



Mutschler / Geisslinger / Menzel / Ruth / Schmidtko

Pharmakologie kompakt

Allgemeine und Klinische
Pharmakologie, Toxikologie

WVG

Wissenschaftliche
Verlagsgesellschaft
Stuttgart

Pharmakologie kompakt

Allgemeine und Klinische Pharmakologie,
Toxikologie

Ernst Mutschler, Frankfurt/Main

Gerd Geisslinger, Frankfurt/Main

Sabine Menzel, Bad Soden

Peter Ruth, Tübingen

Achim Schmidtko, Frankfurt/Main

Mit 61 Abbildungen und 99 Tabellen

Zuschriften an

lektorat@dav-medien.de

Anschrift der Autoren

Prof. Dr. Dr. Drs. h. c. Ernst Mutschler
Johann Wolfgang Goethe-Universität
Pharmakologisches Institut für Naturwissenschaftler
Max-von-Laue-Str. 9
60438 Frankfurt/Main

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Gerd Geisslinger
Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Institut für Klinische Pharmakologie
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt/Main

Dr. rer. nat. Sabine Menzel
Apothekerin
65812 Bad Soden

Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. habil. Peter Ruth
Pharmakologie, Toxikologie und
Klinische Pharmazie
Institut für Pharmazie
Eberhard-Karls-Universität Tübingen
Auf der Morgenstelle 8
72076 Tübingen

Prof. Dr. med. Dr. phil. nat. Achim Schmidtko
Johann Wolfgang Goethe-Universität
Pharmakologisches Institut für Naturwissen-
schaftler
Max-von-Laue-Str. 9
60438 Frankfurt/Main

Alle Angaben in diesem Werk wurden sorgfältig geprüft.

Dennoch können die Autoren und der Verlag keine Gewähr für deren Richtigkeit übernehmen.

Ein Markenzeichen kann markenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet unter <https://portal.dnb.de> abrufbar.

Jede Verwertung des Werkes außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Übersetzungen, Nachdrucke, Mikroverfilmungen oder vergleichbare Verfahren sowie für die Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen.

1. Auflage

ISBN 978-3-8047-3551-4 (Print)

ISBN 978-3-8047-3594-1 (E-Book, PDF)

ISBN 978-3-8047-3595-8 (E-Book, EPUB)

© 2016 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart

www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Printed in Germany

Satz: abavo GmbH, Buchloe

Druck und Bindung: Kösel, Krugzell

Umschlagabbildung: Agri Cola

Umschlaggestaltung: deblik, Berlin

Indexer: Ines Reinhardt, Dr. Angelika Fallert-Müller, verantwortlich: Walter Greulich, Publishing and more

Grafiken: Dr. Eltahmash Israr für Agonist media, Frankfurt/M. Bearbeitungen von Angelika Kramer auf

Grundlage des Grafikkonzepts von Dr. E. Israr

Vorwort

Das für das Fachgebiet Pharmakologie relevante Wissen hat sich in den letzten Jahren infolge vieler innovativer Neueinführungen von Arzneimitteln, aber auch wegen zusätzlicher Erfahrungen mit altbewährten Substanzen sowie der Aufklärung von Wirkungsmechanismen rasant vermehrt. Dementsprechend wurde der Umfang der pharmakologischen Lehrbücher immer größer und die Studierenden der Medizin und Pharmazie fragen unseres Erachtens zurecht, was davon in Bezug auf die Staatsexamina und berufliche Tätigkeit wirklich wichtig ist. Hiermit übereinstimmend ergab eine Umfrage bei Studierenden der Medizin und Pharmazie, dass die Medizinstudierenden mehrheitlich ein Kompakt-Lehrbuch bevorzugen, während sich die meisten Pharmaziestudierenden sowohl ein kompaktes als auch ein ausführliches Pharmakologie-Lehrbuch wünschen. Aufgrund dieser klaren Aussagen und Erwartungen unseres Leserkreises entschlossen wir uns – zusätzlich zu unserem „großen“ Lehrbuch und auf dessen Basis – zu einer Kompaktversion mit dem Ziel, das relevante Wissen der allgemeinen und klinischen Pharmakologie sowie der Toxikologie knapp und übersichtlich zusammenzufassen.

Besonderen Wert legten wir dabei wiederum auf ein schlüssiges didaktisches Konzept, klaren Duktus, einheitliche Gliederung der Kapitel, prägnante Darstellung und gute Verständlichkeit des Textes sowie unter Berücksichtigung

der evidenzbasierten Medizin und der aktuellen Leitlinien klinischer Fachgesellschaften die kritische Wertung des Arzneimittelschatzes auf aktuellem Stand.

Es war und ist unsere Intention, mit diesem Kompendium den Studierenden den Zugang zu den pharmakologischen Grundlagen und zur praktischen Pharmakotherapie zu erleichtern sowie den im Beruf Stehenden, insbesondere Ärztinnen und Ärzten, Apothekerinnen und Apothekern, die Möglichkeit zu bieten, im Rahmen der eigenen Fort- und Weiterbildung das erforderliche Wissen der Pharmakotherapie rasch aufzufrischen. Bewusst verzichteten wir dabei auf Strukturformeln und weiterführende Literatur, bei den Handelspräparaten wurde in der Regel nur das Erstanbieterprodukt genannt.

Wir sind davon überzeugt, dass mit diesem Kompaktlehrbuch sowohl eine effektive Vorbereitung auf die medizinischen und pharmazeutischen Staatsexamina möglich ist, als auch pharmakologische Therapieentscheidungen in der Praxis evidenzbasiert getroffen bzw. nachvollzogen werden können.

Erneut haben wir dem Verlag – und hier besonders Herrn Dr. Eberhard Scholz, Frau Luise Keller und Herrn Reiner Blankenhorn – für die sehr fruchtbare und vertrauensvolle Zusammenarbeit zu danken.

Über konstruktive Kritik aus dem Leserkreis würden wir uns freuen.

Frankfurt am Main und
Tübingen im Juni 2016

Ernst Mutschler,
Gerd Geisslinger,
Sabine Menzel,
Peter Ruth,
Achim Schmidtko

Inhaltsverzeichnis

Vorwort.....	V	2.8	Plasmakonzentrations- Zeit-Verläufe	22
Abkürzungsverzeichnis	XIX	2.9	Therapeutisches Drugmonitoring ..	25
1	Definitionen.....	1		
2	Pharmakokinetik.....	3		
2.1	Stofftransport durch biologische Membranen	3		
2.1.1	Diffusion.....	3		
2.1.2	Membrantransport durch Transportproteine.....	4		
2.1.2.1	Carrier-vermittelter Transport	4		
2.1.2.2	Aktiver Transport.....	4		
2.1.2.3	Transportproteine.....	5		
2.2	Applikation.....	6		
2.3	Resorption.....	7		
2.4	Verteilung	9		
2.4.1	Proteinbindung	10		
2.4.2	Spezielle Verteilungsräume	11		
2.5	Biotransformation (Metabolisierung).....	11		
2.5.1	Phase-I-Reaktionen	12		
2.5.1.1	Oxidationsreaktionen	12		
2.5.1.2	Reduktionen.....	13		
2.5.1.3	Biohydrolysen	13		
2.5.2	Phase-II-Reaktionen	14		
2.5.3	Induktion von Arzneistoff transportierenden und metabolisierenden Proteinen	15		
2.5.4	Enzyminhibition	16		
2.5.5	First-Pass-Effekt.....	16		
2.5.6	Bioaktivierung.....	16		
2.6	Ausscheidung.....	17		
2.6.1	Ausscheidung über den Gastrointestinaltrakt.....	17		
2.6.2	Hepatische Ausscheidung.....	17		
2.6.3	Ausscheidung über die Niere	18		
2.6.4	Pulmonale Ausscheidung	18		
2.7	Pharmakokinetische Parameter	19		
3	Pharmakodynamik	28		
3.1	Rezeptor-vermittelte Wirkungen... 28			
3.1.1	Agonisten, Antagonisten	30		
3.1.2	Intrazelluläre und membranständige Rezeptoren.....	32		
3.1.2.1	Intrazelluläre Rezeptoren	32		
3.1.2.2	Membranständige Rezeptoren	32		
3.2	Transportproteine und Enzyme..... 36			
3.2.1	Pharmakawirkungen an Transportern	36		
3.2.2	Pharmakawirkungen an Enzymen... 37			
3.3	Dosis- bzw. Konzentrations- Wirkungs-Beziehungen	37		
3.4	Struktur-Wirkungs-Beziehungen .. 39			
4	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	41		
4.1	Arzneistoffspezifische, Dosis- abhängige Nebenwirkungen..... 41			
4.2	Arzneimittelallergien	42		
4.2.1	Antikörper-vermittelte Überempfindlichkeitsreaktionen 42			
4.2.2	T-Lymphozyten-vermittelte Überempfindlichkeitsreaktionen vom Typ-IV (Spättyp)	44		
4.3	Pseudoallergische Nebenwirkungen	46		
4.4	Hämatologische Störungen durch Pharmaka.....	46		
4.5	Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit.....	47		

4.6	Nebenwirkungen in der Embryonal-, Fetal-, Postnatal- und Stillperiode	47	9	Arzneimittelentwicklung und -prüfung	67
4.6.1	Teratogene Wirkungen	48	9.1	Präklinische Entwicklung	68
4.6.2	Sonstige Nebenwirkungen in der Schwangerschaft	48	9.2	Klinische Prüfung	69
4.6.3	Nebenwirkungen in der Postnatal- und Stillperiode	49	9.3	Placebo- und Nocebowirkungen ..	71
4.7	Arzneimittelabhängigkeit	49	9.4	Prüfungsarten	71
5	Interaktionen	50	9.5	Sprung-, Schritt- und Scheininnovationen	72
5.1	Pharmazeutische Interaktionen	50	9.6	Evidenzbasierte Medizin	73
5.2	Pharmakodynamische Interaktionen	51	9.7	Phytopharmaka	74
5.3	Pharmakokinetische Interaktionen	52	10	Psychopharmaka	76
5.3.1	Interaktionen vor und während der Resorption	52	10.1	Antipsychotika (Neuroleptika)	76
5.3.2	Interaktionen beim epithelialen Transport	53	10.1.1	Klassische Antipsychotika	80
5.3.3	Interaktionen bei der Verteilung	53	10.1.2	Atypische Antipsychotika	80
5.3.4	Interaktionen bei der Biotransformation	53	10.1.3	Langzeit-Antipsychotika	83
5.3.5	Interaktionen bei der Ausscheidung	54	10.1.4	Strategie der Therapie von Schizophrenien	83
5.3.6	Interaktionen mit Nahrungsstoffen	54	10.2	Antidepressiva	84
6	Pharmakogenetik	56	10.2.1	Nichtselektive Wiederaufnahmehemmer und Rezeptorblocker	85
6.1	Pharmakogenetik des Arzneistoffmetabolismus	56	10.2.2	Selektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer	87
6.2	Pharmakogenetisch bedingte Nebenwirkungen	58	10.2.3	Monoaminoxidase-Hemmer	89
7	Gen-, Antisense- und Stammzelltherapie	60	10.2.4	Sonstige Antidepressiva	89
7.1	Gentherapie	60	10.2.5	Anwendungskriterien der Antidepressiva	91
7.2	Antisense-Therapie	61	10.3	Stimmungsstabilisierer, Phasenprophylaktika	91
7.3	Genregulation durch miRNAs und siRNAs	62	10.4	Pharmaka zur Behandlung von Angststörungen (Anxiolytika)	93
7.4	Stammzelltherapie	62	10.5	Psychostimulanzien	94
8	Arzneistoffkombinationen	64	10.5.1	Pharmaka zur Therapie von ADHS	94
8.1	Sinnvolle fixe Kombinationen	64	10.5.2	Pharmaka zur Therapie der Narkolepsie	95
8.2	Fragwürdige Kombinationen	65	10.5.3	Coffein	96
			10.6	Pharmaka zur Behandlung von Demenzen („Antidementiva“)	96
			10.6.1	Zentral wirksame Cholinesterasehemmer	97

10.6.2	NMDA-Antagonisten.....	98	12.1.9	Therapie der Migräne	129
10.6.3	Nootropika	98	12.1.9.1	Therapie der akuten Migräneattacke.....	130
10.6.4	Ginkgo biloba	98	12.1.9.2	Migräneprophylaxe.....	131
10.6.5	Radikalfänger	98	12.2	Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises und ihre Therapie ..	132
10.7	Cannabis	98	12.2.1	Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs).....	133
11	Hypnotika	100	12.2.2	Glucocorticoide	133
11.1	Physiologische Grundlagen.....	100	12.2.3	Basistherapeutika (Disease modifying antirheumatic drugs, DMARDs)	134
11.2	Schlafstörungen.....	101	12.2.3.1	Immunsuppressiva	134
11.3	Pharmaka zur Therapie von Schlafstörungen.....	101	12.2.3.2	Immunbiologika („Biologicals“)	138
11.3.1	Benzodiazepine.....	101	12.2.4	Knorpeldegeneration-hemmende Stoffe („Chondroprotektiva“)	143
11.3.2	Benzodiazepin-Analoga.....	105	12.2.5	Nichtsteroidale Antiphlogistika zur lokalen Applikation	143
11.3.3	H ₁ -Antihistaminika	105	12.2.6	Differenzialtherapeutischer Einsatz von Antirheumatika bei entzündlichen rheumatischen Erkrankungen	144
11.3.4	Sonstige Hypnotika	106	12.2.7	Hyperurikämie und Gicht	146
11.4	Anwendungskriterien von Hypnotika bei Insomnie.....	107	12.2.7.1	Therapie des akuten Gichtanfalls.....	147
12	Analgetika, Antirheumatika	109	12.2.7.2	Therapie des symptomfreien Inter- valls und der chronischen Gicht	147
12.1	Analgetika	109	13	Lokalanästhetika	150
12.1.1	Schmerzentstehung und -verarbeitung	109	13.1	Lokalanästhetika vom Säureamidtyp	152
12.1.2	Prinzipien der Schmerztherapie.....	110	13.2	Lokalanästhetika vom Estertyp	153
12.1.3	Nichtopioidale Analgetika der WHO-Stufe 1	111	14	Allgemeinanästhetika (Narkosemittel)	154
12.1.3.1	Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs).....	111	14.1	Injektionsanästhetika	155
12.1.3.2	Nicht saure antipyretische Analgetika.....	117	14.1.1	Thiopental	155
12.1.3.3	Sonstige nichtopioidale Analgetika.....	118	14.1.2	Etomidat	157
12.1.4	Analgetische Kombinationspräparate	119	14.1.3	Propofol	157
12.1.5	Opioid-Analgetika.....	119	14.1.4	Ketamin	157
12.1.5.1	Pharmakologische Einteilung der Opioid-Analgetika	121	14.1.5	4-Hydroxybuttersäure	158
12.1.5.2	Schwach wirksame Opioide der WHO Stufe 2.....	123	14.1.6	Opioide	158
12.1.5.3	Stark wirksame Opioide der WHO Stufe 3.....	123	14.1.7	Benzodiazepine	159
12.1.6	Dronabinol.....	126			
12.1.7	Antitussiva	127			
12.1.8	Therapie neuropathischer Schmerzen	128			

14.2	Inhalationsanästhetika	159	17.2.4	Dopaminerge Agonisten	182
14.2.1	Lachgas (Distickstoffoxid)	160	17.2.4.1	Non-Ergot-Derivate	183
14.2.2	Halogenierte Kohlenwasserstoffe....	160	17.2.4.2	Ergot-Derivate	184
14.2.3	Halogenierte Ether	161	17.2.5	Zentral wirksame Anticholinergika ..	184
14.3	Besondere Narkoseverfahren	161	17.2.6	Amantadin	184
15	Muskelrelaxanzien	162	17.2.7	Budipin	184
15.1	Peripher angreifende Muskelrelaxanzien	162	17.3	Strategie der Pharmakotherapie des idiopathischen Parkinson-Syndroms	185
15.1.1	Nichtdepolarisierende (stabilisierende) Muskelrelaxanzien	163	17.4	Pharmaka gegen Spätdyskinesien und hyperkinetische Bewegungsstörungen	186
15.1.2	Depolarisierende Muskelrelaxanzien.....	164	17.4.1	Tiaprid	186
15.1.3	Dantrolen	164	17.4.2	Tetrabenazin	186
15.1.4	Clostridium-botulinum-Toxin.....	164	18	Antiemetika	187
15.2	Zentral angreifende Muskelrelaxanzien	165	18.1	Pathophysiologische Grundlagen	187
16	Antikonvulsiva	166	18.2	Antiemetisch wirkende Pharmaka	187
16.1	Pathophysiologische und klinische Grundlagen der Epilepsien	166	18.2.1	Antihistaminika	188
16.2	Antikonvulsiva (Antiepileptika)	167	18.2.2	Calciumantagonisten	188
16.2.1	Vorwiegend Natriumkanäle blockierende Antikonvulsiva	167	18.2.3	Antipsychotika und Prokinetika.....	188
16.2.2	Vorwiegend Calciumkanäle blockierende Antikonvulsiva	172	18.2.4	5-HT ₃ -Antagonisten (Setrone)	189
16.2.3	Vorwiegend die Wirkung von GABA verstärkende Antikonvulsiva.....	173	18.2.5	Neurokinin-1-(NK ₁ -) Rezeptorantagonisten	190
16.2.4	Antikonvulsiva mit weiteren Wirkungsmechanismen.....	174	19	Am Sympathikus angreifende Stoffe	191
16.3	Strategien der Pharmakotherapie der Epilepsien	175	19.1	Noradrenalin und Adrenalin	194
17	Antiparkinsonmittel	177	19.2	Direkte Sympathomimetika	195
17.1	Pathophysiologische Grundlagen ..	177	19.2.1	α-Adrenozeptor-Agonisten	195
17.2	Antiparkinsonmittel	178	19.2.2	α,β-Adrenozeptor-Agonisten	196
17.2.1	Levodopa (L-Dopa).....	178	19.2.3	β-Adrenozeptor-Agonisten	196
17.2.2	COMT-Hemmer	180	19.3	Indirekte Sympathomimetika	196
17.2.3	MAO-B-Hemmer	182	19.4	Sympatholytika	197
17.2.3.1	Selegilin, Rasagilin	182	19.4.1	α ₁ -Adrenozeptor-Antagonisten.....	197
17.2.3.2	Safinamid	182	19.4.2	β-Adrenozeptor-Antagonisten.....	198
			19.5	Antisymphotonika	201
			19.5.1	α ₂ -Adrenozeptor-Agonisten.....	201
			19.5.2	Reserpin	201

20	Am Parasympathikus angreifende Stoffe	202	21.4	Die Calciumhomöostase beeinflussende Hormone und Therapeutika	221
20.1	Parasympathomimetika	204	21.4.1	Parathyrin (Parathormon).....	221
20.1.1	Muscarinrezeptor-Agonisten.....	204	21.4.1.1	Hypoparathyreoidismus und seine Therapie.....	222
20.1.2	Cholinesterasehemmer.....	204	21.4.1.2	Hyperparathyreoidismus und seine Therapie.....	222
20.2	Parasympatholytika	205	21.4.2	Calcitonin.....	223
20.2.1	Tertiäre Aminoverbindungen.....	205	21.4.3	Osteoporose, Prophylaxe und Therapie.....	224
20.2.2	Quartäre Ammoniumverbindungen.....	207	21.4.3.1	Bisphosphonate.....	225
20.3	Muskulotrope Spasmolytika	207	21.4.3.2	Denosumab.....	227
21	Hormone und am hormonellen System angreifende Pharmaka	208	21.4.3.3	Strontiumranelat.....	228
21.1	Hypothalamushormone	208	21.4.3.4	Teriparatid.....	228
21.2	Hypophysenhormone	209	21.4.3.5	Fluorid.....	228
21.2.1	Hypophysenvorderlappenhormone (HVL-Hormone).....	209	21.4.3.6	Strategie der Osteoporoseprophylaxe und -therapie.....	229
21.2.1.1	Thyrotropin.....	209	21.5	Pankreashormone und Blutzuckerregulation	230
21.2.1.2	Corticotropin.....	210	21.5.1	Insulin.....	230
21.2.1.3	Gonadotropine.....	210	21.5.2	Glucagon.....	231
21.2.1.4	Prolactin.....	210	21.5.3	Regulation des Blutzuckerspiegels ..	232
21.2.1.5	Somatropin.....	211	21.6	Pharmaka zur Therapie des Diabetes mellitus	233
21.2.1.6	Funktionsstörungen der Adenohypophyse und ihre Therapie.....	212	21.6.1	Pathophysiologische Grundlagen....	233
21.2.2	Hypophysenhinterlappenhormone (HHL-Hormone).....	213	21.6.2	Therapeutisch angewandte Insuline.....	235
21.2.2.1	Adiuretin und Analoga.....	213	21.6.3	Metformin.....	238
21.2.2.2	Oxytocin.....	214	21.6.4	Insulinotrope Antidiabetika.....	239
21.3	Schilddrüsenhormone	214	21.6.4.1	Sulfonylharnstoffe.....	239
21.3.1	Levothyroxin, Triiodthyronin.....	214	21.6.4.2	Glinide.....	241
21.3.2	Strumaprophylaxe und -therapie ..	215	21.6.4.3	Inkretinwirkungen imitierende oder verstärkende Antidiabetika.....	241
21.3.3	Hypothyreosen und ihre Therapie ..	216	21.6.5	SGLT2-Inhibitoren, Gliflozine	243
21.3.3.1	Substitutionstherapie mit Levothyroxin bzw. Triiodthyronin....	216	21.6.6	α-Glucosidase-Inhibitoren.....	244
21.3.4	Hyperthyreosen und ihre Therapie ..	217	21.6.7	Pioglitazon.....	245
21.3.4.1	Thyreostatika und Radioiod.....	218	21.6.8	Strategien der Therapie des Diabetes mellitus	246
21.3.4.2	Strategie der Therapie von Hyperthyreosen	220	21.7	Hormone der Nebennierenrinde ..	247
			21.7.1	Glucocorticoide als Arzneistoffe.....	248
			21.7.2	Mineralocorticoide als Arzneistoffe	251

21.7.3	Therapie von Funktionsstörungen der Nebenniere	251	22.3.1.2	Prostacyclin und Derivate	280
21.8	Sexualhormone und davon abgeleitete Pharmaka	253	22.3.1.3	Cyclooxygenase-Hemmer	280
21.8.1	GnRH, GnRH-Analoga und GnRH-Antagonisten als Arzneistoffe	253	22.3.2	Substanzen des Lipoxygenase-Wegs	281
21.8.2	Gonadotropine als Pharmaka	254	22.3.2.1	Leukotrienrezeptor-Antagonisten ...	281
21.8.3	Männliche Sexualhormone und Analoga	256	22.3.2.2	Lipoxygenasehemmer	281
21.8.3.1	Androgenwirkungen	256	22.4	Kinine	281
21.8.3.2	Androgene als Arzneistoffe	257	23	Herz-Kreislauf-Pharmaka	282
21.8.3.3	Anabolika	257	23.1	Blut	282
21.8.3.4	Androgenrezeptor-Antagonisten (Antiandrogene)	258	23.1.1	Anämien und Antianämika	282
21.8.3.5	5 α -Reduktasehemmer	258	23.1.1.1	Eisenmangelanämien	282
21.8.3.6	Androgen-Biosynthese-Inhibitor ...	259	23.1.1.2	Erythropoetinmangel-Anämie (renale Anämie)	283
21.8.4	Weibliche Sexualhormone	259	23.1.1.3	Makrozytäre Anämien	284
21.8.4.1	Estrogene, SERM und Antiestrogene	259	23.1.2	Plasmaersatzflüssigkeiten	286
21.8.4.2	Gestagene und Antigestagene	263	23.1.2.1	Homologe Plasmapräparate	286
21.8.5	Der ovarielle Zyklus	265	23.1.2.2	Körperfremde kolloidale Plasmaersatzmittel	286
21.8.6	Hormonelle Kontrazeption	266	23.1.3	Hämostase	287
21.8.7	Hormonersatztherapie in der Postmenopause	270	23.1.3.1	Hämostase fördernde Stoffe	288
21.8.8	Uteruswirksame Substanzen	272	23.1.3.2	Thrombozytenfunktionshemmer ...	290
21.8.8.1	Oxytocin	272	23.1.3.3	Blutgerinnungshemmende Stoffe (Antikoagulanzen)	294
21.8.8.2	Carbetocin	272	23.1.3.4	Fibrinolytika (Thrombolytika)	301
21.8.8.3	Prostaglandin-Derivate	273	23.1.3.5	Antifibrinolytika	302
21.8.8.4	Methylergometrin	273	23.2	Gefäßsystem und Kreislauf	303
21.8.8.5	Tokolytika	273	23.2.1	Hyperlipoproteinämien (Hyperlipidämien)	303
22	Mediatoren	275	23.2.1.1	Pathophysiologische Grundlagen ...	303
22.1	Histamin	275	23.2.1.2	Lipidsenker	304
22.1.1	H ₁ -Antihistaminika	276	23.2.2	Hypertonie und Antihypertonika ...	307
22.1.1.1	Therapie der allergischen Rhinitis und Konjunktivitis	278	23.2.2.1	Pathophysiologische Grundlagen ...	307
22.1.2	H ₂ -Antihistaminika	278	23.2.2.2	Therapeutische Maßnahmen bei Hypertonie	308
22.2	Serotonin	278	23.2.2.3	Therapie hypertensiver Notfälle	315
22.3	Eicosanoide (Prostaglandine, Thromboxan A₂, Prostacyclin, Leukotriene)	279	23.2.2.4	Hochdrucktherapie in Schwangerschaft und Stillzeit	316
22.3.1	Substanzen des Cyclooxygenase-Wegs	279	23.2.2.5	Hochdrucktherapie bei Diabetikern	316
22.3.1.1	Prostaglandine	280	23.2.2.6	Strategie der Hypertoniebehandlung	316
			23.2.3	Therapie der pulmonalen Hypertonie	317

23.2.4	Hypotonie, orthostatische Dysregulation und Antihypotonika ..	318	24.1.2	Therapie der COPD (chronisch obstruktiven Lungenerkrankung)	357
23.2.5	Medikamentöse Schocktherapie	319	24.2	Restriktive Ventilationsstörungen ..	360
23.2.6	Therapie arterieller Durchblutungsstörungen	321	24.2.1	Therapie der Lungenfibrose	360
23.2.6.1	Periphere Durchblutungsstörungen	321	24.3	Therapie der allergischen Rhinitis ..	360
23.2.6.2	Medikamentöse Behandlung zerebraler Durchblutungsstörungen	322	24.4	Expektoranzien	361
23.2.7	Venenerkrankungen und Venentherapeutika	323	24.5	Surfactant	362
23.2.8	Erektionsfördernde Pharmaka	324	24.6	Therapie von Infektionen mit dem Respiratory-Syncytial-Virus	362
23.3	Herz	325	24.7	Therapie der Mukoviszidose	363
23.3.1	Koronare Herzkrankheit	325	25	Magen-Darm-Mittel	365
23.3.1.1	Pathophysiologische Grundlagen....	325	25.1	Gastroduodenale Ulkus- und gastroösophageale Refluxkrankheit	365
23.3.1.2	Koronartherapeutika (Antianginosa)	326	25.1.1	Pathophysiologische Grundlagen....	365
23.3.1.3	Therapie des akuten Koronarsyndroms	331	25.1.2	Pharmaka zur Therapie der Ulkus- und Refluxkrankheit	366
23.3.1.4	Sekundärprophylaxe der koronaren Herzkrankheit (KHK)	332	25.1.2.1	H ⁺ /K ⁺ -ATPase-Blocker (Protonenpumpeninhibitoren, PPI) ..	366
23.3.2	Herzinsuffizienz	332	25.1.2.2	H ₂ -Antihistaminika (H ₂ -Blocker, H ₂ -Rezeptorantagonisten)	368
23.3.2.1	Pathophysiologische Grundlagen....	332	25.1.2.3	Antazida	369
23.3.2.2	Therapie der Herzinsuffizienz	335	25.1.2.4	Sucralfat	370
23.3.2.3	Behandlung von Herzrhythmusstörungen bei Herzinsuffizienz	341	25.1.2.5	Prostaglandin-E-Derivate	370
23.3.3	Herzrhythmusstörungen und Antiarrhythmika	342	25.1.2.6	Parasympatholytika	370
23.3.3.1	Pathophysiologische Grundlagen....	342	25.1.2.7	Eradikationstherapie von Helicobacter pylori (HP)	371
23.3.3.2	Antiarrhythmika	344	25.2	Gastritis und Gastritis-Therapie	372
23.3.3.3	Strategie der Pharmakotherapie des Vorhofflimmerns	349	25.3	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED)	373
24	Am Respirationstrakt angreifende Pharmaka	350	25.3.1	Pathophysiologische Grundlagen....	373
24.1	Obstruktive Ventilationsstörungen ..	350	25.3.2	Pharmakotherapie von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn	373
24.1.1	Therapie des Asthma bronchiale (Antiasthmatica)	350	25.4	Therapie des Reizdarmsyndroms ..	376
24.1.1.1	Bronchospasmolytika	352	25.5	Antidiarrhoika	376
24.1.1.2	Antientzündlich wirkende Antiasthmatica	354	25.5.1	Loperamid und Racecadotril	377
24.1.1.3	Kombinationspräparate	356	25.5.2	Antidiarrhoika aus Mikroorganismen (Probiotika)	377
24.1.1.4	Stufenschema der Asthmatherapie ..	356	25.5.3	Adsorbentien und Adstringenzien ..	378
24.1.1.5	Therapie des Status asthmaticus	356	25.5.4	Behandlungsstrategien der Diarrhö	378

25.6	Laxanzien (Laxativa)	379	26.2.3	Störungen des Säure-Basen-Haushalts.....	404
25.6.1	Quellstoffe	380	26.2.4	Infusionstherapie bei Störungen des Wasser-, Elektrolyt- oder Säure-Basen-Haushalts.....	404
25.6.2	Osmotisch wirkende Laxanzien	380	26.3	Am Urogenitaltrakt angreifende Pharmaka	405
25.6.3	Wasserbindende Laxanzien.....	381	26.3.1	Benignes Prostata-Syndrom (BPS)...	405
25.6.4	Antiresorptiv und hydragog wirkende Laxanzien.....	381	26.3.1.1	Prostatamittel	407
25.6.5	Selektive 5-HT ₄ -Rezeptoragonisten	382	26.3.2	Harninkontinenz.....	408
25.6.6	Peripher wirksame Opioidrezeptor-Antagonisten	382	27	Ophthalmika	410
25.6.7	Rektale Entleerungshilfen.....	383	27.1	Glaukom	411
25.6.8	Behandlungsstrategie der chronischen Obstipation	384	27.1.1	Glaukommittel	412
25.7	Prokinetika	384	27.1.2	Strategie der Glaukomtherapie.....	414
25.8	Sonstige Magen-Darm-Mittel	385	27.2	Makuladegeneration	414
25.8.1	Verdauungsenzyme zur Substitutionstherapie.....	385	27.3	Mydriatika	416
25.8.2	Peripher wirkende Antiadiposita	385	27.4	Lokalanästhetisch wirkende Ophthalmika	416
25.8.3	Choleretika, Cholekinetika und Stoffe zur Auflösung von Gallensteinen	386	27.5	Antiinfektiv wirkende Ophthalmika	416
26	Diuretika, Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt sowie am Urogenitaltrakt angreifende Pharmaka	388	27.6	Steroidale oder nichtsteroidale Antiphlogistika enthaltende Ophthalmika	417
26.1	Diuretika	388	27.7	Sonstige Ophthalmika	417
26.1.1	Thiazide und analoge Verbindungen	393	28	Dermatika	419
26.1.2	Schleifendiuretika	395	28.1	Psoriasis	419
26.1.3	Kaliumsparende Diuretika	396	28.1.1	Antipsoriatika	419
26.1.3.1	Aldosteronantagonisten.....	396	28.1.1.1	Topische Antipsoriatika	420
26.1.3.2	Triamteren und Amilorid	397	28.1.1.2	Systemische Antipsoriatika.....	421
26.1.4	Carboanhydratasehemmer.....	398	28.1.1.3	Phototherapie	423
26.1.5	Osmodiuretika.....	398	28.1.2	Behandlungsstrategie der Psoriasis	424
26.1.6	Tolvaptan.....	399	28.2	Akne	425
26.2	Störungen des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts	399	28.2.1	Aknemittel	425
26.2.1	Störungen des Wasserhaushalts	399	28.3	Atopische bzw. allergische Hauterkrankungen	426
26.2.1.1	Diabetes insipidus.....	400	28.3.1	Dermatitiden	426
26.2.2	Störungen des Elektrolythaushalts ..	401	28.3.2	Antientzündlich wirkende Dermatika	427
26.2.2.1	Therapeutische Anwendung von Kalium-, Calcium- und Magnesiumsalzen	403	28.3.2.1	Glucocorticoide	427

28.3.2.2	Calcineurininhibitoren.....	428	30.1.2	Antibiotika mit Angriff an der Zellwandsynthese	451
28.3.2.3	Sonstige entzündungshemmende Wirkstoffe	428	30.1.2.1	Betalactam-Antibiotika	452
28.4	Urtikaria und Angioödem	429	30.1.2.2	Glykopeptide	458
28.5	Antipruriginosa.....	430	30.1.2.3	Sonstige in die Zellwandsynthese eingreifende Antibiotika	460
28.6	Infektionskrankheiten der Haut.....	430	30.1.3	Antibakterielle Hemmstoffe der ribosomalen Proteinsynthese	460
28.6.1	Bakterielle Infektionen	430	30.1.3.1	Aminoglykoside	460
28.6.2	Dermatomykosen	431	30.1.3.2	Tetracycline	463
28.6.3	Virusinfektionen	431	30.1.3.3	Antibiotika der Makrolid-Lincosamid-Streptogramin-Gruppe (MLS)	464
28.6.3.1	Warzen (Virusakanthome).....	431	30.1.3.4	Oxazolidinone	466
28.6.4	Parasitosen der Haut.....	432	30.1.3.5	Chloramphenicol.....	467
28.7	Tumorerkrankungen der Haut	433	30.1.3.6	Fusidinsäure	467
28.7.1	Hauttumorformen	433	30.1.3.7	Mupirocin	468
28.7.2	Therapie von Hauttumoren	433	30.1.3.8	Retapamulin.....	468
28.8	Lichtschutzsubstanzen.....	434	30.1.4	Antibiotika mit Wirkung auf Nucleinsäuren	468
28.9	Pharmakotherapie der androgenetischen Alopezie und des Hirsutismus	435	30.1.4.1	Fluorchinolone (Gyrasemmer).....	468
29	Vitamine und Spurenelemente	436	30.1.4.2	Folsäureantagonisten.....	471
29.1	Vitamine	436	30.1.4.3	Nitroverbindungen	472
29.1.1	Fettlösliche Vitamine.....	437	30.1.4.4	Fidaxomicin.....	474
29.1.1.1	Vitamin A (Retinol).....	437	30.1.5	An der Zellmembran angreifende Antibiotika	474
29.1.1.2	Vitamin D.....	439	30.1.5.1	Daptomycin	474
29.1.1.3	Vitamin E	440	30.1.5.2	Polypeptid-Antibiotika	475
29.1.2	Wasserlösliche Vitamine.....	441	30.1.6	Allgemeine Anwendungskriterien für Antibiotika	475
29.1.2.1	Vitamin B ₁ (Thiamin).....	441	30.1.7	Multiresistente Erreger (MRE)	476
29.1.2.2	Vitamin B ₂ (Riboflavin)	441	30.1.8	Therapiebeispiele bakterieller Erkrankungen	479
29.1.2.3	Vitamin B ₆ (Pyridoxin)	443	30.1.9	Antibiotika in der Schwangerschaft.....	480
29.1.2.4	Nicotinamid (Niacin).....	444	30.2	Antimykobakteriell wirksame Antiinfektiva	480
29.1.2.5	Pantothensäure	444	30.2.1	Antituberkulotika	480
29.1.2.6	Biotin (Vitamin H).....	445	30.2.1.1	Orale Erstrang-Antituberkulotika	481
29.1.2.7	Vitamin C (Ascorbinsäure)	445	30.2.1.2	Orale Zweitrang-Antituberkulotika	483
29.1.3	Therapeutischer Stellenwert von Vitaminpräparaten	446	30.2.1.3	Neue Antituberkulotika gegen multiresistente Tuberkulose	484
29.2	Essenzielle Spurenelemente.....	446	30.2.1.4	Tuberkulosetherapie	484
30	Antiiinfektiva.....	448			
30.1	Antibiotika	448			
30.1.1	Grundlagen	448			

30.2.2	Antiiinfektiva gegen atypische Mykobakteriosen.....	485	30.4.5	HIV, AIDS und antiretrovirale Wirkstoffe	506
30.2.3	Antiiinfektiva gegen Lepra	485	30.4.5.1	Nucleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (Nucleosid-Analoga, NRTI)	507
30.3	Antimykotika	486	30.4.5.2	Nucleotid-analoge Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NTRTI)....	509
30.3.1	Antimykotisch wirksame Azol-Derivate	487	30.4.5.3	Nicht-nucleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) ...	509
30.3.1.1	Azol-Antimykotika zur lokalen Anwendung.....	488	30.4.5.4	HIV-Proteaseinhibitoren (HIV-PI)....	510
30.3.1.2	Systemisch applizierbare Azol-Antimykotika	488	30.4.5.5	Entryinhibitoren (Eintrittshemmer).....	512
30.3.2	Allylamine (Squalenepoxidasehemmer).....	489	30.4.5.6	Integraseinhibitoren (INI)	513
30.3.3	Polyen-Antimykotika	490	30.4.5.7	HIV-Infektion und antiretrovirale Therapie (ART)	514
30.3.3.1	Amphotericin B.....	490	30.5	Antiprotozoika	516
30.3.3.2	Nystatin und Natamycin	491	30.5.1	Malaria.....	516
30.3.4	Echinocandine	491	30.5.1.1	Malariamittel	516
30.3.5	Flucytosin	492	30.5.1.2	Prophylaxe und Therapie der Malaria.....	521
30.3.6	Griseofulvin.....	492	30.5.2	Sonstige durch Protozoen verursachte Tropenkrankheiten	522
30.3.7	Sonstige Antimykotika zur lokalen Anwendung.....	493	30.5.2.1	Trypanosomeninfektionen	522
30.3.8	Pharmaka mit Wirkung auf Pneumocystis jiroveci	493	30.5.2.2	Leishmaniosen	522
30.3.9	Therapie oberflächlicher und systemischer Mykosen	493	30.5.2.3	Amöbiasis	523
30.4	Virustatika	495	30.5.3	Toxoplasmose	523
30.4.1	Wirkprinzipien der Virustatika.....	495	30.5.4	Trichomoniasis	524
30.4.2	Influenzaviren hemmende Virustatika.....	495	30.6	Anthelminthika (Wurmmittel)	524
30.4.2.1	Neuraminidasehemmer	496	30.7	Desinfektionsmittel und Antiseptika	526
30.4.2.2	Amantadin	497	30.7.1	Halogene	527
30.4.2.3	Pharmakotherapie der Influenza ...	497	30.7.2	Silberverbindungen	527
30.4.3	Antiherpetika	498	30.7.3	Oxidationsmittel	528
30.4.3.1	Nucleosid-Analoga	498	30.7.4	Alkohole und Aldehyde.....	528
30.4.3.2	Lokaltherapeutika	499	30.7.5	N-haltige Heterocyclen	528
30.4.3.3	Therapie von Herpesinfektionen (Beispiele).....	499	30.7.6	Phenole.....	528
30.4.4	Virustatika mit Wirkung gegen Hepatitisviren	500	30.7.7	Quartäre Ammoniumverbindungen und Biguanide	529
30.4.4.1	Hepatitis A	500	31	Onkologika	530
30.4.4.2	Hepatitis B	501	31.1	Zytostatika	531
30.4.4.3	Hepatitis C.....	502	31.1.1	Antimetaboliten	532
30.4.4.4	Hepatitis D und E	506			

31.1.1.1.1	Folsäureantagonisten	532	31.4	Sonstige Onkologika mit unterschiedlichen Wirkmechanismen	555
31.1.1.1.2	Antagonisten von Pyrimidin- und Purin-Basen	533	31.5	Hormone und Hormonantagonisten	558
31.1.2	Alkylanzien	535	31.5.1	GnRH-Analoga und GnRH-Antagonisten	559
31.1.2.1	Stickstofflost-Derivate	535	31.5.2	Estrogene	559
31.1.2.2	N-Nitrosoharnstoff-Derivate	537	31.5.3	Antiestrogene	560
31.1.2.3	Platin-Komplexe	537	31.5.3.1	Estrogenrezeptor-Antagonisten	560
31.1.2.4	Sonstige Alkylanzien	538	31.5.3.2	Aromatasehemmer	560
31.1.3	Topoisomerasehemmstoffe	539	31.5.4	Gestagene	561
31.1.4	Mitosehemmstoffe	541	31.5.5	Antiandrogene	561
31.1.4.1	Vinca-Alkaloide, Eribulin	541	31.5.6	Glucocorticoide	562
31.1.4.2	Taxane	542	31.6	Supportive Arzneistoffe bei der Tumorthapie	562
31.1.5	Zytostatisch wirksame Antibiotika	543	31.7	Photodynamische Therapie	563
31.1.5.1	Anthracycline	543	31.8	Radioaktive Isotope	564
31.1.5.2	Sonstige zytostatisch wirksame Antibiotika	544	31.9	Beispiele medikamentöser Tumorbehandlungen	564
31.2	Monoklonale Antikörper	545	31.9.1	Mammakarzinom	564
31.2.1	Antikörper gegen Wachstumsfaktoren und deren Rezeptoren	545	31.9.2	Prostatakarzinom	566
31.2.1.1	VEGF- und EGFR-Antikörper	545	31.9.3	Kolonkarzinom	566
31.2.1.2	HER2-Antikörper	546	31.9.4	Melanom	567
31.2.2	Antikörper gegen CD-Oberflächenantigene	547	32	Immunologisch wirkende Pharmaka	570
31.2.3	Checkpoint-Inhibitoren	549	32.1	Überblick über die Immunabwehr	570
31.2.4	Sonstige Antikörper	549	32.2	Immunisierung, Impfung (Vakzination)	572
31.3	Kinasehemmer	550	32.2.1	Aktive Immunisierung (Aktivimpfung)	573
31.3.1	Bcr-Abl-Tyrosinkinasehemmer	550	32.2.1.1	Standardimpfungen	575
31.3.2	EGFR-Tyrosinkinasehemmer	551	32.2.1.2	Indikationsimpfungen	576
31.3.3	ALK-Tyrosinkinasehemmer	551	32.2.2	Passive Immunisierung und Serumtherapie	577
31.3.4	JAK-Tyrosinkinasehemmer	551	32.3	Immunmodulatoren	578
31.3.5	Bruton-Tyrosinkinasehemmer	552	32.3.1	Zytokine	578
31.3.6	BRAF-Serin/Threonin-Kinasehemmer	552	32.3.2	Immunstimulanzen	580
31.3.7	MEK-Tyrosin/Threonin-Kinasehemmer	552			
31.3.8	mTOR-Serin/Threonin-Kinasehemmer	553			
31.3.9	PI3K-Lipidkinasehemmer	553			
31.3.10	Multikinasehemmer	554			

32.4	Immunsuppressiva	581	33.3	Kontrastmittel für die Sonographie	598
32.4.1	Calcineurininhibitoren	581	33.4	Radiopharmaka für die Positronen-Emissions-Tomographie (PET)	599
32.4.1.1	Ciclosporin	581	34	Toxikologie	600
32.4.1.2	Tacrolimus	583	34.1	Allgemeinmaßnahmen bei Vergiftungen	601
32.4.1.3	Pimecrolimus	583	34.1.1	Aufrechterhaltung der Vitalfunktionen	601
32.4.2	TOR-Inhibitoren	583	34.1.2	Maßnahmen zur Verhinderung der Giftresorption (primäre Giftentfernung)	602
32.4.2.1	Sirolimus	583	34.1.3	Behandlung mit Antidoten	604
32.4.2.2	Everolimus	584	34.1.4	Beschleunigung der Giftelimination	605
32.4.3	Glucocorticoide	584	34.2	Ausgewählte Vergiftungen	606
32.4.4	Belatacept	585	34.2.1	Atmungsgifte	606
32.4.5	Zytostatika	585	34.2.2	Alkohole	608
32.4.6	Therapeutische Antikörper	586	34.2.3	Säuren	610
32.4.7	Immunsuppressive Therapie bei Transplantationen	587	34.2.4	Laugen	611
32.4.8	Therapie der Multiplen Sklerose	590	34.2.5	Methämoglobinbildner	611
32.4.8.1	Arzneistoffe für die verlaufsmo- difizierende Therapie	590	34.2.6	Schwermetalle und Metalloide	611
32.4.8.2	Stufentherapieschema der Multiplen Sklerose	593	34.2.7	Radioaktive Isotope	614
32.4.8.3	Therapie von Begleitsymptomen bei Multipler Sklerose	594	34.2.8	Pflanzengifte	615
33	Kontrastmittel und Radiopharmaka	595	34.2.8.1	Alkaloide	615
33.1	Röntgenkontrastmittel	595	34.2.8.2	Pflanzliche Proteine	617
33.1.1	Bariumsulfat	595	34.2.9	Pilzgifte	618
33.1.2	Wasserlösliche iodhaltige Röntgenkontrastmittel	595	34.2.10	Tierische Gifte	619
33.1.3	Fettlösliche iodhaltige Röntgenkontrastmittel	596	34.2.11	Insektizide	620
33.2	Kontrastmittel für die Kernspintomographie (Magnetresonanztomographie, MRT)	597	34.2.12	Rodentizide	622
33.2.1	Gewebeunspezifische Kontrastmittel	597	34.2.13	Bakterientoxine	622
33.2.2	Gewebespezifische superparamagnetische Eisenoxide ..	597	34.2.13.1	Bakterielle Lebensmittel-intoxikation	623
			34.2.14	Karzinogene (Kanzerogene)	624
			Sachregister	627	

Abkürzungsverzeichnis

A

AC	Adenylylcyclase
ACE	Angiotensin-Konversionsenzym
ADP	Adenosindiphosphat
AGS	Adrenogenitales Syndrom
AIDS	Aquired Immuno-Deficiency Syndrom
AK	Antikörper
AMD	Altersabhängige Makuladegeneration
AMG	Arzneimittelgesetz
AML	Akute myeloische Leukämie
AMP	Adenosinmonophosphat
APZ	Antigenpräsentierende Zellen
ARAS	Aufsteigendes retikuläres Aktivierungssystem
ASS	Acetylsalicylsäure
ATP	Adenosintriphosphat

B

BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body-Mass-Index
BPS	Benignes Prostata-Syndrom
BTM	Betäubungsmittel

C

cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CD	Cluster of differentiation
CD	Clostridium difficile
cGMP	Cyclisches Guanosinmonophosphat
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
CML	Chronisch myeloische Leukämie
CMV	Zytomegalievirus
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
COX	Cyclooxygenase
CRH	Corticotropin- Releasing-Hormon
CYP	Cytochrom-P450-Enzyme

D

DA	Dalton
DAG	Diacylglycerol
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DHT	Dihydrotestosteron

DMARDs	Disease Modifying Antirheumatic Drugs
DNA	Deoxyribonucleic acid; Desoxyribonucleinsäure
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase-4

E

ECL	Enterochromaffine-like cell
ED	Einzeldosis
EDHF	Endothel-abhängiger hyperpolarisierender Faktor
EEG	Elektroenzephalogramm
EGF	Epidermaler Wachstumsfaktor
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
ENS	Enterisches Nervensystem
EPO	Erythropoetin
ESBL	Extended spectrum betalactamasen, Breitspektrum-Betalactamasen

F

Fab	Antigen-bindendes Fragment
FAD	Flavin-Adenin-Dinucleotid
FCKW	Fluorkohlenwasserstoffe
FDA	Food and Drug Administration
FMN	Flavinmononucleotid
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
FSME	Frühsommer-Meningoenzephalitis

G

GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GCP	Good Clinical Practice
GCPRs	G-Protein-gekoppelte Rezeptoren
GDP	Guanosindiphosphat
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GLUT	Glucosetransporter

H

HER2	Human epidermal growth factor 2
HIT	Heparin-induzierte Thrombozytopenie
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA	Human Leukocyte Antigen, humane Leukozytenantigene
HRT	Hormone Replacement Therapy
HSV	Herpes-simplex-Virus
HWZ	Halbwertszeit, hier meist Plasmaeliminationshalbwertszeit

I		P	
IE	Internationale Einheiten	PASI	Psoriasis Area and Severity Index
IFN	Interferon	pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
Ig	Immunglobulin	PDE	Phosphodiesterase
IL	Interleukin	PG	Prostaglandin
INN	International Nonproprietary Name	P-gp	P-Glykoprotein (Transporter)
INR	International Normalized Ratio	PK	Proteinkinase
ISA	Intrinsische sympathomimetische Aktivität	PKA	Proteinkinase A
		PLC	Phospholipase C
J		PPI	Protonenpumpeninhibitor
Jak	Just Another Kinase	PSA	Prostata-spezifisches Antigen
K		R	
kDa	Kilodalton	RA	Rheumatoide Arthritis
KHK	Koronare Herzkrankheit	RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
L		REM	Rapid eye movement
LD	Letale Dosis	RNA	Ribonucleic acid, Ribonucleinsäure
LH	Luteinisierendes Hormon	S	
LT	Leukotriene	SCF	Stammzellfaktor
M		SLE	Systemischer Lupus erythematoses
MAO	Monoaminoxidase	SSRI	Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren
MAP-Kinase	Mitogen-aktivierte Proteinkinase	STIKO	Ständige Impfkommission
MHC	Major Histocompatibility Complex	T	
MRGN	Multiresistente gramnegative Bakterien	T ₃	Triiodthyronin
MRSA	Methicillin-resistente Staphylococcus-aureus-Stämme	T ₄	Thyroxin
MRT	Magnetresonanztomographie	TDM	Therapeutisches Drugmonitoring
MS	Multiple Sklerose	TGF	Transforming growth factor
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin	THC	Tetrahydrocannabinol
MTX	Methotrexat	TLR	Toll-like-Rezeptoren
N		TNF	Tumornekrosefaktor
NANC	Non-adrenerges-non-cholinerges Nervensystem	t-PA	Gewebeplasminogen-Aktivator
NAT	N-Acetyltransferase	TRP	Transient Receptor Potential
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat	TTS	Transdermales Therapeutisches System
NMH	Niedermolekulares Heparin	TXA ₂	Thromboxan A ₂
NOS	NO-Synthetase	U	
NRI	Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren	UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
NSAIDs	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs	UGT	UDP-Glucuronyltransferase
O		V	
OATP	Organische Anionentransporter	VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
OCT	Organische Kationentransporter	Z	
OTC	Over the counter	ZNS	Zentralnervensystem

1 Definitionen

Wirkstoffe sind Substanzen, die in lebenden Organismen eine biologische Wirkung hervorrufen.

Als **Wirkung** wird die Gesamtheit der durch einen Wirkstoff hervorgerufenen Veränderungen in einem biologischen System bezeichnet.

Arzneistoffe sind Wirkstoffe, die zur Vorbeugung, Linderung, Heilung oder Erkennung von Erkrankungen dienen. Arzneistoff ist somit im Gegensatz zu Wirkstoff ein wertender Begriff.

Unter **Arzneimitteln** versteht man bestimmte Zubereitungsformen von Arzneistoffen. Die englische Bezeichnung „drug“ ist identisch mit Arzneimittel, entspricht also nicht dem deutschen Begriff Droge.

Die **Wirk(ungs)stärke** einer Substanz ist ein Maß für die Dosis bzw. Konzentration, die zum Erreichen einer bestimmten Wirkung erforderlich ist: Je größer die Wirkstärke, desto niedriger die notwendige Dosis (Konzentration).

Die **intrinsic Aktivität** (Wirkaktivität) gibt den in einem biologischen System erreichbaren Maximaleffekt an.

Wirksamkeit bezeichnet die mit einem Arzneimittel zu erreichende Linderung, Besserung, Heilung oder Prophylaxe einer Erkrankung.

Der Ausdruck **Pharmakon** wird im allgemeinen Sprachgebrauch gleichbedeutend mit Arzneistoff bzw. Arzneimittel verwendet.

Die **Pharmakologie** ist im engeren Sinne die Lehre von den Wirkungen der Arzneimittel an gesunden oder kranken Organismen.

In der **allgemeinen Pharmakologie** werden anhand von Ergebnissen pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Untersuchungen allgemeingültige Gesetzmäßigkeiten abgeleitet und damit die theoretischen Grundlagen geschaffen.

Die **Pharmakokinetik** befasst sich mit den Konzentrationsveränderungen von Pharmaka im Organismus in Abhängigkeit von der Zeit.

Die **Pharmakodynamik** ist die Lehre von den Wirkungen eines Arzneistoffs am Wirkort: Wo, wie, wie stark und warum kommt ein pharmakologischer Effekt zustande?

Die **Molekularpharmakologie** beschäftigt sich mit der Aufklärung der Arzneistoffwirkung auf molekularer Ebene: Welche Rezeptoren, Signaltransduktionskaskaden etc. sind involviert?

Die **Pharmakogenetik** und die **Pharmakogenomik** – beide Begriffe werden häufig synonym verwendet – befassen sich mit dem Einfluss von Erbanlagen auf die Wirkung von Arzneimitteln. Die Pharmakogenetik untersucht den Einfluss individueller genetischer Variationen auf Wirksamkeit und Nebenwirkungen von Arzneimitteln, bei der Pharmakogenomik (-omik = Gesamtheit aller Gene) steht die Entwicklung neuer Wirkstoffe und die Frage nach den komple-

zen Wechselwirkungen zwischen Wirkstoffen und Genen im Vordergrund.

Die **klinische Pharmakologie** umfasst alle Aspekte der Anwendung von neuen oder bereits im Handel befindlichen Arzneimitteln am Menschen (z. B. auch die Pharmakoepidemiologie

oder -ökonomie). Sie stellt eine Brückendisziplin zwischen der allgemeinen Pharmakologie und der klinischen Medizin dar.

Die **Toxikologie** ist die Lehre von den für Menschen und Tiere schädlichen Eigenschaften chemischer Substanzen.

2 Pharmakokinetik

Die Wirkung eines Arzneimittels ist das Ergebnis zahlreicher, meist sehr komplexer Vorgänge im Organismus. In der Regel liegt ihr eine Reaktionskette zugrunde (● Abb. 2.1), die in drei Phasen, die pharmazeutische, pharmakokinetische und pharmakodynamische Phase unterteilt wird.

Die **pharmazeutische Phase** umfasst – bei den am meisten verwendeten festen Arzneiformen (z. B. Tabletten, Dragees, Kapseln) – die Applikation und Freisetzung (einschließlich Auflösung) der Arzneistoffe. Sie wird dementsprechend vorwiegend von den galenischen Eigenschaften des Arzneimittels bestimmt.

Die **Pharmakokinetik** beschreibt den zeitlichen Verlauf von Arzneistoffkonzentrationen im Organismus. Zur Pharmakokinetik gehören die Teilprozesse Resorption, Verteilung und Elimination: „Was macht der Organismus mit dem Pharmakon?“

Unter **Resorption** (s. u.) versteht man die Aufnahme eines Arzneistoffs in den Organismus. Die **Verteilung** beschreibt den Stofftransport vom Blut in die Gewebe. Als **Elimination** werden alle Prozesse bezeichnet, die zu einer Konzentrationsabnahme des Arzneistoffs im Organismus führen (Biotransformation, Ausscheidung).

Die **Pharmakodynamik** befasst sich mit den Interaktionen der Arzneistoffe mit deren Targets (Zielmolekülen) und den hieraus sich erge-

benden Wirkungen: „Was macht das Pharmakon mit dem Organismus?“

2.1 Stofftransport durch biologische Membranen

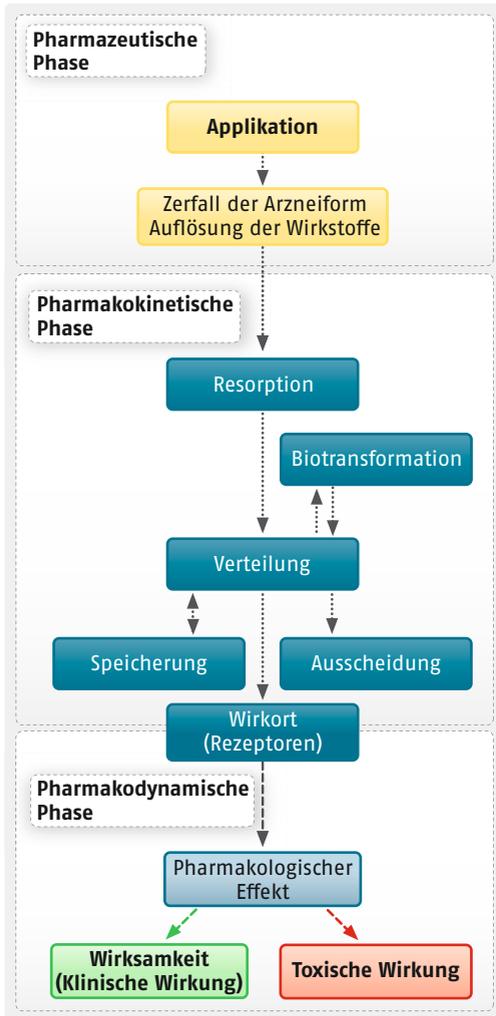
Da Resorption, Verteilung und Elimination ohne einen Transport durch Membranen nicht möglich sind, werden diese Vorgänge vorab beschrieben.

Für einen membranären Stoffdurchtritt stehen hauptsächlich zwei sich prinzipiell unterscheidende Membranstrukturen zur Verfügung: Die **Lipidschicht** insbesondere für die Aufnahme lipophiler Stoffe und durch Proteine gebildete wassergefüllte **Poren** für die Penetration hydrophiler Substanzen.

Der Substanzdurchtritt durch die Membran erfolgt im Wesentlichen als passive Diffusion, als Carrier-vermittelter Transport oder als primär bzw. sekundär aktiver Transport.

2.1.1 Diffusion

Bei der passiven Diffusion ist die Diffusionsgeschwindigkeit direkt proportional dem Konzentrationsgefälle zwischen der Arzneistoffkonzentration auf der Membranaußenseite und der Innenseite, der Membranfläche sowie dem substanzspezifischen Diffusionskoeffizienten (abhängig von Molekülgröße- und -struktur, Lipo-



• Abb. 2.1 Bei oraler Gabe eines Arzneimittels im Organismus ablaufende Vorgänge

philie, Ladung) und umgekehrt proportional zur Membrandicke. Der Diffusionsprozess ist durch Struktur-analoge Verbindungen nicht hemmbar.

Da die Diffusion durch die Lipidmatrix im Vordergrund steht, kommt der Lipophilie der Substanz dabei eine dominierende Bedeutung zu. Organische Säuren und Basen diffundieren bevorzugt im nichtionisierten und damit lipophileren Zustand durch Lipidmembranen, daher spricht man von **nichtionischer Diffusion**.

Für die Resorption schlecht lipidlöslicher Nichtelektrolyte sowie ionisierter Stoffe mit relativ niedriger Molekularmasse sind dagegen die in den Membranen enthaltenen Poren bedeutsam.

2.1.2 Membrantransport durch Transportproteine

2.1.2.1 Carrier-vermittelter Transport

Carrier („Schlepper“) sind **Transportproteine**, die eine **erleichterte Diffusion**, d.h. einen beschleunigten Substanztransport insbesondere von hydrophilen Molekülen durch Bildung eines Substanz-Transporter-Komplexes, ermöglichen. Wie bei der Diffusion ist der Carrier-vermittelte Transport ein passiver Prozess, dessen treibende Kraft der Konzentrationsgradient zwischen verschiedenen Kompartimenten, z. B. zwischen Extra- und Intrazellularraum, darstellt. Carrier-vermittelte Transportprozesse sind durch hohe Strukturspezifität, Sättigung des Transportsystems bei hohen Substanzkonzentrationen sowie Hemmbarkeit durch Inhibitoren charakterisiert.

2.1.2.2 Aktiver Transport

Bei dieser Transportform wird zwischen primär und sekundär aktivem Transport unterschieden. Wichtige **primär aktive Transportproteine** stellen die als **Pumpen arbeitenden ATPasen** dar. Hierzu gehören die praktisch in allen Zellmembranen vorkommende Na^+/K^+ -ATPase, ferner die Ca^{2+} -ATPase und die H^+/K^+ -ATPase sowie die weiter unten beschriebenen **Transporter**. Diese Proteine hydrolysieren an der Innenseite der Membran ATP zu ADP und anorganischem Phosphat und nutzen die dabei frei werdende Energie zum aktiven Transport, bei dem eine Substanz entgegen dem Konzentrationsgefälle durch eine Membran transportiert wird. Der primär aktive Transport ist durch Substanzen mit ähnlicher chemischer Struktur kompetitiv hemmbar.

Beim **sekundär aktiven Transport** wird zunächst durch eine ATPase ein Konzentrationsgradient aufgebaut, der nachfolgend zu einem Carrier-vermittelten Transport führt. Ein wich-

tiges Beispiel hierfür sind mit **Natriumionen gekoppelte Transportprozesse**, wobei die Natriumionen und die mit diesen zu befördernde Substanz, z.B. Glucose, in dieselbe Richtung transportiert werden. Es entsteht ein **ternärer Komplex** zwischen der zu transportierenden Substanz, dem Carrier und den Natriumionen. Da die intrazelluläre Natriumionen-Konzentration durch die Na^+/K^+ -Pumpe niedrig gehalten wird, besteht ein Konzentrationsgefälle für Natriumionen von außen nach innen. Durch den Natriumionen-Bergabtransport wird die zu transportierende Substanz gleichzeitig „berg-auf“ transportiert.

Zu den Substanzen, die primär oder sekundär aktiv transportiert werden, gehören u.a. Aminosäuren, Zucker sowie teilweise auch wasserlösliche Vitamine und Pharmaka.

2.1.2.3 Transportproteine

Für die Pharmakokinetik von Arzneistoffen von besonderem Interesse ist der gerichtete Transport (vektorieller Transport) über zelluläre Barrieren, z.B. in Leber, Niere oder Intestinaltrakt. Dafür sind im Wesentlichen zwei Proteinfamilien verantwortlich, nämlich die Transportproteine vom SLC-Typ (Solute-Carrier-Familie) sowie die ABC-Transporter (ATP-Binding-Cassette).

Transportproteine vom SLC-Typ sind am Transport zahlreicher kationischer (z.B. organische cation transporter, OCT), anionischer (z.B. organische anion transportierende Polypeptide, OATP) oder ungeladener endogener Substrate sowie von Fremdstoffen beteiligt. Die etwa 360 verschiedenen Proteine wurden aufgrund ihrer Aminosäuresequenz in 48 Familien unterteilt. Sie können ihre Substrate sowohl von extrazellulär nach intrazellulär als auch von intrazellulär nach extrazellulär transportieren, fungieren aber hauptsächlich als **Aufnahmetransporter**. In der apikalen Membran von Enterozyten ermöglichen sie z.B. die Resorption von Nahrungsbestandteilen und Arzneistoffen, in der basolateralen Membran der Leber den Zugang zu metabolisierenden Enzymen, in der apikalen Membran des Nierentubulus die Rückresorpti-

on renal ausgeschiedener Stoffe. Auch am Übertritt von Arzneistoffen aus dem Blut in andere Organe und Gewebe sind Transporter beteiligt, sodass sie die Verteilung von Arzneistoffen im Körper maßgeblich mitbestimmen. Bestimmte Transporter finden sich auch in der Blut-Hirnschranke (►Kap. 2.4.2).

Bei den **Transportproteinen vom ABC-Typ** wurden bisher mehr als 50 Vertreter identifiziert, die in sieben Familien unterteilt sind (ABCA bis ABCG). Alle Transporter dieses Typs haben ATP-bindende Sequenz-Motive, an die ein oder zwei ATP gebunden werden und an denen die energieliefernde ATP-Hydrolyse stattfindet. Sie fungieren als **Effluxpumpen** für zahlreiche endogene Substrate und viele Arzneistoffe und deren Metaboliten.

Ein pharmakologisch besonders relevanter Effluxtransporter der ABC-Familie ist **P-Glykoprotein** (ABCB1; **P-gp**), ein membranständiges Protein, das u.a. in der Lage ist, bestimmte Zytostatika aus dem Inneren der Tumorzelle herauszupumpen und so die Konzentration in der Tumorzelle zu reduzieren. P-gp ist für die Pharmakokinetik zahlreicher Substanzen sehr wichtig, weil es in vielen Geweben (z.B. im Darm oder Gehirn → Barrierefunktion) physiologisch exprimiert wird und an der Elimination zahlreicher Arzneistoffe beteiligt ist (Clearancefunktion in Leber, Darm, Niere).

Das Verständnis der beschriebenen Transportvorgänge ist für die Pharmakotherapie besonders wichtig. So kann es zu Wechselwirkungen zwischen Arzneistoffen kommen, wenn diese um denselben Transporter mit limitierter Transportkapazität konkurrieren. Digoxin z.B. weist infolge der Konkurrenz um P-gp mit vielen anderen Arzneistoffen klinisch relevante Interaktionen auf (z.B. mit Ciclosporin, Propafenon, Verapamil). Auch die gesteigerte Expression der Transporter durch bestimmte Pharmaka – z.B. von P-gp durch Rifampicin oder Johanniskraut – sowie die gleichzeitige Gabe von Transporter-Inhibitoren (z.B. P-gp-Inhibitoren wie Amiodaron oder Itraconazol) führen zu Wechselwirkungen mit Arzneistoffen, die Transporter-Substrate sind.

2.2 Applikation

Applikationsort und Applikationsart (▣ Tab. 2.1) richten sich nach den physikalischen und chemischen Eigenschaften des Arzneistoffs, dem gewünschten Wirkungseintritt und der gewünschten Wirkdauer, nach dem Ort, an dem das Pharmakon wirken soll, und dem Zustand des Patienten (z. B. i. v. Gabe bei Bewusstlosigkeit).

▣ Tab. 2.1 Applikationsarten (Auswahl)

Applikationsort	Applikationsart
Applikation auf Haut oder Schleimhaut	
Mund- und Zungen-schleimhaut	Bukkal, lingual, sublingual
Magen- und Darm-schleimhaut	Enteral = peroral (p. o.)
Rektumschleimhaut	Rektal
Nasenschleimhaut	Nasal
Bronchial- und Alveo-larepithel	Pulmonal, per inhalationem
Schleimhäute der Genitalorgane und ableitenden Harnwege	Intravaginal, intraurethral
Haut	Epikutan
Applikation in das Körperinnere	
Herz	Intrakardial
Arterie	Intraarteriell (i. a.)
Vene	Intravenös (i. v.)
Lendenwirbelkanal	Lumbal
Liquorraum	Intrathekal
Haut	Intrakutan, subkutan (s. c.)
Muskel	Intramuskulär (i. m.)
Bauchhöhle	Intraperitoneal (i. p.)
Gelenk	Intraartikulär (i. art.)

Eine lokale oder topische Applikation auf oder in bestimmte Körperstellen ist dann indiziert, wenn die Wirkung auf den Applikationsort beschränkt sein soll, sodass der Gesamtorganismus möglichst wenig beeinflusst wird. Wird dagegen eine systemische Wirkung angestrebt, muss der Arzneistoff entweder direkt in die Blutbahn injiziert oder in resorbierbarer Form z. B. peroral appliziert werden.

Topische (lokale) Applikation. Beispiele für eine topische Applikation sind u. a. die Lokalbehandlung von Augen- und Hauterkrankungen sowie die pulmonale Anwendung von Arzneistoffen in Form von Aerosolen (z. B. Broncholytika). Der Vorteil einer topischen Applikation besteht vor allem darin, dass die erforderliche therapeutische Dosis niedriger liegt als bei einer anderen, z. B. der p. o. Gabe, und daher systemische Wirkungen in geringerem Umfang auftreten.

Parenterale Applikation. Von parenteraler Applikation spricht man, wenn die Resorption unter Umgehung des Magen-Darm-Trakts erfolgt (z. B. i. v., i. m., s. c.).

Die intravasale, meist intravenöse (i. v.), seltener intraarterielle (i. a.) Injektion bzw. Infusion ist dadurch gekennzeichnet, dass exakt dosiert werden kann (die Bioverfügbarkeit beträgt in der Regel 100 %, s. u.) und der Arzneistoff sehr rasch den Wirkort erreicht.

Bei intramuskulärer (i. m.) oder subkutaner (s. c.) Injektion ist im Gegensatz zur intravenösen Injektion ein Resorptionsprozess erforderlich. Lokale Unverträglichkeitsreaktionen, wie z. B. Schmerzen und u. U. auch Nekrosen können insbesondere dann auftreten, wenn nicht auf Isohydrie und Isotonie der Injektionslösung (gleicher pH-Wert bzw. gleicher osmotischer Druck wie Körperflüssigkeiten, Gewebe) geachtet wurde.

Orale Applikation. Am häufigsten werden Arzneimittel peroral (p. o.) verabreicht, da die dafür geeigneten Arzneiformen (Tabletten, Dragees, Kapseln u. a.) relativ leicht hergestellt werden können und der Patient sie außerdem meist bevorzugt.

Rektale Applikation. Eine rektale Applikation weist eine sehr unterschiedliche und im Vergleich zur oralen Gabe meist auch niedrigere Resorptionsquote (s.u.) auf. Dennoch ist bei Säuglingen und Kleinkindern die rektale Anwendung z. B. von Antipyretika sinnvoll. Außerdem werden bei Patienten, die zu Erbrechen oder Magenstörungen neigen (z. B. bei Migräne), rektale Arzneiformen eingesetzt.

2.3 Resorption

Unter der Resorption (Absorption) eines Stoffs versteht man dessen Aufnahme von der Körperoberfläche – hierzu gehört auch die Schleimhaut des Magen-Darm-Kanals – in die Blutbahn oder in das Lymphgefäßsystem, von wo aus die Verteilung in den Gesamtorganismus erfolgt.

Um resorbiert werden zu können, muss der Arzneistoff in gelöster Form vorliegen. In der Regel bestimmt die Geschwindigkeit, mit der sich der Wirkstoff (z. B. im Gastrointestinaltrakt oder in einem intramuskulären Depot) auflöst, auch die Resorptionsgeschwindigkeit. Diese wird außer von den Substanzeigenschaften (z. B. Teilchengröße) von den Eigenschaften der Arzneiform (d. h. den verwendeten Hilfsstoffen, Überzügen u. a.) bestimmt.

Bei organischen Arzneistoffen ist die Resorptionsquote von ihrem Verteilungskoeffizienten (z. B. Octanol/Wasser) abhängig: Die Resorbierbarkeit steigt zunächst mit zunehmendem Verteilungskoeffizienten bis zu einem Maximum, um dann wieder abzunehmen. Der Grund hierfür liegt darin, dass vorwiegend hydrophile Stoffe die Lipidmembranen schlecht durchdringen können, andererseits aber hoch-lipophile Substanzen sich nicht in ausreichender Konzentration in dem wässrigen Milieu, das die resorbierenden Flächen umgibt, lösen.

Saure und basische organische Arzneistoffe werden bevorzugt in der nichtionisierten und damit lipidlöslichen Form aufgenommen. Da der Dissoziationsgrad vom pK_a -Wert der Substanz und dem pH-Wert des jeweiligen Milieus abhängt, werden schwache Säuren besser im

sauren bis neutralen Milieu, schwache Basen besser bei pH-Werten ≥ 7 resorbiert. Änderungen des pH-Werts, z. B. durch Antazida, können die Resorptionsquote teilweise dissoziierter Pharmaka daher stark verändern. Die Aufnahme quartärer Ammoniumverbindungen und anderer vollständig ionisierter Substanzen erfolgt sehr langsam und nur in geringem Umfang, z. T. werden sie in Form von Ionenpaaren resorbiert.

Resorption bei oraler Applikation. Nach oraler Gabe findet die Resorption im Wesentlichen im oberen **Dünndarm** statt, der durch Schleimhautfalten, -zotten und -krypten sowie Mikrovilli eine besonders große resorbierende Oberfläche aufweist. Der pH-Wert reicht von schwach sauer im Duodenum bis zu schwach alkalisch in tieferen Dünndarmabschnitten, daher liegen sowohl von schwachen Säuren als auch von schwachen Basen ausreichende Anteile in nichtionisierter und damit resorbierbarer Form vor.

Die Verweilzeit des Arzneistoffs im Magen ist vom Füllungszustand und den im Magen befindlichen sonstigen Inhaltsstoffen abhängig: Rasche Entleerung bei Gabe des Arzneimittels in den leeren Magen, verzögerte Abgabe bei gleichzeitiger Nahrungszufuhr.

Nach der Resorption aus den verschiedenen Darmabschnitten gelangen oral applizierte Wirkstoffe über die Pfortader in die **Leber**. Dort kann bei entsprechenden Substanzeigenschaften ein erheblicher Anteil metabolisiert werden (First-Pass-Effekt, ▶ Kap. 2.5.5). Hoch lipophile Stoffe können auch zusammen mit Lipiden (z. B. Cholesterol) in Form von Chylomikronen in das Lymphsystem aufgenommen werden.

Stoffe, die mit der Galle in den Zwölffingerdarm ausgeschieden werden, können in tieferliegenden Darmabschnitten teilweise oder ganz rückresorbiert werden. Man spricht dann von einem **enterohepatischen Kreislauf**.

Ein **enterogastraler Kreislauf** liegt vor, wenn basische Substanzen aus dem Blut in den Magen übertreten und dann im Dünndarm teilweise rückresorbiert werden.

Orale Arzneiformen mit modifizierter Wirkstofffreisetzung. Säureempfindliche Stoffe müssen vor der Einwirkung der Magensäure geschützt werden. Dies gelingt durch Arzneiformen mit säurefesten (**magensaftresistenten**) Überzügen, die sich erst im leicht alkalischen Milieu des Dünndarms auflösen. Magensaftresistente Tabletten dürfen nicht geteilt, zerkleinert oder zerkaut werden, da sonst die Schutzwirkung des Überzugs verloren geht. Die Dragierung von Tabletten mit unlöslichen Filmbildnern oder Diffusionsüberzügen führt zu einer verzögerten Wirkstofffreigabe, wodurch eine Wirkungsverlängerung erzielt wird (**Retardformulierungen**). Neuere Depotarzneiformen auf Basis von **Matrixsystemen** oder Pelletformulierungen (**Multiple-Unit-Systeme**, in Kapseln oder Tabletten) zeichnen sich durch eine gleichförmige Freisetzung des Wirkstoffs über einen längeren Zeitraum (von mehreren Stunden bis zu einem Tag) aus. Eine kontrollierte Wirkstofffreigabe ist außerdem durch sog. orale osmotische Systeme (**Oros-Systeme**) möglich, bei denen die Freisetzung mit konstanter Geschwindigkeit durch osmotischen Druck erfolgt.

Depot- bzw. Retardarzneiformen dürfen in der Regel nicht zerkleinert oder zerkaut werden, um ein sog. **Dose dumping** (Überdosierung durch plötzliche Freisetzung der gesamten Dosis) zu vermeiden. Neuere Systeme sind oft teilbar, Tabletten mit Retardüberzügen dagegen nicht.

Ein besonders schneller Wirkungseintritt wird mit sog. **Schmelztabletten** (Oral dispersible tablets, ODT, z.B. mit Loperamid, Lorazepam) erzielt. Es handelt sich dabei in der Regel um Lyophilisate, die bereits in der Mundhöhle innerhalb von Sekunden zerfallen und ohne Wasser geschluckt werden können. Bei sehr lipophilen Arzneistoffen kann dabei bereits eine beträchtliche Arzneistoffmenge über die Mundschleimhaut (s. u.) resorbiert werden.

Resorption bei rektaler Applikation. Bei der rektalen Applikation liegt die Resorptionsquote in der Regel deutlich niedriger als bei p. o. Gabe und ist außerdem stärkeren intra- und interindi-

viduellen Schwankungen unterworfen. Die primäre Leberpassage wird großenteils umgangen, da die in den unteren zwei Dritteln des Rektums resorbierten Anteile direkt in die untere Hohlvene und damit nicht in die zur Leber führende Pfortader gelangen.

Resorption bei bukkaler bzw. sublingualer Applikation. Die gut vaskularisierte Schleimhaut der Mund- und Rachenhöhle besitzt für lipophile, nicht ionisierte Stoffe gute Resorptionseigenschaften (bukcale, sublinguale Applikation). Günstig ist, dass die Einwirkung von Verdauungssäften des Magen-Darm-Kanals entfällt und der Arzneistoff nicht unmittelbar nach der Resorption die Leber passiert. Wegen der relativ geringen Resorptionsfläche kommt jedoch eine bukkale oder sublinguale Applikation nur bei leicht resorbierbaren Substanzen und bei niedrigen erforderlichen Dosen in Betracht. Verschiedene Arzneiformen stehen dafür zur Verfügung. Glyceroltrinitrat z.B. wird in Form von **Zerbeißkapseln** oder als **Spray** zur Anwendung in der Mundhöhle bei Angina-pectoris-Anfällen eingesetzt. Buprenorphin, das nach oraler Applikation wegen ausgeprägter First-Pass-Metabolisierung nicht systemisch bioverfügbar ist, kann in Form von **Sublingualtabletten** zur Substitutionstherapie bei Opiatabhängigkeit angewandt werden. **Orodispersible Filme (ODF)**, z.B. mit dem Analgetikum Fentanyl, zerfallen innerhalb von Sekunden im Mund und der Arzneistoff kann rasch über die Mundschleimhaut resorbiert werden.

Resorption bei nasaler Applikation. Die Nasenschleimhaut besitzt ähnlich wie die Mundschleimhaut gute Resorptionseigenschaften. Die Resorption durch die Nasenschleimhaut wird z. B. genutzt bei der Anwendung von Peptiden, die bei oraler Applikation im Magen-Darm-Kanal durch Proteasen zerstört werden würden (z. B. Desmopressin-Lösung zur Therapie des Diabetes insipidus). Auch Fentanyl erreicht in Form eines Nasensprays – ähnlich wie bei bukkaler Applikation – einen raschen Wirkungseintritt.

Pulmonale Resorption. Die Lunge ist mit ihrer großen Alveolaroberfläche von 70–100 m² zur Resorption von gasförmigen Stoffen (z. B. Narkosegasen), Flüssigkeiten und Feststoffen befähigt. Bei lokaler Therapie im Bereich der Atemwege (z. B. Therapie des Asthma bronchiale), kann es daher – wenn auch heute selten – zu systemischen Wirkungen kommen.

Resorption bei Applikation auf die Haut. Die Resorbierbarkeit durch die intakte Haut, die physiologischerweise keine resorptiven Aufgaben besitzt, ist gering. Das nicht kapillarisierte Stratum corneum mit einem sehr niedrigen Wassergehalt (ca. 10 %) und einer hohen Konzentration apolarer Lipide stellt die hauptsächliche Resorptionsbarriere dar. Die höchste Resorptionsquote bei kutaner Applikation besitzen vorwiegend lipidlösliche Substanzen, die gleichzeitig noch eine gewisse Wasserlöslichkeit aufweisen. Hydrophile Stoffe, aber auch Fette und Öle, werden dagegen kutan nur wenig resorbiert.

Durch Erhöhung der Hauttemperatur, ferner durch einige Lösungsmittel (z. B. Dimethylsulfoxid), sowie durch verstärkte Hydratation (Wassereinlagerung, z. B. mit Harnstoff-haltigen Zubereitungen), kann die Hautresorption verbessert werden. Auch in entzündeten Hautgebieten ist die Resorptionsquote erhöht. Durch mechanische, chemische oder thermische Schädigung der Hautoberfläche, z. B. bei Verletzungen oder Verbrennungen, wird das Stratum corneum und damit die Resorptionsbarriere beseitigt.

Transdermale therapeutische Systeme (TTS), die als Pflaster auf die Haut geklebt werden, stellen für einige Substanzen mit niedriger Dosierung (Tagesdosen bis ca. 10 mg) eine Alternative zur oralen Gabe dar. Durch die gleichmäßige Wirkstoffabgabe können mit dieser Applikationsform annähernd konstante Plasmaspiegel über einen relativ langen Zeitraum (mehrere Tage) erreicht werden, auch lässt sich eine präsystemische Elimination umgehen. Derzeit sind solche Zubereitungen z. B. mit Glyceroltrinitrat, Sexualhormonen, Opioiden (Buprenorphin, Fentanyl) und Nicotin im Handel.

Resorption bei subkutaner und intramuskulärer Applikation. Die Resorptionsgeschwindigkeit hängt hierbei in hohem Maß vom Konzentrationsgradienten und damit von der Durchblutung des resorbierenden Gewebes ab: Je stärker die Durchblutung, desto höher ist der Konzentrationsgradient wegen des raschen Stoffabtransports mit dem Blut. Da die Muskulatur sehr stark vaskularisiert ist, erfolgt die Resorption nach i. m. Applikation normalerweise sehr rasch. Die Unterhaut ist dagegen weniger gut durchblutet, die Wirkstoffe werden daher nach s. c. Gabe in der Regel langsamer resorbiert.

Auch lipidunlösliche, hydrophile Substanzen können vielfach schnell transkapillär diffundieren, da bei einem Teil der Kapillaren die Resorption durch ein Porenendothel erleichtert ist. Selbst bei Verbindungen mit höherer Molekularmasse ist dies möglich (z. B. s. c. Injektion von Insulin!).

Parenterale Depotarzneiformen (z. B. in Form von öligen Lösungen oder Kristallsuspensionen) können intramuskulär (z. B. Benzylpenicillin-Benzathin, Glucocorticoide) oder subkutan (z. B. Insuline) appliziert werden. Die Wirkstoffe werden aus den Gewebedepots über einen längeren Zeitraum freigesetzt, wirksame Plasmaspiegel können z. T. über mehrere Tage bis Wochen erreicht werden.

2.4 Verteilung

Die Verteilung (Distribution) ist als reversibler Substanztransport von einem Teil des Körpers in einen anderen definiert. Sie hängt von zahlreichen Variablen ab, z. B. von der Durchblutung der Organe und Gewebe, der Durchlässigkeit der Membranen und der pH-Differenz von Plasma und Gewebe. Von den Stoffeigenschaften ist neben der Molekülgröße und Löslichkeit insbesondere die Bindung an Plasma- und Gewebeproteine bedeutsam.

Ist ein Pharmakon in die Blutbahn gelangt, wird es im Gefäßsystem mit dem Blutstrom weitertransportiert. Infolge des Konzentrationsgefälles vom Blut zum Gewebe verlässt es die