des systemischen Kreislaufs. Bei intravasaler Verabreichung wird dieser Schritt umgangen.

Resorption bedeutet, dass zelluläre Barrieren (Epithelzellen und/oder vaskuläre Endothelzellen) und damit Zellmembranen (Lipiddoppelschichten) überwunden werden müssen. Dabei sind (nach abnehmender Wichtigkeit angeordnet) folgende Mechanismen beteiligt: Diffusion durch Lipide von Zellmembranen, Carrier-vermittelter Transport, Diffusion durch wassergefüllte Poren und Pinozytose.

Diffusion durch Membranlipide: Dies ist der quantitativ bedeutendste Mechanismus bei der enteralen Resorption, d. h. bei oraler Applikation, der häufigsten Art der Arzneimittelapplikation. Die Geschwindigkeit der Diffusion durch Zellmembranen wird bestimmt vom transmembranären Konzentrationsgradienten, der Molekülgröße und der Löslichkeit des Pharmakons in Membranlipiden. Mit steigendem Molekulargewicht nimmt die Geschwindigkeit der Diffusion ab, mit steigender Lipidlöslichkeit zu.

► **Merke.** Die **Lipidlöslichkeit (Lipophilie)** ist die für die Resorption bei Weitem wichtigste physikochemische Eigenschaft von Pharmaka.

Sie lässt sich mithilfe des **Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizienten** abschätzen. Im Verteilungsgleichgewicht, d. h. wenn sich die Pharmakonkonzentrationen in beiden Phasen nicht mehr ändern und konstant bleiben, entspricht der Quotient aus der Pharmakonkonzentration in der Octanolphase und der Pharmakonkonzentration in der Wasserphase dem Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizienten. Viele Pharmaka sind zudem schwache organische Basen oder Säuren. Deshalb muss auch der **Ionisationsgrad** der Stoffe berücksichtigt werden, denn:

► **Merke.** Pharmaka sind nur im nicht ionisierten Zustand ausreichend lipidlöslich.

Der Ionisationsgrad basischer und saurer Pharmaka kann mithilfe der **Gleichung von Henderson und Hasselbalch** berechnet werden:

- **basische Pharmaka:**

$$\text{pH} - \text{pK}_a = \log \frac{[\text{B}]}{[\text{BH}^+]}$$

(B = freie Base; BH⁺ = protonierte Base)

▪ saure Pharmaka:

$$\text{pH} - \text{pK}_a = \log \frac{[\text{S}^-]}{[\text{SH}]}$$

(S⁻ = freie Säure; SH = protonierte Säure)

Carrier-vermittelter Transport: Membranproteine, die einen Transport durch Zellmembranen vermitteln, können an der Resorption beteiligt sein. Einige Transporter „erleichtern“ lediglich einen Konzentrationsausgleich zwischen beiden Seiten der Zellmembran und kommen ohne Energie aus (**erleichterte Diffusion**). Andere katalysieren einen **aktiven Transport** auch gegen einen Konzentrationsgradienten und benötigen ATP. Für die enterale Resorption ist ein Carrier-vermittelter Transport nur für Fe²⁺ und Ca²⁺ sowie einige wenige Pharmaka bedeutsam, z. B. für Folsäure, Methotrexat, 6-Mercaptopurin, Amoxicillin und L-Dopa.

Diffusion durch wassergefüllte Poren: Die Diffusion durch Membranporen oder durch parazelluläre Poren spielt bei der Resorption von Pharmaka keine wichtige Rolle. Der Durchmesser der Membranporen ist einfach zu klein (etwa 0,4 nm), um Pharmaka, deren Moleküldurchmesser gewöhnlich 1 nm übersteigt, passieren zu lassen. Parazelluläre Poren haben zwar in den Kapillaren der Haut und der Skelettmuskulatur einen geschätzten Durchmesser von 1 – 4 nm, aber ihr effektiver Durchmesser wird häufig durch Zell-Zell-Kontakte (Tight Junctions) vermindert. Hinzu kommt, dass die Porenfläche nur einen Bruchteil der Gesamtfläche ausmacht. Deshalb ist auch die Diffusion durch parazelluläre Poren ohne wesentliche Bedeutung für die Resorption von Pharmaka.

Pinozytose: Dieser Mechanismus beinhaltet einen vesikulären Transport in Zellen hinein (Endozytose) und aus Zellen heraus (Exozytose). Solch komplexe Vorgänge mögen bei einigen Makromolekülen (Insulin, monoklonale Antikörper gegen TNF α) eine gewisse Rolle spielen.

3.2.3 Zusammenspiel von Applikationsart und Resorption

Orale Verabreichung

Die orale Verabreichung (per os = p. o.) ist nicht invasiv und führt bei den meisten Pharmaka zur Anflutung ausreichend hoher Konzentrationen im Blutplasma. Deshalb ist sie bei Weitem der **häufigste** und damit **wichtigste Weg**, auf dem Arzneimitteltherapie stattfindet.

► **Merke.** Nach oraler Verabreichung ist für die meisten Pharmaka der **Dünndarm** der Hauptresortionsort; die Resorption von Pharmaka oberhalb des Dünndarms ist von Ausnahmen abgesehen minimal.

Der Grund hierfür ist die für die Resorption zur Verfügung stehende Fläche, die im Dünndarm mit 100 – 200 m² gigantisch ist. Im Vergleich dazu bieten Magen und Dickdarm (0,2 bzw. 0,4 % der Dünndarmfläche) vernachlässigbare Resortionsflächen. Die **wichtigsten Faktoren für die Geschwindigkeit und das Ausmaß der enteralen Resorption** von Pharmaka sind die gastrointestinale Motilität, die Art der Formulierung und einige physikochemische Faktoren.

Gastrointestinale Motilität: Je **rascher der Magen entleert** wird, **umso schneller** gelangt das Pharmakon in den Dünndarm und kann **resorbiert** werden.

► **Merke.** Die Resortionsgeschwindigkeit bestimmt das Maximum der Plasmaspiegel und damit die Intensität der Wirkung: Je schneller ein Pharmakon resorbiert wird, umso höher ist die Intensität seiner Wirkung.

Nahrungsaufnahme verzögert die Magenentleerung und hat deshalb oft einen hemmenden Einfluss auf die Resortionsgeschwindigkeit. Typisches Beispiel: Nach einer Mahlzeit ist Alkohol weniger gut wirksam als im Nüchternzustand. Von dieser Faustregel gibt es jedoch zahlreiche Ausnahmen. So werden lipophile Pharmaka häufig nach einer fettreichen Mahlzeit vollständiger und manchmal auch schneller resorbiert. Diese Ausnahmen bringen es mit sich, dass der Einfluss der Nahrungsauf-

Carrier-vermittelter Transport: Einige Transporter „erleichtern“ ohne Energieverbrauch einen transmembranären Konzentrationsausgleich (**erleichterte Diffusion**). Für einen **aktiven Transport** gegen einen Konzentrationsgradienten wird ATP benötigt.

Diffusion durch wassergefüllte Poren: Die Diffusion durch Membranporen oder durch parazelluläre Poren hat keine große Bedeutung für die Resorption von Pharmaka.

Pinozytose: Es gibt einen vesikulären Transport in Zellen hinein (Endozytose) und aus Zellen heraus (Exozytose).

3.2.3 Zusammenspiel von Applikationsart und Resorption

Orale Verabreichung

Die nicht invasive orale Applikation (per os = p. o.) ist die **häufigste** und **wichtigste Form** der Arzneimitteltherapie.

► **Merke.**

Der Dünndarm bietet mit 100 – 200 m² die größte Resortionsfläche im Magen-Darm-Trakt. **Geschwindigkeit und Ausmaß der enteralen Resorption** werden v. a. durch die gastrointestinale Motilität, die Art der Formulierung und physikochemische Faktoren bestimmt.

Gastrointestinale Motilität: Je **rascher der Magen entleert** wird, **umso schneller** erfolgt im Dünndarm die **Resorption**.

► **Merke.**

Der Einfluss der **Nahrungsaufnahme** auf die Resorption von Pharmaka ist schwer vorhersehbar. Es kann sowohl zu einer Verminderung als auch zu einer Beschleunigung der Resorption kommen.

nahme auf das Ausmaß der Resorption und die Resorptionsgeschwindigkeit von Pharmaka als schwer vorhersehbar gilt.

► **Klinischer Bezug.**

► **Klinischer Bezug.** Einige Erkrankungen (Migräne, diabetische Polyneuropathie) verzögern die Magenentleerung und verlangsamen so die Resorption. Bestimmte Pharmaka können die Magenentleerung beschleunigen (Metoclopramid) oder verlangsamen (Atropin, trizyklische Antidepressiva) und auf diesem Wege die Resorption anderer Pharmaka beschleunigen oder verlangsamen.

Art der Formulierung: Die Darreichungsform beeinflusst die Resorptionsgeschwindigkeit. Eine schnelle Resorption erfolgt z. B. bei flüssigem Wirkstoff mit Gelatinekapselform. Die Wirkstofffreisetzung aus Tabletten oder Kapseln ist umso schneller, je kleiner die Partikel sind.

Art der Formulierung: Die Darreichungsform (Formulierung des Pharmakons als Tablette, Kapsel oder Dragee) hat einen starken Einfluss auf die Resorptionsgeschwindigkeit. So wird z. B. ein Pharmakon aus einer Gelatinekapselform, die den Wirkstoff in gelöster Form flüssig enthält, sehr schnell resorbiert. Tabletten- oder Kapselformulierungen, die das Pharmakon als Pulver oder in mikronisierter Form enthalten, setzen den Wirkstoff umso schneller frei, je kleiner die Partikel sind. Die Geschwindigkeit, mit der Pharmaka aus der Formulierung freigesetzt werden, bestimmt auch die Resorptionsgeschwindigkeit. So hat die pharmazeutische Technologie eine Vielzahl von Möglichkeiten, auf die Resorptionsgeschwindigkeit von Pharmaka Einfluss zu nehmen.

Physikochemische Faktoren: Polare wasserlösliche Stoffe werden p. o. meist schlecht resorbiert. Ca^{2+} (z. B. Milch) beeinträchtigt die Resorption von Tetrazyklinen.

Physikochemische Faktoren: Polare, gut wasserlösliche Stoffe werden nach oraler Gabe meist schlecht oder unvollständig resorbiert. Die Resorption von Tetrazyklinen kann in Gegenwart von Ca^{2+} (z. B. bei gleichzeitiger Gabe von Milchprodukten oder Ca^{2+} -haltigen Arzneistoffen) durch Bildung schwerlöslicher Chelate erheblich beeinträchtigt werden.

Sublinguale oder bukkale Verabreichung

Sublinguale oder bukkale Verabreichung

Die **sublinguale/bukkale Applikation** eignet sich gut in **Notfallsituationen**, da die **Resorption** bereits **in der Mundhöhle** erfolgt (Abb. A-3.2). Sie dient aber auch der lokalen Behandlung von Mundhöhle und Rachen.

Die **sublinguale/bukkale Applikation** ist für lipophile Pharmaka mit ausgeprägter präsystemischer Elimination insbesondere **in Notfallsituationen** sinnvoll. Arzneimitelformulierungen wie Zerbeißkapseln und Sublingualtabletten führen zur **Resorption** des freigesetzten Pharmakons **in der Mundhöhle** und dadurch auf kürzestem Wege zum Eintritt in den venösen Schenkel des systemischen Kreislaufs (Abb. A-3.2). Darüber hinaus ist die bukkale Applikation indiziert, wenn eine lokale Wirkung in der Mundhöhle oder im Rachen erwünscht ist (z. B. Lutschtabletten bei Halsschmerzen).

► **Merke.**

► **Merke.** Die sublinguale/bukkale Applikation dient also in der Regel der **Vermeidung einer präsystemischen Elimination**. Das Pharmakon kommt nicht nur in höherer Konzentration, sondern auch schneller am Wirkort an als bei oraler Applikation, muss aber ausreichend lipophil sein.

Für eine sublinguale/bukkale Applikation müssen die Pharmaka lipophil sein und in niedrigen Dosen wirken.

Pharmaka, die sublingual/bukkal appliziert werden sollen, müssen lipophil sein und in niedrigen Dosen wirken, da die zur Verfügung stehende Resorptionsfläche (etwa $0,02 \text{ m}^2$) klein ist. Typische Beispiele sind Glyceroltrinitrat, Buprenorphin und Fentanyl.

► **Klinischer Bezug.**

► **Klinischer Bezug.** **Glyceroltrinitrat** wird sublingual verabreicht zur Behandlung des hypertensiven Notfalls (S.491), des **Angina-pectoris-Anfalls** und des kardialen Lungenödems, weil es das linke Herz durch Reduktion der Vorlast sehr schnell entlastet, vgl. Nitrovasodilatoren (S.177). **Buprenorphin** und **Fentanyl** sind in Form von Sublingualtabletten wegen der schnell einsetzenden Schmerzstillung therapeutische Optionen bei starken Schmerzen, wie z. B. beim Herzinfarkt oder nach einem Trauma.

Rektale Verabreichung

Rektal werden Pharmaka verabreicht, wenn **lokale Wirkungen im unteren Dickdarm erwünscht** sind, wie bei der Behandlung der Colitis ulcerosa mit antiphlogistisch wirkenden Stoffen, **oder** wenn die **orale Applikation schwierig** (z. B. bei Säuglingen und Kleinkindern) **oder unmöglich** (z. B. bei Übelkeit und Erbrechen) ist. Nach rektaler Applikation ist das Ausmaß der Resorption häufig unvorhersehbar und erheblich geringer als nach oraler Verabreichung, weil die Resorptionsfläche (etwa 0,06 m²) klein ist und andere Einflussfaktoren (Füllungszustand, Defäkation) schwer kontrollierbar sind. Trotzdem ist es unter den oben genannten Bedingungen sinnvoll, Rektalzäpfchen zu verabreichen.

► **Merke.** Nach rektaler Applikation ist die präsystemische Elimination relativ gering, da das venöse Blut aus dem unteren Abschnitt des Rektums über die Vv. iliacae in die V. cava inferior und somit unter Umgehung der Leber direkt in den systemischen Kreislauf gelangt (Abb. A-3.2).

Nasale Verabreichung

Die nasale Applikation wird für eine **lokale Therapie** genutzt (z. B. schleimhautabschwellende Nasentropfen bei Erkältung), aber auch zur **systemischen Therapie mit Peptidhormonen**. Bei oraler Applikation würden Peptidhormone im Magen-Darm-Trakt enzymatisch abgebaut und dadurch unwirksam. Nach Applikation in Form von Nasensprays und Resorption über die Nasenschleimhaut gelangen sie dagegen auf direktem Weg in den systemischen Kreislauf.

► **Merke.** Bei nasaler Applikation findet keine präsystemische Elimination statt.

► **Klinischer Bezug.** Als **Nasenspray** verabreicht man z. B.

- das natürliche Hypothalamushormon **Gonadorelin** (GnRH) zur Behandlung des Hodenhochstandes bei Jungen zwischen dem 12. und 24. Lebensmonat,
- das synthetische ADH (Vasopressin)-Analogon **Desmopressin** bei zentralem Diabetes insipidus (ADH-Mangel infolge einer hypothalamischen oder hypophysären Läsion nach Operation oder Schädel-Hirn-Trauma),
- das natürliche Schilddrüsenhormon **Kalzitinin** bei der postmenopausalen Osteoporose zur Verminderung der Osteoporose-Schmerzen und des Risikos von vertebren Frakturen.

Verabreichung von Augentropfen

Augentropfen, die in den **Konjunktivalsack** des Auges appliziert werden, dienen üblicherweise der **lokalen Therapie** von Augenkrankheiten. Aus Augentropfen werden Pharmaka aber nicht nur über die Konjunktiva resorbiert, sondern nach Passage des Tränenkanals auch über die Nasenschleimhaut. Augentropfen, die lipophile Pharmaka wie Clonidin und Timolol enthalten, haben deshalb auch systemische Wirkungen.

Transdermale Verabreichung

Die transdermale (t.d.) Applikation von Pharmaka in Form von Salben, Cremes oder Gelen dient meist der **lokalen Therapie**. Nur sehr lipophile Pharmaka werden resorbiert und gelangen ohne präsystemische Elimination direkt in den systemischen Kreislauf. Dies hat zur Entwicklung **transdermaler therapeutischer Systeme (TTS)** geführt, die lipophile Wirkstoffe mit konstanter Geschwindigkeit freisetzen und zur transdermalen Resorption bringen.

► **Klinischer Bezug.** Solche Pflaster-Formulierungen haben sich z. B. durchgesetzt in der Raucherentwöhnung mit Nikotin, der Therapie chronischer Schmerzen mit den Opioidanalgetika Fentanyl und Buprenorphin, der Therapie klimakterischer Beschwerden mit Östrogenen und der Therapie koronarer Durchblutungsstörungen mit Glyceroltrinitrat.

Rektale Verabreichung

Sie erfolgt wenn eine **lokale Wirkung im unteren Dickdarm erwünscht**, **oder die orale Applikation nicht möglich** ist. Allerdings ist das Ausmaß der Resorption großen Schwankungen unterworfen.

► **Merke.**

Nasale Verabreichung

Sie dient der **lokalen Therapie** oder der **systemischen Therapie mit Peptidhormonen**, die bei oraler Applikation vorzeitig abgebaut werden würden.

► **Merke.**

► **Klinischer Bezug.**

Verabreichung von Augentropfen

Sie werden zur **lokalen Therapie** von Augenkrankheiten angewendet. Zu beachten ist, dass sie auch systemische Wirkungen haben können.

Transdermale Verabreichung

Die transdermale Applikation (t.d.) dient v. a. der **lokalen Therapie**. Nur stark lipophile Pharmaka können als **transdermale therapeutische Systeme (TTS)** angewendet werden.

► **Klinischer Bezug.**

Inhalative Verabreichung

Näheres im Kap. „Inhalationsnarkotika“ (S. 276). **Andere Pharmaka** werden zur **lokalen Wirkung auf die Atemwege** als **Aerosol** inhaliert (S. 530). Bei größeren Aerosol-Teilchen werden nur die oberen Atemwege erreicht, bei abnehmendem Durchmesser auch die Bronchiolen und Alveolen. Bei Letzteren sind rasch eintretende systemische Wirkungen möglich.

Intravasale, intramuskuläre und subkutane Verabreichung

► Definition.

Intravasale Verabreichung: Dabei gelangt das Pharmakon direkt in den systemischen Kreislauf. Bei **i. v.-Injektion** kommt es zu einer **raschen Verdünnung**, bei **i. a.-Injektion** gelangt die **Höchstkonzentration** bis in die Endstrombahn.

► Merke.

Intramuskuläre und subkutane Verabreichung: Bei **intramuskulärer (i. m.)** und **subkutaner (s. c.) Injektion** erfolgt die Resorption schneller als bei oraler Verabreichung. Die **Resorptionsgeschwindigkeit** vom Injektionsort steigt mit der **Löslichkeit des Pharmakons** und mit der **lokalen Durchblutung**.

► Klinischer Bezug.

► Merke.

Inhalative Verabreichung

Diese Applikationsform, die oft auch mit dem Begriff „per inhalationem (p.i.)“ bezeichnet wird, ist typisch für **Inhalationsnarkotika**. Dabei handelt es sich um volatile Substanzen oder Gase. Über die Kinetik ihrer Aufnahme in den systemischen Kreislauf wird an anderer Stelle ausführlich berichtet (S. 276). **Andere Pharmaka** werden in fein verteilter Form **als Aerosol** inhaliert (S. 530), wenn **lokale Wirkungen auf die Atemwege erwünscht** sind, z. B. in der Asthmatherapie mit Glukokortikoiden, β_2 -Rezeptor-Agonisten und/oder Muskarinrezeptor-Antagonisten (S. 114). Die Größe der Teilchen im Aerosol entscheidet darüber, in welchem Abschnitt der Lunge die Wirkstoffe deponiert werden und wirken: Bei einem Durchmesser von $> 10 \mu\text{m}$ werden nur die oberen Atemwege erreicht, bei einem Durchmesser von $2 - 10 \mu\text{m}$ die Bronchien und Bronchiolen und bei einem Durchmesser von $< 2 \mu\text{m}$ die Alveolen. Werden die Alveolen erreicht, ist die für eine Resorption zur Verfügung stehende Fläche ($80 - 100 \text{m}^2$) sehr groß. Dann muss man mit systemischen Wirkungen rechnen, die so rasch einsetzen wie nach intravenöser Verabreichung.

Intravasale, intramuskuläre und subkutane Verabreichung

► **Definition.** Die intravasale, intramuskuläre und subkutane Injektion werden im klinischen Sprachgebrauch als **parenterale Applikationsarten** bezeichnet (parenteral = unter Umgehung des Magen-Darm-Trakts). Streng genommen sind aber auch einige andere Applikationsformen, die den Magen-Darm-Trakt umgehen (nasal, konjunktival, transdermal, inhalativ) als parenteral zu bezeichnen.

Intravasale Verabreichung: Bei dieser Applikationsart unterscheidet man die **intravenöse (i. v.)** und die **intraarterielle (i. a.) Injektion**. Bei beiden entfällt die Resorption, denn das Pharmakon gelangt direkt in den systemischen Kreislauf. Der wichtigste Unterschied zwischen i. v.- und i. a.-Applikation ist, dass es nach **i. v.-Injektion** zu einer **raschen Verdünnung des injizierten Wirkstoffs** kommt, während bei **i. a.-Injektion** die **injizierten Stoffe in Höchstkonzentrationen** bis in die Endstrombahn gelangen.

► **Merke.** Die i. v.-Gabe ist der schnellste Weg, systemische Wirkungen von Arzneimitteln zu erzielen. Die dabei erreichten Spitzenkonzentrationen im Blutplasma hängen entscheidend von der Geschwindigkeit der Injektion ab. Mit einer i. v.-Infusion kann die Wirkstoffkonzentration im Blutplasma beliebig variiert werden.

Intramuskuläre und subkutane Verabreichung: Die **intramuskuläre (i. m.)** und die **subkutane (s. c.) Injektion** sind häufig genutzte Wege der Arzneimittelapplikation. Bei ihnen erfolgt die Resorption schneller als bei oraler Gabe.

Die wichtigsten Faktoren, die die **Geschwindigkeit der Resorption** vom Injektionsort limitieren, sind

- die **Löslichkeit des Pharmakons** und
- die **lokale Durchblutung**.

Die Resorption erfolgt am raschesten aus wässrigen Lösungen und bei guter lokaler Durchblutung. Die Resorption kann erheblich verlangsamt werden, wenn das Pharmakon in unlöslicher Form (Salz, Komplex) oder in öligiger Lösung in schlecht durchbluteten Arealen verabreicht wird. Es gibt eine Vielzahl von anderen Methoden, die Resorption aus i. m.- oder s. c.-Injektionsdepots zu verzögern.

► **Klinischer Bezug.** Ein prominentes Beispiel ist die Gabe von **Noradrenalin oder Adrenalin zusammen mit Lokalanästhetika**. Die dadurch erzielte lokale Vasokonstriktion verlängert die Wirkdauer der Lokalanästhetika und vermindert die Resorption vom Applikationsort und damit das Risiko systemischer Wirkungen.

► **Merke.** Die Applikationsart bestimmt, wie rasch die Pharmakonwirkung nach Applikation einsetzt. Der Wirkungsbeginn verzögert sich in folgender Reihenfolge: i. v. < i. m. < s. c. < p. o.

3.3 Verteilung

3.3.1 Verteilungsräume und Verteilungsmechanismen

Verteilungsräume

Man unterscheidet drei anatomisch definierte **Verteilungsräume** mit jeweils definiertem Wassergehalt. In ihnen können sich Pharmaka – auch schlecht wasserlösliche – zeitlich in der genannten Reihenfolge verteilen und so an den Wirkort gelangen:

- **Intravasaler Raum:** Er enthält 3 – 3,5 l Wasser und entspricht ca. 4% des Körpergewichts.
- **Interstitieller Raum:** Er enthält 11 – 13 l Wasser und entspricht ca. 15% des Körpergewichts.
- **Intrazellulärer Raum:** Er enthält 30 – 35 l Wasser und entspricht ca. 40% des Körpergewichts.

Das Wasser im Extrazellulärraum macht demnach 19%, das Gesamtkörperwasser 59% des Körpergewichts aus.

► **Merke.** Nach der intravasalen Injektion bzw. der Resorption verteilen sich Pharmaka **zunächst im intravasalen Raum**. Dabei werden die am besten durchbluteten Organe (Gehirn, Herz, Nieren, Leber) zu Beginn bevorzugt. Es folgt eine **Umverteilung** in Gewebe mit geringerer Durchblutung, also die relativ gut durchblutete Muskulatur und das schlecht durchblutete Fettgewebe.

► **Klinischer Bezug.** Bei sehr lipophilen Pharmaka wie den **Injektionsnarkotika** (z. B. Thiopental) sorgt einerseits sowohl die zunächst ausgeprägte Anflutung im Gehirn als auch die schnelle Permeation durch Membranen für eine **rasche Passage der Blut-Hirn-Schranke** und damit für einen schnellen Wirkungseintritt. Andererseits ist die Umverteilung in die Muskulatur und das Fettgewebe für ein rasches Wirkungsende verantwortlich. Näheres siehe Injektionsnarkotika (S. 279).

Verteilungsmechanismen

Der Verteilung von Pharmaka liegen die gleichen Mechanismen zugrunde wie der Resorption (S. 38). Die Permeation von Membranen erfolgt mittels Diffusion durch Membranlipide, Diffusion durch wassergefüllte Poren (d. h. Membranporen oder parazelluläre Poren), Carrier-vermittelten Transport oder mittels Pinozytose.

3.3.2 Einflüsse auf das Verteilungsmuster von Pharmaka

Im Verteilungsgleichgewicht, d. h. wenn sich die Pharmakonkonzentration in den verschiedenen Verteilungsräumen nicht mehr ändert und konstant bleibt, bestimmen **mehrere Faktoren** darüber, wie sich ein Pharmakon auf diese Räume verteilt:

- die Permeabilität des Kapillarendothels und anderer Barrieren,
- die Proteinebindung von Pharmaka,
- die pH-Verteilung,
- der Fettgehalt des Gewebes und
- Affinität zum Knochengewebe.

Permeabilität des Kapillarendothels und anderer Barrieren

Verteilungsbarrieren: Der Verteilung von Stoffen zwischen den drei Verteilungsräumen stehen folgende Barrieren entgegen:

- **Zwischen intravasalem und interstitiellem Raum** befindet sich das **Kapillarendothel**. Je nach anatomischer Lokalisation des Kapillarsystems besitzen die Endothelzellen undurchlässige Zell-Zell-Kontakte oder Membranporen (Abb. A-3.3a), sind also unterschiedlich durchlässig:
 - Die Zellmembranen des Kapillarendothels im **Gehirn** sind durch **Tight Junctions** so flächig miteinander verbunden, dass ein parazellulärer Transport über diese sog. **Blut-Hirn-Schranke** (Abb. A-3.3b) unmöglich ist.
 - Das Kapillarendothel der **Leber** weist **große parazelluläre Poren** (Abb. A-3.3; Durchmesser 100 nm) auf, und es fehlt eine Basalmembran.

3.3 Verteilung

3.3.1 Verteilungsräume und Verteilungsmechanismen

Verteilungsräume

Pharmaka verteilen sich nacheinander in drei anatomisch definierten **Verteilungsräumen** und gelangen so an ihren Wirkort:

- **intravasaler Raum:** enthält 3 – 3,5 l Wasser
- **interstitieller Raum:** enthält 11 – 13 l Wasser
- **intrazellulärer Raum:** enthält 30 – 35 l Wasser

► **Merke.**

► **Klinischer Bezug.**

Verteilungsmechanismen

Die Verteilung von Pharmaka erfolgt durch Diffusion, Carrier-vermittelten Transport oder Pinozytose.

3.3.2 Einflüsse auf das Verteilungsmuster von Pharmaka

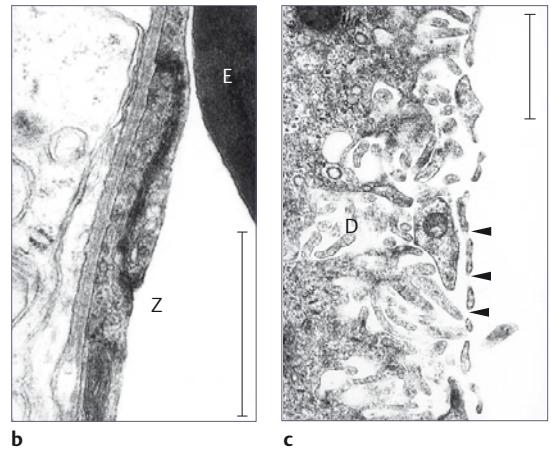
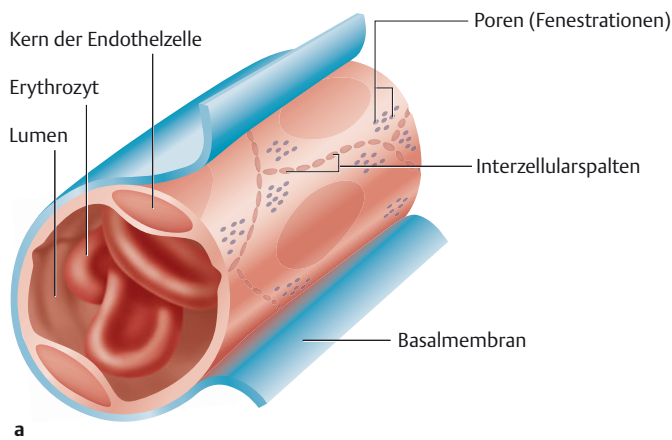
Im Verteilungsgleichgewicht bestimmen **mehrere Faktoren** über die Verteilung eines Pharmakons auf die verschiedenen Räume.

Permeabilität des Kapillarendothels und anderer Barrieren

Verteilungsbarrieren:

- **Kapillarendothel** (Abb. A-3.3a): Zwischen intravasalem und interstitiellem Raum. Es ist unterschiedlich durchlässig:
 - Im **Gehirn** verhindern **Tight Junctions** einen parazellulären Transport → **Blut-Hirn-Schranke** (Abb. A-3.3b).
 - In der **Leber** existieren **große parazelluläre Poren** (Abb. A-3.3c) bei fehlender Basalmembran.

A-3.3 Verteilungsbarriere Kapillarendothel



a Aufbau der Kapillarwand.

b Blut-Hirn-Schranke: Die Kapillarendothelzellen sind durch Tight Junctions (Zonula occludens, Z) miteinander „vernetzt“. E: Erythrozyt.

c Kapillarendothel der Leber mit parazellulären Poren (Pfeile; D: Disse-Raum).

(a: aus Aumüller et al., Duale Reihe Anatomie, Thieme, 2014. b + c: aus Lüllmann et al., Taschenatlas Pharmakologie, Thieme, 2014)

- **Zellmembran:** Zwischen interstitiellem und intrazellulärem Raum.
- **Spezialfall Plazentarschranke:** Zwischen fetalem und mütterlichem Intravasalraum. Sie verfügt über **relativ große parazelluläre Poren**.

Permeabilität für lipophile Substanzen: Sie haben eine hohe Permeabilität.

Permeabilität für hydrophile Substanzen: Durch die parazellulären Poren der **Leber** können auch hydrophile Moleküle gelangen. Organische Anionen und Kationen brauchen Transporter (S. 51).

Die **Blut-Hirn-Schranke** ist für hydrophile Stoffe **praktisch impermeabel**. Hydrophile Pharmaka wirken nur peripher, lipophile Pharmaka auch zentral (S. 114).

► Merke.

- **Zwischen interstitiellem und intrazellulärem Raum** befindet sich die **Zellmembran**.
- **Spezialfall:** Zwischen **fetalem und mütterlichem Intravasalraum** befindet sich die **Plazentarschranke**. Sie besteht aus dem fetalen Kapillarendothel, der es umgebenden Basalmembran, Zottenbindegewebe sowie dem Synzytiotrophoblasten und dem Trophoblasten und weist **relativ große parazelluläre Poren** auf.

Permeabilität für lipophile Substanzen: Lipophile Stoffe, d. h. Stoffe mit hohem Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizienten, durchdringen Membranen mittels Diffusion. Deshalb sind alle Barrieren für sie leicht zu überwinden (hohe Permeabilität).

Permeabilität für hydrophile Substanzen: In den Kapillaren der **Leber** sind die parazellulären Poren so groß, dass auch große hydrophile Moleküle wie Albumin (Molekülmasse 68 kDa) durchtreten können. Leberzellen exprimieren Transporter für organische Anionen und Kationen, die einige Pharmaka (z. B. Statine) benötigen, um ihren intrazellulären Wirkort zu erreichen (S. 51).

Die **Blut-Hirn-Schranke** ist für hydrophile Pharmaka **praktisch impermeabel**. Deshalb wirken Pharmaka mit quartärem Stickstoff (→ hydrophil), wie die Muskarinrezeptor-Antagonisten N-Butylscopolamin und Ipratropiumbromid, nur in der Peripherie, während Pharmaka mit tertiärem Stickstoff (→ lipophil), z. B. die Muskarinrezeptor-Antagonisten Atropin und Scopolamin (S. 114), auch im ZNS wirken.

► **Merke.** **Ausnahmen** sind die **zirkumventrikulären Organe** im ZNS, z. B. die chemo-rezeptive Triggerzone im Bereich der Area postrema. Hier ist das Kapillarendothel für hydrophile Substanzen frei permeabel (weil die Endothelzellen zwar durch Tight Junctions verbunden sind, aber Fenestrations aufweisen). **Ansonsten** sind hydrophile Pharmaka (z. B. L-DOPA) auf spezifische **Transporter** angewiesen, um ins ZNS zu gelangen.

Die Blut-Hirn-Schranke wird durch den **MDR1-Transporter** (S. 51), auch **P-Glykoprotein (P-Gp)** genannt, verstärkt.

Die Schrankenfunktion der Blut-Hirn-Schranke wird durch Expression eines ATP-verbrauchenden Efflux-Transporters (S. 51) weiter verstärkt. Es handelt sich um den **Multi-Drug-Resistance-Transporter MDR1**, der auch als **P-Glykoprotein (P-Gp)** bekannt ist.

► Klinischer Bezug.

► **Klinischer Bezug.** P-Gp wird in der luminalen Membran der Kapillarendothelzellen der Blut-Hirn-Schranke exprimiert und sorgt für einen aktiven **Efflux von Pharmaka zurück ins Blut**, nachdem sie bereits von den Endothelzellen aufgenommen wurden. P-Gp kann auf diesem Wege Wirkungen von Pharmaka im ZNS verhindern. Das kann erwünscht (z. B. fehlende analgetische Wirkung von Loperamid) oder unerwünscht sein (z. B. Resistenz gegenüber den Wirkungen von Antikonvulsiva). Die Arzneistoffe, die als Substrate oder Hemmstoffe von P-Gp fungieren oder seine Expression induzieren, sind in Tab. A-3.2 aufgelistet.

Die parazellulären Poren der **Plazentarschranke** sind relativ groß, sodass auch hydrophile Stoffe bis zu einer Molmasse von 1000 Da (wenn auch langsam) passieren können.

Proteinbindung von Pharmaka

In den oben genannten Verteilungsräumen liegen Pharmaka gewöhnlich in freier und gebundener Form vor. Pharmaka binden reversibel mit unterschiedlicher Affinität an eine Vielzahl von gelösten und membranständigen Proteinen. Durch die Bindung an **gelöste Proteine** des Blutplasmas (**Plasmaeiweißbindung = PEB**) und der interstitiellen und intrazellulären Flüssigkeit verbessert sich die Löslichkeit von Pharmaka erheblich. Im **intravasalen und im interstitiellen Raum** sind v. a. **Albumin** und das **saure α_1 -Glykoprotein** an der Bindung von Pharmaka beteiligt.

► **Merke.** **Saure Pharmaka** (z. B. Penicilline, Phenprocoumon und Salicylsäure) binden v. a. an **Albumin**, das aber auch andere lipophile Substanzen (z. B. Digitoxin) hochaffin bindet. **Basische Stoffe** (z. B. Propranolol und Imipramin) binden dagegen hauptsächlich an das saure **α_1 -Glykoprotein**.

► **Exkurs.** **Bindungskapazität von Albumin**

Jedes Albuminmolekül hat zwei Domänen, an die Pharmaka binden können. Da die Albuminkonzentration im Plasma 0,6 mmol/l beträgt, hat das Plasma-Albumin eine Bindungskapazität von 1,2 mmol/l. Für die meisten Pharmaka liegt die Plasmakonzentration für erwünschte Wirkungen weit unterhalb von 1,2 mmol/l. Deshalb ist die Bindung an Albumin normalerweise von einer Sättigung weit entfernt.

Albumin spielt als Bindungsort auch im **interstitiellen Raum** eine wichtige Rolle, da sich etwa 50 % des insgesamt vorhandenen Albumins in der interstitiellen Flüssigkeit befinden. Über **Membranproteine** und **intrazelluläre Proteine**, die Pharmaka binden, ist wenig bekannt. Man weiß jedoch, dass besonders lipophile, schwach basische Pharmaka mit hoher Affinität von zellulären Proteinen gebunden werden.

► **Merke.** Auch wenn die Bindung reversibel ist, kann sich nur das ungebundene Pharmakon im Körper verteilen und wirken. Eine hochaffine Bindung in einem Kompartiment, z. B. die Bindung von Digitoxin, Phenprocoumon und Salicylsäure an Plasmaproteine, kann deshalb die Verteilung dieser Stoffe in ein anderes Kompartiment behindern.

Eine **hochaffine Plasmaproteinbindung** beeinträchtigt nicht nur die Verteilung (z. B. zum Wirkort), sondern verlangsamt auch die Elimination des Pharmakons (Abb. A-3.4).

pH-Verteilung (Ionenfalle)

Bei schwachen Basen und Säuren besteht ein Gleichgewicht zwischen den ionisierten und nicht ionisierten Molekülformen. Die Position dieses Gleichgewichts hängt vom pH ab, s. Henderson-Hasselbalch-Gleichung (S. 38). Da nur das ungeladene Molekül Diffusionsbarrieren rasch überwinden kann, ergeben sich zwischen Flüssigkeitsräumen mit unterschiedlichem pH erhebliche Unterschiede bezüglich der Konzentration der ionisierten Moleküle. Abb. A-3.5 zeigt exemplarisch die theoretischen Konzentrationen für Imipramin und Salicylsäure in drei Flüssigkeitsräumen.

► **Klinischer Bezug.** Schwache Säuren reichern sich bei relativ hohem pH (wie im Zytosol der Epithelzellen der Magenschleimhaut; pH 7,4) und schwache Basen bei niedrigem pH (wie im Magensaft; pH 2) erheblich an (Abb. A-3.5). Bei Vergiftungen mit **trizyklischen Antidepressiva** (z. B. Imipramin) lohnt es sich daher, den Magen wiederholt zu spülen. Die Anreicherung der **Salicylsäure** in den Epithelzellen der Magenschleimhaut trägt zur Schädigung des Schleimhautepithels durch solche Säuren und dem hohen Risiko von Schleimhautblutungen aus Erosionen oder Ulzera (s. Abb. B-6.12) bei. Darüber hinaus kann man sich in der klinischen Praxis das Prinzip der Ionenfalle zur Verbesserung der renalen Ausscheidung von Arzneistoffen zunutze machen. So kann z. B. die renale Ausscheidung von Salicylsäure durch Gabe von Natriumbicarbonat und/oder Acetazolamid beschleunigt werden, weil durch die Alkalisierung des Urins die tubuläre Rückresorption von Salicylsäure verringert wird.

Die **Plazentarschranke** ist auch für kleinere hydrophile Stoffe passierbar.

Proteinbindung von Pharmaka

Pharmaka liegen frei und gebunden vor. Eine reversible Bindung an **gelöste Proteine** verbessert ihre Löslichkeit, im **intravasalen und interstitiellen Raum** erfolgt dies v. a. an **Albumin** und **saure α_1 -Glykoproteine**.

► **Merke.**

► **Exkurs.**

Etwa 50 % des gesamten **Albumins** befindet sich im **interstitiellen Raum**. Pharmakabinde **Membranproteine** und **intrazelluläre Proteine** sind bislang wenig erforscht.

► **Merke.**

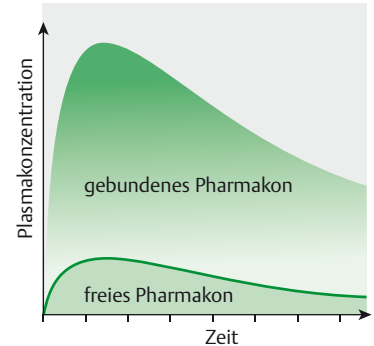
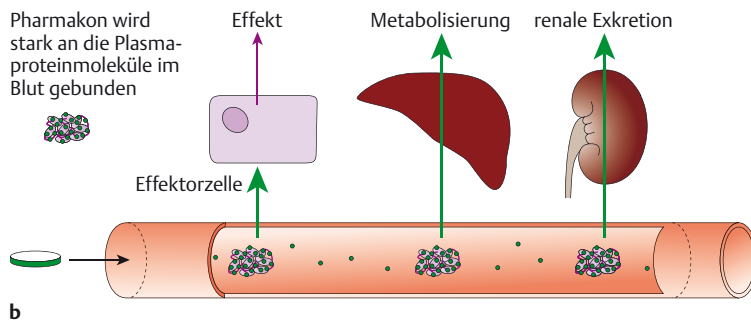
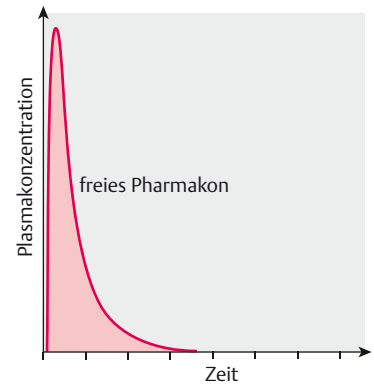
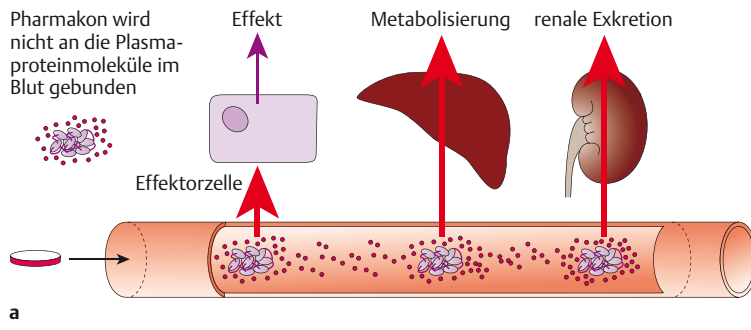
Näheres zur **hochaffinen Plasmaproteinbindung** siehe Abb. A-3.4.

pH-Verteilung (Ionenfalle)

Bei schwachen Basen und Säuren existiert ein pH-abhängiges Gleichgewicht zwischen der ionisierten und nicht ionisierten Form, s. Henderson-Hasselbalch-Gleichung (S. 38). Nur ungeladene Moleküle können Diffusionsbarrieren rasch überwinden (s. a. Abb. A-3.5).

► **Klinischer Bezug.**

A-3.4 Wirkung und Elimination von Pharmaka in Abhängigkeit von ihrer Plasmaproteinbindung

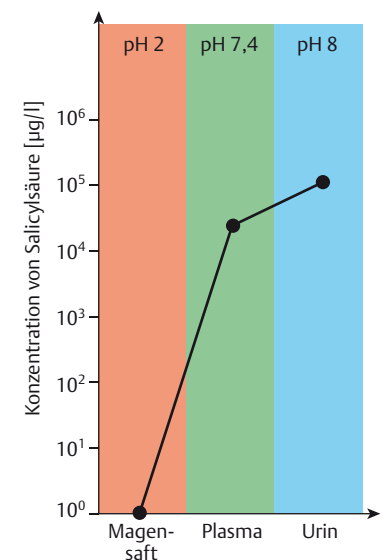
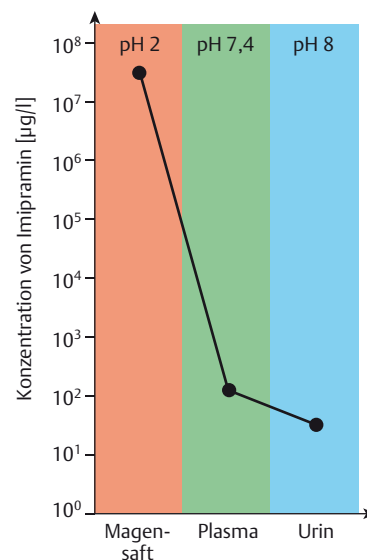


a Keine oder geringe Plasmaproteinbindung: Solche Pharmaka erreichen sehr schnell eine hohe Plasmakonzentration und dadurch eine starke Wirkung im Zielgewebe (Effektorzelle). Sie werden aber auch sehr schnell eliminiert, da sie rasch in andere Kompartimente verteilt und dabei metabolisiert oder direkt renal ausgeschieden werden.

b Hohe Plasmaproteinbindung: Solche Pharmaka erzielen eine schwächere Wirkung in den Effektorzellen, da nur der freie (ungebundene) Anteil ins Zielgewebe gelangen kann. Aus diesem Grund werden sie auch nur langsam eliminiert. Das hat zur Folge, dass die Wirkung länger anhält, da länger wirksame Plasmakonzentrationen vorhanden sind. Der Anteil des freien Pharmakons, der in der Leber metabolisiert oder renal ausgeschieden wird, wird aus der gebundenen Fraktion des Pharmakons nachgeliefert, da freies und gebundenes Pharmakon in einem dynamischen Gleichgewicht stehen.

A-3.5

A-3.5 Theoretische Verteilung einer schwachen Base (a) und einer schwachen Säure (b) in drei verschiedenen Flüssigkeitsräumen mit unterschiedlichem pH



Für die nicht ionisierten Formen von Imipramin (a) und Salicylsäure (b) wurde die Annahme gemacht, dass im Verteilungsgleichgewicht in allen drei Wasserräumen eine Konzentration von $1 \mu\text{g/l}$ vorliegt. Die gezeigten Konzentrationen für die ionisierten Formen von Imipramin ($\text{pK}_a 9,5$) und Salicylsäure ($\text{pK}_a 3,0$) wurden unter Berücksichtigung der angegebenen pH-Werte mithilfe der Henderson-Hasselbalch-Gleichung (S. 38) berechnet.

Fettgehalt des Gewebes

Körperfett repräsentiert ein **nicht polares Kompartiment**. In der Praxis ist es als Teil von berechneten Verteilungsräumen (S.43) meist ohne große Bedeutung, denn die meisten lipophilen Pharmaka haben zu niedrige effektive Fett-Wasser-Verteilungskoeffizienten. Hinzu kommt, dass die **schlechte Durchblutung des Fettgewebes** eine Verteilung ins Körperfett erheblich verzögert und letztlich auch begrenzt. Unter den Narkotika gibt es allerdings Stoffe, die sich im Körperfett anreichern können, z. B. das Inhalationsnarkotikum Halothan und das Injektionsnarkotikum Thiopental. Bei Letzterem (S.279) trägt die Anreicherung im Fettgewebe infolge der Umverteilung auch zum Wirkungsende bei.

Affinität zum Knochengewebe

Einige wenige Pharmaka haben aufgrund ihrer physikochemischen Eigenschaften eine **hohe Affinität zum Knochengewebe**. Beispiele:

- **Tetrazykline:** Sie bilden mit Ca^{2+} Chelate und lagern sich dann in der Epiphysenfuge und im Zahnschmelz ab. Dadurch führen sie zu Wachstumsstörungen und zur fleckigen Gelbfärbung der Zähne. Deshalb sind sie in der Schwangerschaft und bei Kindern unter 8 Jahren kontraindiziert.
- **Strontium (Sr^{2+}):** Es wird wie Ca^{2+} ins Knochengewebe eingebaut. Strontiumranelat, das Strontiumsalz der Ranelinsäure, wurde lange Zeit zur Therapie der Osteoporose verwendet.
- **Bisphosphonate:** Wegen ihrer hohen Affinität zum Hydroxylapatit bleiben sie langfristig im Knochen und werden hier von Osteoklasten aufgenommen, deren Funktion sie hemmen. Sie werden zur Behandlung der Osteoporose und von Knochenmetastasen angewendet.

3.4 Elimination

Pharmaka werden mittels **Metabolisierung (Biotransformation)** und/oder **Ausscheidung (Exkretion)** eliminiert.

3.4.1 Elimination durch Metabolisierung (Biotransformation)

Hydrophile Pharmaka werden durch Ausscheidung über die Nieren eliminiert. **Lipophile Stoffe** können den Körper auf diesem Wege nicht verlassen, da sie im Zuge der Harnkonzentrierung im Tubulussystem der Nieren durch Rückresorption aus dem Primärharn entfernt werden. Sie werden deshalb durch **Metabolisierung** – in der Regel v. a. in der **Leber**, in geringerem Maße in der **Dünndarmschleimhaut** – eliminiert. Bei einigen wenigen Pharmaka findet die Metabolisierung in der Niere oder im Blutplasma statt.

► **Klinischer Bezug.** Das depolarisierende Muskelrelaxans **Suxamethonium** und das nicht depolarisierende Muskelrelaxans **Mivacurium** werden von der unspezifischen Cholinesterase (Pseudocholinesterase) abgebaut, einem im Blutplasma gelösten Enzym, das in der Leber gebildet und ins Plasma sezerniert wird. Bei Leberfunktionsstörungen oder einem Defekt des Enzyms (Gendefekt) kann die Wirkdauer von normalerweise 7 bzw. 15 min stark verlängert sein, sodass der Betroffene postoperativ stundenlang beatmet werden muss.

► **Merke.** Die Metabolisierung in der Leber bzw. in der Dünndarmschleimhaut ist entscheidend für die schnelle Elimination lipophiler Pharmaka.

Ihre lipophilen Eigenschaften erleichtern es vielen Stoffen, die intrazellulär lokalisierten metabolisierenden Enzyme zu erreichen. Bei einigen Pharmaka (z. B. Statine wie Simvastatin) helfen Transporter bei der Überwindung der Zellmembran. Als Folge der Metabolisierung geht die Wirksamkeit von Pharmaka meist verloren oder wird deutlich reduziert. Von dieser Regel gibt es zwei wichtige Ausnahmen:

Fettgehalt des Gewebes

Das **nicht polare Kompartiment** des Körperfettes ist bei der Berechnung von Verteilungsräumen (S.43) meist unwichtig. Die **schlechte Durchblutung** begrenzt die Verteilung ins **Fettgewebe**, eine Ausnahme stellen bestimmte Narkotika dar (S.279).

Affinität zum Knochengewebe

Pharmaka mit **hoher Affinität zum Knochengewebe** sind z. B.:

- **Tetrazykline**
- **Strontium**
- **Bisphosphonate**

3.4 Elimination

Sie erfolgt über **Metabolisierung** und/oder **Ausscheidung**.

3.4.1 Elimination durch Metabolisierung (Biotransformation)

Lipophile Stoffe können nicht über die Nieren ausgeschieden werden. Sie werden deshalb durch Metabolisierung eliminiert.

► **Klinischer Bezug.**

► **Merke.**

Die Lipophilie ermöglicht das Erreichen der meist intrazellulär lokalisierten metabolisierenden Enzyme. Ausnahmen der normalerweise inaktivierenden Metabolisierung sind:

► Merke.

Durch Metabolisierung können **wirksame Metabolite**, z. B. wird Diazepam zu den Metaboliten Nordiazepam und Oxazepam.

Beispiele für **Prodrugs** sind:

- **Enalapril** → Enalaprilsäure (Enalaprilat)
- **Omeprazol** → Omeprazol-Sulfenamid
- **Codein** → Morphin
- **Tamoxifen** (Antiöstrogen) → 4-Hydroxy-N-Desmethyltamoxifen (Endoxifen)
- **Sulfasalazin** (S. 207) → 5-Aminosalicylsäure (Mesalazin) und Sulfapyridin

Die Metabolisierung von Pharmaka läuft in zwei aufeinander folgenden Phasen ab.

Phase-I-Reaktionen

In dieser katabolen Phase-I-Reaktion werden lipophile Substanzen, durch Einführung oder Freilegung funktioneller Gruppen, in hydrophilere Substanzen umgewandelt (Abb. A-3.6).

► Merke.

Einerseits kann die Metabolisierung zur Bildung **wirksamer Metaboliten** führen, die zur Wirksamkeit eines Pharmakons beitragen. Andererseits kann die Metabolisierung die entscheidende Voraussetzung für das Wirksamwerden eines Pharmakons sein. Die unwirksame Ausgangssubstanz wird dann als **Pharmakonvorstufe** oder **Prodrug** bezeichnet.

Ein **Beispiel** für die Bildung **wirksamer Metabolite** ist die Metabolisierung des Anxiolytikums **Diazepam** (S. 285): Dieses wird zum ebenfalls wirksamen N-Desmethyl Diazepam (Nordiazepam) umgesetzt, das wiederum in das gleichfalls wirksame Oxazepam umgewandelt wird. Nordiazepam wird sehr viel langsamer eliminiert als Diazepam und verlängert deshalb die Wirkdauer von Diazepam. Oxazepam ist ein kurz wirkendes Anxiolytikum und wird auch selbst als Arzneistoff angewendet.

Einige wenige Beispiele für **Prodrugs** sind:

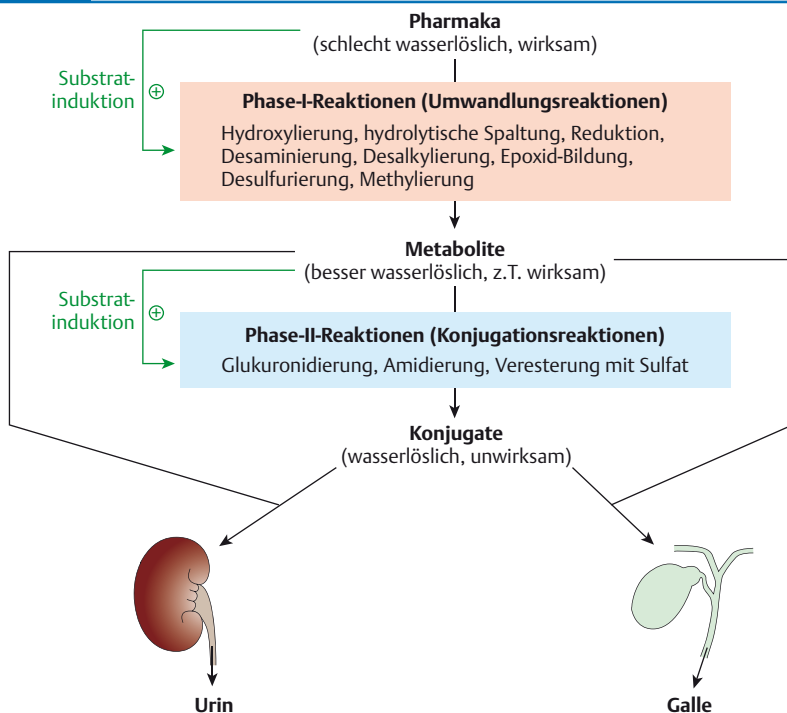
- **Enalapril**, das in der Leber durch Hydrolyse in die als ACE-Hemmer wirkende Enalaprilsäure (Enalaprilat) umgewandelt wird.
- **Omeprazol**, das pH-abhängig in die als Protonenpumpenhemmer wirkende Substanz Omeprazol-Sulfenamid umgewandelt wird.
- Das weitgehend unwirksame **Codein**, das zum wirksamen Morphin O-demethyliert wird.
- Das Antiöstrogen **Tamoxifen**, das CYP2D6- und CYP3A4-vermittelt zu dem für die Wirkung verantwortlichen Metaboliten 4-Hydroxy-N-Desmethyltamoxifen (Endoxifen) abgebaut wird.
- **Sulfasalazin** (S. 207), das bei Colitis ulcerosa angewendet wird. Es wird von Bakterien im Kolon in das Antiphlogistikum 5-Aminosalicylsäure (Mesalazin) und Sulfapyridin gespalten. Sulfapyridin ist für viele unerwünschte Wirkungen von Sulfasalazin verantwortlich und sorgt bei anderen Indikationen (rheumatoide Arthritis, Spondylitis ankylosans) vermutlich auch für erwünschte Wirkungen.

Bei der Metabolisierung von Pharmaka unterscheidet man zwei aufeinander folgende Phasen enzymatisch katalysierter Reaktionen: Phase-I- und Phase-II-Reaktionen.

Phase-I-Reaktionen

Phase-I-Reaktionen überführen lipophile Substanzen durch Einführung oder Freilegung funktioneller, meist polarer Gruppen (z. B. -OH, -NH₂, -COOH) in hydrophilere Substanzen, die entweder direkt oder erst im Anschluss an eine Phase-II-Reaktion renal oder biliär ausgeschieden werden (Abb. A-3.6). Phase-I-Reaktionen sind katabol.

⊙ A-3.6 Metabolisierung von Pharmaka



Durch **Phase-I-Reaktionen** werden Pharmaka in besser wasserlösliche, z. T. noch wirksame Metabolite umgewandelt. Diese werden dann durch **Phase-II-Reaktionen** in unwirksame Konjugate überführt, die renal oder biliär ausgeschieden werden können. Auf beiden Reaktionsstufen kann eine **Substratinduktion** stattfinden, d. h. die Pharmaka bzw. Metabolite können die Expression der Enzyme, über die sie selbst verstoffwechselt werden, induzieren.

bole Reaktionen, die durch Cytochrom-P₄₅₀-Enzyme oder durch andere Oxidationsenzyme katalysiert werden.

► **Merke.** **Cytochrom-P₄₅₀-Enzyme (CYP-Enzyme)** sind membrangebundene Proteine, die v. a. im glatten endoplasmatischen Retikulum der Leberzellen vorkommen, aber auch (besonders CYP3A4) in den Epithelzellen der Dünndarmschleimhaut (Tab. A-3.1). Sie katalysieren durch Übertragung von atomarem Sauerstoff die Oxidation, Hydroxylierung, Desalkylierung, Desaminierung oder Dehalogenierung von Pharmaka.

► **Merke.**

CYP-Enzyme haben eine sehr breite Substratspezifität. Häufig wird ein Pharmakon von mehreren CYP-Enzymen abgebaut (Tab. A-3.1).

Neben den CYP-Enzymen gibt es **andere Oxidationsenzyme**, die Phase-I-Reaktionen katalysieren. Dazu gehören die Xanthinoxidase, Alkohol- und Aldehyddehydrogenasen, flavinabhängige Monooxygenasen, Aminoxidasen, Reduktasen und Hydrolasen. Letztere bauen z. B. Acetylsalicylsäure zu Acetat und Salicylsäure ab. Auch diese Enzymsysteme werden in Leberzellen exprimiert, kommen aber nicht nur in Leberzellen vor.

Häufig wird ein Pharmakon von mehreren CYP-Enzymen abgebaut (Tab. A-3.1).

Es sind aber auch noch **andere Oxidationsenzyme** an der Phase-I-Reaktion beteiligt.

≡ A-3.1 Die wichtigsten Cytochrom-P₄₅₀-Isoenzyme (CYP-Isoenzyme) und einige typische Substrate, Inhibitoren und Induktoren

CYP-Isoenzym	Vorkommen	Substrate	Inhibitoren	Induktoren
CYP1A2	Leberzellen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Amitriptylin, Imipramin ▪ Clozapin, Olanzapin ▪ Koffein ▪ Östradiol ▪ Fluvoxamin ▪ Haloperidol ▪ Naproxen ▪ Paracetamol ▪ Theophyllin ▪ Verapamil 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fluvoxamin ▪ Ciprofloxacin ▪ Cimetidin ▪ Amiodaron ▪ Fluorchinolone ▪ Grapefruitsaft ▪ Hyperforin/Hypericin¹⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Brokkoli ▪ Rosenkohl ▪ Insulin ▪ Tabakrauch ▪ Omeprazol
CYP2B6	Leberzellen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cyclophosphamid ▪ Efavirenz ▪ Bupropion ▪ Methadon 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Thiotepa ▪ Ticlopidin 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Phenobarbital ▪ Rifampicin ▪ Phenytoin
CYP2C8/9	Leberzellen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Losartan, Irbesartan ▪ nichtsteroidale Antiphlogistika ▪ Sulfonylharnstoffe ▪ Repaglinid, Nateglinid ▪ Amitriptylin ▪ Fluoxetin ▪ Fluvastatin ▪ Paclitaxel ▪ Phenprocoumon, Warfarin ▪ Tamoxifen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gemfibrozil ▪ Fluconazol ▪ Trimethoprim ▪ Amiodaron ▪ Fenofibrat ▪ Fluvastatin ▪ Fluvoxamin ▪ Sertralin ▪ Probenecid ▪ Sulfamethoxazol 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rifampicin ▪ Phenobarbital ▪ Bosentan
CYP2C19	Leberzellen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Amitriptylin, Imipramin ▪ Clopidogrel ▪ Diazepam ▪ Citalopram ▪ Fluoxetin, Sertralin ▪ Moclobemid ▪ Progesteron ▪ Propranolol ▪ Protonenpumpen-Hemmer ▪ Phenobarbital, Phenytoin 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cimetidin ▪ Omeprazol ▪ Fluconazol ▪ Fluoxetin, Paroxetin ▪ Fluvoxamin ▪ Isoniazid ▪ Topiramat ▪ Voriconazol 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Carbamazepin ▪ Prednisolon ▪ Rifampicin ▪ Hyperforin¹⁾

≡ A-3.1 Die wichtigsten Cytochrom-P₄₅₀-Isoenzyme (CYP-Isoenzyme) und einige typische Substrate, Inhibitoren und Induktoren (Fortsetzung)

CYP-Isoenzym	Vorkommen	Substrate	Inhibitoren	Induktoren
CYP2D6	Leberzellen	<ul style="list-style-type: none"> ■ Tamoxifen ■ β-Rezeptor-Antagonisten ■ Antidepressiva (z. B. Amitriptylin, Imipramin) ■ viele Neuroleptika ■ Codein, Tramadol, Oxycodon ■ Metoclopramid ■ Amphetamin, Methylphenidat ■ Klasse-I-Antiarrhythmika 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Bupropion ■ Fluoxetin, Paroxetin ■ Chinidin ■ Sertralin, Citalopram ■ Duloxetin ■ Terbinafin ■ Amiodaron ■ Cimetidin 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Rifampicin ■ Dexamethason
CYP2E1	<ul style="list-style-type: none"> ■ Leberzellen ■ Magen-Darm-Trakt 	<ul style="list-style-type: none"> ■ volatile Inhalationsnarkotika ■ Alkohol ■ Paracetamol ■ Theophyllin 	Disulfiram	<ul style="list-style-type: none"> ■ Alkohol ■ Isoniazid
CYP3A4	<ul style="list-style-type: none"> ■ Leberzellen ■ Enterozyten (Dünndarm) 	<p>60 % aller Pharmaka, wichtige Beispiele:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Ciclosporin, Tacrolimus und Sirolimus ■ HIV-Protease-Hemmer ■ Makrolide ■ Benzodiazepine ■ Ca²⁺-Kanalblocker ■ Statine ■ Ethinylestradiol, Progesteron ■ Hydrocortison ■ Prednisolon ■ Dexamethason ■ Aripripazol, Pimozid, Haloperidol, Risperidon ■ Sildenafil ■ Fentanyl 	<ul style="list-style-type: none"> ■ HIV-Protease-Hemmer ■ Clarithromycin ■ Telithromycin ■ Itraconazol ■ Voriconazol ■ Aprepitant ■ Erythromycin ■ Fluconazol ■ Verapamil ■ Diltiazem ■ Grapefruitsaft 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Hyperforin/Hypericin¹⁾ ■ Carbamazepin ■ Oxcarbazepin ■ Glukokortikoide ■ Phenytoin ■ Phenobarbital ■ Pioglitazon ■ Rifampicin ■ Nevirapin ■ Efavirenz ■ HIV-Protease-Hemmer

¹⁾ wichtige Inhaltsstoffe in Johanniskrautextrakten.

Phase-II-Reaktionen

In dieser synthetischen Phase werden die funktionellen Gruppen **mit körpereigenen Molekülen konjugiert**. Die resultierende bessere Wasserlöslichkeit **erleichtert die renale und biliäre Ausscheidung** (Abb. A-3.6).

► Merke.

Die beteiligten Enzyme sind **Transferasen**. Sie kommen in der Leber und in zahlreichen anderen Geweben vor.

► Klinischer Bezug.

Phase-II-Reaktionen

Phase-II-Reaktionen sind synthetische Reaktionen und beinhalten die **Konjugation** von im Phase-I-Metabolismus eingeführten funktionellen Gruppen **mit körpereigenen Molekülen**. Manche Stoffe sind bereits primär (d. h. ohne vorausgegangene Phase-I-Reaktion) Substrate für Konjugationsreaktionen. Phase-II-Reaktionen **erleichtern die renale und biliäre Ausscheidung**, weil ihre Produkte in aller Regel wesentlich besser wasserlöslich sind als die Ausgangssubstanzen (Abb. A-3.6).

► **Merke.** Wichtige Phase-II-Reaktionen sind die Glukuronidierung, Sulfatierung, Methylierung, Acetylierung und die Konjugation mit Aminosäuren oder Glutathion.

Die verantwortlichen Enzyme werden **Transferasen** genannt. Dazu gehören die Uri-dindiphosphat-Glukuronosyltransferasen (UGT, von denen es 17 Isoformen gibt), Sulfotransferasen (SULT, von denen es 13 Isoformen gibt), Methyltransferasen (die N-, O- oder S-Methylierungsreaktionen katalysieren), Typ-I- und Typ-II-N-Acetyltransferasen und Glutathion-S-Transferasen (GST, die stark reaktive Verbindungen durch Konjugation mit dem endogenen Tripeptid Glutathion entgiften). Sie kommen in der Leber und meist auch in vielen anderen Organen und Geweben vor.

► **Klinischer Bezug.** Ein geringer Anteil des Analgetikums **Paracetamol** wird in einer Phase-I-Reaktion zu einem stark reaktiven Metaboliten oxidiert, der normalerweise durch Konjugation mit dem SH-Gruppen-Donator Glutathion entgiftet wird. Bei Tagesdosierungen von mehr als 7,5 g – bei Leberschäden oder bei Enzyminduktion durch andere Pharmaka (S.246) auch bei niedrigeren Tagesdosierungen – kann es zur **Erschöpfung der hepatischen Glutathionreserven** und infolgedessen zu Leberzellnekrosen kommen. Diese können solche Ausmaße annehmen, dass sie zu **Leberversagen** führen. Deshalb ist nach Überdosierung von Paracetamol die frühzeitige Verabreichung des SH-Gruppen-Donators **N-Acetylcystein** (S.247) wichtig.

3.4.2 Elimination durch Ausscheidung (Exkretion)

An der Ausscheidung von Pharmaka sind **vier Organe** beteiligt: Niere, Leber, Darm und Lunge. Die Lunge fungiert nur bei Inhalationsnarkotika als Ausscheidungsorgan. Und nur in diesem Falle werden Pharmaka durch reine Diffusion ausgeschieden. In allen übrigen Ausscheidungsorganen erfolgt die Ausscheidung (abgesehen von der glomerulären Filtration) transportervermittelt.

► **Merke.** Die für die Ausscheidung von Pharmaka wichtigen Transporter sind **aktive, ATP-verbrauchende Transporter**.

Aktive Transporter verbrauchen Energie – gewonnen aus der Hydrolyse von ATP – und katalysieren Transporte durch Zellmembranen gegen einen Konzentrationsgradienten („Bergauftransport“). Man unterscheidet zwischen primär- und sekundär-aktivem Transport:

- **Primär-aktive Transporter** sind immer auch ATPasen, d. h. sie selbst hydrolysieren ATP. Typische Beispiele sind die Na^+/K^+ -ATPase, die K^+/H^+ -ATPase und **ABC-Transporter** (ABC steht für **ATP-binding Cassette**). Letztere transportieren körpereigene Substanzen (Testosteron, Progesteron, Aldosteron) oder Pharmaka (s. u.) immer aus der Zelle in den Extrazellulärraum; es sind also stets **Efflux-Transporter** (Auswärtstransporter).
- **Sekundär-aktive Transporter** sind keine ATPasen. Sie beziehen ihre Energie aus dem elektrochemischen Gradienten von Ionen (meist Na^+), der durch einen primär-aktiven Transport unter ATP-Hydrolyse aufgebaut wurde. Der Energietransfer gelingt dadurch, dass der Transporter den Bergabtransport von Na^+ (**erstes Substrat**) mit dem Bergauftransport von z. B. Glukose oder Serotonin (**zweites Substrat**) koppelt. Wenn der Transporter beide Substrate in dieselbe Richtung transportiert, spricht man von einem Kotransporter oder Symporter, bei entgegengesetzten Transportrichtungen beider Substrate von einem Counter-Transporter oder Antiporter. Viele Symporter transportieren aus dem Extrazellulärraum in die Zelle, sind also **Influx-Transporter** (Einwärtstransporter), wie z. B. der **SGLT 1** (der Na^+ und Glukose aus dem Dünndarmlumen in Enterozyten transportiert) oder der **SERT** (der Na^+ und Serotonin aus dem Plasma in Thrombozyten oder aus dem synaptischen Spalt in serotoninerge Neurone transportiert).

Die für die Ausscheidung von Pharmaka wichtigsten Transporter sind zusammen mit einigen ihrer Substrate und Inhibitoren in Tab. A-3.2 zusammengestellt. Der **MDR1-Transporter**, im klinischen Sprachgebrauch **P-Glykoprotein (P-Gp)** genannt, und die **MRP-Transporter** (MRP steht für **Multidrug Resistance-associated Protein**) sind **ABC-Transporter**, die einen aktiven Auswärtstransport von ungeladenen Stoffen oder organischen Kationen (P-Gp) bzw. organischen Anionen (MRP-Transporter) katalysieren. Sie wurden ursprünglich in Tumorzellen beschrieben und verursachen dort eine Resistenz gegen eine Vielzahl von Zytostatika. **OA- und OC-Transporter** dagegen sind zwei Gruppen von **sekundär-aktiven Transportern** für organische Anionen (OA) oder Kationen (OC).

Renale Ausscheidung

Die renale Elimination von Pharmaka erfolgt durch **Ausscheidung im Urin**. Von ganz wenigen Ausnahmen abgesehen (z. B. Insulin, Imipenem, Nitrofurantoin) ist die Niere kein Organ, in dem Arzneimittel abgebaut werden.

► **Merke.** Man spricht deshalb nur dann von renaler Elimination eines Pharmakons, wenn es unverändert mit dem Urin ausgeschieden wird. Wenn Metaboliten dieses Pharmakons im Urin erscheinen, bedeutet das nicht, dass das Pharmakon, sondern dass seine Metaboliten renal eliminiert werden. Die häufig getroffene Feststellung, ein Pharmakon werde in Form von Metaboliten renal eliminiert, ist somit falsch und hochgradig verwirrend.

Die Niere hat zwei Möglichkeiten, Pharmaka auszuschleiden, nämlich durch glomeruläre Filtration und durch tubuläre Sekretion.

3.4.2 Elimination durch Ausscheidung (Exkretion)

Pharmaka werden von der Niere, der Leber, dem Darm und der Lunge ausgeschieden; in der Lunge durch Diffusion, sonst v. a. transportervermittelt.

► **Merke.**

Für einen Transport gegen einen Konzentrationsgradienten („Bergauftransport“) werden energieverbrauchende **aktive Transporter** benötigt:

- **Primär-aktive Transporter** sind immer auch ATPasen, z. B. Na^+/K^+ -ATPase und **ABC-Transporter** (Auswärtstransporter).
- **Sekundär-aktive Transporter** gewinnen ihre Energie aus dem Ionen-Gradienten, der durch primär-aktive Transporter aufgebaut wurde. Hierzu wird der Bergabtransport von Na^+ (**erstes Substrat**) mit dem Bergauftransport eines **zweiten Substrats** gekoppelt. Es gibt Kotransporter bzw. Symporter und Counter-Transporter bzw. Antiporter. Symporter sind häufig Einwärtstransporter.

Tab. A-3.2 zeigt wichtige Transporter. Der **MDR1-Transporter** bzw. das **P-Glykoprotein (P-Gp)** und die **MRP-Transporter** sind **ABC-Transporter**, die einen Auswärtstransport katalysieren. **OA- und OC-Transporter** sind **sekundär-aktive Transporter** für organische Anionen oder Kationen.

Renale Ausscheidung

Die renale Elimination erfolgt durch **Ausscheidung im Urin**.

► **Merke.**

≡ A-3.2 Transporter, die an der renalen, biliären und intestinalen Ausscheidung von Pharmaka beteiligt sind

Transporter	Vorkommen	Substrate	Inhibitoren	Induktoren
MDR1¹⁾	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dünndarm-Enterozyten ▪ Nierentubuluszellen ▪ Leberzellen ▪ Endothelzellen der Blut-Hirn-Schranke 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antikonvulsiva (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Gabapentin, Lamotrigin, Topiramid) ▪ Anthrazykline ▪ Vinca-Alkaloide ▪ Taxane ▪ Ciclosporin, Tacrolimus ▪ Steroide (z. B. Prednisolon, Dexamethason, Testosteron, Progesteron) ▪ Digoxin, Digitoxin ▪ Chinidin ▪ Erythromycin, Clarithromycin ▪ Levofloxacin ▪ Fexofenadin, Cimetidin ▪ HIV-Protease-Hemmer ▪ Loperamid ▪ Simvastatin, Lovastatin ▪ Verapamil, Diltiazem 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Amiodaron ▪ Chinidin ▪ Ciclosporin ▪ Erythromycin, Clarithromycin ▪ Ritonavir ▪ Spironolacton ▪ Verapamil 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hyperforin/Hypericin²⁾ ▪ Rifampicin
MRP³⁾	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nierentubuluszellen ▪ Dünndarm-Enterozyten ▪ Leberzellen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antikonvulsiva (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Valproinsäure) ▪ Adefovir, Tenofovir ▪ Glukuronsäurekonjugate ▪ Schwefelsäurekonjugate ▪ Folsäure ▪ Methotrexat ▪ Saquinavir, Ritonavir, Indinavir ▪ ACE-Hemmer 		Rifampicin
OA-Transporter⁴⁾	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nierentubuluszellen ▪ Leberzellen 	organische Anionen , z. B.: <ul style="list-style-type: none"> ▪ ACE-Hemmer ▪ Methotrexat ▪ nichtsteroidale Antiphlogistika ▪ Penicilline ▪ Atorvastatin, Rosuvastatin ▪ Fibrate ▪ Thiazid-Diuretika ▪ Glukuronsäurekonjugate ▪ Schwefelsäurekonjugate ▪ Urat und PGE₂ 	Probenecid	
OC-Transporter⁵⁾	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nierentubuluszellen ▪ Leberzellen 	organische Kationen , z. B.: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Chinidin ▪ Cimetidin, Ranitidin ▪ Amphetamin, Dopamin ▪ Ethambutol ▪ Metformin ▪ Nikotin ▪ Triamteren, Amilorid ▪ Vecuronium 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cimetidin ▪ N-Acetylprocainamid 	

¹⁾ Multi Drug Resistance 1 (identisch mit P-Glykoprotein); ²⁾ sind wichtige Inhaltsstoffe in Johanniskrautextrakten; ³⁾ Multidrug Resistance-associated Protein;

⁴⁾ Organische Anionentransporter; ⁵⁾ Organische Cationentransporter.

Glomeruläre Filtration

Ca. **20 % des renalen Plasmaflusses** werden glomerulär filtriert. Die glomeruläre Filtration erfasst das Plasma und alle darin gelösten, d. h. nicht gebundenen Pharmaka bis zu einer Molmasse von 20 kDa.

Glomeruläre Filtration

Etwa **20 % des renalen Plasmaflusses** werden glomerulär filtriert. Die Filtration ist ein isosmotischer Transfer von Plasmawasser und allen gelösten und nicht an Plasmaproteine gebundenen Stoffen bis zu einer Molmasse von 20 kDa. Von einigen Makromolekülen wie z. B. Heparin (Molmasse 750 – 1000 kDa) abgesehen, werden alle Pharmaka glomerulär filtriert. Die Pharmakonkonzentration im Filtrat (Primärharn) entspricht der Konzentration des freien (nicht gebundenen) Pharmakons im Plasma.

► **Merke.** Die Konzentrierung des Primärharns im renalen Tubulussystem (nur 1 % des Filtratvolumens erscheint im Urin) führt zur passiven Rückresorption aller lipophilen Stoffe. Bei organischen Säuren und Basen werden nur die nicht ionisierten Moleküle tubulär rückresorbiert.

► **Merke.**

Der ionisierte Anteil und andere polare Stoffe (z. B. Digoxin) erscheinen etwa **100-fach konzentriert im Urin**. Das Ausmaß der Ionisierung und damit das Ausmaß der renalen Ausscheidung von sauren und basischen Pharmaka hängt nach der Henderson-Hasselbalch-Gleichung entscheidend vom Urin-pH ab: Basen werden am schnellsten im sauren und Säuren am schnellsten im basischen Urin ausgeschieden.

Der ionisierte Anteil sowie polare Stoffe erscheinen ca. **100-fach konzentriert im Urin**. Die Ausscheidung ist pH-abhängig: Basen werden im sauren und Säuren im basischen Urin am schnellsten ausgeschieden.

Tubuläre Sekretion

Tubuläre Sekretion

Der Anteil der Pharmaka, der nicht filtriert wird (mindestens 80% der den Nieren angebotenen Pharmakonmenge), gelangt in die peritubulären Kapillaren des proximalen Tubulus. Aus dem Kapillarblut werden die Pharmaka in die Epithelzellen des proximalen Tubulus und von dort ins Tubulolumen transferiert – jeweils mithilfe von Transportern: Tubulusepithelzellen exprimieren u. a. zwei voneinander unabhängige Gruppen von Transportern mit breitem Substratspektrum, die Moleküle – z. B. Pharmaka – mit einer Molmasse ≤ 400 Da transportieren. Es handelt sich um Transporter für organische Anionen (**OA-Transporter**), solche für organische Kationen (**OC-Transporter**) und einige andere Transporter (Abb. A-3.7).

Der nicht filtrierte Anteil der Pharmaka gelangt im proximalen Tubulus mit Hilfe von Transportern ins Lumen. Es gibt u. a. **OA-Transporter** und **OC-Transporter** (Abb. A-3.7).

► **Merke.** Die tubuläre Sekretion organischer Anionen und Kationen wird vermittelt durch das Zusammenspiel von Influx-Transportern (Einwärtstransporter) auf der Blutseite der Tubuluszellen und Efflux-Transportern (Auswärtstransporter) auf der Urinseite der Tubuluszellen.

► **Merke.**

Die **Influx-Transporter** (Abb. A-3.7) sind:

Influx-Transporter (Abb. A-3.7):

- **OA-Transporter**, die den Anionen-Influx mit dem Efflux von α -Ketoglutarat koppeln. α -Ketoglutarat gelangt über einen auf der Blutseite der Tubuluszellen operierenden Kotransporter zusammen mit Na^+ aus dem Extrazellulärraum in die Tubuluszellen und wird dort entsprechend dem Na^+ -Gradienten angereichert.
- **OC-Transporter**, die das Membranpotenzial als treibende Kraft für den Kationen-Influx nutzen.

- OA-Transporter: Koppeln den Influx von OA mit dem Efflux von α -Ketoglutarat.
- OC-Transporter: Nutzen das Membranpotenzial.

Die **Efflux-Transporter** (Abb. A-3.7) sind:

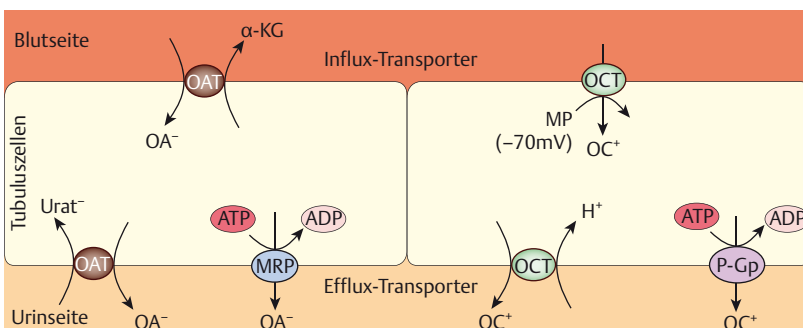
Efflux-Transporter (Abb. A-3.7):

- **OA-Transporter** mit noch nicht abschließend geklärtem Transportmodus (sicher ist aber, dass ein Antiporter den Efflux von organischen Anionen mit dem Influx von Urat koppelt).
- **OC-Transporter**, die den Kationen-Efflux mit einem H^+ -Influx koppeln.
- Außerdem sind **P-Gp (MDR1)** (für organische Kationen) und **MRP-Transporter** (für organische Anionen) als Efflux-Transporter beteiligt.

- OA-Transporter.
 - OC-Transporter: Koppeln den OC-Efflux an den H^+ -Influx.
 - P-Gp (MDR1) und MRP-Transporter
- Der Transport erfolgt gegen hohe elektrochemische Gradienten.

Diese Transportsysteme transferieren ionisierte organische Basen und Säuren gegen hohe elektrochemische Gradienten ins Tubulolumen. Sie sind so effizient, dass die Plasmakonzentration der sezernierten Stoffe im venösen Nierenblut auf nahezu Null abfallen kann.

A-3.7 Influx- und Efflux-Transporter im Tubulussystem der Nieren



Die an der tubulären Sekretion von Pharmaka beteiligten Transporter sind schematisch dargestellt. OA⁻: organisches Anion (z. B. Penicilline, Pravastatin); OAT: organischer Anionentransporter; α -KG: α -Ketoglutarat; MRP: Multidrug Resistance-associated Protein; OC⁺: organisches Kation (z. B. Cimetidin, Metformin); OCT: organischer Kationentransporter; MP: Membranpotenzial; P-Gp: P-Glykoprotein.

► Merke.

► **Merke.** Im Gegensatz zur glomerulären Filtration wird nicht nur der freie, sondern auch der im Plasma gebundene Anteil der Pharmaka (nach Dissoziation von den Plasmaproteinen) tubulär sezerniert.

Biliäre Ausscheidung

Influx-Transporter sorgen auf der Blutseite für die Aufnahme der Substanzen in die Leberzelle, auf der Gallenseite sind **Efflux-Transporter** für die Ausscheidung in die Galle verantwortlich.

► Klinischer Bezug.

Biliäre Ausscheidung

Leberzellen transferieren verschiedene polare Pharmaka und endogene Substanzen (z. B. Gallensäuren) vom Blutplasma ins Lumen intrahepatischer Gallengänge. Auch hier sorgen **Influx-Transporter** auf der Blutseite der Leberzelle (OC-Transporter für organische Kationen; OA-Transporter für organische Anionen) für die Aufnahme in die Leberzelle und **Efflux-Transporter** auf der Gallenseite der Leberzelle (P-Gp [MDR1] für organische Kationen; MRP-Transporter für organische Anionen) für die Ausscheidung in die Galle.

► **Klinischer Bezug.** Mithilfe eines **OA-Transporters** (OATP1B1) werden z. B. die **Statine** (beispielsweise Simvastatin) aus dem Blut in die Leberzelle geschleust. Dort hemmen sie die Cholesterinsynthese (S. 424). Eine seltene, dosisabhängige unerwünschte Wirkung der Statine ist die Myopathie: Skelettmuskelzellnekrosen führen in leichteren Fällen zu Muskelschmerzen und Muskelschwäche, im schwersten Fall zur Myolyse und Myoglobininurie mit akutem Nierenversagen (infolge Präzipitation von Myoglobin im Tubuluslumen). Wie die Skelettmuskelzellnekrosen zustande kommen, ist unbekannt. Klar ist jedoch, dass eine bestimmte Punktmutation im Gen des OATP1B1-Transporters das Myopathierisiko des Mutationsträgers erhöht: Die Mutation reduziert nämlich die Transporterfunktion auf nahezu Null, sodass die Statine nicht in die Leberzelle, sondern in den systemischen Kreislauf gelangen und die Plasma-Statinkonzentration und mit ihr das Myopathierisiko steigt. Heterozygote Mutationsträger (ca. 30% der Bevölkerung) haben ein 4-fach erhöhtes, homozygote (ca. 1–2% der Bevölkerung) ein 16-fach erhöhtes relatives Myopathierisiko. Unabhängig vom Genotyp des Betroffenen ist das Myopathierisiko stets erhöht, wenn der Patient gleichzeitig mit einem Inhibitor des Statin-metabolisierenden Enzyms CYP3A4 behandelt wird (z. B. Itraconazol, HIV-Protease-Inhibitoren oder Grapefruitsaft [s. Tab. A-3.1]) und dadurch die systemische Verfügbarkeit der Statine drastisch ansteigt.

In den Leberzellen werden die Substanzen in polare Metaboliten umgewandelt und dann biliär sezerniert. Bevorzugt werden Stoffe mit einem MG > 400 Da sezerniert. Pharmaka, die als Glukuronsäurekonjugate mit der Galle in den Darm gelangen, können einem **enterohepatischen Kreislauf** unterliegen, mit deutlich verlängerter Wirkdauer.

Wie bei den Tubuluszellen der Nieren gelangen viele Stoffe durch Diffusion in die Leberzelle. Anders als in den Tubuluszellen werden die Stoffe in den Leberzellen aber metabolisiert und dann als polare Metaboliten (z. B. die große Gruppe von sauren Konjugationsprodukten) biliär ausgeschieden. Ein anderer Unterschied zur Niere ist das bevorzugte Molekulargewicht, das für die biliäre Ausscheidung bei > 400 Da liegt. Biliär ausgeschiedene Glukuronsäurekonjugate von Pharmaka gelangen in den Darm und können dort durch bakterielle Enzyme (β -Glukuronidasen) gespalten werden. Das frei werdende Pharmakon kann dann erneut resorbiert und in der Leber wieder glukuronidiert werden. Ein solcher **enterohepatischer Kreislauf** kann ein Reservoir rezirkulierender Pharmaka darstellen und die Wirkdauer dieser Stoffe deutlich verlängern. Dies gilt z. B. für Morphin, Ethinylestradiol und Digitoxin.

Intestinale Ausscheidung

Die Dünndarmschleimhaut kann über den luminalen Transporter **P-Gp** (MDR1) bereits aufgenommene Pharmaka wieder zurück ins Lumen abgeben, s. Bioverfügbarkeit (S. 55) und Tab. A-3.2.

Intestinale Ausscheidung

Die Epithelzellen der Dünndarmschleimhaut exprimieren auf ihrer luminalen Seite **P-Glykoprotein** (P-Gp = MDR1). Dieser ABC-Transporter vermittelt einen aktiven Efflux von bereits in Enterozyten aufgenommenen Pharmaka zurück ins Darmlumen und reduziert auf diese Weise die Resorption und Bioverfügbarkeit (S. 55) dieser Stoffe (z. B. Digoxin, Loperamid, Verapamil, Ciclosporin; s. a. Tab. A-3.2).

3.5 Klinische Pharmakokinetik

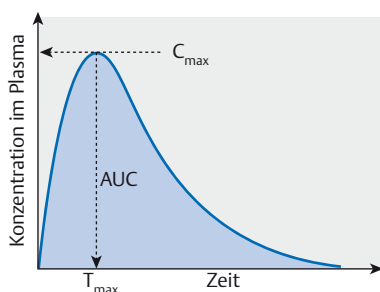
Die klinische Pharmakokinetik liefert die für die Klinik wichtigen pharmakokinetischen Kenngrößen für Pharmaka, nämlich Bioverfügbarkeit, Plasma-Halbwertszeit, Clearance und Verteilungsvolumen. **Bioverfügbarkeit** und **Verteilungsvolumen** bzw. Bioverfügbarkeit und **Clearance** sind so wichtig für die Praxis, weil sich mit ihrer Hilfe die therapeutisch effektive Dosis eines Pharmakons zu Beginn der Behandlung bzw. in ihrem Verlauf errechnen lässt (S. 61). Die **Plasma-Halbwertszeit** (S. 57) ist bei kontinuierlicher Gabe von Pharmaka von entscheidender Bedeutung für die Verweildauer des Pharmakons im Körper und damit auch für eine etwaige Kumulation des Pharmakons im Körper. Bei wiederholter Applikation des Pharmakons bildet sie die Grundlage für die Bestimmung des Dosisintervalls.

3.5.1 Bioverfügbarkeit

► **Definition.** Die **Bioverfügbarkeit (BV)** ist der Anteil einer extravasalen (z. B. p. o., s. c., i. m.) verabreichten Dosis eines Pharmakons, der den systemischen (großen) Kreislauf erreicht und damit am Wirkort verfügbar ist. Für die Wirkung verfügbar (wenn auch nicht unmittelbar, sondern mit Verzögerung) ist auch der Teil des Pharmakons, der reversibel an Plasmaproteine gebunden vorliegt. Das Formelzeichen der Bioverfügbarkeit ist F .

Gemäß dieser Definition sind intravasal (d. h. i. v. und i. a.) verabreichte Pharmaka zu 100 % bioverfügbar. Die in den systemischen Kreislauf aufgenommene Pharmakonmenge kann nicht direkt gemessen werden. Man weiß aber, dass die Fläche unter der Kurve, die die Pharmakonkonzentration im venösen Blutplasma als Funktion der Zeit beschreibt (Konzentrations-Zeit-Kurve), direkt proportional zu der in den systemischen Kreislauf gelangten Pharmakonmenge ist. Diese Fläche wird **AUC** (Area under the Curve) genannt (Abb. A-3.8).

A-3.8 Konzentrations-Zeit-Kurve nach p. o.-Gabe eines Pharmakons



Die Pharmakonkonzentration im venösen Blutplasma ist gegen die Zeit nach p. o.-Gabe aufgetragen. AUC: Area Under the Curve; C_{\max} : Spitzenkonzentration; T_{\max} : Zeit bis zum Erreichen von C_{\max} .

Absolute Bioverfügbarkeit: Die absolute Bioverfügbarkeit (F_{abs}) ergibt sich aus dem Verhältnis der AUC-Werte nach extravasaler Gabe (AUC) und nach i. v.-Gabe ($AUC_{\text{i.v.}}$). Da die verabreichten Dosierungen für die extravasale Gabe (D) und die i. v.-Applikation ($D_{\text{i.v.}}$) meist nicht identisch sind, müssen die AUC-Werte mit der Dosis normiert werden:

$$F_{\text{abs}} = \frac{\text{AUC} \times D_{\text{i.v.}}}{\text{AUC}_{\text{i.v.}} \times D}$$

Die Bioverfügbarkeit wird also in Bruchteilen von 1 (1 entspricht 100 %) angegeben. Ihr Wert bezieht sich immer auf eine bestimmte Zubereitungsform (**Formulierung**) eines Pharmakons. In den Tabellen des Lehrbuchs wird F_{abs} mit BV abgekürzt. Bei **Pharmaka**, die **renal eliminiert** werden (d. h. unverändert im Urin erscheinen), kann F_{abs} auch **aus Urindaten** ermittelt werden: Man dividiert die mit dem Urin ausgeschiedene Pharmakonmenge (ausgedrückt in % der verabreichten Dosis) nach extravasaler Gabe durch den entsprechenden Wert nach i. v.-Gabe.

3.5 Klinische Pharmakokinetik

Wichtige Kenngrößen in der klinischen Pharmakokinetik sind zum einen die **Bioverfügbarkeit**, die **Clearance** und das **Verteilungsvolumen** von Pharmaka, die zur Berechnung der therapeutisch wirksamen Dosis notwendig sind (S. 61). Zum anderen informiert sie über die **Plasma-Halbwertszeit** (S. 57), die zur Bestimmung des Dosisintervalls und zur Vermeidung einer Kumulation erforderlich ist.

3.5.1 Bioverfügbarkeit

► Definition.

Demnach gelten intravasal verabreichte Pharmaka als 100 % bioverfügbar. Die Fläche **AUC** (Abb. A-3.8) in der Konzentrations-Zeit-Kurve, ist proportional zum systemisch verfügbaren Pharmakonanteil.

A-3.8

Absolute Bioverfügbarkeit (F_{abs}): Die AUC-Werte für extravasale (D) und i. v.-Gabe ($D_{\text{i.v.}}$) müssen mit der Dosis normiert werden. Die Bioverfügbarkeit gilt immer nur für eine bestimmte **Formulierung** eines Pharmakons. Ihr Wert wird in Bruchteilen von 1 (1 = 100 %) angegeben. Bei **renal eliminierten Pharmaka** kann F_{abs} auch **aus Urindaten** bestimmt werden.

Für eine **absolute Bioverfügbarkeit < 100 % nach p. o.-Gabe** können verantwortlich sein:

- **Unvollständige Resorption** und/oder
- **präsystemische Elimination** oder **First-Pass-Effekt**.

► **Klinischer Bezug.**

Relative Bioverfügbarkeit (F_{rel}): Hier werden gleiche Dosierungen zweier oraler Formulierungen verglichen, einer bekannten oralen Formulierung (F_{Stand}) und einer Testformulierung (F_{Test}). F_{rel} kann auch > 1,0 sein.

Bioäquivalenz: Zwei gleiche Substanzen von z. B. verschiedenen Firmen gelten als bioäquivalent, wenn sie sich im **Ausmaß ihrer Bioverfügbarkeit** und in der **Geschwindigkeit ihrer Bioverfügbarkeit** um $\leq 25\%$ unterscheiden. Letztere ergibt sich aus den Werten für T_{max} und C_{max} (Abb. A-3.8). Besonders schnell verfügbar sind Pharmaka in gelöster Form.

► **Kritisch betrachtet.**

Ist die **absolute Bioverfügbarkeit nach p. o.-Gabe < 100 %**, kann das zwei Gründe haben:

- Die **Resorption** des Pharmakons ist **unvollständig** und/oder
- das Pharmakon wird auf dem Weg zum systemischen Kreislauf eliminiert, d. h. in der Dünndarmschleimhaut (CYP3A4), in der Leber (CYP3A4 und andere CYP-Isoenzyme, s. Tab. A-3.1) oder im kleinen Kreislauf. Man spricht dann von **präsystemischer Elimination** oder **First-Pass-Effekt**. Eine präzise Angabe zum Ausmaß des First-Pass-Effekts kann nur dann gemacht werden, wenn die meist unbekannteste Resorptionsquote ermittelt wurde.

► **Klinischer Bezug.** Die Bedeutung der absoluten Bioverfügbarkeit (F_{abs}) für die ärztliche Tätigkeit ergibt sich zwangsläufig, wenn man sich vor Augen hält, dass eine ausreichend hohe F_{abs} für die Wirkung von Arzneistoffen essenziell ist. Die in der Selbstmedikation angewendeten **Johanniskrautextrakte** rufen z. B. eine Enzyminduktion (S.64) hervor, die die präsystemische Elimination des Immunsuppressivums **Ciclosporin** so massiv steigern kann, dass dieser Arzneistoff wegen zu niedriger F_{abs} -Werte seine Wirkung verliert (Folge: Organabstoßung nach Transplantation). Andererseits können Pharmaka die präsystemische Elimination so stark hemmen (z. B. Itraconazol, Clarithromycin, s. Tab. A-3.1), dass es wegen zu hoher F_{abs} -Werte zur Intoxikation mit gleichzeitig angewendeten anderen Stoffen kommt (z. B. Ciclosporin, Simvastatin). Es lohnt sich also, die Bioverfügbarkeit der Arzneistoffe zu kennen, die man anwendet und mit den Möglichkeiten vertraut zu sein, die zu Änderungen der F_{abs} -Werte führen.

Relative Bioverfügbarkeit: Will man die orale Formulierung eines Pharmakons (Standardformulierung der Pharmafirma A, F_{Stand}) durch eine andere (Testformulierung der Pharmafirma B, F_{Test}) ersetzen, muss man die relative Bioverfügbarkeit (F_{rel}) der Testformulierung bestimmen:

$$F_{rel} = \frac{F_{Test}}{F_{Stand}}$$

Dabei werden identische Dosierungen von beiden oralen Formulierungen verglichen. Die Werte für F_{rel} können durchaus 1,0 überschreiten.

Bioäquivalenz: Werden zwei dosisgleiche orale Formulierungen ein und desselben Pharmakons (hergestellt von zwei verschiedenen Pharmafirmen) miteinander verglichen, gelten beide als bioäquivalent, wenn sie sich sowohl in Bezug auf das **Ausmaß ihrer Bioverfügbarkeit** (d. h. bezüglich ihrer AUC-Werte) als auch in Bezug auf die **Geschwindigkeit ihrer Bioverfügbarkeit** um $\leq 25\%$ unterscheiden. Die Geschwindigkeit der Verfügbarkeit im systemischen Kreislauf ergibt sich aus den Werten für T_{max} und C_{max} (Abb. A-3.8). Je schneller ein Pharmakon resorbiert wird und im systemischen Kreislauf anflutet, umso kürzer ist T_{max} und umso höher ist C_{max} . Die nach oraler Gabe geringsten T_{max} - und höchsten C_{max} -Werte werden dann beobachtet, wenn das Pharmakon in gelöster Form (z. B. Tropfen) verabreicht wird. Hohe C_{max} -Werte gehen immer auch mit hoher Wirkungsintensität einher. Hohe C_{max} -Werte sind nicht immer erwünscht. Wenn sie aber erwünscht sind (z. B. bei der Therapie von Kopfschmerzen), sollten Arzneistoffe in gelöster Form oral angewendet werden. Das In-Lösung-Bringen von Pharmaka ist für Pharmazeuten nicht immer einfach.

► **Kritisch betrachtet.** **Wirksamkeit von Generika im Vergleich mit Originalpräparaten**

Neue Pharmaka (Wirkstoffe in neu entwickelten Arzneimitteln) sind ab dem Datum der Patentanmeldung für die Dauer von 20 Jahren patentgeschützt. Nach Ablauf des Patentschutzes können diese Pharmaka auch von anderen Pharmafirmen als sog. **Generika** vermarktet werden. Die Zulassung der Generika durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) ist an den **Nachweis der Bioäquivalenz** mit dem patentgeschützten Arzneimittel geknüpft. Patentgeschützte Arzneimittel sind meist wesentlich teurer als die Generika mit gleichem Wirkstoff. Trotzdem verschreiben viele Ärzte bevorzugt patentgeschützte Arzneimittel und nicht Generika, obwohl Generika keinesfalls minderwertige Arzneimittel sind.

3.5.2 Plasma-Halbwertszeit

► **Definition.** Die Plasma-Halbwertszeit (HWZ) ist die Zeit, in der während der Eliminationsphase der Konzentrations-Zeit-Kurve (Abb. A-3.9) die Pharmakonkonzentration im Blutplasma halbiert wird; sie wird auch als Eliminationshalbwertszeit bezeichnet.

Eine präzise Darstellung der Eliminationsphase der Konzentrations-Zeit-Kurve ist nur nach i.v.-Gabe (und nicht nach p.o.-Gabe) mit großer Sicherheit möglich. Abb. A-3.9 zeigt den typischen, biphasisch-exponentiellen Abfall der Konzentration im Plasma in Abhängigkeit von der Zeit nach i.v.-Gabe eines Pharmakons. Der relativ schnelle initiale Abfall der Konzentration (**α-Phase**) geht auf die **Verteilung** des Pharmakons im Gewebe zurück. Der relativ langsame spätere Abfall der Konzentration (**β-Phase**) spiegelt die **Elimination** des Pharmakons wider. Die Steigung der β-Phase (k) erlaubt die Berechnung der Plasma-Halbwertszeit ($t_{1/2}$):

$$t_{1/2} = \frac{\log 2}{k}$$

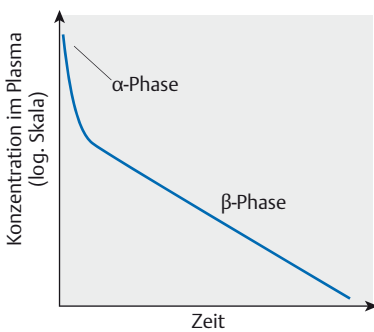
Bei einigen Arzneistoffen erfolgt die Elimination in zwei Phasen (z.B. Amphotericin B, viele Zytostatika, Ergotamin, Fentanyl, Methotrexat) und kann deshalb nur mit zwei Halbwertszeiten beschrieben werden.

3.5.2 Plasma-Halbwertszeit

► **Definition.**

Abb. A-3.9 zeigt den Verlauf der Pharmakonkonzentration. Der schnellere initiale Abfall (**α-Phase**) ist Folge der **Verteilung** des Pharmakons im Gewebe, der langsamere spätere Abfall (**β-Phase**) spiegelt die **Elimination** des Pharmakons wider. Bei einigen Arzneistoffen erfolgt die Elimination mit zwei Halbwertszeiten.

A-3.9 Konzentrations-Zeit-Kurve nach i. v.-Gabe eines Pharmakons



Die Pharmakonkonzentration im venösen Blutplasma ist gegen die Zeit nach i. v.-Gabe aufgetragen. Die α-Phase spiegelt die **Verteilungsphase** und die β-Phase die **Eliminationsphase** wider.

A-3.9

Terminale Halbwertszeit: Nach oraler Gabe von Pharmaka kann für die Spätphase der Konzentrations-Zeit-Kurve häufig nur eine terminale Halbwertszeit ermittelt werden. Diese Halbwertszeit ist nur dann mit der Eliminationshalbwertszeit identisch, wenn die Resorption rasch beendet ist und nicht bis in die Eliminationsphase hinein andauert. Bei langsamer Resorptionskinetik (wie z. B. im Fall von Retard-Formulierungen) kann die Resorption geschwindigkeitslimitierend für die terminale Halbwertszeit werden und diese beträchtlich verlängern. Die terminale Halbwertszeit nach oraler Applikation ist deshalb häufig länger als die Eliminationshalbwertszeit und nur im günstigsten Fall mit dieser identisch.

► **Klinischer Bezug.** Die **Plasma-Halbwertszeit** ist ein pharmakokinetischer Parameter, der beim Umgang mit Pharmaka eine besonders große Bedeutung hat. Sie bestimmt nämlich die Verweildauer des Pharmakons im Körper und damit auch seine **Wirkdauer** (S.63). Bei der fortlaufenden Anwendung eines Pharmakons hat der Arzt die wichtige Aufgabe zu entscheiden, mit welchem **Dosierungsintervall** (DI, Formelzeichen τ) der Patient behandelt wird. Wenn bei dieser Entscheidung die Halbwertszeit unberücksichtigt bleibt, besteht bei zu kurzem Dosisintervall das Risiko einer Anreicherung des Arzneistoffes im Organismus (**Kumulation**) und die Gefahr einer Überdosierung oder Intoxikation. Andererseits kann bei zu langem Dosisintervall das wünschenswerte Kontinuum der Pharmakonwirkung verloren gehen.

Terminale Halbwertszeit: Nach p. o.-Gabe ist eine präzise Bestimmung der Eliminationshalbwertszeit oft nicht möglich. Häufig kann nur eine terminale Halbwertszeit angegeben werden. Diese ist häufig länger als die Eliminationshalbwertszeit, v. a. bei Retard-Präparaten.

► **Klinischer Bezug.**

3.5.3 Clearance

► Definition.

Plasmaclearance (Cl_{tot} , Gesamtkörperclearance): Die Cl_{tot} entspricht der **Summe der Clearance-Werte aller beteiligten Organe**.

Für i. v.-Gabe gilt $F_{abs} = 1$. Cl_{tot} kann maximal so hoch werden wie das Herzzeitvolumen von Plasma. Die Plasmaclearance hängt von der Kapazität der metabolisierenden Enzyme bzw. von der Nierendurchblutung ab.

► Merke.

Renale Clearance (Cl_{ren}): Dies ist der renal eliminierte Anteil von Cl_{tot} . Die Bestimmung kann entweder aus dem Urin (PM_{Urin}) oder mithilfe der renalen Ausscheidungsgeschwindigkeit (AG_{ren}) und der Plasmakonzentration (K_p) erfolgen.

Nicht renale Clearance (Cl_{nren}): Cl_{nren} entspricht der Differenz zwischen Cl_{tot} und Cl_{ren} .

► Klinischer Bezug.

3.5.3 Clearance

► Definition. Die **Clearance** eines Pharmakons (gemessen in Einheiten von ml/min) ist das Plasmavolumen, das pro Zeiteinheit von dem Pharmakon befreit wird. Sie entspricht dem Proportionalitätsfaktor, mit dem man die Konzentration im Plasma multiplizieren muss, um die pro Zeiteinheit eliminierte Pharmakonmenge (Eliminationsgeschwindigkeit) zum Zeitpunkt der Konzentrationsmessung zu erhalten.

Plasmaclearance (Cl_{tot} , Gesamtkörperclearance): Die Plasmaclearance ist die **Summe der Clearance-Werte aller an der Elimination beteiligten Organe** (z. B. Leber, Niere). Sie wird folgendermaßen ermittelt:

$$Cl_{tot} = \frac{D \times F_{abs}}{AUC}$$

(D: Dosis; F_{abs} : absolute Bioverfügbarkeit; $D \times F_{abs}$ = bioverfügbare Dosis; AUC: Area Under the Curve)

Nach i. v.-Gabe eines Pharmakons kann Cl_{tot} ohne Wissen von F_{abs} ermittelt werden, weil F_{abs} für i. v. applizierte Arzneistoffe 1 ist. Für das Verständnis von Cl_{tot} ist es wichtig zu wissen, dass Cl_{tot} maximal so hoch sein kann wie das Herzzeitvolumen von Plasma. In diesem theoretischen Fall wird das Pharmakon bei einer einzigen Passage durch den großen Kreislauf vollständig aus dem Plasma entfernt. Es gibt nur einige wenige Wirkstoffe, die annähernd so hohe Clearance-Werte haben: z. B. Glyceroltrinitrat, Dopamin und Noradrenalin.

► Merke. Die Plasmaclearance ist ein Maß für die Geschwindigkeit, mit der ein Pharmakon aus dem Blutplasma verschwindet. Bei vorwiegend metabolisch eliminierten Stoffen hängt die Höhe von Cl_{tot} von der Kapazität der metabolisierenden Enzyme, bei vorwiegend renal eliminierten Stoffen v. a. von der Nierendurchblutung ab.

Renale Clearance (Cl_{ren}): Die renale Clearance ist der Teil von Cl_{tot} , der durch renale Elimination des Pharmakons zustande kommt. Für ihre Bestimmung benötigt man entweder die während einer Urin-Sammelperiode im Urin ausgeschiedene Pharmakonmenge (PM_{Urin}) und die AUC für die Dauer der Sammelperiode (AUC) oder die renale Ausscheidungsgeschwindigkeit (AG_{ren}) und die Konzentration im Plasma zur Mitte der Urin-Sammelperiode (K_p):

$$Cl_{ren} = \frac{PM_{Urin}}{AUC} = \frac{AG_{ren}}{K_p}$$

Die renale Clearance kann maximal so hoch werden wie der renale Plasmafluss. Er entspricht der Plasmaclearance von p-Aminohippursäure (600 – 700 ml/min), einer Modellsubstanz, die nicht an Plasmaproteine gebunden wird und durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion eliminiert wird. Pharmaka, die glomerulär filtriert und nicht tubulär rückresorbiert oder sezerniert werden, haben eine $Cl_{ren} = GFR \times f_u$ (GFR = glomeruläre Filtrationsrate; f_u = ungebundene Fraktion des Pharmakons im Plasma). Für Pharmaka, die tubulär sezerniert werden, gilt $Cl_{ren} > GFR \times f_u$.

Nicht renale Clearance (Cl_{nren}): Diese Clearance ist der Teil von Cl_{tot} , der durch nicht renale Elimination (in Leber, Darm, Lunge, Schweißdrüsen und allen weiteren an der Elimination beteiligten Organen) zustande kommt. Sie entspricht der Differenz zwischen Cl_{tot} und Cl_{ren} .

► Klinischer Bezug. Die **Gesamtkörperclearance (Cl_{tot})** ist der pharmakokinetische Parameter, mit dem die Geschwindigkeit der Elimination eines Pharmakons unabhängig von der Art der Elimination, also Ausscheidung und/oder Metabolisierung, quantifiziert wird. Der Wert von Cl_{tot} ist abhängig von der Funktion der an der Elimination beteiligten Organe, in erster Linie Nieren und Leber. Deshalb schlagen sich Einschränkungen der Leber- und Nierenfunktion in einer Reduktion von Cl_{tot} nieder. Da die Nierenfunktion direkt quantifiziert werden kann (z. B. durch Messung der Kreatinin-Clearance) und mit dem Alter abnimmt, ist das Wissen über den Beitrag der Cl_{ren} an Cl_{tot} für den behandelnden Arzt von Bedeutung. Neben der Dosierung sind Cl_{tot} und/oder Cl_{ren} die entscheidenden Determinanten für die **Höhe des Pharmakonspiegels im Plasma**. Deshalb führt eine **Erniedrigung der Clearance** ganz unmittelbar zu einer Erhöhung des Plasmaspiegels, die nur mit einer **Dosisreduktion** korrigiert werden kann. Außerdem sollte man sich klarmachen, dass die Plasma-Halbwertszeit ganz wesentlich von der Höhe von Cl_{tot} abhängt: Eine niedrige Cl_{tot} geht mit einer langen und eine hohe Cl_{tot} mit einer kurzen Halbwertszeit einher.

3.5.4 Verteilungsvolumen

► **Definition.** Das **Verteilungsvolumen** (V_d) ist jenes hypothetische Volumen, das notwendig wäre, um die im Körper befindliche Pharmakomenge ($PM_{\text{Körper}}$) in der Konzentration aufzunehmen, die im Blutplasma vorliegt (K_p):

$$V_d = \frac{PM_{\text{Körper}}}{K_p}$$

Aus dieser Formel lässt sich Folgendes ableiten:

- V_d entspricht einem **Proportionalitätsfaktor**, mit dem die Konzentration im Plasma multipliziert werden muss, um die Pharmakomenge im Körper zum Zeitpunkt der Konzentrationsmessung zu erhalten.
- Es ist hypothetisch anzunehmen, dass die Pharmakonkonzentration im ganzen Körper identisch ist mit der im Plasma. V_d wird deshalb auch als „**scheinbares (apparentes)**“ **Verteilungsvolumen** bezeichnet.

Der Quotient $PM_{\text{Körper}}/K_p$ kann nicht zur Bestimmung von V_d herangezogen werden, weil $PM_{\text{Körper}}$ nicht beliebig messbar ist. Wie wird V_d dann ermittelt? Abb. A-3.10 illustriert schematisch, dass V_d dem **Verteilungsvolumen für die β -Phase** der Konzentrations-Zeit-Kurve entspricht. Abb. A-3.10a zeigt die Zeitverläufe für die Pharmakomenge im Körper und die Konzentration im Plasma. Abb. A-3.10b zeigt den Zeitverlauf für das Verteilungsvolumen, wenn es wie oben definiert berechnet wird. Es wird deutlich, dass das Verteilungsvolumen erst dann einen konstanten Wert erreicht, wenn sich der Quotient $PM_{\text{Körper}}/K_p$ nicht mehr ändert, nämlich in der β -Phase. Für das **Verteilungsvolumen (V_d)** in der β -Phase gilt:

$$V_d = Cl_{\text{tot}} \times \frac{t_{1/2}}{\ln 2}$$

► **Merke.** Diese Gleichung ist für die klinische Pharmakokinetik und damit für die Praxis aus zwei Gründen sehr wichtig: Sie dient einerseits der Bestimmung des Verteilungsvolumens und zeigt andererseits, dass das Verteilungsvolumen proportional mit der Plasma-Halbwertszeit zunimmt und umgekehrt proportional mit der Plasmaclearance abnimmt.

Bei einigen Pharmaka (z. B. Digitoxin, Phenprocoumon, Salicylsäure) ist das scheinbare Verteilungsvolumen relativ klein, weil diese Stoffe mit hoher Affinität an Albumin binden, wodurch ihre Verteilung auf extrazelluläre Räume beschränkt wird. Dieses Phänomen führt zu dem paradoxen Befund, dass das lipophile Digitoxin (Plasmaeiweißbindung $\geq 95\%$) ein kleineres Verteilungsvolumen hat als das hydrophile Digoxin (Plasmaeiweißbindung $\leq 30\%$). Es muss allerdings betont werden, dass eine hohe Plasmaeiweißbindung nicht grundsätzlich mit einem kleinen Verteilungsvolumen vergesellschaftet ist. Gerade lipophile basische Pharmaka haben häufig eine hohe Plasmaeiweißbindung und ein großes Verteilungsvolumen.

3.5.4 Verteilungsvolumen

► **Definition.**

Das bedeutet:

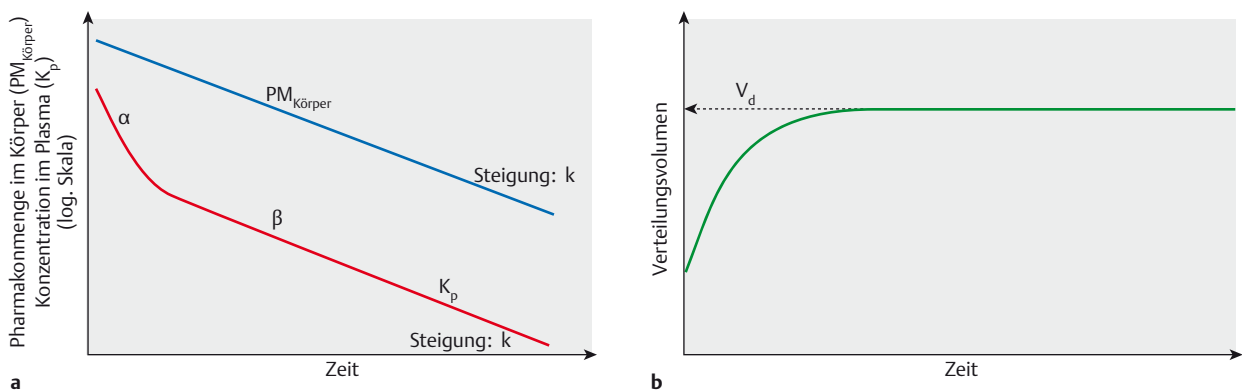
- V_d entspricht einem **Proportionalitätsfaktor**.
- V_d wird auch als „**scheinbares (apparentes)**“ **Verteilungsvolumen** bezeichnet, da die Pharmakonkonzentration nicht überall gleich ist.

$PM_{\text{Körper}}$ ist nicht beliebig messbar. Abb. A-3.10 zeigt, dass V_d dem **Verteilungsvolumen für die β -Phase** der Konzentrations-Zeit-Kurve entspricht. Erst in der β -Phase, wenn sich der Quotient $PM_{\text{Körper}}/K_p$ nicht mehr ändert, erreicht das **Verteilungsvolumen** einen konstanten Wert.

► **Merke.**

Einige Pharmaka, die mit hoher Affinität an z. B. Albumin binden, haben ein relativ kleines scheinbares Verteilungsvolumen, weil ihre Verteilung auf extrazelluläre Räume beschränkt bleibt. Eine hohe Plasmaeiweißbindung führt aber nicht grundsätzlich zu einem kleinen Verteilungsvolumen.

⊙ A-3.10 Ermittlung des Verteilungsvolumens (V_d)



a Pharmakomenge im Körper ($PM_{\text{Körper}}$) und Konzentration im Plasma (K_p) als Funktion der Zeit nach i. v.-Gabe eines Pharmakons. In der β -Phase der Konzentrations-Zeit-Kurve ist die Steigung k der beiden Kurven identisch. In dieser Phase ist der Quotient aus $PM_{\text{Körper}}$ und K_p , der definitionsgemäß V_d entspricht, also konstant. In der β -Phase gilt also: $V_d = PM_{\text{Körper}}/K_p$.

b Verteilungsvolumen ($PM_{\text{Körper}}/K_p$) als Funktion der Zeit. Die Kurve verdeutlicht, dass das Verteilungsvolumen erst dann einen konstanten Wert erreicht, wenn sich der Quotient $PM_{\text{Körper}}/K_p$ nicht mehr ändert, also in der β -Phase.

3.5.5 Lineare und nicht lineare Kinetik

► Definition.

Eigenschaften der linearen Kinetik: Die Konzentrations-Zeit-Kurven gehorchen Exponentialfunktionen (Abb. A-3.11). F_{abs} , $t_{1/2}$, Cl_{tot} , Cl_{ren} und V_d sind **von der Dosis unabhängig** und **konstant**. Diese Kinetik gilt für die meisten Pharmaka.

A-3.11

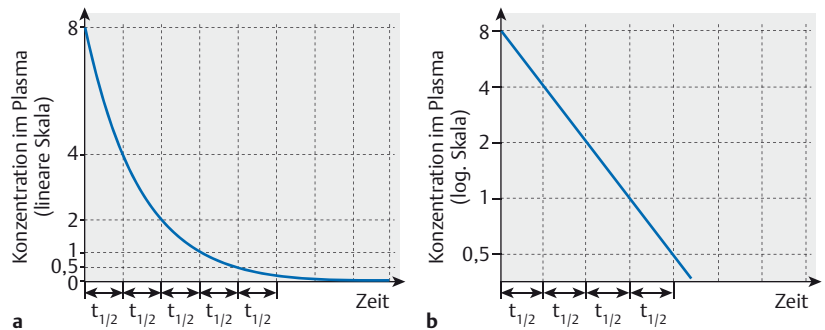
3.5.5 Lineare und nicht lineare Kinetik

► Definition. Der **linearen Kinetik** liegt eine **Kinetik 1. Ordnung** zugrunde. Das bedeutet, dass die Resorptionsgeschwindigkeit linear mit der Konzentration des Pharmakons am Ort der Resorption zunimmt und dass die Verteilungs- und Eliminationsrate linear mit der Pharmakonkonzentration im Plasma zunimmt.

Bei der **nicht linearen Kinetik (Kinetik 0. Ordnung)** nehmen die Resorptions-, Verteilungs- und Eliminationsrate mit zunehmender Pharmakonkonzentration nach Art einer Sättigungskinetik zu und sind bei therapeutisch relevanter Pharmakonkonzentration häufig von dieser unabhängig und konstant.

Eigenschaften der linearen Kinetik: Für eine lineare Kinetik ist charakteristisch, dass sich die Konzentrations-Zeit-Kurven mit Exponentialfunktionen beschreiben lassen (Abb. A-3.11). Dazu gehört, dass F_{abs} , $t_{1/2}$, Cl_{tot} , Cl_{ren} und V_d **von der Dosis unabhängig** und **konstant** sind. Im Unterschied dazu nehmen die Konzentrationen im Plasma und die AUC-Werte linear mit der Dosis zu. Die meisten Pharmaka haben eine lineare Kinetik für Resorption, Verteilung und Elimination.

A-3.11 Elimination nach einer linearen Kinetik (Kinetik 1. Ordnung)



Die Konzentration eines Wirkstoffs im venösen Blutplasma ist gegen die Zeit nach i. v.-Gabe aufgetragen, links mit linear skaliertem (a) und rechts mit logarithmisch skaliertem Ordinate (b). Die Konzentrationsangaben sind dabei willkürlich.

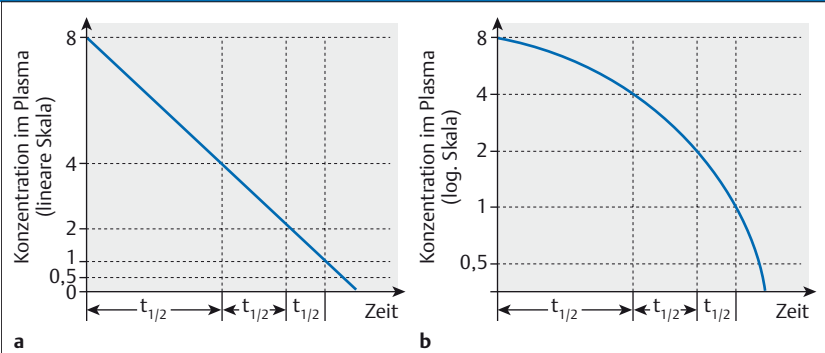
Eigenschaften der nicht linearen Kinetik:

Abb. A-3.12 zeigt schematisch ein Beispiel für eine nicht lineare Eliminationskinetik. Obwohl es hier keine echte HWZ gibt, ist es in diesem Fall typisch, dass die ermittelten Pseudo-Halbwertszeiten mit steigender Dosis oder Konzentration im Plasma länger werden.

Eigenschaften der nicht linearen Kinetik: Es gibt nur einige wenige Beispiele für eine nicht lineare Kinetik. So zeigt z. B. die Bioverfügbarkeit von Propranolol eine nicht lineare Kinetik, denn die Beziehung zwischen AUC und der oralen Propranololdosis ist nicht linear (Sättigung des First-Pass-Effekts von Propranolol). Phenytoin, Salicylsäure und Ethanol haben eine nicht lineare Eliminationskinetik (Abb. A-3.12). Die Konzentrationen dieser Stoffe im Plasma fallen linear mit der Zeit ab, wenn die Konzentrationsachse eine lineare Skala aufweist. Für eine nicht lineare Eliminationskinetik gibt es keine echte Plasma-Halbwertszeit. Trotzdem ist in diesen Fällen die Beobachtung typisch, dass die ermittelten Pseudo-Halbwertszeiten mit steigender Dosis oder Konzentration im Plasma immer länger werden.

A-3.12

A-3.12 Elimination nach einer nicht linearen Kinetik (Kinetik 0. Ordnung)



Die Konzentration eines Wirkstoffs (z. B. Ethanol oder Phenytoin) im venösen Blutplasma ist gegen die Zeit nach i. v.-Gabe aufgetragen, links mit linear skaliertem (a) und rechts mit logarithmisch skaliertem Ordinate (b). Die Konzentrationsangaben sind dabei willkürlich.

3.5.6 Pharmakokinetische Berechnungen

Bedeutung der Halbwertszeit

Die **Halbwertszeit (HWZ, $t_{1/2}$)** hat bei kontinuierlicher Gabe von Pharmaka, d. h. bei i. v.-Infusion oder anhaltender p. o.-Gabe mit gleichbleibender Dosis und konstantem Dosisintervall, eine entscheidende Bedeutung für die Zeit bis zum Erreichen des Verteilungsgleichgewichts, die Verweildauer des Pharmakons im Körper und die Kumulation des Pharmakons im Körper.

Zeit bis zum Erreichen des Verteilungsgleichgewichts: Die im Verteilungsgleichgewicht konstant bleibende Konzentration im Plasma wird umso schneller erreicht, je kürzer die Plasma-Halbwertszeit ist.

► **Merke.** In jedem Falle sind **nach 5 Halbwertszeiten** 96,9% der Gleichgewichtskonzentration erreicht. Das gilt auch für die Einstellung eines neuen Verteilungsgleichgewichts, wenn die Dosis erhöht oder erniedrigt wird.

Verweildauer im Körper: Nach einem Behandlungsstopp sind innerhalb von 5 Halbwertszeiten 96,9% der aufgenommenen Pharmakonmenge aus dem Körper eliminiert.

Kumulation im Körper: Kontinuierlich verabreichte Pharmaka können sich im Körper anreichern. Dieses Phänomen wird als Kumulation bezeichnet. Zur Quantifizierung der Kumulation wurde der Kumulationsfaktor (F_{Kum}) als Quotient aus der im Verteilungsgleichgewicht (steady state, ss) im Körper befindlichen Pharmakonmenge (PM_{SS}) und der bioverfügbaren Dosis ($F_{\text{abs}} \times D$) definiert. Die Höhe dieses Faktors wird entscheidend vom Quotienten „Halbwertszeit ($t_{1/2}$)/Dosisintervall (τ)“ bestimmt:

$$F_{\text{Kum}} = \frac{PM_{\text{SS}}}{F_{\text{abs}} \times D} = \frac{t_{1/2}}{\ln 2 \times \tau}$$

► **Merke.** Das Ausmaß der Kumulation eines Pharmakons hängt ausschließlich vom Verhältnis der Halbwertszeit zum Dosisintervall ab.

Immer dann, wenn τ kurz ist relativ zu $t_{1/2}$, wird F_{Kum} größer als 1,44 ($1/\ln 2$). Mit anderen Worten: Ist τ identisch mit $t_{1/2}$ ($\tau = t_{1/2}$), ist $F_{\text{Kum}} = 1,44$. Wenn aber τ um den Faktor 2 kürzer ist als $t_{1/2}$ ($2\tau = t_{1/2}$), dann steigt F_{Kum} auf einen Wert von 2,89.

Initialdosis und Erhaltungsdosis

Bei der therapeutischen Erstanwendung von Pharmaka stellt sich häufig die Frage, mit welcher Dosis die Behandlung begonnen (**Initialdosis**) und mit welcher Dosis sie fortgesetzt (**Erhaltungsdosis**) werden soll. Die Beantwortung dieser Frage setzt voraus, dass die für ein optimales Behandlungsergebnis erforderliche Konzentration des Pharmakons im Plasma und die Werte für die wichtigen pharmakokinetischen Parameter dieses Pharmakons (F_{abs} , Cl_{tot} und V_d) bekannt sind.

Initialdosis (loading dose): Die bioverfügbare Dosis ($D_{\text{initial}} \times F_{\text{abs}}$), mit der die Behandlung begonnen wird, sollte eine Konzentration im Plasma erzeugen, die im Verteilungsgleichgewicht (steady state, ss) als Zielwert angestrebt wird (K_{PSS}). Diese Dosis ist vom Verteilungsvolumen (V_d) abhängig:

$$D_{\text{initial}} \times F_{\text{abs}} = V_d \times K_{\text{PSS}}$$

Erhaltungsdosis (maintenance dose): Die bioverfügbare Erhaltungsdosis ist eine Dosierungsrate ($D \times F_{\text{abs}}/\tau$), mit der das durch Elimination verloren gegangene Pharmakon ersetzt werden muss, um K_{PSS} konstant zu halten. Diese Dosierungsrate ist von der Plasmaclearance (Cl_{tot}) abhängig:

$$D \times \frac{F_{\text{abs}}}{\tau} = Cl_{\text{tot}} \times K_{\text{PSS}}$$

3.5.6 Pharmakokinetische Berechnungen

Bedeutung der Halbwertszeit

Die **HWZ ($t_{1/2}$)** ist entscheidend für die Zeit bis zum Erreichen des Verteilungsgleichgewichts, für die Verweildauer und für die Kumulation des Pharmakons im Körper.

Verteilungsgleichgewicht: Es wird umso schneller erreicht, je kürzer die Plasma-Halbwertszeit ist.

► **Merke.**

Verweildauer im Körper: 5 HWZ nach Behandlungsstopp sind 96,9% der aufgenommenen Wirkstoffmenge eliminiert.

Kumulation im Körper: Pharmaka können sich im Körper anreichern. Mithilfe einer Formel kann dies quantifiziert werden.

► **Merke.**

Initialdosis und Erhaltungsdosis

Zur Festlegung der **Initialdosis** und der **Erhaltungsdosis** eines Pharmakons müssen einige pharmakokinetische Parameter bekannt sein.

Initialdosis (loading dose): Die bioverfügbare Initialdosis ($D_{\text{initial}} \times F_{\text{abs}}$) ist vom Verteilungsvolumen (V_d) abhängig.

Erhaltungsdosis (maintenance dose): Diese Dosierungsrate ($D \times F_{\text{abs}}/\tau$) ist von der Plasmaclearance (Cl_{tot}) abhängig.

▶ Fallbeispiel.

▶ Fallbeispiel. **Dosisfindung bei Digoxin**

Einem 75 kg schweren Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz soll das Digitalisglykosid **Digoxin** verabreicht werden. Relevante pharmakokinetische Parameter für diesen Arzneistoff: $F_{\text{abs}} = 0,7$ (70%), $V_d = 563 \text{ l}$ (7,5 l/kg) und $Cl_{\text{tot}} = 100 \text{ ml/min}$. Der optimale Digoxin-Plasmaspiegel (K_{PSS}) sollte zwischen 0,5 und 0,8 $\mu\text{g/l}$ liegen, deshalb wird in der folgenden Berechnung ein Zielwert für K_{PSS} von 0,65 $\mu\text{g/l}$ verwendet.

Laut der Gleichung „ $D_{\text{initial}} \times F_{\text{abs}} = V_d \times K_{\text{PSS}}$ “ entspricht die bioverfügbare Dosis ($D_{\text{initial}} \times F_{\text{abs}}$), mit der die Behandlung begonnen werden soll, dem Produkt aus V_d und K_{PSS} . Sie beträgt also $366 \mu\text{g} = 0,366 \text{ mg}$. Die **Initialdosis** D_{initial} ergibt sich dann aus $0,366 \text{ mg}/F_{\text{abs}}$ und beträgt 0,523 mg. Weil Digoxin eine lange Halbwertszeit hat (39 h), wird diese D_{initial} üblicherweise auf zwei Einzeldosierungen verteilt, die im Abstand von 24 h eingenommen werden.

Die **Erhaltungsdosis**, eine Dosierungsrate ($D \times F_{\text{abs}}/\tau$), wird aus dem Produkt von Cl_{tot} und K_{PSS} berechnet: Multipliziert man dieses Produkt (0,065 $\mu\text{g/min}$) mit dem Dosierungsintervall τ (1 Tag = 1440 min), ergibt sich ein Wert von 0,094 mg pro Tag, der nach Berücksichtigung der Bioverfügbarkeit einer Dosierungsrate D/τ von 0,134 mg pro Tag entspricht. Diese Erhaltungsdosis nimmt der Patient ab dem 3. Tag der Behandlung ein.

3.6 Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Beziehungen zwischen Wirkung und Zeit nach Verabreichung eines Pharmakons werden von vielen Faktoren beeinflusst. Dennoch sollen zwei grundsätzliche Aspekte besprochen werden.

3.6.1 Zeitverlauf der Pharmakonwirkung

Die Plasmakonzentration eines Pharmakons ändert sich meist, im Gegensatz zur Wirkung, entsprechend der Kinetik 1. Ordnung (Abb. A-3.13). Abb. A-3.13a zeigt die β -Phase einer **Konzentrations-Zeit-Kurve** und Abb. A-3.13b die Beziehung zwischen Wirkung und Zeit. **Wichtig:** Für Wirkungs-Zeit-Kurven existieren keine Halbwertszeiten (S. 57).

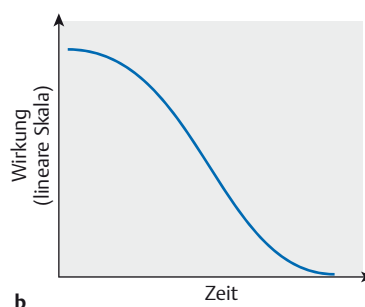
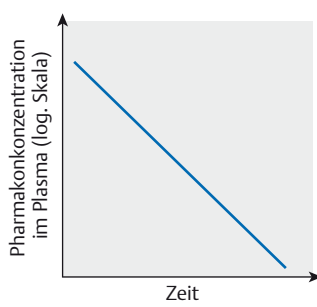
3.6 Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Untersuchungen, die das Studium der Beziehungen zwischen Wirkung und Plasmakonzentration eines Pharmakons oder Wirkung und Zeit nach Verabreichung zum Inhalt haben, stoßen häufig an Grenzen. Einerseits können Metaboliten in variablem Ausmaß an der Wirkung beteiligt sein und andererseits kann das Verteilungsgleichgewicht im Plasma wesentlich schneller erreicht sein als in dem für die Wirkung verantwortlichen Kompartiment (mit der Folge, dass die Wirkung mit erheblicher zeitlicher Verzögerung einsetzt). Trotzdem sollen hier zwei grundsätzliche Aspekte der Beziehung zwischen Wirkung und Zeit angesprochen werden.

3.6.1 Zeitverlauf der Pharmakonwirkung

Die Plasmakonzentration eines Pharmakons ändert sich mit der Zeit nach Applikation meistens entsprechend der Kinetik 1. Ordnung, während die Wirkung eines Pharmakons in Abhängigkeit von der Zeit nach Applikation in aller Regel nicht einer solchen Kinetik gehorcht. Abb. A-3.13 illustriert diesen Sachverhalt. Abb. A-3.13a zeigt die β -Phase einer **Konzentrations-Zeit-Kurve** und Abb. A-3.13b die Beziehung zwischen Wirkung und Zeit nach Applikation der höchsten der in Abb. A-3.13a erfassten Konzentrationen. Danach nimmt die Wirkung nicht gemäß einer Kinetik 1. Ordnung, sondern nach einer komplexen Funktion mit der Zeit nach Applikation ab. **Eine wichtige Schlussfolgerung:** Die Halbwertszeiten, die Konzentrations-Zeit-Kurven charakterisieren, gibt es für Wirkungs-Zeit-Kurven grundsätzlich nicht. Die Steigung des linearen Abschnitts der Wirkungs-Zeit-Kurve in Abb. A-3.13b wird von der Plasma-Halbwertszeit und der Steigung der Konzentrations-Wirkungs-Kurve bestimmt.

⊙ A-3.13 Zeitverlauf der Pharmakonwirkung



Die Beziehungen zwischen **Konzentration und Zeit nach Applikation (a)** sowie **Wirkung und Zeit nach Applikation (b)** sind schematisch dargestellt. Der Kurvenverlauf in a entspricht der β -Phase einer Konzentrations-Zeit-Kurve, b zeigt die komplex verlaufende Wirkungs-Zeit-Kurve für die höchste der in a erfassten Konzentrationen.

► **Merke.** Da Wirkungs-Zeit-Kurven (Abb. A-3.13b) nicht der Kinetik 1. Ordnung folgen, gibt es für das Abklingen der Wirkung nach Applikation auch keine Halbwertszeit (S.57).

► **Merke.**

3.6.2 Determinanten der Wirkdauer von Pharmaka

Die Wirkdauer eines Pharmakons ist der Zeitraum, in dem die Konzentration des Pharmakons am Ort der Wirkung oberhalb eines kritischen Wertes, der **minimalen effektiven Konzentration**, liegt. Diese Konzentration wird initial als Folge von Resorption und Verteilung überschritten und am Ende der Wirkdauer als Folge der Elimination unterschritten. Grundsätzlich verlängert sich die Wirkdauer mit zunehmender Halbwertszeit und Dosis. Um die Komplexität der Gesetzmäßigkeiten überschaubar zu halten, ist die folgende Diskussion zur Wirkdauer von Pharmaka auf Stoffe beschränkt, deren Verteilung zum Ort der Wirkung relativ zur Elimination so schnell erfolgt, dass jederzeit ein konstantes Verhältnis zwischen den Konzentrationen im Plasma und am Wirkort besteht. Außerdem sollen die im Rahmen der Elimination gebildeten Metaboliten unwirksam sein. Unter diesen Bedingungen verlängert sich die **Wirkdauer** eines Pharmakons **mit jeder Verdoppelung der Dosis um eine Halbwertszeit**. Mit anderen Worten, die Wirkdauer nimmt mit dem Logarithmus der Dosis linear zu. Diese Gesetzmäßigkeit ist in Abb. A-3.14 illustriert.

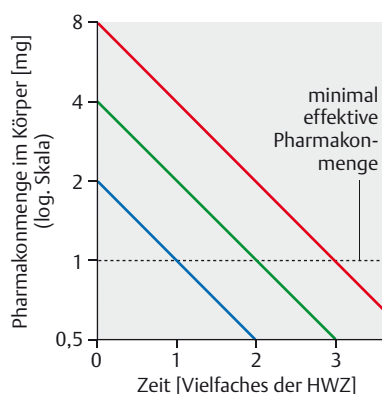
► **Merke.** Die Wirkdauer eines Pharmakons ist anders als die Halbwertszeit keine dosisunabhängige Konstante, sondern ändert sich mit der Dosis: Eine Verdoppelung der Dosis verlängert die Wirkdauer um eine Halbwertszeit.

3.6.2 Determinanten der Wirkdauer von Pharmaka

Die Wirkdauer beschreibt den Zeitraum, in dem die Pharmakonkonzentration oberhalb der **minimalen effektiven Konzentration** liegt. Grundsätzlich verlängert sich die **Wirkdauer** eines Pharmakons **mit jeder Verdoppelung der Dosis um eine Halbwertszeit** (Abb. A-3.14).

► **Merke.**

A-3.14 Bedeutung der Dosis für die Wirkdauer eines Pharmakons



Die Pharmakonmenge im Körper ist als Funktion der Zeit dargestellt. Die Ordinate zeigt die Pharmakonmenge im Körper auf einer logarithmischen Skala; zum Zeitpunkt 0 entspricht die Pharmakonmenge im Körper der verabreichten Dosis. Die Zeit ist auf der Abszisse als 0-, 1-, 2- und 3-fache Halbwertszeit (HWZ) angegeben. Die minimal effektive Pharmakonmenge ist 1 mg. Bei einer Dosis von 2 mg wird die minimal effektive Pharmakonmenge nach 1 HWZ unterschritten, d. h. diese Dosis hat eine Wirkdauer von 1 HWZ. Eine Verdoppelung der Dosis auf 4 mg verlängert die Wirkdauer auf 2 HWZ.

A-3.14

3.7 Pharmakokinetische Ursachen der Variabilität von Pharmakonwirkungen

3.7.1 Pharmakokinetische Toleranz

► **Definition.** Nimmt die Wirkungsintensität eines Pharmakons trotz unveränderter Dosierung im Laufe der Behandlung aus pharmakokinetischen Gründen ab, spricht man von **pharmakokinetischer Toleranz**.

Über die Ursachen einer pharmakodynamischen Toleranz (S.33) wird an anderer Stelle des Buches berichtet. Der der pharmakokinetischen Toleranz zugrunde liegende Mechanismus ist die Enzyminduktion.

3.7 Pharmakokinetische Ursachen der Variabilität von Pharmakonwirkungen

3.7.1 Pharmakokinetische Toleranz

► **Definition.**

Pharmakokinetische Toleranz entsteht durch Enzyminduktion, s. pharmakodynamische Toleranz (S.33).

► Definition.

Die meisten Induktoren **erhöhen über Transkriptionsfaktoren die Expressionsrate der Enzyme**. Das einzige Beispiel für eine Hemmung des Proteinabbaus ist die ethanolvermittelte Induktion von CYP2E1. Dadurch kommt es bei Alkoholikern zu vermehrter Ethanol-Toleranz, aber auch zu einem gesteigerten Risiko für Paracetamol-Intoxikationen (S. 247) mit schweren Leberschäden.

Die Enzyminduktion ist auch für zahlreiche **Arzneimittelinteraktionen** verantwortlich, weil sie den Abbau bestimmter Pharmaka beschleunigt (s. Tab. A-3.1 und Tab. A-3.2).

► Klinischer Bezug.

► Definition. Unter **Enzyminduktion** versteht man die vermehrte Bereitstellung von Pharmaka abbauenden Enzymen durch Aktivierung der Transkription der entsprechenden Zielgene oder durch Stabilisierung dieser Enzyme infolge Hemmung des Proteinabbaus.

Die meisten Induktoren **aktivieren Transkriptionsfaktoren und erhöhen dadurch die Expressionsraten für Enzyme**. Das einzige wichtige Beispiel für einen anderen Mechanismus ist die Enzymstabilisierung infolge Hemmung des Proteinabbaus durch die alkoholvermittelte Induktion von CYP2E1. Die Bindung von Alkohol an dieses Enzym hemmt nämlich dessen Phosphorylierung, die normalerweise den Proteinabbau einleitet. Dadurch kann der CYP2E1-Gehalt der Leberzellen bis um den Faktor 5 ansteigen. Da die Bildung des hepatotoxischen Metaboliten von Paracetamol auch auf die Aktivität dieses Enzyms zurückgeht, kommt es als Folge der Induktion von CYP2E1 bei Alkoholikern nicht nur zur verbesserten Alkoholtoleranz, sondern auch zur Zunahme des Risikos einer Paracetamol-Intoxikation (S. 247) mit schweren Leberschäden.

Die Enzyminduktion ist nicht nur für die pharmakokinetische Toleranz, sondern auch für zahlreiche pharmakokinetische **Arzneimittelinteraktionen** verantwortlich. Viele Induktoren erhöhen die Transkriptionsraten einer ganzen Batterie von Zielgenen und beschleunigen durch vermehrte Enzymexpression den Abbau mehrerer Pharmaka (s. Tab. A-3.1). **Tabakrauch** z. B. induziert die Expression von CYP1A2 und mehreren Glutathion-S-Transferasen. **Rifampicin** ist ein sehr effektiver Induktor: Es induziert die Transkription der Gene für mehrere CYP-Enzyme (s. Tab. A-3.1), Glukuronosyltransferasen und ABC-Transporter (s. Tab. A-3.2). Die Enzyminduktion erreicht üblicherweise innerhalb von einigen Tagen ein Maximum und bildet sich nach Absetzen des Induktors innerhalb von Tagen bis Wochen zurück.

► Klinischer Bezug. **Johanniskrautextrakte** haben mit ihren verschiedenen Zubereitungsformen in der Selbstmedikation von Schlafstörungen und psychogenen Depressionen eine große Bedeutung. Dass damit auch Schaden angerichtet werden kann, ist in der Bevölkerung weniger gut bekannt. Die **Inhaltsstoffe Hyperforin und Hypericin induzieren** nämlich die Expression von **CYP3A4** und **P-Gp** und **beschleunigen** so die **Elimination der Wirkstoffe der Anti-Baby-Pille** sowie die von **Ciclosporin** und **Digoxin**. Bei den genannten Pharmaka kann der Verlust an Wirkung dramatische Folgen haben: ungewollte Schwangerschaft, Abstoßung einer transplantierten Niere, lebensbedrohliche Verschlimmerung einer Herzschwäche.

3.7.2 Pharmakogenetik

Die metabolische Elimination verläuft in jedem Organismus unterschiedlich schnell, z. T. bedingt durch **genetische Polymorphismen** der abbauenden Enzyme.

CYP2D6-Polymorphismus: Die Enzymaktivität von CYP2D6 (s. Tab. A-3.1) ist bei Europäern unterschiedlich. 85–90% haben eine normale Enzymausstattung und sind „**schnelle Metabolisierer**“. 7–10% sind „**langsame Metabolisierer**“ und 1–10% sind „**ultraschnelle Metabolisierer**“.

3.7.2 Pharmakogenetik

Wie schnell Pharmaka metabolisch eliminiert werden, lässt sich nicht vorhersagen, weil die hepatozelluläre und die intestinale Enzymausstattung einer ausgeprägten interindividuellen Variabilität unterliegt. Für diese Variabilität sind z. T. **genetische Polymorphismen** für Pharmaka abbauende Enzyme verantwortlich. Die vier wichtigsten dieser Polymorphismen sollen hier besprochen werden.

CYP2D6-Polymorphismus: CYP2D6 ist für den Abbau sehr vieler Pharmaka bedeutsam (s. Tab. A-3.1). Bei einigen dieser Pharmaka sorgt CYP2D6 für die Bildung von Metaboliten, die einen Großteil der Wirkung hervorrufen (z. B. O-Demethylierung von Codein zu Morphin). In Bezug auf die hepatozelluläre CYP2D6-Enzymaktivität gibt es in der europäischen Bevölkerung drei Klassen von Individuen. 85–90% der Europäer haben eine normale Enzymausstattung und werden als „**schnelle Metabolisierer**“ typisiert. Bei 7–10% wird CYP2D6 in geringem Maße oder überhaupt nicht exprimiert, woraus der Phänotyp des „**langsamen Metabolisierers**“ resultiert. 1–10% der Europäer erweisen sich aufgrund einer Amplifikation des CYP2D6-Gens als „**ultraschnelle Metabolisierer**“. Zur CYP2D6-Typisierung wird häufig Dextromethorphan verwendet, das CYP2D6-vermittelt zu Dextrorphan abgebaut wird.

► Fallbeispiel. **Patientin mit CYP2D6-Polymorphismus**

Eine 49-jährige wird um 0 Uhr mit dem Rettungswagen in die Notfallaufnahme eingeliefert. Sie ist nicht ansprechbar und reagiert nicht auf Schmerzreize. Atemfrequenz 7/min, arrhythmischer Puls 120/min, systolischer Blutdruck 80 mmHg, Pupillen isokor weit. Im Rettungswagen hat die Patientin einen tonisch-klonischen Anfall gehabt. Der Ehemann berichtet, er sei aufgewacht, weil seine Frau neben ihm ungewöhnlich tief geatmet und sich heiß angefühlt habe. Sie habe am Abend erstmalig 100 mg **Trimipramin** (S.337) – und damit eine „normale“ Dosis eines trizyklischen Antidepressivums – eingenommen, das ihr der Psychiater wegen einer mittelschweren depressiven Episode verschrieben habe. Der Notarzt stellte eine hohe Körpertemperatur, eine trockene Mundschleimhaut, eine tachykarde Herzrhythmusstörung und das völlige Fehlen von Darmgeräuschen fest. Die Patientin wurde noch in der Wohnung intubiert, im Rettungswagen schockgelagert und es wurden ihr über zwei großvolumige peripher-venöse Zugänge 1000 ml Ringerlaktat infundiert und 1 mg Physostigmin langsam i.v. verabreicht. In der Folge erholte sich die Patientin vollständig.

Da die Patientin keine Überdosis eingenommen hatte, stellt der behandelnde Arzt die Verdachtsdiagnose „**langsame Metabolisiererin mit Vergiftungssymptomen als Folge der atropinartigen Wirkungen von Trimipramin**“. Diese Diagnose wird durch eine Analyse des CYP2D6-Genotyps bestätigt. Trimipramin wird durch das trizyklische Antidepressivum Amitriptylin ersetzt (in niedriger Dosierung: 25 mg abends), das im Vergleich zu Trimipramin ein schlechteres Substrat von CYP2D6 ist.

CYP2C19-Polymorphismus: Bei 2 – 5 % der Europäer (und 15 – 23 % der Asiaten) wird ein funktionell defizientes CYP2C19-Enzym exprimiert. Typische CYP2C19-Substrate (s. Tab. A-3.1) werden dann langsamer metabolisiert als normal. Die Störung wird autosomal-rezessiv vererbt.

► Klinischer Bezug. Bedeutsam ist der CYP2C19-Defekt für folgende Arzneistoffe:

- **Omeprazol:** Dieser Protonenpumpen-Hemmer (S.546) wirkt wegen des Enzymmangels dann bereits bei sehr niedriger Dosis.
- **Clopidogrel** (S.459): Dieser Thrombozytenaggregations-Hemmstoff ist eine Pharmakonvorstufe (Prodrug) und wird erst durch CYP2C19 in einen wirksamen Thiolmetaboliten umgewandelt. Ist die Funktion von CYP2C19 aufgrund eines Gendefekts reduziert oder aufgehoben, nützt dem Betroffenen die Einnahme von Clopidogrel (z. B. zur Sekundärprävention eines Myokardinfarktes) nichts. Unabhängig von Genotyp des Betroffenen unterbleibt die Umwandlung von Clopidogrel in den wirksamen Metaboliten auch dann, wenn der Betroffene gleichzeitig einen Inhibitor von CYP2C19 einnimmt (z. B. Omeprazol, s. Tab. A-3.1).

N-Acetyltransferase-II-Polymorphismus: Die N-Acetyltransferase Typ II ist z. B. für die Acetylierung und Inaktivierung von Dihydralazin, Hydralazin, Isoniazid, Clonazepam, Metamizol, Sulfonamide und Koffein verantwortlich. **Etwa 50 % der Europäer** und 20 % der Japaner und Chinesen exprimieren ein defizientes Enzym, das die genannten Substrate nur langsam umsetzen kann („**langsame Acetylierer**“). Die Folgen sind eine Zunahme der Hepatotoxizität (Isoniazid), ein gehäuftes Auftreten von Lupus erythematodes (Dihydralazin, Hydralazin) und ein hohes Risiko für schwere allergische Reaktionen nach Gabe von Sulfonamiden oder Sulfasalazin.

Thiopurin-Methyltransferase-Polymorphismus: Die Thiopurin-Methyltransferase inaktiviert das zytotoxische Immunsuppressivum **6-Mercaptopurin** (und damit indirekt auch seine Vorstufe **Azathioprin**). Das Enzym kann in defekter Form exprimiert werden. Etwa 0,3 % der Europäer sind bezüglich dieses Gendefekts homozygot und etwa 10 % heterozygot, s. Kasuistik (S.194). Der Mangel an Enzymaktivität kann in Erythrozyten nachgewiesen werden. Trotz der Seltenheit des Enzymdefekts ist ein solcher Nachweis sinnvoll, da dem erhöhten Risiko einer Knochenmarkschädigung mit einer Dosisanpassung begegnet werden kann.

► Fallbeispiel.

CYP2C19-Polymorphismus: Bei 2 – 5 % der Europäer und 15 – 23 % der Asiaten wird ein defektes CYP2C19-Enzym exprimiert (s. Tab. A-3.1).

► Klinischer Bezug.

N-Acetyltransferase-II-Polymorphismus: Etwa **50 % der Europäer** sowie 20 % der Asiaten sind bei defizienter Enzyymbildung „**langsame Acetylierer**“. Hier können einige Arzneimittel schwere Nebenwirkungen verursachen.

Thiopurin-Methyltransferase-Polymorphismus: Ist dieses Enzym defekt (S.194), wird das zytotoxische Immunsuppressivum **6-Mercaptopurin (Azathioprin)** nicht inaktiviert und das Risiko für Knochenmarksschädigungen steigt enorm.

3.7.3 Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Wechselwirkungen zwischen Pharmaka und Erkrankungen

Leberinsuffizienz: Die metabolische Clearance (Cl_{Nren}) von Pharmaka kann vermindert sein. Da es keinen Funktionstest für Cl_{Nren} gibt, ist eine **Berechnung der Dosisanpassung nicht möglich**. Wichtig sind eine **strenge Indikationsstellung** und eine **klinische Überwachung**.

Niereninsuffizienz: An der **Kreatinin-Clearance** (Cl_{Krea}) lässt sich das Ausmaß der Niereninsuffizienz ablesen. Die **Dosisanpassung** von renal eliminierten Pharmaka kann berechnet werden.

Der Faktor F wird ebenfalls mithilfe einer Formel ermittelt. Die Werte für EF_{ren} sind in diesem Buch jeweils bei den einzelnen Wirkstoffgruppen aufgeführt. Einige Pharmaka sind bei schwerer Niereninsuffizienz auch gänzlich kontraindiziert.

Wechselwirkungen zwischen Pharmaka

Das Risiko für Wechselwirkungen steigt mit der Anzahl der gleichzeitig angewendeten Pharmaka.

► **Merke.**

Wechselwirkungen können in den Bereichen Resorption, Verteilung und Elimination auftreten.

Wechselwirkungen im Rahmen der Resorption: **Antazida** können z. B. die enterale Resorption anderer Pharmaka erheblich vermindern oder steigern. **Metoclopramid** kann über eine beschleunigte Magenentleerung die enterale Resorption bestimmter Analgetika verbessern und durch eine beschleunigte Darmassage die Resorption von Digoxin herabsetzen.

3.7.3 Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Wechselwirkungen zwischen Pharmaka und Erkrankungen

Leberinsuffizienz: Lebererkrankungen können die metabolische Clearance (Cl_{Nren}) von Pharmaka reduzieren. Das gilt hauptsächlich für Wirkstoffe mit hohem First-Pass-Effekt (z. B. Ca^{2+} -Kanalblocker, Lidocain, Fentanyl, Glyceroltrinitrat, Metoprolol, Propranolol). Eine **vorhersagbare Dosisanpassung ist aber nicht möglich**, weil es keinen Funktionstest gibt, der für alle Pharmaka Rückschlüsse auf das Ausmaß der Beeinträchtigung von Cl_{Nren} zulässt. Deshalb sind eine **strenge Indikationsstellung** und eine sorgfältige **klinische Überwachung** bezüglich unerwünschter Wirkungen die einzig gangbaren Strategien.

Niereninsuffizienz: Die renale Elimination von Pharmaka ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz in vorhersagbarer Weise reduziert. Das Ausmaß der Niereninsuffizienz wird mithilfe der **Kreatinin-Clearance** (Cl_{Krea}) gemessen. Bei renal eliminierten Pharmaka mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Digoxin, Aminoglykoside, Methotrexat) kann ein Faktor (F) berechnet werden, mit dem die **Dosis** (D) oder das **Dosisintervall** (DI, Formelzeichen τ) an die Bedingungen einer Niereninsuffizienz (NI) **angepasst** werden kann:

$$D_{\text{NI}} = D \times F \text{ und } \tau_{\text{NI}} = \frac{\tau}{F}$$

Der Faktor F wird folgendermaßen ermittelt:

$$F = EF_{\text{ren}} \times \frac{Cl_{\text{Krea(NI)}}}{Cl_{\text{Krea}}} + EF_{\text{nren}}$$

EF_{ren} : renale Eliminationsfraktion; EF_{nren} : nicht renale Eliminationsfraktion ($EF_{\text{nren}} = 1 - EF_{\text{ren}}$); Cl_{Krea} : normale Kreatinin-Clearance (für die Berechnung von F wird ein Normwert von 100 ml/min verwendet); $Cl_{\text{Krea(NI)}}$: Kreatinin-Clearance bei Niereninsuffizienz; D_{NI} : Dosis bei Niereninsuffizienz; τ_{NI} : τ bei Niereninsuffizienz).

Die Werte für EF_{ren} sind in diesem Lehrbuch für die wichtigsten Pharmaka in den Tabellen gelistet, die pharmakokinetische Daten für die einzelnen Wirkstoffgruppen zusammenfassen (z. B. EF_{ren} für Digoxin 0,7; für Aminoglykoside 0,98 und für Methotrexat 0,81). Es gibt allerdings auch Pharmaka, die bei schwerer Niereninsuffizienz ($Cl_{\text{Krea}} < 10 \text{ ml/min}$) nicht verordnet werden dürfen (z. B. Ergotamin, Thiazide, Amilorid, Triamteren, Spironolacton, Metformin, Allopurinol, Bisphosphonate, Cisplatin).

Wechselwirkungen zwischen Pharmaka

Wechselwirkungen zwischen Pharmaka, die pharmakokinetische Ursachen haben, spielen in der Pharmakotherapie eine zunehmend wichtige Rolle. Das Risiko solcher Interaktionen ist umso höher, je mehr Pharmaka gleichzeitig angewendet werden.

► **Merke.** Wichtige pharmakokinetische Interaktionen betreffen v. a. Pharmaka mit einer geringen therapeutischen Breite (orale Antikoagulanzen, Sulfonylharnstoffe, Herzglykoside, Theophyllin, Ciclosporin, Zytostatika).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen können sich in allen Bereichen der Pharmakokinetik abspielen, d. h. die Resorption, Verteilung und Elimination betreffen. Sie können häufig (aber nicht immer) vorhergesagt und vermieden werden, wenn die pharmakokinetischen Eigenschaften der betroffenen Pharmaka bekannt sind und beachtet werden.

Wechselwirkungen im Rahmen der Resorption: Die enterale Resorption einiger Pharmaka kann durch andere Pharmaka behindert oder beschleunigt werden. **Antazida** können z. B. die Resorption von Tetrazyklinen, Fluorchinolonen, Bisphosphonaten und Fe^{2+} -Salzen durch Bildung schwer löslicher Chelate oder Komplexe erheblich beeinträchtigen. Sie verschlechtern auch die Resorption vieler anderer Pharmaka (z. B. Cephalosporine, Theophyllin, H_2 -Rezeptor-Antagonisten, Captopril, Levothyroxin), verbessern aber die Resorption schwacher Säuren (z. B. Glibenclamid, Levodopa). **Metoclopramid** kann durch Beschleunigung der Magenentleerung die enterale Resorption einiger Analgetika (z. B. Paracetamol, Ibuprofen, Acetylsalicyl-

säure) verbessern und durch Beschleunigung der Darmpassage die Resorption von Digoxin infolge der Verkürzung der Kontaktzeit beeinträchtigen.

Wechselwirkungen im Rahmen der Verteilung: Wechselwirkungen, die mit Änderungen der Verteilung von Pharmaka einhergehen, sind klinisch ohne große Bedeutung. So ist z. B. die Bindung von Pharmaka an Plasmaproteine in ihrer Bedeutung für pharmakokinetische Wechselwirkungen lange überschätzt worden. Es hat sich nämlich gezeigt, dass die Verdrängung aus der Bindung die Elimination des verdrängten Pharmakons beschleunigt, sodass es lediglich zu einer vorübergehenden Erhöhung der Konzentration des ungebundenen Pharmakons kommt. Welchen Einfluss Hemmstoffe des Efflux-Transporters P-Gp (s. Tab. A-3.2) auf die Aufnahme von Pharmaka (z. B. Antikonvulsiva) in das ZNS haben, ist nicht gut untersucht.

Wechselwirkungen im Rahmen der Elimination: Wechselwirkungen dieser Art werden am häufigsten beobachtet. Bei der **Elimination durch Metabolisierung** sind die Enzyminduktion und die Hemmung des Abbaus von Pharmaka von großer klinischer Bedeutung. Die **Enzyminduktion** (häufig kombiniert mit einer Induktion des ABC-Transporters P-Gp) ist verantwortlich für den Wirkverlust hormoneller Kontrazeptiva und von Ciclosporin oder Digoxin nach Gabe von Rifampicin oder Selbstmedikation mit Johanniskrautextrakten (s. Tab. A-3.1 und Tab. A-3.2). Die **Hemmung des Abbaus** von Pharmaka geht auf Substanzen zurück, die in Tab. A-3.1 als Inhibitoren der CYP-Enzyme gelistet sind. Die meisten sind alternative Substrate, die mit hoher Affinität an das Enzym binden und umgesetzt werden. Ausnahmen von dieser Regel sind Chinidin (kompetitiver Inhibitor, aber kein Substrat von CYP2D6) sowie die Inhaltsstoffe des Grapefruitsafts Bergamottin und Dihydroxybergamottin (irreversible Inhibitoren von CYP3A4). Die Hemmung der metabolischen Elimination von Pharmaka verlängert ihre Plasma-Halbwertszeit und ist häufig assoziiert mit einer Zunahme ihrer oralen Bioverfügbarkeit (Cerivastatin, Ciclosporin, Ergotamin). Die Intensität der Wirkung und das Risiko für unerwünschte Wirkungen können dadurch erheblich ansteigen. Bei der **Elimination durch Ausscheidung** gibt es ebenfalls bedeutsame Wechselwirkungen. So kann Clarithromycin bei Patienten mit Herzinsuffizienz eine Digoxin-Intoxikation hervorrufen (weil Clarithromycin die P-Gp-vermittelte enterale Ausscheidung von Digoxin hemmt) oder Acetylsalicylsäure oder Ibuprofen eine Methotrexat-Intoxikation verursachen (weil diese Säuren die renale Elimination von Methotrexat hemmen).

Wechselwirkungen im Rahmen der Verteilung: Solche Wechselwirkungen sind klinisch ohne große Bedeutung. Noch weitgehend unbekannt ist, welchen Einfluss Hemmstoffe des Efflux-Transporters P-Gp (s. Tab. A-3.2) auf die Aufnahme von Pharmaka ins ZNS haben.

Wechselwirkungen im Rahmen der Elimination: Diese Art kommt am häufigsten vor. Wechselwirkungen sind z. B. Folge der **Enzyminduktion** (s. Tab. A-3.1 und Tab. A-3.2) oder der **Hemmung des Abbaus** von Pharmaka (s. Tab. A-3.1). Letztere ist häufig assoziiert mit einer Zunahme der Bioverfügbarkeit mit Steigerung von Wirkung und unerwünschten Wirkungen. Auch die **Elimination durch Ausscheidung** kann bedeutsame Wechselwirkungen hervorrufen, wie z. B. eine Digoxin-Intoxikation durch Clarithromycin oder eine Methotrexat-Intoxikation durch Acetylsalicylsäure oder Ibuprofen.



© Andreas Keudel – Shotshop

4 Besonderheiten der Pharmakotherapie in bestimmten Lebensabschnitten

4.1	Pharmakotherapie in Schwangerschaft und Stillperiode	68
4.2	Pharmakotherapie im Kindesalter	69
4.3	Pharmakotherapie beim alten Menschen	71

4.1 Pharmakotherapie in Schwangerschaft und Stillperiode

4.1.1 Schwangerschaft

Die Anwendung von Pharmaka in der Schwangerschaft ist risikoreich, da weitgehend unerforscht.

► **Merke.**

Bei risikoreichen mütterlichen Erkrankungen kann allerdings nicht auf eine Therapie verzichtet werden. Einige Pharmaka werden als unbedenklich eingestuft (Tab. A-4.1).

Die **physiologischen Veränderungen** während einer Schwangerschaft beeinflussen auch die Pharmakokinetik von Pharmaka.

4.1.2 Stillperiode

Die meisten Pharmaka können in die Muttermilch übergehen. Untersuchungen der Muttermilch haben jedoch gezeigt, dass nur selten wirksame Dosierungen beim Kind erreicht werden.

► **Merke.**

4.1 Pharmakotherapie in Schwangerschaft und Stillperiode

4.1.1 Schwangerschaft

Die Anwendung von Pharmaka in der Schwangerschaft ist reich an Risiken, weil die klinisch-pharmakologische und -toxikologische Forschung für den intrauterinen Lebensabschnitt noch in den Kinderschuhen steckt.

► **Merke.** Für die meisten Pharmaka stellt die Plazentarschranke keine echte Barriere dar (Ausnahme: hoch- und niedermolekulares Heparin). Deshalb sollten Pharmaka in der Schwangerschaft grundsätzlich gemieden werden – das gilt ganz besonders für das erste Trimenon.

Bei bestimmten mütterlichen Erkrankungen (z. B. Diabetes mellitus, Hypertonie, Epilepsie) ist eine solche Strategie allerdings nicht akzeptabel. Deshalb ist es sinnvoll, die Pharmaka zu kennen, die vor dem Hintergrund epidemiologischer Studien und einer langjährigen klinischen Erfahrung in der Schwangerschaft als unbedenklich gelten (Tab. A-4.1).

Eine Schwangerschaft ist mit typischen **physiologischen Veränderungen** assoziiert, die einen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Pharmaka haben können. Dazu gehören der Anstieg des Plasmavolumens, des Ganzkörperwassers und der glomerulären Filtrationsrate sowie die Abnahme der Plasma-Albuminkonzentration. Trotzdem ist es nach dem heutigen Stand des Wissens unmöglich, allgemein gültige Vorhersagen zu schwangerschaftsbedingten Änderungen der Pharmakokinetik zu machen.

4.1.2 Stillperiode

Auch in der Stillperiode sollte man mit der Gabe von Pharmaka zurückhaltend sein, da die meisten in die Muttermilch übergehen können. Die Bestimmung der Pharmakonzentration in der Muttermilch kann im Einzelfall die Entscheidung für eine Pharmakotherapie während der Stillperiode erleichtern. Berechnungen der mit der Muttermilch aufgenommenen Pharmakonmengen haben gezeigt, dass nur selten wirksame Dosierungen beim Kind erreicht werden. Deshalb ist eine wirklich notwendige Pharmakotherapie in aller Regel kein Grund, das Stillen zu beenden oder vom Stillen abzuraten.

► **Merke.** Einige Pharmaka sind allerdings **in der Stillperiode kontraindiziert**. Hierzu zählen z. B. Morphin, Cotrimoxazol, Fluorchinolone, Ergotamin und Dihydroergotamin, Makrolid-Antibiotika, Immunsuppressiva und Zytostatika. Dopaminrezeptor-Agonisten und Diuretika sollten in der Stillperiode nicht verordnet werden, da sie die Milchproduktion vermindern.

≡ A-4.1 Pharmaka, die in der Schwangerschaft als unbedenklich gelten

≡ A-4.1

Indikation	Pharmaka
Schmerzen, Fieber	Paracetamol Acetylsalicylsäure ¹⁾
bakterielle Infektionen	Penicilline Cephalosporine Erythromycin
Tuberkulose	Ethambutol Isoniazid ²⁾ Rifampicin ³⁾
Autoimmunerkrankungen (z. B. systemischer Lupus erythematodes)	Prednisolon
Gestationsdiabetes	Insulin Glibenclamid (im 2. und 3. Trimenon)
Hypothyreose, euthyreote Struma	Levothyroxin
Hyperthyreose	Atenolol
Asthma bronchiale	inhalative Glukokortikoide inhalative β_2 -Mimetika
Hypertonie	α -Methyldopa Dihydralazin Metoprolol
Hyperemesis gravidarum	Diphenhydramin
Thrombose	Heparin ⁴⁾
Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern	Digoxin Digitoxin
koronare Herzkrankheit	Glyceroltrinitrat Isosorbiddinitrat Isosorbid-5-Mononitrat
Sodbrennen	Antazida
Obstipation	Bisacodyl

¹⁾ im 3. Trimenon kontraindiziert; ²⁾ muss in der Schwangerschaft mit Pyridoxin p.o. (50 mg/d) kombiniert werden; ³⁾ Neugeborene von mit Rifampicin behandelten Müttern sollen in den ersten beiden Lebenswochen (zusätzlich zu den bei den Vorsorgeuntersuchungen U1, U2 und U3 üblichen Vitamin-K₁-Dosierungen von jeweils 2 mg p.o.) 3-mal pro Woche 1 mg Vitamin K₁ p.o. erhalten (Enzyminduktion durch Rifampicin → Vitamin-K-Mangel); ⁴⁾ gilt für unfraktioniertes und fraktioniertes (niedermolekulares) Heparin.

4.2 Pharmakotherapie im Kindesalter

Das Kindesalter ist v.a. durch pharmakokinetische Besonderheiten charakterisiert, die die Resorption, Verteilung und Elimination von Pharmaka betreffen. Die klinisch relevanten Besonderheiten sollen hier angesprochen werden.

Resorption:

- Die **Magenentleerung** ist **bis zum 6. Lebensmonat häufig verlangsamt**, was die enterale Resorption bei einigen Stoffen verzögert.
- Die **Resorption über die Haut** kann während der **ersten Lebensmonate** wegen der guten Hautdurchblutung und wegen des Fehlens der Hornhaut **erheblich gesteigert sein**, was bei topisch angewendeten Pharmaka und bei der Anwendung von Desinfektionsmitteln auf der Haut (z. B. Borsäure) von Bedeutung sein kann.

4.2 Pharmakotherapie im Kindesalter

Im Kindesalter existieren Besonderheiten bezüglich Resorption, Verteilung und Elimination.

Resorption:

- <6. LM: Verlangsamte Magenentleerung → verzögerte enterale Resorption.
- Erste Lebensmonate: Gesteigerte Resorption über die Haut.

► Klinischer Bezug.

Verteilung:

- **1. Lebensmonat:** hoher Wassergehalt im Extrazellulärraum → größeres Verteilungsvolumen für hydrophile Pharmaka und verlängerte Halbwertszeit.
- **1. und 2. Lebenswoche:** Plasmaalbumin wird benötigt, um das unkonjugierte Bilirubin zu binden.

► Klinischer Bezug.

Elimination: In den **ersten 2 Lebensmonaten** sind die **Stoffwechselleistung der Leber** und die **Nierenfunktion deutlich reduziert**. Erst nach dem **6. Lebensmonat** sind sie für die Pharmakon-Elimination **ausgereift**. Vom 6. Lebensmonat bis zum 8. Lebensjahr ist die Clearance einiger Pharmaka im Vergleich zum Erwachsenen sogar erhöht.

► Klinischer Bezug.

► **Klinischer Bezug.** Die verzögerte Magenentleerung bei Säuglingen hat keinen negativen Einfluss auf die enterale Resorption von Penicillinen, beeinträchtigt aber die von antipyretischen Analgetika wie **Paracetamol**. Deshalb ist, nicht nur aus Gründen der Praktikabilität, die Applikation von Paracetamol-Zäpfchen im Säuglingsalter durchaus sinnvoll.

Bei der lokalen Anwendung von Arzneistoffen (z. B. Glukokortikoide) auf der Haut von Säuglingen und Kleinkindern muss wegen der Möglichkeit einer sehr guten perkutanen Resorption auf eine **möglichst kleine Anwendungsfläche** (< 10% der Körperoberfläche) geachtet werden.

Verteilung:

- Im **ersten Lebensmonat** ist der Wassergehalt des **Extrazellulärraums** mit 40 – 45% des Körpergewichts im Vergleich zum Erwachsenen (20% des Körpergewichts) deutlich **vergrößert**. Das kann für **hydrophile Pharmaka** ein vergrößertes Verteilungsvolumen (ausgedrückt in l/kg) und eine **verlängerte Halbwertszeit** bedeuten.
- Außerdem sind Neugeborene in den **ersten zwei Lebenswochen** darauf angewiesen, dass **Plasmaalbumin** das in dieser Phase des Lebens reichlich vorhandene **unkonjugierte Bilirubin** mit hoher Affinität **bindet**.

► **Klinischer Bezug.** Werden in den ersten zwei Lebenswochen Pharmaka verabreicht, die wie unkonjugiertes Bilirubin an Plasmaalbumin binden (z. B. Ceftriaxon, Cotrimoxazol) und so dessen Bindungskapazität limitieren, besteht die Gefahr eines **Kernikterus** (Bilirubinenzephalopathie). **Unkonjugiertes Bilirubin** ist lipidlöslich und kann deshalb, wenn es nicht an Albumin gebunden ist, die Blut-Hirnschranke passieren. Es ist auch zytotoxisch und kann sich beim Neugeborenen im Gehirn, v. a. in den Basalganglien (daher „Kernikterus“), ablagern und **irreversible neurologische Störungen** (z. B. schrilles Schreien, Hyperreflexie, Krampfneigung, Intelligenzminderung, Taubheit) hervorrufen. Zur Prophylaxe des Kernikterus wird eine Fototherapie mit blauem Licht durchgeführt (beim reifen Neugeborenen ab einer Gesamtbilirubinkonzentration von ca. 20 mg/dl, bei Frühgeborenen schon bei 10 mg/dl). Die Fototherapie überführt unkonjugiertes Bilirubin in eine wasserlösliche Form, die die Blut-Hirn-Schranke nicht mehr passieren kann. In schweren Fällen ist eine Austauschtransfusion nötig.

Elimination: In den **ersten zwei Lebensmonaten** sind die **metabolische Kapazität der Leber** und die **Nierenfunktion** im Vergleich zum Erwachsenen **deutlich reduziert**. Das kann erhebliche Konsequenzen für die metabolische und die renale Elimination von Pharmaka haben. So ist z. B. die Plasma-Halbwertszeit von Digoxin in der ersten Lebenswoche im Vergleich zu der beim Erwachsenen um den Faktor 2 – 5 verlängert. Erst am **Ende des sechsten Lebensmonats** können Leber- und Nierenfunktion in Bezug auf die Pharmakon-Elimination als **ausgereift** betrachtet werden. Die enzymatische Aktivität der CYP-Enzyme und die glomeruläre Filtrationsrate erreichen am frühesten Normalwerte. Die Fähigkeit zur Glukuronidierung und zur Glycinkonjugation sowie die tubuläre Sekretionsleistung sind am spätesten ausgereift. In der Zeit vom sechsten Lebensmonat bis zum achten Lebensjahr ist die Clearance einiger Pharmaka im Vergleich zum Erwachsenen sogar erhöht. Das wurde z. B. für die nicht renale Clearance von Theophyllin und Sulfamethoxazol und für die renale Clearance von Trimethoprim nachgewiesen.

► **Klinischer Bezug.** Die komplexe Entwicklung der für die Pharmakon-Elimination verantwortlichen Mechanismen im ersten Lebensjahr macht es sehr schwierig, allgemein gültige Empfehlungen zur Dosierung von Pharmaka bei Kindern zu geben. Ein praktisch wichtiges Beispiel für eine der Entwicklung der metabolischen Elimination angepasste altersabhängige Dosierung ist die Dosierung von Theophyllin (ein Arzneistoff mit geringer therapeutischer Breite): Die Tagesdosis beträgt 3 mg/kg beim Neugeborenen, 25 mg/kg beim Kleinkind und 15 mg/kg bei größeren Kindern und Erwachsenen. Im Unterschied zum Erwachsenen werden Pharmaka im Kindesalter häufig auf das Körpergewicht bezogen dosiert. So beträgt die orale Dosierung von Paracetamol im Kleinkindalter 10 mg/kg 3- bis 4-mal pro Tag und beim Erwachsenen 500 – 1000 mg 3- bis 4-mal pro Tag.

4.3 Pharmakotherapie beim alten Menschen

Altersbedingte Veränderungen haben Auswirkungen auf die Anwendung von Pharmaka. Man spricht in diesem Zusammenhang **ab einem Alter von 65 Jahren** vom „alten“ Menschen. Die Pharmakotherapie ist in diesem Lebensabschnitt durch **drei Besonderheiten** charakterisiert:

- Die wegen Multimorbidität häufig hohe Zahl gleichzeitig verabreichter Pharmaka erhöht das Risiko von Wechselwirkungen;
- altersbedingte Veränderungen der Pharmakodynamik und
- altersbedingte Veränderungen der Pharmakokinetik.

4.3.1 Hohe Anzahl verordneter Pharmaka

Die hypothetische Anzahl von Interaktionsmöglichkeiten (N) nimmt mit der Zahl der angewendeten Pharmaka (n) zu (Tab. A-4.2) und kann mithilfe der folgenden Gleichung berechnet werden:

$$N = \frac{n!}{2 \times (n-2)!} \quad (! \text{ bedeutet Fakultät})$$

N ist eine mathematisch ermittelte Zahl, die nichts mit der Häufigkeit von möglichen Wechselwirkungen zwischen den Pharmaka zu tun hat.

≡ A-4.2 Bedeutung der Zahl der eingenommenen Pharmaka (n) für die hypothetische (mathematisch ermittelte) Anzahl von Interaktionsmöglichkeiten (N)

n = Zahl der eingenommenen Pharmaka	N = Anzahl der Interaktionsmöglichkeiten
2	1
3	3
4	6
5	10
6	15
7	21
8	28

4.3.2 Altersbedingte Veränderungen der Pharmakodynamik

Die **Empfindlichkeit für Pharmakonwirkungen kann im Alter zu- oder abnehmen**. So kommt es typischerweise beim alten Menschen zu einem Nachlassen der Wirksamkeit von β -Rezeptor-Agonisten und -Antagonisten. Eine Zunahme der Wirksamkeit von Pharmaka hat häufig pharmakokinetische Ursachen. Hinzu kommt, dass alte Menschen zu paradoxen Wirkungen neigen, wie z. B. nach Gabe von Benzodiazepinen (paradoxe Erregungszustände) oder Koffein (paradoxe Zunahme des Schlafbedürfnisses). Außerdem sind **homöostatische Regulationsmechanismen im Alter meist weniger effektiv**. So wurde z. B. eine altersabhängige Abnahme der Empfindlichkeit des Barorezeptorreflexes beobachtet. Dieser Befund erklärt, weshalb Antihypertensiva beim alten Menschen häufiger als beim jungen eine orthostatische Hypotension verursachen.

4.3.3 Altersbedingte Veränderungen der Pharmakokinetik

Pharmakokinetische Besonderheiten stehen auch beim alten Menschen ganz im Vordergrund.

Resorption: Größere Veränderungen der enteralen Resorption sind trotz verminderter Motilität und Durchblutung des Magen-Darm-Kanals nicht zu erwarten. Für Pharmaka, die **s. c.** (z. B. Insulin) oder auch **i. m. appliziert** werden, ist ein **verzögerter Wirkungsbeginn möglich**, weil die Gewebedurchblutung im Alter häufig vermindert ist.

4.3 Pharmakotherapie beim alten Menschen

Ab einem Alter von 65 Jahren spricht man vom „alten“ Menschen. **Besonderheiten:**

- Vermehrte Wechselwirkungen durch häufig hohe Zahl an Pharmaka.
- veränderte Pharmakodynamik
- veränderte Pharmakokinetik

4.3.1 Hohe Anzahl verordneter Pharmaka

Die Anzahl von Interaktionsmöglichkeiten (Tab. A-4.2) wird mithilfe einer Formel berechnet.

≡ A-4.2

4.3.2 Altersbedingte Veränderungen der Pharmakodynamik

Die **Empfindlichkeit für Pharmakonwirkungen kann im Alter zu- oder abnehmen**. Alte Menschen neigen zudem zu **paradoxen Wirkungen**. Des Weiteren sind die **homöostatischen Regulationsmechanismen meist weniger effektiv**.

4.3.3 Altersbedingte Veränderungen der Pharmakokinetik

Resorption: In der Regel treten keine Veränderungen der enteralen Resorption auf. Bei **s. c.**- oder **i. m.**-Gabe ist ein **verzögerter Wirkungsbeginn möglich**.

Verteilung: Klinische relevante Veränderungen sind die **Zunahme des Körperfetts** (Verteilungsvolumen und HWZ einiger lipophile Wirkstoffe ↑) und die **Abnahme der fettfreien Körpermasse** (Verteilungsvolumen für Digoxin ↓).

► Klinischer Bezug.

Elimination: Die altersabhängige Reduktion der **metabolischen Clearance** ist für die meisten Pharmaka von geringer Bedeutung. Die **renale Clearance** (Cl_{ren}) von Pharmaka nimmt aber altersabhängig in vorhersagbarer Weise ab. Als **gutes Maß für die GFR** gilt die **Kreatinin-Clearance** (Cl_{Krea} in ml/min).

So lässt sich die Beeinträchtigung der Nierenfunktion abschätzen (Normalwert: $Cl_{Krea} \geq 100$ ml/min). Bei renal eliminierten Pharmaka müssen ggf. Dosis oder Dosisintervall (S. 58) angepasst werden.

► Klinischer Bezug.

Verteilung: Mit steigendem Alter nimmt der Fettanteil des Körpers zu, das Körperwasser sowie die fettfreie Körpermasse (v. a. Muskelmasse) nehmen ab. Außerdem nimmt im Plasma die Albuminkonzentration ab, die Konzentration des sauren α_1 -Glykoproteins zu. Diese Veränderungen können einen Einfluss auf die Verteilung von Pharmaka haben. Klinisch relevant sind:

- **Zunahme des Körperfetts:** Sie verursacht eine Vergrößerung des Verteilungsvolumens und damit eine Verlängerung der Halbwertszeit für einige lipophile Wirkstoffe wie z. B. Diazepam.
- **Abnahme der fettfreien Körpermasse:** Sie ruft eine Verkleinerung des Verteilungsvolumens von Digoxin hervor.

► Klinischer Bezug. Die beim alten Patienten beobachteten Veränderungen der Pharmakokinetik von **Diazepam** (Verteilungsvolumen ↑, Halbwertszeit ↑) sind neben den bei diesen Patienten befürchteten paradoxen Reaktionen gewichtige Gründe, bei der Dosierung von Diazepam Vorsicht walten zu lassen und niedrig zu dosieren. Die altersbedingte Verkleinerung des Verteilungsvolumens von **Digoxin** äußert sich nicht in einer Verkürzung der Halbwertszeit dieses Arzneistoffs, weil die mit dem Alter nachlassende Nierenfunktion die renale Digoxin-Elimination zunehmend verlangsamt (Halbwertszeit ↑). Das ist auch der wesentliche Grund, warum beim alten Menschen auch Digoxin eher niedrig dosiert werden soll.

Elimination: Auch wenn eine altersabhängige Abnahme der Lebergröße und der Leberdurchblutung die Reduktion der **metabolischen Clearance** (die wichtigste Determinante der nicht renalen Clearance: Cl_{nren}) einiger Pharmaka bei alten Menschen erklären kann, ist die Bedeutung der altersbedingten Verminderung von Cl_{nren} für die meisten Pharmaka eher gering. Hinzu kommt, dass das Ausmaß solcher Veränderungen nicht vorhersagbar ist. Völlig anders verhält es sich mit der **renalen Clearance** (Cl_{ren}) von Pharmaka. Die Anzahl der Nephronen **nimmt altersabhängig ab**, und die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) fällt ab dem 30. Lebensjahr etwa um 1 ml/min pro Jahr. Entsprechend verringert sich die Cl_{ren} von Pharmaka **altersabhängig in vorhersagbarer Weise**. Als **gutes Maß für die GFR** gilt die **Kreatinin-Clearance** (Cl_{Krea} in ml/min), für die ein Schätzwert ermittelt werden kann, wenn die Serum-Kreatinin-Konzentration (in mg/dl) bekannt ist:

$$Cl_{Krea} = \frac{140 - \text{Alter}}{f \times \text{Serum-Kreatinin} \times \text{Gewicht}}$$

Das Alter wird in Jahren, das Gewicht in kg angegeben. f ist 72 bei Männern und 84,7 bei Frauen. Schätzwerte < 50 ml/min sind relativ genau, bei Schätzwerten > 50 ml/min ist die Schätzung ungenau.

Das Ergebnis einer solchen Schätzung zeigt, welches Ausmaß die Beeinträchtigung der Nierenfunktion erreicht hat (Normalwert für $Cl_{Krea} \geq 100$ ml/min). Bei renal eliminierten Pharmaka mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Digoxin, Aminoglykoside, Methotrexat) kann dann die Dosis oder das Dosisintervall wie beschrieben angepasst werden (S. 58).

► Klinischer Bezug. Hilfe bei der Auswahl von Arzneistoffen, die für alte Menschen geeignet sind, bietet z. B. die deutsche **PRISCUS-Liste** (www.priscus.net). Sie enthält potenziell ungeeignete Arzneistoffe (inkl. den Grund für die mangelnde Eignung) sowie Alternativen bzw. Maßnahmen für den Fall, dass es keine Alternative zum potenziell ungeeigneten Arzneistoff gibt.

5 Entwicklung und Anwendung von Arzneimitteln

5.1	Arzneimittelentwicklung	73
5.2	Zulassung, Anwendung und Überwachung von Arzneimitteln.	76
5.3	Rezeptieren von Arzneimitteln.	77



5.1 Arzneimittelentwicklung

5.1.1 Präklinischer Abschnitt der Entwicklung

Die Arzneimittelentwicklung beginnt mit der Suche nach neuen Wirkstoffen. Dabei kommen ausgeklügelte Testsysteme zum Einsatz, mit denen die Interaktion einer Vielzahl von Stoffen mit krankheitsrelevanten Zielproteinen untersucht wird. Bei diesen **Screening-Verfahren** bedient man sich pharmakologischer, biochemischer und molekularbiologischer Methoden. Ausgewählte Substanzen werden dann im Reagenzglas sowie in isolierten Zellen, Geweben und Organen in Bezug auf ihre pharmakologischen Eigenschaften weiter untersucht (Abb. A-5.1). Auch wenn viele Fragen mit **In-vitro-Versuchen** beantwortet werden können, sind **Tierversuche** für eine weiterführende präklinische Entwicklung vielversprechender Wirkstoffe unverzichtbar. Wichtige Fragen in Bezug auf die pharmakokinetischen und toxikologischen Eigenschaften ausgewählter Substanzen und bezüglich des pharmakologischen Wirkprofils auf die verschiedenen Organsysteme eines intakten Lebewesens können nur mit Tierversuchen beantwortet werden. Die Gesamtheit der in dieser Phase der Entwicklung eines Arzneimittels durchgeführten Untersuchungen wird oft auch als **präklinische Studien** bezeichnet.

5.1.2 Klinischer Abschnitt der Entwicklung

► **Definition.** Der **klinische Abschnitt der Arzneimittelentwicklung** dient dem Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit und der Unbedenklichkeit des Arzneistoffs für einen ganz bestimmten Anwendungsbereich (Indikation).

Die klinische Prüfung von Arzneimitteln beim Menschen ist an Bedingungen geknüpft, die im **Arzneimittelgesetz (AMG)**, in der Deklaration des Weltärztebunds von Helsinki und in den Richtlinien für eine „Good Clinical Practice for Trials on Medical Products“ (**GCP-Richtlinien**) festgeschrieben sind. Vor **Anwendung neuer Arzneimittel beim Menschen** müssen folgende **Voraussetzungen** erfüllt sein:

- Der Arzneistoff muss in **präklinischen Studien** (einschließlich Tierversuchen) ausreichend pharmakologisch und toxikologisch untersucht sein.
- Die Risiken für teilnehmende Patienten oder Probanden (gesunde Freiwillige) müssen in einem ärztlich **vertretbaren Verhältnis** zum voraussichtlichen therapeutischen Nutzen des geprüften Arzneistoffs stehen.
- Eine **unabhängige Ethik-Kommission** muss die geplante klinische Studie auf der Basis der präklinischen Ergebnisse, eines **Studienprotokolls** und einer an die betroffenen Probanden/Patienten gerichteten **schriftlichen Information und Einverständniserklärung** zustimmend bewerten (positives Votum). Die schriftliche Information und Einverständniserklärung muss die Freiwilligkeit der Studienteilnahme betonen und klar zum Ausdruck bringen, dass eine einmal gegebene Einwilligung zur Studienteilnahme jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für den Betroffenen widerrufen werden kann.
- Für die betroffenen Patienten/Probanden muss eine **Versicherung** abgeschlossen werden.

5.1 Arzneimittelentwicklung

5.1.1 Präklinischer Abschnitt der Entwicklung

Zu Beginn wird ein **Screening-Verfahren** eingesetzt. Ausgewählte Substanzen werden in **In-vitro-Versuchen** (Abb. A-5.1) genauer untersucht. Meist sind anschließend aber auch **Tierversuche** notwendig. Die Untersuchungen dieser Phase werden auch als **präklinische Studien** bezeichnet.

5.1.2 Klinischer Abschnitt der Entwicklung

► **Definition.**

Die Rahmenbedingungen der klinischen Prüfung von Arzneimitteln am Menschen sind durch mehrere Gesetze und Richtlinien geregelt. Folgende **Voraussetzungen** müssen erfüllt sein:

- Abgeschlossene **präklinische Studien**.
- Medizinisch **vertretbares Verhältnis** von voraussichtlichem therapeutischen Nutzen und den Risiken für den Probanden/Patienten.
- Genehmigung durch eine **unabhängige Ethik-Kommission** anhand der präklinischen Studienergebnisse, des **Studienprotokolls** und der **schriftlichen Information und Einverständniserklärung** für den Probanden/Patienten.
- Abgeschlossene **Versicherung** für die Probanden/Patienten.
- Genehmigung der klinischen Studie durch die zuständigen Bundesbehörden **BfArM** oder **PEI** und Anmeldung bei den örtlichen Gesundheitsbehörden.

Phasen der klinischen Prüfung

Die **vier Phasen** der klinischen Prüfung zeigt Abb. A-5.1.

Phase I: Dies ist die **Erstanwendung am Menschen**. Sie dient dem Nachweis der Sicherheit. An Probanden werden Verträglichkeit und pharmakokinetische Eigenschaften untersucht.

Phase II: Die Wirksamkeit im angestrebten Indikationsgebiet wird **erstmalig am Patienten** untersucht. Ermittelt wird v. a. der wirksame Dosisbereich.

Phase III: An einer **großen Zahl von Patienten** wird biometrisch abgesichert die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit untersucht. Im Anschluss wird die Zulassung bei den Gesundheitsbehörden beantragt.

Phase IV: Sie umfasst Studien **nach Zulassung des Arzneimittels**. Durch die **deutlich größere Patientenzahl** können genauere Erkenntnisse über seltene unerwünschte Nebenwirkungen sowie über die Intensität erwünschter Wirkungen gewonnen werden. Dadurch können z. B. die Dosierungsempfehlungen angepasst werden.

Phasen der klinischen Prüfung

Die klinische Prüfung eines Arzneimittels erfolgt in **vier Phasen** (Abb. A-5.1).

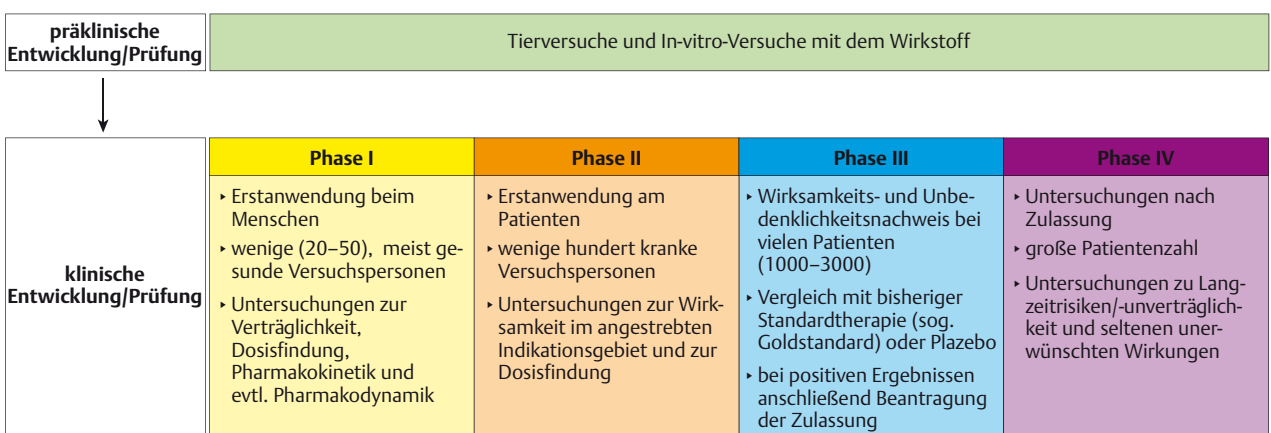
Phase I: In dieser Phase geht es um die **Erstanwendung am Menschen** und damit um den Nachweis der Sicherheit für die Anwendung beim Menschen. Studienteilnehmer sind in der Regel gesunde Probanden (20–50), nur bei potenziell toxischen Wirkstoffen (z. B. Zytostatika) Patienten. Es werden die Verträglichkeit, pharmakokinetische Eigenschaften und falls möglich auch pharmakodynamische Eigenschaften untersucht.

Phase II: In dieser Phase wird der Arzneistoff **erstmalig am Patienten** angewendet, denn es geht um den Nachweis der Wirksamkeit im angestrebten Indikationsgebiet. Im Vordergrund stehen Bemühungen, bei einer begrenzten Anzahl von Patienten (wenige hundert) den Dosisbereich zu eruieren, in dem der Arzneistoff wirkt.

Phase III: Diese Phase dient dem biometrisch abgesicherten Nachweis der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit an einer **großen Zahl von Patienten** (1000–3000). Phase-III-Studien sind praktisch immer multizentrisch durchgeführte, prospektive und kontrollierte Interventionsstudien (S. 75). Nach Beendigung der Phase III wird die Zulassung des Arzneimittels bei den Gesundheitsbehörden beantragt.

Phase IV: Studien in der Phase **nach Zulassung des Arzneimittels** dienen v. a. dem Ziel zu zeigen, wie sicher ein neues Arzneimittel ist. Zum Zeitpunkt der Zulassung ist nämlich lediglich eine vorläufige Schätzung der mit dem neuen Arzneimittel verbundenen Risiken möglich. Die Anzahl der in Phase II und III behandelten Patienten ist einfach zu gering, um selten auftretende unerwünschte Wirkungen erfassen zu können. Wenn z. B. eine schwere unerwünschte Wirkung mit einer Häufigkeit von 1:10 000 auftritt, müsste man wenigstens 40 000 behandelte Patienten beobachten, um diese unerwünschte Wirkung mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von <5 % erfassen zu können. Da nach der Zulassung des Arzneimittels die **Zahl der behandelten Patienten weitaus größer ist als in Phase III**, ermöglichen Phase-IV-Studien genauere Aussagen über die Häufigkeit seltener, schwerer unerwünschter Wirkungen. Gleichzeitig kann man die Intensität erwünschter Wirkungen an einer großen Patientenzahl beobachten, woraus sich evtl. Konsequenzen (z. B. eine Dosisanpassung) ergeben.

● A-5.1 Die Phasen der Arzneimittelentwicklung



Die **präklinische Entwicklung** umfasst den Nachweis von Wirkungen des Arzneistoffs im Reagenzglas (In-vitro-Versuche) und beim Tier (Tierversuche). Die **klinische Entwicklung** beschäftigt sich mit der Erfassung von Arzneistoffwirkungen beim Menschen.

Methoden der klinischen Prüfung

Zur klinischen Prüfung von Arzneistoffen werden **klinische Studien** durchgeführt, von denen es verschiedene Arten gibt.

Kontrollierte und nicht kontrollierte Studien: Das Wesen der **kontrollierten klinischen Studie** besteht in dem Mitführen einer **Kontrollgruppe** (Behandlung mit einem bereits etablierten Therapieverfahren und/oder Placebo). Gemäß einer detaillierten Versuchsplanung, die in einem **Studienprotokoll** niedergelegt wird, erfolgt eine randomisierte Zuteilung der Patienten zu einer Behandlungsgruppe oder einer Kontrollgruppe. Beide Gruppen unterscheiden sich nur hinsichtlich der Behandlung und werden zeitgleich beobachtet. Phase-II- und Phase-III-Studien sind typischerweise kontrollierte Studien. Studien, bei denen alle Patienten die gleiche Behandlung erhalten, sind **nicht kontrollierte** oder offene Studien.

Prospektive und retrospektive Studien: Bei prospektiven Studien werden Ergebnisse nach einem vorher festgelegten Versuchsplan und nach einer vorher festgelegten Art der Datenerhebung und -auswertung erhoben, nachdem die Studie begonnen hat (typisches Beispiel: **kontrollierte klinische Studie**). In retrospektiven Studien analysiert der Forscher Datenmaterial, das bei Beginn der Studie bereits vorliegt (typisches Beispiel: **Metaanalyse**). Wirklich aussagekräftige klinische Studien sind prospektive Studien.

Interventionsstudien: Von einer Interventionsstudie spricht man, wenn der **Effekt einer Behandlungsintervention** in einer prospektiven, kontrollierten klinischen Studie untersucht wird. Vor Studienbeginn wird in einem **Studienprotokoll** festgelegt, welche Patienten an der Studie teilnehmen (Ein- und Ausschlusskriterien), wie viele Patienten untersucht werden (Fallzahlplanung), welche Behandlungs- und Kontrollgruppen gebildet werden, welches Design für den Vergleich der Gruppen gewählt wird (interindividueller Vergleich: Parallelgruppen-Design; intraindividueller Vergleich: Cross-over-Design) und ob die Patienten in die Behandlungsplanung eingeweiht werden (unverblindet) oder nicht (verblindet). Um eine bestimmte Erwartungshaltung oder eine Voreingenommenheit beim Patienten oder beim Untersucher (Rosenthal-Effekt) auszuschließen, sollten nach Möglichkeit **Doppelblindstudien** durchgeführt werden. Dabei weiß weder der Patient noch der Arzt, ob der Patient zur Behandlungs- oder zur Kontrollgruppe gehört. Interventionsstudien bilden das Rückgrat der vier Phasen der klinischen Entwicklung.

Epidemiologische Studien (Beobachtungsstudien): Epidemiologische Studien dienen der Erhebung, Speicherung und Verarbeitung personenbezogener Daten, ohne dass bei den betroffenen Personen therapeutisch interveniert wird. Die beiden wichtigsten Studientypen der analytischen Epidemiologie sind Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien.

- **Kohorten-Studien** sind **prospektive** Beobachtungsstudien. Personen werden bezüglich einer Exposition (z. B. Arzneimittel) ausgewählt (Kohorte) und über die Zeit mit nicht exponierten Personen (Kontrollgruppe) in Bezug auf die Inzidenz von Ereignissen (Erkrankungen oder Tod) verglichen.
- **Fall-Kontroll-Studien** sind **retrospektive** Beobachtungsstudien. Dabei werden neu erkrankte Personen (inzidente Fälle) mit nicht erkrankten Personen (Kontrollen) in Bezug auf bestimmte Risikofaktoren (z. B. Exposition mit einem Arzneimittel) verglichen. Die Auswahl der Kontrollen ist bei dieser Studienart besonders kritisch.

Kohortenstudien und Fall-Kontroll-Studien sind in der Phase IV der klinischen Entwicklung von großer Bedeutung.

► Kritisch betrachtet. Anwendungsbeobachtungen

Anwendungsbeobachtungen sind **Beobachtungsstudien der Phase IV**. Sie sind dazu bestimmt, Erkenntnisse bei der Anwendung neu zugelassener Arzneimittel (z. B. Art und Häufigkeit von unerwünschten Wirkungen) zu sammeln. Die Behandlung und die Überwachung der Patienten folgen dabei *nicht* einem vorab festgelegten Prüfplan und werden ohne Kontroll- bzw. Vergleichsgruppe durchgeführt. Es handelt sich also um **nicht kontrollierte Studien**, die nur in sehr begrenztem Maße zum wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn beitragen. Außerdem werden Anwendungsbeobachtungen häufig als Marketinginstrument genutzt und dienen damit vornehmlich der Verkaufsförderung.

Methoden der klinischen Prüfung

Es gibt verschiedene Arten **klinischer Studien**.

Kontrollierte und nicht kontrollierte Studien: Bei einer **kontrollierten** klinischen **Studie** existiert neben der Behandlungsgruppe auch eine **Kontrollgruppe**, die Zuteilung erfolgt randomisiert nach einem vorher festgelegten **Studienprotokoll**. Bei **nicht kontrollierten** oder offenen Studien erhalten alle Patienten die gleiche Therapie.

Prospektive und retrospektive Studien: Bei prospektiven Studien erfolgt die Datenerhebung nach einem vorher festgelegten Plan (Bsp.: **kontrollierte klinische Studie**). In retrospektiven Studien werden bereits vorliegende Daten analysiert (Bsp.: **Metaanalyse**).

Interventionsstudien: Sie bilden das Rückgrat der klinischen Entwicklung: untersucht wird der **Effekt einer Behandlungsintervention**. Vor Studienbeginn wird über Ein- und Ausschlusskriterien, Fallzahlen, Behandlungs- und Kontrollgruppen, Studiendesign und eine mögliche Verblindung entschieden.

Epidemiologische Studien (Beobachtungsstudien): Sie dienen der Erhebung personenbezogener Daten. Die untersuchten Personen werden dabei nicht medizinisch behandelt. Wichtige Studientypen sind:

- **Kohorten-Studien: Prospektiv** werden exponierte mit nicht exponierten Personen hinsichtlich der Inzidenz von Ereignissen verglichen.
- **Fall-Kontroll-Studien: Retrospektiv** werden neu erkrankte mit nicht erkrankten Personen hinsichtlich bestimmter Risikofaktoren verglichen.

► Kritisch betrachtet.

Ergebnisse klinischer Studien

Für die Ergebnisse einer klinischen Studie besteht **Veröffentlichungspflicht**. Häufig wird die **relative Risikoreduktion** einer Intervention gegenüber der Kontrollgruppe angegeben. Für den Arzt ist aber die **absolute Risikoreduktion** aussagekräftiger, da sie eine konkrete Prognose erlaubt, wie viele Patienten behandelt werden müssen, um ein negatives Ereignis zu verhindern („**number needed to treat**“ = **NNT**). Analog dazu gibt es für unerwünschte Wirkungen die „**number needed to harm**“ (**NNH**).

5.2 Zulassung, Anwendung und Überwachung von Arzneimitteln

5.2.1 Zulassung

Der Zulassungsantrag wird nach Phase III gestellt und muss alle verfügbaren Daten zur pharmazeutischen Qualität, therapeutischen Wirksamkeit und Unbedenklichkeit enthalten. Die Zulassung kann in einem **dezentralen** Verfahren über die nationalen Behörden **BfArM** bzw. **PEI** oder in einem **zentralen Verfahren** über die **Europäische Arzneimittelagentur (EMA)** erfolgen. In beiden Fällen wird v. a. das **Nutzen-Risiko-Verhältnis** geprüft. Die Zulassung gilt nur für die beantragten Indikationen und ist zunächst auf 5 Jahre beschränkt.

5.2.2 Anwendung und Überwachung

Während der **ersten 5 Jahre nach Zulassung** sind Arzneimittel immer **verschreibungspflichtig**. Sog. **OTC-Arzneimittel** dienen der **Selbstmedikation ohne Rezept**.

Dem Arzt wird prinzipiell **Therapiefreiheit** gewährt, d. h. er darf Arzneimittel mit Einwilligung des Patienten auch außerhalb der zugelassenen Indikationen, also **zulassungsüberschreitend**, verordnen (**Off-Label-Use**). Das Haftungsrisiko liegt dann allerdings beim Arzt.

Ergebnisse klinischer Studien

Der Auftraggeber oder Sponsor einer klinischen Studie ist verpflichtet, die Ergebnisse der Studie unabhängig von ihrem Ausgang zu veröffentlichen (**Veröffentlichungspflicht**). Als Ergebnis von klinischen Studien wird häufig angegeben, in welchem Ausmaß eine Intervention (z. B. Pharmakotherapie) die prozentuale Ereignisrate relativ zur Kontrolle verändert. Wenn z. B. ein negatives Ereignis (Myokardinfarkt) in der Interventionsgruppe bei 5 % der Patienten und in der Kontrollgruppe bei 10 % der Patienten auftritt, beträgt die **relative Risikoreduktion** 50 %. Die Zahlen für die relative Risikominderung sind häufig sehr beeindruckend. Für den Arzt wichtiger ist aber die **absolute Risikoreduktion**, also die absolute Differenz zwischen den Ereignisraten in der Interventions- und der Kontrollgruppe (im obigen Beispiel $10\% - 5\% = 5\%$). Mithilfe der absoluten Risikodifferenz kann nämlich berechnet werden, wie viele Patienten behandelt werden müssen, um bei einem Patienten das negative Ereignis zu verhindern. Diese Zahl wird „**number needed to treat**“ (**NNT**) genannt. Sie ergibt sich aus $NNT = 100/\text{absolute Risikoreduktion}$. In unserem Beispiel ist $NNT = 100/5$, d. h. es müssen 20 Patienten behandelt werden, um einen Myokardinfarkt zu verhindern. Eine nach dem gleichen Prinzip berechnete Zahl gibt es auch für unerwünschte Wirkungen: „**number needed to harm**“ (**NNH**).

5.2 Zulassung, Anwendung und Überwachung von Arzneimitteln

5.2.1 Zulassung

Nach Beendigung der Phase III der klinischen Entwicklung werden die Ergebnisse der präklinischen und der klinischen Prüfung zusammengefasst und eine Zulassung beantragt. Der Antrag auf Zulassung muss alle verfügbaren Daten zur pharmazeutischen Qualität, therapeutischen Wirksamkeit und Unbedenklichkeit enthalten. Für die Zulassung zuständig sind entweder die **Europäische Arzneimittelagentur in London (EMA)** = European Medicines Evaluation Agency) oder die **nationalen Behörden BfArM** (Arzneimittel und Medizinprodukte) und **PEI** (Sera und Impfstoffe). Man spricht von einem **zentralen Verfahren**, wenn die Zulassung über die EMA erfolgt, und von einem **dezentralen Verfahren**, wenn die Zulassung zunächst über die nationale Behörde erfolgt und nachträglich weitere Mitgliedstaaten der EU durch gegenseitige Anerkennung hinzukommen. Das zentrale Verfahren der Zulassung wird sich in Zukunft durchsetzen. Bei der Zulassung durch die Behörden wird vor allem geprüft, ob die unerwünschten Wirkungen in einem angemessenen Verhältnis zur Wirksamkeit des Arzneimittels (**Nutzen-Risiko-Verhältnis**) stehen. Die Zulassung für das In-Verkehr-Bringen eines Arzneimittels gilt immer nur für das beantragte Indikationsgebiet und zunächst für einen Zeitraum von 5 Jahren.

5.2.2 Anwendung und Überwachung

In den **ersten 5 Jahren nach Zulassung** eines Arzneimittels gilt automatisch **Verschreibungspflicht**. Neu zugelassene Arzneimittel müssen also vom Arzt unter Beachtung der zugelassenen Indikationen verschrieben werden und dürfen nicht zur Selbstmedikation vom Apotheker verkauft werden. Die zur **Selbstmedikation ohne Rezept** verkauften Arzneimittel werden **OTC-Arzneimittel** genannt (OTC = over the counter).

Im Rahmen der dem Arzt zugestandenen **Therapiefreiheit** dürfen Arzneimittel auch außerhalb der zugelassenen Indikationen und damit **zulassungsüberschreitend** verordnet werden, wenn die Einwilligung des Patienten vorliegt (**Off-Label-Use**). Das Haftungsrisiko trägt dann allerdings nicht der Hersteller, sondern der Arzt. Beispiele für einen solchen Off-Label-Use sind z. B. die Anwendung von Doxycyclin (S.641) in der Malariatherapie, die Behandlung des Clusterkopfschmerzes mit dem Ca^{2+} -Kanalblocker Verapamil (S.156) und die intraokuläre Anwendung von Bevacizumab bei der altersabhängigen feuchten (neovaskulären) Makuladegeneration (AMD).

► **Kritisch betrachtet.** **Bevacizumab – preisgünstige Alternative zur Off-Label-Anwendung bei der AMD?**

Bevacizumab (S. 676) ist ein humanisierter monoklonaler IgG-Antikörper gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF). In Deutschland ist er zusammen mit Fluorourazil und Folsäure nur zur i. v.-Behandlung metastasierender kolorektaler Karzinome zugelassen. Die intravitreale Anwendung von Bevacizumab bei Patienten mit altersabhängiger feuchter Makuladegeneration (AMD; Dosierung: 1 mg alle 4 Wochen) wurde lebhaft diskutiert, weil der komplette Antikörper Bevacizumab wesentlich billiger ist als sein Fab-Fragment, das als Ranibizumab erhältlich und ausschließlich zur topischen Therapie der AMD zugelassen sind. Für beide Antikörper-Präparate ist eine gleichwertige Wirkung bei AMD-Patienten nachgewiesen.

Unter ganz besonderen Bedingungen ist in der alleinigen Verantwortung des Arztes auch die Anwendung nicht zugelassener Wirkstoffe aus Mitgefühl möglich (**Compassionate Use**). Das gilt z. B. für die Anwendung von noch nicht zugelassenen Wirkstoffen.

► **Merke.** **Neu zugelassene Arzneimittel sind mit einem besonders hohen Risiko behaftet.**

Das hat folgende Gründe:

- Bei der begrenzten Anzahl von Patienten, die vor der Zulassung behandelt wurden, ist die Wahrscheinlichkeit gering, schwere, aber relativ selten auftretende unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) zu erfassen.
- Bei den klinischen Phase-II/III-Studien werden sehr homogene Patientengruppen relativ kurz behandelt, während nach der Zulassung eine wesentlich heterogenere Patientenpopulation meist länger behandelt wird. Die Heterogenität betrifft Alter, Begleiterkrankungen und Begleitmedikation der Patienten.
- Beim Off-Label-Use neu zugelassener Arzneistoffe werden Patienten exponiert, deren individuelles Risiko für UAW völlig unbekannt ist.

Deshalb ist eine effektive Überwachung neu zugelassener Arzneimittel (**Pharmakovigilanz**) von großer Bedeutung. Zur Pharmakovigilanz gehören alle Aktivitäten, die die **Analyse und Abwehr von Arzneimittelrisiken** zum Ziel haben. Hierzu zählen insbesondere:

- **Publikation klinischer Studien der Phase IV** der Arzneimittelentwicklung.
- **Publikation von Kasuistiken** zu neu zugelassenen Arzneimitteln.
- Spontanerfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen durch **ärztliche Berichte**. Entsprechende Formblätter sind im Deutschen Ärzteblatt enthalten und sollen gemäß Berufsordnung der Ärzte ausgefüllt und an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) geschickt werden. Die AkdÄ sorgt für die Publikation der Berichte und die Meldung an das BfArM/PEI (s. o.).
- Spontane Einzelfallmeldungen und regelmäßige **Berichte des Herstellers** zur Sicherheit des Arzneimittels an die europäische Gesundheitsbehörde EMA oder die nationalen Behörden BfArM oder PEI. Die regelmäßigen Berichte erfolgen halbjährlich in den ersten 2 Jahren und jährlich in den folgenden 3 Jahren nach Zulassung. Unerwünschte Wirkungen neuer Arzneimittel müssen in der Ärzteschaft publik gemacht werden und dürfen nicht wie ein Industriegeheimnis gehütet werden.

Die Ergebnisse der Pharmakovigilanz können zur Änderung der vom Hersteller abgefassten Fachinformation über das Arzneimittel, zur Änderung der Packungsbeilage, zum Fortschreiben der Zulassung für weitere 5 Jahre oder zum Ruhen oder Widerruf der Zulassung führen.

5.3 Rezeptieren von Arzneimitteln

5.3.1 Privatrezept

Das Privatrezept erfordert kein besonderes Formblatt, es kann prinzipiell auf jedem Stück Papier niedergeschrieben werden (Abb. A-5.2). **Folgende Informationen müssen enthalten sein:**

- Name, Berufsbezeichnung und Adresse des Arztes
- Datum
- Anrede an den Apotheker: „Rp.“ steht für „recipe“ (= nimm)

► **Kritisch betrachtet.**

Werden nicht zugelassene Wirkstoffe aus Mitgefühl und auf eigene Verantwortung des Arztes verabreicht, wird das **Compassionate Use** genannt.

► **Merke.**

Unter **Pharmakovigilanz** versteht man die Überwachung neu zugelassener Arzneimittel. Sie obliegt den zuständigen Behörden und hat das Ziel, Arzneimittelrisiken zu analysieren und abzuwehren. Die entsprechenden Informationen stammen aus der Publikation von Phase-IV-Studien und von Kasuistiken, aus ärztlichen Berichten und Berichten des Herstellers. Anhand der Ergebnisse kann es zur Korrektur von Fachinformationen und Packungsbeilagen, ggf. aber auch zum Widerruf einer Zulassung kommen.


5.3 Rezeptieren von Arzneimitteln

5.3.1 Privatrezept

Ein Privatrezept kann auf jedem Stück Papier ausgestellt werden (Abb. A-5.2) und **muss folgende Informationen enthalten:** Berufsbezeichnung und Adresse des Arztes, Datum, Name und Anschrift des Patienten, Anrede an den Apotheker, Verordnung, Gebrauchsanweisung (Signatur) und Arztunterschrift.

A-5.2

A-5.2 Privatrezept

Dr. med. Frederik Mayerhofer Facharzt für Allgemeinmedizin Emdener Straße 47 70439 Stuttgart		
		28.08.15
Rp.	Enalapril 20 mg Tabl. N1	
S.	1 × tgl. 1 Tabl. mit Wasser einnehmen	
für Herrn Philipp Breitmüller Lilienstraße 45 70439 Stuttgart		 Unterschrift des Arztes

- Verordnung: Name des Arzneimittels, Einzeldosis, Darreichungsform, Abgabemenge
- Gebrauchsanweisung für den Patienten (Signatur): „S.“ steht für „signatura“
- Name und Anschrift des Patienten
- Unterschrift des Arztes

Es handelt sich um ein **Dokument**. Deshalb sind das Datum und die Unterschrift des Arztes essenzielle Bestandteile des Rezepts. Der Arzt kann auf dem Rezept auch Anweisungen für den Apotheker unterbringen (meist nach der Signatur). Das geschieht dann in lateinischer Sprache, wie z. B. „**aut idem**“ (oder Gleiches) oder „**aut simile**“ (oder Ähnliches), wenn das verschriebene Arzneimittel durch eines mit demselben Wirkstoff, aber von einem anderen Hersteller, oder durch ein ähnliches Arzneimittel ersetzt werden kann.

Ein Arzneimittelrezept ist ein **Dokument**. Außerdem können Anweisungen für den Apotheker vermerkt werden, wie „**aut idem**“ oder „**aut simile**“.

5.3.2 Kassenrezept und Betäubungsmittelrezept

Kassenrezepte sind vorgefertigte Rezeptformulare. Sie enthalten auch verwaltungstechnische Angaben. Sie werden mittels EDV ausgefüllt und müssen handschriftlich vom Arzt unterzeichnet werden (Abb. A-5.3).

Ein **Betäubungsmittelrezept** wird für Stoffe mit hohem Abhängigkeitspotenzial benötigt (**Betäubungsmittel, BtM**). Die dreiteiligen amtlichen Rezeptformulare der Bundesopiumstelle sind fortlaufend nummeriert („Kodierzeile“ in Abb. A-5.4). Alle Besonderheiten der BtM-Verschreibung sind in der **Betäubungsmittelverschreibungsverordnung (BtMVV)** festgelegt.

5.3.2 Kassenrezept und Betäubungsmittelrezept

Kassenrezepte sind vorgefertigte, in Bälde wohl auch von Praxis-Verwaltungsprogrammen generierte Rezeptformulare, die mittels EDV ausgefüllt werden. Der einzige handgeschriebene Teil des Rezepts ist die Unterschrift des Arztes (Abb. A-5.3). Zusätzlich zu den beim Privatrezept erwähnten Inhalten kommen verwaltungstechnisch relevante Angaben hinzu, wie z. B. Kostenträger, Kassennummer, Versicherungsnummer, Vertragsarzt Nummer und einige mehr.

Das **Betäubungsmittelrezept** dient der Verschreibung von Stoffen, die im Sinne des Betäubungsmittelgesetzes ein hohes Abhängigkeitspotenzial aufweisen (**Betäubungsmittel, BtM**). Auch hierfür wird ein vorgefertigtes Rezeptformular (ein dreiteiliges amtliches Formblatt) verwendet, das maschinell ausgefüllt wird (Abb. A-5.4). Die Formulare werden bei der Bundesopiumstelle des BfArM angefordert. Der Arzt erhält dann eine BtM-Nummer und fortlaufend nummerierte Rezeptformulare („Kodierzeile“ in Abb. A-5.4). Die Bestimmungen zur BtM-Verschreibung sind in der **Betäubungsmittelverschreibungsverordnung (BtMVV)** niedergelegt, die in der „Roten Liste“ veröffentlicht und über das Internet für jeden Arzt verfügbar ist. Dort findet sich auch eine Liste (Tabelle A) über die Höchstmenge der einzelnen BtM, die innerhalb von 30 Tagen für einen Patienten auf einem oder mehreren BtM-Rezepten verschrieben werden darf. Außerdem ist dort festgelegt, welches BtM in welcher Höchstmenge zur Substitutionstherapie bei heroinsüchtigen Patienten für bis zu 7 (normal) oder 30 Tage (bei Auslandsreisen) verordnet werden darf. Auch alle weiteren Formalien und gesetzlichen Bestimmungen, die die Verschreibung von BtM betreffen, sind in der BtMVV ausführlich beschrieben.

A-5.3 Kassenrezept

A-5.3

Krankenkasse bzw. Kostenträger AOK Stuttgart			Hilfs- mittel 6	Ingred- ienstoff 7	Spez-St. Bedarf 8	Begr- Pflicht 9	Apotheken-Nummer / IK	
<input checked="" type="checkbox"/> Gebühr frei	Name, Vorname des Versicherten Breitmüller, Philipp Lilienstraße 45 70439 Stuttgart		geb. am 15.07.1949		Zuzahlung / Gesamt-Brutto			
<input type="checkbox"/> noch zu	Kassen-Nr. 1234567	Versicherten-Nr. 987654321	Status 1000		Arzneimittel-Nr. / Faktor / Taxe			
<input type="checkbox"/> sonstige	Betriebsstätten-Nr. 123498765	Arzt-Nr. 456987123	Datum 28.08.15		1. Verordnung			
<input type="checkbox"/> Unfall	Rp. (Bitte Leerräume durchstreichen)		Vertragsarztstempel					
<input type="checkbox"/> Arbeitsunfall	Metformin XYZ Tabl. 850 mg N2		Dr. med. Frederik Mayerhofer Facharzt für Allgemeinmedizin Emdener Straße 47 70439 Stuttgart Tel.: 0711/1234987 Fax.: 0711/1234988 61/123456789					
<input checked="" type="checkbox"/>	Enalapril ABC Tabl. 20 mg N3		Unterschrift des Arztes Muster 16 (7.2008)					
<input type="checkbox"/>	Bei Arbeitsunfall auszufüllen!		XXXXXXXXXX					
<input type="checkbox"/>	Unfalltag / Unfallbetrieb oder Arbeitgebernummer							

Das exemplarisch ausgefüllte Rezept enthält zwei Verordnungen. „XYZ“ bzw. „ABC“ stehen dabei jeweils für eine bestimmte Herstellerfirma. Das Kreuz im „aut idem“-Feld am linken Rand der zweiten Verordnung bedeutet nicht „trifft zu“, sondern „gestrichen“. Dem Patienten muss also genau dieses Medikament ausgehändigt werden und der Apotheker darf es nicht – wie bei der oberen Verordnung – gegen ein vergleichbares Präparat eines anderen Herstellers mit dem gleichen Wirkstoff austauschen.

A-5.4 Betäubungsmittelrezept

A-5.4

Bundesdruckerei 01.98			Nachdruck verboten			TEIL II für die Apotheke zur Verrechnung			
<input checked="" type="checkbox"/> LKK	<input type="checkbox"/> BKK	<input type="checkbox"/> IKK	<input type="checkbox"/> VdAK	<input type="checkbox"/> AEV	<input type="checkbox"/> Knappschaft	<input type="checkbox"/> UV*)	BVG 6	Spez-St. Bedarf 9	Apotheken-Nummer / IK
<input type="checkbox"/> Gebühr frei	Name, Vorname des Patienten Breitmüller, Philipp Lilienstraße 45 70439 Stuttgart		geb. am 15.07.1949		Zuzahlung / Gesamt-Brutto				
<input type="checkbox"/> Gebühr noch zu	Kassen-Nr. 1234567	Versicherten-Nr. 987654321	Status 1000		Pharmazentral-Nr. / Faktor / Taxe				
<input type="checkbox"/> Sonst.	Vertragsarzt-Nr. 456987123	VK gültig bis 456987123	Datum 2 8 0 8 1 5		1. Verordnung				
<input type="checkbox"/> Unfall	Rp. (Bitte Leerräume durchstreichen)		Dr. med. Frederik Mayerhofer Facharzt für Allgemeinmedizin Emdener Straße 47 70439 Stuttgart Tel.: 0711/1234987 Fax.: 0711/1234988 61/123456789						
<input type="checkbox"/> Arbeitsunfall	Morphin XYZ Retardabl., 20 mg, 50 St. 3 x tgl. 1 Tabl. einnehmen		Unterschrift des Arztes						
<input type="checkbox"/>	555rl XXXXXXXXJ XXXXXXXXXXXXXXXXrl		*) Unfalltag/Unfallbetrieb						

Feld nicht beschriftet

Das BTM-Rezept ist ein dreiteiliges amtliches Formblatt. Dargestellt ist ein exemplarisch ausgefülltes 1. Blatt, das vom Patienten zusammen mit dem 3. Blatt in der Apotheke vorgelegt werden muss. Das 2. Blatt bleibt beim verschreibenden Arzt. Auf einem BTM-Rezept dürfen maximal zwei Betäubungsmittel gleichzeitig verordnet werden. Es ist nur acht Tage lang gültig. Das unkenntlich gemachte Feld in der untersten Zeile des Rezepts ist die **Kodierzeile**, die sich von links nach rechts wie folgt zusammensetzt: 7-stellige BTM-Nummer, technisches Datum, 9-stellige Rezeptnummer. Das „XYZ“ steht für eine bestimmte Herstellerfirma.



6 Besondere (alternative) Therapierichtungen

6.1	Phytotherapie.	80
6.2	Antiempirische Therapiesysteme.	80

6.1 Phytotherapie

► Definition.

Bedeutende Beispiele für **chemisch definierte Wirkstoffe pflanzlicher Herkunft** sind Atropin, Koffein, Morphin, Digoxin, Penicillin und Paclitaxel.

Phytopharmaka im engeren Sinne werden wegen ihrer „natürlichen“ Stoffkomposition auch als **Naturheilmittel** bezeichnet. Obwohl ihre therapeutische Wirkung selten wissenschaftlich nachgewiesen ist, werden sie häufig zur Selbstmedikation angewendet. Naturheilmittel können trotz unsicherer Wirkung schwere unerwünschte Wirkungen hervorrufen, wie z. B. allergische Reaktionen, Leber- und Nierenschädigungen.

6.2 Antiempirische Therapiesysteme

6.2.1 Homöopathische Arzneitherapie

Sie wurde von **Samuel Hahnemann** (1755 – 1843) begründet und stützt sich auf **zwei Dogmen**. Nach dem **Simileprinzip** werden Arzneistoffe in niedrigen Dosierungen verwendet, die in höheren Dosierungen beim Gesunden ein der behandelten Krankheit ähnliches Symptombild hervorrufen. Das **Prinzip des Dynamisierens und Potenzierens der Heilkraft durch Verdünnung** basiert auf der Annahme, dass die Lebenstätigkeit durch schwache Reize gefördert und durch starke Reize gehemmt wird.

6.1 Phytotherapie

► **Definition.** Die **Phytotherapie** ist die Anwendung von Pflanzen oder pflanzlichen Zubereitungen zur Behandlung von Krankheiten.

Isolierte, **chemisch definierte Wirkstoffe pflanzlicher Herkunft** sind ein bedeutendes Standbein der Pharmakotherapie. Viele Pharmaka gehören dazu: Atropin aus der Tollkirsche, Koffein aus der Kaffeebohne, Morphin aus der Schlafmohnkapsel, Digoxin aus dem Fingerhut, Penicillin aus dem Schimmelpilz, Paclitaxel aus der Eibe und viele mehr.

Phytopharmaka im engeren Sinne sind Vielstoffgemische einer variablen stofflichen Zusammensetzung, die wegen ihrer „natürlichen“ Stoffkomposition auch als **Naturheilmittel** bezeichnet werden. Es handelt sich um Zubereitungen (z. B. Extrakte) aus den verschiedensten sog. Heilpflanzen, die bezüglich ihrer Wirkungen häufig mit einem Etikett versehen werden, das nur selten ausreichend wissenschaftlich begründet ist. Zubereitungen aus Pflanzen mit ähnlichem Etikett werden auch kombiniert, ohne dass der Nachweis erbracht wird, dass Stoffgemische aus mehreren Pflanzen für den Patienten von größerem Nutzen sind als Stoffgemische aus einer Pflanze. Naturheilmittel erfreuen sich in Deutschland großer Beliebtheit, sie sind eine tragende Säule der Selbstmedikation. In der Werbung wird häufig versprochen, dass die therapeutische Wirkung ohne unerwünschte Wirkungen zu erreichen sei. Die Pharmakologie lehrt uns aber, dass alle Stoffe, die wirken, auch unerwünschte Wirkungen haben. Immer wieder veröffentlichte Berichte über z. T. schwere unerwünschte Wirkungen von Naturheilmitteln sind deshalb nicht verwunderlich, z. B. schwere allergische Reaktionen (Extrakte aus Echinacea purpurea und Johanniskraut), Leberschädigungen (Naturheilmittel aus Schöllkraut, Kava-Kava, Fenchelholz, Huflattich und Borretsch) und Nierenschädigungen (chinesische Naturheilmittel reich an Aristolochiasäure).

Einige möglicherweise wirksame Naturheilmittel pflanzlicher Herkunft werden in den entsprechenden Kapiteln des Buches besprochen.

6.2 Antiempirische Therapiesysteme

Einigen Arzneitherapien fehlt eine feste empirische Basis. Sie haben deshalb mit naturwissenschaftlich begründeter Heilkunde nichts gemein. Dazu gehören die homöopathische und die anthroposophische Arzneitherapie.

6.2.1 Homöopathische Arzneitherapie

Von **Samuel Hahnemann** (1755 – 1843) begründet, stützen sich homöopathische Heilverfahren auf **zwei Dogmen**:

- **Simileprinzip:** Demnach dürfen nur solche Arzneistoffe in niedrigen Dosierungen verwendet werden, die in höheren Dosierungen beim Gesunden ein dem zu behandelnden Krankheitsbild ähnliches Symptombild („Arzneimittelbild“) hervorrufen.
- **Dynamisierung und Potenzierung:** Das Prinzip des Dynamisierens und Potenzierens der Heilkraft durch Verdünnung basiert auf der Annahme, dass die Lebenstätigkeit durch schwache Reize gefördert und durch starke Reize gehemmt wird. Demnach ist das **Verdünnen von flüssigen oder festen Stoffen** (durch Zugabe und Verschüttelung von Alkohol-Wasser-Gemischen oder Verreibung von Milch-

zucker) ein wichtiger Akt der homöopathischen Arzneistoffzubereitung. Durch die mechanische Bearbeitung beim Verdünnen (Schütteln und Reiben) sollen die erwünschten Wirkungen von Arzneistoffen verstärkt und zugleich ihre unerwünschten Wirkungen auf ein Minimum reduziert werden.

Homöopathische Arzneimittel werden beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) registriert und nicht zugelassen. Bei der Registrierung müssen Unbedenklichkeit und pharmazeutische Qualität nachgewiesen werden, nicht aber therapeutische Wirksamkeit. Homöopathische Arzneimittel dürfen deshalb auch kein Indikationsgebiet beanspruchen.

6.2.2 Anthroposophische Arzneitherapie

Sie geht auf die Lehren von **Rudolf Steiner** (1861 – 1925) zurück und versteht sich als geisteswissenschaftliche Erweiterung der naturwissenschaftlichen Medizin. Nach den Vorstellungen der Anthroposophen gehen Krankheiten auf ein Ungleichgewicht zwischen den vier prägenden Wesensgliedern des Menschen zurück: dem physischen Leib (mineralische Grundlage), dem Ätherleib (Grundlage des Lebendigen), dem Astralleib (Grundlage der Empfindungen) und dem Ich (Grundlage des individuellen Geistes). Anthroposophische Arzneimittel sollen das gestörte Gleichgewicht wiederherstellen. Sie werden nach speziellen Verfahren hergestellt und sind mineralischen, pflanzlichen oder tierischen Ursprungs. Die bekannteste Heilpflanze der anthroposophischen Medizin ist die Mistel. Durch ihre unnatürliche Lebensweise (sie wurzelt nicht in der Erde und blüht im Winter) soll sie in der Lage sein, das unkontrollierte Wachstum von Krebszellen zu unterdrücken.

Homöopathische Arzneimittel werden beim BfArM registriert, erhalten aber keine Zulassung. Deshalb sind für sie keine Indikationen genannt. Für die Registrierung ist nur ein Unbedenklichkeits- und Qualitätsnachweis erforderlich, kein Wirksamkeitsnachweis.

6.2.2 Anthroposophische Arzneitherapie

Sie geht auf **Rudolf Steiner** (1861 – 1925) zurück und versteht sich als geisteswissenschaftliche Erweiterung der naturwissenschaftlichen Medizin. Die Arzneimittel sind mineralischen, pflanzlichen oder tierischen Ursprungs und sollen das gestörte Gleichgewicht der Wesensglieder des Menschen wiederherstellen. Am bekanntesten ist die Krebstherapie mit der Mistelpflanze.

Klinische Pharmakologie übergreifender Systeme

B

