

DIPLOMA

Private staatlich anerkannte Hochschule
University of Applied Sciences

diploma.de

Helbig / Vörtler

Pharmakologie und Toxikologie

Studienheft Nr. 1124

1. korrigierte Auflage 10/2023

VerfasserInnen

Sabine Helbig (Apothekerin)

Medikationsberatung / Honorar-dozentin / Lehrstuhl Naturheilkunde und komplementäre Heilverfahren / Lehrstuhl Pharmamanagement und Pharmaproduktion der DIPLOMA Hochschule

Dr. Stefan Vörtler

Dozent und Autor des Studiengangs Pharmamanagement / Promotion MPI exp. Medizin an der Georg-August-Universität Göttingen / Studium der Chemie und Biochemie/Mol. Biologie an der Uni Regensburg und University of Colorado at Boulder

Leseprobe

© by DIPLOMA Private Hochschulgesellschaft mbH

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung und des Nachdrucks, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden.

DIPLOMA Hochschule

University of Applied Sciences

Am Hegeberg 2

37242 Bad Sooden-Allendorf

Tel. +49 (0) 56 52 58 77 70, Fax +49 (0) 56 52 58 77 729

Hinweise zur Arbeit mit diesem Studienheft

Der **Inhalt** dieses Studienheftes unterscheidet sich von einem Lehrbuch, da er **speziell für das Selbststudium aufgearbeitet** ist.

In der Regel beginnt die Bearbeitung mit einer Information über den Inhalt des Lehrstoffes. Diese Auskunft gibt Ihnen das **Inhaltsverzeichnis**.

Beim Erschließen neuer Inhalte finden Sie meist Begriffe, die Ihnen bisher unbekannt sind. Die **wichtigsten Fachbegriffe** werden Ihnen übersichtlich in einem dem Inhaltsverzeichnis nachgestellten **Glossar** erläutert.

Den einzelnen Kapiteln sind **Lernziele** vorangestellt. Sie dienen als Orientierungshilfe und ermöglichen Ihnen die Überprüfung Ihrer Lernerfolge. Setzen Sie sich **aktiv** mit dem Text auseinander, indem Sie sich Wichtiges mit farbigen Stiften kennzeichnen. Betrachten Sie dieses Studienheft nicht als "schönes Buch", das nicht verändert werden darf. Es ist ein **Arbeitsheft, mit und in** dem Sie arbeiten sollen.

Zur **besseren Orientierung** haben wir Merksätze bzw. besonders wichtige Aussagen durch Fettdruck und/oder Einzug hervorgehoben.

Lassen Sie sich nicht beunruhigen, wenn Sie Sachverhalte finden, die zunächst noch unverständlich für Sie sind. Diese Probleme sind bei der ersten Begegnung mit neuem Stoff ganz normal.

Nach jedem größeren Lernabschnitt haben wir Übungsaufgaben eingearbeitet, die mit „**SK = Selbstkontrolle**“ gekennzeichnet sind. Sie sollen der Vertiefung und Festigung der Lerninhalte dienen. Versuchen Sie, die ersten Aufgaben zu lösen und die Fragen zu beantworten. Dabei werden Sie teilweise feststellen, dass das dazu erforderliche Wissen nach dem ersten Durcharbeiten des Lehrstoffes noch nicht vorhanden ist. Gehen Sie diesen Inhalten noch einmal nach, d. h., durchsuchen Sie die Seiten gezielt nach den erforderlichen Informationen.

Bereits während der Bearbeitung einer Frage sollten Sie die eigene Antwort schriftlich festhalten. Erst nach der vollständigen Beantwortung **vergleichen Sie Ihre Lösung mit dem** am Ende des Studienheftes **angegebenen Lösungsangebot**.

Stellen Sie dabei fest, dass Ihre eigene Antwort unvollständig oder falsch ist, müssen Sie sich nochmals um die Aufgabe bemühen. Versuchen Sie, jedes behandelte Thema vollständig zu verstehen. **Es bringt nichts, Wissenslücken durch Umblättern zu beseitigen.** In vielen Studienfächern baut der spätere Stoff auf vorhergehendem auf. Kleine Lücken in den Grundlagen verursachen deshalb große Lücken in den Anwendungen.

Zudem enthält jedes Studienheft **Literaturhinweise**. Sie sollten diese Hinweise als ergänzende und vertiefende Literatur bei Bedarf zur Auseinandersetzung mit der jeweiligen Thematik betrachten. Finden Sie auch nach intensivem Durcharbeiten keine zufriedenstellenden Antworten auf Ihre Fragen, **geben Sie nicht auf. Wenden Sie sich** in diesen Fällen schriftlich oder fernmündlich **an uns**. Wir stehen Ihnen mit Ratschlägen und fachlicher Anleitung gern zur Seite.

Wenn Sie **ohne Zeitdruck** studieren, sind Ihre Erfolge größer. Lassen Sie sich also nicht unter Zeitdruck setzen. **Pausen** sind wichtig für Ihren Lernfortschritt. Kein Mensch ist in der Lage, stundenlang ohne Pause konzentriert zu arbeiten. Machen Sie also Pausen: Es kann eine kurze Pause mit einer Tasse Kaffee sein, eventuell aber auch ein Spaziergang an der frischen Luft, sodass Sie wieder etwas Abstand zu den Studienthemen gewinnen können.

Abschließend noch ein formaler Hinweis: Sofern in diesem Studienheft bei Professionsbezeichnungen und/oder Adressierungen aus Gründen der besseren Lesbarkeit ausschließlich die männliche Form Verwendung findet (z. B. „Rezipienten“), sind dennoch alle sozialen Geschlechter, wenn kontextuell nicht anders gekennzeichnet, gemeint.

Wir wünschen Ihnen viel Erfolg bei der Bearbeitung dieses Studienheftes.

Ihre

DIPLOMA

Private Hochschulgesellschaft mbH

Leseprobe

Inhaltsverzeichnis	Seite
1 Glossar	8
2 Abkürzungsverzeichnis	11
3 Vorbemerkungen	13
4 Einteilung und Übersicht der Pharmakologie	16
4.1 Historische Wurzeln der Pharmakologie	16
4.2 Pharmakologisches Denken und Vorgehen	17
4.3 Moderne Arzneimittel-Formen: Biologika (<i>engl. Biologics</i>) und <i>Biosimilars</i>	19
4.4 Wirkort und Bioverfügbarkeit von Arzneistoffen	21
4.5 Darreichungsformen von Arzneimitteln.....	24
5 Grundbegriffe der Pharmakologie	29
5.1 Pharmakokinetik (PK)	29
5.2 Pharmakodynamik (PD)	30
5.3 Weitere Begriffe der Pharmakologie	31
5.4 Toleranz, Gewöhnung, Abhängigkeit, Sensibilisierung und individuelle Unterschiede	32
5.5 Metabolisierung und Elimination von Arzneistoffen	32
5.5.1 Die präsystemische Elimination und <i>First-Pass</i> -Effekte	32
5.5.2 Die Leber als Stoffwechselorgan	33
5.5.3 Die Niere als Ausscheidungsorgan	33
5.5.4 Die Lunge als Zwischenspeicher	33
5.6 Aufbau des Nervensystems und Einfluss auf die Arzneimittel-Wirkung.....	33
5.7 Rezeptoren als Wirkort von Arzneimitteln.....	35
5.8 Pharmakogenetik	37
6 Pharmakologie nach Lebensabschnitten.....	40
6.1 Individuelle Wirkung von Arzneimitteln	40
6.2 Schwangerschaft und das ungeborene Leben	41
6.2.1 Besonderheit der Schwangerschaft	41
6.2.2 Arzneimittelgaben während der Stillperiode	42
6.2.3 Generelle geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pharmawirkung.....	43
6.3 Heranwachsende Menschen	43
6.4 Erwachsene Menschen	43
6.5 Ältere Menschen	44
6.5.1 Veränderung der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik im Alter	44
6.5.2 Besonderheiten einzelner Arzneimittel-Stoffgruppen im Alter	45
6.6 Die „letzte Hilfe“: Palliative Begleitung und Schmerzbehandlung	46
6.7 Pharmakologie jenseits der Spezies Mensch	46
6.7.1 Arzneimittel bei Hunden	47
6.7.2 Arzneimittel bei Katzen	47
6.7.3 Arzneimittel bei weiteren Spezies.....	47
7 Arzneimittel nach beispielhaften Wirkorten und speziellen Erkrankungen.....	49

7.1	Gefäßverändernde Wirkstoffe	49
7.2	Herzwirksame Arzneimittel.....	49
7.3	Wirkstoffe zur Behandlung von Anämien	50
7.4	Pharmaka mit Wirkung auf die Blutgerinnung	50
7.5	Lipidsenker.....	50
7.6	Diuretika	51
7.7	Arzneimittel zur Behandlung von Stoffwechselerkrankungen.....	51
7.8	Antibakterielle Arzneimittel.....	52
7.9	Resistenzmechanismen.....	55
7.10	Virostatika.....	55
7.11	Antiparasitäre Pharmaka	57
7.12	Pharmaka gegen Tropenerkrankungen	57
7.13	Antineoplastische Arzneimittel	58
7.14	Immunologisch-induzierte Krankheitsbilder	59
7.14.1	Heuschnupfen, Asthma und chronische Lungenerkrankungen	59
7.14.2	Chronische Entzündung in Gelenken: Rheumatoide Arthritis	60
7.14.3	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen	61
7.14.4	Chronisch entzündliche Erkrankung im Gehirn und Rückenmark	61
7.15	Lokale Applikations-Therapie am Beispiel des Glaukoms	62
7.15.1	Ophthalmika	62
7.15.2	Glaukom.....	62
7.15.3	Beispiel einer lokalen Therapie: Regulation des Augeninnendrucks	62
8	Diätetik und Ernährung	65
8.1	Nahrungsmittel als Arzneimittel?	65
8.2	Grundbegriffe der Diätetik.....	66
8.2.1	Überblick über Nährstoffe.....	67
8.2.2	Überblick über Mineralstoffe	69
8.2.3	Überblick über Vitamine	70
8.2.4	Diätetik und besondere Ernährungsformen.....	72
8.2.5	Diätetik, Lebensphasen und ausgewählte Krankheiten	74
9	Arzneimittelneben- und -wechselwirkungen	79
9.1	Grundlagen und Definitionen	79
9.2	Arzneimittelmanagement	80
9.3	Unterscheidung der Wechselwirkungsprinzipien	81
9.4	Wechselwirkung bei Aufnahme.....	81
9.4.1	Wechselwirkung bei Transport durch den Körper	81
9.4.2	Wechselwirkung im Arzneimittel-Metabolismus und bei Zell-Transportern	81
9.4.3	Wechselwirkung bei der renalen Elimination	82
9.5	Arzneimittel-Aktivierung des Immunsystems: Allergien	82
9.5.1	Definition einer Arzneimittel-Allergie	82
9.5.2	Anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktion (Typ-1-Reaktion)	83
9.5.3	Zytotoxische Reaktionen (Typ 2)	84

9.6	Immunkomplex-vermittelte Reaktion (Typ 3)	84
9.6.1	Zell-vermittelte Reaktion (Typ 4)	84
9.6.2	Generelle kutane Reaktionen	85
9.6.3	Weitere hämatologische, pulmologische, renale und hepatische Reaktionen	85
9.7	Übersicht über bekannte Wechselwirkungen	85
9.8	Übersicht über allgemeine Nebenwirkungen bei Arzneimittelgabe	87
9.9	Arzneimittel-unabhängige Wirkungen	88
10	Toxikologie	91
10.1	Grundlagen und Definition	91
10.2	Umgang mit Vergiftungen	92
10.3	Beispielhafte Behandlungen und Gegenmittel	93
10.4	Arzneimitteltoxikologie und toxikologische Prüfung	94
Lösungen der Übungsaufgaben LÖ		97
11	Literaturverzeichnis	99

1 Glossar

Affinität	Grad der Bindung zwischen zwei Molekülen, auch Haftneigung
Agonist	Substanz, die an einem Rezeptor die Affinität oder die Wirkung eines gebundenen Liganden verstärkt
Antagonist	Substanz, die an einem Rezeptor die Affinität für den Wirkstoff verändert; als Gegenspieler eines Agonisten
Apoptose	kontrollierter und durch die Zellen selbst gesteuerter Zelltod
Arzneistoff	Wirkstoff (oder auch eine Kombination mehrerer Wirkstoffe), der zur Therapie oder Vorbeugung einer Krankheit verabreicht wird und eine Wirkung auf den Körper hat
Arzneimittel	Darreichungsform des Arzneistoffes, der Hilfs- und Füllmittel enthalten kann; Abstufung: <i>freiverkäuflich</i> , <i>apothekenpflichtig</i> und <i>verschreibungspflichtig</i>
Aut idem	lat. – oder Gleiches; ein Arzneimittel mit gleichem Wirkstoff (aber anderem Handelsnamen); Anmerkung auf der Rezeptierung des Arztes
Biotransformation	Umwandlung von chemischen Substanzen durch Stoffwechselwege im Körper
Bioverfügbarkeit	intrazelluläre Konzentration eines Arzneimittels, das dort wirksam werden kann. Dies ist <i>nicht</i> die applizierte Konzentration der Substanz.
Blutdruck	<i>Diastolischer B.</i> = im arteriellen System während der Entspannungsphase des Herzens, <i>systolischer B.</i> = im arteriellen System herrschender Druck während der Blutauswurfphase des Herzens
Blut-Hirn-Schranke	Schutzmechanismus zwischen dem Kreislaufsystem des Körpers und dem Blutsystem, das das Gehirn versorgt
bp	Basenpaare; Maß und Anzahl der Länge eines DN-Stücks, Bausteine der DNA-Doppelhelix
diuretisch	<i>gr. diourētikós</i> = den Harn befördernd, harntreibend
Dosis	Für die Wirkung notwendige Menge einer Substanz, bei <i>Überdosierung</i> sind in der Regel Nebenwirkungen bis hin zu toxikologischen Notfällen zu erwarten. Übliche Angabe: Stoffmenge pro [kg] Körpergewicht und Tag [d]
Dragee	Tablette mit Überzug (zum leichteren Schlucken)
Droge	<i>urspr.</i> : getrocknete Pflanzen mit Wirkstoffgehalt für pharmazeutische Anwendungen (engl. drug = Wirkstoff); <i>heute auch</i> : Suchtstoff
Epithel	auch Epithelzelle (von <i>gr. epi</i> – über und <i>thalio</i> – sprießen, aufblühen), das begrenzende Gewebe, das den ganzen Körper innen auskleidet und nach außen begrenzt

3 Vorbemerkungen

Lernziele:

Mit diesem Studienheft sind Sie in der Lage,

- Grundbegriffe der Pharmakologie und Toxikologie zu wiederholen und zu vertiefen,
- beispielhafte Wirkstoffgruppen und Indikationen systematisch zu verstehen und wiederzugeben,
- Wechselwirkungen zwischen Arzneimittel beispielhaft abzuschätzen,
- die Nebenwirkungen von Arzneimittel zu verstehen und einzuordnen,
- die Bedeutung der Nahrungs- und Lebensmittel abzuschätzen und anzuwenden,
- die Grundlagen der Toxikologie zu wiederholen und zu verstehen.

Merke: „Pharmakologie ist die wissenschaftliche Disziplin, die sich mit der Beschreibung der Wirkung von Substanzen auf einen Organismus und dem Effekt des Organismus auf die applizierte Substanz beschäftigt.“ *Auszug aus Pharmakologie und Toxikologie, Michael Freissmuth*

Pharmakologie ist ein sehr weites Feld – ein knappes Studienheft muss sich daher auf beispielhafte Wirkstoffe und Indikationen beschränken, um dabei noch die Grundprinzipien abzudecken und zudem zu einem vertieften Verständnis zu kommen. Es soll die *Leitplanken* aufzeigen, in denen sich die Studierenden orientieren können, bevor sie ins weite Feld jenseits der Leitplanken, „off-road“ sozusagen, aufbrechen. Denn das wird der Berufsalltag (vermutlich täglich) von ihnen fordern.

Unabdingbar für die Vorbereitung der „Off-road“-Tour ist ein gutes Lehrbuch. Dieses Studienheft orientiert sich daher an drei hauptsächlichen Büchern:

- einem knappen, aber in der Übersichtlichkeit der Darstellung sehr guten Taschenatlas: Lüllmann, Taschenatlas Pharmakologie; als Neuauflage „Hein et. al.“ identisch,
- einem eher aus der medizinischen Anwendungsperspektive heraus geschriebenen Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, „dem Herdeggen“,
- einem wirklich sehr umfassenden Lehrbuch zur Pharmakologie in aktuellster Auflage 2020, aber auch die früheren Auflagen decken natürlich den Stoff gut ab: „der Freissmuth“.

Alle Bände sind auch als eBook über den Diploma-Campus zugänglich.

Der **Taschenatlas Pharmakologie** wurde durch seine anschaulichen Bilder und die knappe und präzise Darstellung als unmittelbares Begleitbuch ausgewählt. Es gibt daher immer direkte Verweise auf die äquivalenten Kapitel im Taschenatlas.

Der große Vorteil des **Thieme eBooks** und der **eRef-Systems**: Alle markierten Wirkstoffe im Text sind anklickbar und führen zu einem „Cockpit“, das Daten zum Wirkstoff darstellt. Weitere Recherchemöglichkeiten werden angezeigt.

Wertvoll für einen pharmakologischen Überblick zu einem Arzneistoff ist auch die „Gelbe Liste“ unter <https://www.gelbe-liste.de>. Sie bietet stets aktuell gehaltene Informationen und Datenbanken für Fachkreise zu Arzneimitteln, Medizinprodukten, Diätetika, Nahrungsergänzungsmitteln, Verbandmitteln und Kosmetika. Mit der Gelben Liste IDENTA können Arzneiformen schnell identifiziert und auf Teilbarkeit untersucht werden.

Weitere umfangreiche Informationssysteme bieten die Rote Liste, PharmaWiki, die Scholz Datenbank sowie die IFAP-Arzneimitteldatenbank, ABDADatenbank beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (www.bfarm.de).

ABDA Datenbankinformationen

Die ABDA-Datenbank ist in sechs Module unterteilt. Weitergehende Informationen enthalten folgende Datenbankinformationen:

- ABDA - Fertigarzneimittel
- ABDA - Interaktionen
- ABDA - Hersteller/Vertreiber (Anbieter)
- ABDA - Arzneistoffe
- ABDA - Wirkstoffdossiers
- ABDA - Aktuelle Info

Abbildung 1: Verfügbare Datenbankinformationen der ABDA, Quelle: BfArM www.bfarm.de

Bitte nutzen Sie beispielhaft entsprechende Datenbanken. So lernen Sie am besten Unterschiede, Vorteile bzw. Nachteile der einzelnen Systeme kennen. Die Vielfalt der zugelassenen Arzneistoffe und Präparate machen heute ein reines Auswendiglernen unmöglich. Der sichere Umgang mit entsprechenden Datenbanken ist unumgänglich.

Handelsnamen
D: p.o.: Bupropion (Generika), Elontril ® - alle: 150 300 mg/Tbl.; Zyban ® 150 mg/Ret.-Tbl. A: Elontril ®, Wellbutrin ® XR, Zyban ® CH: Wellbutrin ® XR, Zyban ®
Dosierung
▶ Erw.: 150 mg/d p.o. für 7 - 9 Wo., ggf. nach 1 Wo. Dosissteigerung auf 2 × 150 mg/d ▶ Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz : die Dosis sollte 150 mg/d nicht überschreiten
Indikationen
Zyban ®: Raucherentwöhnungsbehandlung Elontril ®: Episoden einer depressiven Erkrankung
Kontraindikationen
epileptische Anfälle, Pat. mit früherer oder aktueller Diagnose einer Bulimie und Anorexie , schwere Leberzirrhose , Kombination mit MAO-Hemmern
ATC-Codes
N06AX12, N07BA02
Nebenwirkungen
> 10 %: Schlaflosigkeit (bis 42 %), Mundtrockenheit (bis 13 %) 1 - 10 %: Zittern, Konzentrationsstörungen, KS, Schwindel , Depression , Ruhelosigkeit , Angst , Übelkeit , Erbrechen , Bauchschmerzen , Obstipation , Fieber , Geschmacksstörungen 0,1 - 1 %: HF ↑, RR ↑, Verwirrtheit, Appetitlosigkeit , Brustschmerz, Asthenie, Tinnitus , Sehstörungen, epileptische Anfälle (ca. 0,1 %, dosisabhängig)

Abbildung 2: Beispiel Cockpit Thieme eRef



Bupropion

Der Wirkstoff aus der Gruppe der Antidepressiva hilft Patienten mit Depressionen. Auch zur Raucherentwöhnung kommen Retardtabletten mit Bupropion zum Einsatz

Bupropion: Übersicht

Anwendung	Wechselwirkungen
Pharmakologie	Kontraindikation
Dosierung	Schwangerschaft/Stillzeit
Nebenwirkungen	Verkehrstüchtigkeit

ATC Code

N06AX12 - Bupropion

Anwendung

Bupropion wird zur Therapie von Depressionen und zur Raucherentwöhnung bei nikotinabhängigen Patienten eingesetzt.

Pharmakologie

Pharmakodynamik (Wirkung)

Die Wirkung von Bupropion beruht darauf, dass das Amphetamin im zentralen Nervensystem die Wiederaufnahme der Katecholamine Noradrenalin und Dopamin in die Neuronen hemmt. Dadurch wirkt es antidepressiv. Ebenso lindert Bupropion Nikotin-Entzugssymptome bei Menschen, die mit dem Rauchen aufgehört haben – der Wirkmechanismus ist hier nicht genau bekannt. Bei beiden Indikationen – Depressionen und Nikotinentzug – wird Bupropion in Form von Retardtabletten verordnet, also Tabletten mit einer verlangsamten Wirkstofffreisetzung. Die Wiederaufnahme von Serotonin hemmt Bupropion nur geringfügig, die Monoaminoxidase gar nicht.

Pharmakokinetik

Es wird vermutet, dass mindestens 87% der eingenommenen Dosis resorbiert werden. Etwa zweieinhalb bis drei Stunden nach der Einnahme einer Bupropion-Tablette ist die maximale Plasmakonzentration erreicht. Zum Steady-State kommt es bei regelmäßiger Einnahme nach etwa fünf bis acht Tagen. Der Wirkstoff und seine aktiven Metaboliten binden mäßig an Plasmaproteine. Nach etwa 20 Stunden ist die Eliminationshalbwertszeit von Bupropion erreicht.

Dosierung

Je nach Indikation sollten die Retardtabletten mit Bupropion ein- bis zweimal täglich eingenommen werden. Dies kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen. Folgende Dosierungen werden empfohlen:

Depressive Episoden oder Major Depression

Erwachsene nehmen anfangs 150 mg Bupropion einmal täglich. Bessern sich die Symptome binnen vier Wochen nicht, kann die Dosis verdoppelt werden – auf 300 mg einmal täglich. Zwischen den Tagesdosen sollte eine Zeitspanne von 24 Stunden liegen.

Zur Unterstützung der Raucherentwöhnung

Erwachsene sollten die Behandlung beginnen, wenn sie noch rauchen – mit 150 mg Bupropion einmal täglich. Nach sechs Tagen wird die Dosis verdoppelt, wobei zwischen den Einzeldosen eine Zeitspanne von acht Stunden liegen sollte.

Ältere Menschen sollten nicht mehr als 150 mg Bupropion einmal täglich einnehmen, da bei ihnen mit erhöhter Empfindlichkeit zu rechnen ist.

Weitere Hinweise

Wie alle Antidepressiva wirkt Bupropion nicht auf Antriebe. Der Wirkeintritt ist nach 14 Tagen regelmäßig Einnahme zu erwarten, die volle Wirkung womöglich erst nach mehreren Wochen.

Ist geplant, die Tabletten abzusetzen, sollte in Betracht gezogen werden, die Therapie auszuschleichen. Eventuell kann es sonst zum Rebound-Effekt oder Absetzsymptomen kommen.

Bei Depressionen sollte Bupropion für mindestens sechs Monate eingenommen werden.

Nebenwirkungen

Wie alle Arzneimittel können auch Tabletten mit Bupropion unerwünschte Wirkungen haben. Zu den häufigsten Nebenwirkungen des Antidepressivums gehören Magen-Darm-Beschwerden, Kopfschmerz und Mundtrockenheit. Auch Schlaflosigkeit kann von den Tabletten herrühren – dann sollte erwogen werden, auf die Einnahme am Abend zu verzichten. Insgesamt muss mit unterschiedlicher Wahrscheinlichkeit mit den folgenden Nebenwirkungen gerechnet werden, wenn Bupropion eingenommen wird:

Sehr häufig:

- Schlaflosigkeit
- Kopfschmerzen
- Mundtrockenheit
- gastrointestinale Störungen mit Übelkeit und Erbrechen.

Abbildung 3: Beispielhafter Eintrag für das Nikotin-Entwöhnungsmittel Bupropion im Thieme Cockpit (A, oben) und in einem Ausschnitt des Eintrags in der Gelben Liste (B, unten); aufgerufen 20.9.20

Über eine Recherche können dann Wechsel- und Nebenwirkungen sowie pharmakologische Daten schnell erfasst werden. Wichtig ist, die Grundlagen, Zusammenhänge und Wirkprinzipien zu kennen. Dies beispielhaft zu vermitteln ist Ziel dieses Moduls.

In unserer digitalisierten Welt steht Ihnen darüber hinaus eine Fülle an weiteren Hilfsmitteln zur Verfügung, schnell, umfassend, ortsungebunden an Informationen zu kommen. Um daraus Wissen und Verständnis zu machen, braucht es Übung, Zeit und immer wieder eine Wiederholung - in diesem Skript, in den Lehrveranstaltungen des Moduls und über die Module hinweg. Das ist, was Lernen ausmacht. Viel Spaß dabei!

Um Ihnen das Lesen und Lernen zu erleichtern, sind im Skript besondere Begriffe und Konzepte in kursiv gesetzt. Diese sollten Ihnen im Verlauf des Moduls klarer werden. Diese können Sie auch an anderer Stelle nachlesen und vertiefen. Dazu gehören auch die beispielhaft angeführten Arzneiwirkstoffe. Es handelt sich immer um die Wirkstoffnamen, nicht um die Handelsnamen, da es um die Grundprinzipien hinter den Wirkstoffen geht. Als Gliederung des Heftes finden Sie Überbegriffe in der Überschrift (1) und Unter-Punkte (1.1) sowie in den Absätzen des Fließtextes wichtige Begriffe und Konzepte in fett. Letztere prägen das angesprochene Thema.

4 Einteilung und Übersicht der Pharmakologie

Lernziele:

Sie sollten:

- die Ursprünge und Wege der Pharmakologie wiedergeben können,
- einen Überblick über die Arzneimittel-Entwicklung wiedergeben,
- moderne Arzneiformen benennen und abgrenzen können,
- die Denkweisen, die medizinischer Arzneimittel-Verschreibung zugrunde liegen, verstehen,
- die Pharmazie in ihrer Vielfalt wiedergeben können.

Für ein so umfassendes Stoffgebiet wie die Pharmakologie gilt es, einen Weg durch den vermeintlich undurchdringlichen „Dschungel“ zu finden. Datenbanken bieten vergleichbare Fälle und Analogien. Damit können sie bereits eine erste Einschätzung zu einem Patientenfall, einer Erkrankung und der Beurteilung einer Verschreibung von möglichen Medikamenten geben.

Wichtig dabei: Alle Fakten können in einem schmalen Studienheft gar nicht dargestellt werden. Ihnen soll aber ein Weg der Information beschrieben werden. Dies gilt für einen Gesamt-Überblick über die gängigen Substanzklassen und ihre Wirkungen bzw. Nebenwirkungen („*Pharmakologie und Toxikologie*“), aber auch für den klinischen Blick auf die behandlungswürdige Patientensituation („*Klinische Pharmakotherapie*“)

4.1 Historische Wurzeln der Pharmakologie

Einen kurzen Überblick über die Entwicklung liefert Lüllmann, S. 14 f. Sie begann mit Claudius *Galen* (129-200 n. Chr.), der als erster überliefert zur Arzneimittelwirkung nachdachte. Bis es zu empirischen Überlegungen zu Dosis und Wirkung kam, vergingen aber nochmals fast 1 ½ Jahrtausende bis in das Hochmittelalter und zu *Theophrast von Hohenheim*, genannt *Paracelsus* (1493-1541). Tierexperimente zur Beurteilung von Arzneimitteln folgten mit Johann Jakob *Wepfer* (1620-1695), wodurch auch das systematische Experimentieren vorangetrieben wurde. Der akademische Weg begann mit dem ersten Pharmakologischen Institut durch Rudolf *Buchenheim* (1820-1879) in Estland an der Universität Tartu (nach schwedischer Gründung durch Russland beherrscht). *Oswald Schmiedeberg* (1838-1921) etablierte das Fach schließlich in Deutschland mit einer wachsenden Zahl an Universitäts-Instituten und Lehrstühlen seiner Schüler. Die industrielle Arzneimittelforschung entwickelte sich zusammen mit dem Aufstieg der chemischen Industrie zu Anfang des 20. Jahrhunderts rasant.

Heute wird ein Großteil der pharmakologischen Forschung von den großen (und durch Fusionen größer werdenden) Pharmazeutischen Konzernen geleistet – Beispiele sind Pfizer, Glaxo-Smith-Kline oder Merck-Sharp-Dome (MSD), Roche und Novartis aus der Schweiz oder Bayer und Boehringer-Ingelheim in Deutschland. Auf der anderen Seite sind es die kleinen biowissenschaftlichen Start-Ups, die oftmals neue Ideen mit Risikokapital austesten. Bestes Beispiel sind die Impfstoffe der Covid-19-Pandemie, die Ende 2020 vor der Zulassung standen: BioNTech aus Mainz oder Curevac aus Tübingen gab es vor 2000 noch nicht.

Dennoch ist es bemerkenswert, dass die Mehrzahl der vorklinisch als pharmakologisch wertvoll eingestuften Arzneimittel-Kandidaten die klinischen Phasen nicht übersteht. Mehr noch: Die Mehrzahl davon hat sogar nicht reproduzierbare vorklinische Ergebnisse (Bogdanov, S.V.). Das ist ein Grund für die ungeheuren Kosten der Pharmaentwicklung.

4.2 Pharmakologisches Denken und Vorgehen

- Pflanzen als **erste Quelle** von Heilmitteln und deren Darreichungsformen als Tee, Paste etc., die aber ein Substanzgemisch sind und in der Zusammensetzung schwanken können
- chemische Synthesen von bestätigten **reinen Wirkstoffen** (sog. **Reindarstellung**), die damit automatisch keine weiteren Bestandteile (z. B. aus den Pflanzen) mehr enthalten und eine kontrollierte Zusammensetzung erlauben; Nebenprodukte der Synthese müssen aber auch abgetrennt werden.
- das Verständnis um die Besonderheiten und die Zugänglichkeit von *reinen* biologischen Wirkstoffen, wie z. B. Proteinen, den sog. **Biologicals** (s. u.).

Phasen der Arzneistoffentwicklung

- Targetfindung
- Substanzbibliothek
- Präklinische Phase (biochemisch-pharmakologische Untersuchungen, Zellkulturen, Tierversuch, toxikologische Untersuchungen)
- Suche der geeigneten Darreichungsform (Pharmazeutische Technologie)
- Das Vorgehen der Arzneimittelentwicklung durch die **klinischen Studien**, wobei in jeder Phase ein Abbruch erfolgen kann:
 - Phase 1 – Gabe an *gesunde Probanden*, um Verträglichkeit und Nebenwirkungen abzuschätzen (engl. first in man) nach Wirkungsnachweis in präklinischen Studien
 - Phase 2 – Gabe an *ausgewählte Patienten*, um die Wirkung mit der vorgesehenen Indikation zu prüfen
 - Phase 3 – Gabe an *größere Patientenkohorten*, wobei sich eine bessere Wirkung im Vergleich mit dem bisherigen Standardmedikament (*Verum*) oder Placebo zeigt
 - Phase 4 – *Nach Zulassung* als Arzneimittel und Vergabe eines Handelsnamens wird die allgemeine Verordnung in der Ärzteschaft weiter begleitet, um die Wirksamkeit und die Nebenwirkungen weiter zu dokumentieren.

Spätestens in Phase 4 können daher auch Patienten mit Problemen in jeder gängigen Apotheke auftreten.

- Die **Nutzen- und Risiko-Abwägung** der Verordnung eines neuen Arzneimittels läuft beständig weiter; ebenso die Nachverfolgung von unerwarteten Neben- und Wechselwirkungen (die sog. *Pharmakovigilanz*). Damit wird der therapeutische Wert durch die Arzneimittelkommissionen beständig verfolgt und Wirkstoffe können in der Anwendung eingeschränkt oder ganz vom Markt genommen werden. Nach der Gesetzesnovelle 2011 (AMNOG¹) werden neue Arzneistoffe einer neuen Nutzenabwägung unterzogen: Bis 2018 wurde von 200 Arzneistoffen 50 % keine signifikante Wirkungsverbesserung, 20 % eine geringe und nur 10 % eine signifikante Verbesserung attestiert (Lüllmann, S. 24).
- Bei Arzneimitteln, die zur **Vorsorge** (*Prophylaxe*) eingenommen werden, ist die Abschätzung des Nutzens schwieriger (Lüllmann, S. 24): Sie werden eingenommen, um einer ernsthaften Erkrankung *vorzubeugen* – also ohne ein *akutes* Problem, das durch das Arzneimittel *messbar* verbessert wird. Als Annäherung für die Bewertung wird von einer Fallzahl von Behandlungen gesprochen, bis eine Wirkung erfassbar wird, dem **NNT-Wert** (von engl. *numbers needed to treat*). Wenn 100 Behandlungen durchgeführt werden und anstatt von 11 in der Kontrollgruppe nur 3 Patienten erkranken, sind 8 Patienten durch die prophylaktische Behandlung vor

¹ Arzneimittelmarkt Neuordnungsgesetz; www.bundesgesundheitsministerium.de/service/begriffe-von-a-z/a/arzneimittelmarktneuordnungsgesetz-amnog.html (abgerufen 20.9.20)

der Erkrankung bewahrt worden: $NTT = 100/8 = 13$, daher müssen 13 Patienten behandelt werden, um *einen Fall der Verbesserung* zu sehen. Entsprechende Kohorten in der Behandlung sind notwendig.

- Achtung: Von der Zahl NNT ist die *relative Risikoreduktion RR* zu unterscheiden. Sie gibt an, um wie viel kleiner (in Prozent) das Risiko zu erkranken ist, wenn ein Arzneimittel eingenommen wird. Dies ist immer bezogen auf eine Grundgesamtheit. Im obigen Fall erkrankten 8 Patienten *nicht* statt 11, also ist die Reduktion $8/11 = 0,72$ oder 72 %. Dies klingt hoch, bezogen auf die Gesamtheit von 100 Behandelten. Der Wert RR wird daher gerne im Pharma-Marketing eingesetzt.

Namensfindung

- Eine **Analogsubstanz** (engl. „*me too*“) ist ein Wirkstoff mit gleicher, aber keiner besseren Wirkung gegen eine bestimmte Indikation und kennzeichnet die Situation, dass rund 2/3 neuer Medikamente keine stark verbesserte Wirksamkeit zeigen. An Analogsubstanzen sind für die pharmazeutische Wirkung irrelevante Veränderungen vorgenommen worden.
- Mit zunehmendem medizinischem Erkenntnisstand werden auch **seltene Krankheiten** behandelbar: Diese Arzneimittel (engl. **Orphan drugs**) gegen Erkrankungen von weniger als 5 Fällen pro 10.000 Einwohner² werden speziell gefördert, es gelten in den klinischen Studien bei Zulassung und der Nutzenüberprüfung spezielle Regeln (da zumeist gar keine Alternativ-Wirkstoffe bekannt sind). Gleichzeitig sind sie oftmals sehr kostspielig.
- Die Fülle an Analogsubstanzen wird noch durch die große Anzahl an **Generika** übertroffen: Dies sind identische Wirkstoffe, die nach Ablauf des Patentschutzes unter ihrem Freinamen und/oder einem von der Firma gewählten Handelsnamen auf den Markt kommen. Die Gelbe Liste listet 257 Handels-Präparate mit Ibuprofen und immerhin noch 45 für ASS-Tabletten auf. Gleichzeitig gilt seit 2002 die Regelung (für GKV), dass die Apotheke das günstigste Medikament mit gleichem Wirkstoff abgeben muss (früher gab der verschreibende Arzt mit dem Hinweis **aut idem** erst die Freigabe, heute kann er diese automatische Freigabe z. B. bei Unverträglichkeiten zurückziehen). Dies ist auch wichtiger Teil eines *Arzneimittel-Managements* (s. u.).

Sie können in Lüllmann, S. 18 ff., aber auch Freissmuth, S. 4 ff. weiter darüber lesen.

² Die Seite Orpha.net bietet einen Einstieg und listet zugelassene Wirkstoffe gegen seltene Erkrankungen auf (www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/DE/Verzeichnis_der_in_Europa_zugelassenen_Orphan_Drugs.pdf; aufgerufen 10.10.20). Aktuell fallen rund 7000 Erkrankungsformen unter diesen Begriff.

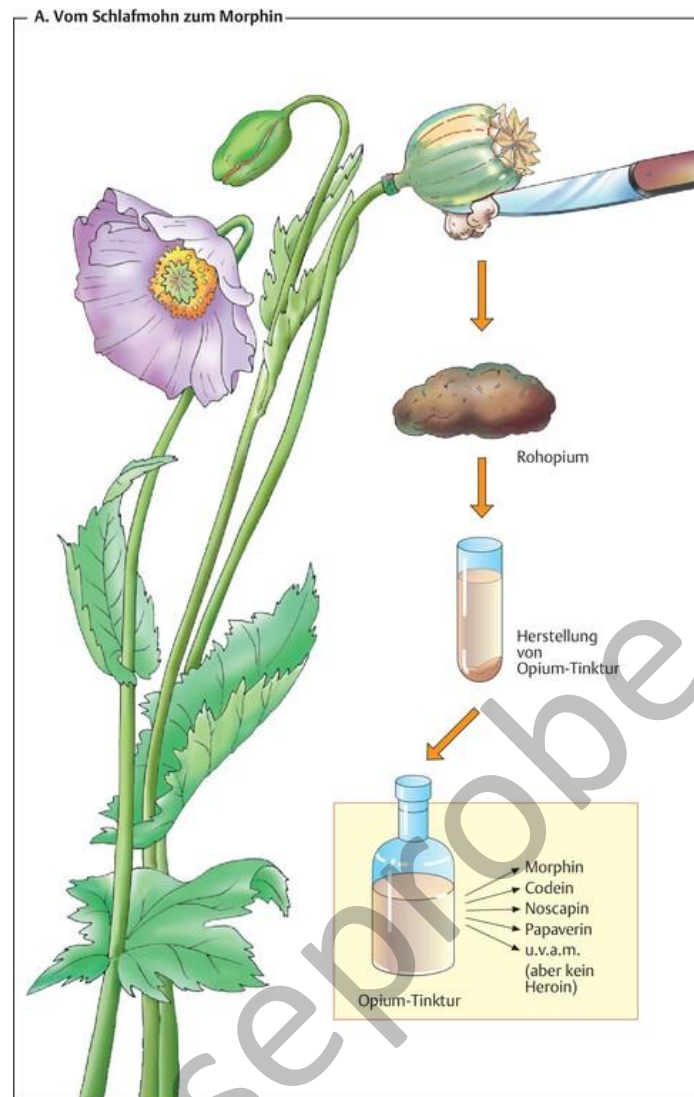


Abbildung 4: Beispiel Reindarstellung „Vom Schlafmohn zum Morphin“, Quelle: Hein, L, Fischer, J. Droge und Wirkstoff. In: Hein, L, Fischer, J, Hrsg. Taschenatlas Pharmakologie. 8., überarbeitete und erweiterte Auflage. Thieme; 2019. doi:10.1055/b-006-163245

4.3 Moderne Arzneimittel-Formen: Biologika (engl. *Biologics*) und Biosimilars

Traditionell sind Biologika bereits seit über 200 Jahren in Verwendung, also noch vor der Zeit, in der die chemische Synthese in ihrer Breite entwickelt war. Allerdings hat sich die Gewinnung deutlich verändert und nutzt biotechnologische und gentechnische Wege.

Merke: Als **Biological** wird ein Arzneimittel bezeichnet, dessen aktiver Bestandteil mit biotechnologischen Methoden aus lebendenden Organismen (häufig Mikroorganismen, wie z. B. *E. coli*) gewonnen wird. <https://www.deutschesapothekenportal.de/dap-lexikon>

Die gängigsten Anwendungsgebiete sind:

- monoklonale Antikörper zur Herstellung von Impf-Dosen
- generelle Impfstoffe als Toxoide

- Zytokine und Peptidhormone
- Blutprodukte
- Enzyme bei deren angeborenem Mangel.

Die Wirkstoffe sind daher *Polypeptid-Ketten* und damit ist der Unterschied zu chemisch synthetisierten niedrigmolekularen Arzneimitteln deutlich: Proteine und langkettige Polypeptide lassen sich auch heute noch nicht rein chemisch in großem Maßstab herstellen.

Zur **Herstellung** der Biologika muss die passende Erbinformation (das Gen) an einen Wirtsorganismus übertragen werden und dieser dazu angeregt werden, das gewünschte Produkt in größeren Mengen zu produzieren. Hauptproblem ist dann die nachfolgende Abtrennung von wirtseigenen Proteinen. Im Modul zur Biotechnologie (M 8) wird dies vertieft.

Ein aktuelles Beispiel sind einige der **Impfstoffe in der COVID-19-Pandemie**, die als RNA-Wirkstoffe die menschlichen Körperzellen nutzen, einen Virusprotein-Abschnitt zu produzieren und durch diesen dann eine Immunreaktion mit der Produktion von Antikörpern anzuregen. Es wird also auf inaktiviertes Virus selbst verzichtet, sondern molekularbiologische Abläufe der Zelle genutzt (Jeyanathan, 2020).

Mit der bedeutendsten Klasse von Biologika sind **monoklonale Antikörper**. Ihr Anwendungsspektrum und die Anzahl an Zulassungen nehmen derzeit von Jahr zu Jahr zu. Das Wirkprinzip wurde bereits von August von Behring als Antiserum entdeckt, allerdings gewann er das Serum aus Tieren – und löste damit oft in der Behandlung speziesspezifische Immunabwehrreaktionen aus. Monoklonale Antikörper sind dagegen hoch aufgereinigte identische Antikörper-Ketten (daher *mono-* und nicht *polyklonal*). Eine Übersicht findet sich in Freissmuth, S. 106 ff.

Im Gegensatz zu chemisch synthetisierten kleinen Molekülen, die in der Regel immer identisch sind (Probleme siehe die Stereoisomeren bei Thalidomid) sind Biologika unterschiedlicher Quelle in der Regel nur ähnlich, entsprechend werden diese als *Biosimilars* bezeichnet. Zur Zulassung muss die *therapeutische Äquivalenz* nachgewiesen werden.

Merke: Als *Biosimilar* werden pharmazeutische Produkte bezeichnet, die auf der Basis eines bekannten *Biologicals* isoliert werden. Wie bei einem Biological sind sie nicht chemisch-synthetisch, sondern durch Isolation und Aufreinigung aus der Natur gewonnen, aber nicht chemisch identisch zu einem Biological.

Der große Unterschied zu *Generikum* ist also, dass es sich beim *Biosimilar* nicht um das chemisch identische Molekül oder Präparat handelt. Bei seiner Zulassung³ wird im Unterschied zu Generika nur die *therapeutische Äquivalenz* und nicht darüber hinaus die *pharmakokinetische Äquivalenz* gefordert. Nach Ablauf eines Patentschutzes kann grundsätzlich jedes andere pharmazeutische Unternehmen einen identischen chemischen Wirkstoff als Generikum auf den Markt bringen. Bei Biologika ist dies schwieriger. Sollte das Biosimilar potenter und wirksamer als das ursprüngliche Biological sein, so erfüllt es nicht das Prüfprotokoll. Es kann als *eigenständiges Biologikum* zugelassen werden, wenn die Sicherheitskriterien erfüllt sind – aber eben nicht als Biosimilar. Dies ist dann ein „Bio-Better“, das signifikante klinische Vorteile bringt (Freissmuth, S. 102 ff.).

Mittlerweile sind die Art und Anzahl der post-translationalen Modifikationen während der biotechnologischen Herstellung im Wirtsorganismus steuerbar, sodass z. B. eine Fülle von *Erythropoetinen*

³ Die Zulassung erfolgt durch die EMA detaillierten Richtlinien und Prüfzertifikaten; 2006 erfolgte die erste Zulassung mit dem Wachstumshormon *Erythropoetin* (das im Blut-Doping eine große Rolle spielte) und 2013 der erste Biosimilar-Antikörper *Infliximab*.

existiert mit unterschiedlichen Modifikationen, wie Pegylierungen (Konjugat mit Polyethylenglykol). Entsprechend unübersichtlich wird der Markt bei Produkten, die als *Biologika der 2. Generation* firmieren.

4.4 Wirkort und Bioverfügbarkeit von Arzneistoffen

Grundlage der Anwendung von Arzneimitteln ist die Physiologie des Menschen (siehe hierzu das Skript 1124 für das Modul M 6). Entsprechend ist es wichtig, Arzneistoffe überhaupt an den Wirkort bringen zu können. Dies ist nicht ganz trivial, da bereits die Grenzflächen, über die eine Resorption stattfinden soll, die erste Hürde für den Arzneistoff darstellen. Ist der Wirkstoff erst einmal in der Blutbahn angekommen, muss er von dort in der gewünschten Konzentration zum Zielort gebracht werden. Eine Besonderheit stellt dabei die Blut-Hirn-Schranke dar. Als weiteres Problem ist der „First-Pass-Effekt“ in der Leber zu bedenken. Dazu kommen die individuelle Ausstattung mit Rezeptoren, Transportern, die individuell unterschiedliche Abbaugeschwindigkeit von Arzneistoffen (Slow/Fast Metabolizer). Das ist u. a. der Grund für individuelle Unterschiede von Therapieerfolgen. Hier spielt die individualisierte Medizin eine große Rolle, beispielsweise in der *Onkologie* (Behandlung der Krebsformen)⁴.

Wie können also Substanzen die Körperbarrieren überwinden? Zur äußeren Umgebung ist der Körper durch die Haut getrennt, im Inneren über Schleimhäute. Mit den Modulen M2 zu den Grundlagen, M4 zur Physikalischen Chemie und M7 zu den Biowissenschaften werden Sie verstehen, dass der Mensch – wie alles Leben, das wir kennen – nur als abgeschlossenes, von der **Umgebung abgetrenntes System** existieren kann. Dies gilt auch für einzelne Teile des Körpers, der in bestimmten Geweben oder Organen nur abgetrennt vom Rest seinen Aufgaben nachkommen kann. Es gibt entsprechend verschiedene Grenzen und Schranken. Eine pharmazeutische Anwendung muss diese überwinden. Eine Zusammenfassung liefert Lüllmann, S., 38 ff.:

- Die äußerste Grenze bildet die **Haut**, für die auch spezielle Darreichungsformen (Dermatika) existieren.
- Im Inneren sind es die **Schleimhäute**, die den Körper in „Innen“ und „Außen“ unterteilen, z. B. die **Darmschleimhaut** (lat. mucosa), die eine **enterale Resorption** ermöglicht. Die *Resorptionsquote* ist der Prozentsatz von aufgenommenem Wirkstoff zu im Darm vorhandenem. Sie hängt vom chemischen Charakter der Darreichung ab. *Lipophile* Moleküle passieren eine Membran (*Phospholipid*-Doppelschicht!) leichter als *hydrophile* Substanzen.
- In den Atemwegen sind es die **Alveolarwände**, die die Grenze bilden.
- Im Mund- und Nasenraum sind es die **Mundschleimhäute** und die **Nasenschleimhäute**, die die Abgrenzung übernehmen.

Es gibt allerdings noch eine zweite Abgrenzung, wenn eine Substanz resorbiert wurde: Sie gelangt aus dem Aufnahmewebe in aller Regel in den Blutkreislauf und wird von hier verteilt (s. u.). Aber der Übertritt aus dem Blut zurück ins Gewebe an einer anderen Stelle hängt von mehreren Faktoren ab:

- Vom Gewebe ins Blut müssen die Zell- und Organ-Schranken (*Epithel*-Zellen) überwunden werden, Gleiches gilt für den Rückweg aus dem Blut in das Zielorgan.
- Zwischen Blut und dem ZNS findet eine besondere Abgrenzung statt: Die **Blut-Hirnschranke** erlaubt nur sehr selektiven Übertritt. Die Epithelzellen unterscheiden sich und erlauben nur bedingt Diffusion, im Unterschied zu den Epithelzellen in anderen Körperteilen.
- Im Hirn-Blut-Kreislauf gibt es in den Zellen zudem **aktive Transportproteine**, die in Zellen aufgenommene Substanzen wieder aktiv aus der Zelle transportieren können

⁴ Es erscheint zunehmend machbar, neueste Behandlungsformate rasch den Patienten verfügbar zu machen, ohne die Pharmazeutische Industrie und zu günstigeren Preisen bzw. mit einer individuelleren Begleitung (Kosten einer kommerziellen Immuntherapie etwa 300.000 €); Süddeutsche Zeitung Wissen vom 27.6.20 (online URL <https://www.sueddeutsche.de/wissen/krebstherapie-selbstgemacht-1.4949290>; letzter Zugriff 10.8.20)

Eine Reihe von grundlegenden Prinzipien kontrolliert bzw. ermöglicht den Membrandurchtritt über die *Phospholipid*-Doppelschicht (Lüllmann, S. 42):

- Bei der **passiven Diffusion** „treibt“ der Arzneistoff durch die Membran ins Innere, von dem Konzentrationsgefälle angetrieben. Wie in einer Essig-Öl-Vinaigrette muss er daher in der Lipidphase aufgenommen werden, also überwiegend einen lipophilen Charakter haben.
- Unter **passivem Transport** versteht man den Durchtritt durch einen Kanal ins Innere der Zelle, wiederum durch einen Konzentrationsunterschied getrieben, allerdings nicht in freier Diffusion durch die Membran, sondern durch *spannungsabhängige Ionen-Kanäle* (für z. B. Ca^{2+} oder Na^+). Allen gemeinsam ist: Die Kanäle sind meist auf eine Substanzgruppe ausgerichtet und erlauben ansonsten nicht membrangängigen Substanzen den Eintritt in die Zelle. Hierzu gehört auch die Wasser-Regulation durch *Aquaporine*.
- Der **aktive Transport** läuft oftmals auch über Kanäle, aber *immer* unter Energie-Verbrauch (durch ATP-Hydrolyse) ab. Dabei kann auch *gegen* einen Konzentrationsgradienten, also entgegen der passiven Diffusion ein Stofftransport erfolgen. Im **primären** aktiven Transport ist das Transportprotein selbst die ATPase (z. B. Na^+/K^+ -ATPasen im Magen). Bei **sekundären** aktiven Transporten ist der eigentliche Transport in einem zweiten Prozess mit ATP-Hydrolyse gekoppelt. Klassischerweise wird z. B. über die primäre Na^+/K^+ -ATPasen ein Na^+ -Konzentrationsgradient aufgebaut, der mit dem sekundären Prozess wieder rückgängig gemacht wird und als Ko-Transport die ausströmenden Na -Ionen den zweiten Stoff in die Zelle einströmen lassen (z. B. Neurotransmitter).
- Im **vesikulären Transport** wird ein Membranteil eingeschnürt und als Vesikel mit darin gelösten Stoffen transportiert. Bei erneuter Fusion mit der Membran werden so Substanzen ausgeschleust. Dies kann auch mit *Lysosomen* zum Abbau erfolgen.
- Als **rezeptorvermittelte Endozytose** passiert genau das eben Beschriebene, aber erst nachdem ein Rezeptor mit einer passenden Substanz angedockt hat und so spezifisch die Einstülpung auslöst.

Wie wichtig der Stofftransport innerhalb und nach außen einer Zelle ist, zeigt, dass >5 % aller menschlichen Gene die an Transportprozessen beteiligten Proteine kodieren. Bei den **ABC-Transportern** handelt es sich z. B. um Proteine mit ATP-bindenden Cassetten, die im anderen Teil des Proteins eine Substanz binden und als **Effluxtransporter** unter Energieverbrauch Stoffe aus der Zelle schleusen. Beim *P-Glykoprotein* passiert dies in Tumorzellen und Zytostatika werden effektiv durch Ausschleusen unwirksam (Lüllmann, S. 44). Inhibitoren gegen P-Glykoproteine (wie *Itrakonazol* oder *Atorvastatin*) erhöhen so die Bioverfügbarkeit von Arzneistoffen. Induktoren (wie *Rifampicin* und Johanniskraut) lösen seine Biosynthese aus und damit die Effluxsteigerung. Dagegen binden **SLC-Transporter** (von engl. *Solute Carrier*) direkt Substanzen und bringen sie mit passiver Diffusion oder gekoppelt z. B. an einen Na^+ -Gradienten in die Zelle. Die Neurotransmitter Noradrenalin und Serotonin werden so in Neuronen transportiert.

Ist schließlich ein Arzneistoff im Gewebe angekommen, kann er über verschiedene Mechanismen auf die Abläufe in einer Zelle einwirken (Abb. 6).

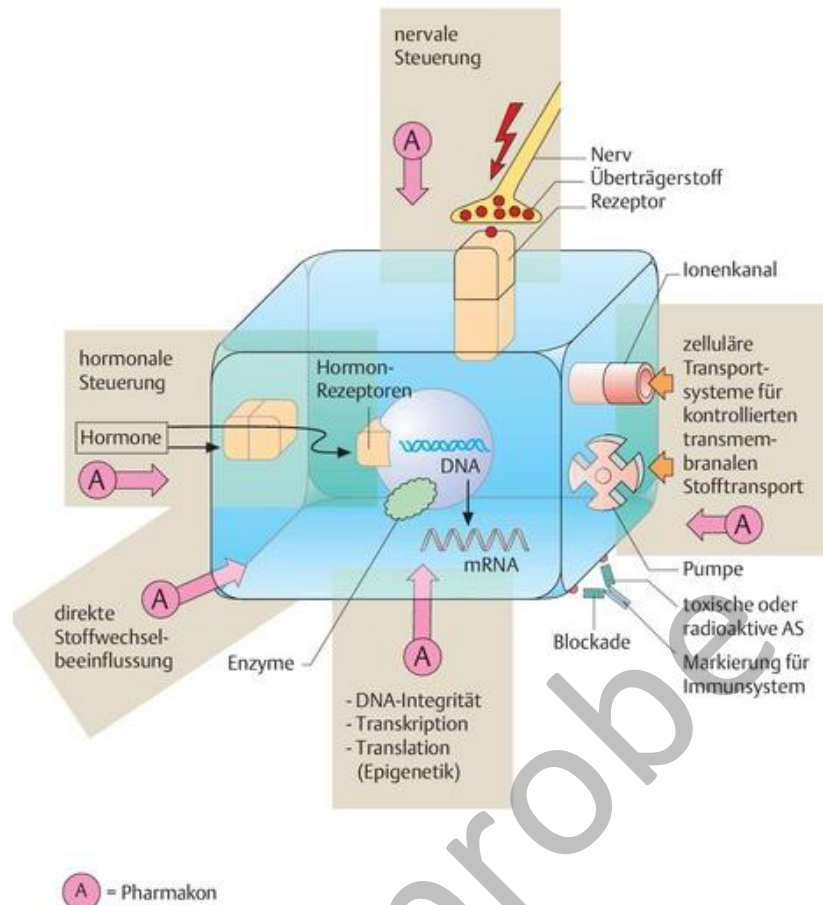


Abbildung 5: Strategien zur Beeinflussung von Zellabläufen, Lüllmann, S. 37

Nach der Aufnahme in den Körper und dem Übergang in das Blutsystem werden Arzneistoffe im Körper verteilt. Hier zeigt sich bereits ein erster Unterschied zwischen verschiedenen Wirkstoffen, u. U. auch nur in der zusätzlichen Modifikation in Seitenketten (und ohne die eigentliche Wirkung zu beeinflussen): Wirkstoffe können an viele der im Blut gelösten Eiweißmoleküle binden. So wie man sich eine Zelle und das Zytoplasma (die wässrige Lösung im Inneren einer Membran) eher wie eine sehr sirupöse Lösung vorstellen muss, bietet Blut viele Wechselwirkungspartner (Lüllmann, S. 48):

- **Albumine**, im Blut mit 0,46 mg/l oder 0,6 mM Konzentration enthalten, sind die größte Gruppe der Serumproteine.
- weniger häufig: β -Globuline (globuläre Proteine, die gut löslich sind) und Glykoproteine (Proteine mit Kohlenwasserstoffketten)
- Die Anzahl an Bindungsstellen ist für therapeutische Gaben an Wirkstoffen in aller Regel sehr viel größer als Wirkstoffe vorhanden sind. Daher sind alle Arzneimittel i. d. R. gebunden an Plasmaproteine.
- Umgekehrt hat die **sehr hohe Bindungsaffinität** einen Einfluss auf die **Verfügbarkeit** am eigentlichen Zielort, die **Wirkstärke**, die Umwandlung (**Biotransformation**) wie auch die **Elimination** aus dem Körper – denn diese hängen alle von der *freien* Wirkstoff-Konzentration ab, die im Gleichgewicht mit der an die Serumproteine gebundenen Wirkstoffe steht.
- Bereits eine Verschlechterung des allgemeinen Zustandes des Körpers kann die Plasmaprotein-Konzentration verändern. Damit verändert sich automatisch auch die Pharmakokinetik der Arzneimittel-Gabe.

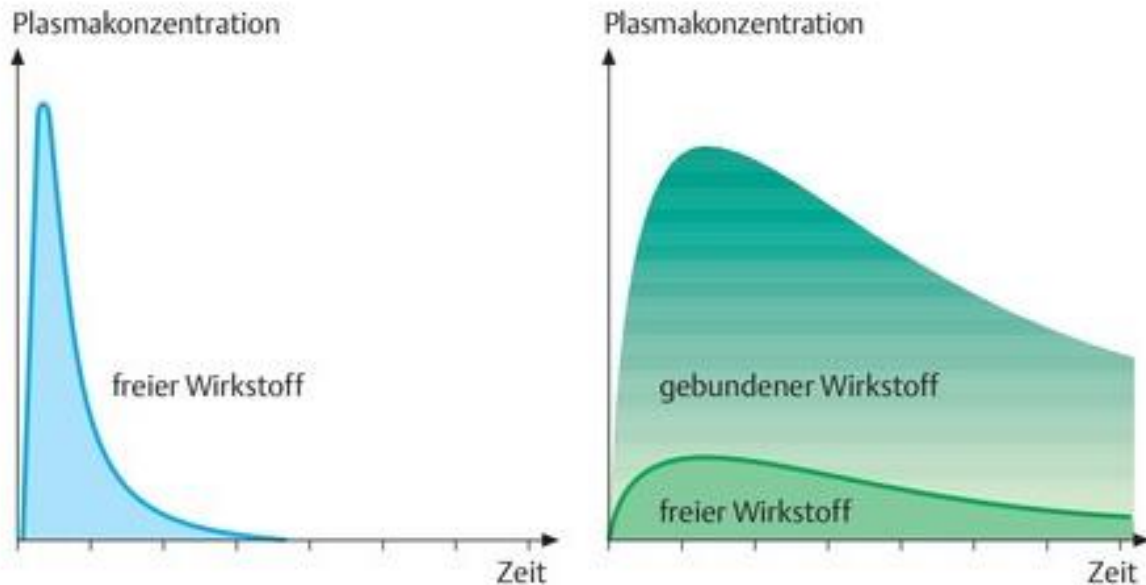


Abbildung 6: Wirkstoffkonzentration bei unterschiedlicher Bindung an Plasmaproteine, nach Lüllmann, S. 49

4.5 Darreichungsformen von Arzneimitteln

Die **Galenik** beschäftigt sich mit den verschiedenen Darreichungsformen von Arzneistoffen (siehe auch das Skript zum Modul M14), die eine möglichst genaue Zielführung ermöglichen und den Wirkstoff, je nach beabsichtigter Wirkung rasch oder über eine Zeit freisetzen. Zum breiten Überblick siehe Lüllmann, S. 29 ff., insb. die Grafiken. Hier in Kurzform:

Bei **oralen Gabe** wird das Arzneimittel im Magen-Darm-Trakt freigesetzt. Je nach „Verpackung“ kann dies rasch oder verzögert stattfinden. Die feste Darreichungsform bedeutet zudem zunächst die Notwendigkeit einer Lösung der Wirkstoffe, bevor sie resorbiert werden. Neben rein verpressten Pulvertabletten oder filmüberzogenen Tabletten bzw. Dragees erlaubt die Mikroverkapselung eine Steuerung in Ort und Zeit der Wirkstofffreisetzung (Retardierung). Dies kann vom Eintritt in den Magen mit seinem sauren Milieu bis hin zum Durchgang durch den Dickdarm sein. Die *Retardierung* erlaubt eine gleichmäßige Wirkstofffreisetzung. Grundsätzlich erlauben verpresste Tabletten im Unterschied zu Kapseln oder Dragees eine Teilung zur Halbierung oder die Vierteilung, zumeist entlang vorgepresster Bruchstellen. Nicht nur durch diese leichte Dosierungseinteilung sind orale Darreichungsformen relativ patientenfreundlich.

Die **Inhalation** ist die Arzneimittelgabe über ein *Aerosol*, also einen Nebel auf feinen Flüssigkeits-Tröpfchen, oder aber durch ein Gas (selten angewendet). Hierzu notwendig ist ein Zerstäuber, der die Wirkstoff-Lösung in den Mund-Rachenraum vernebelt und die von hier über die Luftröhre in die Bronchien gelangt. Bis zu den Tiefen der Lunge verdünnt sich dabei das Aerosol und die Tröpfchen werden kleiner. Alternativ kann auch ein Festkörper zerstäubt werden, sodass Festkörper-Partikel aufgenommen werden. Entsprechend ist hier die Aufnahme gegenüber einem Tröpfchen verzögert, da zunächst der Feststoff in den Schleimhäuten gelöst werden muss. Eine Kontrolle der Dosis wird über den Hubweg und die Hubanzahl am Zerstäuber gesteuert. Kritisch für die Wirksamkeit ist hier das gleichzeitige Einatmen bei Zerstäuber-Aktivierung (siehe Lüllmann, S. 31).

CAVE: Große Partikel schlagen sich bereits im Mund-Rachen-Raum nieder (Impaktion) und werden verschluckt, sodass der erwünschte therapeutische Effekt unterbleibt und unerwünschte Wirkungen auftreten können (z. B. Mundtrockenheit oder Infektion mit *Candida albicans*). Auch die ultrafeinen

Partikel ($< 1 \mu\text{m}$) sind nicht wesentlich am therapeutischen Effekt beteiligt, da sie aufgrund ihrer geringen Größe zu etwa 70 % wieder ausgeatmet werden. Die verbleibenden 30 % erreichen allerdings den Alveolarbereich, wo sie relativ schnell systemisch aufgenommen werden. In der Kompressortechnologie gilt eine Vernebelungsgeschwindigkeit von $>0,25 \text{ ml/min}$ als optimal. Partikel von ca. 3 – 5 Mikrometer sind für die Behandlung der oberen und unteren Atemwege ideal. Auch die richtige Atemtechnik spielt eine große Rolle.

Naheliegender ist auch das Einbringen von Wirkstoffen auf und über das flächenmäßig ausgedehnteste Organ des Menschen: die Haut. **Dermatika** sind Zubereitungen pharmazeutischer Wirkstoffe durch Auftrag auf die äußere Hautschicht. Dies können in fester (Puder), flüssiger (Lösung, Tinktur) oder cremartiger (halbfest; als Paste mit $>10 \%$ Feststoff, Salbe mit $<1 \%$ Feststoff, Creme, Lotion, Hydrogel) Konsistenz erfolgen, wobei der Übergang fließend zu Kosmetika und Pflegeprodukten ist. Für den Einsatz als Arzneimittel muss ein in die Dermatika-Zubereitung eingearbeiteter Wirkstoff die Haut durchdringen, wobei dies durch die Form der Mischung in Menge und Zeitraum steuerbar ist: Lipophile Wirkstoffe werden besser aufgenommen als hydrophile Wirkstoffe, die sich schwerer tun, die lipophile Barriere der Körpergrenze zu durchqueren. Mit einem Wirkstoffträger in hydrophiler Mischung (also z. B. eine wässrige Emulsion oder eine alkoholische Tinktur) wird ein hydrophiler Wirkstoff praktisch gar nicht mehr in den Körper übergehen.

Dennoch kann diese Rezeptur gerade für lokale Anwendungen auf der Haut sehr hilfreich sein, beispielsweise bei einer lokalen Infektion, bei dem ein Antibiotikum gar nicht vom Körper aufgenommen werden soll. Ebenso kann die Mischung einer rein hydrophoben Creme einen Schutzfilm auf die Haut aufbringen, der sich nicht ablöst (außer bei Einsatz von Seifen und Detergenzien) und umgekehrt die Haut vor Austrocknung schützt. In der Folge führt die höhere Hydratation zu mehr Flexibilität und Elastizität der Haut, sie ist dann auch beanspruchbarer (siehe Lüllmann, S. 33).

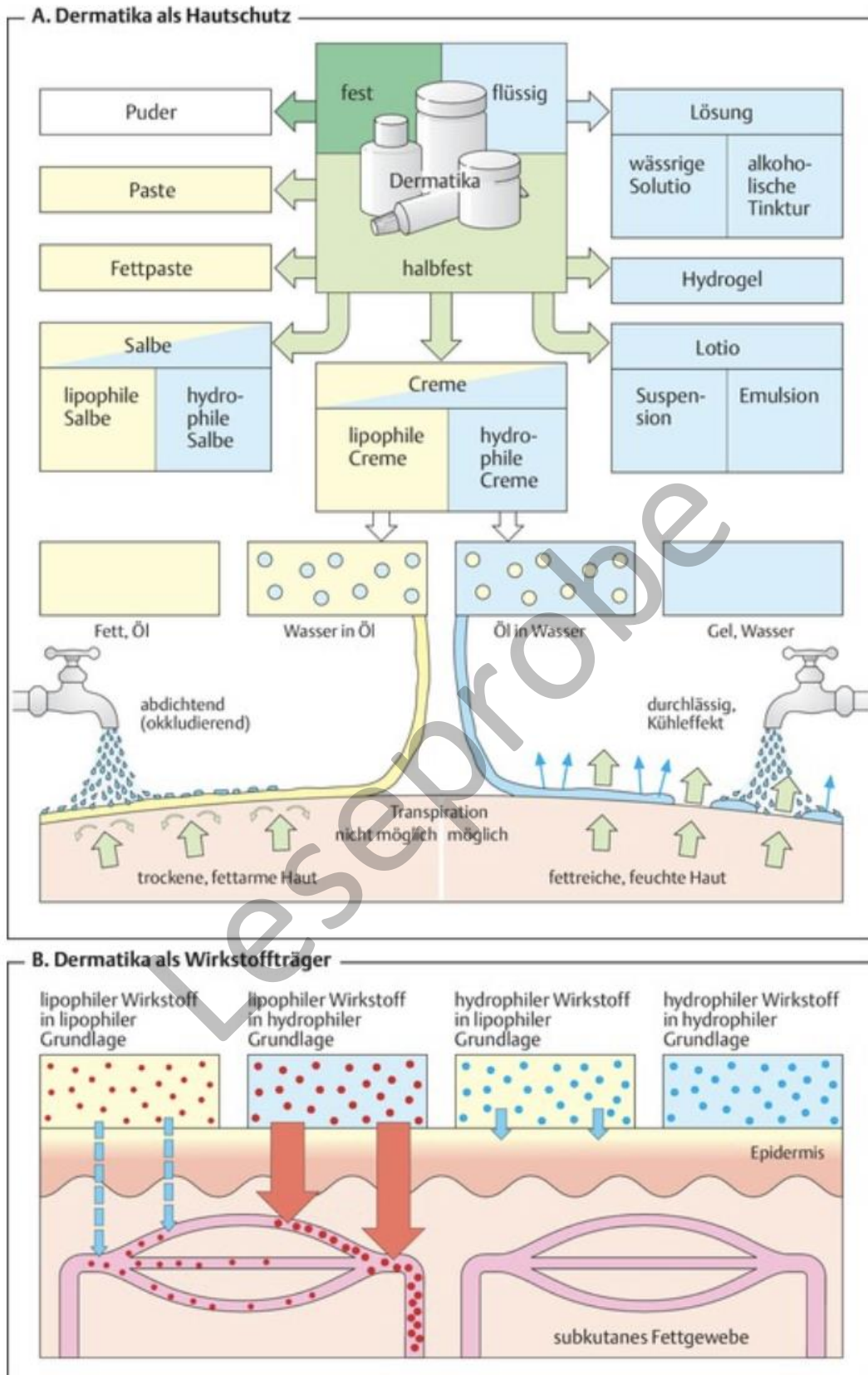


Abbildung 7: Quelle: Hein, L, Fischer, J., Dermatika. In: Hein, L, Fischer, J, Hrsg. Taschenatlas Pharmakologie. 8., überarbeitete und erweiterte Auflage. Thieme; 2019. doi:10.1055/b-006-163245

Der große Vorteil einer **Injektion** ist der sehr rasche Wirkungseintritt, insbesondere wenn sie direkt in die Blutbahn erfolgt. Von hier wird der Wirkstoff über die gängigen Verteilungsmechanismen weitergeleitet. Der Vorteil der Injektion direkt ins Blutsystem ist zudem die Umgehung der Leber (First-Pass-Effekt) als zentrales Stoffwechselorgan (Pfortadersystem), das oftmals Arzneistoffe verändert oder in der wirksamen Konzentration verringert (Lüllmann, S. 34).

Entsprechend wird der Ort der Injektion unterschieden: *subkutan*, also nur unter die Haut, *intramuskulär* in den Muskel oder *intraokular* direkt ins abgeschlossene System des Auges, bis hin zu *intravenös* in das herzzuführende Gefäßsystem. Es ist damit auch klar, dass die Injektionen keine triviale Angelegenheit sind und medizinische Kenntnisse erfordern. Zumal jede Injektion eine Körperöffnung darstellt, die Folgeinfektionen tragen kann oder bei Gerinnungsstörung bzw. Einnahme von Gerinnungshemmern einen erschwerten Verschluss nach sich zieht. Entsprechend wird diese Darreichungsform in ärztlichem Handlungsrahmen erfolgen. Ausnahme: *Diabetes* erlaubt die subkutane Selbst-Injektion in die Oberschenkelmuskulatur im Rahmen einer Selbstmedikation. Spezielle Injektoren mit kleinen Kanülen kommen hier zum Einsatz.

Leseprobe

1. Welche Informationen bekommen Sie aus der ABDA-Datenbank?
2. Nennen Sie die Phasen der Arzneistoffentwicklung.
3. Nennen Sie den Unterschied zwischen Generika und Biosimilar.
4. Welches sind die Vorteile einer Arzneistoffgabe per Injektion?

Leseprobe

1. Aktuelle Infos, Interaktionen, Fertigarzneimittel und Infos für Patienten/Fachkreise, Wirkstoffdossiers, Hersteller/Vertrieb, Arzneistoffe
2. Targetfindung, Substanzbibliothek, Präklinische Phase (biochemisch-pharmakologische Untersuchungen, Zellkulturen, Tierversuch, toxikologische Untersuchungen), Suche der geeigneten Darreichungsform (Pharmazeutische Technologie), Studien, Nutzen-Risiko-Abwägung, Zulassung, Namensfindung
3. Der Unterschied zum *Generikum* ist also, dass es sich beim *Biosimilar* nicht um das chemisch identische Molekül oder Präparat handelt.
4. Umgehung des First-Pass-Effektes, schneller Wirkungseintritt
5. Es beschreibt alle Prozesse, denen ein Wirkstoff im Körper unterliegt: Liberation. Adsorption, Distribution, Metabolismus, Exkretion.
6. z. B. Ausstattung der Zellen mit Transportsystemen, Interaktionen, Patientencompliance, Alter, Geschlecht
7. Kinetik: Was macht der Körper mit dem Arzneimittel? Dynamik: Was macht das Arzneimittel mit dem Körper?
8. Bei der Passage durch Darmschleimhaut und Leber können Biotransformationen und Abbau von Arzneistoffen stattfinden, die entsprechende pharmakologische Parameter und Bioverfügbarkeiten massiv beeinflussen können. Verantwortlich dafür sind die Enzymsysteme Cytochrom P450 (Leber-First-Pass-Effekt) und CYP3A4 (Darm-Mukosa)
9. Der Begriff des **Agonisten** beschreibt eine zweite chemische Substanz, die die Wechselwirkung eines Wirkstoffes mit seinem Rezeptor beeinflusst und sie *verstärkt*. Entweder wird der Rezeptor sensibler und spricht auf kleinere Wirkstoffkonzentrationen an oder die Wirkung (das *Signal*, der *Effekt*) nach Bindung des Wirkstoffes wird verstärkt.
10. vom Lebensalter, von der Co-Medikation mit anderen pharmazeutisch wirkenden Substanzen, dem Geschlecht, schon bestehenden Vor- und Grunderkrankungen, den Umwelt- und Lebensführungseinflüssen sowie individuellen genetischen Eigenschaften, den Polymorphismen
11. www.embryotox.de, Zeitpunkt der Gabe in der Embryonalentwicklung, Plazentagängigkeit der Substanz, Teratogenität und damit verbundene Nutzen-Risiko Abwägung
12. Pädiatrische Dosistabellen
13. Motilität von Magen und Darm, veränderte Schleimhäute, Enzymhaushalt, veränderter Metabolismus, Durchblutung, Filtrationsleistung der Niere

11 Literaturverzeichnis

Bodanov, A., Michel, M.C., Steckler, T. (2020) *Good Research Practice in Pharmacology and Biomedicine*, Handbook of experimental Pharmacology (HEP) Vol. 257; Heidelberg: Springer Verlag.

Bürgi, E. Über die pharmakologische Bedeutung der Arzneigemische, https://doi.org/10.1007/978-3-642-90616-9_7

Fink, E. (2002) Ernährung und Diätetik, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft

Freissmuth, M., Offermanns, S., Böhm, S. (2020) *Pharmakologie und Toxikologie - Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie*, Heidelberg, Springer Verlag 3.überarb. Auflage

Graefe, K.H., Lutz, W., Bönisch, H., Hrsg. (2016) Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie; Stuttgart: Thieme, 2. Überarb. Auflage

Hein, L., Fischer, J-W., (2019) Taschenatlas Pharmakologie, Stuttgart: Thieme; 8.Auflage

Hensel, A., Cartellieri, S., (2001) Memopharm – Pharmazeutisches Praxiswissen, Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag

Herdeggen, T., Böhm (2019) Kurzkehrbuch Pharmakologie und Toxikologie, 4., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme

Jeyanathan, M. et al. (2020) in: Nature Reviews Immunology, online <https://www.nature.com/articles/s41577-020-00434-6.pdf> (zuletzt am 30.11.20)

Koletzko B. Grundlagen der Ernährung. Pädiatrie. 2019;25–39. German. doi: 10.1007/978-3-662-57295-5_2. PMCID: PMC7498377.

Koolmann, J., Röhm, K.-H. (2003) Taschenatlas der Biochemie, Stuttgart: Thieme

Krauß, H.-J., Müller, P., Unterreitmeier, D., (2002) Arzneimittelleinnahme – Wann, wieviel, womit, Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag

Lüllmann, H., Mohr, K., Hein, L. (2015) Taschenatlas Pharmakologie, Stuttgart: Thieme; 7. Auflage

Luippold G, Hrsg. (2012), Fallbuch Pharmakologie. Stuttgart: Thieme; 2. Auflage.

Lemmer, B., Brune, K. (2007) *Pharmakotherapie - Klinische Pharmakologie*, (begründet von G. Füllgraf und D. Palm), Heidelberg, Springer Verlag, 13. überarb. Auflage

Geisslinger G. et al., Mutschler Arzneimittelwirkungen, Pharmakologie – Klinische Pharmakologie – Toxikologie, Begründet von Ernst Mutschler, 11., völlig neu bearbeitete Auflage 2020, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Schwedt, G. (2019) *Einführung in die pharmazeutische Chemie*. Heidelberg: Springer.

Tylor (2020): Taylor, P., Reeder, R. Antibiotic use on crops in low and middle-income countries based on recommendations made by agricultural advisors. *CABI Agric Biosci* **1**, 1 (2020). <https://doi.org/10.1186/s43170-020-00001-y>

DIPLOMA

Private staatlich anerkannte Hochschule
University of Applied Sciences

DIPLOMA Hochschule

Studienservice

Herminenstraße 17f
31675 Bückeburg

Tel.: +49 (0)40 228 988 240
meinstudium@diploma.de
diploma.de



Leseprobe



Du möchtest mehr erfahren?

Unser aktuelles Studienangebot und weitere Informationen sowie unsere Angebote zur Studienberatung findest Du auf **www.diploma.de**