

"Bei der weltlichen Wissenschaft gibt es alle Woche was neues. Das wo gesting das riechtige war is heute sauduhm und sie erfinden iemer neue Schwiendel, damit dass die Shtudenten neue Biecher kaufen miesen und disses heißt man den Fordschried der Wissenschaft und kostfiel Gäld" [Ludwig Thoma: Jozef Filisers Biefwexel¹].

Vorwort

Da hat doch der Filser Jozef ein Kriterium der weltlichen Wissenschaft noch vor Karl Popper benannt: Ihre Aussagen sind falsifizierbar, was oft zur Folge hat: "Das wo gesting das riechtige war ist heute sauduhm"². Das vorliegende Buch wurde deshalb neu aufgelegt und ist ganz dieser "weltlichen Wissenschaft" verpflichtet.

Dieses Buch habe ich für Personen geschrieben, die Medizin studieren, oder die im Praktischen Jahr arbeiten oder die Verordnungen aus anderen Fachpraxen berücksichtigen müssen und dazu schnell Informationen lesen wollen.

Anhang

Zum gedruckten Buch gehört ein mehr als 700 Seiten langer Anhang als E-Book. Dieses E-Book ist kostenlos auf der Website des Verlages (www.harms-verlag.de) und demnächst auch bei Amazon und Apple erhältlich und kann auf ein Tablet, einen Laptop oder auch auf ein Smartphone geladen und damit parallel zum gedruckten Buch gelesen werden. Der Anhang enthält u. a.

- über 2100 Verlinkungen zu wissenschaftlichen Veröffentlichungen,
- die Strukturformeln der niedermolekularen Verbindungen,
- zusätzliche Zeichnungen,
- pharmakokinetische Zahlen,
- Dosierungen der weniger häufig verordneten Mittel,
- einige Plasmakonzentrationen.

Die Plasmakonzentrationen habe ich angegeben, weil z.B. bei der Therapie von Virusinfektionen mit den modernen Arzneimitteln die Förderung der Resistenzbildung durch Interaktionen oder durch mangelhafte Compliance so früh wie möglich abgefangen werden muss. Bei Interaktionen ist hier die blinde Anpassung der Dosierung nach der Regel "π mal Daumen" ungenügend. Die Plasmakonzentrationen älterer Verbindungen habe ich der vorzüglichen Darstellung von Schulz et al.³ entnommen, diejenigen neuerer Verbindungen meist den Veröffentlichungen der FDA.

Die Hochzahlen im gedruckten Buch weisen auf die zugehörigen Anmerkungen im

1) Thoma, L.: Jozef Filisers Briefwexel. 8. Aufl. München: Deutscher Taschenbuchverlag 1967.

2) Beispiel: Die Indikationen von Antibiotika. Viele sind nur noch "theoretisch richtig", weil die Resistenzentwicklung heute ihrer Anwendung widerspricht.

Anhang hin. Für jedes Kapitel im gedruckten Buch – einschließlich dieses Vorwortes – gibt es ein zugehöriges Kapitel im Anhang. Beispielsweise verweist die Hochzahl 22 im Kapitel 17 auf die Anmerkung 22 im Anhang zu Kapitel 17. Im Register ist auch der Inhalt des Anhangs berücksichtigt. Die Seitenverweise, die sich auf den Anhang beziehen, beginnen mit einem vorgestellten A.

Aufbau

Bei der Darstellung der Pharmaka und Pharmakagruppen habe ich in der Regel eine Reihenfolge eingehalten: Name – Struktur – Wirkungsmechanismus – Wirkungen – Zulassung – zugehörige Dosierungen – Pharmakokinetik im zugelassenen Dosisbereich – Interaktionen – UAW – Kontraindikationen – Mutter & Kind.

Im Einzelnen:

(1) Namen: Mit wenigen Ausnahmen werden Pharmaka mit ihren internationalen Freinamen bezeichnet. Durch Warenzeichen® oder TMgeschützte, anderslautende Namen wurden zusätzlich angegeben, wenn nur *ein* entsprechendes Fertigpräparat auf dem deutschen Markt ist⁴. Die Nennung eines geschützten Namens kann also bedeuten: Das Präparat ist ohne Konkurrenz, (A) weil noch Patentschutz besteht, (B) weil es nur eine sehr enge Indikation hat (die wichtig sein kann), (C) weil es alt ist und sich mühsam

als “letzter Mohikaner” hält (überraschend viele!). Der Leser findet dann Freinamen und geschützt Namen im Stichwortverzeichnis. Ist kein warenzeichengeschützter Name angegeben, so bieten mindestens zwei Firmen ein entsprechendes Fertigpräparat an, oder das Präparat wird unter seinem Freinamen angeboten.

Biologika (biologics) und Biosimilars: Viele Wirkstoffe werden nicht durch chemische Synthese im Labor, sondern durch bakterielle Synthese unter Einsatz gentechnologischer Verfahren hergestellt. Die Original-Arzneiformen solcher Wirkstoffe heißen Biologika. Konkurrenzprodukte, die meist nach Auslaufen des Patentschutzes angeboten werden, heißen Biosimilars. In diesem Buch wird der warenzeichengeschützte Name eines Originals genannt, wenn in Deutschland keine Biosimilars zugelassen sind⁵.

(2) Strukturformeln: Nahezu alle sind im Anhang (E-Book) abgelegt. Ich habe sie nach der Notierung in PubChem neu und verändert gezeichnet, wegen besserer Übersichtlichkeit einige nach Vorlagen in wissenschaftlichen Zeitschriften, in Büchern⁶, in Wikipedia, nach Herstellerangaben oder nach eigenem Entwurf.

(3) und (4) Wirkungsmechanismus und Wirkungen: Die bekannten biochemischen

3) Schulz M, Iwersen-Bergmann S, Andresen H, Schmoldt A (2012): Therapeutic and toxic blood concentrations of nearly 1,000 drugs and other xenobiotics. Crit Care 16:R136
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22835221>

4) Bei Angeboten von mehreren Herstellern gibt der Apotheker das Präparat der Firma ab, mit der die Krankenversicherung des Patienten oder das Krankenhaus einen Vertrag geschlossen hat. Ausnahme 1: Der Arzt hat einen Austausch des von ihm verordneten Handelspräparates ausgeschlossen. Ausnahme 2: Es besteht durch Verordnung ein Austauschverbot (Beispiele: Tabletten von Betaacetyldigoxin, Digoxin und Digoxin, Tabletten von Phenytoin, Hartkapseln von Tacrolimus, Weichkapseln und Lösungen von Ciclosporin, Levothyroxin-Natrium).

Wirkungen erklären bei einigen wichtigen Pharmaka durchaus nicht die Wirkung. Unser klinischer Lehrer Max Bürger hat uns beigebracht, derlei nicht zu verleugnen, sondern hervorzuheben, wenn wir wissenschaftlich redlich sein wollen. Das habe ich mehrfach beherzigt.

(5) Die Indikationen von Arzneimitteln werden entsprechend den in Deutschland oder der EU gültigen Zulassungstexten genannt, aber Arzneitherapien von Erkrankungen werden mit Ausnahme einiger Notfalltherapien nicht beschrieben. Zwanzig Jahre konsiliarischer Tätigkeit auf Intensivstationen in Leipzig, Gießen und Hannover und meine gemeinsame Lehrtätigkeit mit Internisten haben mich gelehrt, dass über die Therapie von Erkrankungen eigenständige Bücher geschrieben werden sollten.

(6) Dosierungen stehen überwiegend im E-Book, denn nur sehr, sehr wenige Dosierungen habe ich auswendig wissen müssen. Ich habe in Examina Dosierungen nie geprüft.

(7) Spezielle Pharmakokinetik: Die Zahlen stehen überwiegend im Anhang (E-Book).

(8) und (9) Interaktionen und UAW: Zu wissen, wodurch Interaktionen entstehen, und dann durch Wissen wachsam zu sein und rechtzeitig nachzulesen, ist wichtig. Ich empfehle nachdrücklich den Gebrauch einer Datenbank. Für jedes Pharmakon alle Interaktionen auswendig zu lernen, ist unmöglich – zum Glück, denn sonst gäbe es Personen, die das versuchten. Entsprechendes gilt für die UAW.

(10) Mutter und Kind: Die tatsächliche Gefährdung durch ein Pharmakon habe ich vom haftungsrechtlich bestimmten Abschnitt im Zulassungstext unterschieden.

(11) Literatur: Die Literaturzitate und viele Kommentare (darunter kritische und “literarische”) stehen im E-Book. Zu jeder Literaturstelle ist die bereits verlinkte Webadresse angegeben (wenn und so lange es eine solche gibt). Das “Anklicken” der Webadresse führt direkt zum zugehörigen Abstract oder Original-Artikel.

Die medizinische Toxikologie wird im akademischen Unterricht vergleichsweise kurz dargestellt. Ausführliche deutsche Monographien sind Marquardt H, Schäfer SG, Barth H (2013): Toxikologie. 3. Auflage, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlags-Ge-

5) Bei der bakteriellen Synthese der Biologika (und der Biosimilars) entstehen in geringer Zahl auch fehlerhafte Moleküle. Wenn sie im Vergleich zu den erwünschten Molekülen keine relevanten UAW haben, werden sie nicht unbedingt entfernt. – Biosimilars sind Konkurrenzprodukte, die – meist nach Auslaufen des Patentschutzes für ein Original-Biologikum – auf den Markt gebracht werden. Die EMA prüft bei ihnen eingehend nicht nur das Verhältnis von erwünschten zu unerwünschten Molekülen, sondern den gesamten Produktionsprozess, und sie verlangt die klinische Prüfung für wenigstens eine Indikation des bisher patentgeschützten Originals. Eine gut verständliche Darstellung und auch Hinweise für die komplizierte Verordnung wurden veröffentlicht:

Dingermann T, Zürndorf I (2015): Gleich, ähnlich oder anders? Dtsch Apotheker-Z 155:548-553, NN (2015) Remicade®=Inflectra®=Remsima®? Dtsch Apotheker-Z 155:554.

6) Z. B. Steinhilber D, Schubert-Zsilavec M, Roth HJ (2005): Medizinische Chemie. Stuttgart: Deutscher Apothekerverlag. ISBN 3-7692-3483-9.

sellschaft, und besonders für den klinischen Gebrauch: Ludewig R, Regenthal R (2014): "Akute Vergiftungen und Arzneimittelüberdosierungen". 11. Auflage, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlags-Gesellschaft.

Schreibweisen: Die Rechtschreibung, Zeichensetzung und Grammatik folgt der "Amtlichen Regelung"⁷⁾. Dem Gebrauch im Englischen folgend werden mit personalen Substantiven (Apotheker, Arzt, Autor, Doktor, Erwachsene, Kind, Kollege, Patient, Person, Professor, Senior, Student, Säugling usw.) stets Personen jeglichen genotypischen oder phänotypischen Geschlechts bezeichnet, wenn nicht der Sachverhalt dies ausschließt.

Molare Mengen werden ausgeschrieben (z.B. Millimole), molare Konzentrationen werden wie üblich abgekürzt (z.B. mM). Die C-Schreibung bei Fremdwörtern habe ich mit Rücksicht auf die Datenbanken (wie z.B. PubMed) bevorzugt, aber bei eindeutig griechischem Wortstamm wurde k für Kappa geschrieben.

Jemand, der laut Berufungsvereinbarung "sein Fach in voller Breite vertreten" sollte und das auch treulich getan hat, durfte dieses Buch als Einzelautor schreiben. Es wird die letzte Auflage werden, die ich besorge. Einen Nachtrag zu Retraktionen, neuen Arzneimitteln, Warnungen und zu anderen neuen Erkenntnissen im laufenden Jahr 2019 will ich 2020 im E-Book veröffentlichen.

Ich habe als junger Pharmakologe und Toxikologe viel „väterliches Wohlwollen“

von den älteren Vertretern unseres Faches erfahren, und von den Jüngeren aus meiner Generation viel Kollegialität, vor allem auch in den für mich schweren Zeiten der deutschen Teilung. Meinen amerikanischen, deutschen, kroatischen, polnischen, serbischen und tschechischen Kollegen war diese Kollegialität mit mir allemal wichtiger als die ihnen jeweils verkündete Staatsraison mit ihren Geboten für konformes Denken und Handeln. Ich gedenke der noch Lebenden und der Hingegangenen unter ihnen in tiefer Dankbarkeit. Ich bitte die jungen Frauen und Männer aus unserem schönen Fach – und das ist meine größte Bitte - : Setzen Sie diese Tradition der unerschütterlichen Kollegialität fort und geben Sie sie an Ihre Nachfolger weiter.

Was unser Fachgebiet angeht, so wünsche ich uns:

Haben Sie in der Forschung den Mut, das Arbeitsfeld Ihres Ausbildungsinstitutes zu verlassen und etwas ganz Neues zu beginnen, obwohl dies alles andere als eine „sichere Bank“ ist. Auf wichtigen Gebieten, z. B. der Pharmakologie und Toxikologie des Knochen- und Knorpelgewebes, sind wir dramatisch unterrepräsentiert.

Haben Sie in der Lehre den Mut, auf enzyklopädische Vollkommenheit zu verzichten. Das wichtigste Ziel der gesprochenen Lehre ist die Vermittlung der Fähigkeit, die richtigen Fragen zu stellen – so bei bombastischer Einführung neuer Arzneimittel, bei der Bewertung von Studien, schon vor dem Aufkommen von UAW, erst recht bei deren Aufkommen, und für die Einschätzung des therapeutischen Fortschritts durch ein neues Mittel.

7) Institut für Deutsche Sprache (2004): Deutsche Rechtschreibung. Regeln und Wörterverzeichnis. Amtliche Regelung. www.ids-mannheim.de/reform/regelwerk.pdf

Haben Sie in der Verwaltung den Mut, Rechte zu erkämpfen. So sollte eine Fachgesellschaft im Allgemeinen und unsere Gesellschaft im Besonderen das Recht haben, die Zulassung eines Arzneimittels für eine Indikation begründet zu beantragen, wenn sie der Anbieter aus kommerziellen Gründen verweigert.

Meinem Verleger, Herrn Dr. V. Harms, und besonders auch der Lektorin, Frau B. Blasius, danke ich für intensive Diskussionen meiner Wünsche, großes Entgegenkommen und vorbildliche Betreuung. Alle inhaltlichen Fehler, Unzulänglichkeiten und Unebenheiten dieser Auflage habe ich allein zu verantworten. Für Hinweise auf Fehler wäre ich dankbar.

Hannover, im Juni 2019

Hans H. Wellhöner