

E-Book

**als Anhang zur
8. völlig neu bearbeiteten Auflage
des Lehrbuches**

Pharmakologie und Toxikologie

von

Hans-Herbert Wellhöner

Harms Verlag

Anschrift des Verfassers:
Prof. Dr. med. Hans-Herbert Wellhöner
Lothringer Str. 40D
30559 Hannover

Wie alle Wissenschaften, so ist gerade die Medizin einer ständigen Fortentwicklung unterworfen. Der Benutzer dieses Werkes muss sich bewusst sein, dass alle Angaben zur Diagnostik und Therapie sowie zu Dosierungen sorgfältig recherchiert sind, dass sie aber nur dem Wissensstand zum Zeitpunkt der Fertigstellung des Buches entsprechen. Autor und Verlag übernehmen keinerlei Gewähr für die Korrektheit, Vollständigkeit oder Qualität der bereitgestellten Informationen.

Ebenso können Autor und Verlag keine Haftung für die Anwendungsformen und Dosierungen sowie die Medikamentenwahl übernehmen. Jeder Benutzer ist aufgefordert, die Beipackzettel der Präparate sorgfältig zu studieren und die Herstellerinformationen zur Kontrolle heranzuziehen.

Eingetragene Warenzeichen sind entsprechend gekennzeichnet, aber Verlag und Autor können keine Garantie dafür übernehmen, dass alle eingetragenen Warenzeichen tatsächlich als solche gekennzeichnet sind.

Der Autor erklärt ausdrücklich, dass bei direkten oder indirekten Verweisen auf Internetseiten ("Links") zum Zeitpunkt der Linksetzung keine illegalen Inhalte auf den verlinkten Seiten erkennbar waren. Auf die künftige Gestaltung dieser Seiten hat der Autor keinen Einfluss und übernimmt keine Haftung für deren Inhalte.

© 2020 Harms Verlag

Das Werk sowie Teile desselben sind urheberrechtlich geschützt. Jegliche Nutzung außerhalb der Grenzen des Urheberrechtes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verarbeitung in elektronischen Systemen und im Internet.

ISBN 978-3-86026-260-3 (April 2020)
Harms Verlag, In't Holt 37, D 24214 Lindhöft

Erläuterungen zum Gebrauch des E-Books

Der gedruckte Text des Lehrbuches beschränkt sich auf das Basiswissen, das das Rüstzeug eines jungen Arztes darstellen sollte.

Dort, wo es lohnend ist, in die Tiefe zu gehen, gibt es eine hochgestellte Zahl, die auf den Anhang verweist. Der Anhang enthält vertiefende Zusatzinformationen wie z.B. die Strukturformeln der vorgestellten Pharmaka und toxischen Verbindungen, pharmakokinetische Zahlenwerte, Dosierungen und auch Kommentare und "Hintergrundinformationen" und endlich einen sehr großen Fundus von Zitaten aus der Primärliteratur (wissenschaftliche Veröffentlichungen) und der Sekundärliteratur (Übersichtsartikel, Stellungnahmen usw.).

Die Veröffentlichungen und auch die Abbildungen aus der Flora und Fauna wurden mit Internet-Links angegeben, soweit solche existierten. Die Benutzer können diese Links anklicken und gelangen direkt zu den zugehörigen Originalveröffentlichungen, Abstracts oder Bildern, sofern das Lesegerät des E-Books online ist.

Kapitel 1: Grundbegriffe

Anm. 1:

In der Ilias des Homer bedeutet das Wort Φάρμακον stets therapeutisches Mittel, in der Odyssee kann es auch eine giftige Pflanze bzw. ihre giftigen Wirkstoffe bezeichnen (Φάρμακον τοξικόν), ferner einen Zauber. Das Doppelwort wurde spätestens in hellenistischer Zeit zu den unterscheidend klassifizierenden und damit eindeutigen Wörtern Φάρμακον (Heilmittel) und τοξικόν (Gift) reduziert. In diesem Sinne wurden die beiden Wörter später auch in der Septuaginta verwendet. Die Bedeutung “Zauber” verschwand ganz.

Die Hauptbedeutungen von λόγος sind “Wort”, “Lehre”. Siehe hierzu z.B.: Skinner HA (1961) The Origin of Medical Terms, 2nd Edition. Baltimore: Williams & Wilkins

Anm. 2:

http://bundesrecht.juris.de/bundesrecht/amg_1976, daraus AMG 1976 §2 Arzneimittelbegriff.

Anm. 3:

http://bundesrecht.juris.de/bundesrecht/amg_1976, daraus AMG 1976 §3 Stoffbegriff.

Kapitel 2: Membranpassage von Stoffen

Anm. 1:

In der Regel fördert eine gute Lipidlöslichkeit eines Stoffes seine Diffusion durch die Membran. Wenn seine Lipidlöslichkeit aber sehr groß ist, kann dies zum Verweilen des Stoffes in der Lipidmembran und deshalb zu einer merklichen Latenzzeit zwischen dem Angebot des Stoffes auf der einen Membranseite und seinem Erscheinen auf der anderen Membranseite führen.

Anm. 2:

UCSD Transport Classification Database:

www.tcdb.org

Zugriff 27. Mai 2018

Alexander SP, Benson HE, Faccenda E, Pawson AJ, Sharman JL, Spedding M, Peters JA, Harmar AJ (2013) The Concise Guide to PHARMACOLOGY 2013/14: transporters. *Br J Pharmacol* 170:1706-1796

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24528242>

DeGorter MK, Xia CQ, Yang JJ, Kim RB (2012) Drug transporters in drug efficacy and toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 52:249-273.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21942630>

Fromm MF, Kim RB (eds) (2011) Drug Transporters.

Handb Exp Pharmacol 201

Springer: Berlin, Heidelberg

Transporter für erleichterte Diffusion speziell:

www.bioparadigms.org/slc/intro.htm

Zugriff 27. Mai 2018

Portulano C, Paroder-Belenitsky M, Carrasco N (2014) The Na⁺/I-symporter (NIS): mechanism and medical impact. *Endocr Rev* 35:106-149.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24311738>

Eine ATPase schafft 3 Na⁺ raus, 2Na⁺ rein. Dadurch entsteht ein Konzentrationsgradient, aber auch ein Spannungsgradient (innen negativ gegen außen).

Der 2Na⁺, 1I-Symporter erhält dadurch eine Konzentrations- und eine Spannungstreibkraft.

Hediger MA, Clemencon B, Burrier RE, Bruford EA (2013) The ABCs of membrane transporters in health and disease (SLC series): introduction. *Mol Aspects Med* 34:95-107

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23506860>

Roth M, Obaidat A, Hagenbuch B (2012) OATPs, OATs and OCTs: the organic anion and cation transporters of the SLCO and SLC22A gene superfamilies. *Br J Pharmacol* 165:1260-1287

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22013971>

Lokalisationen:

Leber: OATP1B1, 1B2, 1B3, OAT2, OAT7, OCT1, OTC3, alle sind Antiporter, Blutseite.

Darm: OATP1A2, OATP2B1, OCT3, OCTN1, OCTN2 Lumenseite.

Niere: OATP1A2, OAT4, Urat OCTN1, OCTN2 Lumenseite,
OATP2B1, OAT1, OAT2, OAT3, OTC2, OCT3 Blutseite.

Muskel: OATP2B1, OAT1

Placenta: OATP4A1, OCTN2 Fetus-Seite. OATP2B1, OAT4, OCT3 Blutseite.

Lunge: OCT1, 2, 3 und OCTN1, 2

Emami RA, Nies AT, Schaeffeler E, Schwab M (2012) Organic anion transporters and their implications in pharmacotherapy. *Pharmacol Rev* 64:421-449.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22457399>

König J (2011) Uptake transporters of the human OATP family: molecular characteristics, substrates, their role in drug-drug interactions, and functional consequences of polymorphisms. *Handb Exp Pharmacol* 201:1-28.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21103967>

VanWert AL, Gionfriddo MR, Sweet DH (2010) Organic anion transporters: discovery, pharmacology, regulation and roles in pathophysiology. *Biopharm Drug Dispos* 31:1-71

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19953504>

Meyer zu Schwabedissen HE, Kim RB (2009) Hepatic OATP1B transporters and nuclear receptors PXR and CAR: interplay, regulation of drug disposition genes, and single nucleotide polymorphisms. *Mol Pharm* 6:1644-1661

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19558188>

VanWert AL, Gionfriddo MR, Sweet DH (2010) Organic anion transporters: discovery, pharmacology, regulation and roles in pathophysiology. *Biopharm Drug Dispos* 31:1-71

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19953504>

Anm. 3:

Protein (Gen)	Transporter, Symporter oder Antiporter	Lokalisation	Funktion	pharmakol./toxikol. Bedeutung
NET (SLC6A1)	Symporter: Noradrenalin, Na ⁺ , Cl ⁻	Präsynaptische Membran	Rückresorption von Noradrenalin	Cocain, Desipramin
DAT (SLC6A3)	Symporter: Dopamin, Na ⁺ , Cl ⁻	Präsynaptische Membran	Rückresorption von Dopamin	Cocain, Amphetamin, MTPT
GAT1, (SLC6A1)	Symporter: GABA, Na ⁺ , Cl ⁻	Präsynaptische Membran	Rückresorption von GABA	Cannabidinol
SERT (SLC6A4)	Symporter: Serotonin, Na ⁺ , Cl ⁻ , K ⁺	Präsynaptische Membran	Rückresorption von Serotonin	Fluoxetin u. a., Fenfluramin, MDMA
GLYT2 (SLC6A5)	Symporter: Glycin, Na ⁺ , Cl ⁻	Präsynaptische Membran	Rückresorption von Glycin	
OAT1 (SLC22A6)	Antiporter: organische Anionen/ α -Ketoglutarat	Nierentubuli, Blutseite	Aufnahme organischer Anionen aus dem Blut	Penicilline Cephalospor. Furosemid Saluretika
OAT2 (SLC22A7)	Uniporter oder Antiporter: organische Anionen	Hepatocyten, Blutseite; Nierentubuli, Blutseite	Aufnahme organischer Anionen aus dem Blut	
OAT P1A2 (SLCO1A2)	Uniporter: organische Anionen	Enterocyten, Darmseite	Aufnahme organischer Anionen aus dem Darm	Aufnahme von Pharmaka. Hemmbar (Grapefruit)
OAT P1B1 (SLCO1B1)	Uniporter: organische Anionen	Hepatocyten, Blutseite	Aufnahme organischer Anionen aus dem Blut	Hemmer der HMG-CoA-Reduktase („Statin“)

Protein (Gen)	Transporter, Symporter oder Antiporter	Lokalisation	Funktion	pharmakol./toxi- kol. Bedeutung
OCT1 (SLC22A1)	Uniporter: organische Kationen	Hepatocyten, Blutseite	Aufnahme organischer Kationen aus dem Blut	Metformin
OCT2 (SLC22A2)	Uniporter: organische Kationen	Nierentubuli, Blutseite	Aufnahme organischer Kationen aus dem Blut	tubuläre Exkretion von organischen Kationen
MATE1 SLC47A1	Antiporter: Organische Kationen/H ⁺	proximale Nierentubuli, Harnseite	Abgabe organischer Kationen in den Harn	Metformin, Oxaliplatin
(SLC9-Familie)	Antiporter Na ⁺ /H ⁺	viele Organe und Gewebe	Abgabe von H ⁺ aus den Zellen	(Insulin) (Thiazid- diuretika)
NCC (SLC12A3)	Symporter: Na ⁺ , Cl ⁻	distales Konvolut der Nierentubuli, Harnseite	Rückresorption von Na ⁺ aus dem Harn	Thiazid- diuretika hemmen
NKC C2 (SLC12A1)	Symporter: Na ⁺ , K ⁺ , 2 Cl ⁻	dicker aufsteigender Teil der Henle-Schleife, Harnseite	Rückresorption von Na ⁺ aus dem Harn	Schleifendiuretika hemmen
URAT1 (SLC22A12)	Antiporter: Urat/Laktat, Nikotinat	proximale Nierentubuli, Harnseite	Rückresorption von Urat	Probenecid, Benzbromaton (Urikosurika) hemmen

Tabelle 2.2. Erleichterte Diffusion: Uniporter, Symporter und Antiporter mit pharmakologischer oder toxikologischer Bedeutung.

Anm. 4:

Alexander SP, Benson HE, Faccenda E, Pawson AJ, Sharman JL, Spedding M, Peters JA, Harmar AJ (2013) The Concise Guide to PHARMACOLOGY 2013/14: transporters. Br J Pharmacol 170:1706-1796

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24528242>

DeGorter MK, Xia CQ, Yang JJ, Kim RB (2012) Drug transporters in drug efficacy and toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 52:249-273.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21942630>

Fromm MF, Kim RB (eds) (2011) *Drug Transporters. Handb Exp Pharmacol* 201
 Springer: Berlin, Heidelberg

Glaeser H (2011) Importance of P-glycoprotein for drug-drug interactions. *Handb Exp Pharmacol* 201:285-297.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21103973>

Cole SP (2014) Targeting multidrug resistance protein 1 (MRP1, ABCC1): past, present, and future. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 54:95-117.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24050699>

Dallas S, Miller DS, Bendayan R (2006) Multidrug resistance-associated proteins: expression and function in the central nervous system. *Pharmacol Rev* 58:140-161.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16714484>

Shitara Y, Horie T, Sugiyama Y (2006) Transporters as a determinant of drug clearance and tissue distribution. *Eur J Pharm Sci* 27:425-446.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16488580>

Eichelbaum M, Fromm MF, Schwab M (2004) Clinical aspects of the MDR1 (ABCB1) gene polymorphism. *Ther Drug Monit* 26:180-185.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15228162>

Anm. 5:

Protein (Gen)	Lokalisation	Funktion	pharmakol. und toxikol. Bedeutung
MDR1 (ABCB1, P-gp), ähnliche Funktion hat MDR3 (ABCBF)	Nierentubuli, luminale Seite; Hepatocyten, biliäre Seite; Enterocyten, enterale Seite; Tumorzellen; Blut-Hirn-Schranke; Plazentaschranke	Wichtigster aktiver Auswärtstransporter für lipidlösliche, <u>kationische</u> oder neutrale Stoffe. Ursächlich für viele Resistenzen gegen Antineoplastika.	Erythromycin und Ketoconazol, Indinavir und Ritonavir, Doxorubicin und Vincristin, Ciclosporin und Tacrolimus, Verapamil und Diltiazem, Digoxin und Chinidin. Tubuläre Sekretion organischer Kationen ^{A9}

Protein (Gen)	Lokalisation	Funktion	pharmakol. und toxikol. Bedeutung
MRP2 (ABCC2) Ähnliche Funktion hat MRP3 (ABCC3)	Hepatocyten, biliäre Seite; Nierentubuli, luminale Seite	Wichtigster aktiver Auswärtstranporter für lipidlösliche, <u>anionische</u> oder neutrale Stoffe und deren Glucuronid-, Glutathion- und Sulfatkonjugate	Methotrexat, Vincristin, einige HIV-Proteaseinhibitoren; Ausschleusung von Metaboliten aus Hepatocyten; Tubuläre Sekretion organischer Anionen
MRPI (ABCC1)	Tumorzellen	Auswärtstranporter für lipidlösliche, anionische oder neutrale Stoffe	Antineoplastika-Resistenz

Tabelle 2.3. Aktive Transporter mit pharmakologischer oder toxikologischer Bedeutung.

Anm. 6:

Wir benötigen den pK des Pharmakons (aus einer Tabelle oder vom Hersteller), den pH des Gewebes und rechnen nach Henderson-Hasselbalch:

Nichtionisierter Anteil Sni eines sauren Pharmakons (z. B. Barbiturate, Salicylate)

$$S_{ni} = 1 : [1 + 10 (pH - pK)].$$

Nichtionisierter Anteil Bni eines basischen Pharmakons (z. B. Amphetamin, Lidocain, Morphin)

$$B_{ni} = 1 : [1 + 10 (pK - pH)].$$

Anm. 7:

Proudfoot AT, Krenzelok EP, Vale JA (2004) Position paper on urine alkalization.

J Toxicol Clin Toxicol 42:1-26.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15083932>

Anm. 8:

Morphin (Kap. 86) ist eine Base und hat einen pK von 8,05. Der pH des Magensaftes liegt bei 1,0 und der des Blutes bei 7,4. Nach intravenöser Injektion von Morphin beträgt der nichtionisierte Anteil im Plasma 18,3%. Nach intravenöser Injektion werden Moleküle aus dem nichtionisierten Anteil des Morphins im Plasma durch Lipid-schichtdiffusion in den Magen wandern. Dort werden sie fast alle ionisieren (nicht-

ionisierter Anteil $< 0,1\%$). Als Ionen können sie durch Lipidschichten nicht mehr rückdiffundieren, und eine Rückdiffusion durch Poren ist auch kaum möglich, denn die Magenwand hat wenige Poren. Es kommt deshalb nach intravenöser Injektion zu einer Anreicherung von Morphin im Magensaft.

Kapitel 3: Resorption und Bioverfügbarkeit

Anm. 1:

Guy RH (2010) Transdermal drug delivery. *Handb Exp Pharmacol* 197:399-410.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20217537>

Anm. 2:

Der Autor hat im Notaufnahmerraum einer Klinik einen Ophthalmologen behandelt, der versucht hatte, seinen Hypertonus durch Trinken einer in seinem Fach eingesetzten Clonidin-Lösung 2,5mg/ml zu senken. Dadurch hatte er bei sich eine extrem schwere Hypotonie erzeugt. Schon drei Tropfen dieser Lösung enthalten ungefähr 0,36 mg Clonidin. Eine Tablette zur Hochdrucktherapie enthält höchstens 0,3 mg.

Anm. 3:

Der Autor war Gutachter bei zwei Todesfällen.

Anm. 4:

Kuppens IE, Breedveld P, Beijnen JH, Schellens JH (2005) Modulation of oral drug bioavailability: from preclinical mechanism to therapeutic application. *Cancer Invest* 23:443-464.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16193644>

Toutain PL, Bousquet-Melou A (2004) Bioavailability and its assessment. *J Vet Pharmacol Ther* 27:455-466.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15601440>

Rajaram L, Roy SK, Skerjanec A (2004) Bioavailability and bioequivalence trials: statistics & pharmacokinetic principles. *Stud Health Technol Inform* 103:159-179.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15747918>

Kapitel 4: Verteilung

Anm. 1:

V_{dss} , das Verteilungsvolumen im Gleichgewicht, ist das anschaulichste. Die sogenannten dynamischen Verteilungsvolumina (z.B. das Verteilungsvolumen während der Verteilung oder während der Elimination) sind wirklichkeitsnäher, aber unanschaulicher. Sie weichen quantitativ in der Regel nicht sehr vom Verteilungsvolumen im Gleichgewicht ab. Nicht selten wird für einen Stoff nicht V_{dss} , das Verteilungsvolumen im Gleichgewicht, sondern das Verteilungsvolumen in der Eliminationsphase V_d (genaue Bezeichnungen: $V_{d\beta}$ oder V_z) angegeben. Dieses Volumen ist grösser als V_{dss} , weil die Plasmakonzentration C im Zweikompartimentsystem schneller abnimmt als die Stoffmenge im Organismus.

Anm. 2:

Eine alte Bezeichnung war “multi-drug-resistance proteins”, weil sie zuerst bei der Untersuchung der Resistenzentstehung gegen Pharmaka entdeckt wurden. Inzwischen aber wissen wir, dass sie nicht nur Resistenz gegen Pharmaka vermitteln, sondern auch andere Funktionen erfüllen.

Cole SP (2014) Targeting multidrug resistance protein 1 (MRP1, ABCC1): past, present, and future. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 54:95-117.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24050699>

DeGorter MK, Xia CQ, Yang JJ, Kim RB (2012) Drug transporters in drug efficacy and toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 52:249-273.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21942630>

Fromm MF, Kim RB (eds) (2011) Drug Transporters.

Handb Exp Pharmacol 201

Springer: Berlin, Heidelberg

Glaeser H (2011) Importance of P-glycoprotein for drug-drug interactions. *Handb Exp Pharmacol* 201:285-297.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21103973>

Dallas S, Miller DS, Bendayan R (2006) Multidrug resistance-associated proteins: expression and function in the central nervous system. *Pharmacol Rev* 58:140-161.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16714484>

van Meer G, Halter D, Sprong H, Somerharju P, Egmond MR (2006) ABC lipid transporters: extruders, flippases, or floppase activators? *FEBS Lett* 580:1171-1177.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16376334>

Solbach TF, König J, Fromm MF, Zolk O (2006) ATP-binding cassette transporters in the heart. *Trends Cardiovasc Med* 16:7-15.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16387624>

Albermann N, Schmitz-Winnenthal FH, Z'graggen K, Volk C, Hoffmann MM, Haeffeli WE, Weiss J (2005) Expression of the drug transporters MDR1/ABCB1, MRP1/ABCC1, MRP2/ABCC2, BCRP/ABCG2, and PXR in peripheral blood mononuclear cells and their relationship with the expression in intestine and liver. *Biochem Pharmacol* 70:949-958.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16054595>

Leslie EM, Deeley RG, Cole SP (2005) Multidrug resistance proteins: role of P-glycoprotein, MRP1, MRP2, and BCRP (ABCG2) in tissue defense. *Toxicol Appl Pharmacol* 204:216-237.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15845415>

Pohl A, Devaux PF, Herrmann A (2005) Function of prokaryotic and eukaryotic ABC proteins in lipid transport. *Biochim Biophys Acta* 1733:29-52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15749056>

Takahashi K, Kimura Y, Nagata K, Yamamoto A, Matsuo M, Ueda K (2005) ABC proteins: key molecules for lipid homeostasis. *Med Mol Morphol* 38:2-12.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16158173>

Dean M, Annilo T (2005) Evolution of the ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily in vertebrates. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 6:123-142.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16124856>

Ernst R, Klemm R, Schmitt L, Kuchler K (2005) Yeast ATP-binding cassette transporters: cellular cleaning pumps. *Methods Enzymol* 400:460-484.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16399365>

Dean M (2005) The genetics of ATP-binding cassette transporters. *Methods Enzymol* 400:409-429.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16399363>

Löscher W, Potschka H (2005) Blood-brain barrier active efflux transporters: ATP-binding cassette gene family. *NeuroRx* 2:86-98.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16399363>

van der Does C, Tampe R (2004) How do ABC transporters drive transport? *Biol Chem* 385:927-933.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16399363>

Fromm MF (2004) Importance of P-glycoprotein at blood-tissue barriers. *Trends Pharmacol Sci* 25:423-429.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15276711>

Locher KP (2004) Structure and mechanism of ABC transporters. *Curr Opin Struct Biol* 14:426-431.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15313236>

Dahl SG, Sylte I, Ravna AW (2004) Structures and models of transporter proteins. *J Pharmacol Exp Ther* 309:853-860.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14988415>

Borst P, Balzarini J, Ono N, Reid G, de Vries H, Wielinga P, Wijnholds J, Zelcer N (2004) The potential impact of drug transporters on nucleoside-analog-based antiviral chemotherapy. *Antiviral Res* 62:1-7.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15026196>

Jones PM, George AM (2004) The ABC transporter structure and mechanism: perspectives on recent research. *Cell Mol Life Sci* 61:682-699.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15026196>

Glavinas H, Krajcsi P, Cserepes J, Sarkadi B (2004) The role of ABC transporters in drug resistance, metabolism and toxicity. *Curr Drug Deliv* 1:27-42.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15026196>

Stefkova J, Poledne R, Hubacek JA (2004) ATP-binding cassette (ABC) transporters in human metabolism and diseases. *Physiol Res* 53:235-243.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15209530>

Borges-Walmsley MI, McKeegan KS, Walmsley AR (2003) Structure and function of efflux pumps that confer resistance to drugs. *Biochem J* 376 (Pt 2) 313-338.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15209530>

Chang G (2003) Multidrug resistance ABC transporters. *FEBS Lett* 555:102-105.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14630327>

Scotto KW (2003) Transcriptional regulation of ABC drug transporters. *Oncogene* 22:7496-7511.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14630327>

Lockhart AC, Tirona RG, Kim RB (2003) Pharmacogenetics of ATP-binding cassette transporters in cancer and chemotherapy. *Mol Cancer Ther* 2:685-698.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12883042>

Young AM, Allen CE, Audus KL (2003) Efflux transporters of the human placenta. *Adv Drug Deliv Rev* 55:125-132.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12535577>

Faber KN, Muller M, Jansen PL (2003) Drug transport proteins in the liver. *Adv Drug Deliv Rev* 55:107-124.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12535576>

Schinkel AH, Jonker JW (2003) Mammalian drug efflux transporters of the ATP binding cassette (ABC) family: an overview. *Adv Drug Deliv Rev* 55:3-29.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12535572>

Schmitt L, Tampe R (2002) Structure and mechanism of ABC transporters. *Curr Opin Struct Biol* 12:754-760.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12535572>

Anm. 3:

Schulz M, Schmoldt A (2003) Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 800 drugs and other Xenobiotics. *Pharmazie* 58: 447-474.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12889529>

Kapitel 5: Elimination 1: Transport und Biotransformation

Anm. 1:

So ist die Wasserlöslichkeit von Acetylierungsprodukten bestimmter Sulfonamide schlechter als die der Ausgangssubstanzen.

Anm. 2:

Petzinger E, Geyer J (2006) Drug transporters in pharmacokinetics. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 372:465-475.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16532306>

Anm. 3:

Zhou S, Yung Chan S, Cher Goh B, Chan E, Duan W, Huang M, McLeod HL (2005) Mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4 by therapeutic drugs. *Clin Pharmacokinet* 44:279-304.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15762770>

Anm. 4:

1-Amino-Cyclopropan-1-ol, $C_2H_4=C(NH_2)(OH)$

Anm. 5:

Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (2006) Kombinationstherapie von Statinen und Ciclosporin. *Dtsch Ärzteblatt* 103: C843.

Anm. 6:

Hu Z, Yang X, Ho PC, Chan SY, Heng PW, Chan E, Duan W, Koh HL, Zhou S (2005) Herb-drug interactions: a literature review. *Drugs* 65:1239-1282.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15916450>

Xu C, Li CY, Kong AN (2005) Induction of phase I, II and III drug metabolism/transport by xenobiotics. *Arch Pharm Res* 28:249-268

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15832810>

Luo G, Guenther T, Gan LS, Humphreys WG (2004) CYP 3A4 induction by xenobiotics: biochemistry, experimental methods and impact on drug discovery and development. *Curr Drug Metab* 5:483-505.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15832810>

Die Enzyminduktion von CYP 1A1 durch Dioxin beschleunigt den Abbau von Dioxin sehr wenig, weil Dioxin gegen den Angriff von CYP 1A1 wenig empfindlich ist.

Anm. 7:

Coon MJ (2005) Cytochrome P450: nature`s most versatile biological catalyst. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 45:1-25.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15832443>

Anm. 8:

Thummel KE, Wilkinson GR (1998) In vitro and in vivo drug interactions involving human CYP 3A. *Annu Rev Pharm Toxicol* 38:389-430.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9597161>

Lown KS, Bailey DG, Fontana RJ, Janardan SK, Adair CH, Fortlage LA, Brown MB, Guo W, Watkins PB (1997) Grapefruit juice increases felodipine oral availability in humans by decreasing intestinal CYP 3A protein expression. *J Clin Invest* 99:2545-2553.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9153299>

Markowitz JS, Donovan JL, DeVane CL, Taylor RM, Ruan Y, Wang J-S, Chavin KD (2003) Effect of St John`s wort on drug metabolism by induction of cytochrome P450 3A4 enzyme. *JAMA* 290:1500-1504.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=13129991>

Anm.9

Rettie AE, Jones JP (2005) Clinical and toxicological relevance of CYP 2C9: drug-drug interactions and pharmacogenetics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 45:477-494.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15822186>

Anm. 10:

Caro AA, Cederbaum AI (2004) Oxidative stress, toxicology, and pharmacology of CYP 2E1. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 44:27-42.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14744237>

Anm. 11:

Hydroxylierung aliphatischer (Seiten-)Ketten zu Alkoholen

o *Beispielstoff*: Pentobarbital. Die Hydroxylierung erfolgt meist am terminalen CH₃ der Kette.

Epoxidierung von ungesättigten Aliphaten und von Aromaten

o *Beispielstoffe für Aliphate*: Vinylchlorid, für Aromate: Benzo[a]pyren (beide Kap. 104).

Epoxide sind sehr reaktionsfähig, bilden kovalente Bindungen z.B. mit DNA-Basen und wirken dadurch cancerogen (Kap. 103).

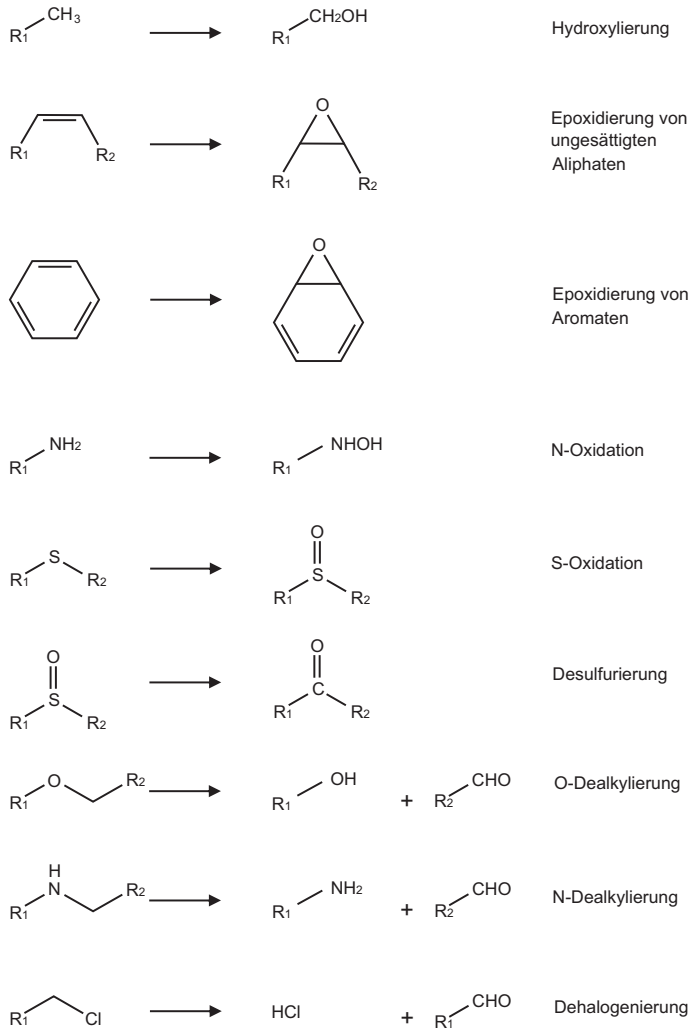


Abb. 5.1. Oxidation durch mischfunktionelle Oxidasen.

Srivastava A, Maggs JL, Antoine DJ, Williams DP, Smith DA, Park BK (2010) Role of reactive metabolites in drug-induced hepatotoxicity. *Handb Exp Pharmacol* 196:165-194.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20020263>

Es gibt Ausnahmen, z.B. Carbamazepin.

N-Oxidation

o *Beispielstoff*: Benzidin (cancerogenes Reagenz). Besonders die N-Oxide aromatischer Amine werden in cancerogene Hydroxylamine umgewandelt.

Kim D, Guengerich FP (2005) Cytochrome P450 activation of arylamines and heterocyclic amines. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 45:27-49.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15822170>

S-Oxidation

o *Beispielstoff*: Phenothiazine (Antipsychotika, Kap. 79).

Desulfurierung

o *Beispielstoff*: Thiopental (Kap. 88).

O-Dealkylierung und N-Dealkylierung

Codein wird zu Morphin O-dealkyliert, Methamphetamin wird zu Amphetamin N-dealkyliert. Bemerkenswert ist, dass bei O- und N-Dealkylierung reaktionsfreudiger Acetaldehyd entsteht.

Dealkylierung von sekundären und tertiären Aminen führt oft nicht zu einer wesentlichen Abnahme der Wirkung.

o *Beispiel*: Die N-Dealkylmetaboliten mehrerer Antiarrhythmika (Kap. 56) sind praktisch so wirksam wie die Ausgangsstoffe.

Oxidative Dehalogenierung

Acetaldehyd entsteht auch bei der oxidativen Dehalogenierung nach Inhalation halogenhaltiger Lösungsmittel. Dabei können Halogenacetylverbindungen entstehen.

o *Beispiel*: $\text{H}_2\text{C}=\text{Cl}_2 + \text{O} \rightarrow \text{H}-\text{CO}-\text{Cl} + \text{HCL}$.

Halogenacetylyle reagieren begierig mit Thiolgruppen der umgebenden Proteine (z. B. mit SH-Enzymen).

Anm. 12:

Krueger SK, Williams DE (2005) Mammalian flavin-containing monooxygenases: structure/function, genetic polymorphism and role in drug metabolism. *Pharmacol Ther* 106:357-87.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15922018>

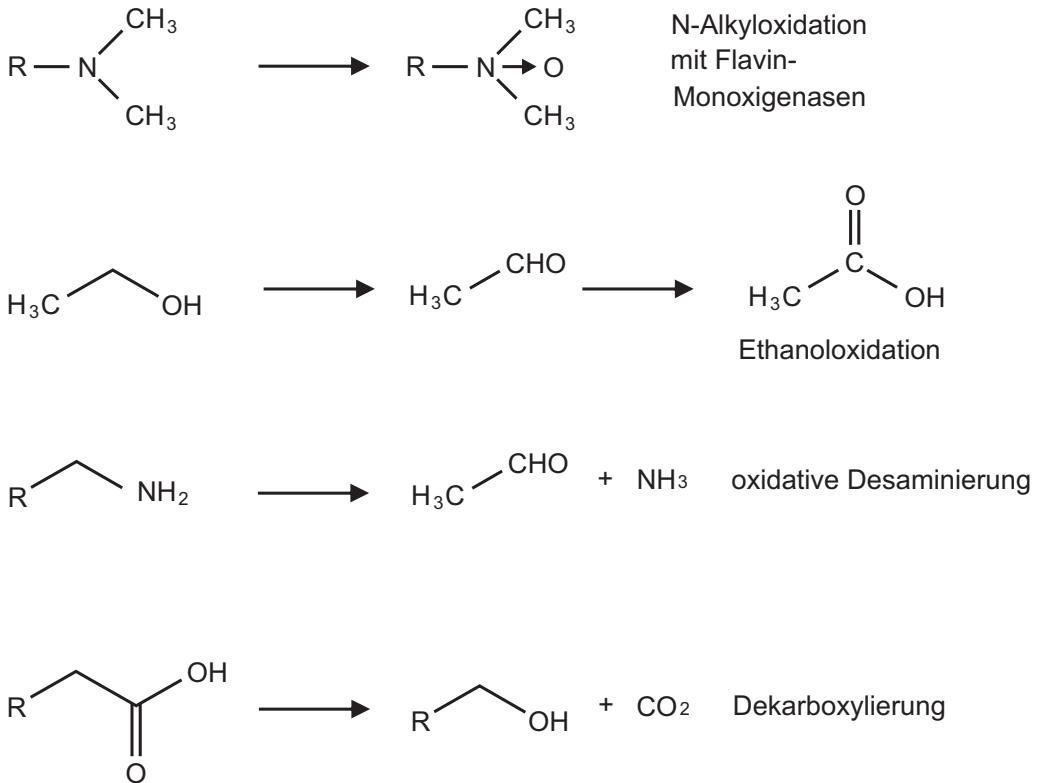
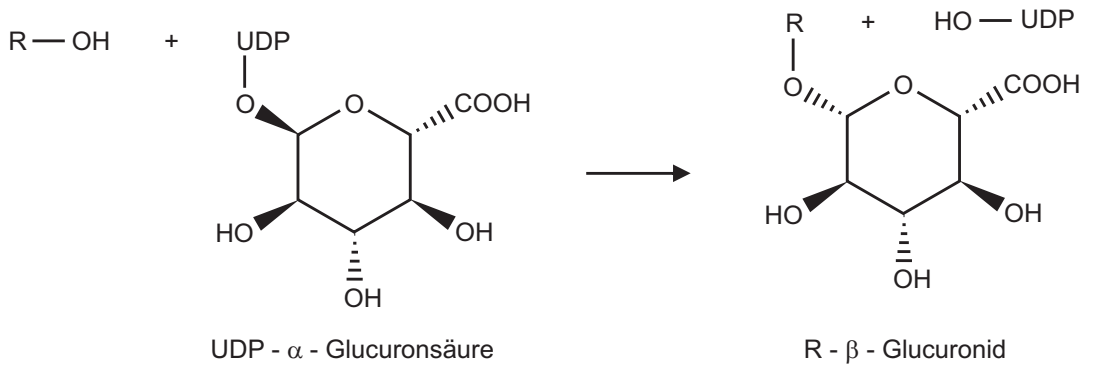


Abb. 5.2. Oxidationen durch Nicht-Cytochrom-Enzyme.

Anm. 13:

Bei Sauerstoffmangel können anstelle des O_2 Halogenkohlenstoffverbindungen, z. B. Tetrachlorkohlenstoff Cl_4C an CYP 4E1 gebunden werden. Durch Reduktion im System entsteht dann nicht H_2O , sondern $\text{Cl}_3\text{C}^{\bullet}$, das Trichlormethylradikal. Verbindungen, die wie $\text{Cl}_3\text{C}^{\bullet}$ ein singuläres (ungepaartes) Elektron enthalten, heißen Radikale. Sie sind sehr reaktionsfreudig: Wenn sie lange genug "leben", diffundieren sie in die Nähe der ungesättigten Fettsäuren in den Membranen des endoplasmatischen Retikulums oder in den Mitochondrien und ziehen aus ihnen Wasserstoffatome ab. Die einsetzenden irreversiblen Folgereaktionen in den Membranen können zum Zelltod führen.

Anm. 14:



Anm. 15:

Hayes JD, Flanagan JU, Jowsey IR (2005) Glutathione transferases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 45:51-88.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15822171>

Glutathiontransferasen reagieren auch direkt mit halogenierten Methanen, wodurch toxische Folgeprodukte entstehen können: Der Glutathion-Anteil in den Kopplungsprodukten wird weiter abgebaut, dabei können aus Kopplungsprodukten mit halogenierten Aliphaten Cancerogene entstehen.

Kapitel 6: Elimination 2: Exkretion (Ausscheidung)

Anm. 1:

Nicht so selten beobachtet man, dass bei Vergiftungen nahezu “reflektorisch” eine alkalische Diurese eingeleitet wird. Das ist fast immer falsch, weil nur wenige bei Suiziden eingenommene Pharmaka Säurecharakter haben – die Mehrzahl sind Basen. Deren Exkretion wird jedoch durch alkalische Diurese gehemmt.

Anm. 2:

www.dosing.de

Zugriff 5. Juli 2017

Anm. 3:

Dazu benötigen wir den Tabellenwert Q_0 für das Pharmakon, die beim Patienten gemessene oder berechnete Creatininclearance $Crea_I$ und die Creatininclearance des Gesunden $Crea_G$. Q_0 ist das Verhältnis von $Clearance_{renal}/Clearance_{total}$. Eine Tabelle der Q_0 für viele Pharmaka findet man z.B. bei Frölich JC, Kirch W (2006) Praktische Arzneitherapie. 4. Aufl, Springer, Berlin. Dann gilt:

$$D_I = D_G \cdot \{ Q_0 + (1-Q_0) \cdot Crea_I / Crea_G \} \text{ (Gl. 6.1)}$$

Kapitel 7: Zusammenwirken von Resorption, Verteilung und Elimination

Anm. 1:

Wir verwenden das Wort Stoff anstelle des Wortes Wirkstoff, weil die mathematischen Gesetze der Pharmakokinetik auch für kaum wirksame Stoffe gelten.

Anm. 2:

Rowland M, Peck C, Tucker G (2011) Physiologically-based pharmacokinetics in drug development and regulatory science. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 51:45-73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20854171>

Dieses Modell ist dem einfachen Kompartiment-Modell überlegen, weil es die Beschreibung der Kinetiken in einzelnen Organen anstrebt. Es gestattet auch die Prüfung der Hypothese, wonach bei Vergiftung mit einem Stoff X, der ein hohes Gesamtkörper-Verteilungsvolumen hat, eine Hämodialyse dennoch therapeutisch nützlich sein kann, wenn sie in einem lebenswichtigen Organ (Herz) die Konzentration von X schneller senkt als z.B. im Fettgewebe oder ZNS. Fallberichte gibt es dazu z.B. für Carbamazepin. Systematische experimentelle Untersuchungen, die hier sehr aussagekräftig sein könnten, fehlen. Das Modell wird in Zulassungsverfahren noch nicht verwendet.

Bonate P (2006) *Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling and Simulation*. Berlin: Springer

Macheras P, Illades A (2006) *Modeling in Biopharmaceutics Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. Berlin: Springer

Anm. 3:

Schiffter HA (2015) *Pharmakokinetik – Modelle und Berechnungen*. 2. Auflage Stuttgart: Wissensch. Verlagsges. ISBN 978-3-80473-276-0

Derendorf H, Gramatee T, Schäfer HG, Staab A (2010) *Pharmakokinetik kompakt*, 3. Auflage: Stuttgart: Wissensch. Verlagsges. ISBN 987-3-80472-450-1

Gugeler N, Klotz U (2000) *Einführung in die Pharmakokinetik*, 2. Aufl. Frankfurt/Main: Govi

Roland M, Tozer TN (1995) *Clinical Pharmacokinetics*, 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins

Gibaldi M, Perrier D (1982) *Pharmacokinetics*. 2nd ed. New York-Basel: Marcel Dekker

Gladtko E, von Hattingberg HM (1973) Pharmakokinetik. Berlin-Heidelberg-New York: Springer.

Dost FH (1968) Grundlagen der Pharmakokinetik. Stuttgart: G. Thieme

Anm. 4:

In der Regel enthalten tabellarische Veröffentlichungen Werte für das Medium Blutplasma, es sei denn, die Messung eines speziellen Stoffes wird routinemässig im Vollblut durchgeführt.

Schulz M, Schmoltdt A (2003) Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 800 drugs and other xenobiotics. Pharmazie 58:447-474.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12889529>

Uges DRA, Bouma P, Pietersma H, Meijer-Koens J (1996) Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology in the Netherlands. EHP 2:4-8.

Meyer FP (1994) Indicative therapeutic and toxic drug concentrations in plasma: a tabulation. Int J Clin Pharmacol Ther 32:71-81.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=8004362>

Anm. 5:

Die Bezeichnung "erster Ordnung" kommt aus der Mathematik. Die Gleichung (7.1) entsteht durch Integration der Differentialgleichung

$$dC/dt = C \cdot (-\beta) \quad (\text{Gl. 7.2})$$

Dies ist eine lineare Differentialgleichung erster Ordnung.

Anm. 6:

Dann gelten die Rechnungen sowohl für die Blut- als auch für die Plasmaclearance. Der Proportionalitätsfaktor fällt bei der Quotientenbildung am Ende heraus.

Anm. 7:

$$C(t) = B_{vf} \cdot \frac{D \cdot \alpha}{V \cdot (\alpha - \beta)} \cdot (e^{-\beta t} - e^{-\alpha t}) \quad \beta < \alpha \quad (\text{Gl. 7.6})$$

Die Resorptionskonstante α setzt eine loglineare Resorption voraus, was besonders bei Retardzubereitungen kaum jemals zutrifft. Die Resorptionskonstante α ist in der Regel größer als die Eliminationskonstante β (Resorption schneller als Elimination), so dass die Kurve nach einiger Zeit der Formel $C(t) = K \cdot e^{-\beta t}$ genügt.

Anm. 8:

Dies gilt besonders für die Clearance, die Dialysance und die Flüsse durch das extrakorporale Reinigungselement. In der Pharmakokinetik wird die Clearance überwiegend als Plasmaclearance verstanden (Dost 1968, S. 309 ff, Bruhn und Fölsch 1999) Dieses Verständnis ist leider nicht einheitlich – gelegentlich wird die Clearance als Blut-Clearance definiert (z.B. Gibaldi und Perrier 1982).

Uges DRA, Bouma P, Pietersma H, Meijer-Koens J (1996). Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology in the Netherlands. EHP 2:4-8.

Meyer FP (1994). Indicative therapeutic and toxic drug concentrations in plasma: a tabulation. Int J Clin Pharmacol Ther 32:71-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=8004362>

Dost FH (1968) Grundlagen der Pharmakokinetik. 2. Auflage, Stuttgart: G. Thieme

Anm. 9:

Kielstein JT, Schwarz A, Arnavaz A, Sehlberg O, Emrich HM, Fliser D (2002) High-flux hemodialysis – an effective alternative to hemoperfusion in the treatment of carbamazepine intoxication. Clin Nephrol 57: 484-486.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12078955>

Verglichen mit den Blutflüssen durch die Leber (1500-1650 ml/min) und die Niere (1200 ml/min) sind die Flüsse bei Hämodialyse klein.

Anm. 10:

Kielstein JT, Kretschmer U, Ernst Th, Hafer C, Bahr MJ, Haller H, Fliser D (2004) Efficacy and cardiovascular tolerability of extended dialysis in critically ill patients: a randomized controlled study. Amer J Kidney Dis 43:342-349.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14750100>

Anm. 11:

Satar S, Alpay NR, Sebe A, Gokel Y (2006) Emergency hemodialysis in the management of intoxication. Am J Ther 13:404-410.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16988535>

de Pont AC (2007) Extracorporeal treatment of intoxications. Curr Opin Crit Care 13:668-673.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17975388>

Uges DRA, Bouma P, Pietersma H, Meijer-Koens J (1996). Therapeutic Drug Moni-

toring and Clinical Toxicology in the Netherlands. EHP 2: 4-8.

Meyer FP (1994). Indicative therapeutic and toxic drug concentrations in plasma: a tabulation. Int J Clin Pharmacol Ther 32:71-81.

Anm. 12:

Bugge JF (2001) Pharmacokinetics and drug dosing adjustments during continuous venovenous hemofiltration or hemodiafiltration in critically ill patients. Acta Anaesthesiol Scand 45:929-934.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11576041>

Winchester JF (2002) Dialysis and hemoperfusion in poisoning. Adv Ren Replace Ther 9:26-30.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11927904>

Borkan SC (2002) Extracorporeal therapies for acute intoxications. Critical Care Clinics 18:393-420.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12053840>

Satar S, Alpay NR, Sebe A, Gokel Y (2006) Emergency hemodialysis in the management of intoxication. Am J Ther 13:404-410.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16988535>

de Pont AC (2007) Extracorporeal treatment of intoxications. Curr Opin Crit Care 13:668-673.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17975388>

Holubek WJ, Hoffman RS, Goldfarb DS, Nelson LS (2008) Use of hemodialysis and hemoperfusion in poisoned patients. Kidney Int 74:1327-1334.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18800032>

Tyagi PK, Winchester JF, Feinfeld DA (2008) Extracorporeal removal of toxins. Kidney Int 74:1231-1233.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18974758>

Anm. 13:

Für den zeitlichen Abfall der Konzentration im Blutplasma gilt

$$C(t) = C(0) \cdot (K_1 \cdot e^{-\alpha t} + K_2 \cdot e^{-\beta t}), \alpha > \beta \quad (\text{Gl. 7.11})$$

(α hat hier *nicht* wie in der Bateman-Funktion die Bedeutung einer Resorptionskonstanten)

Anm. 14:

Gelegentlich vermuten Ärzte dann eine Eliminationsstörung und befürchten ein Organversagen. Nichts dergleichen liegt vor, sondern die Kollegen haben die gewohnte kurze Wirkung von Thiopental nach Einmalinjektion “reflektorisch”, aber doch irrtümlich, auf die schnelle Elimination des Thiopentals zurückgeführt. Der Autor wurde von besorgten Klinikern in dieser Sache mehr als zehn Mal konsultiert.

Kapitel 9: Rezeptoren und Kanäle

Anm. 1:

International Union of Pharmacology:
<http://www.guidetopharmacology.org/>

Anm. 2:

Kraus G (2014) Biochemistry of Signal Transduction and Regulation, 5th edition.
Weinheim: Wiley-VHC

Nahorski SR (2006) Pharmacology of intracellular signalling pathways. Br J Pharmacol 147 Suppl. 1:S38-S45.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16402119>

Anm. 3:

Allgemein

Burris TP, Solt LA, Wang Y, Crumbley C, Banerjee S, Griffett K, Lundasen T, Hughes T, Kojetin DJ (2013) Nuclear receptors and their selective pharmacologic modulators. Pharmacol Rev 65:710-778.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23457206>

Kumar R, McEwan IJ (2012) Allosteric modulators of steroid hormone receptors: structural dynamics and gene regulation. Endocr Rev 33:271-299.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22433123>

Lu NZ, Wardell SE, Burnstein KL, Defranco D, Fuller PJ, Giguere V, Hochberg RB, McKay L, Renoir JM, Weigel NL, Wilson EM, McDonnell DP, Cidlowski JA (2006) International Union of Pharmacology. LXV. The pharmacology and classification of the nuclear receptor superfamily: glucocorticoid, mineralocorticoid, progesterone, and androgen receptors. Pharmacol Rev 58:782-797.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17132855>

Anm. 4:

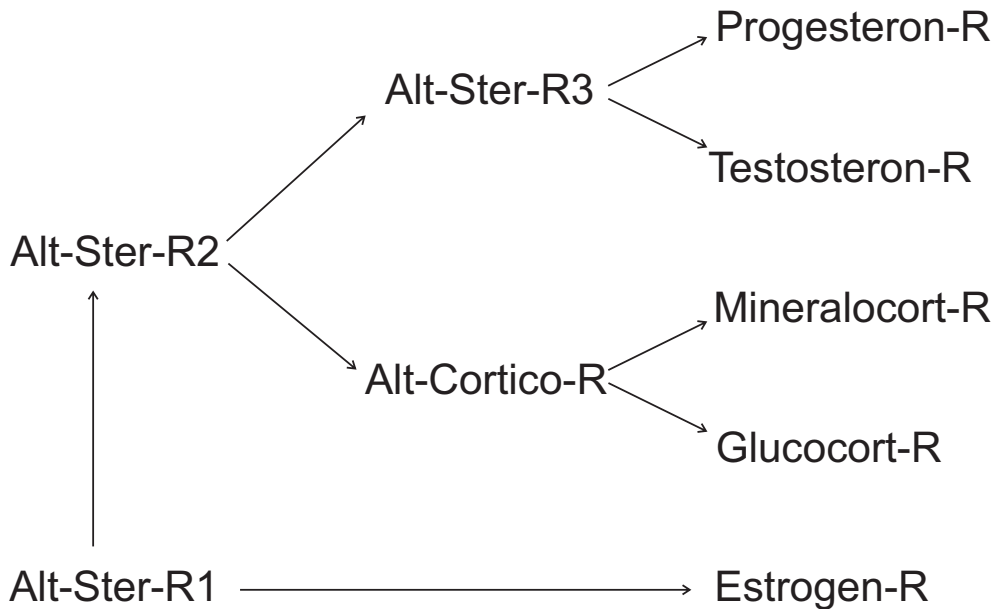
Evolution

Baker ME, Funder JW, Kattoula SR (2013) Evolution of hormone selectivity in glucocorticoid and mineralocorticoid receptors. *J Steroid Biochem Mol Biol* 137:57-70
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23907018>

Eick GN, Colucci JK, Harms MJ, Ortlund EA, Thornton JW (2012) Evolution of minimal specificity and promiscuity in steroid hormone receptors. *PLoS Genet* 8:e1003072
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23166518>

Die Steroidrezeptoren haben sich aus einer Urform entwickelt, die Rezeptor für Estrogene und Xenobiotika war. Die Urform hatte eine große Bindungshöhle, die Liganden sehr unterschiedlicher Art und Größe aufnehmen konnte. Im Laufe der Evolution stieg die Liganden-Spezifität "neuer" Rezeptorarten jeweils nur um so viel, wie für das Wirksamwerden von neu erscheinenden endogenen Liganden erforderlich war (Prinzip der minimal notwendigen Zunahme der Spezifität). Auch heute ist die Spezifität gegen endogene Liganden noch nicht auf sehr hohem Niveau.

Kohn JA, Deshpande K, Ortlund EA (2012) Deciphering modern glucocorticoid cross-pharmacology using ancestral corticosteroid receptors. *J Biol Chem* 287:16267-16275
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22437833>



Evolution der Steroidrezeptoren.

Nach Eich GN et al., PLoS Genet (2012) 8:e1003872

Cotnoir-White D, Laperriere D, Mader S (2011) Evolution of the repertoire of nuclear receptor binding sites in genomes. *Mol Cell Endocrinol* 334:76-82
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21056084>

Eick GN, Thornton JW (2011) Evolution of steroid receptors from an estrogen-sensitive ancestral receptor. *Mol Cell Endocrinol* 334:31-38
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20837101>

Krasowski MD, Ni A, Hagey LR, Ekins S (2011) Evolution of promiscuous nuclear hormone receptors: LXR, FXR, VDR, PXR, and CAR. *Mol Cell Endocrinol* 334:39-48
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20615451>

Benoit G, Cooney A, Giguere V, Ingraham H, Lazar M, Muscat G, Perlmann T, Renaud JP, Schwabe J, Sladek F, Tsai MJ, Laudet V (2006) International Union of Pharmacology. LXVI. Orphan nuclear receptors. *Pharmacol Rev* 58:798-836.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17132856>

Es gibt noch andere nukleäre Rezeptoren als die Rezeptoren für endogene Steroidhormone.

Sladek FM (2011) What are nuclear receptor ligands? *Mol Cell Endocrinol* 334:3-13
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20615454>

Die nukleären Rezeptoren sind vor 635 Millionen Jahren erschienen. Anfangs signalisierten sie wohl nur Einflüsse aus der Umwelt.

Anm. 5:

Die Cofaktoren-Bindungsdomäne AF-1 liegt in der Region A/B (also N-terminal von der Region C), die Cofaktoren-Bindungsdomäne AF-2 in den Regionen D und E (C-terminal von Region C).

Die von einem Coaktivator ausgehende Proteinkette endet z.B. in einer Histonacetylase, die das Histon in den Nucleosomen lockert und damit den besseren Zutritt derjenigen Faktoren ermöglicht, die die Transkription in Gang setzen. Von einem Corepressor würde eine andere Proteinkette ausgehen, die z.B. in einer Histondeacetylase endet. Das Enzym würde das Histon in den Nucleosomen verdichten und dadurch den Zutritt von Transkriptionsfaktoren erschweren oder gar verhindern

Lonard DM, Lanz RB, O'Malley BW (2007) Nuclear receptor coregulators and human disease. *Endocr Rev* 28:575-587.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17609497>

Hammes SR, Levin ER (2007) Extranuclear steroid receptors: nature and actions. *Endocr Rev* 28:726-741.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17916740>

Wu RC, Smith CL, O'Malley BW (2005) Transcriptional regulation by steroid receptor coactivator phosphorylation. *Endocr Rev* 26:393-399.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15814849>

Mahajan MA, Samuels HH (2005) Nuclear hormone receptor coregulator: role in hormone action, metabolism, growth, and development. *Endocr Rev* 26:583-597.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15561801>

Anm. 6:

Germain P, Staels B, Dacquet C, Spedding M, Laudet V (2006) Overview of nomenclature of nuclear receptors. *Pharmacol Rev* 58:685-704.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17132848>

Lu NZ, Wardell SE, Burnstein KL, Defranco D, Fuller PJ, Giguere V, Hochberg RB, McKay L, Renoir JM, Weigel NL, Wilson EM, McDonnell DP, Cidlowski JA (2006) International Union of Pharmacology. LXV. The pharmacology and classification of

the nuclear receptor superfamily: glucocorticoid, mineralocorticoid, progesterone, and androgen receptors. *Pharmacol Rev* 58:782-797.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17132855>

Dahlman-Wright K, Cavailles V, Fuqua SA, Jordan VC, Katzenellenbogen JA, Korch KS, Maggi A, Muramatsu M, Parker MG, Gustafsson JA (2006) International Union of Pharmacology. LXIV. Estrogen receptors. *Pharmacol Rev* 58:773-781.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17132854>

Functional flexibility am Beispiel der Estrogenrezeptoren

Bruning JB, Parent AA, Gil G, Zhao M, Nowak J, Pace MC, Smith CL, Afonine PV, Adams PD, Katzenellenbogen JA, Nettles KW (2010) Coupling of receptor conformation and ligand orientation determine graded activity. *Nat Chem Biol* 6:837-843
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20924370>

Hier wird gezeigt, dass es funktionelle Flexibilität (Kapitel 11) auch bei Steroidrezeptoren – hier beim Estrogen-Rezeptor – gibt. Ein Ligand kann je nach Form des Rezeptors mit verschiedener Orientierung in der Höhle binden. Nebenbefund: Tamoxifen bindet nur an die inaktive Form von ERalpha.

Anm. 7:

Baker ME, Nelson DR, Studer RA (2015) Origin of the response to adrenal and sex steroids: Roles of promiscuity and co-evolution of enzymes and steroid receptors. *J Steroid Biochem Mol Biol* 151:12-24

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25445914>

Steroidhormon-Rezeptoren und CYP Enzyme haben sich gleichzeitig und parallel entwickelt.

Chen S, He N, Chen W, Sun F, Li L, Deng R, Hu Y (2014) Molecular insights into the promiscuous interaction of human pregnane X receptor (hPXR) with diverse environmental chemicals and drug compounds. *Chemosphere* 96:138-145

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24182399>

Anm. 8:

Ngan CH, Beglov D, Rudnitskaya AN, Kozakov D, Waxman DJ, Vajda S (2009) The structural basis of pregnane X receptor binding promiscuity. *Biochemistry* 48:11572-11581

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19856963>

Ein bestimmter Rezeptor nimmt mehrere Hormone an und wirkt, als sei das richtige Hormon gebunden. Das Hormon formt NICHT den Rezeptor um. Die Promiskuität ist besonders hoch für PXR, der viele Liganden annimmt und der die Expression von CYP 3A4 und CYP 2D6 steuert.

Anm. 9:

Es gibt mindestens 20 α -Untereinheiten, 5 β -Untereinheiten und 14 γ -Untereinheiten, die aber nicht beliebige, sondern Vorzugskombinationen miteinander eingehen. Eine bestimmte Kombination ist für einen bestimmten Rezeptor auf einer bestimmten Zelle typisch.

Apriletti JW, Ribeiro RC, Wagner RL, Feng W, Webb P, Kushner PJ, West BL, Nilsson S, Scanlan TS, Fletterick RJ, Baxter JD (1998) Molecular and structural biology of thyroid hormone receptors. *Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl* 25:S2-S11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9809185>

Sandler B, Webb P, Apriletti JW, Huber BR, Togashi M, Cunha Lima ST, Juric S, Nilsson S, Wagner R, Fletterick RJ, Baxter JD (2004) Thyroxine-thyroid hormone receptor interactions. *J Biol Chem* 279:55801-55808.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15466465>

Haussler MR, Haussler CA, Jurutka PW, Thompson PD, Hsieh JC, Remus LS, Selznick SH, Whitfield GK (1997) The vitamin D hormone and its nuclear receptor: molecular actions and disease states. *J Endocrinol* 154 Suppl:S57-S73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9379138>

Verlinden L, Verstuyf A, Quack M, Van Camp M, Van Etten E, De Clercq P, Vandewalle M, Carlberg C, Bouillon R (2001) Interaction of two novel 14-epivitamin D3 analogs with vitamin D3 receptor-retinoid X receptor heterodimers on vitamin D3 responsive elements. *J Bone Miner Res* 16:625-638.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11315990>

Norman AW (2006) Minireview: vitamin D receptor: new assignments for an already busy receptor. *Endocrinology* 147:5542-5548.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16946007>

Sanchez-Martinez R, Zambrano A, Castillo AI, Aranda A (2008) Vitamin D-dependent recruitment of corepressors to vitamin D/retinoid X receptor heterodimers. *Mol Cell Biol* 28:3817-3829.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1836216>

Moore DD, Kato S, Xie W, Mangelsdorf DJ, Schmidt DR, Xiao R, Kliewer SA (2006) International Union of Pharmacology. LXII. The NR1H and NR1I receptors: constitutive androstane receptor, pregnene X receptor, farnesoid X receptor alpha, farnesoid X receptor beta, liver X receptor alpha, liver X receptor beta, and vitamin D receptor. *Pharmacol Rev* 58:742-759.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17132852>

Michalik L, Auwerx J, Berger JP, Chatterjee VK, Glass CK, Gonzalez FJ, Grimaldi PA, Kadowaki T, Lazar MA, O'Rahilly S, Palmer CN, Plutzky J, Reddy JK, Spiegelman BM, Staels B, Wahli W (2006) International Union of Pharmacology. LXI. Peroxisome proliferator-activated receptors. *Pharmacol Rev* 58:726-741.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17132851>

Germain P, Chambon P, Eichele G, Evans RM, Lazar MA, Leid M, De Lera AR, Lottan R, Mangelsdorf DJ, Gronemeyer H (2006) International Union of Pharmacology. LX. Retinoic acid receptors. *Pharmacol Rev* 58:712-725.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17132850>

Ijpenberg A, Tan NS, Gelman L, Kersten S, Seydoux J, Xu J, Metzger D, Canaple L, Chambon P, Wahli W, Desvergne B (2004) In vivo activation of PPAR target genes by RXR homodimers. *EMBO J* 23:2083-2091.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15103326>

Quintana FJ, Sherr DH (2013) Aryl hydrocarbon receptor control of adaptive immunity. *Pharmacol Rev* 65:1148-1161.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23908379>

Der Ah-Rezeptor wirft HSP90 erst nach Translokation im Kern ab. Danach zieht er den Nuclear Translocator (ARNT) und Coaktivatoren und andere Transkriptionsfaktoren an sich.

Anm. 10:

Dimerisierung entweder mit ihrer eigenen Art (Homodimerisierung). oder mit einer anderen, meist verwandten Art (Heterodimerisierung). Die Empfindlichkeit und Spezifität der Dimere unterscheidet sich meist von denen der Monomere. Beispiel: Die Ligandenspezifität der Dopamin-D2-Rezeptor-Homodimere ist größer als die der Monomere. Oder: Der GABAB-Rezeptor bildet mit seinen beiden Isoformen ein Heterodimer GABABR1/ GABABR2.

Marshall FH (2001). Heterodimerization of G-protein-coupled receptors in the CNS. *Curr Opin Pharmacol* 1:40-44.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1171253>

Anm. 11:

Davenport AP, Alexander SP, Sharman JL, Pawson AJ, Benson HE, Monaghan AE, Liew WC, Mpamhanga CP, Bonner TI, Neubig RR, Pin JP, Spedding M, Harmar AJ (2013) International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXVIII. G pro-

tein-coupled receptor list: recommendations for new pairings with cognate ligands. *Pharmacol Rev* 65:967-986.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23686350>

Magalhaes AC, Dunn H, Ferguson SS (2012) Regulation of GPCR activity, trafficking and localization by GPCR-interacting proteins. *Br J Pharmacol* 165:1717-1736

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21699508>

Hanyaloglu AC, von Zastrow M (2008) Regulation of GPCRs by endocytic membrane trafficking and its potential implications. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 48:537-568.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18184106>

Marchese A, Paing MM, Temple BR, Trejo J (2008) G protein-coupled receptor sorting to endosomes and lysosomes. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 48:601-629.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17995450>

Sanders RD, Brian D, Maze M (2008) G-protein-coupled receptors. *Handb Exp Pharmacol* 182:93-117.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18175088>

Milligan G, Kostenic E (2006). Heterotrimeric G proteins: a short history. *Br J Pharmacol* 147 Suppl.1: S63-S71.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16402120>

Hill SJ (2006). G-protein-coupled receptors: past, present and future. *Br J Pharmacol* 147 Suppl.1: S27-37.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16402114>

Hofmann F (2005). The biology of cyclic GMP-dependent protein kinases. *J Biol Chem* 280:1-4.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15545263>

Malbon CC (2005). G proteins in development. *Nat Rev Mol Cell Biol* 6:689-701

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16231420>

Lefkowitz RJ, Shenoy SK (2005). Transduction of receptor signals by beta-arrestins. *Science* 308:512-517.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15845844>

Herrmann R, Heck M, Henklein P, Kleuss C, Hofmann KP, Ernst OP (2004). Sequence of interactions in receptor-G protein coupling. *J Biol Chem* 279: 24283-2490.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15007073>

Anm. 12:

Es gibt mindestens 20 α -Untereinheiten, 5 β -Untereinheiten und 14 γ -Untereinheiten, die aber nicht beliebige, sondern Vorzugskombinationen miteinander eingehen. Eine bestimmte Kombination ist für einen bestimmten Rezeptor auf einer bestimmten Zelle typisch.

Anm. 13:

G_o steht für "G other".

Anm. 14:

Foord SM, Bonner TI, Neubig RR, Rosser EM, Pin JP, Davenport AP, Spedding M, Harmar AJ (2005) International Union of Pharmacology. XLVI. G protein-coupled receptor list. Pharmacol Rev 57:279-288.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15914470>

	Liganden-aktivierter Kanalrezeptor	Der Rezeptor ist an ein G-Protein gekoppelt		
		G_s	G_i/G_o	G_q
Adrenozeptoren				
α_1				ja
α_2			ja	
β (alle Arten)		ja		
Dopaminrezeptoren				
D_1, D_5		ja		
D_2, D_3, D_4			ja	
Serotoninrezeptoren				
HT_1			ja	
HT_2				ja
HT_3	ja			
HT_4		ja		
Histaminrezeptoren				
H_1				ja
H_2		ja		
H_3, H_4			ja	
Cholinozeptoren, Muskarintyp				
M_1, M_3, M_5				ja
M_2, M_4			ja	
Cholinozeptoren, Nikotintyp	ja			

	Ligandenaktivierter Kanalrezeptor	Der Rezeptor ist an ein G-protein gekoppelt		
		G _s	G _i /G _o	G _q
Glutamat-Rezeptoren				
Typen NMDA, Kainat, AMPA	ja			
m-Glutamat-Rezeptor				ja
GABA-Rezeptoren				
GABA _A -Rezeptor	ja			
GABA _B -Rezeptor			ja	
Glycin-Rezeptor				
	ja			
Nucleotid-Rezeptoren				
P2X	ja			
P2Y1, 2, 4, 6, 11 P2Y11, 12, 13, 14		ja		ja
Adenosin-Rezeptoren				
A ₁ , A ₃			ja	
A ₂		ja		
Tachykininrezeptoren				
NK ₁ , NK ₂ , NK ₃				ja
Opioid-Rezeptoren				
μ, κ, δ			ja	
Prostaglandin-Rezeptoren				
IP für Prostacyclin		ja		
TP für Thromboxan A				ja
DP für Prostaglandin D		ja		
FP für Prostaglandin F				ja
EP ₁ für Prostaglandine E ₂ und F				ja
EP ₂ für Prostaglandin E ₂		ja		
EP _{3B} , EP _{3C} für Prostaglandin E ₂		ja		
EP _{3A} , EP _{3D} für Prostaglandin E ₂			ja	
EP _{3D} für Prostaglandin E ₂				ja
EP ₄		ja		
Leukotrien-Rezeptoren				
BLT ₁ für Leukotrien B ₄			ja	
CysLT ₁ und CysLT ₂ für Leukotriene C ₄ , D ₄ , E ₄				
Angiotensin-Rezeptoren				
AT ₁				ja
AT ₂			ja	

Tabelle 9.1. Liganden-aktivierte Kanalrezeptoren und G-Protein-gekoppelte Rezeptoren.

Köles L, Fürst S, Illes P (2005) P2X and P2Y receptors as possible targets of therapeutic manipulations in CNS illnesses. *Drug News Perspect* 18:85-101.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15883618>

Nörenberg W, Illes P (2000). Neuronal P2X receptors: localisation and functional properties. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 362:324-339.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11111827>

Abbracchio MP, Williams M (2001). Purinergic and pyridiminergic Signalling II. *Handbook of Experimental Pharmacology* 151/2. Born GVR, Cuatrecasas P, Ganten D, Herken H, Starke K, Taylor P (Eds). Berlin: Springer

Anm. 15:

Die Zukunft wird zeigen, wie weit es gerechtfertigt bleibt, die $\beta\gamma$ -Untereinheiten als einheitliche Gruppe zu diskutieren.

Khan SM, Sleno R, Gora S, Zylbergold P, Laverdure JP, Labbe JC, Miller GJ, Hebert TE (2013) The expanding roles of G $\beta\gamma$ subunits in G protein-coupled receptor signaling and drug action. *Pharmacol Rev* 65:545-577.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23406670>

Dupre DJ, Robitaille M, Rebois RV, Hebert TE (2009) The role of Gbetagamma subunits in the organization, assembly, and function of GPCR signaling complexes. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 49:31-56.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18834311>

Betagamma hat folgende Effektoren: Kir3, PLCbeta, SNARE, N-Typ ca-Kanal, AGS, Rack1 und im Kern Glucocorticoid-Rezeptor, AEBP1, RGS-R7 family, und im Endoplasma

Anm. 16:

Es existieren mehrere Isoformen der Adenylylcyclase. Neun davon residieren in der Cytoplasmamembran, eine im Cytoplasma.

Anm. 17:

Signalübertragung auf dem $G\alpha_s$ -Weg

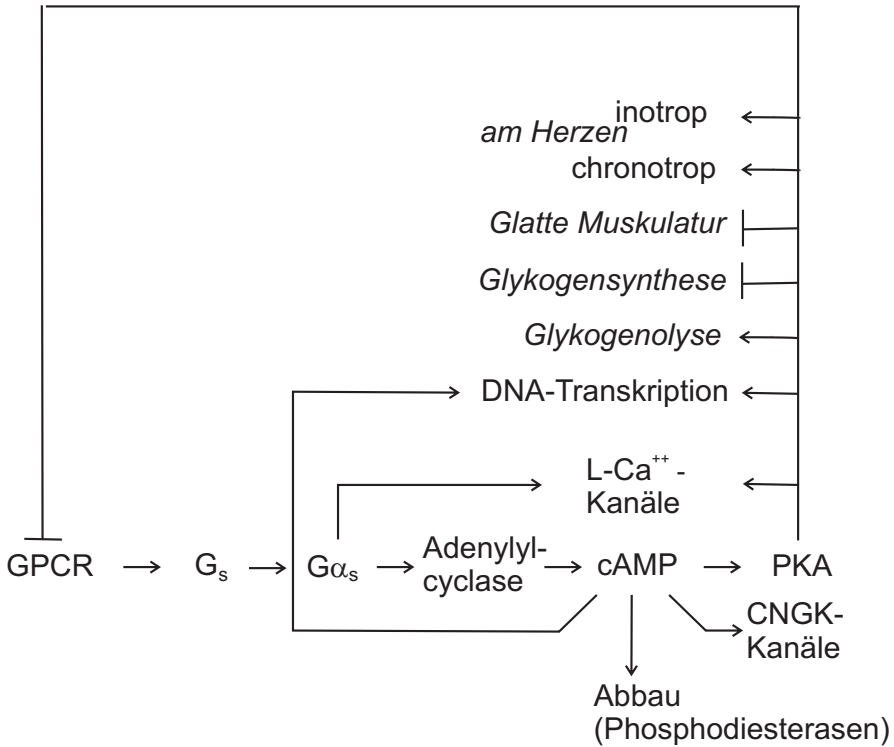


Abb. 9.5. Signalübertragung auf dem $G\alpha_s$ -Weg. Für cAMP ist beispielhaft nur ein Effektorprotein, die PKA, angegeben. Der L- Ca^{2+} -Kanal ist Ziel sowohl von $G\alpha_s$ als auch von PKA (beide: Erhöhung der Öffnungswahrscheinlichkeit). Die Wirkungen der PKA sind zell- und organspezifisch.

$G\alpha_s$ (entsteht z.B. bei Stimulation von β -Rezeptoren durch Adrenalin und β -Sympathomimetika) \rightarrow Aktivierung der Adenylylcyclase \rightarrow Mehrbildung von cAMP \rightarrow Aktivierung der Proteinkinase A (PKA). Danach phosphoryliert sie (und aktiviert dadurch) mehrere intrazelluläre Proteine (z. B. CREB \rightarrow Einfluss auf die Transkription), aber auch den spannungsabhängigen Ca^{2+} -Kanal vom Zellinneren her und fördert dadurch den Ca^{2+} -Einstrom \rightarrow z. B. positiv inotrop und chronotrop am Herzen, Glykogenolyse u. a.

(Die PKA kann bei zu starker Rezeptoraktivität die Rezeptoren auf der Membrannenseite angreifen und dadurch desensibilisieren).

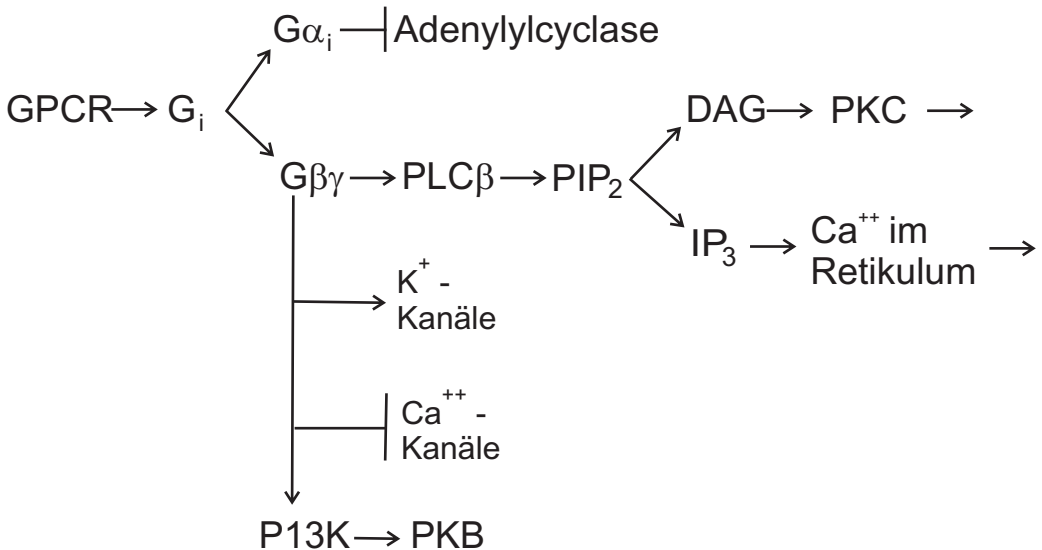
Signalübertragung auf dem $G\alpha_i$ -Weg

Abb. 9.6. Signalübertragung auf dem G_i -Weg. Sowohl $G\alpha_i$ als auch $G\beta\gamma$ sind Signalüberträger. Hinter der Cyclase, der PKC und PKB und der Ca^{++} -Freisetzung beginnen zellspezifische Wege.

$G\alpha_i$ ist gekoppelt z. B. mit dem α_2 -Rezeptor des adrenergen Systems, dem μ -Rezeptor des Opioidsystems und anderen Rezeptoren.

↓

- Hemmung der Adenylylcyclase, Hemmung der Bildung von cAMP. $G\alpha_i$ ist insoweit der funktionelle “Gegenspieler” von $G\alpha_s$, wenn die zugehörigen Rezeptoren auf der gleichen Zelle vorkommen,
- Erhöhung der Offenwahrscheinlichkeit für K^+ -Kanäle (dadurch Polarisation des Membranpotentials)
- Einige $G\alpha_i$ können ähnlich wie die $G\alpha_q$ (s. unten) die Phospholipase C aktivieren.

Signalübertragung auf dem $G\alpha_q$ -Weg

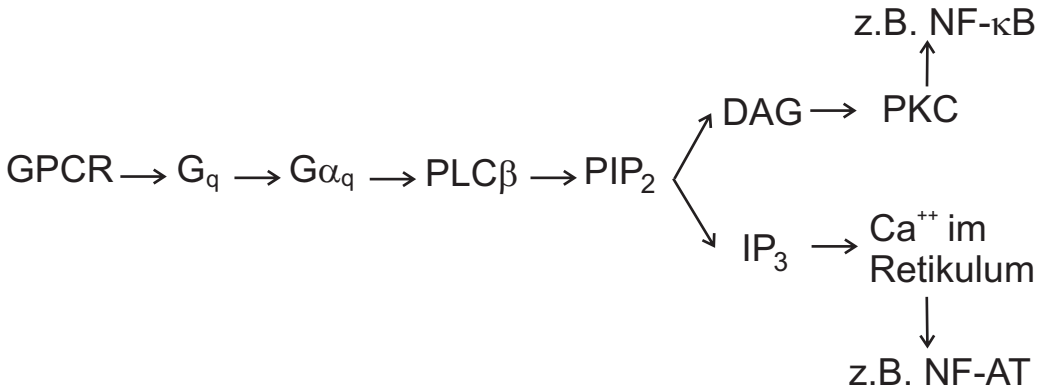
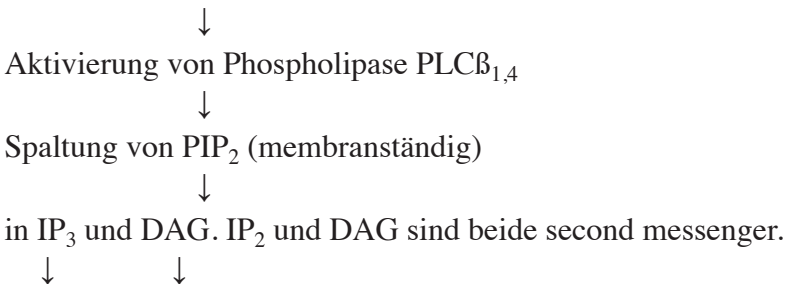


Abb. 9.7. Signalübertragung auf dem $G\alpha_q$ -Weg.

$G\alpha_q$ ist gekoppelt z. B. an den α_1 -Rezeptor des adrenergen Systems, den Angiotensinrezeptor AT_1 und andere.



IP_3 (hydrophil) tritt in das Cytoplasma über, bindet an und öffnet die Rezeptor-Calciumkanäle auf den intrazellulären Calciumspeichern; eine große Menge Calcium wird freigesetzt. Das freigesetzte Calcium aktiviert viele von Ca^{2+} abhängige Enzyme. Beispiel: Kooperation mit DAG bei der Aktivierung von Proteinkinase C (PKC). **DAG** (lipophil) bleibt nach der Spaltung in der Plasmamembran und aktiviert in Kooperation mit dem vom Cytoplasma her wirkenden Ca^{2+} die PKC. PKC phosphoryliert zum Beispiel

- die (cytosolische) Phospholipasen A_2 (PLA_2). Dieses Enzym hydrolysiert Membranphospholipide unter Bildung von Arachidonsäure und öffnet damit den Weg zur Prostaglandin- und Leukotriensynthese.
- Calmodulin (in Kooperation mit Ca^{2+}). Calmodulin seinerseits aktiviert Ketten, die zur Aktivierung der NO-Synthetase und von Calcineurin führen. Calcineurin dephosphoryliert

phoryliert den Transkriptionsfaktor NF-AT, der daraufhin in den Kern wandert und die Transkription stimuliert.

– transkriptionsbestimmende Proteinkinasen. Diese Enzyme stehen am Beginn von Reaktionsketten, an deren Ende die Phosphorylierung und damit die Aktivität von Transkriptionsfaktoren verändert wird.

β-Arrestin kann selbst an der Signaltransduktion teilnehmen:

Lohse MJ, Hoffmann C (2014) Arrestin interactions with G protein-coupled receptors. *Handb Exp Pharmacol* 219:15-56.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24292823>

Tian X, Kang DS, Benovic JL (2014) beta-arrestins and G protein-coupled receptor trafficking. *Handb Exp Pharmacol* 219:173-186.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24292830>

Kenakin T (2014) Quantifying biased beta-arrestin signaling. *Handb Exp Pharmacol* 219:57-83.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24292824>

Luttrell LM, Gesty-Palmer D (2010) Beyond desensitization: physiological relevance of arrestin-dependent signaling. *Pharmacol Rev* 62:305-330.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20427692>

Klassische Wirkung: Arrestine entkoppeln einen Rezeptor vom G-Protein und markieren den Rezeptor für Internalisierung. Aber Arrestine haben zusätzlich eigene Signalfunktionen, über die noch wenig bekannt ist.

Gurevich VV, Gurevich EV, Cleghorn WM (2008) Arrestins as multi-functional signaling adaptors. *Handb Exp Pharmacol* 186:15-37.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18491047>

Lefkowitz R, Shenoy SK (2005). Transduction of receptor signals by β-Arrestins. *Science* 308:512-517.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15845844>

Anm. 18:

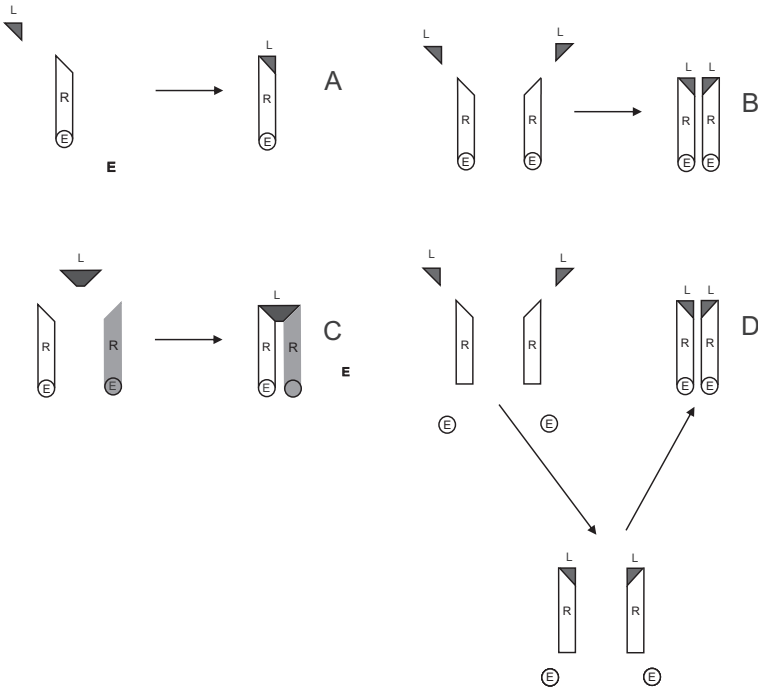


Abb. 9.8. Grundformen der Rezeptorenzyme und Rezeptor-assoziierten Enzyme. L: Ligand, R: Rezeptorprotein, E: Enzym.

Typ A: Monomeres Rezeptorenzym, z.B. membranständige Guanylylcyclase.

Typ B: Dimeres homogenes Rezeptorenzym mit zwei Liganden. Die meisten Rezeptorkinasen gehören dieser Gruppe an.

Typ C: Dimeres heterogenes Rezeptorenzym mit einem gemeinsamen Liganden.

Typ D: Rezeptor-assoziierte Enzyme, Polymere (hier nur als Dimer gezeichnet).

Anm. 19:

Rezeptor für	Liganden-aktivierter Enzym-Rezeptor		
	mit integrierter Cyclase	mit integrierter Kinase	mit assoziierten Kinase
Natriuretische Faktoren ANP	ja		
Insulin Insulin Growth Factor IGF Colony Stimulating Growth Factor CGF Epidermal Growth Factor EGF Fibroblast Growth Factor FGF Keratinocyte Stimulating Growth Factor KGF Macrophage Colony Stimulation ... MCGF Nerve Growth Factor NGF Platelet-derived Growth Factor PDGF Stem Cell Factor SCF Vascular Endothelial Growth Factor VEGF TGF β		ja, Tyrosinkinase “ “ “ “ “ “ “ “ “ “ ja, Ser/Thr-Kinase	
Prolactin Wachstumshormon hGH Erythropoietin EPO Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor GMCF Interleukine IL 1-7, 9, 10, 12, 15 Tumor Necrosis Factor TNF Antigenrezeptor auf T-Zellen Antigenrezeptor auf B-Zellen Fc-Fragment der Immunglobuline Interferon α , β , γ			ja, Tyrosinkinase

Tabelle 9.2. Liganden-aktivierte Enzymrezeptoren.

Anm. 20:

Kuhn M (2003) Structure, regulation, and function of mammalian membrane guanylyl cyclase receptors, with a focus on guanylyl cyclase-A. *Circ Res* 93:700-709.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14563709>

Anm. 21:

Das Rezeptor-Enzym existiert in Isoformen (deren eine ein Dimer ist).

Anm. 22:

Trimere bilden z. B. der TNF α -Rezeptor und der TRAIL-Rezeptor, ein Tetramer bildet der TGF β -Rezeptor.

Anm. 23:

Kurtzhals P, Schaffer L, Sorensen A, Kristensen C, Jonassen I, Schmid C, Trub T (2000) Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes*. 49:999-1005.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10866053>

Anm. 24:

Die Ketten sind in einzelnen Zellarten unterschiedlich ausgebildet. Eine Kette führt zur Aktivierung der Phospholipase C γ (PLC γ) und damit zur Bildung von IP $_3$ und DAG. Wir erkennen jetzt, dass diese beiden Stoffe auf mehreren Wegen gebildet werden können: Erstens über GPCR \rightarrow G $_q$, zweitens über GPCR \rightarrow G $\alpha\beta$, drittens mit Rezeptor-Tyrosinkinasen. Weitere Signalketten führen zur Aktivierung von Transkriptionsketten, z. B. Jak-Stat, Ras/MAPKinase, CDc42/JUN und der von PI3K aus verzweigenden Wege.

Anm. 25:

Nau C (2008) Voltage-gated ion channels. *Handb Exp Pharmacol* 182:85-92.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18175087>

Yu FH, Yarov-Yarovoy V, Gutman GA, Catterall WA (2005) Overview of molecular relationships in the voltage-gated ion channel superfamily. *Pharmacol Rev* 57:387-395.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16382097>

Colquhoun D (2006) Agonist-activated ion channels. *Br J Pharmacol* 147 Suppl.1: S17-S26.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16402101>

Chung S, Anderson OS, Krishnamurthy W (2006) *Biological Membrane Ion Channels*. Berlin: Springer

Dascal N (2001) Ion-channel regulation by G proteins. *Trends Endocrinol Metab* 12:391-398.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11595540>

Endo M, Kurachi Y, Mishuna M (Herausg.) (2000) Pharmacology of Ionic Channel Function: Activators and Inhibitors. Handb Exp Pharmacol 147. Heidelberg: Springer-Verlag, Heidelberg.

Natrium-Kanäle

Catterall WA, Goldin AL, Waxman SG (2005) International Union of Pharmacology. XLVII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated sodium channels. Pharmacol Rev 57:397-409.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16382098>

Gilchrist J, Olivera BM, Bosmans F (2014) Animal toxins influence voltage-gated sodium channel function. Handb Exp Pharmacol 221:203-229.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24737238>

behandelt folgende Toxine: Tetrodotoxin, Saxitoxin, Ciguatoxin, Brevetoxin, Batrachotoxin, Toxine von Kegelschnecken, Spinnen, See-Anemonen, Skorpionen, Wespen.

Kalium-Kanäle

Kubo Y, Adelman JP, Clapham DE, Jan LY, Karschin A, Kurachi Y, Lazdunski M, Nichols CG, Seino S, Vandenberg CA (2005) International Union of Pharmacology. LIV. Nomenclature and molecular relationships of inwardly rectifying potassium channels. Pharmacol Rev 57:509-526.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16382105>

Gutman GA, Chandy KG, Grissmer S, Lazdunski M, McKinnon D, Pardo LA, Robertson GA, Rudy B, Sanguinetti MC, Stuhmer W, Wang X (2005) International Union of Pharmacology. LIII. Nomenclature and molecular relationships of voltage-gated potassium channels. Pharmacol Rev 57:473-508.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16382104>

Wei AD, Gutman GA, Aldrich R, Chandy KG, Grissmer S, Wulff H (2005) International Union of Pharmacology. LII. Nomenclature and molecular relationships of calcium-activated potassium channels. Pharmacol Rev 57:463-472.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16382103>

Bunemann M, Meyer T, Pott L, Hosey M (2000) Novel inhibition of G $\beta\gamma$ -activated potassium currents induced by M(2) muscarinic receptors via a pertussis toxin-insensitive pathway. J Biol Chem 275:12537-12545.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10777542>

Calcium-Kanäle

Catterall WA, Perez-Reyes E, Snutch TP, Striessnig J (2005) International Union of Pharmacology. XLVIII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated calcium channels. *Pharmacol Rev* 57:411-425.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16382099>

Glutamat-Kanäle

Traynelis SF, Wollmuth LP, McBain CJ, Menniti FS, Vance KM, Ogden KK, Hansen KB, Yuan H, Myers SJ, Dingledine R (2010) Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. *Pharmacol Rev* 62:405-496.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20716669>

Niswender CM, Conn PJ (2010) Metabotropic glutamate receptors: physiology, pharmacology, and disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 50:295-322.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20055706>

Sie sind G-protein-gekoppelt und steuern indirekt Calciumströme. G-protein-gekoppelte Kanalrezeptoren behandeln auch:

Hofmann F, Biel M, Kaupp UB (2005) International Union of Pharmacology. LI. Nomenclature and structure-function relationships of cyclic nucleotide-regulated channels. *Pharmacol Rev* 57:455-462.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16382102>

Neugebauer V (2007) Glutamate receptor ligands. *Handb Exp Pharmacol* 177:217-249
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17087125>
Antagonisten an NMDA-Kanal-Rezeptoren sind Ketamin, Memantin, Dextrometorphan.

Anm. 26:

Welchen "Sinn" haben die Kanäle für einwertige Ionen? Für die spannungsabhängigen Na⁺-Kanäle ist wenigstens eine direkte Funktion noch unmittelbar einsichtig: In der Nervenzelle dienen sie der Fortleitung des Aktionspotentials. Eine der mittelbaren Funktionen erkennen wir wie folgt: Die Aktivierung der G-Proteine ist häufig gefolgt von einer nahezu gleichzeitigen Veränderung der Permeabilitäten für K⁺ und Ca²⁺, und diese Veränderungen fallen meist gegensinnig aus: Steigt die Permeabilität für K⁺, dann fällt die Permeabilität für Ca²⁺- und umgekehrt. Ein Ca²⁺-Einstrom in die Zelle aber setzt direkt – anders als ein K⁺-Einstrom – sehr bedeutende Folgeprozesse in der Zelle in Gang. Damit wird ein "Sinn" der Kanäle für K⁺ und Cl⁻ erkennbar: Die Offenwahrscheinlichkeit der Ca²⁺-Kanäle in der Cytoplasmamembran – speziell

der pharmakologisch wichtigen L-Kanäle – ist abhängig von der Potentialdifferenz über die Membran. Wenn nun die Offenwahrscheinlichkeiten der Kanäle für K^+ oder Cl^- steigt, dann steigt der Einfluss ihrer polarisierenden Teilpotentiale gegenüber dem depolarisierenden Teilpotential des Na^+ , das Membranpotential der Zelle steigt, und damit sinkt die Öffnungswahrscheinlichkeit für die L-Calciumkanäle. Ein “Teil-Sinn” der Kanäle für K^+ und Cl^- (und auch für Na^+) besteht also darin, die Offenwahrscheinlichkeit der Ca^{2+} -Kanäle über das Membranpotential zu steuern. Für diese Aufgabe ist unerheblich, ob die Offenwahrscheinlichkeit der Kanäle für einwertige Ionen über eine Verschiebung des Membranpotentials, durch Bindung eines Liganden auf der Außenseite oder durch einen Vorgang auf der Innenseite des Kanals geändert wird.

Anm. 27:

Jenkinson DH (2006) Potassium channels – multiplicity and challenges. *Br J Pharmacol* 147: S63-S71.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16402122>

Die spannungsabhängigen Kanäle K_v und HERG, die Kanäle K_{ACH} und die Kanäle K_{Ca} haben eine gemeinsame Architektur. Sie werden aus 4 kanalbildenden α -Untereinheiten aufgebaut. Die α -Untereinheiten vermitteln die Bindung des Liganden. – Eine Untereinheit hat 6 Segmente. Ein Segment entspricht einem Teilstück der Aminosäurekette und quert einmal die Cytoplasmamembran.

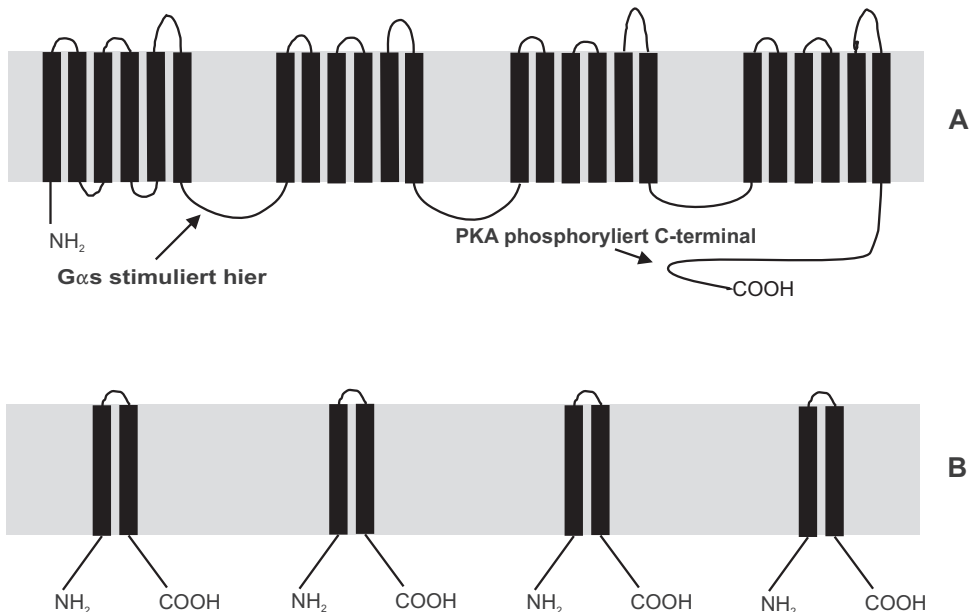


Abb. 9.10. Segmentarchitektur des L-Ca_v1-Kanals (A) und des K_{ATP}-Kanals (B).

Abb. 9.10. zeigt oben schematisch die Segmentstruktur des spannungsabhängigen L-Calciumkanals (Ca_v1). In einer nicht unterbrochenen Aminosäurekette liegen 4 α -Untereinheiten, jede besteht aus 6 Segmenten.

Vier α -Untereinheiten können aber auch anders gebildet werden, z.B. durch zwei Aminosäureketten, die je zwei α -Untereinheiten enthalten, oder durch vier Aminosäureketten mit je einer α -Untereinheit. – Den α -Untereinheiten liegen die sog. akzessorischen Untereinheiten an. Sie sind an die α -Untereinheiten durch hydrophobe Wechselwirkungen oder Disulfidbrücken gebunden.

Anm. 28:

Wenzel-Seifert K, Wittmann M, Haen E (2011) Psychopharmakaassoziierte QTc-Intervall-Verlängerung und Torsade-de-Pointes. Dtsch Ärztebl 108: 687-692

Anm. 29:

Die Kanäle Ca_v1 bestehen aus den fünf Untereinheiten α , α , β , γ und $\alpha_2\delta$. Die beiden α -Untereinheiten bilden den Kanal (Architektur siehe Abb. 9.10 oben).

Anm. 30:

Robinson RB, Siegelbaum SA (2003) Hyperpolarization-activated cation currents: From molecules to physiological functions. Annu Rev Physiol 65:453-480.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12471170>
Baruscotti M, Bucchi A, DiFrancesco F, (2005) Physiology and pharmacology of the cardiac pacemaker (“funny”) current. Pharmacol & Therapeutics 107:59-79.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15963351>

Anm. 31:

Die HCN-Kanäle sind nicht nur spannungsabhängig, sondern zusätzlich ligandengekoppelt: Ihr Aktivierungsschwelle wird durch cAMP gesenkt, weshalb ein Anstieg der cAMP-Konzentration z.B. nach Stimulation der β_1 -Adrenozeptoren zum Anstieg der Herzfrequenz führt. cGMP wirkt in gleicher Richtung, aber erst in höheren Konzentrationen.

Anm. 32:

Stieber J, Wieland K, Stockl G, Ludwig A, Hofmann F (2005). Bradycardic and proarrhythmic properties of sinus node inhibitors. Mol Pharmacol 69:1328-1337.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16387796>

Anm. 33:

Er besteht aus 4 nicht identischen Untereinheiten auf einer Aminosäurekette. – Die Untereinheiten bestehen aus vier Segmenten, von denen aber eins die Plasmamembran nicht quert (Abb. 9.12 rechts).

Petrovic M, Horak M, Sedlacek M, Vyklicky L Jr (2005) Physiology and pathology of NMDA receptors. Prague Med Rep 106:113-136.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16315761>

Anm. 34:

Die grundlegenden Erkenntnisse über Koaktivierung wurden mit Methoden der klassischen Pharmakologie gefunden. Sie relativierten ein bestehendes Theorem, wonach an einer Synapse auch nur ein Transmitter aktiv sei.

von Kügelgen I, Kurz K, Bultmann R, Driessen B, Starke K (1994).

Presynaptic modulation of the release of the co-transmitters noradrenaline and ATP. Fundam Clin Pharmacol 8:207-213.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=7927116>

Driessen B, von Kügelgen I, Starke K (1994) P1-purinoceptor-mediated modulation of neural noradrenaline and ATP release in guinea-pig vas deferens. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol 350:42-48.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=7935853>

Anm. 35:

Colquhoun D (2006) Agonist-activated ion channels. Brit J Pharmacol 147 Suppl1: S17-S26.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16402101>

Anm. 36:

Nagashima K, Takahashi A, Ikeda H, Hamasaki A, Kuwamura N, Yamada Y, Seino Y (2004) Sulfonylurea and non-sulfonylurea hypoglycemic agents: pharmacological properties and tissue selectivity. Diabetes Res Clin Pract 66 Suppl 1:S75-S78.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15563985>

Mannhold R (2004) K_{ATP} channel openers: structure-activity relationships and therapeutic potential. Med Res Rev 24:213-266.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14705169>

Seino S (2003) Physiology and pathophysiology of K_{ATP} channels in the pancreas and cardiovascular system: a review. J Diabetes Complications 17(2 Suppl):2-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12623161>

Korovkina VP, England SK (2002) Molecular diversity of vascular potassium channel isoforms. Clin Exp Pharmacol Physiol 29:317-323.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11985543>

De Blasi A, Conn PJ, Pin J, Nicoletti F (2001) Molecular determinants of metabotropic glutamate receptor signaling. Trends Pharmacol Sci 22:114-120.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11239574>

Proks P, Reimann F, Green N, Gribble F, Ashcroft F (2002) Sulfonylurea stimulation of insulin secretion. Diabetes. 2002 Suppl 3:S368-S376.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12475777>

Anm. 37:
siehe Anm. 27, Abb. 9.10, unterer Teil

Anm. 38:
Der Muskel-nACh-Kanal besteht aus den Untereinheiten α_1 - ϵ - α_1 - δ , der Ganglien-Kanal aus α_3 - β_4 - α_3 - β_4 . Jede Untereinheit hat vier Segmente in der Plasmamembran (Abb. 9.12 links). Für die Öffnung müssen beide alpha-Untereinheiten von Acetylcholin besetzt werden. Die anderen Untereinheiten binden nicht, beeinflussen aber die Bindung.

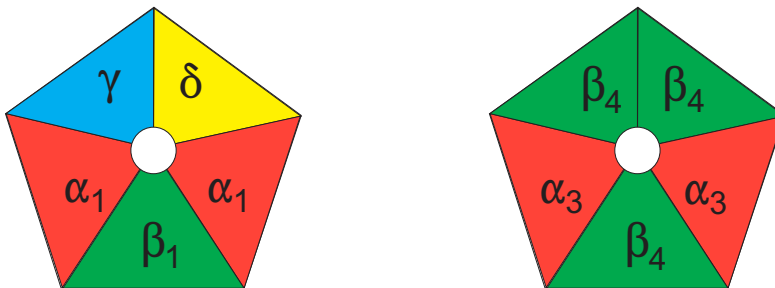


Abb. 9.11. Architektur des nACh-Kanals auf Muskelzellen (links) und auf Nervenzellen (rechts).

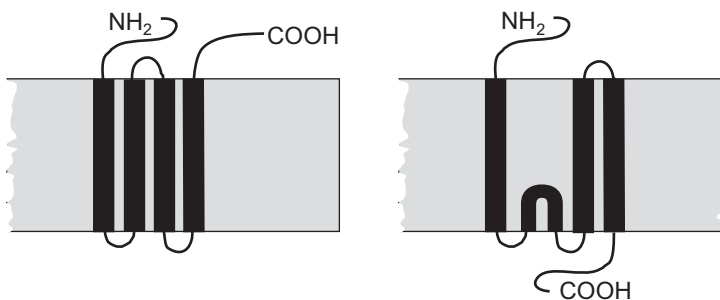


Abb. 9.12. Die Segmentarchitektur einer n-ACh-Untereinheit (links) und einer Untereinheit des Glutamat-Rezeptorkanals (rechts).

Anm. 39:

Die Topographie des 5HT₃-Kanals ist der des n-ACH-Rezeptors ähnlich: Er besteht aus 5 voneinander verschiedenen Untereinheiten mit je vier Segmenten.

Anm. 40:

Vazquez-Prado J, Casas-Gonzalez P, Garcia-Sainz JA (2003) G protein-coupled receptor cross-talk: pivotal roles of protein phosphorylation and protein-protein interactions. *Cell Signal*15:549-57.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12681442>

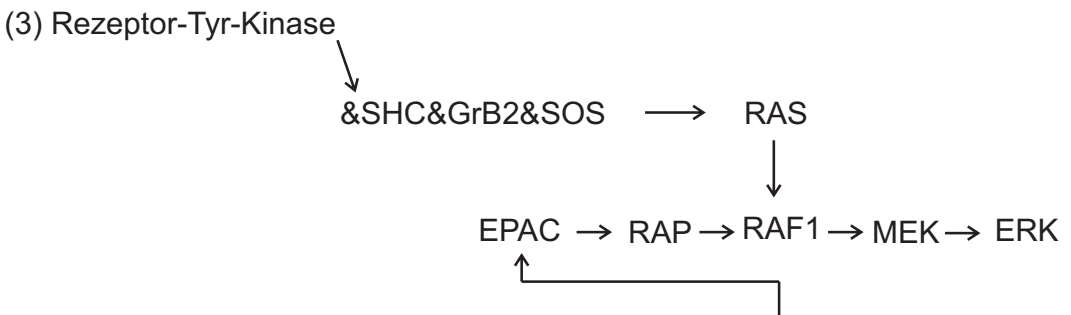
Gerber U (2002) G-protein-coupled receptors, tyrosine kinases and neurotransmission. *Neuropharmacology* 42:587-592.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11985815>

Anm. 41:

(1) Rezeptor-Ser/Thr-Kinase → SMAD1 → SMAD1&SMAD4

(2) Rezeptor-Tyr-Kinase → Jak → Stat



(4) GPCR → Gs → Gαs → Cyclase → cAMP → PKA → CREB

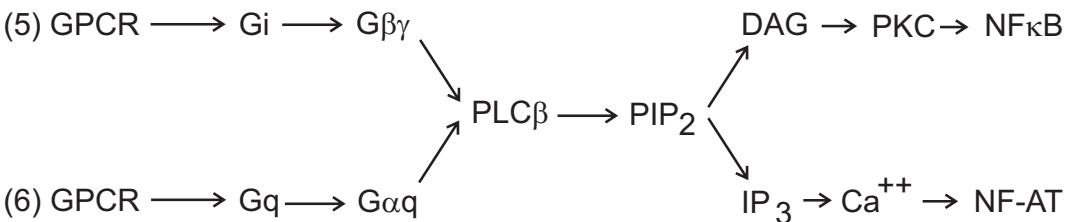


Abb. 9.15. Signalwege von Rezeptoren in der Cytoplasmamembran zur DNA.

Kapitel 10: Second Messenger

Anm. 1:

Zur Frage, welche Stoffe als second messenger angesehen werden sollen, herrscht keine Übereinkunft.

Anm. 2:

Auch andere cyclische Nucleotide können second messenger sein, haben aber bisher geringere Bedeutung.

Anm. 3:

Houslay MD, Milligan G (1997) Tailoring cAMP-signalling responses through isoform multiplicity. Trends Biochem Sci 22:217-224.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9204709>

Anm. 4:

Friebe A, Koesling D (2003) Regulation of nitric oxide-sensitive guanylyl cyclase. Circ Res. 93:96-105.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12881475>

Kapitel 11: Qualitatives von Rezeptoren: Bindungsorte, Agonismus

Anm. 1:

Christopoulos A, Changeux JP, Catterall WA, Fabbro D, Burris TP, Cidlowski JA, Olsen RW, Peters JA, Neubig RR, Pin JP, Sexton PM, Kenakin TP, Ehlert FJ, Spedding M, Langmead CJ (2014) International union of basic and clinical pharmacology. XC. multisite pharmacology: recommendations for the nomenclature of receptor allosterism and allosteric ligands. *Pharmacol Rev* 66:918-947.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25026896>

Anm. 2:

Perez DM, Karnik SS (2005) Multiple signaling states of G-protein-coupled receptors. *Pharmacol Rev* 57:147-161.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15914464>

Park PS, Lodowski DT, Palczewski K (2008) Activation of G protein-coupled receptors: beyond two-state models and tertiary conformational changes. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 48:107-141.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17848137>

Rajagopal S, Rajagopal K, Lefkowitz RJ (2010) Teaching old receptors new tricks: biasing seven-transmembrane receptors. *Nat Rev Drug Discov* 9:373-386.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20431569>

Kenakin T, Miller LJ (2010) Seven transmembrane receptors as shapeshifting proteins: the impact of allosteric modulation and functional selectivity on new drug discovery. *Pharmacol Rev* 62:265-304.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20392808>

Bruning JB, Parent AA, Gil G, Zhao M, Nowak J, Pace MC, Smith CL, Afonine PV, Adams PD, Katzenellenbogen JA, Nettles KW (2010) Coupling of receptor conformation and ligand orientation determine graded activity. *Nat Chem Biol* 6:837-843
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20924370>

Hier wird gezeigt, dass es funktionelle Flexibilität auch bei Steroidrezeptoren – hier beim Estrogen-R – gibt. Die Liganden können je nach Form des Rezeptors mit verschiedener Orientierung in der Höhle binden. Gutes Beispiel auch für die Aussage, dass Liganden an inaktive Rezeptorformen binden können: Tamoxifen bindet nur an die inaktive Form von Estrogen Rezeptor alpha.

Wacker D, Wang C, Katritch V, Han GW, Huang XP, Vardy E, McCorvy JD, Jiang Y, Chu M, Siu FY, Liu W, Xu HE, Cherezov V, Roth BL, Stevens RC (2013) Structural features for functional selectivity at serotonin receptors. *Science* 340:615-619
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23519215>

Anm. 3:

Wenzel-Seifert K, Seifert R (2000) Molecular analysis of beta(2)-adrenoceptor coupling to G(s)-, G(i)-, and G(q)-proteins. *Mol Pharmacol* 58:954-966
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11040042>

Kenakin T (2007) Functional selectivity through protean and biased agonism: who steers the ship? *Mol Pharmacol* 72:1393-1401.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17901198>

Galandrin S, Oligny-Longpre G, Bouvier M (2007) The evasive nature of drug efficacy: implications for drug discovery. *Trends Pharmacol Sci* 28:423-430.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17659355>

Raeal KM, Schmid CL, Groer CE, Bohn LM (2011) Functional selectivity at the mu-opioid receptor: implications for understanding opioid analgesia and tolerance. *Pharmacol Rev* 63:1001-1019.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21873412>
Functional selectivity am Beispiel der μ -Rezeptoren.

Kenakin T (2011) Functional selectivity and biased receptor signaling. *J Pharmacol Exp Ther* 336:296-302.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21030484>

Reiter E, Ahn S, Shukla AK, Lefkowitz RJ (2012) Molecular mechanism of beta-arrestin-biased agonism at seven-transmembrane receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 52:179-19.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21942629>

An 7TMR koppeln (1) G-Proteine, (2) G-Protein-gekoppelte Rezeptorkinasen, (3) β Arrestine. Umfassend, aber sehr gut verständlich.

Magalhaes AC, Dunn H, Ferguson SS (2012) Regulation of GPCR activity, trafficking and localization by GPCR-interacting proteins. *Br J Pharmacol* 165:1717-1736.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21699508>

Kenakin T, Christopoulos A (2013) Signalling bias in new drug discovery: detection, quantification and therapeutic impact. *Nat Rev Drug Discov* 12:205-216.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23411724>

Kenakin T (2013) New concepts in pharmacological efficacy at 7TM receptors: IUPHAR review 2. Br J Pharmacol 168:554-575.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22994528>

Seifert R (2013) Functional selectivity of G-protein-coupled receptors: from recombinant systems to native human cells. Biochem Pharmacol 86:853-861

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23933388>

Kleinau G, Neumann S, Gruters A, Krude H, Biebermann H (2013) Novel insights on thyroid-stimulating hormone receptor signal transduction. Endocr Rev 34:691-724.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23645907>

Der TSH-R ist ein GPCR und kann unterschiedliche G-Proteine aktivieren. Gutes Beispiel mit Erklärung zur Conformational Selectivity.

Kenakin T (2014) What is pharmacological 'affinity'? Relevance to biased agonism and antagonism. Trends Pharmacol Sci 35:434-441.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25042457>

Kapitel 12: Quantifizierung von Bindung und Wirkung

Anm. 1:

Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR, Jr., Lee DH, Shioda T, Soto AM, vom Saal FS, Welshons WV, Zoeller RT, Myers JP (2012) Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocr Rev* 33:378-455.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22419778>

Vandenberg LN, Maffini MV, Sonnenschein C, Rubin BS, Soto AM (2009) Bisphenol-A and the great divide: a review of controversies in the field of endocrine disruption. *Endocr Rev* 30:75-95.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19074586>

Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, Zoeller RT, Gore AC (2009) Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* 30:293-342.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19502515>

Anm. 2:

Die log Konzentrations-Bindungskurven gelten nicht nur für pharmakologische Rezeptoren, sondern auf für viele andere Bindungsproteine, z.B. für Enzyme, Immunglobuline usw. Ein Bindungsprotein kann mehr als eine Bindungsstelle für ein und denselben Liganden haben. So hat z.B. ein Immunglobulin der Klasse IgM zehn Bindungsstellen für den passenden Liganden (das passende Antigen). Nach Bindung des ersten Liganden kann die Bindung des zweiten Liganden erleichtert oder erschwert sein. Im ersten Fall spricht man von *positiver Kooperativität*, im zweiten Fall von *negativer Kooperativität*. In beiden Fällen ist die Bindungskonstante und damit die Affinität keine Konstante mehr, sondern ist von der Menge der bereits besetzten Bindungsstellen abhängig.

Kapitel 13: Antagonismen und Synergismen

Anm. 1:

Das war die unerwartete Entzugs-Erfahrung von Heroinabhängigen, die versuchten, mit Buprenorphin zu substituieren.

Kapitel 16: Arzneimittel und Fremdstoffe in der Schwangerschaft

Anm. 1:

Schaefer Ch. (2007) Off-Label-Use von Medikamenten in der Schwangerschaft. Frauenarzt 48: 20-25

Anm. 2:

Schaefer Ch, Weber-Schöndorfer C (2005) Zertifizierte medizinische Fortbildung: Medikamentöse Therapie in der Schwangerschaft. Dtsch Ärztebl 102: A2480-A2488

Anm. 3:

Abrufbar über
www.rote-liste.de
Zugriff 24. Juni 2018

Anm. 4:

www.embryotox.de
Zugriff 4. Juni 2018

Anm. 5:

www.fda.gov/cder/drug/Prescription%20Drugs%20Information
Zugriff 24. Juni 2018

www.fda.gov/cder/drug/drugsafety/drugindex.htm
Zugriff 24. Juni 2018

www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda
Zugriff 24. Juni 2018

<http://toxnet.nlm.nih.gov/>
Datenbank DART Zugriff 24. Juni 2018

Anm. 6:

www.motherisk.org/women/drugs.jsp
Zugriff 24. Juni 2018

Anm. 7:

Schäfer C, Spielmann H, Vetter K, Weber-Schöndorfer C (2016) Arzneimittel in der Schwangerschaft und Stillzeit. 8. Aufl. Stuttgart: Wissenschaftl. Verlagsges. ISBN 978-3-80472-948-2

Smollich M, Jansen AC (2011) Arzneimittel in der Schwangerschaft und Stillzeit. 3. Aufl., Stuttgart: Hippokrates Verlag.

Schäfer C, Spielmann H, Vetter K, Weber-Schöndorfer C (2012) Arzneimittel in der Schwangerschaft und Stillzeit. 8. Aufl. München: Urban & Fischer.

Smollich M, Jansen AC (2011) Arzneimittel in der Schwangerschaft und Stillzeit. 3. Aufl., Stuttgart: Hippokrates-Thieme.

Anm. 8:

European Medicines Agency (EMA, London 2004) Discussion paper on contraindications in pregnancy concerning sections 4.3, 4.6, and 5.3 of the summary of product characteristics.

Anm. 9:

In Deutschland gilt für die Anwendung von Arzneimitteln in der Schwangerschaft folgende Risikoklassifizierung (zitiert nach der Roten Liste 2007):

Gr 1: Bei umfangreicher Anwendung am Menschen hat sich kein Verdacht auf eine embryotoxische/teratogene Wirkung ergeben. Auch der Tierversuch erbrachte keine Hinweise auf embryotoxische/teratogene Wirkungen.

Gr 2: Bei umfangreicher Anwendung am Menschen hat sich kein Verdacht auf eine embryotoxische/teratogene Wirkung ergeben.

Gr 3: Bei umfangreicher Anwendung am Menschen hat sich kein Verdacht auf eine embryotoxische/teratogene Wirkung ergeben. Der Tierversuch erbrachte jedoch Hinweise auf embryotoxische/teratogene Wirkungen.

Gr 4: Ausreichende Erfahrungen über die Anwendung beim Menschen liegen nicht vor. Der Tierversuch erbrachte keine Hinweise auf embryotoxische/teratogene Wirkungen.

Gr 5: Ausreichende Erfahrungen über die Anwendung beim Menschen liegen nicht vor.

Gr 6: Ausreichende Erfahrungen über die Anwendung beim Menschen liegen nicht vor. Der Tierversuch erbrachte Hinweise auf embryotoxische/teratogene Wirkungen.

Gr 7: Es besteht ein embryotoxisches/teratogenes Risiko beim Menschen.

Gr 8: Es besteht ein fetotoxisches Risiko beim Menschen.

Gr 9: Es besteht ein Risiko perinataler Komplikationen beim Menschen.

Gr 10: Es besteht das Risiko unerwünschter hormonspezifischer Wirkungen auf die Frucht beim Menschen.

Gr 11: Es besteht das Risiko mutagener/karzinogener Wirkungen.

Barik J, Wonnacott S (2009) Molecular and cellular mechanisms of action of nicotine in the CNS. *Handb Exp Pharmacol* 192:173-207.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19184650>

Anm. 10:

Till C, Westall CA, Koren G, Nulman I, Rovert JF (2005) Vision abnormalities in young children exposed prenatally to organic solvents. *Neurotoxicol* 26: 599-631.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16054697>

Anm. 11:

Edison RJ, Berg K, Remaley A, Kelley R, Rotimi C, Stevenson RE, Muenke M (2007) Adverse birth outcome among mothers with low serum cholesterol. *Pediatrics* 120:723-733.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17908758>

Anm. 12:

Wells PG, Lee CJ, McCallum GP, Perstin J, Harper PA (2010) Receptor- and reactive immediate-mediated mechanisms of teratogenesis. *Handb Exp Pharmacol* 196:131-162.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20020262>

Been JV, Nurmatov UB, Cox B, Nawrot TS, van Schayck CP, Sheikh A (2014) Effect of smoke-free legislation on perinatal and child health: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 383:1549-1560
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24680633>

Henningfield JE, London ED, Pogun S (2009) Handbook of experimental pharmacology 192. Nicotine psychopharmacology. Preface. *Handb Exp Pharmacol* 192:V-VIII
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19301485>

Pogun S, Yararbas G (2009) Sex differences in nicotine action. *Handb Exp Pharmacol* 192:261-291.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19184653>

Balfour DJ (2009) The neuronal pathways mediating the behavioral and addictive properties of nicotine. *Handb Exp Pharmacol* 192:209-233.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19184651>

Kapitel 17: Arzneimittel während der Stillzeit

Anm. 1:

Datenbank LactMed:

<https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm>

Zugriff 24. Juni 2018

Kapitel 18: Besonderheiten bei Kindern

Anm. 1:

Seit 2006 müssen neu zugelassene Arzneimittel, die auch für die Pädiatrie in Frage kommen, entsprechend geprüft sein. Bestrebungen, solche Untersuchungen für vor 2006 zugelassene Arzneimittel in Gang zu setzen, sind nahezu ohne Erfolg geblieben.

Tan E, Cranswick NE, Rayner CR, Chapman CB (2003) Dosing information for paediatric patients: are they really "therapeutic orphans"? *Med J Aust* 179:195-198.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12914509>

Anm. 2:

Seyberth HW, Rane A, Schwab M (eds) (2011) *Pediatric Clinical Pharmacology. Handb Exp Pharmacol* 205
Springer: Berlin, Heidelberg

Seyberth HW, Kauffman RE (2011) Basics and dynamics of neonatal and pediatric pharmacology. *Handb Exp Pharmacol* 205:3-49
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21882104>

Klinger W (2005) Developmental pharmacology and toxicology: biotransformation of drugs and other xenobiotics during postnatal development. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 30: 3-17.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16010857>

Kearns GL, Abdel-Rahman S, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE (2003) Developmental pharmacology – drug disposition, action, and therapy in infants and children. *New Engl J Med* 349: 1157-67.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=13679531>

Kapitel 19: Besonderheiten im höheren Lebensalter

Anm. 1:

Z.B. fällt das Verteilungsvolumen V_d von Theophyllin altersbedingt von 0,43 l/kg um 37 % auf 0,32 l/kg, und die Halbwertszeit in der β -Phase steigt von 8,5 auf 9,8 h.

McLean AJ, Le Couteur DG (2004) Aging biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacol Rev* 56:163-184.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15169926>

V_d ist wenig verändert, deshalb ist bei i.v Injektion keine Dosisveränderung erforderlich. Enteral kann die Bvf vergrößert sein, der Lebermetabolismus nimmt ab. Reduktion der renalen Ausscheidung physiologisch durch Abnahme der Nephren, durch Hochdruck. Schlechter ausgeschieden werden z.B. Gentamycin, Digoxin, Lithium. Heruntergeregelt werden β_1 -Rezeptoren, die cAMP-Reaktion nimmt ab. Wirksamer werden Midazolam, auch Flunitrazepam, aber Alprazolam nicht. Die Erfolge der Therapie der Herzinsuffizienz werden schlechter, besonders bei älteren Frauen. Manche UAW werden heftiger, z.B. die der NSAID am Magen und in der Niere. In klinischen Studien werden Greise oft ausgeschlossen. Erheblicher Forschungsbedarf besteht!

Wynne H (2005) Drug metabolism and ageing. *J Br Menopause Soc* 11: 51-56.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15970015>

Cusack BJ (2004) Pharmacokinetics in older persons. *Amer J Geriat Pharmacother* 2: 274-302.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15903286>

Turnheim K (2004) Drug therapy in the elderly. *Exper Gerontol* 39: 1731-1738.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15582289>

Anm. 2:

Semla TB, Beizer JL, Higbee MD (2006) *Geriatric Dosage Handbook*. Stuttgart: Wissensch. Verlagsges.

Es gibt im Internet Listen, die auf Arzneimittel mit Gefahrenpotential im Alter hinweisen: Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA

PRISCUS-Liste potentiell inadäquater Medikation für ältere Menschen.

http://priscus.net/download/PRISCUS-Liste_PRISCUS-TP3_2011.pdf

Zugriff 24. Juni 2018

Diese Liste ist auf die Verhältnisse in Deutschland zugeschnitten und wird in Abständen modernisiert.

Burkhardt H, Wehling M. Probleme bei der Pharmakotherapie älterer Menschen.
http://ww4.laekh.de/upload/Hess._Aerzteblatt/2010/2010_11/2010_11_07.pdf
Zugriff 24. Feb. 2013

American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication in Older Adults.

www.americangeriatrics.org/files/documents/beers/2012BeersCriteria_JAGS.pdf
Auf der Hauptseite als Suchwort "Beers" eingeben und die neueste Version aufrufen.

Anm. 3:

Als Digoxin noch Hauptmedikament zur Therapie der Herzinsuffizienz war und "prophylaktisch" bereits vom 50. Lebensjahr an verordnet wurde, wurden jedes Jahr in jedes größere Krankenhaus ältere Patienten mit Digoxinvergiftung eingewiesen: Die mit 50 Jahren ausreichende renale Digoxin-clearance hatte so stark abgenommen, dass die Digoxin-Plasmakonzentration auf toxische Höhe gestiegen war. Zusätzlich hatte die Empfindlichkeit gegen Digitalisglykoside zugenommen. Noch heute werden solche Vergiftungen in beachtlicher Zahl stationär behandelt.

Kapitel 20: Geschlecht

Anm. 1:

Regitz-Zagrosek V (ed) (2012) Sex and Gender. Differences in Pharmacology.

Handb Exp Pharmacol 214

Springer: Berlin, Heidelberg

Cleve A, Fritzscheier KH, Haendler B, Heinrich N, Moller C, Schwede W, Wintermantel T (2012) Pharmacology and clinical use of sex steroid hormone receptor modulators. Handb Exp Pharmacol 214:543-587.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23027466>

Rauch U (2012) Gender differences in anticoagulation and antithrombotic therapy. Handb Exp Pharmacol 214:523-542.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23027465>

Klein SL (2012) Sex differences in prophylaxis and therapeutic treatments for viral diseases. Handb Exp Pharmacol 214: 499-522.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23027464>

Voss U, Lewerenz A, Nieber K (2012) Treatment of irritable bowel syndrome: sex and gender specific aspects. Handb Exp Pharmacol 214:473-497.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23027463>

Demyanets S, Wojta J (2012) Sex differences in effects and use of anti-inflammatory drugs. Handb Exp Pharmacol 214:443-472.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23027462>

Schmetzer O, Florcken A (2012) Sex differences in the drug therapy for oncologic diseases. Handb Exp Pharmacol 214:411-442.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23027461>

Benz V, Kintscher U, Foryst-Ludwig A (2012) Sex-specific differences in Type 2 Diabetes Mellitus and dyslipidemia therapy: PPAR agonists. Handb Exp Pharmacol 214:387-410.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23027460>

Benz V, Kintscher U, Foryst-Ludwig A (2012) Sex-specific differences in Type 2 Diabetes Mellitus and dyslipidemia therapy: PPAR agonists. Handb Exp Pharmacol 214:387-410.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23027460>

Campesi I, Fois M, Franconi F (2012) Sex and gender aspects in anesthetics and pain medication. *Handb Exp Pharmacol* 214:265-278.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23027455>

Kurokawa J, Kodama M, Furukawa T, Clancy CE (2012) Sex and gender aspects in antiarrhythmic therapy. *Handb Exp Pharmacol* 214:237-263.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23027454>

Seeland U, Regitz-Zagrosek V (2012) Sex and gender differences in cardiovascular drug therapy. *Handb Exp Pharmacol* 214:211-236.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23027453>

Franconi F, Campesi I, Occhioni S, Antonini P, Murphy MF (2012) Sex and gender in adverse drug events, addiction, and placebo. *Handb Exp Pharmacol* 214:107-126.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23027448>

Spoletini I, Vitale C, Malorni W, Rosano GM (2012) Sex differences in drug effects: interaction with sex hormones in adult life. *Handb Exp Pharmacol* 214:91-105.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23027447>

Arnold AP, Chen X, Itoh Y (2012) What a difference an X or Y makes: sex chromosomes, gene dose, and epigenetics in sexual differentiation. *Handb Exp Pharmacol* 214:67-88.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23027446>

Gillies GE, McArthur S (2010) Estrogen actions in the brain and the basis for differential action in men and women: a case for sex-specific medicines. *Pharmacol Rev* 62:155-198.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20392807>

Pogun S, Yazarbas G (2009) Sex differences in nicotine action. *Handb Exp Pharmacol* 192:261-291.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19184653>

Anderson GD (2005) Sex and racial differences in pharmacological response: where is the evidence? *Pharmacogenetics, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. J Womens Health (Larchmt)* 14:19-29.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15692274>

Gandhi M, Aweeka F, Greenblatt RM, Blaschke TF (2004) Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 44:499-523.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14744256>

Seeman MV (2004) Gender differences in the prescribing of antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry* 161:1324-1333.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15285956>

Kapitel 21: Rasse

Anm. 1:

Johnson JA (2000) Predictability of the effects of race or ethnicity on pharmacokinetics of drugs. *Int J Clin Pharmacol Ther* 38:53-60.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10706191>

Kapitel 22: Genetische Polymorphismen

Anm. 1:

Genetischer Polymorphismus allgemein oder übergreifend

Cooper DN, Ball EV, Stenson PD, Phillips AD, Shaw K, Mort ME: The Human Gene Mutation Database

<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>

Zugriff 1. Juni 2018

Über diese gut geführte Datenbank gelangt man auch zu Informationen über die klinische Bedeutung der Polymorphismen.

Informationen über alle Polymorphismen bei Enzymen, Rezeptoren, Transportern usw. mit pharmakologischer Bedeutung auch auf

www.pharmGKB.org.

Zugriff 24. Juni 2018

Gardiner SJ, Begg EJ (2006) Pharmacogenetics, drug-metabolizing enzymes, and clinical practice. *Pharmacol Rev* 58:521-590.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16968950>

Klinisch wichtig für eine Vortestung sind wenige: Suxamethonium, Azathiopurin/6-Mercaptopurin (thiopurin-Methyltransferase), Warfarin (CYP 2C9), Perhexilin (CYP 2D6)

Evans WE, Relling MV (2004) Moving towards individualized medicine with pharmacogenomics. *Nature* 429 464-468.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15164072>

Thier R, Bruning T, Roos PH, Rihs HP, Golka K, Ko Y, Bolt HM (2003) Markers of generic susceptibility in human environmental hygiene and toxicology: The role of selected CYP, NAT and GST genes. *Int J Hyg Environ Health* 206: 149-171.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12872524>

Anm. 2:

Ahles A, Engelhardt S (2014) Polymorphic variants of adrenoceptors: pharmacology, physiology, and role in disease. *Pharmacol Rev* 66:598-637.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24928328>

Bei β -Rezeptoren hat die Mutation Arg389-Gly389 Bedeutung.

Lee DK, Bates CE, Lipworth BJ (2004) Acute systemic effects of inhaled salbutamol in asthmatic subjects expressing common homozygous beta2-adrenoceptor haplotypes at positions 16 and 27. *Br J Clin Pharmacol* 57:100-104.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14678347>

Petzinger E, Geyer J (2006) Drug transporters in pharmacokinetics. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol 2006 372:465-475.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16532306>

Geyer J, Döring B, Godoy JR, Leidolf R, Moritz A, Petzinger E (2005) Frequency of the nt230 (del4) MDR1 mutation in Collies and related dog breeds in Germany. J Vet Pharmacol Ther 28:545-551.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16343287>

Anm. 3:

Cytochrom-Enzyme

Die Website

<http://www.cypalleles.ki.se/>

(Zugriff 20. Juni 2018) enthält detaillierte und übersichtliche Informationen zur Genetik der Cytochrom-Enzyme.

Daly AK (2004) Pharmacogenetics of the cytochromes P450. Curr Top Med Chem 4:1733-44.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15579105>

Ingelman-Sundberg M (2004) Human drug metabolising cytochrome P450 enzymes: properties and polymorphisms. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 369: 89-104.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14574440>

CYP 1A1. Wildtyp-Allel ist CYP 1A1*1. Es gibt 11 Punktmutationen und eine Insertion. Sie erzeugen 14 Allele. Homozygote Träger von *2A oder *2B haben als Raucher ein höheres Bronchialcarcinom-Risiko. Nur Afrikaner tragen das Allel 1A1*3 und fünfmal häufiger als Mitteleuropäer das Allel *2A.

CYP 2A6. Wildtyp-Allel ist CYP 2A6*1. Eine grosse und wachsende Zahl von Mutationen, Deletionen/Insertionen und Genkonversionen wurde gefunden. Sie führen u. a. zu Gendeletionen in *4A, *4B, *4D. Die Allele *2, *5 und *20 kodieren ebenfalls für Inaktivität.

Für reduzierte Enzymaktivität kodieren: *7, *9A, *10, *11, *12A, *17. Die funktionelle Folge der Genduplikation in *1 x 2 auf die Bildungsintensität des (Wildtyp-) Proteins CYP 2A6*1 ist unbekannt. Die Enzyme mit reduzierter Funktion verlangsamten den Abbau von Nikotin.

Schoedel KA, Hoffmann EB, Rao Y, Sellers EM, Tyndale RF (2004) Ethnic variation in CYP 2A6 and association of genetically slow nicotine metabolism and smoking in

adult Caucasians. *Pharmacogenetics*. 14:615-26.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15475735>

CYP 2C9. Wildtyp ist CYP 2C9*1. Es gibt mindestens 22 Punktmutationen in den Allelen. Die Allele *2A, *2B, *2C, *3A, *3B, *5, *11A, *11B und *12 codieren Enzyme mit herabgesetzter Funktion; die beiden *3-Allele haben vorrangig Bedeutung: Herabgesetzte Oxidation von Warfarin, Tolbutamid, Phenytoin. – Allel *8 codiert ein Enzym mit erhöhter Funktion.

CYP 2C19. Wildtyp ist 2C19*1. Es gibt über 25 Allele mit Punktmutationen, aber auch mit Splice-Varianten oder fehlendem Initiationscodon. Wenigstens 9 Allele kodieren für eine fehlende oder stark herabgesetzte Enzymaktivität. Klinische Hauptbedeutung haben die Allele *2A, *2B, *2C und *3A, *3B. Die Eigenschaft “poor metaboliser” wird autosomalrezessiv vererbt. CYP 2C19*2 + CYP 2C19*3 sind bei Japanern (22,5 %) und Chinesen (17,4 %) häufiger als bei Kaukasiern (2,6-3,5 %) und Schwarzafrikanern (< 1 %).

CYP 2D6. Wildtyp ist CYP 2D6*1A. Es gibt mehr als 90 Allele. Genamplifikationen in *1XN, *2XN und *35X2 bewirken eine übernormal starke Enzyymbildung bei den Trägern dieser Allele: Extrem schnelle Metabolisierer (ultra rapid metabolisers, UM). Sie bilden die Gruppe 1. In der Gruppe 2 befinden sich die normalen Metabolisierer, (Extensive Metabolisers, EM). In der Gruppe 3 (intermediäre Metabolisierer, Intermediate Metabolisers, IM) kodieren für eine herabgesetzte Enzymaktivität die Allele *9, *10A, *10B, *10C, *10X2 (!), *17, *36 und *41A. In der Gruppe 4 (defiziente Metabolisierer, Poor Metabolisers, PM) kodieren für ein inaktives oder fehlendes Enzym die Allele *3A, *3B, *4A bis *4L und 4X2, *5, *6A bis *6D, *8, *11 bis *16, *18 bis *21, *38, *40, *42, *44. Defiziente Metabolisierer (Poor Metaboliser, PM) sind bei Mitteleuropäern häufiger (7,4-7,7 %) als bei Schwarzafrikanern (1,9 %) oder Japanern (< 1 %).

Fux R, Morike K, Prohmer AM, Delabar U, Schwab M, Schaeffeler E, Lorenz G, Gleiter CH, Eichelbaum M, Kivisto KT (2005). Impact of CYP 2D6 genotype on adverse effects during treatment with metoprolol: a prospective clinical study. *Clin Pharmacol Ther* 78:378-387.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16198657>

Zanger UM, Raimundo S, Eichelbaum M (2004) Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 369:23-37.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14618296>

CYP 3A4. Wildtyp CYP 3A4*1A. Es gibt mehr als 20 Allele, aber ihre Korrelation mit der Enzymaktivität ist unvollständig untersucht. *17 codiert für eine erniedrigte, *18A für eine erhöhte Enzymaktivität.

Anm. 4:

Amitriptylin, Clomipramin, Clozapin, Desipramin, Doxepin, Nortriptylin, Mianserin, Citalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Maprotilin, Mianserin, Paroxetin, Venlafaxin.

Anm. 5:

Clozapin, Levomepromazin, Perphenazin, Thioridazin, Haloperidol.

Anm. 6:

Flecainid, Mexiletin, N-Propylajmalin, Propafenon.

Anm. 7:

Alprenolol, Carvediol, Metoprolol, Propranolol, Timolol.

Anm. 8:

Von der CYP 2D6-Aktivität abhängig sind Codein → Morphin, Dextrometorphan (Prodrug) → Dextrophan(aktiv), Tramadol (schwach wirksam) → O-Desmethyltramadol (stark wirksam).

Anm. 9:

Captopril, Cocain, Coffein, Cyclophosphamid, Darifenacin, Dexfenfluramin, Methamphetamin, Methylphenidat, Nikotin, Ondansetron, Ribavirin, Ritonavir, Tamoxifen, Tamsulosin, Thiotepa., Tolterodin.

Anm. 10:

Butyrylcholinesterase

Wildtyp-Allel: BCHE*U (Es sind mehrere Nomenklaturen nebeneinander in Gebrauch). Die häufigsten Allele sind das K-Allel (Ala539Thr, GCA → ACA) und das A-Allel (Asp70Gly, GAT → GGT). Mehr als 36 Allele, die eine Abnahme oder Aufhebung der Enzymaktivität bewirken, sind bekannt. Bei Personen, die heterozygot in einem schwachen und einem starken Allel oder homozygot in einem schwachen Allel sind, ist die Enzymaktivität stark herabgesetzt bzw. aufgehoben. Das Merkmal wird autosomal-rezessiv vererbt.

Lando G, Mosca A, Bonora R, Azzario F, Penco S, Marocchi A, Panteghini M, Patrosso MC (2003) Frequency of butyrylcholinesterase gene mutations in individuals with abnormal inhibition numbers: An Italian-population study. *Pharmacogenetics* 13:265-270. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12724618>

Vahdati-Mashhadian N, Hassanzadeh MK, Hosseini J, Saffareshargh AA.(2004) Eth-

nic differences in the frequency of distribution of serum cholinesterase activity in the Iranian population. *Can J Physiol Pharmacol.* 82:326-330.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15213732>

Anm. 11:

Alkoholdehydrogenase

Die alte Nomenklatur der Isoenzyme ADH1, ADH2, ADH3, ADH4, ADH5, ADH6, ADH7 wurde ersetzt durch die neue ADH1A, ADH1B, ADH1C, ADH4, ADH5, ADH6, ADH7.

Mutationen in den Allelen ADH1B und ADH1C führen zum beschleunigten Ethanolabbau, aber klinisch ist wahrscheinlich ADH1B*2 maßgebend.

Jörnvall H, Hempel J, Vallee BL, Bosron WF, Li TK (1984) Human liver alcohol dehydrogenase. Amino acid substitution in the beta 2 beta 2 Oriental isozyme explains functional properties, establishes an active site structure, and parallels mutational exchanges in the yeast enzyme. *Proc Natl Acad Sci USA* 81: 3024-3028.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=6374651>

Jörnvall H, Hempel J, Vallee B (1987) Structures of human alcohol and aldehyde dehydrogenases. *Enzyme* 37:5-18.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=3569191>

Bosron WF, Li TK (1987) Catalytic properties of human liver alcohol dehydrogenase isoenzymes. *Enzyme* 37:19-28.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=3569190>

Osier M V, Pakstis A J, Soodyall H, Comas D, Goldman D, Odunsi A, Okonofua F, Parnas J, Schulz L O, Bertranpetit J, Bonne-Tamir B, Lu R-B, Kidd J R, Kidd K K (2002) A global perspective on genetic variation at the ADH genes reveals unusual patterns of linkage disequilibrium and diversity. *Am J Hum Genet* 71:84-99.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12050823>

Anm. 12:

Aldehyddehydrogenase

ALDH1-Enzym ist cytosolisch, ALDH2-Enzym ist mitochondrial lokalisiert. Für den Abbau von Acetaldehyd ist allein das ALDH2-Enzym zuständig. Das mutierte Allel ALDH2*2 kodiert für ein inaktives Enzym. Es wird autosomal dominant vererbt.

Schwitters S Y, Johnson R C, Johnson S B, Ahern F M (1982) Familial resemblances in flushing following alcohol use. *Behav. Genet.* 12:349-352.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=7126112>

Goedde HW, Agarwal DP, Fritze G, Meier-Tackmann D, Singh S, Beckmann G, Bhatia K, Chen LZ, Fang B, Lisker R, Paik YK, Rothhammer F, Saha N, Segal B, Srivastava LM, Czeizel A (1982) Distribution of ADH-2 and ALDH2 genotypes in different populations. Hum Genet 88:344-346.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1733836>

Crabb DW, Edenberg HJ, Bosron WF, Li TK (1989) Genotypes for aldehyde dehydrogenase deficiency and alcohol sensitivity. The inactive ALDH2(2) allele is dominant. J Clin Invest 83:314-316.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2562960>

Anm. 13:

Glucuronyltransferasen

Im Allel UGT 1A1*28 ist die Zahl der TA-Repeats reduziert, weshalb weniger Enzym gebildet wird. Es gibt aber viele andere Mutationen, die an der Glucuronidierungsschwäche beteiligt sein könnten.

Anm. 14:

Glutathion-S-Transferasen

Es gibt 8 Isoenzyme. Polymorphismus besteht für die cytosolischen GSTM1, GSTT1 und GSTP1.

GSTM1: Wildtyp ist GSTM1*A

Zwei Punktmutationen und eine Deletion erzeugen drei Allele, von denen GSTM1*0 nicht für ein Enzym kodiert. Träger von *0/*0 haben keine Enzymaktivität, Träger von *A/*0 eine schwache. Die Enzymaktivität fehlt bei 48-52 % der Kaukasier, 47 % der Japaner und 27 % der Afroamerikaner.

GSTT1

Wildtyp ist GSTT1*A. Eine Punktmutation und eine Deletion erzeugen die Allele GSTT*B und GSTT*0. Beide Allele kodieren nicht für Enzym. Träger von *0/*0, *B/*B und *0/*B zeigen keine Enzymaktivität, Träger von *A/*0, und *B/*0 eine herabgesetzte. 10-15 % der Kaukasier, 22-24 % der Schwarzafrikaner und 60-61 % der Chinesen und Koreaner sind betroffen.

Alexandrie AK, Rannug A, Juronen E, Tasa G, Warholm M (2002) Detection and characterization of a novel functional polymorphism in the GSTT1 gene. Pharmacogenetics. 12:613-619.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12439221>

GSTP1

Wildtyp ist GSTP1*A. Zwei Punktmutationen erzeugen drei Allele *B, *C und *D. Sie kodieren für eine Enzymausstattung, deren Träger durch Tabakrauch geschädigt werden. Ihre Bedeutung für Pharmaka ist kaum bekannt.

Anm. 15:

N-Acetyltransferasen

Es gibt die Isoenzyme NAT 1 und NAT 2.

NAT1. Wildtyp ist NAT1*4. 11 Punktmutationen und 3 Deletionen kombinieren zu 9 Allelen *3, *5, *10, *11, *14, *15, *16, *17. Für erhöhte Enzymaktivität (2 x) codieren *10, (*11) und *17, für normale Enzymtätigkeit *3 und *4, für niedrige Enzymtätigkeit *14 und *15. Die Gefahr für Raucher, ein Bronchialcarcinom zu bekommen, steigt mit abnehmender Enzymaktivität.

Bouchardy C, Mitrunen K, Wikman H, Husgafvel-Pursiainen K, Dayer P, Benhamou S, Hirvonen A (1998) N-acetyltransferase NAT1 and NAT2 genotypes and lung cancer risk. *Pharmacogenetics* 8:291-298.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9731715>

NAT2. Wildtyp ist NAT2*4. Die vier Mutationen an den Nucleotiden 191, 341, 590, 837 sind führend in den Allelen *5A, *5B, *5C, *6A, *7B, *14B, die alle für langsame Acetylierung kodieren. Homozygote Träger dieser Allele sind Langsamacetylierer, homozygote *4/*4 oder heterozygote *4/x sind Schnellacetylierer. Langsamacetylierer sind Kaukasier zu 55-59 %, Afroamerikaner zu 41 %, Japaner zu 8 %.

Anm. 16:

Thiopurin-S-Methyltransferase

Wildtypen: TPMT*1 und TPMT*1S. Die Annahme, dass der Enzymmangel monogen sei, ist überholt. Die Allele *2, *3A, *3B, *15, vielleicht noch mehr, kodieren für inaktives bzw. fehlendes Enzym. Personen, die homozygot im Wildtyp sind, haben eine normale Enzymfunktion. Personen die heterozygot *1/Inaktiv-Allel sind, haben eine schwache Enzymfunktion. Personen, die kein Wildtyp-Allel haben, haben keine Enzymfunktion.

Lindqvist M, Haglund S, Almer S, Peterson C, Taipalensu J, Hertervig E, Lyrenas E, Soderkvist P (2004) Identification of two novel sequence variants affecting thiopurine methyltransferase enzyme activity. *Pharmacogenetics* 14:261-265.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15083071>

Anm. 17:

Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase

Tishkoff SA, Varkonyi R, Cahinhinan N, Abbes S, Argyropoulos G, Destro-Bisol G, Drousiotou A, Dangerfield B, Lefranc G, Loiselet J, Piro A, Stoneking M, Tagarelli A, Tagarelli G, Touma EH, Williams SM, Clark AG (2001) Haplotype diversity and linkage disequilibrium at human G6PD: recent origin of alleles that confer malarial resistance. *Science* 293:455-462.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11423617>

Beutler E (1994) G6PD deficiency. *Blood*. 84:3613-3636.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=7949118>

Calabro V, Giacobbe A, Vallone D, Montanaro V, Cascone A, Filosa S, Battistuzzi G (1990) Genetic heterogeneity at the glucose-6-phosphate dehydrogenase locus in southern Italy: a study on a population from the Matera district. *Hum Genet*. 86:49-53.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2253938>

Anm. 18:

Nach der Schwere der klinischen Erscheinungen teilt man die Träger in 5 Klassen ein. Klasse 1 ist am schwersten betroffen, Klasse 4 leicht oder nicht; in Klasse 5 befinden sich Träger einer erhöhten G6PD-Aktivität. 5-7 % der Mitteleuropäer sind betroffen.

Kapitel 23: Multimorbidität

Anm. 1:

<https://www.rote-liste.de/Online/login>

Zugriff 1. Juni 2018

Anm. 2:

Das Diagramm ändert sich von Jahr zu Jahr, weil Arzneimittel vom Markt genommen und andere neu auf den Markt gebracht werden, aber das ändert kaum etwas an der demonstrierten Tendenz.

Anm. 3:

Familiäre Zystennieren e.V.: Nierenfunktionsrechner.

www.nierenrechner.de

Zugriff 1. Juni 2018

Verbeeck RK, Musuamba FT (2009) Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with renal dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol* 65:767-773

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19543887>

Rademacher J, Kliem V, Frölich J (2000) Arzneimitteltherapie bei eingeschränkter Nierenfunktion. In Koch (Ed.), *Klinische Nephrologie*. München: Urban & Fischer, 678-722

Anm. 4:

Verbeeck RK (2008) Pharmacokinetics and dosage adjustments in patients with hepatic dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol* 64:1146-1161

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18762933>

Elbekai RH, Korashy HM, El-Kadi AO (2004) The effect of liver cirrhosis on the regulation and expression of drug metabolizing enzymes. *Curr Drug Metab* 5:157-67.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15078193>

Kapitel 24: Arzneimittelinteraktionen

Anm. 1:

Leitliniengruppe Hessen: Hausärztliche Leitlinie "Multimedikation".

http://www.pmvforschungsgruppe.de/pdf/03_publicationen/multimedikation_ll.pdf

Zugriff 24. Juni 2018

Diese sehr gelungene Leitlinie verengt das Problem "Multimedikation" nicht auf Interaktionen zwischen Pharmaka, sondern diskutiert praxisnahe z. B. wie man erkennt, ob ein Patient eine schlechte Compliance hat, oder ob er sich zusätzlich frei verkäufliche oder im Internet angebotene Mittel zuführt.

Anm. 2:

Verspohl EJ (2011) Interaktionen, 5. Auflage, Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, ISBN 978-3-7693-5545-4 (E-Book, PDF: ISBN 978-3-7692-5660-4).

Anm. 3:

Eine vergleichende Diskussion von Datenbanken gibt

Dartsch, D. (2014) Ich frag mal schnell meine Datenbank. Dtsch. Apotheker-Z. 154, Heft 51, 64-73.

Kostenlos ist die **deutsche** Datenbank

www.wechselwirkungscheck.de

Zugriff 24. Juni 2018

Kostenlos sind die **amerikanischen** Datenbanken

Drugs.com

www.drugs.com/drug_interactions.php

Für Patienten ausgelegt und deshalb begrenzt.

Zugriff 24. Juni 2018

Kostenpflichtig sind die **deutschsprachigen** Datenbanken

ABDA-Datenbank

www.drugbase.de/de/datenbanken/abda-datenbank.html

Zugriff 24. Juni 2018

Scholz-Datenbank
www.scholz-datenbank.de
Zugriff 24. Juni 2018

MediQ
<https://www.mediq.ch>
Zugriff 24. Juni 2018

i:fox
<http://ifox.ifap.de>
Zugriff 24. Juni 2018

Kostenpflichtig ist die Schweizer Datenbank MediQ
www.mediq.ch
Zugriff 24. Juni 2018

Anm. 4:

An einer früheren Wirkungsstätte des Verfassers wurden in einem großen Klinikum die Interaktionen nicht gar so ernst genommen und eher als Ausdruck pharmakologischer Bedeutungssuche liebevoll beschmunzelt. Dies änderte ein einziges Vorkommnis schlagartig: Bei einer Migrantin war nach kurzem Aufenthalt in Deutschland eine Lungentuberkulose aktiv geworden. Die junge Ehefrau wurde stationär wegen der Tuberkulose u. a. mit Rifampicin behandelt, und zur Prophylaxe einer Schwangerschaft wurde rechtzeitig vor der Entlassung aus der Klinik ein orales Kontrazeptivum verordnet. Die Compliance der Patientin stand außer Zweifel. Nach Entlassung aus der Klinik wurde sie dennoch sofort schwanger. Die starke Induktion des CYP 3A4 und des CYP 1A2 durch Rifampicin hatte den Abbau der kontrazeptiven Steroide so verstärkt, dass wirksame Plasmakonzentrationen gar nicht erst erreicht wurden.

Anm. 5:

Typisch: Ein Patient hat über das Internet “ein Viagra” bezogen, das ausnahmsweise den deklarierten Wirkstoff Sildenafil auch enthält. Wenn er die Einnahme nicht vertraulich mitteilt und ihm deshalb Isosorbitdinitrat ohne Warnung verordnet wird, wird die Kombination eine bedrohliche Hypotonie auslösen.

Anm. 6:

Kostenlose, anmeldungspflichtige, ständig erneuerte Datenbank:

<https://www.crediblemeds.org/index.php/login/dlcheck>

Melde Dich an, wähle für die Praxis „For Health Professionals“, „QT Drugs List“.

QTc-Verlängerer Liste 7, darunter akut gefährlich: Antiarrhythmika der Klassen IA und III, Antitumor-Tyrosinkinasehemmer, alle Calciumantagonisten, Cisaprid, Levomethadon, Makrolide (Clarithromycin, Erythromycin, Enoxazin, Moxifloxazin, Levofloxazin), viele Psychopharmaka, Terfenadin, Vincamin.

Vandenberg JI, Perry MD, Perrin MJ, Mann SA, Ke Y, Hill AP (2012) hERG K(+) channels: structure, function, and clinical significance. *Physiol Rev* 92:1393-1478
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22988594>

Nach dem Einstrom der Natrium-Kationen ist die Zelle depolarisiert. Zur schnellen Wiederherstellung der Polarisation müssen entweder positive Ionen auswärts oder negative Ionen (Chlorid) einwärts fließen. Am Herzen fließen keine Chloridionen. Für den Ausstrom von Kaliumionen bestünde aber eine gute Chance, denn der Konzentrationsgradient zeigt von innen nach außen, und einen Spannungsgradienten gibt es ja vorläufig nicht mehr. Für den Kaliumstrom müsste sich nur ein Kanal öffnen. Das tut der spannungsabhängige Kaliumkanal Kv11.1. Sein Zentralteil, der die Öffnung regelt, wird vom Gen KCNH2 kodiert. Der Kanal wird deshalb auch als KCNH2-Kanal bezeichnet. Eine cAMP-abhängige PKA kann den Kanal phosphorylieren und die Öffnung dadurch hemmen. Der durch den Kanal fließende repolarisierende Kaliumstrom heißt IKr. – Pharmaka wirken auf den Kanal von der Cytoplasmaseite her. Sie gelangen durch den geöffneten Kanal in das Cytoplasma und binden danach an den inaktivierten (geschlossenen) Kanal.

Wenzel-Seifert K, Wittmann M, Haen E (2011) QTc prolongation by psychotropic drugs and the risk of Torsade-de-Pointes. *Dtsch Arztebl Int* 108:687-693.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22114630>

Kannankeril P, Roden DM, Darbar D (2010) Drug-induced long QT syndrome. *Pharmacol Rev* 62:760-781.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21079043>

Die Pharmaka blockieren in der Regel die schnelle Komponente des delayed rectifier potassium current durch den KCNH2-Kanal.

Anm. 7:

CYP 3A4-Substrate und Liste 4, darunter gefährlich nach Hemmung von CYP 3A4: Amiodaron, Antitumor-Tyrosinkinasehemmer, die Mehrzahl der alten und neuen Antidepressiva, Verapamil und Diltiazem, Chinidin, mehrere Statine, Neuroleptika, einige Opioide (Fentanyl auch als Pflaster, Sufentanil, Remifentanil), organische Nitrate, Sildenafil, Terfenadin.

CYP 2D6-Substrate: Amphetamin, Betablocker (Carvedilol, Metoprolol, Nebivolol, Timolol, Alprenolol), Antiarrhythmika (Flecainid, Propafenon), viele Antidepressiva (Amitriptylin, Clomipramin, Fluoxetin, Paroxetin, Venlafaxin), Metoclopramid, einige Neuroleptika, Opioide (Codein, Oxycodon, Dextrometorphan, Tramadol), Tamoxifen.

Anm. 8:

Strobach D (2012) Klinisch relevante Interaktionen zwischen Analgetika und Psychopharmaka. Arzneimitteltherapie 30: 83-92

Der Artikel gibt eine besonders gelungene Einführung in das nicht einfache Geschehen bei Interaktionen mit Psychopharmaka und enthält lehrreiche Beispiele.

Anm. 9:

CYP 3A4-Hemmer: Inhaltsstoffe von Grapefruit-Saft hemmen CYP 3A4 irreversibel. Reversible starke Hemmer (Liste 4) sind Azol-Antimykotika (Ketoconazol, Itraconazol, Fluconazol, Voriconazol), Makrolide (Clarithromycin, Telithromycin, Erythromycin, aber nicht Azithromycin), Gyrasehemmer (Ciprofloxazin, Enoxazin), HIV-Proteasehemmer (Saquinavir, Amprenavir, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir), Nefazodon, Verapamil und Diltiazem.

CYP 2D6-Hemmer: Über 30! Hervorzuheben sind Amiodaron, Bupropion, Cimetidin, Chinidin, Diphenhydramin, Psychopharmaka (Clomipramin, Doxepin, Duloxetin, Fluoxetin, Haloperidol, Paroxetin, Pimozid, Thioridazin, Sertralin), Cocain, Opioide (Codein, Methadon, Dextromethorphan).

Anm. 10:

Liste 4, und besonders:

CYP 3A4-Induktoren: HIV-Mittel (Efavirenz, Nevirapin), Antiepileptika (Phenobarbital, Carbamazepin, Oxcarbazin, Phenytoin), Rifampicin und Rifabutin, Wirkstoffe im Johanniskraut, Pioglitazon, Modafinil.

CYP 2D6-Induktoren: Rifampicin, Dexamethason.

CYP 2C19-Induktoren: Johanniskraut, Gingko biloba, Phenobarbital, Rifampicin.
CYP 2C8- und CYP 2C9-Induktoren: Carbamazepin, Johanniskraut, Phenobarbital, Rifampicin, Ritonavir.

CYP 2B6-Induktoren: Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin.

CYP 1A2-Induktoren: Substanzen im Tabakrauch, im Grillfleisch, im Johanniskraut, Omeprazol, Modafinil.

Anm. 11:

Wirkstoffe im Johanniskraut: Naringenin hemmt irreversibel CYP3A4 und OATP 1A2.
Bergamottin hemmt irreversibel CYP 3A4 und reversibel CYP 1A1.

Hanley MJ, Cancalon P, Widmer WW, Greenblatt DJ (2011) The effect of grapefruit juice on drug disposition. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 7:267-286.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21254874>

Uno T, Yasui-Furukori N (2006) Effect of grapefruit juice in relation to human pharmacokinetic study. *Curr Clin Pharmacol* 1:157-161.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18666368>

Anm. 12:

Beispiele: Gingko biloba ist frei verkäuflich. Mittel auf der Basis von Johanniskraut in höheren Dosen, Sildenafil, Vardenafil, mehrere NSAID sind in Deutschland rezeptpflichtig, aber über das Internet ohne Rezept erhältlich. Antirheumatische "Wundermedizinen" haben Glucocorticoide enthalten. Anabolika für das Bodybuilding oder "Stimulantien" für Manager, Verkäufer und Examenskandidaten gibt es auf dem Schwarzmarkt, desgleichen Cocain, Opioide und Amphetamin-Derivate in vielen Variationen.

Anm. 13:

Das Angebot leistungsstarker analytischer Laboratorien weist bereits auf einige (nicht alle) Pharmaka hin, die bei der Aufdosierung problematisch werden können. Diese Pharmaka sind auch häufiger an Interaktionen beteiligt. Das reguläre Leistungsangebot umfasst die Quantifizierung von

Analgetika: Paracetamol, Salicylat.

Antibiotika: Aminoglykoside, Amphotericin B, Flucytosin, Itraconazol, Teicoplanin, Vancomycin.

Antidepressiva (fast alle).

Antiepileptika (fast alle).

Antipsychotika (fast alle).

Digoxin und Digitoxin.

HIV-Proteasehemmer.

Immunsuppressiva: Ciclosporin, Tacrolimus, Everolimus, Pimecrolimus, Sirolimus, Temsirolimus.

Lithium.

Methotrexat.

Psychostimulantien.

Sedativa/Hypnotika: Benzodiazepine, Zopiclon, Zolpidem, Zaleplon,

Diphenhydramin, Doxylamin.

Theophyllin.

Thiopental.

Die Quantifizierung vieler anderer Stoffe ist ebenfalls möglich, weil dazu die Geräte für die regulären Leistungen verwendbar sind. Gelegentlich ist aber der Einsatz einer Chromatographie-gekoppelten Massenspektrometrie erforderlich. Sie hat überdies den Vorteil, dass in einem Durchgang meist mehrere Pharmaka der Kombination und "verheimlichte" Mittel erfasst werden. Hier empfiehlt sich jedoch die gründliche Betrachtung der Nutzen/Kosten-Relation und die Klärung der Kostenübernahme. Einen Anhaltspunkt für die entstehenden Kosten geben die (Gebühren-)Punkte, die in der GOÄ den einzelnen analytischen Leistungen zugeordnet sind. Sie stehen in der GOÄ in den Positionen 4150-4188, 4199-4208, 4211 und 4214. Die gesetzlichen Kassen erstatten die Kosten für ein „drug monitoring“ nur unter Bedingungen.

Anm. 14:

Tirona RG (2011) Molecular mechanisms of drug transporter regulation. *Handb Exp Pharmacol* 201:373-402

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21103976>

El Sheikh AA, van den Heuvel JJ, Koenderink JB, Russel FG (2007) Interaction of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with multidrug resistance protein (MRP) 2/A. *J Pharmacol Exp Ther* 320:229-235.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17005917>

Anm. 15:

Pharmaka, die den Transporter P-gp engagieren: Grapefruit-Inhaltsstoffe, Amiodaron, Chinidin, Ciclosporin, Clarithromycin, Itraconazol, Ketoconazol, Verapamil. Schwächer: Amprenavir, Atorvastatin, Bromergocryptin, Carvedilol, Colchicin, Dexamethason, Etoposid, Fexofenadin, Indinavir, Griseofulvin, Hydrocortison, Lansoprazol, Methadon, Metamizol, Morphin, Nicardipin, Nifedipin, Omeprazol, Pantoprazol, Progesteron, Propaphenon, Rifampicin, Saquinavir, Vinblastin, Tacrolimus.

Anm. 16:

Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (2006) UAW – Aus Fehlern lernen. Potenziell tödlich verlaufende Wechselwirkung zwischen Brivudin (Zostex®) und 5-Fluoropyrimidinen. Dtsch Ärzteblatt 103:C1594-C1595

Anm. 17:

Enzyminduktoren werden nach Passage der Plasmamembran an nukleäre Rezeptoren der Klasse B (Kap. 9) gebunden. Für Enzyminduktoren gibt es drei Rezeptoren, nämlich den PXR (pregnane X receptor), den CAR (constitutive androstane receptor) und den Ah-Rezeptor (aromatic hydrocarbon receptor). Ein Enzyminduktor bindet als Ligand an (wenigstens) einen dieser drei Rezeptoren. Danach heterodimerisiert [Ligand-PXR] mit RXR (retinoid receptor) zu [Ligand-PXR&RXR], [Ligand-CAR] ebenfalls mit RXR zu [Ligand- CAR&RXR], [Ligand-Ah-Rezeptor] mit ARNT (aryl hydrocarbon receptor nuclear translator) zu [Ligand-Ah-Rezeptor&ARNT]. Ein [Ligand-PXR&RXR] besetzt Positionen in Promotoren von Genen und treibt von dort die Expression von Genabschnitten an, die für CYP-Enzyme codieren. Weil ein [Ligand-PXR&RXR] Promotoren in unterschiedlichen Genen (auf den Chromosomen 7, 10, 19) besetzen kann und weil überdies auf einem Gen mehr als ein CYP-codierender Abschnitt liegen kann, nimmt die Expression von mehreren CYP zu. Für die Praxis heisst das:

Enzyminduktoren, die an PXR binden, können simultan die Expression der CYP 3A4, 2B6, 2C8, 2C9 und 2C19, UDGP 1A1 und GST erhöhen, wenn auch in unterschiedlichem Ausmaß: PXR-bindende Enzyminduktoren (z.B. Rifampicin) erhöhen am stärksten CYP 3-Enzyme und etwas weniger stark CYP 2-Enzyme, CAR-bindende Enzyminduktoren (z.B. Phenobarbital) erhöhen bevorzugt CYP 2-Enzyme, und Ah-bindende Enzyminduktoren (z.B. TCDD) induzieren die CYP 1-Enzyme. Die drei Spektren der jeweils induzierten Enzyme überdecken sich aber.

Tolson AH, Wang H (2010) Regulation of drug-metabolizing enzymes by xenobiotic receptors: PXR and CAR. *Adv Drug Deliv Rev* 62:1238-1249.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20727377>

Orans J, Teotico DG, Redinbo MR (2005) The nuclear xenobiotic receptor pregnane X receptor: recent insights and new challenges. *Mol Endocrinol* 19:2891-2900.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15961506>

Carnahan VE, Redinbo MR (2005) Structure and function of the human nuclear xenobiotic receptor PXR. *Curr Drug Metab* 6:357-367.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16101574>

Anm. 18:

Residenter Stoff	Neuer Stoff → Interaktion
Azol-Antimykotika	CYP 3A4-Substrate → Starke Zunahme der Wirkung und Dauer der CYP 3A4-Substrate durch Hemmung ihres Abbaus
Betablocker (z. B. Metoprolol, Carvedilol, Nebivolol, weniger Bisoprolol)	CYP 2D6-Hemmer → Betablocker-Wirkung verstärkt, Dauer verlängert Antiarrhythmika → Interaktionen stark, aber nicht sicher vorhersehbar Amiodaron, Diltiazem, Verapamil → Bradykardie verstärkt* Nifedipin und andere Dihydropyridine, Antihypertensiva → Hypotonie verstärkt* → Blutdrucksenkung und Bradykardie (bei Verapamil und Diltiazem) verstärkt* Antidiabetika → Blutzuckersenkung verstärkt* Sympathomimetika in Nasen- und Augentropfen → Hypertonie durch fehlende Gegenregulation* (Cocain Myokardinfarkt durch Fehlen der beta-agonistischen "Rest"-Erweiterung der Coronargefäße*) (Dexamphetamin → starker Hypertonus*)
Cocain-Notfall	Betablocker → Myokardinfarkt*
Digoxin, Digitoxin	Calcium i.v. tödliche Arrhythmien* Amiodaron, Flecainid, Betablocker, Verapamil, Diltiazem → Bradykardie verstärkt*, teilweise zusätzlich Erhöhung der Glykosid-Spiegel Opioide, auch Diphenoxylat → Darmpassage verzögert → Resorptionszeit verlängert → Dioxinspiegel steigt*
Ethanol	Benzodiazepine und alle anderen ZNS-dämpfenden Verbindungen → ZNS-Dämpfung bis zur Ateminsuffizienz, Hypotonie*
Flecainid	Negativ inotrope Mittel → Verstärkung der negativen Inotropie* Verapamil, Diltiazem, Betarezeptorenblocker, Digitalisglykoside, Amiodaron → Bradykardie* CYP 2D6-Hemmer → Bradykardie
5-Fluorouracil	Brivudin hemmt die Dihydropyrimidinreduktase irreversibel Die Kombination ist kontraindiziert*
HIV-Proteasehemmer	CYP 3A4-Substrate Starke Erhöhung ihrer Bioverfügbarkeit, starke Hemmung ihres Abbaus, dadurch Zunahme ihrer Wirkungsstärke und -dauer

Residenter Stoff	Neuer Stoff → Interaktion
Immunsuppressiva	Lebendimpfstoffe kontraindiziert! Ciclosporin et al.: Johanniskraut, CYP 3A4-Induktoren → Transplantatabstoßung
Lithium	NSAID, Thiazid-Diuretika, Metronidazol, ACE-Hemmer und AT ₁ -Antagonisten → Anstieg des Li-Spiegels durch vermehrte Rückresorption von Li ⁺ Antiepileptika (einige), Antidepressive (einige), Neuroleptika (einige) → Erhöhung der ZNS-Lithiumtoxizität Verapamil, Diltiazem Erhöhung der Lithiumtoxizität* MAO-Hemmer, SSRI → Serotoninsyndrom*
Makrolide	QTc-Verlängerer(A) → Torsade de pointes möglich* CYP 3A4-Substrate → Starke Erhöhung ihrer Bioverfügbarkeit und Hemmung ihres Abbaus, dadurch Zunahme ihrer Wirkungsstärke und -dauer
MAO-Hemmer	Lithium → Lithium-Toxizität steigt Opioide (Tramadol, Pethidin, Dextrometorphan), Antidepressiva (SSRI, SSNRI, andere), Triptane → Serotoninsyndrom* Tyraminhaltige Speisen → Hypertonie
Methotrexat	Allopurinol → Methotrexat-Toxizität steigt stark NSAID, andere renal-tubuläre eliminierte Stoffe → schwere Myelosuppression Ethanol → Hepatotoxizität steigt* Lebendimpfstoffe → kontraindiziert*
organische Nitrate	Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil → Hypotonie verstärkt*
Psychopharmaka	Freisetzer, Aufnahmehemmer und Abbauehemmer von Serotonin, Serotonin-Agonisten → Serotoninsyndrom* NSAID kombiniert mit SSRI → erhöhte Blutungsneigung Stoffe mit anticholinergen UAW → anticholinerge Wirkung verstärkt Stoffe mit sedierender Wirkung → Sedation verstärkt
Psychopharmake mit QT _c -Verlängerung (eine Vielzahl)	Azol-Antimykotika, HIV-Proteasehemmer → Torsade de pointes möglich durch CYP 3A4-Hemmung mit Azol-Antimykotika QT _c -Verlängerer → Torsade de pointes möglich*

Residenter Stoff	Neuer Stoff → Interaktion
QT _c -Verlängerer	QT _c -Verlängerer ^(A) → Torsade des Pointes möglich*
Spironolacton, Eplerenon	ACE-Hemmer, AT ₁ -Antagonisten, Diuretika → Hyperkaliämie
Statine (aber nicht Pravastatin, Rosuvastatin)	CYP 3A4-Hemmer → Statin-Spiegel steigt, Rhabdomyolyse
Tamoxifen	CYP 2D6-Inhibitoren → Tamoxifen-Toxizität steigt
Verapamil, Diltiazem	Amiodaron, Betablocker Bradykardie verstärkt* HIV-Proteasehemmer, Azol-Antimykotika → Bradykardie verstärkt und verlängert

Anm. 19:

Langsam einsetzende Interaktionen. Die pharmakodynamischen Interaktionen sind mit * markiert.

Residenter Stoff	Neuer Stoff → Interaktion
Antidepressiva, mehrere Neuroleptika	CYP 2D6-Induktoren, CYP 1A2-Induktoren → Wirkungsreduktion der Residenten
Aprepitant	CYP 3A4-Induktoren → Verlust an antineoplastischer Wirkung
Betablocker	CYP 2D6-Induktoren → Verlust an cardioprotektiver Wirkung von Metoprolol, Carvedilol, teilweise von Bisoprolol
Calciumantagonisten	CYP 3A4-Induktoren → Verlust an Wirkung CYP 1A2-Induktoren → Verapamil, Nicardipin verlieren an Wirkung
Clopidogrel	CYP 2C19-Induktoren → Aggregationsschutz vermindert (?) Phenprocoumon → schwere Blutungen sind vorgekommen*
Cyclophosphamid Ifosphamid, Sorafenib	CYP 2B6-Induktoren → Verlust an antineoplastischer Wirkung
HIV-Proteasehemmer: Indinavir Nelfinavir Sequinavir, Ritonavir	CYP 3A4-Induktoren → Verlust an antiviraler Wirkung CYP 2C19-Induktoren → Nelfinavir verliert an Wirkung

Residenter Stoff	Neuer Stoff → Interaktion
Hormonale Kontrazeptiva	CYP 3A4-Induktoren und CYP 1A2-Induktoren → Verlust des Konzeptionsschutzes
Immunsuppressiva: Ciclosporin, Tacrolimus	CYP 3A4-Induktoren → Konzentrationsabfall der Immunsuppressiva → Transplantatabstoßung
Makrolide: Clarithromycin Erythromycin Telithromycin	CYP 3A4-Induktoren → Verlust an antibakterieller Wirkung
Methadon	CYP 2B6-Induktoren → Verlust an Wirkung
Paclitaxel	CYP 2C8/2C9-Induktoren → Verlust an antineoplastischer Wirkung
Phenprocoumon	Phenprocoumon ist durch sehr viele Pharmaka interaktionsgefährdet CYP 3A4-Induktoren und CYP 2C8/2C9-Induktoren → beschleunigter Abbau von Phenprocoumon → Aufhebung des Koagulationsschutzes → Thrombosen, Embolien CYP 3A4-Hemmer → Anstieg der Phenprocoumon-Konzentration → Vollständige Blockade der Synthese kritischer Gerinnungsfaktoren → evtl. tödliche Blutungen → Clopidogrel → schwere Blutungen sind vorgekommen*
Sorafenib	CYP 2C8/2C9-Induktoren → Verlust an antineoplastischer Wirkung
Tamoxifen	CYP 2D6-Induktoren → Verlust an antineoplastischer Wirkung
Theophyllin	CYP 1A2-Induktoren (“Raucherstopp“) → cardiotoxische Konzentrationen von Theophyllin

Schnell einsetzende Interaktionen. Die pharmakodynamischen Interaktionen sind mit * markiert.

Kapitel 25: Einfluss der Tageszeit

Anm. 1:

Dallmann R, Brown SA, Gachon F (2014) Chronopharmacology: new insights and therapeutic implications. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 54:339-36

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24160700>

Zur Blutdrucksenkung Retardtabletten am Abend einnehmen, weil der Blutdruck am Morgen am höchsten ist.

Antoch MP, Kondratov RV (2013) Pharmacological modulators of the circadian clock as potential therapeutic drugs: focus on genotoxic/anticancer therapy. *Handb Exp Pharmacol* 217:289-309.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23604484>

Musiek ES, FitzGerald GA (2013) Molecular clocks in pharmacology. *Handb Exp Pharmacol* 217:243-260

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23604482>

Lemmer B, Wittek (2006). *Biologische Rhythmen und kardiovaskuläre Erkrankungen*. Uni-Med, Bremen

Lemmer B (2004) *Chronopharmakologie*. Stuttgart: Wissensch. Verlagsges.

Kapitel 26: Einfluss der Ernährung

Anm. 1:

Harris RZ, Jang GR, Tsunoda S (2003) Dietary effects on drug metabolism and transport. Clin Pharmacokinet 42:1071-1088.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14531721>

Carrillo JA, Benitez J (2000) Clinically significant pharmacokinetic interactions between dietary caffeine and medications. Clin Pharmacokinet. 39:127-153.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10976659>

Thomas JA, Burns RA (1998) Important drug-nutrient interactions in the elderly. Drugs Aging 13:199-209.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9789724>

Walter-Sack I, Klotz U (1996) Influence of diet and nutritional status on drug metabolism. Clin Pharmacokinet 31:47-64.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=8827399>

Anm. 2:

Für Patienten, die das Fastengebot des Ramadan befolgen, ist in der Regel ungefährlicher, wenn sie ihre Arzneimittel nicht am Abend nach Sonnenuntergang, sondern am Morgen vor Sonnenaufgang bzw. am Ende der nächtlichen Esszeit einnehmen.

Anm. 3:

Die Folgen übermäßiger Kalorienzufuhr lassen sich nicht durch Pharmakotherapie kompensieren – das gilt z.B. für alle Komponenten des metabolischen Syndroms und die Folgeerscheinungen.

Erstad BL (2002) Which weight for weight-based dosage regimens in obese patients? Am J Health Syst Pharm 59:2105-10.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12434728>

Anm. 4:

Wenn langjährige starke Raucher wegen einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung mit Theophyllin behandelt werden und sich endlich entschließen, abrupt mit dem Rauchen aufzuhören, geht der Abbau des Theophyllins wegen der jetzt ausbleibenden Enzyminduktion schnell zurück; bei gleichbleibender Theophyllin-Dosierung steigt deshalb die Theophyllin-Plasmakonzentration in den toxischen Bereich.

Anm. 5:

Mehnert W, Weitschies W (2014). Arzneimittelwechselwirkungen mit der Nahrung. Eschborn: Govi-Verlag. ISBN 978-3-77411-135-6

Kapitel 28: Pharmakologie des Wasser- und Elektrolythaushaltes

Anm. 1:

Vierzehn deutsche medizinische Fachgesellschaften (2014) S3-Leitlinie. Intravasale Volumentherapie bei Erwachsenen

Zugriff 16. Juni 2018. Die Leitlinie ist abgelaufen und wird überarbeitet.

Michels G, Kochanek M (2011) Repetitorium Internistische Intensivmedizin. Berlin-Heidelberg: Springer

Hartig W, Biesalski HK, Druml W, Fürst P, Weimann A (2004) Ernährungs- und Infusionstherapie. 8. Aufl., Stuttgart-New York: G. Thieme

Anm. 2:

Parkhouse D (2005) Sugar solutions used in resuscitation. J R Army Med Corps 151:5-10.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15912678>

Anm. 3:

Zeiler FA, Teitelbaum J, Gillman LM, West M (2014) THAM for control of ICP. Neurocrit Care 21:332-344

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24715327>

Anm. 4:

Gelatinepräparate.

► Struktur: Gelatine wird aus Rinderkollagen gewonnen und danach entweder vernetzt oder succinyliert. Das Molekulargewicht aller Präparate liegt im Bereich von 30 kD.

► Anwendung: Kolloidales Volumenersatzmittel. Der therapeutische Nutzen wird überwiegend als nicht erwiesen angesehen. Succinyl-Gelatine-Präparate ohne Ca⁺⁺ sind bei digitalisierten Patienten vorteilhaft, denn anders als recalcifiziertes Konservenblut erzeugen sie keinen toxischen funktionellen Synergismus zwischen Ca⁺⁺ und Digitalisglykosiden.

► Kinetik: Wegen des vergleichsweise geringen Molekulargewichtes strömt eine beachtliche Menge der Gelatine-Präparate noch während der Infusion ins Interstitium ab. Die Elimination erfolgt überwiegend durch glomeruläre Filtration, zum Teil durch Metabolismus im RES. Die Wirkung dauert > 2 h.

► Dosierung: < 20ml der 4%igen Lösung pro kg KG und Tag.

► UAW: Die Häufigkeit anaphylaktoider Reaktionen liegt bei 0,1 % und ist größer als bei HAES. Ferner: Übelkeit, abdominale Spasmen, Fieber.

Anm. 5:

Hydroxyethylstärke (HAES, HES)

► Struktur, Wirkungsdauer: Stärke enthält als Hauptbestandteil das aus Glukose aufgebaute Polysaccharid Amylopektin. Ein Teil der OH-Gruppen in den Glukose-Monomeren wird mit Hydroxyethyl-Gruppen -CH₂-CH₂-OH substituiert. Dadurch wird der Abbau durch Serumamylase so verzögert, dass mit einer Wirkungsdauer von 3-4 Stunden zu rechnen ist.

► Wirkung: Die erhoffte therapeutische Wirkung der Volumenexpansion wird überwiegend als nicht erwiesen angesehen.

► Elimination: HAES wird vollständig durch Metabolismus mit Serumamylase eliminiert. Nach hohen Dosen der 10 %-Lösung gerät die Elimination in die Sättigung, außerdem entstehen Fragmente, die zwar noch im Blut vorhanden sind, aber zur Wasserbindung zunehmend zu klein werden. Eine klassische Halbwertszeit kann man deshalb nicht angeben. Die Wirksamkeit fällt in den ersten 3-4 Stunden um die Hälfte ab. Die niedermolekularen Zubereitungen (70 kD) werden etwas schneller eliminiert als die höhermolekularen (200 kD).

► Zulassung: Volumenmangel, Störungen der Mikrozirkulation.

► Dosierungs-Richtwert: 20 ml der 6%igen 200 kD-Lösung (1,2 g) pro kg KG und Tag.

► UAW: Quälender, langdauernder Pruritus (1-10 %), anaphylaktoide Reaktion (0,01-0,1 %), Gerinnungsstörungen nach hohen Dosen (0,01-0,1 %), Schmerzen in der Nierengegend. Die Berichte über Niereninsuffizienz nach HAES nehmen zu. FDA und EMA haben die Indikation eingeschränkt.

Anm. 6:

Haase N, Perner A (2015) Colloid solutions in the perioperative setting. *BMJ* 350:h1656
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25817457>

Opperer M, Poeran J, Rasul R, Mazumdar M, Memtsoudis SG (2015) Use of perioperative hydroxyethyl starch 6% and albumin 5% in elective joint arthroplasty and association with adverse outcomes: a retrospective population based analysis. *BMJ* 350:h1567
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25817299>

Greenberg S, Tung A (2015) But is it safe? Hydroxyethyl starch in perioperative care. *Anesth Analg* 120:519-521

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25695570>

Hartog CS, Natanson C, Sun J, Klein HG, Reinhart K (2014) Concerns over use of hydroxyethyl starch solutions. *BMJ* 349:g5981

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25385352>

De Hert S, De Baerdemaeker L (2014) Why hydroxyethyl starch solutions should NOT be banned from the operating room. *Anaesthesiol Intensive Ther* 46:336-341
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25432553>

Annane D, Siami S, Jaber S, Martin C, Elatrous S, Declere AD, Preiser JC, Outin H, Troche G, Charpentier C, Trouillet JL, Kimmoun A, Forceville X, Darmon M, Lesur O, Reignier J, Abroug F, Berger P, Clec'h C, Cousson J, Thibault L, Chevret S (2013) Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. *JAMA* 310:1809-1817
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24108515>

Bayer O, Schwarzkopf D, Doenst T, Cook D, Kabisch B, Schelenz C, Bauer M, Riedemann NC, Sakr Y, Kohl M, Reinhart K, Hartog CS (2013) Perioperative fluid therapy with tetrastarch and gelatin in cardiac surgery – a prospective sequential analysis*. *Crit Care Med* 41:2532-2542
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23978813>

Mutter TC, Ruth CA, Dart AB (2013) Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: effects on kidney function. *Cochrane Database Syst Rev* 7:CD007594
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23881659>

Bagshaw SM, Chawla LS (2013) Hydroxyethyl starch for fluid resuscitation in critically ill patients. *Can J Anaesth* 60:709-713
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23604905>

Bayer O, Reinhart K, Kohl M, Kabisch B, Marshall J, Sakr Y, Bauer M, Hartog C, Schwarzkopf D, Riedemann N (2012) Effects of fluid resuscitation with synthetic colloids or crystalloids alone on shock reversal, fluid balance, and patient outcomes in patients with severe sepsis: a prospective sequential analysis. *Crit Care Med* 40:2543-2551
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22903091>

EMA. (2013) Hydroxyethyl-starch solutions (HES) should no longer be used in patients with sepsis or burn injuries or in critically ill patients.
www.emea.eu, Gib in die Suchzeile ein: hydroxyethyl starch

Perel P, Roberts I, Ker K (2013) Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD000567
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23450531>

Thomas-Rueddel DO, Vlasakov V, Reinhart K, Jaeschke R, Rueddel H, Hutagalung R, Stacke A, Hartog CS (2012) Safety of gelatin for volume resuscitation – a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 38:1134-1142
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22527076>

Reinhart K, Perner A, Sprung CL, Jaeschke R, Schortgen F, Johan Groeneveld AB, Beale R, Hartog CS (2012) Consensus statement of the ESICM task force on colloid volume therapy in critically ill patients. *Intensive Care Med* 38:368-383.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22323076>

Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Aneman A, Madsen KR, Moller MH, Elkjaer JM, Poulsen LM, Bendtsen A, Winding R, Steensen M, Berezowicz P, Soe-Jensen P, Bestle M, Strand K, Wiis J, White JO, Thornberg KJ, Quist L, Nielsen J, Andersen LH, Holst LB, Thormar K, Kjaeldgaard AL, Fabritius ML, Mondrup F, Pott FC, Moller TP, Winkel P, Wetterslev J (2012) Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 367:124-134.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22738085>

Perel P, Roberts I (2012) Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 6:CD000567.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22696320>

Bunn F, Trivedi D (2012) Colloid solutions for fluid resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev* 6:CD001319.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22696325>

Bunn F, Trivedi D, Ashraf S (2011) Colloid solutions for fluid resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev* CD001319.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21412871>

Perel P, Roberts I (2011) Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* CD000567.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21412866>

Molyneux EM and Maitland K (2005) Intravenous fluids – getting the balance right. *N Engl J Med* 353:941-944.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16135840>

Rady MY (2005) Bench-to-bedside review: Resuscitation in the emergency department. *Crit Care* 9:170-176.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15774074>

Anm. 7:

Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, Decaux G, Fenske W, Hoorn EJ, Ichai C, Joannidis M, Soupart A, Zietse R, Haller M, van d, V, Van Biesen W, Nagler E (2014) Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. Eur J Endocrinol 170:G1-47

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24569125>

Weder in dieser Leitlinie noch in den Zulassungsdokumenten werden Infusionsgeschwindigkeiten für die zweite Phase genannt.

Anm. 8:

Diese Verdünnung ist kommerziell nicht erhältlich. Sie kann lege artis (zuverlässig steril) nur in der entsprechend ausgerüsteten Klinikapotheke hergestellt werden, die nachts meist außer Dienst ist. Die Autoren der Leitlinie empfehlen deshalb die Vorratshaltung.

Anm. 9:

Ein Liter einer NaCl-Lösung 0,9 % pro Stunde erzeugt bei Hyponatriämie einen Anstieg der $[Na^+]$ von ungefähr 1 mmol $[Na^+]$.

<http://nihlibrary.ors.nih.gov/jw/POC/Uhyponatremia.htm>

Anm. 10:

Fliser D (2003) Symptomatische Hyperkaliämie: Was notfallmäßig zu tun ist. Dtsch Ärzteblatt 100:C1290-C1292

Anm. 11:

MW $Na_2HPO_4 \cdot 12 H_2O = 358,14$

MW $NaH_2PO_4 \cdot 2 H_2O = 151,98$

enthält in 10 ml 3,05 g $Na_2HPO_4 \cdot 12 H_2O = 8,52$ mmoles und 0,462 g $NaH_2PO_4 \cdot 2 H_2O = 3,03$ mmoles, zusammen 11,55 mmoles in 10 ml, und theoretisch 46,2 mosmoles in 10 ml ~ 4620 mosmoles/1000 g. Wir verdünnen 10 ml Ampullenlösung mit 90 ml Wasser und erhalten eine Verdünnung mit $\sim 1,2$ mmoles Natriumphosphat in 10 ml und einer theoretischen Osmolalität von 462 mosm/l. Bei Verdünnung mit isotonischer NaCl oder Glukose enthielte die Verdünnung 46,2 mosmol + $9 \times 2,8$ mosmol = 71,4 mosmol in 100 ml = 714 mosmol/l.

Anm. 12:

Kimmoun A, Ducrocq N, Sennoun N, Issa K, Strub C, Escanye JM, Leclerc S, Levy B (2014) Efficient extra- and intracellular alkalization improves cardiovascular functions in severe lactic acidosis induced by hemorrhagic shock. Anesthesiology 120:926-934

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24263236>

Forsythe SM, Schmidt GA (2000) Sodium bicarbonate for the treatment of lactic acidosis. Chest 117:260-267
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10631227>

Use of bicarbonate in metabolic acidosis.
http://www.anaesthesiamcq.com/AcidBaseBook/ab8_7.php

Anm. 13:

Verdünnung 1 mit H₂O: 20 ml 1M Argininchlorid + 80 ml H₂O = 100 ml Mix mit 200 mmoles Argininchlorid und 40 mosmol = 400 mosmol/l Verdünnung 1.

Verdünnung 2 mit isotonischer Lösung: 20 ml Argininchlorid + 80 ml isotonische Lösung = 100 ml Mix mit 200 mmoles Argininchlorid und 40 mosmol + 4 x 2,8 mosmol = 51,2 mosmol in 100 ml = 512 mosmol/l Verdünnung 2.

Beide Verdünnungen enthalten 2 millimoles Argininchlorid in 1 ml. Die maximale Dosis von 1 mg pro kg und Stunde wird erreicht mit 0,5 ml Verdünnung pro kg und Stunde.

Anm. 14:

Ittel TH (2007) Phosphatbinder bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz. Arzneimitteltherapie 25: 292-297.

Neuere Calcium-freie Phosphatbinder sind Sevelamer (Renagel[®]) und Lanthancarboxonat (Fosrenol[®]) Sie senken die Phosphatkonzentration, aber zu kardiovaskulären Endpunkten stehen belastbare Untersuchungen noch aus.

Colestilan (BindRen[®]) hemmt die enterale Phosphatresorption.

- ▶ Indikation: Dialysepflichtige Niereninsuffizienz.
- ▶ Interaktionen: Mit der Absorption von Nahrungsbestandteilen und vielen Arzneimitteln ist zu rechnen.

Anm. 15:

European Resuscitation Council
<https://www.erc.edu/index.php/mainpage/en/>

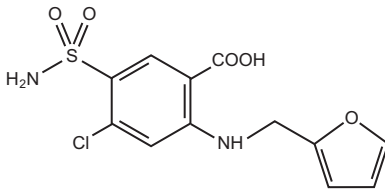
Kapitel 29: Diuretika

Anm. 1:

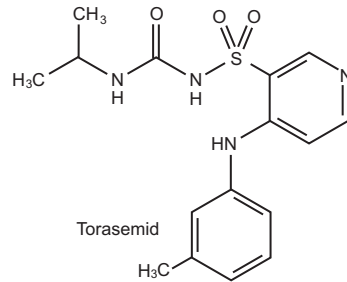
Greger RF, Knauf H, Mutschler E (Eds) (1995) Diuretics. Handb Exp Pharmacol 117. Berlin: Springer

Oßwald H, Vallon V, Luippold G, Gleiter ChH (2004) Diuretika. Stuttgart: Wiss. Verlagsges.

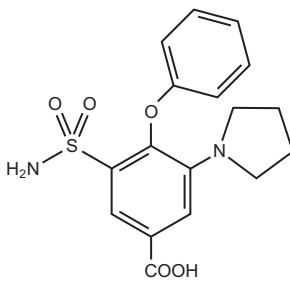
Anm. 2:



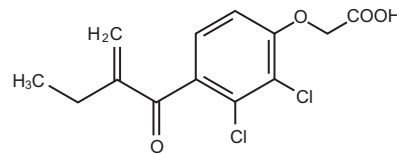
Furosemid



Torasemid



Piretanid



Etacrynsäure

Anm. 3:

	Bioverfügbarkeit (%)	Plasmaprot.-bindung (%)	Verteilungsvolumen (l/kg)	Plasmahalbwertszeit (Std.)	Elimination
Furosemid	65	98	1	15	60% renal 40% hepat.
Torasemid	80	> 99	2	35	25% renal 75% hepat.*
Piretanid	80	94	2	15	50% renal 50% hepat.

* Zwei Metabolite von Torasemid sind noch diuretisch wirksam

Tabelle 29.2. Pharmakokinetische Daten von Schleifendiuretika.

Anm. 4:

Hasannejad H, Takeda M, Taki K, et al. (2004) Interaction of human organic anion transporters with diuretics. J Pharmacol Exp Ther 308: 1021-29.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14610216>

Wright SH, Dantzer WH (2004) Molecular and cellular physiology of renal organic cation and anion transport. Physiol Rev 84: 987-1049.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15269342>

Anm. 5:

Eine Ausnahme ist Etacrynsäure. Sie wird in Deutschland nicht mehr angeboten.

Anm. 6:

Sogleich erhebt sich die Frage, warum nicht auch Na^+ und K^+ paratubulär rückresorbiert werden. Die Mechanismen der Selektivität werden hier nicht diskutiert.

Anm. 7:

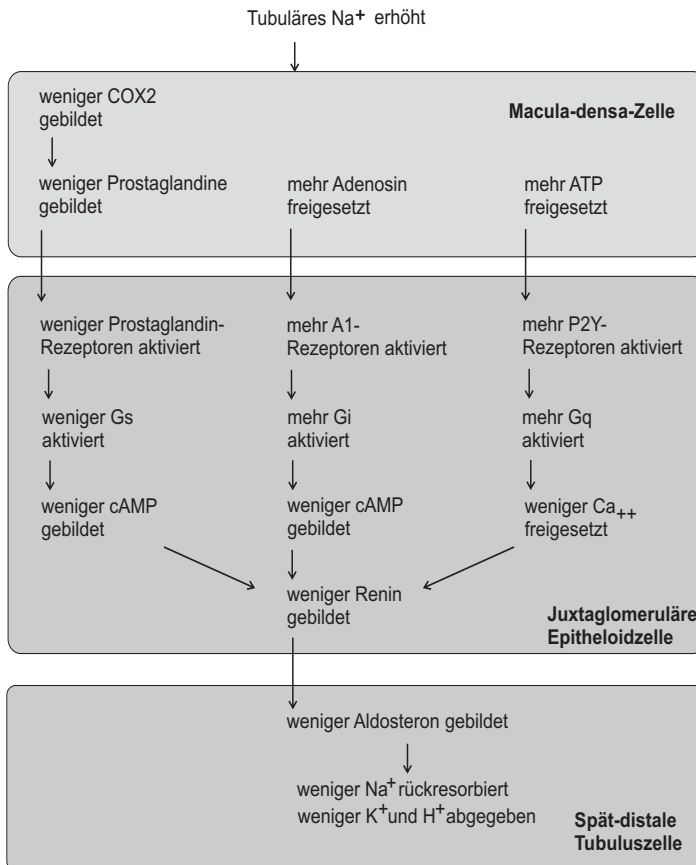


Abb. 29.3. Ein Anstieg der tubulären Natriumkonzentration führt zur Abnahme der Aldosteronkonzentration, zu vermehrter Ausscheidung von Na^+ und zu vermehrter Retention von K^+ und H^+ . Aldosteronantagonisten wirken wie ein Aldosteronmangel → Hyperkaliämien bei "sorgloser" Dosierung waren häufig und kommen noch immer vor.

Anm. 8:

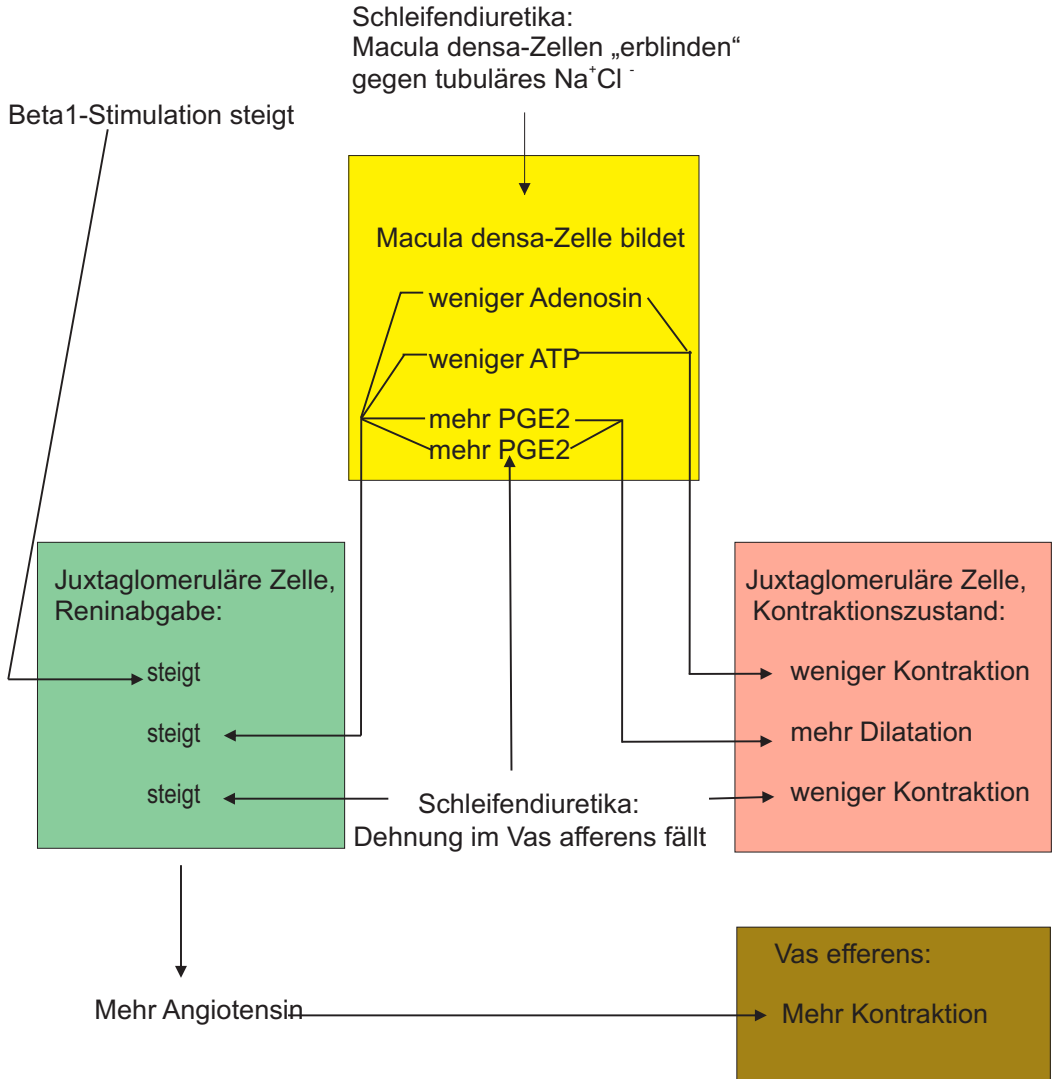


Abb. 29.4. Primäre und sekundäre Wirkungen eines Schleifendiuretikums (Furosemid) auf die Macula densa-Zellen im Tubulus und auf die juxtaglomerulären Zellen im Vas afferens.

Anm. 9:

Die Aktivierung der Barorezeptoren führt zu einer Zunahme der Zahl der freigesetzten Transmitter-“Pakete” pro Minute. Wenn die vermehrte Reninfreisetzung bereits zu einer vermehrten Bildung von Angiotensin II geführt hat, vergrößert Angiotensin II zusätzlich den Inhalt der Transmitter-“Pakete”.

Anm. 10:

Im Innenohr halten die Striae vascularis das endocochleare Potential (90 mV) aufrecht. Die basolaterale Seite ihrer marginalen Zellen ist dicht mit $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ Symportern besetzt. Ausschaltung der Symporter mit einem Schleifendiuretikum führt zu einer Schwellung der Striae durch Zunahme des intrastrialen Raums und zum Zusammenbruch des endocochlearen Potentials.

Higashiyama K, Takeuchi S, Azuma H, Sawada S, Yamakawa K, Kakigi A, Takeda T (2003) Bumetanide-induced enlargement of the intercellular space in the stria vascularis critically depends on Na^+ transport. *Hear Res* 186, 1-9.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14644454>

Anm. 11:

Die Renin-Abgabe der juxtaglomerulären Zellen ist durch β_1 -Adrenozeptorstimulation sehr stark aktiviert. Die Konzentration von Angiotensin II ist dadurch so hoch, dass die Vasa afferentia geschlossen würden, wenn nicht PGE₂, zum Teil auch PGI₂, als funktionelle Antagonisten "einsprängen". Die Synthese von PGI₂ erfolgt durch COX1 an verschiedenen Stellen der Niere, die Synthese von PGE₂ aber nur in den Zellen der Macula densa mit der renal nur dort vorhandenen COX2. Die Makula-Zellen setzen beachtliche Mengen an PGE₂ auch nach Blockade ihrer $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ -Symporter mit Schleifendiuretika frei, weil COX2 in ihnen konstitutionell aktiv ist und zusätzlich bei Hypovolämie (erzeugt durch Schleifendiuretika) hochgeregelt wird. Nichtsteroidale Antiphlogistica unterbrechen die Synthese von PGE₂, damit fällt ihr funktioneller Antagonismus gegen Angiotensin an den Vasa afferentia. aus; die Vasa afferentia schließen sich, die glomeruläre Filtration geht zurück.

Stichtenoth DO, Marhauer V, Tsikas D, Gutzki FM, Frölich JC (2005) Effects of specific COX-2 inhibition on renin release and renal and systemic prostanoid synthesis in healthy volunteers. *Kidney Int* 68: 2197-2207.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16221219>

Kudo I, Murakami M (2005) Prostaglandin E synthase, a terminal enzyme for prostaglandin E₂ biosynthesis. *J Biochem Mol Biol* 38: 633-638.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16336776>

Harris RC (2006) COX-2 and the kidney. *J Cardiovasc Pharmacol* 47 Suppl.1: S37-S42.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16785827>

Lapi F, Azoulay L, Yin H, Nessim SJ, Suissa S (2013) Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-

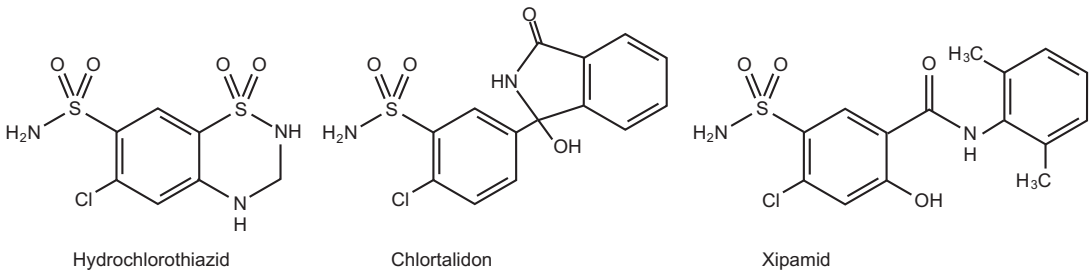
steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ* 346:e8525.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23299844>

Anm. 12:

Fallbeispiel: Vor einem Ruderwettkampf auf dem Maschsee/Hannover wurde das Gewicht bei wenigstens einem der Athleten durch massives Doping mit Furosemid herabgesetzt. Der Athlet hatte nach dem Wettkampf starke Kopfschmerzen und nahm ein nichtsteroidales Antiphlogistikum. Er konnte die bei der folgenden Siegesfeier aufgenommene reichliche Flüssigkeitsmenge wegen einer Anurie nicht ausscheiden und bekam massive Kreislaufbeschwerden. Er wurde auf einer Intensivstation der MHH dialysiert und dabei entwässert. Die Nierenfunktion kehrte erst nach mehreren Tagen zurück.

Anm. 13:



Anm. 14:

	Bioverfügbar (%)	Plasmaprot.-bindung (%)	Verteilungsvolumen (l/kg)	Plasma-halbwertszeit (Std.)	Elimination
Hydrochlorothiazid	70	64	8	25	95% renal
Xipamid	75	98	3	7	40% renal 60% hepat.*
Chlortalidon	65	75	4	48	60% renal 40% hepat.

* glucuronidiert

Tabelle 29.3. Pharmakokinetische Daten von Thiaziddiuretika (Arzneimittelliste der MHH.).

Anm. 15:

Lambers TT, Bindels RJ, Hoenderop JG (2006) Coordinated control of renal Ca²⁺ handling. *Kidney Int* 69:650-654.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16518325>

Lee CT, Shang S, Lai LW, Yong KC, Lien YH (2004) Effect of thiazide on renal gene expression of apical calcium channels and calbindins. *Am J Physiol Renal Physiol* 287: F1164-F1170.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15265769>

Nijenhuis T, Hoenderop JG, Loffing J, van der Kemp AW, van Os CH, Bindels RJ (2003) Thiazide-induced hypocalcemia is accompanied by a decreased expression of Ca^{++} transport proteins in kidney. *Kidney Int* 64: 555-564.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12846750>

Anm. 16:

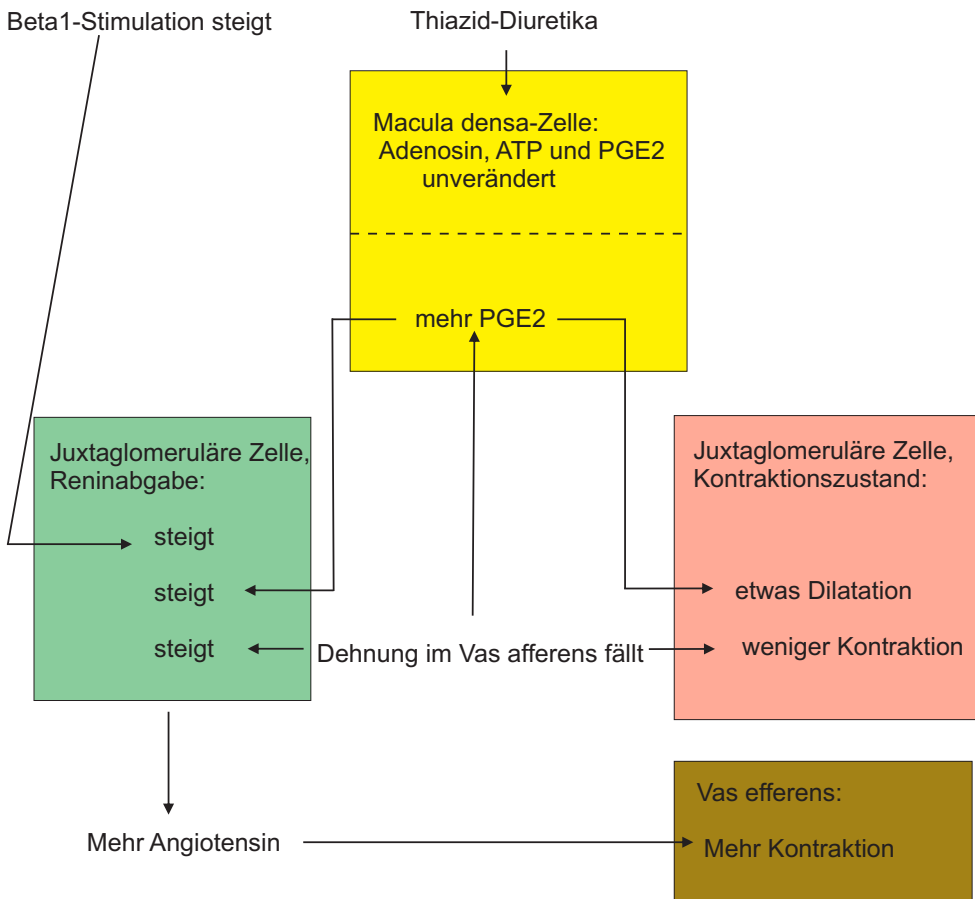


Abb. 29.6. Indirekte geringe Wirkung der Thiazide auf die Macula densa: Weil Thiaziddiuretika den Blutdruck senken, nimmt die beta1-Stimulation der juxtaglomerulären Zellen zu und die Makula-Zellen produzieren doch vermehrt Renin. Renin wird – individuell unterschiedlich – kaum bis deutlich mehr freigesetzt, die Nierendurch-

blutung ändert sich kaum, die glomeruläre Filtrationsrate nimmt leicht ab.

Anm. 17:

ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (2002) Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 288:2981-2997.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12479763>

Anm. 18:

Ellison DH, Loffing J (2009) Thiazide effects and adverse effects: insights from molecular genetics. Hypertension 54:196-202

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19564550>

Sica DA (2004) Thiazide-type diuretics: ongoing considerations on mechanism of action. J Clin Hypertens 6:661-664.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15538103>

Hughes AD (2004) How do thiazide and thiazide-like drug lower blood pressure? J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 5:155-160.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15803433>

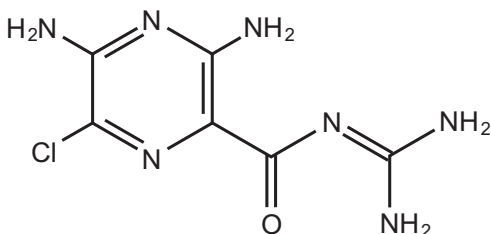
Anm. 19:

Chlortalidon: Ladungsdosis 1-2 x 25 mg/Tag, Erhaltungsdosis 1-2 x 25 mg/2 Tage.

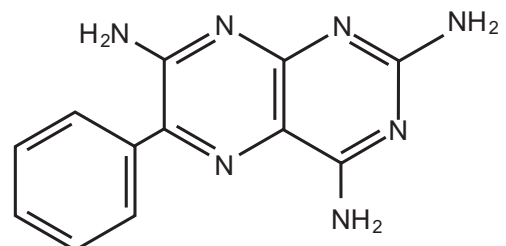
Hydrochlorothiazid: Bei Hypertonie ½-1 x 25 mg/Tag oral, bei Ödemem 1 x 25-50 mg.

Xipamid: 1 x 10, 20 oder 40 mg/Tag.

Anm. 20:



Amilorid



Triamteren

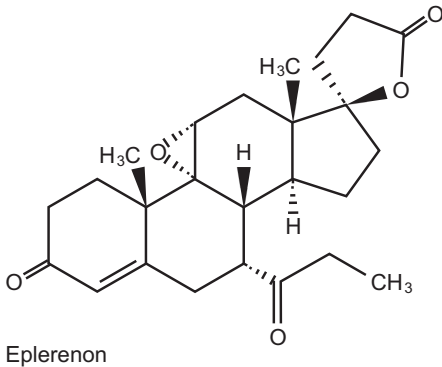
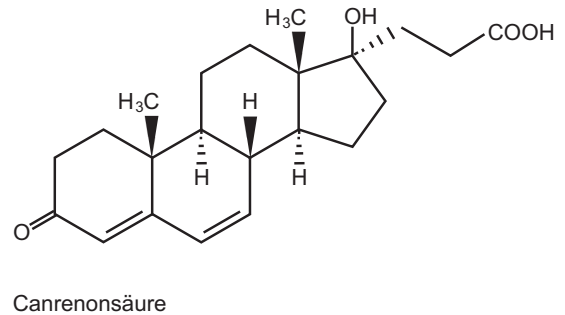
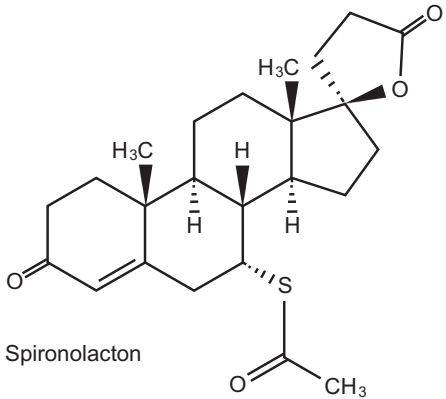
Anm. 21:

Bioverfügbarkeit < 50 %, aber schlechter, wenn es mit den Mahlzeiten eingenommen wird.

Plasmahalbwertszeit 7,5 h. 75 % werden renal eliminiert, der Rest metabolisiert.

Anm. 22:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16767569>



Anm. 23:

Übersicht: Bauersachs J, Ertl G (2006) Aldosteronrezeptorblockade nach akutem Myokardinfarkt mit Herzinsuffizienz. Med Klin (München) 101: 458-466.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16767569>

RALES-Studie: Pitt B, Zannad F, Remme W, et al (1999) The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 341: 709-717.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10471456>

Anm. 24:

In Kombinationspräparaten mit Thiaziddiuretika bestimmt das Thiaziddiuretikum die Dosis von Spironolacton. Bei primärem und sekundärem Hyperaldosteronismus für 6 Tage 2-3 x 100 mg Spironolacton oral, später 1-3 x 50mg/Tag.

Kaliumcanrenoat: 10 ml der Ampullenlösung mit 200 mg i.v. in 2-3 Minuten (Verdünnen zur Kurzinfusion erlaubt), anfangs täglich 2-4 Ampullen.

Anm. 25:

Pitt B, White H, Nicolau J, et al (2005) Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *J Am Coll Cardiol* 46:425-431.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16053953>

Anm. 26:

Taylor J (2012) The 2012 ESC Guidelines on Heart Failure. *Eur Heart J* 33:1703-1704.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22797149>

Anm. 27:

Hu LJ, Deng SB, Du JL, Chen YQ, She Q (2012) Additional Use of an Aldosterone Antagonist in Patients with Mild-to-Moderate Chronic Heart Failure: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23088367>

Chatterjee S, Moeller C, Shah N, Bolorunduro O, Lichstein E, Moskovits N, Mukherjee D (2012) Eplerenone is not superior to older and less expensive aldosterone antagonists. *Am J Med* 125:817-825.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/term=22840667>

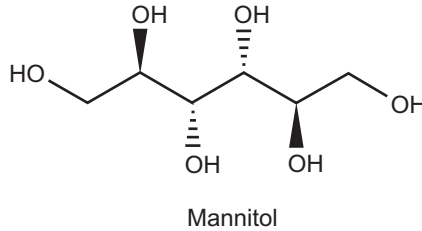
Anm. 28:

Bioverfügbarkeit unbekannt. Eplerenon wird mit 5 h Halbwertszeit durch CYP 3A4 metabolisiert.

Anm. 29:

Eplerenon: Bei Coronarinfarkt nach Abklingen der instabilen Phase (Tag 3-7) Beginn mit 25 mg/Tag, nach Einstellung der $[K^+]$ -Werte 50 mg/Tag als Zieldosis.

Anm. 30:



Anm. 31:

Mannitol 2 ml der 15 %igen Mannitol-Lösung pro kg KG und Stunde, Gesamtdosis 10 ml pro kg KG und Tag.

Anm. 32:

Oppermann M, Hansen PB, Castrop H, Schnermann J (2007) Vasodilatation of afferent arterioles and paradoxical increase of renal vascular resistance by furosemide in mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 293:F279-F287

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17494095>

Anm. 33:

Williams B, Macdonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, Ford I, Cruickshank JK, Caulfield MJ, Salsbury J, Mackenzie I, Padmanabhan S, Brown MJ (2015) Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 386: 2059-2068.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26414968>

Die Veröffentlichung zeigt beispielhaft den Nutzen von Studien, die aus dem akademischen Bereich zu "längst bekannten" Pharmaka organisiert werden, an deren weiterer Untersuchung kein kommerzielles Interesse mehr besteht. Die Studie zeigt nicht nur den beachtlichen Nutzen von Spironolacton bei "widerspenstigem" Hochdruck, sondern stützt die Auffassung, wonach der Na⁺-Gehalt der Gefäßwand führend in der Pathophysiologie des Hochdrucks ist.

Kapitel 30: Renin-Angiotensin-System Neprilysin-Hemmer

Anm. 1:

Izzo JL, Jr., Weir MR (2011) Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Clin Hypertens* (Greenwich) 13:667-675
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21896148>

Kobori H, Nangaku M, Navar LG, Nishiyama A (2007) The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease. *Pharmacol Rev* 59:251-287.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17878513>

Hunyady L, Catt KJ (2006) Pleiotropic AT1 receptor signaling pathways mediating physiological and pathogenic actions of angiotensin II. *Mol Endocrinol* 20:953-970.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16141358>

Dimitropoulou C, Chatterjee A, McCloud L, Yetik-Anacak G, Catravas JD (2006) Angiotensin, bradykinin and the endothelium. *Handb Exp Pharmacol* 176 (Teil 1):255-294
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16999222>

Dendorfer A, Dominiak P, Schunkert H (2005) ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists. *Handb Exp Pharmacol* 170:407-442.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16596809>

Unger T, Schölkens BA (Herausg.) (2004): *Angiotensin Vol I. Handb Exp Pharmacol* 163/I. Heidelberg: Springer.

Unger T, Schölkens BA (Herausg.) (2004): *Angiotensin Vol II. Handb Exp Pharmacol* 163/II. Heidelberg: Springer.

Anm. 2:

Das Enzym hat ZWEI katalytische Domänen. Domain-specific drugs sind noch nicht zugelassen.

Bernstein KE, Ong FS, Blackwell WL, Shah KH, Giani JF, Gonzalez-Villalobos RA, Shen XZ, Fuchs S, Touyz RM (2013) A modern understanding of the traditional and nontraditional biological functions of angiotensin-converting enzyme. *Pharmacol Rev* 65:1-46.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23257181>

Angiotensin II wird auf drei Wegen gebildet:

Hauptweg: Renin wird aus den juxtaglomerulären Zellen und Angiotensinogen wird aus der Leber in das Blutplasma abgegeben. Dort reagieren sie miteinander. Nebenweg 1: Renin aus dem Blutplasma reagiert mit wandständigem Angiotensinogen der Gefäßendothelien.

Nebenweg 2: Renin und Angiotensinogen werden vom gleichen Gewebe/Organ erzeugt und reagieren lokal (Beispiel: ZNS).

Anm. 3:

$\text{NH}_2\text{-Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-COOH}$

Anm. 4:

z. B. DAG-PKC-Raf-Ras-MEK-ERK1/2-nukleäre Transkriptionsfaktoren.

Anm. 5:

Der AT_2 -Rezeptor transduziert seine Signale über $\text{G}\alpha_i$. In der Folge wird mehr Bradykinin und dadurch mehr NO gebildet. NO aktiviert endlich die Guanylylcyclase, cGMP steigt und aktiviert weitere Glieder der Signalkette. Ein wichtiges Glied ist die Kinase ERK1/2. Sie wird über diesen Signalweg gehemmt, also genau gegensinnig zur Aktivierung durch den AT_1 -Signalweg beeinflusst. Auf der Ebene der Organe und Gewebe führt die Aktivierung des AT_2 -Rezeptors zur Erweiterung der kleinen Arteriole (Gegensatz zu AT_1), zur Verbesserung der kardialen Mikrozirkulation, zu vermehrtem renalen Na^+ -Verlust (Gegensatz zu AT_1) und zur Abnahme der Proliferation (Gegensatz zu AT_1).

Carey RM (2005) Cardiovascular and renal regulation by the angiotensin type 2 receptor: the AT_2 receptor comes of age. *Hypertension* 45:840-844.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15738342>

Deshayes F, Nahmias C (2005) Angiotensin receptors: a new role in cancer? *Trends Endocrinol Metab* 16:293-299

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16061390>

Steckelings UM, Kaschina E, Unger T (2005) The AT_2 receptor – a matter of love and hate. *Peptides* 26:1401-1409.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16042980>

Ruiz-Ortega M, Ruperez M, Esteban V, Rodriguez-Vita J, Sanchez-Lopez E, Carvajal G, Egido J (2006) Angiotensin II: a key factor in the inflammatory and fibrotic response in kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant* 21:16-20.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16280370>

Anm. 6:

Kang YS, Park YG, Kim BK, Han SY, Jee YH, Han KH, Lee MH, Song HK, Cha DR, Kang SW, Han DS (2006) Angiotensin II stimulates the synthesis of vascular endothelial growth factor through the p38 mitogen activated protein kinase pathway in cultured mouse podocytes. *J Mol Endocrinol* 36:377-388.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16595708>

Wang W, Huang XR, Canlas E, Oka K, Truong LD, Deng C, Bhowmick NA, Ju W, Bottinger EP, Lan HY (2006) Essential role of Smad3 in angiotensin II-induced vascular fibrosis. *Circ Res* 98:1032-1039.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16556868>

Rodriguez-Vita J, Sanchez-Lopez E, Esteban V, Ruperez M, Egido J, Ruiz-Ortega M (2005) Angiotensin II activates the Smad pathway in vascular smooth muscle cells by a transforming growth factor-beta-independent mechanism. *Circulation* 111:2509-2517.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15883213>

Anm. 7:

Rokoss MJ, Teo KK (2005) Ramipril in the treatment of vascular diseases. *Expert Opin Pharmacother* 6:1911-1919.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16144510>

Anm. 8:

http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/00780/human_med_001013.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

Zugriff 2. Juni 2018

Frampton JE and Curran MP (2007) Aliskiren: a review of its use in the management of hypertension. *Drugs* 67:1767-1792.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17683174>

Sealey JE and Laragh JH (2007) Aliskiren, the first renin inhibitor for treating hypertension: reactive renin secretion may limit its effectiveness. *Am J Hypertens* 20:587-597.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17485026>

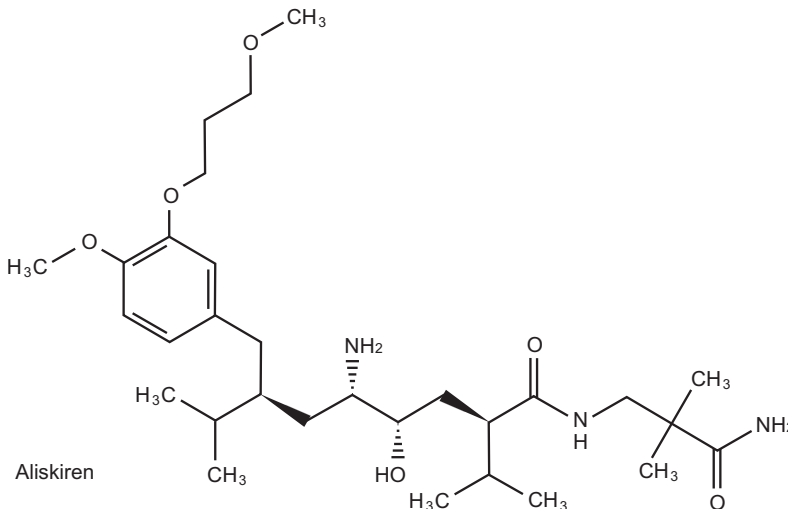
Vaidyanathan S, Bigler H, Yeh C, Bizot MN, Dieterich HA, Howard D, and Dole WP (2007) Pharmacokinetics of the oral direct renin inhibitor aliskiren alone and in combination with irbesartan in renal impairment. *Clin Pharmacokinet* 46:661-675.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17655373>

Vaidyanathan S, Reynolds C, Yeh CM, Bizot MN, Dieterich HA, Howard D, and Dole WP (2007) Pharmacokinetics, safety, and tolerability of the novel oral direct renin inhibitor aliskiren in elderly healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 47:453-460.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17389554>

Waldmeier F, Glaenzel U, Wirz B, Oberer L, Schmid D, Seiberling M, Valencia J, Riviere GJ, End P, and Vaidyanathan S (2007) Absorption, distribution, metabolism, and elimination of the direct renin inhibitor aliskiren in healthy volunteers. *Drug Metab Dispos* 35:1418-1428
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17510248>

Anm. 9:



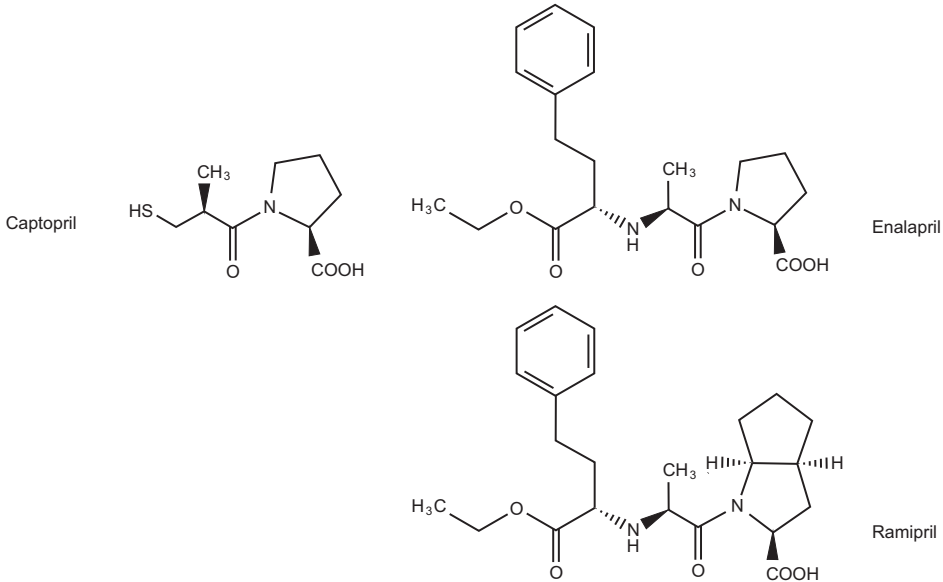
Anm. 10:

- ▶ Dosierung: Aliskiren (Rasilez®) 1 x 150mg oder 1 x 300 mg oral täglich zur gleichen Tageszeit mit einer fettarmen Mahlzeit.
- ▶ Pharmakokinetik: Die orale Bioverfügbarkeit beträgt nur 2-5 %. Sie wird durch fettreiche Nahrung bis zu 70 % weiter gesenkt. Nach 5-7 Tagesdosen wird die Gleichgewichts-Plasmakonzentration genähert erreicht. $V_d = 135$ l bei Erwachsenen (d.h. etwa 2 l/kg). Die Plasmakonzentration steigt bei Verdopplung der Dosis um mehr als das Doppelte. Angesichts dieser Nichtlinearität ist die Angabe einer HWZ (44-46 Std.) kritisch zu betrachten.
Mindestens 20 % der resorbierten Dosis werden durch CYP 3A4 metabolisiert. Der Rest der resorbierten Dosis wird biliär eliminiert.
- ▶ Interaktionen: Die Plasmakonzentration steigt bei Kombination mit Ketoconazol und sinkt bei Kombination mit Furosemid oder Irbesartan.
- ▶ UAW: Gefährlich, aber selten: Angioödem. Häufig: Diarrhoe. Eine bestehende Hy-

perkaliämie (bedingt durch Pharmaka oder Erkrankungen) wird verstärkt.

- Kontraindikationen: Kombination mit ACE-Hemmern oder AT₁-Antagonisten, Diabetes Typ 2, Niereninsuffizienz, Angioödem in der Anamnese. Schwangerschaft im 2. und 3. Trimenon – Diese Kontraindikation ist aus der erwiesenen Gefahr der ACE-Hemmer abgeleitet.

Anm. 11:



Anm. 12:

van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, Brugts JJ, Fox K, Mourad JJ, Boersma E (2012) Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur Heart J* 33:2088-2097
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22511654>

Anm. 13:

(CONSENSUS trial study group) (1987) Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS) The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med* 316:1429-1435.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2883575>

(SOLVD investigators) (1991) Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 325:293-302.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2057034>

(SOLVD investigators) (1992) Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 327:685-691.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1463530>

Anm. 14:

Bosch J, Lonn E, Pogue J, Arnold JM, Dagenais GR, Yusuf S (2005) Long-term effects of ramipril on cardiovascular events and on diabetes: results of the HOPE study extension. *Circulation* 112:1339-1346.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16129815>

White HD, Aylward PE, Huang Z, Dalby AJ, Weaver WD, Barvik S, Marin-Neto JA, Murin J, Nordlander RO, van Gilst WH, Zannad F, McMurray JJ, Califf RM, Pfeffer MA (2005) Mortality and morbidity remain high despite captopril and/or Valsartan therapy in elderly patients with left ventricular systolic dysfunction, heart failure, or both after acute myocardial infarction: results from the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). *Circulation* 112:3391-3399.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16129815>

Anm. 15:

Bosch J, Lonn E, Pogue J, Arnold JM, Dagenais GR, Yusuf S (2005) Long-term effects of ramipril on cardiovascular events and on diabetes: results of the HOPE study extension. *Circulation* 112:1339-1346.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16129815>

Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC, Pogue J, Sheridan P, Dagenais G, Diaz R, Avezum A, Lanus F, Probstfield J, Fodor G, Holman RR (2006) Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med* 355:1551-1562.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16980380>

Anm. 16:

Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, Ryden L, Thygesen K, Uretsky BF (1999) Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 100:2312-2318.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10587334>

Ogedegbe G, Shah NR, Phillips C, Goldfeld K, Roy J, Guo Y, Gyamfi J, Torgersen C, Capponi L, Bangalore S (2015) Comparative Effectiveness of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Based Treatment on Cardiovascular Outcomes in Hypertensive Blacks Versus Whites. *J Am Coll Cardiol* 66:1224-1233

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26361152>

Li JS, Baker-Smith CM, Smith PB, Hasselblad V, Murphy MD, Califf RM, Benjamin DK, Jr. (2008) Racial differences in blood pressure response to angiotensin-converting enzyme inhibitors in children: a meta-analysis. *Clin Pharmacol Ther* 84:315-319
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18548000>

Der H⁺-Peptidtransporter bestimmt nicht (wie früher vermutet) die Resorption (Membranpassage) der ACE-Hemmer.

Knutter I, Wollesky C, Kottra G, Hahn MG, Fischer W, Zebisch K, Neubert RH, Daniel H, Brandsch M (2008) Transport of angiotensin-converting enzyme inhibitors by H⁺/peptide transporters revisited. *J Pharmacol Exp Ther* 327:432-441
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18713951>

Anm. 17:

Duchin KL, McKinstry DN, Cohen AI, Migdalof BH (1988) Pharmacokinetics of captopril in healthy subjects and in patients with cardiovascular diseases. *Clin Pharmacokinet* 14:241-259.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=3292102>

Anm. 18:

MacFadyen RJ, Meredith PA, Elliott HL (1993) Enalapril clinical pharmacokinetics and pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships. An overview. *Clin Pharmacokinet* 25:274-282.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=8261712>

Anm. 19:

Meisel S, Shamiss A, Rosenthal T (1994) Clinical pharmacokinetics of ramipril. *Clin Pharmacokinet* 26:7-15.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=8137599>

Anm. 20:

Nolin TD, Himmelfarb J (2010) Mechanisms of drug-induced nephrotoxicity. *Handb Exp Pharmacol* 196:111-130.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20020261>

Wenn der glomeruläre Druck zu klein wird, machen die juxtaglomerulären Zellen mehr Angiotensin II. Das wirkt zwar auf Vas afferens und vas efferens kontrahierend, aber PGE₂ (und auch PGI) erweitert das Vas afferens wieder.

ACE-Hemmer verhindern die Kontraktion des Vas efferens durch Angiotensin.

NSAID verhindern die Erweiterung des Vas afferens durch PGE₂ und PGI.

Ciclosporin und Tacrolimus schließen das Vas afferens (mehrere Mechanismen).

Aminoglykoside und Platin-Pharmaka zerstören das Epithel des proximalen Tubulus.

Radiokontrast-Media zerstören die Tubuli.

Amphotericin B schädigt die Tubuluszellen direkt und auch indirekt durch Ischämie.

β -Laktame erzeugen interstitielle Nephritis durch T-Zell-Aktivierung.

NSAIDs erzeugen Papillennekrose (Mechanismus strittig, aber Glutathion schützt).

Harris RC, Zhang MZ, Cheng HF (2004) Cyclooxygenase-2 and the renal renin-angiotensin system. *Acta Physiol Scand* 181:543-547.

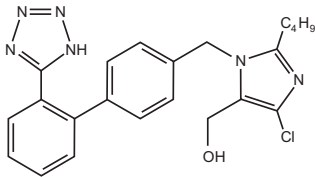
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15283769>

Anm. 21:

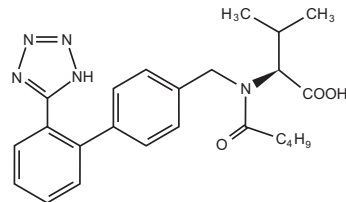
Shotan A, Widerhorn J, Hurst A, Elkayam U (1994) Risks of angiotensin-converting enzyme inhibition during pregnancy: experimental and clinical evidence, potential mechanisms, recommendations for use. *Am J Med* 96:451-456.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=8192177>

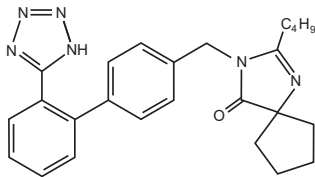
Anm. 22:



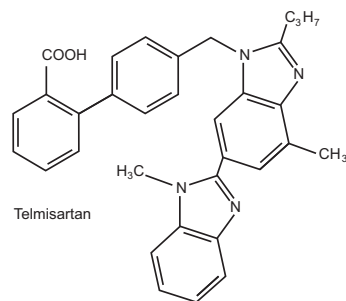
Losartan



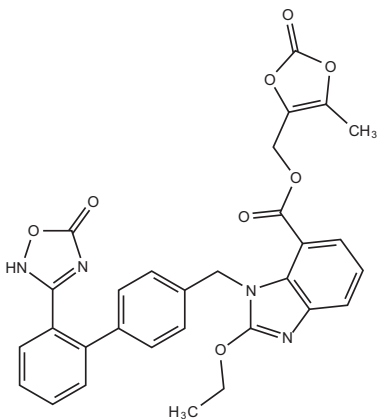
Valsartan



Irbesartan



Telmisartan



Azilsartan medoxomil

Anm. 23:

Hypertonie

Chien SC, Ou SM, Shih CJ, Chao PW, Li SY, Lee YJ, Kuo SC, Wang SJ, Chen TJ, Tarng DC, Chu H, Chen YT (2015) Comparative Effectiveness of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers in Terms of Major Cardiovascular Disease Outcomes in Elderly Patients: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Medicine (Baltimore)* 94:e1751

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26512568>

Das Risiko der ACE-I und der ARB bei älteren Menschen ist gleich.

Shih CJ, Chu H, Ou SM, Chen YT (2015) Comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on major adverse cardiac events in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: A nationwide study. *Int J Cardiol* 199:283-289

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26218587>

Bei Diabetikern kein Unterschied zwischen ACE-I und ARB.

Li EC, Heran BS, Wright JM (2014) Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors versus angiotensin receptor blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 8:CD009096

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25148386>

Kein Unterschied, aber ARB-Evidenz ist schwächer.

Zhang L, Zeng X, Fu P, Wu HM (2014) Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers for preserving residual kidney function in peritoneal dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev* 6:CD009120

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24953826>

Kein Unterschied. Aber Evidenz für beide ist schwach.

Dezsi CA (2014) Differences in the clinical effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and Angiotensin receptor blockers: a critical review of the evidence. *Am J Cardiovasc Drugs* 14:167-173

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24385234>

Ausführliche Diskussion. Es hat den Anschein, als ob ACE-I den ARB vorzuziehen sind, aber ARB bei Unverträglichkeit der ACE-I eingesetzt werden sollen.

Ong HT, Ong LM, Ho JJ (2013) Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors (ACEIs) and Angiotensin-Receptor Blockers (ARBs) in Patients at High Risk of Cardiovascular Events: A Meta-Analysis of 10 Randomised Placebo-Controlled Trials. *ISRN Cardiol* 2013:478597

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24307952>

In dieser Metaanalyse haben ACE-I bei Hochrisikopatienten eine bessere präventive Wirkung als ARBs.

Sanders GD, Coeytaux R, Dolor RJ, Hasselblad V, Patel UD, Powers B, Yancy WS, Jr., Gray RN, Irvine RJ, Kendrick A (2011) Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACEis), Angiotensin II Receptor Antagonists (ARBs) and Direct Renin Inhibitors for Treating

Essential Hypertension: An Update. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews 34
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21977520>

Die US Agency findet keinen wesentlichen Unterschied zwischen ACEis und ARBs

Böhm M, Baumhakel M, Mahfoud F, Werner C (2010) From evidence to rationale: cardiovascular protection by angiotensin II receptor blockers compared with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Cardiology* 117:163-173

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21051889>

Die bisherigen Untersuchungen zeigen keinen Unterschied, auch nicht der direkte Vergleich Ramipril/Telmisartan.

Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA, Patel MR, Patel UD, Patwardhan MB, Powers B, Samsa GP, Gray RN (2007) Comparative Effectiveness of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACEIs) or Angiotensin II Receptor Antagonists (ARBs) for Treating Essential Hypertension. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews 10
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21348044>

Keine Unterschiede.

Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H (2002) Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 359:995-1003.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11937178>

Tokmakova M, Solomon SD (2006). Inhibiting the renin-angiotensin system in myocardial infarction and heart failure: lessons from SAVE, VALIANT and CHARM, and other clinical trials. *Curr Opin Cardiol* 21:268-272.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16755193>

Herzinsuffizienz

Coleman CI, Baker WL, Kluger J, Reinhart K, Talati R, Quercia R, Mather J, Giovenale S, White CM (2009). Comparative Effectiveness of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin II Receptor Blockers Added to Standard Medical

Therapy for Treating Stable Ischemic Heart Disease. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews 18

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20704041>

Keine signifikanten Unterschiede, aber die Verordnung bereits während der Revaskularisation ist nicht zu empfehlen.

Konstam MA, Neaton JD, Poole-Wilson PA, Pitt B, Segal R, Sharma D, Dasbach EJ, Carides GW, Dickstein K, Riegger G, Camm AJ, Martinez FA, Bradstreet DC, Ikeda LS, Santoro EP (2005) Comparison of losartan and captopril on heart failure-related outcomes and symptoms from the losartan heart failure survival study (ELITE II). *Am Heart J* 150:123-131.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16084158>

Myokardinfarkt

Demers C, McMurray JJ, Swedberg K, Pfeffer MA, Granger CB, Olofsson B, McKelvie RS, Ostergren J, Michelson EL, Johansson PA, Wang D, Yusuf S (2005) Impact of candesartan on nonfatal myocardial infarction and cardiovascular death in patients with heart failure. *JAMA* 294:1794-1798.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16219883>

Maggioni AP, Fabbri G (2005) VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iN-farction) trial. *Expert Opin Pharmacother* 6:57-512.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15794740>

White HD, Aylward PE, Huang Z, Dalby AJ, Weaver WD, Barvik S, Marin-Neto JA, Murin J, Nordlander RO, van Gilst WH, Zannad F, McMurray JJ, Califf RM, Pfeffer MA (2005) Mortality and morbidity remain high despite captopril and/or Valsartan therapy in elderly patients with left ventricular systolic dysfunction, heart failure, or both after acute myocardial infarction: results from the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). *Circulation* 112:3391-3399.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16301343>

Diabetes, diabetische Nephropathie, Nephropathie

Sharma P, Blackburn RC, Parke CL, McCullough K, Marks A, Black C (2011) Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers for adults with early (stage 1 to 3) non-diabetic chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* CD007751

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21975774>

Ravera M, Ratto E, Vettoretti S, Parodi D, Deferrari G (2005). Prevention and treatment of diabetic nephropathy: the program for irbesartan mortality and morbidity

evaluation. J Am Soc Nephrol 16 Suppl 1:S48-52:S48-S52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15938034>

Apoplexie

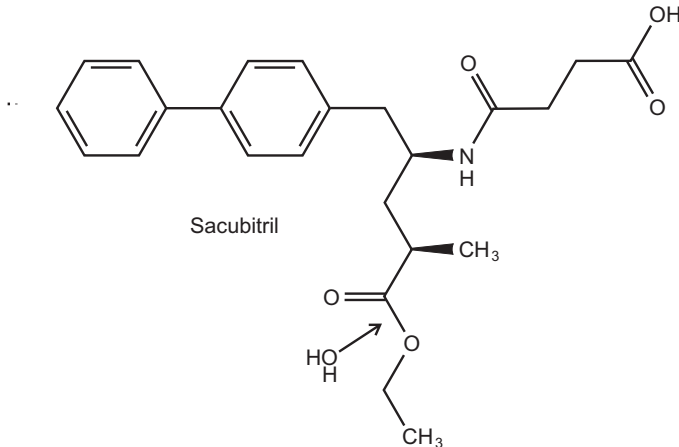
Anm. 24:

Telmisartan wird glucuronidiert und über die Galle ausgeschieden.

Anm. 25:

Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (2010) Schwere Fetopathien durch Einnahme von Sartanen im zweiten und dritten Schwangerschaftsdrittel. Dtsch Ärztebl 17: C1714

Anm. 26:



Anm. 27:

In der Literatur wird gelegentlich der Eindruck erweckt, dass die in Entresto® enthaltenen Wirkstoffe Valsartan und Sacubitril nach der Resorption als Kombinationsmolekül beieinander bleiben und in dieser Kombinationsform wirken. Diese Auffassung ist falsch. Valsartan und Sacubitril trennen sich vor oder unmittelbar nach der Resorption und wirken als zwei getrennte Verbindungen.

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/207620Orig1s000lbl.pdf

Anm. 28:

Für die Zulassung relevant war eine große Studie:

McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR (2014) Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med 371:993-1004

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25176015>

Sie wurde erweitert:

Packer M, McMurray JJ, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile M, Andersen K, Arango JL, Arnold JM, Behllovlavek J, Bohm M, Boytsov S, Burgess LJ, Cabrera W, Calvo C, Chen CH, Dukat A, Duarte YC, Erglis A, Fu M, Gomez E, Gonzalez-Medina A, Hagege AA, Huang J, Katova T, Kiatchoosakun S, Kim KS, Kozan O, Llamas EB, Martinez F, Merkely B, Mendoza I, Mosterd A, Negrusz-Kawecka M, Peuhkurinen K, Ramires FJ, Refsgaard J, Rosenthal A, Senni M, Sibulo AS, Jr., Silva-Cardoso J, Squire IB, Starling RC, Teerlink JR, Vanhaecke J, Vinereanu D, Wong RC (2015) Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation* 131:54-61
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25403646>

von Lueder TG, Wang BH, Kompa AR, Huang L, Webb R, Jordaan P, Atar D, Krum H (2015) Angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 attenuates cardiac remodeling and dysfunction after myocardial infarction by reducing cardiac fibrosis and hypertrophy. *Circ Heart Fail* 8:71-78
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25362207>

Sehr schnell erschienen kritische Kommentare im NEJM, denen die Studienautoren McMurray, Packer und Solomon an gleicher Stelle begegneten:
McMurray JJ, Packer M, Solomon SD (2014) Neprilysin inhibition for heart failure. *N Engl J Med* 371:2336-2337
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25494275>

Eine ausführliche und harsche Kritik steht als Blog im Internet:
Poses RM(2014) Sacubitril-Valsartan, a "New Threshold of Hope" or Hype for Heart Failure? *Health Care Renewal* Sept. 03
<http://hcrenewal.blogspot.de/2014/09/sacubitril-valsartan-new-threshold-of.html>
Zugriff 24. Juni 2018

Eine Zusammenfassung haben veröffentlicht
Khder Y, Shi V, McMurray JJV, Lefkowitz MP (2017) Sacubitril/Valsartan (LCZ696) in Heart Failure. *Handb Exp Pharmacol* 243:133-165
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=28004291>

Anm.29:

Entresto® p.o. zweimal täglich sacu/valsa 49/51 mg, in 2-4 Wochen Abstand auf maximal 97/103 mg steigern.

Anm.30:

Bvf Sacubitril > 60 %, schnelle Hydrolyse durch Plasmaesterasen zur Wirkform LBQ657, t_{\max} LBQ657 2 h, 3 Tage zum steady state, Verteilung; Liquorkonzentration von LBQ657=0,28 % der Plasmakonzentration. HWZ von LBQ657 11,5 h, Ausscheidung über Niere und Stuhl.

Zwar wurden Änderungen von pharmakokinetischen Parametern mit zunehmendem Lebensalter gefunden, aber für die Dosierung als nicht relevant angesehen:

Gan L, Langenickel T, Petruck J, Kode K, Rajman I, Chandra P, Zhou W, Rebello S, Sunkara G (2015) Effects of age and sex on the pharmacokinetics of LCZ696, an angiotensin receptor neprilysin inhibitor. *J Clin Pharmacol*. doi: 10.1002/jcph.571
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26073563>

Anm.31:

Am schwersten wiegt der Verdacht, dass bei länger dauernder Zufuhr von Sacubitril der physiologische Abbau von Amyloid durch Neprilisin gehemmt werden könnte.

Feldman AM, Haller JA, DeKosky ST (2015) Valsartan/Sacubitril for Heart Failure: Reconciling Disparities Between Preclinical and Clinical Investigations. Doi: 10.1001/jama.2015.17632

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26641736>

Ergebnisse kurzzeitiger Untersuchungen an gesunden Erwachsenen hierzu wurden zwar umgehend veröffentlicht, sagen aber zur langzeitigen Exposition nichts aus:

Langenickel TH, Tsubouchi C, Ayalasomayajula S, Pal P, Valentin MA, Hinder M, Jhee S, Gevorkyan H, Rajman I (2015) The effect of LCZ696 on amyloid-beta concentrations in cerebrospinal fluid in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* doi 10.1111/bcp.12861

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26663387>

Die FDA hat deshalb eine hierauf gerichtete Langzeitstudie verlangt. Ihre Ergebnisse werden für 2022 erwartet.

Kapitel 31: Pharmakologie des Kohlehydratstoffwechsels

Anm. 1:

Therapie allgemein

Clemmensen C, Muller TD, Finan B, Tschop MH, DiMarchi R (2016) Current and Emerging Treatment Options in Diabetes Care. *Handb Exp Pharmacol* 233:437-459
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25903416>

Eine gute Website mit kompakter Pharmakologie, Qualitätsdiskussion klinischer Veröffentlichungen, klarem Stufenplan für die Therapie des Typ 2-Diabetes und brauchbarem Literaturverzeichnis ist die evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, zu erreichen über
www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/
Zugriff 24. Juni 2018

Schwanstecher M (ed) 2011 Diabetes-Perspectives in Drug Therapy. *Handb Exp Pharmacol* 203. Springer: Berlin, Heidelberg

Schwanstecher C, Schwanstecher M (2011) Targeting type 2 diabetes. *Handb Exp Pharmacol* 203:1-33
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21484565>

Viele Übersichtsartikel zur Diabetes-Therapie geben Anlass zur Kritik:
Shaughnessy AF and Slawson DC (2003) What happened to the valid POEMs? A survey of review articles on the treatment of type 2 diabetes. *BMJ* 327:266.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12896940>

Unter Beachtung dieser Erkenntnis sind lesenswert:

(Keine Autoren genannt) (1995) United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group 13: Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years. *BMJ* 310:83-88.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=7833731>

(Keine Autoren genannt) (1998) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352:837-853.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9742976>

King P, Peacock I, and Donnelly R (1999) The UK prospective diabetes study (UK-PDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol* 48:643-648.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10594464>

Turner RC, Cull CA, Frighi V, and Holman RR (1999) Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 281:2005-2012.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10359389>

Roden M (2006) Diabetes mellitus. *Wien Klin Wochenschr* 118:19-29.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17025204>

Wright AD, Cull CA, Macleod KM, and Holman RR (2006) Hypoglycemia in Type 2 diabetic patients randomized to and maintained on monotherapy with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin for 6 years from diagnosis: UKPDS 73. *J Diabetes Complications* 20:395-401.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17070446>

Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B (2009) Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18941734>

Anm. 2:

Glucosidase-Inhibitoren

Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, De Grauw WJ (2006) Alpha-glucosidase inhibitors for people with impaired glucose tolerance or impaired fasting blood glucose. *Cochrane Database Syst Rev* CD005061

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17054235>

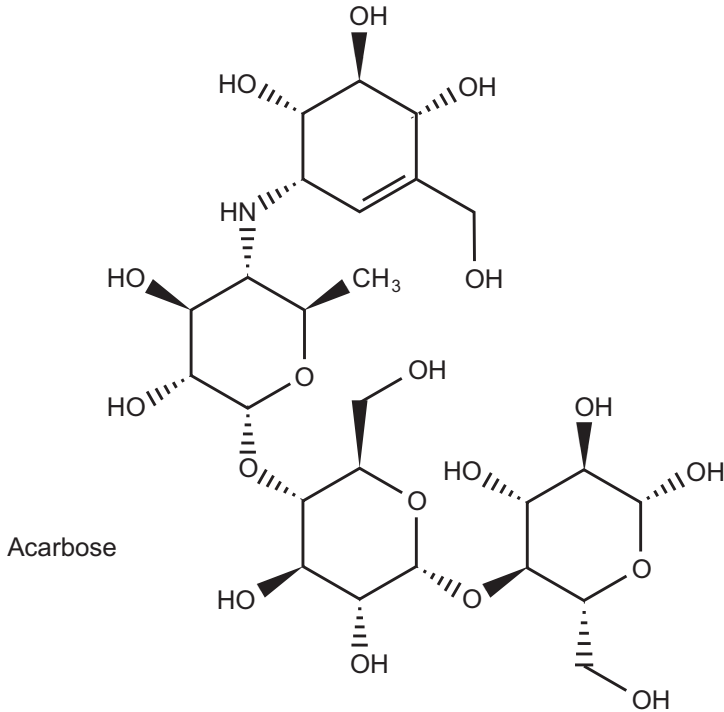
Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, Rutten GE, Van Weel C (2005) Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* CD003639.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15846673>

Hennes S, Perry CM (2006) Orlistat: a review of its use in the management of obesity. *Drugs* 66:1625-1656.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16956313>

Anm. 3:



Anm. 4:

Insuline

Thevis M, Thomas A, Schanzer W (2010) Insulin. Handb Exp Pharmacol 195:209-226.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20020367>

Larger E (2005) Weight gain and insulin treatment. Diabetes Metab 31:4S51-4S56.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16389899>

Anm. 6:

Al Khalili L, Kotova O, Tsuchida H, Ehren I, Feraille E, Krook A, and Chibalin AV (2004) ERK1/2 mediates insulin stimulation of Na⁽⁺⁾,K⁽⁺⁾-ATPase by phosphorylation of the alpha-subunit in human skeletal muscle cells. J Biol Chem 279:25211-25218.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1506982>

**Insulin human
(Normalinsulin)**

B-Kette A-Kette

B01	Phe	Gly	A01
B02	Val	Ile	A02
B03	Asn	Val	A03
B04	Gln	Glu	A04
B05	His	Gln	A05
B06	Leu	Cys-S	A06
B07	Cys-S-S-Cys		A07
B08	Gly	Thr	A08
B09	Ser	Ser	A09
B10	His	Ile	A10
B11	Leu	Cys-S	A11
B12	Val	Ser	A12
B13	Glu	Leu	A13
B14	Ala	Tyr	A14
B15	Leu	Gln	A15
B16	Tyr	Leu	A16
B17	Leu	Glu	A17
B18	Val	Asn	A18
B19	Cys-S-S	Tyr	A19
B20	Gly	Cys	A20
B21	Glu	Asn	A21
B22	Arg		
B23	Gly		
B24	Phe		
B25	Phe		
B26	Tyr		
B27	Thr		
B28	Pro		
B29	Lys		
B30	Thr		

Insulin aspart

Insulin lispro Humalog®, Liprolog®
Insulin glulisin Apidra®
Insulin detemir: Levemir®

Insulin glargin

B28 Asp

B28 Lys, B29 Pro
B03 Lys, B29 Glu
B30 Thr ersetzt durch
Myristinsäure
B29 Arg, B30 Arg,
A21 Gly

Anm. 7:

Zib I, and Raskin P (2006) Novel insulin analogues and its mitogenic potential. Diabetes Obes Metab 8:611-620.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17026485>

Liefvendahl E, Arnqvist HJ (2008) Mitogenic effect of the insulin analogue glargine in malignant cells in comparison with insulin and IGF-I. Horm Metab Res 40:369-374.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18393172>

Wada T, Azegami M, Sugiyama M, Tsuneki H, Sasaoka T (2008) Characteristics of signalling properties mediated by long-acting insulin analogue glargine and detemir in target cells of insulin. Diabetes Res Clin Pract 81:269-277

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18585815>

Anm. 8:

Kurzübersicht: Sciacca L, Le Moli R, Vigneri R (2012) Insulin analogs and cancer.

Front Endocrinol (Lausanne) 3:21.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22649410>

Nach Mitteilung der EMA vom 30. Mai 2013 erhöht Insulin glargin im Vergleich zu Normalinsulin nicht das Tumor-Risiko.

Anm. 9:

Williams PS, Davenport A, and Bone JM (1988) Hypoglycaemia following treatment of hyperkalaemia with insulin and dextrose. *Postgrad Med J* 64:30-32.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=3047719>

Lui K, Thungappa U, Nair A, and John E (1992) Treatment with hypertonic dextrose and insulin in severe hyperkalaemia of immature infants. *Acta Paediatr* 81:213-216.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1511193>

Moore C and Woollard M (2005) Dextrose 10 % or 50 % in the treatment of hypoglycaemia out of hospital? A randomised controlled trial. *Emerg Med J* 22:512-515.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15983093>

Anm. 10:

Wilde MI and McTavish D (1997) Insulin lispro: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of diabetes mellitus. *Drugs* 54:597-614.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9339963>

Simpson KL and Spencer CM (1999) Insulin aspart. *Drugs* 57:759-765.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10353301>

Gillies PS, Figgitt DP, and Lamb HM (2000) Insulin glargine. *Drugs* 59:253-260.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10730548>

Campbell RK, White JR, Levien T, and Baker D (2001) Insulin glargine. *Clin Ther* 23:1938- 1957.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11813930>

Reynolds NA and Wagstaff AJ (2004) Insulin aspart: a review of its use in the management of type 1 or 2 diabetes mellitus. *Drugs* 64:1957-1974.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15329046>

Levien TL, Baker DE, White JR, Jr., and Campbell RK (2002) Insulin glargine: a new basal insulin. *Ann Pharmacother* 36:1019-1027.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12022906>

Roach P and Woodworth JR (2002) Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin lispro mixtures. *Clin Pharmacokinet* 41:1043-1057.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12403642>

Dunn CJ, Plosker GL, Keating GM, McKeage K, and Scott LJ (2003) Insulin glargine: an updated review of its use in the management of diabetes mellitus. *Drugs* 63:1743-1778.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12904090>

Goldman-Levine JD and Lee KW (2005) Insulin detemir – a new basal insulin analog. *Ann Pharmacother* 39:502-507.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15657117>

Hirsch IB (2005) Insulin analogs. *New Engl J Med* 352:174-183.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15647580>

Kudva YC, Basu A, Jenkins GD, Pons GM, Quandt LL, Gebel JA, Vogelsang DA, Smith SA, Rizza RA, and Isley WL (2005) Randomized controlled clinical trial of glargine versus ultralente insulin in the treatment of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 28:10-14.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15616226>

Owens D and Vora J (2006) Insulin aspart: a review. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2:793-804.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17014395>

Chatterjee S, Jarvis-Kay J, Rengarajan T, Lawrence IG, McNally PG, and Davies MJ (2007) Glargine versus NPH insulin: Efficacy in comparison with insulin aspart in a basal bolus regimen in type 1 diabetes –The glargine and aspart study (GLASS) A randomised cross-over study. *Diabetes Res Clin Pract* 77:215-222.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17141354>

Wada T, Azegami M, Sugiyama M, Tsuneki H, Sasaoka T (2008) Characteristics of signalling properties mediated by long-acting insulin analogue glargine and detemir in target cells of insulin. *Diabetes Res Clin Pract*.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18585815>

Anm. 11:

Williams PS, Davenport A, and Bone JM (1988) Hypoglycaemia following treatment of hyperkalaemia with insulin and dextrose. *Postgrad Med J* 64:30-32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=3047719>

Lui K, Thungappa U, Nair A, and John E (1992) Treatment with hypertonic dextrose and insulin in severe hyperkalaemia of immature infants. *Acta Paediatr* 81:213-216.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1511193>

Kim HJ (1996) Combined effect of bicarbonate and insulin with glucose in acute therapy of hyperkalemia in end-stage renal disease patients. *Nephron* 72:476-482.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=8852501>

Moore C and Woollard M (2005) Dextrose 10 % or 50 % in the treatment of hypoglycaemia out of hospital? A randomised controlled trial. *Emerg Med J* 22:512-515.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15983093>

Anm. 12:

Cruikshank JM (2002) Beta-blockers and diabetes: the bad guys come good. *Cardiovasc Drugs Ther* 16:457-470.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12652116>

Anm. 13:

Scheen AJ (2004) Prevention of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the Renin-Angiotensin system. *Drugs* 64:2537-2565.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15516153>

Goossens GH, Blaak EE, Schiffrers PM, Saris WH, and van Baak MA (2006) Effect of short-term ACE inhibitor treatment on peripheral insulin sensitivity in obese insulin-resistant subjects. *Diabetologia* 49:3009-3016.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17019594>

Benndorf RA, Rudolph T, Appel D, Schwedhelm E, Maas R, Schulze F, Silberhorn E, and Böger RH (2006) Telmisartan improves insulin sensitivity in nondiabetic patients with essential hypertension. *Metabolism* 55:1159-1164.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16919533>

Anm. 14:

Strevel EL, Kuper A, and Gold WL (2006) Severe and protracted hypoglycaemia associated with co-trimoxazole use. *Lancet Infect Dis* 6:178-182.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16500599>

Anm. 15:

Saraya A, Yokokura M, Gono T, and Seino S (2004) Effects of fluoroquinolones on insulin secretion and beta-cell ATP-sensitive K⁺ channels. *Eur J Pharmacol* 497:111-117.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15321742>

Anm. 16:

Padhan P (2006) Rectal quinine for malaria: risk of hypoglycaemia may be higher by rectal route. *BMJ* 332: 1216.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16710017>

Anm. 17:

Hunt NJ (1987) Hypoglycemic effect of lithium. *Biol Psychiatry* 22:798-799.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=3593824>

Anm. 18:

Nolan D (2003) Metabolic complications associated with HIV protease inhibitor therapy. *Drugs* 63:2555-2574.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14636077>

Woerle HJ, Mariuz PR, Meyer C, Reichman RC, Popa EM, Dostou JM, Welle SL, and Gerich JE (2003) Mechanisms for the deterioration in glucose tolerance associated with HIV protease inhibitor regimens. *Diabetes* 52:918-925.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12663461>

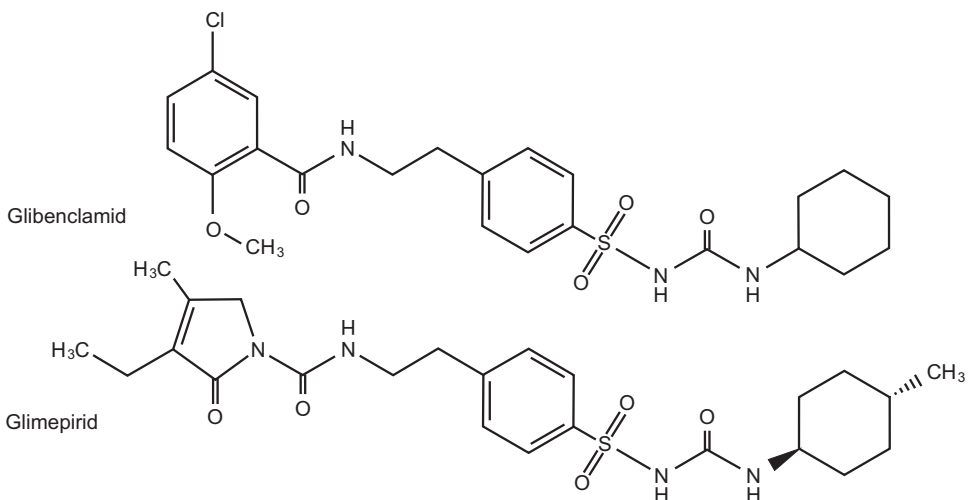
Anm. 19:

Kuhlmann J, Puls W (Eds) (1996) Oral Antidiabetics. *Handb Exp Pharmacol* 119. Berlin: Springer

Rendell M (2004) The role of sulphonylureas in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 64:1339-1358.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15200348>

Anm. 20:



Anm. 21:

Mogensen UM, Andersson C, Fosbol EL, Schramm TK, Vaag A, Scheller NM, Torp-Pedersen C, Gislason G, Kober L (2015) Sulfonylurea in combination with insulin is associated with increased mortality compared with a combination of insulin and metformin in a retrospective Danish nationwide study. *Diabetologia* 58:50-58
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25205223>

Bannister CA, Holden SE, Jenkins-Jones S, Morgan CL, Halcox JP, Scherthaner G, Mukherjee J, Currie CJ (2014) Can people with type 2 diabetes live longer than those without? A comparison of mortality in people initiated with metformin or sulphonylurea monotherapy and matched, non-diabetic controls. *Diabetes Obes Metab* 16:1165-1173
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25041462>

Wheeler S, Moore K, Forsberg CW, Riley K, Floyd JS, Smith NL, Boyko EJ (2013) Mortality among veterans with type 2 diabetes initiating metformin, sulfonylurea or rosiglitazone monotherapy. *Diabetologia* 56:1934-1943
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23797633>

Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Johnson JA, Tjosvold L, Vanderloo SE, McAlister FA (2013) Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients. *Circ Heart Fail* 6:395-402
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23508758>

Roumie CL, Hung AM, Greevy RA, Grijalva CG, Liu X, Murff HJ, Elasy TA, Griffin MR (2012) Comparative effectiveness of sulfonylurea and metformin monotherapy on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Ann Intern Med* 157:601-610
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23128859>

Anm. 22:

s.S. A130 Kinetiken von zwei Sulfonylharnstoffderivaten

Anm. 23:

Dunn CJ and Faulds D (2000) Nateglinide. *Drugs* 60:607-615.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11030470>

Füchtenbusch M, Standl E, and Schatz H (2000) Clinical efficacy of new thiazolidinediones and glinides in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 18:151-163.

	Glibenclamid	Glimepirid
Bioverfügbarkeit [%]	> 90	>99
Verteilungsvolumen [l/kg]	0,2	0,18
Plasmaproteinbindung [%]	> 98	> 98
Plasmahalbwertszeit [h]	> 6	> 5
Elimination	hepatisch; Metabolite renal und biliär ausgeschieden	wie Glibenclamid; einer der Metabolite ist noch aktiv
Wirkungsdauer [h]	24	15-24

Tabelle 31.2. Kinetiken von zwei Sulfonylharnstoffderivaten.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10926309>

Culy CR and Jarvis B (2001) Repaglinide: a review of its therapeutic use in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 61:1625-1660.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11577798>

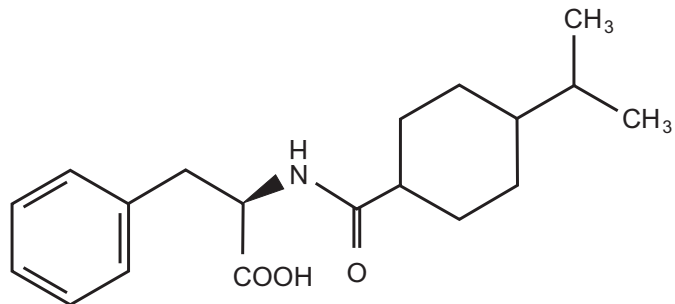
McLeod JF (2004) Clinical pharmacokinetics of nateglinide: a rapidly-absorbed, short-acting insulinotropic agent. *Clin Pharmacokinet* 43:97-120.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14748619>

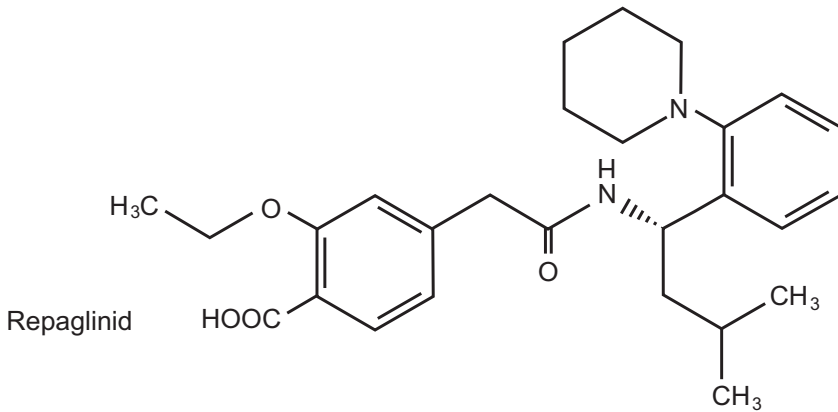
Rosenstock J, Hassman DR, Madder RD, Brazinsky SA, Farrell J, Khutoryansky N, and Hale PM (2004) Repaglinide versus nateglinide monotherapy: a randomized, multicenter study. *Diabetes Care* 27:1265-1270.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15161773>

Anm. 24:



Nateglinid



Anm. 25:

Nateglinid (Starlix®), Repaglinid

► Zulassung: Bei Diabetes Typ 2 zur Dämpfung des postprandialen Blutzuckeranstiegs. Nateglinid und Repaglinid haben einen schnellen Wirkungseinsatz und eine kurze Wirkungszeit. Sie werden deshalb ungefähr 10 Minuten vor einer Mahlzeit eingenommen.

► Dosierung: Nateglinid (STARLIX®) Start 60 mg, steigend bis 3 x 120 mg. Repaglinid Startdosis 1 mg, steigend bis 4 x 1 mg, beide per os.

► Kinetiken: Nateglinid: Schneller Wirkungseinsatz ($t_{\max} < 1\text{h}$), eliminiert hauptsächlich durch CYP 2C9, HWZ 1,5 h. Repaglinid ähnlich Nateglinid, aber eliminiert durch CYP 2C8 (deshalb Interaktion mit Rifampicin und Wirkstoffen im Johanniskraut).

► Die Kontraindikationen und Wechselwirkungen entsprechen weitgehend denen der Sulfonylharnstoffe.

► Mutter & Kind: Embryotoxisch im Tierversuch.

Anm. 27:

Cell Tissue Res 307:191-201.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11845326>

Keating GM (2005) Exenatide. Drugs 65:1681-1692.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16060703>

Mikhail NE (2006) Is exenatide a useful addition to diabetes therapy? Endocr Pract 12:307-314.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16772206>

Cvetkovic RS and Plosker GL (2007) Exenatide: A Review of Its Use in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (as an Adjunct to Metformin and/or a Sulfonylurea) Drugs

67:935-954.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17428109>

Malozowski S (2007) Exenatide in combination therapy: small study, big market, and many unanswered questions. *Ann Intern Med* 146:527-528.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17404355>

Gallwitz B (2011) GLP-1 agonists and dipeptidyl-peptidase IV inhibitors. *Handb Exp Pharmacol* 203:53-74.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21484567>

Anm. 28:

Exanitid

NH₂-His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser

GLP-1(7-37)

glucagon-like peptide

Tyr-Lys-Ala-Ala-Val-Asp-Leu-Ser-His-Phe-Leu-Lys-Glu-Lys-Asp-Trp-Trp-Glu-Ala-Arg-Ser-Leu-Thr-Thr-Gly-Glu-Thr-Gly-Tyr-Pro-Ser

Anm. 29:

Exenatid wird eine Stunde vor dem Frühstück und eine Stunde vor dem Abendessen (und nie nach den Mahlzeiten) s.c. injiziert. Erster Monat: 2 x 5 µg, danach 2 x 10 µg.

Anm. 30:

Exenatid muss s.c. injiziert werden. C_{max} wird nach 2 Stunden erreicht. Sein V_d ist klein (28 l). Es wird mit 2,4 Stunden HWZ überwiegend durch glomeruläre Filtration eliminiert.

Anm. 31:

Liraglutid s.c. erste Woche 1 x 0,6 mg/Tag, zweite Woche 1 x 1,2 mg/Tag, dritte Woche maximal 1 x 1,8 mg/Tag. HWZ 13 Std., Elimination überwiegend metabolisch.

Albiglutid (Eperzan®) s.c. 1 x 30 mg/Woche.

Duraglutid (Trulicity®) s.c. 0,75 mg/Woche bei Monotherapie.

In beiden Verbindungen sind zwei GLP1-Derivate an ein größeres Trägermolekül

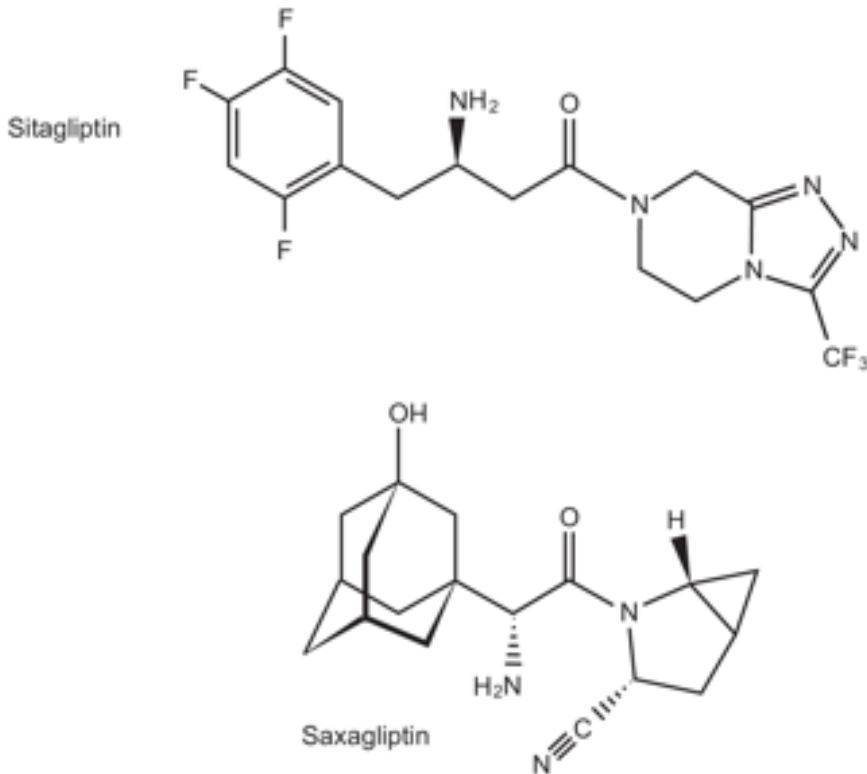
geknüpft, bei Albiglutid (Eperzan®) an Albumin, bei Dulaglutid (Trulicity®) an das Fc-Stück eines IgG4. Beide Stoffe haben ungefähr 5 Tage HWZ und werden einmal wöchentlich s.c. injiziert, Albiglutid wöchentlich 1 x 30 mg s.c., Dulaglutid wöchentlich 1 x 0,75-1,5 mg s.c.

Kinetik Albiglutid: t_{\max} 48 h, C_{\max} 2,6 $\mu\text{g/ml}$ nach 30 mg s.c., 4,4 $\mu\text{g/ml}$ nach 50 μg s.c. Bis 100 mg s.c. erprobt. HWZ 5 d.

Kinetik Duraglutid: Bvf 44,3 %, t_{\max} 48 h, C_{\max} Gg 80,7 ng/ml nach 1,5 mg s.c., V_d 5,3 l, HWZ 4,5 d.

Elimination wie Protein. Magenentleerung verzögert. Hypoglykämien möglich, und häufig bei Kombination mit Insulin, Metformin, Sulfonylharnstoffen. Kein wesentlicher Vorteil gegen andere GLP1-Derivate.

Anm. 32:



Anm. 33:

Bergman A, Ebel D, Liu F, Stone J, Wang A, Zeng W, Chen L, Dilzer S, Lasseter K, Herman G, Wagner J, and Krishna R (2007) Absolute bioavailability of sitagliptin, an oral dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in healthy volunteers. *Biopharm Drug Dispos* 28:315-322.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17575559>

Der Pankreatitisverdacht wird überprüft.

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm183800.htm>

Zugriff 23. Juni 2013

Chu XY, Bleasby K, Yabut J, Cai X, Chan GH, Hafey MJ, Xu S, Bergman AJ, Braun MP, Dean DC, and Evers R (2007) Transport of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin by human organic anion transporter 3, organic anion transporting polypeptide 4C1, and multidrug resistance P-glycoprotein. *J Pharmacol Exp Ther* 321:673-683.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17314201>

Lyseng-Williamson KA (2007) Sitagliptin. *Drugs* 67:587-597.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17352516>

Anm. 34:

Sitagliptin 1 x 100 mg p.o.

Anm. 35:

Sitagliptin wird mit verschiedenen Transportern über Zellmembranen transportiert.

Anm. 36:

Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch CL (2008) Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* CD006739.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18425967>

Anm. 39:

Saxagliptin: Bvf 75 %, Metabolismus mit CYP 3A4 (Interaktionen vorstellbar), der Hauptmetabolit hat 50 % der Saxagliptinwirkung, Elimination renal, HWZ 2,5 h, Hauptmetabolit 3 h.

Anm. 40:

Saxagliptin (ONGLYZA®) p.o. 1 x 5 mg/Tag zur Kombinationstherapie (mit Metformin oder einem Sulfonylharnstoff).

Anm. 42:

Mogensen UM, Andersson C, Fosbol EL, Schramm TK, Vaag A, Scheller NM, Torp-Pedersen C, Gislason G, Kober L (2015) Sulfonylurea in combination with insulin is associated with increased mortality compared with a combination of insulin and metformin in a retrospective Danish nationwide study. *Diabetologia* 58:50-58

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25205223>

Bannister CA, Holden SE, Jenkins-Jones S, Morgan CL, Halcox JP, Scherthaner G, Mukherjee J, Currie CJ (2014) Can people with type 2 diabetes live longer than those without? A comparison of mortality in people initiated with metformin or sulphonylurea monotherapy and matched, non-diabetic controls. *Diabetes Obes Metab* 16:1165-1173

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25041462>

Wheeler S, Moore K, Forsberg CW, Riley K, Floyd JS, Smith NL, Boyko EJ (2013) Mortality among veterans with type 2 diabetes initiating metformin, sulphonylurea or rosiglitazone monotherapy. *Diabetologia* 56:1934-1943

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23797633>

Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Johnson JA, Tjosvold L, Vanderloo SE, McAlister FA (2013) Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients. *Circ Heart Fail* 6:395-402

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23508758>

Roumie CL, Hung AM, Greevy RA, Grijalva CG, Liu X, Murff HJ, Elasy TA, Griffin MR (2012) Comparative effectiveness of sulphonylurea and metformin monotherapy on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Ann Intern Med* 157:601-610

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23128859>

Eurich DT, McAlister FA (2011) Wrongfully accused: metformin use in heart failure. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 9:147-150

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21453211>

Dunn CJ and Peters DH (1995) Metformin. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Drugs* 49:721-749.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=7601013>

(Keine Autoren genannt) UKPDS 28: a randomized trial of efficacy of early addition of metformin in sulphonylurea-treated type 2 diabetes. U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes Care* 21:87-92.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9538975>

(Keine Autoren genannt) Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352:854-865.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9742977>

Wulffele MG, Kooy A, de Zeeuw D, Stehouwer CD, and Gansevoort RT (2004) The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *J Intern Med* 256:1-14.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15189360>

Abbasi F, Chu JW, McLaughlin T, Lamendola C, Leary ET, and Reaven GM (2004) Effect of metformin treatment on multiple cardiovascular disease risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 53:159-164.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14767866>

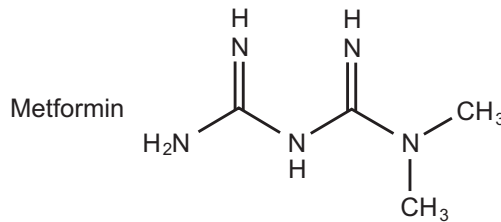
De Jager J, Kooy A, Lehert P, Bets D, Wulffele MG, Teerlink T, Scheffer PG, Schalkwijk CG, Donker AJ, Stehouwer CD (2005) Effects of short-term treatment with metformin on markers of endothelial function and inflammatory activity in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled trial. *J Intern Med* 257: 100-109.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15606381>

Ong CR, Molyneaux LM, Constantino MI, Twigg SM, and Yue DK (2006) Long-term efficacy of metformin therapy in nonobese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 29:2361-2364.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17065668>

Anm. 43:



Anm. 44:

Metformin: Bioverfügbarkeit nur 50 %, Plasmaeiweißbindung unter 10 %, Verteilungsvolumen 1-4 l/kg; Metformin wird durch den Transporter OCT-1 in den intrazellulären Raum transportiert und reichert sich in den Mitochondrien an. Elimination unverändert durch die Niere, Plasmahalbwertszeit 2-4 h.

Anm. 45:

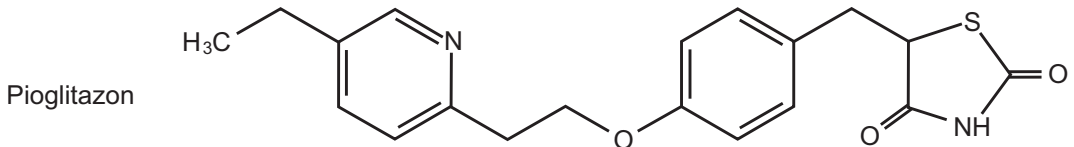
Beachte: Für das in der zitierten Literatur noch erwähnte Rosiglitazon ruht in Europa die Zulassung (Verdacht auf erhöhtes Herzinfarkt-Risiko).

L Liu J, Wang LN (2015) Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists for preventing recurrent stroke and other vascular events in patients with stroke or transient ischaemic attack. Cochrane Database Syst Rev 10:CD010693
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26511368>

Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Clar C, and Ebrahim SH (2006) Pioglitazone for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev CD006060.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17054272>

Meier GR, Dieterle CD, Landgraf R (2006) Thiazolidindione. Stellenwert in der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Arzneimitteltherapie 24:423-431

Anm. 46:



Anm. 47:

Pioglitazon, Anfangsdosis 1 x 15 mg/Tag, Steigerung bis 1 x 45 mg/Tag p.o.

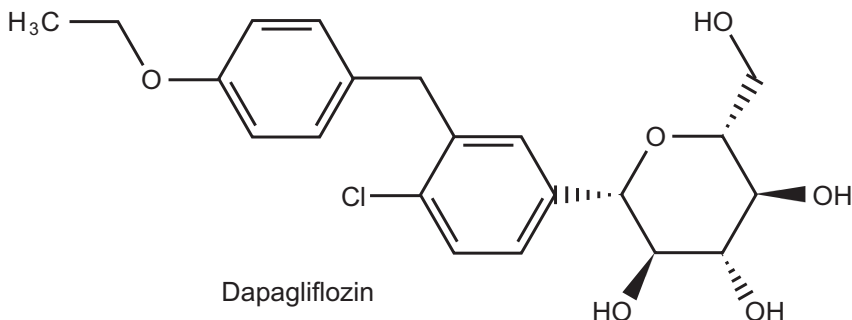
Anm. 48:

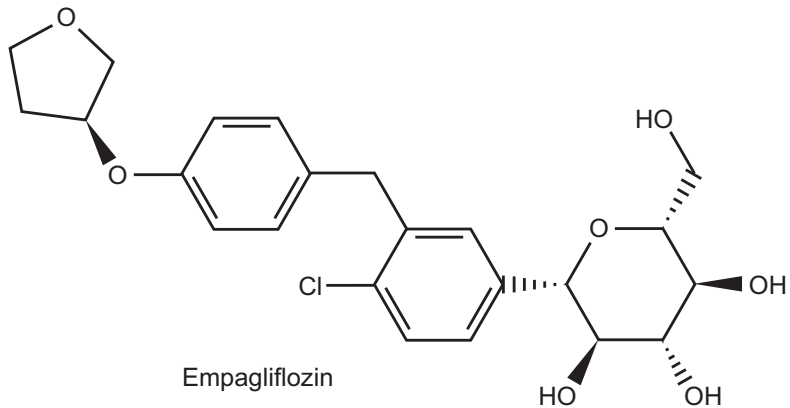
Pioglitazon: B_{vf} 85 %, V_d 0,25 l/kg (was angesichts der intrazellulären Wirkung in Adipocyten überrascht), aber eine Plasmaproteinbindung von > 99%. Plasmahalbwertszeiten 5-6 h.

Anm. 49:

Es wird noch immer diskutiert, ob das Herzinfarkt-Risiko zunimmt.

Anm. 51:





Anm. 52:

Treibkraft ist das transmembranäre Na^+ -Potential.

Abdul-Ghani MA, Norton L, Defronzo RA (2011) Role of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT 2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Endocr Rev* 32:515-531.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21606218>

Weber MA, Mansfield TA, Cain VA, Iqbal N, Parikh S, Ptaszynska A (2015) Blood pressure and glycaemic effects of dapagliflozin versus placebo in patients with type 2 diabetes on combination antihypertensive therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol*

doi: 10.1016/S2213-8587(15)00417-9.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26620248>

Einzelne Fälle von metabolischer (Keto)azidose nach Metformin + Gliflozine,

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM446954.pdf>

Zugriff 24. Juni 2018

Anm. 53:

Dapagliflozin: Bvf 78%, t_{\max} 2 Std., PPB 9%, V_d 18 l, HEZ 12,9 Std.

Empagliflozin: t_{\max} 1,5 h, C_{\max} 687 nmoles/l nach 25 mg p.o. PPB 86%, V_d 73,8 l mit starker Aufnahme in die Erythrocyten. P-gp wirkt als Auswärts-Transporter. Wenig Glucuronidierung. Elimination über die Nieren und den Darm. HWZ nach Mehrfachdosierung 10,3-18,8 h

Anm. 54:

Glucagon:

His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Ar-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-Asn-Thr

Anm. 55:

Touati G, Poggi-Travert F, Ogier dB, Rahier J, Brunelle F, Nihoul-Fekete C, Czernichow P, and Saudubray JM (1998) Long-term treatment of persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy with diazoxide: a retrospective review of 77 cases and analysis of efficacy-predicting criteria. *Eur J Pediatr* 157:628-633.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9727845>

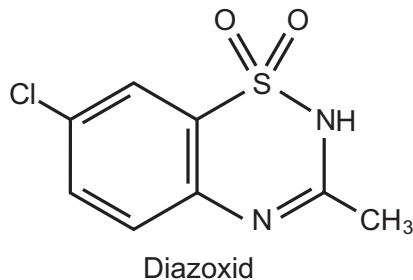
Tyrrell VJ, Ambler GR, Yeow WH, Cowell CT, and Silink M (2001) Ten years' experience of persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy. *J Paediatr Child Health* 37:483-488.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11885714>

Hansen JB (2006) Towards selective Kir6.2/SUR1 potassium channel openers, medicinal chemistry and therapeutic perspectives. *Curr Med Chem* 13:361-376.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16475928>

Anm. 56:



Kapitel 32: Pharmakologie und Toxikologie der Adipositas und des Lipidstoffwechsels

Anm. 1:

Lockwood DH, Heffner TG (eds) (2000) Obesity: Pathology and Therapie. Handb Exp Pharmacol 149. Berlin: Springer

Bays H and Stein EA (2003) Pharmacotherapy for dyslipidaemia – current therapies and future agents. Expert Opin Pharmacother 4:1901-1938.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14596646>

Kramer W (2016) Antilipidemic Drug Therapy Today and in the Future. Handb Exp Pharmacol 233:373-435

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26330256>

Anm. 2:

Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, McKillop JH, Packard CJ (1995) Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. N Engl J Med 333:1301-1307.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=7566020>

The Long Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group (1998) Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. N Engl J Med 339:1349-1357.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9841303>

Heart Protection Study Collaborative Group (2002) MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebocontrolled trial. Lancet 360:7-22.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12114036>

Anm. 3:

Taylor F, Ward K, Moore TH, Burke M, Davey SG, Casas JP, Ebrahim S (2011) Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev CD004816

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21249663>

Cholesterol Treatment Trialists' CTT Collaborators Mihaylova B, Emberson J, Black-
A140

well L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, Baigent C (2012) The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: metaanalysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 380:581-590.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22607822>

Minder CM, Blaha MJ, Horne A, Michos ED, Kaul S, Blumenthal RS (2012) Evidence-based use of statins for primary prevention of cardiovascular disease. *Am J Med* 125:440-446.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2238791>

Koenig W, Ridker PM (2011) Rosuvastatin for primary prevention in patients with European systematic coronary risk evaluation risk $\geq 5\%$ or Framingham risk $> 20\%$: post hoc analyses of the JUPITER trial requested by European health authorities. *Eur Heart J* 32:75-83.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2971747>

Anm. 4:

Ebrahim S, Casas JP (2012) Statins for all by the age of 50 years? *Lancet* 17 Mai 2012, doi:10.1016/S0140-6736(12)60694-1

Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, Blumenthal R, Danesh J, Smith GD, DeMets D, Evans S, Law M, MacMahon S, Martin S, Neal B, Poulter N, Preiss D, Ridker P, Roberts I, Rodgers A, Sandercock P, Schulz K, Sever P, Simes J, Smeeth L, Wald N, Yusuf S, Peto R (2016) Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 388:2532-2561

PMID:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27616593>

Der hier gegebenen Empfehlung zur frühen Verordnung von Statinen wurde in mehreren streitbaren Beiträgen, die eine ganze Correspondence Section im *Lancet* füllen, heftig widersprochen: *Lancet* 389 (2017), Number 10074, March 18, Correspondence Section.

Anm. 5:

Tang WH, Francis GS (2010) Statin treatment for patients with heart failure. *Nat Rev Cardiol* 7:249-255

PMID:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20234351>

Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Bohm M, Cleland JG, Cornel JH, Dunselman P,

Fonseca C, Goudev A, Grande P, Gullestad L, Hjalmarson A, Hradec J, Janosi A, Kamensky G, Komajda M, Korewicki J, Kuusi T, Mach F, Mareev V, McMurray JJ, Ranjith N, Schaufelberger M, Vanhaecke J, van Veldhuisen DJ, Waagstein F, Wedel H, Wikstrand J (2007) Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 357:2248-2261

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17984166>

Anm. 6:

Dislipidämien: Leitlinie:

http://leitlinien.dgk.org/files/2012_Pocket-Leitlinien_Dyslipidaemie.pdf

Zugriff 2. Juni 2018

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerscheinungen DGFF (Lipid-Liga) Diagnostik & Therapie-Empfehlungen. Die Empfehlungen werden zeitnah angepasst.

www.lipid-liga.de

Zugriff 2. Juni 2018

US-Guidelines und kanadische Leitlinie über

<http://www.guidelines.gov/search/search.aspx?term=dyslipidemia>

Zugriff 2. Juni 2018

Cheng AY and Leiter LA (2006) Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Curr Opin Cardiol* 21:400-404.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16755211>

de Lemos JA, Wiviott SD, Murphy SA, Blazing MA, Lewis EF, Califf RM, Pfeffer MA, and Braunwald E (2006) Evaluation of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III algorithm for selecting candidates for statin therapy: insights from the A to Z trial. *Am J Cardiol* 98:739-742.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16950174>

Hayward RA, Hofer TP, and Vijan S (2006) Narrative review: lack of evidence for recommended low-density lipoprotein treatment targets: a solvable problem. *Ann Intern Med* 145:520-530.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17015870>

Hennekens CH, Hollar D, Eidelman RS, and Agatston AS (2006) Update for primary healthcare providers: recent statin trials and revised National Cholesterol Education Program III guidelines. *MedGenMed* 8:54.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16915184>

Olsson AG (2006) Are lower levels of low-density lipoprotein cholesterol beneficial? a review of recent data. *Curr Atheroscler Rep* 8:382-389.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16901408>

Wiviott SD and Cannon CP (2006) Update on lipid-lowering therapy and LDL-cholesterol targets. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 3:424-436.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16874355>

Grundey SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Jr., Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC, Jr., and Stone NJ (2004) Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 110:227-239.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15249516>

In dieser älteren Leitlinie werden alle relevanten klinischen Studien bis 2004 zitiert.

Anm. 7:

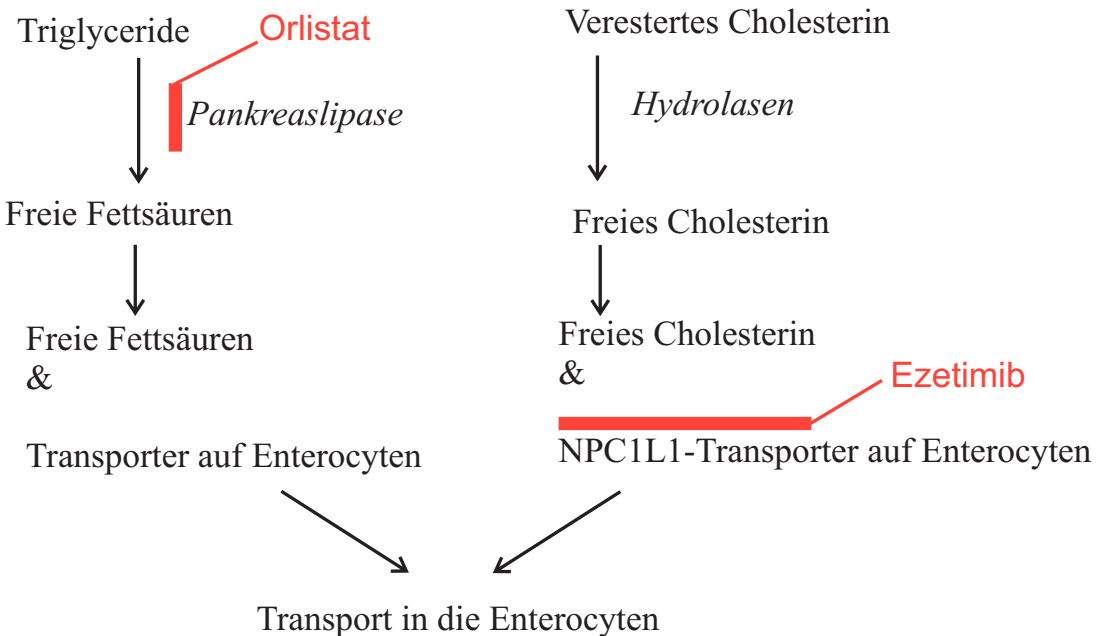


Abb. 32.1: Verdauung von Triglyceriden und Cholesterin, Aufnahme von freien Fettsäuren und Cholesterin in die Enterocyten. Orlistat hemmt die Pankreaslipase, Ezetimib blockiert Cholesterin-Rezeptoren auf Enterocyten.

Anm. 8:

In den Enterocyten:

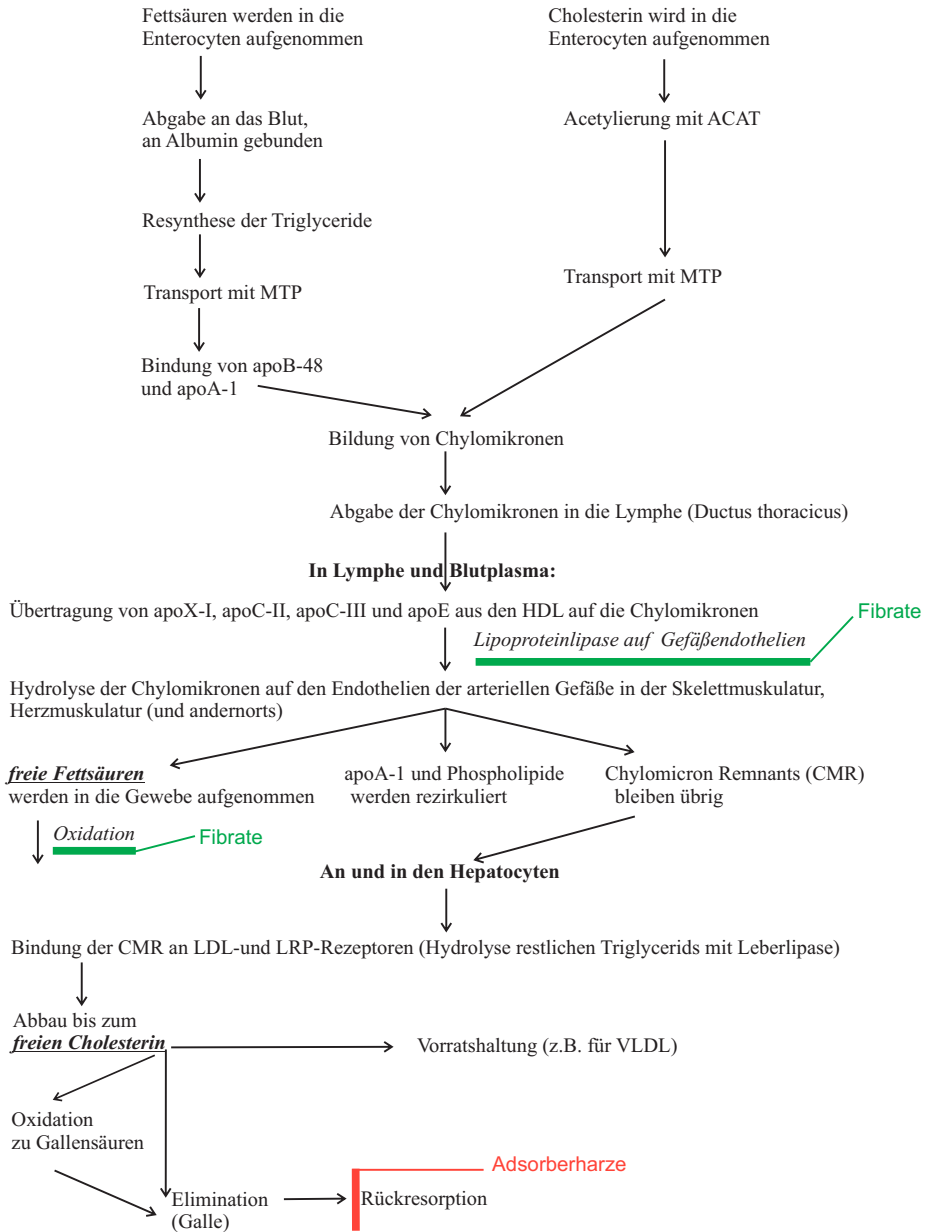


Abb. 32.2: Entstehen und Vergehen der Chylomikronen. Abkürzungen: ACAT Acetyl-Coenzym A: Cholesterin-O-acetyltransferase; apo Apoprotein; CMR chylomicron remnants; HDL high density lipoprotein; LDL low density lipoprotein; MTP microsomal triglycerid transport protein; NPC1L1 Niemann-Pick-like 1 protein; VLDL very low density lipoprotein. – Fibrate beschleunigen die Bildung freier Fettsäuren durch Vermehrung der Lipase und beschleunigen die Oxidation der in die Zellen aufgenommenen Fettsäuren. Adsorberharze hemmen die Rückresorption von Cholesterin und Gallensäuren.

Anm. 9:

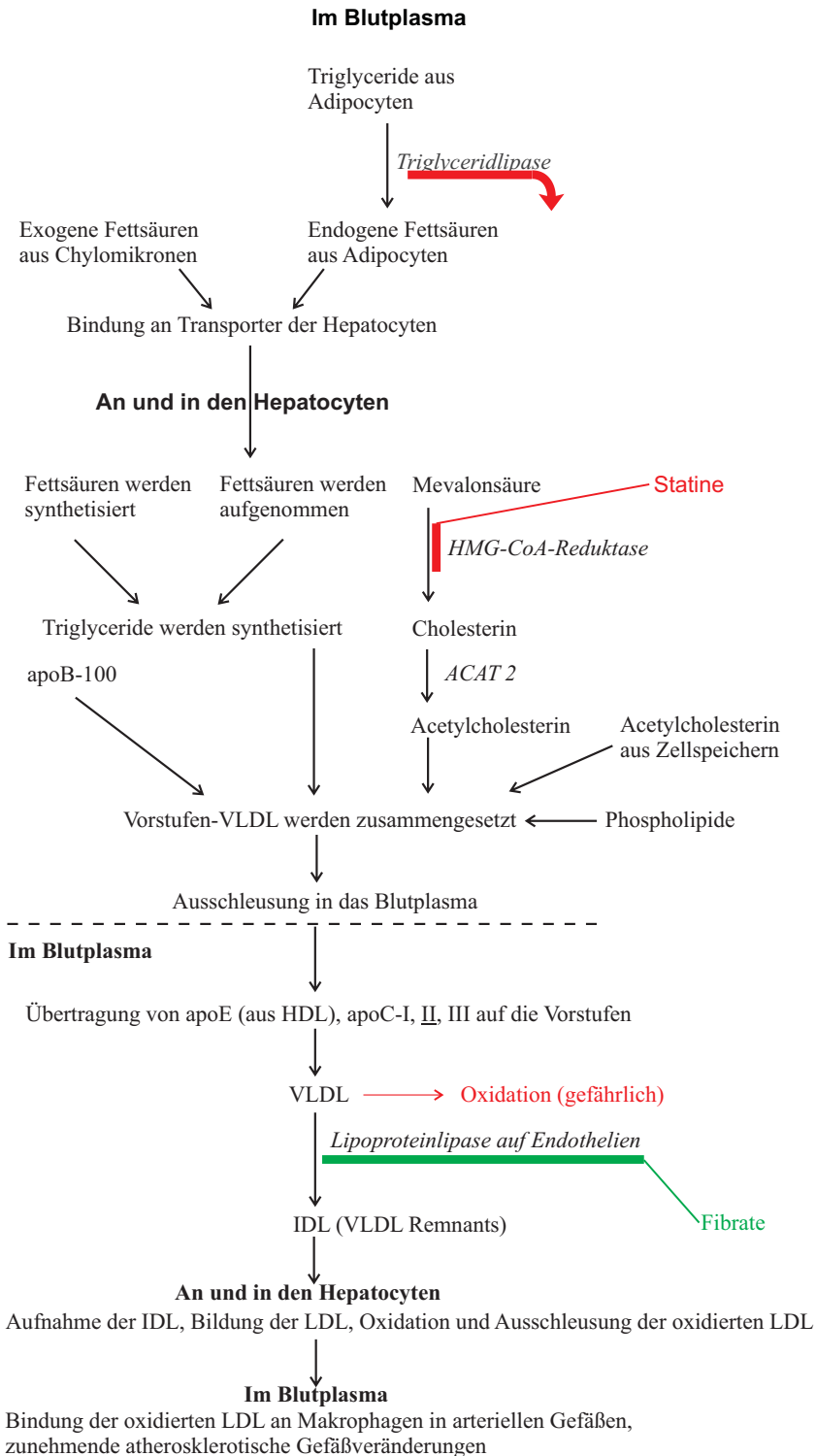


Abb. 32.3: Entstehen und Vergehen der VLDL. Abkürzungen: ACAT Acetyl-Coen-

zym A: Cholesterin-O-actyltransferase; apo Apoprotein; IDL intermediate density vesicles = VLDL remnants; LDL low density lipoprotein; MTP microsomal triglycerid transport protein; VLDL very low density lipoprotein. Nur auf dem VLDL-Weg entstehen die LDL. Die IDL und die LDL werden zwar durch Bindung an LDL- und LRP-Rezeptoren und den Folgeprozess aus dem Blutplasma entfernt, aber oxidierte LDL können in das Blutplasma zurückgegeben werden. Der VLDL-Weg wird gespeist durch exogene Fettsäuren aus dem Blutplasma, durch neu synthetisierte Fettsäuren, durch endogen synthetisiertes Cholesterin und durch das in den Hepatocyten gespeicherte Cholesterin. – Statine hemmen die Synthese von Cholesterin. Fibrate aktivieren die Lipoproteinlipase in Gefäßendothelien und entziehen damit die VLDL dem (unerwünschten) Oxidationsweg.

Anm. 10:

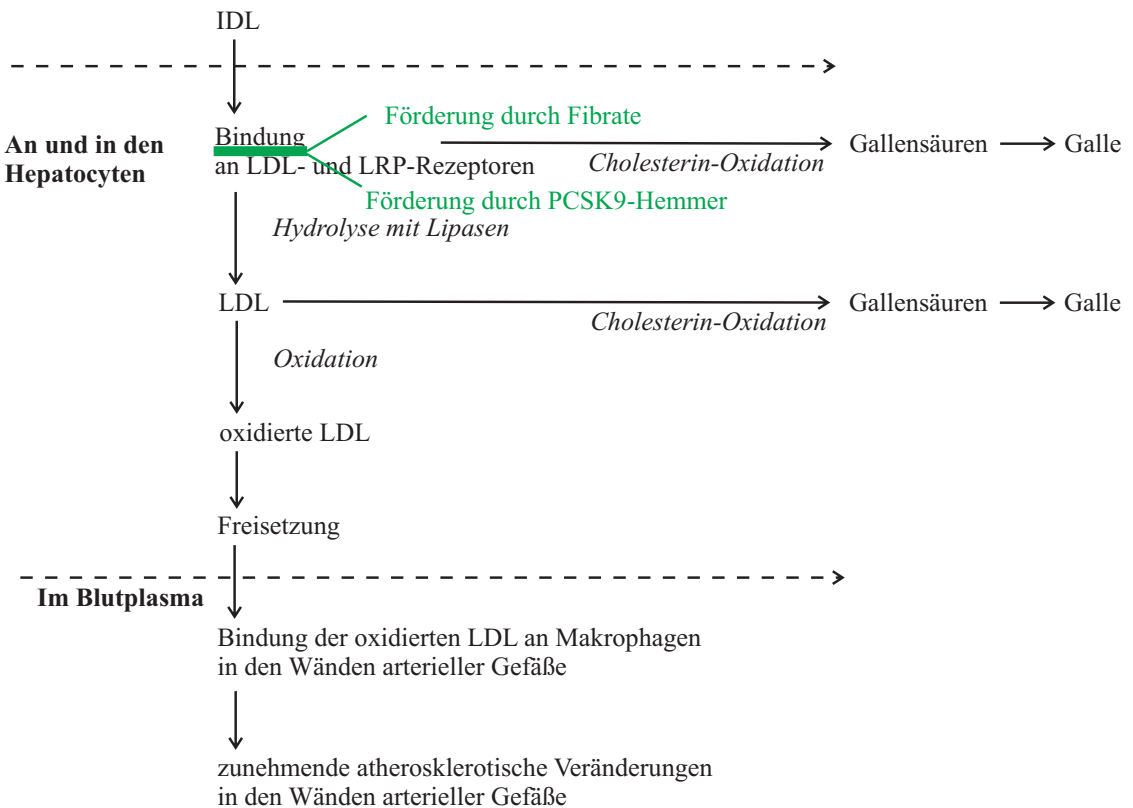


Abb. 32.4: Endstrecke des LDL-Weges.

Anm. 11:

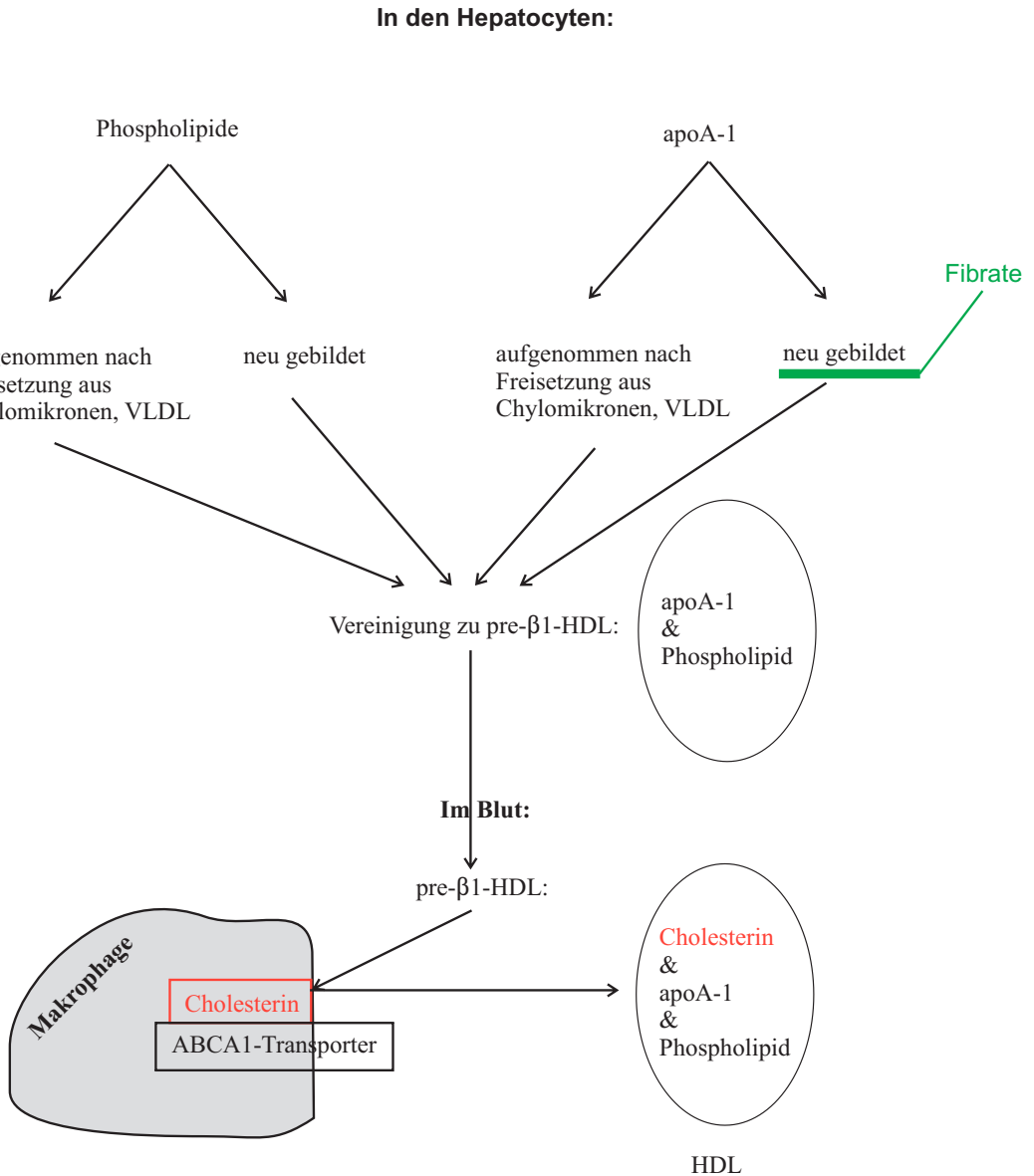


Abb. 32.5: Reverser Cholesterintransport mit HDL. Zuerst werden in den Hepatocyten Phospholipide bereitgestellt. Dies geschieht durch Wiedergewinnung aus lipase-verdauten Chylomikronen, lipase-verdauten VLDL und durch Neusynthese. In ähnlicher Weise wird das Apoprotein apoA-1 bereitgestellt. Aus beiden Stoffen werden die pre-β1-HDL gebildet. Die Bildung erfolgt zum größten Teil in Hepatocyten, zum kleinen Teil in Enterocyten. – Die pre-β1-HDL werden in das Blutplasma abgegeben. Sie übernehmen mit ihrem apoA-1 das Cholesterin vom Cholesterintransporter ABCA1,

besonders auch aus Makrophagen in cholesterinreichen Wandgebieten arterieller Gefäße. Das nunmehr “vollständige” HDL löst sich von der Wand ab, danach wird das Cholesterin in den HDL verestert zu Acetylcholesterin. Die Oxidationsprodukte werden in Hepatocyten aufgenommen, teilweise oxidiert, und die Cholesterin-Oxidationsprodukte werden in die Galle ausgeschieden. – Fibrate fördern die Neusynthese von apoA-1 und erhöhen dadurch die Wirksamkeit des HDL-Weges.

Anm. 12:

Padwal RS and Majumdar SR (2007) Drug treatments for obesity: orlistat, sibutramine, and rimonabant. Lancet 369:71-77.

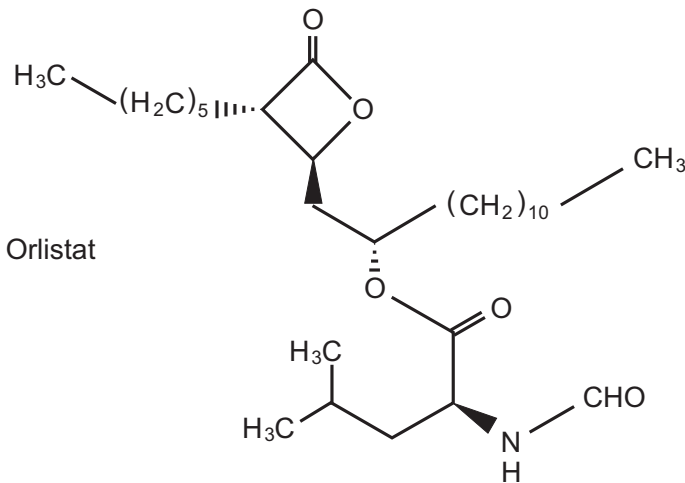
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17208644>

Anm. 13:

Hennes S and Perry CM (2006) Orlistat: a review of its use in the management of obesity. Drugs 66:1625-1656.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16956313>

Anm. 14:



Anm. 15:

Orlistat Kapsel mit 120 mg vor jeder fettreichen Mahlzeit.

Anm. 16:

Ferraz RR, Tiselius HG, Heilberg IP (2004) Fat malabsorption induced by gastrointestinal lipase inhibitor leads to an increase in urinary oxalate excretion. Kidney Int 66:676-682.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15253722>

Singh A, Sarkar SR, Gaber LW, Perazella MA (2007) Acute oxalate nephropathy associated with orlistat, a gastrointestinal lipase inhibitor. *Am J Kidney Dis* 49:153-157. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17185156>

AkdÄ B (2008) Akute Oxalat-Nephropathie im Zusammenhang mit der Gabe von Orlistat bei chronischer Niereninsuffizienz. *Dtsch Ärztebl C* 105:1613

Anm. 17:

Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzylo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tereshakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM (2015) Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 372:2387-2397

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26039521>

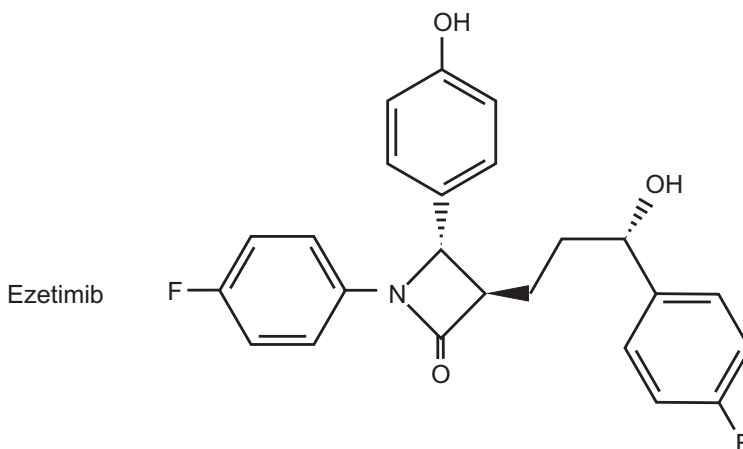
Ballantyne CM, Abate N, Yuan Z, King TR, and Palmisano J (2005) Dose-comparison study of the combination of ezetimibe and simvastatin (Vytorin) versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: the Vytorin Versus Atorvastatin (VYVA) study. *Am Heart J* 149:464-473.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15864235>

Yatskar L, Fisher EA, and Schwartzbard A (2006) Ezetimibe: rationale and role in the management of hypercholesterolemia. *Clin Cardiol* 29:52-55.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16506638>

Anm. 18:



Anm. 19:

Ezetimib 1 x 10 mg/Tag

Anm. 20:

Der schnellen Resorption folgt eine schnelle Glucuronidierung von 80 % des Ezetimib. Die veröffentlichten Werte beziehen sich auf Ezetimib+Ezetimib-Glucuronid. C_{\max} wird nach 1-2 Std. erreicht. Das Verteilungsvolumen ist klein, mit einer Belastung des CYP-Systems ist deshalb nicht zu rechnen. Das Glucuronid wird in den Darm ausgeschieden, ist dort wie die Quellsubstanz als NPB1L1-Inhibitor wirksam und wird wieder rückresorbiert; dieser enterohepatische Kreislauf erzeugt mehrere "Hügel" in der Plasmakonzentrationskurve, weshalb es keine "echte" Halbwertszeit gibt. Die Spitzenkonzentration ist nach 28-30 Stunden auf die Hälfte abgefallen.

Anm. 21:

Eussen SR, de Jong N, Rompelberg CJ, Garssen J, Verschuren WM, Klungel OH (2011) Dose-dependent cholesterol-lowering effects of phytosterol/phytostanol-enriched margarine in statin users and statin non-users under free-living conditions. *Public Health Nutr* 14:1823-1832

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21356148>

Miettinen TA and Gylling H (2004) Plant stanol and sterol esters in prevention of cardiovascular diseases. *Ann Med* 36:126-134.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15119832>

Patch CS, Tapsell LC, and Williams PG (2005) Plant sterol/stanol prescription is an effective treatment strategy for managing hypercholesterolemia in outpatient clinical practice. *J Am Diet Assoc* 105:46-52.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15635344>

Castro Cabezas M, de Vries JH, Van Oostrom AJ, Iestra J, and van Staveren WA (2006) Effects of a stanol-enriched diet on plasma cholesterol and triglycerides in patients treated with statins. *J Am Diet Assoc* 106:1564-1569.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17000189>

de Jong N, Zuur A, Wolfs MC, Wendel-Vos GC, van Raaij JM, and Schuit AJ (2007) Exposure and effectiveness of phytosterol/-stanol-enriched margarines. *Eur J Clin Nutr* (Epub)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17299474>

Anm. 22:

Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzylo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tereshakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf

RM (2015) Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 372:2387-2397
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26039521>

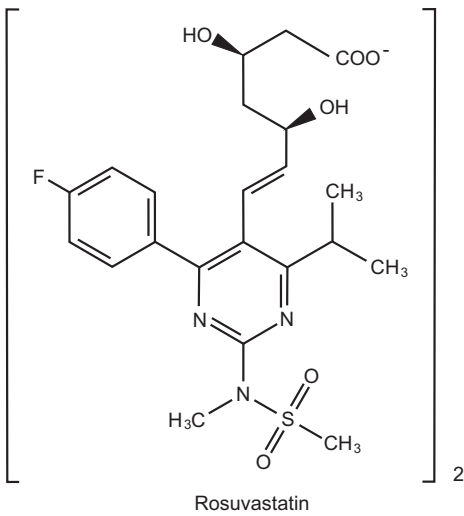
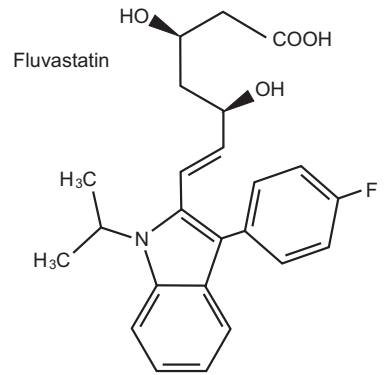
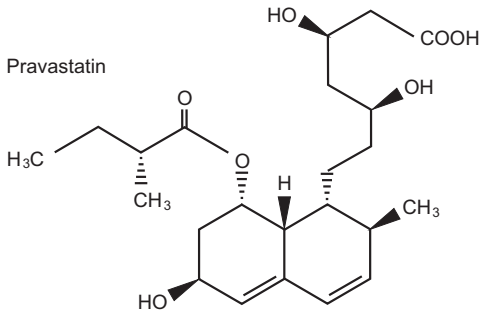
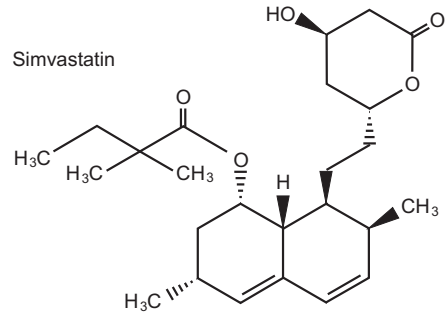
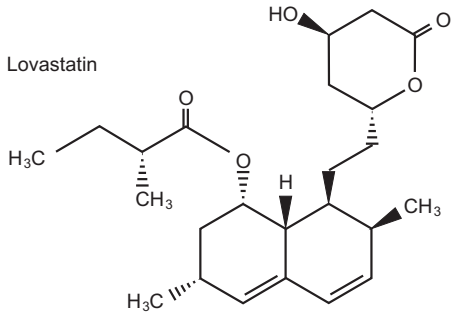
Stender S, Schuster H, Barter P, Watkins C, and Kallend D (2005) Comparison of rosuvastatin with atorvastatin, simvastatin and pravastatin in achieving cholesterol goals and improving plasma lipids in hypercholesterolaemic patients with or without the metabolic syndrome in the MERCURY I trial. *Diabetes Obes Metab* 7:430-438.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15955130>

Croom KF and Plosker GL (2005) Atorvastatin: a review of its use in the primary prevention of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 65:137-152.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15610062>

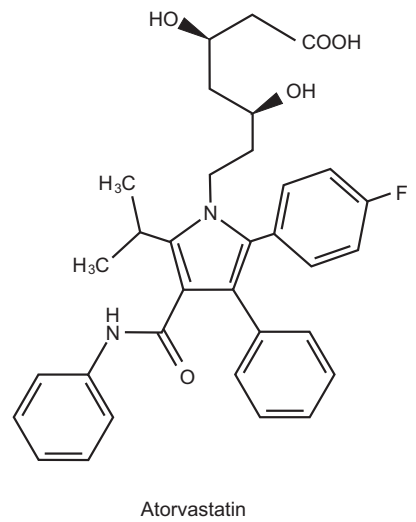
Bullano MF, Wertz DA, Yang GW, Kamat S, Borok GM, Gandhi S, McDonough KL, and Willey VJ (2006) Effect of rosuvastatin compared with other statins on lipid levels and National Cholesterol Education Program goal attainment for low-density lipoprotein cholesterol in a usual care setting. *Pharmacotherapy* 26:469-478.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16553504>

Zhou Z, Rahme E, and Pilote L (2006) Are statins created equal? Evidence from randomized trials of pravastatin, simvastatin, and atorvastatin for cardiovascular disease prevention. *Am Heart J* 151:273-281.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16442888>

Anm. 23:



Ca⁺⁺



Anm. 25:

Hippisley-Cox J, Coupland C. (2010) Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the QResearch database. *BMJ* 340:c2197.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20488911>

Liao JK, Laufs U (2005) Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 45:89-118.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15822172>

Paoletti R, Bolego C, Cignarella A (2005) Lipid and non-lipid effects of statins. *Handb Exp Pharmacol* 170:365-388.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16596807>

Anm. 26:

Die amerikanische Arzneimittelbehörde FDA hat wegen der Gefahr der Rhabdomyolyse die Warnungen vor gefährlichen Interaktionen erheblich verstärkt. Siehe Zusammenfassung und Literatur bei Stahl V (2012) Update für Statine. *Dtsch. Apotheker-Ztg.* 152: 49-50.

Anm. 27:

Frayling TM (2015) Statins and type 2 diabetes: genetic studies on target. *Lancet* 385:310-312

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25262342>

Swerdlow DI, Preiss D, Kuchenbaecker KB, Holmes MV, Engmann JE, Shah T, Sofat R, Stender S, Johnson PC, Scott RA, Leusink M, Verweij N, Sharp SJ, Guo Y, Giambartolomei C, Chung C, Peasey A, Amuzu A, Li K, Palmén J, Howard P, Cooper JA, Drenos F, Li YR, Lowe G, Gallacher J, Stewart MC, Tzoulaki I, Buxbaum SG, van der AD, Forouhi NG, Onland-Moret NC, van der Schouw YT, Schnabel RB, Hubacek JA, Kubinova R, Baceviciene M, Tamosiunas A, Pajak A, Topor-Madry R, Stepniak U, Malyutina S, Baldassarre D, Sennblad B, Tremoli E, de Faire U, Veglia F, Ford I, Jukema JW, Westendorp RG, de Borst GJ, de Jong PA, Algra A, Spiering W, Maitland-van der Zee AH, Klungel OH, de Boer A, Doevendans PA, Eaton CB, Robinson JG, Duggan D, Kjekshus J, Downs JR, Gotto AM, Keech AC, Marchioli R, Tognoni G, Sever PS, Poulter NR, Waters DD, Pedersen TR, Amarenco P, Nakamura H, McMurray JJ, Lewsey JD, Chasman DI, Ridker PM, Maggioni AP, Tavazzi L, Ray KK, Seshasai SR, Manson JE, Price JF, Whincup PH, Morris RW, Lawlor DA, Smith GD, Ben Shlomo Y, Schreiner PJ, Fornage M, Siscovick DS, Cushman M, Kumari M, Wareham NJ, Verschuren WM, Redline S, Patel SR, Whittaker JC, Hamsten A, Delaney JA, Dale C, Gaunt TR, Wong A, Kuh D, Hardy R, Kathiresan S, Castillo BA, van

der HP, Brunner EJ, Tybjaerg-Hansen A, Marmot MG, Krauss RM, Tsai M, Coresh J, Hoogeveen RC, Psaty BM, Lange LA, Hakonarson H, Dudbridge F, Humphries SE, Talmud PJ, Kivimaki M, Timpson NJ, Langenberg C, Asselbergs FW, Voevoda M, Bobak M, Pikhart H, Wilson JG, Reiner AP, Keating BJ, Hingorani AD, Sattar N (2015) HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: evidence from genetic analysis and randomised trials. *Lancet* 385:351-361
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25262344>

Finegold JA, Manisty CH, Goldacre B, Barron AJ, Francis DP (2014) What proportion of symptomatic side effects in patients taking statins are genuinely caused by the drug? Systematic review of randomized placebo-controlled trials to aid individual patient choice. *Eur J Prev Cardiol* 21:464-474
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24623264>

Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, DeMicco DA, Barter P, Cannon CP, Sabatine MS, Braunwald E, Kastelein JJ, de Lemos JA, Blazing MA, Pedersen TR, Tikkanen MJ, Sattar N, Ray KK (2011) Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 305:2556-2564.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21693744>

Anm. 28:

	Startdosis	Steigerung im Abstand von einem Monat um	Maximaldosis
Atorvastatin	1 x 10 mg	10 mg	80 mg
Fluvastatin	2 x 20 mg	40 mg	80 mg
Pravastatin	1-2 x 10 mg	20 mg	80 mg
Simvastatin	1-2 x 10 mg	20 mg	80 mg
Rosuvastatin	1-2 x 5 mg	10 mg	40 mg
Pitavastatin (Livazo®)	1 x 1 mg	1 mg	4 mg

Tabelle 32.2. Dosierungen der Statine

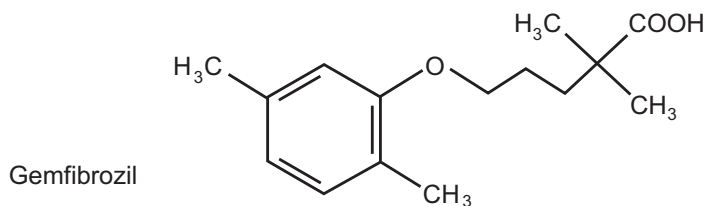
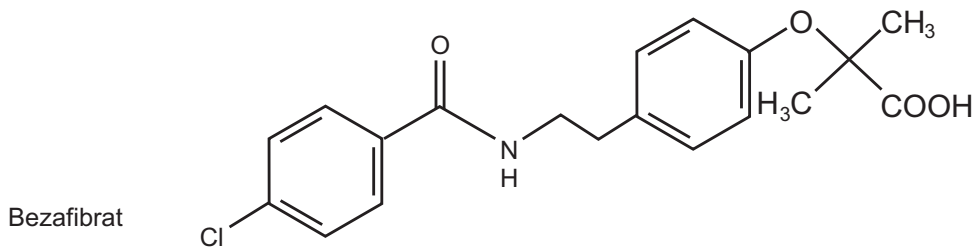
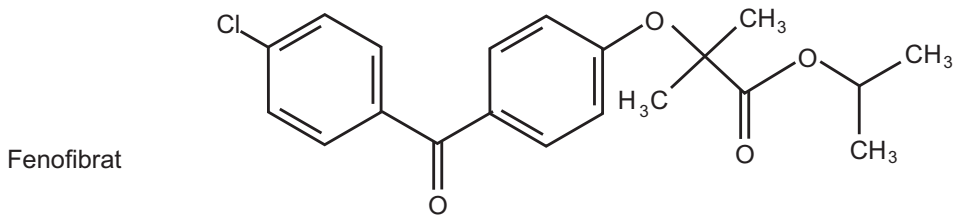
Anm. 29:

Dayspring T and Pokrywka G (2006) Fibrate therapy in patients with metabolic syndrome and diabetes mellitus. *Curr Atheroscler Rep* 8:356-364.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16901405>
 Tenenbaum A, Motro M, and Fisman EZ (2005) Dual and pan-peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) co-agonism: the bezafibrate lessons. *Cardiovasc Diabetol* 4:14.:14.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16168052>

Michalik L, Auwerx J, Berger JP, Chatterjee VK, Glass CK, Gonzalez FJ, Grimaldi PA, Kadowaki T, Lazar MA, O'Rahilly S, Palmer CN, Plutzky J, Reddy JK, Spiegelman BM, Staels B, Wahli W (2006) International Union of Pharmacology. LXI. Peroxisome proliferator-activated receptors. *Pharmacol Rev* 58:726-741.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17132851>

Robillard R, Fontaine C, Chinetti G, Fruchart JC, Staels B (2005) Fibrates. *Handb Exp Pharmacol* 170:389-406.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16596808>

Anm. 30:



Anm. 31:

Bezafibrat: Retardform 1 x 400 mg/Tag, Fenofibrat 1 x 160 mg/Tag, Gemfibrozil: Bis 2 x 600 mg/Tag

Anm. 32:

Fibrate werden mit einer Mahlzeit besser resorbiert als mit leerem Magen, sie sind über 95 % bioverfügbar, binden stark an Plasmaproteine und haben niedrige (< 1 l/kg) Verteilungsvolumina. Sie werden mit Cytochromen oxidiert, danach glucuronidiert

und renal ausgeschieden. Nur von Bezafibrat werden 50 % direkt renal ausgeschieden. Sie sind Konkurrenten der Statine bei der Glucuronidierung. Bei den Statinen wurde schon beschrieben, dass besonders das Fibrat Gemfibrozil in Kombination mit Statinen (besonders Lovastatin) Rhabdomyolysen erzeugt hat. Die Halbwertszeiten der Fibrate unterscheiden sich:

Bezafibrat 2 h, Fenofibrat 20 h, Gemfibrozil 1,5 h.

Anm. 33:

The ACCORD Study group (2010) Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 362:1563-1574.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20228404>

Anm. 34:

Santos RD, Watts GF (2015) Familial hypercholesterolaemia: PCSK9 inhibitors are coming. *Lancet* 385:307-310

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25282517>

Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L, Langslet G, Scott R, Olsson AG, Sullivan D, Hovingh GK, Cariou B, Gouni-Berthold I, Somaratne R, Bridges I, Scott R, Wasserman SM, Gaudet D (2015) PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 385:331-340

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25282519>

Anm. 35:

Evolocumab: Bei (1) ab 18. Lebensjahr 140 mg s.c. alle zwei Wochen. Bei (2) ab 12. Lebensjahr 420 mg s.c. alle 4 Wochen, nach 12 Wochen 420 mg alle 2 Wochen. Für jüngere Patienten ist die Verträglichkeit unbekannt. Die Selbstinjektion nach Unterweisung ist statthaft.

Anm. 36:

Colestyramin: Beginnend mit 2 x 4 g/Tag, steigend bis 8 x 4g/Tag (meist unerreichbar).

Colesevelam 2 x2 bis 2 x 3 Tabletten zu 625 mg mit den Mahlzeiten und in vierstündigem Abstand zu anderen Medikamenten.

Kapitel 33: Pharmakologie der Nucleotidelimination

Anm. 1:

Enomoto A and Endou H (2005) Roles of organic anion transporters (OATs) and a urate transporter (URAT1) in the pathophysiology of human disease. *Clin Exp Nephrol* 9:195-205.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16189627>

Anm. 2:

Schlesinger N (2008) Overview of the management of acute gout and the role of adrenocorticotrophic hormone. *Drugs* 68:407-415.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18318560>

Pacher P, Nivorozhkin A, Szabo C (2006) Therapeutic effects of xanthine oxidase inhibitors: renaissance half a century after the discovery of allopurinol. *Pharmacol Rev* 58:87-114.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16507884>

Gröbner W and Walter-Sack I (2005) Behandlung von Hyperurikämie und Gicht. *Med Monatsschr Pharm* 28:159-164.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15912988>

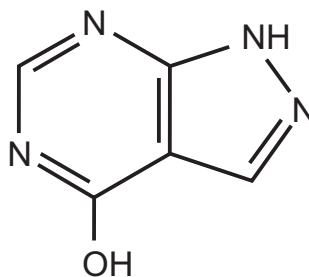
Pea F (2005) Pharmacology of drugs for hyperuricemia. Mechanisms, kinetics and interactions. *Contrib Nephrol* 147:35-46.:35-46.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15604604>

Hoskison TK and Wortmann RL (2006) Advances in the management of gout and hyperuricaemia. *Scand J Rheumatol* 35:251-260.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16882587>

Anm. 3:



Allopurinol

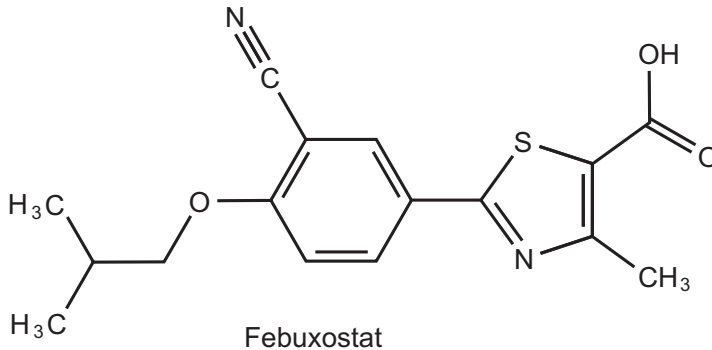
Anm. 4:

<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/adenuric/emea-combined-h777de.pdf>

Hair PI, McCormack PL, Keating GM (2008) Febuxostat. *Drugs* 68:1865-1874.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18729537>

Anm. 5:



Anm. 6:

Febuxostat (ADENURIC®) 1 x 80 mg p.o.

Anm. 7:

Bvf > 80%, Metabolismus durch UDP-Glucuronyltransferasen, CYP 1A- und CYP 2C-Enzyme. HWZ 5-8 h.

Anm. 8:

Easton J, Noble S, and Jarvis B (2001) Rasburicase. *Paediatr Drugs* 3:433-437.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11437188>

Yim BT, Sims-McCallum RP, and Chong PH (2003) Rasburicase for the treatment and prevention of hyperuricemia. *Ann Pharmacother* 37:1047-1054.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12841818>

Vogt B (2005) Urate oxidase (rasburicase) for treatment of severe tophaceous gout. *Nephrol Dial Transplant* 20:431-433.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15673692>

Oldfield V and Perry CM (2006) Rasburicase: a review of its use in the management of anticancer therapy-induced hyperuricaemia. *Drugs* 66:529-545.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16597166>

Sood AR, Burry LD, and Cheng DK (2007) Clarifying the role of rasburicase in tumor lysis syndrome. *Pharmacotherapy* 27:111-121.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17192165>

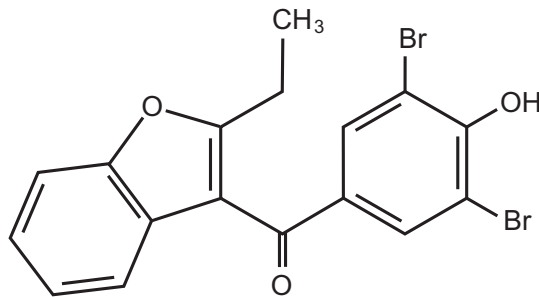
Anm. 9:

Rasburicase (Fasturtec®), Infusion i.v. ohne Mischung mit anderen Arzneimitteln, einmal täglich 0,20 mg/kg in 30 min, für 5-7 Tage.

Anm. 10:

Rasburicase ist nur im Intravasalraum verteilt. Das Enzym wird mit einer HWZ von 19 h durch Peptidhydrolyse eliminiert.

Anm. 11:

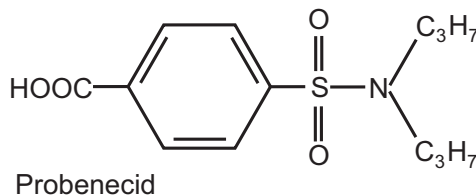


Benzbromaron

Anm. 12:

Die HWZ: Benzbromaron 3,5 h, 1-Hydroxy-B. 20 h, 6-Hydroxy-B. 17 h. Alle drei Stoffe werden biliär ausgeschieden.

Anm. 13:



Probenecid

Anm. 14:

Probenecid, Erwachsene: Start mit 2 x 250 mg/Tag für eine Woche, dann 2 x 500 mg/Tag. Kinder älter als 2 Jahre: Start mit 25 mg/kg, steigend bis 40 mg/kg. Problem Arzneiform: Es gibt nur Tabletten zu 500 mg, die aber nicht geteilt werden sollen.

Anm. 15

Emanuelsson BM, Beermann B, and Paalzow LK (1987) Non-linear elimination and protein binding of probenecid. *Eur J Clin Pharmacol* 32:395-401.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=3609117>

Anm. 16:

Atmaca H, Sayarlioglu H, Kulah E, Demircan N, and Akpolat T (2002) Rhabdomyolysis associated with gemfibrozil-colchicine therapy. *Ann Pharmacother* 36:1719-1721.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12398566>

Cheng VC, Ho PL, and Yuen KY (2005) Two probable cases of serious drug interaction between clarithromycin and colchicine. *South Med J* 98:811-813.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16144178>

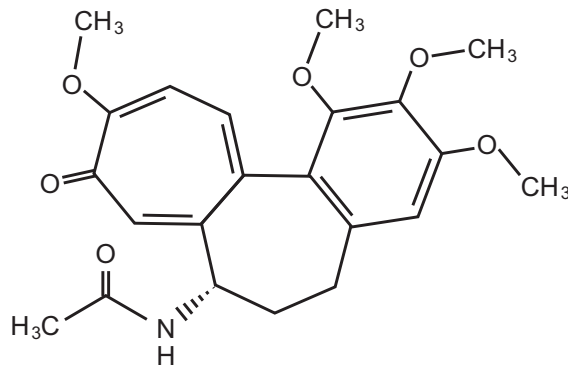
Hung IF, Wu AK, Cheng VC, Tang BS, To KW, Yeung CK, Woo PC, Lau SK, Cheung BM, and Yuen KY (2005) Fatal interaction between clarithromycin and colchicine in patients with renal insufficiency: a retrospective study. *Clin Infect Dis* 41:291-300.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16007523>

Niel E and Scherrmann JM (2006) Colchicine today. *Joint Bone Spine* 73:672-678.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17067838>

Schlesinger N, Schumacher R, Catton M, and Maxwell L (2006) Colchicine for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev* CD006190.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17054279>

Tufan A, Dede DS, Cavus S, Altintas ND, Iskit AB, and Topeli A (2006) Rhabdomyolysis in a patient treated with colchicine and atorvastatin. *Ann Pharmacother* 40:1466-1469.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16772404>

Anm. 17:



Colchicin

Anm. 18:

Colchicin (in Colchysat bürger[®] oder Colchicum dispert[®])

Prophylaktisch (z. B. vor Beginn einer Therapie mit Allopurinol und/oder einem Uri-cosuricum) 1 x 0,5-1 mg/Tag. Therapeutisch bei akutem Gichtanfall 8 x 0,5 mg in 4 Stunden, danach 4 x 0,5 mg in 8 Stunden. Dies sind Dosierungshinweise – wegen der individuell stark variablen Pharmakokinetik ist hohe Aufmerksamkeit erforderlich.

Kapitel 34: Primäre Hämostase: Thrombocytenaggregationshemmer

Anm. 1:

Ahrens I, Bode C, and Peter K (2005) Inhibition of platelet activation and aggregation. *Handb Exp Pharmacol* 170:443-462. Heidelberg: Springer

Anm. 2:

Barsky AA and Arora RR (2006) Clopidogrel resistance: myth or reality? *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 11:47-53.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16700451>

Michos ED, Ardehali R, Blumenthal RS, Lange RA, and Ardehali H (2006) Aspirin and clopidogrel resistance. *Mayo Clin Proc* 81:518-526.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16610572>

Anm. 3:

Aster RH (2005) Immune thrombocytopenia caused by glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *Chest* 127:53S-59S.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15706031>

Aster RH, Curtis BR, Bougie DW, Dunkley S, Greinacher A, Warkentin TE, and Chong BH (2006) Thrombocytopenia associated with the use of GPIIb/IIIa inhibitors: position paper of the ISTH working group on thrombocytopenia and GPIIb/IIIa inhibitors. *J Thromb Haemost* 4:678-679.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16460451>

Huxtable LM, Tafreshi MJ, and Rakkar AN (2006) Frequency and management of thrombocytopenia with the glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists. *Am J Cardiol* 97:426-429.

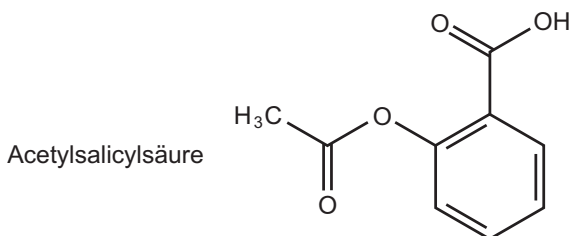
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16442410>

Anm. 4:

Steiner S, Moertl D, Chen L, Coyle D, Wells GA (2012) Network meta-analysis of prasugrel, ticagrelor. *Thromb Haemost* 108:318-327.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22627948>

Anm. 5:



Anm. 6:

Werdan K, Ruß M, Buerke M, Delle-Karth G, Geppert A, Schöndube FA (2012) Cardiogenic shock due to myocardial infarction: diagnosis, monitoring and treatment. A German-Austrian S3 Guideline. *Dtsch Arztebl Int* 109:343-351. doi10.3238/arztebl.2012.0343

Zhou YH, Wei X, Lu J, Ye XF, Wu MJ, Xu JF, Qin YY, He J (2012) Effects of combined aspirin and clopidogrel therapy on cardiovascular outcomes: a systematic review and metaanalysis. *PLoS One* 7:e31642.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22348116>

Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM, Gutterman DD, Sonnenberg FA, Alonso-Coello P, Akl EA, Lansberg MG, Guyatt GH, Spencer FA (2012) Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 141:e637S-e668S.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22315274>

Anm. 7:

Ho PM, Peterson ED, Wang L, Magid DJ, Fihn SD, Larsen GC, Jesse RA, Rumsfeld JS (2008) Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome. *JAMA*. 299:532-539.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18252883>

Wunderlich H, Beer J, and Allgaier C (2002) Clopidogrel. Wirkungsmechanismus, Pharmakokinetik, klinische Studien. *Med Monatsschr Pharm* 25:425-429.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12522913>

Baggish AL and Sabatine MS (2006) Clopidogrel use in coronary artery disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 4:7-15.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16375623>

Boeynaems JM, Communi D, Gonzalez NS, and Robaye B (2005) Overview of the P2 receptors. *Semin Thromb Hemost* 31:139-149.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15852217>

Hechler B, Cattaneo M, and Gachet C (2005) The P2 receptors in platelet function. *Semin Thromb Hemost* 31:150-161.

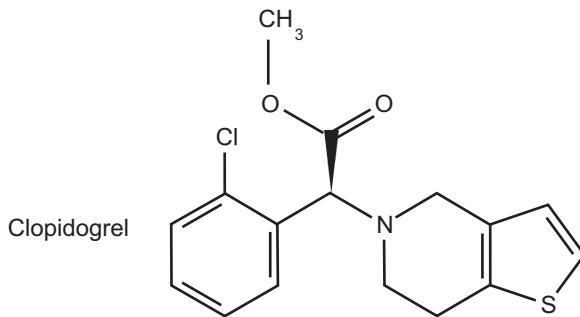
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15852218>

Gachet C (2005) The platelet P2 receptors as molecular targets for old and new antiplatelet drugs. *Pharmacol Ther* 108:180-192.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15955565>

Poulsen TS, Vinholt P, Mickley H, Korsholm L, Kristensen SR, and Damkier P (2005) Existence of a clinically relevant interaction between clopidogrel and HMG-CoA reductase inhibitors? Re-evaluating the evidence. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 96:103-110.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15679472>

Lerner RG, Frishman WH, and Mohan KT (2000) Clopidogrel: a new antiplatelet drug. *Heart Dis* 2:168-173.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11728254>

Anm. 8:



Anm. 9:

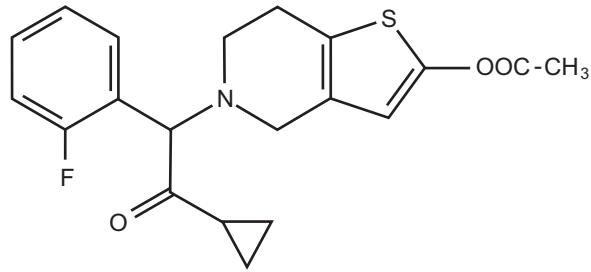
Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Meneveau N, Steg PG, Ferrieres J, Danchin N, Becquemont L (2009) Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 360:363-375.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19106083>

Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, Walker JR, Antman EM, Macias W, Braunwald E, Sabatine MS (2009) Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 360:354-362.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19106084>

Collet JP, Hulot JS, Pena A, Villard E, Esteve JB, Silvain J, Payot L, Brugier D, Cayla G, Beygui F, Bensimon G, Funck-Brentano C, Montalescot G (2009) Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet* 373:309-317.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19108880>

Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, Rumsfeld JS (2009) Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. JAMA 301:937-944. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19258584>

Anm. 10:



Prasugrel

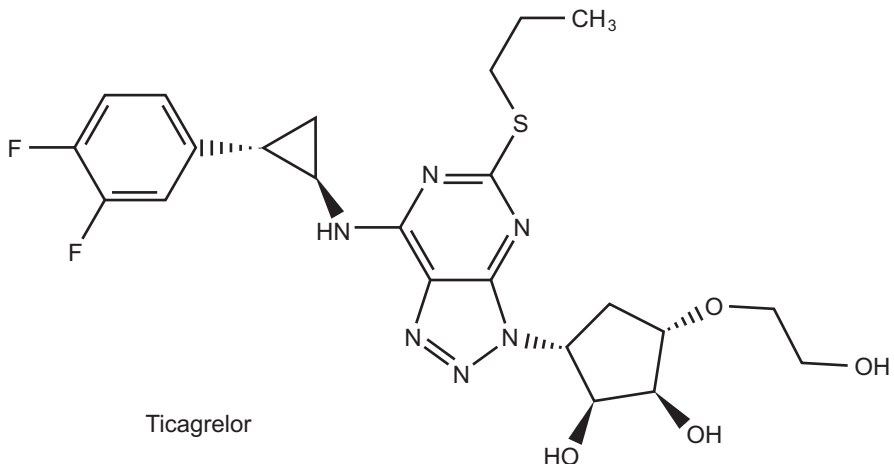
Anm. 11:

Prasugrel (Efient®): Der Hersteller empfiehlt eine Ladungsdosis von 60 mg p.o., danach für 12 Monate eine Erhaltungsdosis von täglich 10 mg p.o. bei Patienten > 60 kg, von 5 mg bei Patienten < 60 kg und rät ab von der Anwendung bei Patienten > 75 Jahre.

Anm. 12:

Prasugrel: Die Bvf (bezogen auf den aktuellen Metaboliten) ist unbekannt. Nach 30 min wird bei nüchternen Patienten die maximale Plasmakonzentration erreicht. Prasugrel und sein aktiver Metabolit wird vollständig durch Metabolismus (CYP 3A4, 2B6, 2C9, 2C19) eliminiert.

Anm. 13:



Ticagrelor

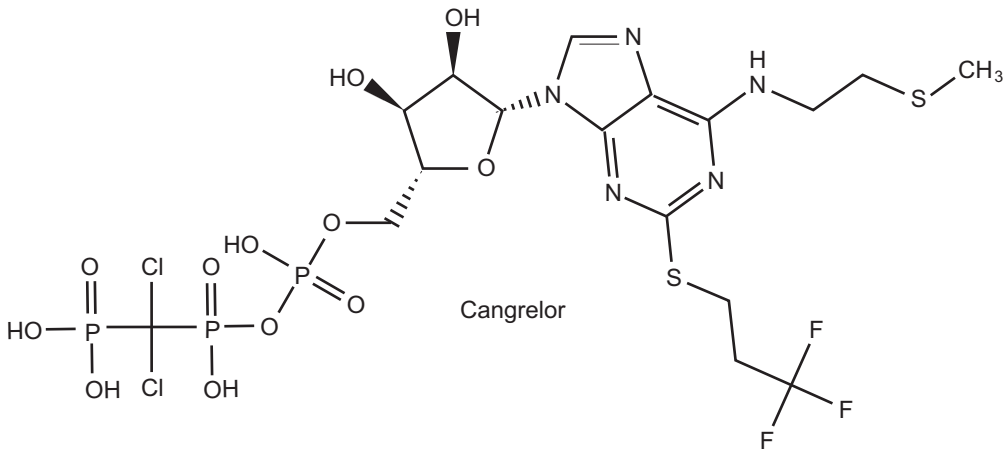
Anm. 14:

Ticagrelor, Ladungsdosis 180 mg p.o., Erhaltungsdosis 2 x 90 mg/Tag p.o., zusammen mit ASS 2 x 75 mg p.o. für ein Jahr. Fortsetzung mit 2 x 60 mg/Tag p.o.

Anm. 15:

Ticagrelor: B_{vf} 36%, V_d 87,5 l, Plasmaproteinbindung 99%, HWZ 7-8 Std (der Hauptmetabolit ist so wirksam wie die Quellsubstanz).

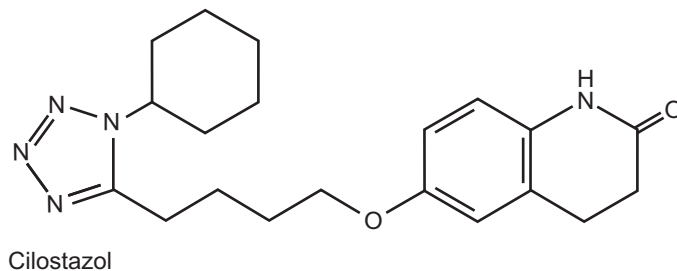
Anm. 16:



Anm. 17:

Cangrelor: Bolusinjektion i.v. von 30 Mikrogramm/kg, danach Infusion i.v. von 4 Mikrogramm pro kg und Minute.

Anm. 18:



Anm. 19:

Cilostazol hemmt außerdem die Wiederaufnahme von Adenosin, aber dieser Mechanismus scheint für die Antiaggregation weniger bedeutsam zu sein.

Anm. 20:

- ▶ Pharmakokinetik: Die Daten sind unvollständig. Das V_d und die Plasmaproteinbindung sind groß. Cilostazol wird per CYP 450 mit einer HWZ von 10,5 h metabolisiert, einer der Metaboliten ist weit wirksamer als die Quellschubstanz. Weil aber 74 % der Metaboliten renal ausgeschieden werden, ist Cilostazol bei terminaler Niereninsuffizienz kontraindiziert.
- ▶ Cilostazol, Dosierung: 2 x 100 mg p.o. 30 min vor oder 2 h nach der Mahlzeit.
- ▶ UAW: Sehr häufig gastrointestinale Beschwerden, vor allem Diarrhoe, und Kopfschmerzen. Häufig Palpitationen, Tachykardie, Angina pectoris, Arrhythmien und ventrikuläre Extrasystolie, Ödeme, Schwindel.
- ▶ Interaktionen mit Stoffen, die eine hohe Plasmaproteinbindung haben, oder die mit CYP 3A4 oder mit CYP 2D9 metabolisiert werden.
- ▶ Zulassung: Wegen der vielfältigen UAW ist Cilostazol nur zur Verlängerung der Gehstrecke bei Claudicatio intermittens ohne Ruheschmerz und ohne Anzeichen einer Gewebsnekrose zugelassen.
- ▶ Kontraindikationen: Herzinsuffizienz (?), viele Störungen der Erregungsbildung und -leitung, Blutungsneigung, Einnahme von CYP 3A4- oder CYP 2C19-Inhibitoren, terminale Niereninsuffizienz, deutliche Leberfunktionsstörungen.

Rogers KC, Faircloth JM, Finks SW (2012) Use of cilostazol in percutaneous coronary interventions. *Ann Pharmacother* 46:839-850.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22669796>

Nissen SE and Wolski K (2007) Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. *N Engl J Med* 356:2457-2471.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17517853>

Goto S (2005) Cilostazol: potential mechanism of action for antithrombotic effects accompanied by a low rate of bleeding. *Atheroscler Suppl* 6:3-11.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16275169>

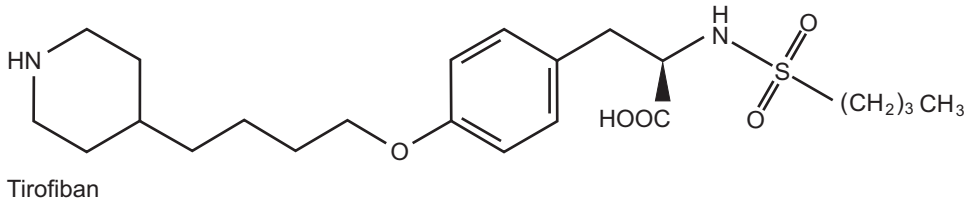
Liu Y, Cone J, Le SN, Fong M, Tao L, Shoaf SE, Bricmont P, Czerwiec FS, Kambayashi J, Yoshitake M, and Sun B (2004) Cilostazol and dipyridamole synergistically inhibit human platelet aggregation. *J Cardiovasc Pharmacol* 44:266-273.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15242309>

Sun B, Le SN, Lin S, Fong M, Guertin M, Liu Y, Tandon NN, Yoshitake M, and Kambayashi J (2002) New mechanism of action for cilostazol: interplay between adenosine and cilostazol in inhibiting platelet activation. *J Cardiovasc Pharmacol* 40:577-585.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12352320>

Anm. 21:



Anm. 22:

Tirofiban: Klinikpräparat mit Akut-Indikation: Ladungsinfusion 30 min mit 0,4 µg pro kg und min, Erhaltung mit 0,1 µg pro kg und min.

Anm. 23:

Tirofiban: Die genaue Überwachung ist wegen der UAW (hauptsächlich Blutungen) unerlässlich. Wegen seiner kurzen Wirkungshalbwertszeit eignet es sich zur Aggregationshemmung besonders, wenn ein cardiochirurgischer Eingriff bereits abzusehen ist.

Anm. 24:

Tirofiban: Plasma- und Wirkungshalbwertszeiten < 1,8 h.

V_{dB} 0,33-0,67 l/kg. Elimination unverändert zu 75 % renal, Plasma-HWZ 1,6 h.

Anm. 25:

Abciximab: Gabriel HM and Oliveira EI (2006) Role of abciximab in the treatment of coronary artery disease. Expert Opin Biol Ther 6:935-942.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16918260>

Anm. 26:

Abciximab (ReoPro®) Bolusinfusion i.v. von 0,25 mg/kg, anschließend Dauerinfusion i.v. von 0,125 µg/kg und Minute. Häufig Blutungen, besonders bei bereits herabgesetzter Gerinnungsfunktion. Viele subjektive Beschwerden. Studiere die ausführlichen Fachinformationen des Herstellers!

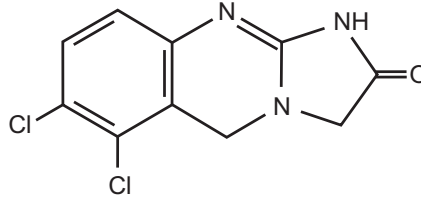
Anm. 27:

Petrides PE (2006) Anagrelide: what was new in 2004 and 2005? Semin Thromb Hemost 32:399-408.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16810615>

Wagstaff AJ and Keating GM (2006) Anagrelide: a review of its use in the management of essential thrombocythaemia. *Drugs* 66:111-131.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16398570>

Anm. 28:



Anagrelid

Anm. 29:

Bvf >70 %, Plasma-HWZ 1,3 h bei 2 x 0,5 mg und mehr. Die Dosis dieses Klinikpräparates muss durch einen Hämatologen individuell angepasst werden. Anagrelid wird mit CYP 1A2 abgebaut. Interaktionen sind denkbar, aber nicht berichtet. Sehr häufige oder häufige UAW sind Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Tachykardie und Palpitationen, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Flatulenz, Hautausschläge.

Anm. 32:

Defibrotid

- ▶ Dosierung: 4 x 6,25 mg/kg und Tag i.v. Infusion, jeweils über 2 Stunden, für 21 Tage, bei Personen älter als 1 Monat (zugelassene Dosierung).
- ▶ Kinetik: Bvf bei Gabe p.o. (keine Zulassung) 50-70 %, C_{max} 30 min. Keine PPB, V_d 0,04-0,05 l/kg, HWZ 30 min, Elimination nur renal.
- ▶ UAW: Gefährlich sind Koagulopathien mit verstärkter Blutungsneigung.
- ▶ Interaktionen: Alle Antikoagulantien können die Wirkung verstärken (Überwachung!).
- ▶ Kontraindik.: Alle Thrombolytika, weil die Wirkung überschießen kann.
- ▶ Mutter & Kind: Teratogen im Tierversuch. Keine Erkenntnisse von Menschen.

Richardson PG, Ho VT, Giralt S, Arai S, Mineishi S, Cutler C, Antin JH, Stavitzski N, Niederwieser D, Holler E, Carreras E, Soiffer R (2012) Safety and efficacy of defibrotide for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease. *Ther Adv Hematol* 3:253-265.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23606935>

Kapitel 35: Sekundäre Hämostase: Gerinnungshemmer

Anm. 1:

Übergreifende Literatur:

Verheugt FW, Granger CB (2015) Oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: current status, special situations, and unmet needs. *Lancet* 386:303-310
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25777666>

Mega JL, Simon T (2015) Pharmacology of antithrombotic drugs: an assessment of oral antiplatelet and anticoagulant treatments. *Lancet* 386:281-29
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25777662>

Eller T, Busse J, Dittrich M, Flieder T, Alban S, Knabbe C, Birschmann I (2014) Dabigatran, rivaroxaban, apixaban, argatroban and fondaparinux and their effects on coagulation POC and platelet function tests. *Clin Chem Lab Med* 52:835-844
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24406289>

Fareed J, Thethi I, Hoppensteadt D (2012) Old versus new oral anticoagulants: focus on pharmacology. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 52:79-92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1819239>

Lever R, Page CP (2012) Non-anticoagulant effects of heparin: an overview. *Handb Exp Pharmacol* 207:281-305.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22566229>

Lever R, Mulloy B, Page CP (eds) (2012) Heparin – A Century of Progress. *Handb Exp Pharmacol* 207
Springer: Berlin, Heidelberg

Guerrini M, Bisio A (2012) Low-molecular-weight heparins: differential characterization/physical characterization. *Handb Exp Pharmacol* 207:127-157.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22566224>

Pai M, Crowther MA (2012) Neutralization of heparin activity. *Handb Exp Pharmacol* 207:265-277.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22566228>

Alban S (2012) Adverse effects of heparin. *Handb Exp Pharmacol* 207:211-263.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22566227>

Gray E, Hogwood J, Mulloy B (2012) The anticoagulant and antithrombotic mechanisms of heparin. *Handb Exp Pharmacol* 207:43-61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22566220>

Lever R, Page CP (2012) Non-anticoagulant effects of heparin: an overview. *Handb Exp Pharmacol* 207:281-305
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22566229>

Anm. 2:

Waksman R, Bertrand O, Driesman M, Gruberg L, Rossi J, Mehta S, Swymelar S, Dvir D, Xue Z, Torguson R (2013) Bivalirudin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome initially treated with fondaparinux: results from an international, multicenter, randomized pilot study (SWITCH III). *J Interv Cardiol* 26:107-113
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23240743>

Gurm HS and Bhatt DL (2005) Thrombin, an ideal target for pharmacological inhibition: a review of direct thrombin inhibitors. *Am Heart J* 149:S43-S53.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15644793>

Moen MD, Keating GM, and Wellington K (2005) Bivalirudin: a review of its use in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Drugs* 65:1869-1891.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16114983>

Shammas NW (2005) Bivalirudin: pharmacology and clinical applications. *Cardio-vasc Drug Rev* 23:345-360.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16114733>

Matar F, Donoghue C, Rossi P, Vandormael M, Sullebarger JT, Kerenski R, Jauch W, Gloer K, and Ebra G (2006) Angiographic and clinical outcomes of bivalirudin versus heparin in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Can J Cardiol* 22:1139-1145.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17102832>

Lehman SJ and Chew DP (2006) Bivalirudin in percutaneous coronary intervention. *Vasc Health Risk Manag* 2:357-363.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17323589>

Anm. 3:

Bivalirudin (Angiox®) 0,75 mg/kg als i.v. Bolus, gefolgt von i.v. Infusion 1,75 mg/kg und Stunde.

Anm. 4:

Argatroban (Argatra[®]) Infusion 2 µg pro kg KG und min

Kleinschmidt S, Stephan B, Pindur G, and Bauer C (2006) Argatroban: Pharmakologische Eigenschaften und klinische Aspekte. *Anaesthesist* 55:443-450.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16389543>

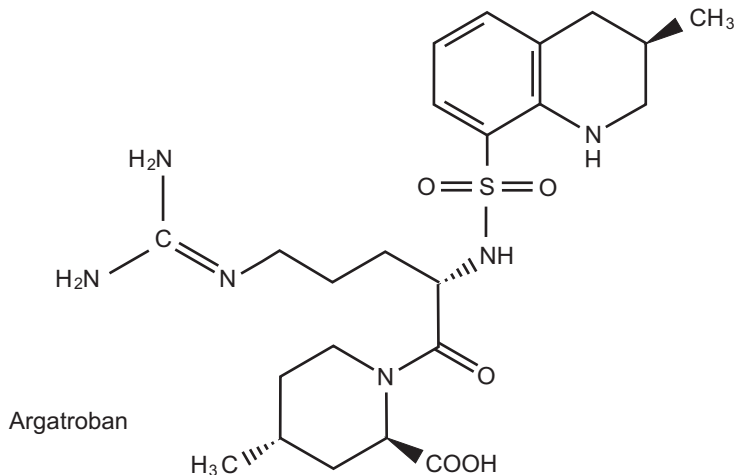
Yeh RW and Jang IK (2006) Argatroban: update. *Am Heart J* 151:1131-1138.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16781211>

Martin ME, Kloecker GH, and Laber DA (2007) Argatroban for anticoagulation during cardiac surgery. *Eur J Haematol* 78:161-166.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17328717>

Anm. 5:



Anm. 6:

Argatroban (Argatra[®]): Bei physiologischer Leberfunktion i.v. Infusion 2 µg/kg und min, maximal 10 µg/kg und min, aPPT darf maximal den dreifachen Ausgangswert erreichen.

Anm. 7:

Verteilung im Extrazellulärraum, 54 % Proteinbindung, teilweise Metabolismus, Ausscheidung zu 2/3 über Galle und Darm, zu nur 1/3 über die Nieren. Bei mäßiger Leberinsuffizienz muss die Dosis reduziert werden, bei schwerer Leberinsuffizienz ist Argatroban kontraindiziert.

Anm. 8:

Hart RG, Diener HC, Yang S, Connolly SJ, Wallentin L, Reilly PA, Ezekowitz MD, Yusuf S (2012) Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran: the RE-LY trial. *Stroke* 43:1511-1517.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22492518>

Ezekowitz MD, Nagarakanti R (2011) Dabigatran in atrial fibrillation: pharmacology and clinical trials. *J Interv Card Electrophysiol* 32:173-180.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21717198>

Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, Pais P, Dans A, Eikelboom J, Oldgren J, Pogue J, Reilly PA, Yang S, Connolly SJ (2010) Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 376:975-983.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20801496>

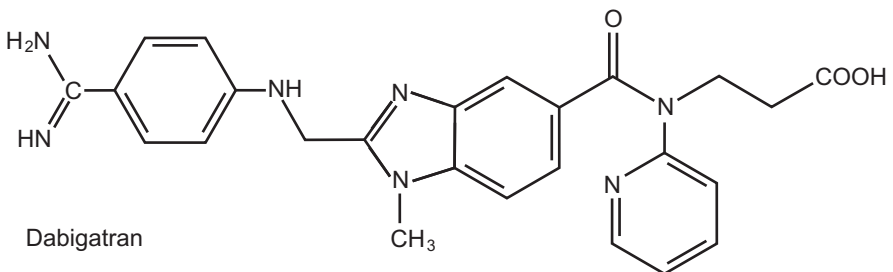
Stangier J, Rathgen G, Stähle H, Gansser D, Roth W (2007) The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 64:292-203.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17506785>

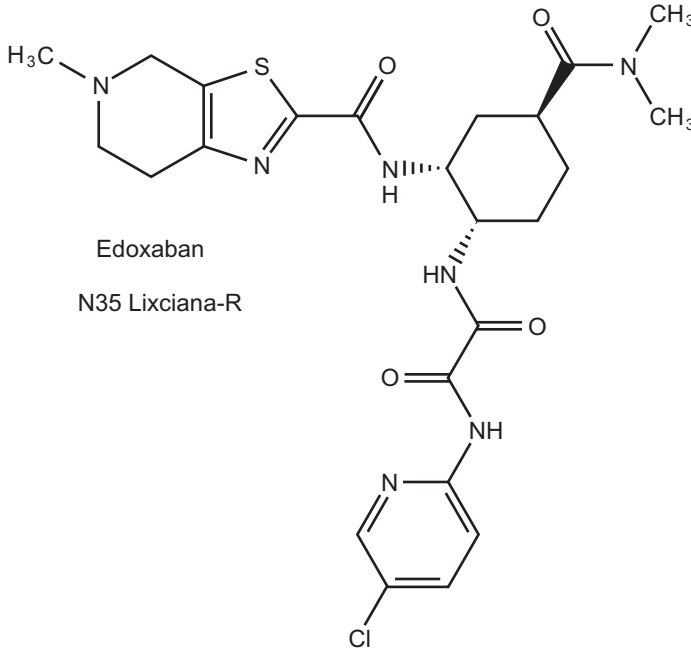
Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, Prins MH, Hettiarachchi R, Hantel S, Schnee J, Buller HR (2007) Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 370:949-956.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17869635>

Anm. 9:



Anm. 10:



Anm. 11:

Baglin T, Barrowcliffe TW, Cohen A, and Greaves M (2006) Guidelines on the use and monitoring of heparin. *Br J Haematol* 133:19-34.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16512825>

Warkentin TE (2003) Management of heparin-induced thrombocytopenia: a critical comparison of lepirudin and argatroban. *Thromb Res* 110:73-82.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12893020>

Warkentin TE and Greinacher A (2004) Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 126:311S-337S.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15383477>

Girolami B and Girolami A (2006) Heparin-induced thrombocytopenia: a review. *Semin Thromb Hemost* 32:803-809.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17171593>

Girolami B and Girolami A (2006) Heparin-induced thrombocytopenia: a review. *Semin Thromb Hemost* 32:803-809.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17171593>

Magnani HN and Gallus A (2006) Heparin-induced thrombocytopenia (HIT). A report of 1,478 clinical outcomes of patients treated with danaparoid (Orgaran) from 1982 to mid-2004. *Thromb Haemost* 95:967-981.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16732376>

Matthai WH, Jr. (2006) Treatment of heparin-induced thrombocytopenia in cardiovascular patients. *Expert Opin Pharmacother* 7:267-276.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16448321>

Selleng K, Warkentin TE, and Greinacher A (2007) Heparin-induced thrombocytopenia in intensive care patients. *Crit Care Med* 35:1165-1176.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17655694>

Anm. 12:

Lever R, Mulloy B, Page CP (eds) (2012) Heparin – A Century of Progress. *Handb Exp Pharmacol* 207
Springer: Berlin, Heidelberg

Guerrini M, Bisio A (2012) Low-molecular-weight heparins: differential characterization/physical characterization. *Handb Exp Pharmacol* 207:127-157.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22566224>

Pai M, Crowther MA (2012) Neutralization of heparin activity. *Handb Exp Pharmacol* 207:265-277.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22566228>

Alban S (2012) Adverse effects of heparin. *Handb Exp Pharmacol* 207:211-263.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22566227>

Gray E, Hogwood J, Mulloy B (2012) The anticoagulant and antithrombotic mechanisms of heparin. *Handb Exp Pharmacol* 207:43-61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22566220>

Lever R, Page CP (2012) Non-anticoagulant effects of heparin: an overview. *Handb Exp Pharmacol* 207:281-305
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22566229>

Ibbotson T and Perry CM (2002) Danaparoid: a review of its use in thromboembolic and coagulation disorders. *Drugs* 62:2283-2314.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12381232>

Anm. 13:

Kolluri R, Plessa AL, Sanders MC, Singh NK, Lucore C (2016) A randomized study of the safety and efficacy of fondaparinux versus placebo in the prevention of venous thromboembolism after coronary artery bypass graft surgery. *Am Heart J* 171:1-6
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26699594>

Qiao J, Zhang X, Zhang J, Li P, Xu B, Wang S, Jiang H, Shen Y, Wang K (2016) Comparison between Fondaparinux and Low-Molecular-Weight Heparin in Patients with Acute Coronary Syndrome: A Meta-Analysis. *Cardiology* 133:163-172
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26605908>

Trog LM, Kahle B, Schindewolf M, Jappe U, Ludwig RJ (2015) Tolerance of Fondaparinux in Immediate-type Hypersensitivity to Heparins. *Am J Med* 128:e21-e22
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26169891>

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (2015) Fondaparinux versus Enoxaparin for Acute Coronary Syndrome: A Review of the evidence. Comparative Clinical Effectiveness and Cost-Effectiveness CADTH Rapid Response Reports (2015)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26468559>

Tvito A, Bakchoul T, Rowe JM, Greinacher A, Ganzel C (2015) Severe and persistent heparin-induced thrombocytopenia despite fondaparinux treatment. *Am J Hematol* 90:675-678
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25683147>

Warkentin TE, Sheppard JA, Manheim JC (2014) HIT complicating fondaparinux prophylaxis: fondaparinux-dependent platelet activation as a marker for fondaparinux-induced HIT. *Thromb Haemost* 112:1319-1322
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25319237>

Virtanen L, Salmela B, Leinonen J, Lemponen M, Huhtala J, Joutsu-Korhonen L, Lassila R (2014) Laboratory-monitored fondaparinux and coagulation activity in association with total hip replacement. *Blood Coagul Fibrinolysis* 25:597-603
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24732174>

Benken ST, Tillman N, Dajani S, Shah A, Thomas T (2014) A retrospective evaluation of fondaparinux for confirmed or suspected heparin-induced thrombocytopenia in left-ventricular-assist device patients. *J Cardiothorac Surg* 9:55
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24656312>

Fiaccadori E, Maggiore U, Regolisti G (2013) Balancing thromboembolic risk against vitamin K antagonist-related bleeding and accelerated calcification: is fondaparinux the Holy Grail for end-stage renal disease patients with atrial fibrillation? *Nephrol Dial Transplant* 28:2923-2928

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24026242>

Samama CM, Lecoules N, Kierzek G, Claessens YE, Riou B, Rosencher N, Mismetti P, Sautet A, Barrellier MT, Apartsin K, Jonas M, Caeiro JR, van der Veen AH, Roy PM (2013) Comparison of fondaparinux with low molecular weight heparin for venous thromboembolism prevention in patients requiring rigid or semi-rigid immobilization for isolated non-surgical below-knee injury. *J Thromb Haemost* 11:1833-1843

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23965181>

Delavenne X, Zufferey P, Nguyen P, Rosencher N, Samama CM, Bazzoli C, Mismetti P, Laporte S (2012) Pharmacokinetics of fondaparinux 1.5 mg once daily in a real-world cohort of patients with renal impairment undergoing major orthopaedic surgery. *Eur J Clin Pharmacol* 68:1403-1410

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22447298>

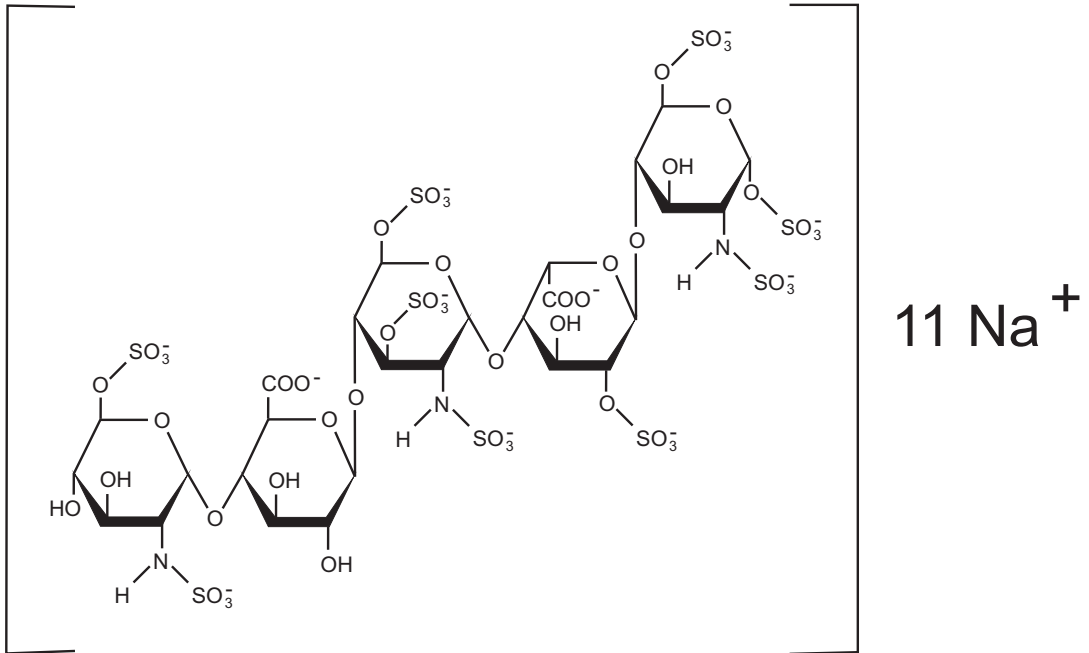
Efird LE and Kockler DR (2006) Fondaparinux for thromboembolic treatment and prophylaxis of heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Pharmacother* 40:1383-1387.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16788093>

Turpie AG (2006) Fondaparinux in the management of patients with ST-elevation acute myocardial infarction. *Vasc Health Risk Manag* 2:371-378.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17323591>

Anm. 14:



Fondaparinux

Anm. 15:

Warkentin TE, Maurer BT, Aster RH (2007) Heparin-induced thrombocytopenia associated with fondaparinux. *New Engl J Med* 356: 2653-2655.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17582083>

Anm. 16: zu *Rivaroxaban*:

ROCKET-AF Study Investigators (2010) Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J* 159:340- 347.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20211293>

Mueck W, Eriksson BI, Bauer KA, Borris L, Dahl OE, Fisher WD, Gent M, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, Kalebo P, Kwong LM, Misselwitz F, Turpie AG (2008) Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban – an oral, direct factor Xa inhibitor – in patients undergoing major orthopaedic surgery. *Clin Pharmacokinet* 47:203-216.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18307374>

Gerotziafas GT, Elalamy I, Depasse F, Perzborn E, Samama MM (2007) In vitro inhibition of thrombin generation, after tissue factor pathway activation, by the oral, direct factor Xa inhibitor rivaroxaban. *J Thromb Haemost* 5:886-888.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17388799>

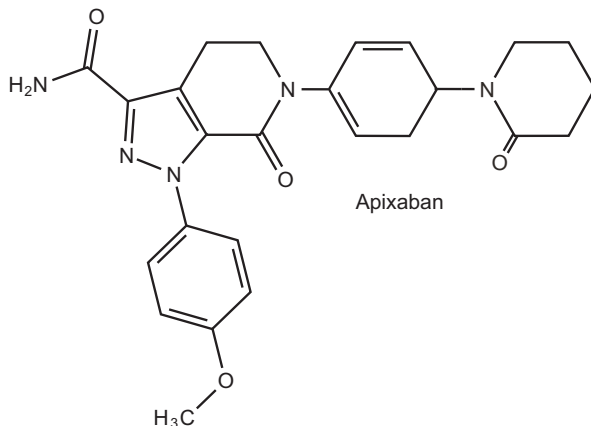
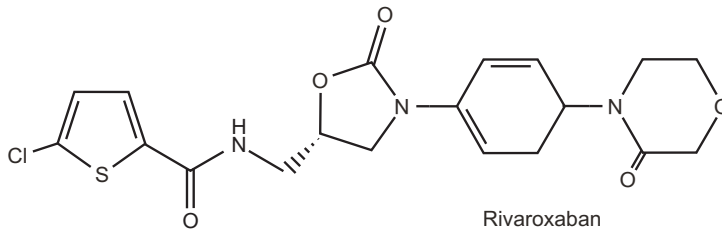
Graff J, von Hentig N, Misselwitz F, Kubitzka D, Becka M, Breddin HK, Harder S (2007) Effects of the oral, direct factor Xa inhibitor rivaroxaban on platelet-induced thrombin generation and prothrombinase activity. *J Clin Pharmacol* 47:1398-1407.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17873238>

Mueck W, Becka M, Kubitzka D, Voith B, Zuehlsdorf M (2007) Population model of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban – an oral, direct factor Xa inhibitor – in healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther* 45:335-344.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17595891>

zu *Apixaban*:

Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L (2011) Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 365:981-992.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21870978>

Anm. 17:



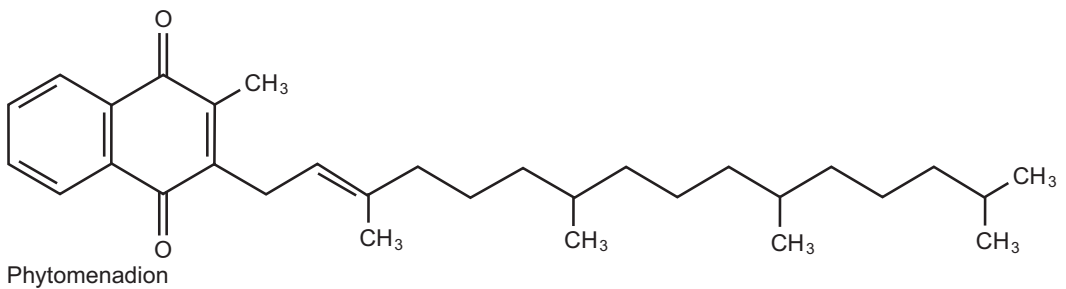
Anm. 18:

1 x 10 mg Rivaroxaban (Xarelto®) p.o. für 5 Wochen nach Hüftgelenks-OP und für 2 Wochen nach Kniegelenks-OP, zur Schlaganfalls-Prophylaxe bei Vorhofflimmern 1 x 20 mg/Tag, weniger bei Niereninsuffizienz. 2 x 2,5 mg Apixaban (Eliquis®) p.o. Beginn 12-24 h nach OP, für 32-38 Tage nach Hüftgelenks-OP, für 10-14 Tage nach Kniegelenks-OP.

Anm. 19:

Für Rivaroxaban: Bvf 80-100 %, unabhängig von der Nahrungsaufnahme. Plasma-proteinbindung > 92 %, V_d 50 l/70 kg. Elimination: 1/3 renal durch tubuläre Sekretion, 2/3 durch Metabolismus hauptsächlich mit CYP 3A4. HWZ 7-11 h. Für Apixaban Bvf 50 %, V_d 21 l/70 kg, 25 % metabolisiert durch CYP 3A4 und andere CYP, 27 % renal eliminiert, HWZ 8-14 h.

Anm. 20:

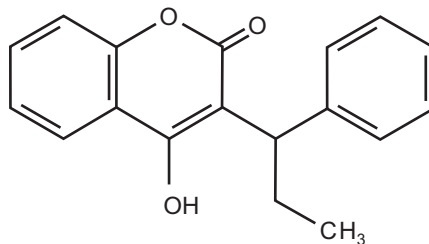


Anm. 21:

Baglin TP, Keeling DM, and Watson HG (2006) Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition-2005 update. Br J Haematol 132:277-285.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16409292>

Anm. 22:



Kapitel 36: Fibrinolytika

Anm. 1:

Doggrell SA (2001) Alteplase: descendancy in myocardial infarction, ascendancy in stroke. *Expert Opin Investig Drugs* 10:2013-2029.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11772304>

Ting HH, Yang EH, and Rihal CS (2006) Narrative review: reperfusion strategies for ST-segment elevation myocardial infarction. *Ann Intern Med* 145:610-617.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17043342>

Artang R and Dieter RS (2007) Analysis of 36 reported cases of late thrombosis in drug-eluting stents placed in coronary arteries. *Am J Cardiol* 99:1039-1043.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17437724>

Hackam DG and Eikelboom JW (2007) Antithrombotic treatment for peripheral arterial disease. *Heart* 93:303-308.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17035509>

Khaja AM and Grotta JC (2007) Established treatments for acute ischaemic stroke. *Lancet* 369:319-330.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17258672>

Kline JA, Hernandez-Nino J, and Jones AE (2007) Tenecteplase to treat pulmonary embolism in the emergency department. *J Thromb Thrombolysis* 23:101-105.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17221330>

Kunamneni A, Abdelghani TT, and Ellaiah P (2007) Streptokinase-the drug of choice for thrombolytic therapy. *J Thromb Thrombolysis* 23:9-23.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17111203>

Mendoza CE, Bhatt MR, Virani S, Schob AH, Levine S, Ferreira AC, and de Marchena E (2007) Management of failed thrombolysis after acute myocardial infarction: an overview of current treatment options. *Int J Cardiol* 114:291-299.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17079034>

Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, Brott T, Cohen G, Davis S, Donnan G, Grotta J, Howard G, Kaste M, Koga M, von Kummer R, Lansberg M, Lindley RI, Murray G, Olivot JM, Parsons M, Tilley B, Toni D, Toyoda K, Wahlgren N, Wardlaw J, Whiteley W, del Zoppo GJ, Baigent C, Sandercock P, Hacke W (2014) Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 384:1929-1935
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25106063>

Anm. 2:

Böttiger BW, Arntz HR, Chamberlain DA, Bluhmki E, Belmans A, Danays T, Carli PA, Adgey JA, Bode C, Wenzel V (2008) Thrombolysis during resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 359:2651-2662.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19092151>

Anm. 3:

Actilyse[®], Actilyse Cathflo[®]

Anm. 4:

Tenecteplase (Metalyse[®]) hat eine längere Wirkungshalbwertszeiten als rt-PA (Reteplase 15-18 min, Tenecteplase 19-25 min). Es kann deshalb als Bolus injiziert werden (Tenecteplase 1 x 30-50 mg je nach Körpergewicht).

Anm. 5:

Orciplasmin ist wie Plasmin eine fibrinolytische Serinprotease. Es wirkt fibrinolytisch auf Bestandteile im Glaskörper, auf Laminin, Fibronectin, Kollagen.
Zulassung: Vitreomakuläre Traktion. Dosis: 0,125 mg in 0,1 ml intravitreal, einmalig.

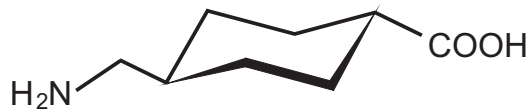
Kapitel 37: Antifibrinolytika

Anm. 1:

Ng W, Jerath A, Wasowicz M (1915) Tranexamic acid: a clinical review. *Anesthesiol Intensive Ther* 47: 339-350.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25797505>

Anm. 2:



Tranexamsäure

Anm. 3:

Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y, El Sayed H, Gogichaishvili T, Gupta S, Herrera J, Hunt B, Iribhogbe P, Izurieta M, Khamis H, Komolafe E, Marrero MA, Mejia-Mantilla J, Miranda J, Morales C, Olaomi O, Oлдashi F, Perel P, Peto R, Ramana PV, Ravi RR, Yutthakasemsunt S (2010) Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 376:23-32.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20554319>

Anm. 4:

Tranexamsäure (Cyklokapron®): Zur "lokalen" Antifibrinolyse bis zu 6 x 500 mg oral oder 3 x 500 mg langsam (!) i.v.

Zur generalisierten Antifibrinolyse 3-4 x 1000 mg langsam i.v.

Zur Bypasschirurgie müssen die verschiedenen Dosierungsschemata in den gültigen Fachinformationen nachgesehen werden.

Kapitel 38: Pharmakologie der Erythro- und Thrombopoese

Anm. 1:

Brockmüller J, Kochling J, Weber W, Looby M, Roots I, and Neumayer HH (1992) The Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Recombinant Human Erythropoietin in Haemodialysis Patients. *British Journal of Clinical Pharmacology* 34:499-508
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1493082>

Gladziwa U, Klotz U, Baumer K, Zollinger R, Mann H, and Sieberth HG (1993) Pharmacokinetics of Epoetin (Recombinant Human Erythropoietin) After Long Term Therapy in Patients Undergoing Haemodialysis and Haemofiltration. *Clinical Pharmacokinetics* 25:145-153.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=8403738>

Mulcahy L (2001) The erythropoietin receptor. *Semin Oncol* 28:19-23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11395848>

Bokemeyer C and Lipp HP (2002) Darbepoetin alfa (NESP). *Arzneimitteltherapie* 20:39-45.

Fisher JW (2003) Erythropoietin: physiology and pharmacology update. *Exp Biol Med (Maywood)* 228:1-14.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12524467>

Molineux G and Foote M (2003) Erythropoietins and Erythropoiesis. Heidelberg-Boston: Birkhäuser

Varlet-Marie E, Gaudard A, Audran M, and Bressolle F (2003) Pharmacokinetics/pharmacodynamics of recombinant human erythropoietins in doping control. *Sports Med* 33:301-315.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12688828>

Jelkmann W (2004) Molecular biology of erythropoietin. *Intern Med* 43:649-659.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15468961>

Reichel C, Gmeiner G (2010) Erythropoietin and analogs. *Handb Exp Pharmacol* 195:251-294.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20020369>

Anm. 2:

Es besteht aus 165 Aminosäuren und ist mit vier sauren Oligosaccharid-Seitenketten glykosyliert.

Anm. 3:

Zugelassen sind Epoetin alfa, Epoetin beta (NeoRecormon®) und Epoetin theta, Epoetin zeta (Retacrit®), Methoxy-Polyethylenglykol-Epoetin β (Mircera®). Für das Doping von Sportlern wurden noch andere Epoetine mit dem Ziel synthetisiert, in Testverfahren unentdeckt zu bleiben.

Anm. 4:

Die Erythropoietin-Rezeptoren werden auch auf Zellen einiger Tumoren exprimiert.

Anm. 5:

Deshalb wird IGF zum Doping eingesetzt. IGF ist im Handel: Mecasermin (Increlex®).

Anm. 6:

Zum Teil wegen ihrer sauren Oligosaccharid-Substituenten durch tubuläre Sekretion, zum Teil noch durch glomeruläre Filtration.

Anm. 7:

Die Auswahl eines der Erythropoietin-Derivates (alle sind teuer) wird sich zukünftig wohl an den Behandlungskosten orientieren.

Anm. 8:

Auch in der pädiatrischen Gastroenterologie existieren hierfür spezielle Endoskope mit zusätzlichem Spülkanal.

Anm. 9:

Dean BS, Oehme FW, Krenzelok EP, Griffith GR, and Hines RH (1996) Iron complexation with oral deferoxamine in a swine model. *Vet Hum Toxicol* 38:96-98.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=8693694>

Tenenbein M (1996) Benefits of parenteral deferoxamine for acute iron poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 34:485-489.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=8800185>

Gades NM, Chyka PA, Butler AY, Virgous CK, and Mandrell TD (2003) Activated charcoal and the absorption of ferrous sulfate in rats. *Vet Hum Toxicol* 45:183-187.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12882486>

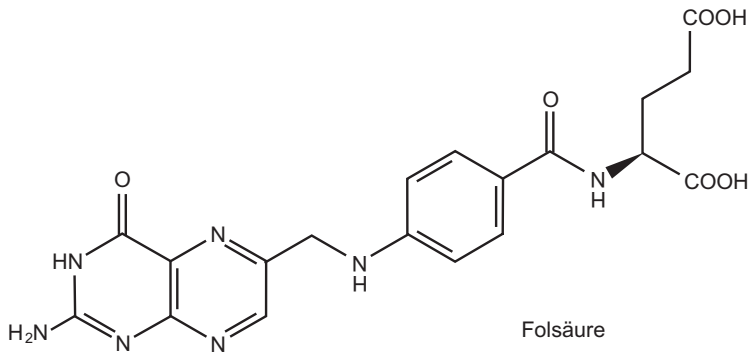
Anm. 13:

Deferasirox (Exjade®), Einstiegsdosis: Oral mindestens 30 min vor den Mahlzeiten und nüchtern 20mg/kg als Suspension in Saft. Das Serumferritin soll nicht unter 500 mg/ml gesenkt werden.

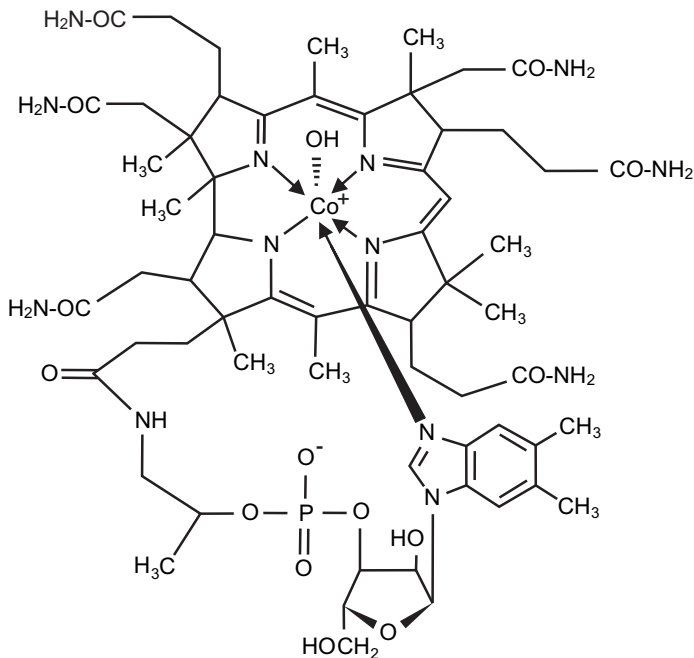
Anm. 14:

Bvf 70 % (variabel erhöht bei Einnahme mit einer Mahlzeit). V_d bei Erwachsenen sehr gering (14 l), bei Kindern nicht bestimmt. Hohe Plasmaproteinbindung. Elimination überwiegend durch Glucuronidierung mit UGT1A1 und anschließende Ausscheidung über Galle und Darm. HWZ 8-16 h.

Anm. 15:



Anm. 16:



Hydroxycobalamin

Anm. 17:

Hydroxocobalamin: Täglich 100 µg s.c., i.m. oder langsam i.v., danach 1000 µg/Monat. Nota bene: Vit B12 oral wirkt nur, wenn funktionsfähiger intrinsic factor vorhanden, die Vit-B12-Aufnahme aber ungenügend war (z.B. schwangere Veganerinnen und deren Neugeborene).

Anm. 18:

Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, Chong BH, Cines DB, Gernsheimer TB, Godeau B, Grainger J, Greer I, Hunt BJ, Imbach PA, Lyons G, McMillan R, Rodeghiero F, Sanz MA, Tarantino M, Watson S, Young J, Kuter DJ (2010) International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 115:168-186.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19846889>

Cersosimo RJ (2009) Romiplostim in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Clin Ther* 31:1887-1907.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19843480>

Marti-Carvajal AJ, Pena-Marti GE, Comunian-Carrasco G (2009) Medical treatments for idiopathic thrombocytopenic purpura during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* CD007722.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19821437>

Kuter DJ (2009) New thrombopoietic growth factors. *Clin Lymphoma Myeloma* 9 Suppl 3:S347-S356.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19778863>

Dhillon S (2009) Argatroban: a review of its use in the management of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Cardiovasc Drugs* 9:261-282.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19655821>

Kuter DJ (2009) Thrombopoietin and thrombopoietin mimetics in the treatment of thrombocytopenia. *Annu Rev Med* 60:193-206.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19642221>

Greinacher A (2009) Heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 7 Suppl 1:9-12.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19630757>

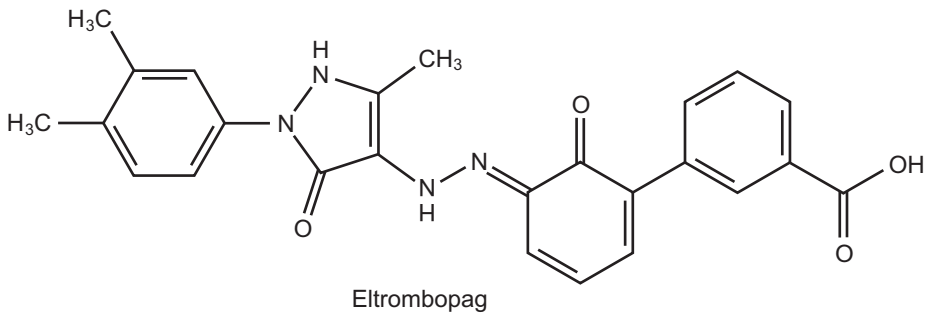
Anm. 19:

Romiplostim: An jeden der beiden C-Termini eines IgG1-Fc-Stückes ist eine Peptidkette gebunden, die Agonist am TPO-Rezeptor (Thrombopoetin-Rezeptor) ist. Die Peptidketten sind mit Strukturen des physiologischen Thromboplastin nicht verwandt.

Anm. 20:

Thrombocytenzählung anfangs wöchentlich, später monatlich. Sehr viele UAW, die auch häufig auftreten. Gefährlich sind Retikulinablagerungen im Knochen (→ Knochenmarksfibrose) und Wachstumsanregung von Myeloblastosen. Schwangerschaft: Im Tierversuch Reproduktionstoxizität. Erfahrungen bei Schwangeren fehlen.

Anm. 21:



Anm. 22:

Eltrombopag olamin (Revolade®)

► Dosierung 1 x 50 mg p.o., aber erst > 4 Stunden nach Produkten, die reich an mehrwertigen Kationen sind (Milchprodukte, "Nahrungsergänzungsmittel", Antazida)".

► Kinetik: Bvf ≈ 52 %, Plamaproteinbindung > 99,9 %, Elimination sowohl unverändert (intestinal) als auch metabolisiert (intestinal, renal), HWZ 21-32 Std. Metabolismus: Oxidation mit CYP 1A2 und CYP 2C8, Konjugation mit Cystein, Glutathion oder Glucuronsäure.

► UAW: Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Parästhesien, Katarakt und Augentrockenheit, Hautausschlag, Muskel-, Gelenk- und Knochenschmerzen, peripheres Ödem, Bauchschmerzen Übelkeit, Durchfall und Verstopfung. Anstieg der Leberenzyme und des Bilirubin, periphere Ödeme.

► Metabolische Interaktionen sind zu erwarten, aber ungenügend oder nicht dokumentiert. Vorsicht bzw. Dosisreduktion bei Lebererkrankungen und genetischem Polymorphismus (Patienten aus Ostasien).

www.rxlist.com/promacta-drug.htm

Zugriff 3. Juni 2018

Anm. 23:

Lane DJ, Merlot AM, Huang ML, Bae DH, Jansson PJ, Sahni S, Kalinowski DS, Richardson DR (2015) Cellular iron uptake, trafficking and metabolism: Key molecules and mechanisms and their roles in disease. *Biochim Biophys Acta* 1853:1130-1144
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25661197>

Byrne SL, Krishnamurthy D, Wessling-Resnick M (2013) Pharmacology of iron transport. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 53:17-36.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23020294>

Anm. 24:

Enterale Eisenresorption erfolgt nach Reduktion zu zweiwertigem Eisen, die Aufnahme in die Enterocyten des Duodenums mit dem Divalent Metal Transporter 1 DMT1 als Fe^{++} , H^+ . Gen ist *Slc11A2*.

Dreiwertiges Eisen wird mit dem Transferrinrezeptor endocytotisch aufgenommen in die Zellen, und wird noch im Endosom enzymatisch zu Fe^{++} reduziert.

Anm. 25:

Die Resorption von Eisen aus Eisen(III)-Maltol ist mit folgender Vorstellung vereinbar: Eisen(III)-Maltol existiert unverändert im Darmlumen bis zur Bindung an ein (nicht identifiziertes) Molekül in der Plasmamembran der Erythrocyten. Nach der Bindung wird Eisen(III)-Maltol unter Bildung von Fe^{2+} reduziert. Nur dieses Fe^{2+} wird auf dem physiologischen Weg resorbiert. – Die Menge des exprimierten Bindungsproteins ist abhängig vom Eisenbedarf des Organismus.

Levey JA, Barrand MA, Callingham BA, Hider RC (1988) Characteristics of iron(III) uptake by isolated fragments of rat small intestine in the presence of the hydroxypyrones, maltol and ethyl maltol. *Biochem Pharmacol* 37:2051-2057
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=3377810>

"It is suggested that conversion of iron(III) to iron(II) may take place at the mucosal cell surface before uptake via the saturable system".

Barrand MA, Hider RC, Callingham BA (1990) The importance of reductive mechanisms for intestinal uptake of iron from ferric maltol and ferric nitrilotriacetic acid (NTA). *J Pharm Pharmacol* 42:279-282

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1974298>

"... our own studies indicate ... that endocytosis is of little importance ...".

Die Reduktion von $Fe(III)$ zu $Fe(II)$ geschieht im Darmlumen und ist Voraussetzung für die Eisenresorption.

Barrand MA, Callingham BA, Dobbin P, Hider RC (1991) Dissociation of a ferric maltol complex and its subsequent metabolism during absorption across the small intestine of the rat. *Br J Pharmacol* 102:723-729
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1364845>

Barrand MA, Callingham BA (1991) Evidence for regulatory control of iron uptake from ferric maltol across the small intestine of the rat. *Br J Pharmacol* 102:408-414
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2015422>

Anm. 26:

Schmidt C, Ahmad T, Tulassay Z, Baumgart DC, Bokemeyer B, Howaldt S, Stallmach A, Buning C (2016) Ferric maltol therapy for iron deficiency anaemia in patients with inflammatory bowel disease: long-term extension data from a Phase 3 study. *Aliment Pharmacol Ther* 44:259-270
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27237709>

Anm.27:

Chang TP, Rangan C (2011) Iron poisoning: a literature-based review of epidemiology, diagnosis, and management. *Pediatr Emerg Care* 27:978-985
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21975503>

Kapitel 39: Pharmakologie des Immunsystems

Anm. 1:

Rambach G, Wurzner R, Speth C (2008) Complement: an efficient sword of innate immunity. *Contrib Microbiol* 15:78-100.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18511857>

Anm. 2:

z.B. durch Reaktion mit Antikörpern, oder durch Deletionsexperimente.

Anm. 3:

CD soll abkürzen "Cluster Determinant" und sollte ursprünglich nur Membranproteine von Leukocyten benennen. Diese Einschränkung wurde nicht beibehalten. Eine gute Aufzählung und kurze Charakterisierung der CD geben

Schütt Ch, Bröker B (2006) *Grundwissen Immunologie*, 5. Aufl. Springer-Spektrum. ISBN 978-3-82742-646-8

Anm. 4:

CD71 = Transferrinrezeptor bindet zwar hochaffin Transferrin, aber der Bindung folgt kein klassisches Signal, sondern eine Endocytose des CD71&Transferrin-Komplexes.

Anm. 5:

Beispiele: Das Interferon IFN- β oder das Cytokin G-CSF wird auch von den nur weitläufig verwandten Fibroblasten gebildet, M-CSF auch von Endothelzellen, und TGF- β nicht nur von CD4+T-Lymphocyten.

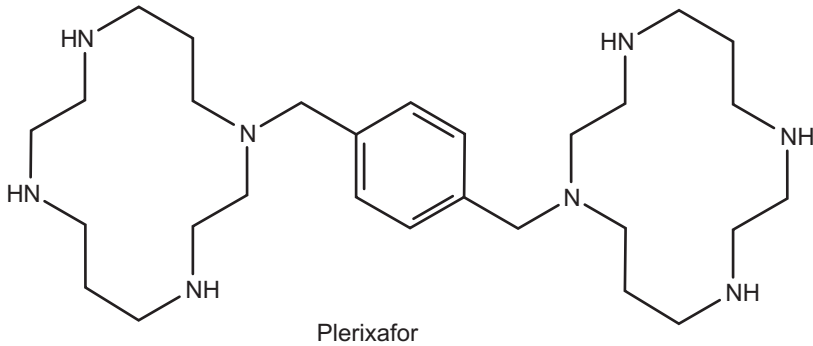
Anm. 6:

... sondern auch auf der myeloiden Seite, Beispiele: IL-3, IL-6, SCF, und das von CD4+Th1-Zellen gebildete Interferon IFN- γ wirkt sogar über das Immunsystem hinaus auf andere Körperzellen.

Anm. 7:

An ein G_i-Protein gekoppelte Rezeptoren.

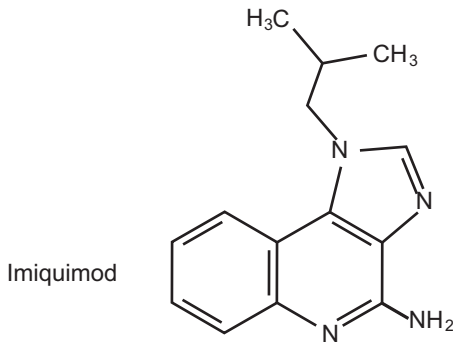
Anm. 8:



Anm. 9:

Niederer Tierarten (z.B. Wasserflöhen) fehlt noch die lymphoide Seite des Immunsystems, aber sie besitzen bereits Makrophagen oder ihnen gleichgestellte Zellen.

Anm. 10:



Anm. 11:

Die "ungefähre" Struktur der Verbindung ist abgebildet bei Barnes T, Moots R (2007) Targeting nanomedicines in the treatment of rheumatoid arthritis: focus on certolizumab pegol. *Int J Nanomed* 2:1-7.

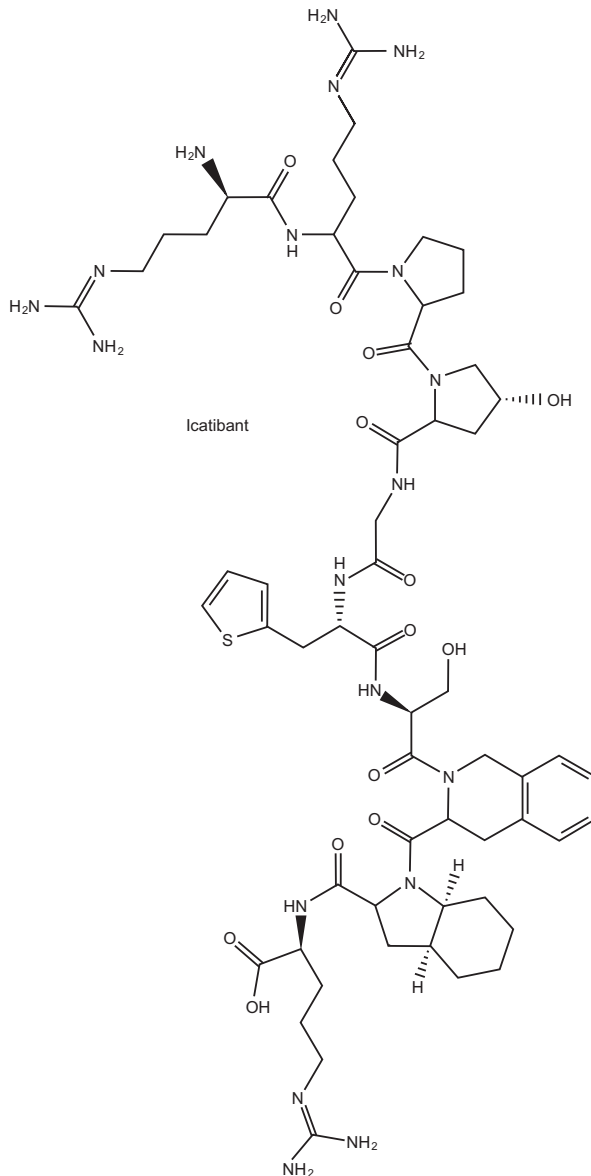
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17722505>

Anm. 12:

Rigby WF (2007) Drug insight: different mechanisms of action of tumor necrosis factor antagonists-passive-aggressive behavior? Nat Clin Pract Rheumatol 3:227-233. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17396108>

In dieser Veröffentlichung wird folgende These diskutiert: Die therapeutische Wirkung nur von Infliximab und Adalimumab bei Morbus Crohn beruht darauf, dass nur Infliximab und Adalimumab membranständige TNF- α vernetzen und dadurch ein Signal in die Trägerzellen senden. Als Prüfstein der Hypothese wird das Ergebnis von Therapieversuchen mit Certolizumab genannt. Certolizumab bindet wie Infliximab und Adalimumab an Epitope von TNF- α , soll aber nicht vernetzen. Inzwischen zeigen die ersten Ergebnisse, dass Certolizumab bei Morbus Crohn wirkt. Das widerspricht der Hypothese.

Anm.13:



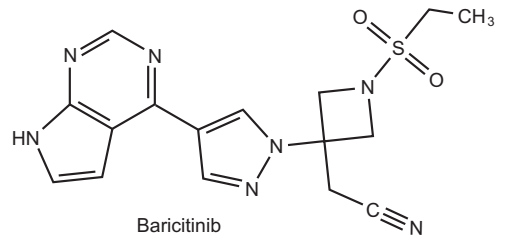
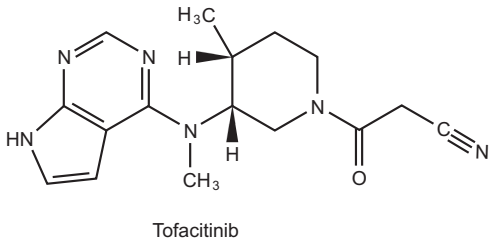
Anm. 14:

Ala1 entfernt, Cys125 durch Ser ersetzt.

Anm. 15:

mTOR soll abkürzen "mammalian Target Of Rapamycin"

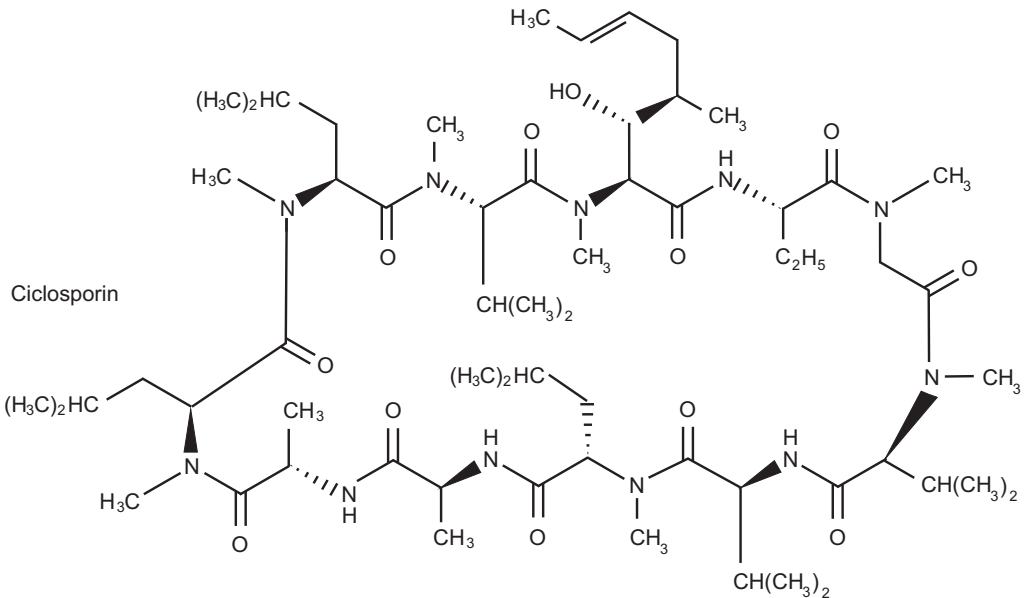
Anm. 16:



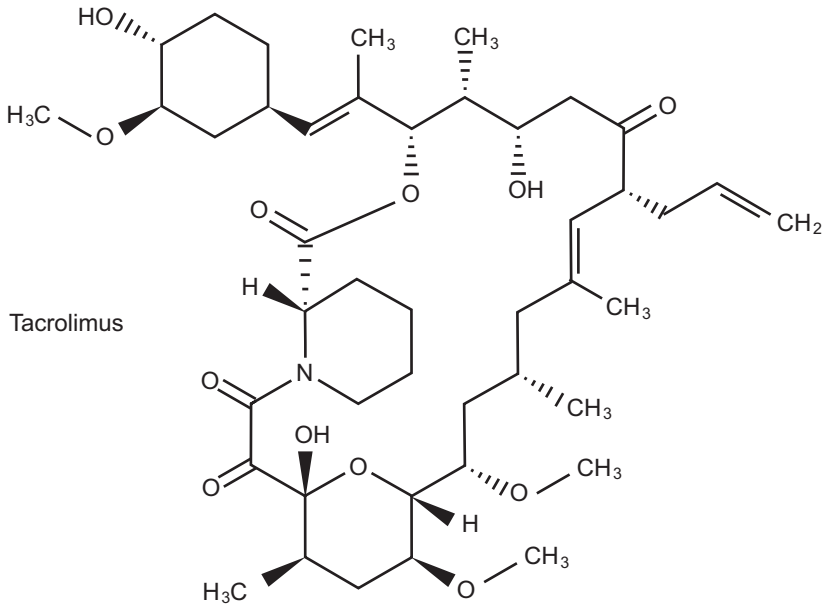
Anm. 17:

mTOR soll abkürzen "mammalian Target Of Rapamycin"

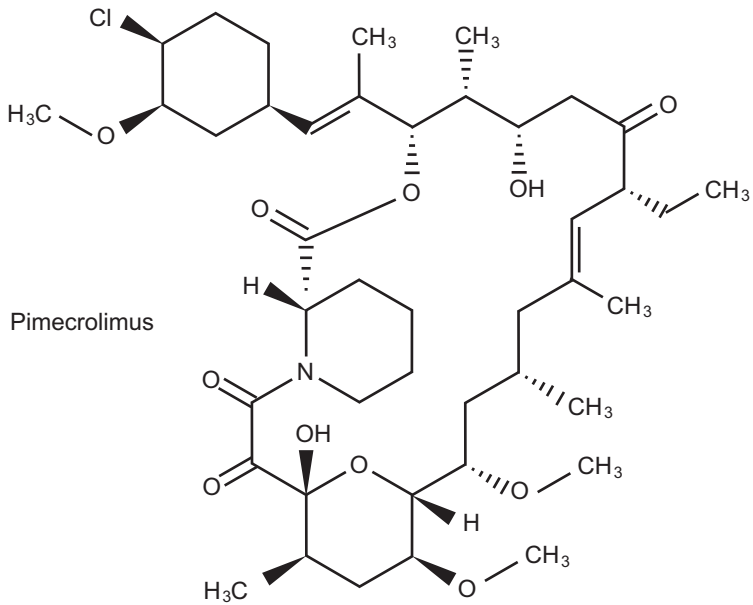
Anm. 18:



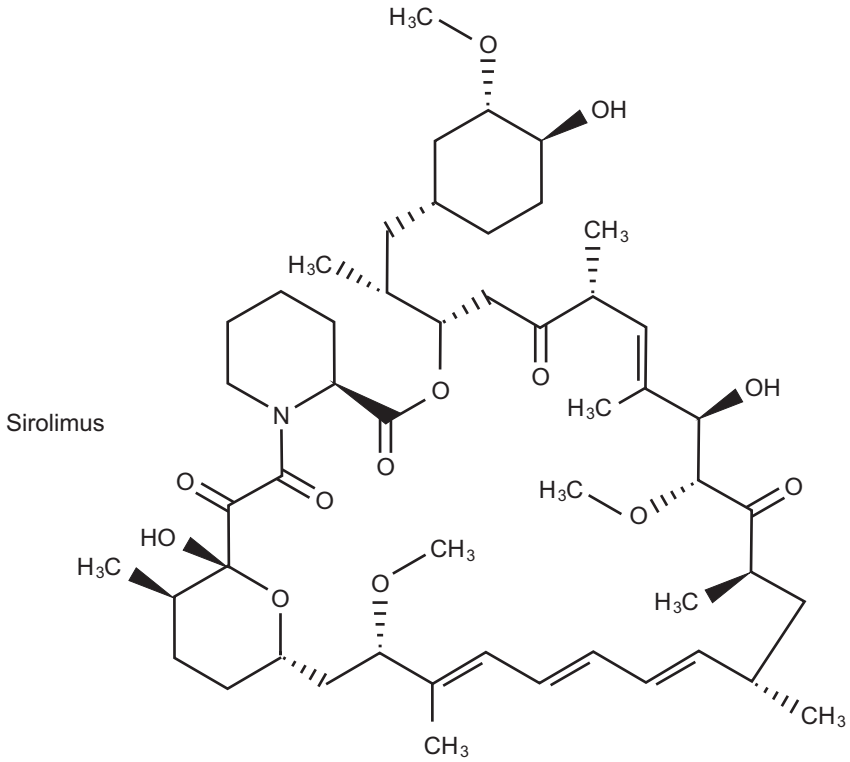
Anm. 19:



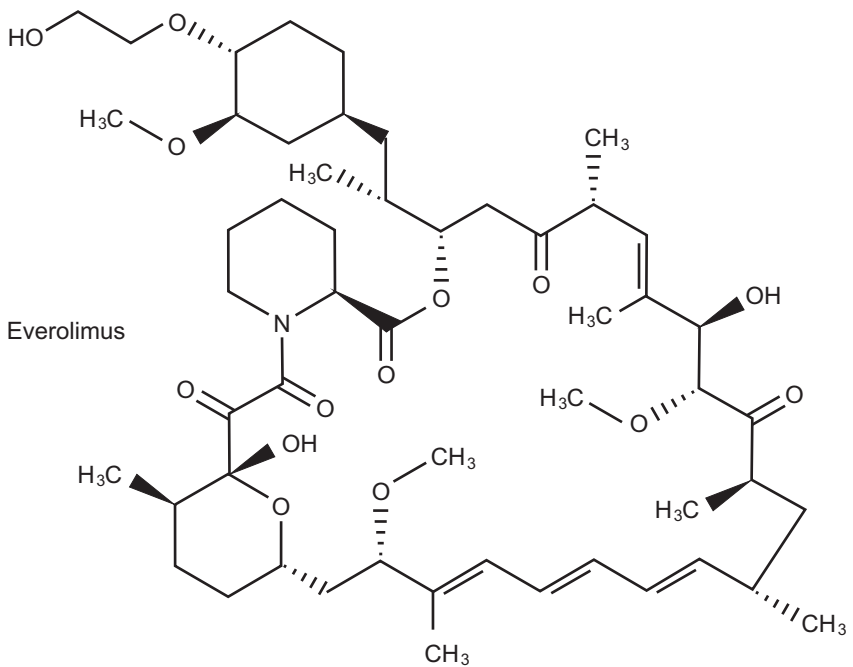
Anm. 20:



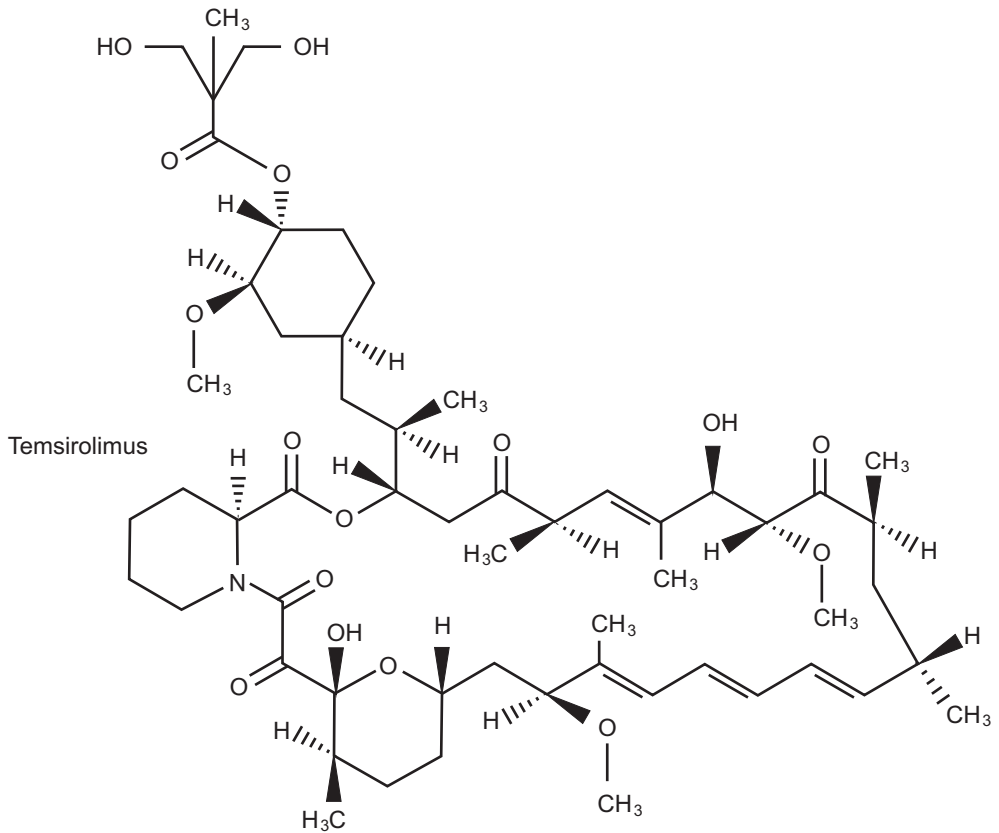
Anm. 21:



Anm. 22:



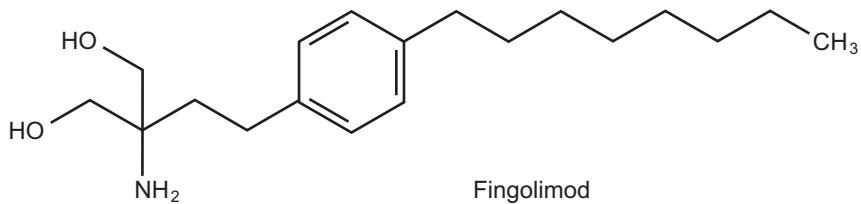
Anm. 23:



Anm. 24:

Dies sind memory cells in der Peripherie. Ihnen fehlt das Protein CCR7, an dem die anderen Lymphocyten in den Speicherorganen erkannt werden.

Anm. 25:



Anm. 26:

Cohen JA, Chun J (2011) Mechanisms of fingolimod's efficacy and adverse effects in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 69:759-777.

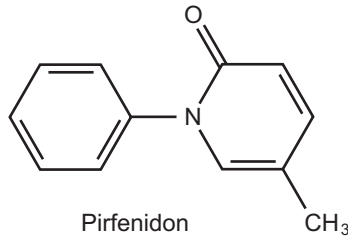
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21520239>

Diese Übersicht beschreibt gut verständlich beide Wirkungsmechanismen und zitiert umfangreich Einzeluntersuchungen.

Anm. 27:

ferner auf B-Lymphocyten, CD4+Th-Lymphocyten und CD8+Lymphocyten, wo IFN- γ mit IFN- α und IFN- β kooperiert, endlich auf Killerzellen, NK-Zellen, Fibroblasten und Endothelzellen.

Anm. 28:



Anm. 29:

Barnes PJ (2004) Corticosteroids. In: *Pharmacology and therapeutics of asthma and COPD*. Editors Page CP, Barnes PJ. *Handbook of Experimental Pharmacology* Vol 161, 2004. (Editor-in-Chief K. Starke), 79-125. Heidelberg: Springer.

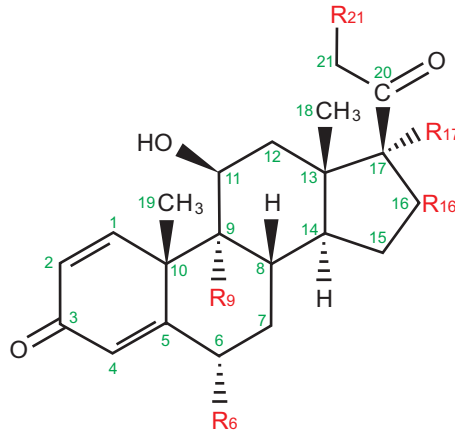
McMaster A, Ray DW (2007) Modelling the glucocorticoid receptor and producing therapeutic agents with anti-inflammatory effects but reduced side-effects. *Exp Physiol* 92:299-309.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17138619>

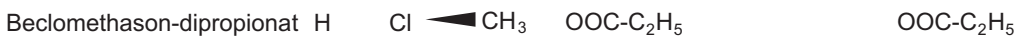
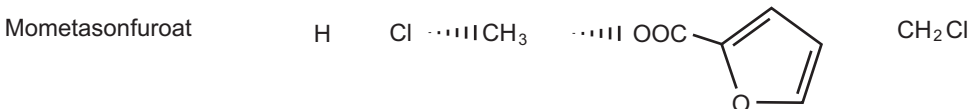
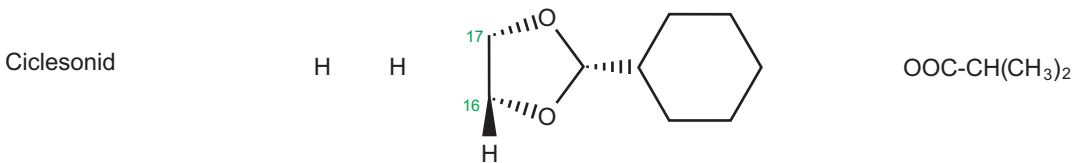
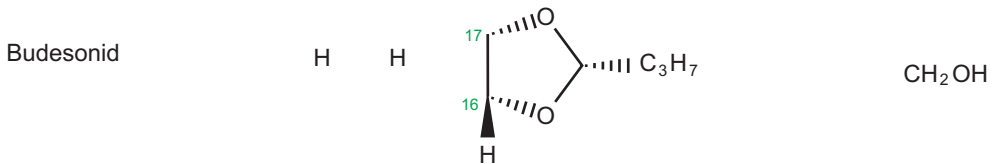
Barnes PJ (2017) Glucocorticosteroids. *Handb Exp Pharmacol* 237:93-115

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27796513>

Anm. 30:

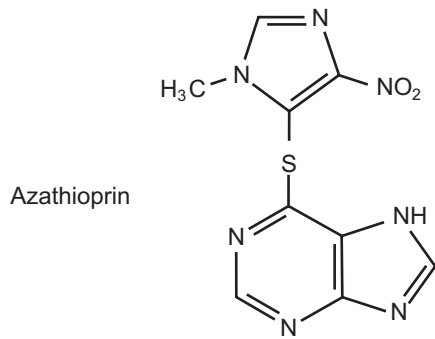


	R ₆	R ₉	R ₁₆	R ₁₇	R ₂₁
Hydrocortison	H	H	H	OH	C ₁ —C ₂ statt C ₁ =C ₂
Prednisolon	H	H	H	OH	OH
Methylprednisolon	CH ₃	H	H	OH	OH
Dexamethason	H	F	···· CH ₃	OH	OH
Betamethason	H	F	◀CH ₃	OH	OH

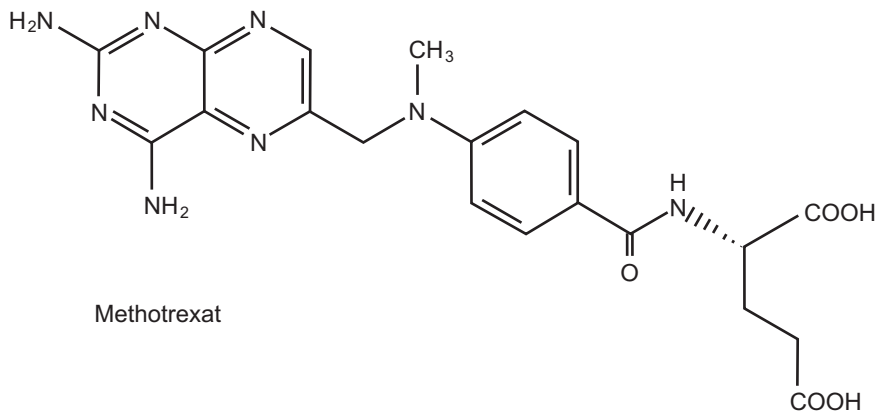


Anm. 31: Jeweils im Promotor von Pro-Opiomelanocortin, Osteocalcin, Prolactin.

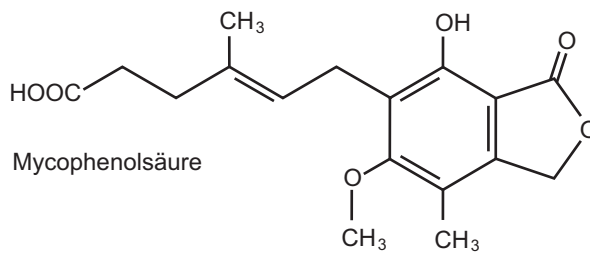
Anm. 32:



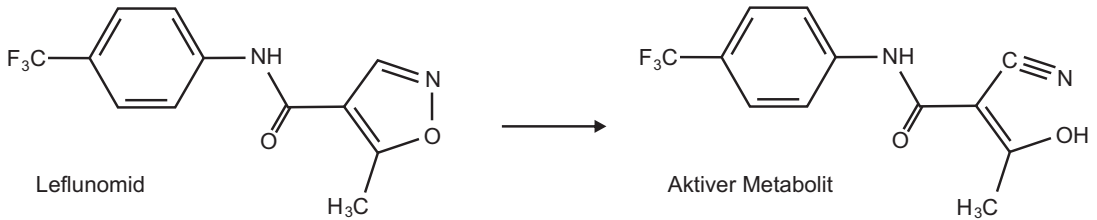
Anm. 33:



Anm. 34:



Anm. 35:



Anm. 36:

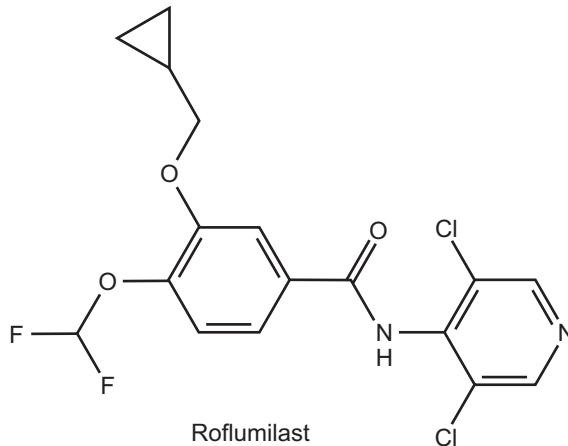
Breedveld FC, Dayer JM (2000) Leflunomide: mode of action in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 59:841-849.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11053058>

Gonzalez-Alvaro I, Ortiz Garcia AM, Dominguez-Jimenez C, Aragon-Bodi A, Diaz-Sanchez B, Sanchez-Madrid F (2009) Inhibition of TNF and IL-17 production by leflunomide involves the JAK/STAT pathway. *Ann Rheum Dis* 68:1644-1650.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18957484>

Anm. 37:



Anm. 38:

Schrempf W, Ziemssen T (2007) Glatiramer acetate: mechanisms of action in multiple sclerosis. *Autoimmun Rev* 6:469-475.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17643935>

Anm. 39:

Oerlemans R, Vink J, Dijkmans BA, Assaraf YG, van Miltenburg M, van der HJ, Ifergan I, Lems WF, Scheper RJ, Kaspers GJ, Cloos J, Jansen G (2007) Sulfasalazine sensitises human monocytic/macrophage cells for glucocorticoids by upregulation of glucocorticoid receptor alpha and glucocorticoid induced apoptosis. *Ann Rheum Dis* 66:1289-1295.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17267514>

Tugcu V, Ozbek E, Tasci AI, Kemahli E, Somay A, Bas M, Karaca C, Altug T, Cekmen MB, Ozdogan HK (2006) Selective nuclear factor kappa-B inhibitors, pyrrolidinium dithiocarbamate and sulfasalazine, prevent the nephrotoxicity induced by gentamicin. *BJU Int* 98:680-686.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16925772>

Joshi R, Kumar S, Unnikrishnan M, Mukherjee T (2005) Free radical scavenging reactions of sulfasalazine, 5-aminosalicylic acid and sulfapyridine: mechanistic aspects and antioxidant activity. *Free Radic Res* 39:1163-1172.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16298742>

Anm. 40:

Rowan WC, Hale G, Tite JP, and Brett SJ (1995). Cross-linking of the CAMPATH-1 antigen (CD52) triggers activation of normal human T lymphocytes. *Int Immunol* 7:69-77.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=7718516>

Xia MO, Hale G, Lifely MR, Ferguson MA, Campbell D, Packman L, and Waldmann H (1993) Structure of the CAMPATH-1 antigen, a glycosylphosphatidylinositol-anchored glycoprotein which is an exceptionally good target for complement lysis. *Biochem J* 293:633-640.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=7688956>

Crowe JS, Hall VS, Smith MA, Cooper HJ, and Tite JP (1992) Humanized monoclonal antibody CAMPATH-1H: myeloma cell expression of genomic constructs, nucleotide sequence of cDNA constructs and comparison of effector mechanisms of myeloma and Chinese hamster ovary cell-derived material. *Clin Exp Immunol* 87:105-110.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1339322>

Hale G, Xia MQ, Tighe HP, Dyer MJ, and Waldmann H (1990) The CAMPATH-1 antigen (CDw52). *Tissue Antigens* 35:118-127.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2165283>

Bindon CI, Hale G, and Waldmann H (1988) Importance of antigen specificity for complement-mediated lysis by monoclonal antibodies. *Eur J Immunol* 18:1507-1514.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2973413>

Anm. 41:

Goldverbindungen

Natriumaurothiolat wird von Makrophagen aufgenommen. Es wird vermutet, dass es die phagozytotische Aktivität der Makrophagen, ihre proteolytische Aktivität und auch ihre Freisetzung von TNF- α und IL1 herabsetzt. Sekundär sinkt die Bildung von Immunglobulinen und von Adhäsionsmolekülen.

Kean WF, Kean IR (2008) Clinical pharmacology of gold. *Inflammopharmacology* 16:112- 125.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18523733>

Nieminen R, Vuolteenaho K, Riutta A, Kankaanranta H, van der Kraan PM, Moilanen T, Moilanen E (2008) Aurothiomalate inhibits COX-2 expression in chondrocytes and in human cartilage possibly through its effects on COX-2 mRNA stability. *Eur J Pharmacol* 587:309- 316.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18448096>

Stuhlmeier KM (2007) The anti-rheumatic gold salt aurothiomalate suppresses interleukin-1 β -induced hyaluronan accumulation by blocking HAS1 transcription and by acting as a COX-2 transcriptional repressor. *J Biol Chem* 282:2250-2258.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17085450>

Vuolteenaho K, Kujala P, Moilanen T, Moilanen E (2005) Aurothiomalate and hydroxychloroquine inhibit nitric oxide production in chondrocytes and in human osteoarthritic cartilage. *Scand J Rheumatol* 34:475-479.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16393772>

Zetterstrom CK, Jiang W, Wahamaa H, Ostberg T, Aveberger AC, Schierbeck H, Lotze MT, Andersson U, Pisetsky DS, Erlandsson HH (2008) Pivotal advance: inhibition of HMGB1 nuclear translocation as a mechanism for the anti-rheumatic effects of gold sodium thiomalate. *J Leukoc Biol* 83:31-38.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17913975>

Kean WF, Kean IR (2008) Clinical pharmacology of gold. *Inflammopharmacology* 16:112- 125.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18523733>

Penicillamin

Es wird vermutet, dass Penicillamin SH-Gruppen bereitstellt, die den von Makrophagen und Leukocyten gebildeten aggressiven Metaboliten Acetaldehyd neutralisieren. Wahrscheinlich sekundär sinkt im Synovialgewebe die Zahl der T-Lymphocyten.

Wood PL, Khan MA, Moskal JR (2008) Mechanism of action of the disease-modifying antiarthritic thiol agents D-penicillamine and sodium aurothiomalate: restoration of cellular free thiols and sequestration of reactive aldehydes. *Eur J Pharmacol* 580:48-54.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18022616>

Chloroquin

Es wird vermutet, dass Chloroquin die NO-Produktion herabsetzt.

Anm. 42:

Plerixafor (Mozobil®) 0,24 mg/kg s.c., sehr viele subjektiv lästige UAW, gefährlich sind orthostatische Hypotonie und vasovagale Synkope. Kontraindiziert bei Leukämie, weil auch Leukämie-Zellen mobilisiert werden.

Anm. 43:

Hundsberger H, Verin A, Wiesner C, Pfluger M, Dulebo A, Schutt W, Lasters I, Mannel DN, Wendel A, Lucas R (2008) TNF: a moonlighting protein at the interface between cancer and infection. *Front Biosci* 13:5374-5386.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18508593>

Listing J, Strangfeld A, Kekow J, Schneider M, Kapelle A, Wassenberg S, Zink A (2008) Does tumor necrosis factor alpha inhibition promote or prevent heart failure in patients with rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 58:667-677.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18311816>

Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP (2008) Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther* 117:244-279.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18155297>

Nikolaus S, Schreiber S (2008) Anti-TNF-Biologika in der Therapie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen. *Internist (Berl)* 49:947-953.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18584139>

Yazici Y, Adler NM, Yazici H (2008) Most tumour necrosis factor inhibitor trials in rheumatology are undeservedly called ‚efficacy and safety‘ trials: a survey of power considerations. *Rheumatology (Oxford)* 47:1054-1057.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18495823>

Wallis RS (2008) Tumour necrosis factor antagonists: structure, function, and tuberculosis risks. *Lancet Infect Dis* 8:601-611.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18922482>

Bourne T, Fossati G, Nesbitt A (2008) A PEGylated Fab' fragment against tumor necrosis factor for the treatment of Crohn disease: exploring a new mechanism of action. *BioDrugs* 22:331-337.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18778114>

Wei S, Siegal GP (2008) Mechanisms modulating inflammatory osteolysis: a review with insights into therapeutic targets. *Pathol Res Pract* 204:695-706.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18757139>

Hooper DR, Tarnopolsky MA, Baker SK (2008) Lewis-Sumner syndrome associated with infliximab therapy in rheumatoid arthritis. *Muscle Nerve* 38:1318-1325.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18671292>

Rajakulendran S, Deighton C (2006) Adverse dermatological reactions in rheumatoid arthritis patients treated with etanercept, an anti-TNFalpha drug. *Curr Drug Saf* 1:259-264.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18690936>

Galindo MP, Bartlett BL, Gewirtzman A, Mendoza N, Tremaine AM, Tying SK (2008) Etanercept: an overview of its role in the treatment of psoriasis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 4:305-310.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18363545>

Elkayam O, Litinsky I, Levartovsky D, Caspi D (2008) The Changing Face of Spondyloarthropathies Under TNF alpha Blockade. *Open Rheumatol J* 2:53-57.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19088872>

Colombel JF (2008) Efficacy and safety of adalimumab for the treatment of Crohn's disease in adults. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2:163-176.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19072351>

Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, Jung L, Jarosova K, Nemcova D, Mouy R, Sandborg C, Bohnsack J, Elewaut D, Foeldvari I, Gerloni V, Rovensky J, Minden K, Vehe RK, Weiner LW, Horneff G, Huppertz HI, Olson NY, Medich JR, Carcere-ri-De-Prati R, McIlraith MJ, Giannini EH, Martini A (2008) Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 359:810-820.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18716298>

Sulpice M, Deslandre CJ, Quartier P (2008) Efficacy and safety of TNFalpha antagonist therapy in patients with juvenile spondyloarthropathies. *Joint Bone Spine*.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19070529>

Bongiorno MR, Pistone G, Doukaki S, Arico M (2008) Adalimumab for treatment of moderate to severe psoriasis and psoriatic arthritis. *Dermatol Ther* 21 Suppl 2:S15-S20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18837728>

Berthelot JM, De Bandt M, Goupille P, Solau-Gervais E, Liote F, Goeb V, Azais I, Martin A, Pallot-Prades B, Maugars Y, Mariette X (2008) Exposition to anti-TNF drugs during pregnancy: Outcome of 15 cases and review of the literature. *Joint Bone Spine*.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19059799>

Ranganathan P (2008) An update on pharmacogenomics in rheumatoid arthritis with a focus on TNF-blocking agents. *Curr Opin Mol Ther* 10:562-567.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19051134>

Favalli EG, Desiati F, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Caporali R, Pallavicini FB, Gorla R, Filippini M, Marchesoni A (2008) Serious infections during anti-TNFalpha treatment in rheumatoid arthritis patients. *Autoimmun Rev*.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19022409>

Venkateshan SP, Sidhu S, Malhotra S, Pandhi P (2009) Efficacy of biologicals in the treatment of rheumatoid arthritis. a meta-analysis. *Pharmacology* 83:1-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18957873>

Lopez-Olivo MA, Kallen MA, Ortiz Z, Skidmore B, Suarez-Almazor ME (2008) Quality appraisal of clinical practice guidelines and consensus statements on the use of biologic agents in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Arthritis Rheum* 59:1625-1638.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18975351>

Shah SB, Hanauer SB (2008) Risks and benefits of the use of concomitant immunosuppressives and biologics in inflammatory bowel disease. *Rev Gastroenterol Disord* 8:159-168.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18957923>

Segal B, Rhodus NL, Patel K (2008) Tumor necrosis factor (TNF) inhibitor therapy for rheumatoid arthritis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 106:778-787.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18930662>

Ko JM, Gottlieb AB, Kerbleski JF (2008) Induction and exacerbation of psoriasis with TNF blockade therapy: A review and analysis of 127 cases. *J Dermatolog Treat* 20:100-108.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18923992>

Jap A, Chee SP (2008) Immunosuppressive therapy for ocular diseases. *Curr Opin Ophthalmol* 19:535-540.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18854699>

Caviglia R, Boskoski I, Cicala M (2008) Long-term treatment with infliximab in inflammatory bowel disease: safety and tolerability issues. *Expert Opin Drug Saf* 7:617-632.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18759714>

Belloni B, Andres C, Ollert M, Ring J, Mempel M (2008) Novel immunological approaches in the treatment of atopic eczema. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 8:423-427.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18769195>

Ilowite NT (2008) Update on biologics in juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 20:613-618.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18698187>

Wendling D, Streit G, Toussirot E, Prati C (2008) Herpes zoster in patients taking TNFalpha antagonists for chronic inflammatory joint disease. *Joint Bone Spine* 75:540-543.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18674945>

Antolin J, Azahara M, Hernandez C, Blanco M, Mao L, Ciguenza R (2008) Tuberculous peritonitis after treatment with adalimumab. *Scand J Infect Dis* 40:677-678.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18979608>

Wyneski MJ, Green A, Kay M, Wyllie R, Mahajan L (2008) Safety and efficacy of adalimumab in pediatric patients with Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 47:19-25.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18607264>

Lonberg N (2008) Fully human antibodies from transgenic mouse and phage display platforms. *Curr Opin Immunol* 20:450-459.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18606226>

Michalova K, Lim L (2008) Biologic agents in the management of inflammatory eye

diseases. *Curr Allergy Asthma Rep* 8:339-347.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18606088>

Page AV, Liles WC (2008) Tumor necrosis factor-alpha inhibitor-induced lupus-like syndrome presenting as fever of unknown origin in a liver transplant recipient: case report and concise review of the literature. *Transplant Proc* 40:1768-1770.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18589191>

Pierer M, Baerwald C (2008) Biologikatherapie bei rheumatologischen Erkrankungen. *Internist (Berl)* 49:938-946.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18587545>

Devlin SM, Panaccione R (2008) Adalimumab for the treatment of Crohn's disease. *Expert Opin Biol Ther* 8:1011-1019.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18549330>

Panaccione R, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan B, Schreiber S, Ghosh S (2008) Review article: treatment algorithms to maximize remission and minimize corticosteroid dependence in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 28:674-688.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18532990>

Doherty SD, Van Voorhees A, Lebwohl MG, Korman NJ, Young MS, Hsu S, National PF (2008) National Psoriasis Foundation consensus statement on screening for latent tuberculosis infection in patients with psoriasis treated with systemic and biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 59:209-217.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18485527>

Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB, Feldman SR, Lebwohl M, Koo JY, Van Voorhees AS, Elmets CA, Leonardi CL, Beutner KR, Bhushan R, Menter A (2008) Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *J Am Acad Dermatol* 58:851-864.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18423261>

Alonso-Ruiz A, Pijoan JI, Ansuategui E, Urkaregi A, Calabozo M, Quintana A (2008) Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *BMC Musculoskelet Disord* 9:52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18419803>

Saad AA, Symmons DP, Noyce PR, Ashcroft DM (2008) Risks and benefits of tumor

necrosis factor-alpha inhibitors in the management of psoriatic arthritis: systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 35:883-890.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18381787>

Hamon MA, Nicolas G, Deviere F, Letournel F, Dubas F (2007) Neuropathie démyelinisante au cours d'un traitement par anti-TNF alpha et revue de la littérature. *Rev Neurol (Paris)* 163:1232-1235.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18355471>

Papoutsaki M, Costanzo A, Chimenti MS, Chimenti S (2008) Adalimumab for the treatment of severe psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Opin Biol Ther* 8:363-370.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18294106>

O'Donnell S, O'Morain C (2008) Review article: use of antitumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease during pregnancy and conception. *Aliment Pharmacol Ther* 27:885-894.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18284649>

Horneff G (2006) Einsatz von Biologika bei der juvenilen idiopathischen Arthritis. Konsensus-Statement des 7. Wörlitzer Expertengesprächs 2004 für die Arbeitsgemeinschaft Kinder- und Jugendrheumatologie. *Z Rheumatol* 65:152-6, 158.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16372138>

Anm. 44:

Bei der empfohlenen s.c. Injektionsfolge (zwei Mal/Woche) kumuliert Etanercept. Leber- und Nierenschäden erfordern keine Änderung der Dosierung.

Anm. 45:

Singh JA, Noorbaloochi S, Singh G (2010) Golimumab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* CD008341.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20091667>

Licastro F, Chiappelli M, Ianni M, Porcellini E (2009) Tumor necrosis factor-alpha antagonists: differential clinical effects by different biotechnological molecules. *Int J Immunopathol Pharmacol* 22:567-572.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19822073>

McCluggage LK, Scholtz JM (2010) Golimumab: a tumor necrosis factor alpha inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Pharmacother* 44:135-144.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20118145>

Anm. 46:

<http://acr.confex.com/acr/2007/webprogram/Paper7123.html>

Zugriff 3. Juni 2018

Anm. 47:

Golimumab (Simponi®) 50 mg s.c. einmal im Monat, kombiniert mit Methotrexat p.o.

Anm. 48:

Allergische Reaktionen (obwohl IgG1 κ), Fieber, erhöhte Infektionsanfälligkeit, lokale Reaktion an der Injektionsstelle, Depression, Schlaflosigkeit, Schwindel, Parästhesien, Kopfschmerzen, Hautreaktionen (Haarausfall, Exantheme, Dermatitis), Dyspepsie, Verstopfung, Anstieg der Leberenzyme, Blutdruckanstieg, Anämie.

Anm. 49:

Infliximab wird i.v. infundiert. Die Dosen unterscheiden sich je nach Indikation. Wegen der Maus-Anteile im MAb erfolgt die Elimination schneller als bei rein humanen MAb, entsprechend häufiger muss infundiert werden. Wegen der möglichen UAW ist eine ununterbrochene Überwachung während der Infusion nötig.

Anm. 50:

Certolizumab (Cimzia®): Zwei s.c. Injektionen zu 200 mg an einem Tag einmal in der Woche, dies in Woche 1, 3, 5, danach 1 x 200 mg s.c./Woche.

Anm. 51:

Settas LD, Tsimirikas G, Vosvotekas G, Triantafyllidou E, Nicolaides P (2007) Reactivation of pulmonary tuberculosis in a patient with rheumatoid arthritis during treatment with IL-1 receptor antagonists (anakinra). *J Clin Rheumatol* 13:219-220.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17762459>

Clark SR, McMahon CJ, Gueorguieva I, Rowland M, Scarth S, Georgiou R, Tyrrell PJ, Hopkins SJ, Rothwell NJ (2008) Interleukin-1 receptor antagonist penetrates human brain at experimentally therapeutic concentrations. *J Cereb Blood Flow Metab* 28:387-394.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17684519>

Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, Volund A, Eshes JA, Seifert B, Mandrup-Poulsen T, Donath MY (2007) Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 356:1517-1526.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17429083>

Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Burmester GR, Emery P, Keystone

EC, Schiff MH, van Riel PL, Weinblatt ME, Weisman MH (2006) Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2006. *Ann Rheum Dis* 65 Suppl 3:iii2-15.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17038465>

Pucino F, Jr., Harbus PT, Goldbach-Mansky R (2006) Use of biologics in rheumatoid arthritis: where are we going? *Am J Health Syst Pharm* 63:S19-S41.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16960244>

Kontinen L, Kankaanpaa E, Luosujarvi R, Blafield H, Vuori K, Hakala M, Rantalaiho V, Savolainen E, Uutela T, Nordstrom D (2006) Effectiveness of anakinra in rheumatic disease in patients naive to biological drugs or previously on TNF blocking drugs: an observational study. *Clin Rheumatol* 25:882-884.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16552464>

Horneff G (2006) Einsatz von Biologika bei der juvenilen idiopathischen Arthritis. Konsensus-Statement des 7. Wörlitzer Expertengespraches 2004 für die Arbeitsgemeinschaft Kinder- und Jugendrheumatologie. *Z Rheumatol* 65:152-6, 158.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16372138>

Anm. 52:

Anakinra (Kineret®) 1 x 100 mg s.c. pro Tag.

Anm. 53:

Cruden NL, Newby DE (2008) Therapeutic potential of icatibant (HOE-140, JE-049). *Expert Opin Pharmacother* 9:2383-2390.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18710362>

Poirier N, Blancho G (2008) Recombinant human C1-inhibitor inhibits cytotoxicity induced by allo- and xenoantibodies. *Transplant Proc* 40:581-583.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18374134>

Longhurst H (2008) Rhucin, a recombinant C1 inhibitor for the treatment of hereditary angioedema and cerebral ischemia. *Curr Opin Investig Drugs* 9:310-323.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18311668>

Anm. 54:

3 ml Icatibant (Firazyr®) werden langsam subcutan injiziert.

Anm. 55:

Charneski L, Patel PN (2008) Eculizumab in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria.

Drugs 68:1341-1346.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18578555>

Davis J (2008) Eculizumab. Am J Health Syst Pharm 65:1609-1615.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18714106>

Lapeyraque AL, Malina M, Fremeaux-Bacchi V, Boppel T, Kirschfink M, Oualha M, Proulx F, Clermont MJ, Le Deist F, Niaudet P, Schaefer F (2011) Eculizumab in Severe Shiga-Toxin-Associated HUS. N Engl J Med 364:2561-2563

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21612462>

Woodruff TM, Nandakumar KS, Tedesco F (2011) Inhibiting the C5-C5a receptor axis. Mol Immunol 48:1631-1642

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21549429>

Pickering M, Cook HT (2011) Complement and glomerular disease: new insights. Curr Opin Nephrol Hypertens 20:271-277.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21422921>

Kavanagh D, Goodship T (2011) Haemolytic uraemic syndrome. Nephron Clin Pract 118:c37-c42.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21071971>

Anm. 56:

Abatacept: Fusionsprotein aus dem Fc-Teil des menschlichen IgG1 und dem extrazellulären Teil des menschlichen CLTA4.

Anm. 57:

Infusion i.v. von Abatacept (Orencia®) 10mg/kg an den Tagen 1, 14, 28 und danach monatlich. V_d 0,07 l/kg (d. h. Plasmaraum), C_{max} 290 µg/ml, Körperclearance 0,22 mg/kg und Stunde, HWZ 13 Tage.

Anm. 58:

Ipilimumab (Yervoy®), Einzeldosis 3 mg/kg i.v. infundiert während 90 min, Dosisabstand 3 Wochen, 4 Dosen insgesamt. Für eine Person von 65 kg KG beträgt die Einzeldosis mithin 200 mg. Die Durchstechflasche mit 200 mg kostete bei Einführung 20757,68 Euro, die gesamte Dosis mithin 83030,72 Euro.

Anm. 60: Basiliximab (Simulect®)

► Dosierung: nur, wenn die Transplantation “verschiebungssicher” ist: Simulect® zwei Stunden vor und 4 Tage nach der Transplantation i.v. durch Injektion oder

Infusion über 20-30 min. Kinder bis 35 kg: 2 x 10 mg, Erwachsene 2 x 20 mg.

- ▶ Kontraindikation: anti-Mausallergie.
- ▶ Mutter&Kind: Schwangerschaft Gr5, Stillzeit La1 (Passage in die Muttermilch).

Anm. 61:

Baricitinib (Olumiant®)

- ▶ Struktur: Siehe Anm. 16.
- ▶ Mechanismus: Hemmung von JAK1 und JAK2
- ▶ Wirkung: antiphlogistisch.
- ▶ Zulassung: Zweitlinientherapie der rheumatoiden Arthritis, Monotherapie oder kombiniert mit Methotrexat.
- ▶ Dosierung: p.o. 1 x 4 mg/Tag u.v.M., 2mg z.B. bei Senioren > 75 Jahre, als Versuch zur Dosisreduktion, bei Kreatininclearance zwischen 30 und 60 ml/min., bei Medikation auch von starken Hemmern von OAT3 (z.B. Probenecid),
- ▶ Kinetik: Bvf 79 %, t_{\max} 1 Std., V_d 76 l, PPB 50 %, 10 % CYP 3A4, HWZ 12,5 Std.
- ▶ UAW: Erhöhte Infektionsgefährdung (Atemwege), Reaktivierung von Herpesviren, LDL↑,
- ▶ Interaktionen: OCT1-Substrate.
- ▶ Kontraindik: Intermittierende akute Infektionen (auch Virusinfektionen), Tuberkulose, Neutropenie < 109 Zellen/l, Lymphopenie < 0,5 x109 Zellen/l, Hb < 8 g/100 ml, Kreatininclearance < 30 ml/min,
- ▶ Mutter & Kind: Im Tierversuch teratogen. Kontraindiziert bei Schwangeren.

Anm. 62:

▶ Dosierungen von Ciclosporin®:

- Organtransplantation: Therapie wenigstens während der ersten zwei Wochen in einer Transplantationsklinik mit hämatologischem und analytischem Labor. 4-12 Std. vor der Transplantation und in den folgenden 2 Wochen täglich 10-14 mg/kg, danach Reduktion auf 5-2 mg/kg.
- Knochenmarktransplantation: Einen Tag vor der Transplantation und in den 6 Monaten täglich 12,5 mg/kg.
- schwere endogene Uveitis: 5-10mg/kg täglich, verteilt auf zwei Dosen bis zur Remission.
- schwerste Psoriasisformen: 2,5 mg/kg täglich.
- Nephrotisches Syndrom: Höchstens 5 mg/kg täglich bei Erwachsenen, 6 mg/kg bei Kindern.
- ▶ Konzentrationen. Die Vollblutkonzentration von Ciclosporin wird entweder mit einem Immunoassay oder besser mit LC-MS bestimmt. Gemessen wird die Talkonzentration, d. h. die Vollblutkonzentration vor der nächsten Ciclosporinabgabe.

Tranplantation von	Talkonzentration akut in ng/ml	Talkonzentration auf Dau- er in ng/ml
Niere	150-225	75-150
Leber	225-300	75-150
Herz	250-325	150-250
Herz + Lunge	350-600	200-300

Tabelle 39.1: Minimale Vollblut-Talkonzentrationen von Ciclosporin, Messung mit Flüssigkeitschromatographie/Massenspektrometrie. Labor Institut f. Pharmakologie, MHH

Anm. 63:

Ciclosporin: Bvf 20-50 %, V_d 3,5 l/kg, starke Plasmaproteinbindung, Elimination ganz überwiegend durch Metabolismus in der Leber mit CYP 3A4. Eliminationshalbwertszeit 6,3 Std., bei schwerer Leberinsuffizienz bis 20,4 Stunden. Ciclosporin tritt in die Muttermilch über.

Anm. 64:

Siehe Liste 4!

CYP 3A4-Inhibitoren sind u.a. Ketoconazol und verwandte Antimycotika, Danazol, Erythromycin und die meisten anderen Makrolidantibiotika, Doxycyclin, Proteaseinhibitoren (z.B. Saquinavir), orale Kontrazeptiva, hohe Dosen Methylprednisolon, Propafenon, Amiodaron, Calciumantagonisten aus allen Gruppen, Allopurinol, Colchicin, Cholsäurederivate, Imatinib.

CYP 3A4-Induktoren sind u.a. Barbiturate, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin, Metamizol, Rifampicin, Nafcillin, Octreotid, Probuco, Ticlopidin, Terbinafin, Bosentan, Sulfapyrazon, Trimethoprim, Johanniskraut-Präparate.

Anm. 65:

Nephrotoxische Pharmaka: Aminoglykosidantibiotika, Amphotericin B, Ciprofloxazin, Cotrimoxazol, Vancomycin, Melphalan, Methotrexat, nichtsteroidale Antiphlogistika.

Anm. 66:

Tacrolimus: Lebertransplantation: 12 Stunden nach der Operation 0,1 mg/kg p.o. im Abstand von 12 Stunden oder Dauereinfusion von 0,3 mg/kg und Tag, danach Reduktion.

Transplantation von	Talkonzentration akut in ng/ml	Talkonzentration auf Dauer in ng/ml
Niere	10-15	5-10
Leber	10-15	5-10
Herz	10-18	8-15

Tabelle 39.2. Minimale Vollblut-Talkonzentrationen von Tacrolimus, Messung mit Flüssigkeitschromatographie/Massenspektrometrie. Labor Institut f. Pharmakologie, MHH.

Anm. 67:

Tacrolimus: Bvf oral 20-25 %, geringer nach einer fettreichen Mahlzeit. V_d 47,6 l/kg, lange und sehr variable HWZ von 11-43 Std. Metabolismus wie bei Ciclosporin durch CYP 3A4 in Enterocyten und Hepatocyten, Ausscheidung der Metabolite mit der Galle.

Anm. 68:

Sirolimus = Rapamune® wird in der Regel nicht allein, sondern kombiniert mit Ciclosporin und Glucocorticoiden gegeben.

	Talkonzentration ng/ml Sirolimus anfänglich	Talkonzentration ng/ml Sirolimus dauerhaft
Sirolimus + Ciclosporin + Steroide	4-12	
Sirolimus + Steroide		12-20

Tabelle 39.3: Minimale Vollblut-Talkonzentrationen von Sirolimus in Kombination mit Ciclosporin und Glucocorticoiden, Messung mit Flüssigkeitschromatographie/Massenspektrometrie. Labor Institut f. Pharmakologie, MHH. Für Schwarzafrikaner müssen die Talkonzentrationen wahrscheinlich höher eingestellt werden.

Anm. 69:

Everolimus: Je fettreicher eine Mahlzeit ist, desto schlechter ist die Bvf, wenn Everolimus mit der Mahlzeit eingenommen wird. Zu empfehlen ist die Einnahme etwa eine halbe Stunde vor der Mahlzeit. Die Vollblut-Talspiegel sollen anfänglich zwischen 3 und 15 ng/ml, später während der Dauertherapie bei 3-8 ng/ml liegen.

Anm. 70:

Rini BI (2008) Temsirolimus, an inhibitor of mammalian target of rapamycin. Clin

Cancer Res 14:1286-1290.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18316540>

Simpson D, Curran MP (2008) Temsirolimus: in advanced renal cell carcinoma. *Drugs* 68:631-638.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18370442>

Otto T, Gerullis H, Eimer C, Musch A (2008) Temsirolimus. *Arzneimitteltherapie* 26:275-282

Anm. 72:

Die European Medicines Agency hat 2012 eine wenigstens sechsstündige Überwachung mit kontinuierlichem EKG-Monitoring angeordnet und prüft wegen mehrerer Todesfälle die kardiovaskuläre Sicherheit.

Anm. 73:

Fingolimod Bvf 93 %, Resorptions-HWZ 12-16 h, PPB 99 %, V_d 17 l/kg, Eliminations-HWZ 6-9 Tage (!), steady state nach 4-6 Wochen.

Anm. 74:

Interferon alfa-2a (Roferon®):

– Haarzell-Leukämie: 16-24 Wochen täglich s.c. 1 x 3 Mio I.E., dann 6 Monate wöchentlich s.c. 3 x 3 Mio I.E., danach fortsetzen, wenn das Ergebnis gut ist.

– Kaposi-Sarkom bei HIV-Patienten > 18 Jahre mit CD4-Zellen < 250/mm³ s.c. injizieren: Tag 1-3: 3 Mio I.E. täglich, Tag 4-6 9 Mio I.E. täglich, Tag 7-9 18 Mio I.E. täglich, Tag 10-84 18 Mio I.E. täglich. Eine Dosisreduktion wegen schwerer Unverträglichkeit kann unausweichlich sein.

– Chronische myeloische Leukämie (Philadelphia-Chromosom) s.c. injizieren, wenn allogene Knochenmarkstransplantation nicht möglich ist: Tag 1-3: 3 Mio I.E. täglich, Tag 4-6 9 Mio I.E. täglich, Tag 7-84 9 Mio I.E. täglich.

– Chronische Hepatitis B: s.c. injizieren 3 x wöchentlich 2,5-5 Mio I.E./m².

– Chronische Hepatitis C, erstbehandelte Patienten: 6 Monate lang 3 x wöchentlich 3-4,5 Mio I.E. s.c. plus Ribavirin 2 x täglich 500-600 mg p.o.

– Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom: erste Woche 3 x 3 Mio I.E. s.c., zweite Woche 3 x 9 Mio I.E. s.c., danach je nach Erfolg 3-12 Monate wöchentlich 3 x 18 Mio I.E. s.c.

Anm. 75:

Manfredonia F, Pasquali L, Dardano A, Iudice A, Murri L, Monzani F (2008) Review of the clinical evidence for interferon beta 1a (Rebif) in the treatment of multiple sclerosis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 4:321-336.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18728744>

Anm. 76:

Tocilizumab (RoActemra®)

- ▶ Dosis: 8 mg/kg (wenigstens 480 mg) aller vier Wochen mit 1 Std. Infusionszeit infundieren.
- ▶ Kinetik: HWZ 8 Tage nach mehrfacher Infusion, V_d nur 6,4.
- ▶ UAW: Sehr häufig oder häufig: Infektionen des oberen Respirationstraktes, Pneumonie, Mundulcera, Gastritis, Herpes simplex und Herpes zoster, Konjunktivitis, Exantheme, Zellulitis, Leukopenie, Neutropenie. Diese UAW lassen sich als Folge der reduzierten Schadensabwehr durch Ausfall von IL-6 auffassen. Außerdem häufig: Hypertonie, Hypercholesterinämie.
- ▶ Interaktionen: IL-6 unterdrückt die Bildung mehrerer CYP-Enzyme. Es wird deshalb vermutet, dass nach Ausschaltung des IL-6 mit Tocilizumab die Dosis vieler Arzneimittel erhöht werden muss (kritisch u.a. Ciclosporin, Phenprocoumon, Theophyllin).
- ▶ Kontraindikationen sind alle schweren aktiven Infektionen und Überempfindlichkeit. Zur Verträglichkeit bei Schwangeren und Säuglingen gibt es keine Erkenntnisse.

Anm. 77:

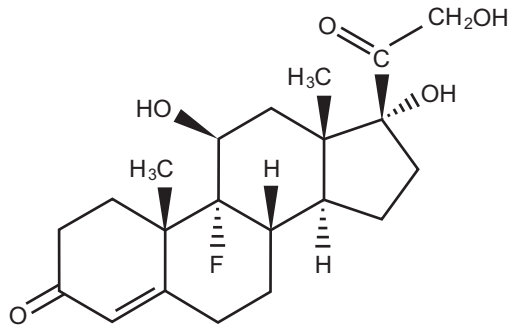
Edwards P, Arango M, Balica L, Cottingham R, El Sayed H, Farrell B, Fernandes J, Gogichaisvili T, Golden N, Hartzenberg B, Husain M, Ulloa MI, Jerbi Z, Khamis H, Komolafe E, Laloe V, Lomas G, Ludwig S, Mazairac G, Munoz Sanchez ML, Nasi L, Olldashi F, Plunkett P, Roberts I, Sandercock P, Shakur H, Soler C, Stocker R, Svoboda P, Trenkler S, Venkataramana NK, Wasserberg J, Yates D, Yutthakasemsunt S (2005) Final results of MRC CRASH, a randomised placebo-controlled trial of intravenous corticosteroid in adults with head injury-outcomes at 6 months. *Lancet* 365:1957-1959.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15936423>

Anm. 78:

Hydrocortison: Infusion i.v. von maximal 50 mg/Stunde bis zu 10 Stunden. Suppressionstherapie des adrenogenitalen Syndroms: Tagesdosis 10-15 mg/ m² Körperoberfläche.

Anm. 79:



Fludrocortison

Anm. 80:

Für Transplantationen initial 5 mg, danach 1-4 mg/Tag. Für andere Indikationen 1-3 mg/Tag.

Anm. 81:

Erhebliche Verstärkung aller Immunsuppressiva und myelotoxischen Antiphlogistika, und auch von Pharmaka, deren myelosuppressive Wirkung sonst kaum bemerkt wird (ACE-Hemmer, Cotrimoxazol, Cimetidin, Indometacin).

Anm. 82:

Bvf 70 % (große Schwankungsbreite), Plasmaproteinbindung 50 %, HWZ 3-10 h (ansteigend mit steigender Dosis), Wirkungsdauer wegen Speicherung des Methotrexat in Form von Polyglutamat im reticuloendothelialen System viel länger, Elimination durch glomeruläre Filtration und durch tubuläre Säuresekretion.

Anm. 83: Mycophenolat-Mofetil:

Erwachsene: Nierentransplantation: Beginn innerhalb von 3 Tagen nach Transplantation, 2 x 1 g täglich oral. Herztransplantation: Beginn innerhalb von 5 Tagen nach Transplantation, 2 x 1,5 g täglich oral. Lebertransplantation: Während der ersten 4 Tage nach der Transplantation 2 x täglich 1,0 g per i.v. Infusion über 2 Std., danach 2 x täglich 1,5 g oral.

– Nierentransplantation, Kinder mit einer Körperoberfläche von 1,25 bis 1,5 m²: Täglich 2 x 0,75 g p.o.

Anm. 84:

Mycophenolamphenonil: Bvf 94 %. Mycophenolsäure ist stark an Plasmaproteine ge-

bunden. Sie wird durch Glucuronidierung mit einer HWZ von etwa 16 Std. eliminiert.

Anm. 85:

Cannon GW, Kremer JM (2004) Leflunomide. *Rheum Dis Clin North Am* 30:295-309.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15172042>

Rozman B (2002) Clinical pharmacokinetics of leflunomide. *Clin Pharmacokinet* 41:421-430.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12074690>

Wozel G, Pfeiffer C (2002) Leflunomid – Ein neues Medikament zur Immunmodulation. *Hautarzt*. 53:309-315.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12063741>

Breedveld FC, Dayer JM (2000) Leflunomide: mode of action in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum* 59(11): 841-849.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11053058>

Anm. 86:

Leflunomid:

Die Einstellung des Patienten soll durch erfahrene Rheumatologen erfolgen, weil insbesondere bei Kombination mit anderen Antirheumatika (Methotrexat) gefährliche UAW schnell auftreten können. Startdosis 3 x 100 mg/Tag, Erhaltungsdosis 10-20 mg/Tag.

Leberenzyme und großes Blutbild alle 2 Wochen während des ersten Halbjahres, später alle 2 Monate. Diese Dosen können besonders bei Kombination mit anderen Antirheumatika (Methotrexat) zu hoch sein. Der Hersteller rät deshalb von der Kombination ab, die Kombination mit Methotrexat ist aber verbreitet.

Anm. 87:

Spina D (2008) PDE4 inhibitors: current status. *Br J Pharmacol* 155:308-315.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18660825>

Hatzelmann A, Morcillo EJ, Lungarella G, Adnot S, Sanjar S, Beume R, Schudt C, Tenor H (2010) The preclinical pharmacology of roflumilast – a selective, oral phosphodiesterase 4 inhibitor in development for chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther* 23:235-256.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20381629>

Gross NJ, Giembycz MA, Rennard SI (2010) Treatment of chronic obstructive pul-

monary disease with roflumilast, a new phosphodiesterase 4 inhibitor.
COPD 7:141-153.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20397815>

Anm. 88:

Roflumilast: 1 x 500 mg Daxas® p.o. Wegen der unangenehmen UAW kommt eine Dosiserhöhung nicht in Frage.

Anm. 89:

Roflumilast: Bvf 80 %, Plasmaproteinbindung der Quellsubstanz und des Hauptmetaboliten (N-Oxid, noch wirksam) > 95 %, V_d 2,9 l/kg, HWZ Quellsubstanz 17 h, Metabolit 30 h. Deshalb ist mit Zunahme der UAW durch Kumulation zu rechnen.

Anm. 90:

Glatiramerazetat (Copaxone®) 20 mg s.c. pro Tag. Die Therapie kann bei noch gehfähigen Patienten ambulant erfolgen. Das Präparat ist zur Selbstinjektion geeignet.

Anm. 91:

Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW, Lake SL, Moran S, Margolin DH, Norris K, Tandon PK (2008) Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. N Engl J Med 359:1786-1801.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18946064>

Anm. 92:

Prophylaktisch Glucocorticoide und täglich prophylaktisch ein Antihistaminikum p.o. etwa 2 Stunden vor Alemtuzumab (Lemtrada®), danach Infusion der frisch zubereiteten Alemtuzumab-Lösung über 2 Stunden. Erste Dosis: 5 aufeinander folgende Tage 12 mg/Tag, nach 12 Monaten an 3 aufeinander folgenden Tagen 12 mg/Tag, danach 4 Jahre Nachbeobachtung.

Anm. 93:

Gurcan HM, Keskin DB, Stern JN, Nitzberg MA, Shekhani H, Ahmed AR (2009) A review of the current use of rituximab in autoimmune diseases. Int Immunopharmacol 9:10-25.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19000786>

Gisselbrecht C (2008) Use of rituximab in diffuse large B-cell lymphoma in the salvage setting. Br J Haematol 143:607-621.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18950460>

Yokoyama H, Watanabe T, Maruyama D, Kim SW, Kobayashi Y, Tobinai K (2008)

Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with B-cell lymphoma during rituximab-containing chemotherapy: case report and review of the literature. *Int J Hematol* 88:443-447.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18855101>

Schuster SJ, Venugopal P, Kern JC, McLaughlin P (2008) GM-CSF plus rituximab immunotherapy: translation of biologic mechanisms into therapy for indolent B-cell lymphomas. *Leuk Lymphoma* 49:1681-1692.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18798103>

Sibilia J, Gottenberg JE, Mariette X (2008) Rituximab: a new therapeutic alternative in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 75:526-532.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18571968>

Rodriguez J, Gutierrez A (2008) Pharmacokinetic properties of rituximab. *Rev Recent Clin Trials* 3:22-30.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18474012>

Molina A (2008) A decade of rituximab: improving survival outcomes in non-Hodgkin's lymphoma. *Annu Rev Med* 59:237-250.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18186705>

Schuna AA (2007) Rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacotherapy* 27:1702-1710.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18041890>

Frampton JE, Scott LJ (2007) Rituximab: in rheumatoid arthritis. *BioDrugs* 21:333-341.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17896839>

Atzeni F, Doria A, Maurizio T, Sarzi-Puttini P (2007) What is the role of rituximab in the treatment of rheumatoid arthritis? *Autoimmun Rev* 6:553-558.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17854748>

Taylor RP, Lindorfer MA (2007) Drug insight: the mechanism of action of rituximab in autoimmune disease – the immune complex decoy hypothesis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 3:86-95.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17299446>

Cartron G, Blasco H, Paintaud G, Watier H, Le Guellec C (2007) Pharmacokinetics of rituximab and its clinical use: thought for the best use? *Crit Rev Oncol Hematol*

62:43-52.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17287129>

Cheung MC, Haynes AE, Meyer RM, Stevens A, Imrie KR (2007) Rituximab in lymphoma: a systematic review and consensus practice guideline from Cancer Care Ontario. *Cancer Treat Rev* 33:161-176.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17240533>

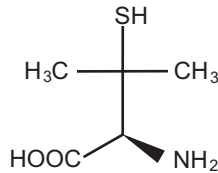
Marcus R, Hagenbeek A (2007) The therapeutic use of rituximab in non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol Supp* 15-14.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17206982>

Smolen JS, Keystone EC, Emery P, Breedveld FC, Betteridge N, Burmester GR, Dougados M, Ferraccioli G, Jaeger U, Klareskog L, Kvien TK, Martin-Mola E, Pavelka K (2007) Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 66:143-150.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17068064>

Anm. 94:



Penicillamin

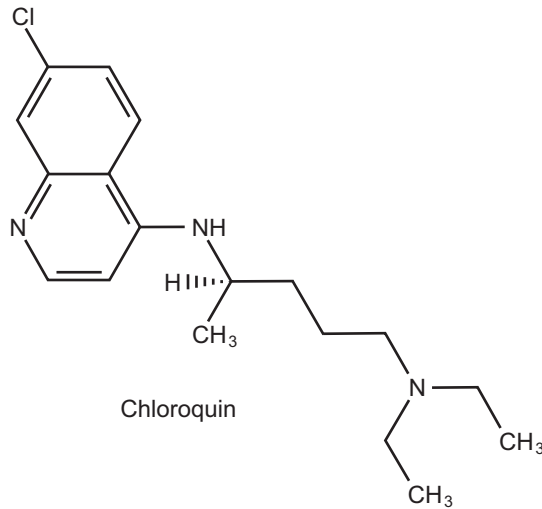
Anm. 95:

Penicillamin Tagesdosen: Start 150 mg, dann steigend 300, 450, 600, (800) mg/Tag p.o., nach einem Therapieerfolg auf Erhaltungsdosis reduzieren.

Anm. 96:

Metalcaptase[®], Bvf 44-70 %, V_d 1,4 l/kg, HWZ des freien Penicillamins 0,6-1h, V_d ca. 1 l/kg, Elimination renal. Als D-Aminosäure wird Penicillamin nicht metabolisiert.

Anm. 97:



Anm. 98:

Chloroquin, antirheumatische Tagesdosis maximal 250 mg p.o., nicht länger als 2 Jahre. Kinder: Dosierung nach Listen.

Anm. 99:

Chloroquin Interaktionen: Methotrexat-Wirkung steigt, Digoxinkonzentration steigt, Cilosporinkonzentration und Ampicillinresorption sinken, Cimetidin hemmt die Chloroquinausscheidung.

Anm. 100:

Goldblatt F, Isenberg DA (2008) Anti-CD20 monoclonal antibody in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Handb Exp Pharmacol* 181:163-181.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18071946>

Anm. 101:

Klos A, Wende E, Wareham KJ, Monk PN (2013) International Union of Basic and Clinical Pharmacology. [corrected]. LXXXVII. Complement peptide C5a, C4a, and C3a receptors. *Pharmacol Rev* 65:500-543.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23383423>

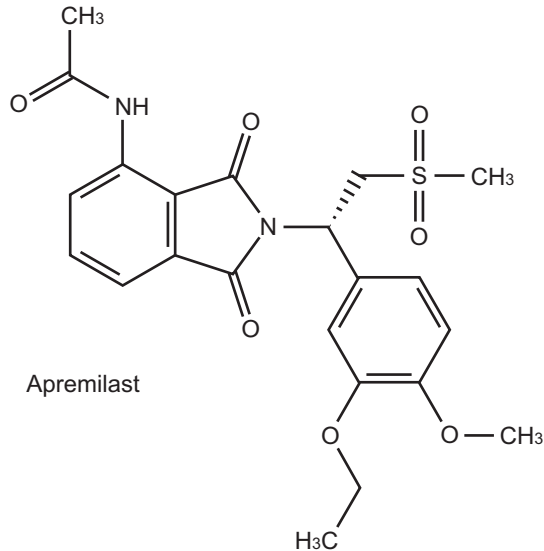
Anm. 102:

Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T (2012) Therapeutic targeting of the interleukin-6 receptor. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 52:199-219.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21910626>

Nishimoto N, Kishimoto T (2008) Humanized antihuman IL-6 receptor antibody, tocilizumab. *Handb Exp Pharmacol* 181:151-160.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18071945>

Anm. 103:



Anm. 104:

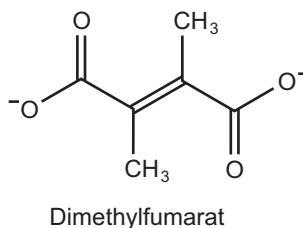
Perez-Aso M, Montesinos MC, Mediero A, Wilder T, Schafer PH, Cronstein B (2015) Apremilast, a novel phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, regulates inflammation through multiple cAMP downstream effectors. *Arthritis Res Ther* 17:249
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26370839>

Anm. 105:

Rituximab

Goldblatt F, Isenberg DA (2008) Anti-CD20 monoclonal antibody in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Handb Exp Pharmacol* 181:163-181.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18071946>

Anm. 106:



Anm. 107:

Gemeinsame Literatur für TH17-Pharmaka (Vedolizumab und Secukinumab):

Soler D, Chapman T, Yang LL, Wyant T, Egan R, Fedyk ER (2009) The binding specificity and selective antagonism of vedolizumab, an anti- $\alpha 4\beta 7$ integrin therapeutic antibody in development for inflammatory bowel diseases. *J Pharmacol Exp Ther* 330:864-875

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19509315>

Toussirot E (2012) The IL23/Th17 pathway as a therapeutic target in chronic inflammatory diseases. *Inflamm Allergy Drug Targets* 11:159-168

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22280236>

Marwaha AK, Leung NJ, McMurchy AN, Levings MK (2012) TH17 Cells in Autoimmunity and Immunodeficiency: Protective or Pathogenic? *Front Immunol* 3:129

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22675324>

Girolomoni G, Mrowietz U, Paul C (2012) Psoriasis: rationale for targeting interleukin-17. *Br J Dermatol* 167:717-724

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22716185>

van den Berg WB, McInnes IB (2013) Th17 cells and IL-17 a – focus on immunopathogenesis and immunotherapeutics. *Semin Arthritis Rheum* 43:158-170

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24157091>

Malakouti M, Brown GE, Wang E, Koo J, Levin EC (2015) The role of IL-17 in psoriasis. *J Dermatolog Treat* 26:41-44

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24552504>

Kaser A (2014) Not all monoclonals are created eq. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 28:437-449

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24913383>

Isailovic N, Daigo K, Mantovani A, Selmi C (2015) Interleukin-17 and innate immunity in infections and chronic inflammation. *J Autoimmun* 60:1-11

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25998834>

Garnock-Jones KP (2015) Secukinumab: a review in moderate to severe plaque psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 16:323-330

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26202871>

Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, de Wit M, Cutolo M, Dougados M, Emery P, Landewe R, Oliver S, Aletaha D, Betteridge N, Braun J, Burmester G, Canete JD, Damjanov N, FitzGerald O, Haglund E, Helliwell P, Kvien TK, Lories R, Luger T, Maccarone M, Marzo-Ortega H, McGonagle D, McInnes IB, Olivieri I, Pavelka K, Schett G, Sieper J, van den BF, Veale DJ, Wollenhaupt J, Zink A, van der HD (2015) European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis*
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26644232>

Canavan TN, Elmetts CA, Cantrell WL, Evans JM, Elewski BE (2016) Anti-IL-17 Medications Used in the Treatment of Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Comprehensive Review. *Am J Clin Dermatol* 17:33-47
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26649440>

Campa M, Mansouri B, Warren R, Menter A (2015) A Review of Biologic Therapies Targeting IL-23 and IL-17 for Use in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *Dermatol Ther* (Heidelberg)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26714681>

Anm. 108:

Vedolizumab

- ▶ Dosierung: Während 30 min i.v. Infusion von 300 mg in 250 ml 0,9 % NaCl, Wiederholung nach 2 Wo., dann nach 6 Wo., danach in Abständen von 8 Wo.
- ▶ Kinetik: IgG-Kinetik, HWZ 25 Tage.

Anm. 109:

Secukinumab Literatur s. Anm. 107

Anm. 110:

Secukinumab

- ▶ Dosierung: 300 mg verteilt auf 2 Dosen zu 150 mg s.c. in den Wochen 1, 2, 3, 4, danach im Abstand von 4 Wochen.
- ▶ Kinetik wie ein humanes IgG.

Anm. 111:

Chen R, Chen B (2015) Siltuximab (CNTO 328) a promising option for human malignancies. *Drug Des Devel Ther* 9:3456-3458
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26170629>

Anm. 112:

- ▶ Dosierung Siltuximab (Sylvant®): 11 mg/kg i.v. innerhalb einer Stunde in Abständen von 3 Wochen.
- ▶ Kinetik: V_d 4,5 l/kg, Keine PPB. Elimination durch Proteinmetabolismus. HWZ 21 Tage.
- ▶ UAW: Anaphylaktische Reaktionen (häufig), Atemwegsinfektionen, Neutropenie, Thrombocytopenie. Hypertonie, Bauchschmerzen, Hautausschlag, Juckreiz, Nierenfunktionsstörungen mit Ödemen und Gewichtszunahme, Hypertriglyceridämie.
- ▶ Interaktionen: Die Aktivität von CYP-Enzymen nimmt vorübergehend zu, weil IL6 nicht mehr unterdrückt.
- ▶ Kontraindikation: Allergie.
- ▶ Mutter & Kind: Keine Erfahrungen

Anm. 113:

Teriflunomid Bvf 100 %, t_{max} 1-4 h, PPB > 99 %, V_d > 11 Liter, geringer Metabolismus, Elimination über die Galle (mit BCRP), enterohepatischer Kreislauf → HWZ 19 Tage (Gleichgewicht nach 100 Tagen!).

Anm. 114:

Apremilast, Dosierung in Stufen ansteigend, u.v.M, aber exakt im Abstand von 12 Std: Tag 1 morgens 19 mg, Tag 2 morgens und abends 10 mg, Tag 3 morgens 10 mg und abends 20 mg, Tag 4 morgens und abends 20 mg, Tag 5 morgens 20 mg und abends 30 mg, Tag 6 und folgende morgens und abends 30 mg.

Anm. 115:

Apremilast (Otezla®) Bvf 73 %, t_{max} 2,5 h, PPB 68 %, V_d 87 Liter, Metabolismus mit CYP 3A4 und anderen nahezu vollständig, HWZ 9 h.

Anm. 116:

Brodalumab (Kyntheum®)

- ▶ Struktur:MAb Typ IgG2.
- ▶ Mechanismus: Bindung an IL-17A-Rezeptoren und dadurch Hemmung von mehreren proinflammatorischen Interleukinen.
- ▶ Wirkung: Hemmung der Entzündungsvorgänge in den Plaques, Abheilung.
- ▶ Zulassung: Mittelschwere bis schwere Psoriasis bei Erwachsenen.
- ▶ Dosierung: Injektion s.c. 210 mg/Woche in den ersten drei Wochen, danach alle zwei Wochen.
- ▶ Kinetik: Verhalten wie ein humaner Antikörper. Kinetische Zahlen enthält die Fachinformation.
- ▶ MUAW: Neutrophile↓, Infektionsrisiko↑, Morbus Crohn↑?, Suizidneigung↑?, Kopf-, Hals-, Gelenk- und Muskelschmerzen, Durchfall, Übelkeit.

- ▶ Direkte Interaktionen sind unbekannt.
- ▶ Kontraindik: aktiver Morbus Crohn, akute Infektionen, Impfung mit Lebendimpfstoffen.
- ▶ Mutter & Kind: Unauffällig im Tierversuch.

Anm. 117:

Peginterferon beta-1a (Plegridy®)

- ▶ Dosierung: Injektion s.c. mit Fertigspritzen, ansteigend. 63 Mikrogramm am Tag 1, 94 Mikrogramm am Tag 8, 125 Mikrogramm am Tag 28 und Erhalt mit 125 μg s.c. alle 2 Wochen. Selbstinjektion nach Unterweisung möglich.
- ▶ Kinetik: t_{max} 2-1,5 Tage, HWZ 78 ± 15 h, Ausscheidung renal.
- ▶ UAW: Anstieg der Transaminasen, Depression (gefährlich), Abfall von Granulocysten und Thrombocyten, Bildung von Antikörpern. Häufig Übelkeit, Kopfschmerzen, Myalgie, Temperaturanstieg, Erytheme an den Injektionsstellen. Selten, aber gefährlich: nephrotisches Syndrom aus unterschiedlichen Ursachen, hämolytisch-urämisches Syndrom, thrombotisch-thrombocytopenische Purpura.
- ▶ Interaktionen: Hemmung von CYP-Enzymen?
- ▶ Mutter & Kind: Keine verlässlichen Daten.

Anm. 118:

Dupilumab (Dupixent®)

Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, Silverberg JI, Deleuran M, Kataoka Y, Lacour JP, Kingo K, Worm M, Poulin Y, Wollenberg A, Soo Y, Graham NM, Pirozzi G, Akinlade B, Staudinger H, Mastey V, Eckert L, Gadkari A, Stahl N, Yancopoulos GD, Ardeleanu M (2016) Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* 375:2335-2348

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27690741>

Blauvelt A, Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, Simpson EL, Papp KA, Hong HC, Rubel D, Foley P, Prens E, Griffiths CEM, Etoh T, Pinto PH, Pujol RM, Szepietowski JC, Ettl K, Kemeny L, Zhu X, Akinlade B, Hultsch T, Mastey V, Gadkari A, Eckert L, Amin N, Graham NMH, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD, Shumel B (2017) Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 389:2287-2303

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=28478972>

Bruin-Weller M, Thaci D, Smith CH, Reich K, Cork M, Radin A, Zhang Q, Akinlade B, Gadkari A, Eckert L, Hultsch T, Chen Z, Pirozzi G, Graham NMH, Shumel B (2017) Dupilumab with concomitant topical corticosteroids in adult patients with ato-

psoriasis who are not adequately controlled with or are intolerant to ciclosporin A, or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase 3 clinical trial (LIBERTY AD CAFE). Br J Dermatol
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=29193016>

Kapitel 41: Prostanoid- und Prostanoid-Rezeptorantagonisten

Anm. 1:

Simmons DL, Botting RM, Hla T (2004) Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacol Rev* 56:387-437.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15317910>

Harris RC, Zhang MZ, Cheng HF (2004) Cyclooxygenase-2 and the renal renin-angiotensin system. *Acta Physiol Scand* 181:543-547.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15283769>

Therland KL, Stubbe J, Thiesson HC, Ottosen PD, Walter S, Sorensen GL, Skott O, Jensen BL (2004) Cyclooxygenase-2 is expressed in vasculature of normal and ischemic adult human kidney and is colocalized with vascular prostaglandin E2 EP4 receptors. *J Am Soc Nephrol* 15:1189-1198.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15100359>

Kohlstedt K, Busse R, Fleming I (2005) Signaling via the angiotensin-converting enzyme enhances the expression of cyclooxygenase-2 in endothelial cells. *Hypertension* 45:126-132.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15569856>

Rosch S, Ramer R, Brune K, Hinz B (2005) Prostaglandin E2 induces cyclooxygenase-2 expression in human non-pigmented ciliary epithelial cells through activation of p38 and p42/44 mitogen-activated protein kinases. *Biochem Biophys Res Commun* 338:1171-1178.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16256948>

Egan K, FitzGerald GA (2006) Eicosanoids and the vascular endothelium. *Handb Exp Pharmacol* 176 (Teil1):189-211.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16999220>

Mitchell JA, Lucas R, Vojnovic I, Hasan K, Pepper JR, Warner TD (2006) Stronger inhibition by nonsteroid anti-inflammatory drugs of cyclooxygenase-1 in endothelial cells than platelets offers an explanation for increased risk of thrombotic events. *FASEB J* 20:2468-2475.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17142796>

Kawka DW, Ouellet M, Hetu PO, Singer II, Riendeau D (2007) Double-label expression studies of prostacyclin synthase, thromboxane synthase and COX isoforms in normal aortic endothelium. *Biochim Biophys Acta* 1771:45-54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17189713>

Astle S, Newton R, Thornton S, Vatish M, Slater DM (2007) Expression and regulation of prostaglandin E synthase isoforms in human myometrium with labour. *Mol Hum Reprod* 13:69-75.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17105783>

Hao CM, Breyer MD (2008) Physiological regulation of prostaglandins in the kidney. *Annu Rev Physiol* 70:357-377.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17988207>

Riondino S, Trifiro E, Principessa L, Mascioletti S, Di Renzo L, Gaudio C, Biasucci LM, Crea F, Pulcinelli FM (2008) Lack of biological relevance of platelet cyclooxygenase-2 dependent thromboxane A2 production. *Thromb Res* 122:359-365.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18295304>

Woodward DF, Jones RL, Narumiya S (2011) International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXIII: classification of prostanoid receptors, updating 15 years of progress. *Pharmacol Rev* 63:471-538.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21752876>

Anm. 2:

Alprostadil zur Injektion, als Creme, als Stäbchen. Alle sind rezeptpflichtig. Ihre systemischen Wirkungen entsprechen denen nach Injektion von Alprostadil in die Corpora cavernosa. Bei Anwendung der Salbe werden UAW bei der Partnerin (starkes Jucken) nur durch Verwendung eines Condoms vermieden.

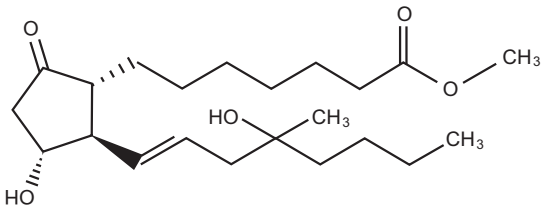
Anm. 3:

PGE₁

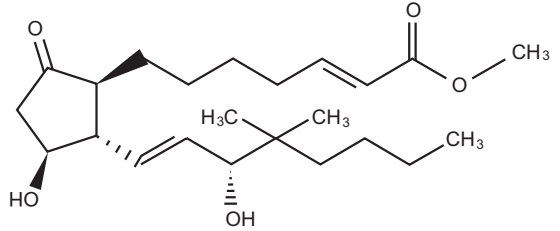
Anm. 4:

Alprostadil: 20 µg in 50 ml isotonischer Kochsalzlösung lösen, davon 25 ml in 1-2 Stunden mit Perfusor intraarteriell. Die UAW entsprechen denen, die für die Injektion in die Corpora cavernosa beschrieben wurden und sind zahlreich. Wegen der Kreislaufwirkungen sind ältere Patienten mit Herzinsuffizienz, Rhythmusstörungen, Coronarinsuffizienz und Niereninsuffizienz besonders empfindlich und sollen nur stationär injiziert werden. Die Dosis kann je nach Verträglichkeit erhöht werden.

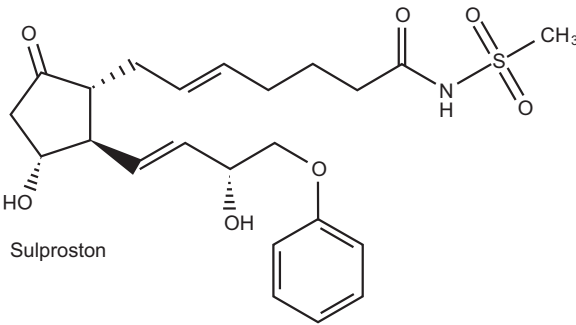
Anm. 5:



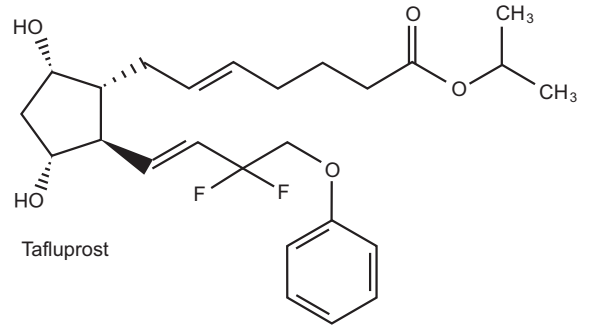
Misoprostol



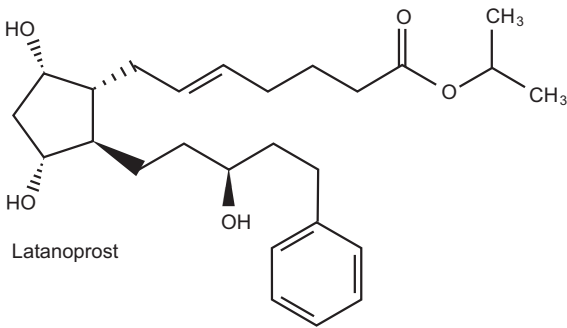
Gemeprost



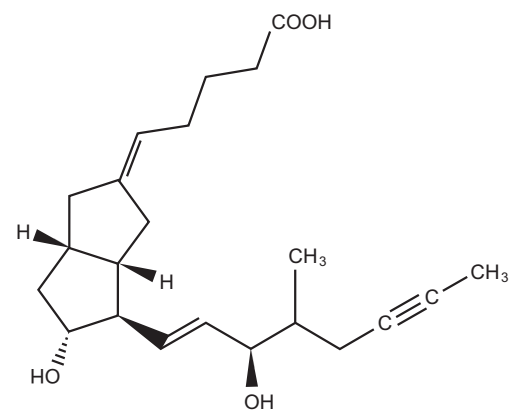
Sulproston



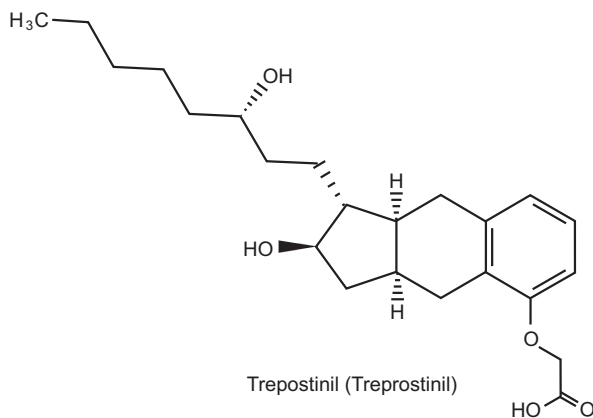
Tafluprost



Latanoprost



Illoprost



Trepostinil (Treprostinil)

Anm. 6:

Gemeprost (Cergem®) Vaginalzäpfchen. Das Präparat ist wegen seiner UAW nur dann ärztlich anwendbar, wenn die Voraussetzungen zur Beherrschung gefährlicher Kreislaufreaktionen besteht. Es ist ungeeignet zur Einleitung der Geburt eines lebenden Kindes.

Anm. 7:

Ghofrani HA, Hoepfer MM (2006) Kombinationstherapie der pulmonal-arteriellen Hypertonie. Dtsch Med Wochenschr 131:S330-S333.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17139600>

Archer SL, Michelakis ED (2006) An evidence-based approach to the management of pulmonary arterial hypertension. Curr Opin Cardiol 21:385-392.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16755209>

Anm. 8:

Iloprost: Infusion 0,5-2 ng pro kg und Minute i.v. über 6 Stunden. Wegen der UAW, die heftig sein können, muss der Patient wenigstens 20 min durch eine Sitzwache betreut werden und muss nach Einstellung des Gleichgewichtes an eine Überwachungsautomatik angeschlossen werden, die beim Auftreten von Extrasystolen, gefährlicher Hypotonie und Bewusstlosigkeit alarmiert.

Anm. 9:

Iloprost (Ventavis®): Applikation durch Inhalation (Vernebler).

Anm. 10:

Latanoprost:

Hodge WG, Lachaine J, Steffensen I, Murray C, Barnes D, Foerster V, Ducruet T, Morrison A (2008) The efficacy and harm of prostaglandin analogues for IOP reduction in glaucoma patients compared to dorzolamide and brimonidine: a systematic review. Br J Ophthalmol 92:7-12.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18156371>

Tafluprost (Taflotan®)

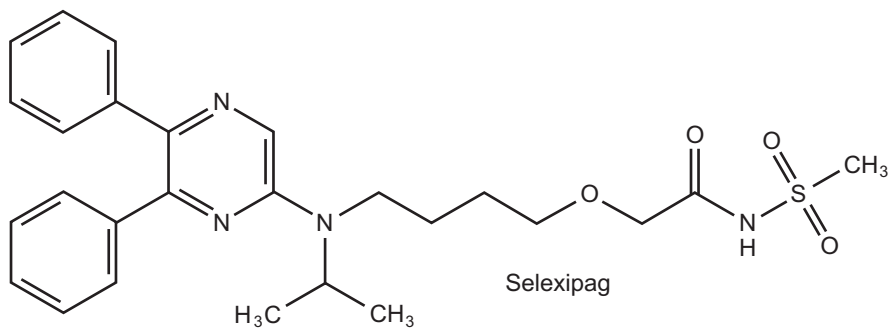
Sutton A, Gouws P, Ropo A (2008) Tafluprost, a new potent prostanoid receptor agonist: a dose-response study on pharmacodynamics and tolerability in healthy volunteers. Int J Clin Pharmacol Ther 46:400-406.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18793581>

Sutton A, Gilvarry A, Ropo A (2007) A comparative, placebo-controlled study of prostanoid fluoroprostaglandin-receptor agonists tafluprost and latanoprost in healthy

males. J Ocul Pharmacol Ther 23:359-365.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17803434>

Anm. 11:



Kapitel 42: Cyclooxygenase-Hemmer (COX-Hemmer)

Anm. 1:

Patrono C, Baigent C (2014) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the heart. *Circulation* 129:907-916

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24566065>

Diese Übersicht enthält umfassendere Informationen als der Titel anzeigt.

Marnett LJ (2009) The COXIB experience: a look in the rearview mirror. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 49:265-290.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18851701>

Rao P, Knaus EE (2008) Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. *J Pharm Pharm Sci* 11:81s-110s.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19203472>

Literatur bis 2000 bei Bertolini: A, Ottani A, Sandrini M (2001) Dual acting anti-inflammatory drugs: a reappraisal. *Pharmacol Res* 44:437-450.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11735348>

Maihofner C, Tegeder I, Euchenhofer C, deWitt D, Brune K, Bang R, Neuhuber W, Geisslinger G (2000) Localization and regulation of cyclo-oxygenase-1 and -2 and neuronal nitric oxide synthase in mouse spinal cord. *Neuroscience* 101:1093-1108.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11113358>

Literatur bis 2000 bei Bertolini: A, Ottani A, Sandrini M (2001) Dual acting anti-inflammatory drugs: a reappraisal. *Pharmacol Res* 44:437-450.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11735348>

Anm. 2:

Kawka DW, Ouellet M, Hetu PO, Singer II, Riendeau D (2007) Double-label expression studies of prostacyclin synthase, thromboxane synthase and COX isoforms in normal aortic endothelium. *Biochim Biophys Acta* 1771:45-54.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17189713>

Anm. 3:

Mitchell JA, Lucas R, Vojnovic I, Hasan K, Pepper JR, Warner TD (2006) Stronger inhibition by nonsteroid anti-inflammatory drugs of cyclooxygenase-1 in endothelial cells than platelets offers an explanation for increased risk of thrombotic events. *FASEB J* 20:2468-2475.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17142796>

Anm. 4:

Maihofner C, Tegeder I, Euchenhofer C, deWitt D, Brune K, Bang R, Neuhuber W, Geisslinger G (2000) Localization and regulation of cyclo-oxygenase-1 and -2 and neuronal nitric oxide synthase in mouse spinal cord. *Neuroscience* 101:1093-1108.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11113358>

Yamada S, Kawate T, Sakamoto H, Aoki K, Hamada Y, Atsumi S (2006) Cyclo-oxygenase-2-immunoreactive neurons in the lumbar dorsal horn in a chicken acute inflammation model. *Anat Sci Int* 81:164-172.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16955667>

Anm. 5:

Harris RC, Zhang MZ, Cheng HF (2004) Cyclooxygenase-2 and the renal renin-angiotensin system. *Acta Physiol Scand* 181:543-547.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15283769>

Kohlstedt K, Busse R, Fleming I (2005) Signaling via the angiotensin-converting enzyme enhances the expression of cyclooxygenase-2 in endothelial cells. *Hypertension* 45:126-132.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15569856>

Anm. 6:

Hao CM, Yull F, Blackwell T, Komhoff M, Davis LS, Breyer MD (2000) Dehydration activates an NF-kappaB-driven, COX2-dependent survival mechanism in renal medullary interstitial cells. *J Clin Invest* 106:973-982.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11032857>

Kramer BK, Kammerl MC, Komhoff M (2004) Renal cyclooxygenase-2 (COX-2). Physiological, pathophysiological, and clinical implications. *Kidney Blood Press Res* 27:43-62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14691350>

Therland KL, Stubbe J, Thiesson HC, Ottosen PD, Walter S, Sorensen GL, Skott O, Jensen BL (2004) Cyclooxygenase-2 is expressed in vasculature of normal and ischemic adult human kidney and is colocalized with vascular prostaglandin E2 EP4 receptors. *J Am Soc Nephrol* 15:1189-1198.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15100359>

Hao CM, Breyer MD (2008) Physiological regulation of prostaglandins in the kidney. *Annu Rev Physiol* 70:357-377.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17988207>

Anm. 7:

Patrino C, Baigent C (2014) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the heart. *Circulation* 129:907-916

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24566065>

Diese Übersicht enthält umfassendere Informationen als der Titel anzeigt.

Marnett LJ (2009) The COXIB experience: a look in the rearview mirror. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 49:265-290.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18851701>

Rao P, Knaus EE (2008) Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. *J Pharm Pharm Sci* 11:81s-110s.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19203472>

Anm. 8:

Patrino C, Baigent C (2014) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the heart. *Circulation* 129:907-916

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24566065>

In dieser Übersicht wird das Hemmungsverhältnis CO₂/COX1 kritisch diskutiert. Es ist dosisabhängig.

Anm. 9:

Masclee GM et al (2014) Risk of upper gastrointestinal bleeding from different drug combinations. *Gastroenterology* 147:784-792

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24937265>

Lanza FL, Chan FK, Quigley EM (2009) Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 104:728-738.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19240698>

Jarupongprapa S, Ussavasodhi P, Katchamart W (2012) Comparison of gastrointestinal adverse effects between cyclooxygenase-2 inhibitors and non-selective, non-steroidal antiinflammatory drugs plus proton pump inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol* 48:830-838

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23208017>

Anm. 10:

Tatsuguchi A, Sakamoto C, Wada K, Akamatsu T, Tsukui T, Miyake K, Futagami S, Kishida T, Fukuda Y, Yamanaka N, Kobayashi M (2000) Localisation of cyclooxygenase 1 and cyclooxygenase 2 in *Helicobacter pylori* related gastritis and gastric ulcer tissues in humans. *Gut* 46:782-789.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10807888>

Jackson LM, Wu KC, Mahida YR, Jenkins D, Hawkey CJ (2000) Cyclooxygenase (COX) 1 and 2 in normal, inflamed, and ulcerated human gastric mucosa. *Gut* 47:762-770.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11076873>

Peskar BM (2005) Role of cyclooxygenase isoforms in gastric mucosal defense and ulcer healing. *Inflammopharmacology* 13:15-26.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16259725>

Anm. 11:

Ruschitzka F, Borer JS, Krum H, Flammer AJ, Yeomans ND, Libby P, Luscher TF, Solomon DH, Husni ME, Graham DY, Davey DA, Wisniewski LM, Menon V, Fayyad R, Beckerman B, Iorga D, Lincoff AM, Nissen SE (2017) Differential blood pressure effects of ibuprofen, naproxen, and celecoxib in patients with arthritis: the PRECISION-ABPM (Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety Versus Ibuprofen or Naproxen Ambulatory Blood Pressure Measurement) Trial. *Eur Heart J* Aug 28. doi: 10.1093/eurheartj/ehx508.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=29020251>

Nach längerem Gebrauch der COX2-Hemmer traten Herzinfarkte vermehrt auf. Die Entdeckung, dass Coxibe die Infarktrate erhöhen können, war Ergebnis der "post-marketing surveillance" – der durch die moderne Arzneimittelgesetzgebung vorgeschriebenen Nachbeobachtung neuer Arzneimittel. Die Altpräparate aber waren schon auf dem Markt, bevor die modernen Gesetze rechtskräftig wurden. Sie waren nicht nach den neu formulierten Kriterien geprüft worden. Einige von ihnen scheinen die Infarktrate ebenfalls zu erhöhen, aber die dazu vorliegenden Untersuchungen sind noch nicht umfangreich genug, und für viele Altpräparate gibt es gar keine einschlägigen Untersuchungen. In der Konsequenz hat die FDA im Juli 2015 für alle NSAID (Ausnahme: ASS) eine Warnung vor Schlaganfällen und "heart attacks" herausgegeben und entsprechende Änderungen im Informationsmaterial zu den entsprechenden Arzneimitteln angeordnet.

<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm451800.htm>

Dem haben sich die europäischen Arzneimittelbehörden nicht angeschlossen.

Ungprasert P, Srivali N, Wijarnpreecha K, Charoenpong P, Knight EL (2015) Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 54:736-742

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25252703>

Zugriff 24. Juni 2018

Marks JL, van der Heijde DM, Colebatch AN, Buchbinder R, Edwards CJ (2012) Pain pharmacotherapy in patients with inflammatory arthritis and concurrent cardiovascular or renal disease: a Cochrane systematic review. *J Rheumatol Suppl* 90:81-84.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22942334>

Salvo F, Fourrier-Reglat A, Bazin F, Robinson P, Riera-Guardia N, Haag M, Caputi AP, Moore N, Sturkenboom MC, Pariente A (2011) Cardiovascular and gastrointestinal safety of NSAIDs: a systematic review of meta-analyses of randomized clinical trials. *Clin Pharmacol Ther* 89:855-866.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21471964>

Sehr gute Übersicht bei Hinz B, Renner B, Brune K (2007) Drug insight: cyclo-oxygenase-2 inhibitors – a critical appraisal. *Nat Clin Pract Rheumatol* 3:552-560.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17906610>

Funk CD, FitzGerald GA (2007) COX-2 inhibitors and cardiovascular risk. *J Cardiovasc Pharmacol* 50:470-479.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18030055>

Hernandez-Diaz S, Varas-Lorenzo C, Garcia Rodriguez LA (2006) Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute myocardial infarction. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 98:266-274.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16611201>

McGettigan P, Henry D (2006) Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA* 296:1633-1644.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16968831>

Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C (2006) Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 332:1302-1308.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16740558>

Chen LC, Ashcroft DM (2006) Do selective COX-2 inhibitors increase the risk of cerebrovascular events? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Pharm Ther* 31:565-576.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17176361>

Ostor AJ, Hazleman BL (2005) The murky waters of the coxibs: a review of the cur-

rent state of play. *Inflammopharmacology* 13:371-380.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16354390>

Die Unkenntnis wiegt umso schwerer, wenn “nachträglich” eine deutliche COX2-Präferenz bei einem Altpräparat entdeckt wird (Beispiele: Diclofenac, Meloxicam, Paracetamol).

Hinz B, Cheremina O, Brune K (2008) Acetaminophen (paracetamol) is a selective cyclooxygenase-2 inhibitor in man. *FASEB J* 22:383-390.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17884974>

NSAID, Vergleich der UAW von Coxiben mit traditionellen NSAID:
Coxib and traditional NSAID Trialists' Collaboration (2013) Vascular and upper gastrointestinal effects of NSAID: meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 382:769-779.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23726390>

Griffin MR (2013) High-dose non-steroidal anti-inflammatories: painful choices. *Lancet* 382:746-748.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23726391>

Eine ausgewogene Betrachtung der Ergebnisse gibt
Brune K (2013) Stupid it's the dose! *Dtsch Apotheker-Z* 153:2536-2537.
Diclofenac hat wie die Coxibe ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko.

Anm. 12:

Ungprasert P, Cheungpasitporn W, Crowson CS, Matteson EL (2015) Individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Intern Med* 26:285-291
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25862494>

Nderitu P, Doos L, Jones PW, Davies SJ, Kadam UT (2013) Non-steroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease progression: a systematic review. *Fam Pract* 30:247-255
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23302818>

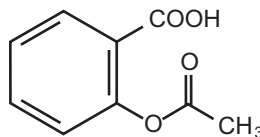
Nderitu P, Doos L, Jones PW, Davies SJ, Kadam UT (2013) Non-steroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease progression: a systematic review. *Fam Pract* 30:247-255
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23302818>

Anm. 13:

Baker J, Cotter JD, Gerrard DF, Bell ML, Walker RJ (2005) Effects of indomethacin and celecoxib on renal function in athletes. *Med Sci Sports Exerc* 37:712-717. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15870622>

Schneider V, Levesque LE, Zhang B, Hutchinson T, Brophy JM (2006) Association of selective and conventional nonsteroidal antiinflammatory drugs with acute renal failure: A population-based, nested case-control analysis. *Am J Epidemiol* 164:881-889. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17005625>

Anm. 14:



Acetylsalicylsäure

Anm. 15:

Bode-Böger SM, Böger RH, Schubert M, Frölich JC (1998) Effects of very low dose and enteric-coated acetylsalicylic acid on prostacyclin and thromboxane formation and on bleeding time in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 54:707-714. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9923572>

Anm. 16:

Durch Acetylierung des (530)Serin in COX1 bzw. des (516)Serin in COX2.

Anm. 17:

Salicylsäure: Plasmaproteinbindung 90 %, Verteilungsvolumen 0,1-0,25 l/kg, aber bei Vergiftungen steigt die Konzentration freier Salicylsäure im Plasma, und wegen der einsetzenden metabolischen Acidose bildet sich mehr nichtionisierte Salicylsäure, die sich stärker in das ZNS verteilt. Elimination: In Dosen bis zu 0,5 g/Tag überwiegt der hepatische Metabolismus (HWZ 2 h). Er geht bei höheren Dosen in die Sättigung, und die tubuläre Säuresekretion der Salicylsäure bestimmt zunehmend die Elimination (HWZ 10-15 h). Diese Sekretion geht bei weiter steigenden Dosen ebenfalls in die Sättigung, und toxische Plasmakonzentrationen (> 350 mg/l) bauen sich auf (HWZ bis 30 h). Nichtionisierte Salicylsäure wird tubulär rückresorbiert (vermehrt bei Vergiftungen mit metabolischer Acidose).

Anm. 18:

Stepensky D, Rimon G (2015) Competition between low-dose aspirin and other NSAIDs for COX-1 binding and its clinical consequences for the drugs' antiplatelet effects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 11:41-52
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25307725>

Saxena A, Balaramnavar VM, Hohlfeld T, Saxena AK (2013) Drug/drug interaction of common NSAIDs with antiplatelet effect of aspirin in human platelets. *Eur J Pharmacol* 721:215-224

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24075938>

Celecoxib, Dipyron Metamizol (Metabolit), Ibuprofen, Naproxen, Piroxicam hemmen ASS, Diclofenac und Acetaminophen nicht.

Polzin A, Zeus T, Schrör K, Kelm M, Hohlfeld T (2013) Dipyron (metamizole) can nullify the antiplatelet effect of aspirin in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 62:1725-1726

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23954336>

Hohlfeld T, Saxena A, Schrör K (2013) High on treatment platelet reactivity against aspirin by non-steroidal anti-inflammatory drugs – pharmacological mechanisms and clinical relevance. *Thromb Haemost* 109:825-833

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23238666>

Rimon G, Sidhu RS, Lauver DA, Lee JY, Sharma NP, Yuan C, Frieler RA, Triebel RC, Lucchesi BR, Smith WL (2010) Coxibs interfere with the action of aspirin by binding tightly to one monomer of cyclooxygenase-1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:28-33

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19955429>

Anm. 19:

ASS-Vergiftung: Eine Magenspülung kommt nur während der ersten Stunde nach Aufnahme einer größeren Menge in Betracht, wenn die Diagnostik auf größere Mengen noch im Magen befindlicher Substanz hinweist. In der Regel aber wird wiederholt Aktivkohle appliziert (siehe Kap. 105).

- Leichte Vergiftung. Symptome: Übelkeit, Erbrechen Ohrensausen, Taubkeit, vertiefte Atmung. Labor: Noch respiratorische Alkalose, Plasmakonzentration bei Erwachsenen 300-600 mg/l, bei Kindern 200-450 mg/l. Therapie: Außer wiederholter Kohlegabe nur Korrektur der Elektrolyte.
- Mittelschwere Vergiftung. Symptome: Zusätzlich rote, heiße Haut, Schwitzen, Petechien. Labor: respiratorische Acidose mit Hypoglykämie (durch Entkopplung der oxidativen Phosphorylierung), Plasmakonzentration bei Erwachsenen 600-800 mg/l, bei Kindern 450-700 mg/l. Therapie: Zusätzlich Infusion einer isoto-

nischen Natriumbicarbonatlösung mit 40 mmol/l K^+ (bei Erwachsenen 1 Liter in 3 Stunden), bis der Urin-pH zwischen 7,5 und 8,5 liegt (Indikatorpapier). Die Alkalisierung des Urins erhöht die Salicylatausscheidung um das Dreifache. Wenn bereits eine metabolische Acidose besteht, kann bei deren Ausgleich die Spontanatmung bedrohlich zurückgehen.

- Schwere Vergiftung. Symptome: Bewußtlosigkeit, Delirien, Krämpfe, Coma. Labor: Metabolische Acidose, erhebliche Elektrolytverluste (Hypokaliämie, auch Hypocalcämie), Plasmakonzentration bei Erwachsenen >800 mg/l, bei Kindern >700 mg/l. Therapie: Hämodialyse, bei Krämpfen Diazepam.

de Pont AC (2007) Extracorporeal treatment of intoxications. *Curr Opin Crit Care* 13:668-673.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17975388>

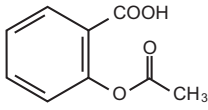
O'Malley GF (2007) Emergency department management of the salicylate-poisoned patient. *Emerg Med Clin North Am* 25:333-346

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17482023>

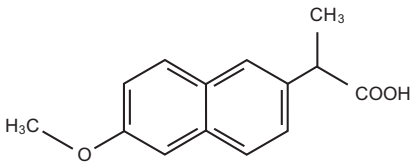
Satar S, Alpay NR, Sebe A, Gokel Y (2006) Emergency hemodialysis in the management of intoxication. *Am J Ther* 13:404-410.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16988535>

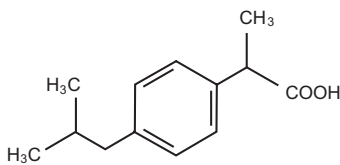
Anm. 20:



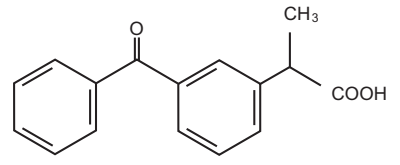
Acetylsalicylsäure



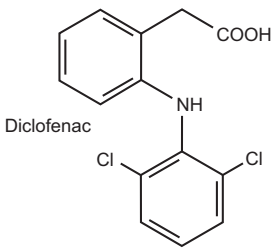
Naproxen



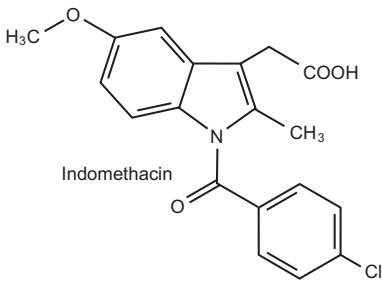
Ibuprofen



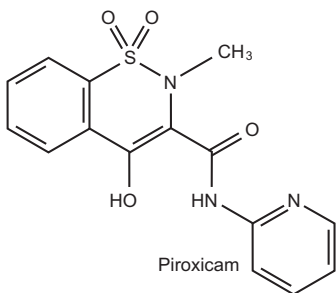
Ketoprofen



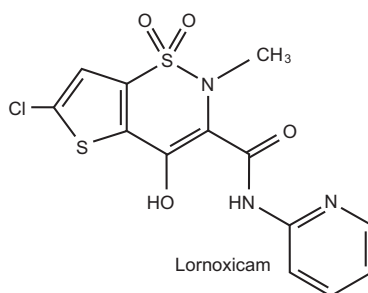
Diclofenac



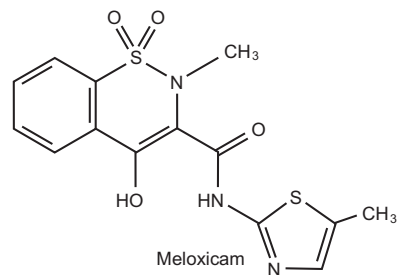
Indomethacin



Piroxicam

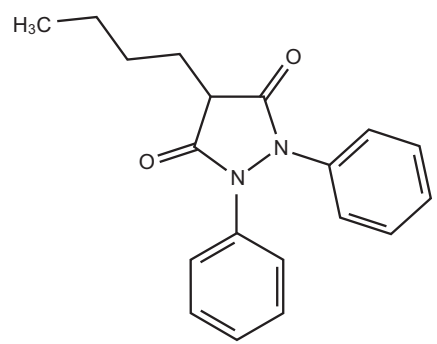
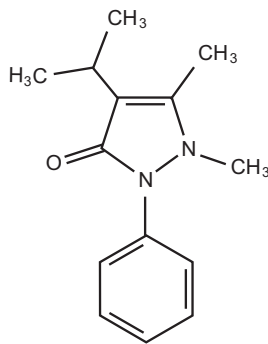
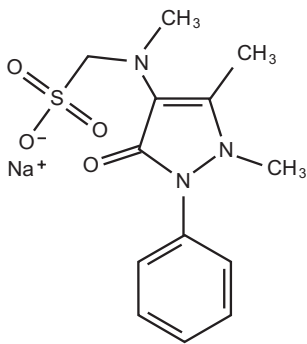
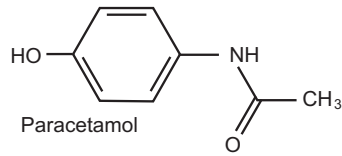
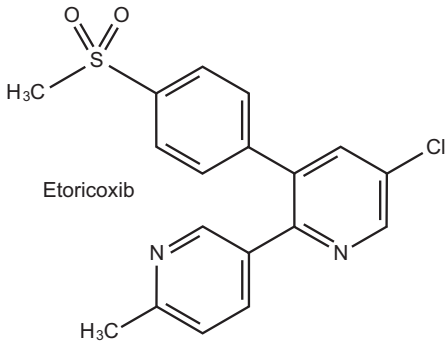
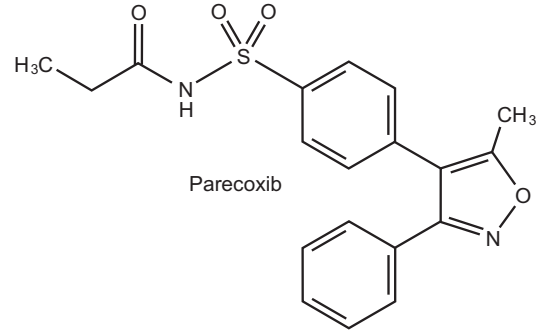
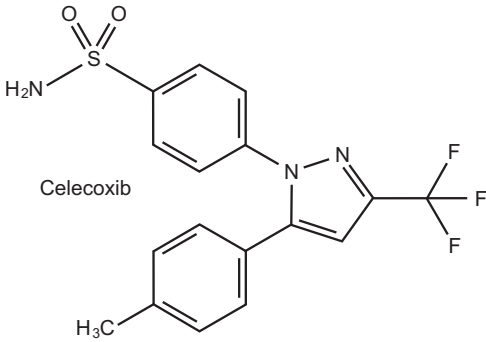


Lornoxicam



Meloxicam

Kapitel 42: Cyclooxygenase-Hemmer (COX-Hemmer)



Anm. 21:

Hinz B, Cheremina O, Besz D, Zlotnick S, Brune K (2008) Impact of naproxen sodium at over-the-counter doses on cyclooxygenase isoforms in human volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 46:180-186.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18397691>

Anm. 22:

Davies NM (1998) Clinical pharmacokinetics of ibuprofen. The first 30 years. *Clin Pharmacokinet* 34:101-154.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9515184>

Bjarnason I (2007) Ibuprofen and gastrointestinal safety: a dose-duration-dependent phenomenon. *J R Soc Med* 100 Suppl 48:11-14.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18335848>

Leroy S, Mosca A, Landre-Peigne C, Cosson MA, Pons G (2007) [Ibuprofen in childhood: evidence-based review of efficacy and safety]. *Arch Pediatr* 14:477-484.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17344039>

Anm. 23:

Kantor TG (1986) Ketoprofen: a review of its pharmacologic and clinical properties. *Pharmacotherapy* 6:93-103.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=3526298>

Williams RL, Upton RA (1988) The clinical pharmacology of ketoprofen. *J Clin Pharmacol* 28:S13-S22.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=3072352>

Jamali F, Brocks DR (1990) Clinical pharmacokinetics of ketoprofen and its enantiomers. *Clin Pharmacokinet* 19:197-217.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2203580>

Bagheri H, Lhiaubet V, Montastruc JL, Chouini-Lalanne N (2000) Photosensitivity to ketoprofen: mechanisms and pharmacoepidemiological data. *Drug Saf* 22:339-349.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10830251>

Barbanoj MJ, Antonijoan RM, Gich I (2001) Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. *Clin Pharmacokinet* 40:245-262.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11368291>

Anm. 24:

Balfour JA, Fitton A, Barradell LB (1996) Lornoxicam. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of painful and inflammatory conditions. *Drugs* 51:639-657.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=8706598>

Skjodt NM, Davies NM (1998) Clinical pharmacokinetics of lornoxicam. A short half-life oxicam. *Clin Pharmacokinet* 34:421-428.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9646006>

Anm. 25:

Fleischmann R, Iqbal I, Slobodin G (2002) Meloxicam. *Expert Opin Pharmacother* 3:1501-1512.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12387696>

Ahmed M, Khanna D, Furst DE (2005) Meloxicam in rheumatoid arthritis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 1:739-751.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16863437>

Anm. 26:

Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin (2011)

<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/024-015.html>

Indometacin ist im Ausland, nicht aber in Deutschland, für diese Indikation zugelassen. Ibuprofen ist zugelassen. Dosierungsanweisungen stehen in der Leitlinie.

Anm. 27:

Boutaud O, Aronoff DM, Richardson JH, Marnett LJ, Oates JA (2002) Determinants of the cellular specificity of acetaminophen as an inhibitor of prostaglandin H(2) synthases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:7130-7135

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12011469>

Boutaud et al. haben den experimentellen Nachweis geführt, dass Paracetamol zwar die COX hemmt, aber auf anderem Wege als die "klassischen" COX-Hemmer wie z.B. Ibuprofen. Ihre Befunde sind heute maßgebend für die Erklärung der fehlenden antiphlogistischen Wirkung von Paracetamol. Für Personen, die auf dem Gebiet der Prostaglandine nicht forschen, ist der Text anspruchsvoll. Für sie sind zwei Darstellungen hilfreich:

Graham GG, Davies MJ, Day RO, Mohamudally A, Scott KF (2013) The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology* 21:201-232

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23719833>

Anderson BJ (2008) Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. *Paediatr Anaesth* 18:915-921

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18811827>

Anm. 28:

Paracetamol bei therapeutischer Dosierung: B_{vf} 70-90 %, V_d nur 0,7-0,9 l/kg und Proteinbindung nur 25 %. Das geringe Verteilungsvolumen und die geringe Plasmaproteinbindung erlaubt zwar die Hämodialyse bei Vergiftungen, aber die Behandlung mit Acetylcystein hat die Dialyse ersetzt.

Anm. 29:

Park BK, Dear JW, Antoine DJ (2015) Paracetamol (acetaminophen) poisoning. *BMJ Clin Evid* 2015: pii 2101

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26479248>

<http://clinicalevidence.bmj.com/x/systematic-review/2101/overview.html>

Zugriff 24. Juni 2018

Park K, Antoine DJ, Pirmohamed M (2014) Treatment of paracetamol overdose: room for improvement? *Lancet* 383:672-674

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24290402>

Bateman DN, Dear JW, Thanacoody HK, Thomas SH, Eddleston M, Sandilands EA, Coyle J, Cooper JG, Rodriguez A, Butcher I, Lewis SC, Vliegenthart AD, Veiraiyah A, Webb DJ, Gray A (2014) Reduction of adverse effects from intravenous acetylcysteine treatment for paracetamol poisoning: a randomised controlled trial. *Lancet* 383:697-704

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24290406>

Hinson JA, Roberts DW, James LP (2010) Mechanisms of acetaminophen-induced liver necrosis. *Handb Exp Pharmacol* 196:369-405.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20020268>

Srivastava A, Maggs JL, Antoine DJ, Williams DP, Smith DA, Park BK (2010) Role of reactive metabolites in drug-induced hepatotoxicity. *Handb Exp Pharmacol* 165-194

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20020263>

Antoine DJ, Williams DP, Park BK (2008) Understanding the role of reactive metabolites in drug-induced hepatotoxicity: state of the science. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 4:1415-1427

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18950283>

Anm. 30:

Klinisch sind die Patienten lange unauffällig, die Anamnese ist deshalb entscheidend wichtig. Labor: Nach 4 h, 8 h bzw. 12 h sind die prognostisch kritischen Konzentrationen im Plasma für Patienten ohne Leberschaden oder Enzyminduktion 200 mg/l, 100 mg/l bzw. 50 mg/l, für induzierte oder lebergeschädigte Patienten 100, 50 bzw. 25 mg/l. Gefahr signalisiert auch eine Verlängerung der HWZ auf > 4 h.

Therapie: Der Glutathionmangel wird durch Infusion i.v. von N-Acetylcystein ausgeglichen. Die frühe Infusion ist am wirksamsten, aber auch nach 16 Stunden ist der Versuch gerechtfertigt.

Infusionsschema für N-Acetylcystein:

- 150 mg/kg, gelöst in 200 ml (Kinder beliebig weniger Volumen) 5 % Glukose, in 15 min.
- danach 50 mg/kg, gelöst in 500 ml (Kinder beliebig weniger Volumen) 5 % Glukose, in 4 h.
- danach 100 mg/kg, gelöst in 1000 ml (Kinder beliebig weniger Volumen) 5 % Glukose, in 16 h.

Ein "milderes" Behandlungsschema mit weniger UAW ist noch nicht akzeptiert: 100 mg/kg in 200 ml über 2 h, danach 200 mg/kg in 1 Liter über 10 h.

Bateman DN, Dear JW, Thanacoody HK, Thomas SH, Eddleston M, Sandilands EA, Coyle J, Cooper JG, Rodriguez A, Butcher I, Lewis SC, Vliegenthart AD, Veiraiyah A, Webb DJ, Gray A (2014) Reduction of adverse effects from intravenous acetylcysteine treatment for paracetamol poisoning: a randomised controlled trial. *Lancet* 383:697-704

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24290406>

N-Acetylcystein kann Überempfindlichkeitsreaktionen auslösen. Man unterbricht dann die Infusion für 30 min und setzt sie danach fort. Ein Antihistaminikum i.v. kann hilfreich sein, ist aber nicht ohne Risiko.

Anm. 31:

Göres E, Kossowicz J, Schneider HG (2004) Propyphenazon: Pharmakologie und Einsatzgebiete. *Med. Monatsschr. f. Pharmazeuten* 27: 72-76

Anm. 32:

Hinz B, Cheremina O, Bachmakov J, Renner B, Zolk O, Fromm MF, Brune K (2007) Dipyron elicits substantial inhibition of peripheral cyclooxygenases in humans: new insights into the pharmacology of an old analgesic. *FASEB J* 21:2343-2351.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17435173>

Anm. 33:

Pierre SC, Schmidt R, Brenneis C, Michaelis M, Geisslinger G, Scholich K (2007) Inhibition of cyclooxygenases by dipyron. Br J Pharmacol 151:494-503.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17435797>

Anm. 34:

Vazquez E, Hernandez N, Escobar W, Vanegas H (2005) Antinociception induced by intravenous dipyron (metamizol) upon dorsal horn neurons: involvement of endogenous opioids at the periaqueductal gray matter, the nucleus raphe magnus, and the spinal cord in rats. Brain Res 1048:211-217.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15921664>

Rezende RM, Franca DS, Menezes GB, dos Reis WG, Bakhle YS, Francischi JN (2008) Different mechanisms underlie the analgesic actions of paracetamol and dipyron in a rat model of inflammatory pain. Br J Pharmacol 153:760-768.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18157167>

Anm. 35:

Metamizol kann p.o, rektal oder – nur wenn p.o. unmöglich ist – durch Injektion i.m. oder i.v. zugeführt werden. Nach Zuführung p.o. wird schon im Darm nahezu alles Metamizol zum gut resorbierbaren und wirksamen 4-Methyl-Amino-Antipyrin abgebaut. Metamizol p.o.: 1-4 x 500 mg, i.v. Einzeldosis nicht über 5ml der Lösung (= 5 x 500 mg) niemals schneller als 1ml/min (Infusion!) und nur in Bereitschaft zur Schocktherapie.

Anm. 36:

Metamizol: Der im Darm entstehende Metaboliten 4-Methyl-Amino-Antipyrin hat 90 % BvF, 2,7 h HWZ und ca. 60 % Proteinbindung.

Anm. 37:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2011) Agranulozytose nach Metamizol – sehr selten, aber häufiger als gedacht.

www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit//Bekanntgaben/Archiv/2011/20110819.html

Anm. 38:

Hohlfeld T, Zimmermann N, Weber AA, Jessen G, Weber H, Schror K, Holtje HD, Ebel R (2008) Pyrazolinone analgesics prevent the antiplatelet effect of aspirin and preserve human platelet thromboxane synthesis. J Thromb Haemost 6:166-173.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17944992>

Graff J, Arabmotlagh M, Cheung R, Geisslinger G, Harder S (2007) Effects of parecoxib and dipyron on platelet aggregation in patients undergoing meniscectomy: a double-blind, randomized, parallel-group study. *Clin Ther* 29:438-447.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17577465>

Anm. 39:

Bar-Oz B, Clementi M, Di Giantonio E, Greenberg R, Beer M, Merlob P, Arnon J, Ornoy A, Zimmerman DM, Berkovitch M (2005) Metamizol (dipyron, optalgin) in pregnancy, is it safe? A prospective comparative study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 119:176-179.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15808375>

Anm. 40: Phenylbutazon (Ambene®)

► Dosierungen p.o. 1-2 x 200 mg/Tag und nicht länger als eine Woche. Nur wenn die orale Aufnahme unmöglich ist, 400 mg tief intragluteal, einmalig.

► Kinetik 99 % Plasmaproteinbindung, Oxidation zum noch wirksamen Oxyphenbutazon, Glucuronidierung, Ausscheidung renal und biliär.

► Interaktionen: Die hohe Plasmaproteinbindung, die Oxidation über das CYP-System und die Eigenwirkungen bedingen eine große Zahl zum Teil gefährlicher Interaktionen (Glucocorticoide, Thrombocytenaggregationshemmer, Lithium, Phenytoin, Aldosteronantagonisten, ACE-Hemmer, Antihypertensiva, Digitalis, Methotrexat, Antidiabetika ...).

► UAW: Wie bei Metamizol, zusätzlich Funktionsstörungen des Pankreas, unerwartete Blutdruckänderungen, Lungenödem.

► Kontraindikationen: Alle bei Metamizol aufgeführten, zusätzlich: Jede Form von Blutungsneigung im ZNS, im Magen-Darmtrakt, im Urogenitalsystem usw., Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz, Leberinsuffizienz. Nicht bei Schwangeren, Kindern und Jugendlichen.

Anm. 41:

Celecoxib p.o. 2 x 100 mg/Tag. Die Dosis soll halbiert werden bei schwerer Leberinsuffizienz oder bei Patienten mit einem schwachen CYP 2C9 (Polymorphismus, homozygot CYP 2C9*3). – Celecoxib hat eine weitere Indikation bei familiärer adenomatöser Darmpolyposis (Präparat Orsenal®), wo es in hoher Dosis (2 x 400 mg/Tag p.o.) gegeben wird. Bei dieser hohen Dosierung sind Herzinfarkte vermehrt aufgetreten.

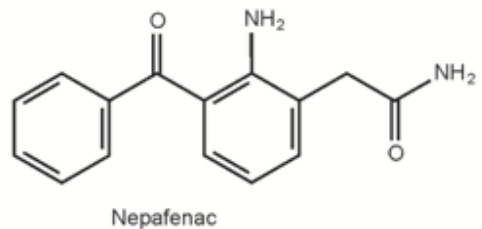
Parecoxib (Dynastat®) Startdosis 40 mg i.v. oder i.m., danach alle 6-12 h jeweils 20 mg. Ein venöser Katheter muss vor der Injektion mit NaCl gespült werden.

Etoricoxib (Arcoxia®) p.o. 30 mg/Tag bei Arthrose, 90 mg/Tag bei Arthritis, 120 mg/Tag bei Gichtarthritis, zur Vermeidung von Herzinfarkten nur Kurzzeittherapie.

Anm. 42:

Celecoxib und Etoricoxib sind gut bioverfügbar. Die Verteilungsvolumina sind > 1 l/kg. Alle Coxibe werden durch Metabolismus eliminiert. HWZ Celecoxib 8-12 h, Etoricoxib 22 h. Parecoxib ist Prodrug und wird sehr schnell zu Valdecoxib metabolisiert, das 8 h HWZ hat. Bei Celecoxib kann ein schwaches CYP 2C9 (d.h. CYP 2C9*3) die Elimination verzögern.

Anm. 43



Anm. 44:

da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, Nartey L, Wandel S, Juni P, Trelle S (2016) Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. Lancet 387:2093-2105
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26997557>

Lehrreicher Kommentar mit weiteren Literaturstellen:

Hinz B (2016) Keine Überraschung. Dtsch. Apotheker-Z 156: 1199

Kapitel 43: Leukotriene und Leukotrien-Rezeptorantagonisten

Anm. 1:

Back M, Dahlen SE, Drazen JM, Evans JF, Serhan CN, Shimizu T, Yokomizo T, Rovati GE (2011) International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXIV: leukotriene receptor nomenclature, distribution, and pathophysiological functions. *Pharmacol Rev* 63:539-584.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21771892>

Tamada T, Ichinose M (2017) Leukotriene Receptor Antagonists and Antiallergy Drugs. *Handb Exp Pharmacol* 237:153-169

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27826703>

Thomson NC (2004) Mediator Antagonists and Anti-Allergic Drugs. In: *Pharmacology and therapeutics of asthma and COPD. Handbook of Experimental Pharmacology* 161:125-152 (Editors Page CP, Barnes PJ, Editor-in-Chief K. Starke), Berlin: Springer

Capra V, Thompson MD, Sala A, Cole DE, Folco G, Rovati GE (2007) Cysteinyl-leukotrienes and their receptors in asthma and other inflammatory diseases: critical update and emerging trends. *Med Res Rev* 27:469-527.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16894531>

Austen KF (2008) The cysteinyl leukotrienes: where do they come from? What are they? Where are they going? *Nat Immunol* 9:113-115.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18204420>

Anm. 2:

Storms W (2007) Update on montelukast and its role in the treatment of asthma, allergic rhinitis and exercise-induced bronchoconstriction. *Expert Opin Pharmacother* 8:2173-2187.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17714069>

Riccioni G, Bucciarelli T, Mancini B, Di Ilio C, D'Orazio N (2007) Antileukotriene drugs: clinical application, effectiveness and safety. *Curr Med Chem* 14:1966-1977.

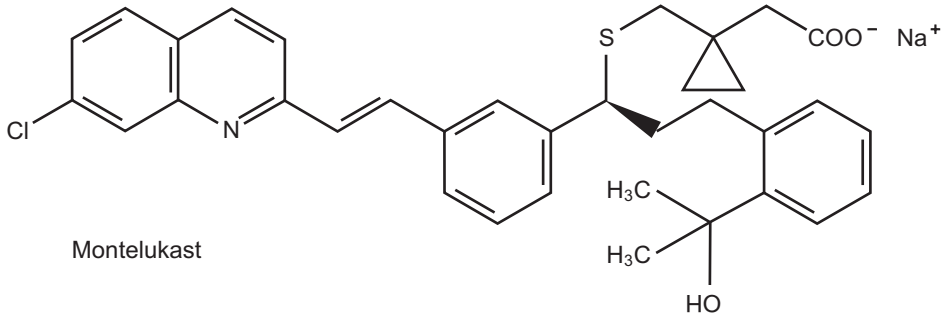
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17691939>

Joos S, Miksch A, Szecsenyi J, Wieseler B, Grouven U, Kaiser T, Schneider A (2008) Montelukast as add-on therapy to inhaled corticosteroids in the treatment of mild to moderate asthma: a systematic review. *Thorax* 63:453-462.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18443162>

Steinke JW, Culp JA (2007) Leukotriene synthesis inhibitors versus antagonists: the pros and cons. *Curr Allergy Asthma Rep* 7:126-133.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17437683>

Anm. 3:



Anm. 4:

Montelukast bei Erwachsenen 1 x 10 mg p. o. am Morgen, bei Kindern von 6-15 Jahren 1 x 5 mg 1 h vor oder 2 h nach einer Mahlzeit, bei jüngeren Kindern 1 x 4 mg oder weniger.

Anm. 5:

Montelukast: Bvf 64 %, die C_{max} wird erst nach 2-3 h erreicht. Elimination durch Abbau (CYP 3A4) und biliäre Ausscheidung.

Anm. 6:

Interaktionen sind experimentell, aber nicht klinisch bekannt, aber wegen CYP3A4-Metabolismus nicht ausgeschlossen.

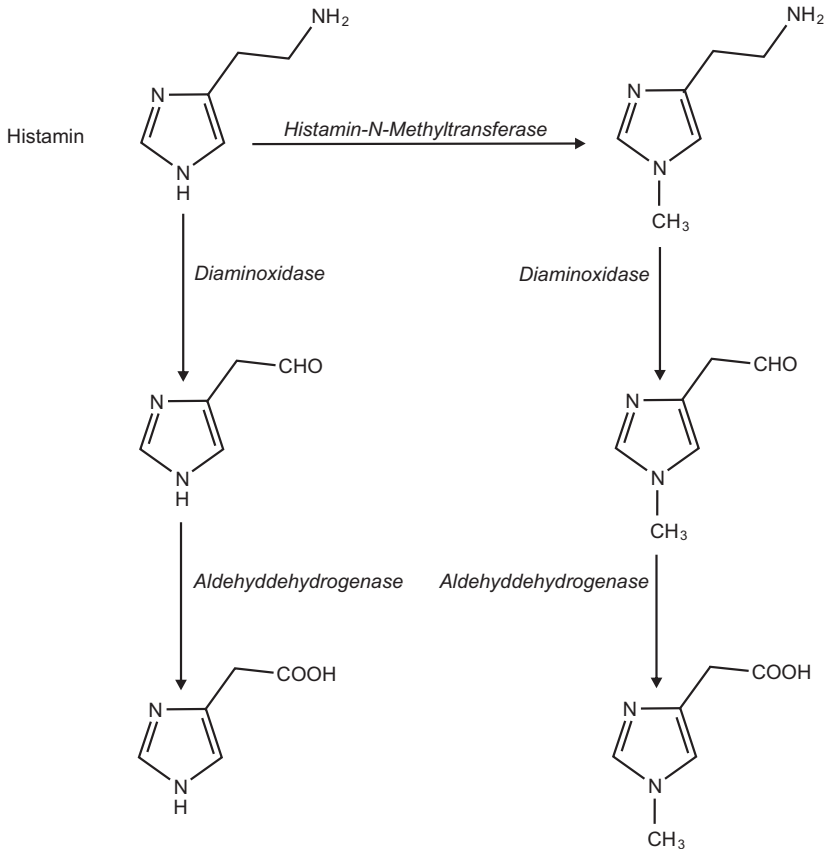
Kapitel 44: Histamin und H1-Rezeptorantagonisten

Anm. 1:

Lagunoff D, Martin TW, Read G (1983) Agents that release Histamine from mast cells. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 23:331-351.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=6191653>

Anm. 2:



Anm. 3:

Smit MJ, Hoffmann M, Timmerman H, Leurs R (1999) Molecular properties and signalling pathways of the histamine H1 receptor. *Clin Exp Allergy* 29 Suppl 3:19-28.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10444208>

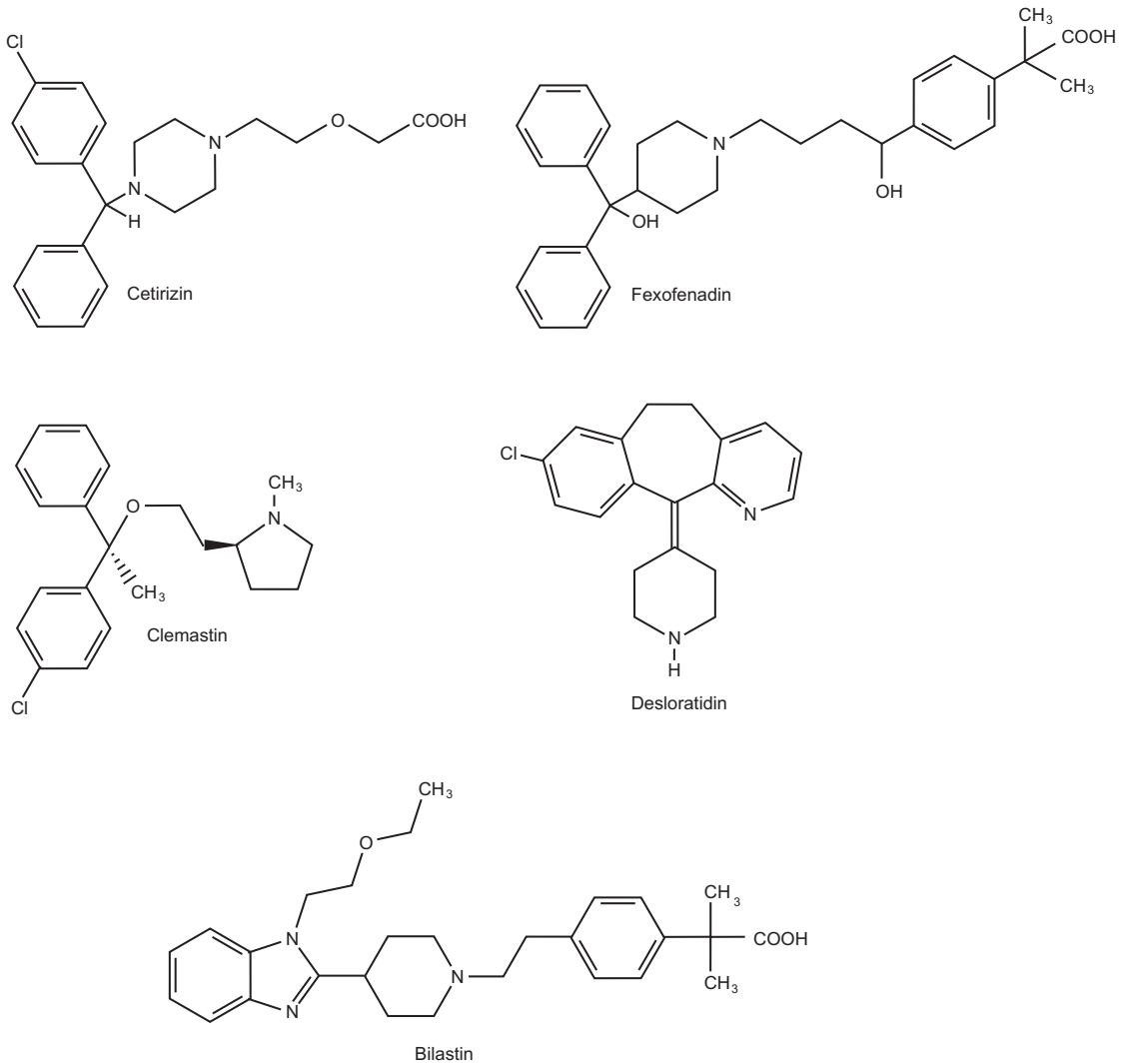
Togias A (2003) H1-receptors: localization and role in airway physiology and in immune functions. *J Allergy Clin Immunol* 112:S60-S68.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14530790>

Anm. 4:

Page CP, Barnes PJ (Hrsg.) (2004) Pharmacology and Therapeutics of Asthma and COPD. *Handb exp Pharmacol* 161. Berlin: Springer.

Anm. 5:



Anm. 6:

Tramer MR, von Elm E, Loubeyre P, Hauser C (2006) Pharmacological prevention of serious anaphylactic reactions due to iodinated contrast media: systematic review. *BMJ* 333:675.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16880193>

Anm. 7:

Greisner WA, III (2004) Onset of action for the relief of allergic rhinitis symptoms with second-generation antihistamines. *Allergy Asthma Proc* 25:81-83.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15176489>

Plaut M, Valentine MD (2005) Clinical practice. Allergic rhinitis. *N Engl J Med* 353:1934-1944.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16267324>

Anm. 8:

Simons FE (2004) Advances in H1-antihistamines. *N Engl J Med* 351:2203-2217.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15548781>

Plaut M, Valentine MD (2005) Clinical practice. Allergic rhinitis. *N Engl J Med* 353:1934-1944.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16267324>

Hagemann TM (2005) Pediatric allergic rhinitis drug therapy. *J Pediatr Health Care* 19:238-244.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16010263>

Golightly LK, Greos LS (2005) Second-generation antihistamines: actions and efficacy in the management of allergic disorders. *Drugs* 65:341-384.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15669879>

Camelo-Nunes IC (2006) New antihistamines: a critical view. *J Pediatr (Rio J)* 82:S173-S180.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17136293>

Anm. 9:

Dubuske LM (2005) Review of desloratadine for the treatment of allergic rhinitis, chronic idiopathic urticaria and allergic inflammatory disorders. *Expert Opin Pharmacother* 6:2511-2523.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16259582>

Berger WE (2005) The safety and efficacy of desloratadine for the management of allergic disease. *Drug Saf* 28:1101-1118.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16329713>

Schenkel EJ (2006) Effect of desloratadine on the control of morning symptoms in patients with seasonal and perennial allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 27:465-472.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17176780>

Bachert C, Van Cauwenberge P (2007) Desloratadine treatment for intermittent and persistent allergic rhinitis: a review. *Clin Ther* 29:1795-1802.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18035184>

Anm. 10:

Meeves SG, Appajosyula S (2003) Efficacy and safety profile of fexofenadine HCl: a unique therapeutic option in H1-receptor antagonist treatment. *J Allergy Clin Immunol* 112:S69-S77.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14530791>

Chen C (2007) Some pharmacokinetic aspects of the lipophilic terfenadine and zwitterionic fexofenadine in humans. *Drugs R D* 8:301-314.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17767395>

Anm. 11:

Portnoy JM, Dinakar C (2004) Review of cetirizine hydrochloride for the treatment of allergic disorders. *Expert Opin Pharmacother* 5:125-135.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14680442>

Kapp A, Wedi B (2004) Chronic urticaria: clinical aspects and focus on a new antihistamine, levocetirizine. *J Drugs Dermatol* 3:632-639.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15624746>

Holgate S, Powell R, Jenkins M, Ali O (2005) A treatment for allergic rhinitis: a view on the role of levocetirizine. *Curr Med Res Opin* 21:1099-1106.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16004679>

Dubuske LM (2007) Levocetirizine: The latest treatment option for allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 28:724-734.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18201439>

Anm. 12:

Kaliner MA (2007) A novel and effective approach to treating rhinitis with nasal antihistamines. *Ann Allergy Asthma Immunol* 99:383-390.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18051206>

Anm. 13:

Church MK (2017) Allergy, Histamine and Antihistamines. *Handb Exp Pharmacol* 241:321-331

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=28101683>

Borriello F, Iannone R, Marone G (2017) Histamine Release from Mast Cells and Basophils. *Handb Exp Pharmacol* 241:121-139

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=28332048>

Kapitel 45: Degranulationshemmer

Anm. 1:

Zhang T, Finn DF, Barlow JW, Walsh JJ (2015) Mast cell stabilisers. *Eur J Pharmacol*
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26130122>

Nurmatov UB, Rhatigan E, Simons FE, Sheikh A (2015) H1-antihistamines for primary mast cell activation syndromes: a systematic review. *Allergy* 70:1052-1061
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26095756>

Finn DF, Walsh JJ (2013) Twenty-first century mast cell stabilizers. *Br J Pharmacol* 170:23-37
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23441583>

Anm. 2:

Platt M (2014) Pharmacotherapy for allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 4 Suppl 2:S35-S40
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25182353>

Melvin TA, Patel AA (2011) Pharmacotherapy for allergic rhinitis. *Otolaryngol Clin North Am* 44:727-39, x
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21621057>

Greiner AN, Meltzer EO (2011) Overview of the treatment of allergic rhinitis and nonallergic rhinopathy. *Proc Am Thorac Soc* 8:121-131
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21364230>

Netzer NC, Kupper T, Voss HW, Eliasson AH (2012) The actual role of sodium cromoglycate in the treatment of asthma – a critical review. *Sleep Breath* 16:1027-1032
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22218743>

Keller M, Schierholz J (2011) Have inadequate delivery systems hampered the clinical success of inhaled disodium cromoglycate? Time for reconsideration. *Expert Opin Drug Deliv* 8:1-17
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21174604>

van der Wouden JC, Uijen JH, Bernsen RM, Tasche MJ, de Jongste JC, Ducharme F (2008) Inhaled sodium cromoglycate for asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* CD002173
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18843630>

Stevens MT, Edwards AM, Howell JB (2007) Sodium cromoglicate: an ineffective drug or meta-analysis misused? *Pharm Stat* 6:123-137
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17533647>

Zimmer G, Bernhorster M, Pilz P, Schuchmann-Fix J, Huggelmeier R, Blum N, Libertus H (2006) Mononuclear cell membranes: stabilization by reproterol and cromoglycate, destabilization by fenoterol and salbutamol. *Arzneimittelforschung* 56:76-83.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16572921>

Anm. 3:

Flancbaum L, Fitzpatrick JC, Fisher H (1989) Improved survival from compound 48/80-induced lethal stress and inhibition of myocardial histamine and carnosine mobilization by lodoxamide. *Circ Shock* 27:155-164.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2706750>

Denis D, Bloch-Michel E, Verin P, Sebastiani A, Tazartes M, Helleboid L, Di Giovanni A, Lecorvec M (1998) Treatment of common ocular allergic disorders; a comparison of lodoxamide and NAAGA. *Br J Ophthalmol* 82:1135-1138.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9924299>

Capron M, Loiseau S, Papin JP, Robertson S, Capron A (1998) Inhibitory effects of lodoxamide on eosinophil activation. *Int Arch Allergy Immunol* 116:140-146.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9652307>

Avunduk AM, Avunduk MC, Kapicioglu Z, Akyol N, Tavli L (2000) Mechanisms and comparison of anti-allergic efficacy of topical lodoxamide and cromolyn sodium treatment in vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 107:1333-1337.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10890862>

Anm. 4:

Grant SM, Goa KL, Fitton A, Sorkin EM (1990) Ketotifen. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in asthma and allergic disorders. *Drugs* 40:412-448.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2226222>

Schoch C (2003) In vitro inhibition of human conjunctival mast-cell degranulation by ketotifen. *J Ocul Pharmacol Ther* 19:75-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12648306>

Berger G, Berger R, Goldberg A (2006) Ketotifen induced inhibition of histamine release in a non-IgE model of middle ear effusion. *Pediatr Allergy Immunol* 17:43-48.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16426254>

Anm. 5:

Wang YH, Tache Y, Harris AG, Kreutner W, Daly AF, Wei JY (2005) Desloratadine prevents compound 48/80-induced mast cell degranulation: visualization using a vital fluorescent dye technique. *Allergy* 60:117-124.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15575942>

Anm. 6:

McTavish D, Sorkin EM (1989) Azelastine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential. *Drugs* 38:778-800.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2574665>

Fanous K, Garay RP (1993) Azelastine and allergen transduction signal in MC9 mast cells. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 348:515-519.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=7509459>

Kempuraj D, Huang M, Kandere-Grzybowska K, Basu S, Boucher W, Letourneau R, Athanassiou A, Theoharides TC (2003) Azelastine inhibits secretion of IL-6, TNF- α and IL-8 as well as NF- κ B activation and intracellular calcium ion levels in normal human mast cells. *Int Arch Allergy Immunol* 132:231-239.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14646384>

Anm. 7:

Rosenwasser LJ, O'Brien T, Weyne J (2005) Mast cell stabilization and anti-histamine effects of olopatadine ophthalmic solution: a review of pre-clinical and clinical research. *Curr Med Res Opin* 21:1377-1387.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16197656>

Galatowicz G, Ajayi Y, Stern ME, Calder VL (2007) Ocular anti-allergic compounds selectively inhibit human mast cell cytokines in vitro and conjunctival cell infiltration in vivo. *Clin Exp Allergy* 37:1648-1656.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17877767>

Anm. 8:

Coward WR, Sagara H, Church MK (1998) Asthma, adenosine, mast cells and theophylline. *Clin Exp Allergy* 28 Suppl 3:42-46.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9756185>

Fenster MS, Shepherd RK, Linden J, Duling BR (2000) Activation of adenosine A2 alpha receptors inhibits mast cell degranulation and mast cell-dependent vasoconstriction.

tion. *Microcirculation* 7:129-135.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10802855>

Umeda M, Ichiyama T, Hasegawa S, Kaneko M, Matsubara T, Furukawa S (2002) Theophylline inhibits NF-kappaB activation in human peripheral blood mononuclear cells. *Int Arch Allergy Immunol* 128:130-135.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12065913>

Anm. 9:

Yan P, Nanamori M, Sun M, Zhou C, Cheng N, Li N, Zheng W, Xiao L, Xie X, Ye RD, Wang MW (2006) The immunosuppressant cyclosporin A antagonizes human formyl peptide receptor through inhibition of cognate ligand binding. *J Immunol* 177:7050-7058.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17082621>

Inoue T, Katoh N, Kishimoto S (2006) Prolonged topical application of tacrolimus inhibits immediate hypersensitivity reactions by reducing degranulation of mast cells. *Acta Derm Venerol* 86:13-16.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16585982>

Anm. 10:

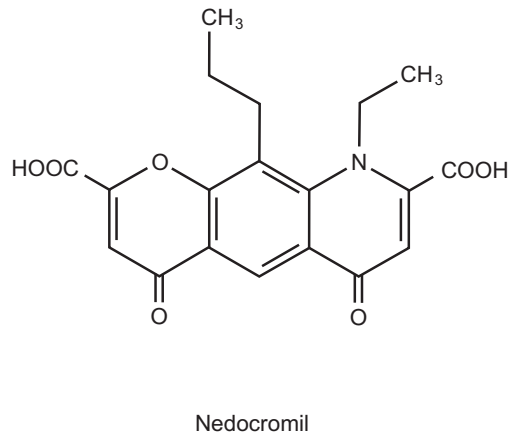
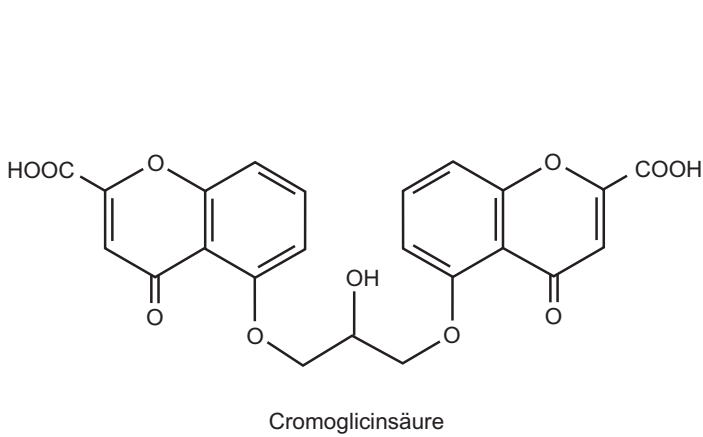
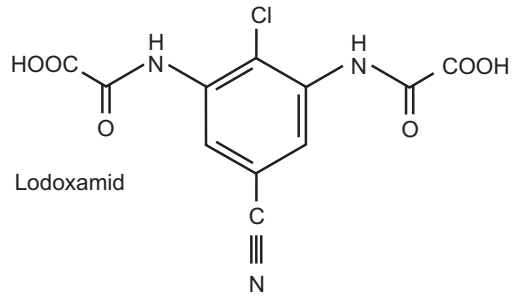
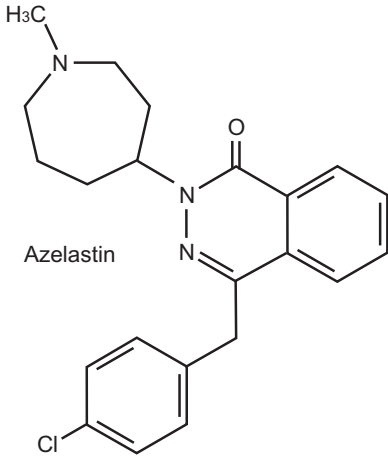
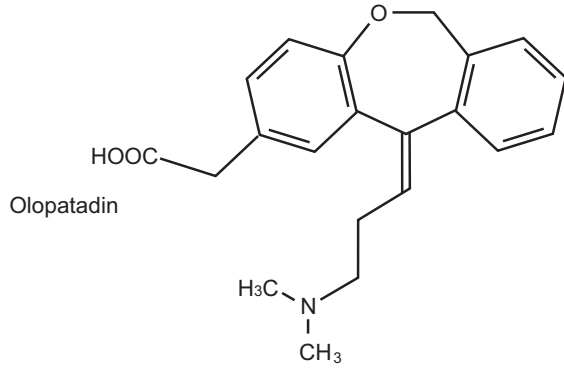
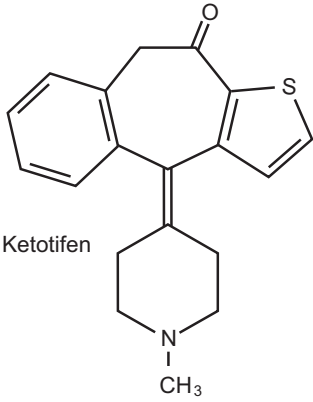
Formeln für Adrenalin Kap. 69, Desloratidin Kap. 44, Theophyllin Kap. 55, Cyclosporin und Tacrolimus Kap. 39. Omalizumab (Kap. 46) ist ein monoklonaler Antikörper.

Anm. 11:

Bei den Antihistaminika ist nicht quantifiziert, wieviel der Wirksamkeit Folge der Granulationshemmung und wieviel Folge des H1-Rezeptorantagonismus ist. Die Nachweise der Granulationshemmung im Experiment wurde selten durch Versuche an menschlichen Mastzellen aus dem klinischen Applikationsgebiet erbracht, meist an gebietsfremden Mastzellen oder an Mastzellen von Versuchstieren, gelegentlich fehlt er ganz. (Mastzellen aus verschiedenen Gebieten (Gewebe) oder von verschiedenen Spezies reagieren in Experimenten unterschiedlich).

Mehrheitlich wurde unter der Wirkung von Degranulationshemmern eine Hemmung des stimulationsbedingten Anstiegs der intrazellulären Calciumkonzentration beobachtet. Soweit cyclische Nucleotide gemessen wurden, wurde auch deren Anstieg gehemmt. Als Rezeptoren, über die die Degranulationshemmung ausgelöst werden kann, wurden adrenerge β -Rezeptoren, Adenosin A_2 -Rezeptoren, Formylpeptidrezeptoren, mastzellständiges IgE und Prostaglandin E_2 -Rezeptoren identifiziert.

Kapitel 45: Degranulationshemmer



Kay LJ, Yeo WW, Peachell PT (2006) Prostaglandin E2 activates EP2 receptors to inhibit human lung mast cell degranulation. *Br J Pharmacol* 147:707-713.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16432506>

Wie die von den Rezeptoren ausgehenden Signalketten konvergieren, ist nicht bekannt. Überdies scheint es Aktivierungswege zu geben, die nicht von Rezeptoren ausgehen, die aber durch Degranulationshemmer dennoch gedämpft werden können. Eine Zunahme von NF- κ B in einzelnen Experimenten weist auf eine Wirkung auch an der DNA hin, deren Charakter aber unbekannt ist.

Anm. 12:

Ranft A, Kochs EF (2004) Therapie anaphylaktischer Reaktionen. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 39:2-19.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14740309>

Brockow K, Ring J (2005) Notfall: Anaphylaktischer Schock. Erste Hilfe für den Allergiker. *Der Allgemeinarzt* Heft 4, 26-28

Anm. 13:

Przybilla B et al. (2011) Diagnose und Therapie der Bienen- und Wespengiftallergie. *Allergo Journal* 20:318-339. AWMF-Register 061/020.
http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/061-020l_S2k_Bienen_und_Wespengiftallergie_2011-03.pdf
Zugriff 12. Juni 2018

Kapitel 46: Allergische Reaktionen auf Arzneimittel und andere Chemikalien

Anm. 1:

Coombs RRA, Gell PGH (1975). Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In: Gell PGH, Coombs RRA, Lachmann PJ (eds). *Clinical Aspects of Immunology*, 761-781. Oxford/England: Blackwell

Anm. 2:

Weltzien HU, Hebbelmann S, Pflugfelder U, Ruh H, Ortman B, Martin S, and Iglesias A (1992). Antigen contact sites in class I major histocompatibility complex-restricted, trinitrophenyl-specific T cell receptors. *Eur J Immunol* 22:863-866.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1547828>

Martin S, Niedermann G, Leipner C, Eichmann K, and Weltzien HU (1993) Intracellular processing of hapten-modified protein for MHC class I presentation: cytoplasmic delivery by pH-sensitive liposomes. *Immunol Lett* 37:97-102.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=8258464>

Moulon C, Wild D, Dormoy A, and Weltzien HU (1998) MHC-dependent and -independent activation of human nickel-specific CD8+ cytotoxic T cells from allergic donors. *J Invest Dermatol* 111:360-366.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9740224>

Martin S, Lappin MB, Kohler J, Delattre V, Leicht C, Preckel T, Simon JC, and Weltzien HU (2000) Peptide immunization indicates that CD8+ T cells are the dominant effector cells in trinitrophenyl-specific contact hypersensitivity. *J Invest Dermatol* 115:260-266.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10951244>

Roujeau JC (2006) Immune mechanisms in drug allergy. *Allergol Int* 55:27-33.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17075283>

Wu Y, Farrell J, Pirmohamed M, Park BK, Naisbitt DJ (2007) Generation and characterization of antigen-specific CD4+, CD8+, and CD4+CD8+ T-cell clones from patients with carbamazepine hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 119:973-981.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17320939>

Cavani A (2008) Immune regulatory mechanisms in allergic contact dermatitis and contact sensitization. *Chem Immunol Allergy* 94:93-100.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18802340>

Coulter EM, Jenkinson C, Wu Y, Farrell J, Foster B, Smith A, McGuire C, Pease C, Basketter D, King C, Friedmann PS, Pirmohamed M, Park BK, Naisbitt DJ (2008) Activation of T-cells from allergic patients and volunteers by p-phenylenediamine and Bandrowski's base. *J Invest Dermatol* 128:897-905.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17914451>

Anm. 3:

NK-Zellen haben für die Bindung an die Fc-Termini der IgG den Rezeptor Fc γ RIII.

Anm. 4:

Mastzellen und Basophile erkennen den Fc-Terminus von IgE mit dem Rezeptor Fc ϵ RI, Eosinophile mit dem Rezeptor Fc γ RIIA = CD32.

Anm. 5:

Es ist nicht ausgemacht, dass bei einigen (Lokalanästhetika, Pyrazolonen) nicht doch der immunologische Mechanismus zusätzlich beteiligt ist.

Anm. 6:

Brownell J, Casale TB (2004) Anti-IgE therapy. *Immunol Allergy Clin North Am* 24:551-68.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15474858>

Scheinfeld N (2005) Omalizumab: a recombinant humanized monoclonal IgE-blocking antibody. *Dermatol Online J* 11:2.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15748543>

Nowak D (2006) Management of asthma with anti-immunoglobulin E: a review of clinical trials of omalizumab. *Respir Med* 100:1907-1917.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16949266>

Soresi S, Togias A (2006) Mechanisms of action of anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy Asthma Proc* 27:S15-S23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16722327>

Strunk RC, Bloomberg GR (2006) Omalizumab for asthma. *N Engl J Med* 354:2689-2695.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16790701>

Cox L, Platts-Mills TA, Finegold I, Schwartz LB, Simons FE, Wallace DV (2007) American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force Report on omalizumab-associated anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 120:1373-1377.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17996286>

Limb SL, Starke PR, Lee CE, Chowdhury BA (2007) Delayed onset and protracted progression of anaphylaxis after omalizumab administration in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 120:1378-1381.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17936893>

Plosker GL, Keam SJ (2008) Omalizumab: a review of its use in the treatment of allergic asthma. *BioDrugs* 22:189-204.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18481901>

Prenner BM (2008) Asthma 2008: targeting immunoglobulin E to achieve disease control. *J Asthma* 45:429-436.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18612893>

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittelrichtlinie in Anlage 4. Therapiehinweis zu Omalizumab.

<https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/584/>

Zugriff 24. Juni 2018

Anm. 7:

Xolair® s.c. Die Dosis ist vom Lebensalter und vom IgE-Basiswert abhängig und wird nach Tabellen ermittelt. Die Einstellung der Patienten ist Sache der Pulmonologen.

Anm. 8:

Aus den subkutanen Depots ist Omalizumab zu 62 % bioverfügbar. Im Übrigen gelten die allgemeinen pharmakokinetischen Daten für humanisierte MAbs (Kap. 47)

Anm. 9:

Hausmann O, Schnyder B, Pichler WJ (2010) Drug hypersensitivity reactions involving skin. *Handb Exp Pharmacol* 196:29-55.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20020258>

Clarke JB (2010) Mechanisms of adverse drug reactions to biologics. *Handb Exp Pharmacol* 196:453-474.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20020272>

Anm. 10:

Dingermann T, Zündorf I (2017) Der Feind im eigenen Körper. *Dtsch Apotheker-Z* 157 (#18):1738-1748

Sehr gute und ausführliche Darstellung zur Autoimmunität, mit farbigen Schemazeichnungen.

Kapitel 47: Antikörper als Pharmaka

Anm. 1:

Bis vor wenigen Jahren wurde noch mit “Tetanus-Antiserum vom Pferd” behandelt. Anaphylaktische Reaktionen wurden nach wiederholten Injektionen (nach mehreren Verletzungen in zeitlichen Abständen) beobachtet.

Anm. 2:

Zhou H, Mascelli MA (2011) Mechanisms of monoclonal antibody-drug interactions. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 51:359-372.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20936946>

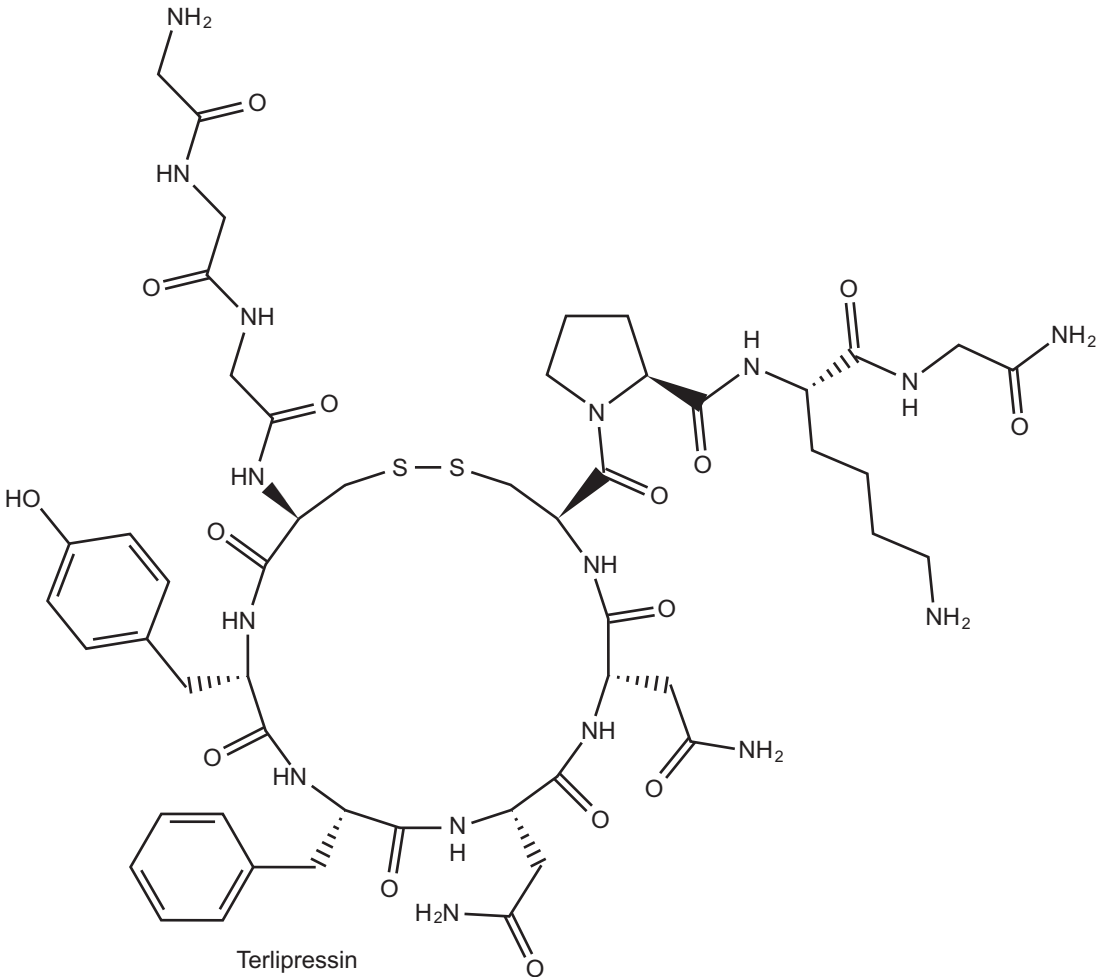
Clarke JB (2010) Mechanisms of adverse drug reactions to biologics. *Handb Exp Pharmacol* 196:453-474.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20020272>

Singh J, Kraft M (2008) Anti-IgE and other antibody targets in asthma. *Handb Exp Pharmacol* 181:257-288

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18071950>

Anm. 6:



Anm. 7:

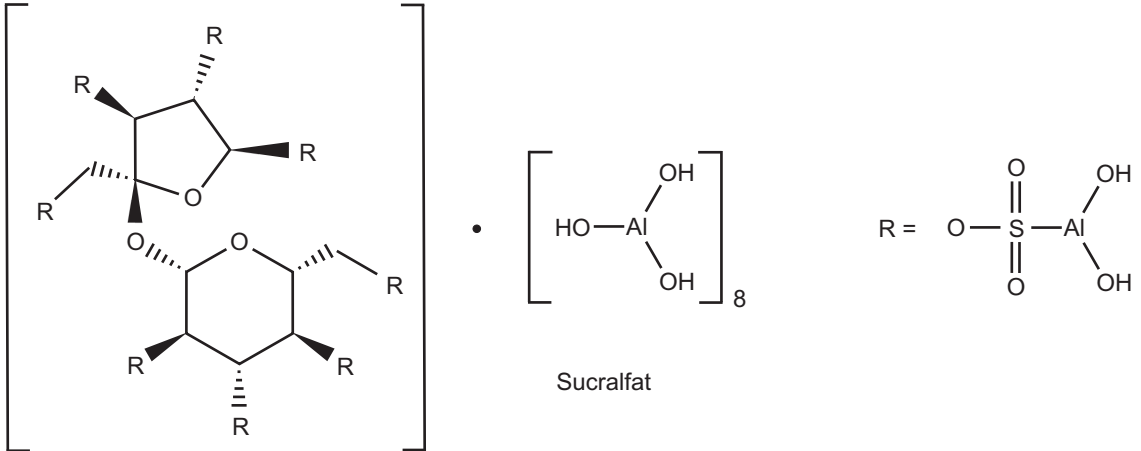
Terlipressin:

- ▶ Dosierung: 1-2 mg i.v., die mehrfache Wiederholung mit 1 mg i.v. im Abstand von 4-6 Stunden für 2-3 Tage ist möglich.
- ▶ Kinetik: HWZ 50-80 min. t_{max} für Lysin-Vasopressin 2 h, die Wirkung setzt also langsam ein. Elimination durch physiologischen Peptidmetabolismus.
- ▶ UAW: Gefährlich und häufig: Arrhythmien, Myocardinfarkt. Häufig: Kopfschmerzen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Durchfall, periphere und cardiale Ischämie, Hypertonie.
- ▶ Interaktionen: Verstärkung bradycarder UAW anderer Pharmaka.
- ▶ Kontraindikationen: Kombination mit Pharmaka, die eine Bradycardie erzeugen, Hypovolämie.
- ▶ Schwangerschaft: Kontraindikation.

Anm. 8:

Die vielen Fertigpräparate stehen in der "Roten Liste[®]" in der Untergruppe 60.4.13.1.1.

Anm. 9:



Anm. 10:

Zu den Indikation:

Masclee GM, Sturkenboom MC, Kuipers EJ (2014) A benefit-risk assessment of the use of proton pump inhibitors in the elderly. *Drugs Aging* 31:263-282

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24634248>

Scarpignato C (2012) Poor effectiveness of proton pump inhibitors in non-erosive reflux disease: the truth in the end! *Neurogastroenterol Motil* 24:697-704

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22783985>

Dieser Artikel beschränkt die Indikation auf die Reflux-Gastritiden mit Erosion durch die Magen-HCl, was auch unmittelbar einleuchtet.

Indikation Ösophagitis eosinophil

Molina-Infante J, Katzka DA, Gisbert JP (2013) Review article: proton pump inhibitor therapy for suspected eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 37:1157-1164

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23656497>

Allenfalls symptomatische Besserung

Cheng E (2013) Proton pump inhibitors for eosinophilic oesophagitis. *Curr Opin Gastroenterol* 29:416-420

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23449027>

Indikation Pädiatrie

Chen IL, Gao WY, Johnson AP, Niak A, Troiani J, Korvick J, Snow N, Estes K, Taylor A, Griebel D (2012) Proton pump inhibitor use in infants: FDA reviewer experience. J Pediatr Gastroenterol Nutr 54:8-14

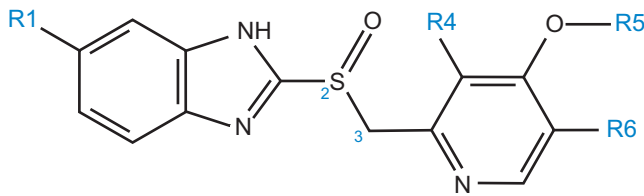
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21946832>

Nur bei Erkrankungen, die durch die Magen-HCL bedingt sind, besteht eine Indikation.

van der Pol RJ, Smits MJ, van Wijk MP, Omari TI, Tabbers MM, Benninga MA (2011) Efficacy of proton-pump inhibitors in children with gastroesophageal reflux disease: a systematic review. Pediatrics 127:925-935

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21464183>

Anm. 11:



	R1	2 - 3	R4	R5	R6
Omeprazol	H ₃ C - O	—	CH ₃	CH ₃	CH ₃
Esomeprazol	H ₃ C - O	····	CH ₃	CH ₃	CH ₃
Lansoprazol	H	—	CH ₃	CH ₂ -CF ₃	H
Pantoprazol	HF ₂ C - O	—	OCH ₃	CH ₃	H
Rabeprazol	H	—	CH ₃	O - (CH ₂) ₃ - O - CH ₃	H

Anm. 12:

Zur Bindung stehen mehrere Cysteine bereit. Die Hemmer haben ein unterschiedliches Bindungsmuster.

Anm. 13:

– Für alle Kombinationen der Eradikationstherapie bei *Helicobacter pylori* gilt: Wegen steigender Resistenz werden Viererkombinationen mit Amoxicillin erprobt.

Pantoprazol

bei Refluxösophagitis und zur Prophylaxe von NSAR-Ulcera täglich 1 x 20 mg p.o. für 4 Wochen oder länger, Kinder > 10 kg erhalten 1 x 10 mg p.o. für 4-8 Wo,

bei Ulcera mit *Helicobacter pylori*: Täglich 2 x p.o.

– entweder Pantoprazol 40 mg, Clarithromycin 500 mg, Amoxicillin 1000 mg

– oder Pantoprazol 40 mg, Clarithromycin 500 mg, Metronidazol 500 mg für 4 Wochen oder länger,

bei Zollinger-Ellison-Syndrom Anfangsdosis 2 x 40 mg p.o.

Lansoprazol

bei Refluxösophagitis und NSAR-Ulcera täglich 1 x 30 mg p.o. für 4 Wochen oder länger, zur Prophylaxe 15 mg,

bei Ulcera mit *Helicobacter pylori*: Täglich 2 x p.o.

– entweder Lansoprazol 40 mg, Clarithromycin 500 mg, Amoxicillin 1000 mg

– oder Lansoprazol 40 mg, Clarithromycin 500 mg, Metronidazol 500 mg, für 4 Wochen oder länger,

Rezidivprophylaxe mit täglich 1 x 15 mg,

bei Zollinger Ellison-Syndrom Anfangsdosis 2 x 60 mg p.o.

Ransoprazol

Akutes Ulcus duodeni oder benignes Ulcus ventriculi: 1 x 20 mg p.o. morgens, bis zu 12 Wochen.

Erosive Refluxkrankheit akut: 1 x 20 mg morgens p.o. für 6 Wochen. Chronisch 1 x 20 oder 10 mg p.o.

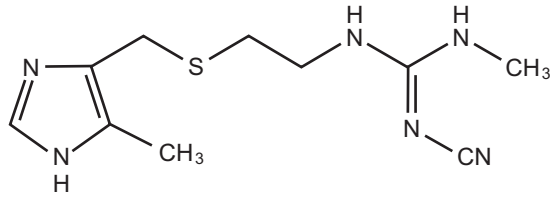
Morbus Ellison-Zollinger: 1 x 60 mg bis 2 x 60 mg täglich p.o., solange dies erforderlich ist.

Helicobacter pylori: 2 x täglich p.o. [20 mg Rabeprazol + 500 mg Clarithromycin + 1 g Amoxicillin]. Diese Dosierung kann bei Resistenzentwicklung unzureichend sein.

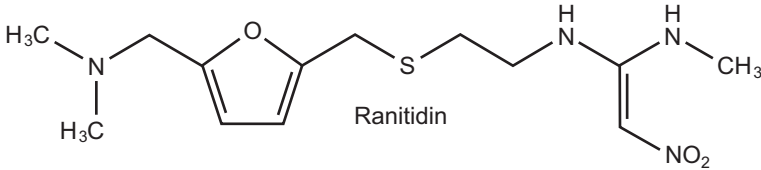
Sonderfall Infusion i.v.: Esomeprazol SUN®

► Zulassung: Für Patienten, die orale Arzneiformen nicht schlucken können (z.B. Intensiv-Patienten).

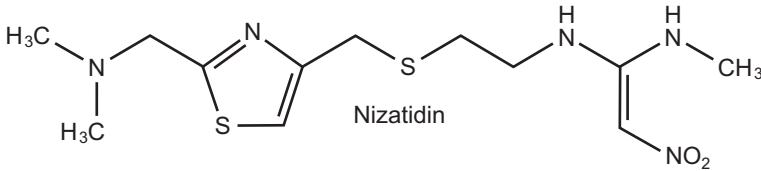
Anm. 14:



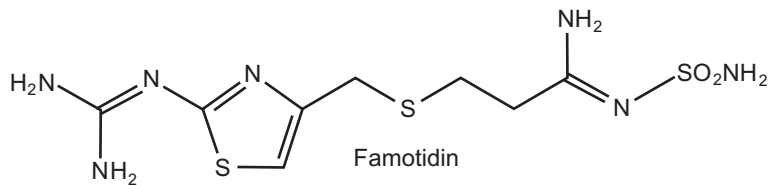
Cimetidin



Ranitidin



Nizatidin



Famotidin

Anm. 15:

Kinetik Cimetidin wird am stärksten metabolisiert und zeigt die meisten metabolischen Interaktionen.

- ▶ UAW sind nicht häufig. Eine Hyperprolaktinämie kann zur Gynäkomastie führen und senkt deshalb die Compliance männlicher Patienten.
- ▶ Interaktionen: Die Resorption von Ketoconazol und Itraconazol wird wegen der Minderung des pH im Magen herabgesetzt. Sucralfat und Antazida sollen 2 Stunden zeitversetzt gegeben werden, weil sie sonst die Resorption herabsetzen. Die Rezeptorantagonisten sind sauer und können deshalb mit anderen sauren Pharmaka um die tubulären Säuretransporter konkurrieren.
- ▶ Kontraindikationen: Die Kontraindikationen sind nicht gruppenspezifisch.
- ▶ Mutter & Kind: Nach ausreichender Erfahrung sind die H₂-Rezeptorantagonisten in der Schwangerschaft verträglich. Sie gehen in die Muttermilch über.

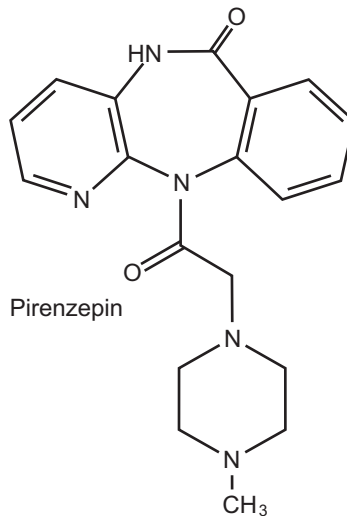
	Cimetidin	Famotidin	Ranitidin
Bioverfügbar %	62, sehr variabel	40-50	50
t _{max} [h]	0,5-1,5	1-3	2-3
Plasmaprotein- bindung %	40-20	15-22	10-19
Verteilungsvolumen [l/kg]	0,9-1,1	0,9-1,4	1,0-1,5
Elimination	CYP 50% Rest renal	CYP 30-35% Rest renal	CYP 10% Rest renal
Halbwertszeit [h]	1,7-2,3	2,4-6	1,9-2,3

Tabelle 48.2. Zahlen für die Pharmakokinetik der H₂-Antagonisten.

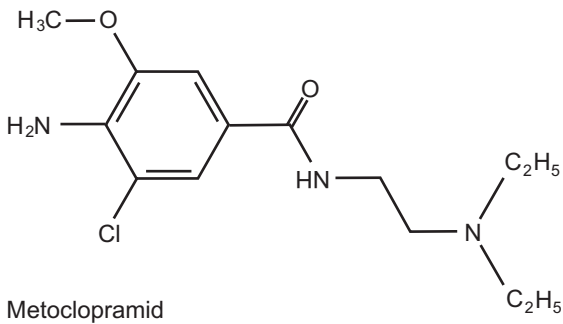
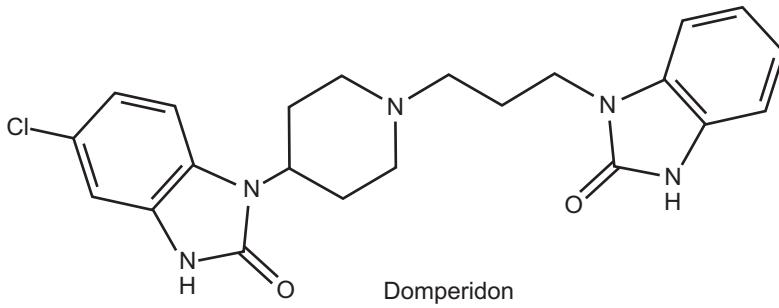
Anm. 17:

Xie G, Drachenberg C, Yamada M, Wess J, Raufman JP (2005) Cholinergic agonist-induced pepsinogen secretion from murine gastric chief cells is mediated by M1 and M3 muscarinic receptors. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 289:G521-G529. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15933222>

Anm. 18:



Anm. 19:



Anm. 20:

Metoclopramid: B_{vf} 60-80 %, t_{max} 30-120 min, V_d 2,2-3,4 l/kg. 20 % werden unverändert renal eliminiert, der Rest wird metabolisiert. HWZ 2,6-4,6 h.

Anm. 21:

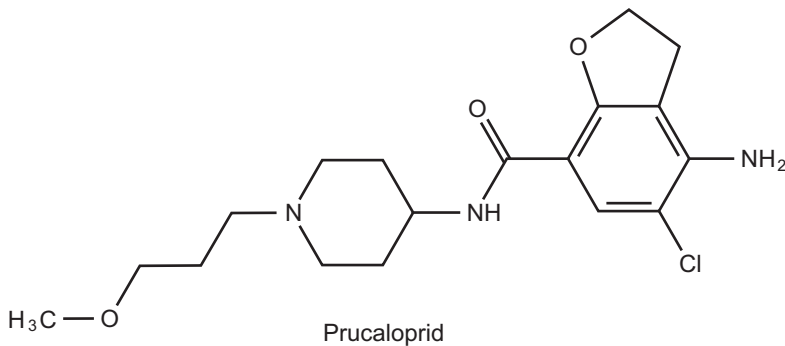
Domperidon: C_{max} 21 ng/ml, t_{max} 90 min. Plasmaproteinbindung > 90 %.

Anm. 22:

Frampton JE (2009) Prucalopride. *Drugs* 69:2463-2476.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19911858>

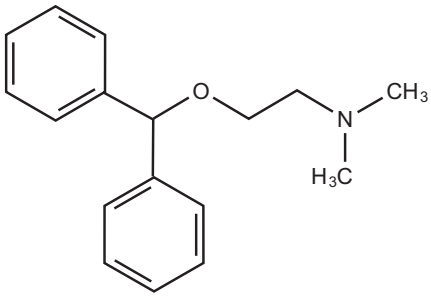
Anm. 23:



Anm. 24:

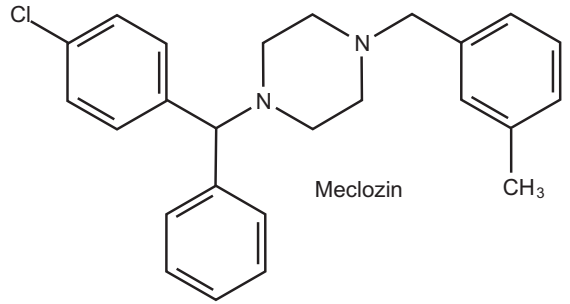
Prucaloprid: B_{vf} 93,2 %, V_d 567 l, PPB 28-33 %, HWZ 24-30 h.

Anm. 25:

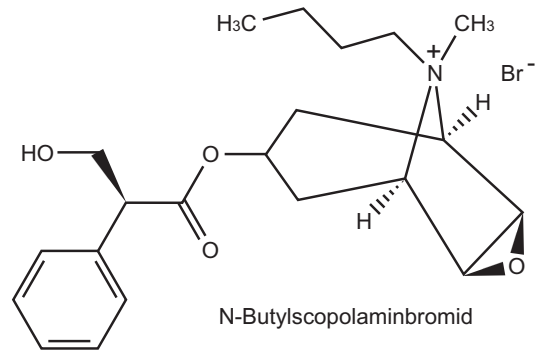


Diphenhydramin

(Dimenhydrinat ist eine Salzverbindung des Diphenhydramin mi 8-Chlortheophyllin)

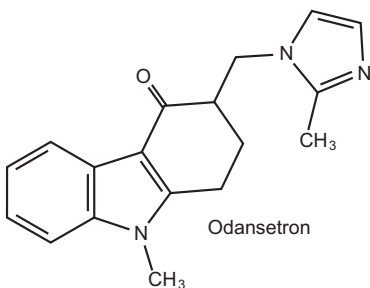


Meclozin

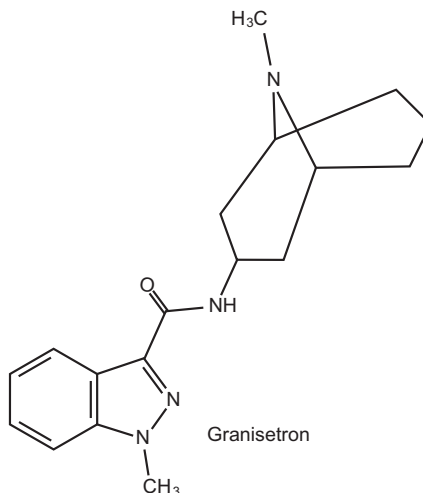


N-Butylscopolaminbromid

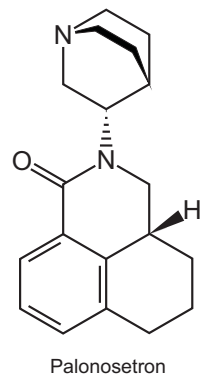
Anm. 26:



Odansetron



Granisetron



Palonosetron

Anm. 27:

Die folgende Tabelle zeigt die Zulassung der Setrone

	Operationen	Strahlentherapie	Chemotherapie
Ondantetron	Prophylaxe, Therapie	Prophylaxe, Therapie	Prophylaxe, Therapie
Granisetron		Prophylaxe, Therapie	Prophylaxe, Therapie
Palonosetron (Aloxi®)			Prophylaxe

Anm. 28:

Ondansetron

Bei Chemotherapie: 32 mg in 100 ml NaCl in 15 min i.v. plus 20 mg Dexamethason i.v. vor der Therapie, danach je 8 mg p.o. morgens und abends für 5 Tage. Kinder über 2 Jahre: 5 mg/m² über 15 min vor Chemotherapie, danach 4 mg p.o. morgens und abends.

Bei Strahlentherapie: 8 mg p.o. morgens und abends über mehrere Tage.

Bei Operationen: 16 mg p.o. 1 h vor OP, 4 mg langsam i.v. nach OP, Kinder 0,1 mg/kg vor und nach OP. Bei Ondansetron gibt es Dosierungsempfehlungen auch für Säuglinge.

Granisetron

Bei Chemotherapie und Strahlentherapie:

Erwachsene (Personen über 50 kg), vor Therapie 2 mg p.o., nach Therapie 2 x 1 mg p.o./Tag, oder bis zu 3 mg i.v. (in 10-30 ml) in 5 min, 30 min vor und nach der Therapie. Wiederholung frühestens nach 10 min. Tagesmaximaldosis 3 x 3 mg.

Kinder über 25 kg: 1 mg per infusionem je Applikation, TMD 3 mg. Kinder unter 25 kg: 40 µg/kg per infusionem vor der Therapie, 2 x 20 µg/kg pro Tag nach der Therapie.

Palonosetron

30 min vor Beginn der Chemotherapie bei Erwachsenen 500 µg p.o. oder 250 µg i.v.

Anm. 29:

	Bvf %	t _{max} [h]	PPB %	V _d [l/kg]	HWZ [h]
Ondantetron	60	1,5	70-76	2,1	3
Granisetron	60		65	3	9
Palonosetron	97	5,1	62	8,3	37

Tabelle 48.3. Zahlen für die Pharmakokinetik der Setrone.

Anm. 30:

Massaro AM, Lenz KL (2005) Aprepitant: a novel antiemetic for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Ann Pharmacother* 39:77-85.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15562136>

Jordan K (2006) Neurokinin-1-receptor antagonists: a new approach in antiemetic therapy. *Onkologie* 29:39-43.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16514255>

Navari RM (2007) Fosaprepitant (MK-0517): a neurokinin-1 receptor antagonist for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Expert Opin Investig Drugs* 16:1977-1985.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18042005>

Hesketh PJ (2008) Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 358:2482- 2494.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18525044>

Sarcev T, Secen N, Zaric B, Milovancev A (2008) Aprepitant – where do we stand in the control of chemotherapy-induced nausea and vomiting? *J BUON* 13:333-339.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18979546>

Anm. 31:

Aprepitant: Nichtlineare Pharmakokinetik, deshalb gilt nur für die 40 mg Dosis: Bvf 67 %, C_{\max} 0,7 µg/ml, t_{\max} 3h, 97 % proteingebunden, V_{dss} 1 l/kg, HWZ 9 h.

Anm. 32:

Aprepitant, Interaktionen: Orale Contraceptiva, Mutterkornalkaloide, Rifampicin, Phenyntion, Carbamazepin, Phenobarbital, Johanniskraut, Ritonavir, Ketoconazol, Clarithromycin, Telithromycin, Metoprolol, Pimozid, Terfenadin, Astemizol, Benzodiazepine, Tolbutamid ...!

Anm. 33:

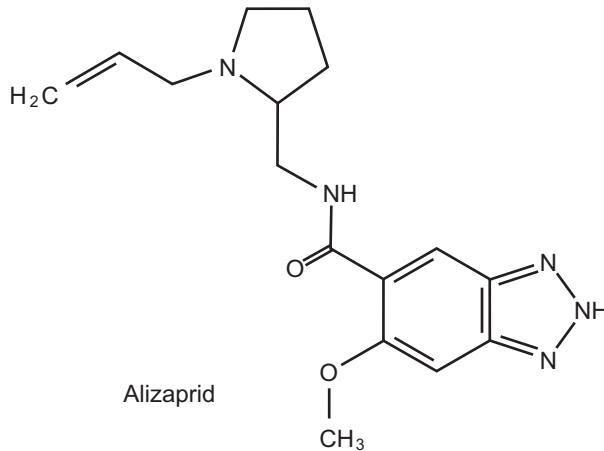
Rey E, Stettler E, D'athis P, Pons G (2001) Pharmacokinetics of alizapride in children receiving chemotherapy for solid tumour. *Fundam Clin Pharmacol* 15:217-220.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11468033>

Depierre A, Lebeau B, d'Allens H (1992) A comparison of ondansetron with alizapride plus methylprednisolone in the control of cisplatin-induced emesis. The French Pneumology Group for the Ondansetron Study. *Oncology* 49:305-311.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1387930>

Dhasmana KM, Banerjee AK, Zhu YN, Erdmann W, Parmar SS, Salzman SK (1989) Role of dopamine receptors in gastrointestinal motility. Res Commun Chem Pathol Pharmacol 64:485-488.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2571179>

Anm. 34A:



Anm. 34B:

Alizaprid, Vegentan®

Bei Chemotherapie: 3 x 50 mg p.o. vor und 3 x 50 mg p.o. nach der Injektion eines Antineoplastikums, dann 3 x 50 mg p.o./Tag. i.v. 100 mg vor und 100 mg 4 Stunden nach Therapie.

Bei Strahlentherapie: 3 x 150 mg i.v.

Bei Operationen: 1 x 50 mg vor und 3 x 50 mg/Tag nach der OP.

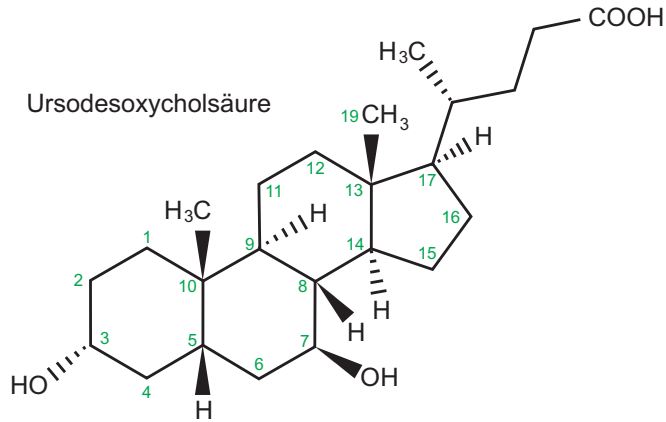
Anm. 35:

Alizaprid: Lineare Kinetik, Bvf 61-75 %, t_{\max} 45-60 min, Plasmaproteinbindung 75 %, HWZ 2,8 h, Elimination renal, eine Dosisanpassung ist bei einer Creatininclearance < 50ml/min nötig.

Anm. 36:

Alizaprid, Interaktionen: Schwächung der Wirkung durch Alkohol, Sedativa, alle anderen Stoffe mit ZNS-dämpfenden Nebenwirkungen, Dopaminagonisten (Levodopa, Amantadin, Apomorphin, Bromocriptin, Cabergolin, Entacapon, Lisurid, Pergolid, Piribedil, Pramipexol, Quinagolid, Ropinirol) und anticholinerge Pharmaka. Dexamethason verstärkt die antiemetische Wirkung. Die Wirkungen der Antihypertensiva werden verstärkt (Orthostase!)

Anm. 37:

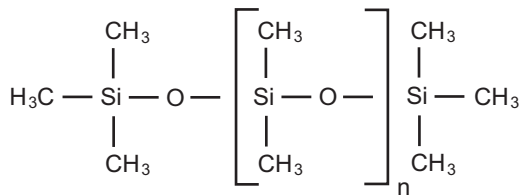


Anm. 38:

Ursodesoxycholol

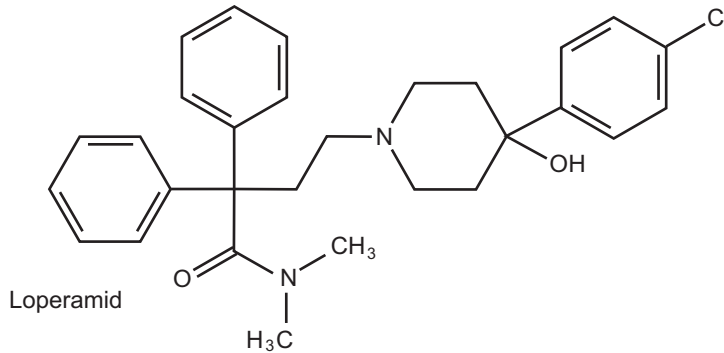
- ▶ Dosierung: Zur Gallensteinauflösung täglich 10 mg/kg abends p.o. Wenn nach einem Jahr kein Erfolg sichtbar ist, Therapie beenden, andernfalls Therapie ein weiteres Jahr fortführen. Andere Dosierungen: Bei Gallenrefluxgastritis 250 mg täglich für 14 Tage, bei primär biliärer Cirrhose 14 mg/kg täglich (HWZ 3,5-5,8 Tage).
- ▶ UAW: Durchfall ist die häufigste UAW.
- ▶ Interaktionen: Die Resorption anderer Pharmaka kann gefördert oder gehemmt werden, weshalb die Dosierung für diejenigen Pharmaka neu eingestellt werden sollte, für die eine Überprüfung der Plasmakonzentrationen empfohlen ist.
- ▶ Kontraindikationen: Bei Verschluss oder Entzündung der Gallenwege ist Ursodesoxycholol kontraindiziert.
- ▶ Schwangerschaft: In Tierversuche wurden Negativbefunde erhoben. Bei menschlichen Schwangerschaften sind die Erfahrungen nicht ausreichend dokumentiert.

Anm. 41:



Dimeticon

Anm. 42:



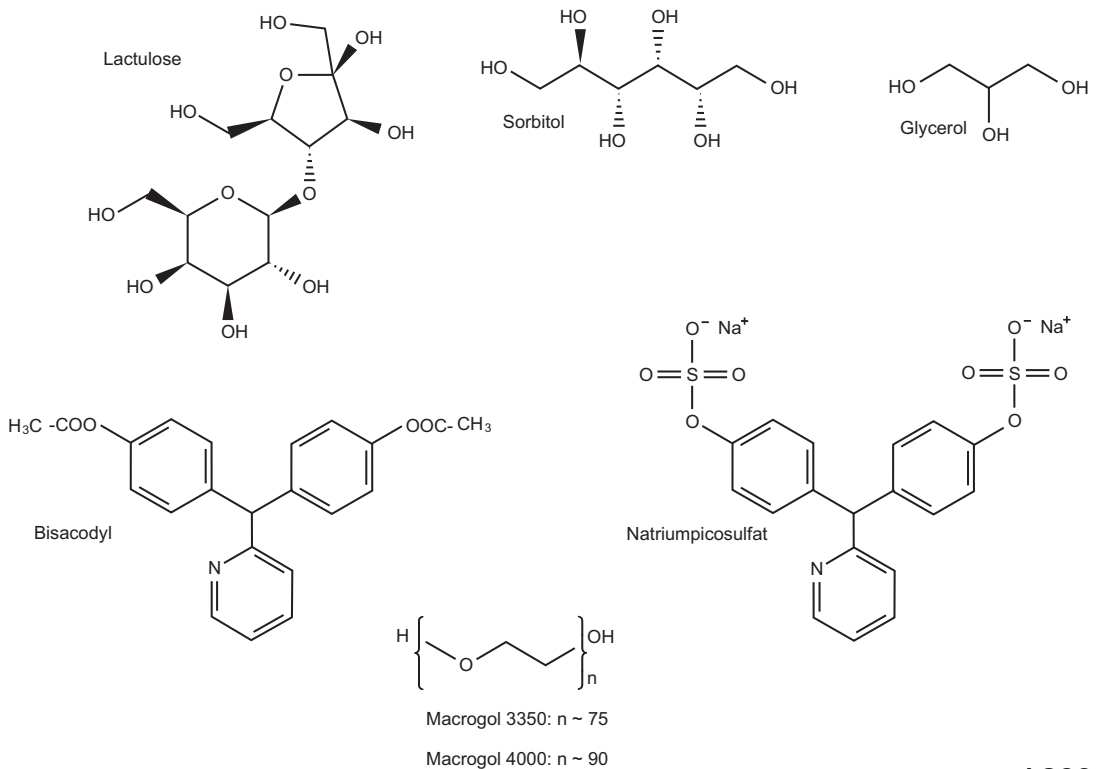
Anm. 43:

Loperamid: Sehr hoher Erstpassege-Effekt, zusätzlich ist Loperamid Substrat von P-gp, deshalb ist die Bvf gering. t_{max} (3-)5 h, kaum Passage durch die Blut-Hirn-Schranke, Elimination sowohl renal als auch metabolisch, HWZ 7-15 h.

Anm. 44:

Müller-Lissner S (2009) Obstipation-Pathophysiologie, Diagnose und Therapie. Dtsch Ärztebl 106:424-431

Anm. 45:



Anm. 46:

Bis-(p-hydroxyphenyl)-pyridyl-2-methan.

Anm. 49:

Hoffmann JC, Zeitz M (2005) S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen und des Kompetenznetzes chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Zur Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa. Ein Update. *Med Klin (München)* 100:43-50.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15654542>

Kane SV (2006) Systematic review: adherence issues in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 23:577-585.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16480396>

Hanauer SB (2008) Review article: evolving concepts in treatment and disease modification in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 27 Suppl 1:15-21.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18307645>

Anm. 50:

Rousseaux C, Lefebvre B, Dubuquoy L, Lefebvre P, Romano O, Auwerx J, Metzger D, Wahli W, Desvergne B, Naccari GC, Chavatte P, Farce A, Bulois P, Cortot A, Colombel JF, Desreumaux P (2005) Intestinal antiinflammatory effect of 5-aminosalicylic acid is dependent on peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *J Exp Med* 201:1205-1215.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15824083>

Bergman R, Parkes M (2006) Systematic review: the use of mesalazine in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 23:841-855.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16573787>

Desreumaux P, Ghosh S (2006) Review article: mode of action and delivery of 5-aminosalicylic acid. *Aliment Pharmacol Ther* 24 Suppl 1:2-9.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16939423>

Dubuquoy L, Rousseaux C, Thuru X, Peyrin-Biroulet L, Romano O, Chavatte P, Chamaillard M, Desreumaux P (2006) PPARgamma as a new therapeutic target in inflammatory bowel diseases. *Gut* 55:1341-1349.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16905700>

Hanauer SB (2006) Review article: high-dose aminosalicylates to induce and maintain remissions in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 24 Suppl 3:37-40.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16961743>

Moss AC, Peppercorn MA (2007) The risks and the benefits of mesalazine as a treatment for ulcerative colitis. *Expert Opin Drug Saf* 6:99-107.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17367256>

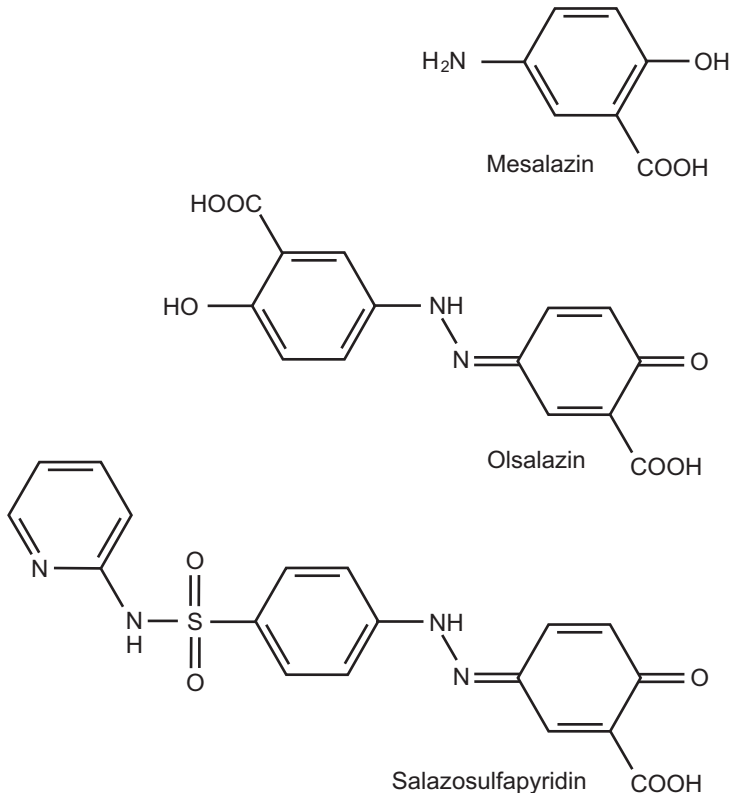
Nielsen OH, Munck LK (2007) Drug insight: aminosalicylates for the treatment of IBD. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 4:160-170.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17339853>

Actis GC, Paziienza P, Rosina F (2008) Mesalamine for inflammatory bowel disease: recent reappraisals. *Inflamm Allergy Drug Targets* 7:1-5.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18473894>

Anm. 51:



Anm. 52:

Rousseaux C, Lefebvre B, Dubuquoy L, Lefebvre P, Romano O, Auwerx J, Metzger D, Wahli W, Desvergne B, Naccari GC, Chavatte P, Farce A, Bulois P, Cortot A, Colombel JF, Desreumaux P (2005) Intestinal antiinflammatory effect of 5-aminosa-

licylic acid is dependent on peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. J Exp Med 201:1205-1215.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15824083>

Anm. 53:

Erstrebenswert ist deshalb die Freisetzung der 5-Aminosalicylsäure im erkrankten Darmgebiet. Dies wird sowohl durch chemische Bindung von 5-Aminosalicylsäure an ein weiteres Molekül als auch durch Einsatz verschiedener Arzneizubereitungen angestrebt. In Olsalazin ist ein Molekül 5-Aminosalicylsäure über eine Azo-Brücke -N=N- an ein zweites gebunden, in Sulfasalazin an ein Molekül Sulfapyridin. Beide Salazine erreichen unverändert das Colon, erst dort wird die Azobrinne durch Bakterienenzyme gespalten. Freigesetzt werden aus Olsalazin zwei Moleküle 5-Aminopyridin, aus Sulfasalazin ein Molekül 5-Aminopyridin und ein Molekül Sulfapyridin.

Anm. 54:

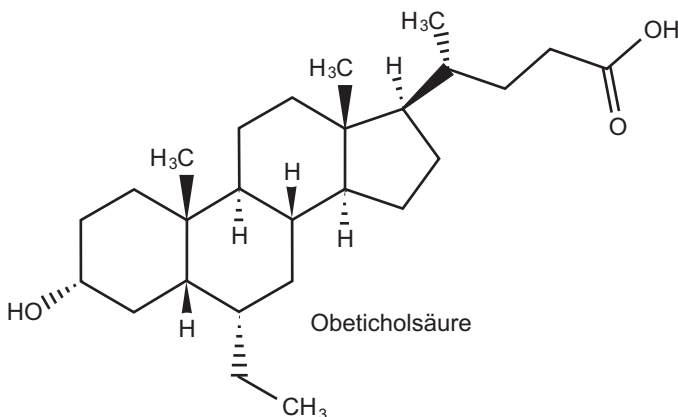
Therapeutisch für Mesalazin und Olsalazin p.o. 3 x 1 g/Tag, für Sulfasalazin bis 6 g, Rezidivprophylaxe mit Mesalazin p.o. 3 x 250-500 mg/Tag, mit Olsalazin p.o. 2 x 500 mg/Tag, mit Sulfasalazin p.o. 2 x 1-1,5 g/Tag. Eine Dosisreduktion im höheren Lebensalter ist angebracht. Richtwert für Kinder: p.o. 3-4 x 10mg/kg und Tag. Therapeutisch für Mesalazin und Olsalazin p.o. 3 x 1 g/Tag, für Sulfasalazin bis 6 g, Rezidivprophylaxe mit Mesalazin p.o. 3 x 250-500 mg/Tag, mit Olsalazin p.o. 2 x 500 mg/tag, mit Sulfasalazin p.o. 2 x 1-1,5 g/Tag. Eine Dosisreduktion im höheren Lebensalter ist angebracht. Richtwert für Kinder: p.o. 3-4 x 10mg/kg und Tag.

Anm. 60:

www.fda.gov//Drugs/DrugSafety/ucm504617

Zugriff 24. Juni 2018

Anm. 61:



Anm. 62:

Kinetik, CYP 2C19

Serrano D, Torrado S, Torrado-Santiago S, Gisbert JP (2012) The influence of CYP2C19 genetic polymorphism on the pharmacokinetics/- pharmacodynamics of proton pump inhibitor-containing Helicobacter pylori treatments. *Curr Drug Metab* 13:1303-1312
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22493986>

Hagymasi K, Mullner K, Herszenyi L, Tulassay Z (2011) Update on the pharmacogenomics of proton pump inhibitors. *Pharmacogenomics* 12:873-888
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21692617>

Der Genpolymorphismus des CYP 2C19 hat deutlichen Einfluss auf die Plasmakonzentration derjenigen Protonenpumpenhemmer, die wesentlich durch CYP 2C19 metabolisiert werden.

Anm. 63:

UAW allgemein

Yucel E, Sancar M, Yucel A, Okuyan B (2016) Adverse drug reactions due to drug-drug interactions with proton pump inhibitors: assessment of systematic reviews with AMSTAR method. *Expert Opin Drug Saf* 15:223-236
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26635063>

Ko Y, Tang J, Sanagapalli S, Kim BS, Leong RW (2016) Safety of proton pump inhibitors and risk of gastric cancers: review of literature and pathophysiological mechanisms. *Expert Opin Drug Saf* 15:53-63
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26560097>

Corleto VD, Festa S, Di Giulio E, Annibale B (2014) Proton pump inhibitor therapy and potential long-term harm. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 21:3-8
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24310148>

Pohl JF (2012) Clostridium difficile infection and proton pump inhibitors. *Curr Opin Pediatr* 24:627-631
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22781139>

Geevasinga N, Coleman PL, Webster AC, Roger SD (2006) Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 4:597-604.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16630752>

UAW Hypocalcämie, Frakturneigung

Hinson AM, Wilkerson BM, Rothman-Fitts I, Riggs AT, Stack BC, Jr., Bodenner DL (2015) Hyperparathyroidism Associated with Long-Term Proton Pump Inhibitors Independent of Concurrent Bisphosphonate Therapy in Elderly Adults. *J Am Geriatr Soc* 63:2070-2073
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26415604>

Lau AN, Tomizza M, Wong-Pack M, Papaioannou A, Adachi JD (2015) The relationship between long-term proton pump inhibitor therapy and skeletal frailty. *Endocrine* 49:606-610

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25948072>

Die Kausalbeziehung zwischen Hypocalcämie und erhöhter Frakturneigung ist nicht sicher erwiesen.

Yang YX (2012) Chronic proton pump inhibitor therapy and calcium metabolism. *Curr Gastroenterol Rep* 14:473-479P

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23054811>

Ausführliche Diskussion der vorstellbaren Kausalbeziehungen zwischen Hypocalcämie und erhöhter Frakturneigung.

Lau YT, Ahmed NN (2012) Fracture risk and bone mineral density reduction associated with proton pump inhibitors. *Pharmacotherapy* 32:67-79

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22392829>

Die Evidenz für einen Kausalzusammenhang ist schwach.

Vestergaard P (2012) Systematic review of observational studies finds increased risk of fracture among older adults taking a proton pump inhibitor. *Evid Based Med* 17:39-40

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21856642>

Ye X, Liu H, Wu C, Qin Y, Zang J, Gao Q, Zhang X, He J (2011) Proton pump inhibitors therapy and risk of hip fracture: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 23:794-800

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21701389>

Ein Kausalzusammenhang könnte bestehen.

Targownik LE, Leslie WD (2011) The relationship among proton pump inhibitors, bone disease and fracture. *Expert Opin Drug Saf* 10:901-912

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21599546>

Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Radhi S, Dentino A, Nugent K (2011) Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 106:1209-1218

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21483462>

Ein Kausalzusammenhang könnte bestehen.

UAW Hypomagnesiämie

William JH, Danziger J (2015) Magnesium Deficiency and Proton-Pump Inhibitor

Use: A Clinical Review. J Clin Pharmacol

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26582556>

Ursache der Hypomagnesiämie ist eine verminderte Resorption. Orale Magnesiumzufuhr hilft nicht.

Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, Srivali N, Edmonds PJ, Ungprasert P, O'Corragain OA, Korpaisarn S, Erickson SB (2015) Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Ren Fail 37:1237-1241

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26108134>

Atkinson NS, Reynolds DJ, Travis SP (2015) 'Lemonade Legs': Why do Some Patients Get Profound Hypomagnesaemia on Proton-Pump Inhibitors? Intest Res 13:227-232

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26130997>

Janett S, Camozzi P, Peeters GG, Lava SA, Simonetti GD, Goeggel SB, Bianchetti MG, Milani GP (2015) Hypomagnesemia Induced by Long-Term Treatment with Proton-Pump Inhibitors. Gastroenterol Res Pract 2015:951768

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26064102>

Famularo G, Gasbarrone L, Minisola G (2013) Hypomagnesemia and proton-pump inhibitors. Expert Opin Drug Saf 12:709-716

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23808631>

Luk CP, Parsons R, Lee YP, Hughes JD (2013) Proton pump inhibitor-associated hypomagnesemia: what do FDA data tell us? Ann Pharmacother 47:773-780

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23632281>

Hess MW, Hoenderop JG, Bindels RJ, Drenth JP (2012) Systematic review: hypomagnesaemia induced by proton pump inhibition. Aliment Pharmacol Ther 36:405-413

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22762246>

Die Verfasser halten die Senkung des Mg-Spiegels für einen Klasseneffekt (andere Verfasser widersprechen).

Anm. 64:

Interaktionen mit Substraten von CYP 2C19, bes. Clopidogrel

Sherwood MW, Melloni C, Jones WS, Washam JB, Hasselblad V, Dolor RJ (2015) Individual Proton Pump Inhibitors and Outcomes in Patients With Coronary Artery Disease on Dual Antiplatelet Therapy: A Systematic Review. J Am Heart Assoc 4

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26180885>

Wedemeyer RS, Blume H (2014) Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. *Drug Saf* 37:201-211

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24550106>

Der Artikel enthält eine ausführliche Tabelle zur Interaktion der Protonenpumpenhemmer mit anderen Pharmaka.

Scott SA, Owusu OA, Hulot JS (2014) Antiplatelet drug interactions with proton pump inhibitors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 10:175-189

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24205916>

Agewall S, Cattaneo M, Collet JP, Andreotti F, Lip GY, Verheugt FW, Huber K, Grove EL, Morais J, Husted S, Wassmann S, Rosano G, Atar D, Pathak A, Kjeldsen K, Storey RF (2013) Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy. *Eur Heart J* 34:1708-1713b

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23425521>

Fernando H, Dart AM, Peter K, Shaw JA (2011) Proton pump inhibitors, genetic polymorphisms and response to clopidogrel therapy. *Thromb Haemost* 105:933-944

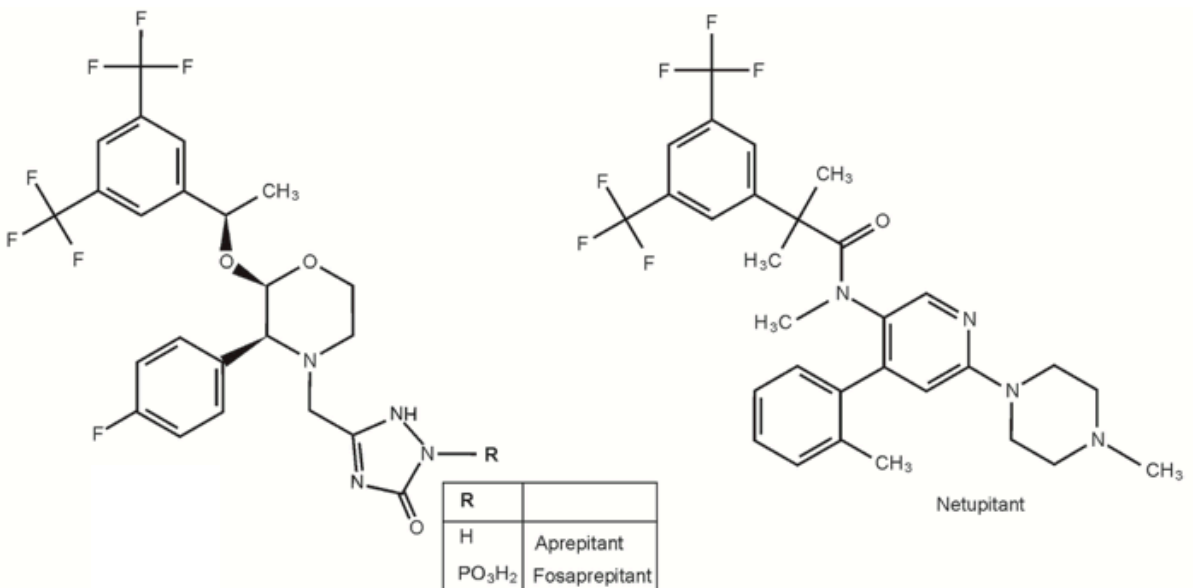
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21544314>

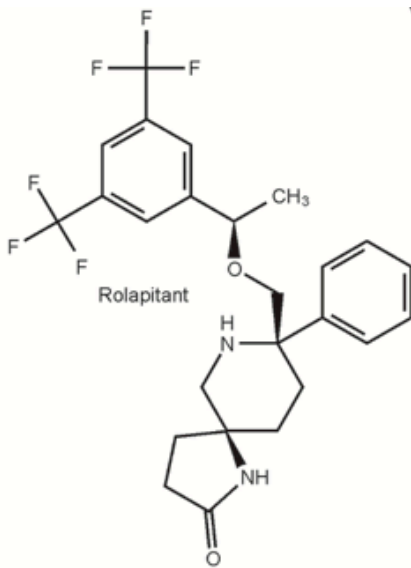
Anm. 65:

Majithia R, Johnson DA (2012) Are proton pump inhibitors safe during pregnancy and lactation? Evidence to date. *Drugs* 72:171-179

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22239714>

Anm. 66:





Anm. 67: Neurokinin-Rezeptorantagonisten

Stoff	Dosis	Zulassung	Metabolismus	Interaktionen	Mutter & Kind
Aprepitant, Fosaprepitant	Aprepitant p.o. 1 Std. vor und Fosaprepitant i.v. Infusion 30 min vor Chemotherapie nach Schema	Prävention akuter und verzögerter Übelkeit bei moderat und hoch emetogener Chemotherapie	CYP 3A4, wenig CYP 2C19 und CYP 1A2	Substrat, moderater Inhibitor und leichter Induktor von CYP 3A4, Induktor von CYP 2C9	Nicht ausreichend untersucht
Netupitant	p.o.	Als Therapiekomponente wie Aprepitant und Fosaprepitant	CYP 3A4, wenig mit CYP 2D6 und CYP 2C9	Hemmt CYP 3A4 mittel. Alle CYP 3A4- Interaktionen. Hemmt UGT2B7, P-gp und BCRP	Reproduktionsstoxisch im Tierversuch, teratogen

Gemeinsames

- ▶ Mechanismus: Substanz P ist Agonist an Neurokinin-Rezeptoren im ZNS und stimuliert Erbrechen, besonders das durch die Chemotherapie von Tumoren ausgelöste Erbrechen. Die Neurokinin-Rezeptorantagonisten hemmen diese Wirkung.
- ▶ Wirkung der Neurokinin-Rezeptorantagonisten: Präventiv antiemetisch bei geplanter antineoplastischer Therapie.

- ▶ Zulassung: Prävention akuter und verzögerter Übelkeit bei moderat und hoch emetogener Chemotherapie von Tumoren. Die drei Verbindungen sind Komponenten einer Therapie, zu der außerdem Dexamethason und ein "Setron" (5-HT₃-Antagonist) gehört.
- ▶ Kinetik: Alle drei NK1-Rezeptorantagonisten (s. unten) werden überwiegend mit CYP 3A4, weniger mit CYP 2C9 metabolisiert.
- ▶ UAW: Anstieg von ALT, auch von AST. Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schwindel, Appetitlosigkeit, Singultus, Verstopfung oder Durchfall.
- ▶ Interaktionen: Reichlich! Die Konzentration aller drei Pharmaka wird erhöht durch Inhibitoren von CYP 3A4 (Liste 4) oder auch nur durch Konkurrenz anderer CYP 3A4-Substrate (Liste 4), sie wird gesenkt durch CYP 3A4-Enzyminduktoren. Die klinische Bedeutung von Interaktionen mit CYP 1A2, CYP 2C19, P-gp, BCRP und UGT2B7 (in vitro gefunden) ist nicht erwiesen, aber auch nicht ausgeschlossen. Wenigstens für Netupitant (s. unten) ist eine mäßige Hemmung von CYP 3A4 bekannt, mit einem Konzentrationsanstieg von CYP 3A4-Substraten (Liste 4) ist deshalb zu rechnen. Später kann eine Enzyminduktion durch die NK1-Inhibitoren eintreten.
- ▶ Mutter & Kind: Soweit (ungenügend) untersucht: Reproduktionstoxisch im Tierversuch.

Unterschiedliches

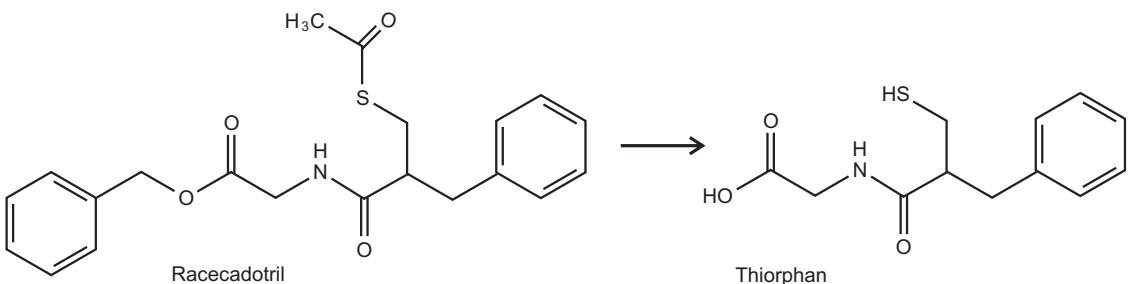
- ▶ Struktur, siehe oben.
- ▶ Dosierung:
 - Aprepitant (EMEND®): Erwachsene p.o. 1 Std. vor Chemotherapie, Tag 1 125 mg, Tage 2,3 80 mg, als Therapiekomponente.
 - Fosaprepitant (IVEMEND®), Prodrug von Aprepitant: Erwachsene, i.v. 150 mg in 30 min und 30 min vor emetogener Chemotherapie, als Therapiekomponente.
 - Netupitant (Komponente in Akynzeo®): Erwachsene, p.o. 300 mg + 0,5 mg Palonosetron 60 min vor emetogener Chemotherapie.

Anm. 68

Eberlin M, Muck T, Michel MC (2012) A comprehensive review of the pharmacodynamics, pharmacokinetics, and clinical effects of the neutral endopeptidase inhibitor racecadotril. *Front Pharmacol* 3:93

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22661949>

Anm. 69:



Anm. 70:

Thiorphan: $t_{\max} \sim 80$ min und C_{\max} 520 nM nach 200 mg Ra. p.o., aber volle Enzymhemmung erst nach 3 h, PPB 90 %, keine Passage in das ZNS, Elimination renal, HWZ 6,14 h.

Anm. 71:

Teduglutid:

H-His-Gly-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Met-
Asn-Thr-Ile-Leu-Asp-Asn-Leu-Ala-Ala-Arg-
Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys-
Ile-Thr-Asp-OH

Legende zur Struktur: Gly in Position 2 bei Tedoglutid an Stelle von Ala bei GLP-2.

- ▶ Dosierung: 1 x 0,05 mg/kg s.c. täglich bei Erwachsenen. Reduktion um 50 % bei schwerer Niereninsuffizienz.
- ▶ Kinetik: t_{\max} 3-5 h, C_{\max} 36 ng/ml, PPB 88 %, V_d 103 ml/kg, Elimination überwiegend renal, HWZ 2 h.
- ▶ UAW: Gefährlich sind Infektionen der Atemwege, Erbrechen, periphere Ödeme, Herzinsuffizienz, Pankreatitis, Ileus, Cholestase. Andere: Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Blähungen, Übelkeit, Appetitlosigkeit, Schlafstörungen, Angstgefühl, Hitzegefühl, Dyspnoe, Dermatitis, Arthralgie, Nierenkoliken, Brustschmerzen.
- ▶ Interaktionen: Vermehrte Resorption anderer Pharmaka.
- ▶ Kontraindik.: Überempfindlichkeit. Maligne Erkrankungen im Gastrointestinaltrakt in den vergangenen fünf Jahren.
- ▶ Mutter & Kind: Experimentell unauffällig. Klinische Erfahrungen fehlen.

Jeppesen PB (2014) New approaches to the treatments of short bowel syndrome-associated intestinal failure. *Curr Opin Gastroenterol* 30:182-188.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24406477>

Anm. 72:

Überdosierung von Obeticholsäure oder Normaldosierung bei Leberschäden kann Leberinsuffizienz (auch mit Todesfolge) auslösen:

<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm576656.htm>

Zugriff 24. Juni 2018

Kapitel 49: Pharmakologie der Sexualhormone

Anm. 1:

Naor Z (2009) Signaling by G-protein-coupled receptor (GPCR): studies on the GnRH receptor. *Front Neuroendocrinol* 30:10-29.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18708085>

Anm. 3:

Reine Splice-Varianten wurden nicht mitgezählt.

Anm. 4:

Zu den Mechanismen zählen der schnelle Weg über die Aktivierung von GPCR (G_s , G_i , G_q) mit Aktivierung von CREB und damit Durchgriff zum Kern, die intrazelluläre Aktivierung einer Proteinkinase mit nachfolgender RAS-Aktivierung und Durchgriff zum Kern, vor allem aber auch die schnelle Modulation von Ionenkanälen mit nachfolgender Freisetzung von Ca^{++} aus seinen intrazellulären Speichern. Die Durchgriffe zum Kern können sich zum Beispiel auf die Cofaktoren richten. Die Klärung vieler Einzelheiten steht aus, eine große pharmakologische Bedeutung dieser Wege wurde bisher nicht erkannt.

Kelly MJ, Qiu J, Ronnekleiv OK (2003) Estrogen modulation of G-protein-coupled receptor activation of potassium channels in the central nervous system. *Ann N Y Acad Sci* 1007:6-16.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14993035>

Malyala A, Kelly MJ, Ronnekleiv OK (2005) Estrogen modulation of hypothalamic neurons: activation of multiple signaling pathways and gene expression changes. *Steroids* 70:397-406.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15862823>

Schiess AR, Partridge LD (2005) Pregnenolone sulfate acts through a G-protein-coupled sigma1-like receptor to enhance short term facilitation in adult hippocampal neurons. *Eur J Pharmacol* 518:22-29.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15996654>

Charalampopoulos I, Alexaki VI, Lazaridis I, Dermitzaki E, Avlonitis N, Tsatsanis C, Calogeropoulou T, Margioris AN, Castanas E, Gravanis A (2006) G protein-associated, specific membrane binding sites mediate the neuroprotective effect of dehydroepiandrosterone. *FASEB J* 20:577-579.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16407456>

Karteris E, Zervou S, Pang Y, Dong J, Hillhouse EW, Randeva HS, Thomas P (2006) Progesterone signaling in human myometrium through two novel membrane G protein-coupled receptors: potential role in functional progesterone withdrawal at term. *Mol Endocrinol* 20:1519-1534.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16484338>

Sun YH, Gao X, Tang YJ, Xu CL, Wang LH (2006) Androgens induce increases in intracellular calcium via a G protein-coupled receptor in LNCaP prostate cancer cells. *J Androl* 27:671-678.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16728719>

Tornøe CW, Agero H, Senderovitz T, Nielsen HA, Madsen H, Karlsson MO, Jonsson EN (2007) Population pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) modelling of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis following treatment with GnRH analogues. *Br J Clin Pharmacol* 63:648-664.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17096678>

Evaul K, Hammes SR (2008) Cross-talk between G protein-coupled and epidermal growth factor receptors regulates gonadotropin-mediated steroidogenesis in Leydig cells. *J Biol Chem* 283:27525-27533.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18701461>

Qiu J, Bosch MA, Ronnekleiv OK, Kloosterboer HJ, Kelly MJ (2008) Tibolone rapidly attenuates the GABA_B response in hypothalamic neurones. *J Neuroendocrinol* 20:1310-1318.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19094079>

Anm. 5:

Gonadorelin

*pyro*Glu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂

Leuprorelin

5-Oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-d-Leu-Leu-Arg-Pro-NH-C₂H₅

Triptorelin

5-Oxo-D-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-seryl-L-tyrosyl-3-(1*H*-indol-2-yl)-L-alanyleucyl-L-arginyl-L-prolylglycinamide

Nafarelin

5-Oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-seryl-L-tyrosyl-3-(2-naphthyl)-D-alanyl-L-leucyl-L-arginyl-L-prolylglycinamid

Buserelin



Goserelin



Histrelin



Der Benzylrest substituiert H am Imidazolring des His.

Anm. 6:

Hier wird Gonadorelin mit einer tragbaren automatischen Dosierpumpe im Abstand von 90 min s.c. injiziert (Einzeldosis 5-20 µg).

Anm. 7:

	Halbwertszeit	Indikation	Dosis
GnRH	10 min	Kryptorchismus	3 x 1 Sprühstoß nasal/Tag
Nafarelin (Synarela®)	4h	Endometriose, In vitro-Fertilisation	2 x 0,2-0,4 mg Sprühstoß nasal/Tag
Buserelin	80-120 min	Endometriose Blockade der Hypophysenfunktion für 6-9 Monate	6 x 0,15 mg per Sprühstoß 4 x 0,15 Sprühstoß
Triptorelin	Retardform, Depot	Prostatacarcinom	jeden Monat eine Injektion
Leuprorelin	Retardform, Depot	Mädchen: Pubertas praecox, Frauen: Uterus myomatosis, Endometriose Männer: Prostatacarcinom	jeden Monat eine Injektion
Goserelin (Zoladex®)	Retardform, Depot	Prostatacarcinom	alle drei Monate ein Implantat 10.8 mg
Histrelin (Vantas®)	Depot	Prostatacarcinom	jedes Jahr 1 x 50 mg

Tabelle 49.3. Halbwertszeiten, Indikationen und Dosierungen für Gonadorelin und seine Derivate.

Anm. 8:

Da es sich um Rezeptoren vom Typ GPCR handelt, lag die Annahme nahe, die Desensibilisierung würde wie bei anderen GPCR durch Phosphorylierung im C-Terminus mit anschließender Bindung von β -Arrestin erfolgen. Indes haben die Gonadorelin-Rezeptoren des Menschen keinen typischen C-Terminus.

Hislop JN, Caunt CJ, Sedgley KR, Kelly E, Mundell S, Green LD, McArdle CA (2005) Internalization of gonadotropin-releasing hormone receptors (GnRHRs): does arrestin binding to the C-terminal tail target GnRHRs for dynamin-dependent internalization? *J Mol Endocrinol* 35:177-189.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16087731>

Dennoch kommt es zu einer Hemmung, weil Arrestin an einer anderen Stelle bindet. Caunt CJ, Finch AR, Sedgley KR, Oakley L, Luttrell LM, McArdle CA (2006) Arrestin-mediated ERK activation by gonadotropin-releasing hormone receptors: receptor-specific activation mechanisms and compartmentalization. *J Biol Chem* 281:2701-2710

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16314413>

Anm. 9:

Cetrorelix

Acetyl-3-(2-naphthyl)-D-alanyl-4-chlorphenyl-D-alanyl-3-(3-pyridyl)-D-alanyl-Lseryl-L-tyrosyl-N'-carbamoyl-D-ornithyl-L-leucyl-L-arginyl-L-prolyl-D-alaninamid

Ganirelix

N-acetyl-3-(2-naphthalenyl)-D-alanyl-4-chloro-D-phenylalanyl-3-(3-pyridinyl)-D-alanyl-Lseryl-L-tyrosyl-N6-[bis(ethylamino)methylene]-D-lysyl-L-leucyl-N6-[bis(ethylamino)methylene]-L-lysyl-L-prolyl- D-alaninamide

Degarelix

acetyl-2-naphthylalanyl-3-chlorophenylalanyl-1-oxohexadecyl-seryl-4-aminophenylalanyl(hydroorotyl)-4-aminophenylalanyl(carbamoyl)-leucyl-ILys-prolyl-alaninamid

Anm. 10:

Simoni M, Gromoll J, Nieschlag E (1997) The follicle-stimulating hormone receptor: biochemistry, molecular biology, physiology, and pathophysiology. *Endocr Rev* 18:739-773.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9408742>

Dufau ML (1998) The luteinizing hormone receptor. *Annu Rev Physiol* 60:461-496.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9558473>

Licht P, Wildt L (1998) Luteale und extraluteale Rezeptoren für hCG und LH. *Zentralbl Gynäkol* 120:98-105.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9556899>

Gudermann T, Nurwakagari P, Ben Menahem D (2005) Hormone binding to the folliclestimulating hormone receptor – crystal clear! *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 113:245-247.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15926107>

Reiter EO, Norjavaara E (2005) Testotoxicosis: current viewpoint. *Pediatr Endocrinol Rev* 3:77-86.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16361981>

Heitman LH, Ijzerman AP (2008) G protein-coupled receptors of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis: a case for GnRH, LH, FSH, and GPR54 receptor ligands. *Med Res Rev* 28:975- 1011.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18561294>

Anm. 11:

Lutropin

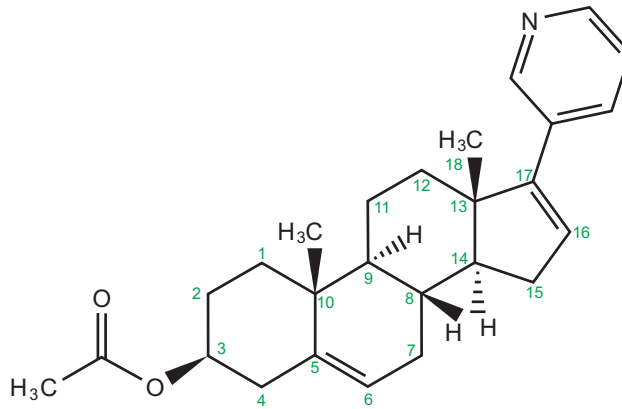
besteht aus zwei Untereinheiten, der α -Untereinheit mit 92 Aminosäuren und der β -Untereinheit mit 121 Aminosäuren.

hCG human Choriongonadotropin

Das humane Choriongonadotropin besteht aus zwei Untereinheiten, der α -Untereinheit (α hCG) mit 92 Aminosäuren und der β -Untereinheit (β hCG) mit 145 Aminosäuren. Die β -Untereinheit ist spezifisch für das hCG. Die α -Untereinheit kommt dagegen auch in anderen Hormonen vor: Follikelstimulierendes Hormon (FSH), luteinisierendes Hormon (LH) und Thyreotropin (TSH).

FSH ist ein Glycoprotein und besteht aus zwei Untereinheiten, der α -Untereinheit (α -FSH) mit 92 Aminosäuren und der β -Untereinheit (β -FSH) mit 111 Aminosäuren. Die β -Untereinheit ist spezifisch für das FSH. Die α -Untereinheit kommt dagegen auch in weiteren Hormonen vor: Humanes Choriongonadotropin (hCG), luteinisierendes Hormon (LH) und Thyreotropin (TSH).

Anm. 12:



Abirateronacetat

Anm. 13:

Ryan CJ, Smith MR, Fong L, Rosenberg JE, Kantoff P, Raynaud F, Martins V, Lee G, Kheoh T, Kim J, Molina A, Small EJ (2010) Phase I clinical trial of the CYP 17 inhibitor abiraterone acetate demonstrating clinical activity in patients with castration-resistant prostate cancer who received prior ketoconazole therapy. *J Clin Oncol* 28:1481-1488. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20159824>

Anm. 14:

Abirateron-Acetat (Zytiga®) 1 x 1000 mg p.o. täglich 2 h nach dem Essen.

Anm. 15:

Wilson JD (2001) The role of 5 α -reduction in steroid hormone physiology. *Reprod Fertil Dev* 13:673-678.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11999320>

Tsuruo Y (2005) Topography and function of androgen-metabolizing enzymes in the central nervous system. *Anat Sci Int* 80:1-11.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15794125>

Keam SJ, Scott LJ (2008) Dutasteride: a review of its use in the management of prostate disorders. *Drugs* 68:463-485.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18318566>

Naslund M, Regan TS, Ong C, Hogue SL (2008) 5-Alpha reductase inhibitors in men with an enlarged prostate: an evaluation of outcomes and therapeutic alternatives. *Am J Manag Care* 14:S148-S153.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18611088>

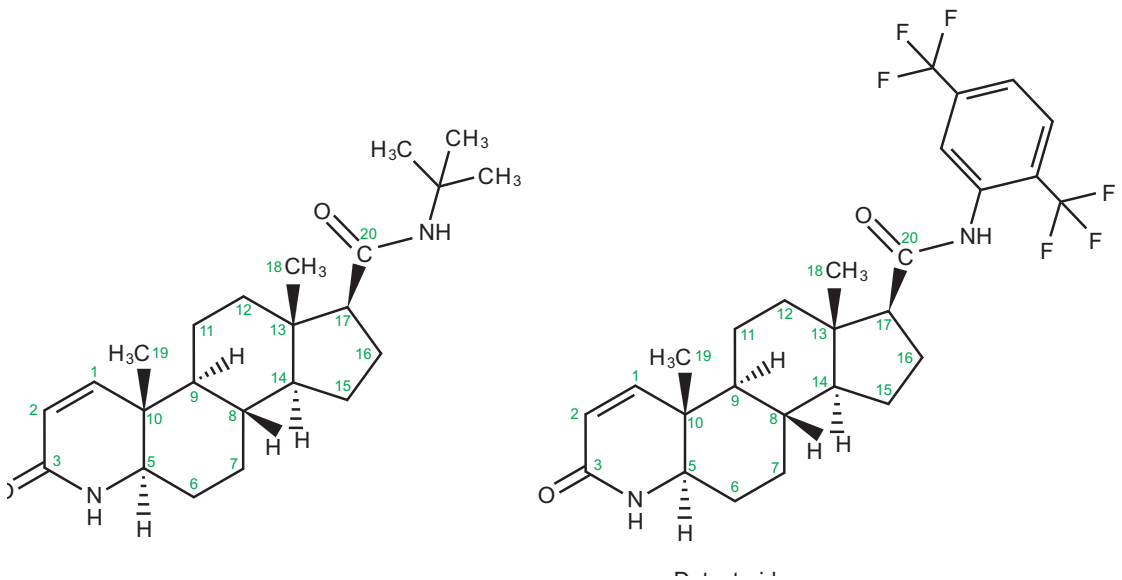
Sarvis JA, Thompson IM (2008) Prostate cancer chemoprevention: update of the prostate cancer prevention trial findings and implications for clinical practice. *Curr Oncol Rep* 10:529-532.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18928669>

Wilt TJ, MacDonald R, Hagerty K, Schellhammer P, Kramer BS (2008) Five-alpha-reductase Inhibitors for prostate cancer prevention. *Cochrane Database Syst Rev* CD007091.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18425978>

Anm. 16:



Anm. 17:

Bei Prostatavergrößerung: Täglich p.o. Finasterid 1 x 5 mg oder Dutasterid (Avodart®) 0,5 mg. Gegen Haarausfall lokale Applikation von Propecia®.

Anm. 18:

Lonning PE (1998) Pharmacological profiles of exemestane and formestane, steroidal aromatase inhibitors used for treatment of postmenopausal breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 49 Suppl 1:S45-S52.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9797017>

Lonning PE, Geisler J, Dowsett M (1998) Pharmacological and clinical profile of anastrozole. *Breast Cancer Res Treat* 49 Suppl 1:S53-S57.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9797018>

Wiseman LR, Adkins JC (1998) Anastrozole. A review of its use in the management of postmenopausal women with advanced breast cancer. *Drugs Aging* 13:321-332.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9805213>

Lamb HM, Adkins JC (1998) Letrozole. A review of its use in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Drugs* 56:1125-1140.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9878997>

Dowsett M (1999) Drug and hormone interactions of aromatase inhibitors. *Endocr Relat Cancer* 6:181-185.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10731107>

Scott LJ, Wiseman LR (1999) Exemestane. *Drugs* 58:675-680.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10551437>

Jones SA, Jones SE (2000) Exemestane: a novel aromatase inactivator for breast cancer. *Clin Breast Cancer* 1:211-216.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11899645>

Absil P, Baillien M, Ball GF, Panzica GC, Balthazart J (2001) The control of preoptic aromatase activity by afferent inputs in Japanese quail. *Brain Res Rev* 37:38-58.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11744073>

Johnson PE, Buzdar A (2001) Are differences in the available aromatase inhibitors and inactivators significant? *Clin Cancer Res* 7:4360s-4368s.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11916226>

Brueggemeier RW (2002) Overview of the pharmacology of the aromatase inactivator exemestane. *Breast Cancer Res Treat* 74:177-185.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12186378>

Lombardi P (2002) Exemestane, a new steroidal aromatase inhibitor of clinical relevance. *Biochim Biophys Acta* 1587:326-337.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12084475>

Buzdar AU, Robertson JF, Eiermann W, Nabholz JM (2002) An overview of the pharmacology and pharmacokinetics of the newer generation aromatase inhibitors anast-

rozole, letrozole, and exemestane. *Cancer* 95:2006-2016.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12404296>

Buzdar AU (2003) Pharmacology and pharmacokinetics of the newer generation aromatase inhibitors. *Clin Cancer Res* 9:468S-472S.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12538502>

Lonning P, Pfister C, Martoni A, Zamagni C (2003) Pharmacokinetics of third-generation aromatase inhibitors. *Semin Oncol* 30:23-32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14513434>

Haynes BP, Dowsett M, Miller WR, Dixon JM, Bhatnagar AS (2003) The pharmacology of letrozole. *J Steroid Biochem Mol Biol* 87:35-45.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14630089>

Janicke F (2004) Are all aromatase inhibitors the same? A review of the current evidence. *Breast* 13 Suppl 1:S10-S18.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15585378>

Tsuruo Y (2005) Topography and function of androgen-metabolizing enzymes in the central nervous system. *Anat Sci Int* 80:1-11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15794125>

Cuzick J (2005) Anastrozole. *Drugs Today (Barc)* 41:227-239.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16034487>

Brueggemeier RW, Hackett JC, Diaz-Cruz ES (2005) Aromatase inhibitors in the treatment of breast cancer. *Endocr Rev* 26:331-345.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15814851>

Scott LJ, Keam SJ (2006) Letrozole: in postmenopausal hormone-responsive early-stage breast cancer. *Drugs* 66:353-362.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16526826>

Nabholtz JM, Gligorov J (2006) Cardiovascular safety profiles of aromatase inhibitors: a comparative review. *Drug Saf* 29:785-801.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16944964>

Gould RE, Garcia AA (2006) Update on aromatase inhibitors in breast cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 18:41-46.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16493259>

Monnier A (2006) The evolving role of letrozole in the adjuvant setting: first results from the large, phase III, randomized trial BIG 1-98. *Breast* 15 Suppl 1:S21-S29.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16500237>

Miller WR (2006) Aromatase inhibitors and breast cancer. *Minerva Endocrinol* 31:27-46.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16498362>

Hong Y, Chen S (2006) Aromatase inhibitors: structural features and biochemical characterization. *Ann N Y Acad Sci* 1089:237-251.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17261771>

Bhatnagar AS (2007) The discovery and mechanism of action of letrozole. *Breast Cancer Res Treat* 105 Suppl 1:7-17.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17912633>

Perez EA (2007) Safety of aromatase inhibitors in the adjuvant setting. *Breast Cancer Res Treat* 105 Suppl 1:75-89.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17912638>

Shetty YC, Chakkarwar PN, Acharya SS, Rajadhyaksha VD (2007) Exemestane: a milestone against breast cancer. *J Postgrad Med* 53:135-138.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17495383>

Wu M, Goss PE (2007) Update on the use of letrozole in breast cancer. *Expert Opin Pharmacother* 8:2329-2345.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17927487>

Sanford M, Plosker GL (2008) Anastrozole: a review of its use in postmenopausal women with early-stage breast cancer. *Drugs* 68:1319-1340.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18547136>

Coleman RE, Body JJ, Gralow JR, Lipton A (2008) Bone loss in patients with breast cancer receiving aromatase inhibitors and associated treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 34 Suppl 1:S31-S42.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18486346>

Cuppone F, Bria E, Verma S, Pritchard KI, Gandhi S, Carlini P, Milella M, Nistico C, Terzoli E, Cognetti F, Giannarelli D (2008) Do adjuvant aromatase inhibitors increase the cardiovascular risk in postmenopausal women with early breast cancer? Meta-analysis of randomized trials. *Cancer* 112:260-267.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18041059>

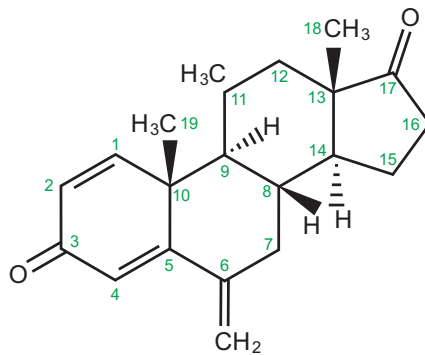
Lonning PE, Geisler J (2008) Indications and limitations of third-generation aromatase inhibitors. *Expert Opin Investig Drugs* 17:723-739.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18447598>

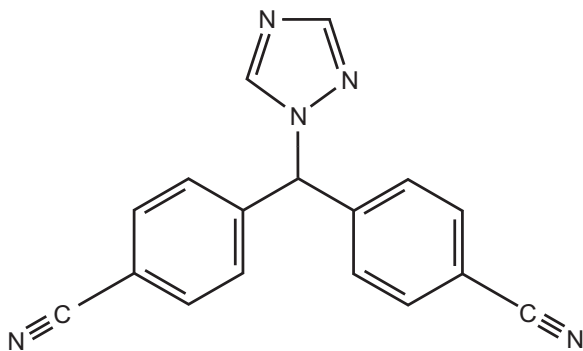
Mok K, Juraskova I, Friedlander M (2008) The impact of aromatase inhibitors on sexual functioning: current knowledge and future research directions. *Breast* 17:436-440.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18479922>

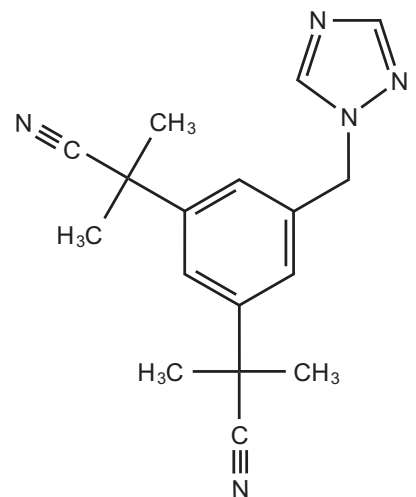
Anm. 19:



Exemestan



Letrozol



Anastrozol

Anm. 20:

Exemestan (Aromasin®) wird nach 2-3-jähriger Behandlung mit Tamoxifen (siehe unten) oder (früher) bei Progredienz des Tumors unter antiöstrogener Therapie eingesetzt. Die Menopause muss eingetreten oder der entsprechende Hormonstatus muss medikamentös hergestellt worden sein. Exemestan kann p.o. (1 x 25 mg täglich) gegeben werden. Die meisten UAW sind Folgen des Estrogen-“Entzuges”. Häufig sind Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Hitzewallungen, Gelenkschmerzen, Osteoarthritis. Eine Abnahme der Knochendichte muss erkannt und rechtzeitig behandelt werden. Exemestan wird mit CYP 3A4 abgebaut, entsprechende Interaktionen mit anderen Pharmaka sind möglich. Exemestan Bvf 60 %, PPB 90 %, HWZ 27 h.

Anm. 21:

Letrozol: Die Indikation und die Bedingungen entsprechen denen des Exemestan. Letrozol kann p.o. (2,5 mg täglich) gegeben werden. Die UAW und die Abnahme der Knochendichte entsprechen den Angaben für Exemestan. Letrozol hemmt CYP 2A6 und CYP 2C19, weshalb Interaktionen nicht auszuschließen sind. Es wird durch CYP 2A und CYP 3A4 abgebaut. Bvf 99 %, PPB 60 %, HWZ 2 Tage.

Anm. 22:

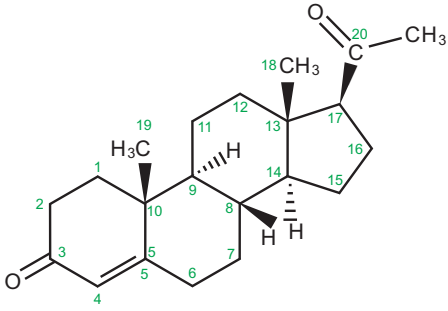
Anastrozol: Wirkungsmechanismus, Indikationen, Bedingungen der Anwendung und die UAW entsprechen den anderen Aromatasehemmern. Dosierung: Anastrozol 1 x 1 mg p.o. täglich. Bvf 83-85 %, PPB 40 %, 85 % metabolisiert (Leber), HWZ 72 h.

Anm. 23:

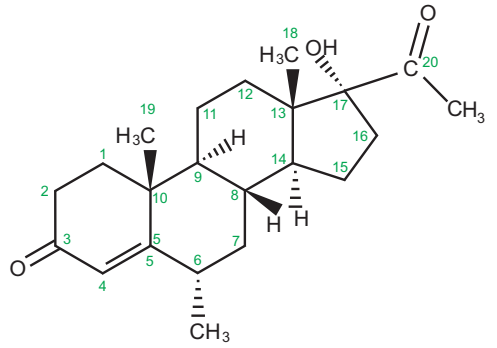
Tran C, Ouk S, Clegg NJ, Chen Y, Watson PA, Arora V, Wongvipat J, Smith-Jones PM, Yoo D, Kwon A, Wasielewska T, Welsbie D, Chen CD, Higano CS, Beer TM, Hung DT, Scher HI, Jung ME, Sawyers CL (2009) Development of a second-generation antiandrogen

<http://www.ncbi.nlm.gov/pubmed/?term=19359544>

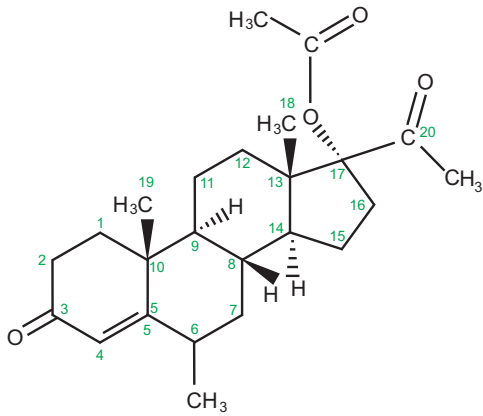
Anm. 24:



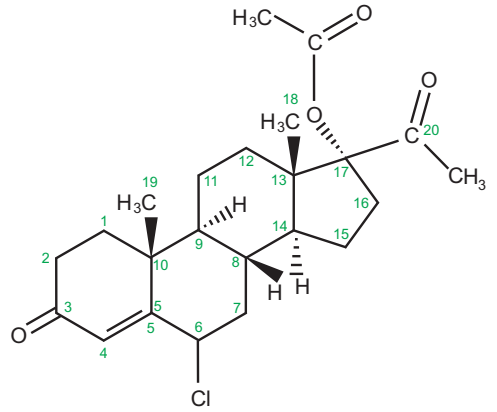
Progesteron



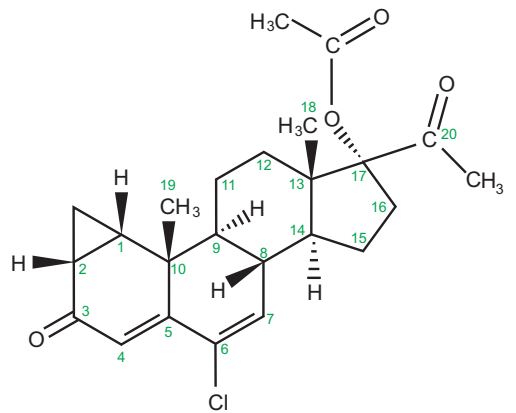
Medroxyprogesteron



Megestrolazetat

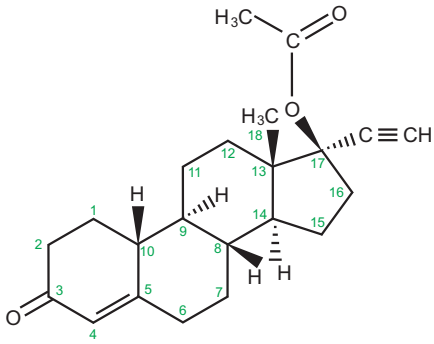


Chlormadinonazetat

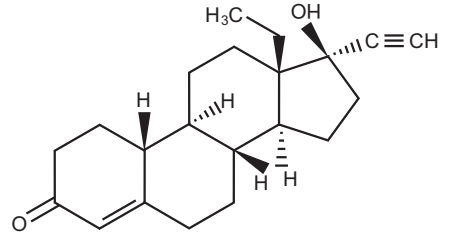


Cyproteronazetat

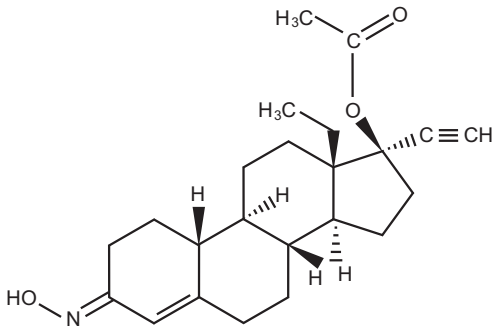
Anm. 25:



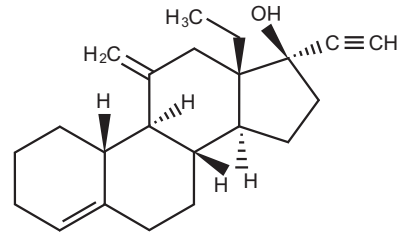
Norethisteronazetat



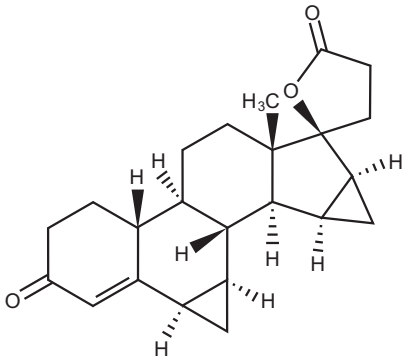
Levonorgestrel



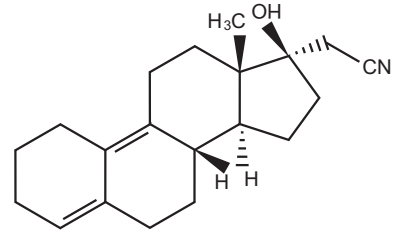
Norgestimät



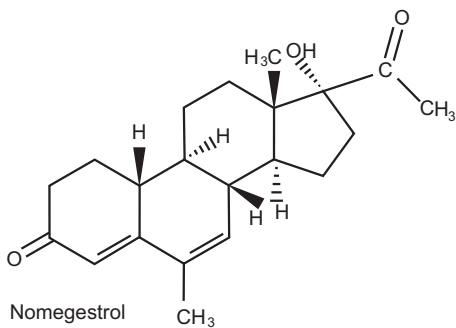
Desogestrel



Drospirenon



Dienogest



Nomegestrol

CH₃

Anm. 26:

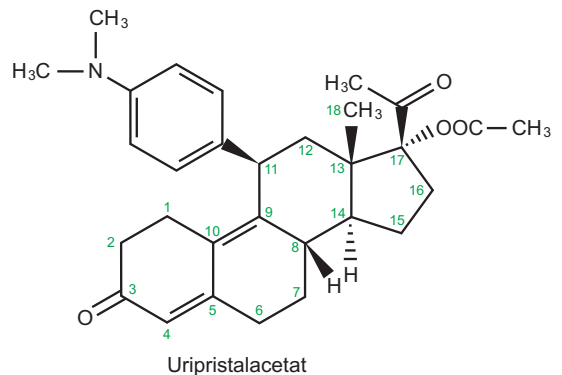
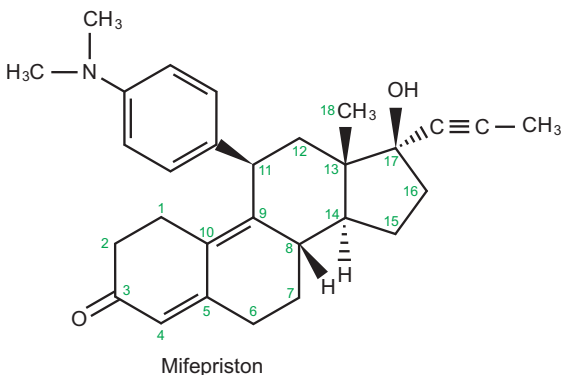
Die Kombination Cyproteronacetat + Ethinylestradiol wurde und wird off label (ohne Zulassung) als Contraceptivum eingesetzt. Das Risiko thromboembolischer Erkrankungen im Spontanmeldesystem ist vergleichsweise hoch.

Stanczyk FZ, Hapgood JP, Winer S, Mishell DR, Jr. (2013) Progesterone used in postmenopausal hormone therapy: differences in their pharmacological properties, intracellular actions, and clinical effects. *Endocr Rev* 34:171-208.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23238854>

Der Progesteronrezeptor B hat eine zusätzliche Transaktivator-domäne, die PR-A fehlt. Dadurch kann PR-B Coaktivatoren binden, die PR-A nicht binden kann. – PR und die ER sind schon im Kern, Androgene Gluco- und Mineralocorticoide sind zunächst im Cytoplasma.

Anm. 27:



Anm. 28:

Baulieu EE, Ulmann A, Philibert D (1987) Contraception by antiprogestin RU 486: a review. *Arch Gynecol Obstet* 241:73-85.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2825609>

Cameron IT, Healy DL (1988) Anti-progesterones: background and clinical physiology. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 2:597-607.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=3069264>

Chabbert-Buffet N, Meduri G, Bouchard P, Spitz IM (2005) Selective progesterone receptor modulators and progesterone antagonists: mechanisms of action and clinical applications. *Hum Reprod Update* 11:293-307.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15790602>

Jones DG, Liang X, Stewart EL, Noe RA, Kallander LS, Madauss KP, Williams SP, Thompson SK, Gray DW, Hoekstra WJ (2005) Discovery of non-steroidal mifepristone mimetics: pyrazoline-based PR antagonists. *Bioorg Med Chem Lett* 15:3203-3206. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15925510>

Lewis-Tuffin LJ, Jewell CM, Bienstock RJ, Collins JB, Cidlowski JA (2007) Human glucocorticoid receptor beta binds RU-486 and is transcriptionally active. *Mol Cell Biol* 27:2266-2282.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17242213>

Schaison G (1989) Effets antagonistes et agonistes de l'antiprogesterone RU 486. *Ann Endocrinol (Paris)* 50:200-207.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2683974>

Spitz IM, Croxatto HB, Robbins A (1996) Antiprogestins: mechanism of action and contraceptive potential. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 36:47-81.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=8725382>

Spitz IM (2006) Progesterone receptor antagonists. *Curr Opin Investig Drugs* 7:882-890.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17086932>

Wardell SE, Edwards DP (2005) Mechanisms controlling agonist and antagonist potential of selective progesterone receptor modulators (SPRMs). *Semin Reprod Med* 23:9-21.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15714386>

Anm. 29:

PR-B ist 164 Aminosäuren länger als PR-A. Im übrigen sind sie weitgehend sequenzhomolog und binden an das gleiche PRE (Progesteron Receptor Element) auf der DNA. Sie sind sich auch in ihrer Grobstruktur ähnlich.

Anm. 30:

Nur auf Rezeptoren PB-B wird AF1 geformt (nicht auf PB-A).

Anm. 31:

Androgen-Rezeptoren:

Heinlein CA, Chang C (2004) Androgen receptor in prostate cancer. *Endocr Rev* 25:276-308.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15082523>

Coregulatoren:

Heemers HV, Tindall DJ (2007) Androgen receptor (AR) coregulators: a diversity of functions converging on and regulating the AR transcriptional complex. *Endocr Rev* 28:778-808.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17940184>

SARMs:

Narayanan R, Mohler ML, Bohl CE, Miller DD, Dalton JT (2008) Selective androgen receptor modulators in preclinical and clinical development. *Nucl Recept Signal* 6:e010.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19079612>

Substitution:

Kaufman JM, Vermeulen A (2005) The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev* 26:833-876.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15901667>

Bis heute gibt es keine harten Daten für einen Nutzen oder eine Dosis für Substitution.

Pope HG, Jr., Wood RI, Rogol A, Nyberg F, Bowers L, Bhasin S (2014) Adverse health consequences of performance-enhancing drugs: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* 35:341-375.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24423981>

Die FDA sieht die kardiovaskuläre Sicherheit von Testosteron als nicht belegt und widersprüchlich an.

Giannoulis MG, Martin FC, Nair KS, Umpleby AM, Sonksen P (2012) Hormone replacement therapy and physical function in healthy older men. Time to talk hormones? *Endocr Rev* 33:314-377.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22433122>

Anabolika:

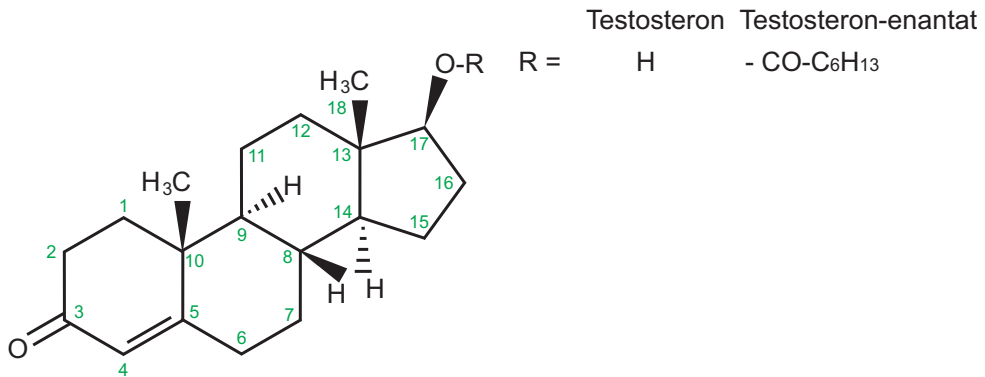
Büttner A, Thieme D (2010) Side effects of anabolic androgenic steroids: pathological findings and structure-activity relationships. *Handb Exp Pharmacol* 195:459-484.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20020376>

Vanberg P, Atar D (2010) Androgenic anabolic steroid abuse and the cardiovascular system. *Handb Exp Pharmacol* 195:411-457.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20020375>

Anm. 32:



Anm. 33:

Dotzlaw H, Moehren U, Mink S, Cato AC, Iniguez Lluhi JA, Baniahmad A (2002) The amino terminus of the human AR is target for corepressor action and antihormone agonism. *Mol Endocrinol* 16:661-673.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11923464>

Karvonen U, Janne OA, Palvimo JJ (2002) Pure antiandrogens disrupt the recruitment of coactivator GRIP1 to colocalize with androgen receptor in nuclei. *FEBS Lett* 523:43-47.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12123801>

Berrevoets CA, Umar A, Trapman J, Brinkmann AO (2004) Differential modulation of androgen receptor transcriptional activity by the nuclear receptor co-repressor (N-CoR). *Biochem J* 379:731-738.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14744261>

Kang Z, Janne OA, Palvimo JJ (2004) Coregulator recruitment and histone modifications in transcriptional regulation by the androgen receptor. *Mol Endocrinol* 18:2633-2648.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15308689>

Karvonen U, Janne OA, Palvimo JJ (2006) Androgen receptor regulates nuclear trafficking and nuclear domain residency of corepressor HDAC7 in a ligand-dependent fashion. *Exp Cell Res* 312:3165-3183.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16860317>

Bohl CE, Wu Z, Miller DD, Bell CE, Dalton JT (2007) Crystal structure of the T877A human androgen receptor ligand-binding domain complexed to cyproterone acetate provides insight for ligand-induced conformational changes and structure-based drug design. *J Biol Chem* 282:13648-13655.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17311914>

Anm. 34:

z.B. N-CoR, HDAC7, SMRT

Anm. 35:

z.B. GRIP1

Anm. 36:

Männer:

Cyproteronacetat: Dämpfung des Sexualtriebes mit täglich 3 x 200 mg p.o. (absteigend auf 2 x 50 mg) oder alle 2 Wochen 300-600 mg i.m.,

Prostatacarcinom (Therapiekomponente): Täglich 3 x 100 mg p.o., oder alle 2 Wochen 300-600 mg i.m.

Frauen: Nur bei schweren Androgenisierungssymptomen, nur während der Follikelphase (Zyklustage 1-10) und nur unter sicherer Kontrazeption 50-100 mg p.o. – Cyproteronacetat wird durch CYP-Oxidation in Position (17 und) 15 metabolisiert. HWZ 1,6-2 Tage

Anm. 37:

Wellington K, Keam SJ (2006) Bicalutamide 150 mg: a review of its use in the treatment of locally advanced prostate cancer. *Drugs* 66:837-850.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16706554>

Ganzer R, Wieland WF, Bach T, Rössler W, Blana A (2007) Hormontherapie des Prostatakarzinoms – Übersicht und aktueller Stand. *Dtsch Med Wochenschr* 132:161-166.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17230333>

Sieber PR (2007) Treatment of bicalutamide-induced breast events. *Expert Rev Anti-cancer Ther* 7:1773-1779.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18062751>

George R, Clarke S, Thiboutot D (2008) Hormonal therapy for acne. *Semin Cutan Med Surg* 27:188-196.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18786497>

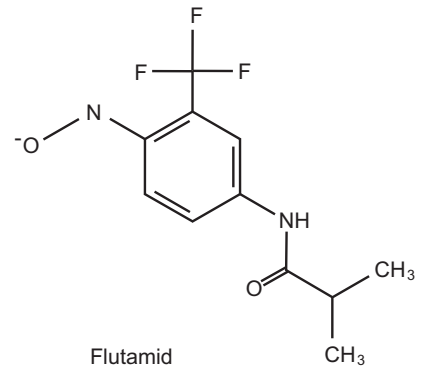
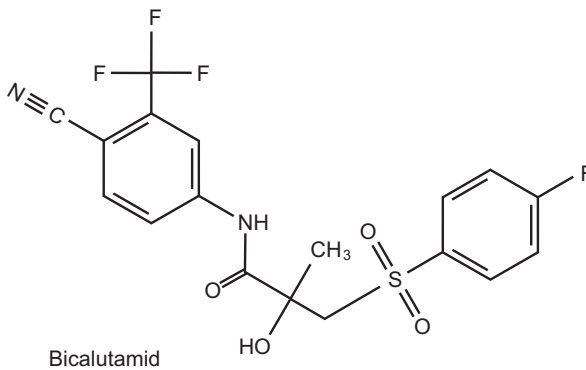
Scheinfeld N (2008) A review of hormonal therapy for female pattern (androgenic) alopecia. *Dermatol Online J* 14:1.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18627703>

Wirth MP, Hakenberg OW, Froehner M (2008) Adjuvant hormonal treatm. *Front Radiat Ther Oncol* 41:39-48.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18544984>

Anm. 38:



Anm. 39:

Wenn mit einer Standard-Tagesdosis von 150 mg/Tag behandelt wird, nimmt die Mortalität bei lokalisiertem Prostatacarcinom nicht ab:

Wirth MP, Hakenberg OW, Froehner M (2008) Adjuvant hormonal treatm. *Front Radiat Ther Oncol* 41:39-48.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18544984>

Anm. 40:

► Dosierungen:

Bicalutamid 150 mg p.o./Tag ist als Komponente der Therapie des fortgeschrittenen Prostatacarcinoms zugelassen. Flutamid (3 x 250 mg p.o. täglich).

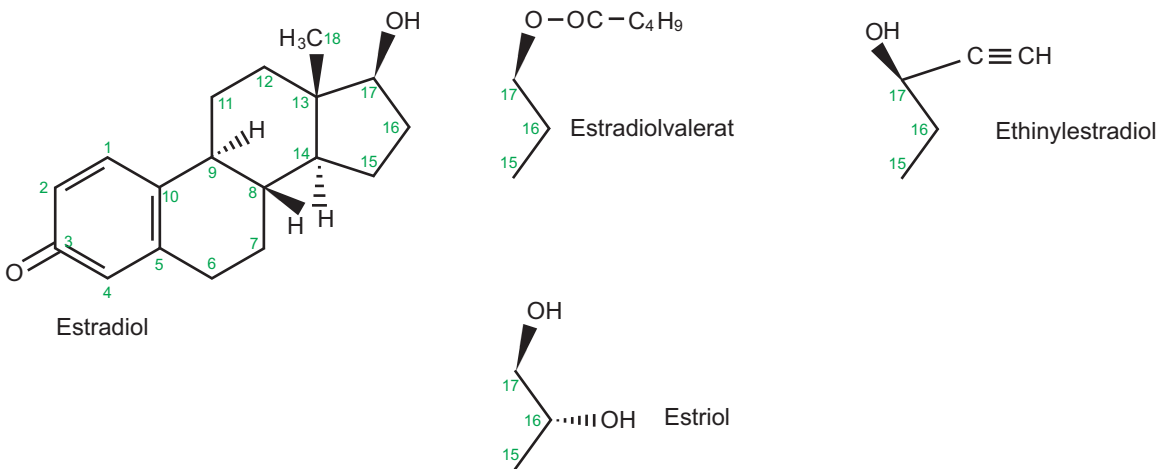
► Kinetiken:

Flutamid: Gute Resorption, 94 % Plasmaproteinbindung, Metabolismus zum wirksamen Hydroxylutamid mit CYP 1A2, HWZ der Quellsubstanz 7,8 h und des 2-Hydroxy-Metaboliten 8,1 h, Ausscheidung der Metabolite renal.

Bicalutamid: Wirksam ist das R-Isomer. Gute Resorption, 96 % Plasmaproteinbindung, Elimination nach Glucuronidierung (und wenig Oxidation) biliär und renal, HWZ sehr variabel (2,3-22,3 Tage).

- ▶ UAW: Spannungsgefühl und erhebliche Schmerzen in der Brust (sehr häufig) belasten die Compliance. Häufig sind Pruritus, Abnahme der Libido, Schlafstörungen, Verdauungsstörungen, Anstieg der Leberenzyme (Hepatitis). Für Bicalutamid werden weiterhin Vertiefung einer Herzinsuffizienz (häufig), Hitzewallungen und Dyspnoe genannt. Die subjektiv sehr störenden gastrointestinalen UAW (Diarrhoe) scheinen aber bei Bicalutamid geringer zu sein als bei Flutamid.
- ▶ Interaktionen: Bicalutamid ist ein kräftiger Inhibitor von CYP 3A4 und erhöht die Plasmakonzentration konkurrierender Stoffe. Flutamid ist Inhibitor von CYP 1A2 und erhöht dadurch die Plasmakonzentration von Theophyllin.

Anm. 41:



Anm. 42:

Die beiden Rezeptorarten haben in ihrer DNA-Bindungsdomäne 96% ihrer Aminosäuren gemeinsam, unterscheiden sich aber stärker hinsichtlich ihrer N-terminalen und C-terminalen Strecken und sind keine Splice-Varianten. Sie haben auf dem N-Terminus die Cofaktorbindungsdomäne AF1, auf dem C-Terminus die Cofaktorbindungsdomäne AF2 und die Liganden-(Steroid)-Bindungsdomäne. AF1 ist auf ER α konstitutiv aktiv und rekrutiert Coaktivatoren, auf ER β ist AF1 funktionslos.

Srinivasan S, Nwachukwu JC, Parent AA, Cavett V, Nowak J, Hughes TS, Kojetin DJ, Katzenellenbogen JA, Nettles KW (2013) Ligand-binding dynamics rewire cellular signaling via estrogen receptor-alpha. *Nat Chem Biol* 9:326-332

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23524984>

Dahlman-Wright K, Cavailles V, Fuqua SA, Jordan VC, Katzenellenbogen JA, Koch KS, Maggi A, Muramatsu M, Parker MG, Gustafsson JA (2006) International

Union of Pharmacology. LXIV. Estrogen receptors. *Pharmacol Rev* 58:773-781.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17132854>

Koehler KF, Helguero LA, Haldosen LA, Warner M, Gustafsson JA (2005) Reflections on the discovery and significance of estrogen receptor beta. *Endocr Rev* 26:465-478.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15857973>

Selektive Rezeptormodulation am Beispiel Tamoxifen versus Raloxifen.

Herynk MH, Fuqua SA (2004) Estrogen receptor mutations in human disease. *Endocr Rev* 25:869-898.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15583021>

Smith CL, O'Malley BW (2004) Coregulator function: a key to understanding tissue specificity of selective receptor modulators. *Endocr Rev* 25:45-71.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14769827>

Hier wird beschrieben, dass sowohl zwei Rezeptoren ERalpha und ERbeta den SERM-Mechanismus erklären können, als auch unterschiedliche Aktivitäten verschiedener Coregulatoren.

Anm. 43:

Coaktivatoren z.B. aus der p160-Familie.

Anm. 44:

Beral V, Million Women Study Collaborators (2003) Breast cancer and hormone-replacement therapy in the million women study. *Lancet* 326:419-427.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12927427>. Erratum in *Lancet* 326:1160

Colditz GA (2005) Estrogen, estrogen plus progestin therapy, and risk of breast cancer. *Clin Cancer Res* 11:909s-917s.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15701886>

Curb JD, Prentice RL, Bray PF, Langer RD, Van Horn L, Barnabei VM, Bloch MJ, Cyr MG, Gass M, Lepine L, Rodabough RJ, Sidney S, Uwaifo GI, Rosendaal FR (2006) Venous thrombosis and conjugated equine estrogen in women without a uterus. *Arch Intern Med* 166:772-780

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16606815>

Beral V, Bull D, Green J, Reeves G (2007) Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 369:1703-1710.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17512855>

Flesch-Janys D, Slinger T, Mutschelknauss E, Kropp S, Obi N, Vettorazzi E, Braendle W, Bastert G, Hentschel S, Berger J, Chang-Claude J (2008) Risk of different histological types of postmenopausal breast cancer by type and regimen of menopausal hormone therapy. *Int J Cancer* 123:933-941

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18506692>

Stang A (2008) Rückgang der postmenopausalen Hormonverordnungen und der Brustkrebsinzidenz. *Dtsch Arztebl* 105:C303-C309

Anm. 45:

Beckermann MJ (2012) Was in der Praxis heute zählt. *Dtsch. Arztebl.* 109:C1357-C1359

<http://www.leitlinien.de/downloads/dggg/hormontherapie-menopause-lang.pdf>

Anm. 46:

www.nhlbi.nih.gov/whi/

Zugriff 24. Juni 2018

Anm. 47:

Mørch LS, Løkkegaard E, Andreassen AH, Krüger-Kjaer S, Lidegaard O (2009) Hormone therapy and ovarian cancer. *JAMA* 302:298-305.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19602689>

Anm. 48:

Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, Stilgren L, Eiken P, Mosekilde L, Kober L, Jensen JE (2012) Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ* 345:e6409.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23048011>

In die Studie wurden Frauen kurz nach Eintritt in die Menopause aufgenommen. Sie waren mithin noch relativ jung.

Anm. 49:

Widersprüchliche Angaben in der Literatur.

Anm. 50:

Nallasamy S, Kim J, Sitruk-Ware R, Bagchi M, Bagchi I (2013) Ulipristal blocks ovulation by inhibiting progesterone receptor-dependent pathways intrinsic to the ovary. *Reprod Sci* 20:371-381

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23012316>

Anm. 51:

Cuzick J et al (2013) Selective estrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated metaanalysis of individual participant data. *Lancet* 381:1827-1834.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23639488>

Dutertre M, Smith CL (2000) Molecular mechanisms of selective estrogen receptor modulator (SERM) action. *J Pharmacol Exp Ther* 295:431-437.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11046073>

Katzenellenbogen BS, Choi I, Delage-Mourroux R, Ediger TR, Martini PG, Montano M, Sun J, Weis K, Katzenellenbogen JA (2000) Molecular mechanisms of estrogen action: selective ligands and receptor pharmacology. *J Steroid Biochem Mol Biol* 74:279-285.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11162936>

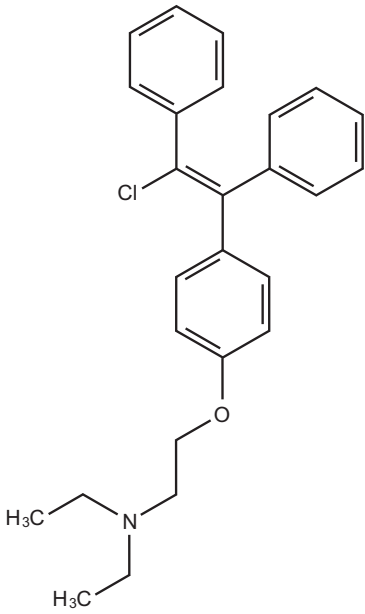
Lonard DM, Smith CL (2002) Molecular perspectives on selective estrogen receptor modulators (SERMs): progress in understanding their tissue-specific agonist and antagonist actions. *Steroids* 67:15-24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11728517>

Lewis JS, Jordan VC (2005) Selective estrogen receptor modulators (SERMs): mechanisms of anticarcinogenesis and drug resistance. *Mutat Res* 591:247-263.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16083919>

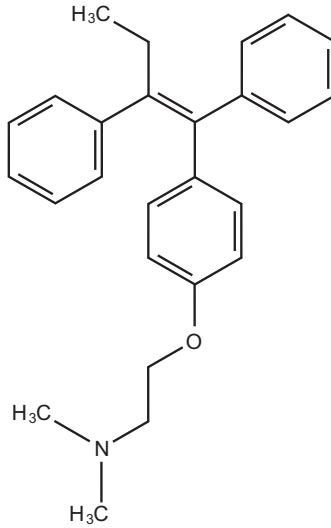
Sengupta S, Jordan VC (2008) Selective estrogen modulators as an anticancer tool: mechanisms of efficiency and resistance. *Adv Exp Med Biol* 630:206-219.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18637493>

Shelly W, Draper MW, Krishnan V, Wong M, Jaffe RB (2008) Selective estrogen receptor modulators: an update on recent clinical findings. *Obstet Gynecol Surv* 63:163-181.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18279543>

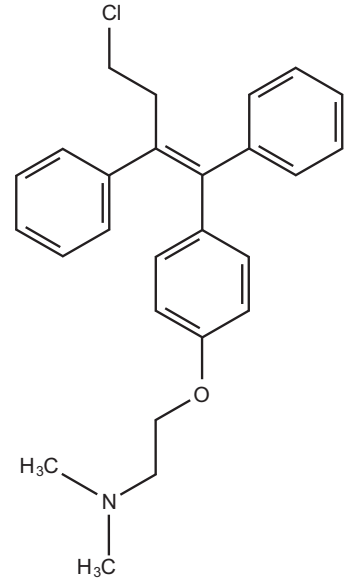
Anm. 52:



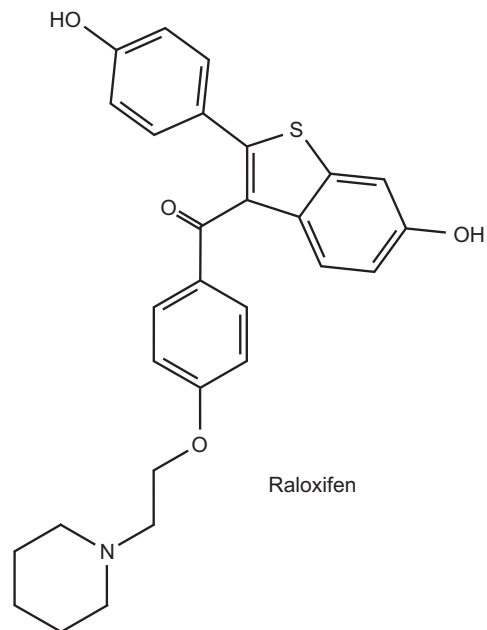
Clomifen



Tamoxifen



Toremifen



Raloxifen

Anm. 53:

Wenn man mit einem Deletionsexperiment den wichtigsten Corepressor in einer Zellpopulation beseitigt, wirkt der SERM als starker Agonist, weil die von ihm geformte AF2-Domäne jetzt tun kann, woran sie vorher gehindert war: Sie kann Coaktivatoren binden.

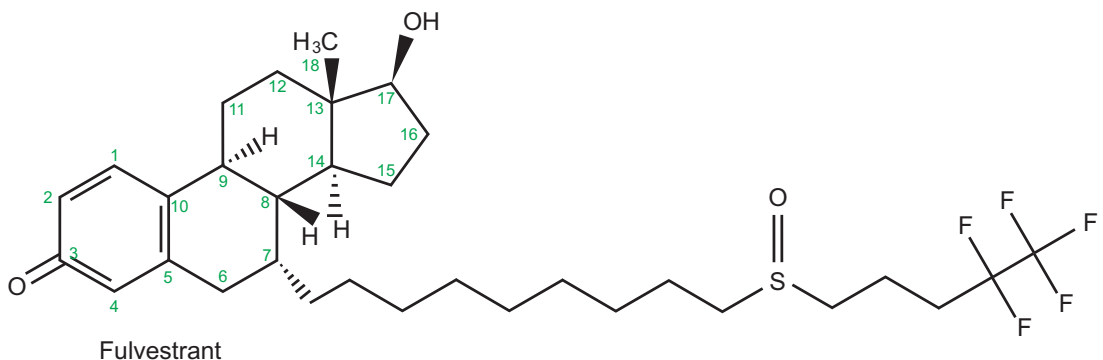
Anm. 54:

Tamoxifen 20 mg (-40 mg)/Tag p.o. mit den Mahlzeiten.

Anm. 55:

Dosis Raloxifen 1 x 60 mg/Tag p.o., Bazedoxifen (Conbriza®) 20 mg/Tag p.o. Raloxifen Bvf 2 %, PPB 95 %, HWZ 27,7 h. Bazedoxifen Bvf 6 %, V_d $14,7 \pm 3,9$ l/kg, PPB > 95 %, HWZ 30 h. Beide Stoffe unterliegen einer massiven Erstpassage-Glucuronidierung, haben hohe PPB und V_d und werden als Glucuronide mit den Faeces ausgeschieden.

Anm. 56:



Anm. 57:

- ▶ Dosierung: Fulvestrant (Faslodex®) jeden zweiten Monat 500 mg, geteilt in zwei Dosen zu 250 mg in jeweils 5 ml, nacheinander injiziert in jeweils 1-2 min in den linken und rechten M. gluteus max.
- ▶ UAW: Immunreaktionen. Das Risiko für Thromboembolien steigt. Infektionen nehmen zu, die Leberenzyme steigen an. Häufig Kopfschmerzen, Hitzewallungen, Anorexie, Hautausschläge.
- ▶ Mutter & Kind: Fulvestrant ist reproduktionstoxisch im Tierversuch.

Anm. 58:

- Kinetik: Fulvestrant wird metabolisch eliminiert, aber nur wenig durch CYP 3A4. Die anderen Vorgänge sind ungenügend bekannt.
 V_d 3-5 l/kg, PPB 99%. Die Bvf aus den i.m. Depots ist unbekannt, die HWZ konnte nach i.m. Injektion nicht sicher bestimmt werden.

Formoso G, Perrone E, Maltoni S, Balduzzi S, D'Amico R, Bassi C, Basevi V, Marata AM, Magrini N, Maestri E (2012) Short and long term effects of tibolone in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD008536.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22336846>

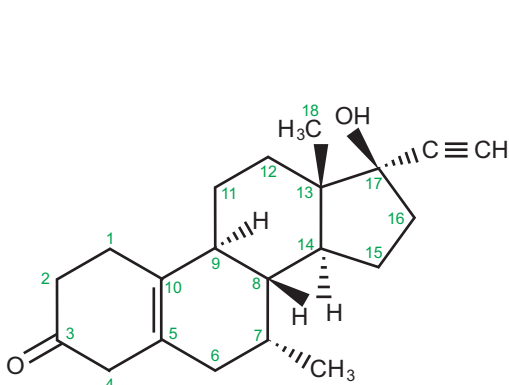
Verheul HA, Kloosterboer HJ (2006) Metabolism of exogenous sex steroids and effect on brain functions with a focus on tibolone. *J Steroid Biochem Mol Biol* 102:195-204.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17113982>

Kloosterboer HJ (2004) Tissue-selectivity: the mechanism of action of tibolone. *Maturitas* 48 Suppl 1:S30-S40.

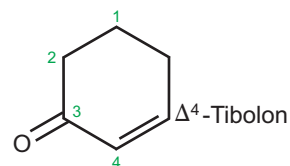
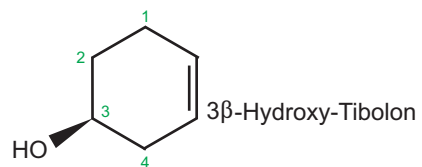
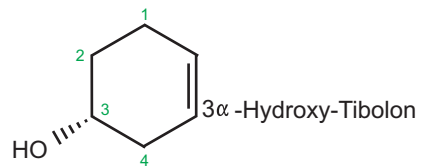
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15337246>

Fulvestrant (Faslodex[®]) jeden zweiten Monat 500 mg, geteilt in zwei Dosen zu 250 mg in jeweils 5 ml, nacheinander injiziert in jeweils 1-2 min in den linken und rechten M. gluteus max.

Anm. 60:



Tibolone



Anm. 61:

Tibolon (Liviella®) 1 x 2,5 mg/Tag p.o.

Anm. 62:

Aiken AR, Trussell J (2014) Recent advances in contraception. *F1000Prime Rep* 6:113
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25580267>

Cheng L, Che Y, Gulmezoglu AM (2012) Interventions for emergency contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 8:CD001324
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22895920>

Glasier AF, Cameron ST, Fine PM, Logan SJ, Casale W, Van Horn J, Sogor L, Blithe DL, Scherrer B, Mathe H, Jaspert A, Ulmann A, Gainer E (2010) Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferiority trial and meta-analysis. *Lancet* 375:555-562
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20116841>

Dada OA, Godfrey EM, Piaggio G, von Hertzen H (2010) A randomized, double-blind, noninferiority study to compare two regimens of levonorgestrel for emergency contraception in Nigeria. *Contraception* 82:373-378
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20851232>

Chwalisz K, Perez MC, Demanno D, Winkel C, Schubert G, Elger W (2005) Selective progesterone receptor modulator development and use in the treatment of leiomyomata and endometriosis. *Endocr Rev* 26:423-438
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15857972>

Chabbert-Buffet N, Meduri G, Bouchard P, Spitz IM (2005) Selective progesterone receptor modulators and progesterone antagonists: mechanisms of action and clinical applications. *Hum Reprod Update* 11:293-307
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15790602>

von Hertzen H, Piaggio G, Ding J, Chen J, Song S, Bartfai G, Ng E, Gemzell-Danielsson K, Oyunbileg A, Wu S, Cheng W, Ludicke F, Pretnar-Darovec A, Kirkman R, Mittal S, Khomassuridze A, Apter D, Peregoudov A (2002) Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomised trial. *Lancet* 360:1803-1810
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12480356>

Anm. 63:

Rosato E, Farris M, Bastianelli C (2015) Mechanism of Action of Ulipristal Acetate

for Emergency Contraception: A Systematic Review. *Front Pharmacol* 6:315
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26793107>

Anm. 64:

Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J (2015) Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ* 350:h2135
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26013557>

Weill A et al (2016) Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: Cohort study. *BMJ* 353: i2002
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27164970>

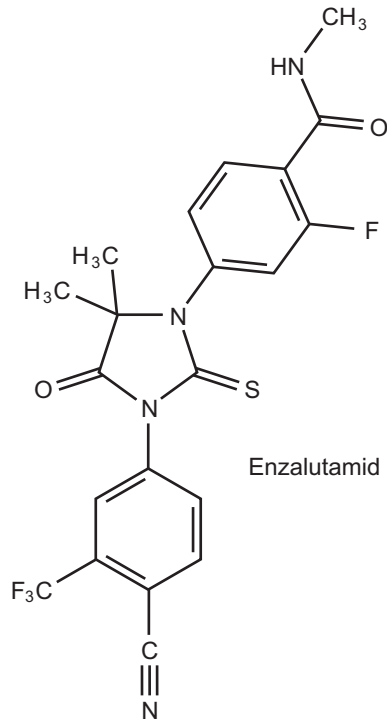
Eine Liste zur Prüfung, ob ein orales Contraceptivum verordnet werden kann, gibt
https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/RI_rhb/2014/rhb-khk-checkliste-januar%202014.pdf?__blob=publicationFile&v=1

Eine Liste derjenigen Gestagene, bei denen eine erhöhte Thrombosegefährdung angenommen wird, und für die ein "Rote-Hand-Brief" verfasst wurde, gibt
<https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2014/rhb-khk.html>

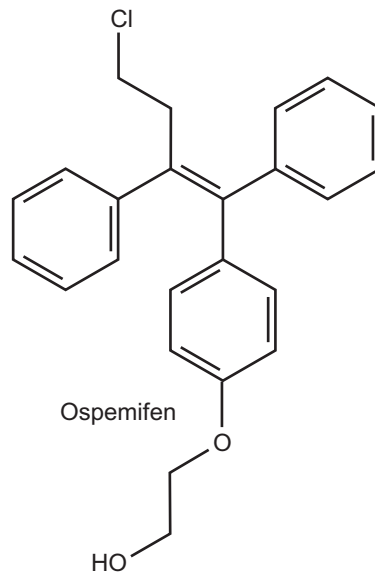
Eine Abschätzung des Thromboserisikos für drei Gruppen von Gestagenen enthält die Sektion "Information to health care professionals" der EMA-Website
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp%3Fcurl=pages/medicines/human/referrals/Combined_hormonal_contraceptives/human_referral_prac_000016.jsp%26mid=WC0b01ac05805c516f

BfaRM (2015) Venöse Thromboembolien und kombinierte orale Kontrazeptiva
www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmkovigilanz/KOK/_node.html
Levonorgestrel ist das Gestagen mit dem geringsten Risiko einer Thromboembolie. Drospirenon hat ein deutlich höheres Risiko.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp%3Fcurl=pages/medicines/human/referrals/Combined_hormonal_contraceptives/human_referral_prac_000016.jsp%26mid=WC0b01ac05805c516f

Anm. 65:



Anm. 66:



Anm. 67:

Ospemifen, Sonstiges.

- ▶ Zulassung: Vulvovaginale Atrophie, wenn eine lokale Therapie "nicht in Frage kommt".
- ▶ Dosierung: Täglich zur gleichen Uhrzeit 1 x 60 mg p.o. mit der Mahlzeit.
- ▶ Kinetik: Metabolismus vorwiegend mit CYP 3A4 und CYP 2C9, und mit mehreren UGT. Zahlen: BvF wahrscheinlich hoch und erhöht bei fettreicher Mahlzeit, t_{\max} 3-4 h, C_{\max} 785 ng/ml, PPB > 99%, HWZ 25 h.
- ▶ UAW: Hitzewallungen, Muskelspasmen, Fluor, erhöhte Infektionswahrscheinlichkeit. Absetzen bei vaginalen Blutungen.
- ▶ Interaktionen: Ospemifen ist Hemmer von UGT1A3 und UGT1A9. Es ist empfindlich gegen Induktoren und Inhibitoren von CYP 3A4 und CYP 3A9 (Liste 4).
- ▶ Kontraindik: Bestehende oder frühere Thrombosen aller Art, vaginale Blutungen ungeklärter Ursache (Tumor?), Mammacarcinom (auch bei Verdacht oder nach erfolgreicher Therapie), estrogenabhängige Tumoren oder Hyperplasien.

Anm. 68:

Weill A et al. (2016) Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: Cohort study. *BMJ* 353: i2002

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27164970>

Anm. 69:

Malvezzi M et al. (2016) Global trends and predictions in ovarian cancer mortality. *Annals Oncol.* #11, 2017-2025

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27597548>

Anm.70:

Enzalutamid

- ▶ Dosierung: Tägliche Einmal-Gabe von 4 x 40 mg p.o. u.v.M.
- ▶ Kinetik: BvF 85 % geschätzt, V_d 110 l, Elimination durch Metabolismus mit CYP 2C8 (wenig mit CYP 3A4 mit starker Enzyminduktion. Der N-Desmethylmetabolit ist noch wirksam. HWZ 5,8 Tage → merkliche Kumulation bis zum 30. Einnahmetag. – Interaktion mit 2C8-Substraten durch Enzyminduktion oder Enzyminduktion.
- ▶ UAW: Optische Halluzinationen, 40 mg p.o. unabhängig von Mahlzeiten. Gedächtnis- und Lernstörungen, Kopfschmerzen, Gelenkschmerzen, Ermattung; Vorsicht bei Patienten mit anamnestisch epileptiformen Symptomen. Blutdruckanstieg, Hitzewallungen, Durchfall.

Anm.71:

Fulvestrant

Anm.72:

Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Chlebowski RT, Howard BV, Thomson CA, Margolis KL, Lewis CE, Stefanick ML, Jackson RD, Johnson KC, Martin LW, Shumaker SA, Espeland MA, Wactawski-Wende J (2017) Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials. JAMA 318:927-938
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=28898378>

Die Euphorie über diese Studie teilt, wer nur den Abstract liest. Darin liest man sinngemäß, dass längerdauernde Gabe von Estrogenen und Estrogen-Gestagenkombinationen die Gesamtmortalität nicht verändert. Die Lektüre des ganzen Textes lehrt indes: Die Betrachtung der Mortalität beim Mamacarcinom zeigt eine Zunahme für die Kombination und eine Abnahme für die Monotherapie. Die Autoren halten für unentschieden, ob bei der Hormonersatztherapie der Nutzen die Nachteile überwiegt.

Anm. 73:

Kiechle M (2018) "Weg vom Gießkannenprinzip" Dtsch Apotheker-Ztg 158, #5, 44.

Sehr guter Kurzkomentar zum aktuellen Stand der Erkenntnis: Präzise, unpolemisch, aussagekräftig, weder beschönigend noch übertreibend, abwägende Betrachtung zur Differentialindikation. Hierzu Zitate der Veröffentlichungen von Manson et al. und Grossman et al.:

Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Chlebowski RT, Howard BV, Thomson CA, Margolis KL, Lewis CE, Stefanick ML, Jackson RD, Johnson KC, Martin LW, Shumaker SA, Espeland MA, Wactawski-Wende J (2017) Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials. JAMA 318:927-938
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=28898378>

Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Barry MJ, Davidson KW, Doubeni CA, Epling JW, Jr., Kemper AR, Krist AH, Kurth AE, Landefeld CS, Mangione CM, Phipps MG, Silverstein M, Simon MA, Tseng CW (2017) Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Women: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA 318:2224-2233
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=29234814>

Kapitel 50: Pharmakologie der Schilddrüse

Anm. 1:

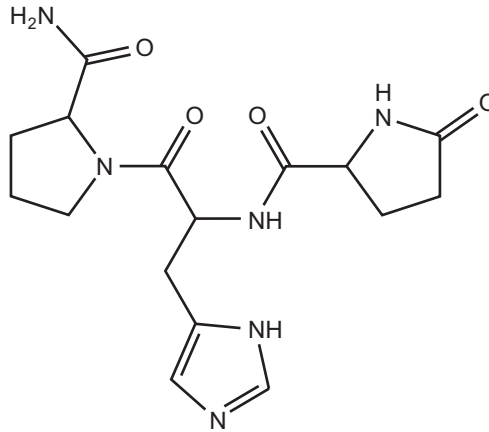
Monga V, Meena CL, Kaur N, Jain R (2008) Chemistry and biology of thyrotropin-releasing hormone (TRH) and its analogs. *Curr Med Chem* 15:2718-2733

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18991632>

Gershengorn MC, Osman R (1996) Molecular and cellular biology of thyrotropin-releasing hormone receptors. *Physiol Rev* 76:175-191.

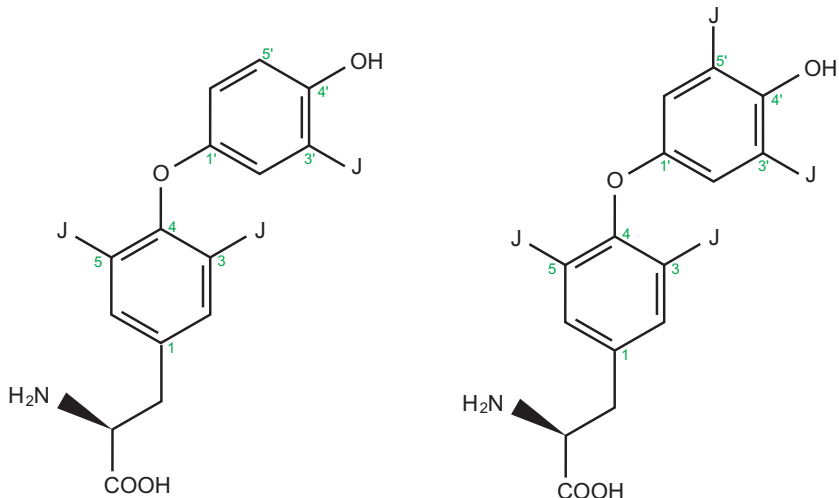
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=8592728>

Anm. 2:



TRH (Thyrotropin-releasing hormone),
Protirelin

Anm. 3:



3,5,3'-Trijod-L-thyronin, T₃,
Liothyronin

3,5,3',5'-Tetrajod-L-thyronin, T₄,
Levothyroxin

Anm. 4:

Gesamtes T3 : gesamtes T4 = (0,9-1,8) ng/ml : (55-110) ng/ml.

Anm. 5:

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021292s002lbl.pdf

Zugriff 13. Juni 2018

Anm. 6:

T3 und T4 werden in erster Linie durch enzymatische Dejodierung metabolisiert. Das freigesetzte Jodid wird zur Jodierung von Thyreoglobulin wiederverwendet. In zweiter Linie werden die Verbindungen an ihrer phenolischen OH-Gruppe glucuronidiert. Die Glucuronide werden über den Darm und die Nieren ausgeschieden. Ein Teil wird im Darm hydrolysiert, das freiwerdende Hormon wird rückresorbiert. In dritter Linie werden die Hormone wie andere Aminosäuren abgebaut: Sie werden decarboxyliert und oxidativ desaminiert.

Anm. 7:

Im Internet sind ausführliche Dosierungsanleitungen für den Gebrauch nicht nur von T4, sondern auch von T3 publiziert.

Anm. 8:

Die Einstellung einer Therapie mit T4 sollte durch einen Endokrinologen erfolgen. Die Tagesdosis von T4 wird morgens > 30 min vor dem Frühstück p.o. gegeben (Ausnahmen). Bei Hypothyreose Erwachsener Beginn mit 12,5-25 µg/Tag, Steigerung alle 2-3 Wochen um 25 µg/Tag bis zur Erhaltungsdosis 100 µg/Tag. Kontrolle der Substitutionswerte ist erforderlich. Steigerung bis 200 µg/Tag kann erforderlich sein. Startdosis bei Neugeborenen und Kindern 10-15 µg pro kg und Tag.

T3 (Thybon®) : 20 µg/kg p.o.

Anm. 9:

Serrano-Nascimento C, Calil-Silveira J, Nunes MT (2010) Posttranscriptional regulation of sodium-iodide symporter mRNA expression in the rat thyroid gland by acute iodide administration. *Am J Physiol Cell Physiol* 298:C893-C899.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20107044>

Solis S, Villalobos P, Orozco A, Delgado G, Quintanar-Stephano A, Garcia-Solis P, Hernandez-Montiel HL, Robles-Osorio L, Valverde R (2011) Inhibition of intrathyroidal dehalogenation by iodide. *J Endocrinol* 208:89-96.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20974636>

Anm. 10:

Tulchinsky TH, Kaluski DN, Berry EM (2004) Food fortification and risk group supplementation are vital parts of a comprehensive nutrition policy for prevention of chronic diseases. Eur J Public Health 14:226-228.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15369023>

Anm. 11:

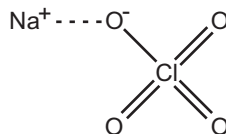
Kaliumjodid: Zur Prophylaxe bei Erwachsenen 100-200 µg/Tag p.o. Bei dieser Dosierung ist eine Hyperthyreose nicht zu befürchten. Kinder 100 µg/Tag.

Zur Therapie der euthyreoten Jodmangel-Struma 100-300 µg/Tag, aber nicht bei Existenz autonomer Knoten.

Zur präoperativen Vorbereitung einer Thyrektomie bei Schilddrüsen-Überaktivität (Basedow-Krise, thyreotoxische Krise) . Die Dosierung muss über 6 mg/Tag liegen. Die Literaturangaben variieren stark, die untere Grenze liegt bei 3 x 5mg/Tag für 7 bis 10 Tage.

Zur Hemmung des Einbaus von Radiojod in die Schilddrüse: Thyroprotect® (enthält 130 mg KJ pro Tablette) einmalig. Die Strahlenschutzkommission beim Bundesumweltamt hat 2011 eine frühere Empfehlung bestätigt, bei Personen über 45 Jahren diese Dosis nicht mehr zu geben, weil mit zunehmendem Alter das Risiko der Aktivierung autonomer Knoten größer werde als das Risiko eines strahlenbedingten Schilddrüsenkarzinoms. Thyroprotect® wird von Landesbehörden vorrätig gehalten und bei Bedarf ausgegeben. In den USA ist IOSAT™ (Tabletten 130 mg und 65 mg) rezeptfrei erhältlich. Es soll zu Haus bzw. am Arbeitsplatz bereitgehalten werden. Bei einem Reaktorunfall fordert die Behörde zur einmaligen Einnahme auf. Dosierungen: 16 mg für Neugeborene bis 1 Monat, 32 mg für Kleinkinder 1 Monat bis 3 Jahre, 65 mg für Kinder und Jugendliche 3 Jahre bis 18 Jahre, 130 mg für Erwachsene 18 Jahre bis 40 Jahre und auch für Schwangere in diesem Alter, nur auf besondere Anweisung 130 mg für Erwachsene älter als 40 Jahre.

Anm. 12:

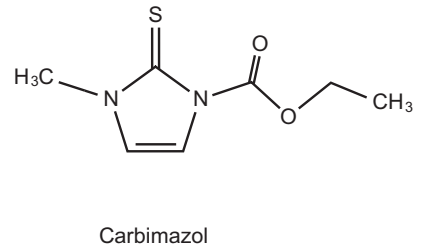
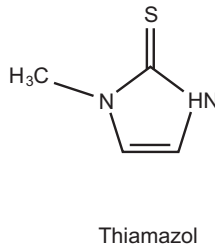
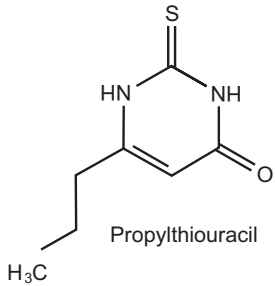


Natriumperchlorat

Anm. 13:

Natriumperchlorat (Irenat®) 200 mg 4-6 mal täglich p.o.

Anm. 14:



Anm. 15:

Lange wurde auch angenommen, dass bei höheren Jodkonzentrationen die Thionamide von der Peroxidase jodiert werden und dadurch der Jodierung des Thyreoglobulins Jodid entzogen würde.

Engler H, Taurog A, Luthy C, Dorris ML (1983) Reversible and irreversible inhibition of thyroid peroxidase-catalyzed iodination by thioureylene drugs. *Endocrinology* 112:86-95.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=6847836>

Diese Auffassung wurde zurückgezogen:

Taurog A, Dorris ML (1989) A reexamination of the proposed inactivation of thyroid peroxidase in the rat thyroid by propylthiouracil. *Endocrinology* 124:3038-3042.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2656250>

Anm. 16:

Möller L, Mann K (2010) Update Hyperthyreose. *Internist (Berl)* 51:574, 576-3.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20383482>

Anm. 17:

Thiamazol:

Per os 5-40 mg/Tag, verteilt auf 2-4 Einzeldosen. Die Anfangsdosis sollte 20 mg sein. Intravenös 3 x 40 mg täglich bis 3 x 80 mg täglich. Kinder Startdosis 0,6 mg/kg täglich.

Propylthiouracil (Propycil®):

2-3 Mal 50-100 mg täglich. Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz. Bei neonataler Hyperthyreose 3 x 2 bis 3 x 3 mg täglich.

Anm. 18:

Thiamazol Bvf 76 %, wenig PPB, HWZ 5-6 h.

Propylthiouracil PPB 75-80 %, HWZ 2 h

Anm. 19:

Chattaway JM, Klepser TB (2007) Propylthiouracil versus methimazole in treatment of Graves disease during pregnancy. *Ann Pharmacother* 41:1018-1022.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17504839>

Anm. 20:

Kleinau G, Neumann S, Gruters A, Krude H, Biebermann H (2013) Novel insights on thyroid-stimulating hormone receptor signal transduction. *Endocr Rev* 34:691-724.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23645907>

Der TSH-R ist ein GPC-R mit conformational flexibility. Er kann verschiedene G-Proteine aktivieren.

Anm. 21:

Portulano C, Paroder-Belenitsky M, Carrasco N (2014) The Na⁺/I⁻ symporter (NIS): mechanism and medical impact. *Endocr Rev* 35:106-149.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24311738>

Ein Transporter residiert in der Zellmembran der Follikelzellen und ist eine ATPase. Er bewegt 3 Na⁺ auswärts und 2 Na⁺ einwärts.. Dadurch entsteht ein Konzentrationsgradient und zusätzlich ein Spannungsgradient (innen negativ gegen außen).

Der 2Na⁺, 1I⁻Symporter erhält dadurch eine Konzentrations- und eine Spannungstreibkraft.

Zimmermann MB (2009) Iodine deficiency. *Endocr Rev* 30:376-408.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19460960>

Anm. 23:

Mechanismus:

Davis PJ, Davis FB, Mousa SA, Luidens MK, Lin HY (2011) Membrane receptor for thyroid hormone: physiologic and pharmacologic implications. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 51:99-115.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20868274>

Cheng SY, Leonard JL, Davis PJ (2010) Molecular aspects of thyroid hormone actions. *Endocr Rev* 31:139-170.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20051527>

Flamant F, Baxter JD, Forrest D, Refetoff S, Samuels H, Scanlan TS, Vennstrom B, Samarut J (2006) International Union of Pharmacology. LIX. The pharmacology and classification of the nuclear receptor superfamily: thyroid hormone receptors. *Pharmacol Rev* 58:705-711.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17132849>

Klinik:

Biondi B, Wartofsky L (2014) Treatment with thyroid hormone. *Endocr Rev* 35:433-512.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24433025>

Yehuda-Shnaidman E, Kalderon B, Bar-Tana J (2014) Thyroid hormone, thyromimetics, and metabolic efficiency. *Endocr Rev* 35:35-58.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23970761>

Bowers J, Terrien J, Clerget-Froidevaux MS, Gothie JD, Rozing MP, Westendorp RG, van Heemst D, Demeneix BA (2013) Thyroid hormone signaling and homeostasis during aging. *Endocr Rev* 34:556-589.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23696256>

Kapitel 51: Pharmakologie des Knochensystems

Anm. 1:

Hofbauer LC, Heufelder AE (2001) Role of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and osteoprotegerin in bone cell biology. *J Mol Med* 79:243-253.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11485016>

Hadjidakis DJ, Androulakis II (2006) Bone remodeling. *Ann N Y Acad Sci* 1092:385-396.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17308163>

Giaginis C, Tsantili-Kakoulidou A, Theocharis S (2007) Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in the control of bone metabolism. *Fundam Clin Pharmacol* 21:231-244.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17521292>

Neumann E, Schett G (2007) [Knochenstoffwechsel, Molekulare Mechanismen]. *Z Rheumatol* 66:286-289.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17562055>

Novack DV, Teitelbaum SL (2008) The osteoclast: friend or foe? *Annu Rev Pathol* 3:457-484.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18039135>

Wu Y, Humphrey MB, Nakamura MC (2008) Osteoclast. *Autoimmunity* 41:183-194.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18365831>

Datta HK, Ng WF, Walker JA, Tuck SP, Varanasi SS (2008) The cell biology of bone metabolism. *J Clin Pathol* 61:577-587.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18441154>

Lorenzo J, Horowitz M, Choi Y (2008) Osteoimmunology: interactions of the bone and immune system. *Endocr Rev* 29:403-440.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18451259>

Lee SH, Kim TS, Choi Y, Lorenzo J (2008) Osteoimmunology: cytokines and the skeletal system. *BMB Rep* 41:495-510.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18682033>

Jakob F, Seefried L, Ebert R. Pathophysiologie des Knochenstoffwechsels. *Internist (Berl)* 49:1159-60, 1162, 1164.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18810375>

Anm. 2:

317 Aminosäuren, Mitglied der TNF-Familie

Anm. 3:

Runx 2 und Osterix

Anm. 4:

im Zusammenwirken mit Costimulatoren, unter ihnen OSCAR und TREM

Anm. 5:

$\alpha\text{v}\beta\text{3}$ Integrin

Anm. 6:

Die Carboanhydratase der bereits anhaftenden Osteoklasten erzeugt H^+ und HCO_3^- , eine Transport-ATPase bewegt H^+ aus der Zelle in die Hemivakuolen, HCO_3^- innen wird gegen Cl^- (aus dem nicht haftenden Außenraum) getauscht, das eingetauschte Cl^- wird in die Hemivakuolen abgegeben.

Anm. 7:

Goltzman D (2008) Studies on the mechanisms of the skeletal anabolic action of endogenous and exogenous parathyroid hormone. Arch Biochem Biophys 473:218-224.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18358824>

Kousteni S, Bilezikian JP (2008) The cell biology of parathyroid hormone in osteoblasts. Curr Osteoporos Rep 6:72-76.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18778567>

Anm. 8:

Ein vergleichbares Phänomen haben wir bereits bei der Applikation von Gonadorelinen (Kap. 49) kennengelernt.

Anm. 9:

Parathyroidhormon stimuliert aber kaum die Vermehrung der Osteoblasten.

Anm. 10:

Naot D, Cornish J (2008) The role of peptides and receptors of the calcitonin family in the regulation of bone metabolism. Bone 43:813-818.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18687416>

Anm. 11:

Haussler MR, Haussler CA, Jurutka PW, Thompson PD, Hsieh JC, Remus LS, Selz-

nick SH, Whitfield GK (1997) The vitamin D hormone and its nuclear receptor: molecular actions and disease states. *J Endocrinol* 154 Suppl:S57-S73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9379138>

Norman AW (2006) Minireview: vitamin D receptor: new assignments for an already busy receptor. *Endocrinology* 147:5542-5548.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16946007>

Verlinden L, Verstuyf A, Quack M, Van Camp M, Van Etten E, De Clercq P, Vandewalle M, Carlberg C, Bouillon R (2001) Interaction of two novel 14-epivitamin D3 analogs with vitamin D3 receptor-retinoid X receptor heterodimers on vitamin D3 responsive elements. *J Bone Miner Res* 16:625-638.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11315990>

Sanchez-Martinez R, Zambrano A, Castillo AI, Aranda A (2008) Vitamin D-dependent recruitment of corepressors to vitamin D/retinoid X receptor heterodimers. *Mol Cell Biol* 28:3817-3829.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18362166>

Fleet JC (2006) Molecular regulation of calcium and bone metabolism through the vitamin D receptor. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 6:336-337.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17185813>

Holick MF (2007) Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 357:266-281.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17634462>

Kochupillai N (2008) The physiology of vitamin D: current concepts. *Indian J Med Res* 127:256-262.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18497440>

Jurutka PW, Bartik L, Whitfield GK, Mathern DR, Barthel TK, Gurevich M, Hsieh JC, Kaczmarek M, Haussler CA, Haussler MR (2007) Vitamin D receptor: key roles in bone mineral pathophysiology, molecular mechanism of action, and novel nutritional ligands. *J Bone Miner Res* 22 Suppl 2:V2-10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18290715>

Khanal RC, Nemere I (2008) Regulation of intestinal calcium transport. *Annu Rev Nutr* 28:179-196.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18598134>

Takasu H (2008) Anti-osteoclastogenic action of active vitamin D. *Nutr Rev*

66:S113-S115.

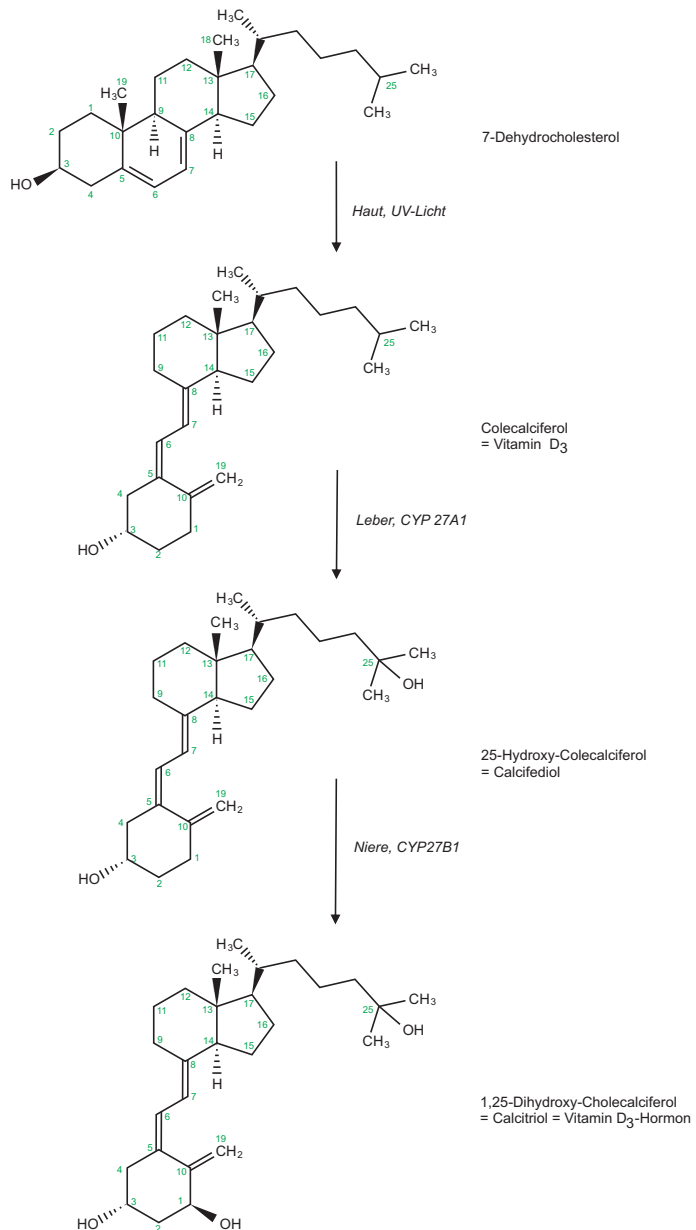
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18844837>

Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, Black DM, Demay MB, Manson JE, Murad MH, Kovacs CS (2012) The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* 33:456-492.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22596255>

VitaminD&RXR residiert im Nucleus, aber mehr noch im Cytoplasma. Über viele Wirkungen außerhalb des Knochengewebes wurde berichtet, aber keine ist sicher bewiesen.

Anm. 12:



Anm. 13:

Bronner F (2009) Recent developments in intestinal calcium absorption. *Nutr Rev* 67:109-113.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19178653>

Anm. 14:

Compston JE (2001) Sex steroids and bone. *Physiol Rev* 81:419-447.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11152762>

Pacifici R (2008) Estrogen deficiency, T cells and bone loss. *Cell Immunol* 252:68-80.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17888417>

Khosla S (2008) Estrogen and bone: insights from estrogen-resistant, aromatase-deficient, and normal men. *Bone* 43:414-417.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18567553>

Manolagas SC (2010) From estrogen-centric to aging and oxidative stress: a revised perspective of the pathogenesis of osteoporosis. *Endocr Rev* 31:266-300.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20051526>

Anm. 15:

Nuti R, Martini G, Merlotti D, De P, V, Valleggi F, Gennari L (2007) Bone metabolism in men: role of aromatase activity. *J Endocrinol Invest* 30:18-23.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17721069>

Vanderschueren D, Gaytant J, Boonen S, Venken K (2008) Androgens and bone. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 15:250-254.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18438173>

Wiren KM, Semirale AA, Zhang XW, Woo A, Tommasini SM, Price C, Schaffler MB, Jepsen KJ (2008) Targeting of androgen receptor in bone reveals a lack of androgen anabolic action and inhibition of osteogenesis: a model for compartment-specific androgen action in the skeleton. *Bone* 43:440-451.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18595795>

Tuck SP, Francis RM (2009) Testosterone, bone and osteoporosis. *Front Horm Res* 37:123-132.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19011293>

Vanderschueren D, Laurent MR, Claessens F, Gielen E, Lagerquist MK, Vandendput L, Borjesson AE, Ohlsson C (2014) Sex steroid actions in male bone. *Endocr Rev*

35:906-960.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25202834>

Anm. 16:

Swanson C, Lorentzon M, Conaway HH, Lerner UH (2006) Glucocorticoid regulation of osteoclast differentiation and expression of receptor activator of nuclear factor-kappa B (NFkappaB) ligand, osteoprotegerin, and receptor activator of NF-kappa B in mouse calvarial bones. *Endocrinology* 147:3613-3622.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16614077>

Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP (2007) Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int* 18:1319-1328.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17566815>

Seibel MJ, Cooper MS, Zhou H (2013) Glucocorticoid-induced osteoporosis: mechanisms, management, and future perspectives. *Lancet Diabetes Endocrinol* 1:59-70

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24622268>

Henneicke H, Gasparini SJ, Brennan-Speranza TC, Zhou H, Seibel MJ (2014) Glucocorticoids and bone: local effects and systemic implications. *Trends Endocrinol Metab* 25:197-211

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24418120>

Anm. 17:

Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V :DVO-Leitlinie Osteoporose 2017

www.dv-osteologie.org/dvo_leitlinien/dvo-leitlinie-2017

Zugriff 13. Juni 2018

Anm. 18:

¹ Ser - Val - Ser - Glu - Ile - Gln - Leu - Met - His - Asn - Leu - Gly - Lys - His - Leu - Ser - Ser - Leu - Glu - Arg - ²⁰
²¹ Val - Glu - Trp - Leu - Arg - Lys - Lys - Leu - Gln - Asp - Val - His - Asn - Phe - Val - Ala - Leu - Gly - Ala - Ser - ⁴⁰
⁴¹ Ile - Ala - Tyr - Arg - Asp - Ala - Ser - Ser - Gln - Arg - Pro - Arg - Lys - Lys - Glu - Asp - Asn - Val - Leu - Val - ⁶⁰
⁶¹ Glu - Ser - His - Gln - Lys - Ser - Leu - Gly - Glu - Ala - Asp - Lys - Ala - Asp - Val - Asp - Val - Leu - Thr - Lys - ⁸⁰
⁸¹ Ala - Lys - Ser - Gln ⁸⁴

Parathormon. Das wirksame Derivat Teriparatid umfasst die Aminosäuren 1-34

Anm. 19:

Jilka RL (2007) Molecular and cellular mechanisms of the anabolic effect of intermittent PTH. Bone 40:1434-1446.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17517365>

Blick SK, Dhillon S, Keam SJ (2008) Teriparatide: a review of its use in osteoporosis. Drugs 68:2709-2737.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19093708>

Jilka RL, O'Brien CA, Ali AA, Roberson PK, Weinstein RS, Manolagas SC (2009) Intermittent PTH stimulates periosteal bone formation by actions on post-mitotic preosteoblasts. Bone 44:275-286.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19010455>

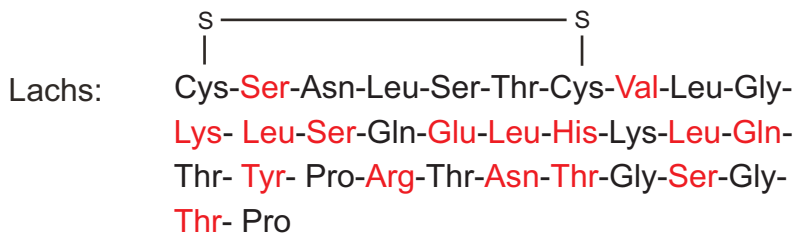
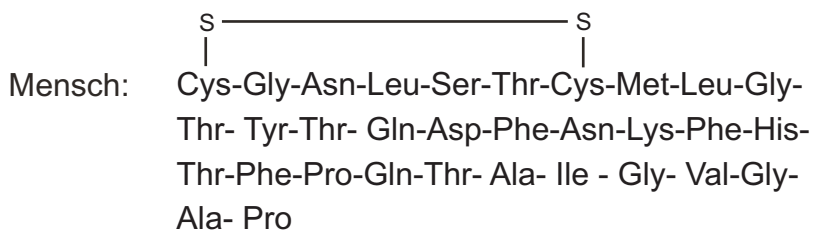
Anm. 20:

Parathyroidhormon (Natpar[®]) 100 mg s.c./Tag unter die Bauchhaut (durch die Patientin). Teriparatid (FORSTEO[®]) 20 µg sc/Tag unter die Bauch- oder Oberschenkelhaut (Selbstinjektion durch die Patientin). Beide Stoffe sollen nicht länger als 24 Monate angewendet werden.

Anm. 21:

Parathyroidhormon hat nach s.c. Injektion 1,5 Std HWZ (nahezu allein durch die Resorptionsdauer bestimmt) und ein kleines Verteilungsvolumen. Es wird in der Leber abgebaut. Für Teriparatid gilt nahezu das Gleiche.

Anm. 22:



Calcitonine

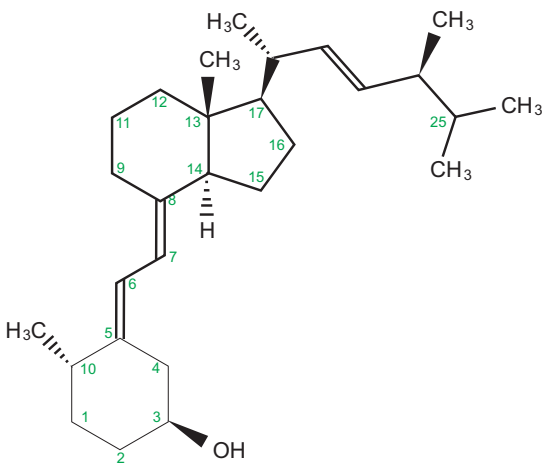
Anm. 23:

Die präventive Wirkung des Nasensprays bei Osteoporose nach der Menopause hat schwache Evidenz. Zur Prävention der Osteolyse nach Fraktur täglich 100 I.E. s.c. oder i.m. für 2-4 Wochen. Gleiche Dosierung bei Morbus Paget. Bei Hypercalcämien 100 I.E. bis 400 I.E. s.c. oder i.m. alle 6-8 Std., in Notfällen 10 I.E./kg gelöst in 500 ml physiol. NaCl in wenigstens 6 Stunden.

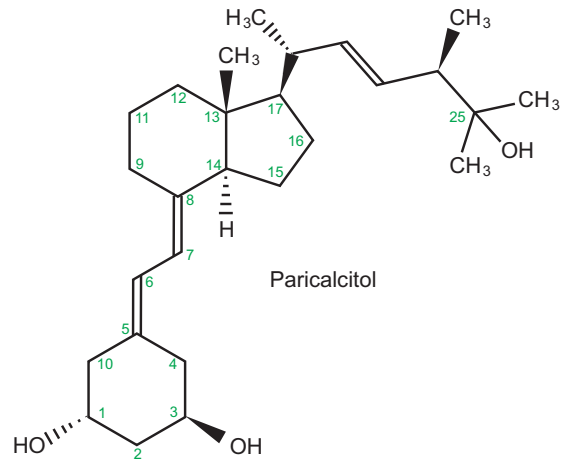
Anm. 24:

BvF bei 70%, geringe Verteilung, Abbau durch Metabolismus in der Niere, HWZ 50-80 min.

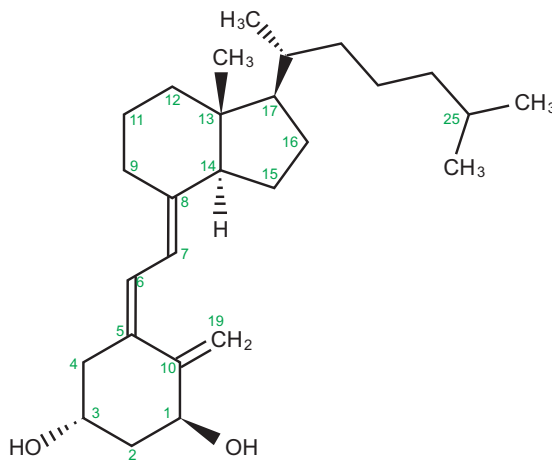
Anm. 25:



Dihydrotachysterol
= A.T.10



Paricalcitol



Alfalcaldidol

Anm. 26:

Gemessen werden kann die Calciumkonzentration im Serum (Mindestwert 2,2 mmol/l), die Konzentration der Vorstufe 25-Hydroxy-Cholecalciferol (Mindestwert: 20 ng/ml), und in Sonderfällen (z. B. Dosisfindung für Paricalcitol) die Konzentration von PTH (Zielwert 150-300 pg/ml).

Anm. 27:

Dedrogyl[®], Tropfen p.o.

Anm. 28:

Paracalcitol:

Man beginnt mit 0,04-0,1 µg/kg i.v. (Injektion während der Dialyse) und optimiert die Dosierung unter Messung der PTH-Konzentration (150-300 pg/ml). Die häufigste UAW ist eine durch falsche Dosierung bedingte Hypercalcämie.

Anm. 29:

Startdosis von Alfacalcidol bei Personen über 20 kg 1 µg/Tag p.o., unter 20 kg 0,05 µg/kg, danach Steigerung der Dosis, bis die Serumcalciumkonzentration zwischen 2,2 und 2,6 mmol/l liegt. Bei renaler Osteodystrophie von Dialysepatienten kann Alfacalcidol i.v. appliziert werden.

Anm. 30:

Bvf 2 %, hohe Plasmaproteinbindung, großes Verteilungsvolumen, Elimination durch Glucuronidierung. Enterohepatischer Kreislauf.

Anm. 31:

Russell RG (2007) Bisphosphonates: mode of action and pharmacology. *Pediatrics* 119 Suppl 2:S150-S162.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17332236>

Russell RG, Xia Z, Dunford JE, Oppermann U, Kwaasi A, Hulley PA, Kavanagh KL, Triffitt JT, Lundy MW, Phipps RJ, Barnett BL, Coxon FP, Rogers MJ, Watts NB, Ebetino FH (2007) Bisphosphonates: an update on mechanisms of action and how these relate to clinical efficacy. *Ann N Y Acad Sci* 1117:209-257.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18056045>

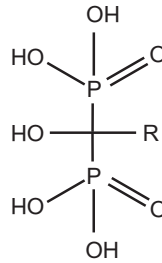
Russell RG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ (2008) Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int* 19:733-759.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18214569>

Allen MR (2008) Skeletal accumulation of bisphosphonates: implications for osteoporosis treatment. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 4:1371-1378.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18950279>

Anm. 32:

Bisphosphonate (Auswahl, Arzneimittelliste der MHH)



R =	Name	Indikation
	Pamidronsäure	Tumorbedingte Osteolyse und Hypercalcämie
	Alendronsäure	Osteoporose in der Menopause
	Risedronsäure	Osteoporose in der Menopause
	Zoledronsäure	Tumorbedingte Osteolyse und Hypercalcämie

Anm. 33:

Die Bisphosphonate ohne Stickstoff hemmen hierfür ATP-abhängige Prozesse. Die stärker wirksamen N-haltigen Verbindungen hemmen das Schlüsselenzym Farnesylpyrophosphatsynthetase. Über Zwischenstationen führt das zum Ausfall von GTPasen.

Anm. 34:

Biphosphonate der ersten Gruppe werden p.o. zugeführt, Biphosphonate der zweiten und dritten Gruppe werden infundiert. Die Dosen reichen von 4 x 400 mg/Tag (Clodronat) bis 1 x 5 mg/Tag (Risedronat, Zoledronat). Beispiel Risedronat bei Osteoporose nach der Menopause: Morgens wenigstens 30 min vor dem Frühstück 5 mg p.o. stehend, sofort ein Glas Leitungswasser (kein Mineralwasser) nachtrinken, nicht wieder hinlegen.

Anm. 35:

Khan AA, Sandor GK, Dore E, Morrison AD, Alsahli M, Amin F, Peters E, Hanley DA, Chaudry SR, Dempster DW, Glorieux FH, Neville AJ, Talwar RM, Clokie CM, Al Mardini M, Paul T, Khosla S, Josse RG, Sutherland S, Lam DK, Carmichael RP, Blanas N, Kendler D, Petak S, St Marie LG, Brown J, Evans AW, Rios L, Compston JE (2008) Canadian consensus practice guidelines for bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *J Rheumatol* 35:1391-1397.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18528958>

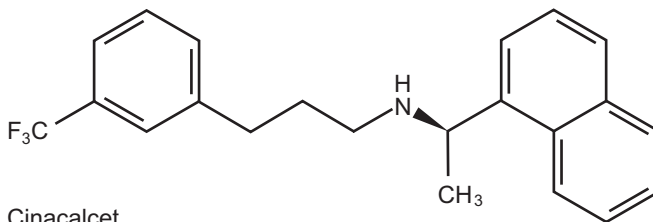
Khan AA, Sandor GK, Dore E, Morrison AD, Alsahli M, Amin F, Peters E, Hanley DA, Chaudry SR, Lentle B, Dempster DW, Glorieux FH, Neville AJ, Talwar RM, Clokie CM, Mardini MA, Paul T, Khosla S, Josse RG, Sutherland S, Lam DK, Carmichael RP, Blanas N, Kendler D, Petak S, Ste-Marie LG, Brown J, Evans AW, Rios L, Compston JE (2009) Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *J Rheumatol* 36:478-490.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19286860>

Anm. 38:

► Kinetik: BVF des Strontium-Anteils 25 %. Das nicht an Hydroxylapatit gebundene Strontium hat ein V_d von 1 l/kg, eine HWZ von 60 Std. und wird renal (und über den Gastrointestinaltrakt) ausgeschieden. Der an Hydroxylapatit gebundene Anteil wird langsamer ausgeschieden.

Anm. 39:



Cinacalcet

Anm. 40:

Cinacalcet (Mimpara®) Startdosis 30 mg p.o., Erhöhung alle 2 Wochen, bis die PTH-Konzentration zwischen 159-300 pg/ml liegt. Bei Nebenschilddrüsencarcinom erhöhen, bis die Hypercalcämie beherrscht ist oder bis 4 x 90 mg/Tag. Einnahme mit den Mahlzeiten.

- ▶ Kinetik: Bvf 20-25 %, bei Einnahme mit der Nahrung höher. Hohes Verteilungsvolumen. Metabolisierung durch CYP 1A2 und CYP 3A4. Terminale HWZ 30-40 Std.
- ▶ Viele Interaktionen. Der Metabolismus von Cinacalcet wird beschleunigt durch Induktion von CYP 1A2 (Rauchen) und verlangsamt durch Hemmer von CYP 3A4 (Ketoconazol und Verwandte, Ritonavir, Telithromycin). Eine Dosisanpassung von Cinacalcet ist nicht erforderlich, weil die Dosis ohnehin gesucht werden muss. – Cinacalcet hemmt CYP 2D6, wodurch der Metabolismus z. B. von Desipramin und Verwandten, Metoprolol, Propaphenon und Flecainid verzögert wird. Hier ist eine Dosisanpassung der betroffenen Stoffe zu erwägen.
- ▶ UAW: Häufig Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Asthenie, Myalgie, Schwindel, Parästhesien, Hautreaktionen.
- ▶ Schwangerschaft: Keine Daten, aber Anwendung nicht zu empfehlen. Abstillen.

Anm. 41:

Pageau SC (2009) Denosumab. MAbs 1:210-215.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20065634>

Lewiecki EM (2009) Denosumab update. Curr Opin Rheumatol 21:369-373.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19424068>

Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmas P, Zoog HB, Austin M, Wang A, Kutilek S, Adami S, Zanchetta J, Libanati C, Siddhanti S, Christiansen C (2009) Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 361:756-765.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19671655>

Smith MR, Egerdie B, Hernandez TN, Feldman R, Tammela TL, Saad F, Heracek J, Szwedowski M, Ke C, Kupic A, Leder BZ, Goessl C (2009) Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. N Engl J Med 361:745-755.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19671656>

Takayanagi H (2010) New immune connections in osteoclast formation. Ann N Y Acad Sci 1192:117-123.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20392226>

Takayanagi H (2010) The unexpected link between osteoclasts and the immune system. *Adv Exp Med Biol* 658:61-68.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19950016>

Takahashi N, Udagawa N, Suda T (1999) A new member of tumor necrosis factor ligand family, ODF/OPGL/TRANCE/RANKL, regulates osteoclast differentiation and function. *Biochem Biophys Res Commun* 256:449-455.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10080918>

Anm. 42:

Denosumab

- ▶ Dosierung: 60 mg streng subkutan alle 6 Monate, wegen des fallenden $[Ca^{++}]$ zusätzlich Calcium oral und Vit. D.
- ▶ Kinetik: HWZ 3 Wochen wie bei allen humanen MAb. – Interaktionen sind bisher nicht bekannt.
- ▶ Kontraindikationen: Hypocalcämie, nicht abgeschlossene Dentalbehandlung.
- ▶ Schwangerschaft: Wegen der Alterseinschränkung der Indikation ohne Bedeutung.

Anm. 43:

Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP (2007) Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int* 18:1319-1328.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17566815>

Dovio A, Micossi I, Bianco E, Angeli A (2008) Determinants of glucocorticoid action in the bone microenvironment. *J Endocrinol Invest* 31:7-15.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18791>

Silverman SL, Lane NE (2009) Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 7:23-26.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19239826>

Anm. 44:

Der Faktor "Dickkopf" wird aktiviert. Er hemmt den differenzierenden wnt/ β -Catenin-Weg.

Ke HZ, Richards WG, Li X, Ominsky MS (2012) Sclerostin and Dickkopf-1 as therapeutic targets in bone diseases. *Endocr Rev* 33:747-783.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22723594>

Anm. 45:

Berry J (2005) Are all aromatase inhibitors the same? A review of controlled clinical trials in breast cancer. *Clin Ther* 27:1671-1684.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16368441>

Perez EA, Weilbaecher K (2006) Aromatase inhibitors and bone loss. *Oncology (Williston Park)* 20:1029-1039.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16986348>

Brufsky AM (2007) Managing bone loss in women with early-stage breast cancer receiving aromatase inhibitors. *Clin Breast Cancer* 8 Suppl 1:S22-S34.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18282367>

Hadji P, Body JJ, Aapro MS, Brufsky A, Coleman RE, Guise T, Lipton A, Tubiana-Hulin M (2008) Practical guidance for the management of aromatase inhibitor-associated bone loss. *Ann Oncol* 19:1407-1416.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18448451>

Coleman RE, Body JJ, Gralow JR, Lipton A (2008) Bone loss in patients with breast cancer receiving aromatase inhibitors and associated treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 34 Suppl1:S31-S42.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18486346>

Folkestad L, Bjarnason NH, Bjerregaard JK, Brixen K (2009) The effect of aromatase inhibitors on bone metabolism. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 104:3-10.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19152547>

Anm. 46:

Pack AM, Walczak TS (2008) Bone health in women with epilepsy: clinical features and potential mechanisms. *Int Rev Neurobiol* 83:305-328.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18929090>

Nissen-Meyer LS, Svalheim S, Tauboll E, Gjerstad L, Reinholt FP, Jemtland R (2008) How can antiepileptic drugs affect bone mass, structure and metabolism? Lessons from animal studies. *Seizure* 17:187-191.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18180177>

Anm. 47:

Lindner T, Cockbain AJ, El Masry MA, Katonis P, Tsiridis E, Schizas C, Tsiridis E (2008) The effect of anticoagulant pharmacotherapy on fracture healing. *Expert Opin Pharmacother* 9:1169-1187.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18422474>

Pountos I, Georgouli T, Blokhuis TJ, Pape HC, Giannoudis PV (2008) Pharmacological agents and impairment of fracture healing: what is the evidence? *Injury* 39:384-394.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18316083>

Anm. 48:

Dallas SL, Prideaux M, Bonewald LF (2013) The osteocyte: an endocrine cell ... and more. *Endocr Rev* 34:658-690.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23612223>

Der Osteocyt ist eine wichtige Steuerzelle und Forschungsgegenstand.

Anm. 49

Conaway HH, Henning P, Lerner UH (2013) Vitamin A metabolism, action, and role in skeletal homeostasis. *Endocr Rev* 34:766-797.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23720297>

Anm. 50:

Lorenzo J, Horowitz M, Choi Y (2008) Osteoimmunology: interactions of the bone and immune system. *Endocr Rev* 29:403-440.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18451259>

Schönes Bild zur Osteoclastogenesis. Schönes Bild zur Aktivierung der Osteoklasten durch das Immunsystem.

Henriksen K, Bollerslev J, Everts V, Karsdal MA (2011) Osteoclast activity and subtypes as a function of physiology and pathology-implications for future treatments of osteoporosis. *Endocr Rev* 32:31-63.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20851921>

Anm. 51:

Iustina A, Mazziotti G, Canalis E (2008) Growth hormone, insulin-like growth factors, and the skeleton. *Endocr Rev* 29:535-559.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18436706>

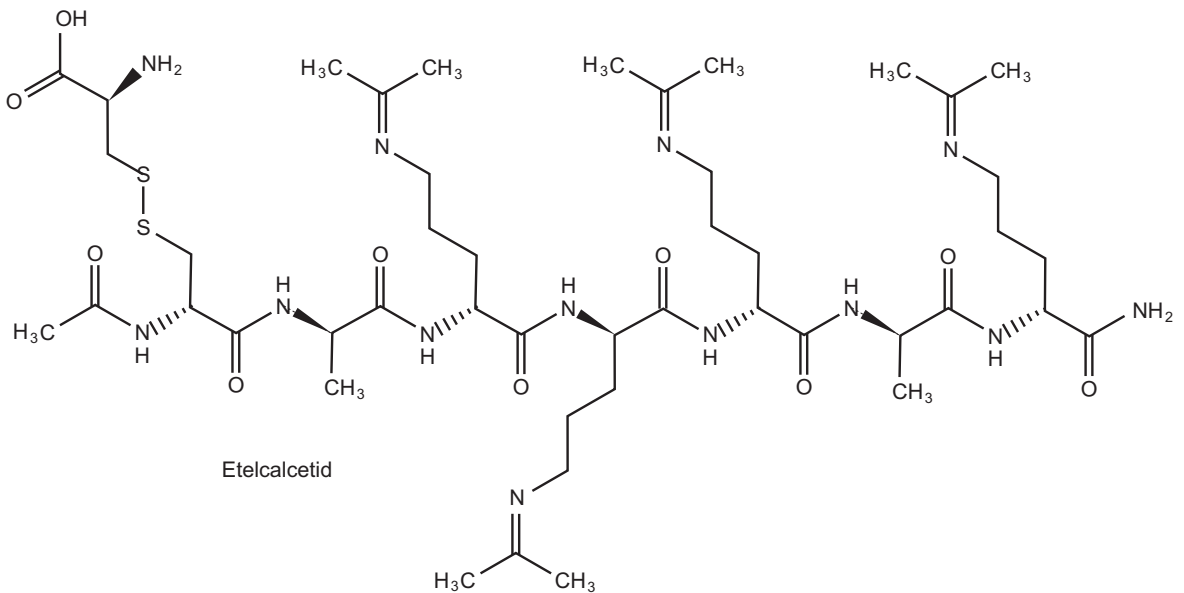
"Growth hormone stimulates the proliferation of cells of the osteoblastic lineage (aus Mesenchymzellen), although IGF-1 is needed".

Anm, 52:

Hodsman AB, Bauer DC, Dempster DW, Dian L, Hanley DA, Harris ST, Kendler DL, McClung MR, Miller PD, Olszynski WP, Orwoll E, Yuen CK (2005) Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use. *Endocr Rev* 26:688-703.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15769903>

Anm.53:



Anm. 54:

Etelcalcetid hat zwar einen engeren Zulassungsrahmen als Cinacalcet, aber für die Zulassung "sekundärer Hyperparathyreoidismus bei Dialysepflicht" Vorteile: Es muss i.v. injiziert werden, wodurch die Compliance gut ist, der Patient mit steigenden Dosen optimal eingestellt werden kann und die erforderlichen Laborkontrollen nicht vernachlässigt werden. Die Elimination ist nicht vom CYP-System abhängig, Interaktionen sind insoweit nicht zu erwarten.

Kapitel 52: Hypothalamus-Hormone

Anm. 1:

Ciccone NA, Kaiser UB (2009) The biology of gonadotroph regulation. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 16:321-327.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19491666>

Huhtaniemi I, White R, McArdle CA, Persson BE (2009) Will GnRH antagonists improve prostate cancer treatment? *Trends Endocrinol Metab* 20:43-50.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19008119>

Requena A, Herrero J, Landeras J, Navarro E, Neyro JL, Salvador C, Tur R, Callejo J, Checa MA, Farre M, Espinos JJ, Fabregues F, Grana-Barcia M (2008) Use of letrozole in assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 14:571-582.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18812422>

Dhillon S, Keating GM (2008) Lutropin alfa. *Drugs* 68:1529-1540.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18627209>

Anm. 2:

Chiamolera MI, Wondisford FE (2009) Minireview: Thyrotropin-releasing hormone and the thyroid hormone feedback mechanism. *Endocrinology* 150:1091-1096.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19179434>

Monga V, Meena CL, Kaur N, Jain R (2008) Chemistry and biology of thyrotropin-releasing hormone (TRH) and its analogs. *Curr Med Chem* 15:2718-2733.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18991632>

Anm. 4:

¹ Ser-Glu-Glu-Pro-Pro-Ile-Ser-Leu-Asp-Leu-¹¹ Thr-Phe-His-Leu-Leu-Arg-Glu-Val-Leu-Glu-
²¹ Met-Thr-Lys-Ala-Asp-Gln-Leu-Ala-Gln-Gln-³¹ Ala-His-Ser-Asn-Arg-Lys-Leu-Leu-Asp-Ile-
⁴¹ Ala-NH₂

Corticotropin releasing hormone
(Shibara S., et al. (1983) *EMBO J* 2:775-779,
PubChem CID 16132344)

Anm. 5:

Am liegenden Patienten Blut abnehmen (Basalwert), danach 100 µg CRH Ferring® i.v. in 30 sec injizieren, 30 min später 2 ml Blut abnehmen und die Blutproben nach

Anweisung des analysierenden Labors sofort aufarbeiten und versenden.

Anm. 6:

¹Tyr-Ala-Asp-Ala-Ile-Phe-Thr-Asn-Ser-Tyr-¹¹Arg-Lys-Val-Leu-Gly-Gln-Leu-Ser-Ala-Arg
²¹Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Ile-Met-Ser-Arg-Gln-³¹Gln-Gly-Glu-Ser-Asn-Gln-Glu-Arg-Gly-Ala-
⁴¹Arg-Ala-Arg-Leu-NH₂

Somatorelin, growth hormone releasing hormone
(PubChem CID 16132353)

Anm. 7:

Am nüchternen, liegenden Patienten Blut abnehmen (Basalwert), danach 1µg/kg GHRH Ferring® i.v. in 30 sec injizieren, 30 min später 2 ml Blut abnehmen und die Blutproben nach Anweisung des analysierenden Labors sofort aufarbeiten und versenden.

Anm. 8:

Patel YC, Srikant CB (1997) Somatostatin receptors. Trends Endocrinol Metab 8:398-405.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18406829>

Grozinsky-Glasberg S, Shimon I, Korbonits M, Grossman AB (2008) Somatostatin analogues in the control of neuroendocrine tumours: efficacy and mechanisms. Endocr Relat Cancer 15:701-720.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18524947>

Murray RD, Melmed S (2008) A critical analysis of clinically available somatostatin analog formulations for therapy of acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 93:2957-2968.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18477663>

Siehler S, Nunn C, Hannon J, Feuerbach D, Hoyer D (2008) Pharmacological profile of somatostatin and cortistatin receptors. Mol Cell Endocrinol 286:26-34.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18243519>

Ben Shlomo A, Melmed S (2008) Somatostatin agonists for treatment of acromegaly. Mol Cell Endocrinol 286:192-198.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18191325>

Florio T (2008) Somatostatin/somatostatin receptor signalling: phosphotyrosine phosphatases. Mol Cell Endocrinol 286:40-48.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17913342>

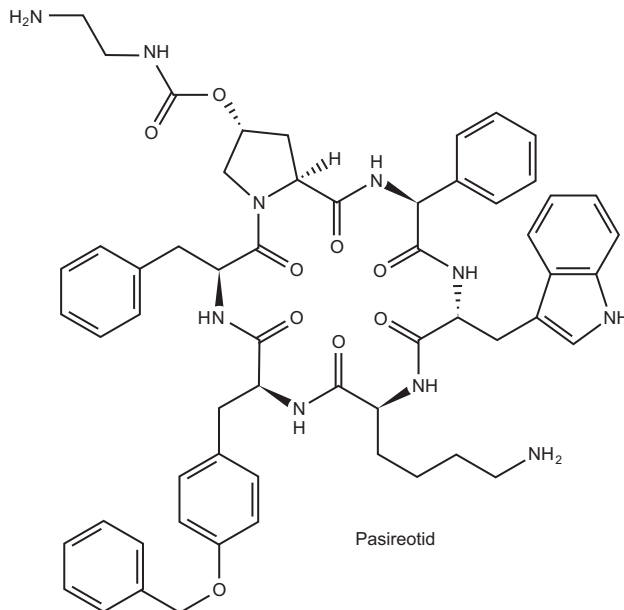
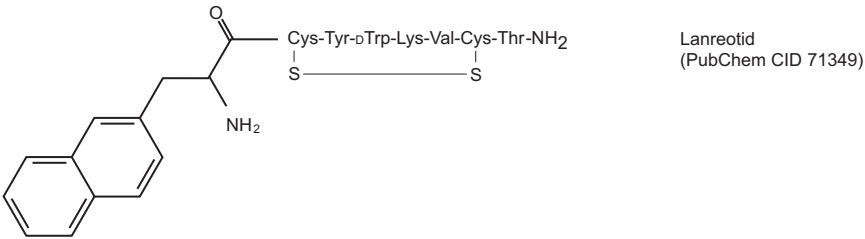
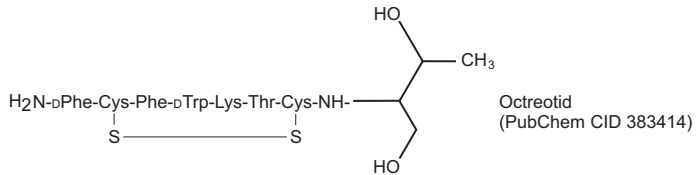
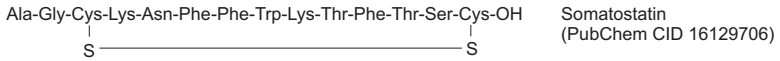
Van Op dB, Adriaensen D, Van Nassauw L, Timmermans JP (2009) The role(s) of somatostatin, structurally related peptides and somatostatin receptors in the gastrointestinal tract: a review. *Regul Pept.* 156:1-8.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19362110>

Colao A, Auriemma RS, Lombardi G, Pivonello R (2011) Resistance to somatostatin analogs in acromegaly. *Endocr Rev* 32:247-271.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21123741>

Anm. 9:



Anm. 10:

Somatostatin:

Intravenöse Infusion von 3,5 µg pro kg und Std. Bei einer HWZ von 1-3 min ist die Gleichgewichtskonzentration nach 15 min zu 99 % erreicht. Infundiert wird bei Blutungen 2 Tage, nach Operationen 5 postoperative Tage.

Anm. 11:

Octreotid:

Bei Akromegalie 1 x 50 µg bis 1 x 100 µg s.c., bei Carcinoiden 1 x 50 µg bis 3 x 200 µg s.c. (unter Kontrolle der Konzentration von Wachstumshormon (GH) und IGF-1), zur Prophylaxe bei Pankreas-OP 100 µg vor und 7 Tage nach der OP.

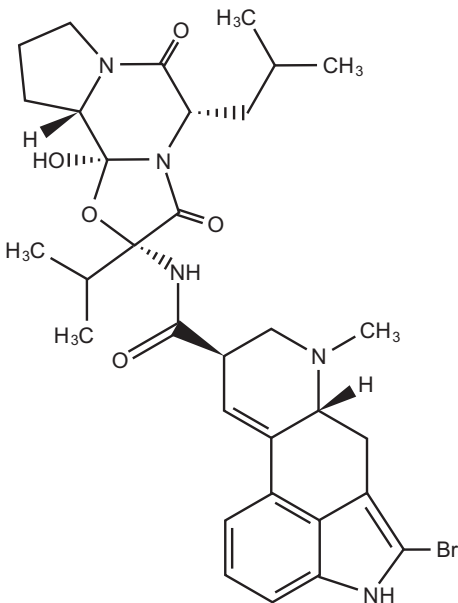
Anm. 12:

Somatuline Autogel®: Bei Akromegalie und bei Carcinoiden 60 bis 90 bis 120 mg alle 4 Wochen s.c. (später in Abständen von 6-8 Wochen).

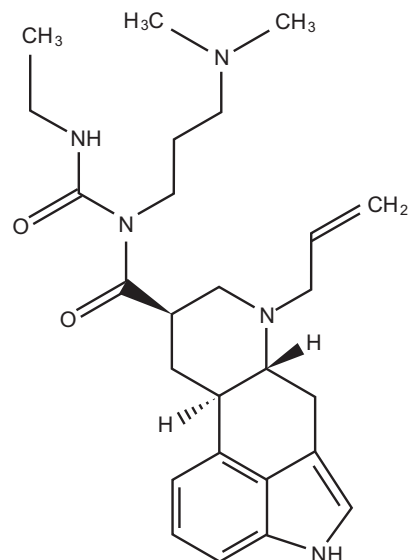
Anm. 13:

Pasireotid (Signifor®), Startdosis: Injektion 2 x 0,6 mg s.c./Tag. Sehr häufig u.a. Hyperglykämie, häufig u.a. QT-Verlängerung. Interaktionen mit Ciclosporin und mit allen QT-verlängernden Pharmaka. Mit Therapieversagern ist zu rechnen. Elimination unverändert, vor allem hepatisch, nur wenig renal. HWZ 12 Std.

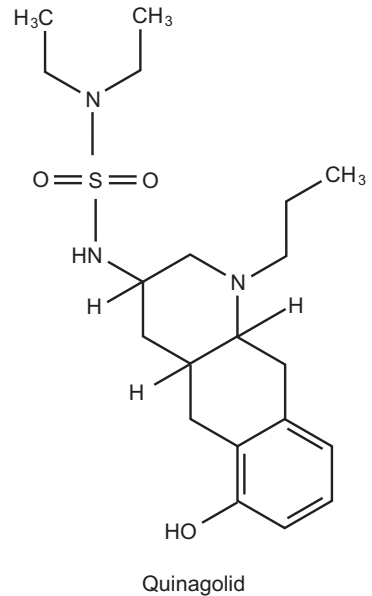
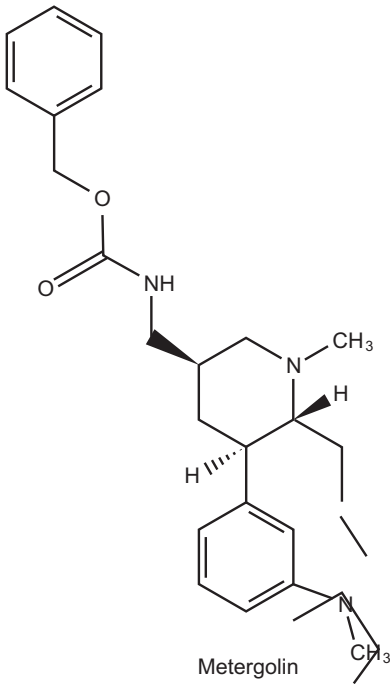
Anm. 14:



Bromocriptin



Cabergolin



Anm. 15:

Bromocriptin hat eine HWZ von 38 Std., Cabergolin eine HWZ von 63-115 Std. Die lange Wirkungsdauer von Cabergolin ist nicht nur Folge seiner langen HWZ, sondern auch Folge der langen Retention an seinen Rezeptorzellen. Bromocriptin erlaubt die Dosissteigerung in kleineren Stufen als Cabergolin, Cabergolin ist besser verträglich.

Bromocriptin (alle Dosen p.o.; die Bioverfügbarkeit beträgt nur 10 %): Zum Abstillen am 1. Tag 2 x 1,25 mg p.o. an den Folgetagen 2 x 2,5 mg p.o. Mastitis: 3 Tage 3 x 2,5 mg p.o. danach 11 Tage 2 x 2,5 mg p.o. Über längere Zeit bei Galactose-Amennorrhoe-Syndrom und Galactorrhoe durch Arzneimittel: 1. Tag 1,25 mg am Abend, danach bis zu 3 x 1,25 mg. Bei einer Dosierung von 3 x täglich ist die Compliance schlecht. Insofern geeigneter ist deshalb Cabergolin. Zugelassen für das Abstillen und die Reduktion von Hyperprolaktinämien ist nur das Cabergolin-Handelspräparat Dostinex®: Zum Abstillen 2 x 0,5 mg an einem Tag, bei Hyperprolaktinämien aller Art 2 x 0,5 mg/Woche.

Kapitel 53: Hypophysen-Hormone

Anm. 1:

Magnotti M, Shimshi M (2008) Diagnosing adrenal insufficiency: which test is best the 1microg or the 250microg cosyntropin stimulation test? *Endocr Pract* 14:233238.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18308665>

Hancock EC, Osborne JP, Edwards SW (2008) Treatment of infantile spasms. *Cochrane Database Syst Rev* CD001770.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18843624>

Anm. 2:

Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Try-Gly-Lys-Pro-Val-Gly-Lys-Lys-Arg-Arg-Pro-Val-LysVal-Trp-Pro-OH

Tetracosactid
 (PubChem CID 16129674)

Anm. 3:

Tetracosactid (Synacthen®)

ACTH-Diagnostik: Zuerst werden die Aufarbeitung und der Versand der Proben nach Vorschrift des Analyzelabors vorbereitet. Der Test wird im Liegen und in Therapiebereitschaft für den nicht ganz seltenen Fall einer anaphylaktischen Reaktion ausgeführt. 2 ml Blut werden für den Basalwert abgenommen, danach werden 0,25 mg Synacthen® i.v. injiziert und nach 30 min erneut 2 ml Blut abgenommen. Die Proben werden nach Vorschrift des Analyse-Labors sofort aufgearbeitet und versandt.

► Therapie: Zur Therapie des West-Syndroms können im akuten Fall Dosen von 0,25 mg evtl. mehrfach i.v. injiziert werden. Die Dauertherapie erfolgt mit 1 mg-Dosen der Depotform (nicht i.v.!) in individualisierten Zeitabständen.

Anm. 4:

K Menicky P, Mazziotti G, Lombes M, Giustina A, Chanson P (2014) Growth hormone, insulin-like growth factor-1, and the kidney: pathophysiological and clinical implications. *Endocr Rev* 35:234-281.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24423979>

Baumann GP (2012) Growth hormone doping in sports: a critical review of use and detection strategies. *Endocr Rev* 33:155-186.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22368183>

Bidlingmaier M, Strasburger CJ (2010) Growth hormone. Handb Exp Pharmacol 195:187-200.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20020365>

Auch in dieser Übersicht wird der Doping-Aspekt diskutiert.

Mehta A, Hindmarsh PC (2002) The use of somatropin (recombinant growth hormone) in children of short stature. Paediatr Drugs 4:37-47.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11817985>

Anm. 5:

Gelegentlich wird ein "feiner Unterschied" gemacht: Mit Somatotropin wird das vom Menschen produzierte, mit Somatotropin das gentechnologisch hergestellte Produkt bezeichnet. Sequenz von Somatotropin nach www.uniprot.org/uniprot/P01241.txt:

MATGSRTSLL	LAFGLLCLPW	LQEGSAFPTI	PLSRLFDNAM	LRAHRLHYLA
FDTYQEFEEA	YIPKEQKYSF	LQNPQTSLCF	SESIPTPSNR	EETQQKSNLE
LLRISLLLIQ	SWLEPVQFLR	SVFANSLVYG	ASDSNVYDLL	KDLEEGIQTL
MGRLEDGSPR	TGQIFKQTY S	KFDTNSHNDD	ALLKNYGLLY	CFRKDMDKVA
TFLRIVQCRS	VEGSCGF			

Die abgebildete Sequenz enthält ein leader peptide (26 Aminosäuren). Kopchick bezieht sich auf die Somatotropin-Sequenz ohne den leader, also auf 191 Aminosäuren, und gibt für Pegvisomant den Austausch von 9 Aminosäuren an:

H18D, H21N, R167N, K168A, D171S, K172R, E174S, I179T.

Kopchick JJ (2003) Eur J Endocrinol 148 Suppl.2:S21-S25.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12670297>

Pegvisomant (ohne Pegylierung) hat demnach die Sequenz:

FPTIPLSRLF	DNAMLRADRL	N QLAFD TYQE	FEEAYIPKEQ	KYSFLQNPQT
SLCFSESIPT	PSNREETQKQ	SNLELLRISL	LLIQSWEPV	QFLRSVFANS
LVYGASDSNV	YDLLKDLEEG	IQTLMGRL ED	GSPRTGQIFK	QTYSKFDTNS
HNDDALLKNY	GLLYCF N ADM	S RVSTFLRIV	QCRSVEGSCGF	

Die Pegylierung erfolgt an 4-5 der noch vorhandenen 7 Lys.

Ross RJ, Leung KC, Maamra M, Bennett W, Doyle N, Waters MJ, Ho KK (2001) Binding and functional studies with the growth hormone receptor antagonist, B2036-PEG (pegvisomant) reveal effect of pegylation and evidence that it binds to a receptor dimer. *J. Clin Endocrinol Metab* 86:1716-1723.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11297608>

Anm. 6:

Somatropin (mehrere Hersteller/Anbieter): Kinder 0,025-0,035 mg/kg und Tag mit einer Injektion s.c., bei Ulrich-Turner-Syndrom bis 0,05 mg/kg und Tag. Erwachsene 0,15-0,3 mg/Tag s.c., maximal 1 mg/Tag. Somatropin sollte nur von Spezialisten verordnet werden.

Anm. 7:

Pegvisomat (Somavert®) ist dem Somatropin chemisch so ähnlich, dass es die Somatropin-Bestimmung verfälscht.

- ▶ Indikation: Akromegalie, wenn OP oder Strahlentherapie nicht möglich und Somatostatin zu schwach wirksam ist.
- ▶ Die Dosierung muss nach den Werten von IGF-1 eingestellt werden. Die physiologischen Konzentrationen von IGF-1 von Frauen und Männern sind ungleich und sind bei beiden Geschlechtern erheblich altersabhängig. In der Regel stellt das Analyzelabor eine Tabelle zur Verfügung und gibt Anweisungen für die Aufarbeitung und den Transport der Proben. Startdosis 80 mg s.c., danach täglich 10 mg s.c., jedesmal an einer anderen Injektionsstelle. Messung von IGF-1 nach 6 Wochen und Anpassung der Tagesdosis.
- ▶ Kinetik: Durch die Pegylierung gewinnt Pegvisomant eine sehr lange HWZ (74-172 Std.), aber die Serumkonzentration steigt auch nicht mehr linear mit der Dosis.
- ▶ UAW: Kopfschmerzen, Schwindel, Somnolenz, Tremor, Schlafstörungen – Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie, Durchfall oder Verstopfung, Flatulenz – Schwitzen, Pruritus, Hautausschläge – Muskel- und Gelenkschmerzen, Grippe-symptome – Hypertonie.
- ▶ Interaktionen: Die Insulinempfindlichkeit nimmt ab, die Dosis von Antidiabetika muss gegebenenfalls erhöht werden.

Anm. 8:

Wei S, Wo BL, Xu H, Luo ZC, Roy C, Fraser WD (2009) Early amniotomy and early oxytocin for prevention of, or therapy for, delay in first stage spontaneous labour compared with routine care. *Cochrane Database Syst Rev* CD006794.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19370654>

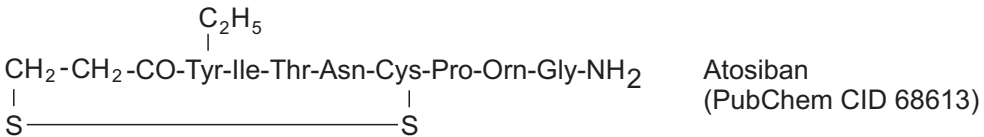
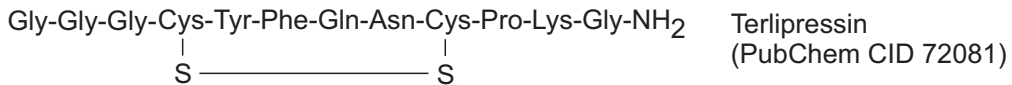
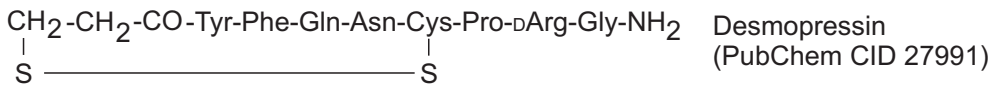
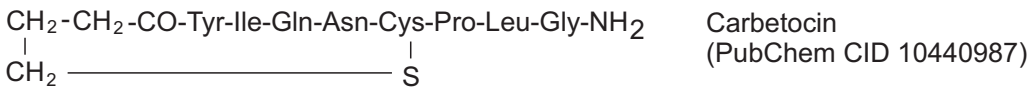
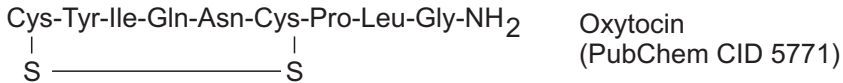
Miller LA (2009) Oxytocin, excessive uterine activity, and patient safety: time for a collaborative approach. *J Perinat Neonatal Nurs* 23:52-58.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19209060>

Clark SL, Simpson KR, Knox GE, Garite TJ (2009) Oxytocin: new perspectives on an old drug. *Am J Obstet Gynecol* 200:35-36.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18667171>

Gimpl G, Reitz J, Brauer S, Trossen C (2008) Oxytocin receptors: ligand binding, signalling and cholesterol dependence. *Prog Brain Res* 170:193-204.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18655883>

Anm. 9:



Anm. 10:

Neumann ID (2008) Brain oxytocin: a key regulator of emotional and social behaviours in both females and males. *J Neuroendocrinol* 20:858-865.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18601710>

Heinrichs M, Dawans BV, Domes G (2009) Oxytocin, Vasopressin, and Human Social Behavior. *Front Neuroendocrinol* 30:548-557.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/term=19505497>

Die Vorstellungen über Wirkungen von Oxytocin auf das Gefühlsleben haben ihren Ursprung in Tierversuchen. Die Wirkung auf die Sexualität von Ratten fand der Bou-

leward besonders interessant. Harte Daten für die menschliche Soziologie fehlen. Wegen der kurzen HWZ von extern zugeführtem Oxytocin sind sie wohl auch schwer zu erbringen. Dessen ungeachtet wird Oxytocin im Internet als “party drug” bereits beworben.

Anm. 11:

Oxytocin: Zur Geburtseinleitung Beginn mit einer Dauerinfusion von 0,5-2 Milli-IE ($=10^{-3}$ IE) pro min, ansteigend bis 16 Milli-IE pro min.

Anm. 12:

Oxytocin: Verteilung im Extrazellulärraum (0,7 l/kg), Elimination durch Metabolismus, HWZ stark variabel mit 3-20 min (kaum moderne Untersuchungen).

Anm. 13:

Carbetocin (Pabal[®]): Alle anderen Indikationen des Oxytocin sind Kontraindikationen zusätzlich zu den Kontraindikationen des Oxytocin. Pabal[®] 100 µg (mit 50 IE Oxytocin-Aktivität!) wird einmalig i.v. vor Entfernung der Placenta injiziert. Bei dieser Dosierung tritt bereits die antidiuretische Wirkung hervor, obwohl sie nur etwa 25 Milli-IE Vasopressin entspricht. Auch sonst hat Carbetocin die gleichen UAW wie Oxytocin.

Anm. 14:

Atosiban (Tractocile[®]): Behandlung nur, wenn Wehen mit einer Frequenz von ca 1 Wehe pro 7 min eingesetzt haben, der Muttermund 1-3 cm geöffnet ist, die Cervix zu 50% verstrichen ist und der Fetus eine normale Herzfrequenz hat. – Kinetik: HWZ β 1,7 Std. Die Dosierung ist auf einen schnellen Wirkungseinsatz gerichtet, bedarf aber wegen der verhältnismäßig langen HWZ einer initialen i.v. Bolusinjektion von 6,75 mg, gefolgt von einer dreistündigen i.v. Dauerinfusion von 300 µg/min und Fortsetzung der Dauerinfusion mit 100 µg/min für 2 Tage. – UAW: Gastrointestinalen Beschwerden (vor allem Übelkeit und auch Erbrechen), Kopfschmerzen, Schwindel, Hitzewallungen mit Hypotonie, Tachycardie, Hyperglycämie. – Wesentliche Interaktionen sind nicht bekannt. – Kontraindikationen: Vor der 24. oder nach der 33. Schwangerschaftswoche (nach der 30. Schwangerschaftswoche bei vorzeitigem Blasensprung), bei allen Indikationen für operatives Vorgehen, bei abgestorbenem oder erkennbar geschädigtem Fetus.

Anm. 15:

Vande WJ, Stockner M, Raes A, Norgaard JP (2007) Desmopressin 30 years in clinical use: a safety review. *Curr Drug Saf* 2:232-238.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18690973>

Kim RJ, Malattia C, Allen M, Moshang T, Jr., Maghnie M (2004) Vasopressin and desmopressin in central diabetes insipidus: adverse effects and clinical considerations. *Pediatr Endocrinol Rev* 2 Suppl 1:115-123.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16456490>

Callreus T, Ekman E, Andersen M (2005) Hyponatremia in elderly patients treated with desmopressin for nocturia: a review of a case series. *Eur J Clin Pharmacol* 61:281-284.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15875172>

Cvetkovic RS, Plosker GL (2005) Desmopressin: in adults with nocturia. *Drugs* 65:99-107.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15610055>

Weatherall M (2004) The risk of hyponatremia in older adults using desmopressin for nocturia: a systematic review and meta-analysis. *Neurourol Urodyn* 23:302-305.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15227644>

Anm. 16:

Desmopressin

Es gibt mehrere Handelspräparate, von denen die meisten jeweils nur für einen Teil der Desmopressin-Indikationen zugelassen sind, was man bei Wahl des Präparates beachten muss. Angeboten werden Tabletten und Sprühhösungen für die nasale Resorption. Diabetes insipidus: p.o., i.v., i.m., s.c., nasal 3 x 0,1 mg, bei Gabe p.o. wenigstens eine Stunde vor den Mahlzeiten, Steigerung bis 3 x 0,4 mg möglich. Enuresis nocturna: Vor der Nachtruhe sublingual Frauen 25 Mikrogramm, Männer 50 Mikrogramm, vorher und während der Nachtruhe nicht trinken (Gefahr der Überwässerung). Zur Verstärkung von Faktor VIII: 0,3-0,4 mg i.v. Zur Diagnose: i.m. oder s.c. Erwachsene 4 µg, Kinder 1-2 µg, Säuglinge 0,4 µg.

Anm. 17:

Desmopressin: Die orale Bvf ist mit 0,08-0,16 % schlecht, die nasale Bvf ist mit 10 % besser. Der Unterschied verdient Beachtung bei der Wahl der Arzneizubereitungsform für eine bestimmte Indikation, besonders auch für Enuresis nocturna. HWZ 3-3,6 Std., die Wirkung kann aber bis zu 20 Stunden andauern. Elimination zu etwa 50 % renal.

Anm. 18:

Saner FH, Canbay A, Gerken G, Broelsch CE (2007) Pharmacology, clinical efficacy and safety of terlipressin in esophageal varices bleeding, septic shock and hepatorenal syndrome. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 1:207-217.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19072411>

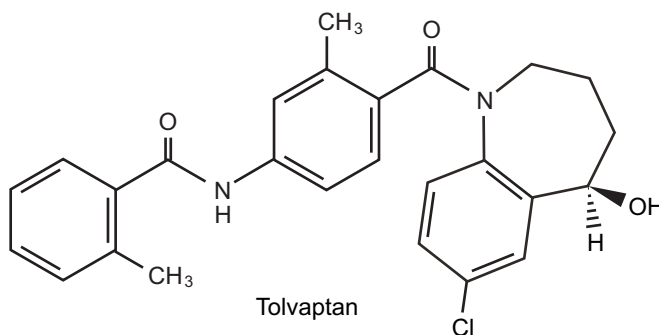
Anm. 19:

Terlipressin: Start mit 1-2 mg i.v., Fortsetzung mit 1 mg i.v. aller 4-6 Std. während der folgenden 2-3 Tage.

Anm. 20:

- ▶ Kinetik: HWZ_{β} von Terlipressin (50-80 min). Die Freisetzung von Lysin-Vasopressin aus Terlipressin erfolgt langsamer als der anschließende Abbau von Lysin-Vasopressin. Im angegebenen Dosisbereich dauert die Wirkung 4-6 Std. Lysin-Vasopressin wird durch Peptidasen abgebaut.
- ▶ UAW: Die UAW werden ausgelöst durch den Agonismus von Lysin-Vasopressin an Rezeptoren V_{1a} und durch die schwächeren Agonismen an Rezeptoren V_2 and an Oxytocin- Rezeptoren. Die Symptome eines Asthma bronchiale, einer Hypertonie, einer KHK und einer verminderten Nierendurchblutung werden verstärkt. Die ADH-Restwirkung führt zur Wasserretention, Hyponatriämie und erhöhter Krampfneigung.
- ▶ Interaktionen: Eine bereits bestehende medikamentöse Bradycardie wird verstärkt, gelegentlich dramatisch.
- ▶ Kontraindikationen: Der Zulassungstext nennt u.a. "Schwangerschaft", aber hier ist nicht die buchstabengetreue, sondern die eigenständige Entscheidung der für die Behandlung Verantwortlichen – wenn noch möglich, nach Beratung mit der Patientin – gefordert: Es ist zu entscheiden, ob der Tod der Schwangeren durch Blutverlust gegebenenfalls in Kauf genommen werden soll. Das wird in Deutschland überwiegend verneint werden. Tatsächliche Kontraindikation ist ein septischer Schock.

Anm. 21:



Anm. 22:

Tolvaptan:

- ▶ Startdosis 1 x 15 mg p.o. morgens, wenn erforderlich Steigerung auf 1 x 60 mg.
- ▶ Kinetik: BvF 56%, 98% Plasmaproteinbindung, Elimination durch hepatischen

Metabolismus bevorzugt mit CYP 3A4, HWZ 8 h.

- ▶ Interaktionen: Deshalb kann Tolvaptan theoretisch mit allen Konkurrenten um CYP 3A4 interagieren.
- ▶ UAW sind Durst, Mundtrockenheit, Harndrang, Schwindel, im Labor Hybernatriämie, Hypoglykämie, Hyperurikämie.
- ▶ Kontraindikationen sind alle Formen von Hypovolämie (auch die hyponatriämische Form), Hybernatriämie, Patienten ohne Durstgefühl.

Die Überprüfung des Serum- Na^+ , des Volumenstatus und des Blutzuckerspiegels müssen besonders zu Beginn der Therapie in kurzen Zeitabständen erfolgen.

Anm. 23:

Brooks CL (2012) Molecular mechanisms of prolactin and its receptor. *Endocr Rev* 33:504-525.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22577091>

Kapitel 54: Nicht-neurotrope Relaxantien der Gefäßmuskulatur

Anm. 1:

The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group (2002) Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 288:2981-2997.

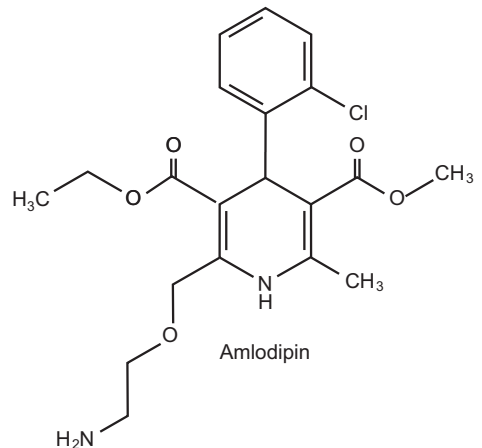
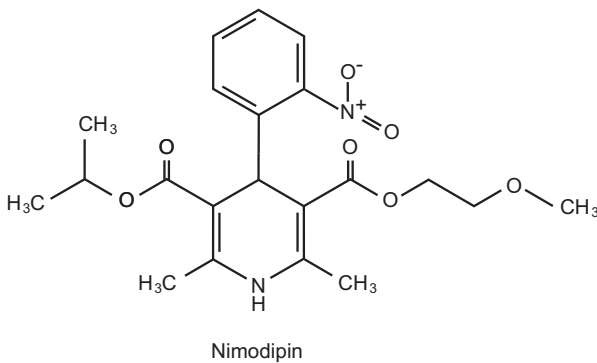
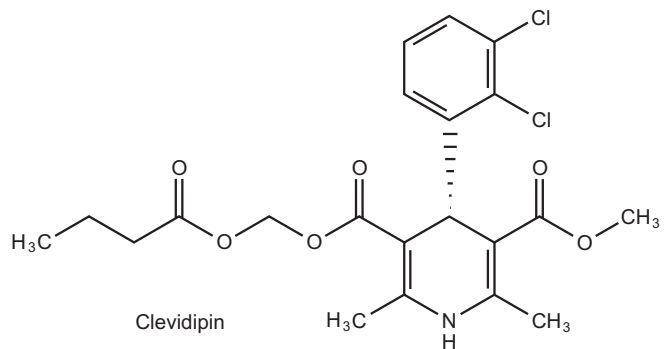
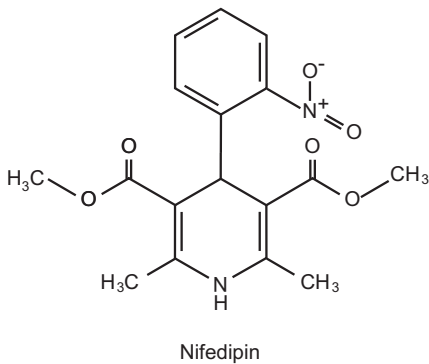
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12479764>.

Anm. 2:

Hughes AD (2004) How do thiazides and thiazide-like diuretics lower blood pressure? J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 5:155-160.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15803433>

Anm. 3:



Anm. 4:

Catterall WA, Perez-Reyes E, Snutch TP, Striessnig J Voltage-Gated Calcium Channels. IUPHAR database (IUPHAR-DB),
<http://www.guidetopharmacology.org/GRAC/FamilyDisplayForward?familyId=80>
Zugriff 24. Juni 2018

Anm. 5:

Lacinova L (2005) Voltage-dependent calcium channels. *Gen Physiol Biophys* 24 Suppl 1:1- 78.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16096350>

Triggle DJ (2006) L-type calcium channels. *Curr Pharm Des* 12:443-457.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16472138>

Anm. 6:

Welling A, Ludwig A, Zimmer S, Klugbauer N, Flockerzi V, Hofmann F (1997) Alternatively spliced IS6 segments of the alpha 1C gene determine the tissue-specific dihydropyridine sensitivity of cardiac and vascular smooth muscle L-type Ca²⁺ channels. *Circ Res* 81:526-532.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9314833>

Liao P, Yong TF, Liang MC, Yue DT, Soong TW (2005) Splicing for alternative structures of Cav1.2 Ca²⁺ channels in cardiac and smooth muscles. *Cardiovasc Res* 68:197-203.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16051206>

Anm. 7:

Bean BP (1984) Nitrendipine block of cardiac calcium channels: high-affinity binding to the inactivated state. *Proc Natl Acad Sci U S A* 81:6388-6392
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=6093100>

Anm. 8:

Lubsen J, Wagener G, Kirwan BA, de Brouwer S, Poole-Wilson PA; ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS) investigators (2005) Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with symptomatic stable angina and hypertension: the ACTION trial. *J Hypertens* 23:489-91.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15716708>

Sica DA (2006) Pharmacotherapy review: calcium channel blockers. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 8:53-56.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16407690>

Epstein BJ, Vogel K, Palmer BF (2007) Dihydropyridine calcium channel antagonists in the management of hypertension. *Drugs* 67:1309-1327.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17547473>

Snider ME, Nuzum DS, Veverka A (2008) Long-acting nifedipine in the management of the hypertensive patient. *Vasc Health Risk Manag* 4:1249-1257.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19337538>

Conde-Agudelo A, Romero R, Kusanovic JP (2011) Nifedipine in the management of preterm labor: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 204:134.e1-10

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21284967>

NICE guideline 25 (2015) Preterm labour and birth

<https://www.nice.org.uk/guidance/ng25?unlid=9291036072016213201257>

Anm. 9:

Conde-Agudelo A, Romero R, Kusanovic JP (2011) Nifedipine in the management of preterm labor: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 204:134.e1-10

<http://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21284967>

Royal Collage of Obstetricians and Gynecelogsits, Green-top Guideline No 1b(2011) Rocolysis for Women in preterm labour.

<http://www.rcog.org.uk/womens-health/clinical-guidance/tocolytic-drugs-women-preterm-labour-green-top-1b>

Zugriff 13. Juni 2017

NICE guideline 25 (2015) Preterm labour and birth

<https://www.nice.org.uk/guidance/ng25?unlid=9291036072016213201257>

Anm. 10:

Dean L (2008) Comparing Calcium Channel Blockers.

[www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=ebm&log\\$=drug_bottom_one&part=ccb](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=ebm&log$=drug_bottom_one&part=ccb)

Royal College of Obstetricians and Gynecologists, Green-top Guideline No. 1b (2011) Tocolysis for Women in preterm labour.

<http://www.rcog.org.uk/womens-health/clinical-guidance/tocolytic-drugs-women-preterm-labour-green-top-1b>

Zugriff 13. Juni 2017

Anm. 11:

Tomassoni D, Lanari A, Silvestrelli G, Traini E, Amenta F (2008) Nimodipine and its use in cerebrovascular disease: evidence from recent preclinical and controlled clinical studies. *Clin Exp Hypertens* 30:744-66.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19021025>

Anm. 12:

Bvf 50-70 %, $V_d \sim 0,8-1,1$ l/kg, Plasmaproteinbindung > 95 % (deshalb ist Dialyse bei Vergiftungen nutzlos), Elimination hepatisch mit CYP 3A4, HWZ 1,7-3,4 Std. (nicht retardierte Arzneiformen).

Anm. 13:

Sica DA (2006) Interaction of grapefruit juice and calcium channel blockers. *Am J Hypertens* 19:768-773.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16814135>

Uno T, Yasui-Furukori N (2006) Effect of grapefruit juice in relation to human pharmacokinetic study. *Curr Clin Pharmacol* 1:157-161.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18666368>

Anm. 14:

Der therapeutische Bereich der Plasmakonzentrationen von Nifedipin reicht bis 0,1 µg/ml, toxische Symptome beginnen bei 0,15-2,0 µg/ml, Lebensgefahr besteht ab 5 µg/ml.

Schulz M, Schmoltdt A (2003) Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 800 drugs and other xenobiotics. *Pharmazie* 58:447-474

Anm. 15:

Olson KR, Erdman AR, Woolf AD, Scharman EJ, Christianson G, Caravati EM, Wax PM, Booze LL, Manoguerra AS, Keyes DC, Chyka PA, Troutman WG (2005) Calcium channel blocker ingestion: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila)* 43:797-822.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16440509>

Cantrell FL, Clark RF, Manoguerra AS (2005) Determining triage guidelines for unintentional overdoses with calcium channel antagonists. *Clin Toxicol (Phila)* 43:849-853.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16440512>

Anm. 16:

Abernethy DR (1992) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of amlodipine. *Cardiology* 80 Suppl 1:31-36.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1534713>

Abernethy DR (1994) An overview of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of amlodipine in elderly persons with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 73:10A-17A.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=8310971>

Haria M, Wagstaff AJ (1995) Amlodipine. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in cardiovascular disease. *Drugs* 50:560-586
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=8521773>

Oparil S (1999) Long-term morbidity and mortality trials with amlodipine. *J Cardiovasc Pharmacol* 33 Suppl 2:S1-S6
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10071256>

Anm. 17:

Bvf 64-80 %. Der Anstieg zur Spitzenkonzentration erfolgt über 6-12 Stunden, also erheblich langsamer als bei Nifedipin, das Verteilungsvolumen ist mit 21 l/kg weit höher, weshalb auch die HWZ mit 35-60 Std. weit länger ist als die von Nifedipin. Plasmaproteinbindung >95 %. Die Elimination erfolgt wie bei Nifedipin mit CYP 3A4.

Anm. 18:

Amlodipin: Der therapeutische Bereich der Plasmakonzentrationen reicht bis 0,015 µg/ml, toxische Symptome beginnen bei 0,088 µg/ml, Lebensgefahr besteht ab 1 µg/ml.

Schulz M, Schmoltdt A (2003) Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 800 drugs and other xenobiotics. *Pharmazie* 58:447-474

Anm. 19:

Verapamil, verlassene Indikationen: paroxysmale supraventrikuläre Arrhythmie, Vorhofflimmern und -flattern mit schneller AV-Überleitung.

Anm. 20:

Verapamil: Bvf 20 % (bei Dauertherapie steigend wegen Enzymsättigung, auch bei Leberzirrhose erhöht bis 80 %), Plasmaproteinbindung >90 %, V_d 3,6 l/kg, Elimination durch Metabolismus überwiegend mit CYP 3A4, HWZ 5 ± 2 Std.

Anm. 21:

Der therapeutische Bereich der Plasmakonzentrationen reicht bis 0,25 µg/l, toxische Symptome beginnen bei 1,0 µg/l, Lebensgefahr besteht ab 2,5 µg/l.

Schulz M, Schmoltdt A (2003) Therapeutic and toxic blood concentrations of more

than 800 drugs and other xenobiotics. Pharmazie 58:447-474

Anm. 22:

Verapamil verzögert die Magenentleerung, deshalb gilt eine Magenspülung mindestens bis 2 Std. nach der Ingestion als sinnvoll. Die Gabe von Aktivkohle ist indiziert, auch nach einer Spülung, aber die Abnahme der Peristaltik (bis zur Atonie) kann den Erfolg begrenzen. Das gilt besonders, wenn Retardformen eingenommen wurden. Darmspülungen wurden vorgeschlagen. Hämodialyse und Hämo-perfusion sind nutzlos. Symptomatisch bei Erwachsenen: 10 % Calciumgluconat, i.v. 20 ml/2 min, danach Infusion von 20 ml/Std.; Infusion von Dopamin (2 bis 25 µg pro kg KG und Minute), je nach vorherrschender Symptomatik auch von Dobutamin, Noradrenalin oder Adrenalin (übliche intensivmedizinische Dosierungen). Bei bedrohlicher Brady-cardie ist ein temporärer Schrittmacher indiziert.

Olson KR, Erdman AR, Woolf AD, Scharman EJ, Christianson G, Caravati EM, Wax PM, Booze LL, Manoguerra AS, Keyes DC, Chyka PA, Troutman WG (2005) Calcium channel blocker ingestion: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. Clin Toxicol (Phila) 43:797-822.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16440509>

Cantrell FL, Clark RF, Manoguerra AS (2005) Determining triage guidelines for unintentional overdoses with calcium channel antagonists. Clin Toxicol (Phila) 43:849-853.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16440512>

Anm. 23:

Bvf anfänglich 30 %, bei Fortsetzung der Therapie steigt die Bvf durch Sättigung der Erstpassege-Enzyme im Darm (teilweise auch in der Leber), und damit geht ein Anstieg der HWZ (anfänglich 4,9 Stunden) einher. Die kurze HWZ war wie bei Verapamil Veranlassung für die Entwicklung von Retardpräparaten). Wegen $V_d = 5,3$ l/kg, und Plasmaproteinbindung = 78-87 % ist die Hämodialyse oder Hämo-perfusion bei Vergiftungen ohne Nutzen.

Anm. 24:

Diltiazem: Therapeutische Plasmakonzentrationen reichen bis 0,25 µg/ml, toxisch sind Konzentrationen > 0,8 µg/ml.

Anm. 25:

Monica FZ, Bian K, Murad F (2016) The Endothelium-Dependent Nitric Oxide-cGMP Pathway. Adv Pharmacol 77:1-27

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27451093>

Fulton DJ (2016) Transcriptional and Posttranslational Regulation of eNOS in the Endothelium. *Adv Pharmacol* 77:29-64
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27451094>

Schmidt HH, Hofmann F, Stasch JP (2009) cGMP: generators, effectors and therapeutic implications. Preface. *Handb Exp Pharmacol* 191:V-VI
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19192509>

Ghofrani HA, Grimminger F (2009) Modulating cGMP to treat lung diseases. *Handb Exp Pharmacol* 191:469-483.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19089341>

Schmidt HH, Schmidt PM, Stasch JP (2009) NO- and haem-independent soluble guanylate cyclase activators. *Handb Exp Pharmacol* 191:309-339.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19089335>

Megson IL, Miller MR (2009) NO and sGC-stimulating NO donors. *Handb Exp Pharmacol* 191:247-276
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19089333>

Feil R, Kleppisch T (2008) NO/cGMP-dependent modulation of synaptic transmission. *Handb Exp Pharmacol* 184:529-560.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18064424>

Dudzinski DM, Igarashi J, Greif D, Michel T (2006) The regulation and pharmacology of endothelial nitric oxide synthase. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 46:235-276.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16402905>

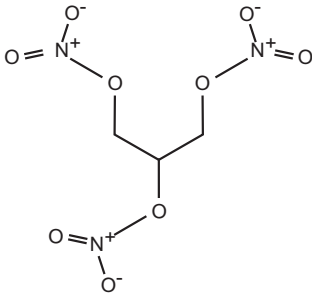
Moncada S, Higgs EA (2006) Nitric oxide and the vascular endothelium. *Handb Exp Pharmacol* 176(Teil1):213-254.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16999221>

Ignarro LJ (2002) Nitric oxide as a unique signaling molecule in the vascular system: a historical overview. *J Physiol Pharmacol* 53:503-514.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12512688>

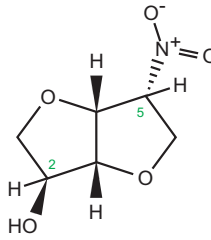
Anm. 26:

Endotheliale NOS = eNOS in den Endothelien der Gefäße, induzierbare NOS= iNOS wird im septischen Schock induziert, neuronale NOS entsteht sowohl im ZNS als auch im vegetativen peripheren Nervensystem.

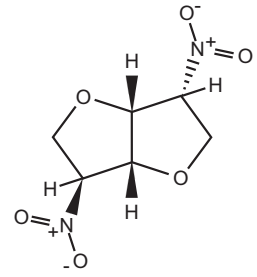
Anm. 27:



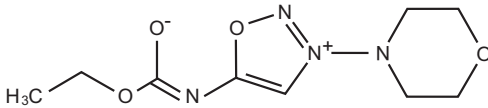
Glyceroltrinitrat



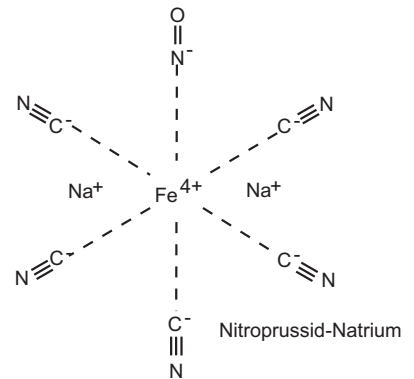
Isosorbidmononitrat



Isosorbiddinitrat



Molsidomin



Nitroprussid-Natrium

Anm. 28:

Daiber A, Munzel T (2015) Organic Nitrate Therapy, Nitrate Tolerance, and Nitrate-Induced Endothelial Dysfunction: Emphasis on Redox Biology and Oxidative Stress. *Antioxid Redox Signal* 23:899-942

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26261901>

Ausführliche Darstellung unter Würdigung aller Widersprüche. Volltext im Internet zugänglich.

Fung HL (2004) Biochemical mechanism of nitroglycerin action and tolerance: is this old mystery solved? *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 44:67-85.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14744239>

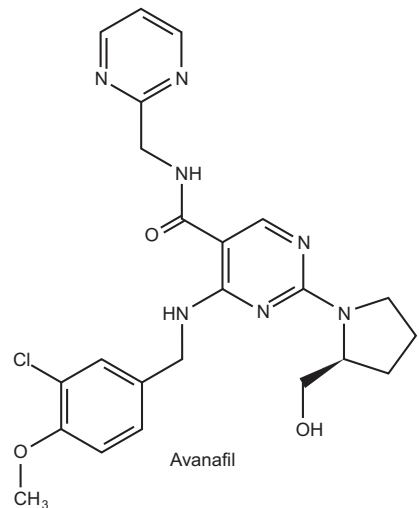
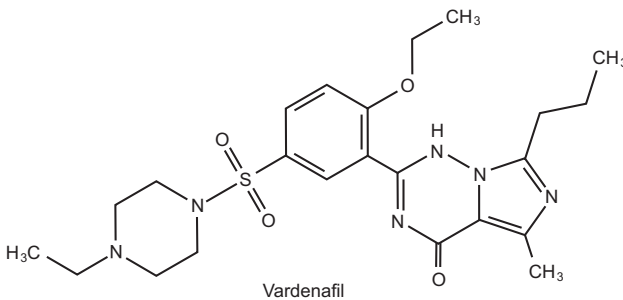
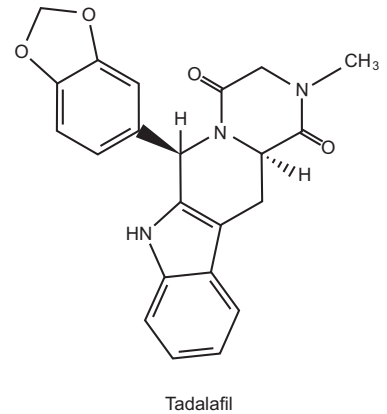
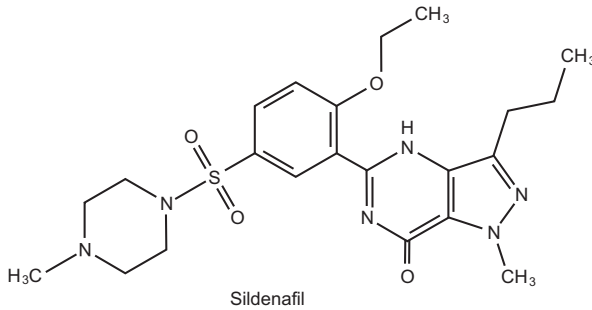
Anm. 29:

Nitroprussid-Natrium

Für die i.v. Infusion muss die Lösung aus einer Trockenampulle (nipruss®) frisch zubereitet und auch während der Infusion vor Licht geschützt werden. Startdosis 0,2 µg pro kg KG und min, ansteigend im Abstand von 5 min auf maximal und vorübergehend 10 µg pro kg KG und min. Ab 3 µg pro kg KG und min entsteht (nach Abspaltung des NO) soviel

Cyanid, dass einer Cyanidvergiftung durch gleichzeitige Infusion von Natriumthiosulfat vorgebeugt werden muss (10 mg $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ pro 1 mg infundiertes Nitroprussid-Na). Aber auch das dadurch entstehende Thiocyanat ist toxisch, wenn durch Überdosierung oder Niereninsuffizienz seine Plasmakonzentration 10 mg/100 ml übersteigt.

Anm. 30:



Anm. 31:

Hedlund P, Ny L, Alm P, Andersson KE (2000) Cholinergic nerves in human corpus cavernosum and spongiosum contain nitric oxide synthase and heme oxygenase. *J Urol* 164:868-875.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10953170>

Ignarro LJ (2002) Nitric oxide as a unique signaling molecule in the vascular system: a historical overview. *J Physiol Pharmacol* 53:503-514.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12512688>

Toda N, Ayajiki K, Okamura T (2005) Nitric oxide and penile erectile function. *Pharmacol Ther* 106:233-266.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15866322>

Anm. 32:

Bischoff E (2004) Potency, selectivity, and consequences of nonselectivity of PDE inhibition. *Int J Impot Res* 16 Suppl 1:S11-S14.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15224129>

Anm. 33:

Sildenafil: Bvf 41 %, t_{\max} 1 h, HWZ 3-5 h. Aktiver Metabolit!

Vardenafil: Bvf 15 %, t_{\max} 0,5-2 h, HWZ 4-5 h. Aktiver Metabolit!

Tadalafil: Bvf nicht untersucht, t_{\max} ungefähr 0,5 h, HWZ 17,5 h.

Avanafil: Bvf? t_{\max} 30-45 min, C_{\max} nach 200 mg p.o. 2500 bis 3500 ng/ml, PPB 99 %, terminale HWZ > 6 h. Elimination überwiegend mit CYP 3A4.

Anm. 34:

Coscas F, Coscas G, Zucchiatti I, Bandello F, Soubrane G, Souied E (2012) Optical coherence tomography in tadalafil-associated retinal toxicity. *Eur J Ophthalmol* 22:853-856.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22328305>

Anm. 35:

Al Ameri H, Kloner RA (2009) Erectile dysfunction and heart failure: the role of phosphodiesterase type 5 inhibitors. *Int J Impot Res* 21:149-157.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19387454>

Kumar P, Francis GS, Tang WH (2009) Phosphodiesterase 5 inhibition in heart failure: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Cardiol* 6:349-355.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19377497>

Anm. 36:

PDE5-Hemmer werden auch von Frauen eingenommen, z. B. bei primärer pulmonaler Hypertonie. Deshalb wurden in die klinischen Studien auch Frauen eingeschlossen.

Anm. 37:

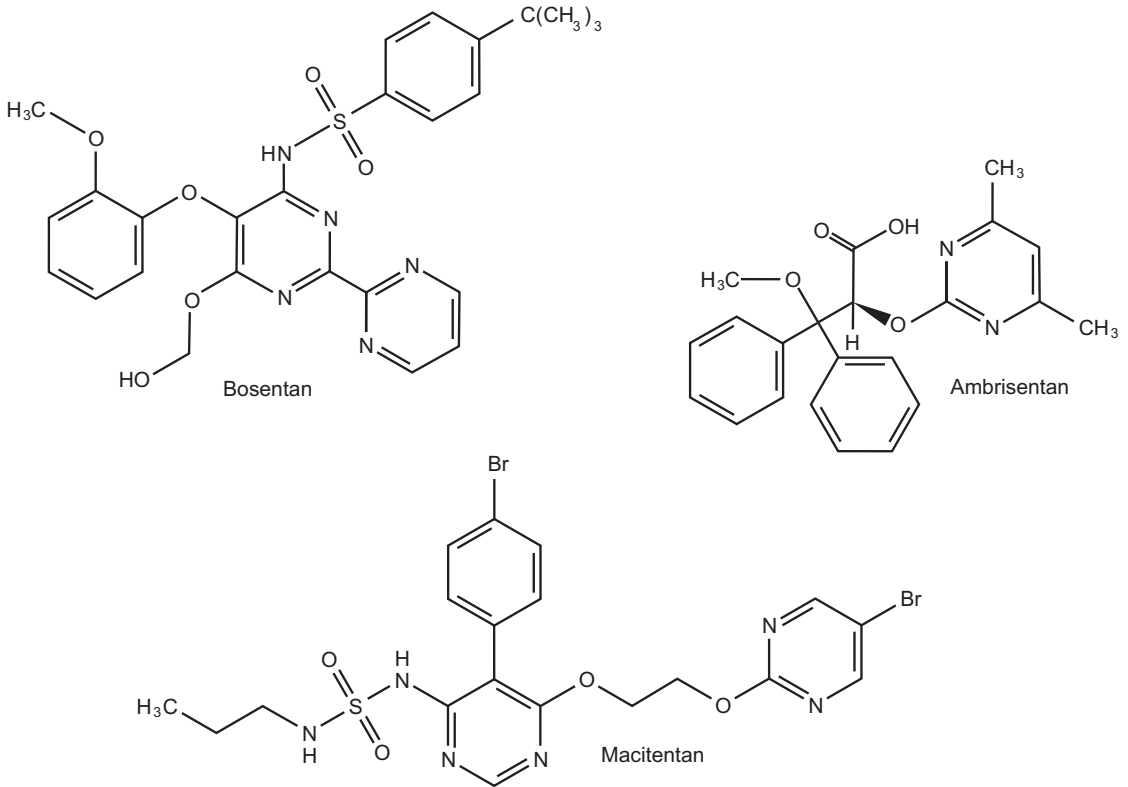
Dupuis J, Hoepfer MM (2008) Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. *Eur Resp J* 31:407-415.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18238950>

Davenport AP (2002) International Union of Pharmacology. XXIX. Update on endothelin receptor nomenclature. *Pharmacol Rev* 54:219-226

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1203713>

Anm. 38:



Anm. 39:

Alle ER-Antagonisten sollen nur von Personen mit spezieller Ausbildung und Erfahrung auf dem Gebiet der pulmonalen Hypertonie bzw. Sklerodermie eingesetzt werden, da die Erfolgsbeurteilung und das Verhalten der Leber-Aminotransferase die Fortdauer der Therapie bestimmen.

Bosentan (Tracleer[®]): Start 2 x 62,5 mg p.o. pro Tag, Erhaltung 2 x 125 mg, unter monatlicher Kontrolle der Aminotransferasewerte.

Ambrisentan (Volibris[®]): 1 x 5 mg p. o/Tag, bei Klasse III 1 x 10 mg

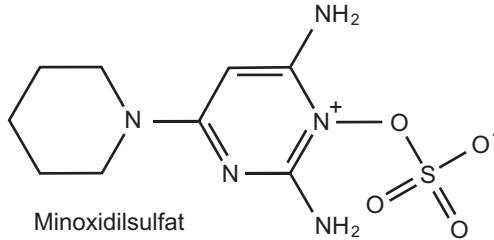
Macitentan: 1 x 10 mg p.o. pro Tag u.v.m.

Anm. 40:

Bosentan Bvf \approx 50 %, Plamaproteinbindung > 98 %, HWZ 5,5 h. Ambrisentan Plasmaproteinbindung > 98 %, HWZ 13,6-16,5 %

Macitentan: Bvf?, t_{\max} 8h, V_d 40-50 l, PPB > 99 %, Metabolismus mit CYP 3A4 (aktiver Metabolit), weniger mit 2C8 (aktiver Metabolit), 2C9, 2C19. HWZ der Quellsubstanz 16 h, des aktiven Metaboliten 48 h.

Anm. 41:



Anm. 42:

Die Gefäßvariante des Kanals hat den kanalbildenden Kern KIR 6.1 und die Umgebung SUR 2B, die Betazell(Pankreas)-Variante des Kanals hingegen KIR 6.2 und SUR-1.

Sandhiya S, Dkhar SA (2009) Potassium channels in health, disease & development of channel modulators. Indian J Med Res 129:223-232.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19491413>

Anm. 43:

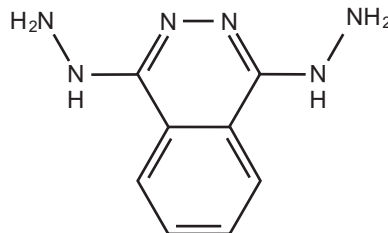
Minoxidil: Steigernd im Abstand von 3-4 Tagen 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 50 mg LONOLOX®.

Tagesmaximaldosis 100 mg. Die Aufteilung auf 2 Tagesdosen ist zu empfehlen. Kombination mit einem Betablocker wegen der reflektorischen Tachycardie und mit einem Diuretikum wegen der Flüssigkeitsretention ist geboten. Es gibt eine Dosistabelle für die Pädiatrie.

Anm. 44:

Minoxidil: Die Resorption ist gut, die Bioverfügbarkeit nicht veröffentlicht. Minoxidil wird nicht an Plasmaproteine gebunden und passiert nicht die Blut-Hirn-Schranke. Es wird in der Gefäßwand angereichert, weshalb seine Wirkungsdauer mit bis zu 24 h deutlich länger ist als seine HWZ (4 h). Es wird in der Leber durch Glucuronidierung eliminiert.

Anm. 45:

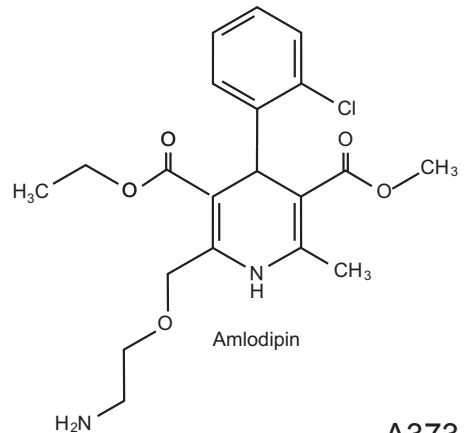
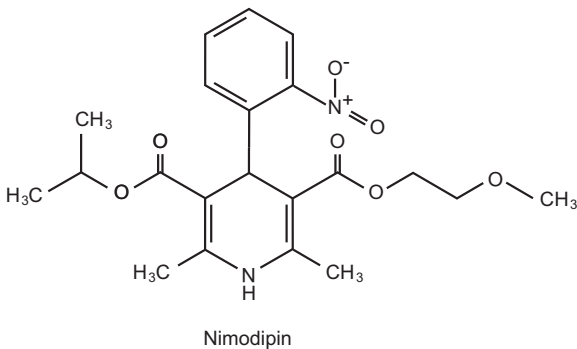
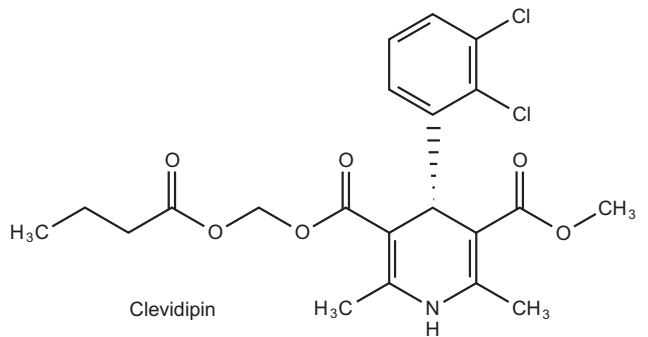
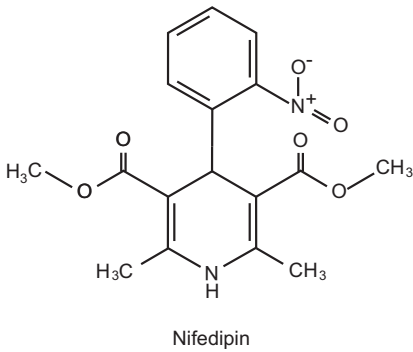
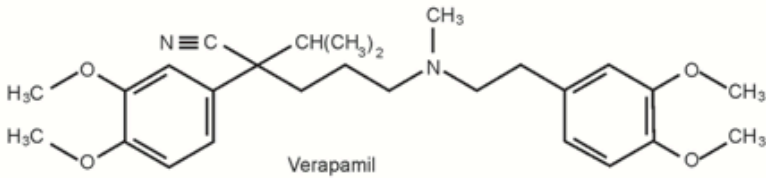
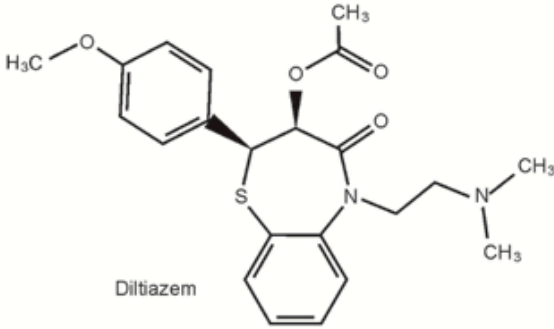


Dihydralazin

Anm. 46:

Dihydralazin: Start mit 2 x 12,5 mg/Tag p.o., steigend bis 2 x 25 mg, nach Bestimmung des Acetylator-Phenotyps bis 2 x 50 mg/Tag. Die Kombination mit einem Betablocker ist empfehlenswert (wenn keine Kontraindikation gegen Betablocker besteht).

Anm. 47:

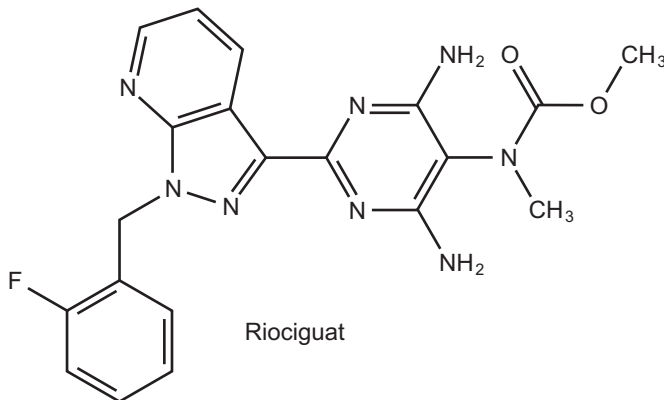


Anm. 48:

Clevidipin (Cleviprex®)

- ▶ Struktur: Dihydropyridin-Derivat, siehe Anm. 3.
- ▶ Mechanismus: Hemmer am L-Calciumkanal ("Calciumantagonist").
- ▶ Wirkung: Blutdrucksenkung durch Erweiterung arterieller Gefäßgebiete.
- ▶ Zulassung: Intraoperative Blutdrucksenkung.
- ▶ Dosierung: Dauerinfusion i.v. einer Öl/Wasser-Emulsion, Start mit 4-6 mg/h = 8-12 ml/h, Verdopplung aller 90 sec nach Wirkung bis maximal 64 ml/h. Anwendung nur in der Klinik.
- ▶ Kinetik: Wirkungseinsatz wenige Minuten nach Infusionsbeginn. Schnelle Spaltung des Butylesters durch Plasmaesterasen. HWZ 2 min. Wirkungsabfall innerhalb von 5-15 min
- ▶ Interaktionen: Wirkungsverstärkung anderer Antihypertonika.
- ▶ UAW: Hypotonie, reflektorische Tachycardie, Vorhofflimmern.
- ▶ Mutter & Kind: Im Tierversuch auffällige Befunde.

Anm. 49:



Riociguat

Anm. 50:

Riociguat (Adempas®)

- ▶ Dosierung: p.o. 3 x täglich 0,5 mg unmittelbar v.d.M.
- ▶ Im Abstand von zwei Wochen um jeweils 3 x 0,5 mg steigern bis maximal 3 x 2,5 mg, oder bis RR < 95 mm Hg syst.
- ▶ Kinetik: Bvf ~ 94 %, t_{max} 1-5 h, C_{max} nach 0,5 mg 36-40 ng/ml, V_d 30 l, Elimination mit verschiedenen CYP und unverändert.
- ▶ UAW: Blutungen in den Atemwegen, Hypotonie,
- ▶ Interaktionen: Rauchen und CYP 1A1-Induktoren (Liste 4) senken die Plasmakonzentration. Stoffe, die simultan mehrerer CYP-Enzyme, PGP oder BCRP hemmen, erhöhen sie (Listen 4, 2 und 3).
- ▶ Kontraindik.: Nitrate, PDE5-Hemmer,
- ▶ Mutter & Kind: Reproduktionstoxisch im Tierversuch.

Anm. 51:

Francis SH, Houslay MD, Conti M (2011) Phosphodiesterase inhibitors: factors that influence potency, selectivity, and action. *Handb Exp Pharmacol* 204:47-84
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21695635>

Sandner P, Neuser D, Bischoff E (2009) Erectile dysfunction and lower urinary tract. *Handb Exp Pharmacol* 191:507-531.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19089343>

Francis SH, Corbin JD, Bischoff E (2009) Cyclic GMP-hydrolyzing phosphodiesterases. *Handb Exp Pharmacol* 191:367-408
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19089337>
Alles über Phosphodiesterasen

Lewis GD, Shah R, Shahzad K, Camuso JM, Pappagianopoulos PP, Hung J, Tawakol A, Gerszten RE, Systrom DM, Bloch KD, Semigran MJ (2007) Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension. *Circulation* 116:1555-1562
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17785618>

Lewis GD, Lachmann J, Camuso J, Lepore JJ, Shin J, Martinovic ME, Systrom DM, Bloch KD, Semigran MJ (2007) Sildenafil improves exercise hemodynamics and oxygen uptake in patients with systolic heart failure. *Circulation* 115:59-66
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17179022>

Lewis GD, Semigran MJ (2004) Type 5 phosphodiesterase inhibition in heart failure and pulmonary hypertension. *Curr Heart Fail Rep* 1:183-189
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16036043>

Kapitel 55: Xanthinderivate

Anm. 1:

Mit der Einführung neuer Arzneimittel zur Behandlung des Asthma bronchiale und von COPD hat die Bedeutung von Theophyllin abgenommen. Coffein wird kaum therapeutisch genutzt. Pentoxifyllin wird bei Durchblutungsstörungen eingesetzt. Die Dokumentation der durchblutungsfördernden Wirkung anderer (meist älterer) Xanthinderivate entspricht nicht mehr den heutigen Anforderungen. Das purinerge System hat aber unverändert hohes Interesse in der Pharmakologie und können auch neue Arzneimittel "hervorbringen".

Spina D, Page CP (2017) Xanthines and Phosphodiesterase Inhibitors. *Handb Exp Pharmacol* 237:63-91

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27844172>

Burnstock G, Ralevic V (2014) Purinergic signaling and blood vessels in health and disease. *Pharmacol Rev* 66:102-192.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24335194>

Burnstock G, Brouns I, Adriaensen D, Timmermans JP (2012) Purinergic signaling in the airways. *Pharmacol Rev* 64:834-868.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22885703>

Coddou C, Yan Z, Obsil T, Huidobro-Toro JP, Stojilkovic SS (2011) Activation and regulation of purinergic P2X receptor channels. *Pharmacol Rev* 63:641-683.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21737531>

Fredholm BB, Ijzerman AP, Jacobson KA, Linden J, Muller CE (2011) International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXI. Nomenclature and classification of adenosine receptors-an update. *Pharmacol Rev* 63:1-34.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21303899>

Tilley SL (2011) Methylxanthines in asthma. *Handb Exp Pharmacol* 200:439-456.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20859807>

Riksen NP, Smits P, Rongen GA (2011) The cardiovascular effects of methylxanthines. *Handb Exp Pharmacol* 200:413-437.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20859806>

Osswald H, Schnermann J (2011) Methylxanthines and the kidney. *Handb Exp Pharmacol* 200:391-412.

Porkka-Heiskanen T (2011) Methylxanthines and sleep. *Handb Exp Pharmacol* 200:331-348.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20859802>

Boison D (2011) Methylxanthines, seizures, and excitotoxicity. *Handb Exp Pharmacol* 200:251-266.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20859799>

Smit HJ (2011) Theobromine and the Pharmacology of cocoa. *Handb Exp Pharmacol* 200:201-234.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20859797>

Francis SH, Sekhar KR, Ke H, Corbin JD (2011) Inhibition of cyclic nucleotide phosphodiesterases by methylxanthines and related compounds. *Handb Exp Pharmacol* 200:193-133

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20859794>

Arnaud MJ (2011) Pharmacokinetics and metabolism of natural methylxanthines in animal and man. *Handb Exp Pharmacol* 200:33-91.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20859793>

Kiesman WF, Elzein E, Zablocki J (2009) A1 adenosine receptor antagonists, agonists, and allosteric enhancers. *Handb Exp Pharmacol* 193:25-58.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19639278>

Jacobson KA (2009) Introduction to adenosine receptors as therapeutic targets. *Handb Exp Pharmacol* 193:1-24.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19639277>

Wilson CN, Mustafa SJ (2009) Adenosine receptors in health and disease. Preface. *Handb Exp Pharmacol* 193:V-VI

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19739338>

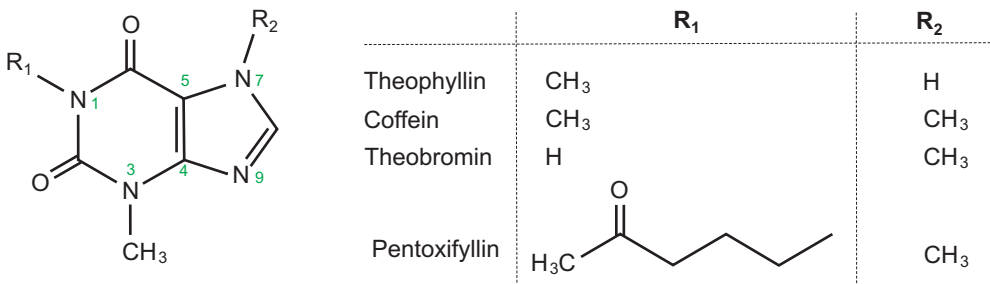
Abbracchio MP, Burnstock G, Boeynaems JM, Barnard EA, Boyer JL, Kennedy C, Knight GE, Fumagalli M, Gachet C, Jacobson KA, Weisman GA (2006) International Union of Pharmacology LVIII: update on the P2Y G protein-coupled nucleotide receptors: from molecular mechanisms and pathophysiology to therapy. *Pharmacol Rev* 58:281-341.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16968944>

Burnstock G (2006) Pathophysiology and therapeutic potential of purinergic signaling. *Pharmacol Rev* 58:58-86.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16507883>

ATP und Adenosin wirken purinergisch. ATP ist Cotransmitter. – P1-Rezeptoren (für Adenosin) sind A1, A2A, A2B, A3. – P2-Rezeptoren für ATP/ADP sind P2X inotropic ligand-gated ion channels (7 Subtypen) und P2Y metabotropic G-protein coupled (8 Subtypen). UTP ist equipotent mit ATP an Rezeptoren P2Y2 und P2Y4, und UDP ist Agonist an P2Y6.

Anm. 2:



Anm. 3:

Hansel TT, Tennant RC, Tan AJ, Higgins LA, Neighbour H, Erin EM, Barnes PJ (2004) Theophylline: mechanism of action and use in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs Today (Barc)* 40:55-69.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14988770>

Barnes PJ (2005) Theophylline in chronic obstructive pulmonary disease: new horizons. *Proc Am Thorac Soc* 2:334-339.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16267358>

Ram FS, Jardin JR, Atallah A, Castro AA, Mazzini R, Goldstein R, Lacasse Y, Cendon S (2005) Efficacy of theophylline in people with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respir Med* 99:135-144.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15715180>

NHLBI, NAEPP (2005) NAEPP expert panel report. Managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment-2004 update. *J Allergy Clin Immunol* 115:34-46.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15637545>

Anm. 4:

Bvf aus guten Retardformen um 95 %, V_d 0,4-0,7 l/kg, Plasmaproteinbindung 60 %. Bereits ohne Konkurrenz durch andere Substanzen kann die Halbwertszeit zwischen 3 und 9 h erheblich schwanken.

Anm. 5:

Holubek WJ, Hoffman RS, Goldfarb DS, Nelson LS (2008) Use of hemodialysis and hemoperfusion in poisoned patients. *Kidney Int* 74:1327-1334.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18800032>

Tyagi PK, Winchester JF, Feinfeld DA (2008) Extracorporeal removal of toxins. *Kidney Int* 74:1231-1233.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18974758>

Anm. 6:

Pentoxifyllin (TRENTAL®) ist ein Klinikpräparat.

► Dosierung: Die Infusion muss zuverlässig überwacht werden. Infusion i.v. 1-2 x täglich mit 100 mg/h bis zu einer Gesamtdosis von 2 x 300 mg, zusätzlich oral 2 x 400-600 mg.

► UAW: Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Flush.

► Interaktionen: Die blutdrucksenkenden Haupt- und Nebenwirkungen aller Arzneimittel werden verstärkt, der Blutzuckerspiegel sinkt, die Wirkung von Phenprocoumon nimmt zu.

► Kontraindikationen: Herzinfarkt, innere Blutungen aller Art. Gefahr besteht bei sklerosierten Gefäßen.

Kapitel 56: Antiarrhythmika

Anm. 1:

Beispiel: Aconitin (aus *Aconitum napellus*, dem blauen Eisenhut) bindet nur an offene Na⁺-Kanäle und hält sie auch offen.

Anm. 2:

Dhein S, Stark G. Antiarrhythmika und antiarrhythmische Therapie. 2008. Stuttgart: Wissenschaft. Verlags-Ges.

Anm. 3:

Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, Calkins H, John Camm A, Cappato R, Cosio F, Crijns H, Diener HC, Goette A, Israel CW, Kuck KH, Lip GY, Nattel S, Page RL, Ravens U, Schotten U, Steinbeck G, Vardas P, Waldo A, Wegscheider K, Willems S, Breithardt G (2009) Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference “Research Perspectives in AF” Eur Heart J. 2009 Jun 17. Doi:10.1093/eurheartj/ehp 235.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19535417>

Anm. 4:

Lafuente-Lafuente C, Valembois L, Bergmann JF, Belmin J (2015) Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. Cochrane Database Syst Rev 3:CD005049

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25820938>

Den letzten Stand der Diskussion zu Antiarrhythmika und die Kommentare der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung erreicht man durch Aufruf von

<http://dgk.org/?s=Antiarrh>

Zugriff 24. Juni 2018

Die Guidelines der European Society of cardiology erreicht man durch Aufruf von <http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/ESC-Clinical-Practice-Guidelines-list/listing>

Zugriff 13. Juni 2018

Lewalder T, Tebbenjohanns J, Wichter T, Antz M, Geller C, Seidel KH, Gulba D, Röhrig FR, Willems S (2008) Kommentar zu den “ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with atrial fibrillation-executive summary”. *Der Kardiologe* 2:181-205

Tebbenjohanns J, Willems S, Antz M, Pfeiffer D, Seidel KH, Lewalter T (2008) Kommentar zu den “ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death-executive summary”. *Der Kardiologe* 2:363-388

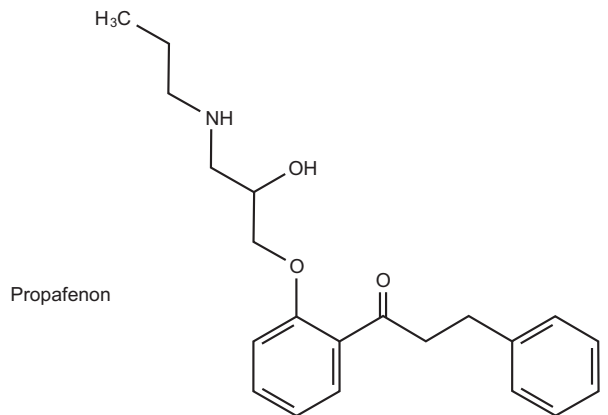
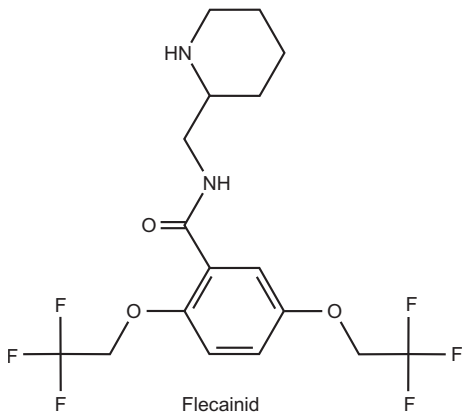
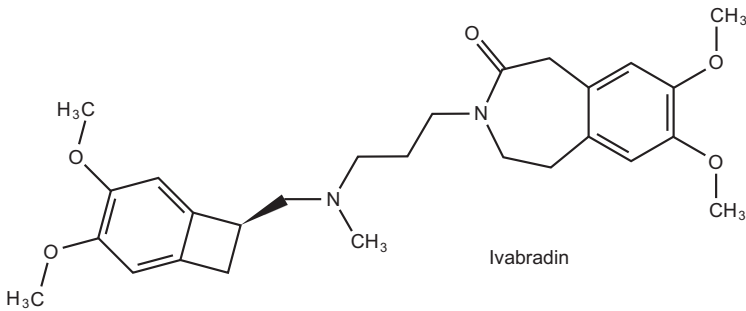
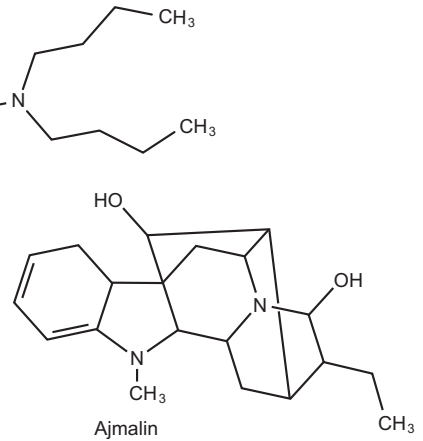
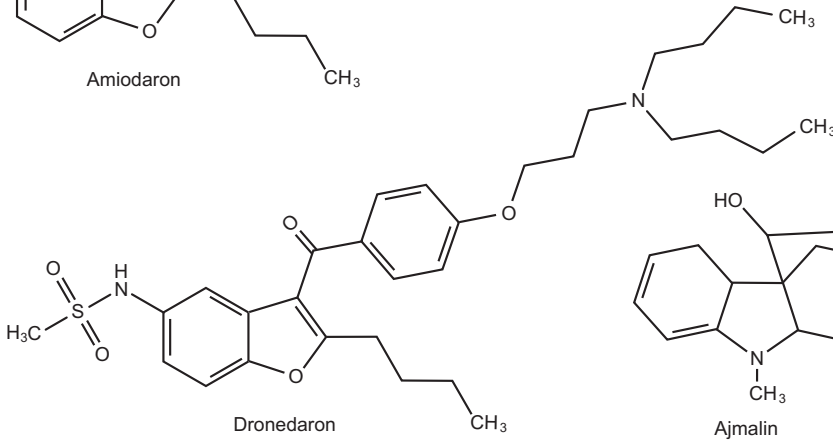
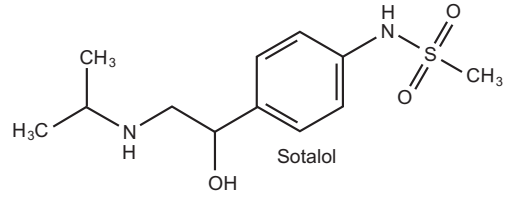
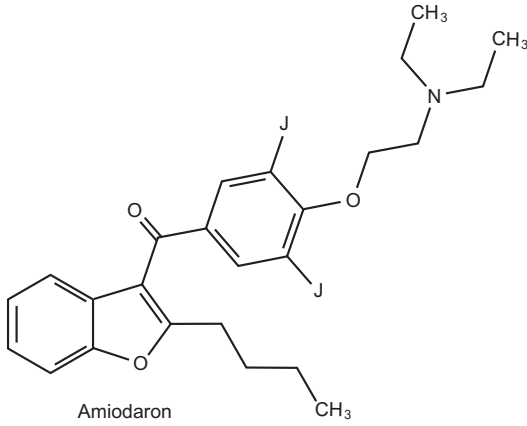
Anm. 5:

Martinez EA, Bass EB, Zimetbaum P (2005) Pharmacologic control of rhythm: American College of Chest Physicians guidelines for the prevention and management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Chest* 128:48S- 55S.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16167665>

Anm. 6:

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung,
<http://leitlinien.dgk.org/>
Zugriff 24. Juni 2018

Anm. 7:



Anm. 8:

Klasse I: Blockade des schnellen Natriumkanals. Klasse II: Betablocker. Klasse III: Verlängerung des Aktionspotentials, meist durch Blockade der Kanäle für den Kalium-Auswärtsstrom (in Phase 3 = Rückflanke des Aktionspotentials). Klasse IV: Calciumkanal-Blocker.

Formale Zuteilung zu den Klassen (unpräzise!): Amiodaron III, Ajmalin IC, Betablocker II, Lidocain II, Propafenon IC, Sotalol III.

Anm. 9:

Bollmann A, Husser D, Cannom DS (2005) Antiarrhythmic drugs in patients with implantable cardioverter-defibrillators. *Am J Cardiovasc Drugs* 5:371-378.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16259525>

Anm. 10:

Thomas KL, Al Khatib SM, Lokhnygina Y, Solomon SD, Kober L, McMurray JJ, Califf RM, Velazquez EJ (2008) Amiodarone use after acute myocardial infarction complicated by heart failure and/or left ventricular dysfunction may be associated with excess mortality. *Am Heart J* 155:87-93.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18082495>

Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, Gotzsche O, Levy S, Crijs H, Amlie J, Carlsen J. (2008) Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 358:2678-2687.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18565860>

Anm. 11:

ICD = Implantierbarer Cardioverter/Defibrillator

Anm. 12:

Amiodaron: Vorhofflimmern: Oral 600-800 mg/Tag bis zu einer Gesamtdosis von 10 g, danach 200(-400) mg/Tag als Erhaltungsdosis. – i.v. Ladungsinfusion 5-7 mg/kg in 30-60 min, danach p.o. 200-400 mg/Tag. Nach vergeblicher Defibrillierung: 300 mg i.v. als Bolus, danach Infusion 0,9-1,2 g/Tag (zu hoch?).

Dronedaron (Multaq®) 2 x 400 mg p.o.

Anm. 13:

Amiodaron wird über Wochen und Monate ausgeschieden, Dronedaron hat 25-30 Std. HWZ und liefert einen noch aktiven Metaboliten. Beide Verbindungen werden durch CYP 3A4 und CYP 2D6 metabolisiert. Alle Zahlen sind sehr variabel.

Amiodaron: Bvf 25-50. PPB > 99 %, V_d 22-110 l/kg, HWZ 25-75 Tage, auch der wirksame Metabolit hat eine lange HWZ.

Dronedaron: Bvf 15 %, PPB > 99 %, V_d 1200-1400 l, HWZ 20-25 h.

Anm. 14:

Eine Jodallergie haben wir im Februar 2012 bei einer Patientin während einer Vorlesung zur medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz diagnostiziert. Die Patientin hatte "Schwellungen" bemerkt. Bei der Medikamentenanamnese erwähnte sie, dass vor einiger Zeit Amiodaron zusätzlich zur bestehenden Arzneitherapie angesetzt worden sei. Die Diagnose Jodallergie wurde in der Folgezeit gesichert. Der Vorfall demonstriert den Wert der "aufwandsintensiven" Patientenvorstellungen im Kolleg.

Anm. 15:

Ajmalin (Gilurytmal®) zur i.v. Injektion/Infusion von 50 mg/15min bis 50 mg/5 min (in Reanimationsbereitschaft).

- ▶ Kinetik: Ajmalin: Für die Pharmakokinetik nach i.v. Injektion gilt ungefähr: V_d 6,17 l/kg, Proteinbindung 29-46 %, HWZ wegen des genetischen Polymorphismus sehr variabel 3,7-10,9 h. Ajmalin wird wesentlich durch CYP 2D6 metabolisiert, weshalb es durch Genpolymorphismus bedingte (Kap. 22) erhebliche Unterschiede in den HWZ gibt (3,7-10,9 Std.).
- ▶ UAW: Flush, proarrhythmische Wirkung.
- ▶ Interaktionen: Verstärkte Hemmung der Erregungsleitung bei Kombination mit Betablockern, Calciumantagonisten (ohnehin nicht zu empfehlen).
- ▶ Kontraindikationen: Bradykardie, Sick-Sinus-Syndrom, AV-Block II oder III, intraventrikuläre Leitungsstörungen, Hypotonie, (Herzinsuffizienz, nach Herzinfarkt; hier kann eine lebensbedrohliche ventrikuläre Tachykardie eine Ausnahmesituation schaffen), Myasthenia gravis. Einige Kontraindikationen bestehen nur für Indikationen, die im Zulassungstext stehen, aber von der DGK nicht mehr genannt werden.
- ▶ Mutter & Kind: Altmedikament, keine Daten

Anm. 16:

Zicha S, Tsuji Y, Shiroshita-Takeshita A, Nattel S (2006) Betablockers as antiarrhythmic agents. Handb Exp Pharmacol 171:235-266.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16610347>

Anm. 17:

Flecainid: Oral 2 x 50 - 2 x 150 mg/Tag, i.v. 1,5-3,0 mg/kg in 10-20 min. Wegen der vielfältigen Interaktionen mit CYP 2D6-bindenden Pharmaka und des genetischen Polymorphismus von CYP 2D6 wird die Messung der Plasmakonzentration empfohlen. Therapeutische Plasmakonzentration 0,2-1 mg/l.

Anm. 18:

Flecainid: Bvf 90 %, Plasmaproteinbindung 40 %, V_d 5 l/kg, HWZ 20 h.

Anm. 19:

Lidocain: Eine Ladungsdosis ist erforderlich: Langsame i.v. Injektion von 50-100 mg in 2 min. Wirkungseintritt nach 2 min. Beim Ausbleiben der Wirkung Wiederholung nach 5-10 min. Bei Erfolg Dauerinfusion von 3-5 mg/min., bei verminderter Elimination (Schock) 1 mg/min.

► Mechanismen:

○ Aktivierung des K^+ -Auswärtsstroms in Phase 3.

► Aktivitätsabhängige Reduktion des Natrium- Einwärtsstroms. Lidocain kann an den Na^+ -Kanal nur im Zustand "offen" oder „inaktiv" binden, im Zustand "geschlossen" löst es sich vom Kanal. Hieraus folgt, dass Lidocain den Kanal im Zeitdurchschnitt umso länger besetzt, je schneller die Herzfrequenz wird, denn dann nehmen die Zeiten für "offen" und "inaktiv" zu auf Kosten der Zeiten "geschlossen".

► Wirkungen:

– Unterdrückung der heterotopen Reizbildung im Ventrikel, weil das reguläre Schwellenpotential früher erreicht wird und das dann folgende reguläre Aktionspotential die irregulären Reizbildungszentren löscht.

– Unterdrückung der heterotropen Reizbildung in den Vorhöfen, weil deren Bildungsorte gegen Lidocain empfindlicher sind als der Sinusknoten.

► Indikationen (Evidenz und Empfehlung schwach): Ventrikuläre monomorphe Tachykardien, wenn Ajmalin erfolglos blieb.

► Dosierungen: Eine Ladungsdosis ist erforderlich: Langsame i.v. Injektion von 50-100 mg in 2 min. Wirkungseintritt nach 2 min. Beim Ausbleiben der Wirkung Wiederholung nach 5-10 min. Bei Erfolg Dauerinfusion von 3-5 mg/min., bei verminderter Elimination (Schock) 1 mg/min.

► Kinetik: Lidocain wird hauptsächlich in der Leber mit CYP 1A2 und CYP 3A4 abgebaut.

► UAW: Schwindel, Benommenheit, Taubheitsgefühl. Bei Überdosierung Krämpfe.

► Interaktionen: Drastische Erhöhung der Lidocain-Plasmakonzentration durch alle Inhibitoren der CYP 1A2 und CYP 3A4.

Anm. 20:

Ho KM (2008) Intravenous magnesium for cardiac arrhythmias: jack of all trades. *Magnes Res* 21:65-68.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18557136>

Anm. 21:

Magnesiumsalze

► Wirkungen: Die besser bekannten kardialen Wirkungen von Mg^{++} -Ionen sind Ver-

längerung der Erholungszeit des Sinusknotens, Hemmung der Leitung durch akzessorische Bündel, Verzögerung der atrioventrikulären Leitung. Sie lassen sich verstehen, wenn man einen Ca^{++} -Antagonismus annimmt. Ein solcher Mechanismus erklärt aber schwerlich die tatsächliche Indikation (s. nächster Punkt). Für sie gibt es keine überzeugende Erklärung.

- ▶ Zulassung: Torsade-de-pointes-Arrhythmie mit langem QT.
- ▶ Dosierungen: 2 g Magnesiumsulfat als Bolus, danach Infusion i.v. 1 g/Std. Nicht mit anderen Pharmaka mischen.
- ▶ Kinetik: Elimination renal mit einer HWZ von 4 Std.
- ▶ UAW: Flush, Blutdrucksenkung, Bradykardie, Muskelschwäche, Müdigkeit.
- ▶ Interaktionen bei kurzzeitiger Anwendung als Antiarrhythmikum: Verstärkung der Wirkung von Calciumantagonisten, von polarisierenden Muskelrelaxantien, von Hypnotika und Sedativa.
- ▶ Kontraindikationen: Bradykardie, AV-Block I - III, Myasthenia gravis, Niereninsuffizienz.
- ▶ Mutter & Kind: Keine Bedenken.
- ▶ Vergiftungen: Antidot ist Calciumgluconat.

Anm. 23:

Propafenon:

- ▶ Dosis: Oral 600 mg/Tag, i.v. 1,5-2 mg/kg in 10-20 min. Bei oraler Verabreichung über mehrere Tage empfiehlt sich eine Bestimmung der Plasmakonzentration, weil die pharmakokinetischen Parameter sehr großen Schwankungen unterliegen (siehe bei Kinetik). Therapeutische Konzentrationen liegen im Bereich von 100-1500 $\mu\text{g/l}$.

Anm. 24:

Propafenon:

- ▶ Kinetik: CYP 2D6 in der Darmwand besorgt einen starken first pass effect, und dessen Stärke ist abhängig von genetischen Typ des CYP 2D6. Dieser genetische Polymorphismus wirkt sich auch auf den hepatischen Metabolismus aus, an dem zusätzlich CYP 1A2 und CYP 3A4 beteiligt sind. Die HWZ liegen zu 90 % im weiten Bereich von 2,8-11 h, zu 10 % bei 17 h.

Anm. 25:

Sotalol:

- ▶ Dosierung: Start mit 20 mg i.v. in 5 min. Wiederholung nach 20 min möglich (1 mg/min).
- ▶ Kinetik: Elimination nur renal, HWZ 7 h.
- ▶ UAW: Gefährlich: Torsade-de-pointes-Arrhythmien, ferner Hypotonie, Bradykardie, AV-Block, Herzinsuffizienz, Dyspnoe, Verschlechterung einer COPD – Angst, Depression, Halluzinationen, Müdigkeit, Fieber – Senkung des Blutzuckerspiegels,

- Sehstörungen – Hörstörungen– Übelkeit, Erbrechen – Flush, Juckreiz, Exantheme.
- ▶ Interaktionen: Sehr viele Interaktionen! So interagieren z.B. alle Pharmaka, die auf den Na^+ -Einstrom, den Ca^{++} -Einstrom oder den K^+ -Ausstrom wirken, den Blutzuckerspiegel verändern, eine Acidose begünstigen, den Blutdruck senken, negativ inotrop wirken oder die neuromuskuläre Übertragung beeinträchtigen.
 - ▶ Kontraindikationen: Vorhofflimmern (III, B). Herzinsuffizienz, Herzinfarkt, Schock, Hypotonie, (Hypomagnesiämie), schwere periphere Durchblutungsstörungen, COPD, Cor pulmonale, Phäochromocytom und hypertensive Krise. Bradykardie, Erregungsbildungs- und Leitungsstörungen im Vorhof und AV-Knoten sind nur bei Verwendung ohne ICD zu beachten.
 - ▶ Mutter & Kind: Reproduktionstoxisch im Tierversuch. Keine Erfahrungen bei Schwangeren und Neugeborenen.

Anm. 26:

Baruscotti M, Bucchi A, Difrancesco D (2005) Physiology and pharmacology of the cardiac pacemaker („funny“) current. *Pharmacol Ther* 107:59-79.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15963351>

Stieber J, Wieland K, Stockl G, Ludwig A, Hofmann F (2006) Bradycardic and proarrhythmic properties of sinus node inhibitors. *Mol Pharmacol* 69:1328-1337.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16387796>

Bohm M, Swedberg K, Komajda M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L (2010) Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 376:886-894.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20801495>

Fink M, Noble D (2010) Pharmacodynamic effects in the cardiovascular system: the modeller's view. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 106:243-249.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20470255>

Difrancesco D (2010) The role of the funny current in pacemaker activity. *Circ Res* 106:434-446.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20167941>

Baruscotti M, Barbuti A, Bucchi A (2010) The cardiac pacemaker current. *J Mol Cell Cardiol* 48:55-64.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19591835>

Anm. 27:

Ivabradin: 2 x 5 mg p.o. → 2 x 7,5 mg p.o. während der Mahlzeiten, weniger bei Leberinsuffizienz oder bei Interaktion mit Inhibitoren von CYP 3A4.

- ▶ UAW: Phasen erhöhter Helligkeit im Gesichtsfeld, Bradykardie. – Obwohl für Ivabradin nur eine Wirkung am Sinusknoten nachgewiesen ist, greift der Zulassungstext bei den
- ▶ Gefahren und Kontraindikationen viel weiter: Hypotonie, Bradykardie, bei instabiler Angina pectoris, nach frischem Herzinfarkt, bei allen Rhythmusstörungen im Sinusknoten, aus dem Vorhof, im AV-Knoten, bei Patienten mit Schrittmachern, bei QT-Verlängerung, bei Herzinsuffizienz NYHA III, IV.
- ▶ Pharmakokinetik: Bv_f ≈ 40 %, Plasmaproteinbindung 70 %, V_d ≈ 1,5 l/kg, Elimination durch Metabolismus mit CYP 3A4 (der N-demethylierte Metabolit ist aktiv), HWZ 11 h.

Komajda M (2017) Ivabradine. Handb Exp Pharmacol 243:167-175

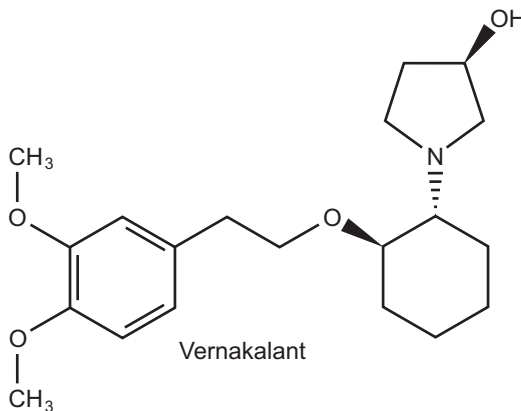
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27752846>

Anm. 28:

Hirt MN, Eschenhagen T (2010) Vernakalant. Ein neues Antiarrhythmikum zur Akutbehandlung von Vorhofflimmern. Dtsch Med Wschr 135:971-976.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20446233>

Anm. 29:



Anm. 30:

K_v 1.5, K_v 4.3, HERG

Anm. 31:

I_{KUR}, I_{to}, I_{Kr}

Anm. 32:

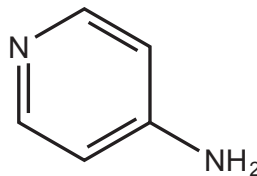
Vernakalant bindet an die Untereinheit $N_{av} 1.5$ des Natriumkanals und hemmt dadurch den Natrium-Einwärtsstrom I_{Na} .

Anm. 33:

Vernakalant (Brinavess®),

- ▶ Dosierung: Nach Verdünnen der Stammlösung 1 + 4 mit physiol. NaCl Infusion von 3 mg/kg in 10 min, 15 min weiter beobachten. Bei mangelhaftem Erfolg einmalige Wiederholung der Infusion mit 2 mg/kg in 10 min.
- ▶ Kinetik: Vernakalant wird durch CYP 2D6 O-demethyliert. Ob der Metabolit eine Restwirkung hat, ist nicht mitgeteilt. Vernakalant wird mit einer HWZ von 3 h (Schnellmetabolisierer) oder 5,5 h (Langsammetabolisierer) renal eliminiert.
- ▶ UAW: Es gibt viele UAW, aber von ihnen sind bedrohlich nur Blutdruckabfall, starke Bradykardie, starke QT-Verlängerung und Erbrechen während der Infusion. – Mehrere Gefahren sind als
- ▶ Kontraindikationen ausgewiesen: RR < 100 mm Hg, QT-Verlängerung, starke Bradykardie, Herzinsuffizienz NYHA III/IV, Aortenklappenstenose. Ventrikuläre Arrhythmien können auftreten.
- ▶ Interaktionen: Prophylaktisch wird vor der Infusion gewarnt, wenn ein Antiarrhythmikum der Klassen I (z.B. Flecainid) oder III (z.B. Amiodaron, Dronedaron) vor < 4 Wochen gegeben wurde.

Anm. 34:



Fampridin

Anm. 35:

Fampridin (Famypra®): 2 x 10 mg p.o. täglich.

Anm. 36:

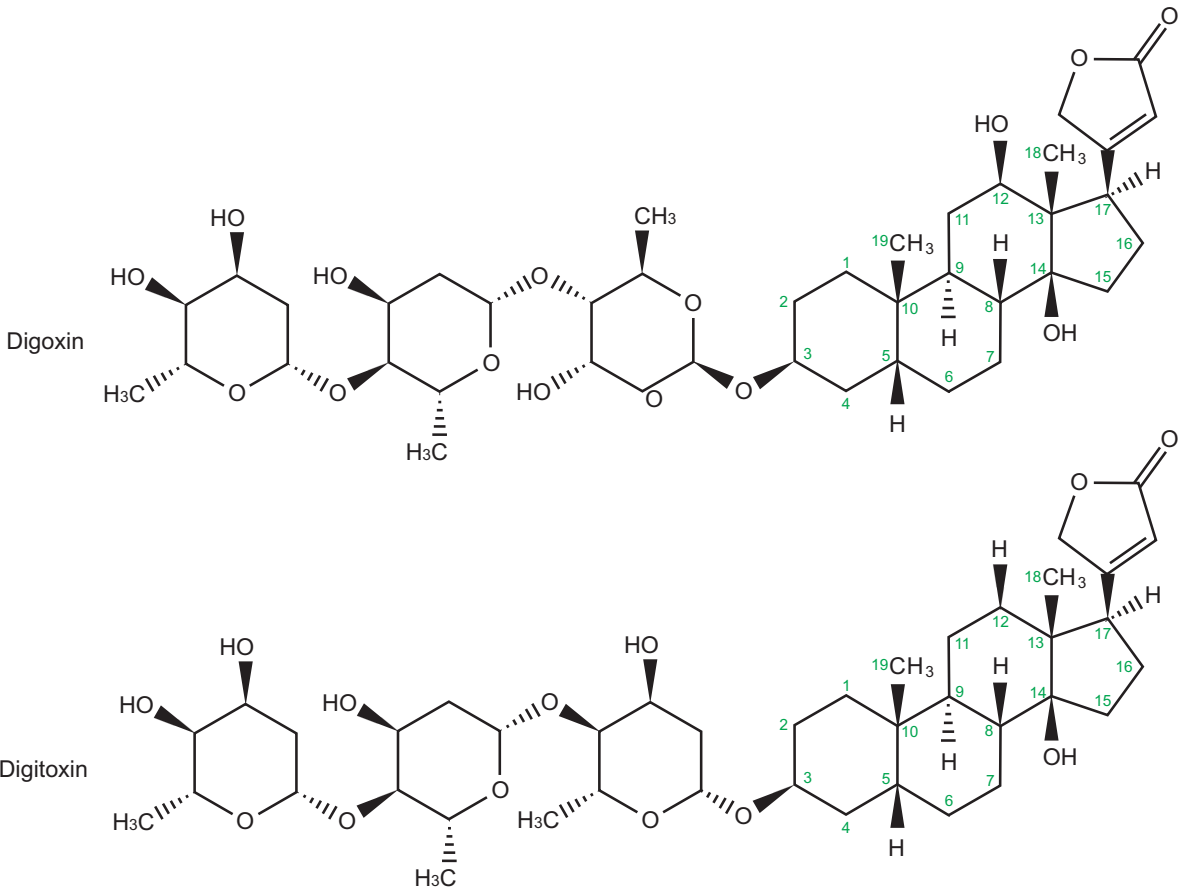
Fampridin: Bvf unbekannt, V_d 2,6 l/kg, PPB < 7 %, Elimination überwiegend tubulär mit dem OCT2, HWZ 6 h.

Kapitel 57: Direkt auf das Myocard wirkende Pharmaka

Anm. 1:

Die Genine heißen Digoxigenin bzw Digitoxigenin.

Anm. 2:



Herzwirksame Glykoside (Herzglykoside) haben folgende gemeinsame Strukturmerkmale: Ein Zucker (Mono-, Di-, Tri- oder Tetrasaccharid) ist glykosidisch gebunden an die Position 3 β eines Steroid-Ringsystems, das in Position 17 β mit einem ungesättigten Lactonring substituiert ist. Die Einheit Steroid-Ringsystem + Lactonring heißt Aglykon (der Name soll auf das Fehlen des Saccharides hinweisen) oder Genin (der Name soll anzeigen, dass die Wirkung dieser Einheit zukommt). Sogleich erhebt sich die Frage, warum Herzglykoside und Steroidhormone bei ihrer großen Strukturähnlichkeit so extrem wirkungsverschieden sind. Dies liegt wesentlich an einem Unterschied in ihrer räumlichen Struktur: Bei Steroidhormonen sind die Ringe B und C des Ringsystems trans-verknüpft, bei Herzglykosiden sind sie cis-verknüpft.

Anm. 3:

Zusätzlich kann der durch venöse Stauung reflektorisch erhöhte Sympthotonus abnehmen, aber die Stauung bei Herzinsuffizienz wird nicht mehr in erster Linie mit Herzglykosiden beseitigt.

Anm. 4:

Bei höheren Dosierungen gewinnt die direkte Wirkung der Glykoside auf die erregungsleitenden Vorhoffasern Vorrang. Sie verhalten sich dann so wie die erregungsleitenden ventrikulären Strukturen bei Überdosierung: Ihre Erregungsschwelle sinkt, ektopische Schrittmacher entstehen und können Ursache von Vorhofflattern und Vorhofflimmern werden.

Anm. 5:

Gheorghiadu M, van Veldhuisen DJ, Colucci WS (2006) Contemporary use of digoxin in the management of cardiovascular disorders. *Circulation* 113:2556-2564.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16735690>

Ahmed A (2007) Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in geriatric heart failure: importance of low doses and low serum concentrations. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 62:323-329.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17389731>

Ahmed A, Pitt B, Rahimtoola SH, Waagstein F, White M, Love TE, Braunwald E (2008) Effects of digoxin at low serum concentrations on mortality and hospitalization in heart failure: a propensity-matched study of the DIG trial. *Int J Cardiol* 123:138-146.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17382417>

Digitalis Investigation Group, Ahmed A, Waagstein F, Pitt B, White M, Zannad F, Young JB, Rahimtoola SH. (2009) Effectiveness of digoxin in reducing one-year mortality in chronic heart failure in the Digitalis Investigation Group trial. *Am J Cardiol*.103:82-87.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19101235>.

Anm. 6:

Herzglykoside waren vor 1997 besonders in deutschsprachigen Ländern die Hauptmedikamente für die Behandlung von Herzinsuffizienzen aller Schweregrade und wurden sogar als Prophylaxe-Medikamente beworben (Zitat): "Das alte Herz braucht Digitalis". Die Veröffentlichung einer großen Studie mit Digoxin (DIG-Studie) bewirkte eine tiefgreifende Neubewertung:

The Digitalis Investigation Group (1997). The effect of digoxin on mortality and mor-

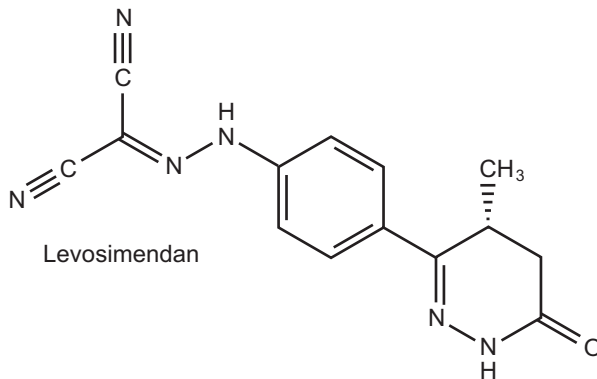
bidity in patients with heart failure. *New Engl J Med* 336:525-533.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9036306>

Ihre Kernaussage war: “Digoxin did not reduce overall mortality, but it reduced the rate of hospitalization both overall and for worsening heart failure”. Zögernd wurde und wird die Erstbehandlung systolischer Herzinsuffizienzen NYHA I und II mit Herzglykosiden aufgegeben. Dennoch werden noch immer Herzglykosid-Vergiftungen beobachtet, weil viele der vor 1997 mit Herzglykosiden andosierten Patienten auch weiterhin ihr Herzglykosid erhalten;

Schmiedl S, Szymanski J, Rottenkolber M, Drewelow B, Haase G, Hippus M, Reimann IR, Siegmund W, May K, Haack S, Hasford J, Thurmann PA (2007) Fingerhut – ein alter Hut?: Eine Analyse stationärer Aufnahmen durch digitalis assoziierte unerwünschte Arzneimittelwirkungen. *Med Klin (München)* 102:603-611.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17694280>

Ursache hierfür ist nicht nur der § 1 einer sagenhaften Mecklenburgischen Landesverfassung (“Dat blieft allens so as dat is”), sondern auch der Umstand, dass bei nicht wenigen Patienten die Umstellung auf eine moderne Therapie der systolischen Herzinsuffizienz unter Weglassen der bisher verordneten Herzglykoside nicht gelang:
Ahmed A, Gambassi G, Weaver MT, Young JB, Wehrmacher WH, Rich MW (2007) Effects of discontinuation of digoxin versus continuation at low serum digoxin concentrations in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 100:280-284.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17631083>

Anm. 7:



Anm. 8:

- ▶ Kinetik: V_{dss} 0,2 l/kg, PPB 97-98 %, Metabolisierung zu Cysteinokonjugaten. HWZ 1 h, Gleichgewicht nach 5 h. Nach Infusionsende dauert die Wirkung mehrere Stunden an, weil einige Metabolite (die z. T. erst im Darm gebildet werden) wirksam sind.
- ▶ Mutter & Kind: Im Tierversuch Verzögerungen der Ossifikation und vermehrte

Resorption der Föten. Bedenke: Levosimendan wird nur kurzzeitig eingesetzt, die Wirkung dauert nicht länger als zwei Tage.

Li MX, Hwang PM (2015) Structure and function of cardiac troponin C (TNNC1): Implications for heart failure, cardiomyopathies, and troponin modulating drugs. *Gene* 571:153-166

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26232335>

Papp Z, Edes I, Fruhwald S, De Hert SG, Salmenpera M, Leppikangas H, Mebazaa A, Landoni G, Grossini E, Caimmi P, Morelli A, Guarracino F, Schwinger RH, Meyer S, Algotsson L, Wikstrom BG, Jorgensen K, Filippatos G, Parissis JT, Gonzalez MJ, Parkhomenko A, Yilmaz MB, Kivikko M, Pollesello P, Follath F (2012) Levosimendan: molecular mechanisms and clinical implications: consensus of experts on the mechanisms of action of levosimendan. *Int J Cardiol* 159:82-87

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21784540>

Erdei N, Papp Z, Pollesello P, Edes I, Bagi Z (2006) The levosimendan metabolite OR-1896 elicits vasodilation by activating the K(ATP) and BK(Ca) channels in rat isolated arterioles. *Br J Pharmacol* 148:696-702

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16715115>

De Luca L, Colucci WS, Nieminen MS, Massie BM, Gheorghide M (2006) Evidence-based use of levosimendan in different clinical settings. *Eur Heart J* 27:1908-1920

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16682381>

Yildiz O (2007) Vasodilating mechanisms of levosimendan: involvement of K⁺ channels. *J Pharmacol Sci* 104:1-5

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17452812>

Anm. 12:

In anderen Empfehlungen Digoxin-Serumkonzentration 0,5-0,8 ng/ml.

Anm. 13:

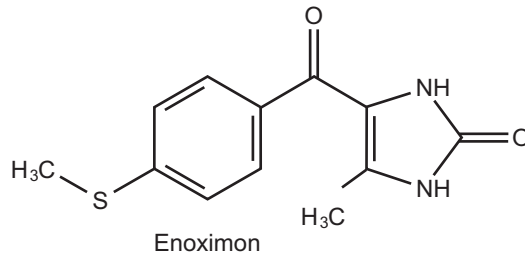
Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM. (2003) Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA*.289:871-878.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12588271>.

Anm. 14:

Lewalder T, Tebbenjohanns J, Wichter T, Antz M, Geller C, Seidel KH, Gulba D, Röhrig FR, Willems S (2008) Kommentar zu den "ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with atrial fibrillation-executive summary". *Der Kardiologe* 2:181-205

Anm. 15:



Anm. 16:

Ich habe bei der Behandlung einer Patientin mitgewirkt, die in suizidaler Absicht eine ganze Packung eines Betablockers eingenommen hatte und mit einer extremen Herzinsuffizienz aufgenommen wurde. Die Infusion von Catecholaminen in Höchstdosen blieb ohne jeden Erfolg. Nach Injektion von Enoximon am Abend mit anschließender Infusion bildete sich die Herzinsuffizienz bis zum nächsten Morgen vollständig zurück.

Anm. 17:

Enoximon (Perfan®): *Nur für maximal 48 h!* Nur i.v. über einen zentralvenösen Katheter. Die Ampullenlösung von Perfanz® (enthält 100 mg in 20 ml und) muss 1:1 mit isotonomer NaCl verdünnt werden (keine Glucose!) und enthält nach Verdünnung 100 mg in 40 ml.

Schnellste Ladung: 0,5 mg/kg in 2,5 min, für einen 60-kg-Patienten also 30 mg (in 12 ml Verdünnung) in 2,5 min. Bei höhergewichtigen Patienten nicht die Konzentration erhöhen, sondern die Infusionsdauer verlängern.

Schnelle Ladung: Die Dosis von 0,5 mg/kg nicht verändern, aber die Infusionsgeschwindigkeit herabsetzen bis auf 0,5 mg/kg (30 mg/60 kg) in 12 min.

Erhaltung: 2,5-10 µg pro kg und min, für einen 60 kg-Patienten also 0,15-0,6 mg/min. Die Dauerinfusion ist schlecht praktikabel, weil Enoximon nur mit NaCl verdünnt werden und nicht mit anderen Pharmaka gemischt werden darf und deshalb ein eigenes Infusionsgerät benötigt. Alternativ kann die Ladungsdosierung im Abstand von 3-6 h wiederholt werden.

Anm. 18:

Sehr gut dargestellt mit Diskussion offener Fragen in:

Saint DA (2008) The cardiac persistent sodium current: an appealing therapeutic target? *Brit J Pharmacol* 153:1133-1142.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18071303>

Hasenfuss G, Maier LS (2008) Mechanism of action of the new anti-ischemia drug

ranolazine. *Clin Res Cardiol* 97:222-226.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18046526>

Zaza A, Belardinelli L, Shryock JC (2008) Pathophysiology and pharmacology of the cardiac „late sodium current“. *Pharmacol Ther* 119:326-339.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18662720>

Anm. 19:

Stone PH (2008) Ranolazine: new paradigm for management of myocardial ischemia, myocardial dysfunction, and arrhythmias. *Cardiol Clin* 26:603-614.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18929234>

Keating GM (2008) Ranolazine: a review of its use in chronic stable angina pectoris. *Drugs* 68:2483-2503.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19016575>

Nash DT, Nash SD (2008) Ranolazine for chronic stable angina. *Lancet* 372:1335-1341.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18929905>

Burashnikov A, Antzelevitch C (2008) Atrial-selective sodium channel blockers: do they exist? *J Cardiovasc Pharmacol* 52:121-128.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18670368>

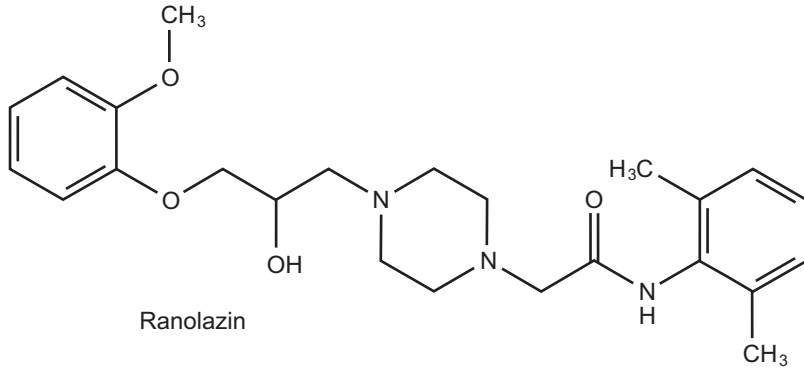
Ehrlich JR, Nattel S (2009) Atrial-selective pharmacological therapy for atrial fibrillation: hype or hope? *Curr Opin Cardiol* 24:50-55.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19077816>

Wilson SR, Scirica BM, Braunwald E, Murphy SA, Karwatowska-Prokopczuk E, Buross JL, Chaitman BR, Morrow DA (2009) Efficacy of ranolazine in patients with chronic angina observations from the randomized, double-blind, placebo-controlled MERLIN-TIMI (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes) 36 Trial. *J Am Coll Cardiol* 53:1510-1516.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19389561>

Anm. 20:

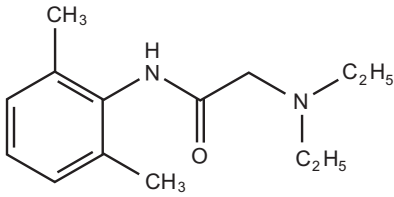


Anm. 21:

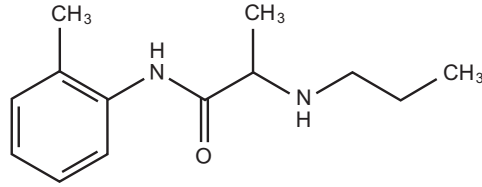
Dosierung: Ranolazin (Ranexa®) Start mit 2 x 375 mg/Tag, Erhöhung nach 1 Monat auf 2 x 500 mg/Tag. Durch Retardierung wurde die effektive HWZ von 3 auf 7 h verlängert. Ranolazin ist Substrat von P-gp, die BvF ist deshalb mit 30-50 % mäßig. Elimination vollständig durch Metabolismus überwiegend mit CYP 3A4, wenig mit CYP 2D6. Es gibt sehr viele pharmakokinetische Interaktionen mit Pharmaka, die ebenfalls Substrat von P-gp, CYP 3A4 oder CYP 2D6 sind (Liste 4).

Kapitel 58: Lokalanästetika

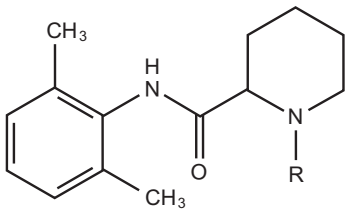
Anm. 1:



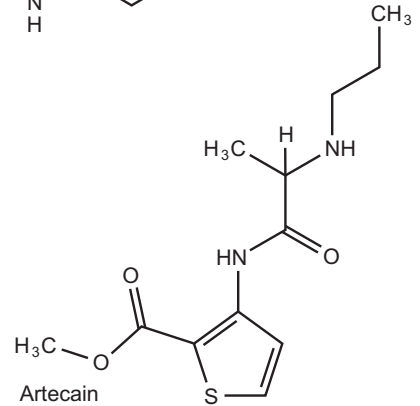
Lidocain



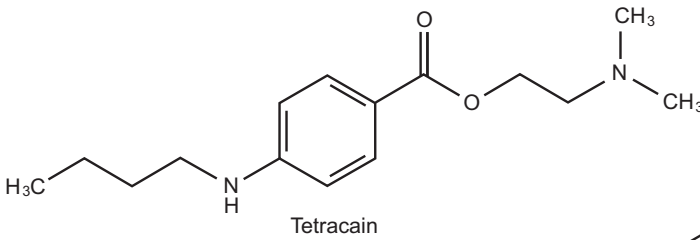
Prilocain



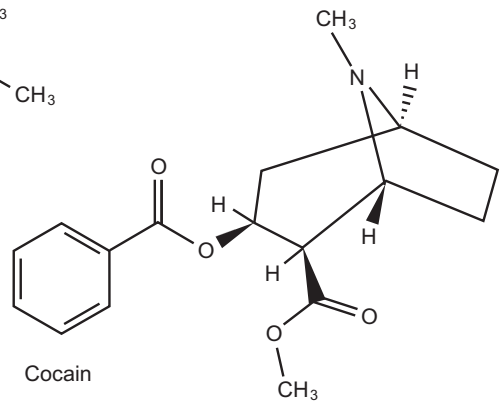
R =
 Mepivacain CH_3
 Ropivacain C_3H_7
 Bupivacain C_4H_9



Articain



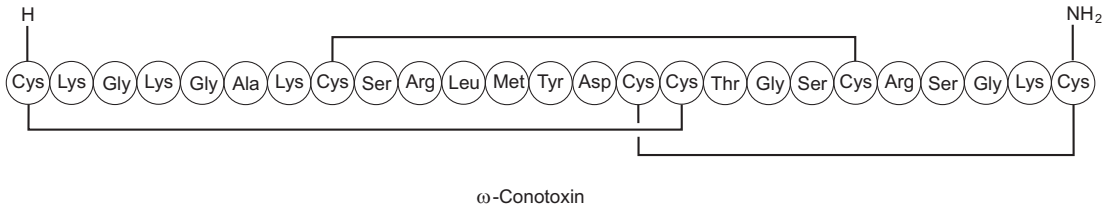
Tetracain



Cocain

Eine lipophile Einheit (meist ein aromatischer Ring) ist über eine aliphatische Brücke, die eine Ester- oder Säureamid-Funktion enthält, mit einer hydrophilen basischen Einheit (meist einem Amin) verbunden. Diese Grundstruktur findet man auch bei Pharmaka, die ganz andere Indikationen haben, z.B. bei einigen Antihistaminika. Wenn solche Pharmaka versehentlich oder zu schnell i.v. injiziert oder von einer entzündeten Schleimhaut (Harnblase, Trachea) zu schnell resorbiert werden, lösen sie die UAW von LA auf das cardiale Erregungsleitungssystem und auf das ZNS aus.

Anm. 2:



Anm. 3:

Ziconotid UAW: Schwindel, Nystagmus, Verschwommensehen, Gangstörungen, Übelkeit, Erbrechen, Reduktion der Gedächtnisfunktion, Kopfschmerzen, Somnolenz.

Anm. 4:

Yanagitate F, Strichartz GR (2007) Local anesthetics. Handb Exp Pharmacol 177:95-127.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17087121>

Anm. 5:

Gokin AP, Philip B, Strichartz GR (2001) Preferential block of small myelinated sensory and motor fibers by lidocaine: in vivo electrophysiology in the rat sciatic nerve. Anesthesiology 95:1441-1454

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11748404>

Huang JH, Thalhammer JG, Raymond SA, Strichartz GR (1997) Susceptibility to lidocaine of impulses in different somatosensory afferent fibers of rat sciatic nerve. J Pharmacol Exp Ther 282:802-811

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9262344>

Kapitel 59: Neuropharmakologie und Neurotoxikologie: Allgemeines

Anm. 1:

Südhof TC, Starke K (eds) (2008) Pharmacology of Neurotransmitter Release. Handb Exp Pharmacol 184
Springer: Berlin, Heidelberg

Südhof TC (2008) Neurotransmitter release. Handb Exp Pharmacol 184:1-21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18064409>

Lang T, Jahn R (2008) Core proteins of the secretory machinery. Handb Exp Pharmacol 184:107-127.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18064413>

Rossetto O, Montecucco C (2008) Presynaptic neurotoxins with enzymatic activities. Handb Exp Pharmacol 184:129-170.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18064414>

Langer SZ (2008) Therapeutic use of release-modifying drugs. Handb Exp Pharmacol 184:561-573.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18064425>

Chaudhry FA, Edwards RH, Fonnum F (2008) Vesicular neurotransmitter transporters as targets for endogenous and exogenous toxic substances. Annu Rev Pharmacol Toxicol 48:277-301.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17883368>

In den Vesikeln wird durch eine ATPase H^+ generiert. Die H^+ gehen aus den Vesikeln heraus und erzeugen einen elektrochemischen Spannungsgradienten. Mit einem Antiporter werden andere Stoffe (ACH, GABA, Glu, Monoamine) in die Vesikel aufgenommen. Es gibt separate Porter für Monoamine und ACH (SLC18), Glutamat (SLC 17), GABA und Glycin (SLC37). Reserpin konkurriert mit Monoaminen. Amphetamin ebnet den Spannungsgradienten ein, weshalb Dopamin nicht mehr in die Vesikel aufgenommen wird. – Cocain hemmt die Aufnahme in das Cytoplasma für Dopamin, Noradrenalin, Serotonin.

Kapitel 60: Allgemeine Pharmakologie und Toxikologie des Acetylcholin-Systems

Anm. 1:

Bazalakova MH, Blakely RD (2006) The high-affinity choline transporter: a critical protein for sustaining cholinergic signaling as revealed in studies of genetically altered mice. *Handb Exp Pharmacol* 175:525-544

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16722248>

Ferguson SM, Bazalakova M, Savchenko V, Tapia JC, Wright J, Blakely RD (2004) Lethal impairment of cholinergic neurotransmission in hemicholinium-3-sensitive choline transporter knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101:8762-8767.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15173594>

Anm. 2:

Hemicholinium hemmt den Symporter.

Anm. 3:

Chandrasekaran A, Ojeda AM, Kolmakova NG, Parsons SM (2006) Mutational and bioinformatics analysis of proline- and glycine-rich motifs in vesicular acetylcholine transporter. *J Neurochem* 98:1551-1559

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16923166>

Cidon S, Sihra TS (1989) Characterization of a H⁺-ATPase in rat brain synaptic vesicles. Coupling to L-glutamate transport. *J Biol Chem* 264:8281-8288.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2566604>

Anm. 4:

Außer der Acetylcholinesterase im synaptischen Spalt gibt es die Butyrylcholinesterase im Blutplasma.

Anm. 5:

Beim Erwachsenen gibt es nur eine Art der Nm-Rezeptoren. Sie besteht aus den 5 Baueinheiten 2 α , γ , β , δ (Kap. 9, Abb. 9.11). Die fünf Baueinheiten umschließen jeweils einen Kanal.

Anm. 6:

Nn-Rezeptoren werden ebenfalls mit meist 5 Baueinheiten gebildet (Kap. 9, Abb. 9.11), aber je nach Lokalisation der Rezeptoren gibt es zahlreiche Kombinationen (für autonome Ganglien 2 α_3 , 3 β_4 , im ZNS 2 α_4 , 3 β_4).

Collins AC, Salminen O, Marks MJ, Whiteaker P, Grady SR (2009) The road to discovery of neuronal nicotinic cholinergic receptor subtypes. *Handb Exp Pharmacol* 192:85-112
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19184647>
Es gibt Untereinheiten alpha 1 bis alpha 7 und beta 2 bis beta 4, also viele nACH-R.

Anm. 7:

Die Blutdrucksenkung mit „Ganglienblockern“ ist verlassen. Die Pharmakologie von Nn-Rezeptoren im ZNS befindet sich im experimentellen Stadium.

Anm. 8:

Sellers DJ, Chess-Williams R (2012) Muscarinic agonists and antagonists: effects on the urinary bladder. *Handb Exp Pharmacol* 208:375-400.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22222707>

Ehlert FJ, Pak KJ, Griffin MT (2012) Muscarinic agonists and antagonists: effects on gastrointestinal function. *Handb Exp Pharmacol* 208:343-374.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22222706>

Buels KS, Fryer AD (2012) Muscarinic receptor antagonists: effects on pulmonary function. *Handb Exp Pharmacol* 208:317-341.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22222705>

Harvey RD (2012) Muscarinic receptor agonists and antagonists: effects on cardiovascular function. *Handb Exp Pharmacol* 208:299-316.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22222704>

Mitchelson F (2012) Muscarinic receptor agonists and antagonists: effects on ocular function. *Handb Exp Pharmacol* 208:263-298.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22222703>

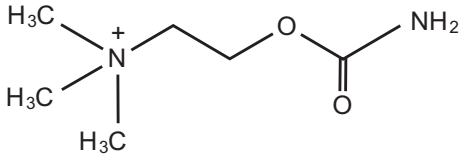
Yeomans JS (2012) Muscarinic receptors in brain stem and mesopontine cholinergic arousal functions. *Handb Exp Pharmacol* 208:243-259.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22222702>

Eglen RM (2012) Overview of muscarinic receptor subtypes. *Handb Exp Pharmacol* 208:3-28.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22222692>

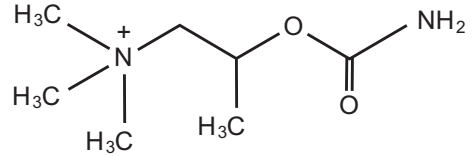
Andersson KE (2011) Muscarinic acetylcholine receptors in the urinary tract. *Handb Exp Pharmacol* 202:319-344.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21290234>
M1, M3 und M5 wirken über Gq11, M2 und M4 wirken über Gi/o.
Stimulation des M3-Rezeptors fördert die Kontraktion des Detrusors.

Kapitel 61: Cholinergika 1: Agonisten an peripheren M-Rezeptoren

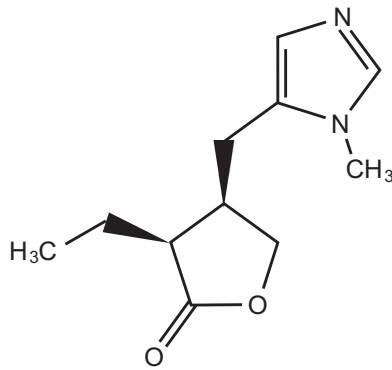
Anm. 1:



Carbachol



Bethanechol



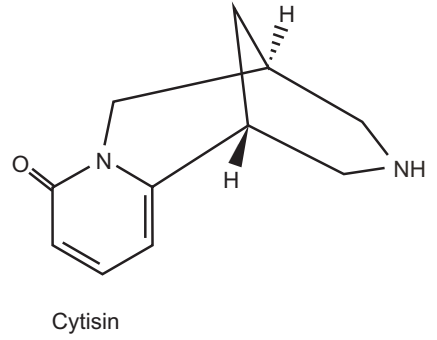
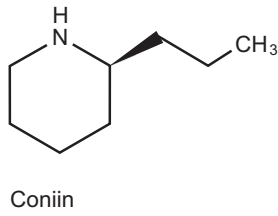
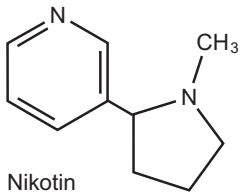
Pilocarpin

Anm. 2:

Zur Anregung der Speichelsekretion Pilocarpin (Solagen®) p.o. 3 x 5 mg/Tag. Bei Blasenatonie Bethanechol p.o. 4 x 25-50 mg/Tag.

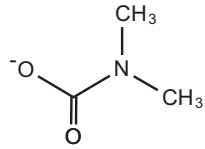
Kapitel 62: Nikotin, Cytisin, Coniin

Anm. 1:

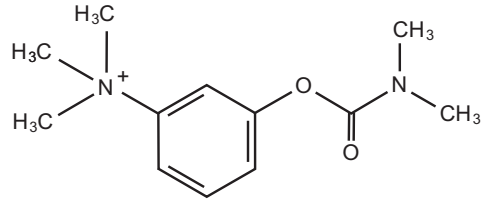


Kapitel 63: Cholinergika 2: Hemmstoffe der Acetylcholinesterase

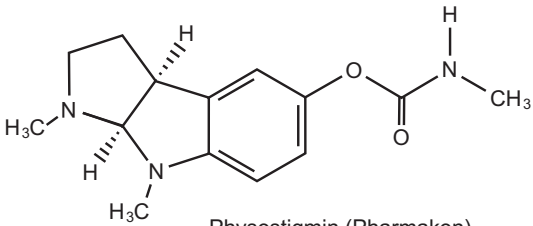
Anm. 1:



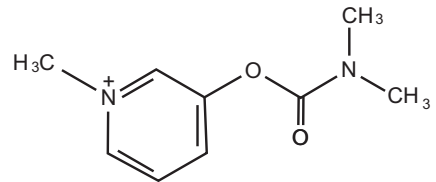
Carbamat-Ion



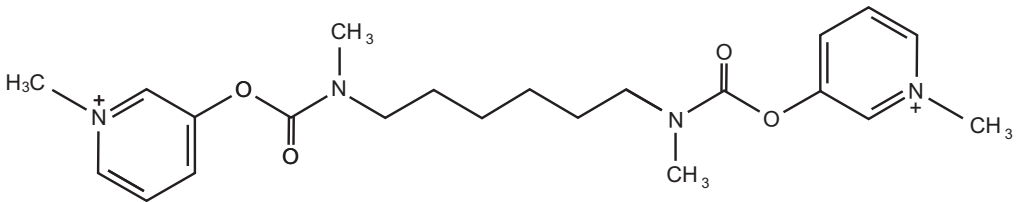
Neostigminbromid (Pharmakon)



Physostigmin (Pharmakon)



Pyridostigminbromid (Pharmakon)



Distigmin dibromid (Pharmakon)

Anm. 2:

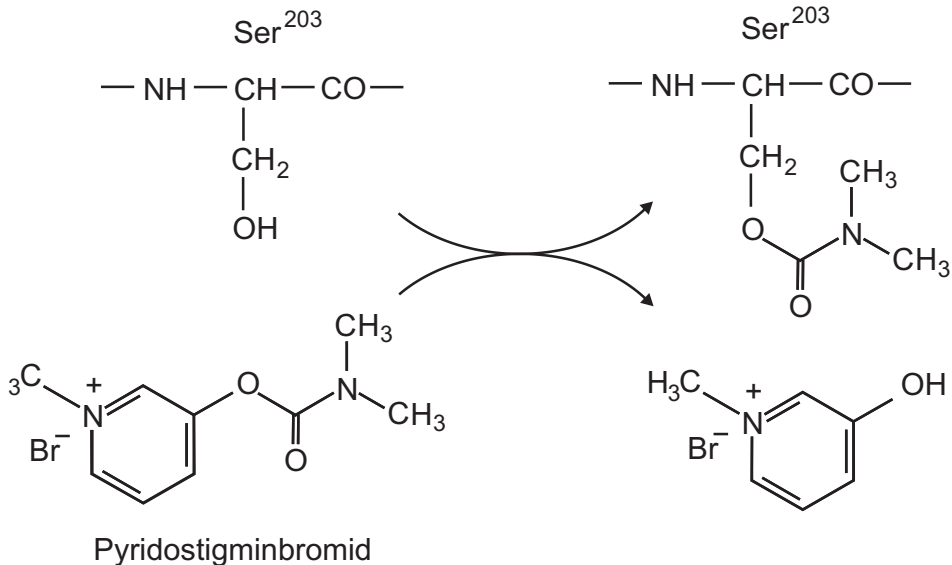


Abb. 63.1. Pyridostigmin reagiert kovalent mit dem Ser203 der Acetylcholinesterase t.

Auch Physostigmin existiert bei physiologischem pH überwiegend in der Kationen-Form.

Anm. 3:

- ▶ Dosierung von Physostigmin (Anticholinium®) beim anticholinergen Syndrom: Die empfohlene Startdosis von 2 mg i.v. bei Erwachsenen verdünnt man mit 0,9 % NaCl auf 50 ml und infundiert sie mit 5 ml Verdünnung/min. Wenn QT deutlich breiter wird oder Krämpfe eintreten, wird die Infusion abgebrochen, andernfalls wird sie zu Ende geführt und der Erfolg beurteilt. Bei erkennbarem Erfolg kann im Abstand von 20 min die Infusion wiederholt werden. Kleinkinder: Startdosis 0,5 mg (verdünnt) langsam i.v., bei Erfolg Wiederholung (maximal drei Mal) mit 0,5 mg. Die Krampfgefahr ist erhöht, wenn Physostigmin als Antidot bei Vergiftungen mit tricyclischen Antidepressiva eingesetzt wird, denn diese Pharmaka erhöhen schon von sich aus die Krampfneigung.
- ▶ Dosierung von Neostigmin, Pyridostigmin als Antagonisten nichtdepolarisierender Muskelrelaxantien: nach beginnender Wiederkehr der Motorik
 - Neostigmin 1-2 mg (20 µg/kg) langsam i.v., bei Kindern (< 20 kg KG) 50 µg/kg,
 - Pyridostigmin 2-4 mg (40 µg/kg) langsam i.v. Zur Milderung der erheblichen parasympathomimetischen UAW auf Herzfrequenz, Bronchial- und Speichelsekretion, Bronchialmuskulatur usw. wird gleichzeitig injiziert,

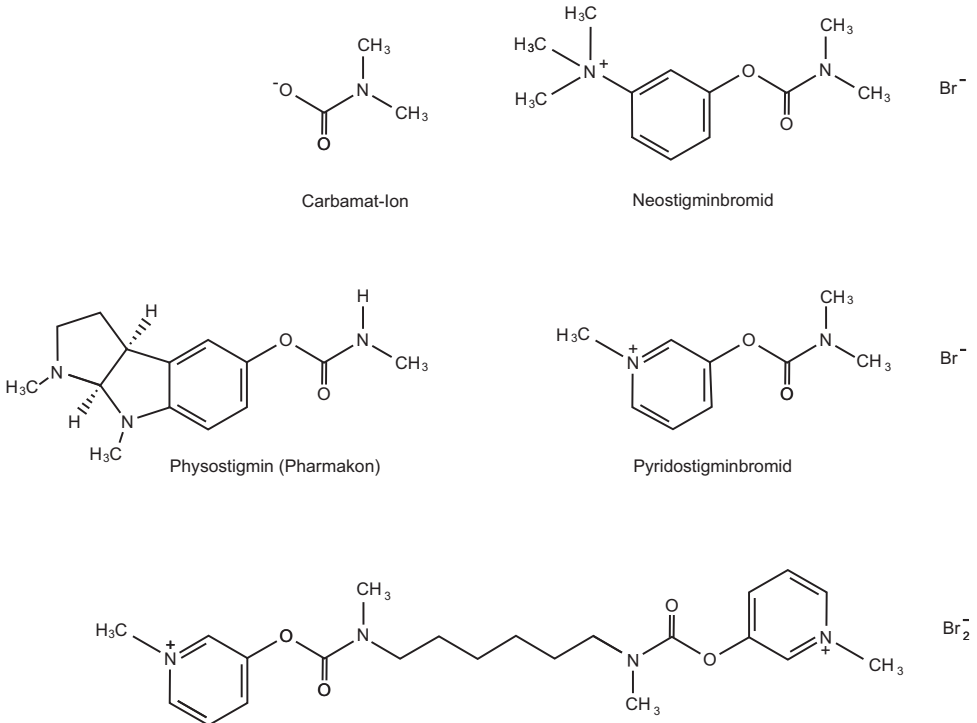
- auf 1 mg Neostigmin 0,5-0,75 mg Atropin oder 0,2 mg Glycopyrronium (Robinul[®], siehe Kap 65),
- auf 5 mg Pyridostigmin 0,1 mg Atropin oder 0,2 mg Glycopyrronium.
- ▶ Dosierung von Pyridostigmin: Für die Dosisfindung 8-16 Tabletten zu 10 mg 2-4 mal täglich. Diese auffällige Dosierung ist der schlechten Bioverfügbarkeit von Pyridostigmin geschuldet. Nach der Dosisfindung kann die Therapie mit Tabletten höheren Gehaltes oder mit Retardtabletten fortgesetzt werden.
- ▶ Dosierung von Distigmin (Ubretid[®]) bei urologischer Indikation: 0,5 mg i.m., aber 5 mg oral (morgens nüchtern). Auch diese Dosierung reflektiert die schlechte orale Bioverfügbarkeit quaternärer Verbindungen.

Anm. 4:

Birks J (2006) Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst RevCD005593.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16437532>

Anm. 5:



Anm. 6:

Dosierungen:

Donepezil: oral 5 mg am Abend, nach 4 Wochen 10 mg 1 x täglich. Wegen der langen Halbwertszeit von 70 Std. werden 95 % der Vollwirkung erst nach 2,5 Wochen erreicht.

Galantamin: Einzeldosen steigend 8 mg → 16 mg → 24 mg. HWZ 8-10 Std.

Rivastigmin: 2 x 1,5 mg/Tag steigend bis 2 x 6 mg/Tag. HWZ nur 1 Std.

Kapitel 64: Neurotrope Clostridientoxine

Anm. 1:

Rummel A (2015) The long journey of botulinum neurotoxins into the synapse. *Toxicon* 107:9-24

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26363288>

Rossetto O, Pirazzini M, Montecucco C (2015) Current gaps in basic science knowledge of botulinum neurotoxin biological actions. *Toxicon* 107:59-63 Lesen

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26163315>

Bigalke H (2013) Botulinum toxin: application, safety, and limitations. *Curr Top Microbiol Immunol* 364:307-317

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23239359>

Rossetto O, Megighian A, Scorzeto M, Montecucco C (2013) Botulinum neurotoxins. *Toxicon* 67:31-36

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23435262>

Rossetto O, Montecucco C (2008) Presynaptic neurotoxins with enzymatic activities. *Handb Exp Pharmacol* 184:129-170. Heidelberg: Springer

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18064414>

Schiavo G, Matteoli M, Montecucco C (2000) Neurotoxins affecting neuroexocytosis. *Physiol Rev* 80:717-766.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10747206>

Anm. 2:

Beobachtet wurde eine Vergiftung, das Toxin wurde isoliert und sequenziert, die Sequenz wurde bisher nicht veröffentlicht, und die Gründe hierfür sind sehr bemerkenswert:

Im Jahr 2014 wurde in Kalifornien bei einem Kind eine Infektion mit einem bis dahin unbekanntem Botulinum-Toxin gefunden, das den Namen Botulinum Toxin H erhielt.

Barash JR, Arnon SS (2014) A novel strain of *Clostridium botulinum* that produces type B and type H botulinum toxins. *J Infect Dis* 209:183-191

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24106296>

Dover N, Barash JR, Hill KK, Xie G, Arnon SS (2014) Molecular characterization of a novel botulinum neurotoxin type H gene. *J Infect Dis* 209:192-202

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24106295>

Gegen dieses Toxin wirkte keines der bisher verfügbaren Antiseren. Aus Gründen der nationalen Sicherheit der USA wurde die Sequenz nicht publiziert. Es gab deshalb eine erhebliche Auseinandersetzung sowohl in der Fach- als auch in der Laienpresse. Der Leiter der Institution, in der die Sequenz bekannt war, übernahm die Verantwortung für die "Nichtpublikation".

Chapman R (2014) Clostridium botulinum toxin statement from the director of the California Department of Public Health. J Infect Dis 210:1517
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24808389>

Die Berechtigung für die Publikationssperre wurde indes – beispielgebend auch für andere Länder – ausführlich diskutiert:

Relman DA (2014) "Inconvenient truths" in the pursuit of scientific knowledge and public health. J Infect Dis 209:170-172
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24106297>

Über eine Möglichkeit zur Neutralisierung des Botulinum Toxins H wurde zwar 2016 berichtet:

Fan Y, Barash JR, Lou J, Conrad F, Marks JD, Arnon SS (2016) Immunological Characterization and Neutralizing Ability of Monoclonal Antibodies Directed Against Botulinum Neurotoxin Type H. J Infect Dis
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26936913>

Die Sequenz aber ist noch immer nicht bekannt, und Untersuchungen durch andere Forscher sind deshalb nicht möglich.

Anm. 3:

Die Clostridien synthetisieren die Toxine als unverzweigte Einzelketten und setzen sie frei. Die freigesetzten Einzelketten-Toxine werden tryptisch gespalten, wodurch eine kürzere N-terminale Kette (light chain, LC) und eine längere C-terminale Kette (heavy chain, HC) entstehen. Die beiden Ketten bleiben durch eine Disulfidbrücke zwischen zwei Cys miteinander verbunden. Sowohl hinter dem Cys der leichten Kette und der Schnittstelle als auch hinter der Schnittstelle und dem Cys der schweren Kette stehen noch einigen Aminosäuren. Ob diesen kurzen "Schwänzen" eine besondere Funktion zukommt, ist unbekannt.

Anm. 4:

Literatur zum SNARE-Komplex:

Fasshauer D, Sutton RB, Brunger AT, Jahn R (1998) Conserved structural features of

the synaptic fusion complex: SNARE proteins reclassified. Proc Natl Acad Sci U S A 95:15781-15786.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9861047>

Lang T, Jahn J (2008) Core proteins of the secretory machinery. Handb Exp Pharmacol 184: 107-127. Heidelberg: Springer

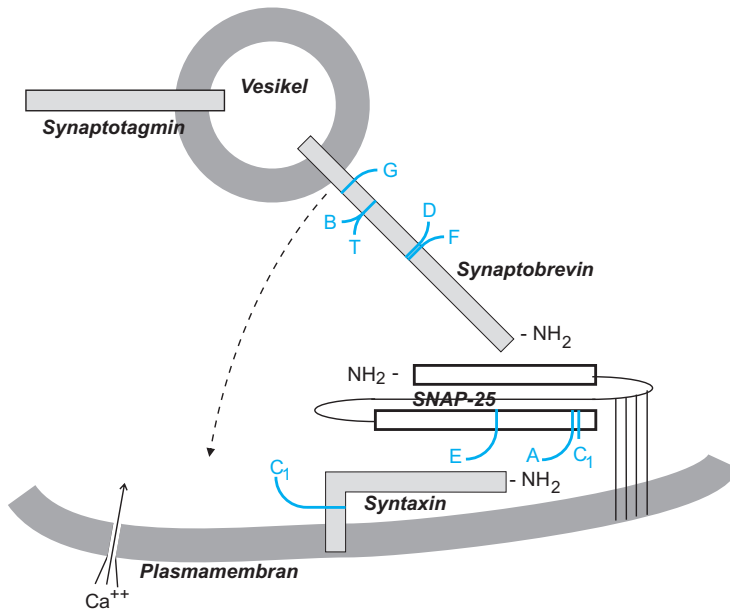


Abb. 64.2. Organisation des SNARE-Komplexes und Wirkung der neurotrophen Clostridientoxine. Synaptotagmin ist ein Ca^{++} -erkennendes Vesikelprotein. Synaptobrevin ist das erste, SNAP-25 das zweite und Syntaxin das dritte SNARE-Protein. Synaptobrevin und Syntaxin sind mit ihrem jeweiligen COOH-Terminus in der Vesikelmembran bzw. in der Plasmamembran verankert, SNAP-25 wird durch Palmitoyl-Seitenketten (vier schwarze Striche) an der Plasmamembran fixiert. Gezeichnet ist die Situation nach Ca^{++} -Aktivierung von Synaptotagmin. Synaptobrevin beginnt, sich – unter Bildung eines ternären Komplexes mit SNAP-25 und Syntaxin – in Richtung der Plasmamembran zu bewegen (punktete Linie). Die Schnittstellen der Botulinumtoxine A, B, C (zwei Stellen), D, E, F, G und von Tetanustoxin (T) sind in ihrer Abfolge auf den SNARE-Proteinen eingezeichnet. Botulinumtoxin B und Tetanustoxin haben die gleiche Schnittstelle. Nur eine Aminosäure trennt die Schnittstellen der Botulinumtoxine D und F. Schematisierte Zeichnung nach den Angaben von Fasshauer et al., PNAS 95 (1998) 15781-15786, Schiawo et al., Physiol. Rev. 80 (2000) 3689-3696, und Lang & Jahn, Handb. Exp Pharmacol. 184 (2008) 107-127. Synaptobrevin und Syntaxin sind ohne nichthelikale Strecken gezeichnet, das Protein Munc18-1 ist weggelassen.

Anm. 5:

Benohanian A (2009) What stands in the way of treating palmar hyperhidrosis as effectively as axillary hyperhidrosis with botulinum toxin type A. Dermatol Online J 15:12.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19450405>

Anm. 6:

Gut lesbare Übersicht auch mit Zitaten der älteren Literatur:

Binz T, Rummel A (2009) Cell entry strategy of clostridial neurotoxins. *J Neurochem* 109:1584-1595

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19457120>

Anm. 7:

Wellhoner HH, Hensel B, Seib UC (1973) Local tetanus in cats: neuropharmacokinetics of 125 I-tetanus toxin. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 276:375-386

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=4268166>

Green J, Erdmann G, Wellhöner HH (1977) Is there retrograde axonal transport of tetanus toxin in both alpha and gamma fibres? *Nature* 265:370

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=64935>

Die Terminale der γ -Axone ist in den Muskelspindeln gekapselt. Dies hält Tetanustoxin von den γ -Terminalen fern.

Anm. 8:

Wellhoner HH, Hensel B, Seib UC (1973) Local tetanus in cats: neuropharmacokinetics of 125 I-tetanus toxin. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 276:375-386

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=4268166>

Erdmann G, Wiegand H, Wellhoner HH (1975) Intraaxonal and extraaxonal transport of 125I-tetanus toxin in early local tetanus. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 290:357-373

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=53793>

In dieser Arbeit wurde autoradiographisch auch die Präsenz des Toxins im Motoneuronen nachgewiesen.

Die Funktion "retrograder axonaler Transport" ist in der schweren Kette lokalisiert, und ihre Effizienz ist verschieden für die Botulinumtoxine und Tetanustoxin:

Holtje M, Schulze S, Strotmeier J, Mahrhold S, Richter K, Binz T, Bigalke H, Ahnert-Hilger G, Rummel A (2013) Exchanging the minimal cell binding fragments of tetanus neurotoxin in botulinum neurotoxin A and B impacts their toxicity at the neuromuscular junction and central neurons. *Toxicon* 75:108-121

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23817019>

Anm. 9:

Habermann E, Wellhoner HH, Räker KO (1977) Metabolic fate of 125I-tetanus toxin in the spinal cord of rats and cats with early local tetanus. *Naunyn Schmiedebergs*

Arch Pharmacol 299:187-196

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=409958>

Anm. 10:

Wellhoner HH, Seib UC, Hensel B (1973) Local tetanus in cats: the influence of neuromuscular activity on spinal distribution of 125 I labelled tetanus toxin. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 276:387-394

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=4351285>

Anm. 11:

Nachweis der Translokation durch Bildung von Immunkomplexen um die Motoneurone herum:

Erdmann G, Hanauske A, Wellhoner HH (1981) Intraspinal distribution and reaction in the grey matter with tetanus toxin of intracisternally injected anti-tetanus toxoid F(ab')₂ fragments. Brain Res 211:367-377

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=7237129>

Anm. 12:

Wiegand H, Wellhoner HH (1979) Electrical excitability of motoneurons in early local tetanus. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 308:71-76

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=92356>

Dort auch weitere Literatur.

Anm. 13:

Pirazzini M, Tehran DA, Zanetti G, Lista F, Binz T, Shone CC, Rossetto O, Montecucco C (2015) The thioredoxin reductase-Thioredoxin redox system cleaves the interchain disulphide bond of botulinum neurotoxins on the cytosolic surface of synaptic vesicles. Toxicon 107:32-36

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26130523>

Es besteht guter Grund für die Annahme, dass der hier für BotA gezeigte Reduktionmechanismus für alle Clostridien-Neurotoxine, also auch für Tetanustoxin gilt.

Anm. 14:

Schiavo G, Benfenati F, Poulain B, Rossetto O, Polverino dL, DasGupta BR, Montecucco C (1992) Tetanus and botulinum-B neurotoxins block neurotransmitter release by proteolytic cleavage of synaptobrevin. Nature 359:832-835

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1331807>

Dies war eine Schlüsselveröffentlichung. Sie deckte nicht nur den Wirkungsmechanismus von Tetanustoxin auf, sondern leitete eine Serie von Untersuchungen ein, in denen die Schnittstellen aller Botulinumtoxine identifiziert wurden (Abb. 63.3 in Anm. 5).

Anm. 15:

Brooks VB, Curtis DR, Eccles JC (1957) The action of tetanus toxin on the inhibition of motoneurons. *J Physiol* 135:655-672

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=13417129>

Paar GH, Wellhoner HH (1973) The action of tetanus toxin on preganglionic sympathetic reflex discharges. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 276:437-445

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=4268170>

Anm. 16:

Paar GH, Wiegand HJ, Wellhoner HH (1974) The influence of tetanus toxin on sympathetic reflex discharges into the renal nerves. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 281:383-390

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=4275258>

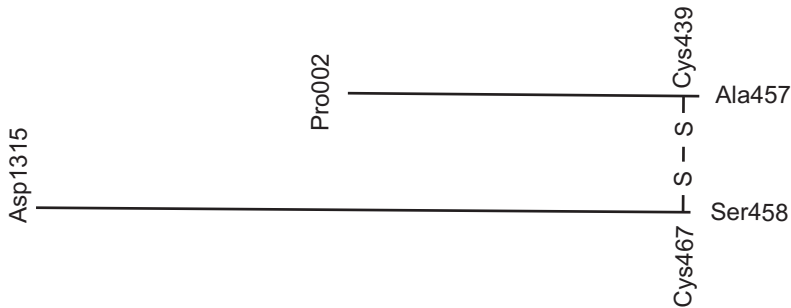


Abb. 64.3. Kettenstruktur von Botulinumtoxin A

Anm. 17:

Es gibt Subtypen des Botulinumtoxin A:

Kull S, Schulz KM, Weisemann J, Kirchner S, Schreiber T, Bollenbach A, Dabrowski PW, Nitsche A, Kalb SR, Dorner MB, Barr JR, Rummel A, Dorner BG (2015) Isolation and functional characterization of the novel *Clostridium botulinum* neurotoxin A8 subtype. *PLoS One* 10:e0116381

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25658638>

Anm. 18:

Gu S, Rumpel S, Zhou J, Strotmeier J, Bigalke H, Perry K, Shoemaker CB, Rummel A, Jin R (2012) Botulinum neurotoxin is shielded by NTNHA in an interlocked complex. *Science* 335:977-981

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22363010>

Adler M (2012) Structural biology. How a neurotoxin survives. *Science* 335:928-929

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22362997>

Gu S, Jin R (2013) Assembly and function of the botulinum neurotoxin progenitor complex. *Curr Top Microbiol Immunol* 364:21-44

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23239347>

Benefield DA, Dessain SK, Shine N, Ohi MD, Lacy DB (2013) Molecular assembly of botulinum neurotoxin progenitor complexes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110:5630-5635

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23509303>

Lee K, Gu S, Jin L, Le TT, Cheng LW, Strotmeier J, Krueel AM, Yao G, Perry K, Rummel A, Jin R (2013) Structure of a bimodular botulinum neurotoxin complex provides insights into its oral toxicity. *PLoS Pathog* 9:e1003690

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24130488>

Lee K, Lam KH, Krueel AM, Perry K, Rummel A, Jin R (2014) High-resolution crystal structure of HA33 of botulinum neurotoxin type B progenitor toxin complex. *Biochem Biophys Res Commun* 446:568-573

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24631690>

Die Bildung des Progenitor-Komplexes ist pH-abhängig.

Matsui T, Gu S, Lam KH, Carter LG, Rummel A, Mathews II, Jin R (2014) Structural basis of the pH-dependent assembly of a botulinum neurotoxin complex. *J Mol Biol* 426:3773-3782

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25240768>

Lam KH, Jin R (2015) Architecture of the botulinum neurotoxin complex: a molecular machine for protection and delivery. *Curr Opin Struct Biol* 31:89-95

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25889616>

Anm. 19:

Lee K, Zhong X, Gu S, Krueel AM, Dorner MB, Perry K, Rummel A, Dong M, Jin R (2014) Molecular basis for disruption of E-cadherin adhesion by botulinum neurotoxin A complex. *Science* 344:1405-1410

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24948737>

Lam TI, Stanker LH, Lee K, Jin R, Cheng LW (2015) Translocation of botulinum neurotoxin serotype A and associated proteins across the intestinal epithelia. *Cell Microbiol* 17:1133-1143

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25640773>

Matsumura T, Sugawara Y, Yutani M, Amatsu S, Yagita H, Kohda T, Fukuoka S, Nakamura Y, Fukuda S, Hase K, Ohno H, Fujinaga Y (2015) Botulinum toxin A complex exploits intestinal M cells to enter the host and exert neurotoxicity. *Nat Commun* 6:6255

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25687350>

Lee K, Lam KH, Kruegel AM, Mahrhold S, Perry K, Cheng LW, Rummel A, Jin R (2015) Inhibiting oral intoxication of botulinum neurotoxin A complex by carbohydrate receptor mimics. *Toxicon* 107:43-49

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26272706>

Anm. 20:

Rummel A, Mahrhold S, Bigalke H, Binz T (2004) The HCC-domain of botulinum neurotoxins A and B exhibits a singular ganglioside binding site displaying serotype specific carbohydrate interaction. *Mol Microbiol* 51:631-643

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14731268>

Anm. 21:

Pirazzini M, Azarnia Theran D, Zanetti G, Megighian A, Scorzeto M, Fillo S, Shone CC, Binz T, Rossetto O, Lista F, Montecucco C (2014) Thioredoxin and its reductase are present on synaptic vesicles, and their inhibition prevents the paralysis induced by botulinum neurotoxins. *Cell Rep* 8:1870-1878

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25220457>

Pirazzini M, Azarnia Theran D, Zanetti G, Lista F, Binz T, Shone CC, Rossetto O, Montecucco C (2015) The thioredoxin reductase – Thioredoxin redox system cleaves the interchain disulphide bond of botulinum neurotoxins on the cytosolic surface of synaptic vesicles. *Toxicon* 107:32-36

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26130523>

Zanetti G, Azarnia Theran D, Pirazzini M, Binz T, Shone CC, Fillo S, Lista F, Rossetto O, Montecucco C (2015) Inhibition of botulinum neurotoxins interchain disulfide bond reduction prevents the peripheral neuroparalysis of botulism. *Biochem Pharmacol* 98:522-530

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26449594>

Zanetti G, Azarnia Theran D, Pirazzini M, Binz T, Shone CC, Fillo S, Lista F, Rossetto O, Montecucco C (2016) Erratum to "Inhibition of botulinum neurotoxins interchain disulfide bond reduction prevents the peripheral neuroparalysis of botulism" [*Biochem. Pharmacol.* 98 (2015) 522-530]. *Biochem Pharmacol* 115:152

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27498956>

Anm. 22:

Habermann E (1974) 125I-labeled neurotoxin from *Clostridium botulinum* A: preparation, binding to synaptosomes and ascent to the spinal cord. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 281: 47-56

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=4273827>

Gezeigt wird die Anreicherung von BotA im Rückenmark.

Wiegand H, Erdmann G, Wellhoner HH (1976) 125I-labelled botulinum A neurotoxin: pharmacokinetics in cats after intramuscular injection. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 292:161-165

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=59905>

Gezeigt wird der intraaxonale Transport von BotA in motorischen Axonen.

Antonucci F, Rossi C, Gianfranceschi L, Rossetto O, Caleo M (2008) Long-distance retrograde effects of botulinum neurotoxin A. *J Neurosci* 28:3689-3696.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18385327>

Matak I, Riederer P, Lackovic Z (2012) Botulinum toxin's axonal transport from periphery to the spinal cord. *Neurochem Int* 61:236-239

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22580329>

Restani L, Giribaldi F, Manich M, Bercsenyi K, Menendez G, Rossetto O, Caleo M, Schiavo G (2012) Botulinum neurotoxins A and E undergo retrograde axonal transport in primary motor neurons. *PLoS Pathog* 8:e1003087

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23300443>

Koizumi H, Goto S, Okita S, Morigaki R, Akaike N, Torii Y, Harakawa T, Ginnaga A, Kaji R (2014) Spinal Central Effects of Peripherally Applied Botulinum Neurotoxin A in Comparison between Its Subtypes A1 and A2. *Front Neurol* 5:98

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25002857>

Hong B, Yao LL, Hu XY (2015) None detectable retrograde transport of Chinese botulinum toxin type A in mice by single intramuscular injection. *Int J Clin Exp Med* 8:15815-15821

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26629081>

Mazzocchio R, Caleo M (2015) More than at the neuromuscular synapse: actions of botulinum neurotoxin A in the central nervous system. *Neuroscientist* 21:44-61

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24576870>

Bomba-Warczak E, Vevea JD, Brittain JM, Figueroa-Bernier A, Tepp WH, Johnson

EA, Yeh FL, Chapman ER (2016) Interneuronal Transfer and Distal Action of Tetanus Toxin and Botulinum Neurotoxins A and D in Central Neurons. *Cell Rep* 16:1974-1987
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27498860>

Anm. 23:

Wiegand H, Wellhoner HH (1977) The action of botulinum A neurotoxin on the inhibition by antidromic stimulation of the lumbar monosynaptic reflex. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 298:235-238
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=895899>

Anm. 24:

Übersicht über die Schnittstellen der Botulinumtoxine:
Ahnert-Hilger G, Munster-Wandowski A, Holtje M (2013) Synaptic vesicle proteins: targets and routes for botulinum neurotoxins. *Curr Top Microbiol Immunol* 364:159-177
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23239353>

Anm. 25:

Simpson LL (2004) Identification of the major steps in botulinum toxin action. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 44:167-193.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14744243>

Brunner AT, Rummel A (2009) Receptor and substrate interactions of clostridial neurotoxins. *Toxicon* 54:550-560
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19268493>
Gründliche und gut verständliche Darstellung der Schritte von der Bindung von Botulinumtoxin A an die Plasmamembran der Neurone bis zu seiner Wirkung auf das Zielprotein SNAP 25. Das gegen die Verdauung im Darm schützende Protein und die bindungsfördernden Hämaglutinine sind noch nicht berücksichtigt.

Binz T, Rummel A (2009) Cell entry strategy of clostridial neurotoxins. *J Neurochem* 109:1584-1595
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19457120>

Rossetto O, Pirazzini M, Montecucco C (2014) Botulinum neurotoxins: genetic, structural and mechanistic insights. *Nat Rev Microbiol* 12:535-549
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24975322>

Rummel A (2015) The long journey of botulinum neurotoxins into the synapse. *Toxicon* 107:9-24
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26363288>

Rossetto O, Pirazzini M, Montecucco C (2015) Current gaps in basic science knowledge of botulinum neurotoxin biological actions. *Toxicon* 107:59-63
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26163315>

Montecucco C, Zanotti G (2016) Botulinum neurotoxin A1 likes it double sweet. *Nat Struct Mol Biol* 23:619-621
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27384187>

Pirazzini M, Azarnia TD, Leka O, Zanetti G, Rossetto O, Montecucco C (2016) On the translocation of botulinum and tetanus neurotoxins across the membrane of acidic intracellular compartments. *Biochim Biophys Acta* 1858:467-474
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26307528#>

Pirazzini M, Rossetto O, Eleopra R, Montecucco C (2017) Botulinum Neurotoxins: Biology, Pharmacology, and Toxicology. *Pharmacol Rev* 69:200-235
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=28356439>
Schöne instruktive Graphiken.

Anm.26:

Guo BL, Zheng CX, Sui BD, Li YQ, Wang YY, Yang YL (2013) A closer look to botulinum neurotoxin type A-induced analgesia. *Toxicon* 71:134-139
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23747735>

Attal N, de Andrade DC, Adam F, Ranoux D, Teixeira MJ, Galhardoni R, Raicher I, Uceyler N, Sommer C, Bouhassira D (2016) Safety and efficacy of repeated injections of botulinum toxin A in peripheral neuropathic pain (BOTNEP): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26947719>

Anm. 27:

Chan KH, Liang C, Wilson P, Higgins D, Allen GC (2013) Long-term safety and efficacy data on botulinum toxin type A: an injection for sialorrhea. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 139:134-138
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23429943>

Porte M, Chaleat-Valayer E, Patte K, D'Anjou MC, Boulay C, Laffont I (2014) Relevance of intraglandular injections of Botulinum toxin for the treatment of sialorrhea in children with cerebral palsy: a review. *Eur J Paediatr Neurol* 18:649-657
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24931915>

Gomez-Caravaca MT, Caceres-Redondo MT, Huertas-Fernandez I, Vargas-Gonzalez

L, Carrillo F, Carballo M, Mir P (2015) The use of botulinum toxin in the treatment of sialorrhea in parkinsonian disorders. *Neurol Sci* 36:275-279
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25238916>

Petracca M, Guidubaldi A, Ricciardi L, Ialongo T, Del Grande A, Mulas D, Di Stasio E, Bentivoglio AR (2015) Botulinum Toxin A and B in sialorrhea: Long-term data and literature overview. *Toxicon* 107:129-140
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26327120>

Barbero P, Busso M, Tinivella M, Artusi CA, De Mercanti S, Cucci A, Veltri A, Avagnina P, Calvo A, Chio' A, Durelli L, Clerico M (2015) Long-term follow-up of ultrasound-guided botulinum toxin-A injections for sialorrhea in neurological dysphagia. *J Neurol* 262:2662-2667
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26410746>

Lungren MP, Halula S, Coyne S, Sidell D, Racadio JM, Patel MN (2016) Ultrasound-Guided Botulinum Toxin Type A Salivary Gland Injection in Children for Refractory Sialorrhea: 10-Year Experience at a Large Tertiary Children's Hospital. *Pediatr Neurol* 54:70-75
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26706481>

Anm. 28:

Naumann M, Boo LM, Ackerman AH, Gallagher CJ (2013) Immunogenicity of botulinum toxins. *J Neural Transm (Vienna)* 120:275-290
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23008029>

Anm. 29:

Masuyer G, Chaddock JA, Foster KA, Acharya KR (2014) Engineered botulinum neurotoxins as new therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 54:27-51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24016211>

Frevert J (2015) Pharmaceutical, biological, and clinical properties of botulinum neurotoxin type A products. *Drugs R D* 15:1-9
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25559581>

Anm. 30:

Yao G, Lee K, Gu S, Lam KH, Jin R (2014) Botulinum Neurotoxin A complex recognizes host carbohydrates through its hemagglutinin component. *Toxins (Basel)* 6:624-635
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24525478>

Lee K, Lam KH, Kruegel AM, Mahrhold S, Perry K, Cheng LW, Rummel A, Jin R (2015) Inhibiting oral intoxication of botulinum neurotoxin A complex by carbohydrate receptor mimics. *Toxicon* 107:43-49

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26272706>

Lactulose wird nicht resorbiert und wirkt als Ablenkrezeptor.

Anm. 31:

Dong M, Yeh F, Tepp WH, Dean C, Johnson EA, Janz R, Chapman ER (2006) SV2 is the protein receptor for botulinum neurotoxin A. *Science* 312:592-596

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16543415>

Mahrhold S, Rummel A, Bigalke H, Davletov B, Binz T (2006) The synaptic vesicle protein 2C mediates the uptake of botulinum neurotoxin A into phrenic nerves. *FEBS Lett* 580:2011-2014

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16545378>

Rummel A, Mahrhold S, Bigalke H, Binz T (2011) Exchange of the H(CC) domain mediating double receptor recognition improves the pharmacodynamic properties of botulinum neurotoxin. *FEBS J* 278:4506-4515

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21624052>

Blum FC, Chen C, Kroken AR, Barbieri JT (2012) Tetanus toxin and botulinum toxin A utilize unique mechanisms to enter neurons of the central nervous system. *Infect Immun* 80:1662-1669

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22392932>

Rummel A (2013) Double receptor anchorage of botulinum neurotoxins accounts for their exquisite neurospecificity. *Curr Top Microbiol Immunol* 364:61-90

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23239349>

Strotmeier J, Mahrhold S, Krez N, Janzen C, Lou J, Marks JD, Binz T, Rummel A (2014) Identification of the synaptic vesicle glycoprotein 2 receptor binding site in botulinum neurotoxin A. *FEBS Lett* 588:1087-1093

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24583011>

Lam KH, Yao G, Jin R (2015) Diverse binding modes, same goal: The receptor recognition mechanism of botulinum neurotoxin. *Prog Biophys Mol Biol* 117:225-231

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25701633>

Benoit RM, Frey D, Wieser MM, Thielges KM, Jaussi R, Capitani G, Kammerer RA (2015) Structure of the BoNT/A1--receptor complex. *Toxicon* 107:25-31

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26260692>

Yao G, Zhang S, Mahrhold S, Lam KH, Stern D, Bagramyan K, Perry K, Kalkum M, Rummel A, Dong M, Jin R (2016) N-linked glycosylation of SV2 is required for binding and uptake of botulinum neurotoxin A. *Nat Struct Mol Biol* 23:656-662

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27294781>

Mahrhold S, Bergstrom T, Stern D, Dorner BG, Astot C, Rummel A (2016) Only the complex N559-glycan in the synaptic vesicle glycoprotein 2C mediates high affinity binding to botulinum neurotoxin serotype A1. *Biochem J* 473:2645-2654

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27313224>

Rummel A (2016) Two Feet on the Membrane: Uptake of Clostridial Neurotoxins. *Curr Top Microbiol Immunol*, December 1

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27921176>

Anm. 32:

Weisemann J, Stern D, Mahrhold S, Dorner BG, Rummel A (2016) Botulinum Neurotoxin Serotype A Recognizes Its Protein Receptor SV2 by a Different Mechanism than Botulinum Neurotoxin B Synaptotagmin. *Toxins (Basel)* 8:pii E 154.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27196927>

Die Bindung von Bot A an SV2-C wird durch Azidifizierung gefördert Sie erfolgt mit der schweren Kette auf der luminalen Seite der Vesikel.

Pirazzini M, Azarnia TD, Leka O, Zanetti G, Rossetto O, Montecucco C (2016) On the translocation of botulinum and tetanus neurotoxins across the membrane of acidic intracellular compartments. *Biochim Biophys Acta* 1858:467-474

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26307528>

Anm.33:

da Silva LB, Poulsen JN, Arendt-Nielsen L, Gazerani P (2015) Botulinum neurotoxin type A modulates vesicular release of glutamate from satellite glial cells. *J Cell Mol Med* 19:1900-1909

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25754332>

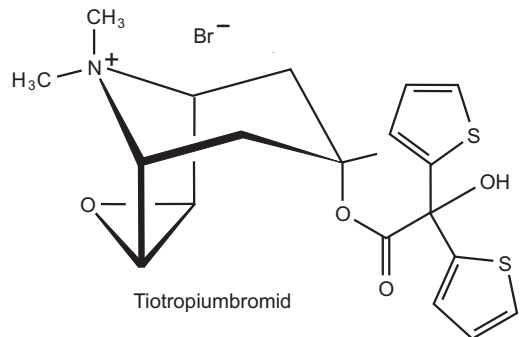
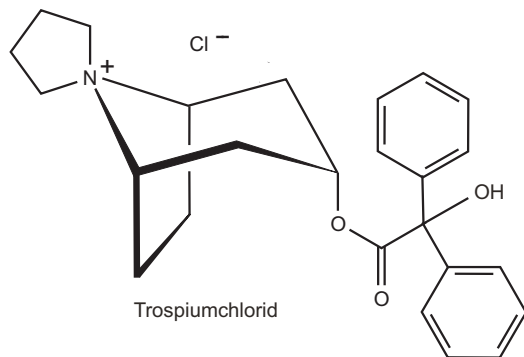
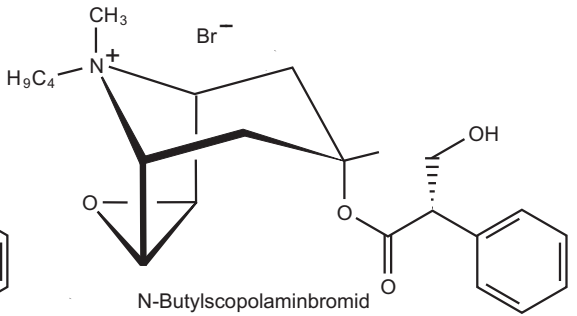
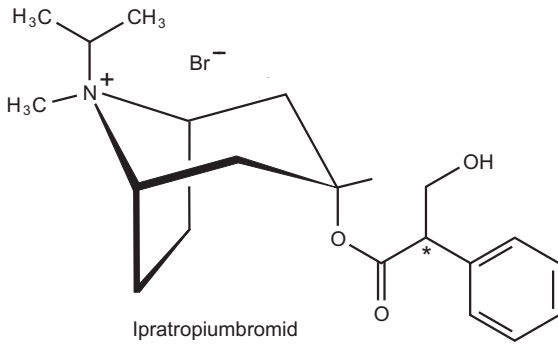
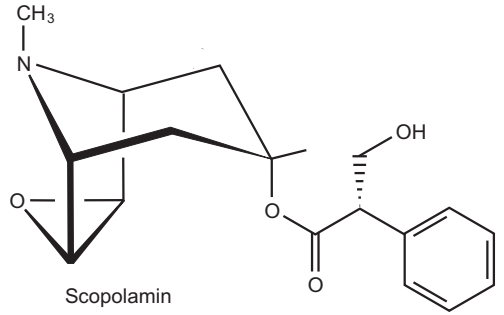
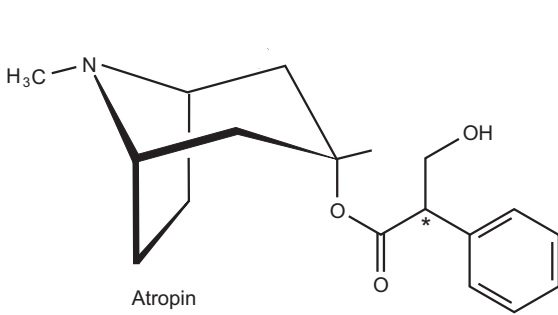
Auch das erfolgt durch Wirkung auf SNAP 25 und SNAP 23.

Matak I, Lackovic Z (2015) Botulinum neurotoxin type A: Actions beyond SNAP-25? *Toxicology* 335:79-84

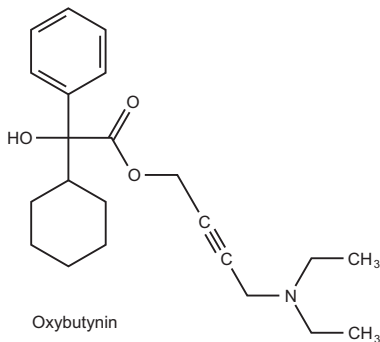
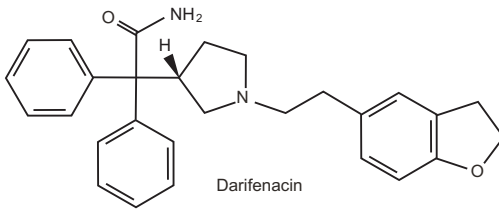
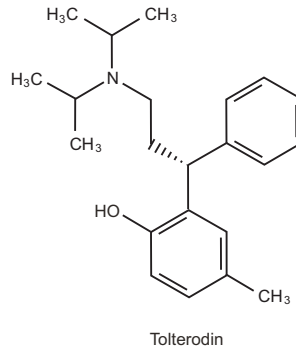
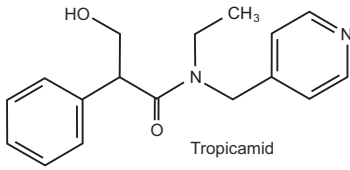
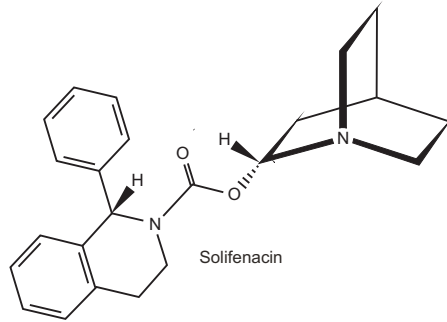
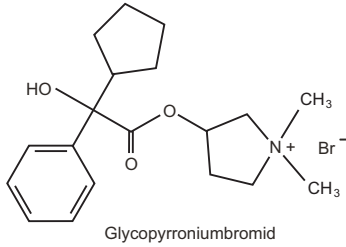
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26169827>

Kapitel 65: Antagonisten an Acetylcholinrezeptoren auf vegetativen Erfolgsorganen

Anm. 1:



Anm. 2:



Anm. 3:

Pirenzepin wirkt vornehmlich auf M₁-Rezeptoren, Acridiniumbromid, Glycopyrroniumbromid, Tiotropium, Dalifenacin und Solifenacin auf M₃-Rezeptoren. Wie stark diese Rezeptorselektivitäten die Wirkung bestimmen, steht dahin, denn die meisten Organe haben nicht nur eine Gattung von M-Rezeptoren, sondern mehrere (z.B. M₂ und M₃).

Anm. 4:

Diese Bradykardie wird bei Atropin beobachtet, noch stärker bei Scopolamin, aber sie ist nicht zentral bedingt, denn sie wird auch erzeugt durch Parasympatholytika, die nicht die Blut-Hirn-Schranke passieren. Das Phänomen wird wie folgt erklärt: Auf präsynaptischen Terminalen der herzversorgenden Vagusafferenzen befinden sich M_2 -Rezeptoren, die eine Gegenregulator-Funktion haben: Auch sie werden durch freigesetztes Acetylcholin erregt, hemmen die Freisetzung von Acetylcholin und tun dies umso mehr, je häufiger Aktionspotentiale in den präsynaptischen Terminalen eintreffen. Atropin und andere Parasympatholytika hemmen präsynaptische M_3 -Rezeptoren bereits gut in Konzentrationen, die an postsynaptischen cardialen M-Rezeptoren noch wenig wirken. Deshalb nimmt bei geringen Konzentrationen von Atropin die Herzfrequenz zunächst ab und erst bei höheren Konzentrationen zu, wenn auch die postsynaptischen M-Rezeptoren blockiert sind. – Dieser Sachverhalt ist einer der Gründe für die Entwicklung von Parasympatholytika mit geringer M_3 -Wirkung.

Anm. 5:

Versuchen Sie, den nichtionisierten oder den ionisierten Anteil von Atropin und Scopolamin nach der in Kap. 2 angegebenen Formel für basische Pharmaka zu berechnen!

Anm. 6:

Trihexyphenidyl, Biperiden, Procyclidin, Bornaprin, Metixen.

Anm. 7:

https://de.wikipedia.org/wiki/Schwarze_Tollkirsche
Zugriff 14. Juni 2018

Anm. 8:

https://de.wikipedia.org/wiki/Gemeiner_Stechapfel#/media/File:Datura_stramonium_2000.jpg
Zugriff 24. Juni 2018

Anm. 9:

https://de.wikipedia.org/wiki/Schwarzes_Bilsenkraut#/media/File:Hyoscyamus_niger_0003.JPG
Zugriff 24. Juni 2018

Anm. 10:

Atropin BvF ca. 50 % (?). Plasmaproteinbindung 40 %. Das V_d von 2-4 l/kg zeigt eine mäßige Lipidlöslichkeit an; aus dem beachtlichen nichtionisierten Anteil im Plasma diffundiert Atropin in das ZNS und erzeugt dort die oben beschriebenen Symptome. 50 % werden renal eliminiert, ein Teil wird in der Leber metabolisiert. HWZ 12-36 Std.

Anm. 11:

<http://de.wikipedia.org/wiki/Engelstropmpete>

Zugriff 24. Juni 2018

Anm. 12:

Trospiumchlorid: Bvf 4-16 %. Die starke Streuung zeigt die Problematik bei der Resorption quaternärer Verbindungen. Trospiumchlorid wird nur wenig hydrolysiert und hauptsächlich unverändert renal eliminiert. Die HWZ (5-37 Std) ist sehr variabel.

Anm. 13:

Darifenacin: Metabolismus zum großen Teil durch CYP 3A4, zum kleinen Teil durch CYP 2D6, und zwar so schnell, dass Darifenacin nur als Retard-Präparat angeboten wird. Für die 7,5 mg-Retard-Dosis gilt: Bvf nur 15 % bei Schnell-Metabolisierern, 19 % bei Langsam-Metabolisierern, HWZ 12,4 Std./20 Std.

Anm. 14:

Bvf 90 %, 98 % Plasmaproteinbindung, $V_d > 8$ l/kg, Elimination mit CYP 3A4, HWZ 45-68 Std.

Anm. 15:

Ensing K, de Zeeuw RA, Nossent GD, Koeter GH, Cornelissen PJ (1989) Pharmacokinetics of ipratropium bromide after single dose inhalation and oral and intravenous administration. Eur J Clin Pharmacol 36:189-194.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2524387>

Adlung J, Hohle KD, Zeren S, Wahl D (1976) Untersuchungen zur Pharmakokinetik und Biotransformation von Ipratropiumbromid am Menschen. Arzneimittelforschung 26:1005-1010.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=134721>

Anm. 16:

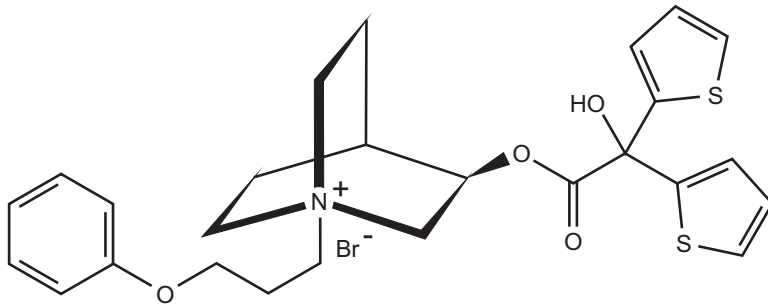
Ipratropiumbromid: Bvf pulmonal 6,9 % (oral 3,3 %), keine Passage durch die Blut-Hirn-Schranke, Elimination renal, HWZ 3,2-3,8 Std.

Anm. 17:

Hvizdos KM, Goa KL (2002) Tiotropium bromide. Drugs 62:1195-1203.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12010082>

Anm. 18:



Acridiniumbromid

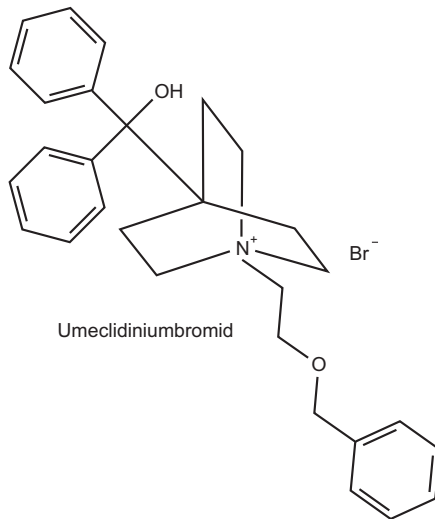
Anm. 19:

Glycopyrroniumbromid:

Robinul® 0,2 mg i.v. auf 1 mg Neostigmin oder auf 5 mg Pyridostigmin.

Seebri® Breezhaler® 44 µg/Inhalat.

Anm. 20:



Umeclidiniumbromid

Anm. 21:

Umeclidinium: Bvf 13 % (deshalb kaum Interaktionen), t_{\max} 5-15 min nach Inhalation, steady state

nach 7-10 Tagen, V_d 86 l, PPB 89 %, HWZ 19 h

Anm. 22:

Matera MG, Cazzola M (2017) Muscarinic Receptor Antagonists. Handb Exp Pharmacol 237:41-62

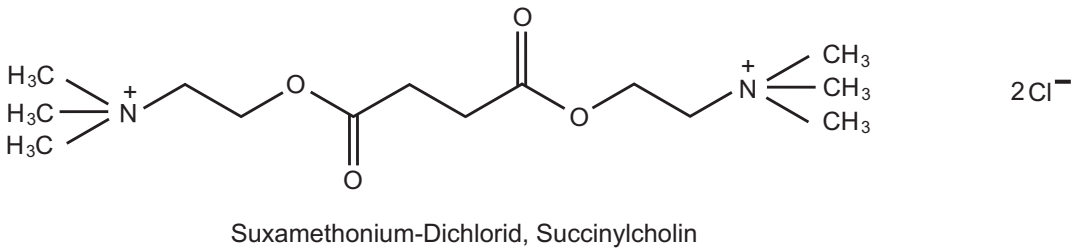
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27787709>

Kapitel 66: Peripher wirkende Relaxantien der quergestreiften Muskulatur

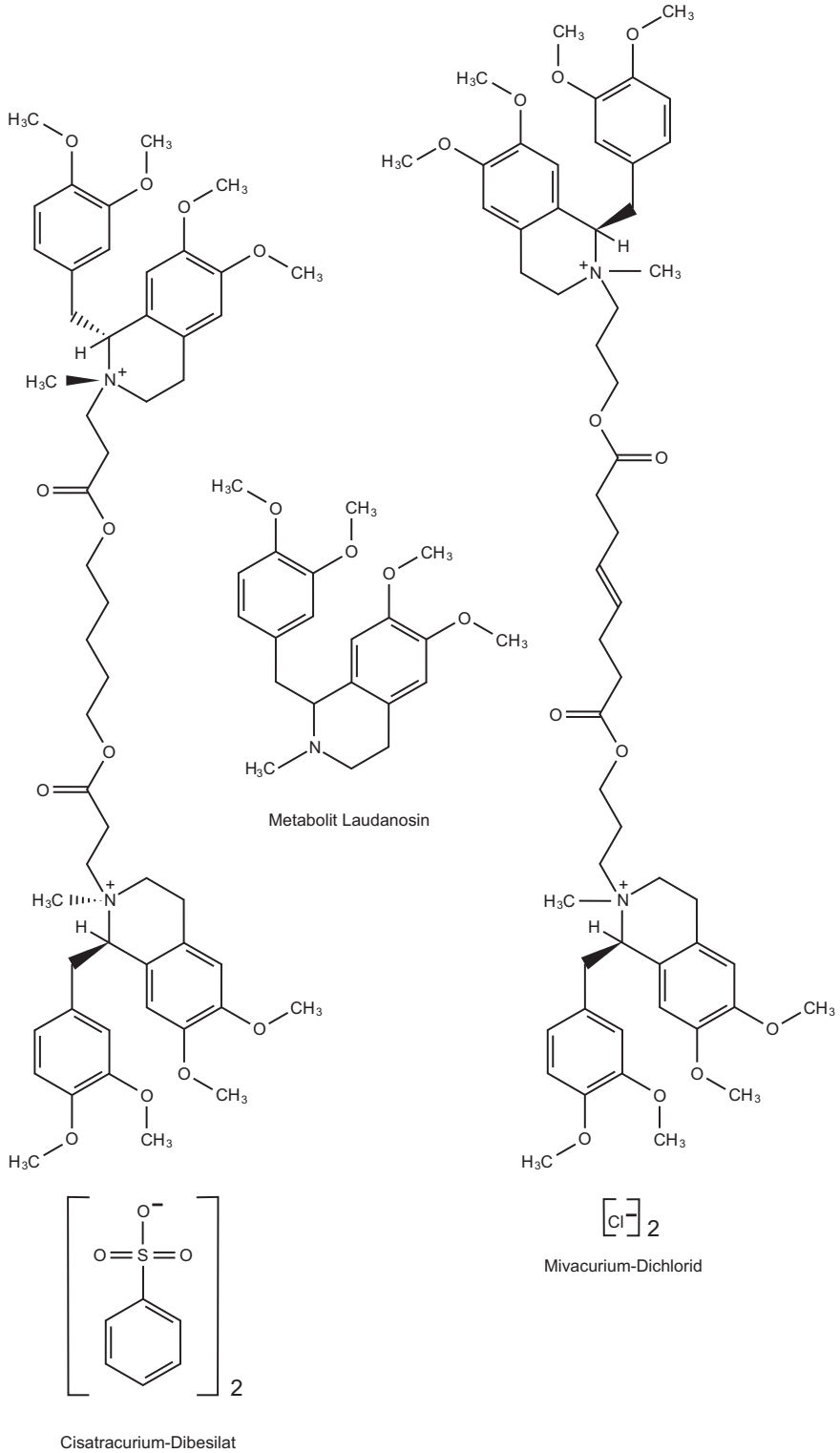
Anm. 1:

Alcuronium (Alloferin[®]) ist in Deutschland nicht mehr gelistet und wurde kaum noch eingesetzt.

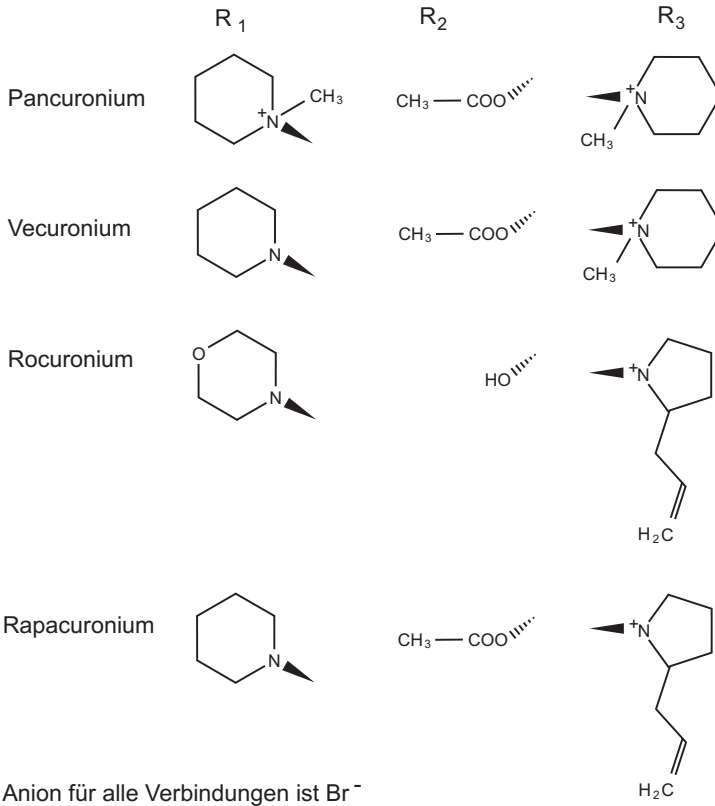
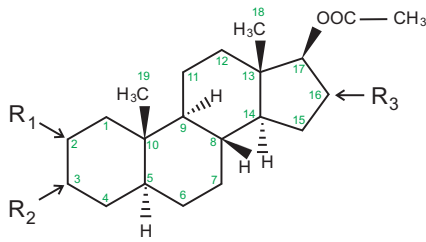
Anm. 2:



Anm. 3:



Anm. 4:



Anm. 5:

Caldwell J (2009) Clinical limitations of acetylcholinesterase antagonists. J Crit Care 24: 21-28.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19272535>

Anm. 6:

Cembala TM, Forde SC, Appadu BL, Lambert DG (2007) Allosteric interaction of the neuromuscular blockers vecuronium and pancuronium with recombinant human A428

muscarinic M2 receptors. Eur J Pharmacol 569:37-40.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17588565>

Cembala TM, Sherwin JD, Tidmarsh MD, Appadu BL, Lambert DG (1998) Interaction of neuromuscular blocking drugs with recombinant human m1-m5 muscarinic receptors expressed in Chinese hamster ovary cells. Br J Pharmacol 125:1088-1094.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9846649>

Hou VY, Hirshman CA, Emala CW (1998) Neuromuscular relaxants as antagonists for M2 and M3 muscarinic receptors. Anesthesiology 88:744-750.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9523819>

Okanlami OA, Fryer AD, Hirshman C (1996) Interaction of nondepolarizing muscle relaxants with M2 and M3 muscarinic receptors in guinea pig lung and heart. Anesthesiology 84:155- 161.

	Startdosis mg/kg	Wiederholung mg/kg	Erhaltung mit Infusion, mg pro kg und h	Priming mg/kg
Suxamethonium	1-1,5	nicht zu empfehlen	nicht zu empfehlen	-
Atracurium	0,3-0,6	0,1-0,2 nach 15-25 min	0,3-0,4	0,07-0,14
Cisatracurium	0,1-0,15	0,02-0,03	0,18	
Mivacurium (Mivacron®)	0,2 in 30 sec	0,05-0,1 nach 15 min	0,3-0,6	
Pancuronium	0,08-0,1	0,01-0,02 nach 30-45 min		0,01-0,02
Rocuronium	0,6	0,15 absteigend auf 0,075	0,1-0,3-0,4	
Vecuronium	0,08-0,1	0,02-0,03 nach 20-30 min	0,05-0,08	0,015

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=8572329>

Anm. 7:

Tabelle 66.3. Dosierungsbereiche der Muskelrelaxantien.

Anm. 8:

	Verteilungsvol. (l/kg)	Plasmahalbwertszeit (min)
Atracurium	0,17	20-30
Cisatracurium	0,12-0,16	22-29
Mivacurium	0,11	1,75
Pancuronium	0,22-0,3	110-160
Rocuronium	0,2	73
Vecuronium	0,27	71
Suxamethonium	0,2	3

Tabelle 66.4. Verteilungsvolumina und Plasmahalbwertszeiten der Muskelrelaxantien.

Anm. 9:

Eine Lösung von Mivacurium enthält je nach Produktionscharge und Hersteller 52-62 % trans-trans- Isomer, 34-40 % cis-trans-Isomer und 5-8 % cis-cis-Isomer, und diese Isomere haben unterschiedliche Potency und werden unterschiedlich eliminiert. Atracurium gar hat 10 Stereoisomere unterschiedlicher Kinetik.

Heck M, Fresenius M (2007) Repetitorium Anästhesiologie, 5. Auflage. Berlin: Springer

Anm. 10:

Van Gammeren AJ, Cobbaert CM, Schrauwen CJ, Voets MA, Ermens AA (2008) Fresh frozen plasma transfusion for reversal of post-anaesthesia apnoe. *Transfus Med* 18:134-136.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18399847>

Im beschriebenen Fall wurde die Patientin mit Mivacurium relaxiert.

Anm. 11:

Claudius C, Garvey L H, Viby-Mogensen (2009) The undesirable effects of neuromuscular blocking drugs. *Anesthesia* 64, Suppl. 1:10-21.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19222427>

Anm. 12:

Suxamethonium erzeugt Muskelfaszikulationen und dadurch

- Erbrechen, wenn der Magen gefüllt ist und der Druck in der Bauchhöhle stark ansteigt.
- Erhöhung des intraokulären Druckes.
- Muskelkater, der die postoperative Mobilisierung erschwert.
- Myoglobininurie bei Jugendlichen (bis zum Nierenversagen).

Anm. 13:

Kontraindikationen von Suxamethonium: Bekannte Überempfindlichkeit, gefüllter Magen, Glaukom, penetrierende Augenverletzungen, maligne Hyperthermie akut oder in der Anamnese, Hyperkaliämie, Arrhythmien und Erregungsleitungsstörungen, unbekannte Aktivität der Butyrylcholinesterase, neuromuskuläre Erkrankungen wie Myasthenia gravis oder Eaton-Lambert-Syndrom, erhöhte Krampfneigung, Asthma oder COPD. Das Plasmakalium steigt nach der Injektion (die rasch erfolgen muss) vorübergehend um 0,5 mmol/l. Der Anstieg kann noch höher ausfallen bei Patienten mit umfangreichen Muskeltraumen, mit großflächigen Verbrennungen, mit Hypovolämie, mit Myopathien oder motorischen Lähmungen (weil bei ihnen die Nm-Rezeptoren vermehrt sind), bei maligner Hyperthermie, bei Wundstarrkrampf, bei Niereninsuffizienz. Die zahlreichen und schweren UAW erklären das Bestreben in der Anästhesiologie, von diesem Relaxans loszukommen.

Anm. 14:

Staals LM, Snoeck MM, Driessen JJ, Flockton EA, Heeringa M, Hunter JM (2008) Multicentre, parallel-group, comparative trial evaluating the efficacy and safety of sugammadex in patients with end-stage renal failure or normal renal function. *Br J Anaesth* 101:492-497.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18653492>

Donati F (2008) Sugammadex: a cyclodextrin to reverse neuromuscular blockade in anaesthesia. *Expert Opin Pharmacother* 9:1375-1386.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18473711>

Srivastava A, Hunter JM (2009) Reversal of neuromuscular block. *Br J Anaesth* 103:115-129.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19468024>

Lee C, Katz RL (2009) Clinical implications of new neuromuscular concepts and agents: so long, neostigmine! So long, sux! *J Crit Care* 24:43-49.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19272538>

Sparr HJ, Booij LH, Fuchs-Buder T (2009) Sugammadex. Neues pharmakologisches Konzept zur Antagonisierung von Rocuronium und Vecuronium. *Anaesthesist* 58:66-80.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19082568>

Yang LP, Keam SJ (2009) Sugammadex: a review of its use in anaesthetic practice. *Drugs* 69:919-942.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19441874>

Dahl V, Pendeville PE, Hollmann MW, Heier T, Abels EA, Blobner M (2009) Safety and efficacy of sugammadex for the reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade in cardiac patients undergoing noncardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol* 26:874-884.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19455040>

Bom A, Hope F, Rutherford S, Thomson K (2009) Preclinical pharmacology of sugammadex. *J Crit Care* 24:29-35.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19272536>

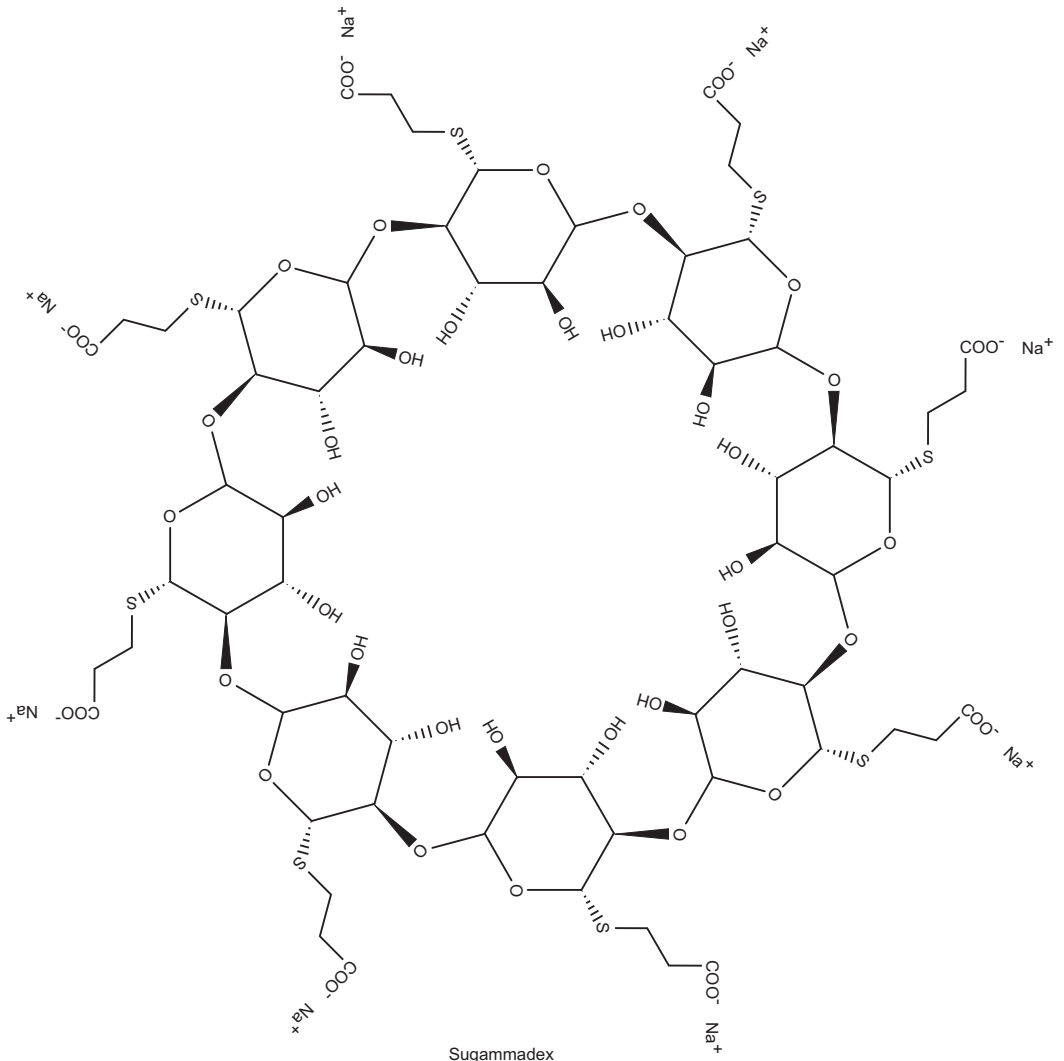
Lee C (2009) Goodbye suxamethonium! *Anaesthesia* 64 Suppl 1:73-81.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19222434>

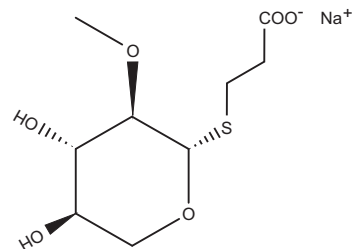
Booij LH, van Egmond J, Driessen JJ, de Boer HD (2009) In vivo animal studies with sugammadex. *Anaesthesia* 64 Suppl 1:38-44.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19222430>

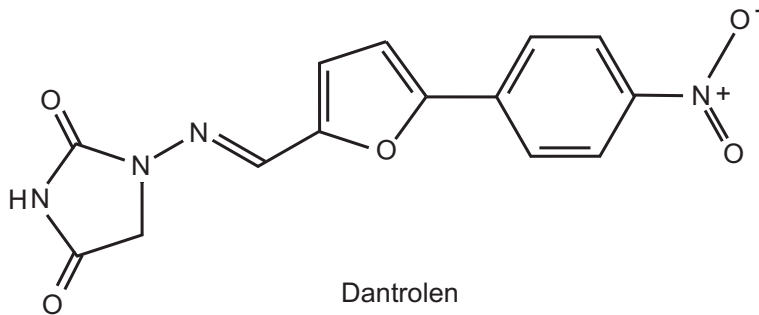
Anm. 15:



Eine der acht identischen Untereinheiten
des Sugammadex



Anm. 16:



Anm. 17:

Dantrolen bei maligner Hyperthermie: Einzeldosis berechnen: 2,5 mg/kg KG. Lösen der 20 mg Trockensubstanz in 60 ml Aqua ad injectione. Vorschrift des Herstellers bei Partikeln in der Lösung beachten. Sicheren großlumigen Zugang i.v. (pH der Lösung 9,5!) legen. Schnelle Infusion der Einzeldosis in < 5 min. Wiederholung nach Wirkung im Abstand von 5 min bis 10-20 mg/kg KG . Erhaltungsinfusion von 5-10 mg / kg KG in 24 h.

Anm. 18:

Dantrolen: Bvf < 25 %, $V_d \sim 2$ l/kg, Elimination durch hepatischen Metabolismus. Der Hauptmetabolit entsteht durch Oxidation am Hydantoinring und ist noch wirksam. In geringerem Ausmaß wird die Nitrogruppe zum Amin reduziert und danach acetyliert. Quellsubstanz und Metaboliten werden renal ausgeschieden. Die HWZ schwankt sehr und beträgt bei maligner Hyperthermie 12 Std.

Kapitel 67: Das Catecholamin-System

Anm. 1:

Cytoplasmatisches Dopamin hat zwei Quellen: Neusynthese aus DOPA und Rückresorption aus dem synaptischen Spalt.

Anm. 2:

Es gibt Abweichungen von der Transmitterspezifität. So kann die Stimulation von 5HT_{1D}-Rezeptoren die Freisetzung von Noradrenalin hemmen.

Molderings GJ, Frölich D, Likungu J, Göthert M (1996) Inhibition of noradrenaline release via presynaptic 5-HT_{1D} alpha receptors in human atrium. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 353:272-280.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=8692281>

Auf den präsynaptischen Terminalen können Rezeptoren für weitere Transmitter residieren, deren Stimulation die Ausschüttung von Transmitter meist hemmt, gelegentlich aber auch fördert (β -Rezeptoren).

Anm. 3:

Die präsynaptischen Rezeptoren für Adrenalin gehören wahrscheinlich zur Gruppe der α_2 -Rezeptoren.

Anm. 4:

Levy H, Burton B, Cederbaum S, Scriver C (2007) Recommendations for evaluation of responsiveness to tetrahydrobiopterin (BH(4)) in phenylketonuria and its use in treatment. *Mol Genet Metab* 92:287-291.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18036498>

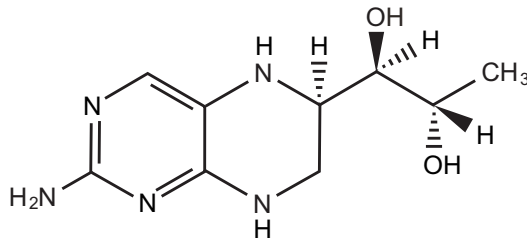
Feillet F, Clarke L, Meli C, Lipson M, Morris AA, Harmatz P, Mould DR, Green B, Dorenbaum A, Giovannini M, Foehr (2008) Pharmacokinetics of sapropterin in patients with phenylketonuria. *Clin Pharmacokinet* 47:817-825.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19026037>

Sanford M, Keating GM (2009) Sapropterin: a review of its use in the treatment of primary hyperphenylalaninaemia. *Drugs* 69:461-476.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19323589>

Anm. 5:



Sapropterin

Anm. 6:

Sapropterin (Kuvan®): Startdosis 1 x 2-5 mg/kg und Tag zur gleichen Tageszeit p.o., Steigerung auf 20 mg/kg und Tag verteilt auf 2 Dosen. Der Erfolg (Abfall des Blutspiegels von Phenylalanin um 30 %) wird nach einem Monat gemessen. Wenn kein Erfolg meßbar ist, soll Sapropterin abgesetzt werden.

Anm. 7:

Wang XS, Lau HY (2006) Beta-adrenoceptor-mediated inhibition of mediator release from human peripheral mast cells. Clin Exp Pharmacol Physiol 33:746-750.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16895550>

Anm. 8:

Die COMT nimmt eine Verbindung nicht als Substrat an, wenn

- die OH-Gruppe in 4 nach 5 verschoben ist (Orciprenalin, Fenoterol, Terbutalin),
- die OH-Gruppe in 3 in irgend einer Weise verändert ist (Salbutamol, Formoterol),
- eine oder beide ringständige OH-Gruppen fehlen (Phenylephrin, Etilefrin, Ephedrin, Amphetamin, Methylphenidat),
- eine Alkylgruppe in α steht (α -Methyl-DOPA).

Anm. 9:

Sie wird in geringerem Ausmaß auch glucuronidiert.

Anm. 10:

β -Arrestin kann außerdem selbst an der Signaltransduktion teilnehmen:

Lefkowitz R, Shenoy SK (2005) Transduction of receptor signals by β -Arrestins. Science 308:512-517.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15845844>

Anm. 11:

Eisenhofer G, Kopin IJ, Goldstein DS (2004) Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine. *Pharmacol Rev* 56:331-349.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15317907>

Der Metabolismus in der Synthesezelle erfolgt durch Monoaminoxidase. Die O-demethylierung erfolgt extrazellulär und ist gering (Ausnahme Phäochromocytom).

Anm. 12:

Beaulieu JM, Gainetdinov RR (2011) The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacol Rev* 63:182-217.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21303898>

Alle sind GPCR. D2 Agonisten sind Apomorphin, Bromocriptin, Cabergolin, Pramipexol, Piribedil, Pergolid, Ropirinol, Rotigotin. Hier wird der Begriff "Neutral antagonist" gebraucht.

Anm. 13:

O'Connell TD, Jensen BC, Baker AJ, Simpson PC (2014) Cardiac alpha-adrenergic receptors: novel aspects of expression, signaling mechanisms, physiologic function, and clinical importance. *Pharmacol Rev* 66:308-333.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24368739>

Kapitel 68: Stoffe mit Wirkung an sympathischen Neuroterminalen

Anm. 1:

Kreek MJ, Bart G, Lilly C, LaForge KS, Nielsen DA (2005) Pharmacogenetics and human molecular genetics of opiate and cocaine addictions and their treatments. *Pharmacol Rev* 57:1-26.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15734726>

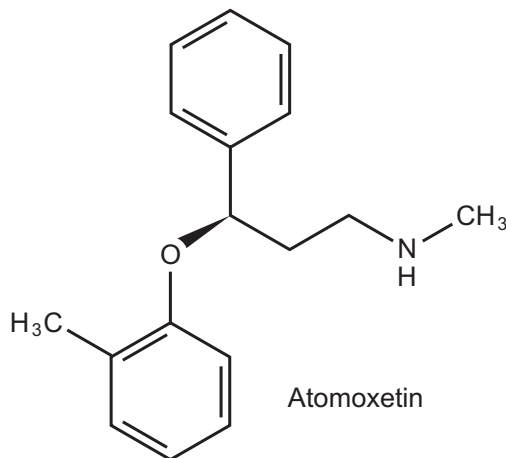
Es gibt kein "Antidot" bei einer Cocainvergiftung.

Anm. 2:

Fleckenstein AE, Volz TJ, Riddle EL, Gibb JW, Hanson GR (2007) New insights into the mechanism of action of amphetamines. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 47:681-698.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17209801>

Anm. 4:



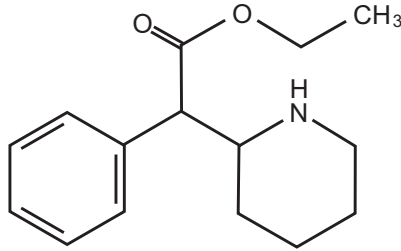
Anm. 5:

Atomoxetin (Strattera[®]) erst ab dem 6. Lebensjahr einsetzen. Startdosis 1 x 0,5 mg/kg p.o., aber nicht über 40 mg. Erhöhung erst nach einer Woche. Enddosis 1,2 mg/kg, aber nicht über 80 mg. Bei Leberinsuffizienz die Hälfte oder ein Viertel der Dosis.

Anm. 6:

Bvf 63-94 % (variabler Erstpassage-Effekt), HWZ 3,6 h (normale Metabolisierer) und 21 h (schwache Metabolisierer). Der Hydroxy-Metabolit wird als Glucuronid ausgeschieden.

Anm. 7:



Methylphenidat

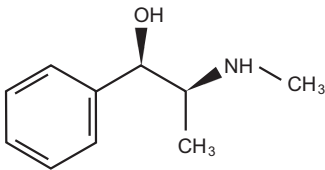
Anm. 8:

Dt. Ges. f. Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie u.a. (Hrsg.) (2015) Psychische Störungen im Säuglings-, Kleinkind- und Vorschulalter. Registernummer 028-041. AWMF online, Langfassung. – Empfohlen wird die Pharmakotherapie nur als Ergänzung anderer Maßnahmen. Methylphenidat ist das Mittel der ersten Wahl, D-Amphetamin Mittel der zweiten Wahl. Andere Mittel werden nicht empfohlen.

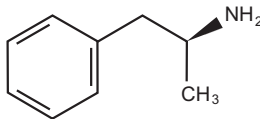
Anm. 9:

Methylphenidat: Die Bvf beträgt nur 22 %, weil die abbauende Carboxylesterase CES 1A1 bereits bei der Erstpassege angreift. Die Plasmahalbwertszeit (2 h) ist kürzer als die Wirkungsdauer (4 h), denn in den Vesikeln wird Methylphenidat kaum metabolisiert.

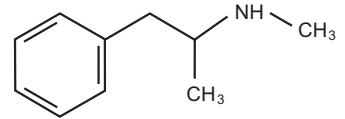
Anm. 10:



Ephedrin



Dexamfetamin



Methamphetamin

Anm. 11:

Die entsprechenden Wirkungen auf Serotonin sind gering.

Anm. 12:

Die Bvf ist proportional dem pH im oberen Gastrointestinaltrakt. Die Elimination wird durch Alkalisierung des Urins verzögert, was in der Drogenszene bekannt ist. Erheblich ist die Gefahr von Interaktionen (darunter gefährliche: starke Hypertonie bei Kombination mit Betablockern). Ob die Verordnung nach Versagen von Methylphenidat und Atomoxetin erfolgversprechend ist, ist nicht modern nachgewiesen. Das Mittel unterliegt der BtMVV.

Dexamphetamin kann in der Therapie der Cocain-Abhängigkeit nützlich sein:

Nuijten M, Blanken P, van de WB, Nuijen B, van den BW, Hendriks VM (2016) Sustained-release dexamfetamine in the treatment of chronic cocaine-dependent patients on heroin-assisted treatment: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27015909>

Anm. 13:

Kinetik der Amphetamine: Die Bioverfügbarkeiten sind hoch, die niedrige Proteinbindung (20 %) begünstigt die schnelle Verteilung in das ZNS. Die Verteilungsvolumina liegen zwischen 3,5 und 4,6 l/kg. Die Amphetamine werden zum Teil mit CYP 2D6 metabolisiert; COMT und MAO sind am Metabolismus nicht beteiligt. Die Amphetamine werden renal ausgeschieden und in den Tubuli zum Teil rückresorbiert. Die tubuläre Rückresorption ist bei saurem Urin-pH schwächer als bei alkalischem, weshalb die Halbwertszeit sehr variabel ist. Eine HWZ von 10 h ist ein Richtwert. Die lange Halbwertszeit der Amphetamine ist einer der Gründe, weshalb sie in der Drogenszene gegenüber Methylphenidat bevorzugt werden.

Anm. 14:

January B, Seibold A, Whaley B, Hipkin RW, Lin D, Schonbrunn A, Barber R, Clark RB (1997) beta2-adrenergic receptor desensitization, internalization, and phosphorylation in response to full and partial agonists. *J Biol Chem* 272:23871-23879.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9295336>

Elster L, Elling C, Heding A (2007) Bioluminescence resonance energy transfer as a screening assay: Focus on partial and inverse agonism. *J Biomol Screen* 12:41-49.

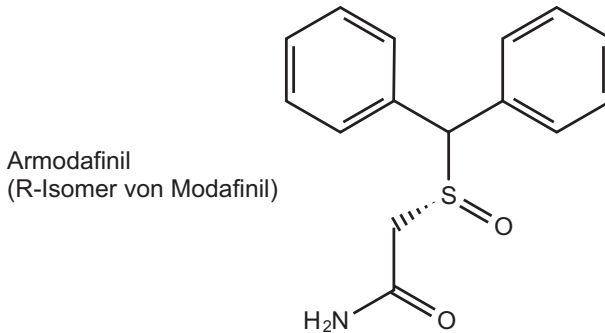
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17114329>

Anm. 15:

Minzenberg MJ, Carter CS (2008) Modafinil: a review of neurochemical actions and effects on cognition. *Neuropsychopharmacology* 33:1477-1502.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17712350>

Anm. 16:



Anm. 17:

Auch Cocain hemmt die DAT und die NET, aber es erzeugt viel stärkere und auch andere Wirkungen als Armodafinil – mit den einfachen Vorstellungen über den Wirkungsmechanismus von Armodafinil kann man das nicht erklären.

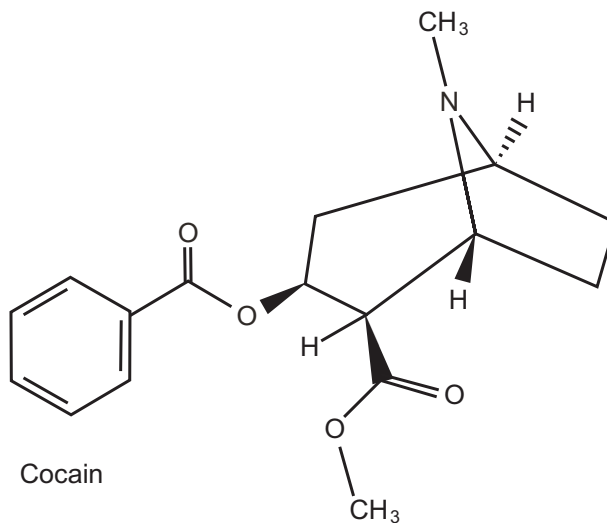
Anm. 18:

Modafinil (Armodafinil) ist schwer wasserlöslich, weshalb die AUC i.v. nicht bestimmt werden konnte. Es ist ein Substrat von CYP2C19. Es induziert CYP 1A2, 2B6, 3A4. Mittlere HWZ 13 Std., Quellsubstanz und Metabolite werden renal eliminiert.

Robertson Ph jr, Hellriegel ET (2003) Clinical pharmacokinetic profile of modafinil. Clin Pharmacokin 42:123-137.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12537513>

Anm. 19:



Anm. 20:

Benzylecgonin bzw. Ecgonin-methylester. Der Nachweis gelingt durch Untersuchung der Körperhaare auch noch längere Zeit nach der Zufuhr.

Anm. 21:

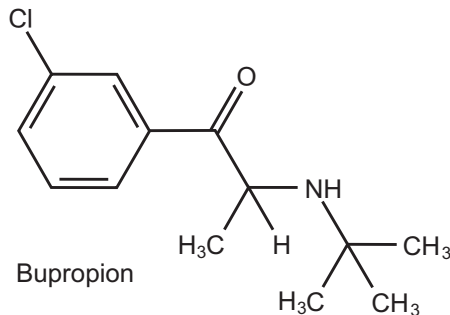
McCord J, Jneid H, Hollander JE, de Lemos JA, Cercek B, Hsue P, Gibler WB, Ohman EM, Drew B, Philippides G, Newby LK; American Heart Association Acute Cardiac Care Committee of the Council on Clinical Cardiology (2008) Management of cocaine-associated chest pain and myocardial infarction: a scientific statement from the American Heart Association Acute Cardiac Care Committee of the Council on Clinical Cardiology. *Circulation* 117:1897-907.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18347214>

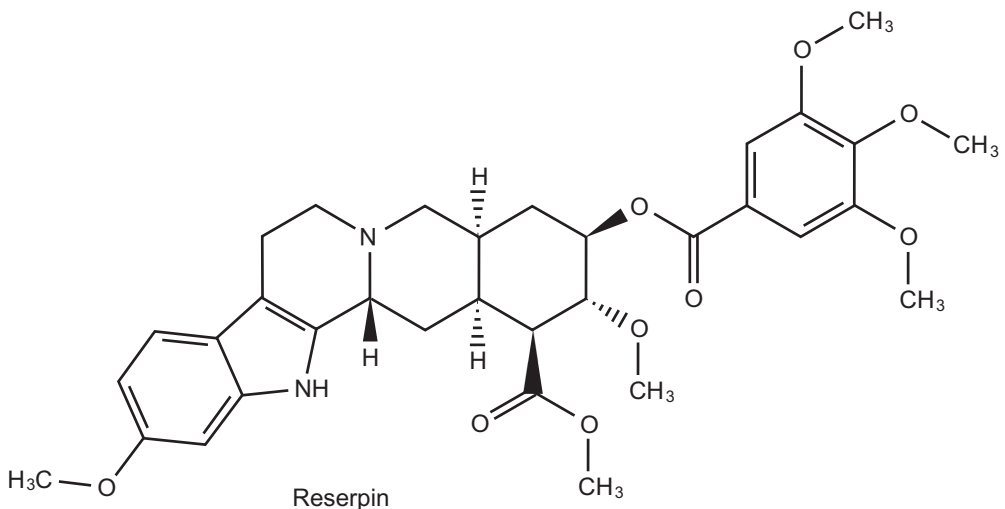
Anm. 22:

Die Prävention durch aktive Immunisierung wurde und wird erforscht.

Anm. 23:



Anm. 24:

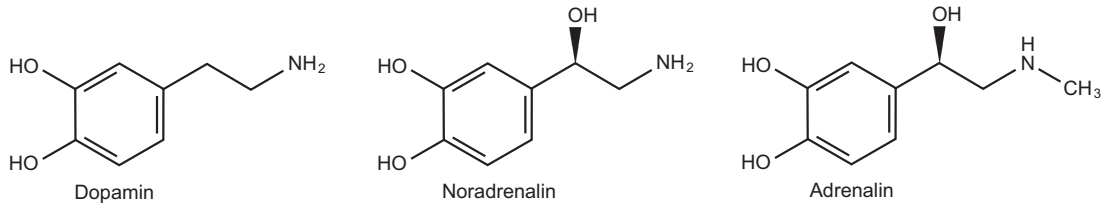


Anm. 25:

Reserpin: MAO-Hemmer sind kontraindiziert, weil sie den Abbau der im Cytoplasma ansteigenden Monoamine verhindern. Die Monoamine passieren daraufhin die Symporter NET, DAT und SERT in umgekehrter Richtung (von innen nach außen) und erzeugen erhebliche UAW. – Andere UAW sind in der niedrigen Dosierung kaum zu befürchten.

Kapitel 69: Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin als Pharmaka

Anm. 1:



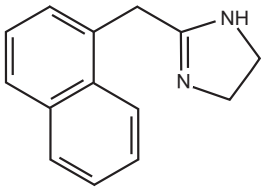
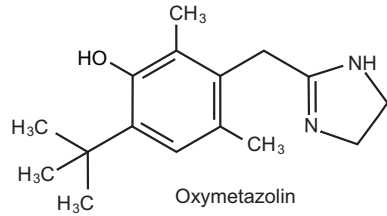
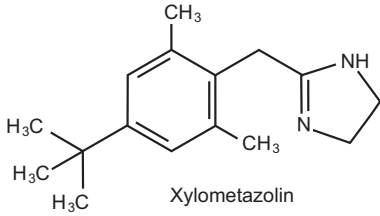
Anm. 2:

Glover BM, Brown SP, Morrison L, Davis D, Kudenchuk PJ, Van Ottingham L, Vaillancourt C, Cheskes S, Atkins DL, Dorian P (2012) Wide variability in drug use in out-of-hospital cardiac arrest: a report from the resuscitation outcomes consortium. *Resuscitation* 83:1324-1330.

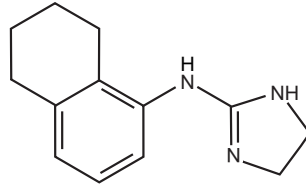
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22858552>

Kapitel 70: Agonisten an Catecholamin- α -Rezeptoren

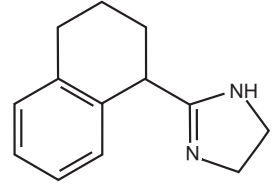
Anm. 1:



Naphazolin

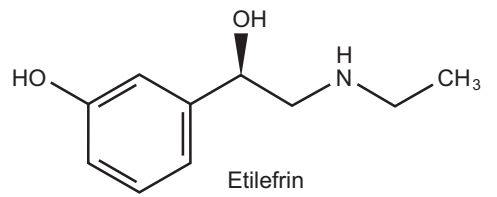
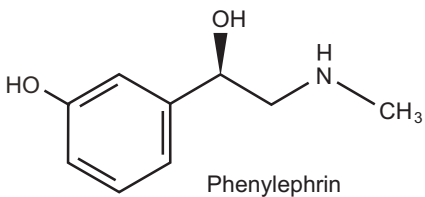
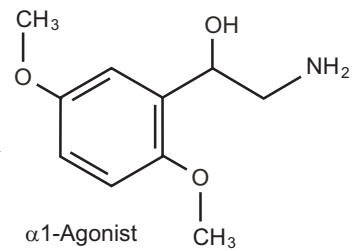
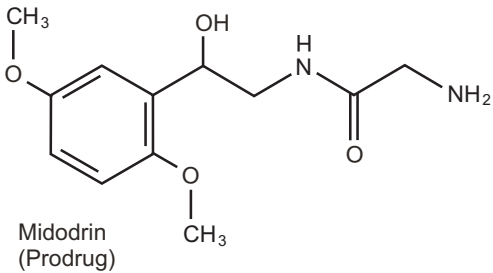


Tramazolin



Tetryzolin

Anm. 2:



Anm. 3:

Cruz DN (2000) Midodrine: a selective alpha-adrenergic agonist for orthostatic hypotension and dialysis hypotension. *Expert Opin Pharmacother* 1:835-840.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11249519>

Grobecker HF, Kees F (1993) Pharmacokinetic parameters and haemodynamic actions of midodrine in young volunteers. *Int Angiol* 12:119-124.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=7690382>

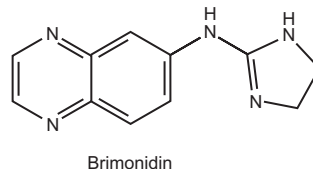
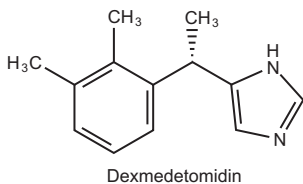
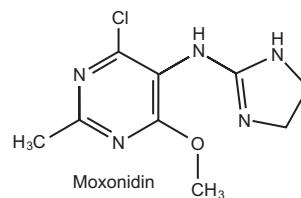
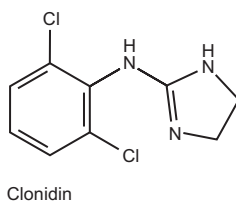
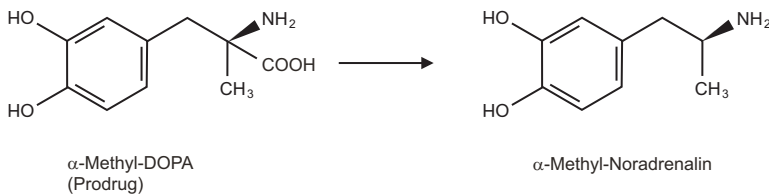
McTavish D, Goa KL (1989) Midodrine. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in orthostatic hypotension and secondary hypotensive disorders. *Drugs* 38:757-777.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2480881>

Anm. 4:

Etilefrin ist zu 55 % bioverfügbar und hat 2,4 h HWZ.

Anm. 5:



Anm. 6:

Alpha-MethylDOPA: Die fehlende OH-Gruppe in Position β und die Carboxyl- und Methylgruppe in Position α verhindern weitgehend den Zugriff von COMT und MAO.

Dennoch ist die Bioverfügbarkeit mit 50 % (Mittelwert) mäßig, weil eine Sulfatierung bereits in der Darmwand beginnt, und sie ist überdies individuell sehr variabel. Das V_d ist klein (0,6 l/kg), auch die Plasmaproteinbindung (< 20 %). Die Plasmahalbwertszeit von 2 h ist viel länger als die der physiologischen Catecholamin-Transmitter.

Anm. 7:

Weder α -Methyldopamin noch α -Methyl-Noradrenalin werden bei direkter Applikation in die Neuronterminalen aufgenommen.

Anm. 8:

α -Methyl-DOPA: Bei Hochdruck in der Schwangerschaft einschleichend von 1 x 250 mg bis maximal 8 x 250 mg/Tag. Nicht plötzlich absetzen (Gefahr: Gegenregulations-Hypertonie), sondern ausschleichen. Während der Therapie soll die Leberfunktion überwacht und der Coombs-Test ausgeführt werden.

Anm. 9:

Clonidin: Oral beginnend mit 2 x 75 μ g/Tag, steigend im Abstand von 2 Wochen bis zum Erfolg oder bis maximal 300 μ g/Tag. Für die Soforttherapie Infusion von 0,2 μ g/kg und min.

Anm. 10:

Clonidin: Bvf 75 %, V_d 2 l/kg, Plasmaproteinbindung 30 %, HWZ 13 h, geringer Metabolismus. Von den bioverfügbaren 75 % der Dosis werden 40-60 % renal ausgeschieden, 20 % über den Stuhl.

Anm. 11:

Monoxidin: Beginn mit 1 x 0,2 mg/Tag, nach 3 Wochen Erhöhung auf 2 x 0,2 mg/Tag, maximal 3 x 0,2 mg/Tag, maximale Einzeldosis 0,4 mg/Tag.

Anm. 12:

Bvf 88 %, V_d 1,8 l/kg, Plasmaproteinbindung < 8 %, HWZ 2-3 h, Elimination von Moxonidin und seinen schwach wirksamen Metaboliten renal.

Anm. 13:

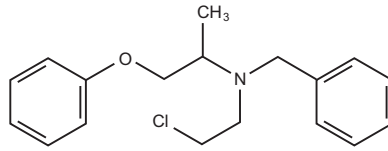
Dexmedetomidin: Start mit 0,7 μ g pro kg und Std., danach Einstellung nach Wirkung (maximal 1,4 μ g pro kg und Std.).

Anm. 14:

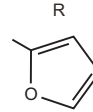
Dexmedetomidin: V_d 1,16-2,16 l/kg, Elimination durch N-Glucuronidierung, N-Methylierung und CYP-Oxidation. Die Bedeutung für Interaktionen ist nicht bekannt. HWZ 1,9-2,5 h.

Kapitel 71: Antagonisten an Catecholamin- α -Rezeptoren

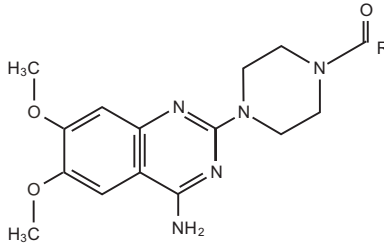
Anm. 1:



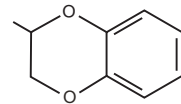
Phenoxybenzamin



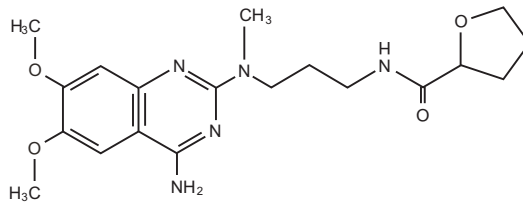
Prazosin



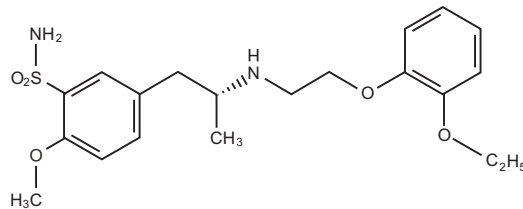
Terazosin



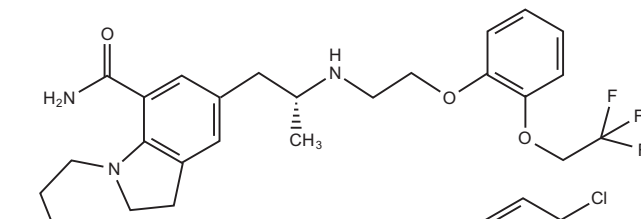
Doxazosin



Alfuzosin



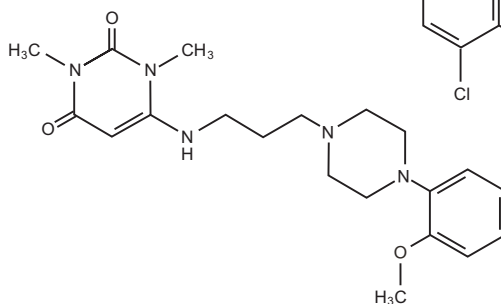
Tamsulosin



Silodosin



Guanfacin



Urapidil

Anm. 2:

Yuan JQ, Mao C, Wong SY, Yang ZY, Fu XH, Dai XY, Tang JL (2015) Comparative Effectiveness and Safety of Monodrug Therapies for Lower Urinary Tract Symptoms Associated With Benign Prostatic Hyperplasia: A Network Meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 94:e974

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26166130>

Anm. 4:

ALLHAT Collaborative Research Group (2000) Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA* 283:1967- 1975.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10789664>

Messerli FH (2001) Doxazosin and congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 38:1295- 1296.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11691497>

ALLHAT Collaborative Research Group (2003) Diuretic versus alpha-blocker as first-step antihypertensive therapy: final results from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Hypertension* 42:239-246.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12925554>

Barzilay JI, Davis BR, Bettencourt J, Margolis KL, Goff DC, Jr., Black H, Habib G, Ellsworth A, Force RW, Wiegmann T, Ciocon JO, Basile JN (2004) Cardiovascular outcomes using doxazosin vs. chlorthalidone for the treatment of hypertension in older adults with and without glucose disorders: a report from the ALLHAT study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 6:116-125.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15010644>

Davis BR, Cutler JA, Furberg CD, Wright JT, Farber MA, Felicetta JV, Stokes JD (2002) Relationship of antihypertensive treatment regimens and change in blood pressure to risk for heart failure in hypertensive patients randomly assigned to doxazosin or chlorthalidone: further analyses from the Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial. *Ann Intern Med* 137:313-320.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12204014>

Davis BR, Kostis JB, Simpson LM, Black HR, Cushman WC, Einhorn PT, Farber MA, Ford CE, Levy D, Massie BM, Nawaz S (2008) Heart failure with preserved and reduced left ventricular ejection fraction in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. *Circulation* 118:2259-2267.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19001024>

Wright JT, Jr., Probstfield JL, Cushman WC, Pressel SL, Cutler JA, Davis BR, Einhorn PT, Rahman M, Whelton PK, Ford CE, Haywood LJ, Margolis KL, Oparil S, Black HR, Alderman MH (2009) ALLHAT findings revisited in the context of subsequent analyses, other trials, and meta-analyses. Arch Intern Med 169:832-842.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19433694>

Anm. 5:

Doxazosin: 1-2 x 4 mg/Tag p.o. für beide Indikationen. Die Monotherapie ist bei Hypertonie selten und bei Herzinsuffizienz nie gerechtfertigt. Die Kombination mit einem Antihypertensivum der ersten Wahl (Thiazid-Diuretikum) ist zu empfehlen.

Anm. 6:

	bioverfügbar %	Plasmaprot.- Bindung %	Elimination	Plasma-HWZ [h]
Doxazosin	63	98,3	oxidativ	22
Prazosin	44-69	95	oxidativ, Glu- curonidierung	2,5-4
Terazosin	78-96	90-94	oxidativ, Amid-hydroly- se	8-14
Alfuzosin		90	oxidativ CYP 3A4	5
Tamsulosin	> 90	99 V_d 0,2 l/kg	metabolisch	10-13-15

Tabelle 71.1. Zahlen zur Pharmakokinetik der alpha-Rezeptorantagonisten.

Anm. 7:

Oelke M, Hofner K, Berges RR, Jonas U (2002) Medikamentöse Therapie des benignen Prostatasyndroms mit alpha1-Rezeptorblockern. Grundlagen und klinische Ergebnisse. Urologe A 41:425-441.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12426859>

Wilt TJ, Mac DR, Rutks I (2003) Tamsulosin for benign prostatic hyperplasia. Cochrane Database Syst Rev CD002081.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12535426>

Anm. 8:

Dooley M, Goa KL (1998) Urapidil. A reappraisal of its use in the management of hypertension. *Drugs* 56:929-955.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9829161>

Anm. 9:

Urapidil: V_d 0,8 l/kg, HWZ 2,7 h, deshalb vor einer Infusion unbedingt Ladungsdosis geben. Bolus i.v. 25 mg in 20 sec, Wiederholung nach 2 min möglich, Erhaltung mit i.v. 9 mg/Std. Urapidil wird zum Teil hepatisch metabolisiert, aber zum größeren Teil renal eliminiert.

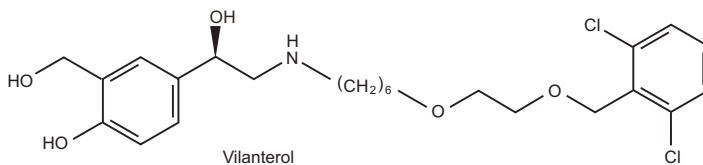
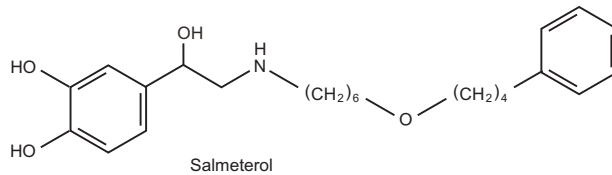
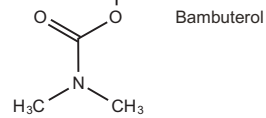
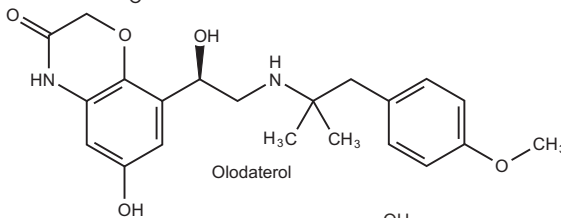
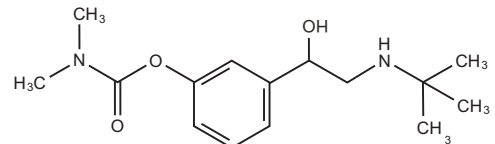
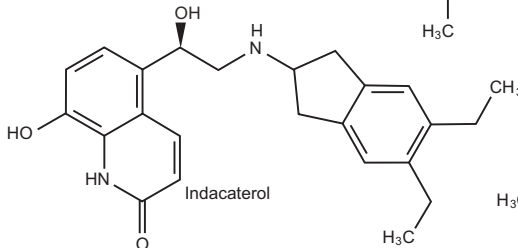
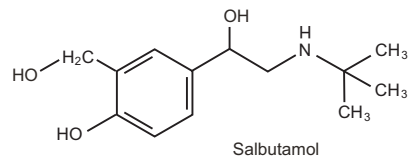
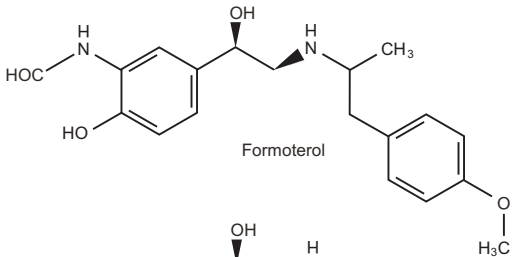
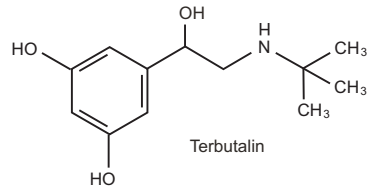
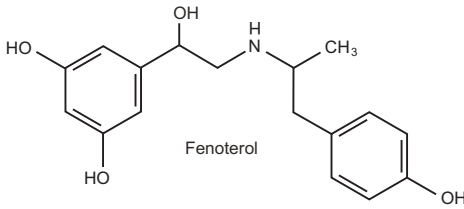
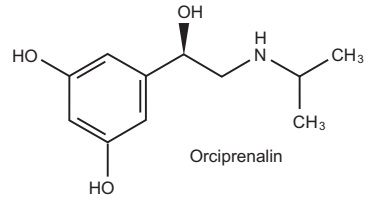
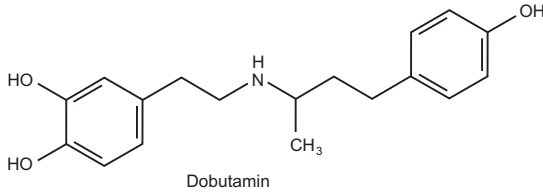
Anm. 10:

Guanfacin (Intuniv[®]), Sonstiges:

- ▶ Dosierung: Anwendung nur durch spezialisierte Pädiater. 1 mg täglich p.o. als Startdosis, Auftitration siehe Tabelle in den Fachinformationen. Zur gleichen Tageszeit und nicht mit fettreicher Mahlzeit einnehmen.
- ▶ Kinetik: Metabolismus mit CYP 3A4.
- ▶ UAW: Somnolenz, Sedation, Kopfschmerzen, gelegentlich Krampfanfall. Hypotonie, Bradycardie, Synkope, leichte Verlängerung von QTc, Mundtrockenheit, Bauchschmerzen, Übelkeit/Erbrechen. – Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz bei plötzlichem Absetzen.
- ▶ Kontraindikationen: Unverträglichkeit.

Kapitel 72: Agonisten an Catecholamin- β -Rezeptoren

Anm. 1:



Anm. 2:

Wie alle β_2 -Agonisten hemmt auch Orciprenalin die Mastzelldegranulation. Es wird weder von COMT noch von MAO angegriffen, sondern am Ring sulfatiert. Die klinisch maßgebende HWZ von 16 min verlangt vor Beginn einer Infusion eine Ladungsdosis, die langsam unter Beobachtung des EKG injiziert werden soll.

Anm. 3:

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (2017) S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma

https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-0091_S2k_Asthma_Diagnostik_Therapie_2017-11_1.pdf

Zugriff 14.Juni 2018

Anm. 4:

	zur Inhalation	per os	zur Infusion
Salbutamol	+		
Terbutalin	+	2 x 7,5 mg/Tag	
Fenoterol (Berotec®) (Partusisten®)	+	4-8 x 5 mg/Tag nach der Infusion	0,5 - 3,0 μ g/min ansteigend
Formoterol	+		
Salmeterol	+		
Bambuterol (Bambec®)		1-2 x 10 mg/Tag	
Indacaterol	+		
Odolaterol	+		
Vilanterol	+		

Tabelle 72.1. Zulassung und Dosierung der β_2 -Rezeptorantagonisten.

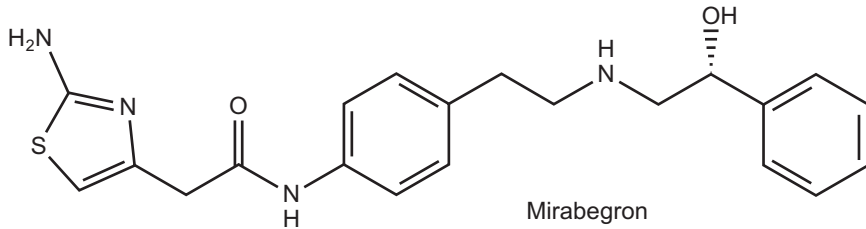
An Stelle von Fenoterol sind außerhalb Deutschlands andere β_2 -Agonisten in der Geburtshilfe zugelassen.

Anm. 5:

Whyte KF, Addis GJ, Whitesmith R, Reid JL (1987) The mechanism of salbutamol induced hypokalaemia. Brit J Clin Pharmacol 23:65-71.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=3545273>

Anm. 6:



Anm. 7:

Mirabegron

tägl. 1 x 50 mg p.o. u.v.E., aber Fett verzögert die Resorption.

Anm.8:

Bvf 35 %, t_{\max} 3-4 h, C_{\max} (nach 10 Tagen mit 1 x 100 mg täglich) 136 ng/ml, V_d 24 l/kg, PPB 71 %, Elimination durch ADH, CYP 2D6 und CYP 3A4, HWZ 50 h → Kumulation.

Anm. 9:

Billington CK, Penn RB, Hall IP (2017) beta2 Agonists. Handb Exp Pharmacol 237:23-40

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27878470>

Anm. 10:

Olodaterol

- ▶ Struktur: Anm. 1.
- ▶ Mechanismus: β_2 -Adrenozeptor-Agonist.
- ▶ Zulassung: In Kombinationspräparaten, zur Dauerbehandlung der COPD.
- ▶ Dosierung: täglich 1 x 5 μ g per inhalationem
- ▶ Kinetik: Bvf 30 % nach Inhalation, V_d 1110 l, Substrat von CYP2C8, CYP2C9, mehreren UGTs, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1. HWZ 45 h. t_{\max} 10-20 min, C_{\max} (1 x 10 μ g, Gleichgewicht) bei 6 pg/ml.
- ▶ Interaktionen: Betablocker, hypokaliämisch wirkende Pharmaka, Xanthinderivate
- ▶ UAW: Nasopharyngitis, Schwindel, Hypertonie. QTc verlängert.
- ▶ Kontraindik.: Akuter Bronchospasmus.
- ▶ Mutter & Kind: Im therapeutischen Bereich wahrscheinlich ungefährlich.

Anm. 11:

Vilanterol

- ▶ Struktur: Anm. 1.
- ▶ Mechanismus: Mechanismus der β_2 -Adrenozeptor-Agonisten an der glatten Muskulatur.
- ▶ Zulassung: In Kombinationspräparaten, zur Dauerbehandlung der COPD.
- ▶ Dosierung: Inhalation 1 x täglich, 22 μg Vilanterol.
- ▶ Kinetik: t_{max} nach Inhalation 5-15 min, C_{max} 127 pg/ml, V_d 165 l, PPB 94 %, Elimination überwiegend mit CYP 3A4, P-gp-Substrat, HWZ 11 h, bei Asthma 16 h, bei COPD 21,3 h.
- ▶ Bedrohliche UAW: Vorhofflimmern, supraventrikuläre Tachycardie, Extrasystolie. Häufige UAW: Harnwegsinfektionen, Nasopharyngitis.
- ▶ Interaktionen mit Agonisten und Antagonisten an β_1 -Rezeptoren. Verstärkung von Hypokaliämien.
- ▶ Mutter & Kind: Im Tierversuch reproduktionstoxisch. Daten für Menschen fehlen.

Kapitel 73: Antagonisten an Catecholamin- β -Rezeptoren

Anm. 1:

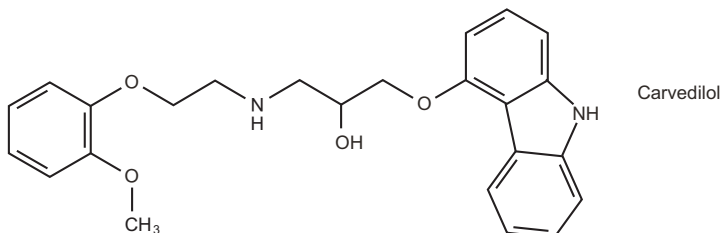
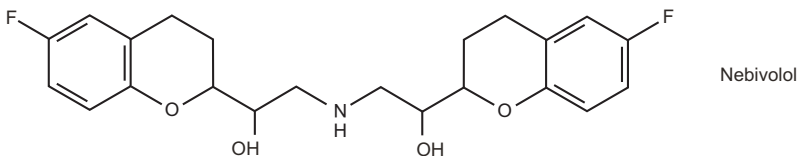
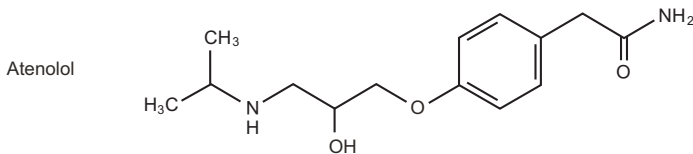
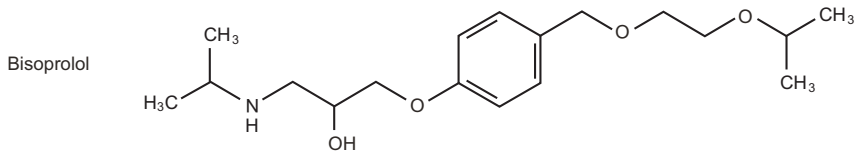
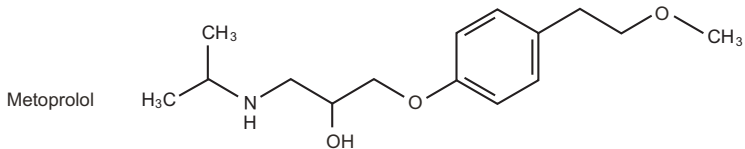
Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der MP (2016) 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail 18:891-975

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27207191>

Zugriff 15. Juni 2018

Anm. 2:

β_1 - Rezeptorantagonisten (Auswahl)



Anm. 3:

Brixius K, Bundkirchen A, Bolck B, Mehlhorn U, Schwinger RH (2001) Nebivolol, bucindolol, metoprolol and carvedilol are devoid of intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium. *Br J Pharmacol* 133:1330-1338.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11498519>

Anm. 4:

Cheymol G, Woestenborghs R, Snoeck E, Ianucci R, Le Moing JP, Naditch L, Levron JC, Poirier JM (1997) Pharmacokinetic study and cardiovascular monitoring of nebivolol in normal and obese subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 51:493-498.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9112066>

Anm. 5:

Nebivolol (CYP 2D6): Schnellmetabolisierer (93 % der Bevölkerung): Bvf 12 %, HWZ 10 h. Langsammetabolisierer: Bvf 100 %, HWZ 30 h.

Anm. 6:

Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JG, Lip GY, Coats AJ, Andersson B, Kirchhof P, von Lueder TG, Wedel H, Rosano G, Shibata MC, Rigby A, Flather MD (2014) Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet* 384:2235-2243

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25193873>

Anm. 7:

Leonardi-Bee J, Batta K, O'Brien C, Bath-Hextall FJ (2011) Interventions for infantile haemangiomas (strawberry birthmarks) of the skin. *Cochrane Database Syst Rev* CD006545

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21563155>

Propranolol: Aufdosieren bis 2 x 1,5 mg/kg p.o. mit dem Essen täglich über 6 Monate. In der Aufdosierungs-Phase 2 Std. nach Einnahme überwachen: Puls, Blutdruck, Atmung.

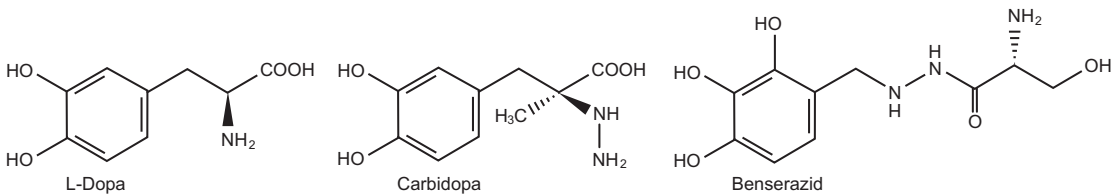
Kapitel 74: Mittel gegen Morbus Parkinson

Anm. 1:

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2016, gültig bis 31.12.2020) Parkinson-Syndrom, idiopathisch

<https://www.dgn.org/leitlinien/3219-030-010-idiopathisches-parkinson-syndrom>
Zugriff 15. Juni 2018

Anm. 2:



Anm. 3:

Benserazid ist Prodrug. Durch Erstpassegemetabolismus entsteht daraus der eigentliche Decarboxylasehemmer Trihydroxybenzylhydrazin.

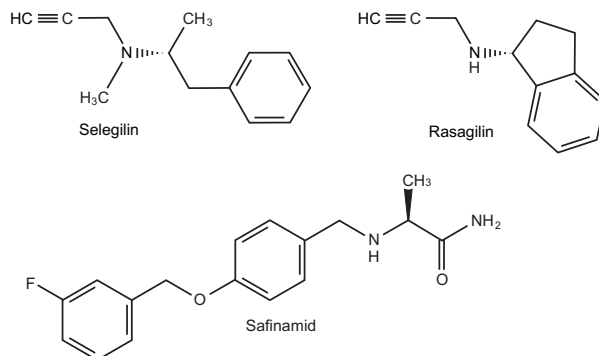
Anm. 4:

In den Arzneizubereitungen ist zur L-DOPA-Dosis (mg) die vierfache Dosis (mg) von Benserazid oder Carbidopa zugesetzt. Dosierung bezogen auf L-DOPA: langsam steigend von 2 x 50 mg p.o. bis zum Erfolg, maximal bis 4 x 200 mg. Die motorischen Fluktuationen sollen milder ausfallen und das On-Off-Phänomen soll später einsetzen, wenn die Schwankungen der Plasmakonzentration von L-DOPA gering gehalten werden, z.B. durch Retardpräparate. Zu Sonderformen der Dosierung siehe die Leitlinien.

Anm. 5:

Bvf von L-DOPA > 95 %, wenn es in Kombination mit einem Decarboxylasehemmer eingenommen wird. V_d 57 l. Elimination durch Metabolismus. HWZ 1,5 h.

Anm. 6:



Anm. 7:

Rasagilin (Azilect®) 1 x 1 mg p.o., Selegilin 1-2 x 5 mg p.o.

Safinamid (Xadago®) 1 x 50 mg p.o. → 1 x 100 mg p.o., u.v.m.

Anm. 8:

Rasagilin: Bvf 36%, V_d 243 l, Plasmaproteinbindung 60-70%, Metabolismus mit CYP-Enzymen (vorrangig CYP 1A2), HWZ 0,6- 2 h.

Selegilin: Bvf 9,4%, V_d 300 l, Elimination durch CYP-Enzyme unter Bildung auch von Amphetamin und Methamphetamin, HWZ 1,5 h.

Safinamid: Bvf 95%, t_{max} 1.8-2,8 h, V_d 165 l, PPB 88-90%, Metabolismus durch Amidasen, HWZ 20-30 h, aber deshalb keine Ladungsdosis geben.

Anm. 9:

Gilman PK (2005) Monoamine oxidase inhibitors, opioid analgesics, and serotonin toxicity. Brit J Anaesth 95:434-441.

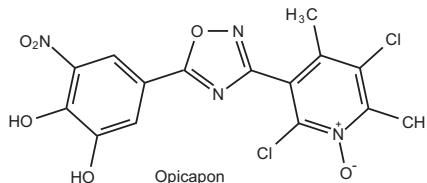
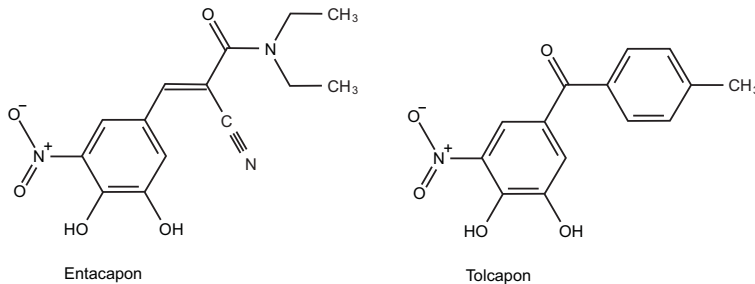
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16051647>

Anm. 10:

Rasagilin: Fieber, allergische Reaktionen, Conjunctivitis, Rhinitis, Dermatitis, Hautcarcinome, Muskelschmerzen, Harndrang, Schwindel, Hypotonie, Angina pectoris.

Seleginin: Schwindel, Hypotonie, Rhythmusstörungen, Schlafstörungen, Mundtrockenheit, Übelkeit, Erbrechen.

Anm. 11:



Anm. 12:

Entacapon (Comtess®) 200 mg p.o. zusammen mit jeder Gabe von L-DOPA/Decarboxylasehemmer.

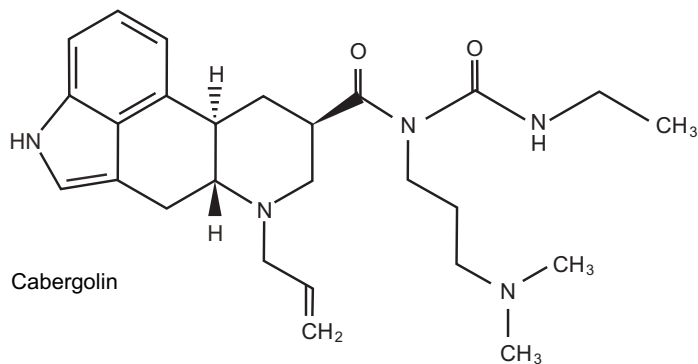
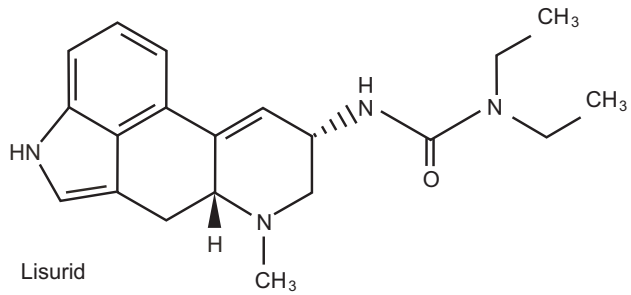
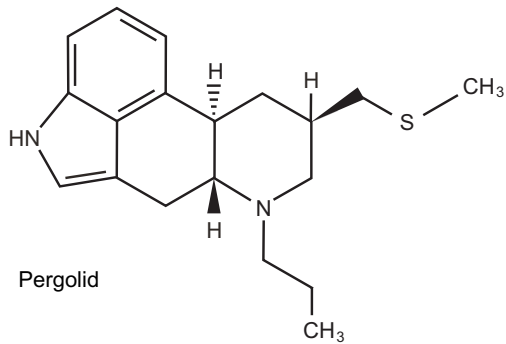
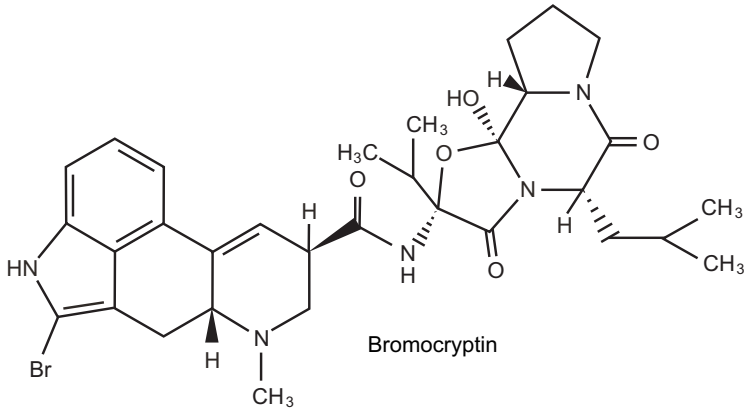
Talcapon (Tasmar®) 3 x 100 mg/Tag, zusammen mit einer Gabe von L-DOPA. Beachte: Mittel der ferneren Wahl wegen Lebertoxizität.

Opicapon (Ongentis®) 1 x 50 mg p.o. abends 1 Std. vor L-DOPA-Präparat.

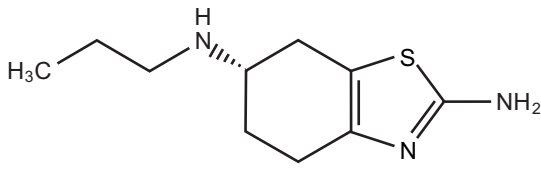
Anm. 13:

Entacapon: Bv_f 36 % stark variabel, V_d 20 l, Plasmaproteinbindung >95 %, Elimination 80-90 % metabolisch, HWZ nur 30 min.

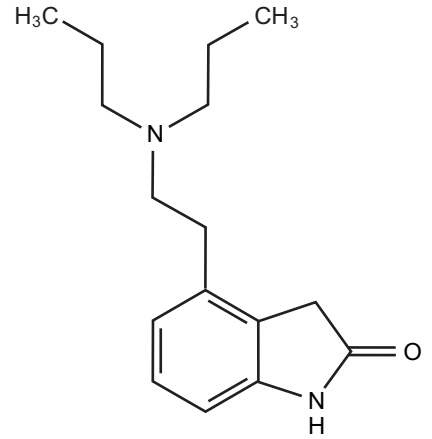
Anm. 14:



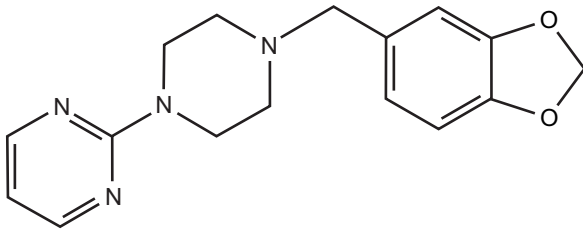
Anm. 15:



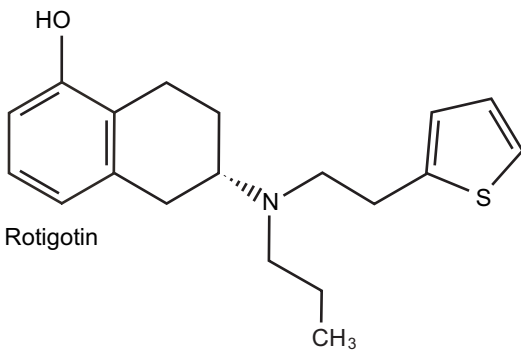
Pramipexol



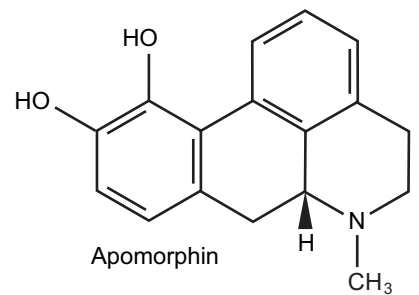
Ropinirol



Piribedil



Rotigotin



Apomorphin

Anm. 16:

	D ₁	D ₂	D ₃	5HT _{2B}	Sonstige
(DOPA) Dopamin	+	+	+		
Bromocriptin	+	+		+	
Cabergolin		+		+	
Dihydro- ergocriptin	+	+			D ₂ > D ₁
Lisurid	+	+	+	Antag	+ Histamin + β D ₂ > D ₃ > D ₁
Pergolid	+	+	+	+	
Apomorphin	+	+			D ₂ > D ₁
Piribedil		+	+		Antagonis an α _{2A} , α _{2C}
Pramipexol		+	+		D ₃ > D ₂
Ropinirol		+	+		
Rotigotin	+	+	+		D ₃ > D ₂ > D ₁

Tabelle 74.1. Agonismus von Dopamin-Rezeptoragonisten an verschiedenen Rezeptoren. Lisurid ist *Antagonist* an 5HT_{2B}-Rezeptoren.

Anm. 17:

Clarke CE, Deane KH (2001) Cabergoline for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. Cochrane Database Syst RevCD001518.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11279720>

Odin P, Oehlwein C, Storch A, Polzer U, Werner G, Renner R, Shing M, Ludolph A, Schuler P (2006) Efficacy and safety of high-dose cabergoline in Parkinson's disease. Acta Neurol Scand 113:18-24.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16367894>

Clarke CE, Speller JM, Clarke JA (2000) Pramipexole for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. Cochrane Database Syst RevCD002261.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10908540>

Anm. 18:

Die Stufendauer bei Erhöhung der Dosen ist nicht nur pharmakokinetisch, sondern auch durch die bei zu schneller Steigerung eintretenden UAW – besonders Hypotonie – bestimmt.

Bromocriptin 1 x 1,25 mg → 3 x 2,5-10 mg, TMD 30 mg, Stufendauer 1 Woche.

Zum Abstillen 1. Tag 2 x 1,25 mg, Folgetage 2 x 2,5 mg.

Cabergolin 1 x 0,5-1 mg → 1 x 2-6 mg, Stufendauer 2 Wochen.

Lisurid (Dopergin®) 1 x 0,1 mg → 3 x 0,2 (-0,5) mg, mit der Nahrung einnehmen, Stufendauer 1 Woche.

Pergolid 1 x 0,05 mg → 3 x 0,5-1,0 mg, Stufendauer 3-4 Wochen.

Apomorphin 1mg aller 30 min, später aller 40 min s.c. ED_{max} 10 mg, TD_{max} 100 mg.

Piribedil (Clarium®) 50 mg → 3 x 50 mg, Stufendauer 2 Wochen.

Pramipexol 3 x 0,125 → 3 x 0,5 mg, Stufendauer 1 Woche.

Ropinirol 1 x 0,25 → 2 (→ 4) mg, Stufendauer 1 Woche.

Rotigotin wird über Pflaster mit verschiedenem Gehalt appliziert.

Anm. 19:

Besonders für die älteren Präparate fehlen Angaben.

Cabergolin: PPB 41-42 %, Elimination metabolisch, HWZ 63-68 h.

α-Dihydroergocriptin: Bvf 2,4 %, PPB 45-64 %, Elimination CYP 3A4, HWZ 9,9-15 h.

Lisurid: Bvf 21 % sehr variabel, V_d 2,3 l/kg, PPB 66 %, hepatische Elimination, HWZ 1-3 h.

Pergolid: PPB 90 %, hepatische Elimination, HWZ 7-16 h.

Apomorphin: Elimination durch Glucuronidierung/Sulfatierung, HWZ 33 min.

Piribedil: PPB 20-30 %, metabolische Elimination, HWZ 12 h.

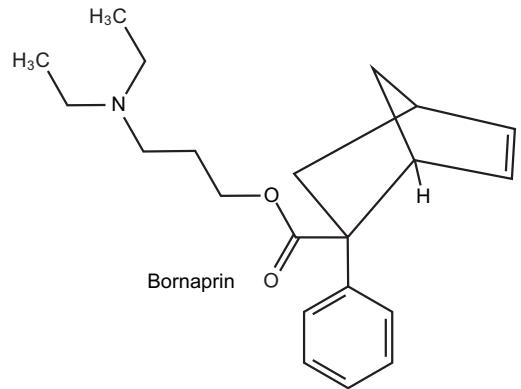
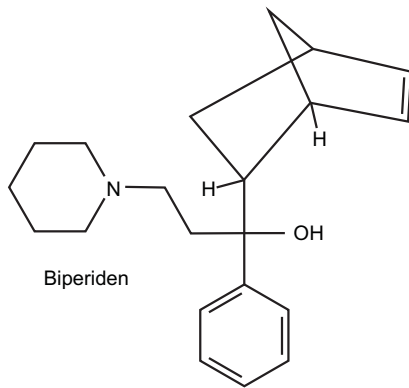
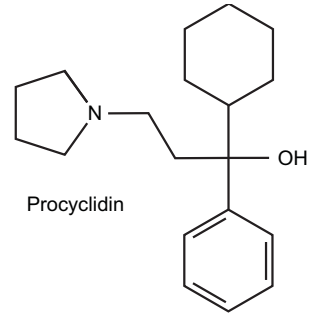
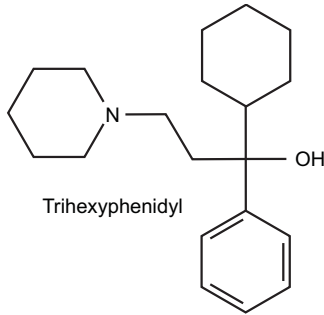
Pramipexol: Bvf 90 %, V_d 400 l, PPB 20 %, Elimination renal-tubulär (Interaktionen möglich), HWZ 8-12 h.

Ropinirol: Bvf 50 % variabel und geringer bei Aufnahme mit der Nahrung, V_d 7 l/kg, PPB 10-40 %, Metabolismus mit CYP 1A2, beachtlicher Anteil der renalen Elimination, HWZ 6 h.

Anm. 20:

Die Auffassung, dass Fibrosen nur bei solchen "Ergots" zu befürchten sei, die Agonisten auch an 5HT_{2B} Rezeptoren sind, wurde aufgegeben.

Anm. 21:



Anm. 22:

Katzenschlager R, Sampaio C, Costa J, Lees A (2003) Anticholinergics for symptomatic management of Parkinson's disease. Cochrane Database Syst RevCD003735. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12804486>

Anm. 23:

Biperiden (Akineton®): 2 x 1 mg → 3 x 4 mg. Stufenhöhe 2 mg. Die Stufendauer ist nicht spezifiziert, aber eine Woche ist vertretbar. Biperiden ist zur i.v. Injektion bei schweren Störungen durch Neuroleptika verfügbar.

Bornaprin (Sormodren®): 1 x 2 mg → 3 x 4 mg. Stufendauer und -höhe etwa wie bei Biperiden.

Procyclidin (Osnervan®): 3 x 2,5 mg → 3 x 10 mg, Stufenhöhe 2,5 mg, Stufendauer 2 Tage. Einnahme mit dem Essen.

Anm. 24:

Brocks DR (1999) Anticholinergic drugs used in Parkinson's disease: An overlooked class of drugs from a pharmacokinetic perspective. J Pharm Pharm Sci 2:39-46. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10952768>

Wegen der Markteinführung der Verbindungen vor mehreren Jahrzehnten fehlen bedenklich viele Daten, u. a. zur Elimination bei Nieren- oder Leberinsuffizienz.

Grimaldi R, Perucca E, Ruberto G, Gelmi C, Trimarchi F, Hollmann M, Crema A (1986) Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies following the intravenous and oral administration of the antiparkinsonian drug biperiden to normal subjects. *J Clin Pharmacol* 29:735-737.

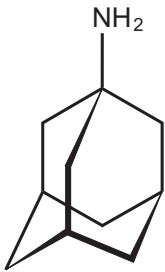
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=3709619>

Biperiden: Bvf 33 %, V_d 24 l/kg, PPB 94%, vollständig in der Leber metabolisiert, HWZ 18-24 h.

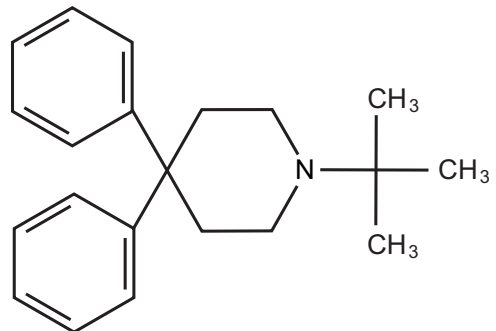
Bornaprin: 72 % PPB, HWZ 5,2 h.

Procyclidin: Bvf 75 %, V_d 1 l/kg, HWZ 12,6 h.

Anm. 25:



Amantadin



Budipin

Anm. 26:

Parsons CG, Hartmann S, Spielmanns P (1998) Budipine is a low affinity, N-methyl-D-aspartate receptor antagonist: patch clamp studies in cultured striatal, hippocampal, cortical and superior colliculus neurones. *Neuropharmacology* 37:719-727.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9707285>

Anm. 27:

Eltze M (1999) Multiple mechanisms of action: the pharmacological profile of budipine. *J Neural Transm Suppl* 56:83-105.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10370904>

Lange KW, Kornhuber J, Riederer P (1997) Dopamine/glutamate interactions in Parkinson's disease. *Neurosci Biobehav Rev* 21:393-400.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9195597>

Klockgether T, Wullner U, Steinbach JP, Petersen V, Turski L, Loschmann PA (1996) Effects of the antiparkinsonian drug budipine on central neurotransmitter systems. *Eur J Pharmacol* 301:67-73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=8773448>

Anm. 28:

Hallett PJ, Standaert DG (2004) Rationale for and use of NMDA receptor antagonists in Parkinson's disease. *Pharmacol Ther* 102:155-174.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15163596>

Greenamyre JT, O'Brien CF (1991) N-methyl-D-aspartate antagonists in the treatment of Parkinson's disease. *Arch Neurol* 48:977-981.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1835370>

Crosby N, Deane KH, Clarke CE (2003) Amantadine in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* CD003468.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12535476>

Reichmann H (2006) Budipine in Parkinson's tremor. *J Neurol Sci* 248:53-55.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16784759>

Anm. 29:

Amantadin: 1 x 100 mg → 2 x 200 mg, Stufenhöhe 100 mg, Stufendauer 1 Woche.
Budipin (Parkinsan®): 3 x 10 mg, nach 1 Woche 3 x 20 mg.

Anm. 30:

Uhr M, Ebinger M, Rosenhagen MC, Grauer MT (2005) The anti-Parkinson drug budipine is exported actively out of the brain by P-glycoprotein in mice. *Neurosci Lett* 383:73-76.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15936515>

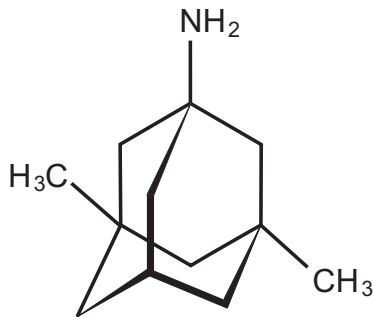
Bethke TH, Merz M, Zech K, Seiberling M, Hauschke D, Heinze H, Wurst W (2001) Dose linearity and steady state pharmacokinetics of the new antiparkinson agent budipine after oral administration. *Int J Clin Pharmacol Ther* 39:259-264.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11430634>

Anm. 31:

Amantadin: Bvf wahrscheinlich hoch, V_d 4,2 l/kg (im Alter bis 6 l/kg steigend), HWZ 10 h (im Alter auf 30 h steigend), PPB 67 %. Amantadin wird mit einem Transporter über die Blut-Hirn-Schranke bewegt.

Budipin: Bvf 47 %, V_d 2,7 l/kg, PPB 96 %, Elimination metabolisch und renal, HWZ 30 h. Mit einem Auswärtstransport über die Blut-Hirn-Schranke durch P-gp ist nach einiger Zeit zu rechnen.

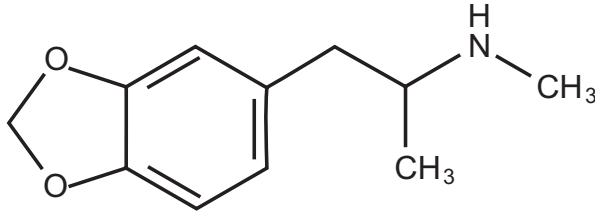
Anm. 32:



Memantine

Kapitel 75: Das Serotoninsystem

Anm. 1:



Methylenedioxyamphetamin (MDMA)

Anm. 2:

Zur Nomenklatur und Zuordnung der Bezeichnungen 5-HT_{1B} und 5-HT_{1D} siehe:
Hartig PR, Hoyer D, Humphrey PP, Martin GR (1996) Alignment of receptor nomenclature with the human genome: classification of 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} receptor subtypes. Trends Pharmacol Sci 17:103-105.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=8936345>

Fink KB, Göthert M (2007) 5-HT receptor regulation of neurotransmitter release. Pharmacol Rev 59: 360-417, Seite 375 ff.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18160701>

Anm. 3:

Alle 5-HT₁-Rezeptoren → G_i steigt → (1) Adenylylcyclase fällt (2) K⁺-Permeabilität steigt → Polarisation.

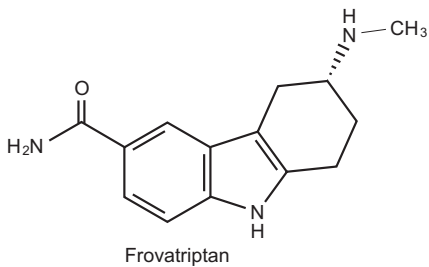
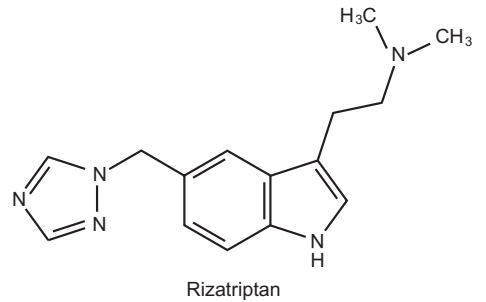
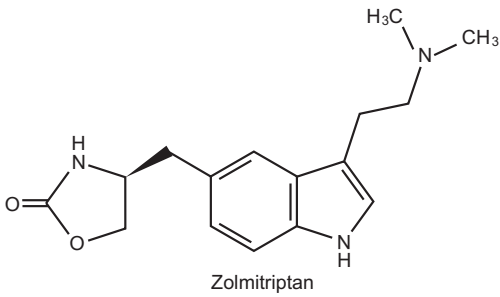
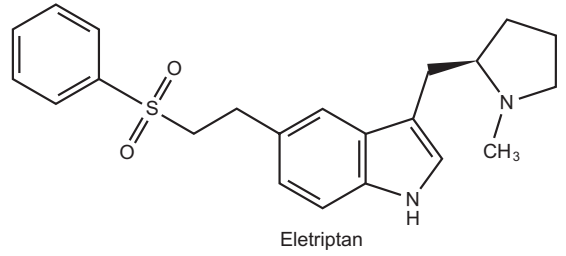
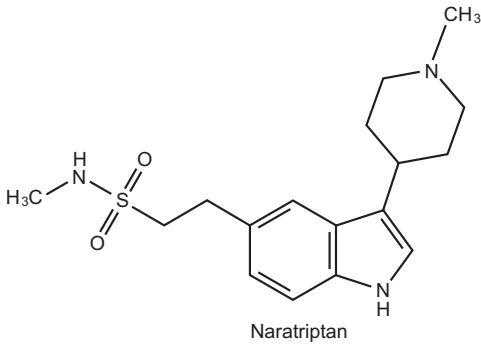
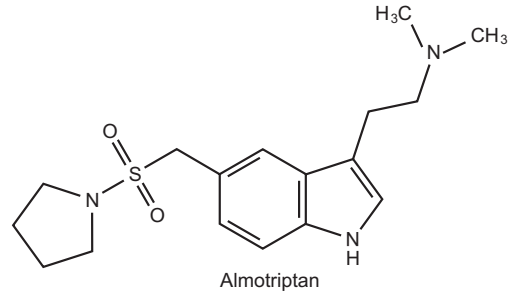
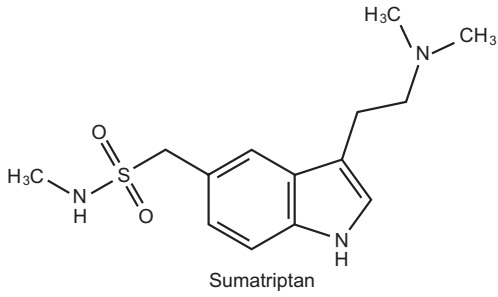
Alle 5-HT₂-Rezeptoren → G_q steigt → Phospholipase C steigt.

5-HT₃-Rezeptor (Ionenkanalrezeptor) → Na⁺-Einstrom, K⁺-Ausstrom, Depolarisation.

5-HT₄-Rezeptor → G_s steigt → Adenylylcyclase steigt.

Kapitel 76: Stoffe mit Wirkung im Serotoninsystem

Anm. 1:



Anm. 2:

Alle Triptane sollen als Einzeldosis genommen werden, also z.B. Sumatriptan 1 x 100 mg und nicht 2 x 50 mg.

Almotriptan 12,5 mg p.o.

Eletriptan (Relpax[®]) 20-40 mg p.o.

Frovatriptan (Allegro[®]) 2,5 mg p.o.

Naratriptan 2,5 mg p.o.

Rizatriptan 5-10 mg p.o.

Sumatriptan 50-100 mg p.o., 10-20 mg nasal, 25 mg rektal, 6 mg s.c.

Zolmitriptan 2,5-5 mg p.o., 5 mg nasal.

Anm. 3:

Lucchelli A, Santagostino-Barbone MG, Tonini M (1997) Investigation into the contractile response of melatonin in the guinea-pig isolated proximal colon: the role of 5-HT₄ and melatonin receptors. *Br J Pharmacol* 121:1775-1781.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9283717>

Lin MT, Chuang JI (2002) Melatonin potentiates 5-HT_{1A} receptor activation in rat hypothalamus and results in hypothermia. *J Pineal Res* 33:14-19.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12121481>

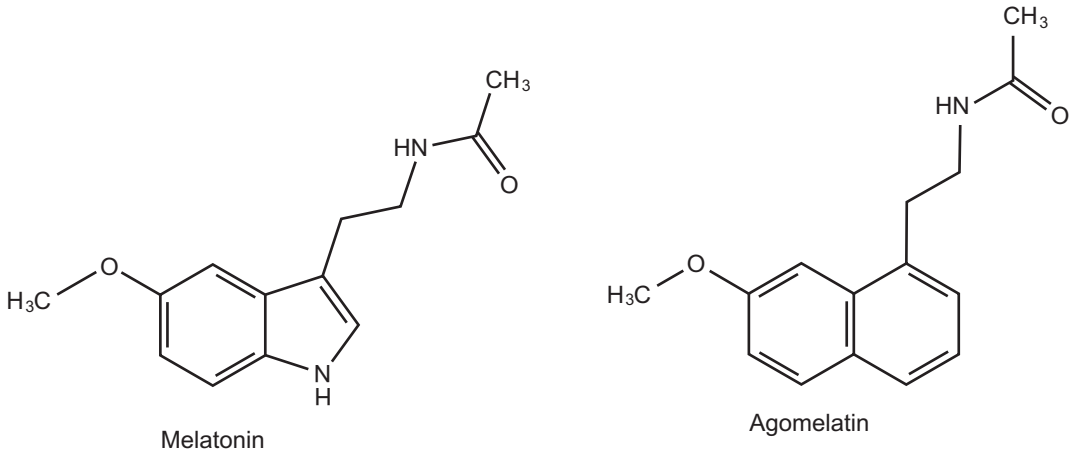
Millan MJ, Gobert A, Lejeune F, Dekeyne A, Newman-Tancredi A, Pasteau V, Rivet JM, Cussac D (2003) The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine_{2C} receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways. *J Pharmacol Exp Ther* 306:954-964.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12750432>

Olie JP, Kasper S (2007) Efficacy of agomelatine, a MT₁/MT₂ receptor agonist with 5-HT_{2C} antagonistic properties, in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 10:661- 673.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17477888>

Anm. 4:



Anm. 5:

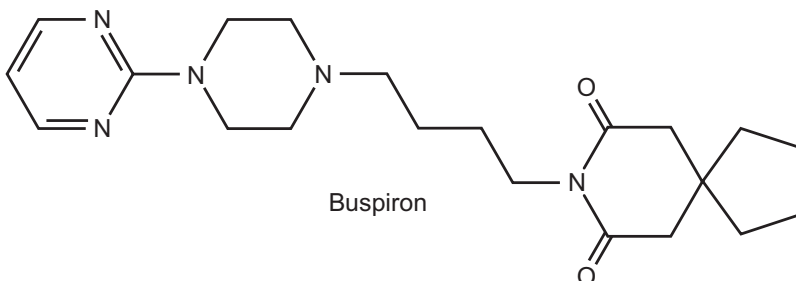
Melatonin 2 mg p.o., Agomelatin (Valdoxan[®]) 25 mg p.o. jeweils 2 Stunden vor Bett-
ruhe.

Anm. 6:

Melatonin: Bvf 10-56 %, Elimination mit CYP 1A1 und CYP 1A2 (Interaktionen vor-
stellbar), HWZ 4 h. UAW Pharyngitis, Bronchitis, Arthralgien.

Agomelatin: Bvf 3-4 % (!), Elimination mit CYP 1A1 und anderen CYP, wegen Sätti-
gung der abbauenden Enzyme kann keine HWZ angegeben werden. SSRI (Fluvoxa-
min) erhöhen die Plasmakonzentrationen. Dem Verdacht der Lebertoxizität wird noch
nachgegangen.

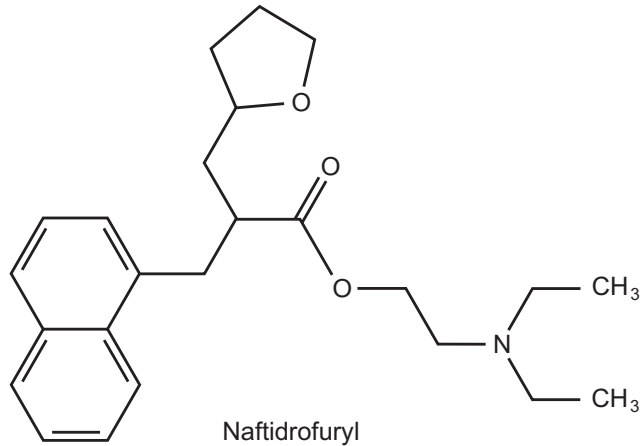
Anm. 7:



Anm. 8:

Für die Wirkung maßgeblich soll die agonistische Wirkung auf präsynaptisch 5-H_{1A}-
Rezeptoren in den Raphekernen sein.

Anm. 9:



Anm. 10:

Naftidrofuryl: Täglich 3 x 600 mg p.o. (retardierte Arzneiformen erhältlich). Reduktion bei starker Niereninsuffizienz.

Anm. 11:

Goadsby PJ (2013) All that is obvious is not clear: what is the origin of throbbing pain in migraine? *Pain* 154:970-971

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23680499>

Goadsby PJ (2009) Pathophysiology of migraine. *Neurol Clin* 27:335-360

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19289219>

Goadsby PJ (2007) Serotonin receptor ligands: treatments of acute migraine and cluster headache. *Handb Exp Pharmacol* 177:129-143

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17087122>

Triptane sind Agonisten an 5HT_{1B/1D}-R

Ephross SA, Sinclair SM (2014) Final results from the 16-year sumatriptan, naratriptan, and treximet pregnancy registry. *Headache* 54:1158-1172

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24805878>

www.embryotox.de/Sumatriptan.html

Keine Schädigungen während der Schwangerschaft beobachtet

Anm. 12:

Buspiron hat nur 4% Bvf und eine HWZ von 2-3 h. Es wird metabolisch eliminiert. Dosierung: Anxut[®] 3 x 5 bis 3 x 10 mg p.o. nicht länger als 1 Monat. Alpträume, Zorn, Feindseligkeit, Verwirrtheit, Müdigkeit sind häufige UAW. Buspiron verstärkt die se-

dativ Wirkung oder Nebenwirkung anderer Pharmaka. Negative Wirkungen in der Schwangerschaft sind nicht bekannt.

Anm. 13:

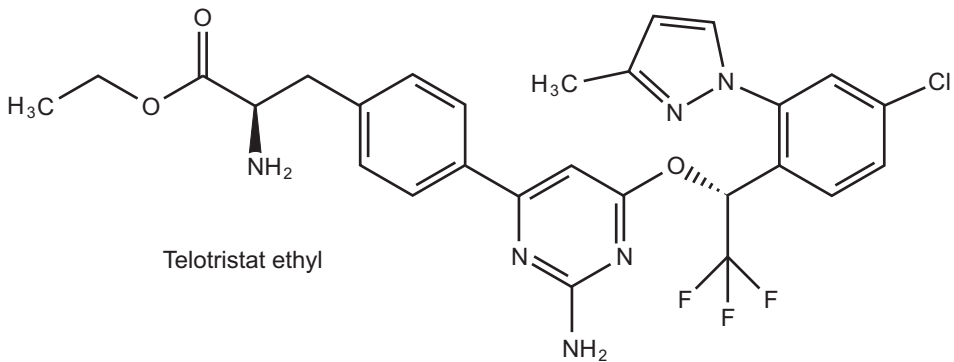
Schnelle und gute Resorption, HWZ der nicht retardierten Form nur 1,2 Std. Elimination vornehmlich durch Metabolismus.

Anm. 14:

Warner RR, Lombard-Bohas C, Kunz PL, Grande E, Valle JW, Fleming D, Lapuerta P, Banks P, Jackson S, Zambrowicz B, Sands AT, Pavel M (2017) Telotristat Ethyl, a Tryptophan Hydroxylase Inhibitor for the Treatment of Carcinoid Syndrome. J Clin Oncol 35:14-23

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27918724>

Anm. 15:



Anm. 3:

Silberstein SD, McCrory DC (2003) Ergotamine and dihydroergotamine: history, pharmacology, and efficacy. *Headache* 43:144-166.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12558771>

Anm. 4:

Ergotamin (Ergo-Kranit® Migräne): Möglichst am Beginn des Anfalls 2 mg p.o., am gleichen Tag bei Bedarf nochmals 2 mg, Wochendosis maximal 6 mg.

Anm. 7:

Aeby A, Johansson AB, De Schuiteneer B, Blum D (2003) Methylergometrine poisoning in children: review of 34 cases. *J Toxicol Clin Toxicol* 41:249-253.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12807307>

Anm. 8:

Agonist an D2-Rezeptoren auf dem Hypophysenvorderlappen, dadurch Herabsetzung der Milchproduktion.

Methylergometrin wird wie alle Lysergsäurederivate metabolisch eliminiert. Die Abbauprodukte sind nicht systematisch untersucht. CYP 3A-Enzyme sind wesentlich für die Elimination, sie werden durch Methylergometrin deutlich gehemmt, Interaktionen mit anderen CYP 3A4-metabolisierten Pharmaka kommen deshalb vor. Häufige UAW sind Kopfschmerzen, Hypertonie, Hautreaktionen. Die Uteruskontraktionen sind schmerzhaft.

Anm. 9:

Passie T, Halpern JH, Stichtenoth DO, Emrich HM, Hintzen A (2008) The pharmacology of lysergic acid diethylamide: a review. *CNS Neurosci Ther* 14:295-314.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19040555>

Anm. 10:

Genauer: die Zahl der pro Minute gebildeten Aktionspotentiale.

Kapitel 78: Antidepressiva

Anm. 1:

BÄK-AWMF-KBV Nationale Versorgungsleitlinie "Unipolare Depression"
S3-Leitlinie/Nationale Versorgungs-Leitlinie: Unipolare Depression,
<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/nvl-005.html>
Zugriff 2. Juli 2018

Bschor T, Adli M (2008) Treatment of depressive disorders. *Dtsch Arztebl Int* 105:782- 792.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19578410>

(Die Artikel des Deutschen Ärzteblattes sind im englischen Volltext, soweit bereits in der Internationalen Version veröffentlicht, über PubMed am schnellsten zugänglich).

Hiemke C (2016) Why do antidepressant therapies have such a poor success rate?
Expert Rev Neurother
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26914370>

Anm. 2:

C. Hiemke, N. Bergemann, H. W. Clement, A. Conca, J. Deckert, K. Domschke, G. Eckermann, K. Egberts, M. Gerlach, C. Greiner, G. Gründer, E. Haen, U. Havemann-Reinecke, G. Hefner, R. Helmer, G. Janssen, E. Jaquenoud, G. Laux, T. Messer, R. Mössner, M. J. Müller, M. Paulzen, B. Pfuhlmann, P. Riederer, A. Saria, B. Schoppek, G. Schoretsanitis, M. Schwarz, M. Silva Gracia, B. Stegmann, W. Steimer, J. C. Stingl, M. Uhr, S. Ulrich, S. Unterecker, R. Waschgler, G. Zernig, G. Zurek, P. Baumann:

Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017

Pharmacopsychiatry 2018; 51(01/02): 9-62

DOI: 10.1055/s-0043-116492

Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

<https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0043-116492>
(Kommerzieller Zugang)

Laux G, Baumann P, Hiemke C (2007) Therapeutic drug monitoring of antidepressants-clinical aspects. *J Neural Transm Suppl* 261-267.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17982902>

Hiemke C (2008) Therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: does it hold its promises? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 258 Suppl 1:21-27.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18344046>

Anm. 3:

Obwohl die Wirkungsmechanismen weitgehend unbekannt sind, wäre doch vorstellbar, dass klinische Studien verlässliche Aussagen sowohl zur Differentialindikation der einzelnen Antidepressiva als auch zu ihrer Wirkungsstärke bei gegebener Indikation geliefert hätten. Entsprechende Hoffnungen sind vorläufig aus mehreren Gründen angebracht: Erstens hat die Arbeitsgruppe um E. H. Turner (siehe unten) ein statistisch unterstütztes Verfahren entwickelt, mit dem sich prüfen lässt, ob bei der fachlichen Berichterstattung eine sogenannte "publication bias" vorliegt (d.h. ob die Daten bei der Erhebung, Auswertung, Beurteilung, Veröffentlichung oder anderweitig geschönt wurden, oder ob Studien mit negativen Ergebnissen nicht veröffentlicht wurden). Sie haben Daten verglichen, die für Antidepressiva sowohl bei der US-Arzneimittelzulassungsbehörde FDA eingereicht als auch im wissenschaftlichen Schrifttum publiziert wurden. Das Ergebnis war für die Glaubwürdigkeit der Berichterstattung niederschmetternd. Die Tricks, die aufgedeckt wurden, müssen im Original nachgelesen werden.

Moreno SG, Sutton AJ, Turner EH, Abrams KR, Cooper NJ, Palmer TM, Ades AE (2009) Novel methods to deal with publication biases: secondary analysis of antidepressant trials in the FDA trial registry database and related journal publications. *BMJ* 339:b2981.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19666685>

Schauenburg H (2009) Literature is subject to publication bias. *Dtsch Arztebl Int* 106:320-322.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19547653>

Mit ähnlicher Abwägung und Tendenz formulieren die deutschen Leitlinien.

Anm. 5:

Brunoni AR, Lopes M, Kaptchuk TJ, Fregni F (2009) Placebo response of nonpharmacological and pharmacological trials in major depression: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 4:e4824.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19293925>

Anm. 6:

Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Medicine*. 2008;5(2): e45.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18303940>

Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD, Dimidjian S, Amsterdam JD, Shelton RC, Fawcett J (2010) Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *JAMA* 303:47-53.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20051569>

Die Situation lässt sich zu Gunsten der Pharmaka auch nicht dadurch “retten”, dass man einen additiven Mechanismus Placebo + Pharmakon annimmt – er ist zweifelhaft:

van Die MD, Bone KM, Burger HG, Teede HJ (2009) Are we drawing the right conclusions from randomised placebo-controlled trials? A post-hoc analysis of data from a randomised controlled trial. *BMC Med Res Methodol* 9:41.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19549306>

Anm. 7:

Fava GA (2009) The decline of pharmaceutical psychiatry and the increasing role of psychological medicine. *Psychother Psychosom* 78:220-227.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19401622>

Diskussion der psychischen Mechanismen:

Wichers MC, Barge-Schaapveld DQ, Nicolson NA, Peeters F, de Vries M, Mengelers R, van Os J (2009) Reduced stress-sensitivity or increased reward experience: the psychological mechanism of response to antidepressant medication. *Neuropsychopharmacology* 34:923-931.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18496519>

Anm. 8:

Parker G (2009) Antidepressants on trial: how valid is the evidence? *Br J Psychiatry* 194:1-3.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19118316>

Mathew SJ, Charney DS (2009) Publication bias and the efficacy of antidepressants. *Am J Psychiatry* 166:140-145

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19188290>

Anm. 9:

Barry CL, Busch SH (2010) News coverage of FDA warnings on pediatric antidepressant use and suicidality. *Pediatrics* 125:88-95.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19969614>

Stone M, Laughren T, Jones ML, Levenson M, Holland PC, Hughes A, Hammad TA, Temple R, Rochester G (2009) Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. *BMJ* 339:b2880.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19671933>

Anm. 10:

Wenzel-Seifert K, Wittmann M, Haen E (2011) Psychopharmakaassoziierte QTc-Intervall-Verlängerung und Torsade de Pointes. Dtsch Arztebl 108:687-693.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22114630>

Anm. 11:

Tuccori M, Montagnani S, Testi A, Ruggiero E, Mantarro S, Scollo C, Pergola A, Fornai M, Antonioli L, Colucci R, Corona T, Blandizzi C (2010) Use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of major and cardiovascular malformations: an update. Postgrad Med. 122:49-65.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20675971>

Pedersen L, Henriksen T, Vestergaard M, Olsen J, Beck B (2009) Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and congenital malformations: population based cohort study. Brit Med J 339:b3569.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19776103>

Yonkers KA, Wisner KL, Stewart DE, Oberlander TF, Dell DL, Stotland N, Ramin S, Chaudron L, Lockwood C (2009) The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. Gen Hosp Psychiatry 31:403-413.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19703633>

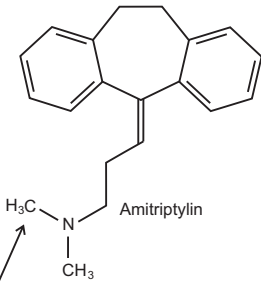
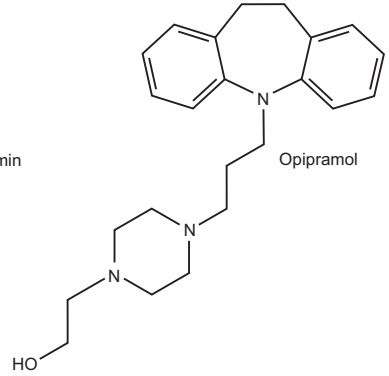
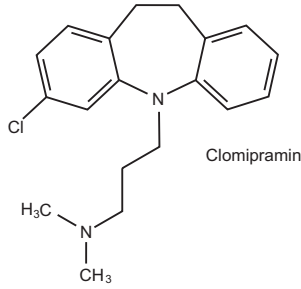
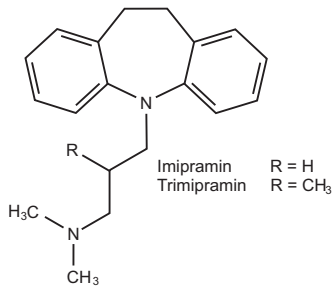
Raudzus J, Misri S (2009) Managing unipolar depression in pregnancy. Curr Opin Psychiatry 22:13-18.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19122529>

Bar-Oz B, Einarson T, Einarson A, Boskovic R, O'Brien L, Malm H, Berard A, Koren G (2007) Paroxetine and congenital malformations: meta-Analysis and consideration of potential confounding factors. Clin Ther 29:918-926.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17697910>

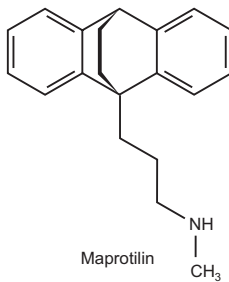
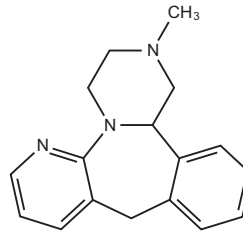
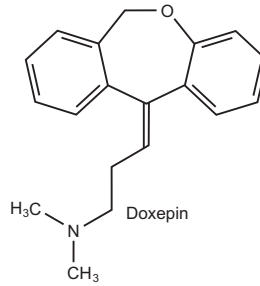
Kallen B (2007) The safety of antidepressant drugs during pregnancy. Expert Opin Drug Saf 6:357-370.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17688379>

Campagne DM (2007) Fact: antidepressants and anxiolytics are not safe during pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 135:145-148.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17662516>

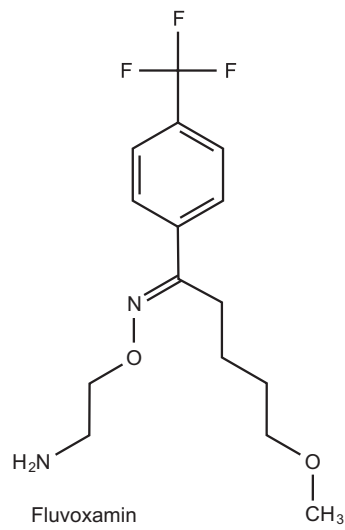
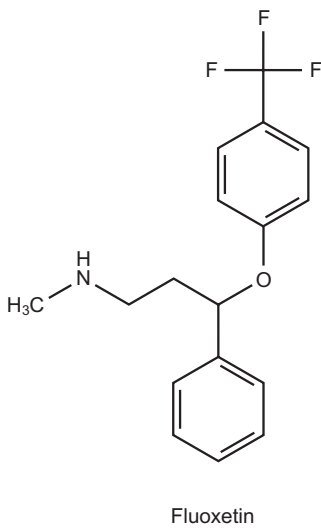
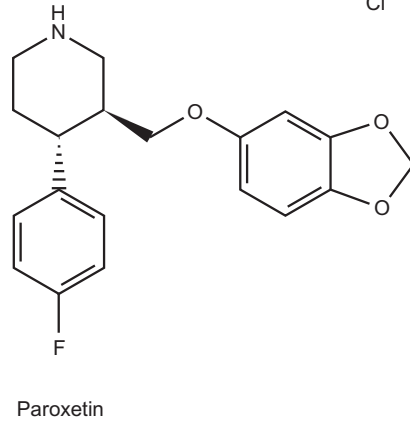
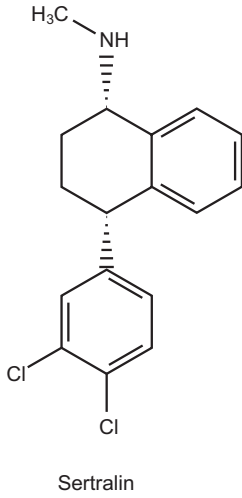
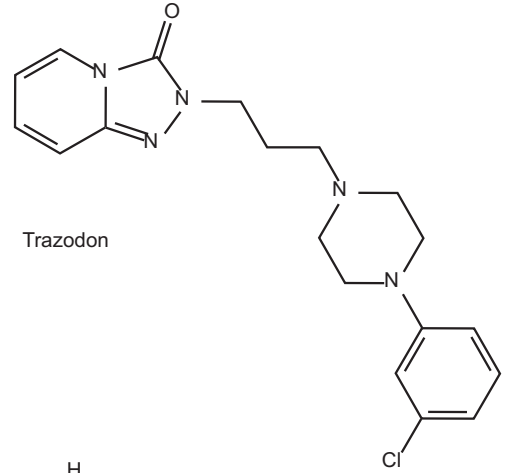
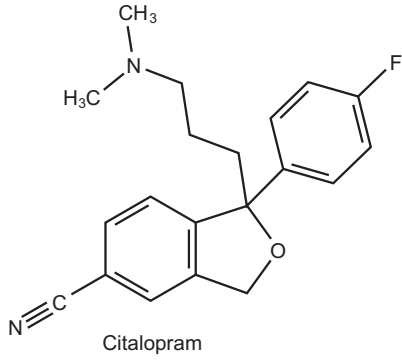
Anm. 12:



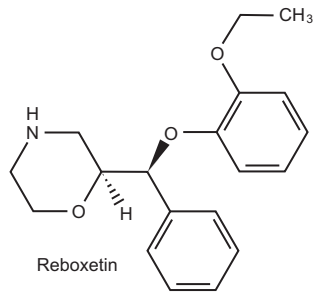
nach Demethylierung: Nortriptylin



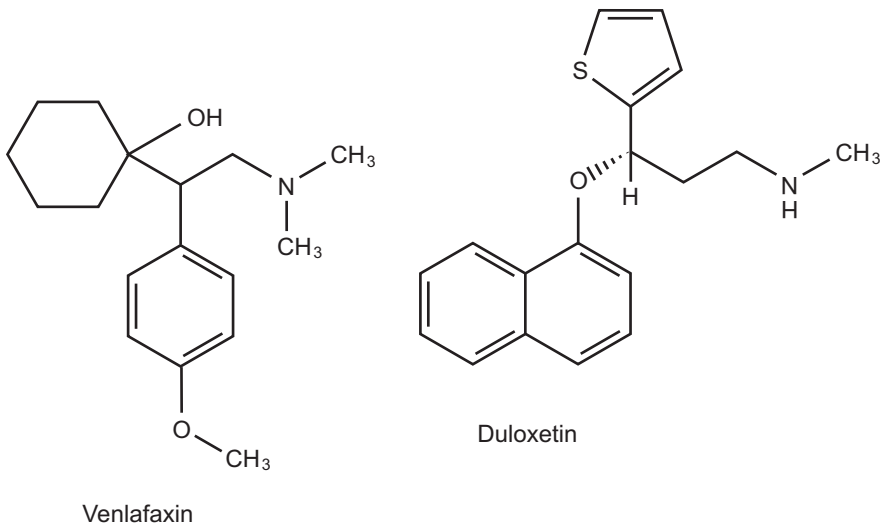
Anm. 13:



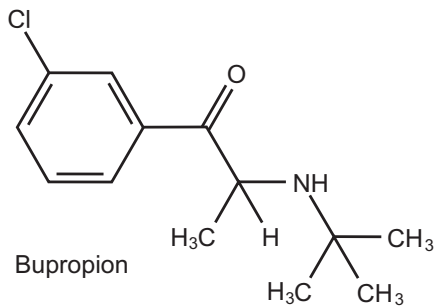
Anm. 14:



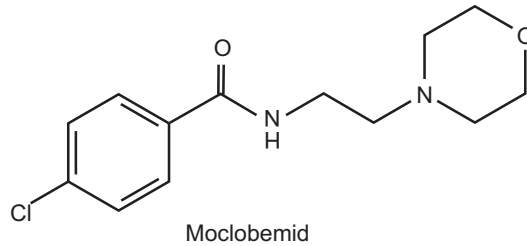
Anm. 15:



Anm. 16:



Anm. 17:



Anm. 18:

Tricyclische Antidepressiva p.o. vornehmlich nach dem Essen.

Orale Dosierungen: Amitriptylin 50-150 mg, Clomipramin 2 x 25 mg → 6 x 25 mg, Doxepin 50-150 mg, Imipramin 2 x 25 mg → 6 x 25 mg, Maprotilin 25 mg → 150 mg, Mianserin 3 x 10 mg → 3 x 30 mg, Mirtazapin 1 x 15 mg → 1 x 45 mg, Opipramol 2 x 50 → 2 x 100 mg.

Zur stationären i.v. Infusion mit 50 mg/150 min steht Amitriptylin und Doxepin zur Verfügung.

Anm. 19:

Bateman DN (2005) Tricyclic antidepressant poisoning: central nervous system effects and management. *Toxicol Rev* 24:181-186.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16390219>

Anm. 20:

Di Ym, Li CG, Xue CC, Zhou SF (2008) Clinical drugs that interact with St. John's wort and implications in drug development. *Curr Pharm Des* 14:1723-1742.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18673195>

Anm. 21:

Unabhängig vom Essen p.o.: Paroxetin 1 x 20 mg → 1 x 60 mg, Fluvoxamin 1 x 50 mg → 1 x 150 mg. – Infusion i.v.: Citalopram 20 mg/ 250 ml, 20 mg/Stunde.

Anm. 22:

Eckert A (2009) Spezielle Arzneimittelinteraktionen – Clinically relevant drug interactions with new generation antidepressants and antipsychotics. *Ther Umsch* 66:485-492.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19496045>

Citalopram: Abbau durch CYP 2C19, weniger durch CYP 2D6 und CYP 3A4 (Kaum Interaktionen über CYP 2D6 und CYP 3A4).

Fluoxetin: Abbau durch CYP 2D6.

Fluvoxamin hemmt stark CYP 1A2, mäßig CYP 3A4 und CYP 2C, kaum CYP 2D6.

Paroxetin hemmt CYP 2D6.

Sertralin; Abbau durch CYP 3A4. Beim Menschen keine oder geringe Interaktion mit dem Abbau anderer Substrate durch CYP 3A4, CYP 2D6, CYP 2C19, CYP 1A2.

Anm. 23:

Tanrikut C, Feldmann AS, Altemus M, Paduch DA, Schlegel PN (2010) Adverse effect of paroxetine on sperm. *Fertil Steril* 94:1021-1026.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19515367>

Anm. 24:

Beispiel:

Omori IM, Watanabe N, Nakagawa A, Akechi T, Cipriani A, Barbui C, McGuire H, Churchill R, Furukawa TA (2009) Efficacy, tolerability and side-effect profile of fluvoxamine for major depression: meta-analysis. *J Psychopharmacol* 23:539-550.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18562407>

Anm. 25:

Eyding D, Lelgemann M, Grouven U, Harter M, Kromp M, Kaiser T, Kerekes MF, Gerken M, Wieseler B (2010) Reboxetine for acute treatment of major depression: systematic review and meta-analysis of published and unpublished placebo and selective serotonin reuptake inhibitor controlled trials. *BMJ* 341:c4737.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20940209>

Anm. 26:

Daws LC (2009) Unfaithful neurotransmitter transporters: focus on serotonin uptake and implications for antidepressant efficacy. *Pharmacol Ther* 121:89-99.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19022290>

Anm. 27:

Venlafaxin 1 x 75 mg → 3 x 75 mg (Stufenhöhe 75 mg, Stufenlänge 2 Wochen).

Duloxetin 1 x 60 mg.

Anm. 28:

Bupropion als Antidepressivum: Elontril®, zur Raucherentwöhnung Zyban®, 1 x 150 mg morgens bis 1 x 300 mg morgens p.o., morgens und unabhängig vom Essen.

Anm. 30:

Moclobemid

Dosierung: 2 x 150 mg nach den Mahlzeiten, steigend bis 2 x 300 mg. Die BvF von 60% steigt bei fortdauernder Dosierung durch Enzymsättigung auf 80%. Elimination hepatisch mit CYP 2C19, insoweit sind Interaktionen nicht ausgeschlossen. Die Hemmung der MAO-A ist reversibel. HWZ 1-4 h.

Anm. 31:

Teo R, King J, Dalton E, Ryves J, Williams RS, Harwood AJ (2009) PtdIns(3,4,5)P(3) and inositol depletion as a cellular target for mood stabilizers. *Biochem Soc Trans* 37:1110-1114.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19754462>

Anm. 32:

Die Handelspräparate unterscheiden sich mäßig im Lithium-Gehalt einer Tablette: Hypnorex[®] retard 10,8 mmoles, Lithiofor[®] (retardiert) 12 mmoles, Quilonum retard[®] 12,2 mmoles.

Dosierung für Hypnorex[®]: Tag 1, 2, 3: 400 mg abends. Tag 4, 5, 6: je 400 mg morgens und abends. Tag 7 morgens 12 h nach der letzten Lithium-Tablette: Blutabnahme zur Spiegelbestimmung. Weiterführung der Dosierung entsprechend dem gemessenen Wert. Die [Li⁺]-Konzentration soll im Bereich von 0,5-0,8 mmol/l liegen, bei Senioren mehr bei 0,5 mmol/l. Die Korrektur ist in Schritten von 200 mg möglich. Nachkontrolle im ersten Monat wöchentlich, dann monatlich, und stets beim Einsetzen und Abklingen einer manischen Phase. – Bei Niereninsuffizienz muss unbedingt die Dosis reduziert werden. – Die lange HWZ von Lithiumionen ist kein Anlass für eine schnelle Aufdosierung oder gar eine Ladungsdosis, weil die dann einsetzenden UAW sehr gefährlich würden.

Anm. 33:

Anpassung der Tagesdosis an die pharmakokinetischen Veränderungen in der Schwangerschaft so, dass die Tal-Konzentration im Bereich von 0,5-0,8 mmoles/l liegt. Zur Vermeidung hoher Spitzenkonzentrationen die Tagesdosis auf mehr als 2 Einzeldosen verteilen. Die Entstehung einer Ebstein-Anomalie beim Ungeborenen ist wenig wahrscheinlich und zudem meist operabel. Die Gefährdung des Ungeborenen durch Abbruch der Lithium-Therapie wird höher eingeschätzt.

Anm. 34:

Grandjean EM, Aubry JM (2009) Lithium: updated human knowledge using an evidence based approach: part III: clinical safety. *CNS Drugs* 23:387-418.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19453201>

Anm. 35:

Hahn M, Reiff J, Hiemke C, Braus DF (2013) Arzneimittelinteraktionen in der Psychiatrie.

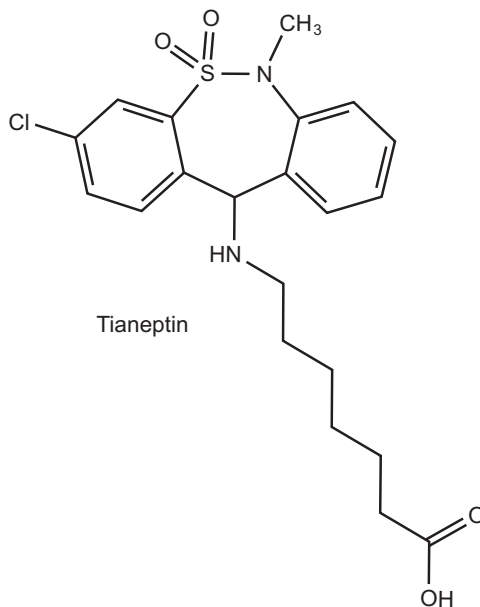
Psychiatr Prax 40:154-158

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23345188>

Hiemke C, Pfuhlmann B (2012) Interactions and monitoring of antipsychotic drugs. Handb Exp Pharmacol 241-265

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23129335>

Anm. 39:



Anm. 40:

Tianeptin, Dosierung: Täglich 3 x 12,5 mg p.o. v.d.M oder m.d.M, bei Personen > 70 Jahre 2 x 12,5 mg.

Anm. 41:

Tianeptin, Kinetik für 3 x 12,5 mg p.o.: B_{vf} 70-99 %, t_{max} 1-1,5 h, C_{max} 190-330 µg/l, V_d 0,36-0,52 l/kg, HWZ 2,5-3,6 h (bei Senioren bis zu 9 h). Metabolismus durch β-Oxidation der Seitenkette (ohne CYP-Enzyme).

Anm. 42:

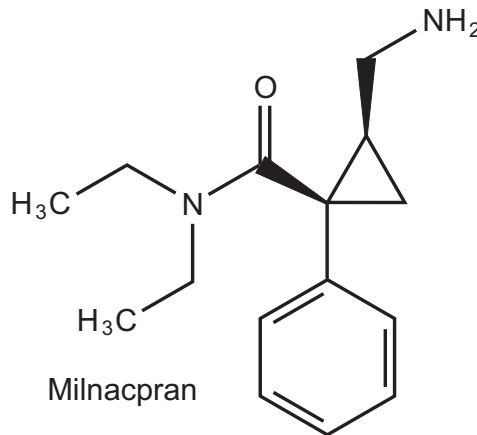
Bupropion, Kinetik: . Bupropion wird mit CYP 2D6 oxidiert, einige Metaboliten sind aktiv, haben eine längere HWZ als die Quellsubstanz (20 Std.) und werden renal ausgeschieden. Kumulation und Gleichgewichtseinstellung nach einer Woche.

V_d 2000 l.

Anm. 43:

Milnacipran (Milnaneurax[®])

- ▶ Struktur: Das Handelspräparat ist ein Gemisch aus Razematen.
- ▶ Mechanismus: Hemmung der Rückresorption von Noradrenalin und (weniger) von Serotonin in die präsynaptischen Terminalen.
- ▶ Wirkung: antidepressiv mit 3 Wochen Latenzzeit.
- ▶ Zulassung: Major Depression bei Personen ≥ 18 Jahre, Behandlung der Episoden.

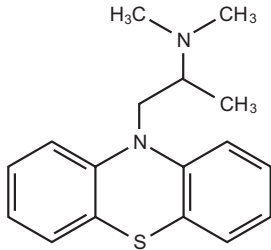


- ▶ Kommentar: Milnacipran ist kein sehr starkes Antidepressivum, es verlängert aber nicht QTc, es interagiert nicht mit Substraten, Induktoren oder Inhibitoren von CYP-Enzymen, und es führt nicht zur Gewichtszunahme.
- ▶ Dosierung: 2 x 50 mg/Tag p.o. mit den Mahlzeiten, weniger bei Niereninsuffizienz. In Stufen absetzen.
- ▶ Kinetik: B_vf 85 %, C_{max} 3 h, PPB 13 %, V_d 5 l/kg, Glucuronidierung, renale Exkretion.
- ▶ UAW: Anstieg der Suizidneigung besonders in der Anfangsphase der Therapie (und bei Heranwachsenden), Serotonin-Syndrom.
- ▶ Interaktionen mit MAO-Inhibitoren, mit blutdruckerhöhenden Mitteln, mit Gerinnungshemmern.
- ▶ Kontraindikation: Irreversible MAO-Hemmer, ungenügend eingestellte Hypertonie, deutliche coronare Herzerkrankung, unzureichende Überwachung bei Suizidneigung.
- ▶ Mutter & Kind: Unauffällig im Tierversuch. Stillen nicht zu empfehlen.

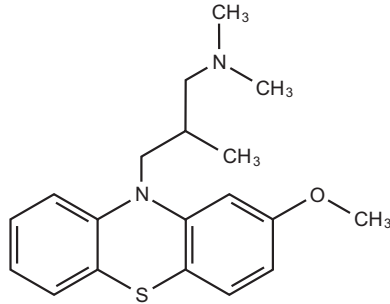
Kapitel 79: Antipsychotika

Anm. 1:

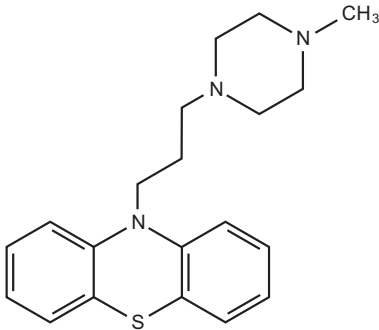
Phenothiazine



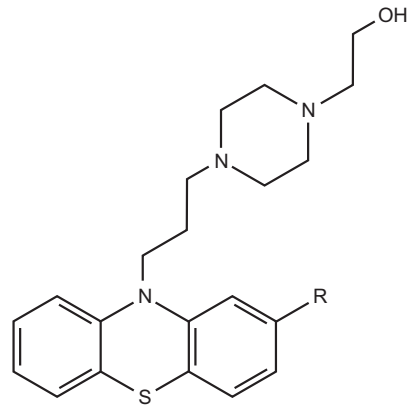
Promethazin



Levomepromazin



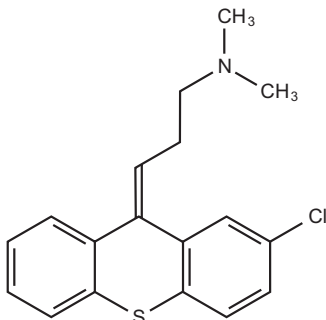
Perazin



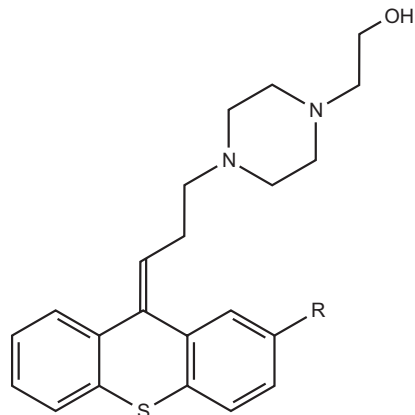
R = Cl Perphenazin

R = CF₃ Fluphenazin

Thioxanthen



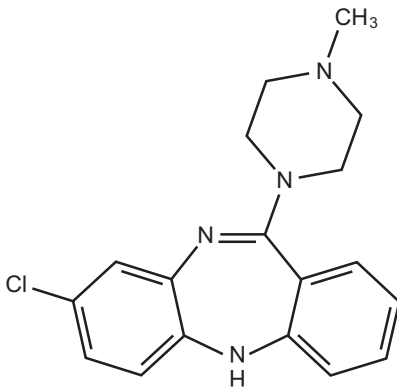
Chlorprothixen



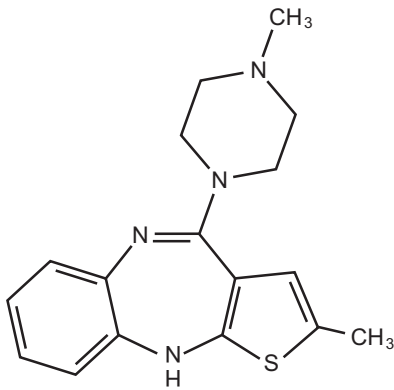
R = Cl Zuclopentixol (Z-Form)

R = CF₃ Flupentixol

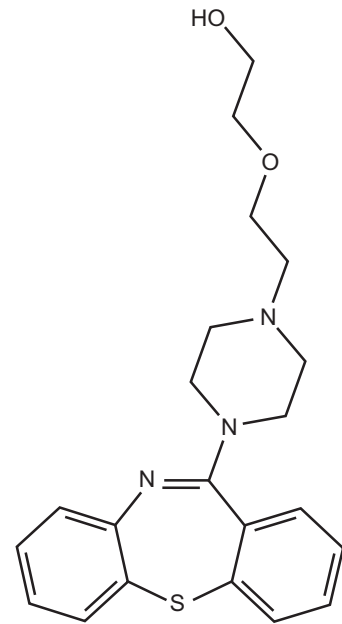
Anm. 2:



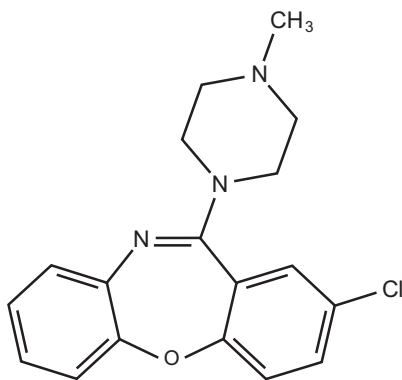
Clozapin



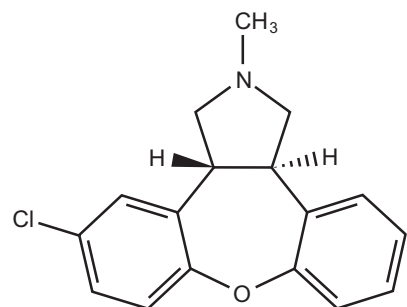
Olanzapin



Quetiapin

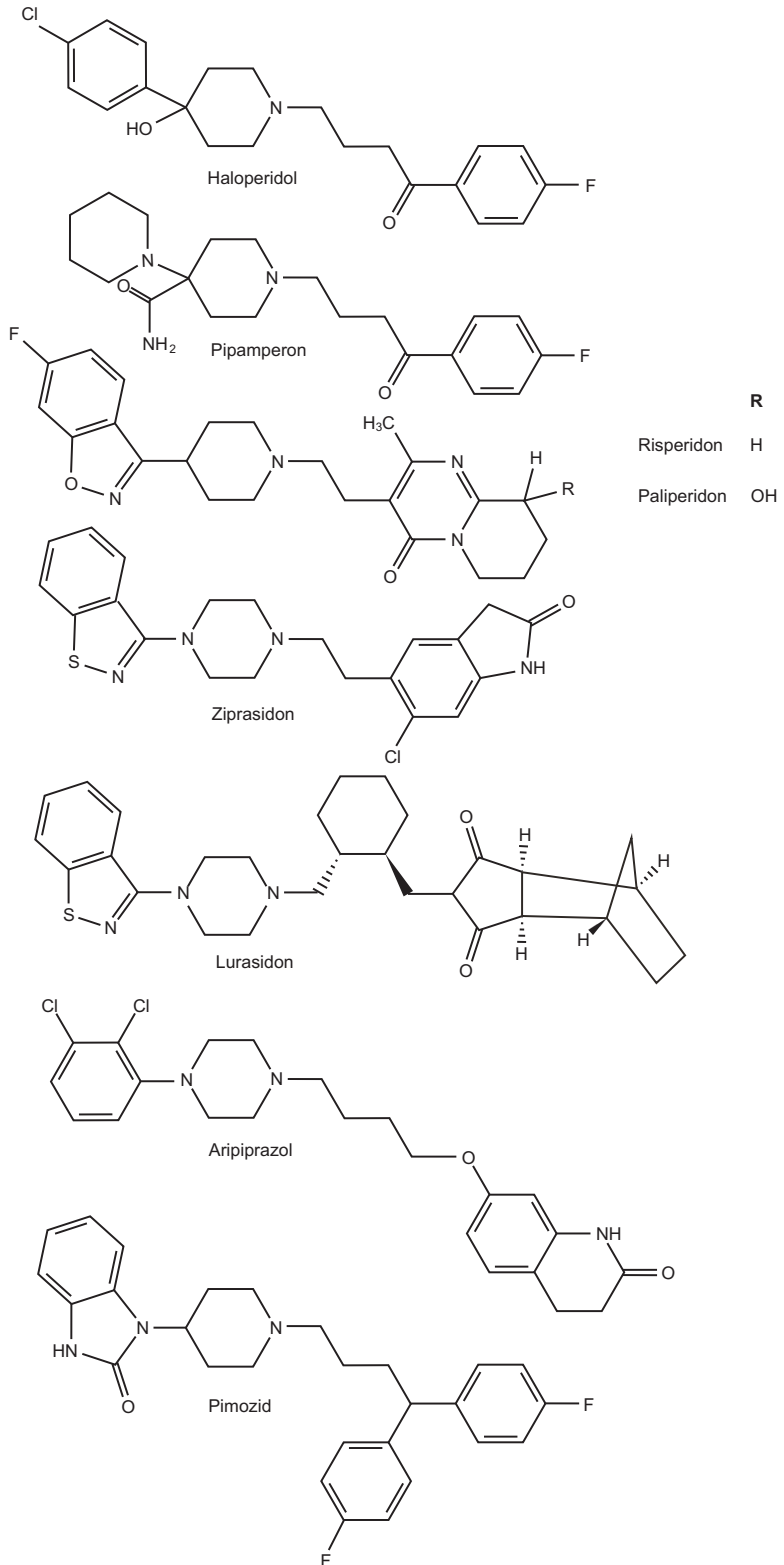


Loxapin

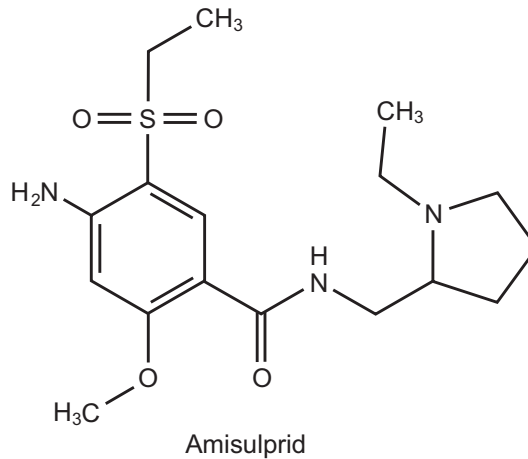


Asenapin

Anm. 3:



Anm. 4:



Anm. 5:

Gross G, Geyer MA (eds) (2012) Current Antipsychotics.
Handb Exp Pharmacol 212
Springer: Berlin, Heidelberg

Kuepper R, Skinbjerg M, Abi-Dargham A (2012) The dopamine dysfunction in schizophrenia revisited: new insights into topography and course. Handb Exp Pharmacol 212:1-26.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23129326>

Hwang YJ, Dixon SN, Reiss JP, Wald R, Parikh CR, Gandhi S, Shariff SZ, Pannu N, Nash DM, Rehman F, Garg AX (2014) Atypical antipsychotic drugs and the risk for acute kidney injury and other adverse outcomes in older adults: a population-based cohort study. Ann Intern Med 161:242-248

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25133360>

Dtsch. Ges. f. Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (Hrsg) (2005, gültig bis Nov. 2010) S3 Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie-. Band 1 – Behandlungsleitlinie Schizophrenie. Darmstadt: Steinkopf-Verlag.

http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/038009k_53_Schizophrenie_01.pdf
Zugriff 15.Juni 2018

Die Gültigkeitsdauer dieser Leitlinie ist überschritten.

Foussias G, Remington G (2010) Antipsychotics and schizophrenia: from efficacy and effectiveness to clinical decision-making. Can J Psychiatry 55:117-125.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20370961>

Fumagalli F, Frasca A, Racagni G, Riva MA (2009) Cognitive effects of second-generation antipsychotics: current insights into neurochemical mechanisms. *CNS Drugs* 23:603-614.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19552487>

Moncrieff J (2009) A critique of the dopamine hypothesis of schizophrenia and psychosis. *Harv Rev Psychiatry* 17:214-225.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19499420>

Grunder G, Hippus H, Carlsson A (2009) The ‚atypicality‘ of antipsychotics: a concept reexamined and re-defined. *Nat Rev Drug Discov* 8:197-202.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19214197>

Costentin J (2009) [A new approach to antischizophrenic therapeutics: D2 dopamine receptor partial agonists]. *Ann Pharm Fr* 67:310-319.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19695367>

Kim DH, Maneen MJ, Stahl SM (2009) Building a better antipsychotic: receptor targets for the treatment of multiple symptom dimensions of schizophrenia. *Neurotherapeutics* 6:78-85.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19110200>

Einarson A, Boskovic R (2009) Use and safety of antipsychotic drugs during pregnancy. *J Psychiatr Pract* 15:183-192

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19461391>

Anm. 6:

Baumann P, Hiemke C, Ulrich S, Eckermann G, Gaertner I, Gerlach M, Kuss HJ, Laux G, Muller-Oerlinghausen B, Rao ML, Riederer P, Zernig G (2004) The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatry* 37:243-265.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15551191>

Hiemke C (2008) Therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: does it hold its promises? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 258 Suppl 1:21-27.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18344046>

Eine Liste der therapeutischen Plasmakonzentrationen nach dem jeweils aktuellen Stand findet man über die Adresse

www.agnp.de

Zugriff 24. Juni 2018

Anm. 7:

Wenzel-Seifert K, Wittmann M, Haen E (2011) Psychopharmakaassoziierte QTc-Intervall-Verlängerung und Torsade de Pointes. Dtsch Arztebl 108:687-693.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22114630>

Anm. 9:

Foussias G, Remington G (2010) Antipsychotics and schizophrenia: from efficacy and effectiveness to clinical decision-making. Can J Psychiatry 55:117-125.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20370961>.

Die Autoren fassen die Ergebnisse der neuen, unabhängiger Untersuchungen CUtLASS und CATIE zusammen, kommentieren sie und schreiben abschliessend: "Both suggest that SGAs, except clozapine in the treatment-resistant population, offer little, if any, clinical benefits, and, moreover, harbour their own significant side effects."

CUtLASS:

Jones PB, Barnes TR, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP, Murray RM, Markwick A, Lewis SW (2006) Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). Arch Gen Psychiatry 63:1079-1087.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17015810>

CATIE:

Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK (2005) Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N Engl J Med 353:1209-1223.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16172203>

Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schwarz S, Bhoopathi PS, Kissling W, Leucht S (2009) Ziprasidone versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database Syst RevCD006627.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19821380>

Komossa K, Rummel-Kluge C, Schmid F, Hunger H, Schwarz S, El Sayeh HG, Kissling W, Leucht S (2009) Aripiprazole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database Syst RevCD006569.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19821375>

Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schwarz S, Schmidt F, Lewis R, Kissling W, Leucht S (2009) Sertindole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev CD006752.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19370652>

Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Duggan L, Kissling W, Leucht S (2010) Olanzapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev CD006654.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20238348>

Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Kissling W, Leucht S (2010) Zotepine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev CD006628.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20091601>

Komossa K, Rummel-Kluge C, Schmid F, Hunger H, Schwarz S, Srisurapanont M, Kissling W, Leucht S (2010) Quetiapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev CD006625.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20091600>

Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Silveira da Mota Neto JI, Kissling W, Leucht S (2010) Amisulpride versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev CD006624.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20091599>

Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK (2005) Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N Engl J Med 353:1209-1223.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16172203>

Anm. 10:

Die Webadressen für die folgenden drei Artikel enthalten Links zu den jeweiligen Volltexten.

Editorial:

Klemperer U (2010) Arzneimittelforschung: Marketing vor Evidenz, Umsatz vor Sicherheit.

Dtsch Ärztebl Int 107(16):277-278.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20467552>

Schott G, Pacht H, Limbach U, Gundert-Remy U, Ludwig WD, Lieb K (2010) Finanzierung von Arzneimittelstudien durch pharmazeutische Unternehmen und die Folgen.

Teil 1. Dtsch Arztebl Int 107(16):279-285

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20467553>

Schott G, Pacht H, Limbach U, Gundert-Remy U, Lieb K, Ludwig WD (2010) Finanzierung von Arzneimittelstudien durch pharmazeutische Unternehmen und die Folgen.

Teil 2. Dtsch Arztebl Int 107(17):295-301

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20490338>

Anm. 12:

Zugang über

<http://leitlinien.de>

Zugriff 18. Juni 2013

Anm. 13:

Urlichuk L, Prior TI, Dursun S, Baker G (2008) Metabolism of atypical antipsychotics: involvement of cytochrome p450 enzymes and relevance for drug-drug interactions. Curr Drug Metab. 9:410-418.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18537577>

Eckert A (2009) Spezielle Arzneimittelinteraktionen – Clinically relevant drug interactions with new generation antidepressants and antipsychotics. Ther Umsch 66:485-492.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19496045>

FGA:

Flupentixol: CYP 2D6, CYP 3A4

Fluphenazin: CYP 2D6

Haloperidol: CYP 3A4, CYP 2D6

Zuclopenthixol: Direkte Glucuronidierung, CYP 2D6

SGA:

Aripiprazol: CYP 3A4, CYP 2D6

Asenapin: CYP 1A2, CYP 2D6, CYP 3A4, UGT 1A4

Clozapin: CYP 1A2 (weniger CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 3A4)

Olanzapin: Direkte Glucuronidierung, CYP 1A2 (weniger CYP 2D6, CYP 3A4)

Risperidon: CYP 2D6 (wenig CYP 3A4)

Sertindol: CYP 2D6 (weniger CYP 3A4)

Quetiapin: CYP 3A4

Ziprasidon: Aldehyddehydrogenase, CYP 3A4

Anm. 14:

SGA	Bioverf. %	Proteinbindung %	Verteilungsvolumen l/kg	Halbwertszeit
Asenapin	< 2	95	≈ 24	24h
Aripiprazol	87	99	4,9	75/146 h ¹
Amisulprid	48	16	5,8	12 h
Clozapin	50-60	95	1,6	6-12-26 h
Olanzapin		93		37-52 h
Quetiapin		83		7 h/12 h ²
Risperidon	70-80	90	1-2	24 h ³
Sertindol		99,5	20	3 d
Ziprasidon	60 ⁴	99	1,1	6,6

¹: genetischer Polymorphismus von CYP 2D6 ²: Quellsubstanz / aktiver Metabolit
³: des aktiven Metaboliten. – ⁴: Anstieg bei Nahrungsaufnahme.

Tabelle 79.4. Zahlen zur Pharmakokinetik der SGA (Second Generation Antipsychotics)

FGA	Bioverf. %	Proteinbindung %	Verteilungsvolumen l/kg	Halbwertszeit
Flupentixiol	40-50	99	12-14	22-36
Fluphenazin	niedrig			12-18
Haloperidol	60-70	92	15-35	> 14
Perphenazin	40	90	10-35	8-12
Zotepin	7-13	97	10	13,7-15,9
Zuclopenthixol	44			20

Tabelle 79.5. Zahlen zur Pharmakokinetik der FGA (First Generation Antipsychotics)

Anm. 15:

Kane JM, Fleischhacker WW, Hansen L, Perlis R, Pikalov A, III, Assuncao-Talbott S (2009) Akathisia: an updated review focusing on second-generation antipsychotics. J Clin Psychiatry 70:627-643.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19389331>

Anm. 16:

Haddad PM, Sharma SG (2007) Adverse effects of atypical antipsychotics: differential risks and clinical applications. CNS Drugs 21:911-936.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17927296>

Anm. 17:

Muench J, Hamer AM (2010) Adverse effects of antipsychotic medications. *Am Fam Physician* 81:617-622.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20187598>

Anm. 18:

Riecher-Rössler A, Schmid C, Bleuer S, Birkhauser M (2009) Antipsychotika und Hyperprolaktinämie: Pathophysiologie, klinische Bedeutung, Abklärung und Therapie. *Neuropsychiatr* 23:71-83.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19573500>

Bostwick JR, Guthrie SK, Ellingrod VL (2009) Antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *Pharmacotherapy* 29:64-73.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19113797>

Bushe C, Shaw M, Peveler RC (2008) A review of the association between antipsychotic use and hyperprolactinaemia. *J Psychopharmacol* 22:46-55.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18477620>

Fitzgerald P, Dinan TG (2008) Prolactin and dopamine: what is the connection? A review article. *J Psychopharmacol* 22:12-19.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18477617>

Peveler RC, Branford D, Citrome L, Fitzgerald P, Harvey PW, Holt RI, Howard L, Kohen D, Jones I, O'Keane V, Pariente CM, Pendlebury J, Smith SM, Yeomans D (2008) Antipsychotics and hyperprolactinaemia: clinical recommendations. *J Psychopharmacol* 22:98-103.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18477626>

Anm. 19:

Reynolds GP, Kirk SL (2010) Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment-pharmacological mechanisms. *Pharmacol Ther* 125:169-179.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19931306>

Starrenburg FC, Bogers JP (2009) How can antipsychotics cause Diabetes Mellitus? Insights based on receptor-binding profiles, humoral factors and transporter proteins. *Eur Psychiatry* 24:164-170.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19285836>

Kantrowitz JT, Citrome L (2008) Olanzapine: review of safety 2008. *Expert Opin Drug Saf* 7:761-769.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18983222>

Anm. 20:

Wenzel-Seifert K, Wittmann M, Haen E (2011) Psychopharmakaassoziierte QTc-Intervall-Verlängerung und Torsade de Pointes. Dtsch Arztebl 108:687-693.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22114630>

Short DD, Hawley JM, McCarthy MF (2009) Management of schizophrenia with medical disorders: cardiovascular, pulmonary, and gastrointestinal. Psychiatr Clin North Am 32:759-773.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19944882>

Stahl SM, Mignon L, Meyer JM (2009) Which comes first: atypical antipsychotic treatment or cardiometabolic risk? Acta Psychiatr Scand 119:171-179.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19178394>

Tan HH, Hoppe J, Heard K (2009) A systematic review of cardiovascular effects after atypical antipsychotic medication overdose. Am J Emerg Med 27:607-616.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19497468>

Anm. 21:

Haddad PM, Sharma SG (2007) Adverse effects of atypical antipsychotics: differential risks and clinical applications. CNS Drugs 21:911-936.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17927296>

Anm. 22:

Trollor JN, Chen X, Sachdev PS (2009) Neuroleptic malignant syndrome associated with atypical antipsychotic drugs. CNS Drugs 23:477-492.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19480467>

Anm. 23:

Weinmann S, Read J, Aderhold V (2009) Influence of antipsychotics on mortality in schizophrenia: systematic review. Schizophr Res 113:1-11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19524406>

Anm. 24:

Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, Samara M, Barbui C, Engel RR, Geddes JR, Kissling W, Stapf MP, Lassig B, Salanti G, Davis JM (2013) Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet 382:951-962
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23810019>

Anm. 25:

Durchschnittliche Wirksamkeit auf die Symptome	Extrapyramidale UAW	Sedation	Gewichtszunahme	Prolactin erhöht	Qtc verlängert	Therapieabbruch
P	Clo	P	P	Ari	Lur	Ami
Lura	Ser	Ami	Hal	Que	Ari	Ola
Ase	Ola	Pal	Zip	P	P	Clo
Chl	Que	Ser	Lura	Ase	Pal	Pal
Zip	P	Ari	Ari	Ola	Hal	Ris
Ser	Ari	Lura	Ami	Chl	Que	P
Ari	Ami	Ris	Ase	Zip	Ola	Ari
Que	Zip	Hal	Pal	Lura	Ris	Que
Hal	Ase	Ase	Ris	Ser	Ase	Chl
Zot*	Pal	Ola	Que	Hal	Zip	Zot*
Pal	Ris	Que	Ser	Ris	Ami	Ase
Ris	Lura	Zip	Chl	Pal	Ser	Zip
Ola	Chl	Chl	Clo			Lur
Ami	Zot*	Zot*	Zot*			Ser
Clo	Hal	Clo	Ola			Hal

Tabelle. 79.1. "Atypische" Antipsychotika im Vergleich zu den "klassischen" Antipsychotika Chlorpromazin und Haloperidol. Daten aus Leucht, S. et al., The Lancet 382 (2013), 951-962, verkürzt und anders formatiert²⁴. AMI=Amisulpride, ARI=Aripiprazol, ASE=Asenapin, CHL=Chlorpromazin, CLO=Clozapin, HAL=Haloperidol, LURA=Lurasidon, OLA=Olanzapin, P=Placebo, PAL=Paliperidon, QUE=Quetiapin, RIS=Risperidon, SER=Sertralin, ZIP=Ziprasidon, ZOT*=Zotepin (au dem Handel). Die Pharmaka sind nach ihrer Wirksamkeit, nach ihren UAW und ihrer Akzeptanz durch die Patienten hierarchisch geordnet. Die Prolactinerhöhung steht als Maß für die Gynäkomastie. Bei Amisulprid, Clozapin und Zotepin war die Einordnung in die Prolactin-Hierarchie nicht möglich, bei Clozapin, Chlorpromazin und Zotepin gelang die Einordnung in die QTc-Hierarchie nicht.

Anm. 26:

	Durchschnittliche Wirksamkeit auf die Symptome	Extrapyramidale UAW	Sedation	Gewichtszunahme	Prolactin erhöht	Qtc verlängert	Akzeptanz
Ami	13	2	1	5	?	7	-4
Ari	6	1	4	4	-2	0	2
Ase	2	4	8	6	1	5	6
Chl	3	8	12	11	3	?	4
Clo	14	-2	14	12	?	?	-2
Hal	8	10	7	1	7	2	8
Lura	1	7	5	3	5	-1	10
Ola	12	0	9	14	2	3	-3
Pal	10	5	2	7	9	1	-1
Que	7	0	10	9	-1	2	3
Ris	11	6	6	8	8	4	1
Ser	5	1	3	10	6	8	9
Zip	4	3	11	2	4	6	7
Zot*	9	9	13	13	?	?	5

Abb. 79.2. Rangziffern von Antipsychotika hinsichtlich ihrer Wirksamkeit, ihrer UAW und ihrer Akzeptanz durch die Patienten. Die "klassischen" Antipsychotika Chlorpromazin und Haloperidol sind zum Vergleich aufgenommen. Daten aus Leucht, S. et al., The Lancet 382 (2013), 951-962, verkürzt und anders formatiert s. Anm 24.

AMI=Amisulpride, ARI=Aripiprazol, ASE=Asenapin, CHL=Chlorpromazin, CLO=Clozapin, HAL=Haloperidol, LURA=Lurasidon, OLA=Olanzapin, P=Placebo, PAL=Paliperidon, QUE=Quetiapin, RIS=Risperidon, SER=Sertralin, ZIP=Ziprasidon, ZOT*=Zotepin (aus dem Handel). Die Prolactinerhöhung steht als Maß für die Gynäkomastie. Bei Amisulprid, Clozapin und Zotepin war die Bezifferung in die Prolactin-Hierarchie nicht möglich, bei Clozapin, Chlorpromazin und Zotepin gelang die Bezifferung in die QTc-Hierarchie nicht.

Anm. 27:

Weitere UAW der Antipsychotika

	Anticholinergene	Hypotonie	Tachykardie	Blutbildungsstörungen	Krampfneigung erhöht	Hyperglykämie	Photosensibilität	Malignes neolep. Syndrom
Phenothiazine								
Fluphenazin	3	4	4	3	4	3		4
Perazin	3	4	4	3	3	4	3	?
Perphenazin					ja		ja	ja
Thioxanthene								
Flupentixol	5	5	5	2	3	2	2	2
Zuclopenthixol	5	4	4	2	3	2	(4)	1
Clozapin-ähnlich								
Asenapin	2	3	3	2	3	3		2
Clozapin	4	4	5	4!	4	2		
Loxapin	4	3	ja					
Olanzapin	4	5		4	3	3	3	2
Quetiapin	5	4	4	5	3		(2)	
Haloperidol-ähnlich								
Aripiprazol	3	±	3	ja	ja	3		ja
Haloperidol	3	4	1	3	3		3	3
Lurasidon	4	3	3	1	(1)	3		
Paliperidon	3	4	(4)	3	3	3		2
Risperidon	4	4*	4	3	3	3		2
Ziprasidon	4	3#	3	2	3			(1)
Amisulprid	4	4			3	3		ja

*Hypertonie 4, Hypotonie 3 – #Hypertonie oder Hypotonie 3

Tabelle 79.3. Häufigkeit von weiteren gefährlichen UAW der Antipsychotika. Ja = kommt vor, 1 = sehr selten, 2 = selten, 3 = gelegentlich, 4 = häufig, 5 = sehr häufig. Die Daten wurden den Fachinformationen entnommen, soweit sie dort verzeichnet sind.

Anm. 28:

Rose O. (2016) Schizophrenie. Dtsch. Apotheker Zeitung 156, #27, 36-43

Kapitel 80: Allgemeine Pharmakologie und Toxikologie des GABA-Systems

Anm. 1:

Madsen KK, White HS, Schousboe A (2010) Neuronal and non-neuronal GABA transporters as targets for antiepileptic drugs. *Pharmacol Ther* 125:394-401.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20026354>

Anm. 2:

Wu Y, Wang W, Richerson GB (2001) Transaminase inhibition induces spontaneous and enhances depolarization-evoked GABA efflux via reversal of the GABA transporter. *J Neurosci* 15:2630-2639.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11306616>.

Anm. 3:

Drafts BC, Fisher JL (2006) Identification of structures within GABAA receptor alpha subunits that regulate the agonist action of pentobarbital. *J Pharmacol Exp Ther* 318:1094-110
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16728592>

Fisher MT, Fisher JL (2010) Activation of alpha6-containing GABAA receptors by pentobarbital occurs through a different mechanism than activation by GABA. *Neurosci Lett* 471:195-199
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20109529>

Anm. 4:

Quilichini PP, Chiron C, Ben Ari Y, Gozlan H (2006) Stiripentol, a putative antiepileptic drug, enhances the duration of opening of GABA-A receptor channels. *Epilepsia* 47:704-716
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16650136>

Chiron C (2007) Stiripentol. *Neurotherapeutics* 4:123-125.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17199026>

Anm. 5:

Fisher MT, Fisher JL (2010) Activation of alpha6-containing GABAA receptors by pentobarbital occurs through a different mechanism than activation by GABA. *Neurosci Lett* 471:195-199.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20109529>

Drafts BC, Fisher JL (2006) Identification of structures within GABAA receptor alpha subunits that regulate the agonist action of pentobarbital. *J Pharmacol Exp Ther* 318:1094-1101.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16728592>

Quilichini PP, Chiron C, Ben Ari Y, Gozlan H (2006) Stiripentol, a putative antiepileptic drug, enhances the duration of opening of GABA-A receptor channels. *Epilepsia* 47:704-716.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16650136>

Anm. 6:
Zopiclon, Zolpidem, Zaleplon

Anm. 7:
Möhler H, Fritschy JM, Rudolph U (2002) A new benzodiazepine pharmacology. *J Pharmacol Exp Ther* 300:2-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11752090>

Anm. 8:
Usala M, Thompson SA, Whiting PJ, Wafford KA (2003) Activity of chlormethiazole at human recombinant GABA(A) and NMDA receptors. *Br J Pharmacol* 140:1045-1050.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14530209>

Nelson RM, Green AR, Hainsworth AH (2002) Electrophysiological actions of gamma-aminobutyric acid and clomethiazole on recombinant GABA(A) receptors. *Eur J Pharmacol* 452:255-262.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12359265>

Anm. 9:
Simeone TA, Wilcox KS, White HS (2006) Subunit selectivity of topiramate modulation of heteromeric GABA(A) receptors. *Neuropharmacology* 50:845-857
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16490221>

Anm. 10:
Drexler B, Jurd R, Rudolph U, Antkowiak B (2009) Distinct actions of etomidate and propofol at beta3-containing gamma-aminobutyric acid type A receptors. *Neuropharmacology* 57:446-455.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19555700>

Antkowiak B (2015) Closing the gap between the molecular and systemic actions of anesthetic agents. *Adv Pharmacol* 72:229-262
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25600373>

Li GD, Chiara DC, Cohen JB, Olsen RW (2010) Numerous classes of general anesthetics inhibit etomidate binding to gamma-aminobutyric acid type A (GABAA) receptors. *J Biol Chem* 285:8615-8620.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20083606>

Anm. 11:

Olsen RW, Hanchar HJ, Meera P, Wallner M (2007) GABAA receptor subtypes: the „one glass of wine“ receptors. *Alcohol* 41:201-209.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17591543>

Valenzuela CF, Jotty K (2015) Mini-Review: Effects of Ethanol on GABAA Receptor-Mediated Neurotransmission in the Cerebellar Cortex – Recent Advances. *Cerebellum* 14:438-446.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25575727>

Zwei Modelle zur Erklärung des Wirkungsmechanismus

Anm. 12:

Schott G, Dünneweber C, Mühlbauer B, Niebling W, Pacht H, Ludwig WD (2013) Besteht ein Einfluss pharmazeutischer Unternehmen auf Leitlinien? *Dtsch. Ärztebl.* 110:575-598

Anm. 13:

Chua HC, Chebib M (2017) GABAA Receptors and the Diversity in their Structure and Pharmacology. *Adv Pharmacol* 79:1-34

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=28528665>

Avoli M, Krnjevic K (2016) The Long and Winding Road to Gamma-Amino-Butyric Acid as Neurotransmitter. *Can J Neurol Sci* 43:219-226

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26763167>

Knoflach F, Hernandez MC, Bertrand D (2016) GABAA receptor-mediated neurotransmission: Not so simple after all. *Biochem Pharmacol* 115:10-17

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27002180>

Wenn der Chloridgradient umgekehrt ist (mehr Chlorid innen als außen), kann auch Erregung resultieren.

Jembrek MJ, Vlainic J (2015) GABA Receptors: Pharmacological Potential and Pitfalls. *Curr Pharm Des* 21:4943-4959
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26365137>

Krall J, Balle T, Krogsgaard-Larsen N, Sorensen TE, Krogsgaard-Larsen P, Kristiansen U, Frolund B (2015) GABAA receptor partial agonists and antagonists: structure, binding mode, and pharmacology. *Adv Pharmacol* 72:201-227
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25600372>

Sieghart W (2015) Allosteric modulation of GABAA receptors via multiple drug-binding sites. *Adv Pharmacol* 72:53-96
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25600367>

Seljeset S, Lavery D, Smart TG (2015) Inhibitory neurosteroids and the GABAA receptor. *Adv Pharmacol* 72:165-187
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25600370>

Comenencia-Ortiz E, Moss SJ, Davies PA (2014) Phosphorylation of GABAA receptors influences receptor trafficking and neurosteroid actions. *Psychopharmacology (Berl)* 231:3453-3465
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24847959>

Fritschy JM, Panzanelli P (2014) GABAA receptors and plasticity of inhibitory neurotransmission in the central nervous system. *Eur J Neurosci* 39:1845-1865
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24628861>
Diskussion über die Möglichkeiten der Regulation.

Möhler H (2015) The legacy of the benzodiazepine receptor: from flumazenil to enhancing cognition in Down syndrome and social interaction in autism. *Adv Pharmacol* 72:1-36
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25600365>

Rudolph U, Möhler H (2014) GABAA receptor subtypes: Therapeutic potential in Down syndrome, affective disorders, schizophrenia, and autism. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 54:483-507.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24160694>

Uusi-Oukari M, Korpi ER (2010) Regulation of GABA(A) receptor subunit expression by pharmacological agents. *Pharmacol Rev* 62:97-135.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20123953>

Rudolph U, Möhler H (2004) Analysis of GABAA receptor function and dissection of the pharmacology of benzodiazepines and general anesthetics through mouse genetics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 44:475-498.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14744255>

Bei allen Agonisten entwickelt sich Toleranz. Verschiedene Subtypen sind betroffen.

Calixto E (2016) GABA withdrawal syndrome: GABAA receptor, synapse, neurobiological implications and analogies with other abstinences. *Neuroscience* 313:57-72

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26592722>

Verminderte GABA-Synthese und Abnahme der GABA-Rezeptoren mit Zunahme des Calciumeinstroms.

Olsen RW, Sieghart W (2008) International Union of Pharmacology. LXX. Subtypes of gamma-aminobutyric acid(A) receptors: classification on the basis of subunit composition, pharmacology, and function. Update. *Pharmacol Rev* 60:243-260.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18790874>

GABAA-Rezeptoren sind durch Liganden operierte Chlorid-Kanäle.

Anm. 14:

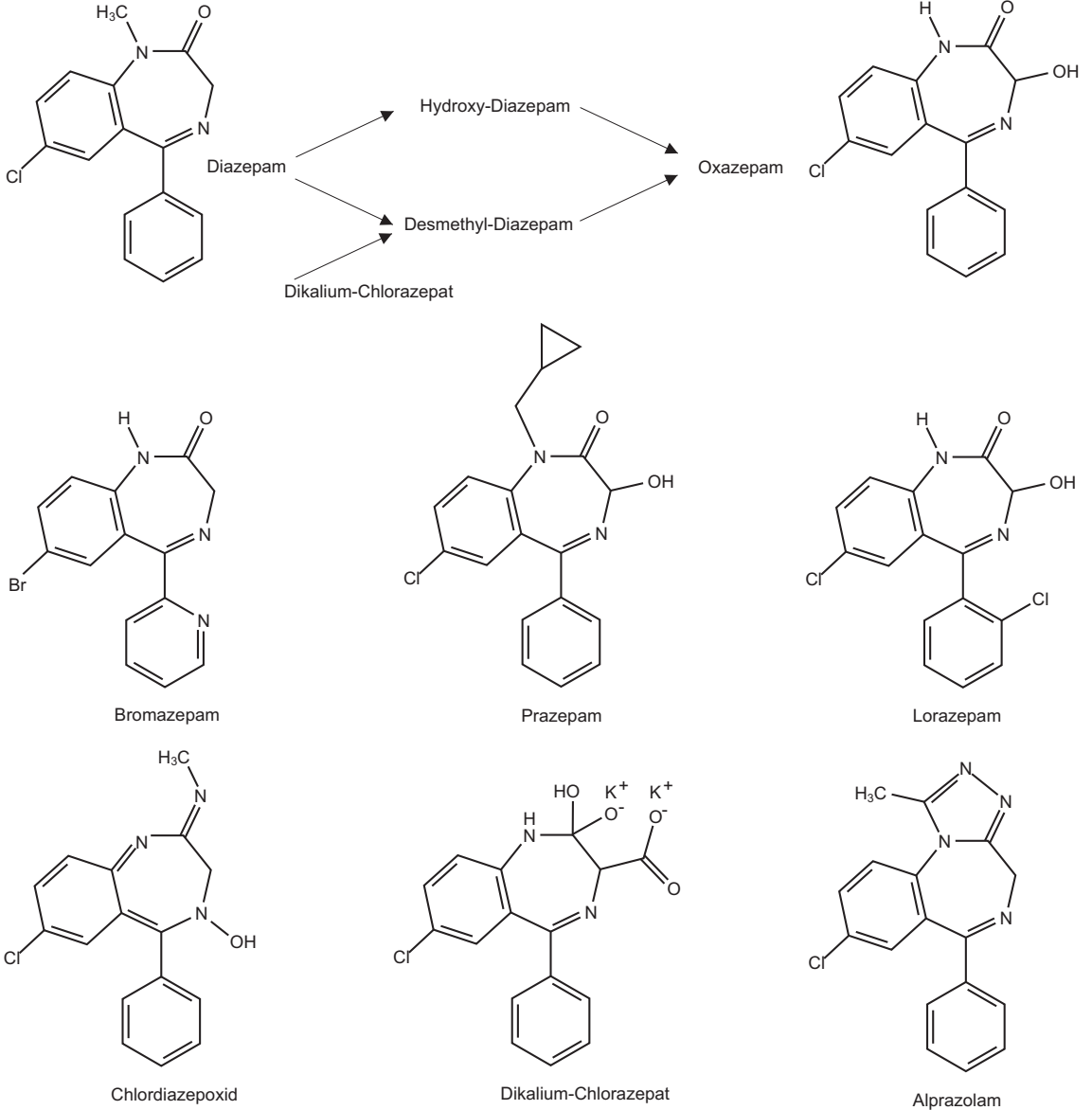
$\alpha 1$ – $\alpha 6$, $\beta 1$ – $\beta 3$, $\gamma 1$ – $\gamma 3$, δ , ϵ , π , ρ , θ .

Anm. 15:

Gabapentin, Kinetik: V_d 0,56l/kg, HWZ 6,3 h, t_{max} 60 min.

Kapitel 81: Tranquilizer, Anxiolytika

Anm. 1:



Anm. 2:

Löw K, Crestani F, Keist R, Benke D, Brüning I, Benson JA, Fritschy J-M, Rüllicke T, Bluethmann H, Möhler H, Rudolph U (2000) Molecular and neuronal substrate for the selective attenuation of anxiety. *Science* 290:131-134.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11021707>

Möhler H, Fritschy JM, Rudolph U (2002) A new benzodiazepine pharmacology. *J Pharmacol Exp Ther* 300:2-8.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11752090>

Möhler H (2006) GABA(A) receptor diversity and pharmacology. *Cell Tissue Res* 326:505- 516.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16937111>

Tan KR, Brown M, Labouebe G, Yvon C, Creton C, Fritschy JM, Rudolph U, Lüscher C (2010) Neural bases for addictive properties of benzodiazepines. *Nature* 463:769-774.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20148031>

Rudolph U, Mohler H (2014) GABAA receptor subtypes: Therapeutic potential in Down syndrome, affective disorders, schizophrenia, and autism. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 54:483-507.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24160694>

Anm. 3:

Crestani F, Martin JR, Mohler H, Rudolph U (2000) Mechanism of action of the hypnotic zolpidem in vivo. *Br J Pharmacol* 131:1251-1254.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11090095>

Anm. 4:

Benzodiazepine, Dosierungen:

mittellang wirksame:

Alprazolam 0,25 – maximal 3 mg – über den Tag verteilt für maximal 3 Wochen,

Bromazepam 1 x 4-6 mg,

Lorazepam 0,5-3 mg auf mehrere Dosen verteilt oder abends als Einzeldosis,

Oxazepam 2-3 x 10 mg auf zwei Dosen verteilt,

lang wirksame:

Chlordiazepoxid 1-2 x 25 mg

Clobazam 2-3 x 10 mg

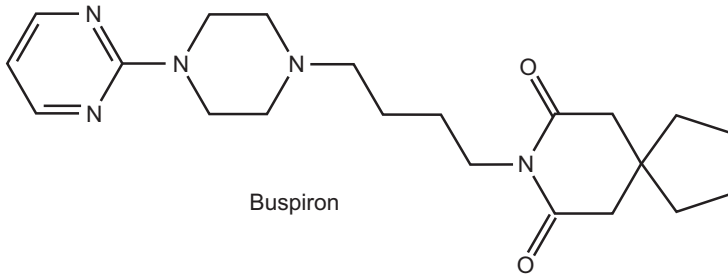
Diazepam 1-2 x 5 mg

Dikaliumchlorazepat 10-20 mg verteilt oder als Einmaldosis am Abend

Medazepam 1-3 x 10 mg oder Gesamtdosis am Abend

Prazepam 1-2 x 20 mg

Anm. 5:

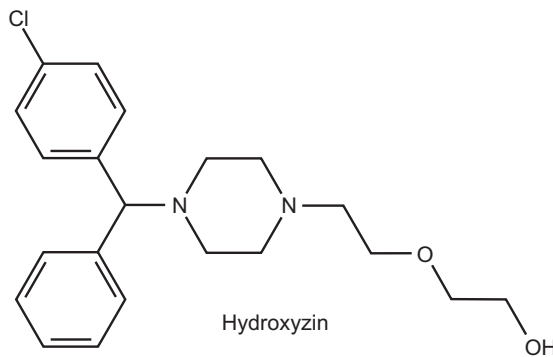


Anm. 6:

Caccia S (2007) N-dealkylation of arylpiperazine derivatives: disposition and metabolism of 1-aryl-piperazines formed. *Curr Drug Metab* 8:612-622.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17691920>

Anm. 7:



Anm. 8:

Düfer M, Begrow F (2014): Ein Angriffspunkt, viele Wirkungen. *Deutsche. Apotheker-Zeitung* 154, #16, 48-54

www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2014/daz-16-2014/ein-angriffspunkt-viele-wirkungen

Anm. 9:

Poser W, Poser S (1986) Abusus und Abhängigkeit von Benzodiazepinen. *Internist (Berl)* 27:738-745

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2880824>

Uhlenhuth EH, Balter MB, Ban TA, Yang K (1999) International study of expert judgment on therapeutic use of benzodiazepines and other psychotherapeutic medications: IV. Therapeutic dose dependence and abuse liability of benzodiazepines in the long-term treatment of anxiety disorders. *J Clin Psychopharmacol* 19:23S-29S
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10587281>

Izzo E, Auta J, Impagnatiello F, Pesold C, Guidotti A, Costa E (2001) Glutamic acid decarboxylase and glutamate receptor changes during tolerance and dependence to benzodiazepines. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:3483-3488
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11248104>

Hidalgo RB, Sheehan DV (2009) Benzodiazepines risk, abuse, and dependence: a tsunami in a tea cup. *Psychiatry (Edgmont)* 6:13-15
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20104285>

Verbanck P (2009) Assuetudes aux benzodiazepines et aux antidépresseurs. *Rev Med Brux* 30:372-375
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19899383>

Tan KR, Brown M, Labouebe G, Yvon C, Creton C, Fritschy JM, Rudolph U, Lüscher C (2010) Neural bases for addictive properties of benzodiazepines. *Nature* 463:769-774.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20148031>

Guerlais M, Grall-Bronnec M, Feuillet F, Gerardin M, Jolliet P, Victorri-Vigneau C (2015) Dependence on prescription benzodiazepines and Z-drugs among young to middle-aged patients in France. *Subst Use Misuse* 50:320-327
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25474727>

Kapitel 82: Myotonolytika

Anm. 1:

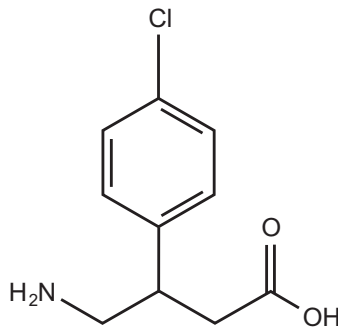
See S, Ginzburg R (2008) Choosing a muscle relaxant. Am Fam Physician 78:365-370.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18711953>

Wörner J, Rukwied R, Konrad C (2009) Co-Analgetika – heute und morgen – eine rezeptorbasierte Übersicht analgetischer Therapieoptionen. Intensivmed Notfallmed Schmerzther 44:736-744.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19918705>

Anm. 2:



Baclofen

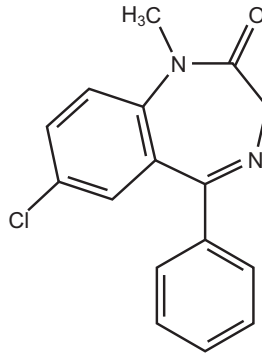
Anm. 3:

Baclofen: Start mit 3 x 5 mg, ansteigend mit einer Stufenlänge von 3 Tagen und einer Stufenhöhe von 3 x 5 mg bis maximal 3 x 25 mg.

Anm. 4:

Baclofen: Bvf 80-90%. Verteilung: Die Liquorgängigkeit ist schlecht, und auch bei hohen Dosen bleiben die Liquorkonzentrationen gering. Baclofen wird nur wenig metabolisiert und zu 90% renal eliminiert. Bei Senioren und bei Niereninsuffizienten soll deshalb die Dosis reduziert werden. HWZ 6,8 h, verlängert im Alter und bei Niereninsuffizienz.

Anm. 5:



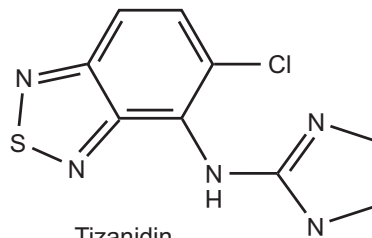
Diazepam

Anm. 6:

Wagstaff AJ, Bryson HM (1997) Tizanidine. A review of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the management of spasticity associated with cerebral and spinal disorders. *Drugs* 53:435-452.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9074844>

Anm. 7:



Tizanidin

Anm. 8:

Tizanidin: Startdosierung 3 x 2 mg, ansteigend bis maximal 3 x 8 mg.

Anm. 9:

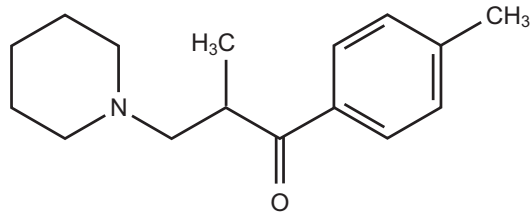
Tizanidin: Bvf 20 %, HWZ 3-5 h. Tizanidin wird hepatisch mit CYP 1A2 oxidiert, und sein Abbau kann durch Hemmer des CYP 1A2 verzögert werden.

Anm. 10:

Quasthoff S, Mockel C, Zieglgansberger W, Schreibmayer W (2008) Tolperisone: a typical representative of a class of centrally acting muscle relaxants with less sedative side effects. CNS Neurosci Ther 14:107-119.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18482024>

Anm. 11:

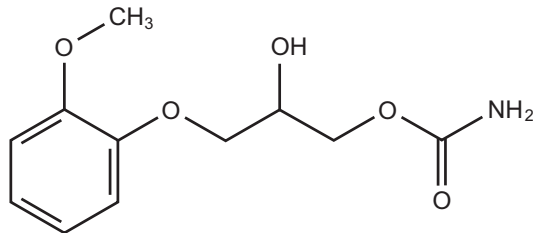


Tolperison

Anm. 12:

Tolperison: Dosierung 3 x 150 mg/Tag. Es ist nur zu 20 % bioverfügbar und wird hauptsächlich mit CYP 2D6 abgebaut. Entzugserscheinungen treten nicht auf.

Anm. 13:

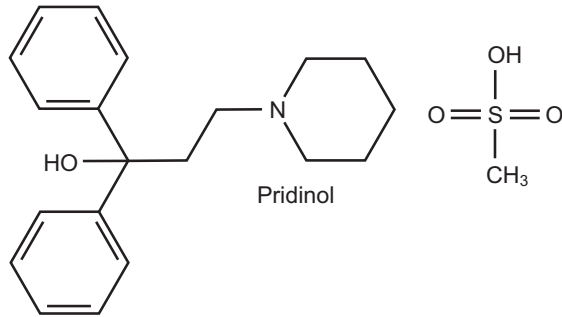


Methocarbamol

Anm. 14:

Methocarbamol wird glucuronidiert und sulfatiert, die Konjugate werden renal ausgeschieden.

Anm. 15:



Anm. 16:

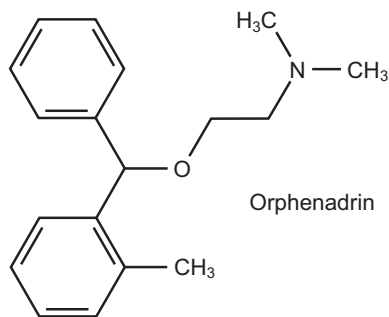
Der Zulassungstext enthält aber unter “Pharmakodynamik” keinen Hinweis auf eine anticholinerge Wirkung.

Anm. 17:

Pridinol

Dosierung: Myopridin® 1-2 x täglich 1,5 mg i.m. Elimination zu 50% unverändert renal.

Anm. 18:



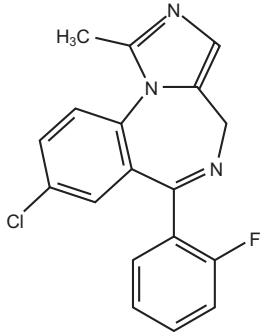
Anm. 19:

Orphenadrin

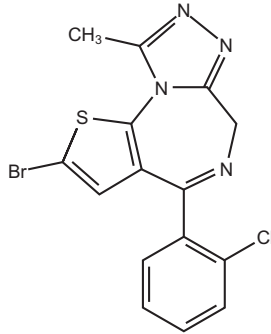
Dosierung: Norflex® 2 x 100 mg in Retard-Form. – Norflex® (Bvf 81%) wird durch mehrere CYP-Enzyme metabolisiert und hat 14 h HWZ.

Kapitel 83: Sedativa, Hypnotika

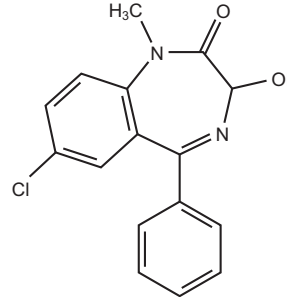
Anm. 1:



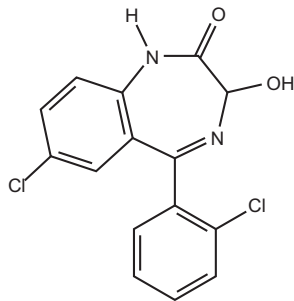
Midazolam



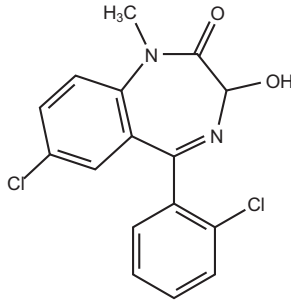
Brotizolam



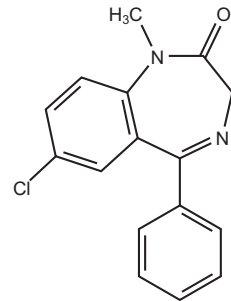
Temazepam



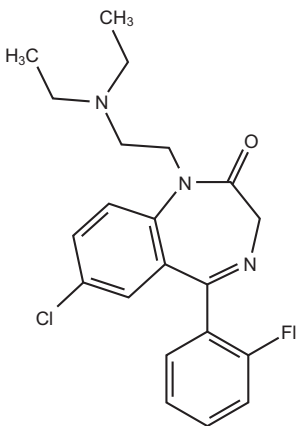
Lorazepam



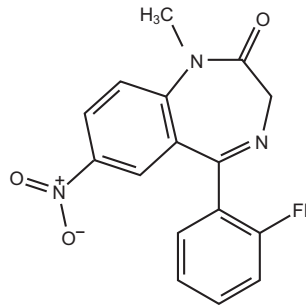
Lormetazepam



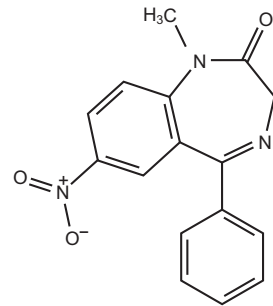
Diazepam



Flurazepam

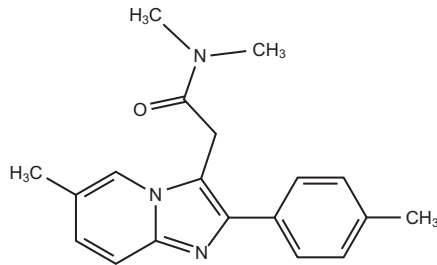
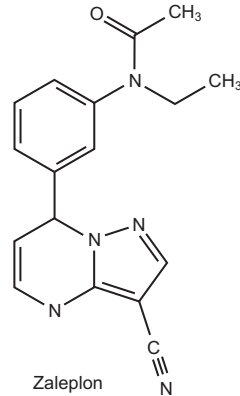
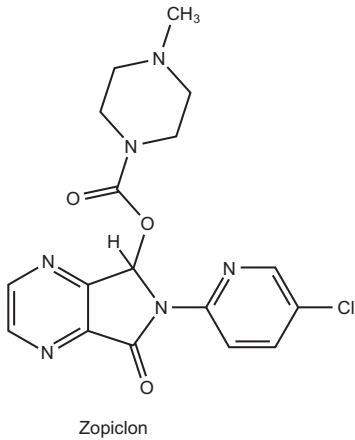


Flunitrazepam



Nitrazepam

Anm. 2:



Anm. 3:

Crestani F, Martin JR, Möhler H, Rudolph U (2000) Mechanism of action of the hypnotic zolpidem in vivo. *Br J Pharmacol* 131:1251-1254.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11090095>

Anm. 4:

Brotizolam (Lendormin®) 0,125-0,25 mg,
 Diazepam 20-50 mg initial, danach die Hälfte,
 Flunitrazepam 0,5-1 mg,
 Flurazepam 13,7-27,4 mg (1/2-1 Tablette),
 Lorazepam 0,5-2,5 mg,
 Lormetazepam 0,5-1 mg,
 Midazolam 1,5-2,5 mg,
 Nitrazepam 2,5-5 mg,
 Temazepam 20-40 mg,
 Zaleplon (Sonata®) 10 mg,
 Zolpidem 10 mg,
 Zopiclon 3,75-7,5 mg.

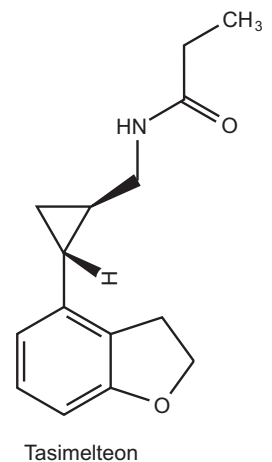
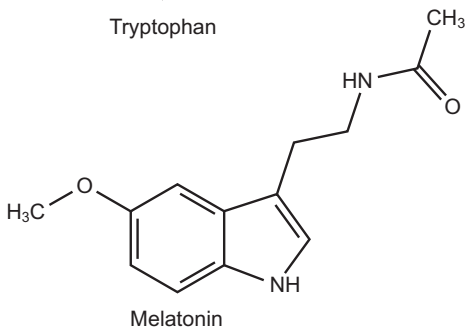
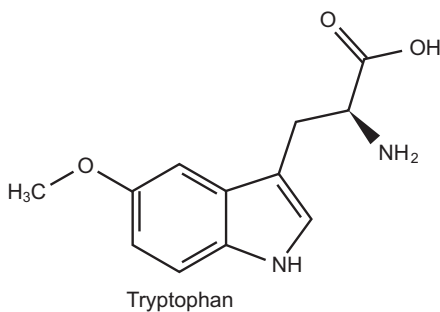
Anm. 5

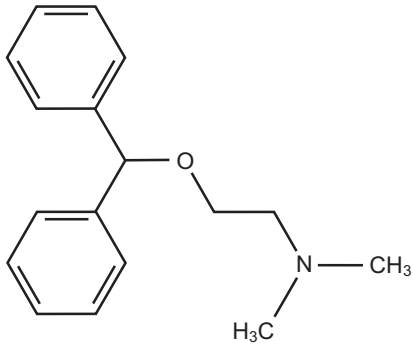
	Bioverfügbarkeit %	V _d [l/kg]	Plasmaprotein-Bindung %	therapeutische Plasmakonz. [ng/ml]*
Brotizolam	70	0,7	89-95	4-5
Diazepam	75-80	0,8-1,0	98	90-225
Flunitrazepam	80-90	3,3-5,5	78	12-15
Flurazepam	30-60		95-96	15
Lorazepam	94	1,3	80-93	50-60
Lormetazepam	88		80	8
Midazolam	30-50	0,7-1,2	96-98	70-120
Nitrazepam	54-98	2-5	85-88	37-108
Temazepam	81-95	1,3-1,5	96	660-1100
Zaleplon	30	1,4	60	
Zolpidem	70	0,3-0,5	92	80-200
Zopiclon			45	30-60

* Die Plasmakonzentrationen wurden nach oraler Gabe therapeutischer Dosen gemessen.

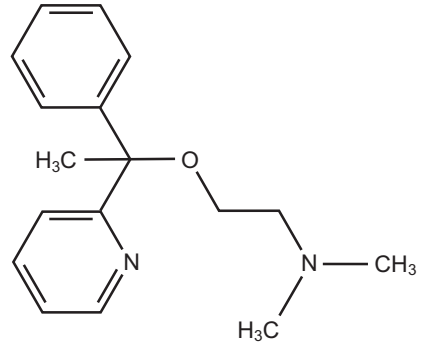
Tabelle 83.1. Pharmakokinetik-Daten von Benzodiazepinen und "Z-Drugs".

Anm. 6:





Diphenhydramin



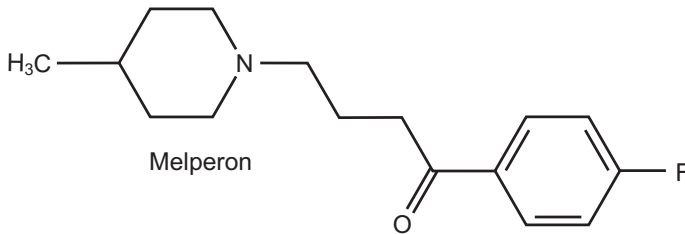
Doxylamin

Anm. 7:

Anm. 8:

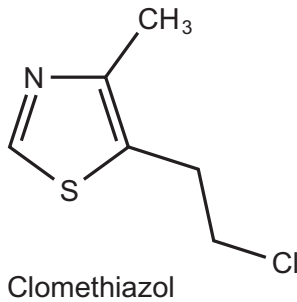
Diphenhydramin: Bvf 40-72%, V_d 4-7 l/kg, Plasmaproteinbindung 85-90%, HWZ 2,4-4-9,3 h. Metabolismus: CYP2D6 (überwiegend), CYP1A2, CYP2C9, CYP2P19.

Anm. 9:



Melperon

Anm. 10:



Clomethiazol

Anm. 11:

Nelson RM, Green AR, Hainsworth AH (2002) Electrophysiological actions of gamma-aminobutyric acid and clomethiazole on recombinant GABA(A) receptors. *Eur J Pharmacol* 452:255-262.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12359265>

Usala M, Thompson SA, Whiting PJ, Wafford KA (2003) Activity of chlormethiazole at human recombinant GABA(A) and NMDA receptors. *Br J Pharmacol* 140:1045-1050.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14530209>

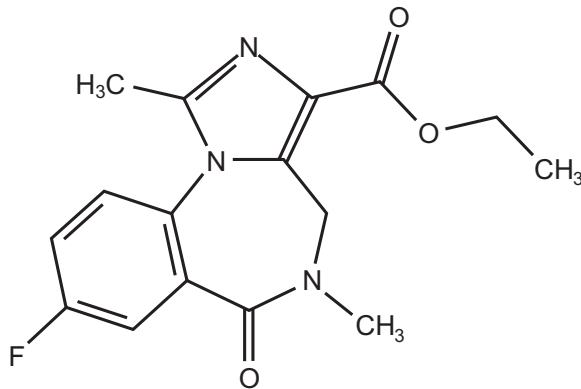
Anm. 12:

Clomethiazol: Distraneurin® in Kapseln oder in flüssiger Form ("Mixtur"). Die Dosierungen unterscheiden sich für die Indikationen. Dosierung beim Entzugsdelir s. Kap. 104.

Anm. 13:

Clomethiazol: Starker Erstpassage-Effekt, Bvf 25-42 %, V_d 9-13 l/kg, PPB 63 %, HWZ 3,6-5 h, Elimination durch Dehalogenierung und Oxidation mit den Enzymen CYP 3A4, CYP 2A6 und CYP 2B6.

Anm. 14:



Flumazenil

Anm. 15:

Flumazenil: Das V_d ist mit nur 0,95 l/kg recht gering für einen zentral wirkenden Stoff. Flumazenil wird mit CYP 3A-Enzymen schnell mit einer Plasmahalbwertszeit von nur 53 min eliminiert.

Amn. 16:

Eliminationswege der Benzodiazepine und Z-Stoffe:

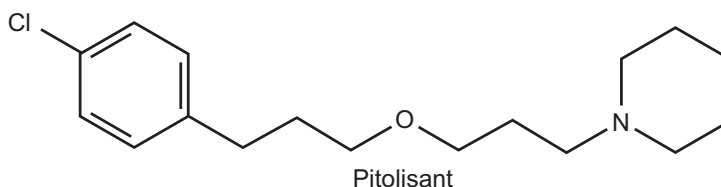
Brotizolam	CYP 3A4
Flurazepam	CYP 3A4?
Flunitraepam	Wahrscheinlich Reduktion der NO-Gruppe zum Amin, danach Acetylierung. Wenig CYP 3A4
Lorazepam	Direkte Glucuronidierung
Lormetazepam	Direkte Glucuronidierung
Midazolam	CYP 3A4
Nitrazepam	Reduktion der NO ₂ -Gruppe zum Amin, anschließend Acetylierung. Wenig CYP 3A4
Temazepam	Direkte Glucuronidierung
Triazolam	CYP 3A4, Interaktion mit CYP 3A4-Hemmern und Induktoren (Liste 4)
Zaleplon	Aldehyddehydrogenase, wenig CYP 3A4
Zolpidem	CYP 3A4
Zopiclon	CYP 3A4, CYP 2C8

Amn. 17:

Tasimelteon (Hetlioz®)

- ▶ Struktur: siehe Anm. 6
- ▶ Mechanismus: Agonist an Melatoninrezeptoren M1 und M2.
- ▶ Wirkung: Regelung des Schlaf-Wach-Rhythmus bei Blinden, die den Helligkeitswechsel nicht mehr wahrnehmen. Langsamer Wirkungseinsatz.
- ▶ Zulassung als Orphan Drug:
- ▶ Dosierung: 1 x 20 mg p.o./Tag zwei Std. nach der Abendmahlzeit. Erfolgskontrolle nach 3 Monaten.
- ▶ Kinetik: Metabolismus mit CYP 1A2 und CYP3 A4. t_{max} 0,5-3 h, aber HWZ 1,3 h
 - ▶ C_{max} ist dadurch recht variabel.
- ▶ UAW: Kopfschmerzen, Albträume, Schläfrigkeit, aber Schlafstörungen. Erhöhte Infektionsgefahr.
- ▶ Interaktionen und Gefahren: mit Hemmern und Induktoren von CYP 1A2 und CYP 3A4 (Liste 4).
- ▶ Mutter & Kind: Fertilitätsstörungen im Tierversuch.

Amn. 18:



Anm. 19:

Pitolisant (Wakix[®])

- ▶ Struktur: s. Anm. 18
- ▶ Mechanismus: Präsynaptische Neurone im ZNS, die Histamin freisetzen, tragen auf ihrer präsynaptischen Membran Histamin-H3-Rezeptoren. Sie dienen der Rückregulation der Freisetzung von Histamin (und von Cotransmittern). Pitolisant wirkt als inverser Agonist (siehe Kap. 11) an H3-Rezeptoren und erhöht dadurch die Histamin-Freisetzung.
- ▶ Wirkung: Die vermehrte Histamin-Freisetzung aus ZNS-Neuronen führt zu vermehrter Aktivierung postsynaptischer H1- und H2-Rezeptoren auf solchen anderen ZNS-Neuronen, die den Wachzustand fördern.
- ▶ Zulassung: Narkolepsie mit oder ohne Katalapsie.
- ▶ Dosierung: Start 1x9 mg/Tag p.o., halbe oder doppelte Menge je nach Wirkung.
- ▶ Kinetik: Gute (?) Resorption, C_{\max} 3 h, PPB > 90 %, HWZ 10-12 h.
- ▶ UAW: Vielfältige Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Gleichgewichtsstörungen, Übelkeit und Erbrechen. QT-Verlängerung.
- ▶ Interaktionen: Senkung der zentralen H1-Antihistaminwirkung u. a. von Antihistaminika und Antidepressiva, synergistisch mit Verlängerern der QT-Zeit (Liste 7), Interaktion mit CYP3A4-Induktoren und CYP2D6-Hemmern (Liste 4).
- ▶ Gefahren, Kontraindik.: Schwere Nieren- oder Leberinsuffizienz, QT-Verlängerung, Epilepsie.
- ▶ Mutter & Kind: Reproduktionstoxisch im Tierversuch.

Anm. 20:

Chloralhydrat

- ▶ Wirkungen: Trichlorethanol wirkt sedativ und leicht antikonvulsiv.
- ▶ Dosierung: Erwachsene 1 x 250-500 mg p.o. (wegen des schlechten Geschmacks in Kapseln, Chloraldurat[®]), Kinder (Akutbehandlung) rektale Zufuhr per Miniklistier. Lebensgefährdend sind beim Erwachsenen Dosen > 6 g.
- ▶ Kinetik: Chloralhydrat $\text{CCl}_3\text{-CH}(\text{OH})_2$ wird mit Alkoholdehydrogenase in die wirksame Form Trichlorethanol $\text{CCl}_2\text{-CH}_2\text{O}_2$ überführt. Trichlorethanol hat ein V_d von 0,6 l/kg und kann deshalb bei lebensbedrohenden Vergiftungen dialysiert werden. Es wird glucuronidiert und mit einer HWZ von 4-12 Stunden renal eliminiert.
- ▶ Sonstiges: Trichlorethanol labilisiert das Erregungsleitungssystem, es soll deshalb nicht bei Rhythmusstörungen und nicht in Kombination mit Pharmaka gegeben werden, die die Erregungsleitung beeinflussen. Bei der Therapie von Vergiftungen können Catecholamine über ihre β -agonistische Wirkungskomponente Arrhythmien auslösen. – Über die Wirkung in der Schwangerschaft gibt es keine verlässlichen Daten.

Kapitel 84: Antiepileptika

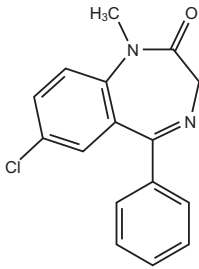
Anm. 1:

Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Leitlinie 030-041

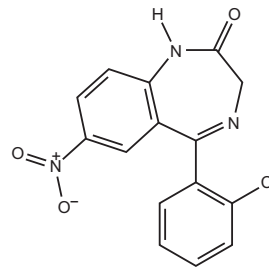
Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter

<https://www.dgn.org/leitlinien/3410-030-041-erster-epileptischer-anfall-und-epilepsien-im-erwachsenenalter-2017>

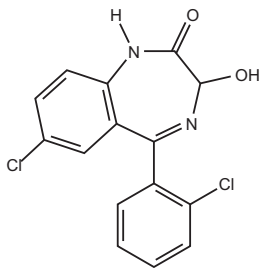
Anm. 2:



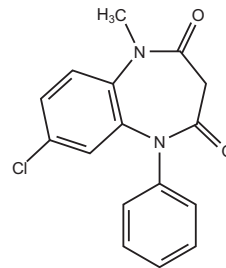
Diazepam



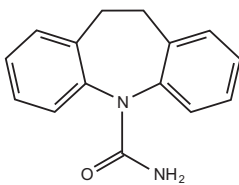
Clonazepam



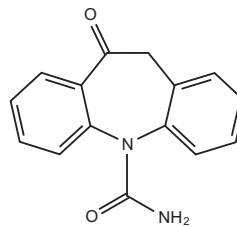
Lorazepam



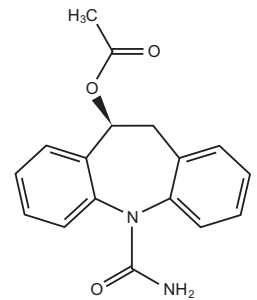
Clobazam



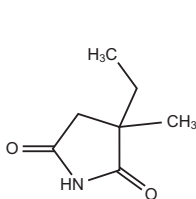
Carbamazepin



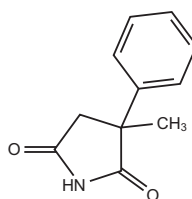
Oxcarbazepin



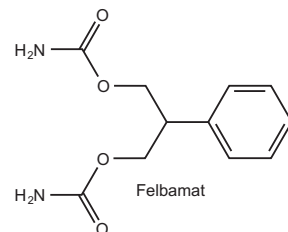
Eslicarbazepinacetat



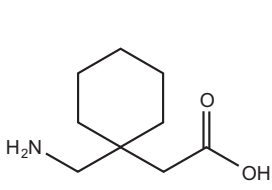
Ethosuximid



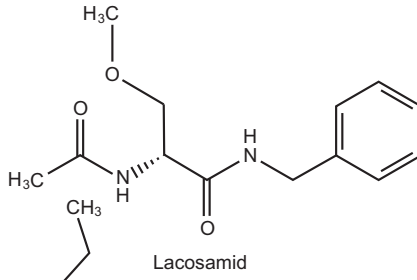
Mesuximid



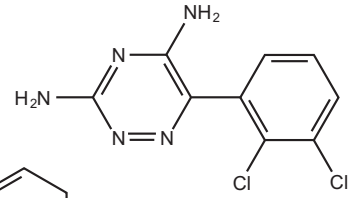
Felbamat



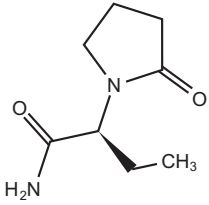
Gabapentin



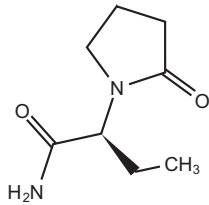
Lacosamid



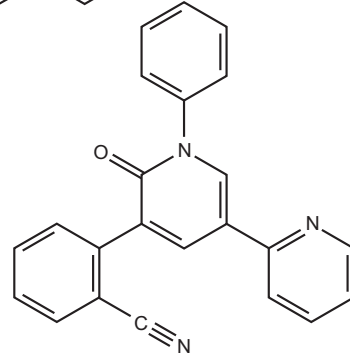
Lamotrigin



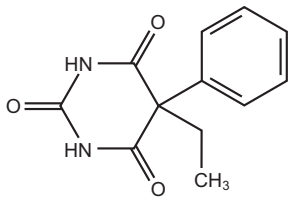
Levetiracetam



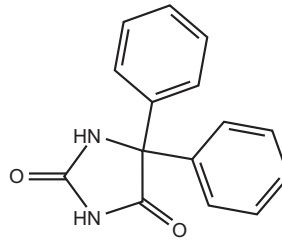
Brivaracetam



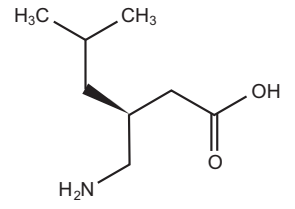
Perampanel



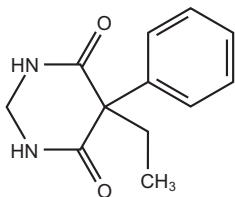
Phenobarbital



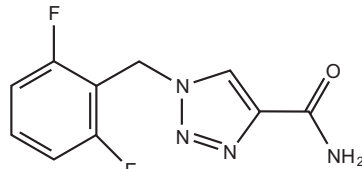
Phenytoin



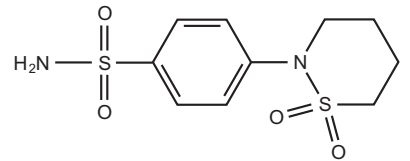
Pregabalin



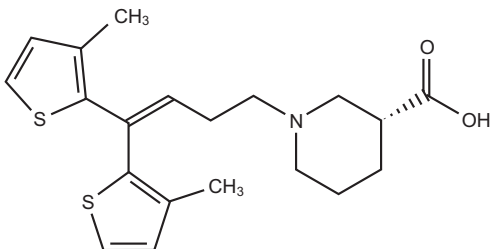
Primidon



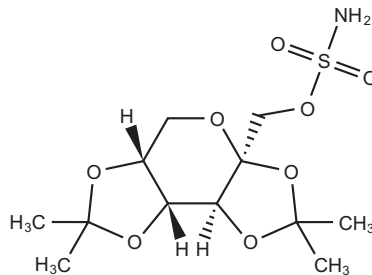
Rufinamid



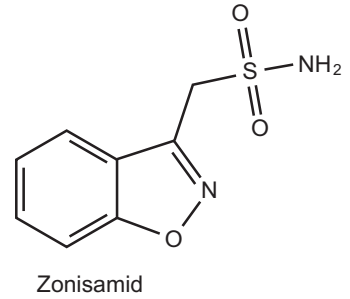
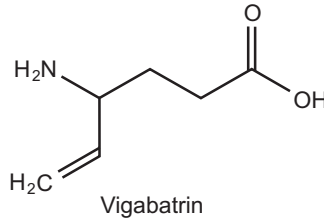
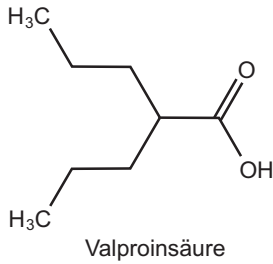
Sultiam



Tiagabin



Topiramamat



Anm. 3:

Marson AG, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, Doughty J, Eaton B, Gamble C, Jacoby A, Shackley P, Smith DF, Tudur-Smith C, Vanoli A, Williamson PR (2007) A randomised controlled trial examining the longer-term outcomes of standard versus new antiepileptic drugs. The SANAD trial. *Health Technol Assess* 11:iii-x, 1.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17903391>

Anm. 4:

Levetiracetam

Levetiracetam wird zu 30% mit CYP2C19 metabolisiert. Seine metabolische Wirkung auf andere Pharmaka wird für gering gehalten. Mit einem beschleunigten Abbau in Anwesenheit von Enzyminduktoren ist zu rechnen.

Carbamazepin

Carbamazepin wird hauptsächlich metabolisiert durch CYP 3A4 (wenig CYP 2C19) und induziert das Enzym. Das führt zu zahlreichen Interaktionen, die den Interaktionen von Phenytoin entsprechen.

Oxcarbazepin

Auch Oxcarbazepin wird durch CYP 3A4 metabolisiert und induziert das Enzym, wenn auch schwächer als Carbamazepin. Die Induktion reicht aber aus, um die Plasmakonzentrationen von Steroiden (Ethinylestradiol, Levonorgestrel) in oralen Kontrazeptiva definitiv unter die Sicherheitsgrenze zu senken. – Oxcarbazepin hemmt den Metabolismus durch CYP 2C19.

Eslicarbazepin hat ein ähnliches Interaktionspotential wie Oxcarbazepin und senkt ebenfalls die Plasmakonzentration von Steroiden in oralen Kontrazeptiva unter die Sicherheitsgrenze.

Ethosuximid

Ethosuximid wird mit CYP 3A4, weniger mit CYP 2E1 hepatisch oxidiert und danach glucuronidiert. Es ist kein Enzyminduktor.

Ethosuximid auf andere Stoffe: Wesentliche Wirkungen sind nicht bekannt.

Andere Stoffe auf Ethosuximid: Phenobarbital, Phenytoin und Carbamazepin senken die Plasmakonzentration (wahrscheinlich durch Induktion von CYP 3A4), Valproinsäure erhöht sie (Verdrängung aus der Plasmaproteinbindung?).

Felbamat

Felbamat wird zu 15 % von CYP 3A4 und CYP 2E1 metabolisiert. Es ist sowohl Hemmer als auch schwacher Induktor dieser Enzyme. In der Regel erhöht es die Konzentration enzyminduzierender Antiepileptika, und umgekehrt wird seine Plasmakonzentration durch Enzyminduktoren gesenkt.

Gabapentin

Gabapentin wird nicht metabolisiert, sondern unverändert renal ausgeschieden. Interaktionen sind – mit einer Ausnahme (Erhöhung der Konzentration durch Vordosierung von Morphin) – nicht bekannt.

Lacosamid

30 % werden durch CYP 2C19 metabolisiert, 40 % werden unverändert ausgeschieden,

vollständige Informationen fehlen bislang,

Andere Stoffe auf Lacosamid: Der Metabolismus wird durch Enzyminduktoren (Phenobarbital, Primidon, Phenytoin,..) erhöht.

Lamotrigin

Lamotrigin auf andere Stoffe: Kaum Interaktion; es fördert schwach die Elimination von Gestagenen in oralen Kontrazeptiva.

Andere Stoffe auf Lamotrigin: Die Glucuronidierung von Lamotrigin wird gefördert durch die Enzyminduktoren Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Primidon, Rifampicin, Lopinavir, Ritonavir, durch Ethinylestradiol/Levonorgestrel-Kombinationen. Die Glucuronidierung wird (dosierungs-relevant!) gehemmt durch Valproinsäure. Auch Sertralin erhöht die Lamotrigin-Konzentration.

Levetiracetam

Levetiracetam auf andere Stoffe: Keine Interaktion.

Andere Stoffe auf Levetiracetam: Keine Interaktion.

Perampanel

Perampanel auf andere Stoffe: In der Höchstdosierung von 1 x 12 mg/Tag werden

Gestagene in oralen Kontrazeptiva beschleunigt metabolisiert, die kontrazeptive Wirkung wird unsicher.

Andere Stoffe auf Perampanel: Perampanel wird durch CYP 3A4 abgebaut. Carbamazepin senkt durch Induktion von CYP 3A4 die Perampanel-Plasmakonzentrationen auf ein Drittel, Oxcarbazepin und Phenytoin auf die Hälfte der interaktionsfreien Werte. Enzyminhibitoren (z. B. Ketoconazol) verzögern die Elimination mäßig.

Phenobarbital

Phenobarbital auf andere Stoffe: Phenobarbital stimuliert die nukleären Rezeptoren CAR und PXR (Kap. 9). Dadurch induziert es viele Cytochrome (CYP 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 3A4) und mehrere Glucuronyltransferasen. Diese Enzyminduktionen beschleunigen die Elimination sehr vieler Pharmaka z. B. von anderen Antiepileptika (Lamotrigin, Phenytoin, Valproinsäure, von Steroid-Pharmaka (Glucocorticoide, Gestagene in oralen Kontrazeptiva), von Antibiotika (Doxycyclin), von Antimykotika (Griseofulvin, Azol-Verbindungen wie Ketoconazol usw.), von Schilddrüsenhormon.

Andere Stoffe auf Phenobarbital: Valproinsäure verdrängt Phenobarbital aus der Plasmaproteinbindung (Anstieg des freien Phenobarbital), Phenytoin und Felbamat sind Konkurrenten um die CYP-Enzyme.

Phenytoin

Phenytoin induziert hauptsächlich CYP 3A4, weniger CYP 1A2. Es hat 83-94 % Plasmaproteinbindung.

Phenytoin auf andere Stoffe: Alle Stoffe mit CYP 3A4-Metabolismus oder CYP 1A2-Metabolismus werden – entsprechend dem Anteil dieser Enzyme an ihrer Elimination – beschleunigt abgebaut. Dies führt zur Senkung ihrer Plasmakonzentrationen. Alle Stoffe mit hoher Plasmaproteinbindung werden aus der Proteinbindung teilweise freigesetzt. Die publizierten Stofflisten sind zu umfangreich für ein Lehrbuch und veralten zudem bei der Zulassung jedes neuen Pharmakons mit CYP 3A4- oder CYP 1A1/1A2-Metabolismus. Es ist besser, bei Verordnung eines Pharmakons dessen Metabolismus daraufhin zu prüfen, ob CYP 3A4 oder 1A1/1A2 wesentliche Anteile haben.

Andere Stoffe auf Phenytoin: Am wenigsten übersichtlich sind die Interaktionen mit anderen enzyminduzierenden Antiepileptika (Phenobarbital, Primidon, Carbamazepin). Hier kann die gegenseitige Beeinflussung sowohl zum Anstieg als auch zum Abfall der Phenytoinkonzentration führen. Messungen der Plasmakonzentrationen sind notwendig. – Bei allen Pharmaka mit starkem CYP 3A4-Metabolismus kann Phenytoin zwar die Konzentration senken, aber der gegenläufige Prozess – die Verdrängung des Phenytoin vom CYP 3A4 – gewinnt meist die Oberhand, besonders dann, wenn die therapeutische Dosis des konkurrierenden Pharmakons hoch ist. – Valproinsäure verdrängt Phenytoin aus der Plasmaproteinbindung und erhöht seine freie Konzentration.

Pregabalin

Pregabalin wird nur sehr wenig metabolisiert. Metabolische Interaktionen sind nicht bekannt.

Rufinamid

Rufinamid wird durch Hydrolyse abgebaut, die CYP-Oxidation ist gering, aber es ist ein Enzyminduktor.

Rufinamid auf andere Stoffe: Die Plasmakonzentration von Phenytoin steigt. Die Steroide in oralen Kontrazeptiva werden stärker abgebaut, ihre Konzentration fällt unter die Sicherheitsgrenzen.

Sultiam

Die Verbindung lässt die Phenytoin-Konzentration ansteigen, die genaue Ursache ist nicht bekannt, der Metabolismus von Sultiam ist mangelhaft untersucht.

Topiramat

Topiramat auf andere Stoffe: Anstieg der Phenytoinkonzentration bei einer genetische Variante von CYP 2C19.

Andere Stoffe auf Topiramat: Phenytoin und Carbamazepin senken die Topiramat-Konzentration. – Die Interaktion von Topiramat mit oralen Antidiabetika ist unübersichtlich, Messung der Blutzuckerspiegel wird empfohlen.

Valproinsäure

Valproinsäure hat eine hohe Plasmaproteinbindung und wird sowohl glucuronidiert als auch mit CYP 3A4 oxidiert. Das ermöglicht viele Interaktionen:

Valproinsäure auf andere Stoffe: Erhöhung der Konzentration von ASS, Phenprocoumon, Phenobarbital (erheblich!), Lamotrigin (Hemmung der Glucuronidierung), Felbamat, Verdrängung aus der Plasmaeiweissbindung von Phenytoin (gefährlich!) und von Diazepam,

Andere Stoffe auf Valproinsäure: Senkung der Plasmakonzentration durch Enzyminduktoren (Phenobarbital, Primidon, Phenytoin, Carbamazepin, Mefloquin, Merope-nem). Erhöhung der Valproinsäure-Plasmakonzentration durch Felbamat, Cimetidin, Erythromycin, INH, Sertralin.

Vigabatrin

Vigabatrin wird nicht durch CYP-Enzyme metabolisiert; es wird renal und überwiegend unverändert eliminiert. Aus unbekannter Ursache kann es die Phenytoin-Konzentration langsam und mäßig senken. Andere Interaktionen sind nicht bekannt.

Zonisamid

Zonisamid wird durch CYP 3A4 und zum geringeren Teil durch CYP 2C19 metabolisiert.

Zonisamid auf andere Stoffe: Klinisch relevante Wirkungen sind nicht beschrieben.

Andere Stoffe auf Zonisamid: Der Metabolismus wird durch Enzyminduktoren (Phenobarbital, Primidon, Phenytoin,...) erhöht.

Anm. 5:

KCNQ2 und KCNQ3 (früher Kv 7.2 und Kv 7.3).

Johannessen LC, Johannessen SI (2008) Pharmacological management of epilepsy: recent advances and future prospects. *Drugs* 68:1925-1939.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18778117>

Maljevic S, Wuttke TV, Lerche H (2008) Nervous system KV7 disorders: breakdown of a subthreshold brake. *J Physiol* 586:1791-1801.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18238816>

Dupuis DS, Schroder RL, Jespersen T, Christensen JK, Christophersen P, Jensen BS, Olesen SP (2002) Activation of KCNQ5 channels stably expressed in HEK293 cells by BMS- 204352. *Eur J Pharmacol* 437:129-137.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11890900>

Anm. 6:

Therapeutische Konzentrationen in µg/ml:

Brivaracetam 3,5 Carbamazepin 4-12 (toxisch >20) und sein aktiver Metabolit Carbamazepinepoxid 0,5-3,

Ethosuximid 30-100, Felbamat 32-82, Gabapentin 2-10, Lacosamid 2,5-13, Lamotrigin 2-10,

Levetiracetam 3-34, (Mesuxinimid) Desmethyl-Mesuxinimid 10-30, Oxcarbazepin 7-20,

Phenobarbital 10-30 (>50 toxisch?), Phenytoin 10-20 (>25 toxisch?), Primidon 3-12, Pregabalin 0,5-16, Primidon 5-12, Sultiam 1-10, Topiramamat 1-10,

Valproinsäure 30-120, Zonisamid 60.

Anm. 7:

Plasmahalbwertszeiten in Stunden: Carbamazepin 12-17, akt. Metabol. von Oxcarbazepin $9,3 \pm 1,8$, Ethosuximid 38-67, Desmethyl-Mesuxinimid 36-45, Felbamat 10-20, Gabapentin 5-7, Lacosamid 13, Lamotrigin 25 (sehr variabel), Levetiracetam 7, Oxcarbazepin 8-10, Perampanel 105, Phenobarbital 100, Phenytoin 13-70, Topiramamat 21, Valproinsäure 12-16.

Anm. 8:

Die Langzeitbehandlung mit hohen Dosen Phenytoin erzeugt nicht nur Ataxie, sondern kann die Entwicklung einer irreversible Atrophie des Kleinhirns in Gang setzen.

Anm. 9:

Bech BH et al (2014) Use of antiepileptic drugs during pregnancy and risk of spontaneous abortion and stillbirth: population based cohort study. Brit Med J 349:g5159
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25150301>

Kapitel 85: Das Opioid-Peptid-System

Anm. 1:

In den maßgebenden Datenbanken PubMed und PubChem wurden 2017 als MeSH-Terms verwendet mu-receptor, kappa-receptor, delta-receptor. Das gilt auch für neuere Publikationen. Bei einer mündlichen Präsentation erleichtert die Benutzung dieser Bezeichnungen den Hörern das Verständnis ungemein.

Anm. 2:

Chakrabarti S, Liu NJ, Gintzler AR (2010) Formation of mu-/kappa-opioid receptor heterodimer is sex-dependent and mediates female-specific opioid analgesia. Proc Natl Acad Sci USA 107:20115-20119.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21041644>

Liu NJ, Chakrabarti S, Schnell S, Wessendorf M, Gintzler AR (2011) Spinal synthesis of estrogen and concomitant signaling by membrane estrogen receptors regulate spinal κ and μ -opioid receptor heterodimerization and female-specific spinal morphine antinociception. J Neurosci 31:11836-11845.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21849544>

Anm. 3:

Nucleus accessorius nervi oculomotori, Edinger-Westphal-Kern.

Anm. 4:

Endomorphin 1 **Tyr-Pro-Trp-Phe**

Endomorphin 2 **Tyr-Pro-Phe-Phe**

Met-Enkephalin **Tyr-Gly-Gly-Phe-Met**

β -Endorphin **Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu-Phe-Lys-Asn-Ala-Ile-Ile-Lys-Asn-Ala-Tyr-Lys-Lys-Gly-Glu**

Metorphamid **Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Arg-Arg-Valinamid**

Leu-Enkephalin **Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu**

Dynorphin A **Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lys-Leu-Lys-Trp-Asp-Asn-Gln**

Dynorphin B **Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Gln-Phe-Lys-Val-Val-Thr**

Anm. 5:

Zöllner C, Stein C (2007) Opioids. Handb Exp Pharmacol 177:31-63.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17087119>

Pasternak GW, Pan YX (2013) Mu opioids and their receptors: evolution of a concept. Pharmacol Rev 65:1257-1317.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24076545>

Williams JT, Ingram SL, Henderson G, Chavkin C, von Zastrow M, Schulz S, Koch T, Evans CJ, Christie MJ (2013) Regulation of mu-opioid receptors: desensitization, phosphorylation, internalization, and tolerance. *Pharmacol Rev* 65:223-254.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23321159>

Christie MJ, Connor M, Traynor JR (Eds.) (2015) Opioids: New pathways to functional selectivity. *Brit J Pharmacol* 172, Issue #2

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4292941/>

Das Heft enthält für alle drei Opioid-Rezeptorarten Untersuchungen zur Frage, ob sie in allosterischen Konfigurationen existieren, und ob dies klinische Bedeutung hat. Das wird bejaht und mit Untersuchungen belegt. Die Artikel sind frei zugänglich.

Abdallah K, Gendron L (2017) The Delta Opioid Receptor in Pain Control. *Handb Exp Pharmacol*

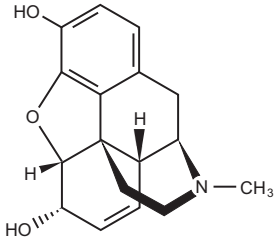
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=28510066>

Merlos M, Romero L, Zamanillo D, Plata-Salaman C, Vela JM (2017) Sigma-1 Receptor and Pain. *Handb Exp Pharmacol*

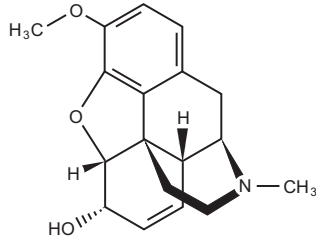
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=28275913>

Kapitel 86: Exogene Opiode und wirkungsverwandte Analgetika

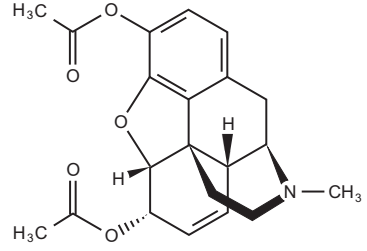
Anm. 1:



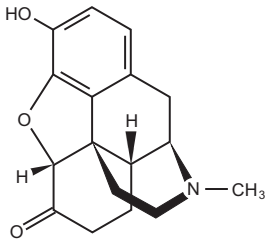
Morphin



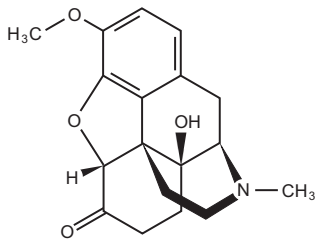
Codein



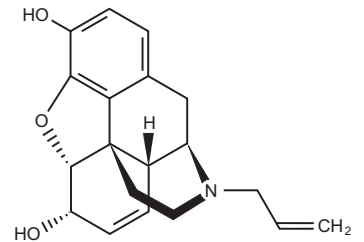
Heroin



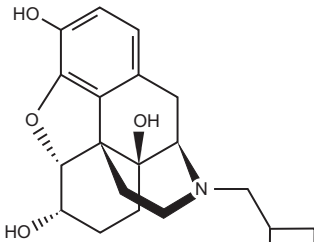
Hydromorphon



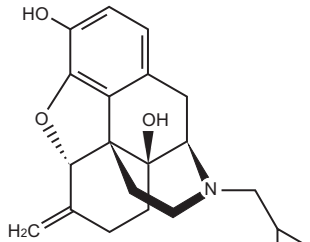
Oxycodon



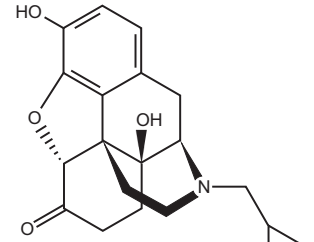
Naloxon



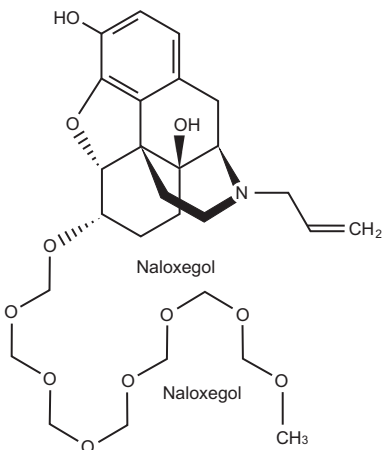
Nalbuphin



Nalmefen

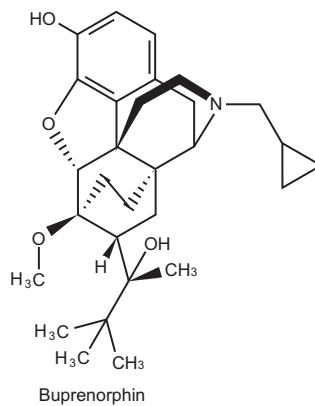


Naltrexon

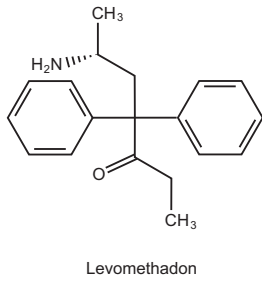
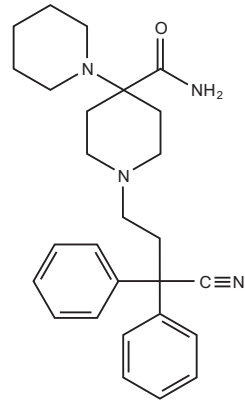
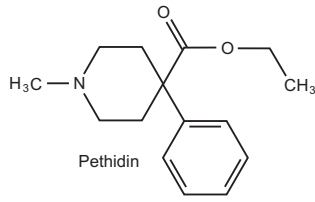


Naloxegol

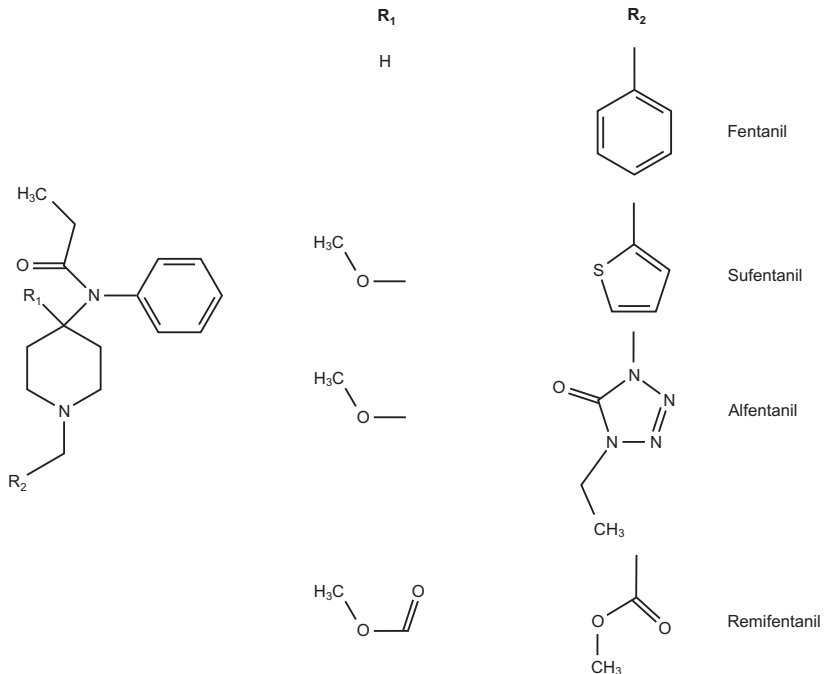
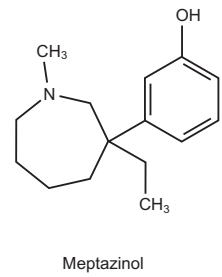
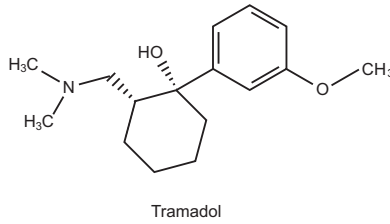
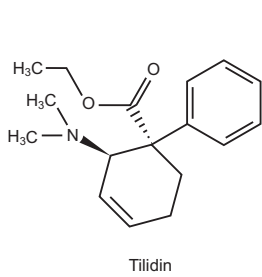
Naloxegol



Buprenorphin



Anm. 2:



Anm. 3:

Summenwirkung aus mehreren Vorgängen.

Anm. 4:

Kesavan S, Sobala GM (1999) Serotonin syndrome with fluoxetine plus tramadol. *J R Soc Med* 92:474-475.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10645303>

Gonzalez-Pinto A, Imaz H, De Heredia JL, Gutierrez M, Mico JA (2001) Mania and tramadol-fluoxetine combination. *Am J Psychiatry* 158:964-965.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11384912>

Dougherty JA, Young H, Shafi T (2002) Serotonin syndrome induced by amitriptyline, meperidine, and venlafaxine. *Ann Pharmacother* 36:1647-1648.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12243617>

Duggal HS, Fetchko J (2002) Serotonin syndrome and atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 159:672-673.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11925312>

Lange-Asschenfeldt C, Weigmann H, Hiemke C, Mann K (2002) Serotonin syndrome as a result of fluoxetine in a patient with tramadol abuse: plasma level-correlated symptomatology. *J Clin Psychopharmacol* 22:440-441.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12172351>

Tissot TA (2003) Probable meperidine-induced serotonin syndrome in a patient with a history of fluoxetine use. *Anesthesiology* 98:1511-1512.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12766667>

Houlihan DJ (2004) Serotonin syndrome resulting from coadministration of tramadol, venlafaxine, and mirtazapine. *Ann Pharmacother* 38:411-413.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14970364>

Mahlberg R, Kunz D, Sasse J, Kirchheiner J (2004) Serotonin syndrome with tramadol and citalopram. *Am J Psychiatry* 161:1129.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15169709>

Mittino D, Mula M, Monaco F (2004) Serotonin syndrome associated with tramadol-sertraline coadministration. *Clin Neuropharmacol* 27:150-151.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15190240>

Gillman PK (2005) Monoamine oxidase inhibitors, opioid analgesics and serotonin toxicity. *Br J Anaesth* 95:434-441.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16051647>

Gnanadesigan N, Espinoza RT, Smith R, Israel M, Reuben DB (2005) Interaction of serotonergic antidepressants and opioid analgesics: Is serotonin syndrome going undetected? *J Am Med Dir Assoc* 6:265-269.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16005413>

Kitson R, Carr B (2005) Tramadol and severe serotonin syndrome. *Anaesthesia* 60:934-935.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16115263>

Bush E, Miller C, Friedman I (2006) A case of serotonin syndrome and mutism associated with methadone. *J Palliat Med* 9:1257-1259.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17187532>

Karunatilake H, Buckley NA (2006) Serotonin syndrome induced by fluvoxamine and oxycodone. *Ann Pharmacother* 40:155-157.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16368927>

Ailawadhi S, Sung KW, Carlson LA, Baer MR (2007) Serotonin syndrome caused by interaction between citalopram and fentanyl. *J Clin Pharm Ther* 32:199-202.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17381671>

Altman EM, Manos GH (2007) Serotonin syndrome associated with citalopram and meperidine. *Psychosomatics* 48:361-363.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17600178>

John AP, Koloth R (2007) Severe serotonin toxicity and manic switch induced by combined use of tramadol and paroxetine. *Aust N Z J Psychiatry* 41:192-193.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17484083>

Vizcaychipi MP, Walker S, Palazzo M (2007) Serotonin syndrome triggered by tramadol. *Br J Anaesth* 99:919.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18006535>

Das PK, Warkentin DI, Hewko R, Forrest DL (2008) Serotonin syndrome after concomitant treatment with linezolid and meperidine. *Clin Infect Dis* 46:264-265.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18171260>

Martinez TT, Martinez DN (2008) A case of serotonin syndrome associated with methadone overdose. Proc West Pharmacol Soc 51:42-44.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19544673>

Ozkardesler S, Gurpinar T, Akan M, Koca U, Sarikaya H, Olmez T, Elar Z (2008) A possible perianesthetic serotonin syndrome related to intrathecal fentanyl. J Clin Anesth 20:143-145.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18410872>

Rang ST, Field J, Irving C (2008) Serotonin toxicity caused by an interaction between fentanyl and paroxetine. Can J Anaesth 55:521-525.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18676387>

Ringland C, Mant A, McGettigan P, Mitchell P, Kelman C, Buckley N, Pearson SA (2008) Uncovering the potential risk of serotonin toxicity in Australian veterans using pharmaceutical claims data. Br J Clin Pharmacol 66:682-688.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18754849>

Guo SL, Wu TJ, Liu CC, Ng CC, Chien CC, Sun HL (2009) Meperidine-induced serotonin syndrome in a susceptible patient. Br J Anaesth 103:369-370.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19556270>

Alkhatib AA, Peterson KA, Tuteja AK (2010) Serotonin syndrome as a complication of fentanyl sedation during esophagogastroduodenoscopy. Dig Dis Sci 55:215-216.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19165596>

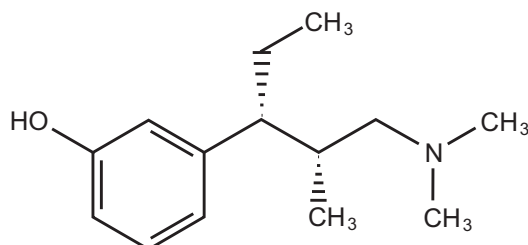
Tashakori A, Afshari R (2010) Tramadol overdose as a cause of serotonin syndrome: a case series. Clin Toxicol (Phila) 48:337-341.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20367390>

Anm. 5:

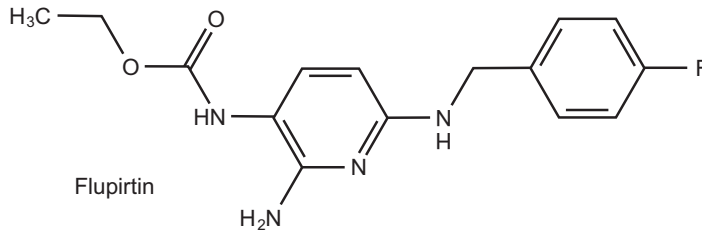
BtmVV = Betäubungsmittelverschreibungsverordnung

Anm. 6:



Tapentadol

Anm. 7:



Anm. 8:

Brown DA, Passmore GM (2009) Neural KCNQ (Kv7) channels. *Br J Pharmacol* 156:1185-1195.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19298256>

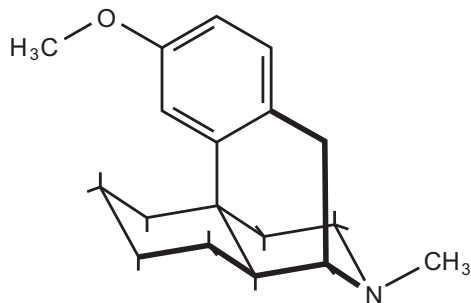
Boscia F, Annunziato L, Tagliatalata M (2006) Retigabine and flupirtine exert neuroprotective actions in organotypic hippocampal cultures. *Neuropharmacology* 51:283-294.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16697426>

Anm. 9.

H-Cys-Lys-Gly-Lys-Gly-Ala-Lys-Cys-Ser-Arg-Leu-Met-Tyr-Asp-Cys-Cys-Thr-Gly-Ser-Cys-Arg-Ser-Gly-Lys-Cys-NH₂, intramolekulare Verknüpfungen siehe PubChem CID 16129690

Anm. 14:



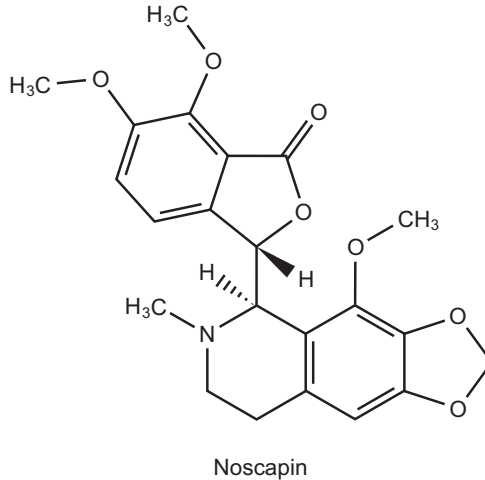
Dextromethorphan

Anm. 15:

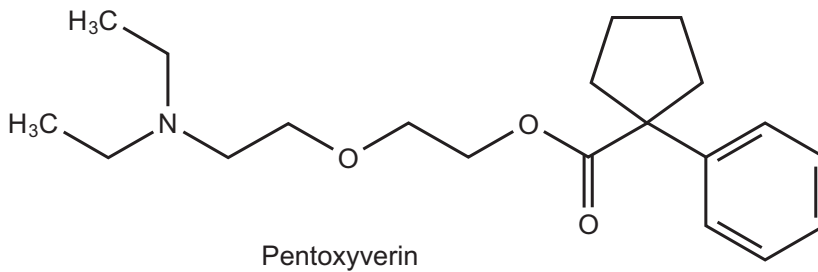
Mutschler J, Koopmann A, Grosshans M, Hermann D, Mann K, Kiefer F (2010) Dextromethorphan: Entzugs- und Abhängigkeitssyndrom. *Dtsch Arztebl Int* 107:537-540.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20737060>

Anm. 16:



Anm. 17:



Anm. 18:

Christie MJ, Connor M, Traynor JR (Eds.) (2015) Opioids: New pathways to functional selectivity. *Brit J Pharmacol* 172, Issue #2

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4292941/>

Das Heft enthält für alle drei Opioid-Rezeptorarten Untersuchungen zur Frage, ob sie in allosterischen Konfigurationen existieren, und ob dies klinische Bedeutung hat. Das wird bejaht und mit Untersuchungen belegt. Die Artikel sind frei zugänglich.

Anm.19:

Kilpatrick GJ, Smith TW (2005) Morphine-6-glucuronide: actions and mechanisms. *Med Res Rev* 25:521-544

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15952175>

Dahan A, van Dorp E, Smith T, Yassen A (2008) Morphine-6-glucuronide (M6G) for postoperative pain relief. *Eur J Pain* 12:403-411

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17869146>

Binning AR, Przesmycki K, Sowinski P, Morrison LM, Smith TW, Marcus P, Lees JP, Dahan A (2011) A randomised controlled trial on the efficacy and side-effect profile (nausea/vomiting/sedation) of morphine-6-glucuronide versus morphine for post-operative pain relief after major abdominal surgery. *Eur J Pain* 15:402-408
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21041105>

Der Ansicht, dass die analgetische Wirkung von Morphin im Wesentlichen auf die Wirkung des Metaboliten Morphin-6-glucuronid zurückzuführen sei,

Klimas R, Mikus G (2014) Morphine-6-glucuronide is responsible for the analgesic effect after morphine administration: a quantitative review of morphine, morphine-6-glucuronide, and morphine-3-glucuronide. *Br J Anaesth* 113:935-944
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24985077>
wurde energisch widersprochen:

Dahan A, Loetsch J (2015) Morphine is not a prodrug. *Br J Anaesth* 114:1005-1006
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25991746>

Anm. 20:

Fournier JP, Azoulay L, Yin H, Montastruc JL, Suissa S (2015) Tramadol use and the risk of hospitalization for hypoglycemia in patients with noncancer pain. *JAMA Intern Med* 175:186-193
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25485799>

Anm. 21:

Zöllner C, Stein C (2007) Opioids. *Handb Exp Pharmacol* 177:31-63.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17087119>

Anm.22:

Allegaert K, Holford N, Anderson BJ, Holford S, Stuber F, Rochette A, Troconiz IF, Beier H, de Hoon JN, Pedersen RS, Stamer U (2015) Tramadol and o-desmethyl tramadol clearance maturation and disposition in humans: a pooled pharmacokinetic study. *Clin Pharmacokinet* 54:167-178
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25258277>

Minami K, Sudo Y, Miyano K, Murphy RS, Uezono Y (2015) micro-Opioid receptor activation by tramadol and O-desmethyltramadol (M1). *J Anesth* 29:475-479
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25394761>

Kapitel 87: Cannabinoidsystem und Cannabinoide

Anm. 1:

Endo-Cannabinoid-System, Übersichten

Wegener N, Koch M (2009) Neurobiology and systems physiology of the endocannabinoid system. *Pharmacopsychiatry* 42 Suppl 1:S79-S86.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19434559>

Lopez-Moreno JA, Gonzalez-Cuevas G, Moreno G, Navarro M (2008) The pharmacology of the endocannabinoid system: functional and structural interactions with other neurotransmitter systems and their repercussions in behavioral addiction. *Addict Biol* 13:160- 187.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18422831>

Lovinger DM (2008) Presynaptic modulation by endocannabinoids. *Handb Exp Pharmacol* 184:435-477. Berlin: Springer

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18064422>

Moreira FA, Lutz B (2008) The endocannabinoid system: emotion, learning and addiction. *Addict Biol* 13:196-212.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18422832>

Hashimoto-dani Y, Ohno-Shosaku T, Kano M (2007) Endocannabinoids and synaptic function in the CNS. *Neuroscientist* 13:127-137.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17404373>

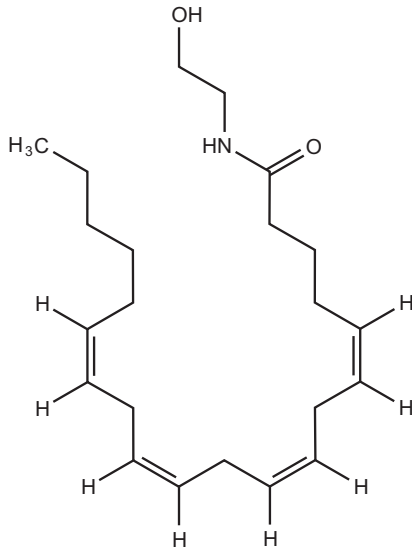
Pertwee RG (2005) Pharmacological actions of cannabinoids. *Handb Exp Pharmacol* 168:1-51. Berlin: Springer

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16596770>

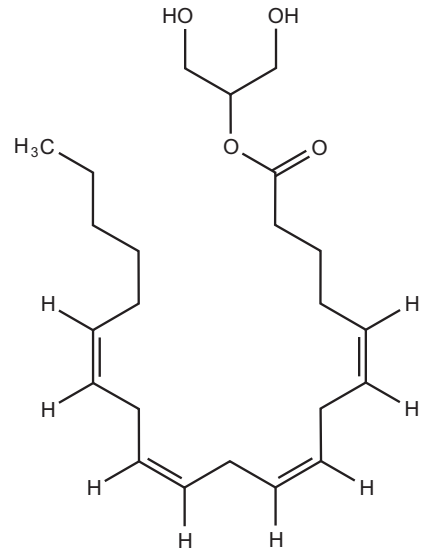
Reis GM, Ramos MA, Pacheco DF, Klein A, Perez AC, Duarte ID (2011) Endogenous cannabinoid receptor agonist anandamide induces peripheral antinociception by activation of ATP-sensitive K⁺ channels. *Life Sci* 88:653-657.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21277864>

Anm. 2:

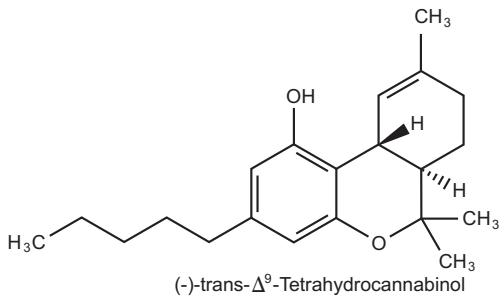


Anandamid

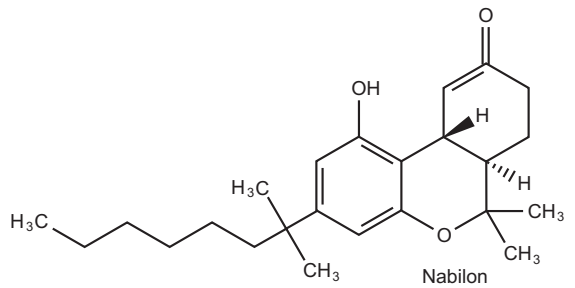


2-Arachidonylglycerol

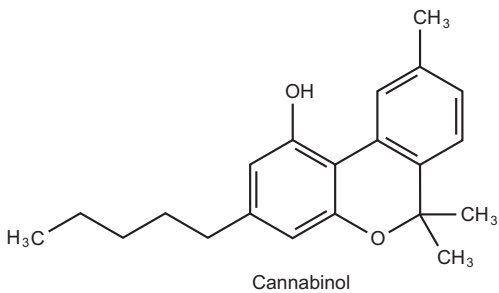
Anm. 3:



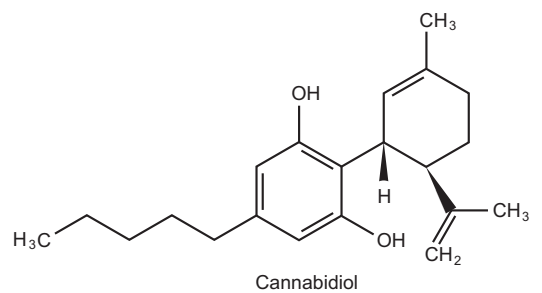
(-)-trans- Δ^9 -Tetrahydrocannabinol



Nabilon



Cannabinol



Cannabidiol

Anm. 4:

www.awl.ch/heilpflanzen/cannabis_sativa/index.htm

Zugriff 16. Juni 2018

Anm. 5:

Meuth SG, Vila C, Dechant KL (2015) Effect of Sativex on spasticity-associated symptoms in patients with multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 15:909-918
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26166264>

Syed YY, McKeage K, Scott LJ (2014) Delta-9-tetrahydrocannabinol/cannabidiol (Sativex(R)): a review of its use in patients with moderate to severe spasticity due to multiple sclerosis. *Drugs* 74:563-578

Snedecor SJ, Sudharshan L, Cappelleri JC, Sadosky A, Mehta S, Botteman M (2014) Systematic review and meta-analysis of pharmacological therapies for painful diabetic peripheral neuropathy. *Pain Pract* 14:167-184
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23534696>

Anm. 6:

Cannabis satiba (Sativex®): Ein Sprühstoß enthält 2,7 mg THC, 2,5 mg CBD und andere extrahierte Cannabinoide. Obwohl durch Resorption in der Mundhöhle der Pfortaderkreislauf umgangen wird, ist die Bioverfügbarkeit deutlich reduziert. Sativex® wird in 14 Tagen von 1 auf maximal 12 Sprühstöße/Tag aufdosiert. Wenn nach einem Monat keine Abnahme der Spastik erkennbar ist, wird es abgesetzt. Häufige UAW sind Schwindel und Gleichgewichtsstörungen, Schläfrigkeit und Abnahme der Aufmerksamkeit, Störungen der Orientierung. Vor der Kombination mit sedierenden Stoffen (Alkohol, Sedativa usw.) wird gewarnt.

Anm. 7:

Console-Bram L, Marcu J, Abood ME (2012) Cannabinoid receptors: nomenclature and pharmacological principles. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 38:4-15
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22421596>

De Petrocellis L, Di M, V (2010) Non-CB1, non-CB2 receptors for endocannabinoids, plant cannabinoids, and synthetic cannabimimetics: focus on G-protein-coupled receptors and transient receptor potential channels. *J Neuroimmune Pharmacol* 5:103-121.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19847654>

Pertwee RG, Howlett AC, Abood ME, Alexander SP, Di M, V, Elphick MR, Greasley PJ, Hansen HS, Kunos G, Mackie K, Mechoulam R, Ross RA (2010) International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB1 and CB2. *Pharmacol Rev* 62:588-631.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21079038>

Es gibt Heterodimere CB1-D1, D2- und μ -Rezeptoren.

Malfitano AM, Basu S, Maresz K, Bifulco M, Dittel BN (2014) What we know and do not know about the cannabinoid receptor 2 (CB2). *Semin Immunol* 26:369-379
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24877594>

Pertwee RG (2010) Receptors and channels targeted by synthetic cannabinoid receptor agonists and antagonists. *Curr Med Chem* 17:1360-1381.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20166927>

Pereira JP, An J, Xu Y, Huang Y, Cyster JG (2009) Cannabinoid receptor 2 mediates the retention of immature B cells in bone marrow sinusoids. *Nat Immunol* 10:403-411
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19252491>

Anm. 8:

McPartland JM, Duncan M, Di M, V, Pertwee RG (2015) Are cannabidiol and Delta(9)-tetrahydrocannabivarin negative modulators of the endocannabinoid system? A systematic review. *Br J Pharmacol* 172:737-753
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25257544>

Hoffman AF, Lupica CR (2013) Synaptic targets of Delta9-tetrahydrocannabinol in the central nervous system. *Cold Spring Harb Perspect Med* 3:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23209160>

Ibeas BC, Chen T, Nunn AV, Bazelot M, Dallas M, Whalley BJ (2015) Molecular Targets of Cannabidiol in Neurological Disorders. *Neurotherapeutics* 12:699-730
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26264914>

Morgan CJ, Schafer G, Freeman TP, Curran HV (2010) Impact of cannabidiol on the acute memory and psychotomimetic effects of smoked cannabis: naturalistic study: naturalistic study [corrected]. *Br J Psychiatry* 197:285-290.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20884951>

Szabo B (2010) Funktionen des neuronalen Cannabinoidrezeptors. *Biospektrum* 16: 398-400.

Dort auch Darstellung der endogenen Cannabinoide und Zitate der älteren Literatur.

Pertwee RG (2008) The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin. *Br J Pharmacol* 153:199-215.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17828291>

Lovinger DM (2008) Presynaptic modulation by endocannabinoids. *Handb Exp Pharmacol* 184:435-477.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18064422>

Pacher P, Batkai S, Kunos G (2005) Cardiovascular pharmacology of cannabinoids. *Handb Exp Pharmacol* 168:599-625.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16596789>

Walker JM, Hohmann AG (2005) Cannabinoid mechanisms of pain suppression. *Handb Exp Pharmacol* 168:509-554.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16596786>

Pertwee RG (2005) Pharmacological actions of cannabinoids. *Handb Exp Pharmacol* 168:1-51.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16596770>

Anm. 9:

Zendulka O, Dovrtelova G, Noskova K, Turjap M, Sulcova A, Hanus L, Jurica J (2016) Cannabinoids and Cytochrome P450 Interactions. *Curr Drug Metab* 17:206-226

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26651971>

Huestis MA (2005) Pharmacokinetics and metabolism of the plant cannabinoids, delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinol. *Handb Exp Pharmacol* 168:657-690.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16596792>

Anm.10:

Notcutt WG (2015) Clinical Use of Cannabinoids for Symptom Control in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics* 12:769-777

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26289248>

Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, Keurentjes JC, Lang S, Misso K, Ryder S, Schmidtkofer S, Westwood M, Kleijnen J (2015) Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 313:2456-2473

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26103030>

Grotenhermen F, Muller-Vahl K (2012) The therapeutic potential of cannabis and cannabinoids. *Dtsch Arztebl Int* 109:495-501

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23008748>

Husseini L, Leussink VI, Warnke C, Hartung HP, Kieseier BC (2012) Cannabinoide zur symptomatischen Therapie der Multiplen Sklerose. *Nervenarzt* 83:695-704
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22080198>

Lowin T, Straub RH (2015) Cannabinoid-based drugs targeting CB1 and TRPV1, the sympathetic nervous system, and arthritis. *Arthritis Res Ther* 17:226
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26343051>

Wade DT, Collin C, Stott C, Duncombe P (2010) Meta-analysis of the efficacy and safety of Sativex (nabiximols), on spasticity in people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 16:707-714.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20558502>

Burstein SH, Zurier RB (2009) Cannabinoids, endocannabinoids, and related analogs in inflammation. *AAPS J* 11:109-119.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19199042>

Correa F, Docagne F, Mestre L, Loria F, Hernangomez M, Borrell J, Guaza C (2007) Cannabinoid system and neuroinflammation: implications for multiple sclerosis. *Neuroimmunomodulation* 14:182-187.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18073512>

Pertwee RG (2007) Cannabinoids and multiple sclerosis. *Mol Neurobiol* 36:45-59.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17952649>

Mackie K (2006) Cannabinoid receptors as therapeutic targets. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 46:101-122.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16402900>

Anm. 11:

Jensen B, Chen J, Furnish T, Wallace M (2015) Medical Marijuana and Chronic Pain: a Review of Basic Science and Clinical Evidence. *Curr Pain Headache Rep* 19:50
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26325482>

Ing LK, Broers B, Lalive PH, Dayer P, Desmeules J, Piguet V (2015) Cannabinoïdes médicaux dans les douleurs chroniques: aspects pharmacologiques. *Rev Med Suisse* 11:1390, 1392-1390, 1394
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26267945>

Hill KP (2015) Medical Marijuana for Treatment of Chronic Pain and Other Medical and Psychiatric Problems: A Clinical Review. *JAMA* 313:2474-2483

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26103031>

Fine PG, Rosenfeld MJ (2014) Cannabinoids for neuropathic pain. *Curr Pain Headache Rep* 18:451

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25160710>

Turcotte D, Le Dorze JA, Esfahani F, Frost E, Gomori A, Namaka M (2010) Examining the roles of cannabinoids in pain and other therapeutic indications: a review. *Expert Opin Pharmacother* 11:17-31.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20001426>

Martin-Sanchez E, Furukawa TA, Taylor J, Martin JL (2009) Systematic review and metaanalysis of cannabis treatment for chronic pain. *Pain Med* 10:1353-1368.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19732371>

Guindon J, Hohmann AG (2009) The endocannabinoid system and pain. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 8:403-421.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19839937>

Rahn EJ, Hohmann AG (2009) Cannabinoids as pharmacotherapies for neuropathic pain: from the bench to the bedside. *Neurotherapeutics* 6:713-737.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19789075>

Welch SP (2009) Interaction of the cannabinoid and opioid systems in the modulation of nociception. *Int Rev Psychiatry* 21:143-151.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19367508>

Pertwee RG (2009) Emerging strategies for exploiting cannabinoid receptor agonists as medicines. *Br J Pharmacol* 156:397-411.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19226257>

Karst M, Bernateck M (2008) Schmerzlinderung durch Cannabinoide? – Bedeutung des Endocannabinoidsystems und der Cannabinoide für die Schmerztherapie. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 43:522-528.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18671173>

Lever IJ, Rice AS (2007) Cannabinoids and pain. *Handb Exp Pharmacol Pharmacol* 177:265-306

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17087127>

Walker JM, Hohmann AG (2005) Cannabinoid mechanisms of pain suppression. *Handb Exp Pharmacol* 168:509-554. Berlin: Springer
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16596786>

Goya P, Jagerovic N, Hernandez-Folgado L, Martin MI (2003) Cannabinoids and neuropathic pain. *Mini Rev Med Chem* 3:765-772.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14529517>

Anm. 12:

Broyd SJ, van Hell HH, Beale C, Yucel M, Solowij N (2016) Acute and Chronic Effects of Cannabinoids on Human Cognition-A Systematic Review. *Biol Psychiatry* 79:557-567
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26858214>

Prenderville JA, Kelly AM, Downer EJ (2015) The role of cannabinoids in adult neurogenesis. *Br J Pharmacol* 172:3950-3963
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25951750>

Higuera-Matas A, Ucha M, Ambrosio E (2015) Long-term consequences of perinatal and adolescent cannabinoid exposure on neural and psychological processes. *Neurosci Biobehav Rev* 55:119-146
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25960036>

Malone DT, Hill MN, Rubino T (2010) Adolescent cannabis use and psychosis: epidemiology and neurodevelopmental models. *Br J Pharmacol* 160:511-522
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20590561>

Volkow ND, Baler RD, Compton WM, Weiss SR (2014) Adverse health effects of marijuana use. *N Engl J Med* 370:2219-2227
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24897085>

Schneider M (2008) Puberty as a highly vulnerable developmental period for the consequences of cannabis exposure. *Addict Biol* 13:253-263.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18482434>

Lichtman AH, Martin BR (2005) Cannabinoid tolerance and dependence. *Handb Exp Pharmacol* 168:691-717. Berlin: Springer
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16596793>

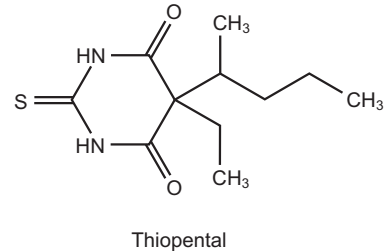
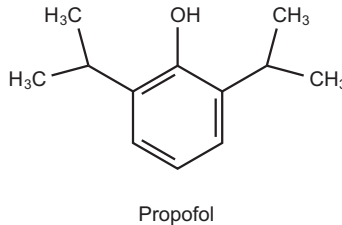
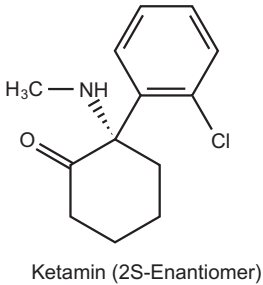
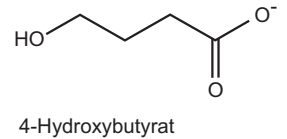
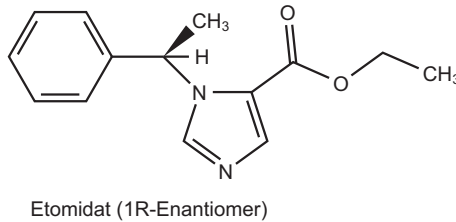
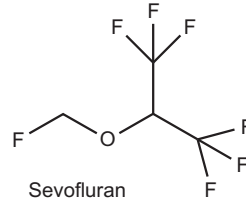
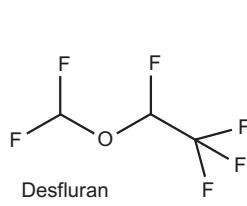
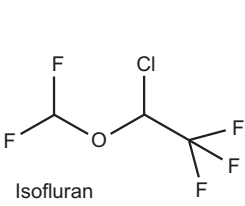
Riedel G, Davies SN (2005) Cannabinoid function in learning, memory and plasticity. *Handb Exp Pharmacol* 168:445-477. Berlin: Springer
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16596784>

Ramos JA, Gomez M, de Miguel R (2005) Effects on development. *Handb Exp Pharmacol* 168:643-656.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16596791>

Martin BR, Sim-Selley LJ, Selley DE (2004) Signaling pathways involved in the development of cannabinoid tolerance. *Trends Pharmacol Sci* 25:325-330.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15165748>

Kapitel 88: Pharmaka in der Allgemeinanästhesie

Anm. 1:



Anm. 2:

Unmittelbar einsichtig ist die Trivialgleichung

$$(1) \quad (\text{Blut/Gas}) \cdot (\text{Gas/Lipid}) \cdot (\text{Lipid/Blut}) = 1$$

(Lipid/Blut) interessiert uns, ist aber nicht gut direkt zu messen. Wir stellen um:

$$(2) \quad (\text{Lipid/Blut}) = 1 \cdot (\text{Gas/Blut}) \cdot (\text{Lipid/Gas})$$

(Gas/Blut) ist der Kehrwert des gut messbaren (Blut/Gas), und für (Lipid/Gas) wird als Ersatzwert gemessen (Öl/Gas). Publiizierte Werte sind

– für Desfluran (Blut/Gas) = 0,42 und (Öl/Gas) = 19

– für N₂O (Blut/Gas) = 0,47 und (Öl/Gas) = 1,4

Einsetzen von 1/(Blut/Gas) und (Öl/Gas) in Gleichung (2) ergibt

(Lipid/Blut) von Desfluran = 45,2, (Lipid/Blut) von N₂O = 3,0

Anm. 3:

Restrepo JG, Garcia-Martin E, Martinez C, Agundez JA (2009) Polymorphic drug metabolism in anaesthesia. *Curr Drug Metab.* 10:236-246.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19442086>

Anders MW (2005) Formation and toxicity of anesthetic degradation products. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 45:147-176.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15832444>

Anm. 4:

Cheng L, You Q, Yin H, Holt MP, Ju C (2010) Involvement of natural killer T cells in halothane-induced liver injury in mice. *Biochem Pharmacol* 80:255-261.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20359463>

Holt M, Ju C (2010) Drug-induced liver injury. *Handb Exp Pharmacol* 196:3-27. Berlin: Springer
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20020257>

Singhal S, Gray T, Guzman G, Verma A, Anand K (2010) Sevoflurane hepatotoxicity: a case report of sevoflurane hepatic necrosis and review of the literature. *Am J Ther* 17:219-222.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19455019>

You Q, Cheng L, Ju C (2010) Generation of T cell responses targeting the reactive metabolite of halothane in mice. *Toxicol Lett* 194:79-85.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20156533>

Antoine DJ, Williams DP, Park BK (2008) Understanding the role of reactive metabolites in drug-induced hepatotoxicity: state of the science. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 4:1415-1427.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18950283>

Anderson JS, Rose NR, Martin JL, Eger EI, Njoku DB (2007) Desflurane hepatitis associated with hapten and autoantigen-specific IgG4 antibodies. *Anesth Analg* 104:1452-1453, table.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17513640>

Lehmann A, Neher M, Kiessling AH, Isgro F, Koloska A, Boldt J (2007) Case report: fatal hepatic failure after aortic valve replacement and sevoflurane exposure. *Can J Anaesth* 54:917-921.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17975238>

Roberts RA, Ganey PE, Ju C, Kamendulis LM, Rusyn I, Klaunig JE (2007) Role of the Kupffer cell in mediating hepatic toxicity and carcinogenesis. *Toxicol Sci* 96:2-15. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17122412>

Turillazzi E, D'Errico S, Neri M, Riezzo I, Fineschi V (2007) A fatal case of fulminant hepatic necrosis following sevoflurane anesthesia. *Toxicol Pathol* 35:840-845. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17943651>

Anm. 5:

Die Wirkung ist bei Schwangeren für die schnell an- und abflutenden Stoffe Desfluran und Sevofluran dokumentiert.

Anm. 6:

Alle HalE erzeugen eine QTc -Verlängerung. Von Sevofluran wird sie am häufigsten berichtet, aber nahezu immer von Anästhesien in der Pädiatrie, bei denen Sevofluran weit häufiger als die anderen HalE eingesetzt wird.

Aypar E, Karagoz AH, Ozer S, Celiker A, Ocal T (2007) The effects of sevoflurane and desflurane anesthesia on QTc interval and cardiac rhythm in children. *Paediatr Anaesth* 17:563-567.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17498019>

Whyte SD, Sanatani S, Booker PD (2006) Torsades de pointes with sevoflurane. *Paediatr Anaesth* 16:1199-1201.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17040316>

Saussine M, Massad I, Raczka F, Davy JM, Frapier JM (2006) Torsade de pointes during sevoflurane anesthesia in a child with congenital long QT syndrome. *Paediatr Anaesth* 16:63-65.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16409532>

Owczuk R, Wujtewicz MA, Sawicka W, Lasek J, Wujtewicz M (2005) The Influence of desflurane on QTc interval. *Anesth Analg* 101:419-22, table.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16037155>

Cardinal V, Martin R, Tetrault JP, Colas MJ, Gagnon L, Claprood Y (2004) Bradycardie severe et asystolie lors d'induction au sevoflurane et sufentanyl a faible dose: a propos de trois cas. *Can J Anaesth* 51:806-809.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15470169>

Yildirim H, Adanir T, Atay A, Katircioglu K, Savaci S (2004) The effects of sevoflurane, isoflurane and desflurane on QT interval of the ECG. *Eur J Anaesthesiol* 21:566-570.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15318470>

Owczuk R, Wujtewicz MA, Sawicka W, Wujtewicz M, Swierblewski M (2004) Is prolongation of the QTc interval during isoflurane anaesthesia more prominent in women pretreated with anthracyclines for breast cancer? *Br J Anaesth* 92:658-661.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15064247>

Marret E, Pruszkowski O, Deleuze A, Bonnet F (2002) Accelerated idioventricular rhythm associated with desflurane administration. *Anesth Analg* 95:319-321, table.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12145043>

Anm. 7:

Thiopental, 0,5 g in der Trockenampulle, wird in 20 ml Aqua dest. gelöst und zuverlässig i.v. injiziert. Die Lösung ist stark alkalisch, die paravenöse Injektion ist deshalb sehr schmerzhaft, und die intraarterielle Injektion zerstört das Endothel und erzeugt große Gewebnekrosen, nicht selten den Funktionsverlust der Extremität! – Die Lösung wird sofort nach Herstellung und ohne Mischung mit anderen Substanzen oder Flüssigkeiten in einer Dosis von 3-6 mg/kg in 20 sec injiziert.

Anm. 8:

Etomidat; 0,15 - 0,3 mg/kg werden in 30 sec zuverlässig i.v. injiziert. Schon die intravenöse Injektion ist etwas schmerzhaft, weshalb Etomidat bei Kindern < 6 Jahre nicht eingesetzt werden soll (Venen noch zu dünn). Die Injektion kann bei krampfgefährdeten Patienten beschleunigt (in 10 sec) werden.

Anm. 9:

Drexler B, Jurd R, Rudolph U, Antkowiak B (2009) Distinct actions of etomidate and propofol at beta3-containing gamma-aminobutyric acid type A receptors. *Neuropharmacology* 57:446-455.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19555700>

Anm. 10:

Propofol: Bei den nachfolgend genannten Dosierungen für Erwachsene ist der untere Bereich vorzuziehen, weil es den Anschein hat, dass das Propofolsyndrom (siehe unten) häufiger bei höherer Dosierung und längerer Infusionsdauer auftritt. Propofol ist schlecht wasserlöslich und wird als Öl-in-Wasser-Emulsion angeboten. Es muss zuverlässig i.v. injiziert bzw. infundiert werden. Einleitung: 1,5-2,5 mg/kg in Portionen von 20-40 mg alle 10 sec. Die Narkose dauert ungefähr 5 min. – Infusion für eine längere Wirkungsdauer: 4-12-15 mg pro kg und Stunde.

Anm. 11:

Fodale V, La Monaca E (2008) Propofol infusion syndrome: an overview of a perplexing disease. *Drug Saf* 31:293-303.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18366240>

Fudickar A, Bein B (2009) Propofol infusion syndrome: update of clinical manifestation and pathophysiology. *Minerva Anesthesiol* 75:339-344.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19412155>

Anm. 12:

Ketamin: Zur Einleitung 1-2 mg/kg i.v., zur Aufrechterhaltung 1-6 mg/kg und Stunde i.v., zur Analgesie in der Notfallmedizin 0,5-1 mg/kg i.v.

Anm. 13:

Urban BW 2 (2008) The site of anesthetic action.

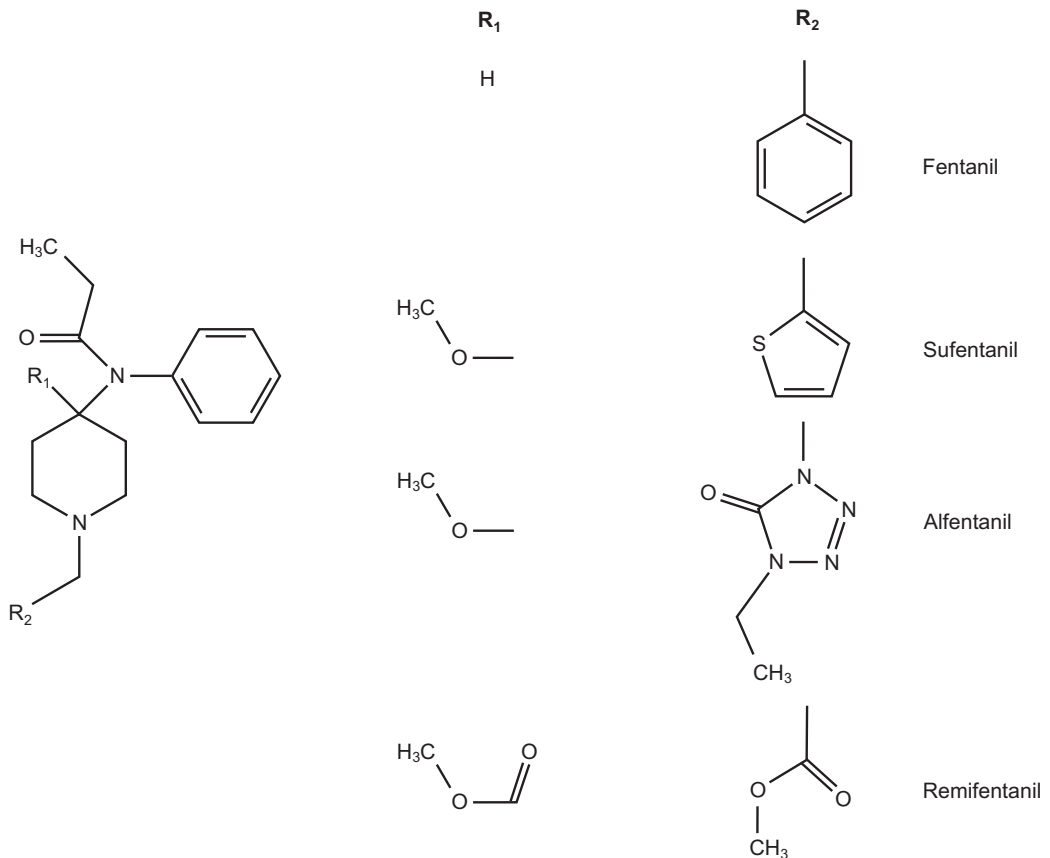
Handb Exp Pharmacol 182:3-9.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18175084>

Bischoff P, Schneider G, Kochs E (2008) Anesthetics drug pharmacodynamics. *Handb Exp Pharmacol* 182:379-408.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18175101>

Anm. 14:



Anm. 15:

Shafer SL, Varvel JR (1991) Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and rational opioid selection. *Anesthesiology* 74:53-63.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1824743>

Hughes MA, Glass PS, Jacobs JR (1992) Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 76:334-341.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1539843>

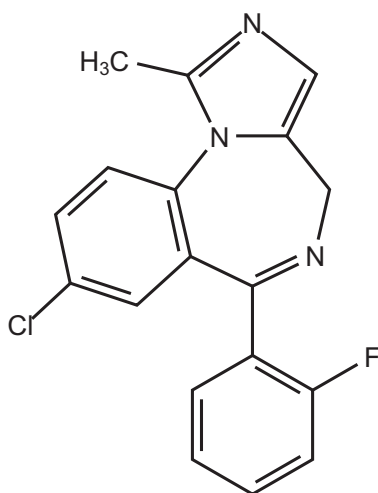
Scholz J, Steinfath M, Schulz M (1996) Clinical pharmacokinetics of alfentanil, fentanyl and sufentanil. An update. *Clin Pharmacokinet* 31:275-292.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=8896944>

Heidegger T, Minto CF, Schnider TW (2004) Moderne Konzepte der Pharmakokinetik intravenöser Anästhetika. *Anaesthesist* 53:95-110.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14994741>

Anm. 16:



Midazolam

Anm. 17:

Midazolam: Startdosen i.v. sind für Erwachsene 1-2 mg, für Senioren 0,5 mg, für Kleinkinder 0,05-0,10 mg/kg und für Kinder 0,025-0,05 mg/kg KG. Die Fachinformationen enthalten sehr ausführliche Dosierungsschemata.

Anm. 18:

Hendrickx JF, De Wolf A (2008) Special aspects of pharmacokinetics of inhalation anesthesia. *Handb Exp Pharmacol* 182:159-186.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18175091>

Bovill JG (2008) Inhalation anaesthesia: from diethyl ether to xenon. *Handb Exp Pharmacol* 182:121-142.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18175089>

Anm. 19:

Vanlersberghe C, Camu F (2008) Etomidate and other non-barbiturates. *Handb Exp Pharmacol* 182:267-282.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18175096>

Anm.20:

Vanlersberghe C, Camu F (2008) Propofol. *Handb Exp Pharmacol* 182:227-252.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18175094>

Anm.21:

Sinner B, Graf BM (2008) Ketamine. *Handb Exp Pharmacol* 182:313-333.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18175098>

Anm. 22:

Servin FS, Billard V (2008) Remifentanyl and other opioids. *Handb Exp Pharmacol* 182:283-311.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18175097>

Anm. 23:

Olkkola KT, Ahonen J (2008) Midazolam and other benzodiazepines. *Handb Exp Pharmacol* 182:335-360.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18175099>

Anm. 24:

Wyatt SS, Gill RS (1999) An absolute contraindication to nitrous oxide. *Anaesthesia* 54:307

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10364889>

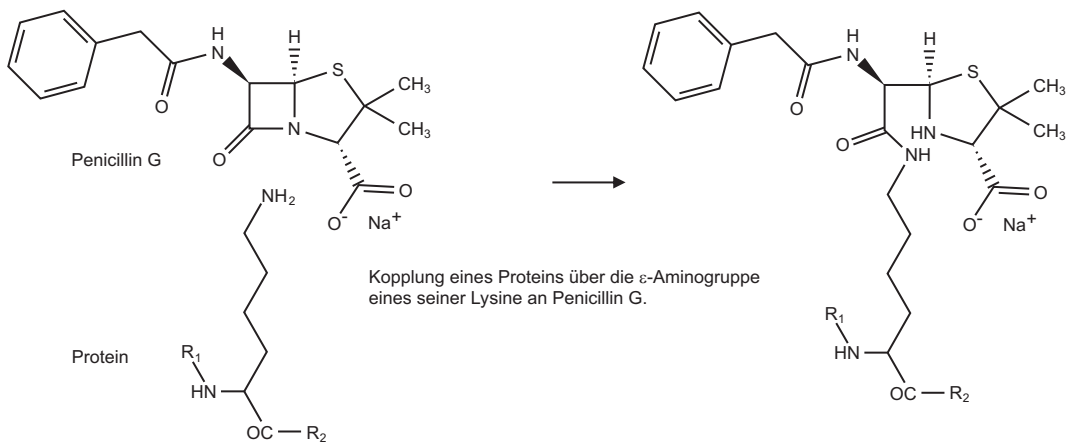
Kapitel 89: Antiinfektiva, Gemeinsames

Anm. 1:

Brodt H-R (2013) Antibiotika-Therapie. Klinik und Therapie der antiinfektiösen Behandlung. 12. Auflage. Stuttgart: Schattauer

Huggett S, Hauber H-P, Braun J, Kreft I, Stoehr A, von Wulffen A (2018) Antibiotika-Fibel 2018/19. Berlin: Medizinisch-Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft ISBN 978-3-95466-377-4

Anm. 2:



Anm. 3:

Patriarca G, Schiavino D, Lombardo C, Altomonte G, De Cinti M, Buonomo A, Nucera E (2008) Tolerability of aztreonam in patients with IgE-mediated hypersensitivity to betalactams. *Int J Immunopathol Pharmacol* 21:375-379.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18547482>

Perez PA, Gomez MM, Minguez MA, Trampal GA, de Paz AS, Rodriguez MM (1998) Aztreonam and ceftazidime: evidence of in vivo cross allergenicity. *Allergy* 53:624-625.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9689350>

Anm. 4:

Perioperative Prophylaxe.

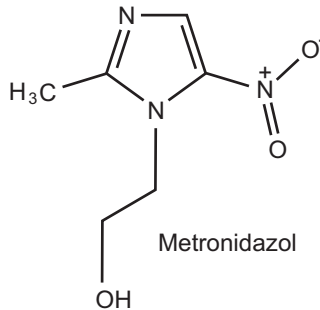
Leitlinie in Vorbereitung (2018)

Anm. 5:

Erreger wachsen in der Kultur nicht selten auch dann schlecht, wenn vor der Probengewinnung mit einem ungeeigneten Antiinfektivum behandelt wurde.

Kapitel 90: Antibiotika mit Wirkung auf die bakterielle Transkription

Anm. 1:



Anm. 2:

Vornehmlich Nitroso-Radikale R-NO•.

Anm. 3:

Acetamid und N-(2-Hydroxyethyl)-Oxamsäure.

Kock RL, Beaulieu BB, Jr., Chrystal EJ, Goldman P (1981) A metronidazole metabolite in human urine and its risk. *Science* 211:398-400.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=7221546>

Metronidazol kam auf den Markt, als Untersuchungen zur Cancerogenität nach heutigen Standards noch nicht obligatorisch waren. Ob es bei Menschen cancerogen wirkt, ist strittig, denn eine kontrollierte Beobachtung einer genügend großen Anzahl von Patienten hat es nie gegeben.

Bendesky A, Menendez D, Ostrosky-Wegman P (2002) Is metronidazole carcinogenic? *Mutat Res* 511:133-144.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12052431>

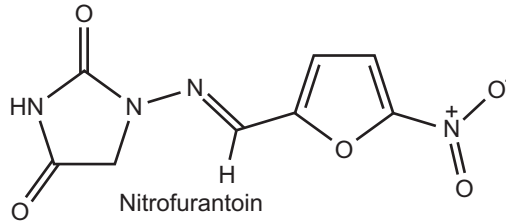
Anm. 4:

Metronidazol p.o., Erwachsene: Weiter Dosisbereich von 1 x 200 mg/Tag bis 5 x 400 mg/Tag, im Mittel 3 x 400 mg/Tag, bei Kindern und Jugendlichen und besonderer Indikation über 30 mg pro kg KG und Tag. Ausführliche Schemata enthalten die Fachinformationen.

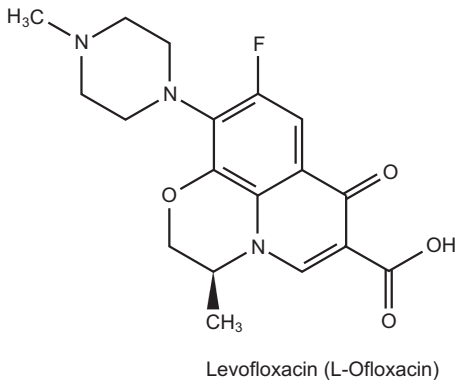
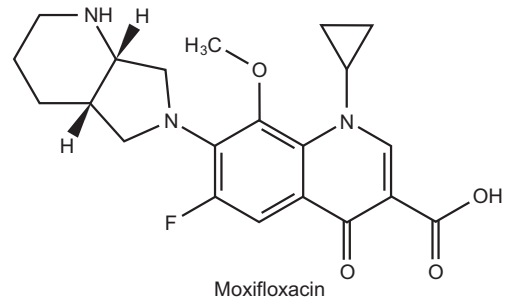
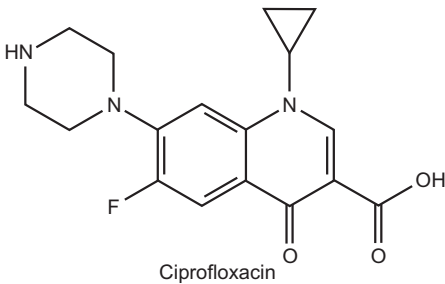
Anm. 5:

Bvf oral und rektal > 80 %, V_d >0,5 l/kg, HWZ 8 ± 2 h

Anm. 6:



Anm. 7:



Anm. 8:
negative supercoiling

Anm. 9:
positive supercoiling

Anm. 10:
Negative supercoiling: Einer der beiden Doppelstränge in der Superhelix wird aufgeschnitten, der andere Doppelstrang wird durch die Schnittstelle bewegt, wodurch die Verdrehung in der Helix um zwei Windungen reduziert wird, und die Enden des geschnittenen Doppelstranges werden wieder vereinigt.

Anm. 11:

Topoisomerase-Hemmer: Die Dosen p.o. sind nur wenig höher oder gleich den i.v. infundierten. Wegen der Gefahr einer Blutdrucksenkung und QT-Verlängerung dürfen die Infusionszeiten nicht unterschritten werden. Durchschnittliche Dosen:

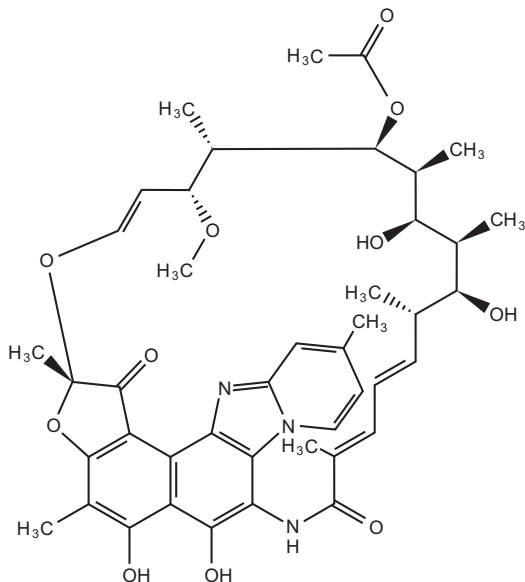
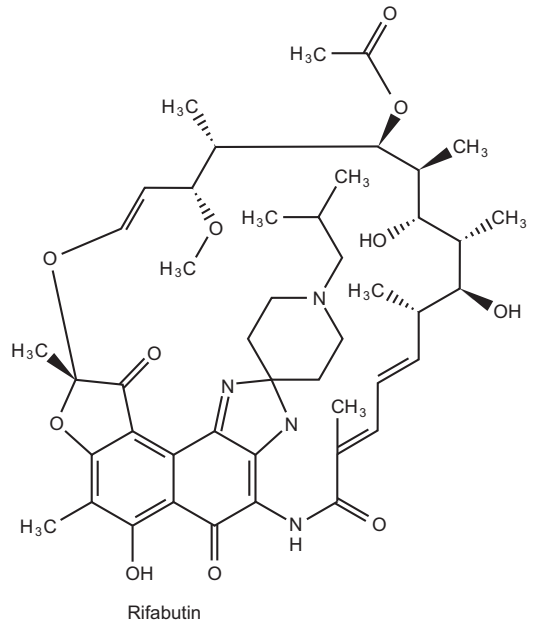
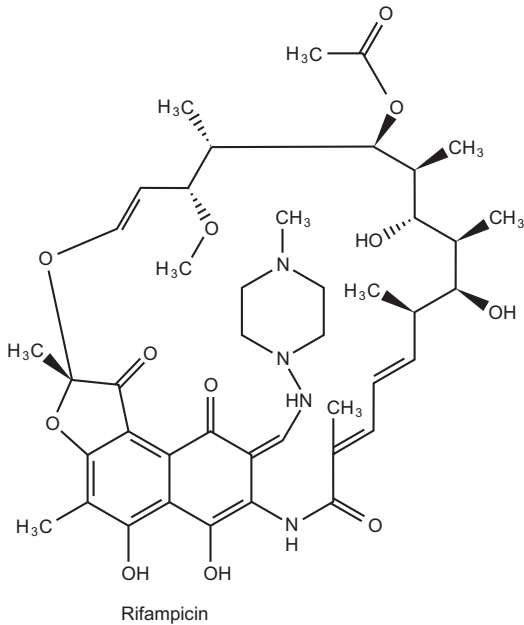
	per os	i.v. in jeweils 60 min
Ciprofloxacin	2 x 500 mg	2 x 400 mg in jeweils 200 ml
Ciprofloxacin Kinder	2 x 10-20 mg/kg	3 x 10 mg/kg
Levofloxacin (Tavanic®)	1 x 250-500 mg	1-2 x 500 mg in jeweils 100 ml
Moxifloxacin (Avalox®)	1 x 400 mg	1 x 400 mg in 250 ml

Anm. 12:

Die Bvf sind gut (Ciprofloxacin 70-80%, Levofloxacin 100%, Moxifloxacin 91%), die Verteilungsvolumina liegen zwischen 2 und 3 l/kg, Ciprofloxacin HWZ 4-7 h, Levofloxacin HWZ 6-8 h, Moxifloxacin HWZ 12 h. Ciprofloxacin wird zum größeren Teil unverändert renal eliminiert, zum kleinen Teil oxidiert und hemmt CYP 1A2 (Interaktion mit Theophyllin). Levofloxacin wird zum größeren Teil renal eliminiert. Moxifloxacin wird zur Hälfte unverändert durch Niere und Darm ausgeschieden, der Rest wird glucuronidiert, acyliert oder unterliegt anderen Phase II-Mechanismen.

Bird ST, Etminan M, Brophy JM, Hartzema AG, Delaney JA (2013) Risk of acute kidney injury associated with the use of fluoroquinolones. CMAJ 185:E475-E482
<http://www.ncbi.nlm.gov/pubmed/?term=23734036>

Anm. 13:



Anm. 14:

Campbell EA, Korzheva N, Mustaev A, Murakami K, Nair S, Goldfarb A, Darst SA (2001) Structural mechanism for rifampicin inhibition of bacterial rna polymerase. Cell 104:901-912.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11290327>

Anm. 15:

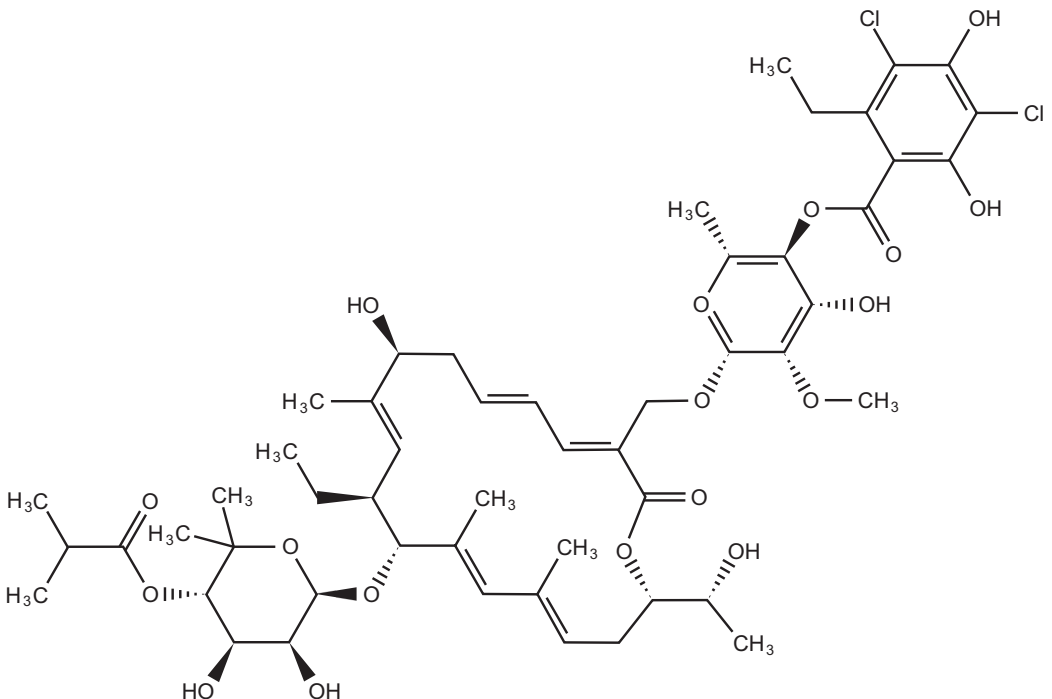
Zur Therapie der Tuberkulose und Lepra dürfen Rifampicin und Rifabutin nur in Kombination mit anderen Antituberkulotika verordnet werden. Zahlen: Dosisbereich Rifampicin 10 mg/kg, aber Verordnung nur durch erfahrene Spezialisten. Die Dosierung ist von der Leberfunktion, weniger von der Nierenfunktion abhängig. – Rifaximin 3 x 200 mg bis 2 x 400 mg p.o., maximal 3 Tage.

Anm. 16:

Rifampicin: Die Bvf fällt von initial 93 % auf 63 % – wahrscheinlich durch Induktion der Transporter. Rifabutin: Bvf nur 12-20%. Rifaximin wird kaum resorbiert (Bvf < 1%).

Rifampicin ($V_d > 1$ l/kg) und Rifabutin ($V_d 9,3 \pm 0,6$ l/kg) sind gut gewebebegängig. Rifampicin und Rifabutin werden desacetyliert, die Desacetyl-Metaboliten sind wirksam, Quellsubstanz und Metabolit werden über die Galle und den Darm ausgeschieden. Bei Rifampicin ändert sich die HWZ im Laufe der Therapie, und die Pharmakokinetik ist nichtlinear. Die HWZ von Rifabutin ist variabel und kann 30 h erreichen.

Anm. 17:



Fidaxomicin

Anm. 18:

Tupin A, Gualtieri M, Leonetti JP, Brodolin K (2010) The transcription inhibitor lipiarmycin blocks DNA fitting into the RNA polymerase catalytic site. *EMBO J* 29:2527-2537.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20562828>

Anm. 19:

Lancaster JW, Matthews SJ (2012) Fidaxomicin: the newest addition to the armamentarium against *Clostridium difficile* infections. *Clin Ther* 34:1-13.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22284993>

Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, Gorbach S, Sears P, Shue YK (2011) Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 364:422-431.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21288078>

Whitman CB, Czosnowski QA (2012) Fidaxomicin for the treatment of *Clostridium difficile* infections. *Ann Pharmacother* 46:219-228.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22318930>

Anm. 20:

Fidaxomicin (Dificlir®) 200 mg p.o. alle 12 h für 10 Tage. Die Verträglichkeit bei Kindern und die Gefährdung von Mutter und Kind sind nicht bekannt.

Kapitel 91: Antibiotika mit Wirkung auf die bakterielle Translation

Anm. 1:

Wilson DN (2009) The A-Z of bacterial translation inhibitors. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 44:393-433.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19929179>

Anm. 2:

Konsensussequenz ist 5'-AGGAGG-3'.

Anm. 3:

Die Faktoren IF1, IF2-GTP und IF3 sind weggelassen.

Anm. 4:

auch "Anti-Shine-Dalgarno-Sequenz" genannt.

Anm. 5:

Die P- als auch die A-Region im 70S-Ribosom sind Regionen, die sich sowohl in die 30S-UE als auch in die 50S-UE ausdehnen.

Anm. 6:

David-Eden H, Mankin AS, Mandel-Gutfreund Y (2010) Structural signatures of antibiotic binding sites on the ribosome. *Nucleic Acids Res* 38:5982-5994.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20494981>

Wilson DN (2009) The A-Z of bacterial translation inhibitors. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 44:393-433.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19929179>

Wilson DN, Schluenzen F, Harms JM, Starosta AL, Connell SR, Fucini P (2008) The oxazolidinone antibiotics perturb the ribosomal peptidyl-transferase center and effect tRNA positioning. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105:13339-13344.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18757750>

Tenson T, Lovmar M, Ehrenberg M (2003) The mechanism of action of macrolides, lincosamides and streptogramin B reveals the nascent peptide exit path in the ribosome. *J Mol Biol* 330:1005-1014.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12860123>

Berisio R, Harms J, Schluenzen F, Zarivach R, Hansen HA, Fucini P, Yonath A (2003) Structural insight into the antibiotic action of telithromycin against resistant mutants. *J Bacteriol* 185:4276-4279.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12837804>

Schlunzen F, Harms JM, Franceschi F, Hansen HA, Bartels H, Zarivach R, Yonath A (2003) Structural basis for the antibiotic activity of ketolides and azalides. *Structure* 11:329-338.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12623020>

Hansen JL, Ippolito JA, Ban N, Nissen P, Moore PB, Steitz TA (2002) The structures of four macrolide antibiotics bound to the large ribosomal subunit. *Mol Cell* 10:117-128.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12150912>

Schlunzen F, Zarivach R, Harms J, Bashan A, Tocilj A, Albrecht R, Yonath A, Franceschi F (2001) Structural basis for the interaction of antibiotics with the peptidyl transferase centre in eubacteria. *Nature* 413:814-821.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11677599>

Anm. 7:
AUU, AUC oder AUA.

Anm. 8:
Gentamicin, Tobramycin und Amikacin binden an die Helix 44, 16S-rRNA, 30S-Einheit des Ribosoms (Mutationen in der Helix 44 führen zur Resistenz). Dadurch wird eine Kontrollfunktion der 30S-UE gehemmt. Die Kontrollfunktion sorgt dafür, dass eine aa-tRNA, deren Anticodon nur "beinahe" das Richtige für das gerade in der A-Region stehende mRNACodon ist, nicht gepaart wird. Wenn die Kontrollfunktion nachlässt, kommt es vermehrt zu Fehlpaarungen (Ablesefehler). Auch Streptomycin hemmt die Kontrollfunktion, aber mit einem anderen Mechanismus. Es schließt die Helices h1, h18, h27 und h44 zusammen und bindet an das Protein S12.

Anm. 9:
Die Bindungsstelle liegt so nahe an der von Chloramphenicol, dass sich beide Antibiotika von ihrer jeweiligen Bindungsstelle verdrängen können.

Anm. 10:
Zuerst galt die Annahme, dass die Bildung des Initiationskomplexes gestört sein könne.

Swaney SM, Aoki H, Ganoza MC, Shinabarger DL (1998) The oxazolidinone linezolid inhibits initiation of protein synthesis in bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 42:3251-3255.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9835522>

Aoki H, Ke L, Poppe SM, Poel TJ, Weaver EA, Gadwood RC, Thomas RC, Shinabarger DL, Ganoza MC (2002) Oxazolidinone antibiotics target the P site on *Escherichia coli* ribosomes. *Antimicrob Agents Chemother* 46:1080-1085.

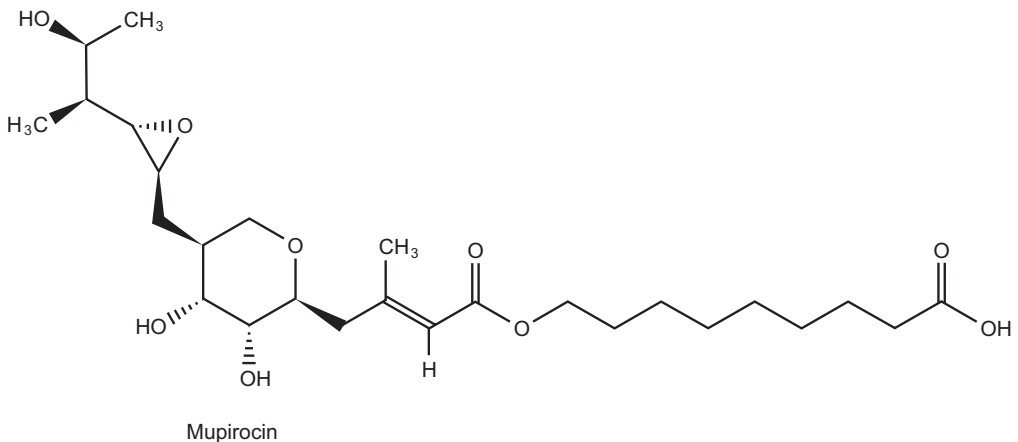
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11897593>,

Diese Annahme ist mit der inzwischen kristallographisch erkannten Bindungsstelle nur mit Zusatzannahmen zu vereinbaren.

Wilson DN, Schluenzen F, Harms JM, Starosta AL, Connell SR, Fucini P (2008) The oxazolidinone antibiotics perturb the ribosomal peptidyl-transferase center and effect tRNA positioning. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105:13339-13344.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18757750>

Anm. 11:



Anm. 14:

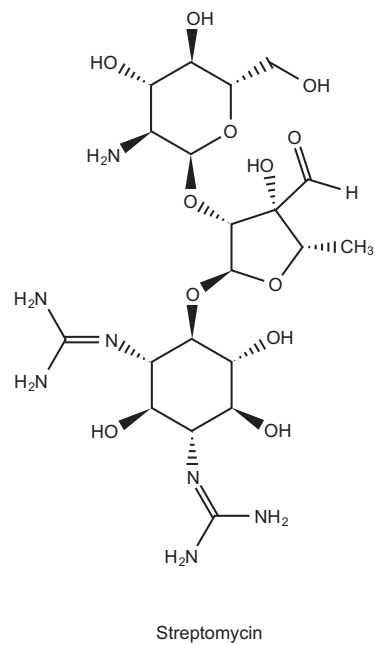
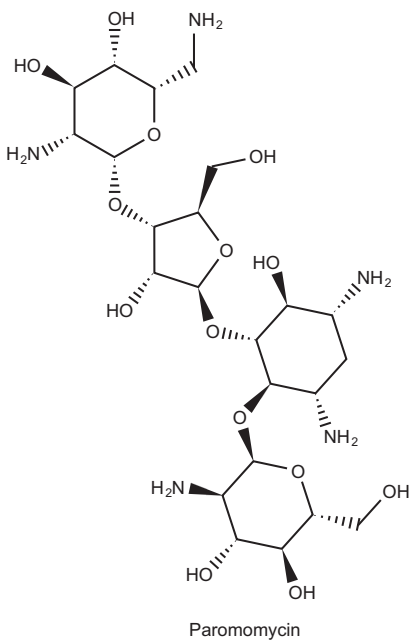
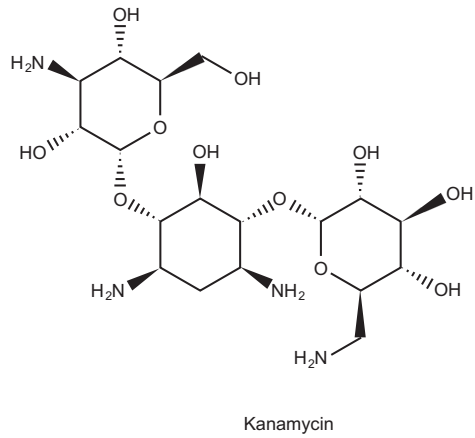
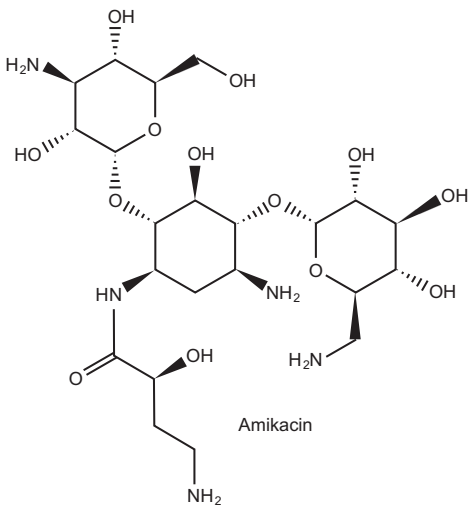
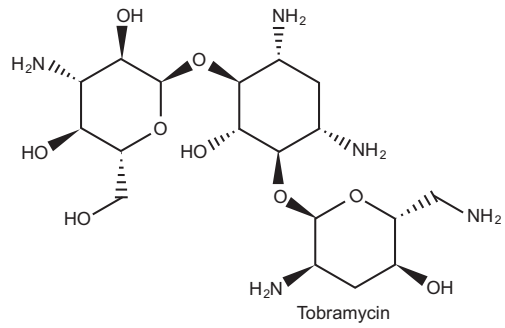
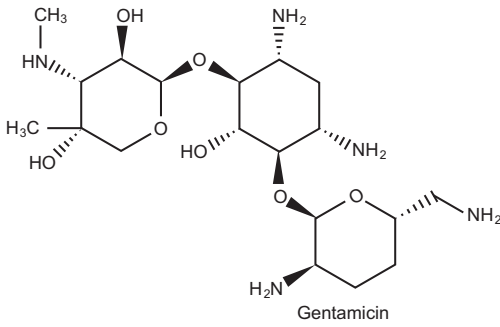
	Doxycyclin	Minocyclin	Tigecyclin
Bioverfügbarkeit	> 90 %	> 90 %	(nur i.v.)
Plasmaproteinbindung	80-90 %	70-75 %	71-89 %
Verteilungsvolumen	0,75 l/kg	1,1-1,6 l/kg	7-9 l/kg
Halbwertszeit	16 h	14-22 h	40 h

Tabelle 91.1. Pharmakokinetik-Daten von Tetracyclinen.

Anm. 15:

Der Verfasser hat erlebt: In einem Urlaubsressort auf Korsika bekam eine junge Dame Fieber, "bediente" sich aus den Medikamenten, die Urlauber zurückgelassen hatten, mit einem Tetracyclin und sonnte sich unbedeckt mehrere Stunden. Sie wurde in der Folgenacht mit einer lebensbedrohlichen Photodermatitis auf eine Intensivstation in Ajaccio eingeliefert.

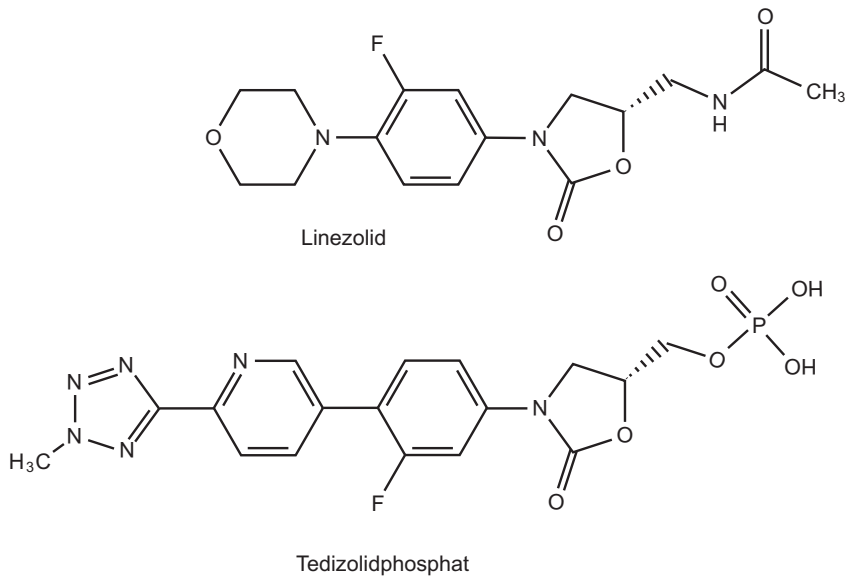
Anm. 16:



Anm. 17:

Fiekers JF (1999) Sites and mechanisms of antibiotic-induced neuromuscular block: a pharmacological analysis using quantal content, voltage clamped end-plate currents and single channel analysis. *Acta Physiol Pharmacol Ther Latinoam* 49:242-250.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10797867>

Anm. 18:



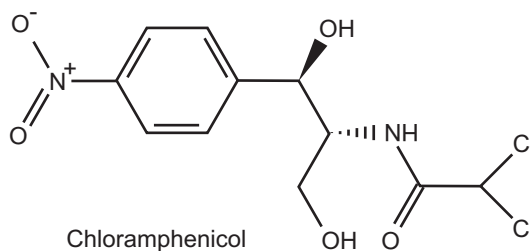
Anm. 19:

Linezolid (Zyvoxid®) ist ein teures Präparat nur für klinischen Gebrauch. Bei Pneumonie 2 x 800 mg/Tag p.o. oder durch Infusion i.v. (30-120 min, keine Mischinfusion), bei Haut- und Weichteilinfektionen 2 x 600 mg/Tag. Therapiedauer < 28 Tage.

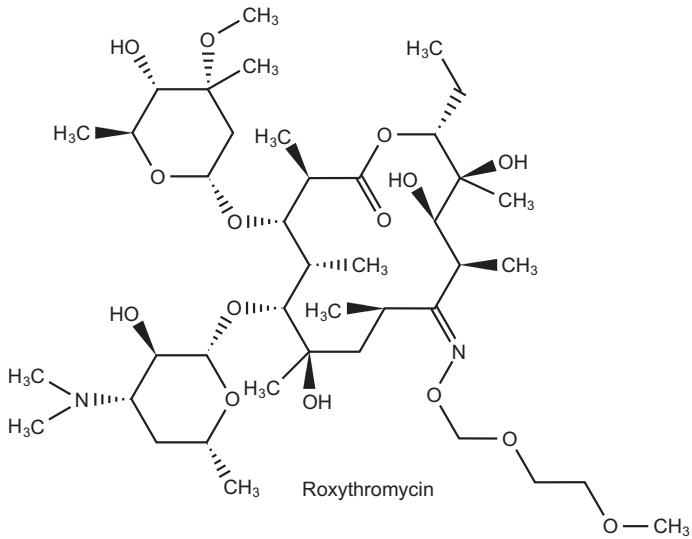
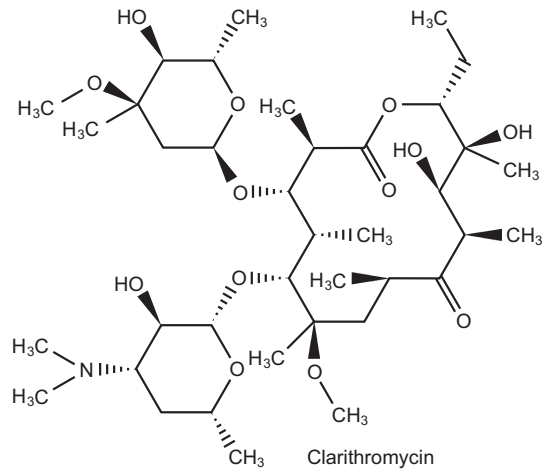
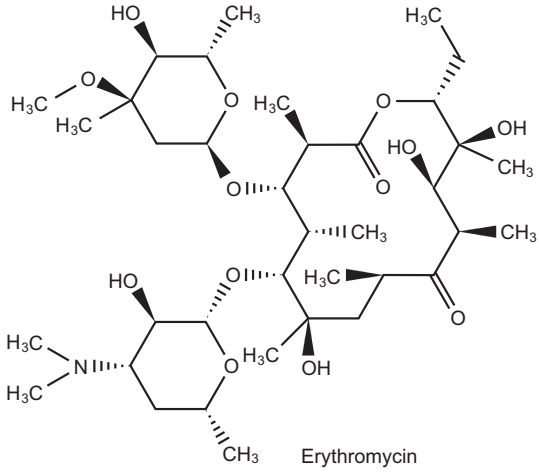
Anm. 20:

Linezolid: B_vf 100 %, V_d bei 0,7 l/kg, Elimination durch oxidativen Metabolismus, HWZ 5-7 h.

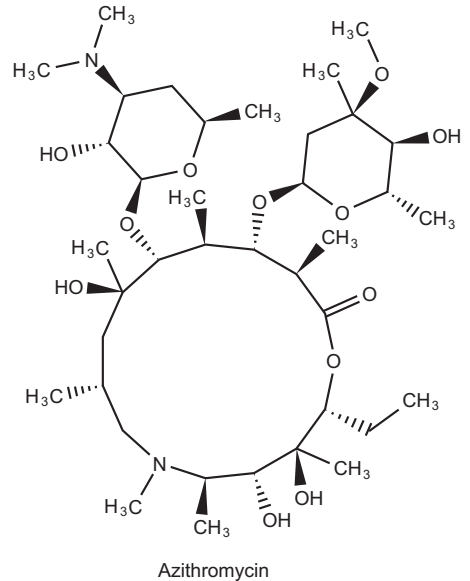
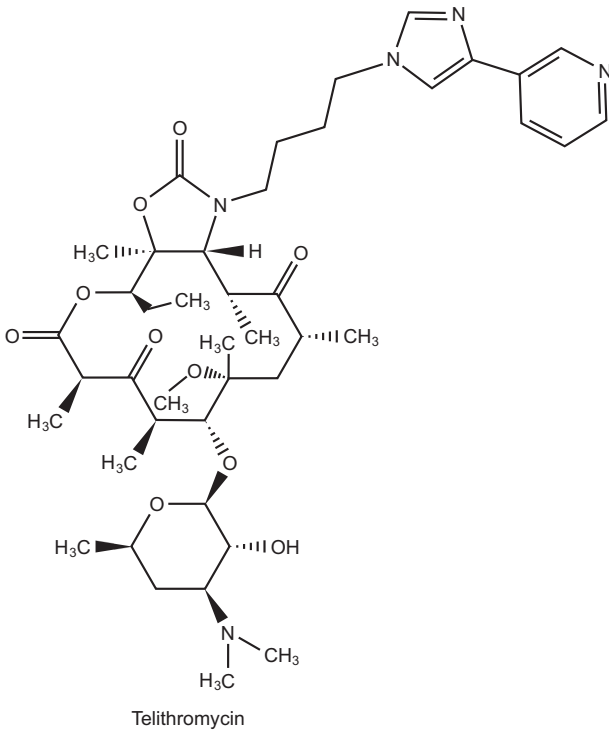
Anm. 21:



Anm. 22:



Anm. 23:



Anm. 24:

Bei schwerer Niereninsuffizienz oder mittelschwerer Leberinsuffizienz sollte die Dosierung aller Makrolide gesenkt werden. Die Makrolide haben eine nichtlineare Kinetik: Die Elimination steigt nicht proportional zur Dosierung, sondern bleibt zurück.

Erythromycin Erwachsene 3 x 500-750 mg/Tag p.o., Infusion i.v. einer Lösung von 5 mg/ml, 4 x 500 mg (in 100 ml) in jeweils 60 min.

Clarithromycin Personen ab 12 Lebensjahren 2 x 20-500 mg/Tag p.o. für 1-2 Wochen, mindestens aber bis 2 Tage nach Verschwinden der Symptome. Infusion i.v. einer Lösung von 2 mg/ml, 2 x 500 mg/Tag, in jeweils 60 min. Kinder (auch Neugeborene) 2 x 7 mg/kg und Tag p.o.

Roxithromycin Personen über 40 kg Körpergewicht 2 x 150-300 mg/Tag p.o.

Azithromycin Personen > 45 kg Körpergewicht 2 x 250 mg/Tag p.o. für 3 Tage oder länger, Infusion i.v. einer Lösung von 1 mg/ml in 180 min oder länger. Kinder 1 x 10 mg/kg und Tag p.o.

Azithromycin bei Chlamydien: 1,5 g als Einzeldosis p.o.

Telithromycin (Ketek®) Personen ab 12 Jahre Lebensalter 1 x 800 mg/Tag p.o., je nach Indikation für 5-10 Tage.

Anm. 25:

	Erythro- mycin	Clarithro- mycin	Roxithro- mycin	Azithro- mycin	Telithro- mycin
Bvf	50 %	50 %	60 %	37 %	57 %
V _d	0,6-0,8 l/kg	3-6 l/kg	0,4 l/kg	31 l/kg	2,9±1 l/kg
Plasmaprot.- bind.	60-70	80	90	> 12	60-70 %
HWZ	1,6 h	2-4 h, steigt bis 12 h	8-12 h	2-4 Tage	2-3 h

Tabelle 91.2. Pharmakokinetik-Daten von Makroliden.

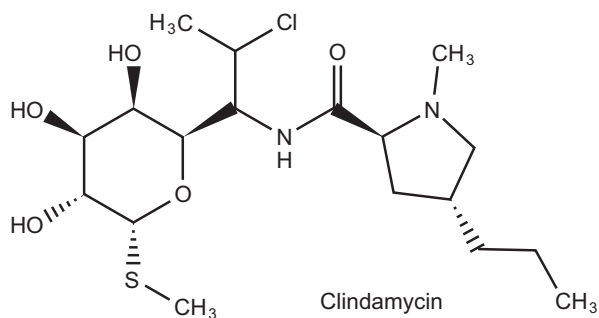
Die Plasmaproteinbindung und die HWZ sind bei allen Makroliden nichtlinear und von der Dosis abhängig.

Anm. 26:

Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM (2012) Azithromycin and the risk of cardiovascular death. N Engl J Med 366:1881-1890.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22591294>

Anm. 27:



Anm. 28:

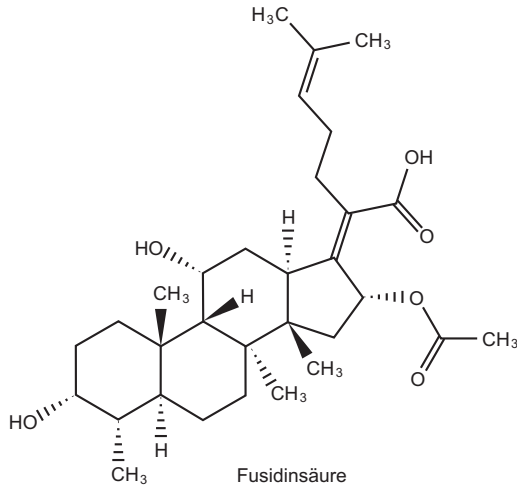
Clindamycin

Erwachsene p.o. 2 x 300 bis 4 x 450 mg/Tag, Kinder ab 4 Wochen Lebensalter 8-25 mg/kg Tagesdosis (verteilt auf 3-4 Einzeldosen). Bei schweren oder komplizierten Infektionen ist die i.v. Dosierung vorzuziehen: Erwachsene 1,2 g bis 2,7 g Tagesdosis, in 2-4 Einzeldosen i.v.

Anm. 29:

B_{vf} 75-90 %, V_d 0,6-0,7 l/kg, Plasmaproteinbindung 60-90 %, Metabolismus durch hepatische Oxidation zu teilweise noch wirksamen Metaboliten, Elimination der Quellsubstanz und der Metaboliten 2/3 durch den Darm, 1/3 durch die Niere, HWZ 2-3 h.

Anm. 30:



Anm. 31:

Kisgen JJ, Mansour H, Unger NR, Childs LM (2014) Tedizolid: a new oxazolidinone antimicrobial. *Am J Health Syst Pharm* 71:621-633

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24688035>

Anm. 32:

Tedizolid, Dosierung: täglich 1 x 200 mg p.o. nüchtern für 6 Tage. Die Infusion i.v. ist möglich.

Anm. 33:

Tedizolid, Kinetik: B_{vf} > 90 %, t_{max} 3±1 h, C_{max} 1,8± 0,4 µg/ml, C_{min} 0,41± 0,17 µg/ml, V_d 67-80 l, PPB 74-90 %, HWZ 12 h, Elimination als Sulfatkonjugat.

Flanagan SD, Bien PA, Munoz KA, Minassian SL, Prokocimer PG (2014) Pharmacokinetics of tedizolid following oral administration: single and multiple dose, effect of food, and comparison of two solid forms of the prodrug. *Pharmacotherapy* 34:240-250
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23926058>

Anm. 34:

Kirsebom LA, Virtanen A, Mikkelsen NE (2006) Aminoglycoside interactions with RNAs and nucleases. *Handb Exp Pharmacol* 173:73-96.

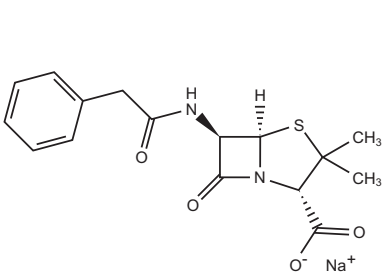
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16594611>

Kapitel 92: Antibiotika mit Wirkung nach der bakteriellen Translation

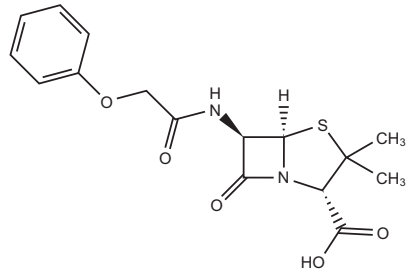
Anm. 1:

UDP-N-Acetylglucosamin-enolpyruvyltransferase

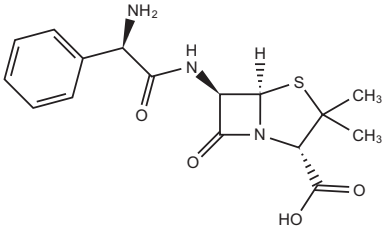
Anm. 2:



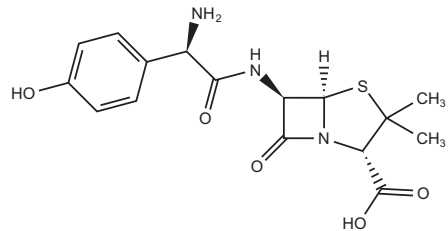
Penicillin G



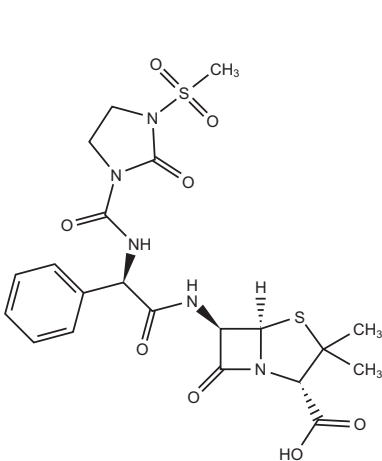
Penicillin V



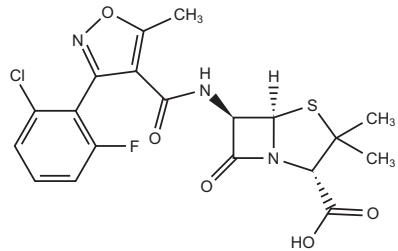
Ampicillin



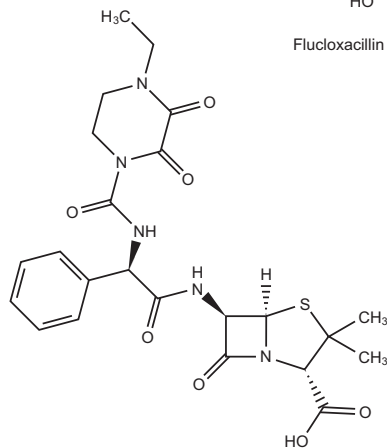
Amoxicillin



Mezlocillin



Flucloxacillin



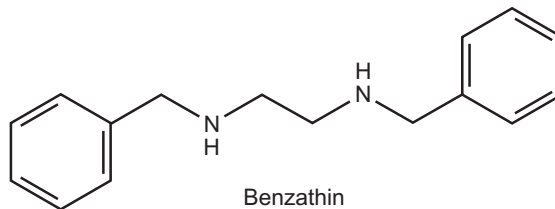
Piperazillin

Anm. 3:

Penicillin G:

- ▶ Erregerspektrum: Streptokokken, Staphylokokken ohne Bildung von β -Laktamasen, Pneumokokken, Gonokokken, Meningokokken, Clostridien, Spirochäten, Leptospiren, *Bacillus anthracis*, Borrelien, *Corynebacterium diphtheriae*, aber leider sehr viele Resistenzen.
- ▶ Dosierung: Erwachsene 4 x 1 bis 6 x 10 Mio IE i.v. langsam injiziert oder infundiert, bei Niereninsuffizienz weniger (2 x 3-5 Mio IE i.v. bei Serumkreatinin 15,5 mg/100 ml bzw. GFR 2 ml/min). Kinder 4 x 10 000-25 000 IE/kg langsam i.v. Eine zu schnelle Injektion fördert die Krampfneigung. Die Injektion i.m. ist möglich, aber schmerzhaft, wenn die Lösung hyperton ist ($> 0,1$ Mio IE/ml Aqua dest.).
- ▶ Kinetik: Penicillin G wird durch Säurehydrolyse im Magen zerstört und kann deshalb nur bei Neugeborenen p.o. gegeben werden. V_d 0,4 l/kg, die Penetration in das Knochengewebe, die Muskulatur, das Nervengewebe und die Meningen ist schlecht. Bei Meningitis ist die Penetration allerdings erhöht. Elimination zu 90 % durch tubuläre Sekretion. HWZ nur 30-40 min.
- ▶ UAW: Häufig allergische Reaktionen, unter ihnen (selten) Angioödem und schwere anaphylaktische Reaktionen.
Herxheimer-Reaktion bei Therapie von Infektionen mit Spirochäten oder Borrelien.
Hypernatriämie bei Injektion großer Dosen des handelsüblichen Penicillin G-Natriumsalzes.
Hyperreflexie und Erhöhung der Krampfneigung besonders bei zu schneller i.v. Injektion.
Störung der Darmflora bei hoher Dosierung, Übelkeit.
- ▶ Interaktionen: Die HWZ wird durch Probenecid und saure Pharmaka verlängert, weil die tubuläre Ausscheidung abnimmt.
Hemmung der bakteriziden Wirkung bei Kombination mit bakteriostatischen Stoffen.
- ▶ Kontraindikationen: Bekannte Allergie gegen Penicilline oder Cephalosporine, Kombination mit Bakteriostatika.

Anm. 4:



Anm. 5:

Zur Prophylaxe nach rheumatischem Fieber bei Erwachsenen und Kindern 1,2 Mio IE i.m. im Abstand von zwei Wochen für 5 Jahre.

Lues: AWMF-Leitlinie Register-Nr.059/002 vom Juli 2014

https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/059-002l_S2k_Diagnostik_Therapie_Syphilis_2014_07.pdf

Zugriff 17. Juni 2018

Benzathin-Penicillin

bei Lues I und II einmalig i.m. 4,8 Mio IE (= je 2,4 Millionen IE in den linken und rechten M. glut. max.),

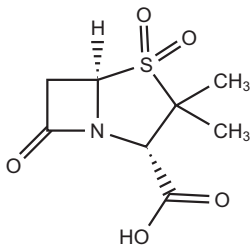
bei Lues III 4,8 Mio IE i.m.(= je 2,4 Millionen IE in den linken und rechten M. glut. max.) an den Tagen 1,8 und 15,

bei Neurolues 4 x täglich 6 Mio IE Penicillin G i.v. für 2 Wochen.

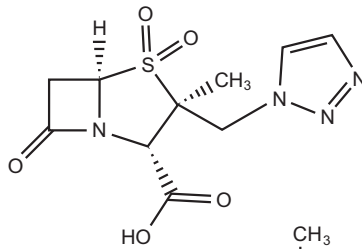
Connatale Lues bei Kindern: Unterschiedliche Empfehlungen, z.B. 250 000 IE Penicillin G/ kg, verteilt auf 2-4 Dosen, i.v. (!), für 2 Wochen.

Anm. 6:

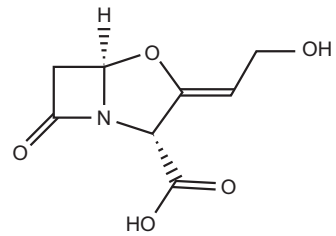
Hemmer von resistenzbildenden Enzymen



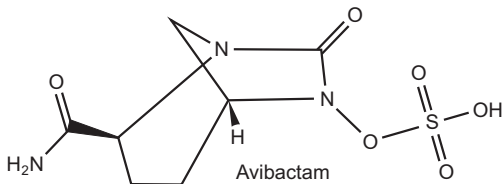
Sulbactam



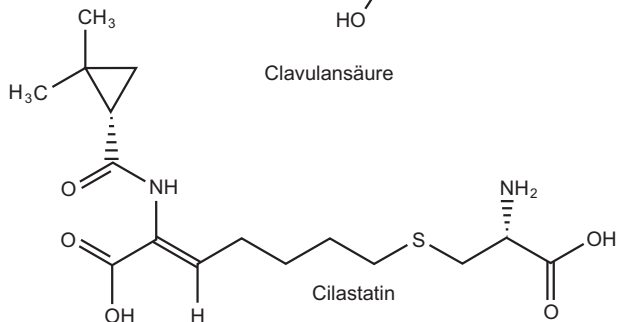
Tazobactam



Clavulansäure

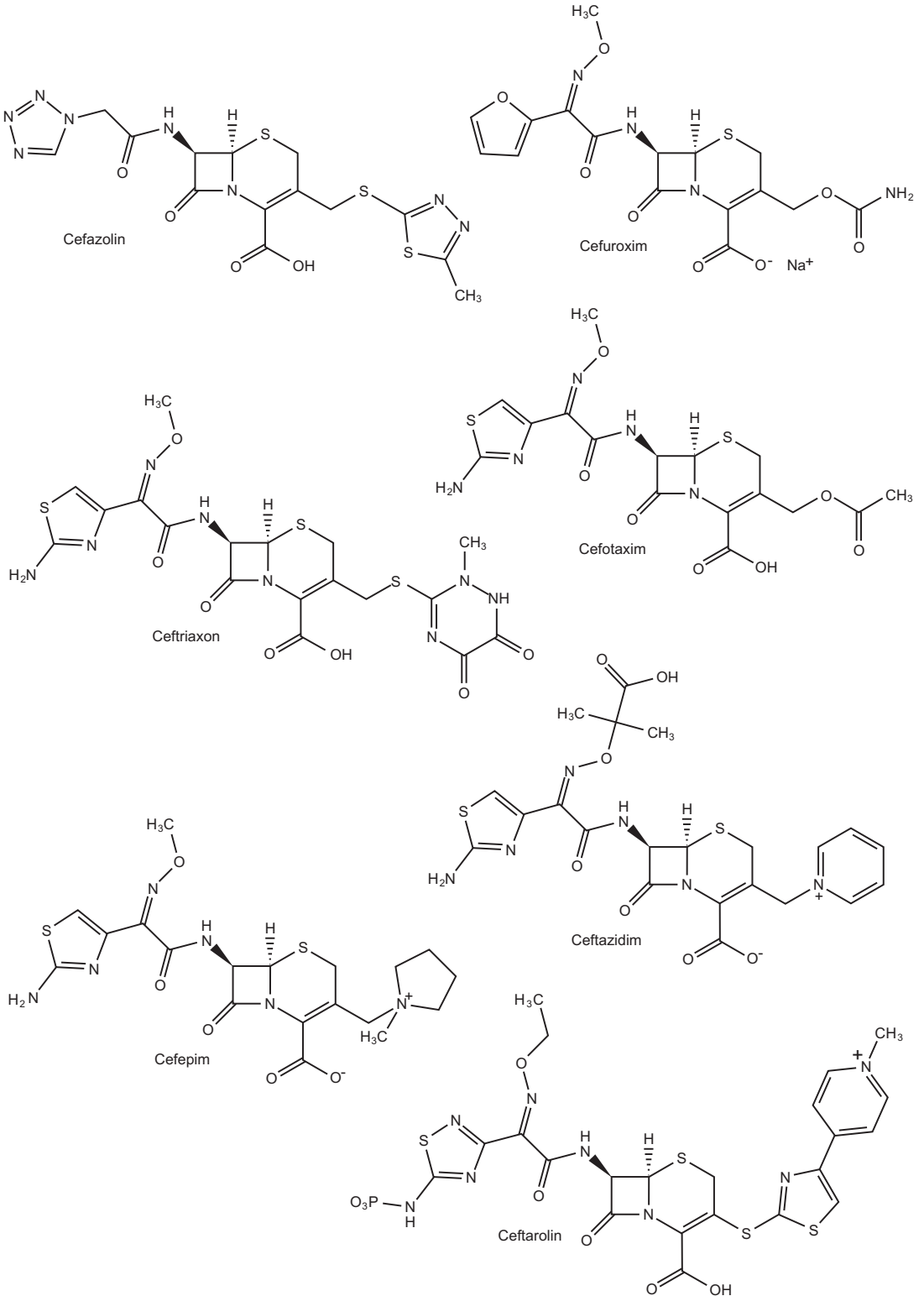


Avibactam

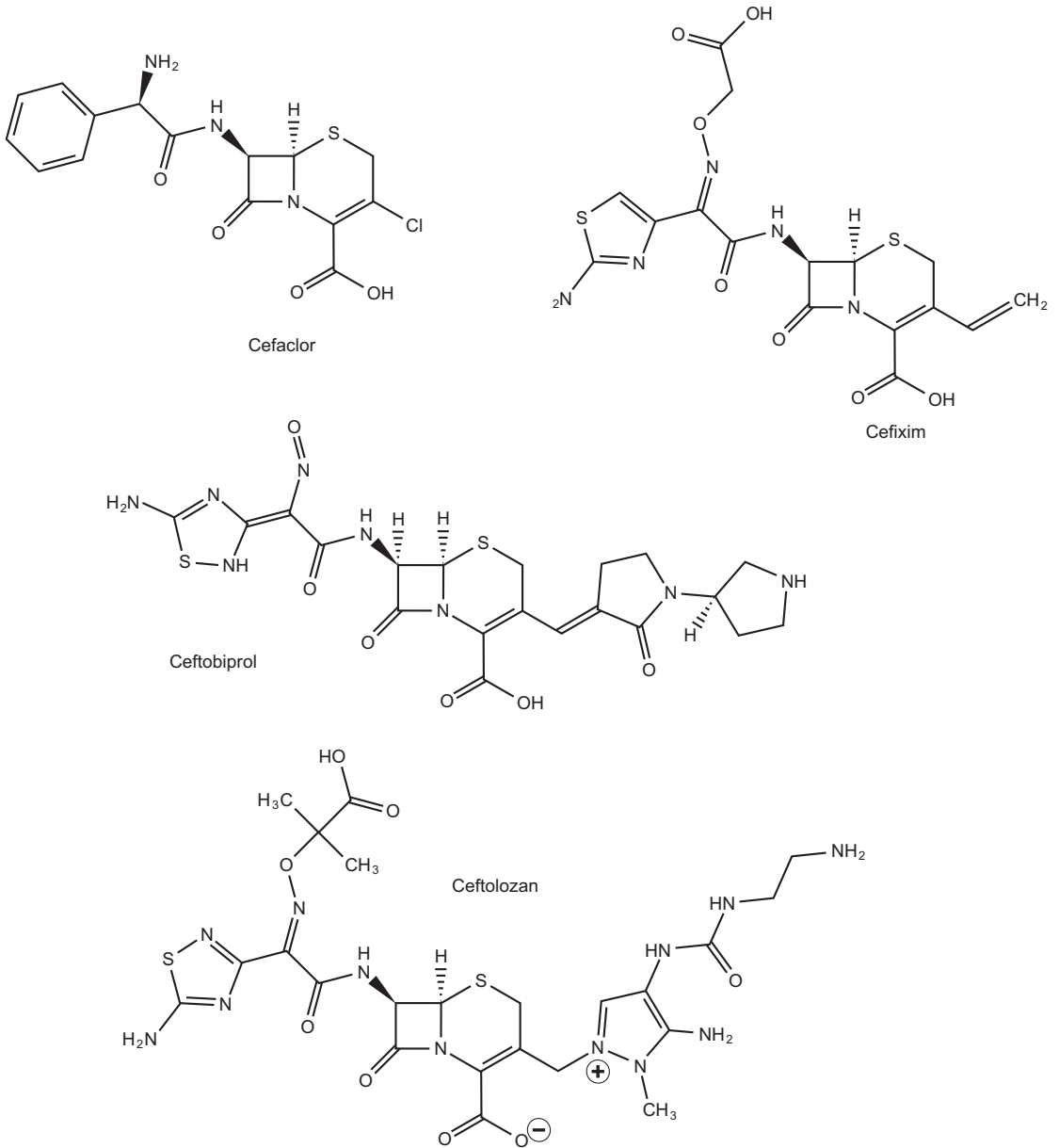


Cilastatin

Anm. 7:



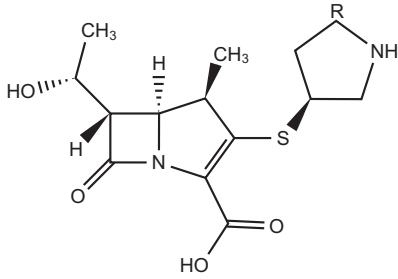
Anm. 8:



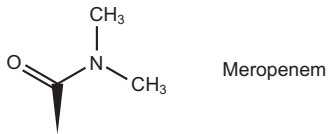
Anm. 9:

Avibactam (Formel in Anm. 6) ist ein Hemmer der Betalactamasen und der Carba-penemasen Klasse A und einige der Klassen C und D. Es wird in Kombination mit Ceftazidim gegen Gramnegative infundiert.

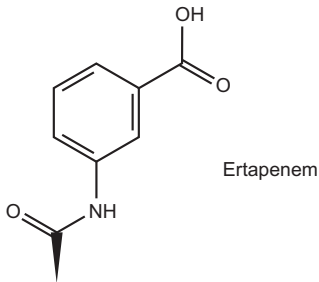
Anm. 10:



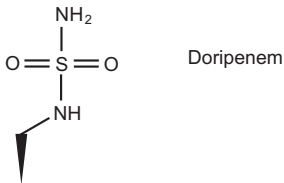
R =



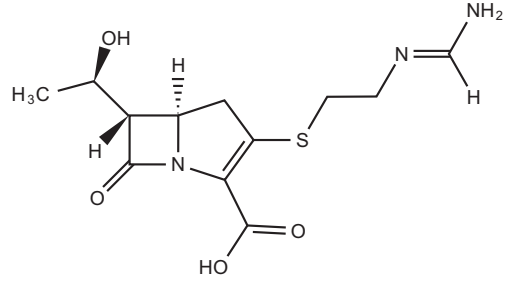
Meropenem



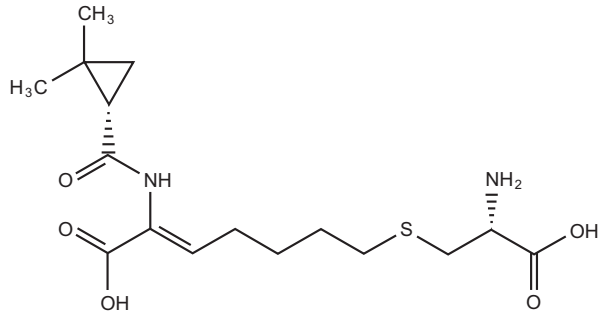
Ertapenem



Doripenem



Imipenem

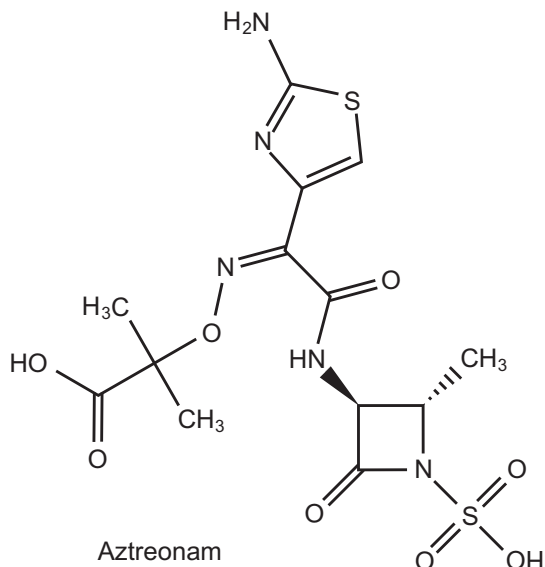


Cilastatin

Anm. 11:

Die Carbapeneme werden i.v. und pro Dosis in 30-60 min infundiert. Die erforderlichen Dosen hängen von den vorherrschenden Erregern ab. Imipenem (& Cilastatin) 3 x 1,5-2 g, Kinder 4 x 15 mg/kg; Meropenem 3 x 0,5-2 g, Kinder 3 x 10-40 mg/kg; Ertapenem 1 x 1 g.

Anm. 12:



Anm. 13:

Patriarca G, Schiavino D, Lombardo C, Altomonte G, De Cinti M, Buonomo A, Nucera E (2008) Tolerability of aztreonam in patients with IgE-mediated hypersensitivity to betalactams. *Int J Immunopathol Pharmacol* 21:375-379.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18547482>

Perez PA, Gomez MM, Minguez MA, Trampal GA, de Paz AS, Rodriguez MM (1998) Aztreonam and ceftazidime: evidence of in vivo cross allergenicity. *Allergy* 53:624-625.

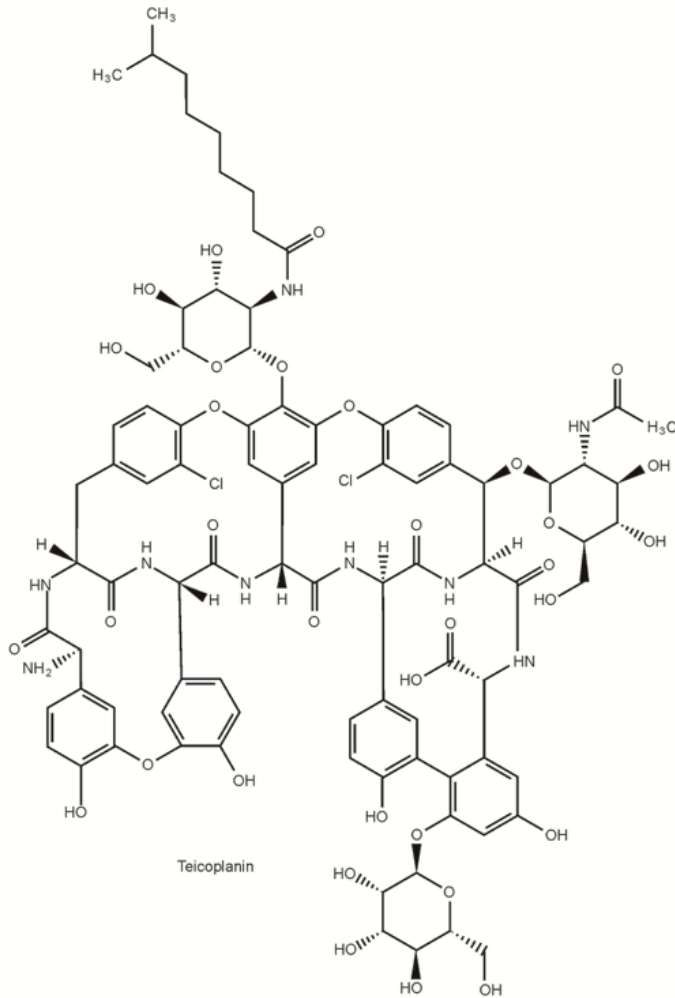
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9689350>

Anm. 14:

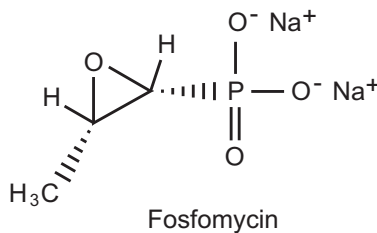
Aztreonam:

Azactam® 3 x 0,5-4 x 2 g i.v. über 20-60 min infundiert. Die Höhe der Dosis hängt ab von der Art der Infektion und von der Kreatininclearance. Kinder 3 x 30 mg/kg-4 x 50 mg/kg. Eine Arzneiform zur Inhalation bei Pseudomonasinfektion der Lunge ist Cayston®.

Anm. 16:



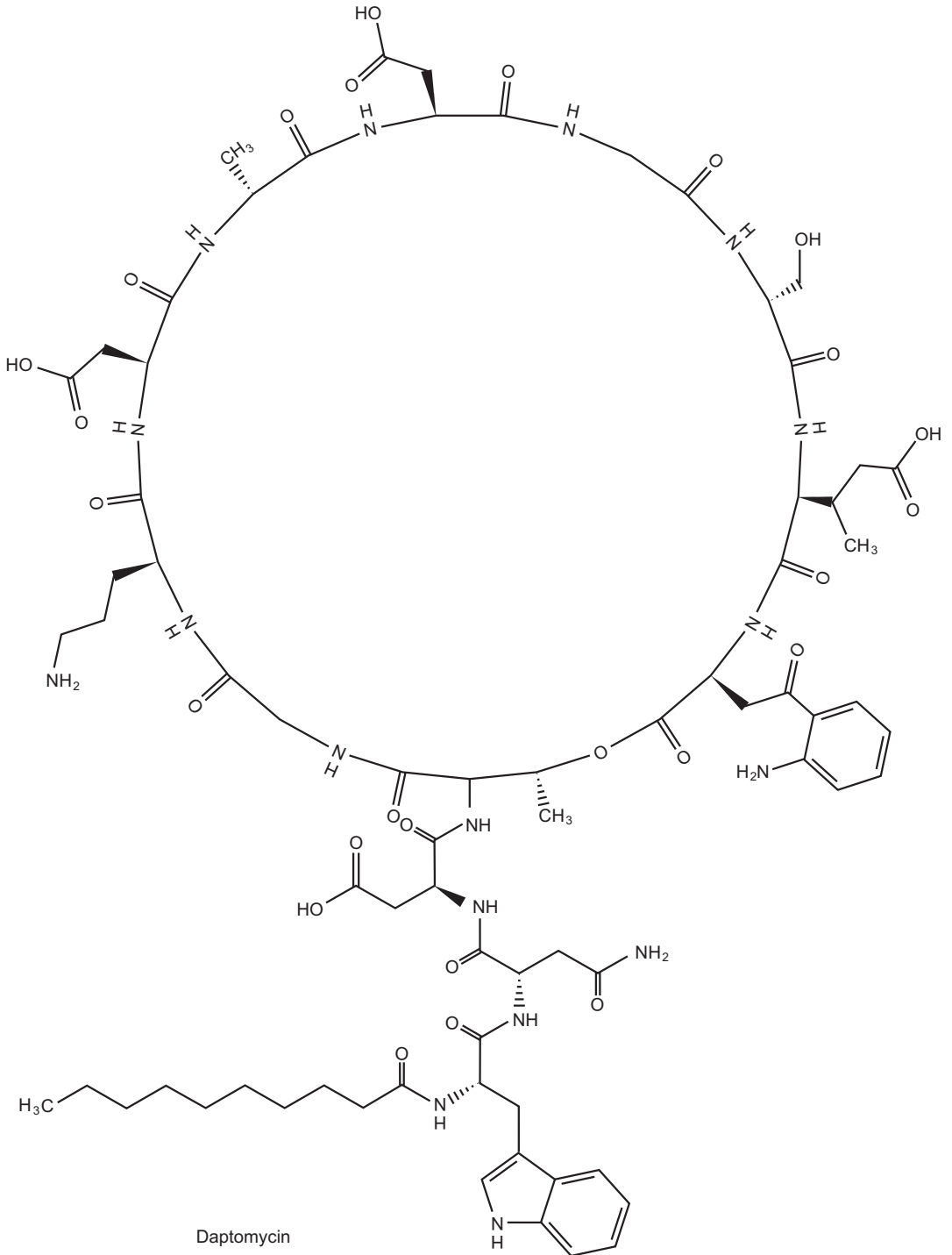
Anm. 17:



Anm. 18:

Fosfomycin 3 x 2 g bis 2 x 8 g, gelöst 2 g in 50 ml H₂O (Na⁺-Salz, hoher Na⁺-Anteil), Kurzinfusion i.v. in 30 min Kinder 2 x 100 mg/kg bis 3 x 200 mg/kg. Reduktion bei Niereninsuffizienz erforderlich. Zwei oral applizierbare Formen (Bvf ≈ 40 %) sind zur Therapie von Harnwegsinfektionen zugelassen.

Anm. 19:

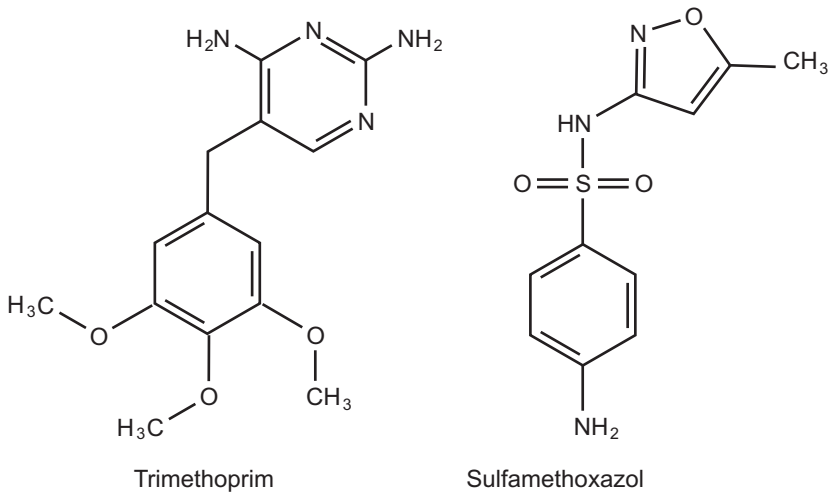


Anm. 20:

Daptomycin wird in einer Einzeldosis von 6 mg/kg und Tag über 30 min i.v. infundiert.

Phlebitiden der infundierten Vene sind häufig, auch Kopfschmerzen, Übelkeit/Erbrechen, Durchfall oder Obstipation, und Pilzinfektionen. Myopathien bis hin zur Rhabdomyolyse kommen vor, ihre Häufigkeit ist noch nicht bekannt. Daptomycin wird durch glomeruläre Filtration eliminiert, die Dosierung muss bei Niereninsuffizienz gesenkt werden (bis auf 1 mg/kg KG jeden zweiten Tag).

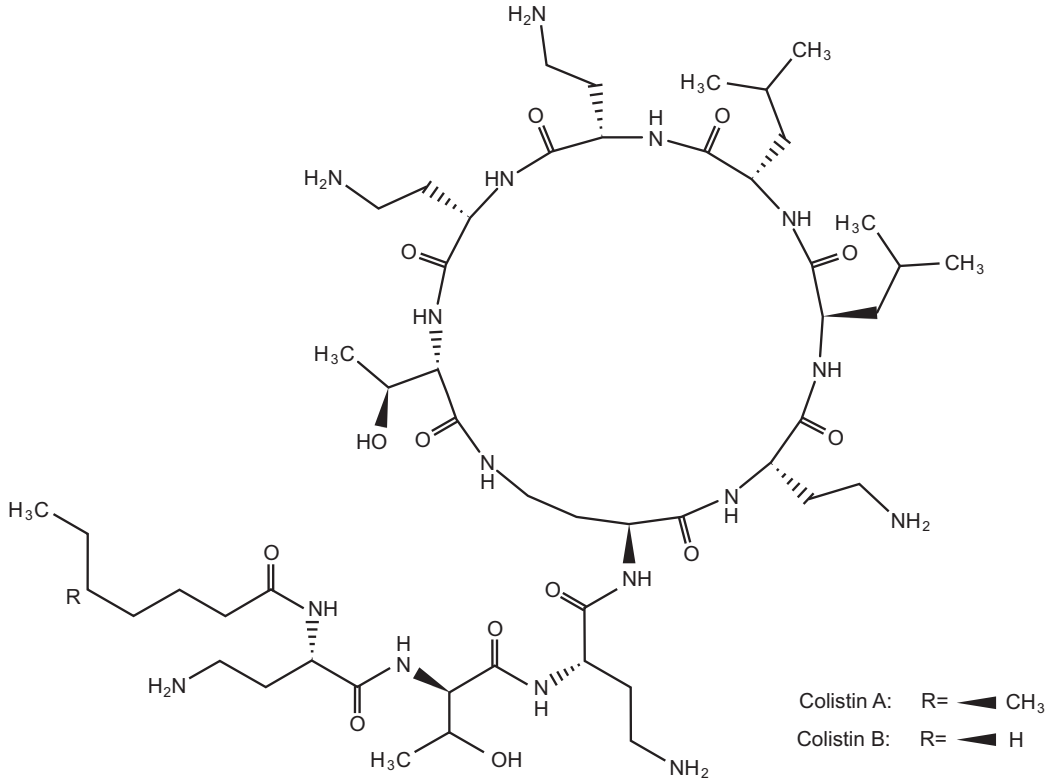
Anm. 21:



Anm. 22:

Cotrimoxazol: 480 mg (in 5 ml Ampullenlösung) auf 125 ml verdünnen und in 30 min infundieren. 5 ml Ampullenlösung enthalten 0,5 g Ethanol.

Anm. 23:



Anm. 24:

Ceftobiprol (Zeftera®)

- ▶ Mechanismus: Wie alle β -Lactame.
- ▶ Wirkungen: Staphylococcus aureus (einschl. MRSA), Streptococcus pneumoniae (einschl. MDRSP), Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae.
- ▶ Zulassung: Ambulant erworbene schwere, und nosokomiale Pneumonien (vornehmlich mit MRSA), die nicht beatmungspflichtig sind.
- ▶ Dosierung: 500 mg als i.v. Dauerinfusion über 2 Std., Wiederholung aller 8 Std., für wenigstens 3 Tage. Präparat der Intensivmedizin.
- ▶ Kinetik: V_d 26 l, PPB 16 %, Elimination überwiegend renal-glomerulär und unverändert, HWZ 3 h.
- ▶ UAW: die der β -Lactamverbindungen.
- ▶ Interaktionen: Hemmer von OATP 1B1 und OATP 1B3
- ▶ Kontraindik.: Bekannte Allergie gegen β -Lactame.
- ▶ Mutter & Kind: Im Tierversuch unauffällig. Ungenügende Erfahrungen bei Schwangeren.

Anm. 25:

Ceftolozan (Zerbaxa®)

- ▶ Mechanismus: Wie alle β -Lactame.
- ▶ Wirkungen: Gegen Gramnegative (Enterobacter Escherichia, Klebsiellen, Proteus mirabilis, Psodomonaden) und gegen einige Streptokokken.
- ▶ Zulassung: Komplizierte intraabdominelle Infektionen, akute Pyelonephritis, komplizierte Harnwegsinfektionen.
- ▶ Dosierung: 1 g Ceftolozan + 0,5 g Tazobactam als i.v. Dauerinfusion über 1 Std., Wiederholung alle 8 Std., für 4-7-14 Tage. Präparat der Intensivmedizin.
- ▶ Kinetik: V_d 13,5 l/, PPB 16-21 %, Elimination überwiegend renal-glomerulär und unverändert, HWZ 3 h.
- ▶ UAW: die der β -Lactamverbindungen.
- ▶ Interaktionen: Tazobactam hemmt OATP 1B1 und OATP 1B3.
- ▶ Kontraindik.: Bekannte Allergie gegen β -Lactame.
- ▶ Mutter & Kind: Im Tierversuch unauffällig. Ungenügende Erfahrungen bei Schwangeren.

Anm. 26:

Ceftarolin (Zinforo™)

- ▶ Mechanismus der Betalactam-Antibiotika.
- ▶ Spektrum: Staphylococcus aureus (auch MRSA), Streptococcus pyogenes, -agalactiae, -anginosus, -intermedius, -constellatus; E. coli, Klebsiellen, Morganella morganii, Haemophilus influenzae, -parainfluencae.
- ▶ Zulassung: Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen, ambulant erworbene Pneumonien.
- ▶ Dosierung: Infusion i.v. von 600 mg in 60 min, alle 12 Std., für 5-14 Tage. Weniger bei schwerer Niereninsuffizienz.
- ▶ Kinetik, UAW, Interaktionen, Kontraindikationen sind die der Betalactam-Antibiotika.
- ▶ Mutter & Kind: Nichts Negatives ist bekannt.

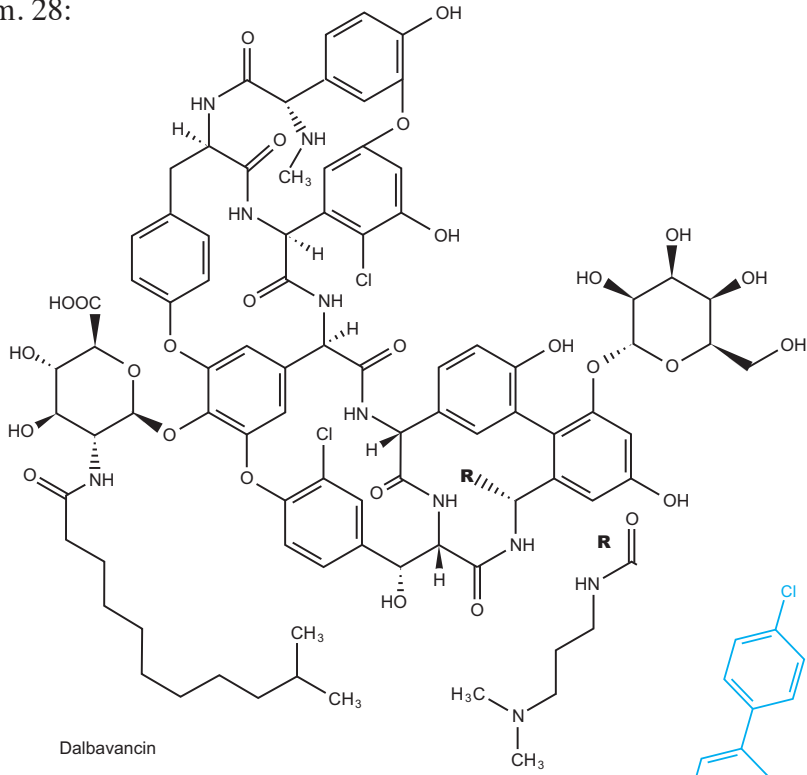
Anm. 27:

Bei Gonorrhoe als Einmal-Dosis: Ceftriaxon 1 g i.m. oder i.v. oder Cefixim 800 mg oral (unterschiedliche Resistenzen!) plus Azithromycin 1 g p.o.

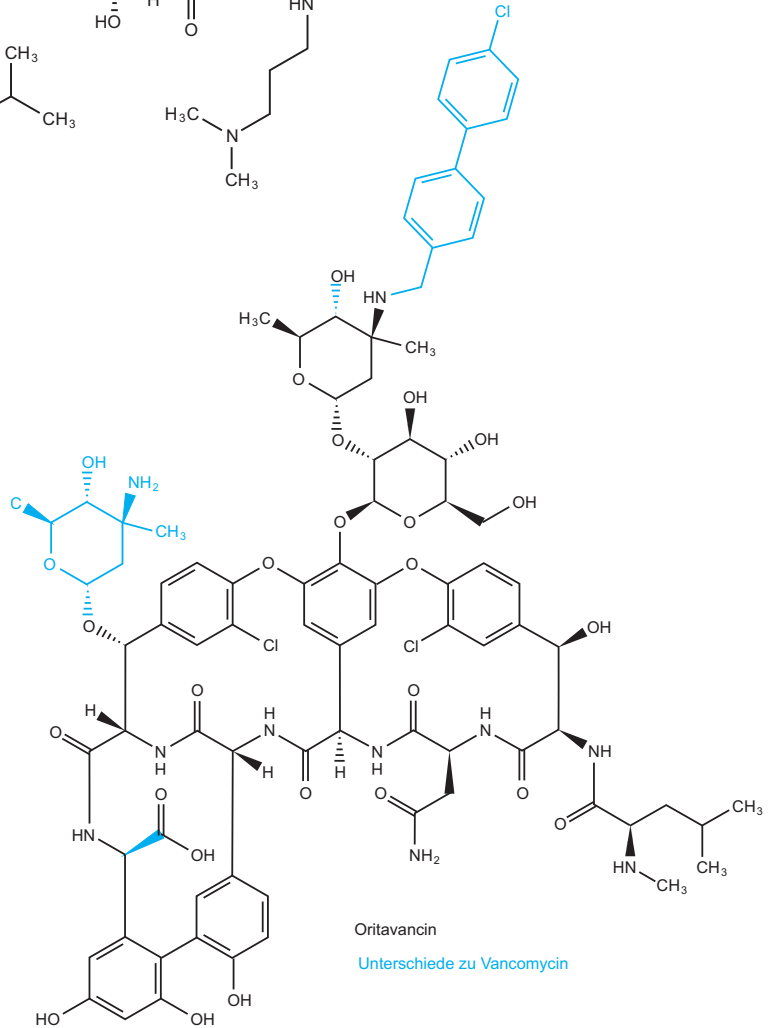
Bedrohliche Resistenzentwicklung!

Deutsche STI-Gesellschaft: Gonorrhoe bei Erwachsenen und Adoleszenten. AWMF Register-Nr. 059-004. Fertigstellung bis 30. Oktober 2018 geplant.

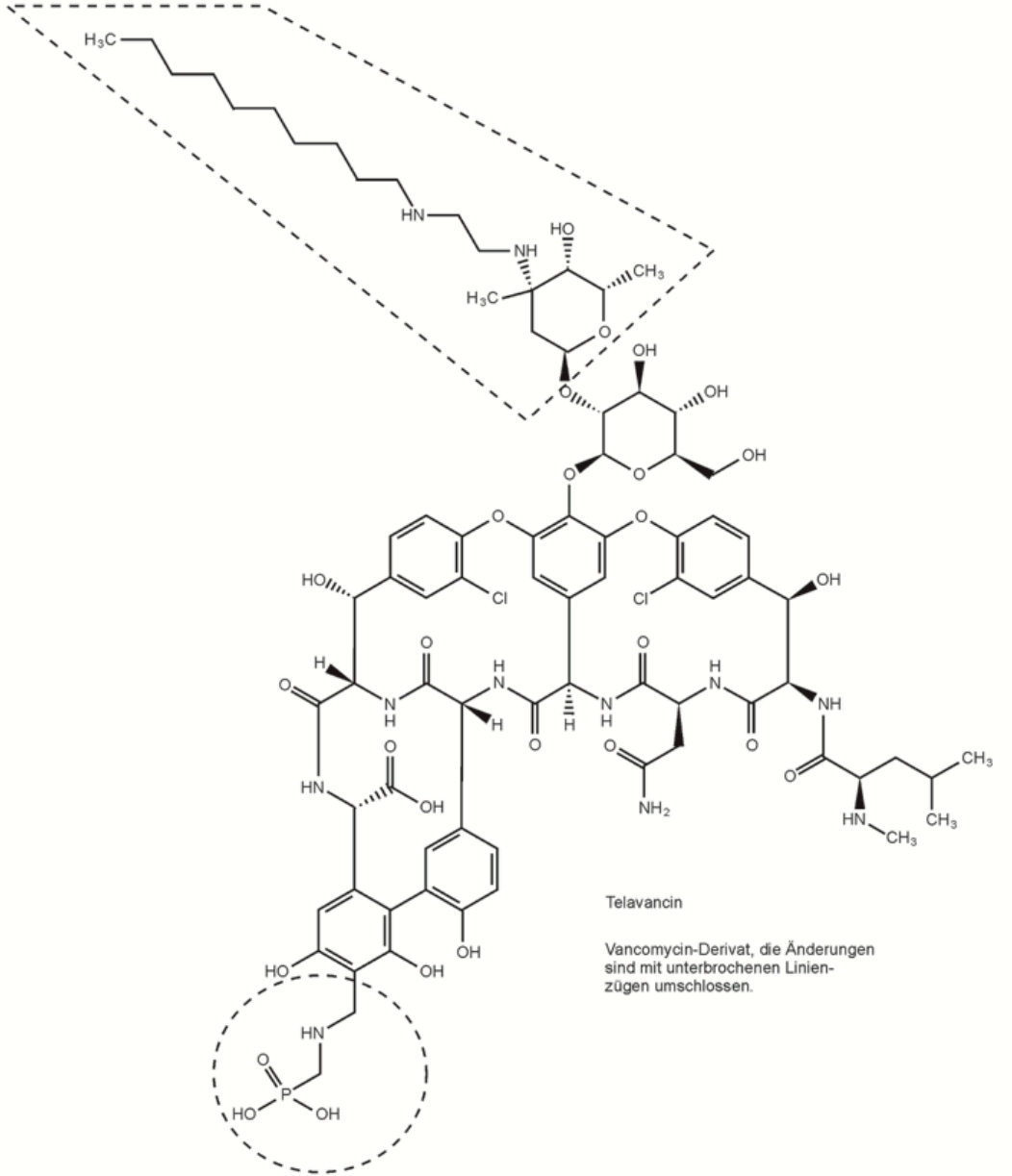
Anm. 28:



Anm. 29:



Anm. 30:



Anm. 31:

Teicoplanin (Targocid®)

- ▶ Mechanismus: Wie Vancomycin.
- ▶ Wirkung: gegen *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp., *Enterococcus faecalis*, *Clostridium difficile*.
- ▶ Zulassung: Klinikpräparat der Intensivmedizin. Komplizierte Infektionen von Haut, Weichteilen, Harnwegen, Infektionen von Knochen, Gelenken, Endocard, Pneumonien, Peritonitiden bei Peritonealdialyse.
- ▶ Dosierung: i.v. mit Kontrollmessung der Serumspiegel entspr. Fachinformation, p.o. bei Darminfektion mit *Clostridium difficile*.
- ▶ Kinetik:
- ▶ UAW: nephrotoxisch, ototoxisch.
- ▶ Interaktionen: mit nephrotoxischen und ototoxischen Pharmaka.
Kontraindikation: Mischung mit Aminoglykosiden in der gleichen Lösung.
- ▶ Mutter & Kind: Reproduktionstoxisch im Tierversuch.

Anm.32:

Dalbavancin (Xydalba®)

- ▶ Mechanismus: Wie Vancomycin.
- ▶ Wirkung: nur gegen grampositive Erreger (*Stap. aureus*; *Strept. agalactiae*, *dysgalactiae*, *pyogenes*, *anginosus*, *intermedius*, *constellatus*).
- ▶ Zulassung: Akute Haut- und Weichteilinfektionen
- ▶ Dosierung: Einmal wöchentlich bei Erwachsenen i.v. Infusion von 1000 mg (Pulver lösen in 25 ml Aqua steril. und verdünnen mit 200 ml 5 % Glukose). Dosisreduktion bei Creatininclearance < 30 ml/min.
- ▶ Kinetik: Kein Abbau durch CYP-Enzyme. PPB 93 %, HWZ 333-405 h.
- ▶ UAW: Zunehmende Diarrhoe durch *Clostridium difficile*, Übelkeit, Erbrechen, γ -GT \uparrow , Kopfschmerzen. Überempfindlichkeits- und Infusionsreaktionen sind aufgetreten.
- ▶ Interaktionen: Nicht bekannt.
- ▶ Kontraindikation: Immunreaktionen, Colitis.
- ▶ Mutter & Kind: Reproduktionstoxisch im Tierversuch

Zhanel GG, Calic D, Schweizer F, Zelenitsky S, Adam H, Lagace-Wiens PR, Rubinstein E, Gin AS, Hoban DJ, Karlowsky JA (2010) New lipoglycopeptides: a comparative review of dalbavancin, oritavancin and telavancin. *Drugs* 70:859-886
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20426497>

Dalbavancin:

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/021883s0001bl.pdf

Anm. 33:

Oritavancin (Orbactiv®)

- ▶ Mechanismus: (1) Bindung an -D-Ala-D-Ala- und dadurch Hemmung der Transglykosylierung wie Vancomycin, (2) Hemmung der Quervernetzung in der bakteriellen Zellmembran durch Bindung an die Vernetzungsbrücken, (3) Permeabilitätszunahme der bakteriellen Zellmembran durch direkte Einlagerung in die Lipidmembran → Depolarisation, Zelltod.
- ▶ Spektrum: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp. (*pyogenes*, *agalactiae*, *dysgalactiae*, *anginosus*, *intermedius*, *constellatus*), Vancomycin-empfindliche *Enterococcus faecalis*.
- ▶ Zulassung: akute bakterielle Infektionen der Haut.
- ▶ Dosierung: Bei Patienten > 18 Jahre Infusion über 3 h von 1 x 1200 mg i.v., gelöst in 5 % Glukose (nicht in Salzlösungen).
- ▶ Kinetik: C_{\max} 134 $\mu\text{g/ml}$, PPB 84 %, Dreikompartiment-Kinetik, kein wesentlicher Metabolismus, HWZ γ 245 h (!) in infizierten Patienten.
- ▶ UAW: Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Abszesse, vereinzelt Osteomyelitis.
- ▶ Interaktionen: CYP 2C9-metabolisierte Pharmaka (Liste 4) steigen an, CYP 2D6-metabolisierte Pharmaka fallen ab. Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPPT) wird falsch zu hoch gemessen, weshalb Heparin erst 48 Stunden nach Infusionsende angesetzt werden darf.
- ▶ Kontraindikation: Ungenügende bakterielle Diagnostik. Gleichzeitige Infusion von Heparin. Diarrhoe durch *Clostridium difficile*, Überempfindlichkeit.
- ▶ Mutter & Kind: Unauffällig im Tierversuch. Keine Erkenntnisse bei Schwangeren.

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/206334s000lbl.pdf

Anm. 34:

Telavancin (Vibativ®)

- ▶ Struktur: Anm. 30; der lipophile Substituent fördert das Eindringen in die bakterielle Zellmembran.
- ▶ Mechanismen:
 - (1) Abb. 92.1: Das polymerisierende Enzym, eine Transglykosylase, wird gehemmt.
 - (2) Abb. 92.2: Das Strangpeptid wird blockiert wie bei Vancomycin, die Transpeptidase kann nicht arbeiten.
 - (3) Die Zellmembran wird depolarisiert.
- ▶ Wirkung: Nur auf grampositive Erreger wirksam.
- ▶ Zulassung: Nosokomiale Pneumonie (auch beatmungspflichtige) durch MRSA *Staphylococcus aureus*, wenn andere Mittel nicht oder voraussichtlich nicht wirken. Mehr Risiko als Nutzen bei Haut- und Weichteilinfektionen!

- ▶ Dosierung: 1 x täglich 10 mg/ kg, bei Niereninsuffizienz weniger, i.v. Infusionsdauer 1 h, für 7-21 Tage. C_{max} , Gg $108 \pm 26 \mu\text{g/ml}$.
- ▶ Kinetik: PPB 90 %, Vd 0,13 l/kg, Elimination überwiegend renal, HWZ 8 h.
- ▶ UAW: gefährlich sind Anaphylaxie, QTc verlängert (Liste 7), ototoxisch, nephrotoxisch, Erbrechen, Diarrhoe, Obstipation. Pilzinfektionen häufiger.
- ▶ Interaktionen mit nephotoxischen und QTc-verlängernden Pharmaka.
- ▶ Kontraindikation: Bekannte Anaphylaxie gegen Glykopeptid-Antibiotika. Schwere Niereninsuffizienz. Schwangerschaft. Bereits verlängertes QTc.
- ▶ Mutter & Kind: Reproduktionstoxisch im Tierversuch. Kontraindiziert

Kapitel 93: Mittel gegen Mycobakterien

Anm. 1:

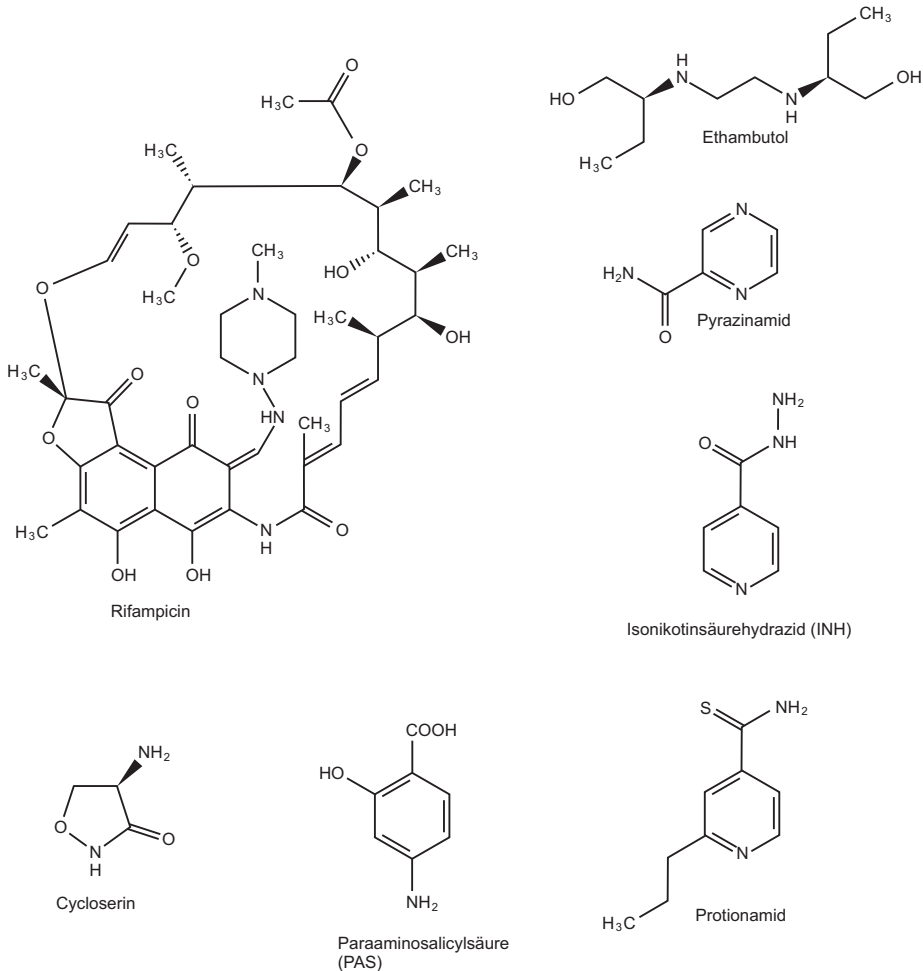
Schaberg T, Hauer B (2008) Therapie der Tuberkulose und der latenten tuberkulösen Infektion – Standard für die pulmonalen und die meisten extrapulmonalen Formen. *Klinikerarzt* 37:183-188.

Lode HM, Stahlmann R (2015) Aktuelle Therapie der Tuberkulose. *Arzneimitteltherapie* 33:47-53

Schönfeld N (2016): Tuberkulose bei Geflüchteten – was Sie beachten sollten. *Pneumonews* 8 (75)45-48

Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (2017):
S2k-Leitlinie: Tuberkulose im Erwachsenenalter. *Pneumologie* 71:325-397. Stuttgart:
Georg Thieme. ISSN 0934-8387.
https://pneumologie.de/fileadmin/user_upload/2017-06_Tuberkulose.compressed.pdf
Zugriff 17.Juni 2018

Anm. 2:



Anm. 3:

Die Enoyl-ACP-Reduktase (InhA) bildet aus ungesättigten Fettsäuren die für die Mycolsäure-Synthese benötigten gesättigten Fettsäuren.

Anm. 4:

Isoniazid:

Isozid[®]. Therapeutisch: Erwachsene 1 x 4-6 mg/kg p.o., aber nicht weniger als 200 mg und nicht mehr als 300 mg. Kinder 200 mg/m² Körperoberfläche. Prophylaktisch über 6 Monate p.o. Erwachsene 300 mg. Kinder 15 mg/kg. Reduktion der Dosis ist erforderlich bei Langsamacetylierern (die Plasmakonzentration vor der nächsten Dosis soll 1 mg/l nicht übersteigen), ferner bei Leberinsuffizienz auf 2/3 der Tagesdosis. Weil INH nur zu etwa 10 % an Plasmaproteine gebunden ist und deshalb erheblich durch einer Hämo- oder Peritonealdialyse entfernt wird, soll die Tagesdosis jeweils nach der Dialyse gegeben werden.

Anm. 5:

INH: B_{vf} 80 %, V_d 0.6 l/kg, kaum Plasmaproteinbindung. HWZ bei Schnellacetylierern 0,5-1,6 h, bei Langsamacetylierern 2,4 h. Die Elimination erfolgt durch hepatische Acetylierung mit N-Acetyltransferase (NAT2) an der freien Aminogruppe des Hydrazins. Bei der folgenden Hydrolyse entsteht Isonikotinsäure und (Mono-)Acetylhydrazin, das zur Hepatotoxizität von INH beiträgt.

Anm. 6:

Pyrazinamid, Personen > 15 Jahre Tagesdosis p.o. 20-30 mg/kg, jedoch >1,5 g und <2,5 g. Kinder Tagesdosis 30 mg/kg p.o., jedoch < 1,5g. Bei Niereninsuffizienz intermittierende Therapie (Erwachsene 2 x 50 mg/kg p.o. pro Woche), um eine Kumulation der Metaboliten zu vermeiden. Dialyse entfernt beachtliche Mengen Pyrazinamid, weshalb die intermittierende Therapie mit Gabe der Dosis 6 h vor (!) einer Dialyse gewählt werden soll. Bei eingeschränkter Leberfunktion muss die Dosis reduziert werden.

Anm. 7:

Ethambutol, EMB-Fatol[®]. Erwachsene 1 x 20-25 mg/kg p.o., aber nicht weniger als 800 mg und nicht mehr als 2000 mg. Personen 6-15 Jahre: 850 mg/m² Körperoberfläche täglich, maximale TD 1600 mg. Intermittierende Therapie: 3 x 25-35 mg/kg in der Woche, maximale TD 2500 mg. Reduktion der Dosis ist erforderlich bei Langsamacetylierern (die Plasmakonzentration 2 h nach der Dosis soll im Bereich von 2-6 mg/l liegen) Weil Ethambutol nur zu etwa 10 % an Plasmaproteine gebunden ist und deshalb erheblich durch einer Häm- oder Peritonealdialyse entfernt wird, soll die Tagesdosis jeweils nach der Dialyse gegeben werden.

Anm. 8:

Ethambutol: B_{vf} 75-80 %, nur etwa 15 % werden zum Aldehyd oder Dicarbonsäure oxidiert, die Quellsanz und die Metabolite werden glomerulär und tubulär eliminiert. HWZ 3-4 h.

Anm. 9:

Paraaminosalicylsäure, PAS

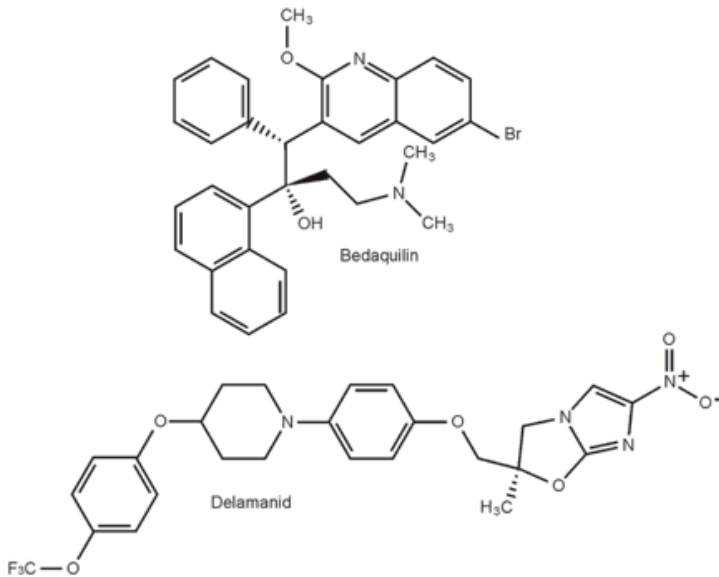
- ▶ Wirkung: PAS wirkt bakteriostatisch und ist ein Mittel der Reserve, wenn unter der Standardtherapie Resistenzen aufgetreten sind.
- ▶ Dosierung: Zugelassen ist nur noch die Arzneizubereitung für die Infusion i.v.
 Dosierungen: PAS-Fatol N[®], Personen > 15 Jahre TD 1 x 10-15 g, verdünnt nach Vorschrift und infundiert in 2-4 h. Personen < 15 Jahre 200-300 mg/kg. Das Präparat wird als Natriumsalz infundiert, Elektrolytkontrolle ist erforderlich (Hypokaliämie?).

- ▶ Kinetik: PAS erreicht ausreichende Konzentrationen in den Geweben und in Pleuraergüssen, passiert aber nur stark entzündete Meningen. PAS wird an der Aminogruppe acetyliert (Sättigungskinetik) und an der Carboxylgruppe mit Glycin gekoppelt. Quellsubstanz und Metabolite werden renal ausgeschieden. Bei alkalischem Urin hat PAS 26 min HWZ. Die HWZ ist bei saurem Urin, Niereninsuffizienz und bei Neugeborenen verlängert.
- ▶ UAW: allergische Reaktionen mit hepatischer Beteiligung, Übelkeit/Erbrechen, Auskristallisieren im sauren Urin, Hemmung der Schilddrüsenfunktion, Hypokaliämie, Reduktion der Prothrombinbildung.
- ▶ Kontraindikationen: Bekannte Allergie gegen Salicylate oder Sulfonamide, G6PD-Mangel, akute Hepatitis, Elektrolytstörungen, Herzinsuffizienz NYHA III/IV.
- ▶ Mutter & Kind: PAS passiert die Plazentarschranke. Das "Uralt"-Medikament wirkt wahrscheinlich nicht reproduktionstoxisch.

Anm. 10:

- ▶ Indikation: Protionamid ist ein Mittel der Reserve, wenn unter der Standardtherapie Resistenzen aufgetreten sind, und wird stets als Komponente in einer Kombination eingesetzt.
- ▶ Dosierungen: Protionamid (PETEHA[®]), Erwachsene TD 1 x 15 mg/kg p.o., jedoch < 1000 mg. Kinder 1 x 7,5-15 mg/kg p.o. Dosisreduktion (halbe Dosis) ist erforderlich bei Kombination mit INH und bei Niereninsuffizienz. Mit dem Essen einnehmen.
- ▶ UAW: Starke Übelkeit, Schwefel- oder Metallgeschmack, Alkoholintoleranz, Transaminasen-Anstieg, korrekturbedürftige Senkung des Blutzuckerspiegels bei Diabetikern, dermatologische Symptome besonders an den Schleimhäuten (wahrscheinlich durch Vitamin-Mangel), Kopfschmerz, Vertiefung einer Depression, Senkung der Krampfschwelle, Müdigkeit, Reduktion der Verkehrstauglichkeit.
- ▶ Interaktionen: PTH verstärkt die hepatotoxische und neurotoxische Wirkung anderer Arzneimittel.
- ▶ Kontraindikationen: PTH hat dieselben Kontraindikationen wie INH. Es ist reproduktionstoxisch im Tierversuch.

Anm. 11:



Anm. 12:

Streptomycin: STREPTO-Fatol[®], Personen > 12 Jahre TD 1 x 15 mg/kg, Kinder < 12 Jahre TD 1 x 20-25 mg/kg, Reduktion bei Niereninsuffizienz und bei Personen > 50 Jahre, so dass 2 h nach Applikation die Plasmakonzentration bei 25 (bis maximal 40) mg/l liegt und die Talkonzentration von 5 mg/l nicht überschritten wird. Streptomycin wird durch Injektion i.m. (aber zur Vermeidung ototoxischer UAW nie i.v.!) oder durch Infusion i.v. appliziert.

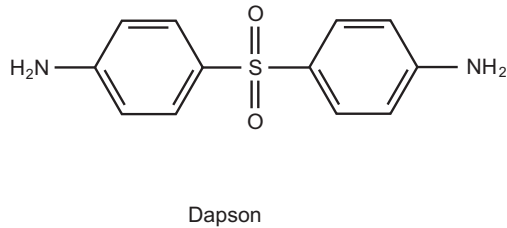
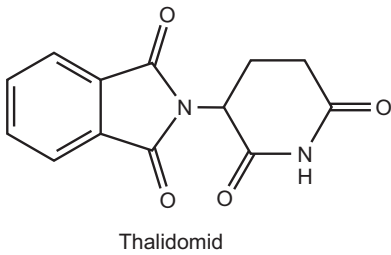
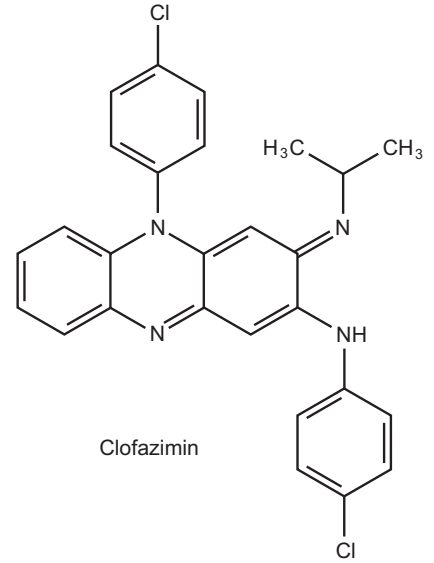
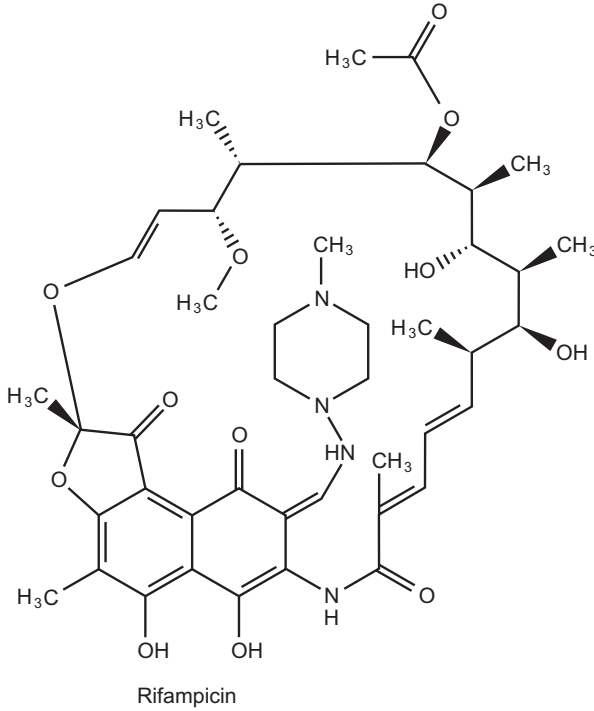
Anm. 13:

Kasperbauer SH, Daley CL (2008) Diagnosis and treatment of infections due to Mycobacterium avium complex. Semin Respir Crit Care Med 29:569-567.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18810690>

Anm. 14:

http://www.lepra-tuberkulose.de/ge/lep/infkt_10.php
 Zugriff 17. Juni 2018. Die Website hat weiterführende Links.

Anm. 15:



Anm. 16:

DAPSON-Fatol[®], 1 x 50-100-200 mg/Tag p.o., eine Erhaltungsdosis von 50 mg/Tag ist anzustreben.

Anm. 17:

Dapson: Bvf 70-90 %, Plasmaproteinbindung 70 %, Metabolismus durch Acetylierung (Schnell- und Langsamacetylierer) und durch hepatische Oxidation an einer der beiden Aminogruppen zur Nitrosoverbindung Dapson-NO. Das Radikal Nitroso-Dapson tritt in die Erythrozyten ein und wird dort mit G6PD zu Dapson-Monohydroxylamin reduziert. Bei Mangel an G6PD erfolgt Hämolyse. Elimination der Quellsubstanz und der nicht-reaktiven Metabolite biliär (enterohepatischer Kreislauf) und renal, HWZ 30 h.

Anm. 18:

<http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=29017>

Zugriff 24. Juni 2018

Anm. 19:

http://www.k-faktor.com/contergan/files/thalidomide_monograph.pdf

Zugriff 17. Juni 2018

Anm. 20:

Bedaquilin

- ▶ Dosierung: Woche 1 und 2: täglich 1 x 400 mg p.o. m.d.E. Woche 3 bis 24: wöchentlich 3 x 200 mg/Tag p.o. mit wenigstens 2 Tagen Abstand.
- ▶ Kinetik: t_{\max} 5 h. $C_{\max} \sim 8 \mu\text{g/ml}$ während der Ladungsphase, $\sim 4 \mu\text{g/ml}$ während der Erhaltungsphase. V_d 164 l. Elimination mit CYP 3A4, aktiver Metabolit. Sehr lange HWZ.
- ▶ UAW: Gefährlich sind QT-Verlängerung → ventrikuläre Arrhythmie, ferner Transaminasenanstieg → Hepatotoxizität. Häufig sind Kopfschmerzen, Gelenk- und Muskelschmerzen, Nausea und Erbrechen, erhöhte Transaminasen.
- ▶ Interaktionen: CYP 3A4-Induktoren senken und CYP 3A4-Inhibitoren erhöhen die Plasmakonzentration. CYP 3A4-Substrate erhöhen die Bioverfügbarkeit (Enzymsättigung). Additive QTc-Verlängerung mit anderen QTc-Verlängerern.
- ▶ Mutter und Kind: Im Tierversuch unauffällig, vom Wirkungsmechanismus her jedoch sehr abzuraten.

Anm. 21:

Delamanid (Delyba[®])

- ▶ Dosierung: 2 x 100 mg/Tag p.o. m.d.M (Bvf 2,7 x besser als nüchtern) in Kombination mit anderen Stoffen für 24 Wochen.
- ▶ Kinetik: t_{\max} 3,97 h, C_{\max} , Gg $414 \pm 40 \text{ ng/ml}$ für 2 x 100 mg/Tag, PPB 99,5 %, V_d 2100 l, Metabolismus durch Plasmaenzyme und durch CYP 3A4, HWZ 30-38 h.
- ▶ UAW gefährlich: QTc verlängert (durch einen Metaboliten), Hypokaliämie, Reticulocytose, Hämophthisis. Andere UAW: Angstzustände, Tremor, Parästhesien, Schlaflosigkeit, Tinnitus, Schwindel, Kopfschmerz, Asthenie – Hyperurikämie – Herzklopfen – Arthralgie, Myalgie – gastrointestinale Beschwerden.
- ▶ Interaktionen: Enzyminduktoren, besonders auch Rifampicin, beschleunigen die Elimination ganz erheblich. Additiv mit QT-Verlängerern.
- ▶ Risiko: Serumalbumin $< 2,8 \text{ g/100 ml}$.
- ▶ Mutter & Kind: Reproduktionstoxisch im Tierversuch.

Kapitel 94: Mittel gegen Pilzinfektionen (Antimykotika)

Anm. 1.

Verkürzte Taxonomie der humanmedizinisch relevanten Pilze

Reich: Pilze

Abteilung: Ascomycota Schlauchpilze

Klasse: Eurotiomycetes

Ordnung: Onygenales

Familie: Arthrodermataceae (Moniliaceae)

Gattung: Trichophyton

Arten: > 30, z.B. *T. tonsurans*, *T. schoenleinii*,
T. rubrum, *T. violaceum*

Gattung: Microsporum

Arten: z.B. *M. audouinii*, *M. canis*

Gattung: Epidermophyton

Arten: z.B. *E. floccosum*

Familie: Onigenaceae

Gattung: Histoplasma

Art: *Histoplasma capsulatum*

Klasse: Eurotiomycetes, Unterklasse Eurotiomycetidae

Ordnung: Eurotiales

Familie: Trichocomaceae

Gattung: Aspergillus

Arten (viele): z.B. *Aspergillus niger*

Klasse: Sordariomycetes

Ordnung: Hypocreales

Familie: Nectriaceae

Gattung: Fusarium

Arten: z.B. *F. solani*, *F. oxysporum*

Ordnung: Microascales

Familie: Microascaceae

Gattung: Scedosporium

Arten z.B. *S. prolificans*, *S. aurantiacum*,
S. apiospermum

Klasse: Saccharomycetes

Ordnung: Saccharomycetales

Familie: Saccharomycetaceae

Gattung: Candida

Arten: z.B. *C. albicans*, *C. parapsilosis*

Klasse: Euscomycetes

Ordnung: Onygenales

Familie: Onygenaceae

Gattung: *Coccidioides*

Art: *C. immitis*

Abteilung: Basiliomycota

Klasse: Ustilaginomycetes (Hymenomycetes)

Ordnung: Malasseziales

Familie: Filobasidiaceae

Gattung: *Malassezia*

Art: *Malassetia furfur*

Klasse: Basidiomyceten (Ständerpilze), Unterklasse Tremellomycetidae

Ordnung: Filobasidiales

Familie: Filobasidiaceae

Gattung: *Cryptococcus*

Arten: z.B. *C. neoformans*, *C. gattii*

Abteilung: Zygomycota, Unterabteilung Mucoromycotina

Klasse: Zygomycota

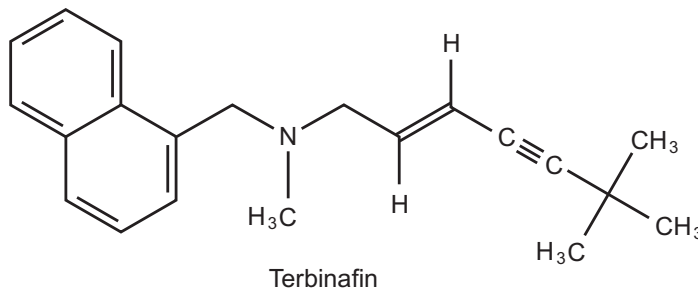
Ordnung: Mucorales

Familie: Mucoraceae

Gattung: *Mucor* (Köpfchenschimmel)

Arten: 40 (Lunge bei Immunschwäche)

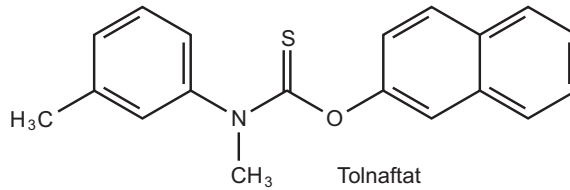
Anm. 2:



Anm. 3:

Terbinafin: Bvf 50 %, starke Metabolisierung durch mehrere CYP-Enzyme, HWZ 30 Std.

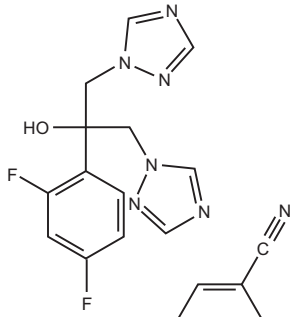
Anm. 4:



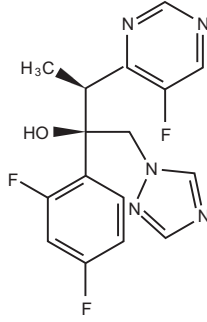
Anm. 5:

Bifonazol, Clotrimoxazol, Econazo, Fenticonazol (Fenizolan[®]), Ketoconazol, Miconazol, Sertaconazol.

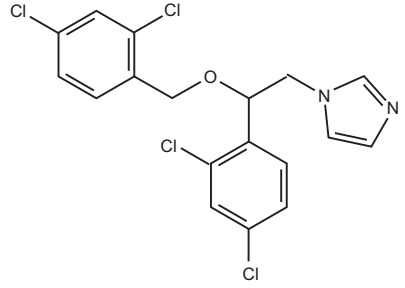
Anm. 6:



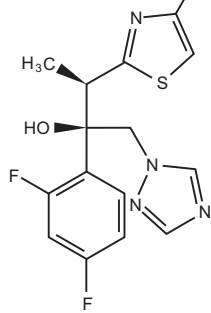
Fluconazol



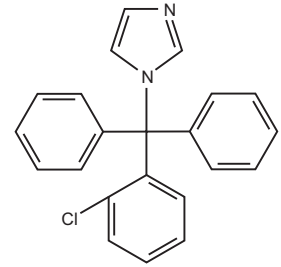
Voriconazol



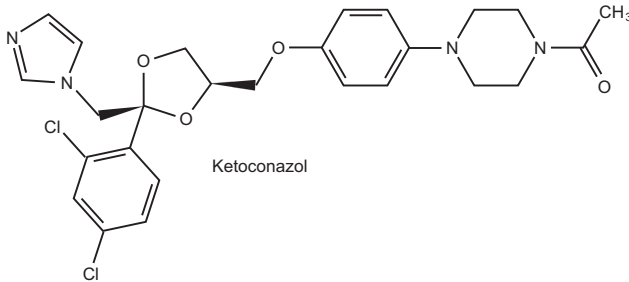
Miconazol



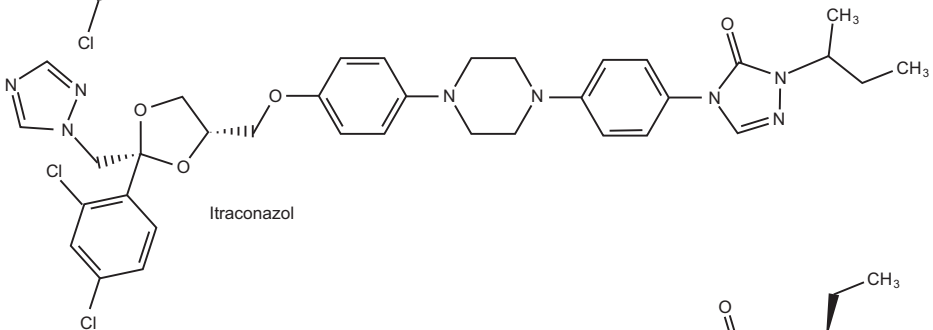
Isavuconazol



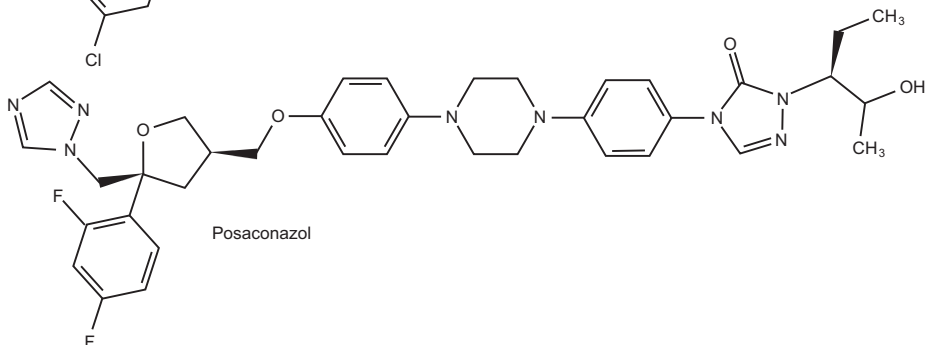
Clotrimazol



Ketoconazol



Itraconazol



Posaconazol

Anm. 7:

Die oralen und parenteralen Dosierungen sind nur Richtwerte und müssen besonders bei Interaktionen korrigiert werden. Weil die Bioverfügbarkeit der Azole genügend oder gut ist, soll man so schnell wie möglich von der i.v. Infusion zur Gabe p.o. wechseln.

Fluconazol, Erwachsene: Infusion i.v. bis 800 mg/Tag mit 10 mg/min, Kinder bis 12 mg/kg und Tag, Behandlungsdauer bis zu 8 Wochen. Erwachsene p.o. von 50-400 mg/Tag, Kinder 3-12 mg/kg und Tag.

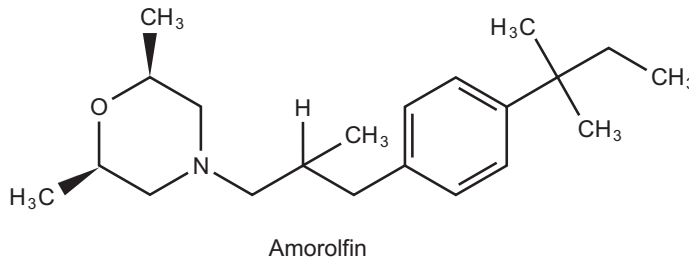
Isavuconazol (Cresemba®), Erwachsene, Aufsättigung i.v. Infusion von 200 mg über jeweils eine Std. zu den Zeiten 0, 8, 16, 24, 32, 40 Std, danach zur Erhaltung 12-24 h nach der letzten Aufsättigungsdosis 200 mg iv. Infusion, danach alle 24 h. Möglichst bald umstellen auf p.o. 1 x 200 mg/Tag.

Itraconazol, Erwachsene: Infusion i.v. am 1. und 2. Tag 2 x 200 mg in jeweils einer Std., am dritten und den folgenden Tagen 1 x 200 mg in 1 Std. Erwachsene p.o. von 1 x 100 mg/Tag bis 2 x 200 mg/Tag, Behandlungsdauer bis zu 4 Wochen, bei Onychomykosen mehrere Zyklen.

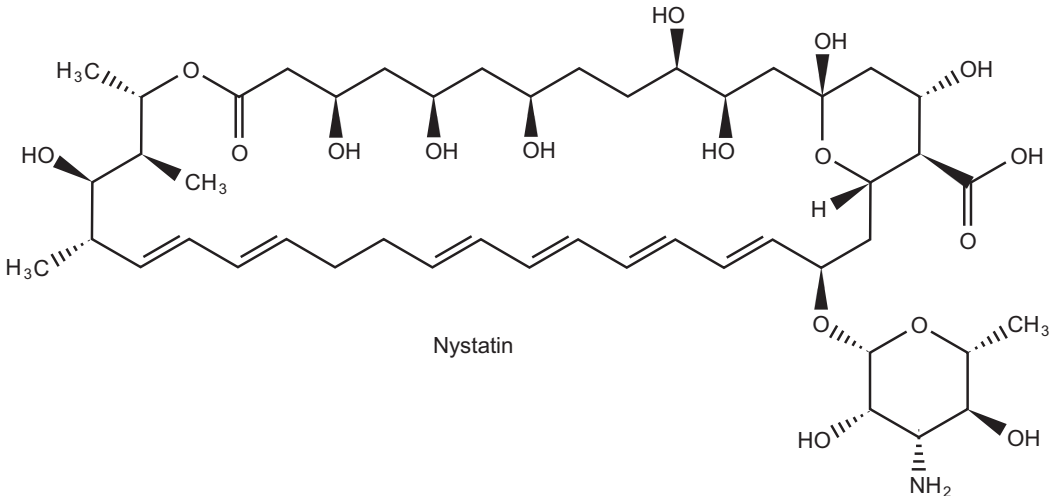
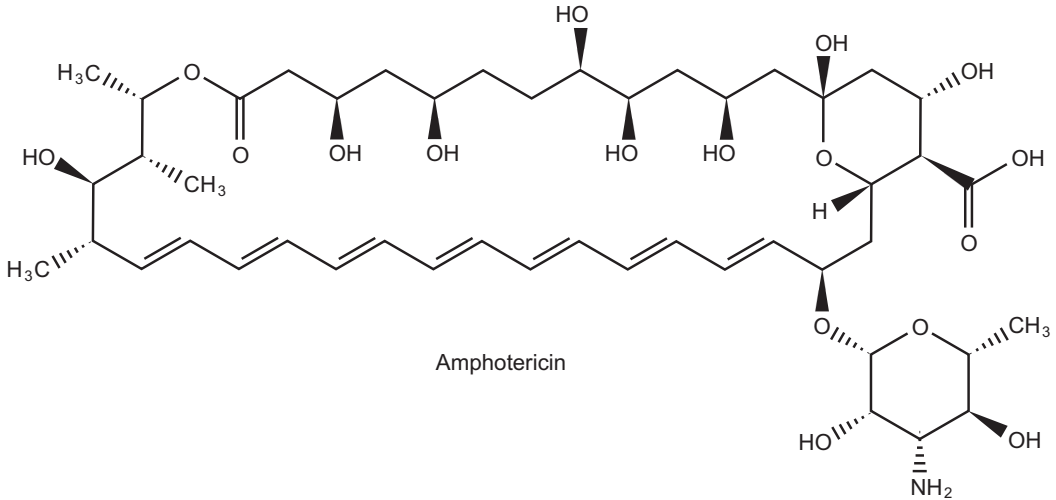
Posaconazol (Noxafil®), Erwachsene, nur p.o.: Zur Prophylaxe 3 x 200 mg/Tag. Bei Candidosis in Mund und Rachen 1 x 200 mg am Tag 1, danach 1 x 100 mg täglich. Bei invasiver Candidosis 2 x 400 mg/Tag mit der Nahrung, oder 4 x 200 mg.

Voriconazol, Erwachsene: Infusion i.v. am 1. Tag 2 x 6 mg/kg, an den Folgetagen 2 x 4 mg/kg, Infusionsgeschwindigkeit bis zu 3 mg/kg und Std. Kinder 2 x 7 mg/kg.

Anm. 8:



Anm. 9:



Anm. 10:

Amphotericin sollte wegen seines Gefahrenpotentials stationär unter intensivmedizinischer Bereitschaft infundiert werden. Die Amphotericin-Tagesdosis wird in einer Sitzung langsam über 6 Std i.v. infundiert. Erwachsene, wenn die Infektion nicht akut lebensgefährlich ist: 0,1 mg/kg und Tag. Erwachsene bei lebensgefährlicher Infektion: Testdosis von 1 mg in 30 min (Puls? Blutdruck? Atmung? Temperatur?), danach 0,3 mg/kg in 6 Std., Steigerung bis 0,7 mg/kg, absolutes Limit 1,5 mg/kg. Kinder maximal 0,25 mg/kg (für Kinder fehlt die Zulassung). Behandlungsdauer 4-12 Wochen. Die Nephrotoxizität kann durch NaCl-Zufuhr (1000 ml 0,9 % NaCl/Tag) gesenkt werden.

Anm. 14:

Alle Echinocandine werden einmal täglich langsam (in einer Std. oder länger) infundiert. Die Therapie wird wenigstens 14 Tage über die erste negative Kultur hinaus fortgesetzt.

Caspofungin (CANCIDAS[®]) nicht mit Glukose verdünnen, Erwachsene: Ladungsdosis 70 mg, danach täglich 50-70 mg, Jugendliche ab 12 Jahre 70 mg/m², danach 50 mg/m².

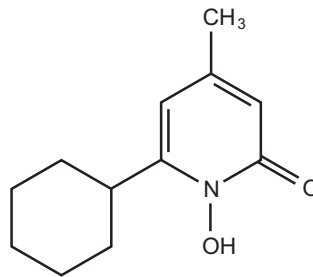
Anidulafungin (ECALTA[®]) Erwachsene Ladungsdosis 200 mg, danach täglich 100 mg, maximale Infusionsgeschwindigkeit 1,1 mg/min.

Micafungin (Mycamine[®]) 100 mg/Tag, Kinder 2 mg/kg und Tag.

Anm. 15:

Echinocandine sind zu > 95 % an Plasmaproteine gebunden und müssen deshalb nach Dialyse nicht ergänzt werden. Die Verteilungsvolumina sind alle niedrig und die Halbwertszeiten so lang, dass nur einmal täglich infundiert werden muss. Echinocandine hemmen oder induzieren CYP-Enzyme nicht und sind selbst nur schwache CYP-Substrate. Anidulafungin zerfällt spontan, Caspofungin und Micafungin tun dies zum Teil und werden außerdem in der Leber hydrolysiert, N-acetyliert oder sulfatiert.

Anm. 16:



Ciclopirox

Anm. 17:

Isavuconazol (Cresemba[®])

- ▶ Struktur: Freisetzung aus der Prodrug Isavuconazoniumsulfat.
- ▶ Mechanismus: Hemmung der Lanosterol-14-alpha-Demethylase und dadurch Hemmung der Bildung von Ergosterol (für die Zellwand der Pilze).
- ▶ Wirkung: Antimykotisch.
- ▶ Zulassung für Erwachsene: (1) Invasive Aspergillose (2) Mukomykose, wenn Amphotericin B kontraindiziert ist.

- ▶ Dosierung: 6 x 200 mg alle 8 Stunden, nach weiteren 12-24 Std Erhaltung mit 1 x 200 mg/Tag p.o., möglichst nüchtern.
- ▶ Kinetik: Bvf 98 %, t_{\max} 2-4 h, C_{\max} $7,5 \pm 1,9$ Mikrogramm/ml, V_d 450 l, PPB 99 %, Elimination mit CYP 3A4, HWZ 110 Std. (deshalb Aufsättigung erforderlich),
- ▶ UAW: Verwirrung, schwere Hautreaktionen, Verkürzung (!) von QT, Leberenzyme \uparrow , Übelkeit und Erbrechen, Durchfall, Hypokaliämie, Atemnot, Kopfschmerzen. Absetzen bei Krämpfen, drohendem Leber- oder Nierenversagen, Erbrechen und Ateminsuffizienz.
- ▶ Interaktionen: Mit Substraten, Inhibitoren und Induktoren von CYP 3A4 und CYP 2B6 (Liste 4), mit Substraten von P-gp (Liste 2) oder BCRP (Liste 3) oder OCT2 (Liste 1). Ausführliche gewichtete Liste in den Fachinformationen.
- ▶ Kontraindik: Short-QTc-Syndrom, Child-Pugh C, starke und mäßige CYP 3A4-Induktoren (Liste 4),
- ▶ Mutter & Kind: Im Tierversuch war die perinatale Mortalität erhöht. Keine Daten von Schwangeren.

Kapitel 95: Mittel gegen Protozoen

Anm. 1:

<https://www.dtg.org/empfehlungen-und-leitlinien/leitlinien.html>

Von hier aus können Leitlinien aufgerufen werden zu Malaria, Amöbenruhr, Amöben-Leberabzess, kutane und viszerale Leishmania, Schistosomiasis

Zugriff 17. Juni 2018

Spezielle Leitlinie zu Malaria 2016:

https://www.dtg.org/images/Leitlinien_DTG/Leitlinie_Malaria_2016.pdf

Zugriff 17. Juni 2018

Anm. 2:

Auskunfts-Institutionen und Kliniken:

<https://www.dtg.org/liste-tropenmedizinischer-institutionen.html>

Zugriff 17. Juni 2018

Anm. 3:Ärztliche Beratung:

<https://www.dtg.org/liste-tropenmedizinischer-institutionen.html>

Zugriff 17. Juni 2018

Anm. 4:

Kinder und Jugendliche, Prophylaxe:

<https://www.dtg.org/dosierung-von-medikamenten-zur-malariaphylaxe-bei-kindern-und-jugendlichen.html>

Zugriff 17. Juni 2018

Kinder, Therapie:

<https://dtg.org/kinder.html>

Zugriff 17. Juni 2018

und die zugehörigen Dosierungen auf

<https://dtg.org/empfehlungen-und-leitlinien/empfehlungen/malaria/medikamente/dosierung.html>

Zugriff 17. Juni 2018

Anm. 5: Schwangere

<https://dtg.org/schwangere.html>

Zugriff 17. Juni 2018

Anm. 6:

Pharmakologisch relevante Vorerkrankungen

<https://www.dtg.org/reisende-mit-vorerkrankungen.html>

Zugriff 17. Juni 2018

Anm. 7:

Interaktionen und Kontraindikationen von Malaria-Medikamenten:

<https://www.dtg.org/wechselwirkungen-und-kontraindikationen-von-malariamedikamenten.html>

Zugriff 17. Juni 2018

Anm. 8:

Plasmodientyp und Gefährdungsgrad für Länder

<https://www.dtg.org/empfehlungen-und-leitlinien/empfehlungen/malaria/laenderinformationen.html>

Zugriff 17. Juni 2018

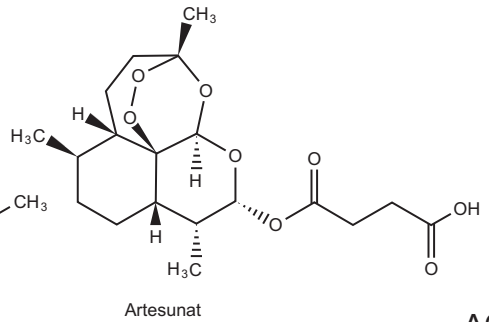
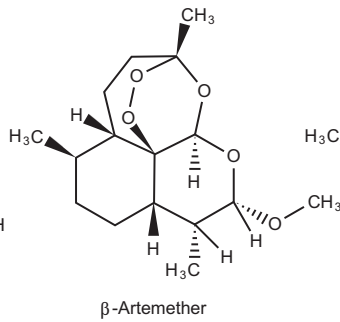
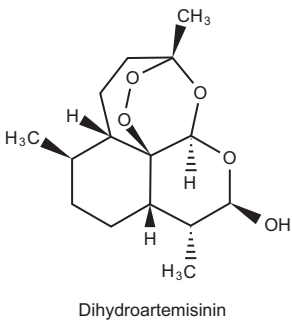
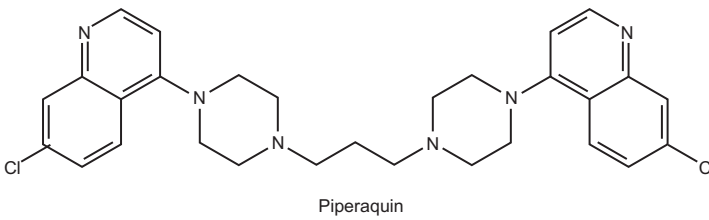
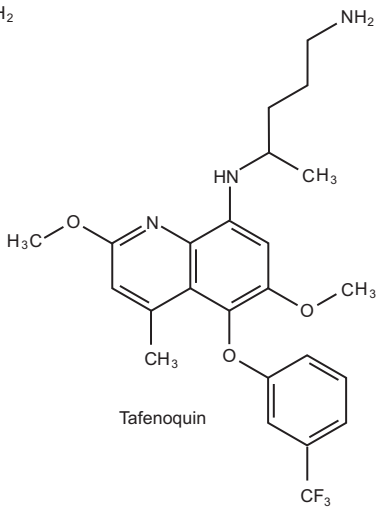
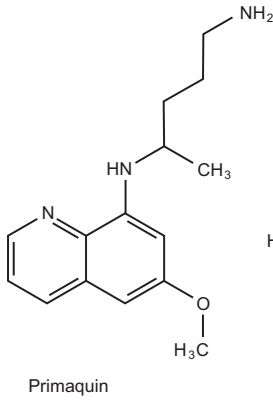
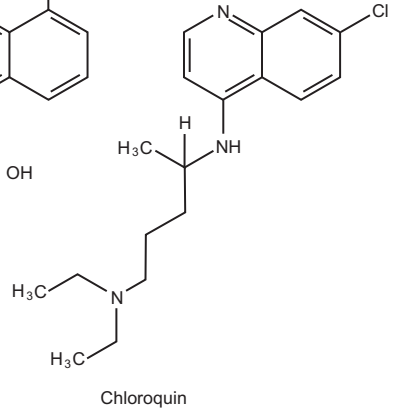
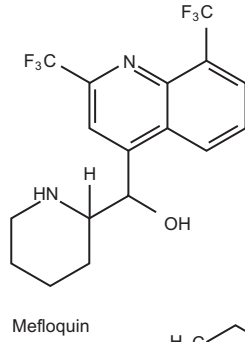
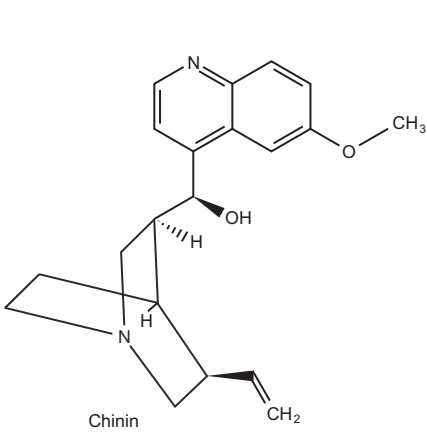
Anm. 9:

Verfügbarkeit von Chinin und Artemisinin: Rufe

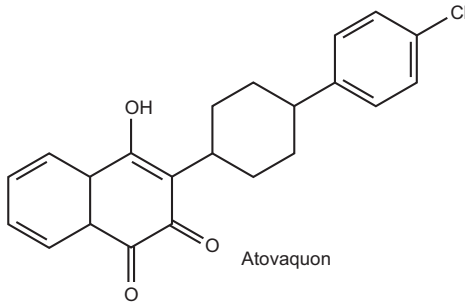
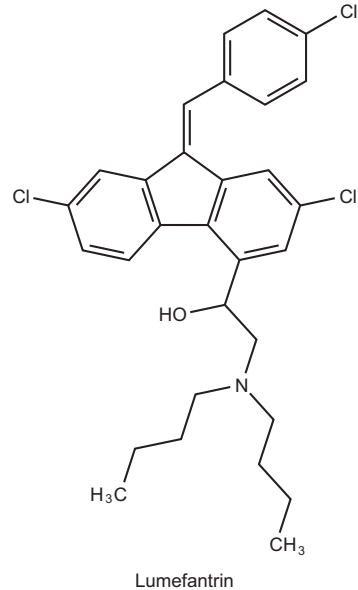
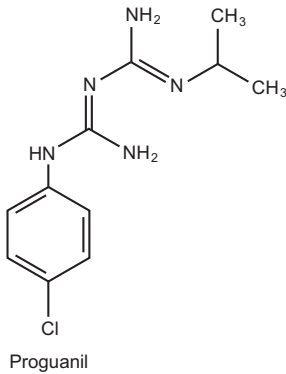
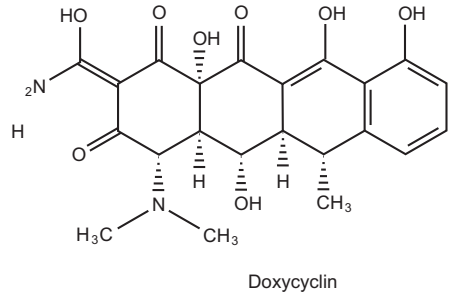
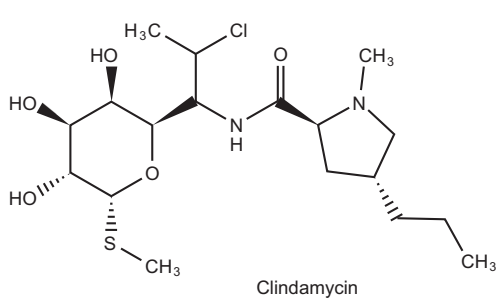
<https://www.dtg.org>

dann klicke in der rechten Spalte die aktuelle Liste "Verfügbarkeit von Chinin und Artemisinin"

Anm. 10:



Anm. 7:



Anm. 12:

https://p2.unibas.ch/SharedCode/ScaleUp.php?Seite_Medium1=Malaria_v3.swf&-Modul_Name=Wirkstoffe&Seite_Medium1_swf_width=750&Seite_Medium1_swf_height=533

Zugriff 17. Juni 2018

Anm. 13:

Eastman RT, Fidock DA (2009) Artemisinin-based combination therapies. *Nat Rev Microbiol* 7:864-874.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19881520>

Anm. 14:

Erwiesen ist die Existenz einer Hämoxigenase:

Sartorello R, Budu A, Bagnaresi P, Fernandes CA, Sato PM, Bueno VB, Fontes MR, Oliveira PL, Paiva-Silva GO, Alves SV, Netto LE, Catalani LH, Garcia CR (2010) In vivo uptake of a haem analogue Zn protoporphyrin IX by the human malaria parasite *P. falciparum*-infected red blood cells. *Cell Biol Int* 34:859-865.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20491653>

Für die Polymerisation wurde ein Enzym Hämpolymerase als wesentlich angesehen. Zwar kann man ein Enzym isolieren, das die Polymerisation beschleunigt, aber die Bedeutung der Enzymkatalyse wird bezweifelt, und die nichtkatalytische Polymerisation könnte wichtiger sein. Ganz allgemein sind die Wirkungsmechanismen der Anti-Malariamittel nicht genau bekannt. Gründe sind: Die Aminochinoline und Proguanil wurden in einer Zeit entwickelt und optimiert, als die heutigen Untersuchungsmethoden nicht verfügbar waren (Beispiel: Resochin 1934), und auch bei neueren Verbindungsklassen wie z. B den Artemisininen wurde eine bereits durch Erfahrung als wirksam bekannte Verbindung durch Variation der Struktur optimiert, ohne dass für die Optimierung der Wirkungsmechanismus herangezogen wurde..

Anm. 15:

Fitch CD (2004) Ferriprotoporphyrin IX, phospholipids, and the antimalarial actions of quinoline drugs. *Life Sci* 74:1957-1972.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14967191>

Anm. 16:

Tafenoquin ist noch in der Erprobung (Juni 2018). Es ist ein Derivat von Primaquin mit höherer Lipidlöslichkeit. Seine Aktivierung mit CYP 2D6 ist erforderlich für die Wirkung. Nota bene: Hoher Polymorphismus von Cyp 2D6! Der aktive Metabolit reichert sich in den Nahrungsvakuolen der Parasiten an, und zwar auch in den Hypnozoiten von *Plasmodium vivax*. Es wirkt gegen Blut- und Gewebsschizonten. Der Metabolit verhindert die Polymerisation des Hb und damit die Entgiftung des Eisen zu Hämozoin. Der Wirkungsmechanismus ist unklar.

- ▶ Dosis 3 Tage Einzeldosis von 800 mg m.d.E.
- ▶ Kinetik: Bvf 50 %, HWZ 2-3 Wochen.
- ▶ UAW: Gefährlich ist die Hämolyse bei G6PD-Mangel. Ferner Bauchschmerzen, Gastritis, Diarrhoe.
- ▶ Kontraindikation: G6PD-Mangel.

Anm. 17:

Die Literaturangaben sind sehr variabel. Die absolute Bvf von Mefloquin und Lumefantrin konnte nicht gemessen werden, weil es für beide Stoffe keine i.v. injizierbare Arzneiform gibt. Wegen der chemischen Ähnlichkeit zu Chloroquin darf aber eine Bvf > 90 % angenommen werden. Die Bvf von Meloquin steigt, wenn die Tagesdosis geteilt wird. Lumefantrin ist erheblich besser bioverfügbar, wenn es mit der Nahrung aufgenommen wird.

	% Bvf	HWZ	Bemerkungen
Chloroquin	78-89	3 Wochen (sehr variabel)	V _d 130-260 l/kg
Meloquin	unbekannt (≈ 85 %)	14-24 Tage	V _d 13-24 l/kg
Lumefantrin	unbekannt	> 3 Tage	
Primaquin	> 75	4-10 Std.	V _d 3-3,t l/kg
Proguanil	> 95	(12-)20 Std.	wird unverändert über den Darm ausgeschieden
Atovaquon	23	50-70 Std.	
Artemether	43	2-3 Std.	
Dihydroartemisinin	45	1,8-2 Std.	V _d ≈ 10 l/kg
Chinin	65-87	11-18 Std.	V _d 1,5 l/kg

Anm. 18:

Empfohlene Präparate zur Prophylaxe und Therapie, deren Arzneiformen, Einnahmezeiten oder Infusionsgeschwindigkeiten.

- Vorsicht und nicht verwenden! An den Zielorten werden auch noch angeboten
 - veraltete Mittel (Beispiele: Halofantrin (Halfan[®]) → zu gefährliche UAW; Sulfadoxin + Pyrimethamin (Fansidar[®]) → zu viele Resistenzen,
 - "alternative natürliche" Mittel (Tee-Zubereitungen), in denen wirksame Stoffe weit unterdosiert gelöst sind → unwirksam, aber Resistenz befördernd.
 - Mittel, gegen die lokal Resistenz besteht,
 - gefälschte Mittel.

Artesunat (Depotliste:9), pro Trockenampullen 60 mg, lösen: mit 1 ml 5 % NaHCO₃, verdünnen mit 5 ml 5 % Glukose zur 5 min-i.v.-Infusion auf 10 mg/ml.

Artemether&Lumefantrin = Riamet[®], pro Tablette 20 mg Artemether + 180 mg Lumefantrin.

Mit fettreicher Nahrung einnehmen.

Atovaquon&Proguanil = Malarone[®], pro Tablette 250 mg Atovaquon + 100 mg Proguanil, Juniortablette 62,5/25 mg. Einnahme m.d.M. zur gleichen Tageszeit.

Chinin i.v. = Chinin dihydrochlorid, (Depotliste:9), pro Ampulle 300 mg/ml, verdünnen zur i.v. Infusion mit 5 % Glukose auf 150 ml, Dosis infundieren in 4 Std.

Chinin p.o. = Chininsalz mit 200 mg oder 300 mg Chinin-Base/Tabl. Einnehmen m.d.M.

Clindamycin i.v. = Clindamycin Ampullen mit 150 mg/ml, verdünnen mit NaCl auf 12 mg/ml, i.v. infundieren mit 30 mg/min.

Clindamycin p.o.- Pro Hartkapsel 300 mg. Einnahme > 1 Std. v.d.M.

Chloroquin, pro Tablette 150 mg Chloroquin-Base. Einnahme n.d.M.

Dihydroartemisinin&Piperaquin = Eurartesim[®], pro Tablette 40 mg Dihydroartemisinin + 320 mg Piperaquin. Nüchtern und 3 Std. v.d.M. mit Wasser einnehmen.

Doxycyclin i.v., Ampullen mit 100 mg/ 5 ml, i.v. in ≥ 3 min. Einnahme m.d.M.

Doxycyclin p.o. Pro Tablette 100 mg. Einnahme m.d.M.

Mefloquin = Lariam[®], pro Tablette 250 mg. Einnehmen n.d.M.

Primaquine, pro Tablette 15 mg Primaquin-Base (Tabletten zu 7,5 mg erhältlich). Einnahme n.d.M. Zur Prophylaxe besonders der Malaria quartana.

Proguanil = Paludrin[®], pro Tablette 100 mg Proguanil-HCl. Einnahme m.d.M.

Zuordnung der Arzneimittel zu den Plasmodien

Plasmodium falciparum (Malaria tropica)

● Prophylaxe

Erwachsene

Atovaquon&Proguanil: 1 Tabl./Tag, 2 Tage vor bis 7 Tage nach Aufenthalt im Malaria-
riagebiet,

oder

Chloroquin: 2 Tabl./Woche, 1 Woche vor bis 4 Wochen nach Aufenthalt im Malaria-
gebiet,

oder

Doxycyclin: 1 Tabl./Tag bei ≤ 90 kg/KG,
oder
Mefloquin: 1 Tabl./Woche

Schwangere: Die Reproduktionstoxizität der Mittel ist z.T. ungenügend untersucht.
Die Prophylaxe bei Malaria tertiana, quartana und knowlesi ist ähnlich.

1. Trimenon:

Chloroquin, 2 Tabl./Woche + Proguanil 2 Tabl./Tag, 1 Woche vor bis 4 Wochen nach
der Reise,

oder bei Chloroquin-Resistenz

Mefloquin 1 Tbl./Woche

oder (reproduktionstoxisch??).

Von Atovaquon&Proguanil rät das CDC (USA) ab.

Kinder

Atovaquon&Proguanil Junior Tablette:

< 4 Monate \rightarrow 1/2 Tabl.

4-11 Monate \rightarrow 3/4 Tabl.

1-7 Jahre \rightarrow 1 Tabl.

8-10 Jahre \rightarrow 2 Tabl.

10-13 Jahre \rightarrow 3 Tabl.

Mefloquin: < 4 Monate \rightarrow 1/8 Tabl.

4-11 Monate -2 Jahre: 1/4 Tabl.

3-4 Jahre \rightarrow 3/8 Tabl.

5-7 Jahre \rightarrow 1/2 Tabl.

8-10 Jahre \rightarrow 3/4 Tabl.

10-13 Jahre \rightarrow 1 Tabl.

Doxycyclin (nicht vor 8 Jahren!)

8-10 Jahre \rightarrow 1/2 Tabl.

11-13 Jahre \rightarrow 3/4 Tabl.

> 13 Jahre \rightarrow 1 Tabl.

- Notfall-Selbsttherapie der unkomplizierten Malaria:

Erwachsene

Atovaquon & Proguanil 1 x 4 Tabl./Tag, 3 Tage,

oder

Artemether & Lumefantrin (stets mit fettreicher Mahlzeit)

1 x 4 Tabl, nach 8 Std. 1 x 4 Tabl,

am 2. Tag 2 x 4 Tabl,

am 3. Tag 2 x 4 Tabl.,
oder

Dihydroartemisinin & Piperaquin für 35-75 kg KG 1x 3 Tabl./Tag, für 75-100 kg KG 1x 4 Tabl./Tag, 3 Tage zur gleichen Uhrzeit.

Schwangere

1. Trimenon Chinin. p.o. 600 mg alle 8 Std. + Clindamycin .p.o. 10 mg/kg KG (~ 2 Hartkapseln) Start, dann 5 mg/kg KG alle 8 Std.

2. und 3. Trimenon Artemether&Lumefantrin wie Erwachsene (siehe oben).

Kinder (Beim Erbrechen nach weniger als einer Stunde Dosis wiederholen)

Chloroquin: Start mit 10 mg/kg KG p.o. (nicht mehr als 600 mg). 6, 24 und 48 Std. später je 5 mg/kg.

oder

Mefloquin, 5-45 kg KG, Start mit 15 mg/kg KG, 6-8 Std. später 10 mg/kg

oder

Atovaquon & Proguanil, als Eimaldosis an drei aufeinander folgenden Tagen

5-8 kg KG → 2 Tabl. "Junior"

9-10 kg KG → 3 Tabl. "Junior"

11-20 kg KG → 1 Tabl.

21-30 kg KG → 2 Tabl.

21-40 kg KG → 3 Tabl.

> 40 kg KG → Tabl.

oder

Artemether & Lumefantrin, beim Start und 8, 24, 36. 48 und 60 Std. später, jeweils als Eimaldosis

5-14 kg KG → 1 Tabl.

5-24 kg KG → 2 Tabl.

25-34 kg KG → 3 Tabl.

> 35 kg KG → 4 Tabl.

● Stationäre Therapie der komplizierten Malaria und der komplizierten Knowlesi-Malaria:

Erwachsene und Kinder

Artesunat 2,4 mg/kg als i.v. 5 min-Infusion, Wiederholung nach 12, 24, 48 und 72 Std., nach 76 Std. Atovaquon&Proguanil, 1 x 4 Tabl./Tag, 3 Tage.

oder

Chinin i.v. 300 mg Chinin-2HCl in 150 ml 5% Glukose. Davon infundieren 20 mg/kg in 4 Std., bei Erwachsenen alle 8 Std., bei Kindern alle 12 Std. Nach Besserung auf orale Therapie in gleicher Dosis umsetzen. Begleitende Therapie: Täglich Doxycylin 3 mg/kg KG oder (bei Schwangerschaft) Clindamycin .p.o. 10 mg/kg KG (~ 2 Hartkapseln) Start, dann 5 mg/kg KG alle 8 Std. – Therapiedauer 7 Tage.

Schwangere: Artesunat i.v., siehe oben.

Plasmodium malariae (Malaria tertiana)

● Therapie

Artemether & Lumefantrin wie bei *Plasmodium falciparum*
oder

Atovaquon & Proguanil wie bei *Plasmodium falciparum*

Schwangere: Keine Nachbehandlung mit Primaquin

Plasmodium vivax, Plasmodium ovale (Malaria quartana)

● Prophylaxe: Primaquin ist besonders wirksam.

● Therapie

Chloroquin (Base), Start mit p.o. 10 mg/kg KG, nach 5, 24 und 48 Std. je 5 mg/kg.
oder (nicht bei Schwangeren!)

Primaquin (Base), 1 x täglich für 14 Tage 0,5 mg /kg für *Plasmodium vivax*
0,25 mg/kg für *Plasmodium ovale*

Anm. 19:

<http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2013/20130910.pdf>
Zugriff 17. Juni 2018

Anm. 20:

<https://www.dtg.org>

Anm. 21:

Metronidazol 3 x 10 mg pro kg und Tag, i.v. Infusion der 5 mg/ml-Lösung, Dosisstrom für Erwachsene 500 mg/Std., Dauer 10 Tage. Danach p.o. 3 x 500 mg Paromomycin-Base (Humatin®)/Tag für 10 Tage.

Anm. 22:

<https://www.dtg.org/>

klicke die Sektion <Empfehlungen und Leitlinien>, klicke < Malariaempfehlungen>
Zugriff 17. Juni 2018

Anm. 23:

$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}\text{-PO}_4^-(\text{CH}_2)_2\text{-N}^+(\text{CH}_3)_3$

Anm. 24:

Liposomales Amphotericin B Infusion i.v. über mehrere Stunden einer Einzeldosis von 3-4 mg/kg (Kinder 3 mg/kg) an den Tagen 1, 2, 3, 4, 5 und 11, Gesamtdosis 20-30 mg/kg.

Miltefosin (Impavido®) 1,5-2,5 mg/kg p.o. an Tag 1-28 m.d.E.

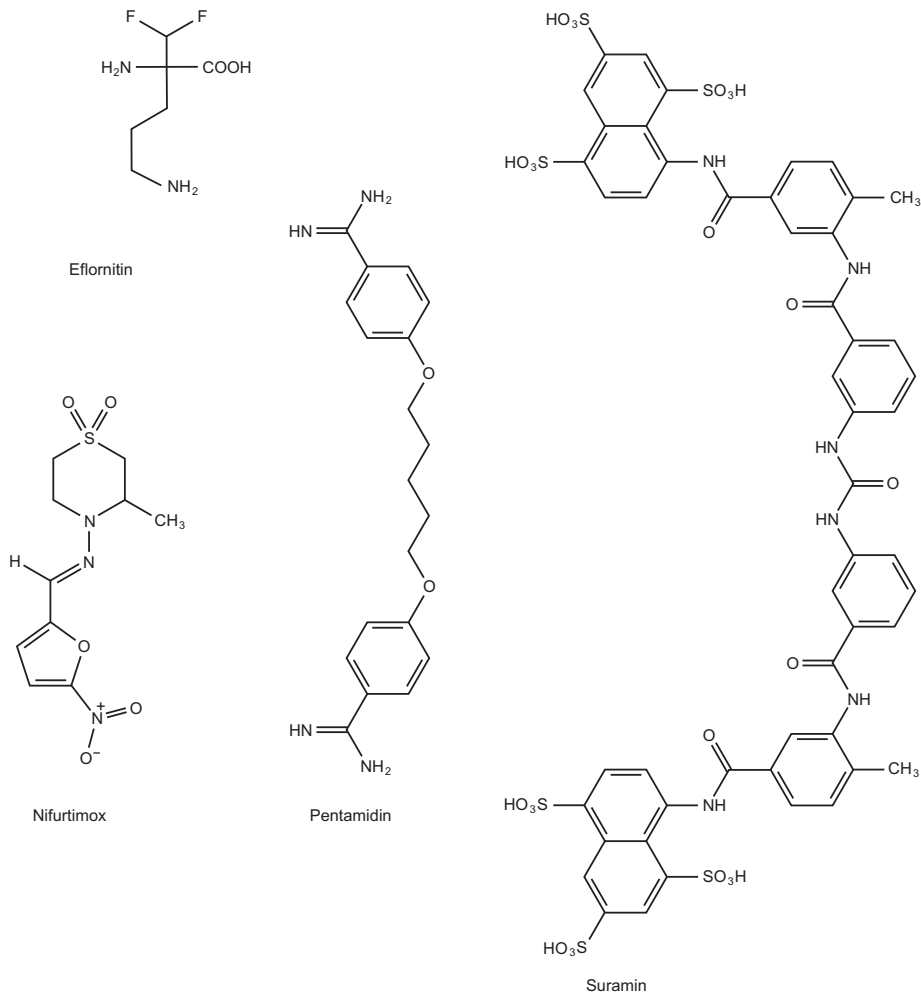
Kontraindiziert in der Schwangerschaft.

Anm. 25:

Priotto G, Kasparian S, Mutombo W, Nguouama D, Ghorashian S, Arnold U, Ghabri S, Baudin E, Buard V, Kazadi-Kyanza S, Ilunga M, Mutangala W, Pohlig G, Schmid C, Karunakara U, Torreele E, Kande V (2009) Nifurtimox-elornithine combination therapy for second-stage African *Trypanosoma brucei gambiense* trypanosomiasis: a multicentre, randomised, phase III, non-inferiority trial. *Lancet* 374:56-64.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19559476>

Anm. 26:



Anm. 27:

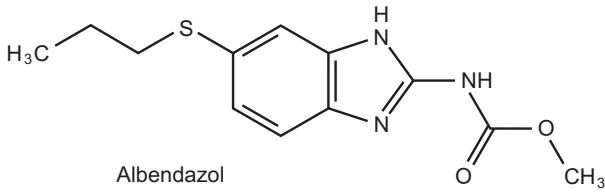
Pentamidin-isethionat während der Frühform der Schlafkrankheit durch *Trypanosoma brucei gambiense*: Tagesdosis 4 mg/kg KG i.m. (maximal 300 mg) für 7 Tage.

Suramin während der Frühform der Schlafkrankheit durch *Trypanosoma brucei rhodensiense*: Testdosis 100-200 mg i.v., bei Verträglichkeit Tagesdosis 1 g langsam i.v. an den Tagen 1, 3, 7, 14, 21.

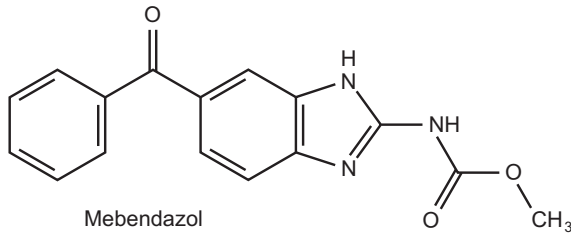
Eflornithin während der Spätform (cerebralen Form) der Schlafkrankheit durch *Trypanosoma brucei gambiense*: 2 x 200 mg pro kg KG und Tag durch i.v. Infusion für 7 Tage, plus Nifurtimox 3 x 5 mg pro kg KG und Tag p.o. für 10 Tage.

Kapitel 96: Anthelminthika

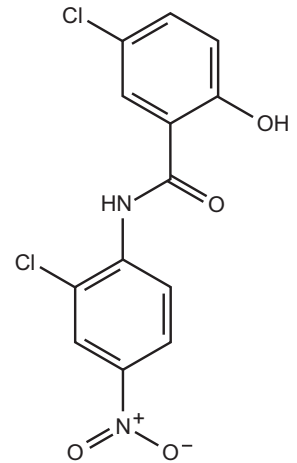
Anm. 1:



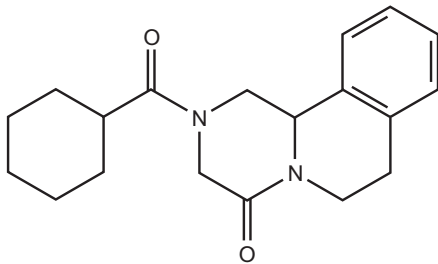
Albendazol



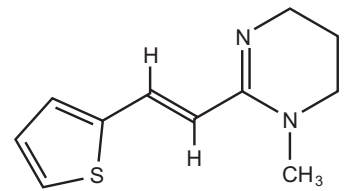
Mebendazol



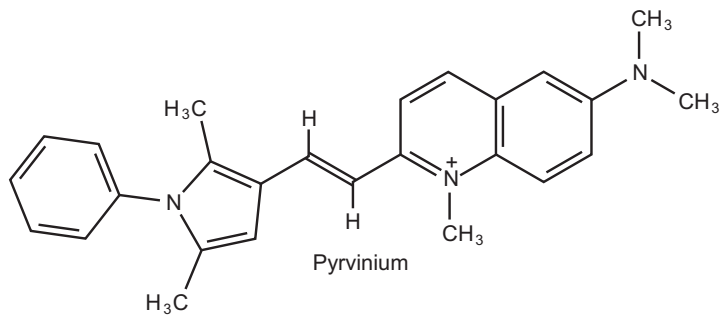
Niclosamid



Praziquantel



Pyrantel



Pyvinium

Anm. 2:

- Mebendazol (Vermox®): Alle Dosen p.o. nach der (fettreichen) Mahlzeit, und zwar:
- Oxyuren: An den Tagen 1, 2, 3 je 100 mg, 2 Wochen Pause, erste Wiederholung, 2 Wochen Pause, zweite Wiederholung (bei Kindern gleiche Dosierung).
- Askariden: An den Tagen 1, 2, 3 je 2 x 100 mg p.o. (bei Kindern gleiche Dosierung).
- Trichurien: An den Tagen 1, 2, 3, 4 je 2 x 100 mg p.o. (bei Kindern gleiche Dosierung).
- *Ankylostoma duodenale*: An den Tagen 1, 2, 3 je 2 x 100 mg p.o. (bei Kindern gleiche Dosierung).
- Bandwürmer und Zwergfadenwürmer: Erwachsene an den Tagen 1, 2, 3 je 2 x 300 mg, Kinder an den Tagen 1, 2, 3 je 2 x 100 mg.
- Trichinen: 3 x 250 mg am Tag 1, 4 x 250 mg am Tag 2, 3 x 500 mg an den Tagen 3-14.
- Hundebandwurm: Tag 1, 2, 3 je 2 x 500 mg, Tag 4, 5, 6 je 3 x 500 mg, danach täglich 2-3 x 500 mg für 4-6 Wochen, nach einer Pause kann der Zyklus wiederholt werden.
- Fuchsbandwurm wie Hundebandwurm, aber Therapie über 2 Jahre und länger.

Anm. 3:

Albendazol (Eskazole®) bei *Trichinella spiralis* 2 x 400 mg/Tag p.o. an den Tagen 1-6. Bei *Strongyloides stercoralis* 2 x 200 oder 2 x 400 mg/Tag p.o. an den Tagen 1-3. Bei *Echinococcus granulosus* und *Echinococcus multilocularis* 2 x 400 mg/Tag p.o. an den Tagen 1-28, zwei Wochen Pause, danach zweimalige Wiederholung dieser Sequenz.

Anm. 4:

Niclosamid (Yomesan®), Dosierungen für Rinder-, Schweine- und Fischbandwurm: Kinder < 2 Jahre 1 x 500 mg p.o., 2-6 Jahre 1 x 1000 mg, Personen > 6 Jahre 1 x 2000 mg. Dosierung für Zwergbandwurm: Kinder 2-6 Jahre Tag 1 1000 mg, Tage 2-7 500 mg, Personen > 6 Jahre Tag 1 2000 mg, Tag 2-7 1000 mg.

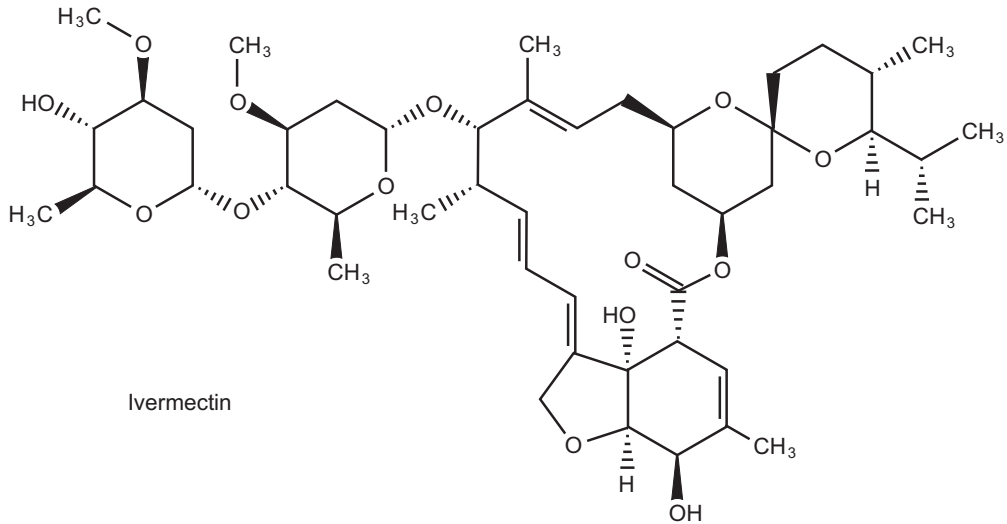
Anm. 5:

Praziquantel bei Rinder-, Schweine- und Fischbandwurm 10 mg/kg KG p.o., bei Zwergbandwurm 15-25 mg/kg KG p.o., bei Schistosomiasis 2-3 x 20 mg/kg KG p.o. im Abstand von 4-6 Std., *Clonorchis sinensis* und *Paraginimus westermani* 3 x 25 mg/kg KG p.o. im Abstand von 4 Stunden. Alle Dosen werden nach der Mahlzeit eingenommen. Bei schwerer Leberinsuffizienz sollen die Dosen reduziert werden.

Anm. 6:

Praziquantel wird zu 80% resorbiert, hat aber einen großen Erstpassageeffekt. Es wird mit CYP 3A4 in der Leber metabolisiert und hat einer HWZ von 1-2,5 Std.

Anm. 7:



Anm. 8:

Ivermectin

Bei Personen <5 Jahre oder <15 kg nicht untersucht. Einmaldosis p. o. und nüchtern 2 Stunden vor dem Frühstück von 0,15 mg/kg bei Onchocerciasis und von 0,2 mg/kg bei Strongyloidiasis Ausführliches Dosierungsschemata:

<http://www.drugs.com/dosage/stromectol.html>

Zugriff 17. Juni 2018

<http://www.drugs.com/monograph/stromectol.html>

Zugriff 17. Juni 2018

Siehe auch:

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/050742s0261b1.pdf

<http://www.rxlist.com/stromectol-drug/indications-dosage.htm>

Zugriff 17. Juni 2018

Kapitel 97: Mittel gegen RNA-Viren 1

Anm. 1:

<http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1>

Zugriff 17. Juni 2018

Anm. 2:

<https://aidsinfo.nih.gov/guidelines>

Zugriff 17. Juni 2018

Anm. 3:

Dolutegravir (Tivicay®)

- ▶ Mechanismus: HIV-Integrase-Hemmer.
- ▶ Zulassung: Komponente der HIV-Therapie bei Personen über 12 Jahren.
- ▶ Dosis: täglich 1x 50 mg p.o./Tag m.d.M, bei Resistenz oder Interaktion mit Induktoren 2 x 50 mg p.o.
- ▶ Kinetik: t_{\max} 2-3 h, C_{\max} 4,15 $\mu\text{g/ml}$ und C_{\min} 2,12 $\mu\text{g/ml}$ nach 2 x 50 mg/Tag, V_d 17-20 l, PPB > 99 %, passiert Blut-Hirn-Schranke, P-gp-Substrat, Metabolismus mit UGT 1A1 und nur wenig mit CYP 3A4, zur Hälfte unverändert mit dem Stuhl ausgeschieden, HWZ 14 h, Gleichgewicht erst nach 5 Tagen.
- ▶ UAW: Kopfschmerz, Übelkeit, Durchfall, ferner Hautausschlag und Pruritus, Abgeschlagenheit, Schlafstörungen, Schwindel, Träume, gastrointestinale UAW, Anstieg von Leberenzymen (Reaktivierung von Hepatitis B, C), Hyperglykämie, Fett-Umverteilung, Immunreaktionen.
- ▶ Interaktionen mit UGT-Induktoren (Liste III), mit UTC2-Substraten (Dofetilid, Metformin). Dolutegravir ↓ nach Etravirin, Efavirenz, Nevirapin, Ritonavir-Kombinationen, starken CYP 3A4-Induktoren. Metformin ↑ nach Dolutegravir.
- ▶ Mutter & Kind: Unauffällig im Tierversuch. Keine Erkenntnisse bei Schwangeren Vorläufig (2018) streng kontraindiziert.

Anm. 4:

EKG, Leberfunktionswerte, weitere Untersuchungen prüfen z.B. auf die Expression von CCR5 und auf Begleiterkrankungen, deren Symptome durch HIV-Medikamente verstärkt werden können.

Anm. 5:

www.hiv-druginteractions.org

klicke "Drug Interaction Charts, klicke "View all".

Zugriff 17. Juni 2018

Es gibt weitere Seiten, deren Nutzung aber zeitraubend ist, weil man sich erst anmelden oder Passwörter eingeben oder Werbung überwinden muss.

Anm. 6:

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/2047901bl.pdf

Castellino S, Moss L, Wagner D, Borland J, Song I, Chen S, Lou Y, Min SS, Goljer I, Culp A, Piscitelli SC, Savina PM (2013) Metabolism, excretion, and mass balance of the HIV-1 integrase inhibitor dolutegravir in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 57:3536-3546

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23669385>

Anm. 7:

<http://www.daignet.de>

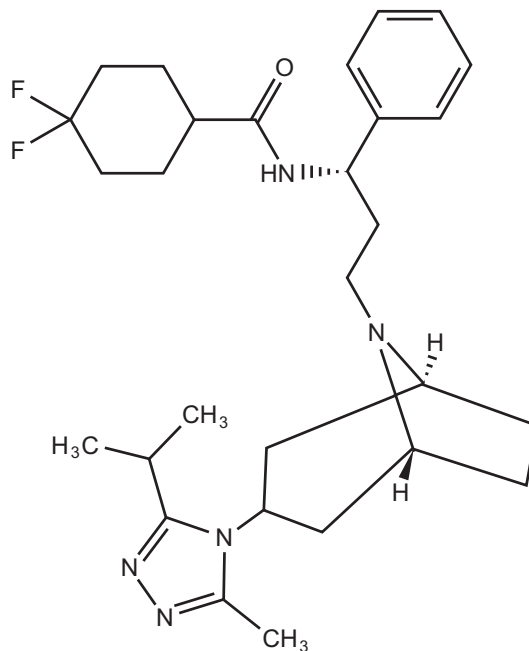
klicke "HIV-Therapie", öffne die entsprechende Leitlinie.

Zugriff 17. Juni 2018

Anm. 8:

HIV-Wirkstoffe, Buchstaben-Code: ABC Abacavir, ATV Atazanavir, ABC Abacavir, APV Amprenavir, AZT Zidovudin, DLV Delavirdin, DRV Darunavir, EFV Efavirenz, EVG Elvitegravir, FTC Emtricitabin, ETR Etravirin, FPV Fosamprenavir, IDV Indinavir, 3TC Lamivudin, LPV Lopinavir, MVC Maraviroc, NVP Nevirapin, RAL oder RGV Raltegravir, RPV Rilpivirin, RTV Ritonavir, SQV Saquinavir, TAV Tenofovir-alafenamid, TDF Tenofovir disoproxyl, TPV Tipranavir, ZDV Zidovudin.

Anm. 9:



Maraviroc

Anm. 10:

Maraviroc: Die Dosierung ist abhängig davon, ob andere Pharmaka die Konzentration von Maraviroc senken oder heben.

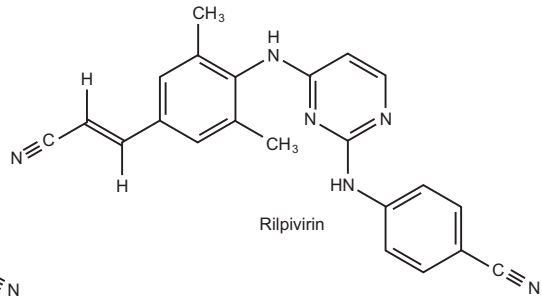
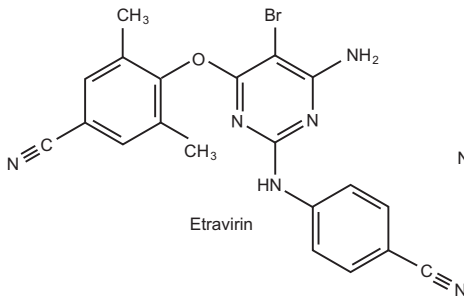
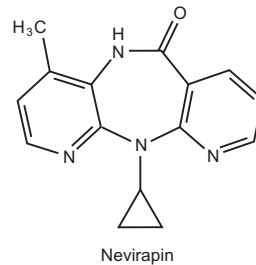
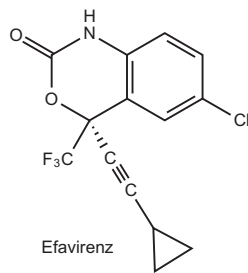
Anm. 11:

Maraviroc: Die Pharmakokinetik ist nichtlinear. Die Bvf steigt von 23 % bei geringen Dosen auf 33 % bei höheren Dosen. Eine Teilursache ist die Sättigung des P-gp-Transporters, dessen Substrat Maraviroc ist. PPB 76 %, V_d 194 l, HWZ 13,2 h.

Anm. 12:

Acetyl-YTSLI HSLIE ESQNN QEKNE QELLE LDKWA SLWNW F-amid

Anm. 13:



Anm. 14:

Efavirenz: 1 x 600 mg/Tag nüchtern. Es gibt ein Dosierungsschema für Kinder ab 3 Jahren.

Nevirapin: 1 x 200 mg/Tag für zwei Wochen, danach 2 x 200 mg/Tag. Die gestufte Andosierung ist zur Vermeidung schwerer UAW unerlässlich. Auch für Nevirapin gibt es ein Dosierungsschema für Kinder. Einnahme unabhängig vom Essen.

Etravirin (Intelence®): 2 x 200 mg/Tag p.o. nach dem Essen.

Rilpivirin 1 x 25 mg/Tag mit dem Essen.

– Alle 4 Stoffe: Dosis senken bei Leberinsuffizienz.

Anm. 15:

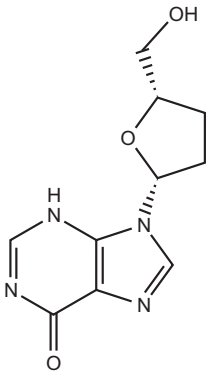
Efavirenz: Auch CYP 2B6 trägt zum Abbau bei, CYP 2C9 und CYP 2C19 werden gehemmt, PPB > 99 %, Liquor:Plasma = 0,69 (sehr variabel), HWZ 40-55 h.

Nevirapin: Bvf 90 %, V_d 1,2 l/kg, PPB 60 %, Liquor:Plasma = 0,45, HWZ 25-30 h nach Gleichgewichtseinstellung der Enzyminduktion.

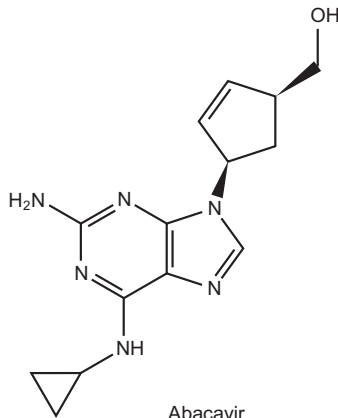
Etravirin: Schwacher Inhibitor von 2C9 und 2C19, HWZ 30-40 h.

Rilpivirin: Bvf unbekannt, aber erwiesen am besten, wenn mit einer Mahlzeit eingenommen. PPB 99,7 %, deshalb V_d wahrscheinlich hoch. Elimination fast nur durch CYP 3A4, Metabolite über den Darm ausgeschieden, HWZ 45 h.

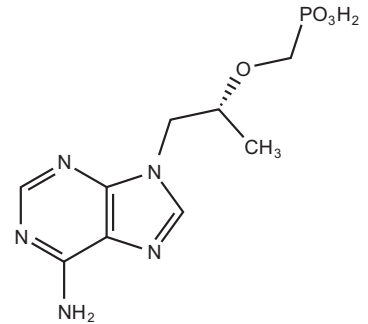
Anm. 16:



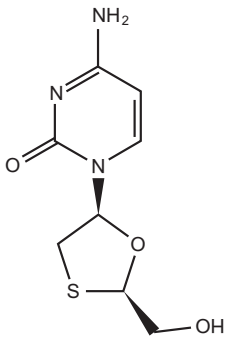
Didanosin



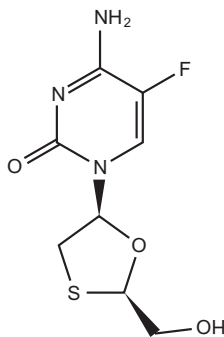
Abacavir



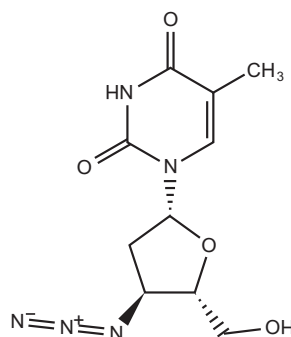
Tenofovir



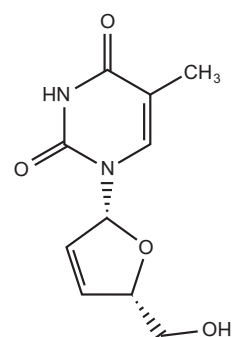
Lamivudin



Emtricitabine



Zidovudin



Stavudin

Anm. 17:

alle NRTI und NtRTI p.o.

Essen, Didanosin (Videx®), 2 x 200 mg/Tag 2 h vor oder n.d.E., Emtricitabin 240 mg/Tag vor dem Essen, Lamivudin 2 x 150 mg/Tag unabhängig vom Essen,

Stavudin (Zerit®) 2 x 40 mg/Tag 1 h vor dem Essen,

Tenofovir 245 mg/Tag 1 h vor dem Essen,

Zidovudin 2 x 250 mg/Tag mit seinem Kombinationspartner.

Dosierungspläne für Kinder gibt es für Abacavir, Emtricitabin, Lamivudin und Zidovudin. Prophylaxe des Ungeborenen in der Schwangerschaft: Zidovudin (zugelassen), Lamivudin, Didanosin.

Anm. 18:

Abacavir Bvf 83 %, V_d 0,8 l/kg, Liquor/Blutplasma = 0,30-0,44, HWZ 1,5 h,

Didanosin: V_d 54 l, Liquor/Blutplasma = 0,21, Elimination zum Teil durch Xanthinoxidase, zu 50% renal,

Emtricitabin Bvf 75-93 %, V_d 1,4 l/kg, Liquor/Blutplasma ~ 0,2, HWZ 10 h,

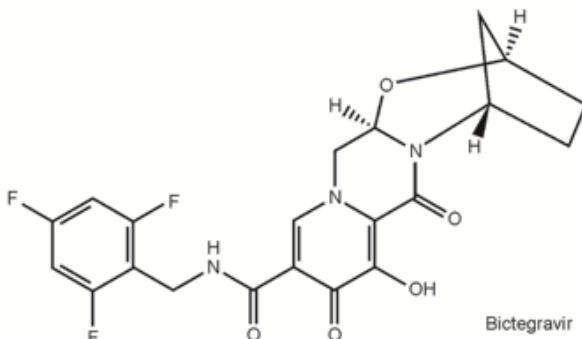
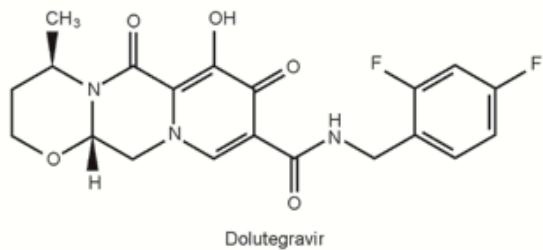
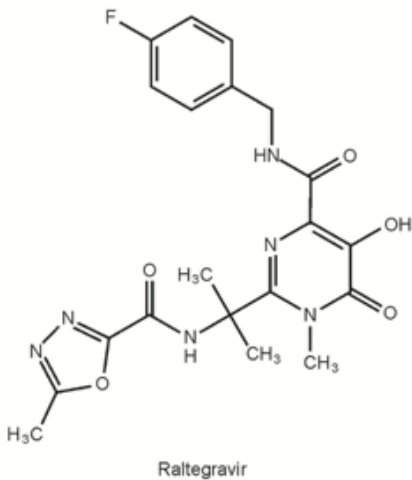
Lamivudin Bvf 80-85 %, V_d 1,3 l/kg, PPB 16-36 %, Liquor/Blutplasma = 0,12, HWZ 5-7 h,

Stavudin Bvf 86 %, V_d 46 ± 21 l, Liquor/Blutplasma = 0,39, HWZ 1,3-2,3 h,

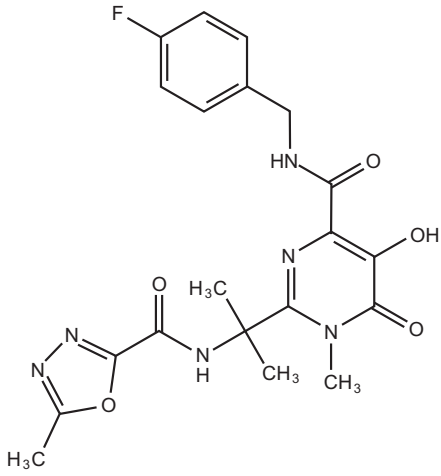
Tenofovir Bvf 25 %, V_d 0,8 l/kg, HWZ 12-18 h,

Zidovudin Bvf 60-70 %, V_d 1,6 l/kg, Liquor/Blutplasma = 0,50, HWZ 1,1 h.

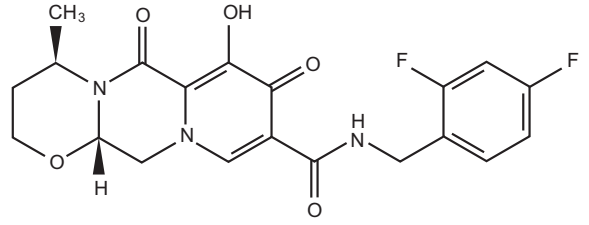
Anm. 19:



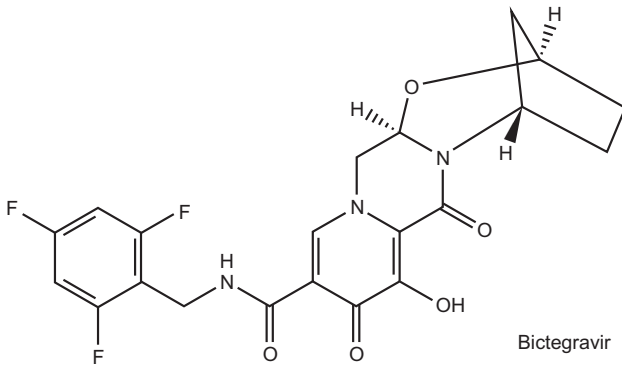
Anm. 20:



Raltegravir

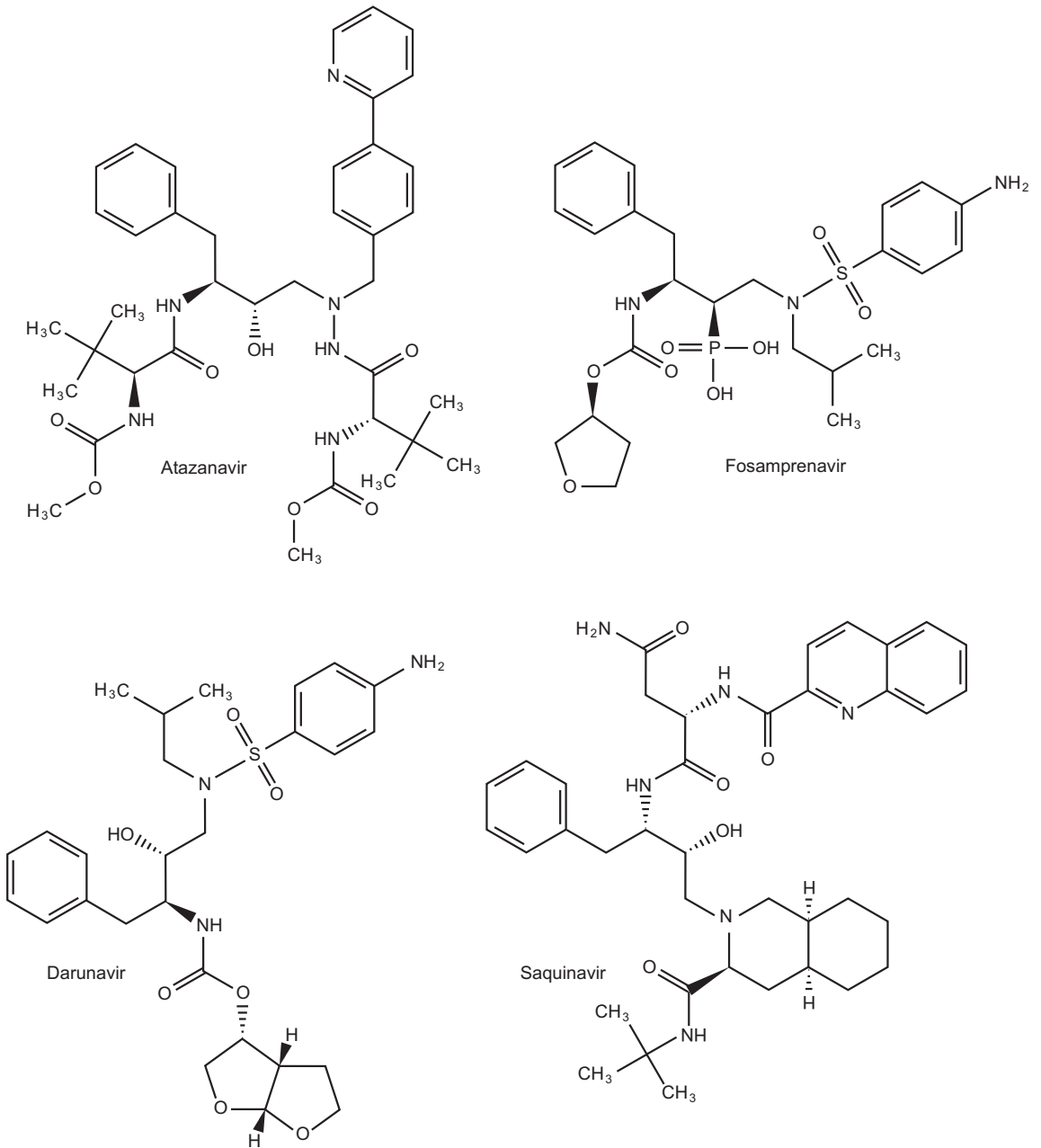


Dolutegravir



Bictegravir

Anm. 21:



Anm. 22:

In höherer Dosis induziert Ritonavir merklich CYP 1A2, CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2D6, CYP 3A4 und UGT 1A1.

Anm. 23:

Atazanavir 1 x 300 mg/Tag (+ 100 mg/Tag RTV), Darunavir 1 x 800 mg/Tag (+ 100 mg/Tag RTV), Fosamprenavir 2 x 700 mg/Tag (+ 2 x 100 mg/Tag RTV), Lopinavir 2 x 400 mg/Tag (+ 2 x 100 mg/Tag RTV), Saquinavir 2 x 500 mg/Tag (+ 2 x 100 mg/Tag RTV), Dosierungen für Kinder gibt es für Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Lopinavir.

Anm. 24:

Handelsname	Inhaltsstoff	Mechanismus	bei Infektion mit
Copegus	Ribavirin	unbekannt	(Hepatitis C, RSV)
Rebetol	Ribavirin	unbekannt	(Hepatitis C, RSV)
Virazole	Ribavirin	unbekannt	(Hepatitis C, RSV)
Genvoya-1	Cobicistat	CYP3A4-Hemmer	(HIV)
Stribild-1	Cobicistat	CYP3A4-Hemmer	(HIV)
Olysio	Simeprvir	NS3/4A-Hemmer	Hepatitis
Hepsera	Adefovir	Nucleosid-Analogon	Hepatitis B
Baraclude	Entecavir	Nucleosid-Analogon	Hepatitis B
Sebivo	Telbivudin	Nucleosid-Analogon	Hepatitis B
Deklinza	Daclatasvir	NS5a-Hemmer	Hepatitis C
Exviera	Dasabuvir	HCV-Polymerase-Hemmer	Hepatitis C
Zepatier-1	Elbasvir	NS5a-Hemmer	Hepatitis C
Maviret-1	Glecaprevir	NS3/4A-Protease-Hemmer	Hepatitis C
Zepatier-2	Grazoprevir	NS3/4A-Protease-Hemmer	Hepatitis C
Harvoni-2	Ledipasvir	NS5a-Hemmer	Hepatitis C
Viekirax-1	Ombitasvir	NS5a-Hemmer	Hepatitis C
Viekirax-2	Paritaprevir	NS3/4A-Protease-Hemmer	Hepatitis C
Maviret-2	Pibrentasvir	NS5a-Hemmer	Hepatitis C
Viekirax-3	Ritonavir	Booster	Hepatitis C
Epclusa-1	Sofosbuvir	NS5b-Hemmer	Hepatitis C
Harvoni-1	Sofosbuvir	NS5b-Hemmer	Hepatitis C
Sovaldi	Sofosbuvir	NS5b-Hemmer	Hepatitis C
Epclusa-2	Velpatasvir	NS5a-Hemmer	Hepatitis C
Zovirax	Aciclovir	Nucleosid-Analogon	Herpes
Zostex	Brivudin	Thymidin-Analogon	Herpes
Famvir	Famciclovir	Nucleosid-Analogon	Herpes
Cymeven	Ganciclovir	Nucleosid-Analogon	Herpes
Valtrex	Valaciclovir	Nucleosid-Analogon	Herpes
Foscavir	Foscarnet	Hemmer der Virus-DNA-Polymerase	Herpes, Cytomegalo-Virusinfektion

Handelsname	Inhaltsstoff	Mechanismus	bei Infektion mit
Valcyte	Zidovudin	NRTI	Herpes, Hepatitis B
Kivexa-1	Abacavir	NRTI	HIV
Triumeq-2	Abacavir	NRTI	HIV
Trizivir-1	Abacavir	NRTI	HIV
Ziagen	Abacavir	NRTI	HIV
Reyataz	Atazanavir	Protease-Hemmer	HIV
Prezista	Darunavir	Protease-Hemmer	HIV
Tivicay	Dolutegravir	Integrasehemmer	HIV
Triumeq-1	Dolutegravir	Integrasehemmer	HIV
Atripla-1	Efavirenz	NNRTI	HIV
Sustiva	Efavirenz	NNRTI	HIV
Stribild-2	Elvitegravir	RevTrans-Hemmer	HIV
Genvoya-2	Elvitegravir	RevTrans-Hemmer	HIV
Emtriva	Emtiricitabin	NRTI	HIV
Atripla-2	Emtiricitabin	NRTI	HIV
Descovy-1	Emtiricitabin	NRTI	HIV
Eviplera-1	Emtiricitabin	NRTI	HIV
Genvoya-3	Emtiricitabin	NRTI	HIV
Odefsey-1	Emtiricitabin	NRTI	HIV
Stribild-3	Emtiricitabin	NRTI	HIV
Truvada-1	Emtiricitabin	NRTI	HIV
Fuzeon	Enfurvitid	CCR4-Hemmer	HIV
Combivir-1	Lamivudin	NRTI	HIV
Kivexa-2	Lamivudin	NRTI	HIV
Triumeq-3	Lamivudin	NRTI	HIV
Trizivir-2	Lamivudin	NRTI	HIV
Zeffix	Lamivudin	NRTI	HIV
Isentress	Raltegravir	Integrase-Hemmer	HIV
Eduvant	Rilpivirin	NNRTI	HIV
Eviplera-2	Rilpivirin	NNRTI	HIV
Odefsei-2	Rilpivirin	NNRTI	HIV
Kaletra-2	Ritonavir	Booster	HIV
Norvir	Ritonavir	Booster	HIV
Descovy-2	Tenofovir	NtRTI	HIV
Atripla-3	Tenofovir	NtRTI	HIV
Genvoya-4	Tenofovir	NtRTI	HIV
Stribild-4	Tenofovir	NtRTI	HIV
Truvada-2	Tenofovir	NtRTI	HIV

Handelsname	Inhaltsstoff	Mechanismus	bei Infektion mit
Combivir-2	Zidovudin	NRTI	HIV
Trizivir-3	Zidovudin	NRTI	HIV
Retrovir	Zidovudin	NRTI	HIV
Epivir	Lamivudin	NRTI	HIV, Hepatitis B
Viread	Tenofovir	NtRTI	HIV, Hepatitis B
Amantadin	Amantadin	Protonenpumpen-Hemmer	Influenza A
Tamiflu	Oseltmivir	Neuraminidase-Hemmer	Influenza A und B
Relenza	Zanamivir	Neuraminidase-Hemmer	Influenza A und B

Tabelle 97.1. Fertigpräparate, Wirkstoffe, ihre Mechanismen und ihre Anwendung bei Infektionen mit RNA-Viren.

Kapitel 98: Mittel gegen RNA-Viren 2: Influenza, Hepatitis C, RSV

Anm. 1:

European Association for the Study of the Liver:

EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. J Hepatol (2017) 66:153-194

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27667367>

Frei zugänglicher Text über

www.EASL.eu/medias/cpg/HCV2016/Summary.pdf

Zugriff 17. Juni 2018

Anm. 2:

American Association for the Study of Liver Diseases, Infectious Diseases Society of America: HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C

www.hcvguidelines.org/full-report-view

Zugriff 17. Juni 2018

Anm. 3:

Anti-HIV-Mittel

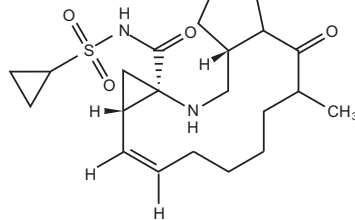
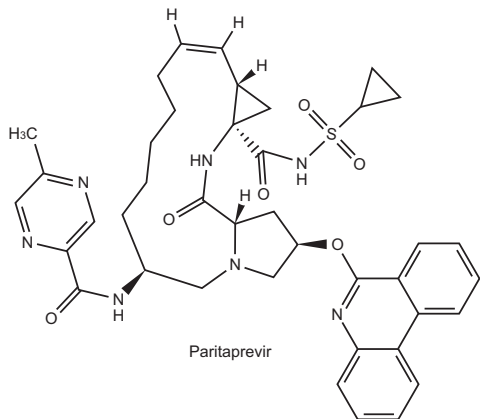
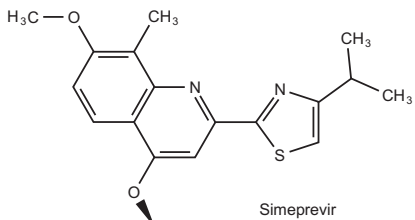
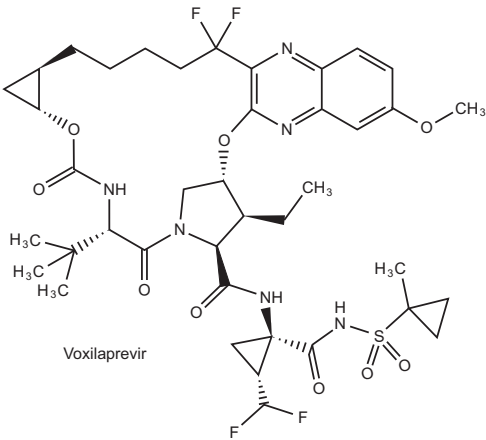
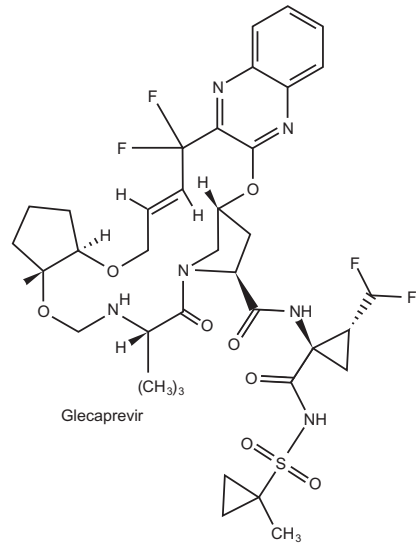
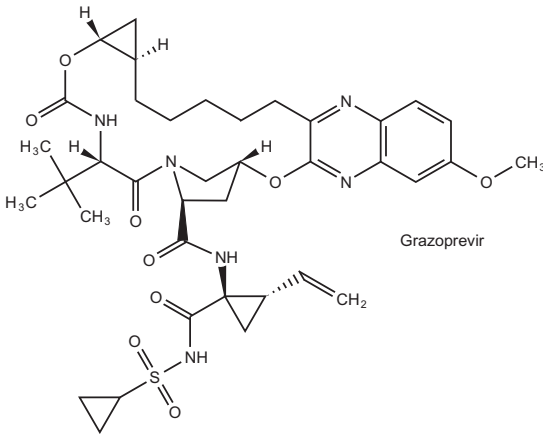
Zugelassen waren 2017 in Europa:

- Sofosbuvir Tabletten mit 400 mg Sofosbuvir. Täglich morgens eine Tablette.
- Dasabuvir Tabletten mit 250 mg Dasabuvir. Täglich morgens und abends je eine Tablette.
- Daclatasvir Tabletten mit 30 mg oder 60 mg Daclatasvir. Täglich morgens eine Tablette m.d.M.
- Simeprevir Kapseln mit 150 mg Simeprevir. Täglich morgens eine Kapsel.
- Ribavirin Kapseln mit 200 mg Ribavirin. Täglich 2 Kapseln morgens und 3 Kapseln abends bei Personen < 75 kg KG.
- Sofosbuvir/Ledipasvir Tabletten mit 400 mg Sofosbuvir und 90 mg Ledipasvir. Täglich morgens eine Tablette.
- Sofosbuvir/Velpatasvir Tabletten mit 400 mg Sofosbuvir und 100 mg Velpatasvir. Täglich morgens eine Tablette.
- Paritaprevir/Ombitasvir/Ritonavir Tabletten mit 75 mg Paritaprevir, 12.5 mg Ombitasvir und 50 mg Ritonavir. Täglich morgens zwei Tabletten.
- Grazoprevir/Elbasvir Tabletten mit 100 mg Grazoprevir und 50 mg Elbasvir. Täglich morgens eine Tablette.
- Glecaprevir/Pibrentasvir Tabletten mit 100 mg Glecaprevir und 40 mg Pibrentasvir. Täglich 1 x 3 Tabletten.

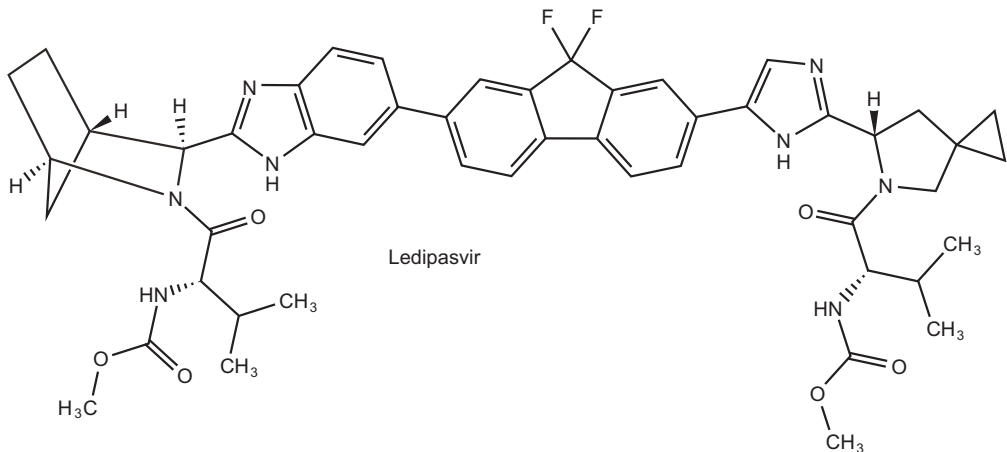
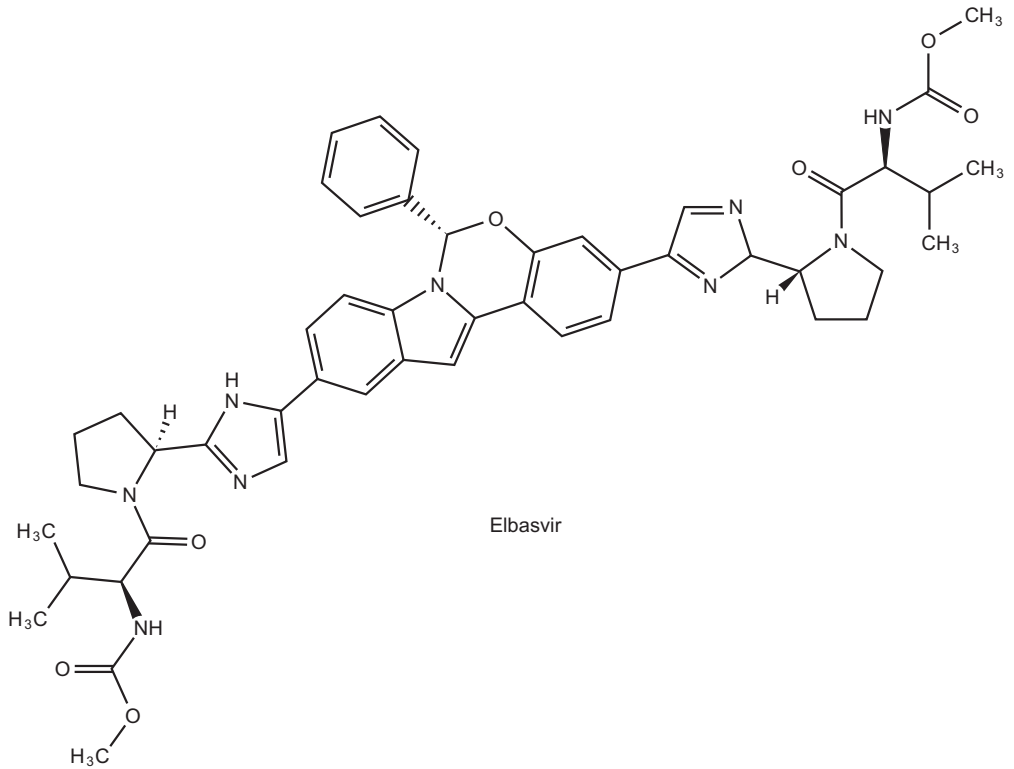
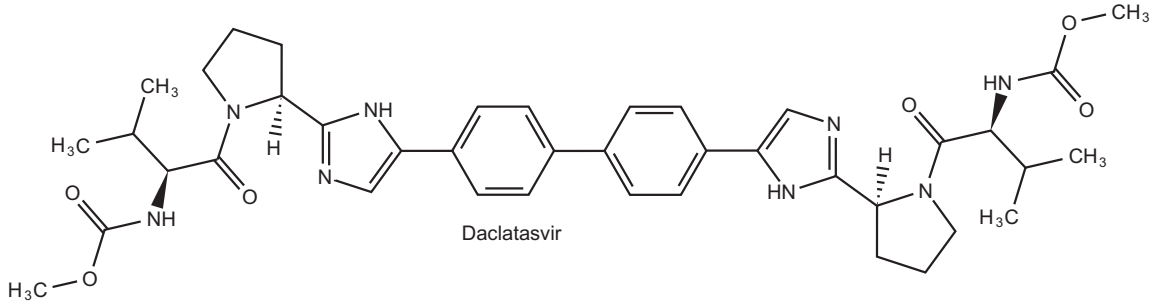
Anm. 4:

McConachie SM, Wilhelm SM, Kale-Pradhan PB (2016) New direct-acting antivirals in hepatitis C therapy: a review of sofosbuvir, ledipasvir, daclatasvir, simeprevir, paritaprevir, ombitasvir and dasabuvir. *Expert Rev Clin Pharmacol* 9:287-302
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26651915>

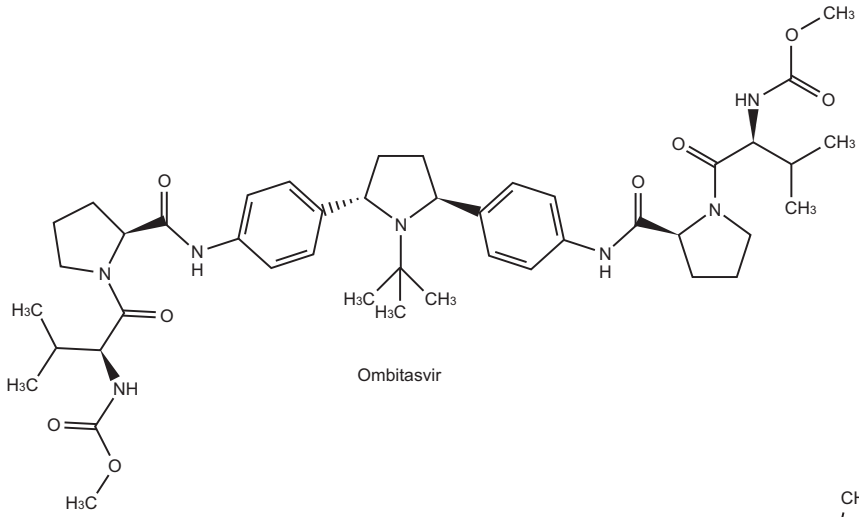
Anm. 5:



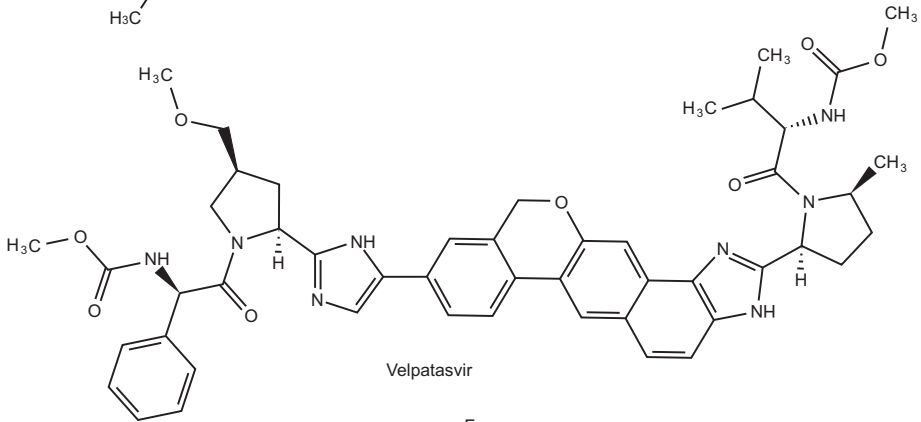
Anm. 6:



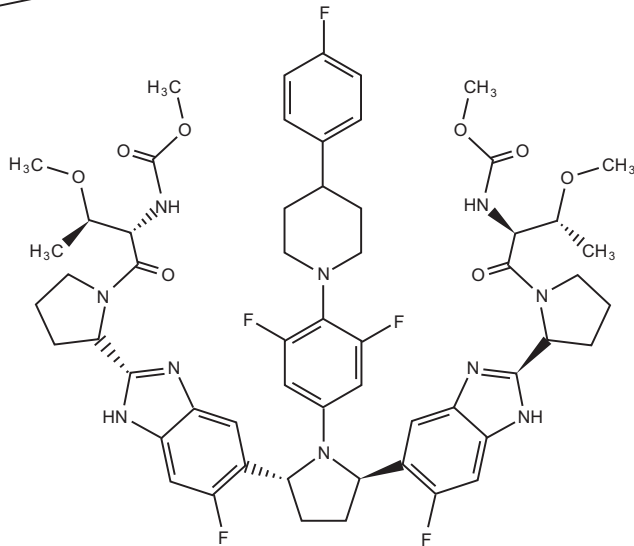
Anm. 7:



Ombitasvir

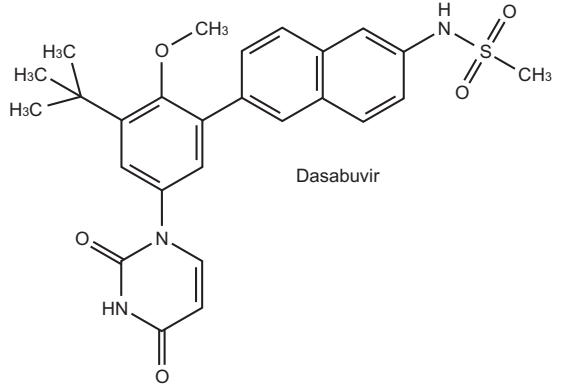
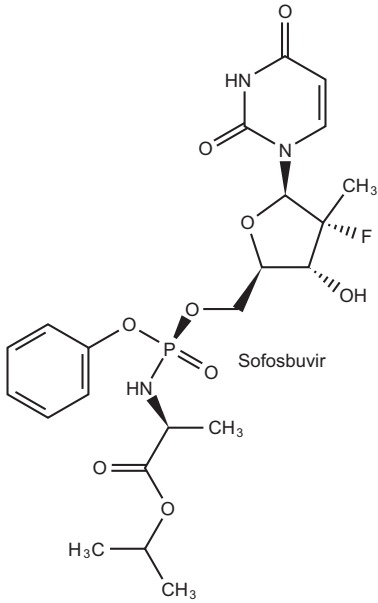


Velpatasvir

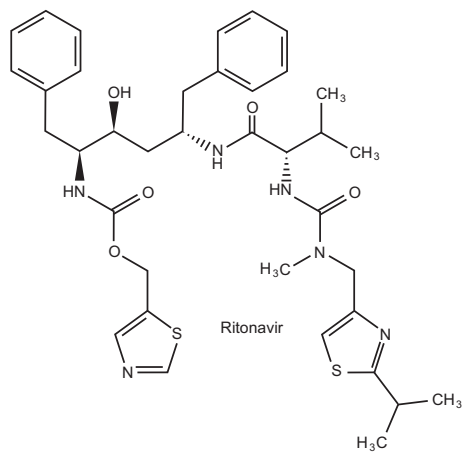
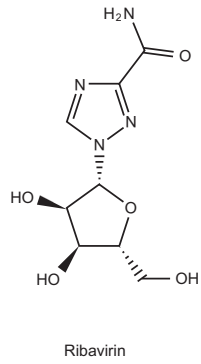
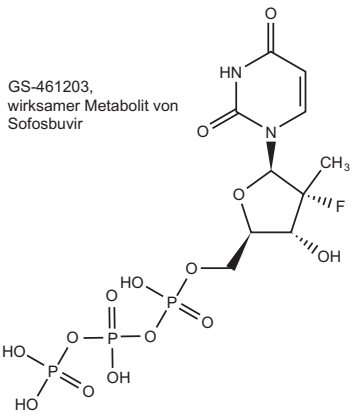


Pibrentasvir

Anm. 8:



Anm. 9:



Anm. 10:

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/204671s000lbl.pdf

Rodriguez-Torres M, Gaggar A, Shen G, Kirby B, Svarovskaia E, Brainard D, Symonds WT, McHutchison JG, Gonzalez M, Rodriguez-Orengo J (2015) Sofosbuvir for Chronic Hepatitis C Virus Infection Genotype 1-4 in Patients Coinfected With HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 68:543-549

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25622055>

Puoti M, Panzeri C, Rossotti R, Baiguera C (2014) Efficacy of sofosbuvir-based therapies in HIV/HCV infected patients and persons who inject drugs. *Dig Liver Dis* 46 Suppl 5:S206-S211

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25458781>

German P, Moorehead L, Pang P, Vimal M, Mathias A (2014) Lack of a clinically important pharmacokinetic interaction between sofosbuvir or ledipasvir and hormonal oral contraceptives norgestimate/ethinyl estradiol in HCV-uninfected female subjects. *J Clin Pharmacol* 54:1290-1298

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24925712>

Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, Shiffman ML, Lawitz E, Everson G, Bennett M, Schiff E, Al Assi MT, Subramanian GM, An D, Lin M, McNally J, Brainard D, Symonds WT, McHutchison JG, Patel K, Feld J, Pianko S, Nelson DR (2013) Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med* 368:1867-1877

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23607593>

Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Svarovskaia E, Symonds WT, Hinds RG, Berrey MM (2013) Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. *N Engl J Med* 368:34-44

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23281974>

Lam AM, Espiritu C, Bansal S, Micolochick Steuer HM, Niu C, Zennou V, Keilman M, Zhu Y, Lan S, Otto MJ, Furman PA (2012) Genotype and subtype profiling of PSI-7977 as a nucleotide inhibitor of hepatitis C virus. *Antimicrob Agents Chemother* 56:3359-3368

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22430955>

Murakami E, Tolstykh T, Bao H, Niu C, Steuer HM, Bao D, Chang W, Espiritu C, Bansal S, Lam AM, Otto MJ, Sofia MJ, Furman PA (2010) Mechanism of activation of PSI-7851 and its diastereoisomer PSI-7977. *J Biol Chem* 285:34337-34347

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20801890>

Anm. 11:

Sofosbuvir&Velpatasvir

Brieva T, Rivero A, Rivero-Juarez A (2017) Pharmacokinetic drug evaluation of velpatasvir plus sofosbuvir for the treatment of hepatitis C virus infection. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=28165830>

Weisberg IS, Jacobson IM (2017) A pangenotypic, single tablet regimen of sofosbuvir/velpatasvir for the treatment of chronic hepatitis C infection. *Expert Opin Pharmacother*

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2809217>

Greig SL (2016) Sofosbuvir/Velpatasvir: A Review in Chronic Hepatitis C. *Drugs* 76:1567-1578

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27730529>

Anm. 12:

Sofosbuvir&Ledipasvir:

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/205834s000lbl.pdf

Cuenca-Lopez F, Rivero A, Rivero-Juarez A (2017) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sofosbuvir and ledipasvir for the treatment of hepatitis C. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 13:105-112

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27797596>

Rezaee-Zavareh MS, Hesamizadeh K, Behnava B, Alavian SM, Gholami-Fesharaki M, Sharafi H (2017) Combination of Ledipasvir and Sofosbuvir for Treatment of Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Hepatol* 16:188-197

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=28233739>

Tao T, Jiang X, Chen Y, Song Y (2017) Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir with and without Ribavirin in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection: a meta-analysis. *Int J Infect Dis* 55:56-71

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=28040553>

German P, Mathias A, Brainard D, Kearney BP (2016) Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Ledipasvir/Sofosbuvir, a Fixed-Dose Combination Tablet for the Treatment of Hepatitis C. *Clin Pharmacokinet* 55:1337-1351

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27193156>

Ahmed H, Elgebaly A, Abushouk AI, Hammad AM, Attia A, Negida A (2016) Safety and efficacy of sofosbuvir plus ledipasvir with and without ribavirin for chronic HCV genotype-1 infection: a systematic review and meta-analysis. Antivir Ther <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27588749>

Canadian Agency for Drugs and Technologies (2015): Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni): For the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus (CHC) G1 Infection in Adults [Internet]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27227210>

German P, Moorehead L, Pang P, Vimal M, Mathias A (2014) Lack of a clinically important pharmacokinetic interaction between sofosbuvir or ledipasvir and hormonal oral contraceptives norgestimate/ethinyl estradiol in HCV-uninfected female subjects. J Clin Pharmacol 54:1290-1298 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24925712>

Anm. 13:

Kinetiken: Die Daten werden angegeben für Ledipasvir, Sofosbuvir und den Sofosbuvir-Endmetaboliten GS 331007. Der intrazellulär aktive Sofosbuvir-Metabolit GS 461203 ist im Blut nicht zu erfassen.

	Ledipasvir	Sofosbuvir	GS331007
B _v f	67 %		
t _{max}	4-4,5 h	0,8-1 h	3,5-4 h
C _{max} , G _g	323 ng/ml	618 ng/ml	707 ng/ml
PPB	99,8 %	61-65 %	minimal
V _d	0,7 l/kg		
Metabolismus	wenig ohne CYP	stark,	Endmetabolit
Exkretion:	Galle	kaum	Niere
HWZ:	47 h	0,5 h	27 h

C_{max} von Sofosbuvir kann bei Lebercirrhose bis 2100 ng/ml erhöht sein.

Anm. 14:

Sofosbuvir + Daclatasvir

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003768/WC500172848.pdf

Zugriff 17. Juni 2018

Liao H, Tan P, Zhu Z, Yan X, Huang J (2017) Sofosbuvir in combination with daclatasvir in liver transplant recipients with HCV infection: A systematic review and meta-analysis. Clin Res Hepatol Gastroenterol 41:262-271
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=28082137>

Welzel TM, Petersen J, Herzer K, Ferenci P, Gschwantler M, Wedemeyer H, Berg T, Spengler U, Weiland O, van d, V, Rockstroh J, Peck-Radosavljevic M, Zhao Y, Jimenez-Exposito MJ, Zeuzem S (2016) Daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, achieved high sustained virological response rates in patients with HCV infection and advanced liver disease in a real-world cohort. Gut 65:1861-1870
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27605539>

Pol S, Corouge M, Vallet-Pichard A (2016) Daclatasvir-sofosbuvir combination therapy with or without ribavirin for hepatitis C virus infection: from the clinical trials to real life. Hepat Med 8:21-26
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27019602>

Anm. 15:

Daclatasvir (Daklinza®)

- ▶ Struktur: Anm. 15.
- ▶ Mechanismus: Komplexbildung mit dem Nichtstruktur-Protein NS5A, dadurch sowohl Hemmung der RNA-Replikation (d.h. Bildung neuer Plusstränge auf den Minus-Strängen) als auch Hemmung der nachfolgenden Assemblierung neuer Viren.
- ▶ Wirkung: Hemmung der Replikation der Hepatitis-C-Viren besonders der Genotypen 1a und 1b, aber auch bei Genotypen 3 und 4.
- ▶ Zulassung: *Nur als Komponente* in Kombinationen zur Therapie der Hepatitis C (HCV 1a und HCV 1b, HCV 4 auch gut wirksam). Eine Kombination ist Daclatasvir + Sofosbuvir (+ Ribavirin).
- ▶ Dosierung: Spezialpräparat für Hepatologen. Täglich 1 x 60 mg p.o. m.d.E. Nur 30 mg bei Comedikation von P-gp-Hemmern (Tabelle Liste 2), aber 90 mg bei Kombination mit P-gp-Induktoren (Tabelle 2).
- ▶ Kinetik: Bvf 67 %, t_{\max} 2 h, C_{\max} 1534 ng/ml, C_{\min} 232 ng/ml, V_d 47 l, PPB 99 %, Metabolismus mit CYP 3A4, HWZ 47 h.
- ▶ UAW: Wegen der zur Therapie erforderlichen Kombination mit anderen Stoffen nicht sicher zuzuschreiben.
- ▶ Interaktionen: Mit Substraten, Hemmern und Induktoren von P-gp und BCRP (Listen 2 und 3), mit Hemmern von OATP1B1 und OCT1 (Liste 1). Mit Hemmern und Induktoren von CYP 3A4 (Liste 4). Beachte: Daclatasvir: Digoxin↑. Simeprevir, Telaprevir, Atazanavir: Daclatasvir↑.
- ▶ Kontraindik: Monotherapie, starke Induktoren vom P-gp (Liste 2) und CYP 3A4 (Liste 4), Schwangerschaft.

- Mutter & Kind: Im Tierversuch teratogen und embryotoxisch, und Übergang in die Muttermilch.

Anm. 16:
Viekirax®

Warnung des Herstellers/Anbieters:

https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2016/rhb-viekirax.pdf;jsessionid=EA958B58A51AE129EC3C5E590D-35BB13.2_cid319?__blob=publicationFile&v=5

Zugriff 17. Juni 2018

Literatur:

Informationen der FDA:

http://www.rxabbvie.com/pdf/viekiraxr_pi.pdf

Zugriff 17. Juni 2018

Diese FDA-Informationen sind übersichtlicher als die deutschen Fachinformationen und des ungeachtet inhaltsreicher. Über die einzelnen Komponenten der Kombination werden mehr Informationen mitgeteilt, Interaktionen werden mit Zahlen quantifiziert und lassen sich deshalb in ihrer Bedeutung abschätzen. Generell ist die FDA-Information reicher an Zahlen und erfreulich ärmer an Worten. Die Indikation ist auf die Genotypen 1a und 1b beschränkt. Eine Leberinsuffizienz Child-Pugh B gilt bereits als Kontraindikation. Die Warnung hinsichtlich Hepatitis B ist unübersehbar herausgehoben.

Canadian Agency for Drugs and Technologies (2015):

Holkira (Ombitasvir/Paritaprevir/ Ritonavir with Dasabuvir) and Harvoni (Ledipasvir/Sofosbuvir) for Chronic Hepatitis C: A Review of the Clinical Evidence [Internet].

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25674658>

Smith MA, Lim A (2015) Profile of paritaprevir/ritonavir/ombitasvir plus dasabuvir in the treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. *Drug Des Devel Ther* 9:6083-6094

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26622169>

Hussaini T (2016) Paritaprevir/ritonavir-ombitasvir and dasabuvir, the 3D regimen for the treatment of chronic hepatitis C virus infection: a concise review. *Hepat Med* 8:61-68

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27274322>

Keating GM (2016) Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir: A Review in Chronic HCV Genotype 4 Infection. *Drugs* 76:1203-1211
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27401997>

King JR, Menon RM (2017) Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir: Drug Interactions With Antiretroviral Agents and Drugs for Substance Abuse. *Clin Pharmacol Drug Dev* 6:201-205
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=28263457>

Anm. 17:

Grazoprevir&Elbasvir

Papudesu C, Kottilil S, Bagchi S (2016) Elbasvir/grazoprevir for treatment of chronic hepatitis C virus infection. *Hepatol Int*
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27624503>

El Kassas M, Elbaz T, Abd EL, Esmat G (2016) Elbasvir and grazoprevir for chronic hepatitis C genotypes 1 and 4. *Expert Rev Clin Pharmacol* 1-9
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27603877>

Keating GM (2016) Elbasvir/Grazoprevir: First Global Approval. *Drugs* 76:617-624
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26943930>

Sulejmani N, Jafri SM, Gordon SC (2016) Pharmacodynamics and pharmacokinetics of elbasvir and grazoprevir in the treatment of hepatitis C. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 12:353-361
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26849059>

Landaverde C, Wells J, Hamner R, Goldstein JL (2016) Dual therapy of grazoprevir and elbasvir for the treatment of hepatitis C infection. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 10:419-429
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26818134>

Anm. 18:

Ribavirin

Feld JJ, Jacobson IM, Sulkowski MS, Poordad F, Tatsch F, Pawlotsky JM (2017) Ribavirin revisited in the era of direct-acting antiviral therapy for hepatitis C virus infection. *Liver Int* 37:5-18
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27473533>

Loustaud-Ratti V, Debette-Gratien M, Jacques J, Alain S, Marquet P, Sautereau D, Rousseau A, Carrier P (2016) Ribavirin: Past, present and future. *World J Hepatol* 8:123-130

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26807208>

Soota K, Maliakkal B (2014) Ribavirin induced hemolysis: a novel mechanism of action against chronic hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 20:16184-16190

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25473172>

Martin P, Jensen DM (2008) Ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 23:844-855.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18565019>

Dixit NM, Perelson AS (2006) The metabolism, pharmacokinetics and mechanisms of antiviral activity of ribavirin against hepatitis C virus. *Cell Mol Life Sci* 63:832-842.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16501888>

Feld JJ, Hoofnagle JH (2005) Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature* 436:967-972.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16107837>

Anm. 19:

Ribavirin: Bei Hepatitis C per os, immer in Kombination. Die Dosis und Behandlungsdauer sind abhängig vom Lebensalter und Gewicht des Patienten, vom Genotyp des Virus und von der Art des Interferons. Ribavirin ist auch für die Behandlung von Kindern zugelassen.

Bei RSV als inhalierbare Lösung (Virazole®) unter intensivmedizinischen Bedingungen. Der Einsatz ist bereits bei Neugeborenen möglich.

Anm. 20:

Bvf 45-65 %. V_d bei Erwachsenen 5000 l. HWZ einer Einzeldosis 79 h, aber nach einer längeren Behandlung, bei der das große tiefe Kompartiment langsam gefüllt wurde, 298 h.

Anm.21:

Zenzen ST (2017) Therapieoptionen bei Hepatitis C

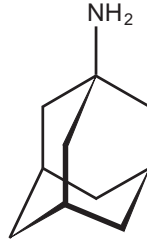
Dtsch Ärztebl 114, #1, 11-20

<https://www.aerzteblatt.de/pdf/114/1/m11.pdf?ts=22.12.2016+12%3A03%3A22>

(Mit einer schönen Zeichnung zum Kreislauf des Hepatitis C-Virus)

Zugriff 17. Juni 2018

Anm 23:



Amantadin

Anm. 24:

Boulo S, Akarsu H, Ruigrok RW, Baudin F (2007) Nuclear trafic of influenza virus proteins and ribonucleoprotein complexes. *Virus Res* 124:12-21.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17081640>

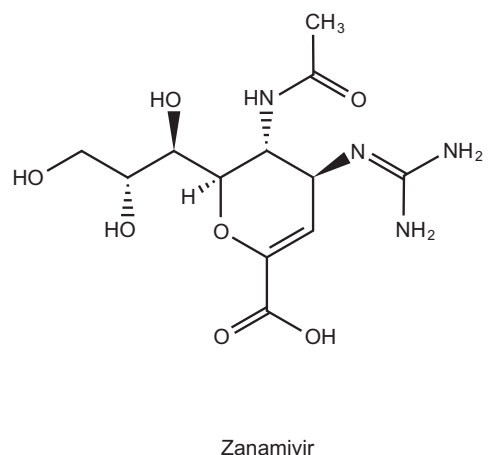
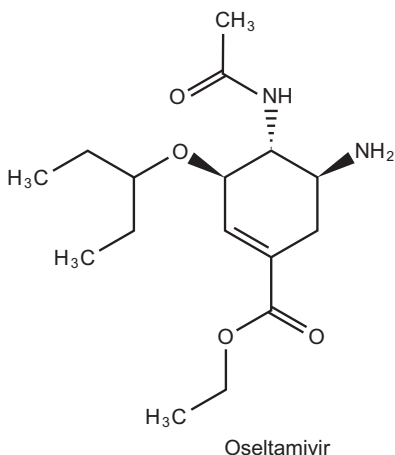
Bui M, Whittaker G, Helenius A (1996) Effect of M1 protein and low pH on nuclear transport of influenza virus ribonucleoproteins. *J Virol* 70:8391-8401.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=8970960>

Anm. 25:

Nur einige der Amantadin-Präparate sind außer für M. Parkinson auch für die Prophylaxe und Therapie der Influenza A zugelassen. Kinder 5-10 Jahre 1 x 100 mg/Tag p.o., ältere Personen 2 x 100 mg/Tag p.o. Weil Amantadin unverändert renal eliminiert wird, ist eine Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz unbedingt erforderlich. Dauer der Prophylaxe 10 Tage. Dauer der Therapie zwei Tage über das Verschwinden der Symptome hinaus.

Anm. 26:



Anm. 27:

<https://www.bmj.com/tamiflu>

Zugriff 17. uni 2018

Der Artikel bietet eine Übersicht mit Dokumentation über die Kontroverse.

Anm. 28:

Oseltamivir (Tamiflu®) bei Personen > 13 Jahre 2 x 75 mg/Tag p.o., bei Kindern (ab 1 Jahr) gewichtsabhängig weniger. Dosisreduktion auch bei Niereninsuffizienz. Prophylaxe für 10 Tage nach verdächtigem Kontakt.

Zanamivir (Relenza®) per inhalationem für Personen > 5 Jahre zur Prophylaxe nach Exposition gegen Influenza A oder B. Der Nutzen einer Zufuhr erst zwei Tage nach Auftreten der Symptome ist zweifelhaft.

Anm. 29:

Frühgeborene (≤ 35 . Schwangerschaftswoche), die zu Beginn der RSV-Saison ≤ 6 Monate alt sind. Kinder < 2 Jahre, die im letzten Halbjahr wegen bronchopulmonaler Dysplasie behandelt wurden. Kinder < 2 Jahre mit hämodynamisch bedeutsamen Herzerkrankungen.

Anm. 30:

15 mg/kg i.m. einmal im Monat während der RSV-Saison, erste Dosis vor deren Beginn.

Anm. 31:

Handelsname	Inhaltsstoff	Mechanismus	bei Infektion mit
Copegus	Ribavirin	unbekannt	(Hepatitis C, RSV)
Rebetol	Ribavirin	unbekannt	(Hepatitis C, RSV)
Virazole	Ribavirin	unbekannt	(Hepatitis C, RSV)
Genvoya-1	Cobicistat	CYP3A4-Hemmer	(HIV)
Stribild-1	Cobicistat	CYP3A4-Hemmer	(HIV)
Olysio	Simeprevir	NS3/4A-Hemmer	Hepatitis
Hepsera	Adefovir	Nucleosid-Analogon	Hepatitis B
Baraclude	Enteclavir	Nucleosid-Analogon	Hepatitis B
Sebivo	Telbivudin	Nucleosid-Analogon	Hepatitis B
Daklinza	Daclatasvir	NS5a-Hemmer	Hepatitis C
Exviera	Dasabuvir	HCV-Polymerase-Hemmer	Hepatitis C
Zepatier-1	Elbasvir	NS5a-Hemmer	Hepatitis C
Maviret-1	Glecaprevir	NS3/4A-Protease-Hemmer	Hepatitis C
Harvoni-2	Ledipasvir	NS5a-Hemmer	Hepatitis C

Handelsname	Inhaltsstoff	Mechanismus	bei Infektion mit
Viekirax-1	Ombitasvir	NS5a-Hemmer	Hepatitis C
Vierkirax-2	Paritaprevir	NS3/4A-Protease-Hemmer	Hepatitis C
Maviret-2	Pibrentasvir	NS5a-Hemmer	Hepatitis C
Viekirax-3	Ritonavir	Booster	Hepatitis C
Epclusa-1	Sofosbuvir	NS5b-Hemmer	Hepatitis C
Harvoni-1	Sofosbuvir	NS5b-Hemmer	Hepatitis C
Sovaldi	Sofosbuvir	NS5b-Hemmer	Hepatitis C
Epclusa-2	Velpatasvir	NS5a-Hemmer	Hepatitis C
Zovirax	Aciclovir	Nucleosid-Analagon	Herpes
Zostex	Brivudin	Thymidin-Analagon	Herpes
Famvir	Famciclovir	Nucleosid-Analagon	Herpes
Cymeven	Ganciclovir	Nucleosid-Analagon	Herpes
Valtrex	Valaciclovir	Nucleosid-Analagon	Herpes
Foscavir	Foscarnet	Hemmer der Virus-DNA-Polymerase	Herpes, Cytomegalo-Virusinfektion
Valcyte	Valganciclovir	Nucleosid-Analagon	Herpes, Hepatitis B
Retrovir	Zidovudin	NRTI	HIV
Kivexa-1	Abacavir	NRTI	HIV
Triumeq-2	Abacavir	NRTI	HIV
Trizivir-1	Abacavir	NRTI	HIV
Ziagen	Abacavir	NRTI	HIV
Reyataz	Atazanavir	Protease-Hemmer	HIV
Prezista	Darunavir	Protease-Hemmer	HIV
Tivicay	Dolutegravir	Integrasehemmer	HIV
Atripla-1	Efavirenz	NNRTI	HIV
Sustiva	Efavirenz	NNRTI	HIV
Stribild-2	Elvitegravir	RevTrans-Hemmer	HIV
Genvoya-2	Elvitegravir	RevTrans-Hemmer	HIV
Emtriva	Emtricitabin	NRTI	HIV
Atripla-2	Emtricitabin	NRTI	HIV
Descovy-1	Emtricitabin	NRTI	HIV
Eviplera-1	Emtricitabin	NRTI	HIV
Genvoya-3	Emtricitabin	NRTI	HIV
Odefsey-1	Emtricitabin	NRTI	HIV
Stribild-3	Emtricitabin	NRTI	HIV
Truvada-1	Emtricitabin	NRTI	HIV
Fuzeon	Enfurvitid	CCR4-Hemmer	HIV
Combivir-1	Lamivudin	NRTI	HIV

Handelsname	Inhaltsstoff	Mechanismus	bei Infektion mit
Kivexa-2	Lamivudin	NRTI	HIV
Triumeq-3	Lamivudin	NRTI	HIV
Trizivir-2	Lamivudin	NRTI	HIV
Zeffix	Lamivudin	NRTI	HIV
Isentress	Raltegravir	Integrase-Hemmer	HIV
Edurant	Rilpivirin	NNRTI	HIV
Eviplera-2	Rilpivirin	NNRTI	HIV
Odefsei-2	Rilpivirin	NNRTI	HIV
Kaletra-2	Ritonavir	Booster	HIV
Norvir	Ritonavir	Booster	HIV
Descovy-2	Tenofovir	NtRTI	HIV
Atripla-3	Tenofovir	NtRTI	HIV
Genvoya-4	Tenofovir	NtRTI	HIV
Stribild-4	Tenofovir	NtRTI	HIV
Truvada-2	Tenofovir	NtRTI	HIV
Combivir-2	Zidovudin	NRTI	HIV
Trizivir-3	Zidovudin	NRTI	HIV
Retrovir	Zidovudin	NRTI	HIV
Epivir	Lamivudin	NRTI	HIV
Viread	Tenofovir	NtRTI	HIV, Hepatitis B
Amantadin	Amantadin	Protonenpumpen-Hemmer	Influenza A
Tamiflu	Oseltamivir	Neuraminidase-Hemmer	Influenza A und B
Relenza	Zanamivir	Neuraminidase-Hemmer	Influenza A und B

Tabelle 98.1. Fertigpräparate, Wirkstoffe, ihre Mechanismen und ihre Anwendung bei Infektionen mit RNA-Viren.

Kapitel 99: Mittel gegen DNA-Viren

Anm. 1:

Bedre RH, Raj U, Misra SP, Varadwaj PK (2016) Antiviral therapy with nucleotide/nucleoside analogues in chronic hepatitis B: A meta-analysis of prospective randomized trials. *Indian J Gastroenterol* 35:75-82

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27083430>

Tawada A, Kanda T, Imazeki F, Yokosuka O (2016) Prevention of hepatitis B virus-associated liver diseases by antiviral therapy. *Hepatology* 10:574-593

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27026375>

Lok AS, McMahon BJ, Brown RS, Jr., Wong JB, Ahmed AT, Farah W, Almasri J, Alahdab F, Benkhadra K, Mouchli MA, Singh S, Mohamed EA, Abu Dabrh AM, Prokop LJ, Wang Z, Murad MH, Mohammed K (2016) Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 63:284-306

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26566246>

Jonas MM, Lok AS, McMahon BJ, Brown RS, Jr., Wong JB, Ahmed AT, Farah W, Mouchli MA, Singh S, Prokop LJ, Murad MH, Mohammed K (2016) Antiviral therapy in management of chronic hepatitis B viral infection in children: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 63:307-318

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26566163>

Brown RS, Jr., McMahon BJ, Lok AS, Wong JB, Ahmed AT, Mouchli MA, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Mohammed K (2016) Antiviral therapy in chronic hepatitis B viral infection during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 63:319-333

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26565396>

Hagiwara S, Nishida N, Kudo M (2015) Antiviral therapy for chronic hepatitis B: Combination of nucleoside analogs and interferon. *World J Hepatol* 7:2427-2431

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26483864>

Cornberg M, Protzer U, Dollinger MM, Petersen J, Wedemeyer H, Berg T, Jilg W, Erhardt A, Wirth S, Schirmacher P, Fleig WE, Manns MP (2008) The German guideline for the management of hepatitis B virus infection: short version. *J Viral Hepat* 15 Suppl 1:1-21.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18713127>

Cornberg M, Protzer U, Dollinger MM, Petersen J, Wedemeyer H, Berg T, Jilg W, Erhardt A, Wirth S, Schirmacher P, Fleig WE, Manns MP (2007) Prophylaxe, Diagnose und Therapie der Hepatitis-B-Virus-(HBV-)Infektion: Upgrade der Leitlinie, AWMF-Register 021/011. *Z Gastroenterol* 45:525-574.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17554641>

Anm. 2:

Wedemeyer H, Yurdaydin C, Dalekos GN, Erhardt A, Cakaloglu Y, Degertekin H, Gurel S, Zeuzem S, Zachou K, Bozkaya H, Koch A, Bock T, Dienes HP, Manns MP (2011) Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. *N Engl J Med* 364:322-331.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21268724>

Mansour W, Ducancelle A, Le Gal F, Guillou-Guillemette H, Abgueguen P, Pivert A, Cales P, Gordien E, Lunel F (2010) Resolution of chronic hepatitis Delta after 1 year of combined therapy with pegylated interferon, tenofovir and emtricitabine. *J Clin Virol* 47:97-99.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19914127>

Piccolo P, Lenci I, Demelia L, Bandiera F, Piras MR, Antonucci G, Nosotti L, Mari T, De Santis A, Ponti ML, Sorbello O, Iacomi F, Angelico M (2009) A randomized controlled trial of pegylated interferon-alpha2a plus adefovir dipivoxil for hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 14:1165-1174.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20032546>

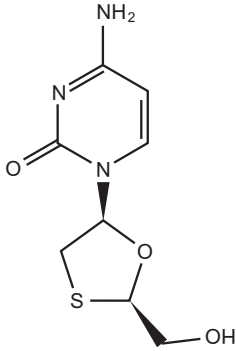
Ingiliz P, Valantin MA, Thibault V, Duvivier C, Dominguez S, Katlama C, Poynard T, Benhamou Y (2008) Efficacy and safety of adefovir dipivoxil plus pegylated interferon-alpha2a for the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection in HIV-infected patients. *Antivir Ther* 13:895-900.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19043923>

Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, Gane E, Fried MW, Chow WC, Paik SW, Chang WY, Berg T, Flisiak R, McCloud P, Pluck N (2005) Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 352:2682-2695.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15987917>

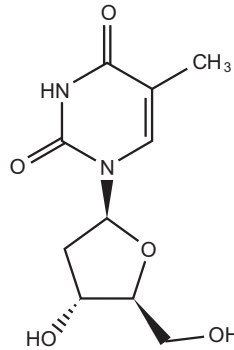
Anm. 3:

Peginterferon α -2a (Pegasys®) 1 x 180 mg s.c. pro Woche.

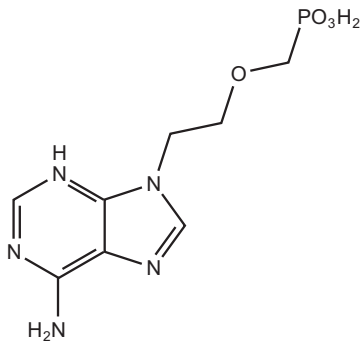
Anm. 4:



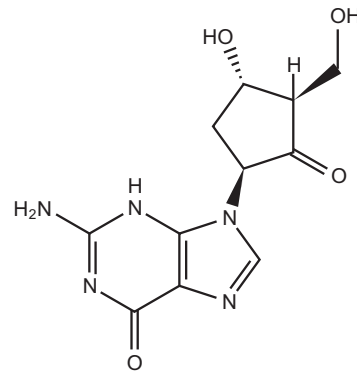
Lamivudin



Telbivudin



Adefovir



Entecavir

Anm. 5:

Alle Mittel werden vornehmlich renal eliminiert, ihre Dosen müssen daher bei Niereninsuffizienz reduziert werden. Dosierungen für Kinder sind erprobt und in der Literatur mitgeteilt worden, meist besteht aber keine offizielle Zulassung. Bei gleichzeitiger Behandlung einer HIV-Infektion bestehen besondere Dosierungsvorschriften. Die orale Therapie muss viele Monate über eine "Heilung" hinaus fortgesetzt werden, um ein Rezidiv zu vermeiden. Für die Untergruppen der Hepatitis-B-Infektion gelten hierbei besondere Vorschriften. Besonders gefährlich ist die abrupte Unterbrechung der Therapie (Unfall, Schwangerschaft, Verhaftung) bei noch nachweisbarer Infektion, denn die Hepatitis kann mit großer Heftigkeit zurückkommen.

Adefovir dipidoxil (Hepsera®) 1 x 10 mg/Tag p.o.,

Entecavir (Baraclude®) 1 x 0,5 mg/Tag p.o.,

Lamivudin 1 x 100 mg/Tag p.o.,

Telbivudin (Sebivo®) 1 x 600 mg/Tag p.o.,

Tenofovir disoproxil 1 x 245 mg/Tag p.o.

Anm. 6:

Adefovir: Der Dipivoxil-Ester hat eine Bvf von 59 %. Nach der Hydrolyse (im Wirtsorganismus) ist das V_d klein (0,35-0,39 g/l). Plasma-HWZ 4,7-10,7 h, HWZ in den Zellen 12-36 h.

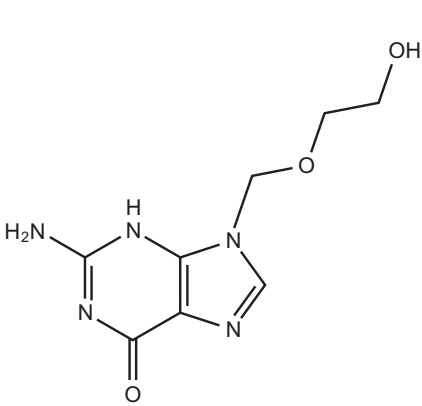
Entecavir: Bvf ~ 70 %, HWZ 128-149 h.

Lamivudin V_d 1,3 l/kg, 0,30-0,44, HWZ 5-7 h.

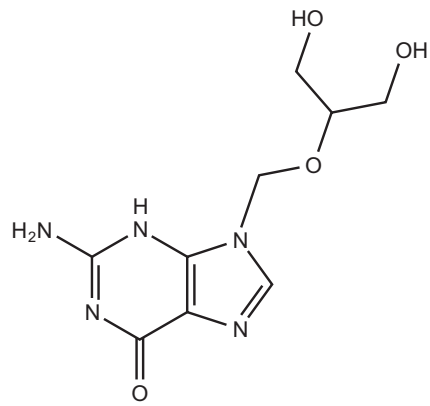
Telbivudin HWZ $41,8 \pm 11,8$ h.

Tenofovir Bvf vor dem Essen 25 % (nach einer fettreichen Mahlzeit höher), $V_d \sim 0,8$ l/kg, PPB < 0,7 %, Elimination zu 80 % unverändert glomerulär und proximal-tubulär.

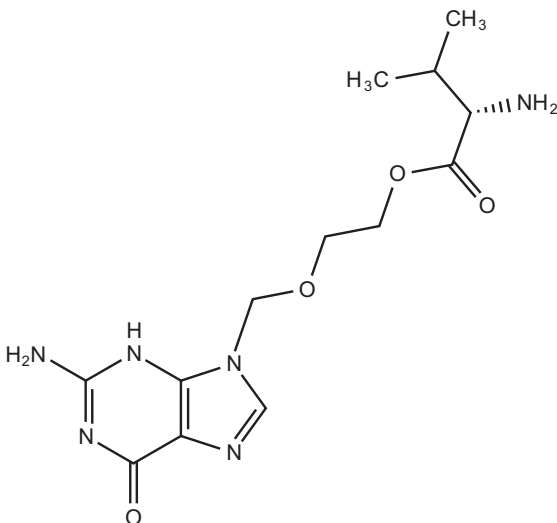
Anm. 8:



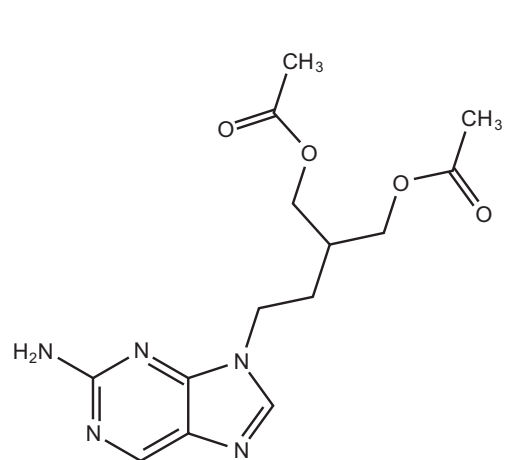
Aciclovir



Ganciclovir

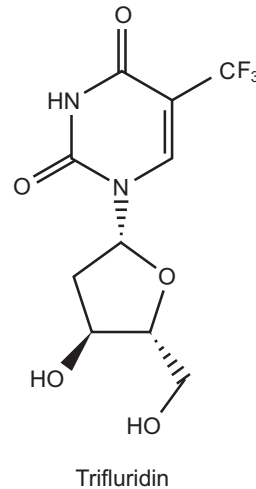
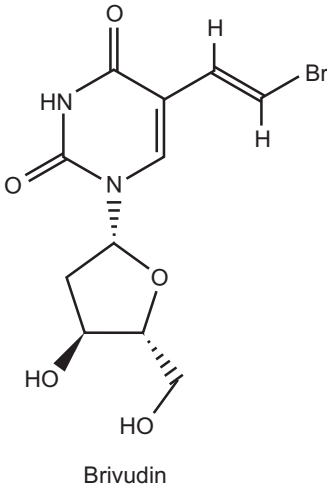


Valaciclovir



Famciclovir

Anm. 10:



Anm. 11:

	% bioverfügbar	Verteilungsvolumen (l/kg)	% Plasma-proteinbindung	Plasma-Halbwertszeit (h)
Aciclovir	20	0,7	15	3
Valaciclovir	54	(wie Aciclovir)	(Wie Aciclovir)	(wie Aciclovir)
Famciclovir	77	1,0	< 20	2
Ganciclovir	(i.v. Infusion)	0,5-0,9	1-2	2,7-4
Brivudin	30	1,0	95	16

Tabelle 99.2. Pharmakokinetik-Daten von Mitteln gegen DNA-Viren.

Anm. 12:

Alle Pharmaka sollen bei Gabe p.o. mit reichlich Flüssigkeit genommen werden.

Aciclovir im Herpes simplex-Frühstadium 4 x 200 mg/Tag p.o., im manifesten Stadium 5 x 200 mg p.o. täglich im Abstand von 4 h für 5 Tage, bei starker Immunsuppression 4 x 400 mg/Tag p.o. Alle p.o.-Dosen nach der Mahlzeit mit reichlich Flüssigkeit nehmen. Bei Herpes zoster 5 x 800 mg/Tag p.o. für 5-7 Tage. Die i.v. Infusion ist möglich: 3 x 5-10 mg/Tag in jeweils 1 h.

Valaciclovir: Prophylaxe von Herpes zoster bei immunkompetenten Patienten 2 x 500 mg/Tag p.o. für 7-10 Tage. Bei Cytomegalovirus-Infektion 4 x 1500 mg/Tag p.o.

Anm. 13:

Bvf Aciclovir 20 %, Valaciclovir 54 %. Valaciclovir wird schon bei der Erstpassege zu Aciclovir hydrolysiert. Aciclovir $V_d \sim 0,7$ l/kg, Plasma-HWZ 3 h, aber deutlich längere HWZ in den Zellen. Nur 10-15 % werden metabolisiert, der Rest wird renal eliminiert.

Anm. 14:

Famciclovir (Famvir®): Bei Herpes simplex 3 x 250 mg/Tag p.o. für 5 Tage, bei Rezidiven 3 x 500 mg/Tag für 7 Tage, zur Suppression 2 x 250 mg/Tag nicht länger als 12 Monate. Bei Herpes zoster 3 x 500 mg/Tag p.o. für 7 Tage, bei immunsupprimierten Patienten für 10 Tage.

Anm. 15:

Brivudin (Zostex®) 1 x 125 mg/Tag p.o. zur Frühtherapie akuter Infektionen bei immunkompetenten Patienten. Zwischen dem Absetzen von Brivudin und dem Ansetzen von 5-Fluorouracil sollen 4 Wochen vergehen.

Anm. 16:

Ganciclovir: Nach reichlicher Rehydrierung (1 l) am ersten Tag 2 x 5 mg/kg i.v. Infusion über jeweils 1 h, an den Folgetagen jeweils 6 mg/kg Infusion an 5 Tagen, dann Pause am Wochenende (2 Tage). Die Hydrierung dient der Verminderung der Nephrotoxizität.

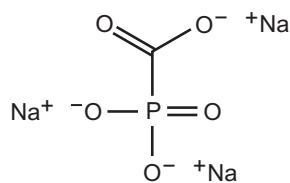
Anm. 17:

Dies sind nur die häufigen UAW: Fieber, erhöhte Anfälligkeit gegen Infektionen bis zur Sepsis, Harnwegsinfekte, Candida-Infektionen, Appetitverlust und Anorexie, Übelkeit, Durchfall, Anstieg der Leberenzyme, Husten und Dyspnoe, Kopfschmerzen, Müdigkeit mit Schlaflosigkeit, Angst, Depressionen, Neuropathien, Geschmacksstörungen, Ohrenschmerzen, Makulaödem und Netzhautablösungen. Nicht immer ist klar, ob diese UAW allein von Ganciclovir oder durch die Kombination von Ganciclovir mit den anti-HIVPharmaka verursacht werden.

Anm. 19:

Probenecid

Anm. 20:



Foscarnet

Anm. 21:

Die Dosisangaben beziehen sich auf die i.v. Infusion von Foscarnet-Hexahydrat. Sie gelten für Erwachsene und müssen entsprechend der Kreatinin-Clearance unbedingt angepasst werden.

	Dosis	Infusionsdauer der Einzeldosis	Behandlungsdauer
Cytomegalovirus, Start	3 x 60 mg pro kg und Tag	1 h	2-3 Wochen
Cytomegalovirus, Erhaltung	1 x 90-120 mg pro kg und Tag	2 h	(lebenslang)
Herpes, aciclovir-resistent, Start	3 x 40 mg pro kg und Tag	1 h	2-3 Wochen

Tabelle 99.2. Dosierung von Foscarnet.

Anm. 22:

Foscarnet hat ein kleines V_d (0,4-0,6 l/kg) und wird zweiphasig ausgeschieden: eine schnelle HWZ von 4 ± 2 h beschreibt die Elimination aus dem Plasma, eine langsame HWZ von mehreren Tagen kommt wohl durch die Freigabe von Foscarnet aus der Knochenbindung zustande.

Anm. 23:

Tavakolpour S, Alavian SM, Sali S (2016) Hepatitis B Reactivation During Immunosuppressive Therapy or Cancer Chemotherapy, Management, and Prevention: A Comprehensive Review-Screened. *Hepat Mon* 16:e35810
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27257429>

Mori S, Fujiyama S (2015) Hepatitis B virus reactivation associated with antirheumatic therapy: Risk and prophylaxis recommendations. *World J Gastroenterol* 21:10274-10289
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26420955>

Patel A, Yapali S, Lok AS (2016) Admissions for hepatitis B reactivation in patients receiving immunosuppressive therapy remain unchanged from 1999 to 2014. *Hepatol Int* 10:139-146
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26272106>

Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT (2015) American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 148:221-244

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25447852>

Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT (2015) American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 148:215-219

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25447850>

Anm. 24:

Kayaaslan B, Guner R (2017) Adverse effects of oral antiviral therapy in chronic hepatitis B. *World J Hepatol* 9:227-241

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=28261380>

Anm. 25:

Schulz O, Pichlmair A, Rehwinkel J, Rogers NC, Scheuner D, Kato H, Takeuchi O, Akira S, Kaufman RJ, Sousa C (2010) Protein kinase R contributes to immunity against specific viruses by regulating interferon mRNA integrity. *Cell Host Microbe* 7:354-361.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20478537>

Xu C, Guo H, Pan XB, Mao R, Yu W, Xu X, Wei L, Chang J, Block TM, Guo JT (2010) Interferons accelerate decay of replication-competent nucleocapsids of hepatitis B virus. *J Virol* 84:9332-9340.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20610715>

Pagliaccetti NE, Chu EN, Bolen CR, Kleinstein SH, Robek MD (2010) Lambda and alpha interferons inhibit hepatitis B virus replication through a common molecular mechanism but with different in vivo activities. *Virology* 401:197-206.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20303135>

Anm. 27:

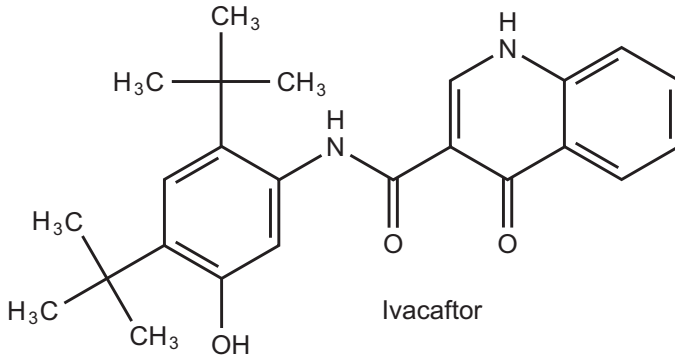
Helicasen RIG-1 oder MDA5, RNA-bindende Proteinkinase (PKR).

Anm. 28:

Peginterferon α -2a (Pegasys®) 1 x 180 mg/Woche s.c. für 48 Wochen.

Kapitel 100: Pharmaka bei genetisch bedingten Störungen

Anm. 1:



Anm. 2:

Gadsby DC, Vergani P, Csanady L (2006) The ABC protein turned chloride channel whose failure causes cystic fibrosis. *Nature* 440:477-483.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16554808>

Anm. 3:

Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Drevinek P, Griese M, McKone EF, Wainwright CE, Konstan MW, Moss R, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Rowe SM, Dong Q, Rodriguez S, Yen K, Ordonez C, Elborn JS (2011) A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med* 365:1663-1672.

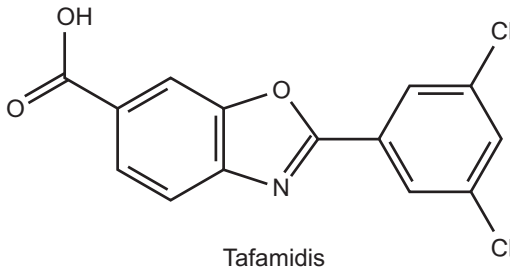
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22047557>

Anm. 4:

Ivacaftor (Kalydeco®)

- ▶ Dosierung: 2 x 150 mg p.o. für Personen älter als 6 Jahre, mit einer fettreichen Nahrung einzunehmen.
- ▶ Kinetik: Ivacaftor wird gut resorbiert und stark an saure Glykoproteine (Liste 4). HWZ 12 Std. Ein Metabolit trägt klinisch zur Wirkung bei.
- ▶ Interaktionen. Starker Einfluss von Enzyminduktoren und von Enzyminhibitoren des CYP 3A4.
- ▶ Mutter & Kind: Die Veränderungen in Tierversuchen waren nicht dramatisch und traten erst in höheren Dosen auf. Über Wirkungen bei menschlichen Schwangerschaften ist nichts bekannt.

Anm. 5:



Anm. 6:

Tafamidis (Vyndaqel®) 20 mg/kg KG p.o. täglich. Die Bioverfügbarkeit ist unbekannt, die Halbwertszeit ist lang (59 Std.), Elimination durch Glucuronidierung (?), reproduktionstoxisch im Tierversuch.

Anm. 7:

Levy H, Burton B, Cederbaum S, Scriver C (2007) Recommendations for evaluation of responsiveness to tetrahydrobiopterin (BH(4)) in phenylketonuria and its use in treatment. *Mol Genet Metab* 92:287-291.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18036498>

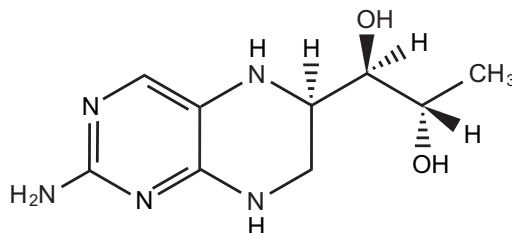
Feillet F, Clarke L, Meli C, Lipson M, Morris AA, Harmatz P, Mould DR, Green B, Dorenbaum A, Giovannini M, Foehr (2008) Pharmacokinetics of sapropterin in patients with phenylketonuria. *Clin Pharmacokinet* 47:817-825.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19026037>

Sanford M, Keating GM (2009) Sapropterin: a review of its use in the treatment of primary hyperphenylalaninaemia. *Drugs* 69:461-476.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19323589>

Anm. 8:



Sapropterin

Anm. 9:

Sapropterin (Kuvan[®]) Startdosis 1 x 2-5 mg/kg und Tag zur gleichen Tageszeit, Steigerung auf 20 mg/kg und Tag verteilt auf 2 Dosen. Der Erfolg (Abfall des Blutspiegels von Phenylalanin um 30 %) wird nach einem Monat gemessen. Wenn kein Erfolg meßbar ist, soll Sapropterin abgesetzt werden.

Anm. 10:

Brumshtein B, Salinas P, Peterson B, Chan V, Silman I, Sussman JL, Savickas PJ, Robinson GS, Futerman AH (2010) Characterization of gene-activated human acid-beta-glucosidase: crystal structure, glycan composition, and internalization into macrophages. *Glycobiology* 20:24-32.

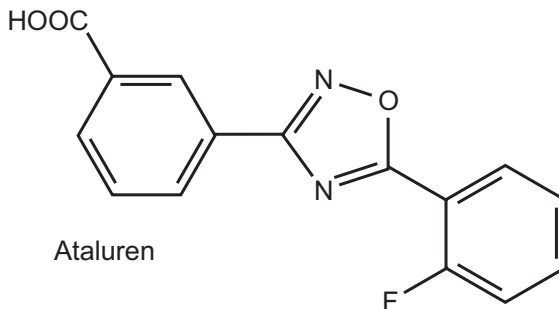
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19741058>

Tabelle III zeigt die Struktur der Glykane an den substituierten Asn.

Anm. 11:

Velaglucerase alfa (VPRIV[®]) i.v. Infusion im Abstand von 2 Wochen von 60 Einheiten/kg über 60 min. Das Enzym wird schnell in die Lysosomen aufgenommen. Die UAW sind die üblichen unspezifischen eines Peptides/Proteins.

Anm. 12:



Anm. 13:

Ataluren (Translarna[®]), Sonstiges

- ▶ Dosierung: 10 mg/kg morgens, 10 mg/kg mittags, 20 mg/kg abends als Suspension eines Granulates zusammen mit halbfester Nahrung oder Flüssigkeit p.o.
- ▶ Kinetik: Bvf 33 % im Gleichgewicht, t_{max} 1,5 h, PPB 99,6 %, HWZ 2-6 h. Elimination vornehmlich mit UGT1A9.
- ▶ UAW: Kopfschmerzen, Übelkeit & Erbrechen.
- ▶ Interaktionen: Alle Anionen-Porter (Liste 1) und BCRP (Liste 3) werden mäßig gehemmt. UGT-Induktoren (Liste 5) beschleunigen und BCRP-Hemmer (Liste 3) verlangsamen die Elimination. Gefahr bei Kombination mit Aminoglykosiden i.v. → Niereninsuffizienz.

- ▶ Kontraindikation: Aminoglykoside i.v.
- ▶ Mutter & Kind: Keine Erfahrungen bei Schwangeren und beim Stillen.

Aslam AA, Higgins C, Sinha IP, Southern KW (2017) Ataluren and similar compounds (specific therapies for premature termination codon class I mutations) for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD012040
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=28102546>

Siddiqui N, Sonenberg N (2016) Proposing a mechanism of action for ataluren. *Proc Natl Acad Sci U S A* 113:12353-12355
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27791186>

Roy B, Friesen WJ, Tomizawa Y, Leszyk JD, Zhuo J, Johnson B, Dakka J, Trotta CR, Xue X, Mutyam V, Keeling KM, Mobley JA, Rowe SM, Bedwell DM, Welch EM, Jacobson A (2016) Ataluren stimulates ribosomal selection of near-cognate tRNAs to promote nonsense suppression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 113:12508-12513
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27702906>

Haas M, Vlcek V, Balabanov P, Salmonson T, Bakchine S, Markey G, Weise M, Schlosser-Weber G, Brohmann H, Yerro CP, Mendizabal MR, Stoyanova-Beninska V, Hillege HL (2015) European Medicines Agency review of ataluren for the treatment of ambulant patients aged 5 years and older with Duchenne muscular dystrophy resulting from a nonsense mutation in the dystrophin gene. *Neuromuscul Disord* 25:5-13
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25497400>

Ryan NJ (2014) Ataluren: first global approval. *Drugs* 74:1709-1714
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25193627>

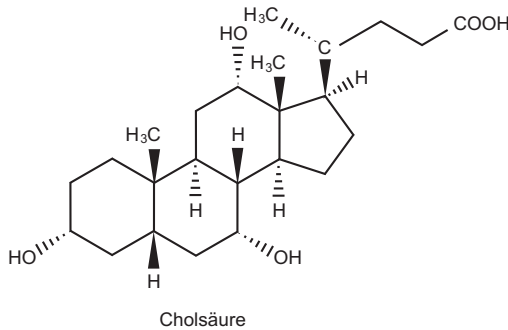
Peltz SW, Morsy M, Welch EM, Jacobson A (2013) Ataluren as an agent for therapeutic nonsense suppression. *Annu Rev Med* 64:407-425
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23215857>

Drake KM, Dunmore BJ, McNelly LN, Morrell NW, Aldred MA (2013) Correction of nonsense BMPR2 and SMAD9 mutations by ataluren in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Cell Mol Biol* 49:403-409
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23590310>

Rowe SM, Clancy JP (2009) Pharmaceuticals targeting nonsense mutations in genetic diseases: progress in development. *BioDrugs* 23:165-174
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19627168>

Welch EM, Barton ER, Zhuo J, Tomizawa Y, Friesen WJ, Trifillis P, Paushkin S, Patel M, Trotta CR, Hwang S, Wilde RG, Karp G, Takasugi J, Chen G, Jones S, Ren H, Moon YC, Corson D, Turpoff AA, Campbell JA, Conn MM, Khan A, Almstead NG, Hedrick J, Mollin A, Risher N, Weetall M, Yeh S, Branstrom AA, Colacino JM, Babiak J, Ju WD, Hirawat S, Northcutt VJ, Miller LL, Spatrick P, He F, Kawana M, Feng H, Jacobson A, Peltz SW, Sweeney HL (2007) PTC124 targets genetic disorders caused by nonsense mutations. Nature 447:87-91
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17450125>

Anm. 14:



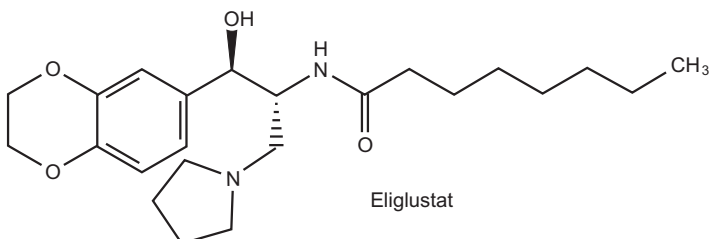
Anm. 15:

Cholsäure

- ▶ Dosis: Mindestens 50 mg/Tag bei allen Altersstufen, steigern in 50 mg-Schritten bis 15 mg/kg, verteilt auf zwei Tagesdosen m.d.M., 500 mg ist die maximale Erwachsenen-Dosis.
- ▶ UAW: Pruritus, Diarrhoe, Transaminasen \uparrow , (Bildung von Gallensteinen?).
- ▶ Interaktionen und Kontraindikationen: mit Phenobarbital, Cyclosporin (reduziert die Resorption), andere Stoffe, die den Gallefluss und den enterohepatischen Kreislauf der Gallensäuren beeinflussen.

https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150319131029/anx_131029_de.pdf
Zugriff 18. Juni 2018

Anm. 16:



Anm. 17:

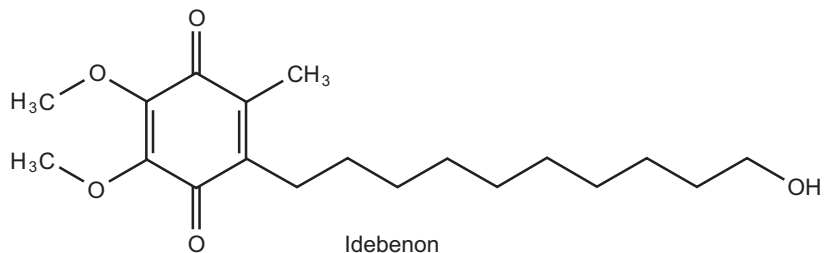
Eliglustat (Cerdelga®)

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/205494Orig1s000ClinPharmR.pdf

Zugriff 18. Juni 2018

- ▶ Kinetik: BvF < 5 % wegen eines starken Erstpassage-Effektes durch Metabolismus in der Leber mit CYP 2D6, weit weniger mit CYP 3A4. – t_{\max} 1,5-3 h, PPB 76,83 %. V_d 11,66 l/kg, HWZ 4-7-9 h.
- ▶ Dosierung: Vor Beginn der Therapie muss beim Patienten der CYP2D6-Genotyp bestimmt werden. Per os 1x oder 2 x täglich 84 mg u.v.M. Wegen des Genpolymorphismus des CYP 2D6 ist die Dosierung für die einzelnen Phänotypen unterschiedlich. – Zielkonzentration C_{\max} = 20 ng/ml, untere Grenzkonzentration 6 ng/ml, obere Grenzkonzentration ~100 ng/ml.
- ▶ UAW: Diarrhoe.
- ▶ Interaktionen: Eliglustat hemmt P-gp (Liste 2) und CYP 2D6 (Liste 4). Der Metabolismus von Eliglustat wird von Hemmern und Induktoren von CYP 2D6 stark, von Hemmern und Induktoren von CYP 3A4 (Liste 4) merklich beeinflusst. Interaktionen mit herzwirksamen Stoffen gelten als möglich.
- ▶ Kontraindik: Stoffe, die stark CYP 2D6 und CYP 3A4 hemmen oder induzieren (Liste 4). Starke CYP 2D6-Metabolisierer.
- ▶ Mutter & Kind: Die Erfahrungen am Menschen sind ungenügend. Im Tierversuch unauffällig.

Anm. 18:



Anm. 19:

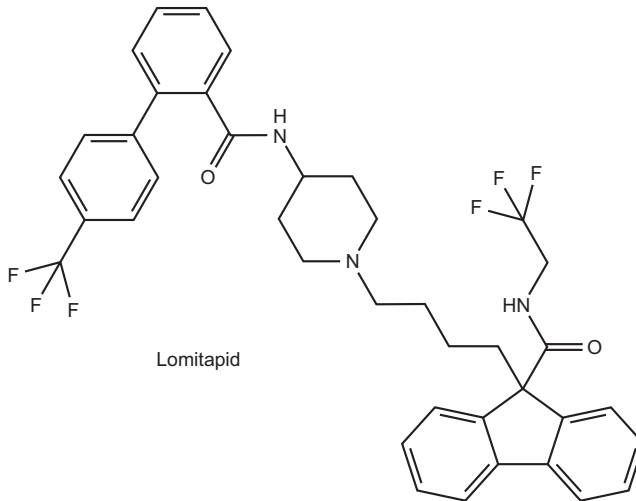
Idebenon (Raxone®)

- ▶ Dosierung: Täglich 3 x 300 mg p.o. *mit der Mahlzeit* (!).
- ▶ Kinetik: Idebenon wird gut resorbiert, hat einen hohen first pass effect und ein hohes Verteilungsvolumen und wird durch Metabolismus (nicht mit CYP-Enzymen) abgebaut. Die Halbwertszeit ist ungenügend bekannt, nach einer 300 mg Einzeldosis ist Idebenon nach 6 Stunden im Plasma nicht mehr nachweisbar.
- ▶ UAW: Nasopharyngitis, Bronchitis, Rückenschmerzen. Interaktionen und Wirkun-

gen in der Schwangerschaft und in der Stillzeit sind ungenügend bekannt.

Schirmer B, Seifert R (2016): Mitochondrien als Ziel. Dtsch. Apotheker-Zeitung 156: 574-578.

Anm. 20:

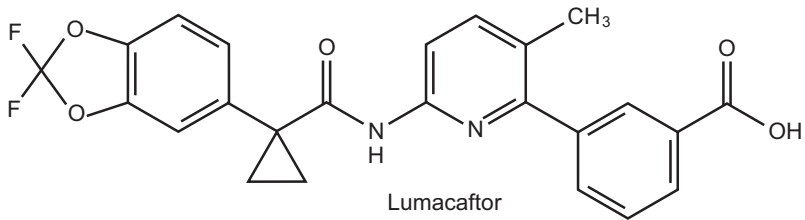


Anm. 21:

Lomitapid (Lojuxta®), Sonstiges.

- ▶ Dosierungen: Aufdosierung durch Hepatologen: 1 x täglich 2 Std. nach dem Essen p.o., Start 5 mg, 2 Wo. → 10 mg, 4 Wo. → 20 mg, 4Wo. → 40 mg (Maximaldosis), Anpassung bei Interaktion mit CYP 3A4-Induktoren und schwachen (!) CYP 3A4-Hemmern.
- ▶ Kinetik: Bvf nur 7,1 % wegen starken Erstpassage-Effektes, V_d 985-1282 l, PPB 99,8 %, Elimination hauptsächlich mit CYP 3A4, HWZ 40 h, t_{max} 4-8 h, C_{max} , Gleichgewicht 1,2 ng/ml nach 3 x 60 mg.
- ▶ UAW und Kontrollen: Anstieg der Aminotransferasen ALT und AST, ab 3x oberer Normwert wöchentlich messen, ab 5 x oberer Normwert absetzen. Häufig gastrointestinale Beschwerden.
- ▶ Interaktionen: Lomitapid $\uparrow\uparrow$ durch CYP 3A4-Hemmer (Liste 4, auch grape fruit juice, Anstieg bis zum 27-fachen!), Lomitapid \downarrow durch CYP 3A4-Induktoren (Liste 4). – Statine $\uparrow\uparrow$, Phenprocoumon \uparrow und P-gP-Substrate (Liste 2) \uparrow durch Lomitapid.
- ▶ Gefahren, Kontraindik.: Gefahr durch hepatotoxische Stoffe und schwache CYP 3A4-Hemmer, Kontraindikation für mittelstarke und starke CYP 3A4-Hemmer (Liste 4). – Komorbidität, Kontraindik.: Malabsorption, chronische Darmerkrankungen, mittelschwere Lebererkrankungen (Child-Pugh B).
- ▶ Mutter & Kind: Kontraindiziert wegen Fehlbildungen im Tierversuch.

Anm. 22:

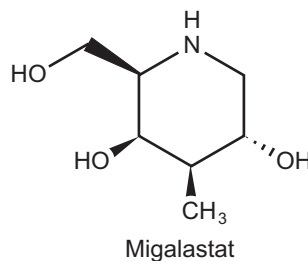


Anm. 23.

Lumacaftor (mit Ivacaftor in Okambi®), Sonstiges:

- ▶ Dosierung: 2 x tägl. 400mg Lumacaftor/250 mg Ivacaftor p.o. mit einer fettreichen Mahlzeit, bei Comedikation mit CYP 3A-Hemmern nur 1 x 200 mg/125 mg beim Start.
- ▶ Kinetik: Lumacaftor ist ein starke Induktor der CYP 3A-Gruppe (Liste 4), ohne wesentliches Substrat zu sein.
- ▶ UAW: Atembeschwerden bei Therapiebeginn, schlechter werdende Leberenzyme.
- ▶ Interaktionen: Beschleunigter Abbau von CYP 3A-Substraten (Liste 4), z.B. Steroide (orale Kontrazeptiva). Die Induktion anderer CYP-Enzyme und auf P-gp-Substrate in vivo ist unbekannt, aber nicht unmöglich.
- ▶ Kontraindik: Heterozygote Deletion $\Delta F508$ (unwirksam).
- ▶ Mutter & Kind: Unauffällig im Tierversuch. Ungenügende Informationen bei Schwangeren.

Anm. 24:



Anm. 25:

Migalastat, Sonstiges.

- ▶ Dosierung: Eine Kapsel (123 mg) p.o. im Abstand von 48 h stets zur gleichen Uhrzeit, > 2h vor oder nach dem Essen.
- ▶ Kinetik: Bvf 75 % nüchtern, t_{max} 3h, V_d 77-133 l, PPB \sim 0, Glucuronide und Quellsubstanz werden renal und enteral eliminiert, HWZ 3-5 h.
- ▶ UAW: Kopfschmerzen und viele andere, die aber tolerabel sind.
- ▶ Interaktionen: Keine
- ▶ Kontraindik: Kombination mit Enzyminfusionen.
- ▶ Mutter & Kind: Keine Daten.

Anm. 26:

Zu Sebelipase:

https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150828132565/anx_132565_en.pdf

Zugriff 18. Juni 2018

Anm. 27:

Scott IJ (2015) Alipogene tiparvovec: a review of its use in adults with familial lipoprotein lipase deficiency. *Drugs* 75: 175-182

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25559420>

Kapitel 101: Antineoplastika ohne Direktwirkung auf die DNA

Anm. 1:

<http://www.bccancer.bc.ca/HPI/DrugDatabase/DrugIndexPro/default.htm>

Zugriff 18. Juni 2018

Anm. 2:

Asparaginasen

- ▶ Dosierung: Nur Onkologen dürfen die Enzyme nach Vortestung und in Reanimationsbereitschaft injizieren (Gefahr: anaphylaktischer Schock). Die Lösungen werden i.v. infundiert, im Bereich niedriger Dosen ist die i.m. Injektion möglich. Die HWZ von ≥ 14 h der Asparaginase wird durch Pegylierung zur Pegaspargase auf 13-24 Tage verlängert. Die Enzyme werden wie Proteine metabolisiert.
- ▶ UAW: Gefährliche und häufige UAW sind Anaphylaxie und Bronchospasmus, Gerinnungsstörungen durch Abnahme der Faktorensynthese, akute Pankreatitis und Hyperglykämie. – Gefährliche und seltene UAW sind hämolytische Anämie, cerebrale Krämpfe, Hyperpyrexie, Leberzellnekrosen. Außerdem gibt es viele lästige, aber weniger gefährliche UAW.
- ▶ Interaktionen: Die UAW der Enzyme können durch Vinca-Alkaloide (s.u.), Glucocorticoide, Methotrexat (Kap. 102) und Cytarabin (Kap. 102) verstärkt werden.
- ▶ Interaktionen, Kontraindikationen: Bekannte Allergie, Pankreatitis (jetzt oder früher), Schwangerschaft.

Anm. 3:

Moreno TA, Kim SJ (2016) Ranibizumab (Lucentis) versus Bevacizumab (Avastin) for the Treatment of Age-Related Macular Degeneration: An Economic Disparity of Eye Health. *Semin Ophthalmol* 31:378-384

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27116030>

Van Lancker L, Petrarca R, Moutsouris K, Masaoutis P, Kampougeris G (2016) Clinical experience of switching anti-VEGF therapy from ranibizumab to aflibercept in age-related choroidal neovascularization. *Eur J Ophthalmol* 0

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27739561>

Rayess N, Rahimy E, Storey P, Shah CP, Wolfe JD, Chen E, DeCroos FC, Garg SJ, Hsu J (2016) Postinjection Endophthalmitis Rates and Characteristics Following Intravitreal Bevacizumab, Ranibizumab, and Aflibercept. *Am J Ophthalmol* 165:88-93

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26944277>

Chin-Yee D, Eck T, Fowler S, Hardi A, Apte RS (2015) A systematic review of as needed versus treat and extend ranibizumab or bevacizumab treatment regimens for

neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26516125>

Heier JS, Bressler NM, Avery RL, Bakri SJ, Boyer DS, Brown DM, Dugel PU, Freund KB, Glassman AR, Kim JE, Martin DF, Pollack JS, Regillo CD, Rosenfeld PJ, Schachat AP, Wells JA, III (2016) Comparison of Aflibercept, Bevacizumab, and Ranibizumab for Treatment of Diabetic Macular Edema: Extrapolation of Data to Clinical Practice. *JAMA Ophthalmol* 134:95-99
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26512939>

Solomon SD, Lindsley KB, Krzystolik MG, Vedula SS, Hawkins BS (2016) Intravitreal Bevacizumab Versus Ranibizumab for Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Findings from a Cochrane Systematic Review. *Ophthalmology* 123:70-77
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26477843>

Giuliari GP, Guel DA, Cortez MA, Cortez RT (2010) Selective and pan-blockade agents in the anti-angiogenic treatment of proliferative diabetic retinopathy: a literature summary. *Can J Ophthalmol* 45:501-508.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20648074>

Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, Fraser-Bell S, Rajendram R, Quhill F, Boos CJ, Xing W, Egan C, Peto T, Bunce C, Leslie RD, Hykin PG (2010) A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data: report 2. *Ophthalmology* 117:1078-1086.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20416952>

Strickler JH, Hurwitz HI (2012) Bevacizumab-based therapies in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 17:513-524
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22477726>

Schmucker C, Ehlken C, Hansen LL, Antes G, Agostini HT, Lelgemann M (2010) Intravitreal bevacizumab (Avastin) vs. ranibizumab (Lucentis) for the treatment of age-related macular degeneration: a systematic review. *Curr Opin Ophthalmol* 21:218-226.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20393293>

Solaiman KA, Diab MM, Abo-Elenin M (2010) Intravitreal bevacizumab and/or macular photocoagulation as a primary treatment for diffuse diabetic macular edema. *Retina* 30:1638-1645.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20838357>

Subramanian ML, Abedi G, Ness S, Ahmed E, Fenberg M, Daly MK, Houranieh A, Feinberg EB (2010) Bevacizumab vs ranibizumab for age-related macular degeneration: 1-year outcomes of a prospective, double-masked randomised clinical trial. *Eye (Lond)* 24:1708- 1715.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20885427>

Tufail A, Patel PJ, Egan C, Hykin P, da Cruz L, Gregor Z, Dowler J, Majid MA, Bailey C, Mohamed Q, Johnston R, Bunce C, Xing W (2010) Bevacizumab for neovascular age related macular degeneration (ABC Trial): multicentre randomised double masked study. *BMJ* 340:c2459.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20538634>

Parravano M, Menchini F, Virgili G (2009) Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for diabetic macular oedema. *Cochrane Database Syst Rev* CD007419.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19821414>

Subramanian ML, Ness S, Abedi G, Ahmed E, Daly M, Feinberg E, Bhatia S, Patel P, Nguyen M, Houranieh A (2009) Bevacizumab vs ranibizumab for age-related macular degeneration: early results of a prospective double-masked, randomized clinical trial. *Am J Ophthalmol* 148:875-882.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19800611>

Arevalo JF, Sanchez JG, Fromow-Guerra J, Wu L, Berrocal MH, Farah ME, Cardillo J, Rodriguez FJ (2009) Comparison of two doses of primary intravitreal bevacizumab (Avastin) for diffuse diabetic macular edema: results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES) at 12-month follow-up. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 247:735-743.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19189118>

Lien S, Lowman HB (2008) Therapeutic anti-VEGF antibodies. *Handb Exp Pharmacol* 181:131-150.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18071944>

Quelle für Bevacizumab und Ranibizumab. Ranibizumab ist ein Fab-Fragment. Fünf Aminosäuren sind im variablen Teil und 1 Aminosäure ist im konstanten Teil des Bevacizumab substituiert/verändert. Dadurch ist die „Bindungsaffinität“ (Avidität?) 100 mal höher als die von Bevacizumab.

Faghihi H, Roohipoor R, Mohammadi SF, Hojat-Jalali K, Mirshahi A, Lashay A, Piri N, Faghihi S (2008) Intravitreal bevacizumab versus combined bevacizumab-triamcinolone versus macular laser photocoagulation in diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol* 18:941- 948.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18988166>

Kook D, Wolf A, Kreutzer T, Neubauer A, Strauss R, Ulbig M, Kampik A, Haritoglou C (2008) Long-term effect of intravitreal bevacizumab (avastin) in patients with chronic diffuse diabetic macular edema. *Retina* 28:1053-1060.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18779710>

Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, Wolf A, Priglinger S, Strauss R, Gandorfer A, Ulbig M, Kampik A (2006) Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina* 26:999-1005.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17151486>

Anm. 4:

- UAW: Perforationen im Magen-Darm-Trakt, Blutungen, Neutropenien und Thromboembolien sind in Studien oder nach der Zulassung aufgefallen.
- Kontraindikationen: Allergie, Fisteln und Perforationen, Lungenblutungen und Bluthusten, frische OP-Wunden (28 Tage Karenz nach einer OP), Proteinurie Grad 4.

Anm. 5:

Kirchhof B, Lehmacher W, Thomas S (2013) Ist off-label use geboten? *Dtsch Ärztebl.* 110 (15):A708-A713.

In dieser Veröffentlichung durch einen Ophthalmologen, einen Medizinstatistiker und einen Juristen werden aktuelle Studien vorgestellt, Scheinargumente werden entkräftet, die Handlungsblockade der Behörden wird dargelegt, und genaue Anweisungen für die Aufklärungspflicht werden gegeben.

The CATT research group (2011) Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med* DOI:10.1056/NEJM0a1102673: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21526923>

In dieser Studie hatte Bevacizumab mehr systemische UAW als Ranitibizumab, diese systemischen UAW waren für Bevacizumab aber bisher nicht beschrieben, und die für diesen Befund zu geringe Mächtigkeit (power) der Studie lässt keine Schlüsse zu.

Subramanian ML, Abedi G, Ness S, Ahmed E, Fenberg M, Daly MK, Houranieh A, Feinberg EB (2010) Bevacizumab vs ranibizumab for age-related macular degeneration: 1-year outcomes of a prospective, double-masked randomised clinical trial. *Eye (Lond)* 24:1708- 1715.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20885427>

Schmucker C, Ehlken C, Hansen LL, Antes G, Agostini HT, Lelgemann M (2010) Int-

ravitreal bevacizumab (Avastin) vs. ranibizumab (Lucentis) for the treatment of age-related macular degeneration: a systematic review. *Curr Opin Ophthalmol* 21:218-226.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20393293>

Subramanian ML, Ness S, Abedi G, Ahmed E, Daly M, Feinberg E, Bhatia S, Patel P, Nguyen M, Houranieh A (2009) Bevacizumab vs ranibizumab for age-related macular degeneration: early results of a prospective double-masked, randomized clinical trial. *Am J Ophthalmol* 148:875-882.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19800611>

Anm. 6:

Bevacizumab, Dosierungen: Für die zugelassenen (systemischen) Indikationen wird die berechnete Dosis Bevacizumab erstmalig in ≥ 90 min i.v. infundiert, die Infusionszeit kann bei guter Verträglichkeit in Stufen bis auf 30 min verkürzt werden. Colon- oder Rectumcarcinom 5 mg/kg oder 10 mg/kg alle zwei Wochen, Mammacarcinom 10 mg/kg alle zwei Wochen, nicht-kleinzelliges Bronchialcarcinom 7,5 mg/kg oder 15 mg/kg alle zwei Wochen, Nierenzellcarcinom 10 mg/kg alle zwei Wochen.

Für die *nicht* zugelassenen Indikationen "Feuchte altersabhängiger Makuladegeneration" und "Diabetisches Makulaödem" wird in den Veröffentlichungen die Injektion von 1,25 mg Bevacizumab in 0,05 ml (50 μ l) in den Glaskörper angegeben. Das Volumen ist identisch mit dem, das für die Injektion des zugelassenen Ranibizumab (Lucentis[®]) festgelegt ist. Die Konzentration ist identisch mit der im Konzentrat des Handelspräparates Avastin[®] (25 mg/ml). Die Erfordernisse für die Qualifikation des Arztes und für die Asepsis bei der Injektion entsprechen denen, die im Zulassungstext für Ranibizumab (Lucentis[®]) aufgeführt sind. Ein schwerer Fehler ist das mehrfache Aufziehen aus dem Originalgefäß (25 mg in 1 ml) im Behandlungsraum. Die Lösung in einem Originalgefäß darf von einer hierzu qualifizierten Apotheke oder einem qualifizierten Betrieb geteilt ("ausgeeinzelt") werden (EuGH 11. April 2013, AZ.: C 535/11).

Anm. 7:

Bevacizumab, Kinetik: V_d 2,73 l bei Frauen, 3,28 l bei Männern, HWZ 20 Tage bei Frauen, 18 Tage bei Männern, Elimination durch Abbau im allgemeinen Proteinstoffwechsel.

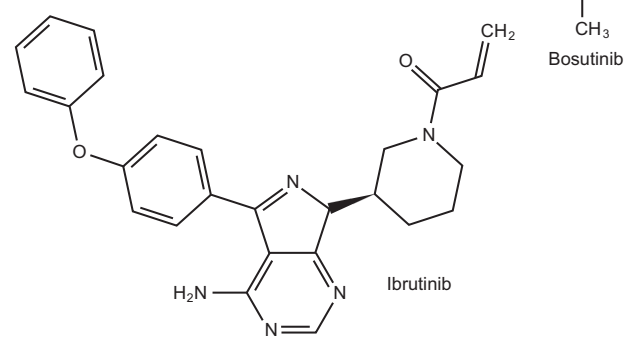
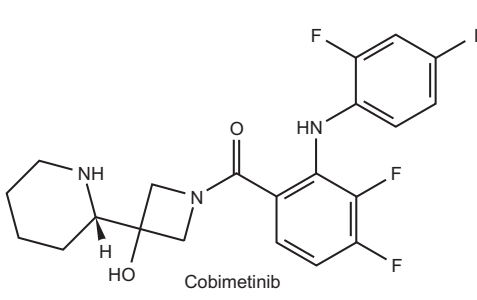
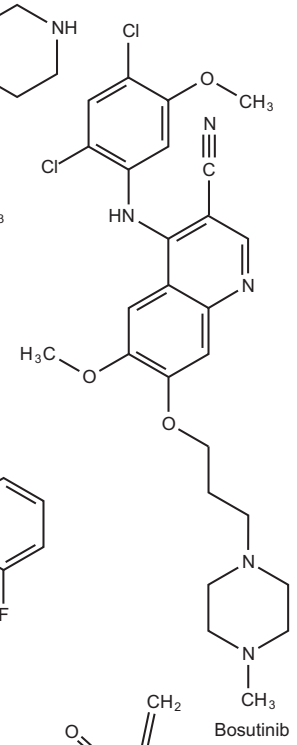
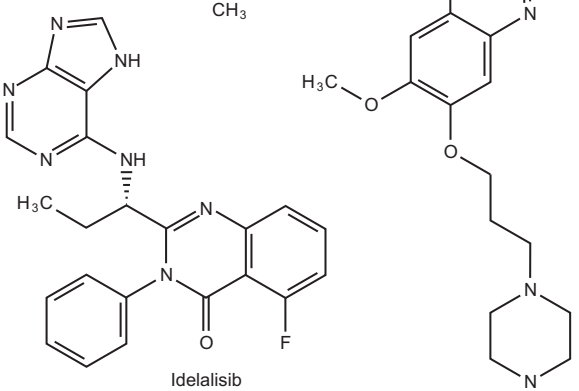
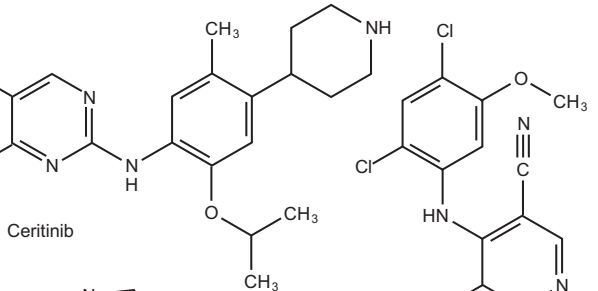
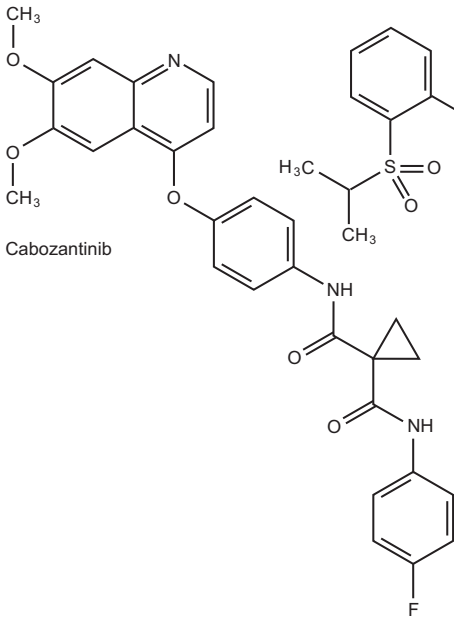
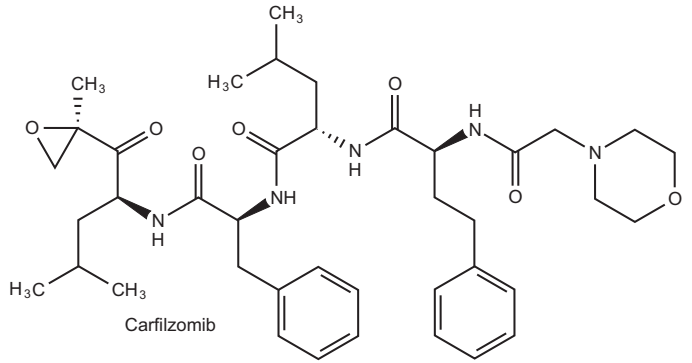
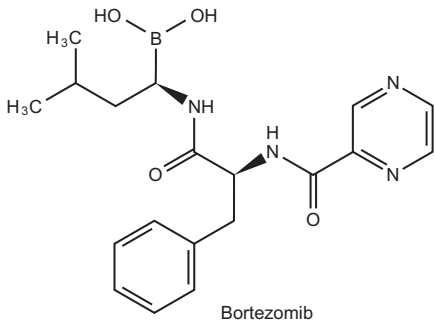
Anm. 8:

Virgili G, Parravano M, Menchini F, Brunetti M (2012) Antiangiogenic therapy with antivascular endothelial growth factor modalities for diabetic macular oedema. *Cochrane Database Syst Rev* 12:CD007419.

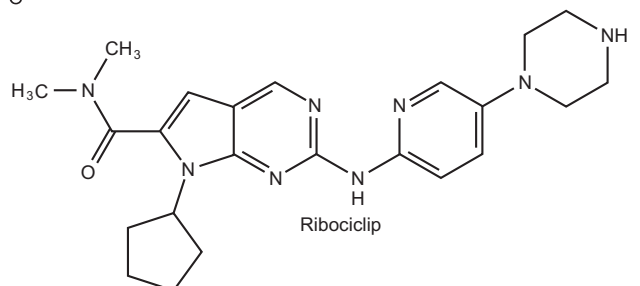
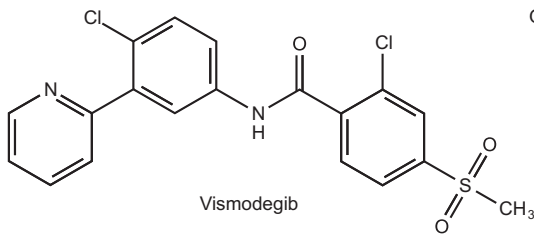
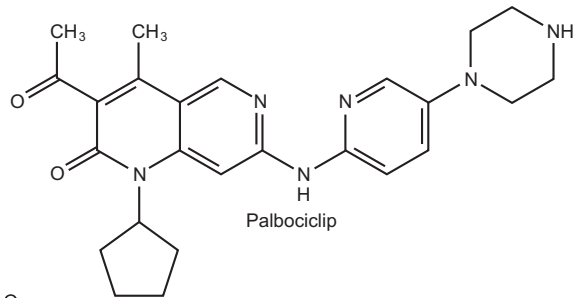
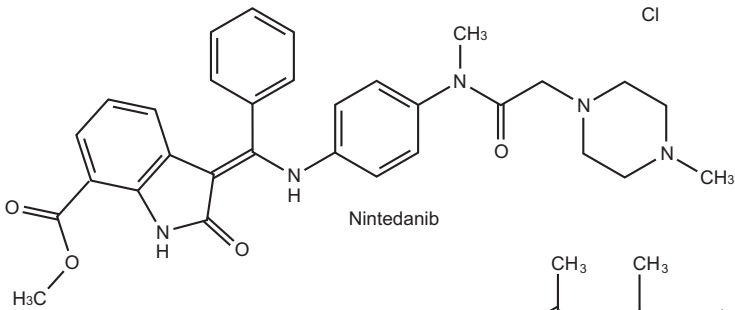
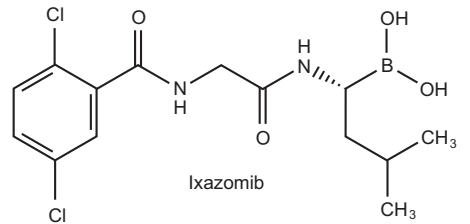
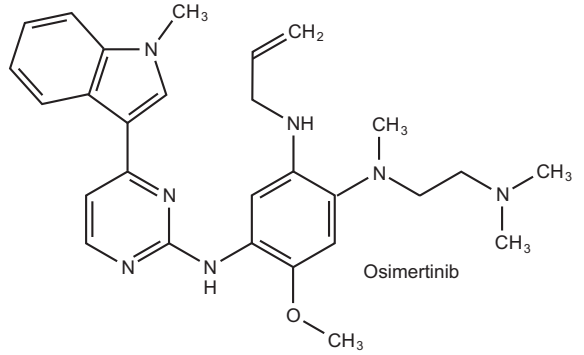
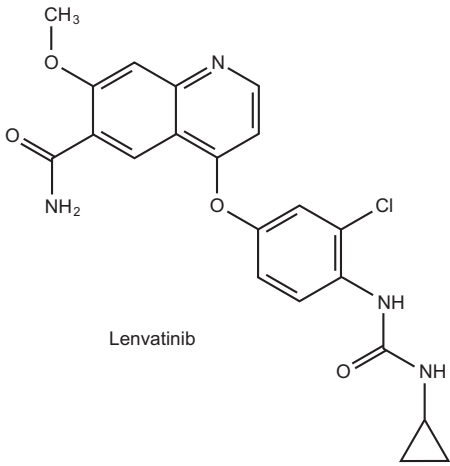
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23235642>

Der Vergleich hat vorläufigen Charakter, weil sich die Metaanalysen zu Ranibizumab und Aflibercept in der Gesamt-Mächtigkeit der herangezogenen Studien erheblich unterscheiden.

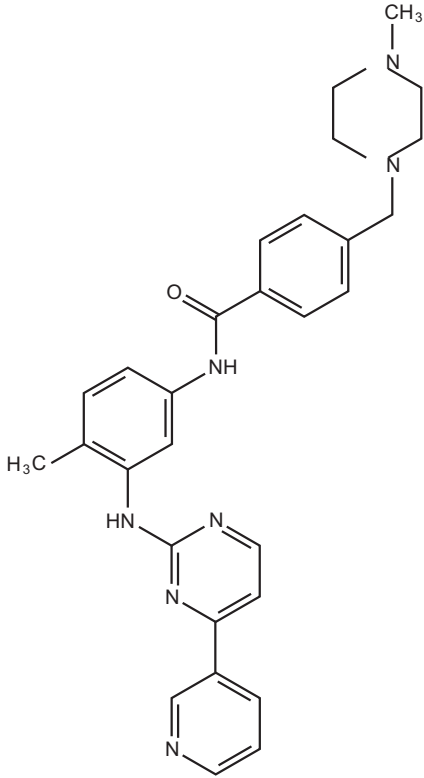
Anm. 9:



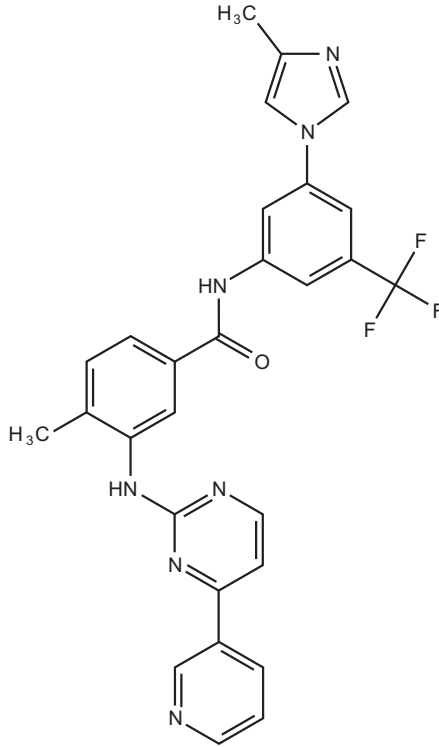
Anm. 10:



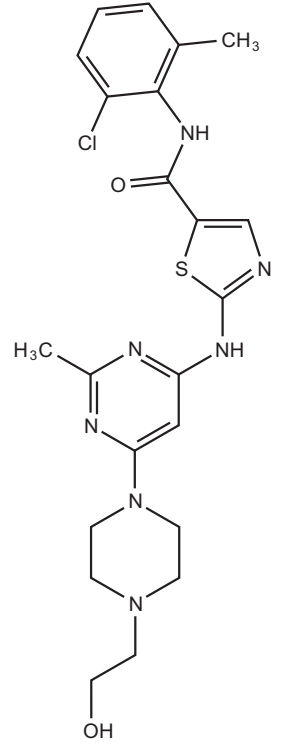
Anm. 11:



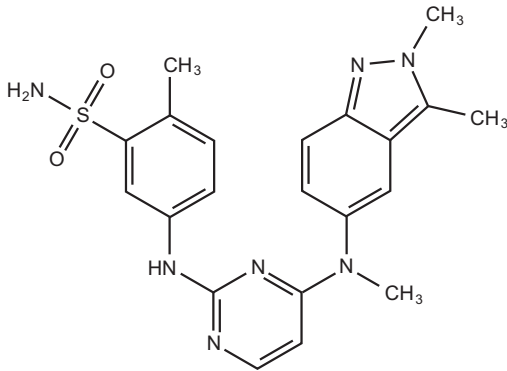
Imatinib



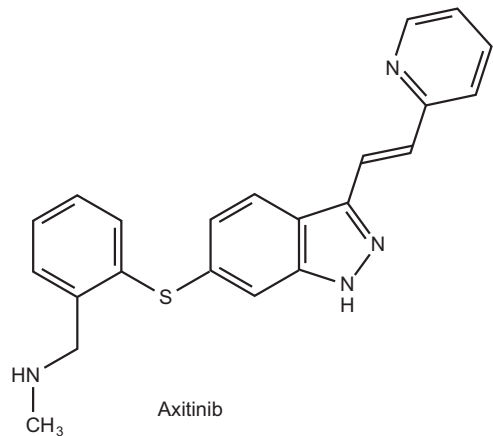
Nilotinib



Dasatinib

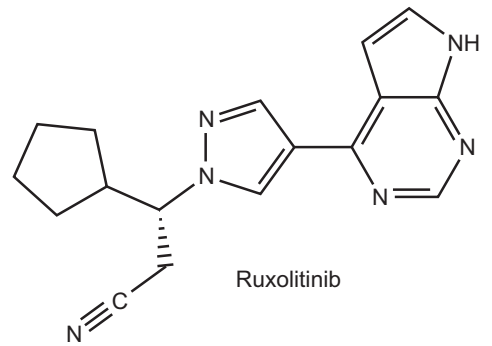
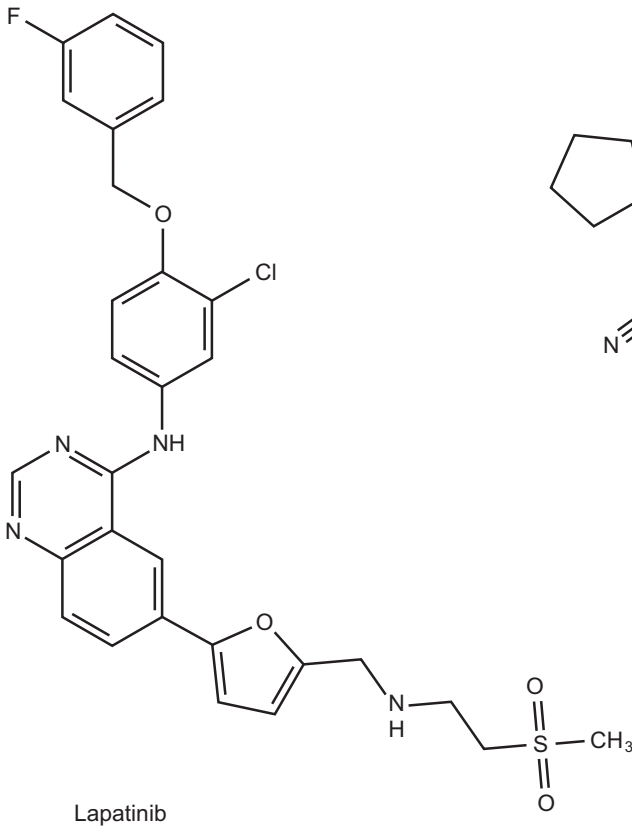
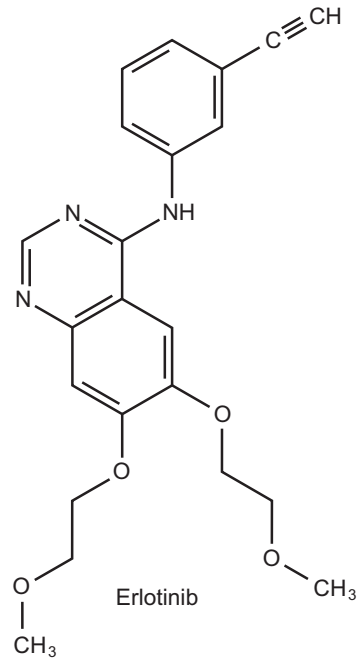
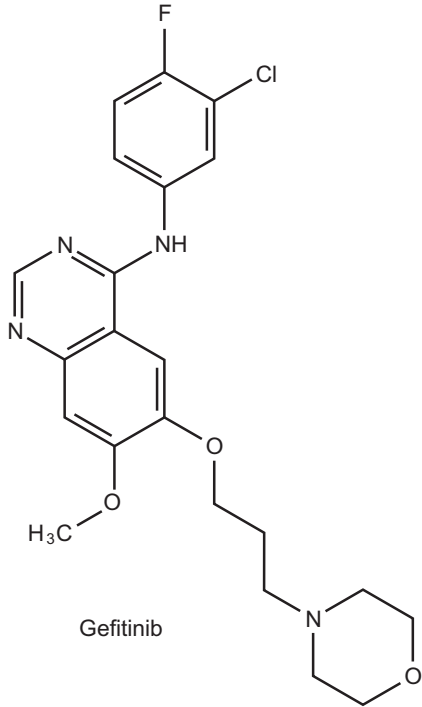


Pazopanib

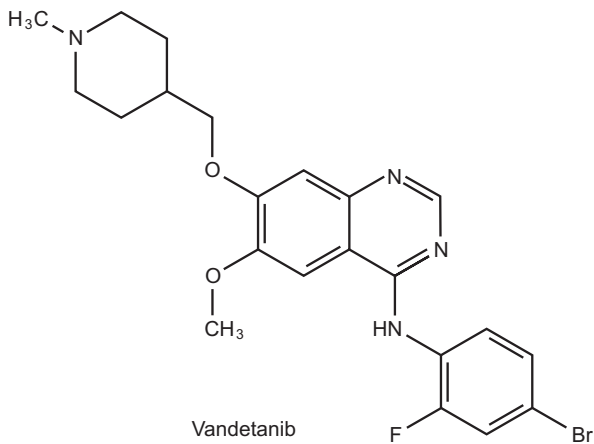
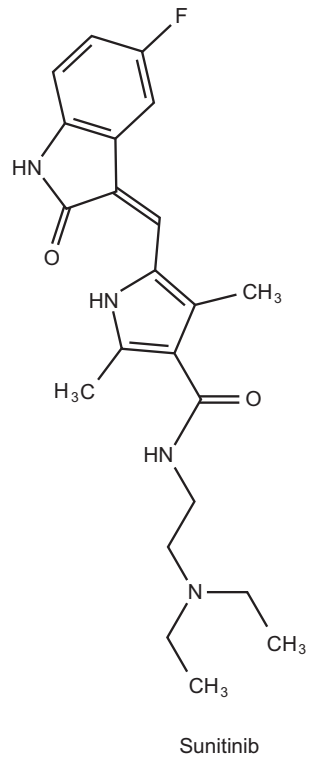
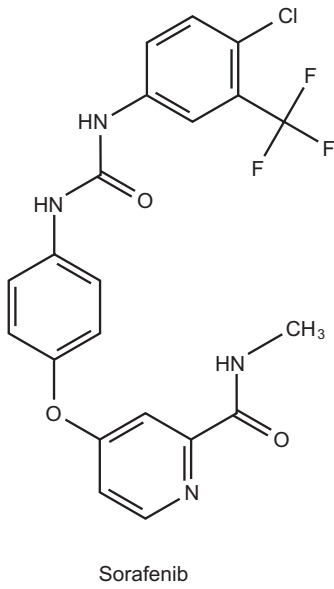
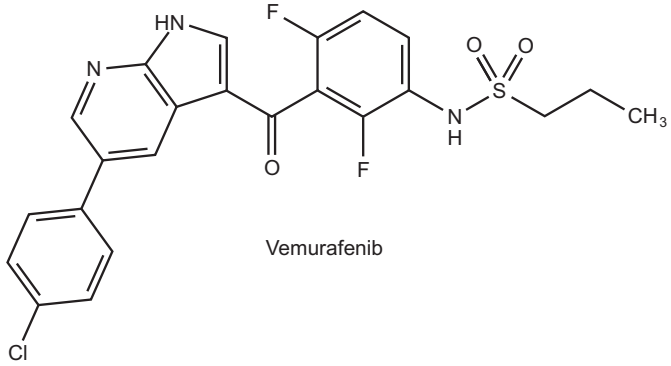


Axitinib

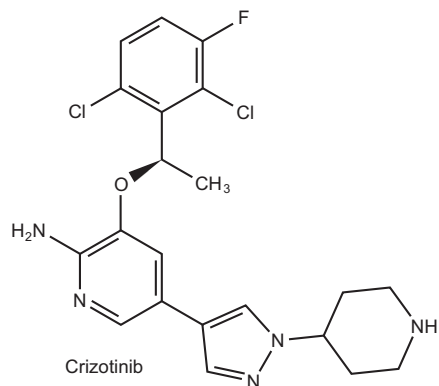
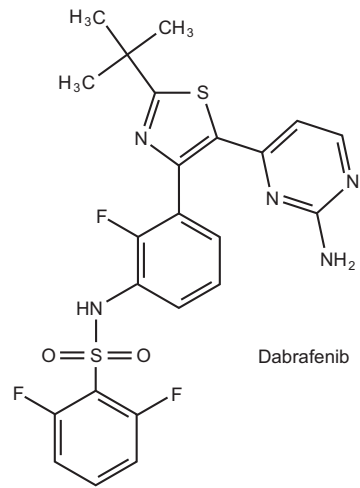
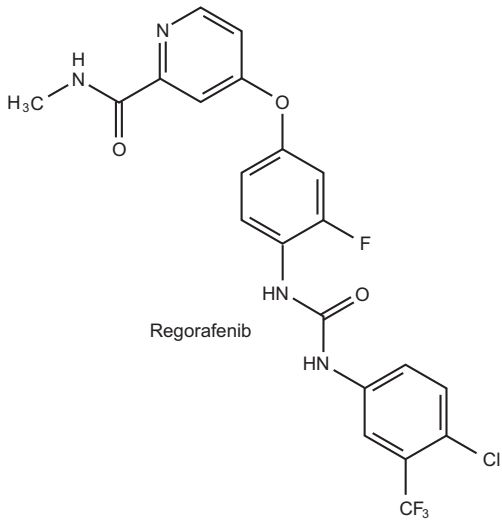
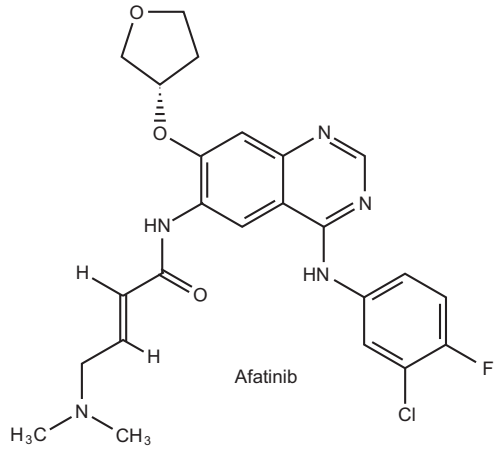
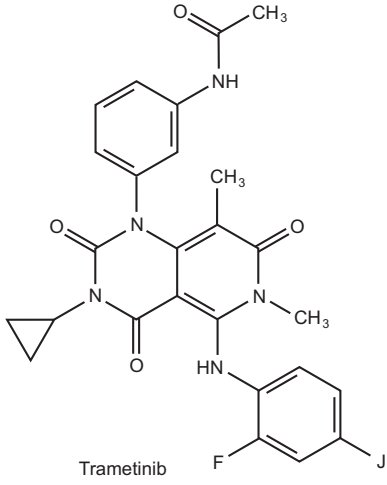
Anm. 12:



Anm. 13:



Anm. 14:



ALK	Anaplastic lymphoma kinase oder ALK receptor tyrosine kinase	Tyrosinkinase, Transmembran-Rezeptor
BCR-ABL	Tyrosin-Proteinkinase ABL 1 (phosphoryliert RAF)	Cytosolische Tyrosinkinase kein Rezeptor
b-RAF c-RAF	"Rapidly accelerated Fibrosarcoma"	Serin-Threonin-Proteinkinasen, kei- ne Rezeptoren. Sie aktivieren MEK. Inaktiv im Cytosol, nach Aktivierung durch GTP-RAS sind membrangebunden.
b-RAF-V600		Mutiertes RAF
b-RAS	"Rat sarcoma"	Membrangebundenes G-Protein, kein Rezeptor
BTK	Bruton`s tyrosine kinase	Tyrosin-Kinase. Im Cytosol inaktiv. → zur Plasmamembran nach Anti- gen-Stimulation von B-Lymphozyten
CDK4 und 6	Cyclin-dependent kinases	Serin-Threonin-Proteinkinasen, kei- ne Rezeptoren. Inaktiv im Cytosol → Nucleus nach Aktivierung
CD3R =GCSFR	Macroophage colony-stimulating factor 3 receptor	Transmembran-Rezeptor, assoziiert die Tyrosinkinase JAK2
c-KIT	Stammzellfaktor-Wachstums-Rezep- tor	Tyrosinkinase, Transmembran-Rezeptor
c-MET	Hepatocyte growth factor receptor	Tyrosinkinase, Transmembran-Rezeptor
CSF1R	Colony-stimulating factor 1-Rezeptor	Tyrosinkinase, Transmembran-Rezeptor
EGFR	Epidermal growth factor-Rezeptor	Tyrosinkinase, Transmembran-Rezeptor
ERB2 = HER2, ERB3, ERB4 = HER4	Receptor tyrosine-protein kinase erbB 1, 2 und 3	Tyrosinkinasen, Transmembran-Rezeptor
FGFR1, 2 und 3	Fibroblast growth factor receptor 1, 2 und 3	Tyrosinkinasen, Transmembran-Rezeptoren
FLT3	Receptor-type tyrosin-protein kinase FLT3	Tyrosinkinase, Transmembran-Rezeptor
HER2 = ERB2	Human epidermal growth fac- tor-receptor 2	Tyrosinkinase, Transmembran-Rezeptor
IGF1R	Insulin-like growth factor 1-receptor	Tyrosinkinase, Transmembran-Rezeptor
JAK2	Januskinase 2 (phosphoryliert STAT)	Cytosolische Tyrosinkinase, kein Rezeptor, assoziiert sich mit Cyto- kin-Rezeptoren
MEK1 und 2 (= MP2K1, MP2K2)	Mitogen-activated protein kinase 1 und 2	Cyytosolische Serin-Threoninkina- se, kein Rezeptor

PDGFR PDGFR	Platelet-derived growth factor-receptor	Tyrosinkinase, Transmembran-Rezeptoren
P13K δ	Phosphatidylinositol-3-Kinase delta	phosphoryliert 3'-OH von Inositol-Lipiden
RAF1	"rat fibrosarcoma"	Serin/Threonin-Kinase, kein Rezeptor. Inaktiv im Cytosol, \rightarrow zur Membran nach Aktivierung mit RAS
RAS	"rat sarcoma"	G-protein, kein Rezeptor, haftet innen an der Plasmamembran
RET	Proto-oncogene tyrosine kinase receptor	Tyrosinkinase, Transmembran-Rezeptor
ROS1 = RTK	Proto-oncogene tyrosine proteinkinase ROS	Tyrosinkinase, Transmembran-Rezeptor
SMO	Smootened	Membranständig, einem GPC-Rezeptor ähnlich.
SRC	Proto-oncogene tyrosine-proteinkinase SRC	Tyrosinkinase, haftet innen an der Plasmamembran. Kein Rezeptor.
TIE2	Angiopoietin-2-receptor	Tyrosinkinase, Transmembran-Rezeptor
VEGFR1, 2 und 3	Vascular endothelial growth factor receptor 1, 2 und 3	Tyrosinkinase, Transmembran-Rezeptor

Tabelle 101.2. Buchstabencodes, Klarnamen und Charakterisierung der Zielproteine von cytosolischen Antineoplastika.

Anm. 16:

Strickler JH, Hurwitz HI (2012) Bevacizumab-based therapies in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 17:513-524
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22477726>

Lien S, Lowman HB (2008) Therapeutic anti-VEGF antibodies. *Handb Exp Pharmacol* 181:131-150.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18071944>

Anm. 17:

Tibes R, Trent J, Kurzrock R (2005) Tyrosine kinase inhibitors and the dawn of molecular cancer therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 45:357-384.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15822181>

Anm.18:

Levitzi A (2013) Tyrosine kinase inhibitors: views of selectivity, sensitivity, and clinical performance. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 53:161-185.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23043437>

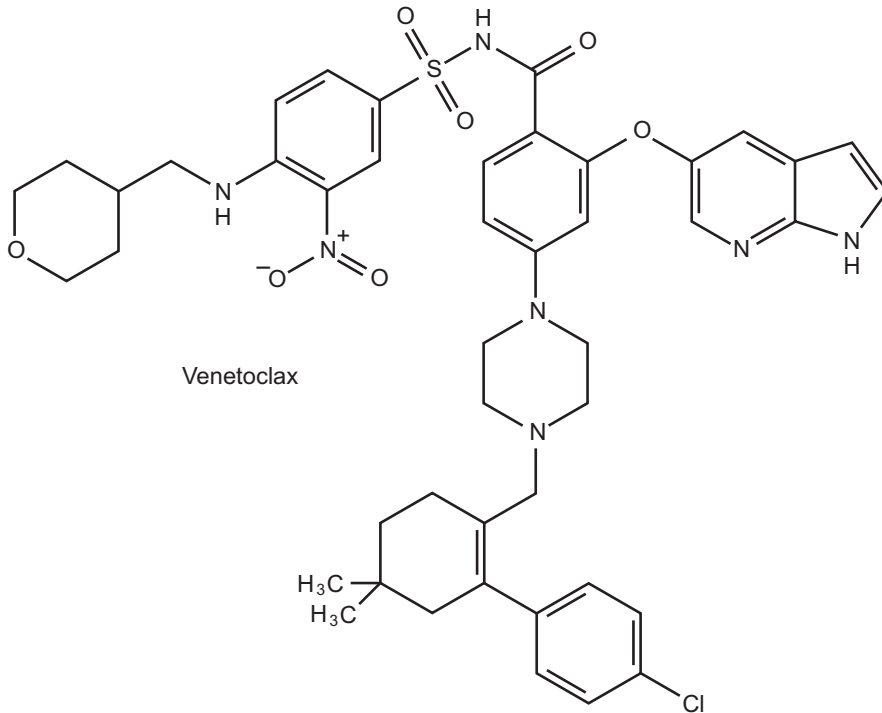
Anm. 19:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/208573s000lbl.pdf

Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, Kahl BS, Puvvada SD, Gerecitano JF, Kipps TJ, Anderson MA, Brown JR, Gressick L, Wong S, Dunbar M, Zhu M, Desai MB, Cerri E, Heitner ES, Humerickhouse RA, Wierda WG, Seymour JF (2016) Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 374:311-322

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26639348>

Anm. 20:



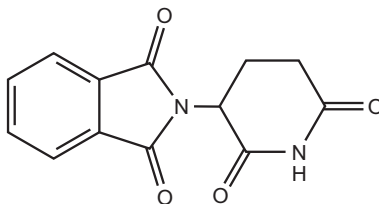
Anm. 21:

Venetoclax Dosierung: zur Vermeidung eines Tumorlysesyndroms ansteigend über 5 Wochen (20 → 50 → 100 → 200 → 400 mg, Stufenlänge 1 Woche), dann konstant weiter.

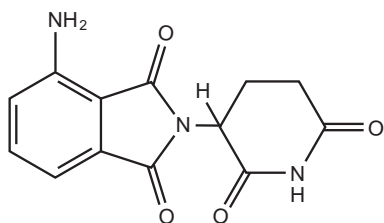
Anm. 22:

Venetoclax Kinetik: BvF nicht mitgeteilt. BvF nach einer fettarmen Mahlzeit 3,4-fach, nach einer fettreichen Mahlzeit 5,1-5,3-fach höher als nüchtern. C_{max} nach 3-4 h 2,1 ± 1,1 Mikrogramm/ml. Starke Plasmaproteinbindung. HWZ 26 h.

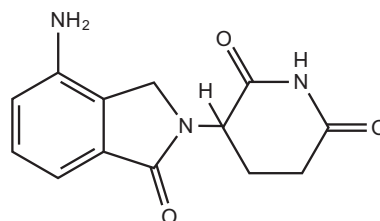
Anm. 26:



Thalidomid



Pomalidomid



Lenalidomid

Anm. 27:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2736171/>

Hayashi T, Hideshima T, Akiyama M, Podar K, Yasui H, Raje N, Kumar S, Chauhan D, Treon SP, Richardson P, Anderson KC (2005) Molecular mechanisms whereby immunomodulatory drugs activate natural killer cells: clinical application. *Br J Haematol* 128:192-203.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15638853>

Anderson KC (2005) Lenalidomide and thalidomide: mechanisms of action-similarities and differences. *Semin Hematol* 42:S3-S8.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16344099>

Kotla V, Goel S, Nischal S, Heuck C, Vivek K, Das B, Verma A (2009) Mechanism of action of lenalidomide in hematological malignancies. *J Hematol Oncol* 2:36.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19674465>

Anm. 28:

https://www.bfarm.de/DE/Bundesopiumstelle/T-Rezept/_node.html

Zugriff 24. Juni 2018

Anm. 29:

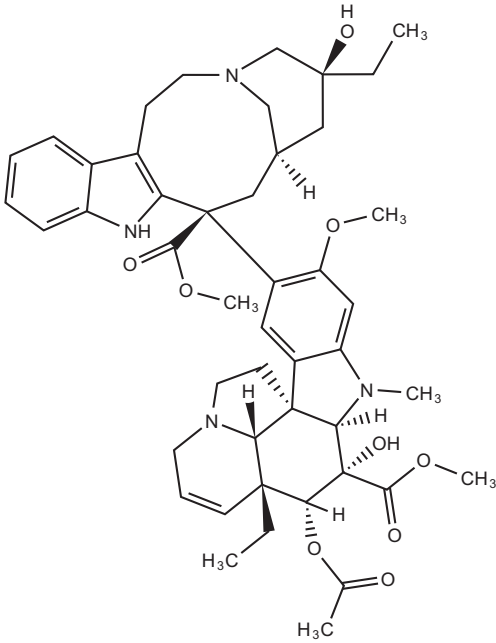
Perez EA (2009) Microtubule inhibitors: Differentiating tubulin-inhibiting agents based on mechanisms of action, clinical activity, and resistance. *Mol Cancer Ther* 8:2086-2095.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19671735>

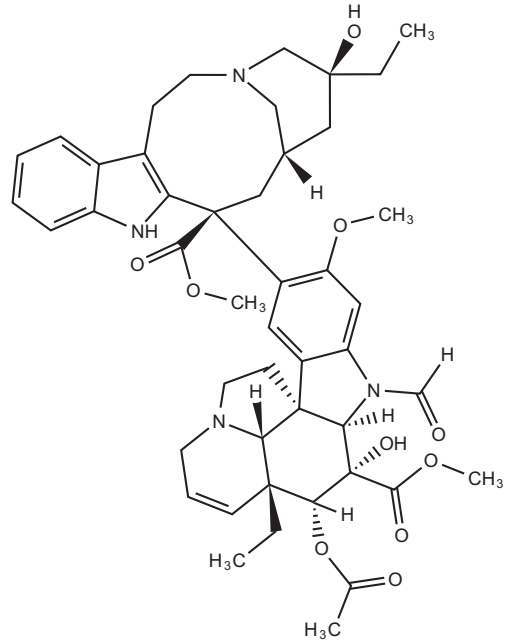
Risinger AL, Giles FJ, Mooberry SL (2009) Microtubule dynamics as a target in oncology. *Cancer Treat Rev* 35:255-261.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19117686>

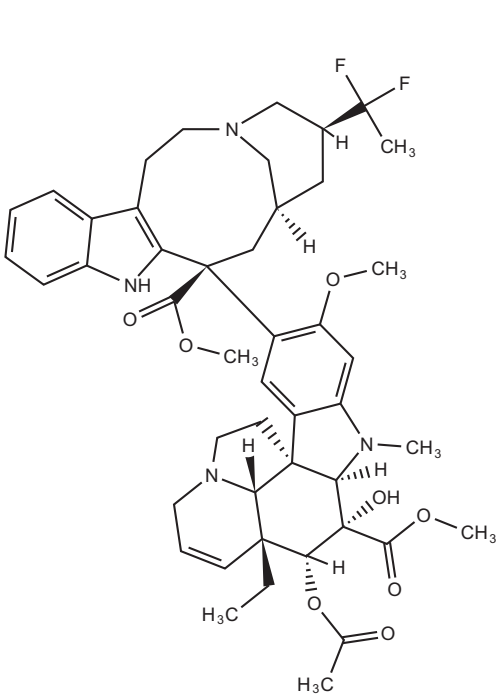
Anm. 30:



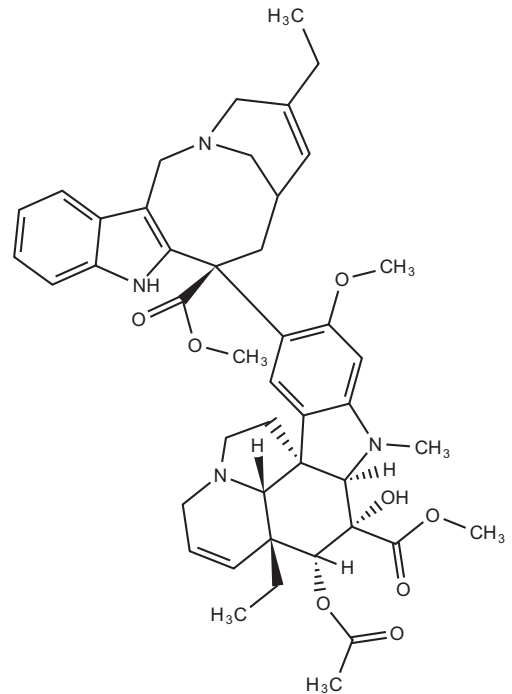
Vinblastin



Vincristin

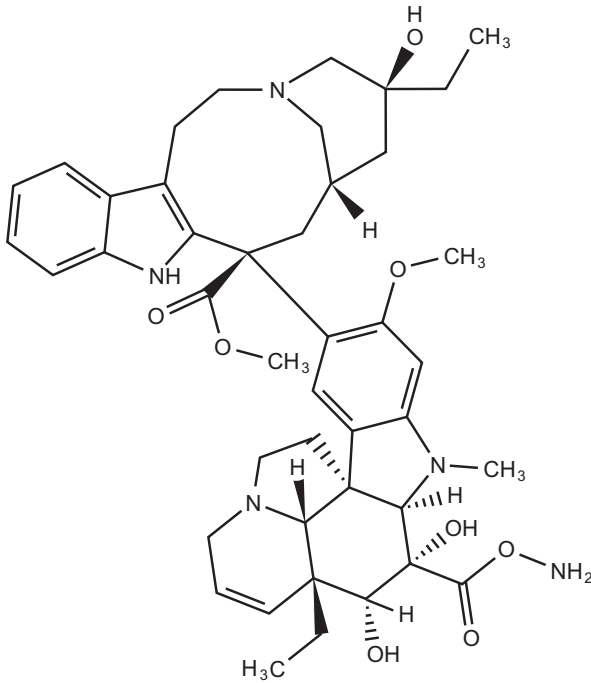


Vinflunin



Vinorelbin

Anm. 31:



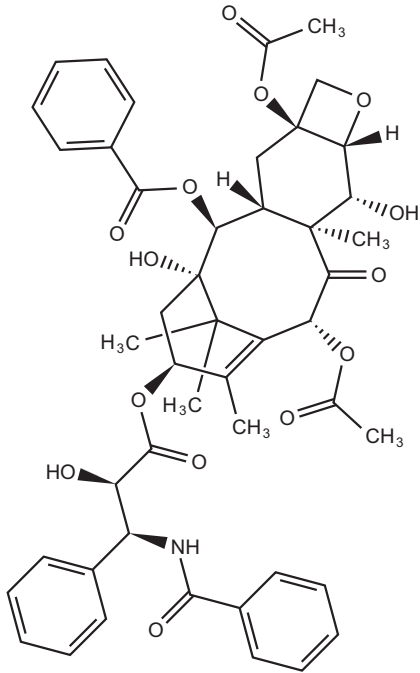
Vindesin

Anm. 32:

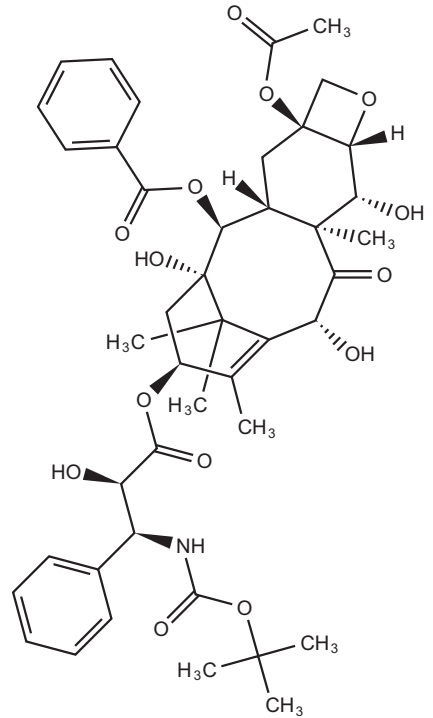
Tabelle 101.5. Pharmakokinetik-Daten der Vinca-Verbindungen.

	V_d	Plasmaproteinbindung	HWZ
Vinblastin	27,3 l/kg	> 90 %	25 h
Vincristin	8,4 l/kg		85 h
Vindesin	8,1 l/kg	13,5 %	20-24
Vinflumin	35 l/kg	67,2 %	40 h
Vinorelbin	21 l/kg	13,5 %	40 h

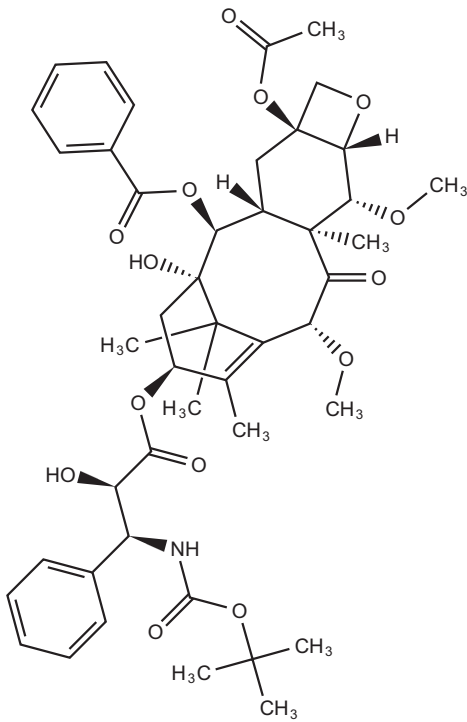
Anm. 33:



Paclitaxel

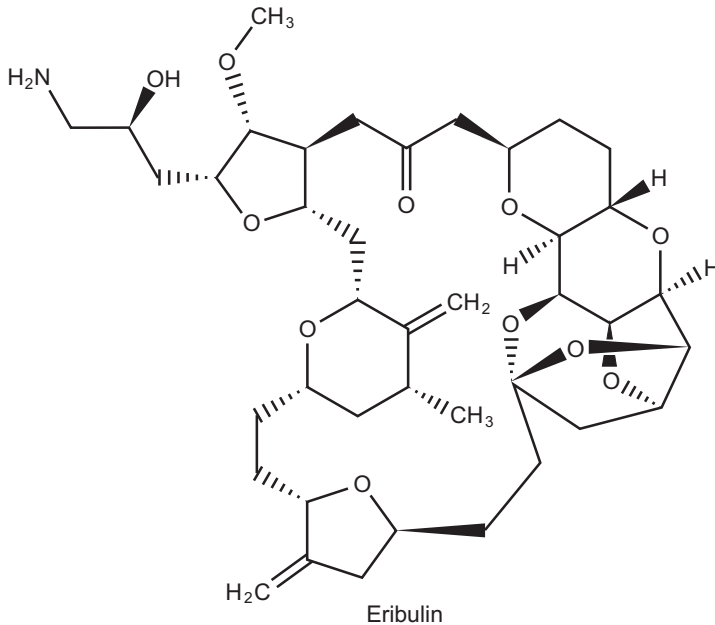


Docetaxel



Cabazitaxel

Anm. 34:



Anm. 35:

Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, Chollet P, Manikas A, Dieras V, Delozier T, Vladimirov V, Cardoso F, Koh H, Bougnoux P, Dutcus CE, Seegobin S, Mir D, Meneses N, Wanders J, Twelves C (2011) Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 377:914-923. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21376385>

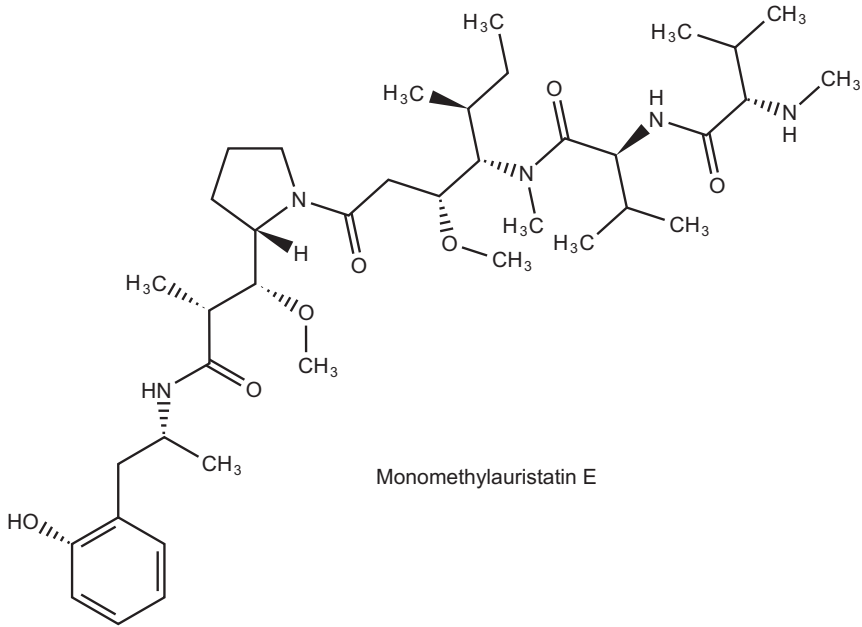
Anm. 36:

Eribulin: Halaven[®], alle Dosierungen bezogen auf die freie Base: 1,23 mg/m² i.v. infundiert während 2-5 min am Tag 1 und 8 eines dreiwöchigen Zyklus. Dosisreduktion auf 75 % bis 50 % bei Leberinsuffizienz und bei schweren UAW. Verdünnen nur mit NaCl, nicht mit Glukose.

Anm. 37:

V_d 43-114 l/m², PPB 49-65 %, HWZ 40 h.

Anm. 38:



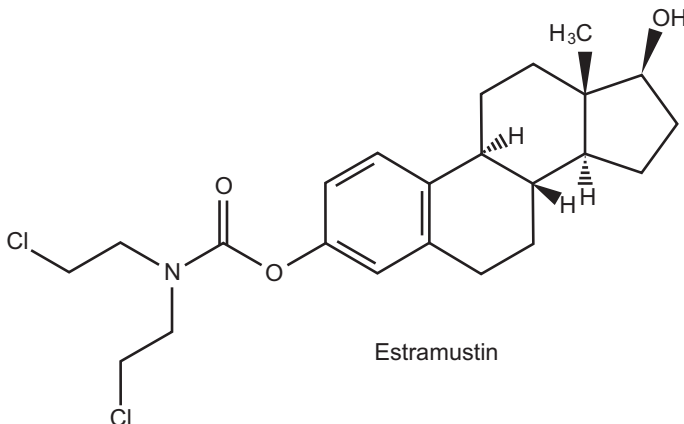
Anm. 39:

Brentuximabvedotin, ADCETRIS[®], 1,8 mg/kg KG, Infusion während 30 min, Wiederholung nach 3 Wochen, bis zu 5 Wiederholungen.

Anm. 40:

Brentuximabvedotin: Wie bei andere Antitumorsubstanzen Übelkeit/Erbrechen, Diarrhoe, Haarausfall, Fieber. Neutropenie, Thrombocytopenie, Aufkommen schwerer bakterieller und viraler Infektionen. Stevens-Johnson-Syndrom. Tumorlyse-Syndrom.

Anm. 41:



Anm. 42:

Rutberg M, Friden B, Bjork P, Wallin M (1989) Proteolytic cleavage of high-molecular weight microtubule-associated proteins by the prostatic estramustine-binding protein. *Prostate* 15:287-297.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2687823>

Burns RG (1990) Stoichiometry of estramustine phosphate binding to MAP2 measured by the disassembly of chick brain MAP2:tubulin microtubules. *Cell Motil Cytoskeleton* 17:167-173.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2125244>

Speicher LA, Laing N, Barone LR, Robbins JD, Seamon KB, Tew KD (1994) Interaction of an estramustine photoaffinity analogue with cytoskeletal proteins in prostate carcinoma cells. *Mol Pharmacol* 46:866-872.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=7969073>

Laing N, Dahllof B, Hartley-Asp B, Ranganathan S, Tew KD (1997) Interaction of estramustine with tubulin isotypes. *Biochemistry* 36:871-878.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9020786>

Panda D, Miller HP, Islam K, Wilson L (1997) Stabilization of microtubule dynamics by estramustine by binding to a novel site in tubulin: a possible mechanistic basis for its antitumor action. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94:10560-10564.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9380674>

Mohan R, Panda D (2008) Kinetic stabilization of microtubule dynamics by estramustine is associated with tubulin acetylation, spindle abnormalities, and mitotic arrest. *Cancer Res* 68:6181-6189.

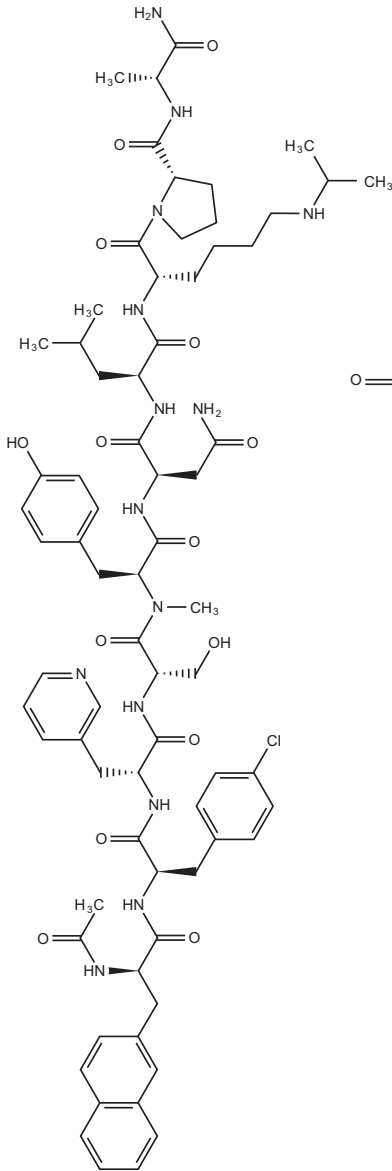
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18676841>

Anm. 43:

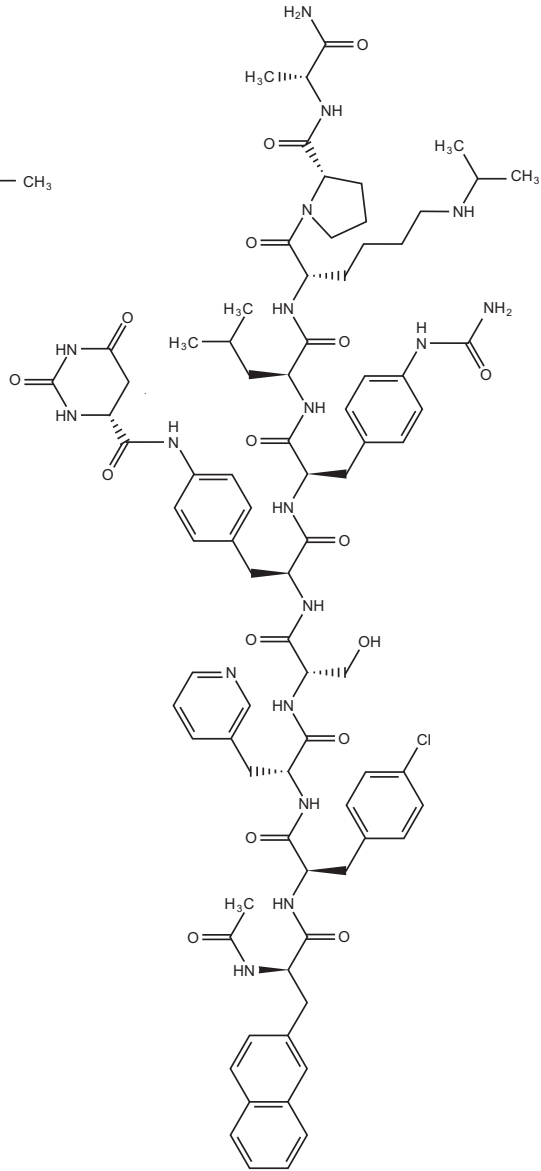
Estramustin-Phosphat: Umwandlungs-HWZ 1,5 h. Estramustin: hohe PPB, HWZ 15-20 h.

Anm. 44:

Formeln für Abarelix und Degarelix



Abarelix



Degarelix

Anm. 45:

Abarelix (Plenaxis®) 100 mg i.m. am Tag 1, Tag 15, Tag 29, dann alle 4 Wochen. Die i.m. Injektion schützt nicht vor den (häufigen) anaphylaktischen Reaktionen!

Anm. 46:

Degarelix (Firmagon®) 240 mg s.c. Startdosis, danach monatlich 80 mg s.c.

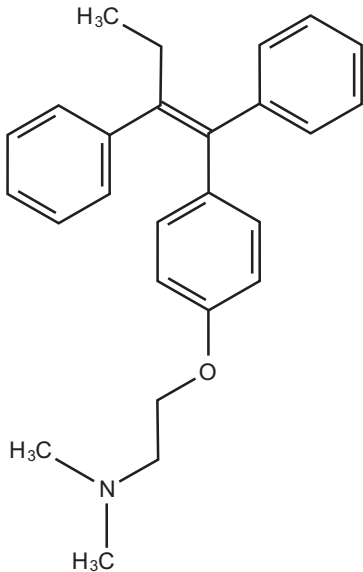
Anm. 47:

Ein Beispiel zum Strukturvergleich:

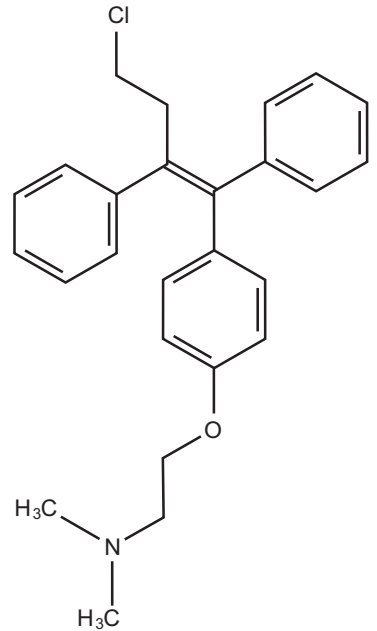
GnRH: *pyro*Glu-His-Trp-Ser- Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂

Buserelin: *pyro*Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D₅Ser(tButyl-Leu-Arg-Pro-NH-C₂H₅)

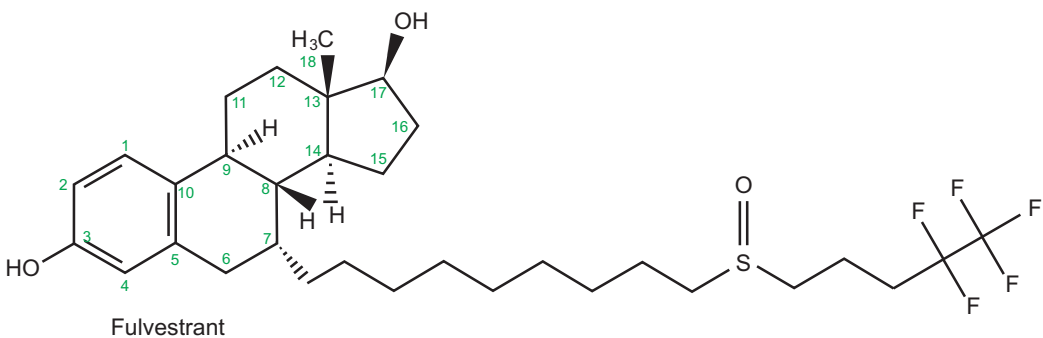
Anm. 48:



Tamoxifen

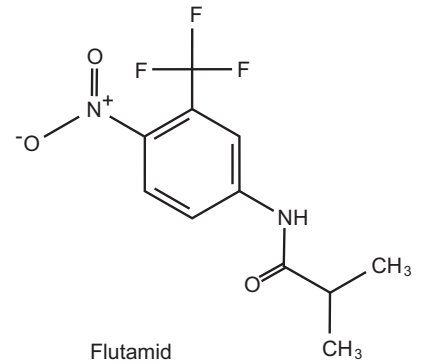
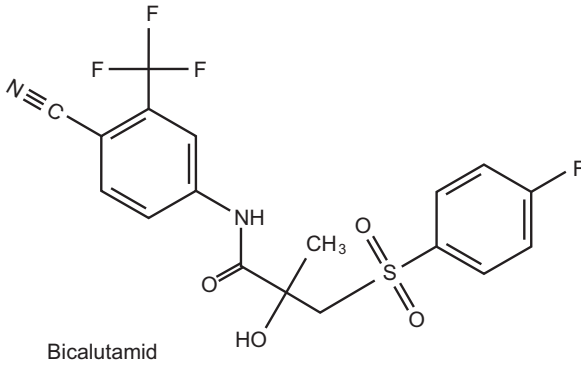


Toremifen

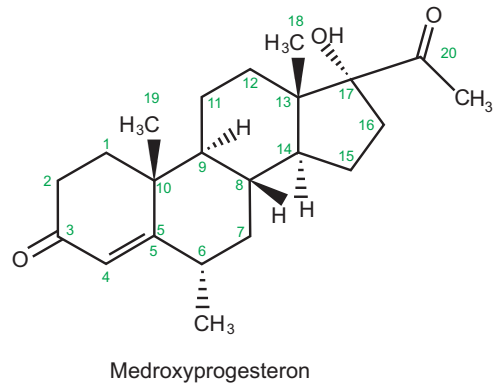
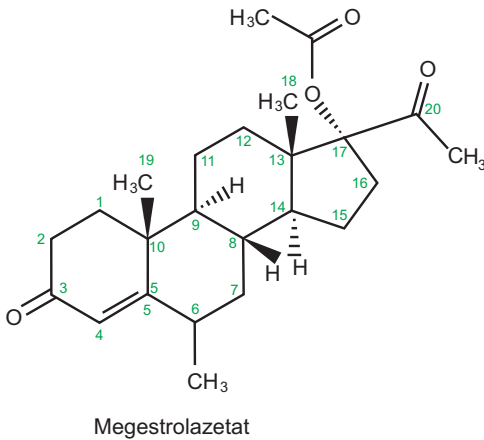


Fulvestrant

Anm. 49:



Anm. 50:



Anm. 52:

- UAW/Kontraindikationen: Anaphylaktische Reaktionen, starke Blutungen, gestörte Wundheilung, venöse und arterielle Thromboembolien, nephrotisches Syndrom, Hypertonie, Herzinsuffizienz, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom. Vier Wochen vor einer Operation soll die Medikation beendet werden.

Anm. 53: Obinutuzumab

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125486s000lbl.pdf
Zugriff 18. Juni 2018

- Dosierung: Bei CLL 1000 mg Obinutuzumab i.v. an den Tagen 1, 8 und 15 von Zyklus 1 und jeweils an Tag 1 der Zyklen 2-6, plus Chlorambucil 0,5 mg/kg KG p.o. jeweils an den Tagen 1 und 15 jedes Zyklus, Zyklusdauer 28 Tage, maximal 6 Zyklen.
- Kinetik: HWZ 28,4 Tage.

Anm. 54:

Ibritumomab tiuxetan

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125019s210s213lbl.pdf

Zugriff 18. Juni 2018

- ▶ Dosierung: Kombination mit Rituximab, Anwendung nur in einer Klinik mit Wiederbelebungs-einrichtung. Zubereitung und Dosierungsschemata: Fachinformationen.
- ▶ Kinetik: HWZ von 90Y im Blut 30 Std.
- ▶ UAW: Schwere Infusionsreaktionen, schwere Haut- und Schleimhautreaktionen, Cytopenien, Leukämie-Erzeugung möglich.
- ▶ Kontraindik: Thrombocyten < 100 000/mm³.
- ▶ Mutter & Kind: Kontraindiziert (Strahlung).

Anm.55:

Daratumumab

- ▶ Zulassung: Multiples Myelom bei Erwachsenen nach Versagen anderer Mittel.
- ▶ Dosierung: Infusion i.v. nach Dosierungsschema.
- ▶ Kinetik: Abhängig von der Behandlungsdauer.
- ▶ UAW: Häufig anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen (auch sehr schwere). Abnahme der Erythrocyten, Thrombocyten, Neutrophilen.
- ▶ Kontraindik: Bereits bekannte Überempfindlichkeit.
- ▶ Mutter & Kind: Kontraindiziert.

Anm. 56:

Dinutuximab

- ▶ Dosierung: Nur durch pädiatrische Onkologen, nur stationär, Opiat-Analgesie erforderlich, i.v. Infusion über 10 Stunden oder länger, nur in Kombination mit anderen Antineoplastika, fünf Zyklen.
- ▶ Kinetik: Protein-Abbau, HWZ nur 10 Tage (wegen des Maus-Anteils im MAb)
- ▶ UAW: Starke neuropathische Schmerzen, anaphylaktoide Reaktionen, nahezu alle UAW einer klassischen Tumortherapie.

Anm. 57:

Blinatumomab

- ▶ Dosierung: i.v. Infusion unter stationären Bedingungen.
- ▶ Kinetik: üblicher Protein-Abbau.
- ▶ UAW: zahlreich und sehr schwer (z.B. Tumorlyse-Syndrom, Cytokinfreisetzungssyndrom, Krämpfe, Leukencephalopathie, Lebertoxizität, Exazerbation von Infektionen).
- ▶ Mutter & Kind: Keine experimentellen oder klinischen Erkenntnisse, aber erhebliche Bedenken. Nicht stillen.

Anm.58:

Elotuzumab

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/761035s000lbl.pdf

Zugriff 18. Juni 2018

- ▶ Dosierung: Infusion i.v. nach Dosierungsschema in Bereitschaft zur Beherrschung von anaphylaktoiden (Infusions-)Reaktionen.
- ▶ Kinetik: IgG-Kinetik.
- ▶ UAW: Anaphylaktoide Schnellreaktionen, Herpes Zoster, Infektionen der Atemwege von der Nase bis in die Lunge.
- ▶ Interaktionen: nicht bekannt.
- ▶ Mutter & Kind: Kontraindiziert.

Anm. 59:

Trastuzumab

- ▶ Dosierung: Infusion i.v. über 30-90 min, Injektion s.c. Viele, sehr differenzierte Dosierungsschemata in der Fachinformation.
- ▶ UAW: Gruppenspezifische UAW.
- ▶ Mutter & Kind: Verdacht auf Nierenfunktionsstörungen beim Neugeborenen.

Anm. 60:

Necitumumab

- ▶ Dosierung: Nur durch Onkologen und unter Reanimationsbereitschaft (Gefahr anaphylaktischer Reaktion) 800 mg Infusion i.v. über 60 min, Verdünnen (ohne Schaumbildung und unmittelbar vor der Infusion) nur mit 0,9% NaCl an den Tagen 1 und 8 eines 21-Tage-Zyklus. Bis zu 6 Zyklen erlaubt. Prämedikation mit einem Corticosteroid plus einem Antihistaminikum plus einem Antipyretikum wird empfohlen.
- ▶ Kinetik: IgG-Kinetik. Berechnete HWZ 14 Tage.
- ▶ UAW: Häufig schwere anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen, venöse und arterielle Thromboembolien, Herz- und Atemstillstände, QTc-Verlängerung möglich, Hautreaktionen, Plasma-Magnesium ↓, viele andere UAW.
- ▶ Interaktionen: Nicht bekannt.
- ▶ Kontraindikation: Bekannte Unverträglichkeit.
- ▶ Mutter & Kind: Keine Erkenntnisse, aber aus theoretischen Erwägungen streng kontraindiziert.

Anm. 61:

Olaratumab

- ▶ Dosierung: Stammlösung in der Ampulle 500 mg/10 ml. Dosis 15 mg/kg KG. Volumen V [ml] der Stammlösung für das Gewicht G [kg KG]: $V [ml] = 1,5 \times |G| [ml]$. Mit NaCl ohne Schaum und Schütteln auf 250 ml auffüllen. In ≥ 60 min i.v. infundieren. Wiederholung nach 1 Woche. Drei Zyklen.
- ▶ Kinetik: Abbau als Protein. HWZ 11 Tage.
- ▶ UAW: Gruppenreaktionen der MAb.
- ▶ Mutter & Kind: Fetotoxisch im Tierversuch.

Anm. 62:

Ramucirumab

- ▶ Dosierung: Dauerinfusion von 8 mg/kg in Reanimations-Bereitschaft, über minimal 60 min. Beachte die umfangreichen Angaben des Anbieters zur Dosis-Anpassung, zur Prämedikation und zu Labor-Kontrollen.
- ▶ Kinetik: Kinetik von IgG1 human.
- ▶ UAW und Kontraindik.: Arterielle Thrombosen, gastrointestinale Blutungen und Perforationen, schwere Immunreaktionen, Hypertonie.
- ▶ Interaktionen sind nicht bekannt.
- ▶ Mutter & Kind: Wegen des Wirkungsmechanismus ist sichere Kontrazeption erforderlich.

Anm. 63:

Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH, Shintaku IP, Taylor EJ, Robert L, Chmielowski B, Spasic M, Henry G, Ciobanu V, West AN, Carmona M, Kivork C, Seja E, Cherry G, Gutierrez AJ, Grogan TR, Mateus C, Tomasic G, Glaspy JA, Emerson RO, Robins H, Pierce RH, Elashoff DA, Robert C, Ribas A (2014) PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. Nature 515:568-571
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25428505>

Anm. 64:

- ▶ Dosierung: Nivolumab alle 2 Wochen 3 mg/kg i.v. in 60 min, Lösungen 1-10 mg/ml in 0,9% NaCl oder 5% Glukose. Pembrolizumab alle 3 Wochen 2 mg/kg i.v. in 30 min, Lösung 1-10 mg/ml. Nicht mischen!
- ▶ Kinetik: Kinetik von humanen Immunglobulinen.
- ▶ UAW: Als Folge des "enthemmten" Immunsystems Pneumonitis (Nivol., Pembro.), Colitis (N, P), Hepatitis (N, P), Hypophysitis (P), Nephritis (N, P), Thyreoiditis (N,P). Glucocorticoide zur Therapie werden empfohlen. Häufig Hautausschläge (N, P), Schwindel (P), Übelkeit (P), Durchfall (P), Verstopfung (P), Gelenkschmerzen (P), Husten (P). Selten Iridocyclitis (N), ventrikuläre Arrhythmie (N).

- ▶ Kontraindikationen: Dauerhaft absetzen (N, P) bei allgemeinen schwersten Immunreaktionen, schwersten Colitiden oder Pneumonien, Anstieg von Creatinin auf 6 x Normalwert, von AST oder ALT auf 5 x Normalwert, von Gesamt-Bilirubin auf 3 x Normalwert. Vorübergehend absetzen (N, P) bei Colitiden und Pneumonien Grad 2, Creatinin > 1,5 x Normalwert, AST oder ALT > 3 x Normalwert, Bilirubin > 1,5 x Normalwert. Vorübergehend absetzen bei Hypophysitis (P).
- ▶ Mutter & Kind: Kontraindiziert (N, P), weil fetotoxisch im Tierversuch, wahrscheinlich durch Reduktion der Immuntoleranz der Mutter gegen den Fetus. Nicht stillen.

Anm. 65:

Infektionsneigung ↑ unter Bosutinib, Dasatinib, Erlotinib, Everolimus, Ibrutinib, Idelalisib, Ixazomib, Lenalidomid (Lunge), Lenvatinib (Harnwege), Nilotinib, Palbociclib, Pomalidomid, Ruxolitinib, Sunitinib, Temozolomid, Thalidomid (reaktiviert auch Herpes zoster).

Anm. 66:

Reaktivierung einer Hepatitis B durch Everolimus, Ibrutinib, Idelalisib, Pomalidomid, Thalidomid, und durch alle, die gegen BCR-ABL wirken: Bosutinib, Dasatinib, Imatinib, Nilotinib, Ponatinib.

Anm. 67:

Hautausschlag durch Ceritinib, Idelalisib, Ixazomib, Nintedanib, Osimetinib (mit Pruritus und Paronchie), Thalidomid, Trametinib, Vandetanib.

Anm. 68:

Neotumoren z.B. durch Dabrafenib, Lenalidomid, Trametinib und Vemurafenib (über 10 zusätzliche schwere dermatologische UAW bei Vemurafenib).

Anm. 69:

Hämatologische und immunologische UAW: Axitinib, Bosutinib, Carfilzomib, Crizotinib, Ibrutinib, Idelalisib, Ixazomib, Imatinib, Dasatinib, Everolimus, Lenvatinib, Nilotinib, Nintedanib, Osimertinib, Palbociclib, Pazopanib, Pomalidomid, Ponatinib, Ruxolitinib, Sunitinib, Sorafenib, Temozolomid, Thalidomid.

Anm.70:

Anämie z.B. nach Alectinib, Ceritinib, Ibrutinib, Lenalidomid, Pomalidomid.

Anm.71:

Blutungen, z.B. nach Cobimetinib (!), Imatinib, Dasatinib, Gefitinib, Lenvatinib, Pazopanib, Ruxolitinib, Sunitinib, Sorafenib, Temozolomid, Trametinib, Vandetanib.

Anm. 72:

Thrombosen, Embolien z.B. nach Axitinib, Cabozantinib, Carfilzomib, (Mikroangiopathie), Dabrafenib, Lenalidomid, Pazopanib, Ponatinib, Sunitinib, Temsirolimus, Thalidomid, Trametinib.,

Anm. 73:

Allergische Reaktionen z.B. unter Carfilzomib, Gefitinib, Temsirolimus.

Anm. 74:

Herzinsuffizienz vertieft nach Imatinib, Dabrafenib, Dasatinib, Lapatinib, Lenvatinib (auch Infarkt), Pomalidomid, Ponatinib, Sunitinib, Sorafenib, Trametinib, Vandetanib.

Anm.75:

Verlängerung von QTc durch Bortezomib, Bosutinib, Cabozantinib (wenig), Carfilzomib, Ceritinib, Cobimetinib, Crizotinib, Dabrafenib, Dasatinib, Ibrutinib, Lapatinib, Lenvatinib, (Necitumumab), Nilotinib, Osimertinib, Pazopanib, Sunitinib, Sorafenib, Vandetanib(!), Vemurafenib.

Anm.76:

Bradycardie z.B. nach Alectinib, Ceritinib, Thalidomid.

Anm. 77:

Hypertonie durch Axitinib, Carfilzomib, Dasatinib, Lenalidomid, Lenvatinib, Nintedanib, Pazopanib, Ponatinib, Sunitinib, Sorafenib, Trametinib, Vandetanib.

Anm. 78:

Pulmonale Hypertonie z.B. nach Dasatinib, Thalidomid.

Anm. 79:

Flüssigkeitsretention durch Alectinib, Bosutinib, Imatinib, Ixazomib, Dasatinib, Nilotinib, Thalidomid, aber auch Dehydratation bei Axitinib, Bosutinib, Carfilzomib, Nintedanib.

Anm. 80:

Interstitielle Lungenerkrankung nach Afatinib, Alectinib, Carfilzomib, Gefitinib, Erlotinib, Lapatinib. Dyspnoe durch Axitinib. Häufige und gefährliche Pneumonitis durch Cabozantinib, Ceritinib, Crizotinib, Everolimus, Osimertinib, Thalidomid, Temsirolimus, Trametinib, Vandetanib.

Anm. 81:

Lungenembolie z.B. nach Lenvatinib, Lenalidomid.

Anm. 82:

Anstieg der Leberenzyme unter Alectinib, Axitinib, Ceritinib, Cobimetinib, Dasatinib, Gefitinib, Idelalisib, Ixazomib, Lenalidomid, Lenvatinib, Nilotinib, Nintedanib, Palbociclib, Ponatinib, Ruxolitinib, Vemurafenib, Leberversagen unter Imatinib, Lapatinib, Lenvatinib, Pazopanib, Ponatinib, Sunitinib, Temsirolimus, Trametinib, Vandetanib.

Anm. 83:

Pankreatitis unter Dabrafenib, Dasatinib, Gefitinib, Ponatinib, Sunitinib, Trametinib.

Anm. 84

Colitis z.B. durch Idelalisib, Trametinib.

Anm. 85:

Erbrechen, Diarrhoe, Dehydratation: Alectinib, Afatinib, Bosutinib, Ceritinib, Cobimetinib, Dabrafenib, Erlotinib, Idelalisib, Ixazomib, Lapatinib, Lenalidomid, Nintedanib, Osimertinib, Pazopanib, Sunitinib, Sorafenib, Vemurafenib, Vandetanib.

Anm. 86:

Perforation im Gastrointestinaltrakt, Blutungen: Carbozantinib, (Cobimetinib), Nintedanib, Ponatinib, Pazopanib, Sunitinib, Sorafenib, Temsirolimus, Trametinib.

Anm. 87:

Enzephalopathie z.B. unter Cabozantinib (hepatisch), Carfilzomib, Lenvatinib, Vandetanib.

Anm. 88:

Periphere Neuropathien durch Ixazomib, Lenalidomid, Nintedanib, Thalidomid.

Anm. 89:

Epileptische Anfälle bei Wirkung auf Metastasen im ZNS, z.B. durch Sunitinib.

Anm. 90:

Elektrolytstörungen, z.B. durch Cobimetinib, Dabrafenib, Nilotinib (Hypomagnesiämie und andere), Nintedanib, Temsirolimus, Elektrolytstörungen können aber auch sekundäre Folgen von Erbrechen und Diarrhoe sein.

Anm. 91:

Proteinurie z.B. durch Axitinib, Nierenversagen z.B. durch Sunitinib, Trametinib.

Anm. 92:

Erhöhte Lichtempfindlichkeit z.B. unter Afatinib, Cobimetinib (mit Retinopathie).

Anm. 93:

Keratokonjunctivitis sicca unter Afatinib, Erlotinib.

Anm. 94:

Uveitis, Iritis, retinaler Venenverschluss, Netzhautablösung bei Dabrafenib, Trame-
tinib, Vemurafenib.

Anm. 95:

Hypercholesterinämie, Dyslipidämie: z.B. Ruxolitinib, Everolimus, Temsirolimus.

Anm. 96:

Hyperglykämie: (Ceritinib), Dabrafenib, Everolimus, Pomalidomid, Temsirolimus.

Anm. 97:

Tumorlyse-Syndrom, z.B. unter Bosutinib, Carfilzomib, Imatinib, Lenalidomid, Tha-
lidomid.

Anm. 98:

Neue Primärtumoren, z.B. durch Cobimetinib, Dabrafenib, Everolimus, Ibrutinib,
Trametinib und Vemurafenib.

Anm. 99:

Pyrexie z.B. unter z.B. Cobimetinib, Dabrafenib, Trametinib.

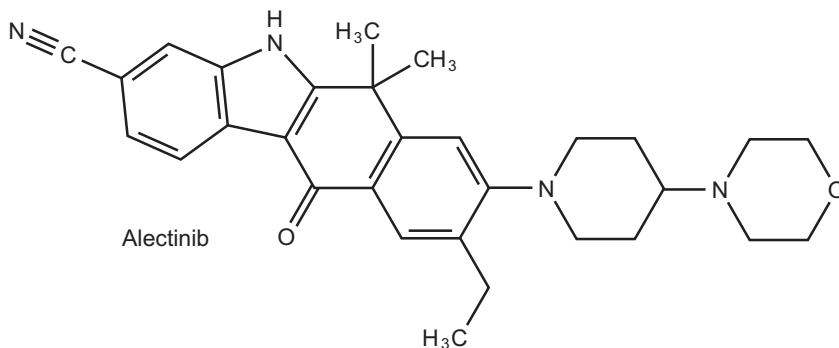
Anm. 100:

Schlechtere Resorption bei Hypazidität, z.B. Dasatinib, Gefitinib, Erlotinib, Lapatinib.

Anm. 101:

Afatinib, Carbozantinib, Cobimetinib, Ibrutinib, Idelalisib, Nintedanib, Palbociclip,
Pazopanib, Ponatinib.

Anm. 102:



Anm. 103:
Avelumab.

Anm. 104:
Aldesleukin (Proleukin®):

- ▶ Dosierung: 5 Tage i.v. Dauerinfusion 18 Mio/pro m² und Tag, 2-6 Tage Therapiepause, erneut 5 Tage i.v. Dauerinfusion 18 Mio/pro m² und Tag, 3 Wochen Therapiepause, dann Wiederholung des Zyklus. Bei unerträglichen Beschwerden muss die Dosierung reduziert werden.
- ▶ Kinetik: Die HWZ sind kurz (alpha-Phase 13 min, beta-Phase 85 min), weshalb dauerinfundiert werden muss. Die längere HWZ nach s.c. Injektion (Bvf 35-47 %) beruht auf der verzögerten Resorption; es wird wahrscheinlich eine im Vergleich zur i.v. Infusion geringere Plasmaspitzenkonzentration aufgebaut. Aldesleukin wird in der Niere metabolisiert.
- ▶ UAW, sehr häufig: Anämie, Thrombocytopenie, Anorexie, Angstgefühl, Schwindel, Kopfschmerz, Schläfrigkeit, Fieber, Tachycardie, Angina pectoris, Hypotonie, Husten, Dyspnoe, Hautausschlag und Jucken, Oligurie mit Anstieg der Retentionswerte, an der Injektionsstelle Entzündung und Schmerzen.
- ▶ UAW, häufig: Infektionen des Respirationstraktes, Leukopenie, Gerinnungsstörungen, Mikrokoagulopathie, Hyperglykämie, Hyperkaliämie, Hypocalcämie, psychiatrische und neurologische Beschwerden, Arrhythmie, Lungenödem, Pleuraerguss, Blutungen im Magen- Darm-Trakt und Urogenitaltrakt, Muskel- und Gelenkschmerzen.
- ▶ UAW, gelegentlich oder selten, aber gefährlich: Überempfindlichkeitsreaktionen, Agranulocytose, Krämpfe, Thrombose und Thrombophlebitis, Niereninsuffizienz.
- ▶ Kontraindikationen: Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom, besonders mit Metastasen, schwere Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Leberinsuffizienz, Leukocytopenie oder Thrombocytopenie, Autoimmunerkrankungen.
- ▶ Schwangerschaft: Gr 5; Stillzeit: La1 (Keine Daten).

Anm. 105:
Alectinib (Alecensa®)

- ▶ Struktur: Siehe Anm. 102.
- ▶ Mechanismus: Hemmung der ALK- und RET- Rezeptortyrosinkinasen.
- ▶ Wirkung: Apoptose ALK-positiver Tumorzellen.
- ▶ Zulassung: Monotherapie des nicht-kleinzelligen Bronchialcarcinoms bei Erwachsenen, ALK-positiv (obligatorisch!), fortgeschritten, nach Crizotinib.
- ▶ Dosierung: p.o. 2 x täglich 600 mg m.d.M., nicht sehr fettreich. Dosisreduktion → 2 x 450 mg/Tag → 2 x 300 mg/Tag bei Unverträglichkeit.
- ▶ Kinetik: Bvf im Gleichgewicht 36,9-40,3 %, PPB 99 %, V_d 475 l, CYP 3A4, aktiver Metabolit, HWZ 33 Std., Gleichgewicht nach 7 Tagen,

- ▶ UAW: Pneumonitis (absetzen), Bradycardie (reduzieren oder absetzen), Ödeme, Anämie, Sehstörungen, Obstipation/Diarrhoe, Übelkeit/Erbrechen, ALT↑ (≥ 5 x obere Norm → reduzieren oder absetzen), AST↑ (reduzieren wie ALT), Bilirubin↑, Myalgien mit CPK↑ (≥ 5 x obere Norm → vorübergehend oder dauernd absetzen).
- ▶ Interaktionen: Starke CYP-Induktoren haben wenig Einfluss, weil der Hauptmetabolit von Alectinib noch stark wirksam ist. CYP-Inhibitoren erhöhen die Plasmakonzentration mäßig. Alectinib und sein Hauptmetabolit hemmen P-gp und BCRP mäßig.
- ▶ Mutter & Kind: Reproduktionstoxisch im Tierversuch

Anm. 106:

Tabelle 101.4. Kinetische Daten der Tyrosinkinase-Hemmer.

Tabelle siehe S. 700

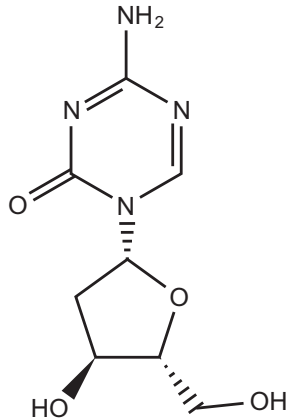
Tyrosinase-Hemmer	Bvf %	V_d	PPB %	HWZ [h]	Elimination
Imatinib (Glivec® p.o.)	98	3471	95	18	CYP 3A4
Nilotinib (Tasigna®)	30	1741	98	15	CYP 3A4
Dasatinib (Spycel®)	niedrig	25051	96	5-6	hauptsächlich CYP 3A4
Gefitinib (IRESSA®)	59	14001	90	41	CYP 3A4, CAP 2D6
Erlotinib (Tarceva®)	59	2321	95	36,2	CYP 3A4, weniger CYP 1A2
Crizotinib (Xalkori®)	43	1772	91	42	CYP 3A4
Lapatinib (Tyverb®)			99	≈ 24	CYP 3A4/3A5, CYP 2C8
Pazopanib (Votrient®)			> 99	30,9	CYP 3A4, wenig CYP 2C8 und CYP 1A2
Axitinib (Inlyta®)	58	160	99	2,5-6,1	CYP 3A4, weniger CYP 1A2, CYP 2C19, UGT1A
Ruxolitinib (Jakavi®)		53-65	95	3, aber 2 akt. Metab.	CYP 3A4, weniger CYP 2C9
Sunitinib (Sutent®)		22301	95	40-60	CYP 3A4
Sorafenib (Nexavar®)			99,5	25-48	CYP 3A4, UGT1A1, UGT1A9
Vendetanib (Caprelsa®)				19 Tage	CYP 3A4
Vermurafenib (Zelborat®)		911		51,6	CYP 3A4

Kapitel 102: Antineoplastika mit Wirkung auf die DNA oder die RNA

Anm. 1:

Merkblatt M620 der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege.

Anm. 2:



Decitabin

Anm. 3:

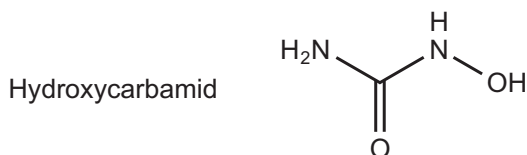
Decitabin, Dacogen[®]. 20 mg/m² i.v. infundiert während einer Stunde, Wiederholung nach 4 Wochen, insgesamt 4 Infusionen. Von den allgemeinen UAW der Antineoplastika sind Anämie, Thrombocytopenie und Fieber besonders häufig.

Anm. 4:

Pharmakon	Ziel-Enzym	physiologisches Nucleosid
Hydroxycarbamid	Ribonucleotid-Reduktase	–
Methotrexat	Dihydrofolat-Reduktase, Thymidylat-Synthase	–
Pemetrexed	Dihydrofolat-Reduktase, Thymidylat-Synthase, Glycinamid-Ribonucleo- tid-Formyltransferase	–
Pentostatin	Adenosin-Deaminase	(Adenosin, Guanosin)
Mercaptopurin, Tioguanin	Rückwärts- und Vorwärts- Hemmung von Enzymen der Purinsynthese	Adenosin und Guanosin
Cladribin	Desoxycytidinkinase	Adenosin
Nelarabin	(Enzymhemmungen sind nicht ausgeschlossen)	Guanosin
Clofarabin	Ribonuceotid-Reduktase, DNA-Polymerase	
Fludrabinphosphat	Ribonucleotid-Reduktase, DNA-Polymerase, DNA-Li- gase, DNA-Primase	
Fluorouracil	Thymidylat-Synthase	Cytidin, Ribothymidin (DNA), Uridin (RNA)
Cytarabin	DNS-Polymerase	Cytidin
Gemcitabin	Ribonucleotid-Reduktase	Cytidin
Azacitidin	(DNA-Methyltransferase)	Cytidin

Tabelle 102.1. Antimetabolite, ihre Zielenzyme und die physiologischen Nucleoside, an deren Stelle sie treten.

Anm. 5:



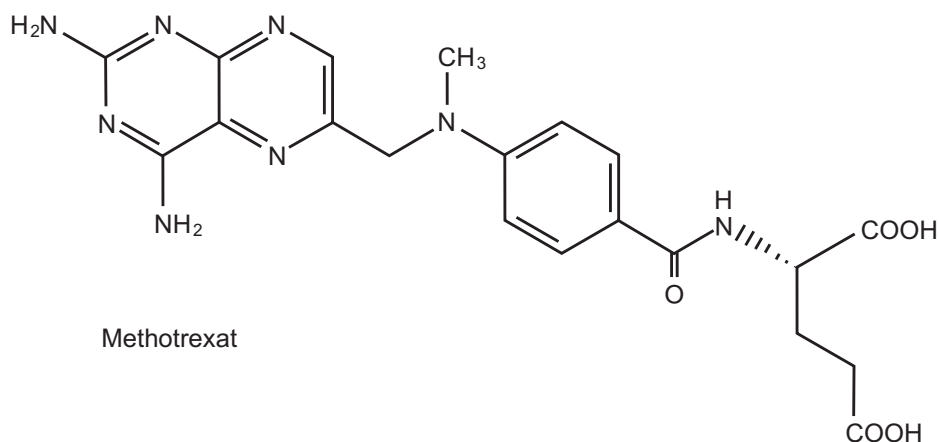
Anm. 6:

Hydroxycarbamid: Die Dosierungen sind nicht standardisierbar. Startdosis bei chronischer myeloischer Leukämie 40 mg/kg täglich, bei Thrombocythämie 15 mg/kg täglich, bei Polycythämie 15-20 mg/kg täglich.

Anm. 7:

Die Kinetik des Altmedikamentes Hydroxycarbamid ist nur teilweise bekannt, und sie ist zudem dosisabhängig. Bvf 60-100 %, V_d 0,57 l/kg, HWZ 6-7 h.

Anm. 8:



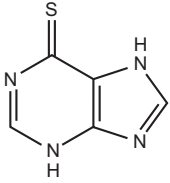
Anm. 9:

Methotrexat

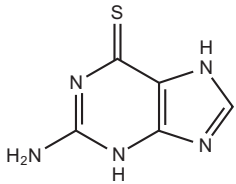
Zur Tumorthherapie ist die langsame i.v. Infusion am besten geeignet, weil die Bvf p.o. dosisabhängig und schwer abzuschätzen ist. Einzelheiten enthält der Zulassungstext. Die Infusion erfordert die Dosisberechnung und Überwachung durch Onkologen.

- Bei Dosen über 100 mg/m² muss mit Calciumfolinat den UAW vorgebeugt werden.
- Die fehlerhafte Berechnung des Dosis hat zu Todesfällen geführt. Bestimmung der Plasmakonzentration nach einer Infusion: Sollwerte < 0,5 µmol/l nach Tag 1, < 0,5 µmol/l nach Tag 2, < 0,05 µmol/Tag nach Tag 3. Auch bei korrekter Dosisberechnung kann die Plasmakonzentration durch Niereninsuffizienz oder Interaktionen (besonders mit sauren Pharmaka) erhöht sein.

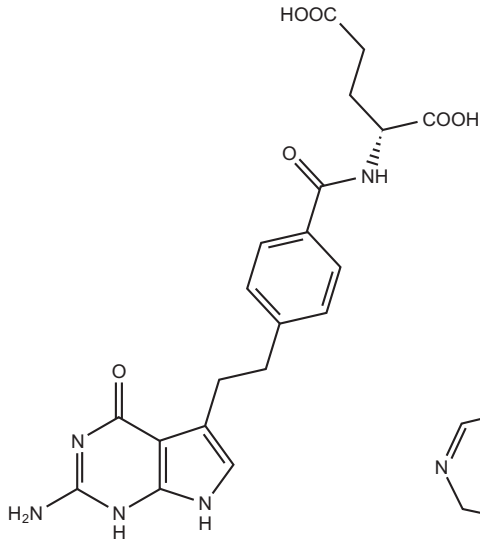
Anm. 10:



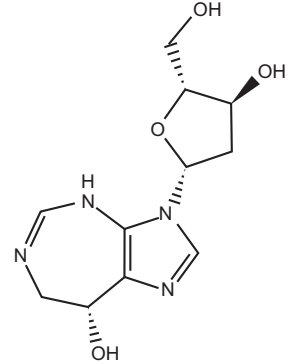
Mercaptopurin



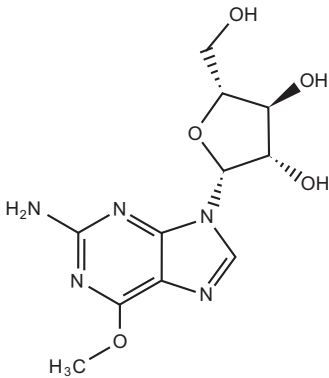
Tioguanin



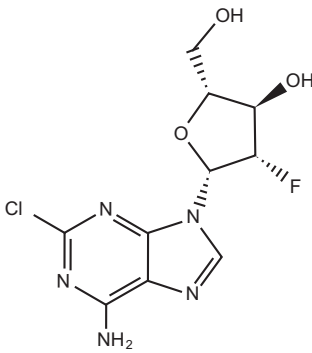
Pemetrexed



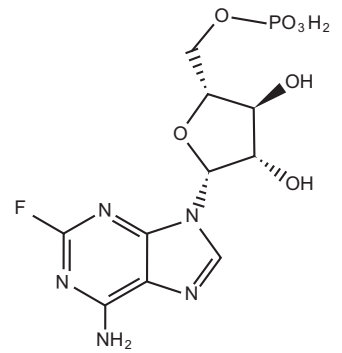
Pentostatin



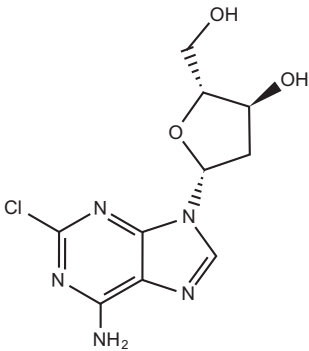
Nelarabin



Clofarabin



Fludarabinphosphat



Cladribin

Anm. 11:

Pemetrexed (Alimta®) 500 mg/m² wird in 10 min i.v. infundiert. Die Infusion wird an 20 Folgetagen wiederholt. 7 Tage vor der ersten bis 21 Tage nach der letzten Infusion erhält der Patient täglich 1000 µg Folat, ferner einen Tag vor der ersten Infusion, am ersten Infusionstag und einen Tag später je 2 x 4 mg Dexamethason, und außerdem eine Woche vor der ersten Infusion und danach an jedem Infusionstag 1000 µg Vitamin B12 i.m. Vitamin B12 wird bei jedem dritten Zyklus erneut injiziert.

Anm. 12:

Pentostatin

Vorausinfusion von 1000 ml isotonischer Lösung (Glukose oder Glukose/NaCl-Kombination), danach Nipent® 4 mg/m² in 20-30 min i.v., danach nochmals 500 ml Glukose/NaCl. Wiederholung in Abständen von 2 Wochen.

Anm. 13:

V_d 23,1 ± 6,16 l/m², PPB 4%, HWZ 4,93-10 h.

Anm. 14:

2,5 mg/kg KG und Tag ist ein Dosis-Richtwert, der vielen Einflüssen unterliegt, und der nach dem Ergebnis der engmaschig zu bestimmenden Neutrophilen- und Thrombocytenzahl zu korrigieren ist.

Anm. 15:

Bvf 5-35 % (hoher Erstpassageeffekt), V_d 0,9 l/kg bei Erwachsenen, PPB 19 %, Abbau durch Xanthinoxidas zu 6-Thioharnsäure, HWZ 90 min.

Anm. 16:

Tioguanin-Aspen® in unterschiedlicher Dosis je nach Kombinationstherapie, Richtwert 100 mg/m² 2 x täglich p.o., mit viel Flüssigkeit.

Anm. 17:

Bvf nur 20-30 %, HWZ 5-9 h. Elimination durch Metabolismus (Methylierung, Desaminierung), Ausscheidung der Metabolite renal.

Anm. 18:

2-Chlor-2'-desoxy-β-D-adenosinmonophosphat, das teilweise zum Triphosphat aufgebaut werden kann.

Anm. 19:

Fludarabin: 25 mg/m² i.v. an den Tagen 1, 2, 3,4, 5, Pause an den Tagen 6-28, dann nächster Zyklus. Durchschnittlich 6 Zyklen.

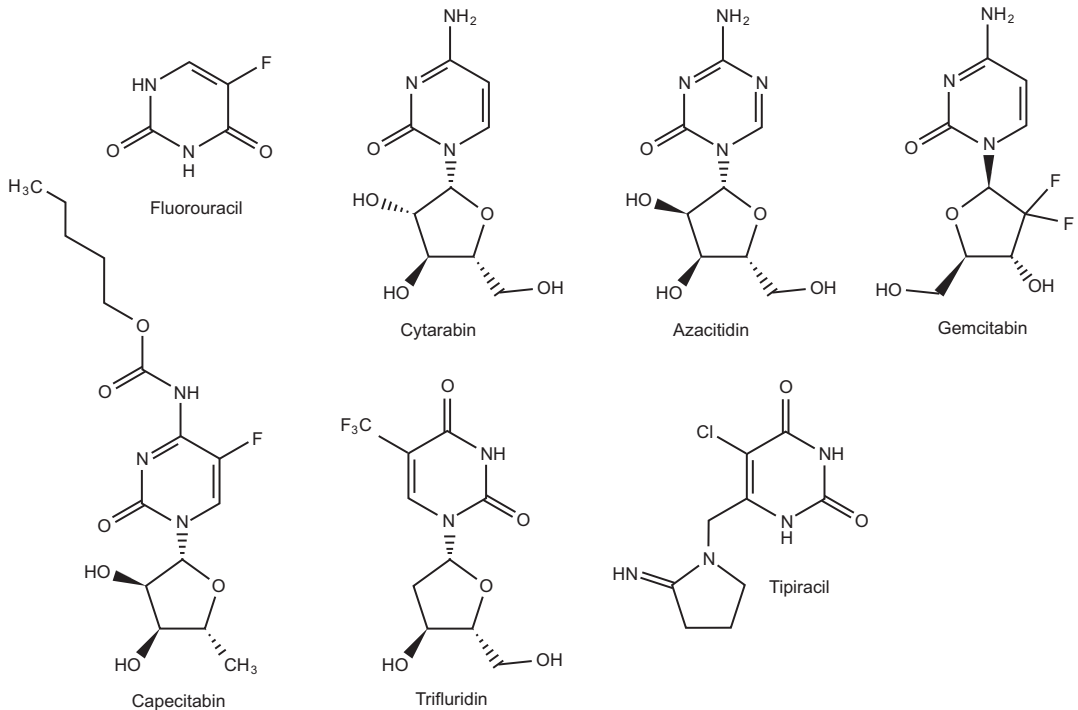
Anm. 20:

Fludarabin: Bvf 55%, V_d 2,4 ± 1,6 l stark variabel, PPB 19-29%, terminale HWZ 20 h.

Anm. 21:

Nelarabin: Personen > 16 Jahre: Atriance® 1500 mg/m² i.v. Infusion über 2 h an den Tagen 1, 3, 5, Pause bis zum Tag 21, danach Wiederholung des Zyklus. Kinder 650 mg/m² i.v. Infusion über 1 h an den Tagen 1-5, Pause bis zum Tag 21.

Anm. 22:



Anm. 23:

Muss HB, Berry DA, Cirrincione CT, Theodoulou M, Mauer AM, Kornblith AB, Partridge AH, Dressler LG, Cohen HJ, Becker HP, Kartcheske PA, Wheeler JD, Perez EA, Wolff AC, Gralow JR, Burstein HJ, Mahmood AA, Magrinat G, Parker BA, Hart RD, Grenier D, Norton L, Hudis CA, Winer EP (2009) Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 360:2055-2065.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19439741>

Anm. 24:

Capecitabin®, Richtwert 2 x 1250 mg/m² p.o. Für die verschiedenen Tumoren und Kombinationen gibt es unterschiedliche Protokolle.

Anm. 25:

Gemcitabin 1000-1250 mg/m² i.v. in 30 min, verschiedene Zyklen.

Anm. 26:

Cytarabin Richtwert 1-3 g/m² in 1-3 h i.v., 2 x täglich, für 4-6 Tage (Klinikaufenthalt).

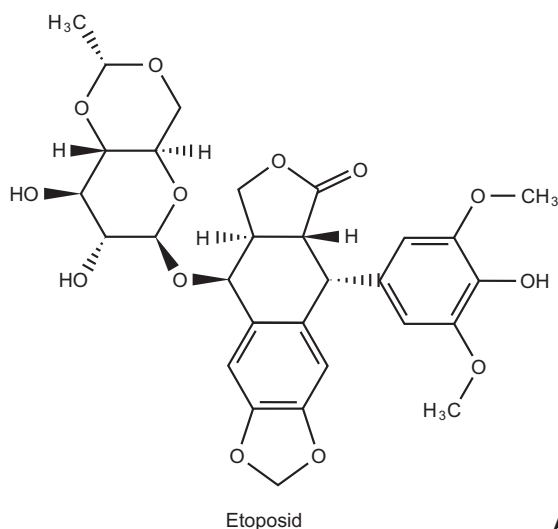
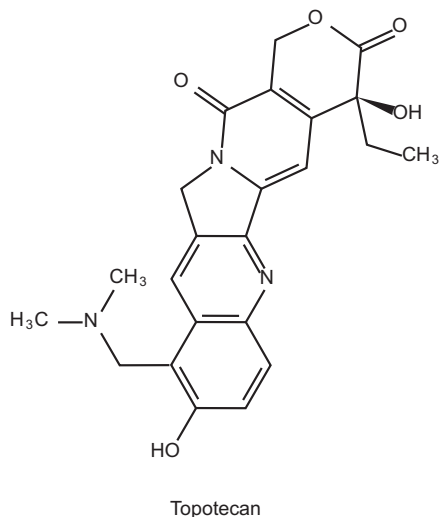
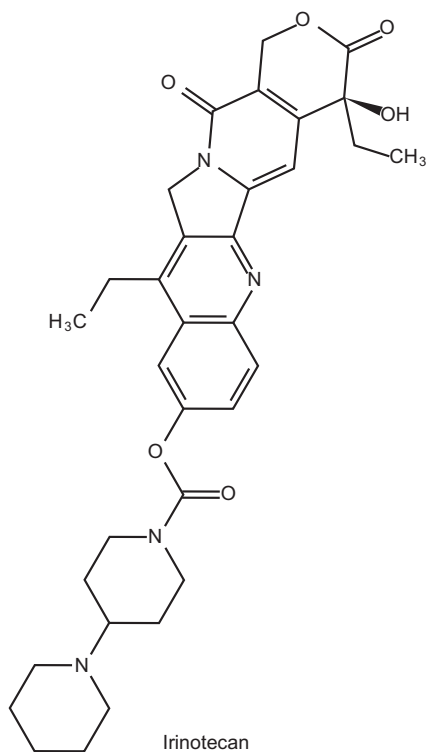
Anm. 27:

Acatizidin: Vidaza® 75 mg/m² s.c. an den Tagen 1-7, Pause an den Tagen 8-28, 6 Zyklen.

Anm. 28:

Azacitidin: Bvf 81 %, V_d 76 ± 26 l, HWZ 41 ± 8 min, Metabolismus durch Cytidin-Deaminase und Spontanhydrolyse.

Anm. 29:



Anm. 30:

Irinotecan: 350 mg/m² Infusion i.v. in 30-90 min, Wiederholung alle 3 Wochen. Die lebensgefährliche Diarrhoe setzt verzögert ein. Sie muss stationär behandelt werden mit Infusion angepasster Elektrolytlösungen und Gabe des Antidiarrhoikums Loperamid initial 4 mg, danach zweistündlich 2 mg. Eine Antibiotikaprophylaxe wird empfohlen.

Anm. 31:

Topotecan 1,5 mg/m² i.v. Infusion in 30 min an den Tagen 1-5, Pause bis Tag 21. Eine Arzneiform für die Gabe p.o. ist verfügbar.

Anm. 32

Bvf 30-40 %, V_d 130 l, PPB 35 %, 20-60 % werden unverändert renal-tubulär eliminiert, eine kleine Fraktion wird mit CYP 3A4 metabolisiert. HWZ 2-3 h.

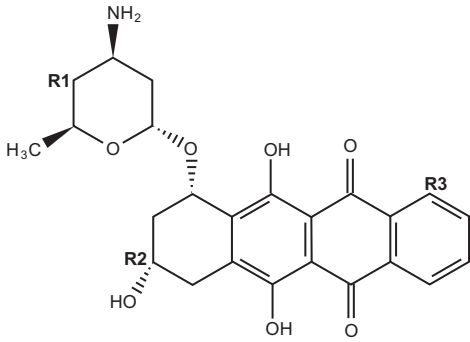
Anm. 33:

Etoposid: 60-120 mg/m² Infusion i.v. in 0,5-2 h an den Tagen 1-5, Pause bis Tag 21. Zur Reduktion der Nephrotoxizität soll der Patient 1,5-3,5 l Flüssigkeit/Tag trinken.

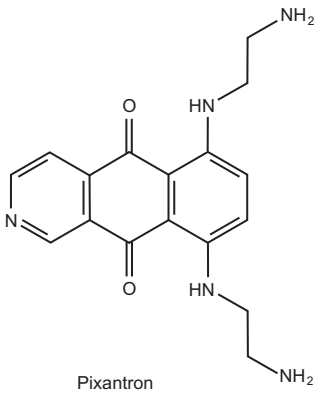
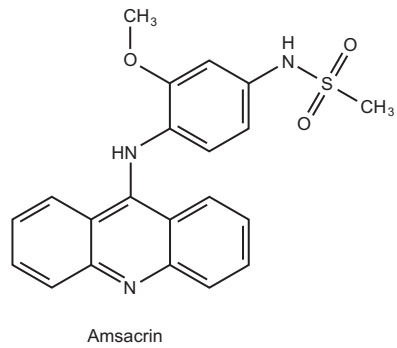
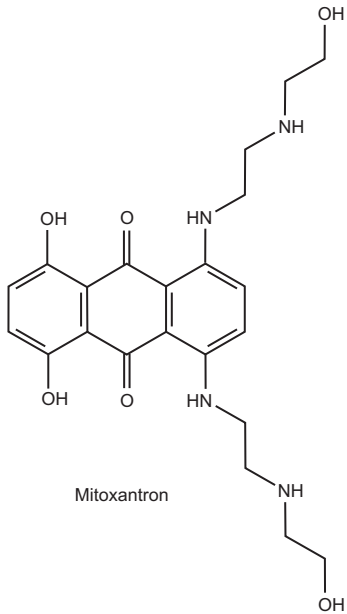
Anm. 34:

V_d 18-29 l, PPB 97 %, HWZ 4-11 h. Die Bvf bei oraler Zufuhr schwankt erheblich zwischen 25 und 75 % und ist zu sättigen, weshalb die Einzeldosen 200 mg nicht übersteigen sollen.

Anm. 35:



	R1	R2	R3
Doxorubicin	HO		
Epirubicin	HO		
Daunorubicin	HO		
Idarubicin	HO		H



Anm. 36:

Ashley N, Poulton J (2009) Anticancer DNA intercalators cause p53-dependent mitochondrial DNA nucleoid re-modelling. *Oncogene* 28:3880-3891.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19684617>

Anm. 37:

Doxorubicin, Indikationen:

- Akute lymphatische und myeloische Leukämie, Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphom, multiples Myelom,
- Weichteil-Sarkom, Osteosarkom, Ewing-Sarkom,
- Kleinzelliges Bronchialcarcinom,
- Mammacarcinom, fortgeschrittenes Ovarialcarcinom, Endometriumcarcinom,
- Wilms-Tumor und Carcinome der Harnblase,
- Neuroblastome,
- Schilddrüsentumoren.

Anm. 38:

Doxorubicin hat ein hohes V_d (25 l/kg). Es wird zum wirksamen Doxorubicinol reduziert. Beide Stoffe werden zur Hälfte mit der Galle ausgeschieden. HWZ 30-50 h.

Anm. 39:

Epirubicin: Richtwert für die i.v. Infusion 60-90 mg/m² in 3-5 min.

Anm. 40:

Daunorubicin V_d 1006-1725 l/m², PPB 50-60 %, HWZ 18,5 h.

Anm. 41:

Idarubicin (Zavedox[®])

Richtwert 8 mg/m² in 5-10 min i.v., an mehreren Folgetagen je nach Therapieschema.

Anm. 42:

Idarubicin Bvf 30 % mit großen Schwankungen, V_d 64 l/kg, PPB 94-97 %, HWZ 15-35 h.

Anm. 43:

Amsacrin 90 mg/m² Infusion i.v. an 5 aufeinander folgenden Tagen, 2 Tage Pause. Wiederholung dieses Zyklus je nach Befund.

Anm. 44:

Amsacrin V_d 1,67 l/kg, PPB >95 %, HWZ 6,3 h.

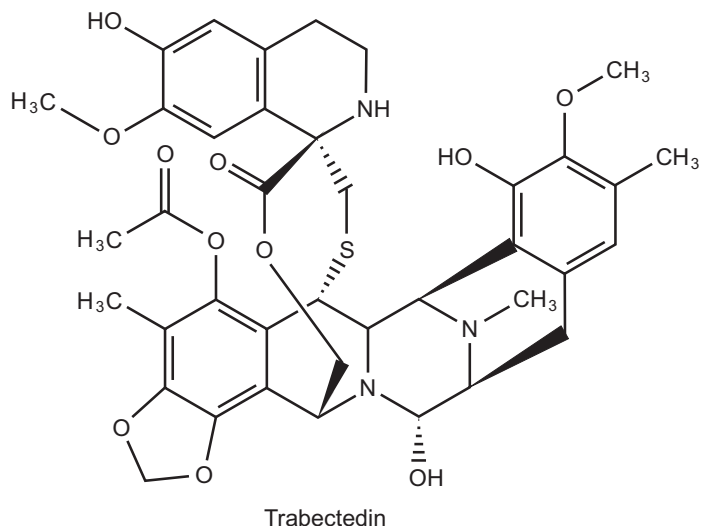
Anm. 45:

Mitoxantron wird teilweise metabolisiert und über den Stuhl (2/3) und Urin (1/3) ausgeschieden. Mitoxantron V_d 1875-2248 l/m², PPB 78 %, HWZ 36-215 h.

Anm. 46:

Pixantron: 50 mg/m² KO an Tagen 1,8,15, Pause bis Tag 28, bis zu sechs Zyklen.

Anm. 47:



Anm. 48:

N. N. (2006) Trabectedin: Ecteinascidin 743, Ecteinascidin-743, ET 743, ET-743, NSC 684766. *Drugs R D* 7:317-328.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16922593>

D'Incalci M, Galmarini CM (2010) A review of trabectedin (ET-743): a unique mechanism of action. *Mol Cancer Ther* 9:2157-2163.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20647340>

Anm. 49:

Die Bindung an N2 wird nur von Trabectedin bevorzugt, die Alkylantien und Platin-Verbindungen bevorzugen bei Bindung an Guanin die Positionen N7 und O6.

Anm. 50:

Trabectedin: Yondelis® 1,5 mg/m² je nach Protokoll in 3h-24 h Infusion iv, vorher 30 mg Dexamethason.

Anm. 51:

Trabectedin (Yondelis®) V_d > 5000 l, PPB > 94 %, HWZ 180 h. Trabectedin ist Substrat von CYP 3A4. Sein Metabolismus wird beschleunigt durch Enzyminduktoren, verzögert durch konkurrierende CYP 3A4-Substrate.

Anm. 52:

Feld J (2010) Charakterisierung der DNA-schädigenden Wirkung von Acrylamid in Lebensmitteln am Modell der Ratte. Techn. Univ. Kaiserslautern, Dissertation D 386, p. 28 ff.

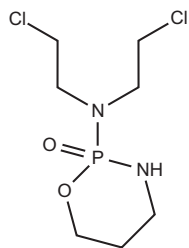
Gates KS (2009) An overview of chemical processes that damage cellular DNA: spontaneous hydrolysis, alkylation, and reactions with radicals. Chem Res Toxicol 22:1747-1760.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19757819>

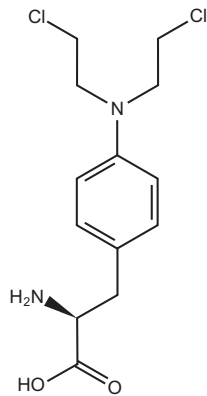
Anm. 53:

Nur für wenige ältere Alkylantien ist die Aktivierung nicht nachgewiesen, z.B. für Melphalan. Solche Alkylantien haben aber Strukturverwandte, deren Aktivierung erwiesen ist.

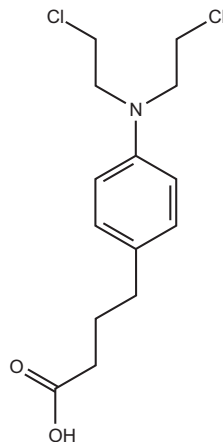
Anm. 54:



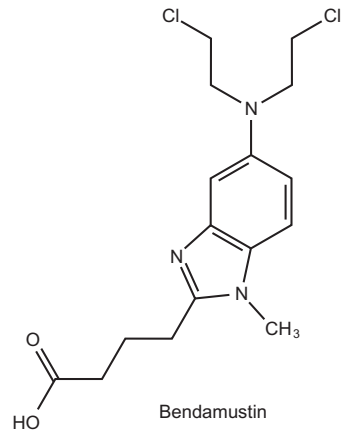
Cyclophosphamid



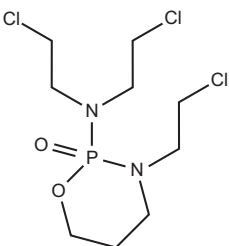
Melphalan



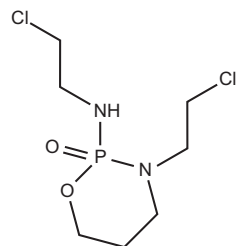
Chlorambucil



Bendamustin

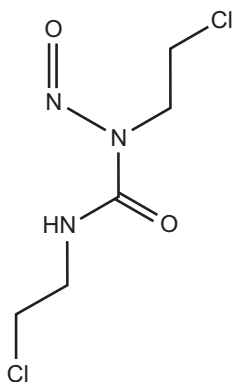


Trophosphamid

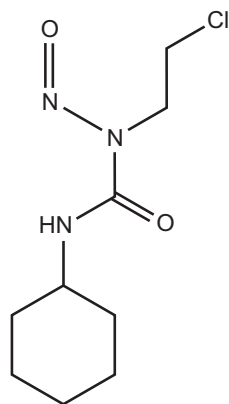


Iphosphamid

Anm. 55:

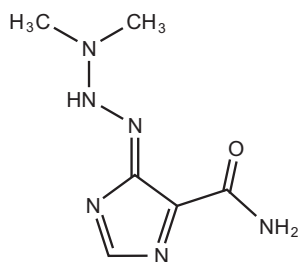


Carmustin

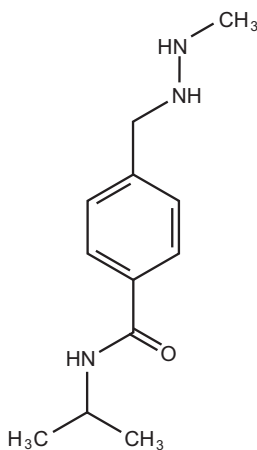


Lomustin

Anm. 56:

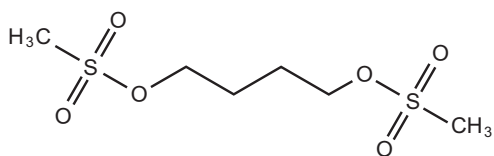


Dacarbazin

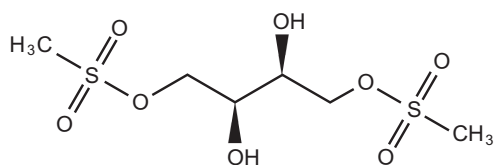


Temozolomid

Anm. 57:

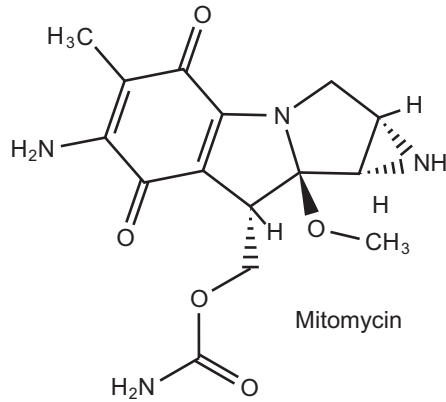


Busulfan



Treosulfan

Anm. 58:



Anm. 59:

In der nachfolgenden Aufzählung wird der Übersicht halber bei den einzelnen Alkylantien nicht vermerkt, ob sie als Monotherapie oder in Kombinationen eingesetzt werden, und ob sie für die Erstlinien- oder Zweitlinientherapie zugelassen sind.

Akute lymphatische Leukämie: Cyclophosphamid.

Morbus Hodgkin: Cyclophosphamid, Ifosfamid, Lomustin, Dacarbazin, Procarbazine.

Non-Hodgkin-Lymphom: Cyclophosphamid, Ifosfamid, Trofosfamid, Chlorambucil. (Morbus Waldenström), Bendamustin, Carmustin.

Chronische lymphatische Leukämie: Cyclophosphamid, Chlorambucil, Bendamustin.

Chronische myeloische Leukämie: Busulfan.

Multipl. Myelom, Plasmocytom: Cyclophosphamid, Melphalan, Bendamustin, Carmustin.

Mammacarcinom: Cyclophosphamid, Ifosfamid.

Zervixcarcinom: Ifosfamid, Mitomycin.

Ovarialcarcinom: Cyclophosphamid, Melphalan, Treosulfan.

Hodentumoren: Ifosfamid.

Kleinzelliges Bronchialcarcinom: Cyclophosphamid, Ifosfamid, Lomustin.

Nicht kleinzelliges Bronchialcarcinom: Ifosfamid, Mitomycin.

Ewing-Sarkom: Cyclophosphamid, Ifosfamid, Dacarbazin (einige Weichteilsarkome).

Osteosarkom: Cyclophosphamid, Ifosfamid.

Rhabdomyosarkom: Cyclophosphamid.

Gliom: Carmustin, Lomustin.

Neuroblastom: Cyclophosphamid.

Malignes Melanom: Lomustin, Dacarbazin.

Gastrointestinale Carcinome (Ösophagus-, Magen-, Pankreas-, Colon-, Rectum-, Leber-): Mitomycin.

Konditionierung vor allogener Knochenmarkstransplantation: Cyclophosphamid, Busulfan.

Autoimmunerkrankungen: Cyclophosphamid, Busulfan.

Anm. 60:

Cyclophosphamid (Endoxan®): Infusion 600-1000 mg/m² an einem oder an zwei Tagen, alle 3 Wochen.

Ifosfamid: Infusion 1,5-1,8 g/m² an den Tagen 1, 2, 3, 4, 5, Wiederholung nach 3 Wochen.

Trofosfamid (Ixoten®) p.o. 3 x 50 mg/Tag.

Chlorambucil (Leukeran®) p.o. 0,1 mg/kg/Tag oder 0,4 mg/kg alle 2-3 Wochen oder 1 mg/kg an den Tagen 1, 2, 3, 4, 5, alle 4-5 Wochen.

Melphalan (Alkeran®): p.o. 9 mg/m² an Tagen 1, 2, 3, 4, oder 0,25 mg/kg an Tagen 1, 2, 3, 4. Wiederholung nach 4 Wochen.

Bendamustin (Levact®): Infusion 120-150 mg/m² an den Tagen 1 und 2, Wiederholung nach 4 Wochen.

Carmustin: Langsame Infusion 200 mg/m² alle 6 Wochen. Von Carmustin gibt es eine Arzneiform zur lokalen Applikation in die Operationshöhle nach Operation eines Hirntumors (GLIADEL® 7,7 mg IMPLANTAT).

Lomustin (Cecenu®): p.o. 70-100 mg/m² alle 6 Wochen.

Dacarbazin: Infusion in 15-30 min 200-250 mg/m² an Tagen 1, 2, 3, 4, 5 aller 3 Wochen bei malignem Melanom.

Procarbazin: (Natulan®) p.o. 100 mg/m² für 7-14 Tage.

Temozolomid: p.o. 150 mg/m² an den Tagen 1, 2, 3, 4, 5, Wiederholung nach 4 Wochen.

Busulfan: p.o. 0.6 mg/kg täglich, bei 15 000 Leukocyten/mm³ absetzen.

Treosulfan (Ovastat®): p.o. täglich 4 x 100-150 mg/m² für 4 Wochen, dann 4 Wochen Pause.

Mitomycin: i.v. 10-20 mg/m² alle 6-8 Wochen, oder 8-12 mg/m² alle 3-4 Wochen.

Anm. 61:

<http://www.bccancer.bc.ca/HPI/DrugDatabase/DrugIndexPro/default.htm>

Zugriff 19. Juni 2018

Anm. 62:

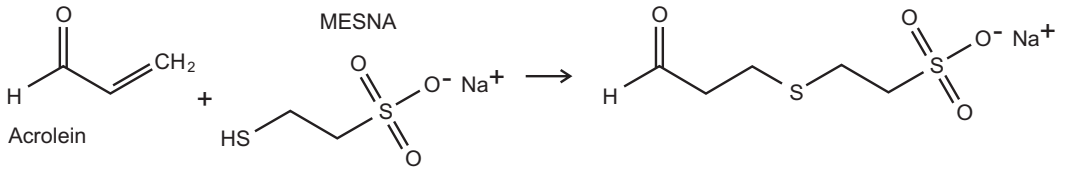
Greig NH, Sweeney DJ, Rapoport SI (1988) Comparative brain and plasma pharmacokinetics and anticancer activities of chlorambucil and melphalan in the rat. *Cancer Chemother Pharmacol* 21:1-8.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=3342460>

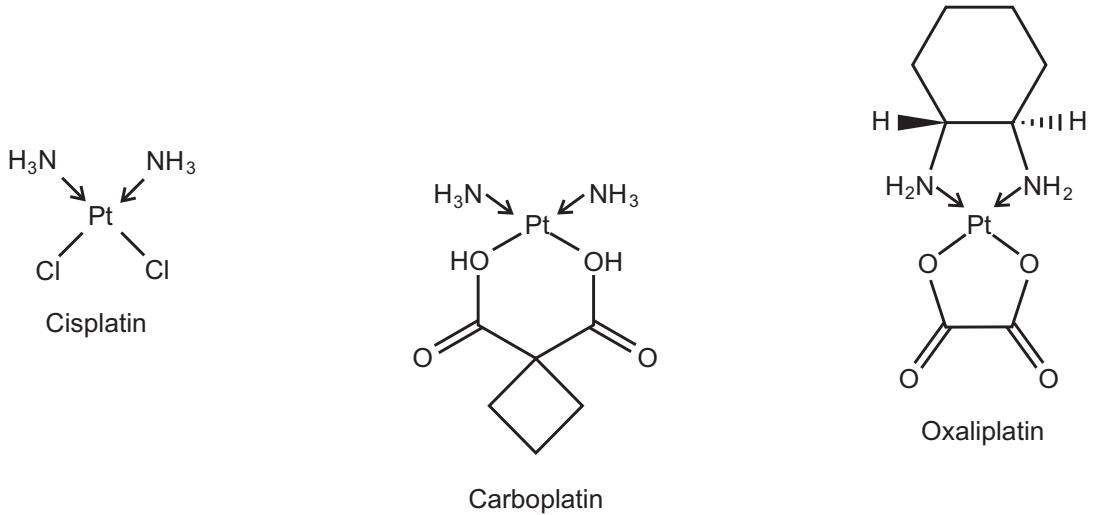
Mirkes PE, Greenaway JC (1982) Teratogenicity of chlorambucil in rat embryos in vitro. *Teratology* 26:135-143.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=7157190>

Anm. 63:



Anm. 64:



Anm. 65:

Steinhilber D, Schubert-Zsilavecz M, Roth HJ (2005) Medizinische Chemie. Stuttgart: Deutscher Apothekerverlag, S. 478.

Anm. 66:

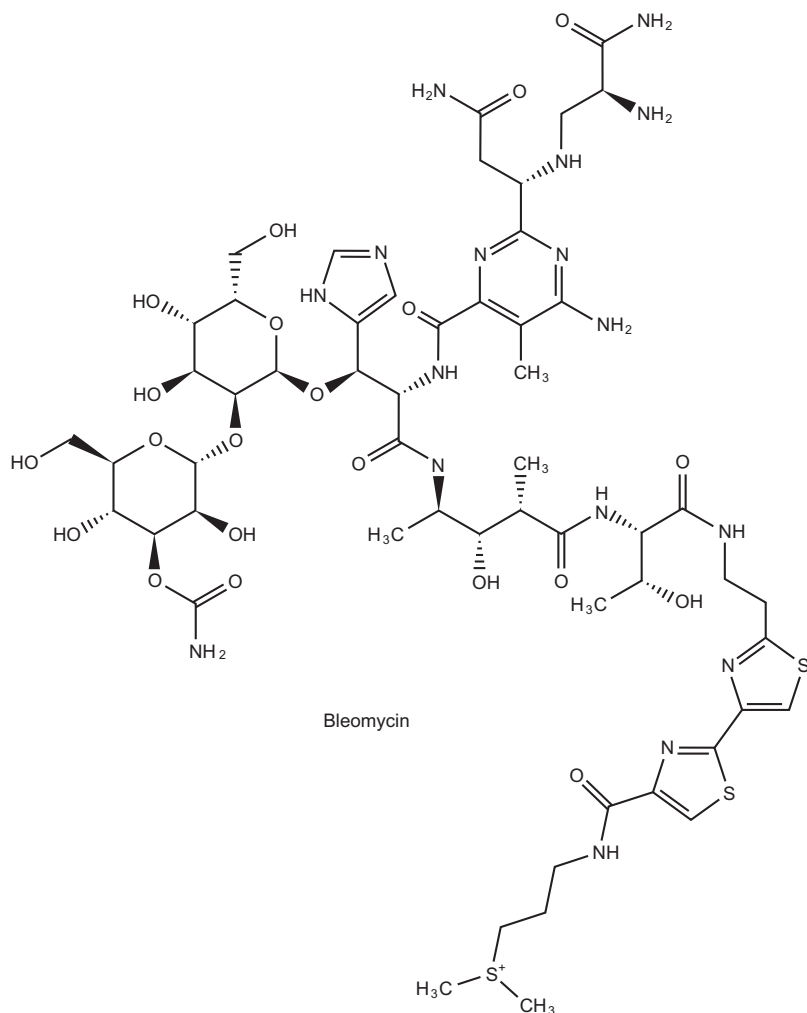
Cisplatin: 50-120 mg/m² alle 3 Wochen, oder 15-20 mg/m² an Tagen 1, 2, 3, 4, 5 alle 3-4 Wochen, sehr langsam über 6-8 h. Weniger bei Niereninsuffizienz.

Carboplatin: Alle 4 Wochen 400 mg/m² in 15-60 min i.v. Weniger bei Niereninsuffizienz.

Oxaliplatin: Alle zwei Wochen 85 mg/m² in 2-6 h i.v., zwölfmal wiederholen. Weniger bei Niereninsuffizienz.

Vor und nach den Infusionen stark hydrieren.

Anm. 67:



Anm. 68:

Petering DH, Byrnes RW, Antholine WE (1990) The role of redox-active metals in the mechanism of action of bleomycin. *Chem Biol Interact* 73:133-182.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1690086>

Mahmutoglu I, Kappus H (1988) Redox cycling of bleomycin-Fe(III) and DNA degradation by isolated NADH-cytochrome b5 reductase: involvement of cytochrome b5. *Mol Pharmacol* 34:578-583.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2459594>

Hecht SM (1986) DNA strand scission by activated bleomycin group antibiotics. *Fed Proc* 45:2784-2791.

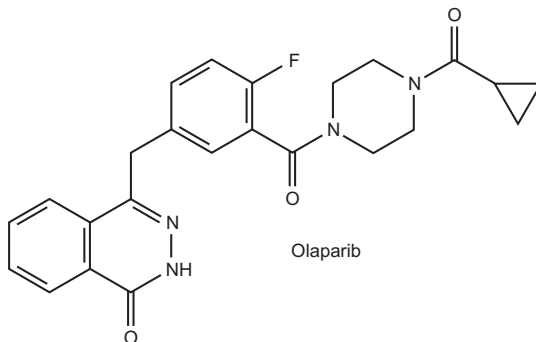
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2429877>

Anm. 69:
mit NADPH-Cytochrom b5-Reduktase

Anm. 70:
Bleomycin kann i.v., im, intraarteriell und in Pleuraergüsse injiziert werden.
Dosierungsbeispiel i.v.: $10-15 \times 10^3 \text{ IE/m}^2$ (gelöst in 50 ml Kochsalzlösung) in 10-15 min,
1-2 x/Woche, Wiederholung nach 3-4 Wochen, bis zu einer Gesamtdosis von $400 \times 10^3 \text{ IE}$.
Die Dosierung ist bereits ab einem Alter von 40 Jahren und bei Niereninsuffizienz (GFR
< 50 ml/min) herabzusetzen.

Anm. 71:
60-70 % des Bleomycin werden unverändert renal mit 2-4 h HWZ ausgeschieden. Das
intrazellulär aufgenommene Bleomycin wird enzymatisch hydrolysiert. V_d 17,5 l/kg,
aber dennoch kein wesentlicher Übertritt in den Liquor.

Anm. 73:



Anm. 74:

De Felice F, Tombolini V, Marampon F, Musella A, Marchetti C (2017) Defective DNA repair mechanisms in prostate cancer: impact of olaparib. Drug Des Devel Ther 11:547-552

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=28280302>

Der Text ist im Netz frei zugänglich und beschreibt die Ereignisfolge bei der DNA-Reparatur Schritt für Schritt.

Lee JM, Ledermann JA, Kohn EC (2014) PARP Inhibitors for BRCA1/2 mutation-associated and BRCA-like malignancies. Ann Oncol 25:32-40

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24225019>

Plummer R (2011) Poly(ADP-ribose) polymerase inhibition: a new direction for BRCA and triple-negative breast cancer? *Breast Cancer Res* 13:218
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21884642>

Sessa C (2011) Update on PARP1 inhibitors in ovarian cancer. *Ann Oncol* 22 Suppl 8:viii72-viii76
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22180407>

Rottenberg S, Jaspers JE, Kersbergen A, van der BE, Nygren AO, Zander SA, Derksen PW, de Bruin M, Zevenhoven J, Lau A, Boulter R, Cranston A, O'Connor MJ, Martin NM, Borst P, Jonkers J (2008) High sensitivity of BRCA1-deficient mammary tumors to the PARP inhibitor AZD2281 alone and in combination with platinum drugs. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105:17079-17084

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18971340>

In dieser Veröffentlichung wird die Aktivierung der Apoptose unter der Wirkung von Olaparib diskutiert.

Evers B, Drost R, Schut E, de Bruin M, van der BE, Derksen PW, Holstege H, Liu X, van Drunen E, Beverloo HB, Smith GC, Martin NM, Lau A, O'Connor MJ, Jonkers J (2008) Selective inhibition of BRCA2-deficient mammary tumor cell growth by AZD2281 and cisplatin. *Clin Cancer Res* 14:3916-3925
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18559613>

Farmer H, McCabe N, Lord CJ, Tutt AN, Johnson DA, Richardson TB, Santarosa M, Dillon KJ, Hickson I, Knights C, Martin NM, Jackson SP, Smith GC, Ashworth A (2005) Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature* 434:917-921
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15829967>

Bryant HE, Schultz N, Thomas HD, Parker KM, Flower D, Lopez E, Kyle S, Meuth M, Curtin NJ, Helleday T (2005) Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. *Nature* 434:913-917
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15829966>

Anm. 75:

Die Beschreibung des Wirkungsmechanismus in dieser Form herrscht zwar in der Literatur vor, reicht aber nicht aus.

– Doppelstrangbrüche entstehen erstens spontan oder durch Strahlen- oder Fremdstoffwirkung. Sie werden durch homologe Rekombination repariert, wenn die gewebetypischen Tumorsupressor-Gene funktionsfähig sind. In Zellen des Ovars, der Eileiter, des Peritoneum usw. sind die BRCA-Gene die Tumorsupressor-Gene. Wenn sie

durch Mutation (bereits in der Keimbahn) und Deletion funktionsunfähig sind, übernimmt das fehlerhaft arbeitende nichthomologe endverbindende Reparatursystem (nonhomologous endjoining repair system) die Reparatur. Seine Fehler bei der Reparatur erzeugen Instabilität der DNA. In Kapitel 103 (Cancerogenese) ist beschrieben, wie dies zur Tumorentstehung führt. Eine wesentliche Apoptose erfolgt auf diesem Wege nicht.

– Doppelstrangbrüche entstehen zweitens an Einzelstrangbrüchen, deren Reparatur durch Olaparib verhindert wrd. Sie müssten zum gleichen Schicksal wie die bereits vorgestellten Doppelstrangbrüche führen, also die Wahrscheinlichkeit der Tumorentstehung erhöhen. Tatsächlich verfallen die Tumorzellenellen aber erweislich der Apoptose (typische Morphologie, Nachweis der Aktivierung von Caspase 3). Wie und an welcher Stelle des Replikationscyclus die Apoptose ausgelöst wird, ist nicht veröffentlicht.

Anm. 76:

Olaparib: Bvf ?, t_{\max} Gg 1,2-4 h, C_{\max} Gg 53,9 $\mu\text{g/ml}$, V_d 2,4 l/kg, PPB 82 %, Metabolismus mit CYP 3A4 und 3A5, HWZ 11,9 h.

Yamamoto N, Nokihara H, Yamada Y, Goto Y, Tanioka M, Shibata T, Yamada K, Asahina H, Kawata T, Shi X, Tamura T (2012) A Phase I, dose-finding and pharmacokinetic study of olaparib (AZD2281) in Japanese patients with advanced solid tumors. *Cancer Sci* 103:504-509

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22145984>

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1349-7006.2011.02179.x/full>

Zugriff 18. Juni 2018

Anm. 77:

Shen DW, Pouliot LM, Hall MD, Gottesman MM (2012) Cisplatin resistance: a cellular self-defense mechanism resulting from multiple epigenetic and genetic changes. *Pharmacol Rev* 64:706-721.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22659329>

Anm. 78:

Inotuzumab Ozogamicin (Besponsa[®]) ist ein Konjugat aus einem MAb, der gegen CD22 auf der Oberfläche von B-Zellen gerichtet ist, und Calicheamicin. Calicheamicin erzeugt DNA-Strangbrüche. Es ist ein Hydrazin-Derivat und steht deshalb hier bei den Hydrazinen. Der genaue Wirkungsmechanismus ist nicht bekannt. – Das Konjugat ist zur Therapie der akuten lymphatischen Leukämie zugelassen und muss i.v. injiziert werden.

Kapitel 103: Chemische Cancerogenese

Anm. 1:

Neumann HG, Ambs S, Bitsch A (1994) The role of non-genotoxic mechanisms in arylamine carcinogenesis. *Environ Health Perspect* 102 Suppl. 6: 173-176.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=7889843>

Anm. 2:

Vorstellbar sind zwar auch DNA-Schäden nur durch Intercalation. Das Ethidium-Kation (Laborchemikalie Ethidiumbromid!) intercaliert zwischen die DNA-Stränge, drängte sie auseinander und verursachte dadurch Ablesefehler (frame shift mutations). Unerwartet aber steht der Nachweis einer cancerogenen Wirkung aus. Im Gegenteil wurde Ethidiumbromid bei Kühen gegen die Schlafkrankheit in hohen Dosen appliziert, ohne dass die Tumorinzidenz anstieg. Die cancerogene Wirkung bei Laboratoriumsarbeitern wird massiv bezweifelt.

Oswald N (2017): Ethidium bromide: a reality check
<http://bitesizebio.com/95/ethidium-bromide-a-reality-check/>
 Zugriff 18. Juni 2018

Lowe D (2016): The myth of ethidium bromide
<http://blogs.sciencemag.org/pipeline/archives/2016/04/18/the-myth-of-ethidium-bromide>
 Zugriff 18. Juni 2018

National Toxicology Program, CAS registry Number 1239-45-8, Ethidium bromide, Toxicity Effects
https://tools.niehs.nih.gov/cebs3/ntpviews/index.cfm?action=testarticle.toxicity&cas_number=1239-45-8
 Zugriff 18. Juni 2018

Anm. 3:

Nair J, Vaca CE, Velic I, Mutanen M, Valsta LM, Bartsch H (1997) High dietary omega-6 polyunsaturated fatty acids drastically increase the formation of etheno-DNA base adducts in white blood cells of female subjects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 6:597-601.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9264272>

Bartsch H, Nair J, Velic I (1997) Etheno-DNA base adducts as tools in human cancer aetiology and chemoprevention. *Eur J Cancer Prev* 6:529-534.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9496454>

Nair J (1999) Lipid peroxidation-induced etheno-DNA adducts in humans. *IARC Sci Publ* 55-61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10626208>

Kapitel 104: Cancerogene

Anm. 1:

ARNT = aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator. ARNT ist nicht im Cytoplasma, sondern im Karyoplasma lokalisiert:

Chilov D, Camenisch G, Kvietikova I, Ziegler U, Gassmann M, Wenger RH (1999) Induction and nuclear translocation of hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1): heterodimerization with ARNT is not necessary for nuclear accumulation of HIF-1 α . *J Cell Sci* 112 (Pt 8):1203-1212.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10085255>

Anm. 2:

Verteilungskoeffizient Octanol:Wasser = $10^{6.2}$: 1.

Anm. 3:

Sorg O, Zennegg M, Schmid P, Fedosyuk R, Valikhnovskyi R, Gaide O, Kniazevych V, Saurat JH (2009) 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) poisoning in Victor Yushchenko: identification and measurement of TCDD metabolites. *Lancet* 374:1179-1185.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19660807>.

Die beim Vergifteten gemessenen TCDD-Konzentrationen waren mehr als 50000-fach höher als bei der Durchschnittsbevölkerung. Die HWZ bei diesen hohen Konzentrationen war auf 15,4 Monate verkürzt.

Anm. 4:

Safe S, Krishnan V (1995) Cellular and molecular biology of aryl hydrocarbon (Ah) receptor-mediated gene expression. *Arch Toxicol Suppl* 17:99-115.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=7786196>

Wilson CL, Safe S (1998) Mechanisms of ligand-induced aryl hydrocarbon receptor-mediated biochemical and toxic responses. *Toxicol Pathol* 26:657-671.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9789953>

Chilov D, Camenisch G, Kvietikova I, Ziegler U, Gassmann M, Wenger RH (1999) Induction and nuclear translocation of hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1): heterodimerization with ARNT is not necessary for nuclear accumulation of HIF-1 α . *J Cell Sci* 112 (Pt 8):1203-1212.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10085255>

Safe S (2001) Molecular biology of the Ah receptor and its role in carcinogenesis. *Toxicol Lett* 120:1-7.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11323156>

Anm. 5:

Wormke M, Stoner M, Saville B, Walker K, Abdelrahim M, Burghardt R, Safe S (2003) The aryl hydrocarbon receptor mediates degradation of estrogen receptor alpha through activation of proteasomes. *Mol Cell Biol* 23:1843-1855.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12612060>

Anm. 6:

Bertazzi PA, Zocchetti C, Guercilena S, Consonni D, Tironi A, Landi MT, Pesatori AC (1997) Dioxin exposure and cancer risk: a 15-year mortality study after the „Seveso accident“. *Epidemiology* 8:646-652.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9345664>

Pesatori AC, Zocchetti C, Guercilena S, Consonni D, Turrini D, Bertazzi PA (1998) Dioxin exposure and non-malignant health effects: a mortality study. *Occup Environ Med* 55:126-131.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9614398>

Bertazzi PA, Consonni D, Bachetti S, Rubagotti M, Baccarelli A, Zocchetti C, Pesatori AC (2001) Health effects of dioxin exposure: a 20-year mortality study. *Am J Epidemiol* 153:1031-1044.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11390319>

Michalek JE, Pirkle JL, Needham LL, Patterson DG, Jr., Caudill SP, Tripathi RC, Mocarelli P (2002) Pharmacokinetics of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in Seveso adults and veterans of operation Ranch Hand. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 12:44-53

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11859432>

Pesatori AC, Consonni D, Bachetti S, Zocchetti C, Bonzini M, Baccarelli A, Bertazzi PA (2003) Short- and long-term morbidity and mortality in the population exposed to dioxin after the „Seveso accident“. *Ind Health* 41:127-138.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12916742>

Baccarelli A, Giacomini SM, Corbetta C, Landi MT, Bonzini M, Consonni D, Grillo P, Patterson DG, Pesatori AC, Bertazzi PA (2008) Neonatal thyroid function in Seveso 25 years after maternal exposure to dioxin. *PLoS Med* 5:e161

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18666825>

Consonni D, Pesatori AC, Zocchetti C, Sindaco R, D'Oro LC, Rubagotti M, Bertazzi PA (2008) Mortality in a population exposed to dioxin after the Seveso, Italy, accident in 1976: 25 years of follow-up. *Am J Epidemiol* 167:847-858.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18192277>

Pesatori AC, Consonni D, Rubagotti M, Grillo P, Bertazzi PA (2009) Cancer incidence in the population exposed to dioxin after the „Seveso accident“: twenty years of follow-up. *Environ Health* 8:39.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19754930>

Warner M, Mocarelli P, Samuels S, Needham L, Brambilla P, Eskenazi B (2011) Dioxin exposure and cancer risk in the Seveso Women's Health Study. *Environ Health Perspect* 119:1700-1705
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21810551>

Boffetta P, Mundt KA, Adami HO, Cole P, Mandel JS (2011) TCDD and cancer: a critical review of epidemiologic studies. *Crit Rev Toxicol* 41:622-636.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21718216>

Warner M, Mocarelli P, Brambilla P, Wesselink A, Samuels S, Signorini S, Eskenazi B (2013) Diabetes, metabolic syndrome, and obesity in relation to serum dioxin concentrations: the Seveso women's health study. *Environ Health Perspect* 121:906-911
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23674506>

Chang ET, Boffetta P, Adami HO, Mandel JS (2015) A critical review of the epidemiology of Agent Orange or 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and lymphoid malignancies. *Ann Epidemiol* 25:275-292
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25794766>

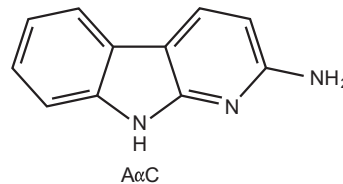
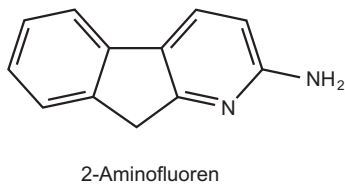
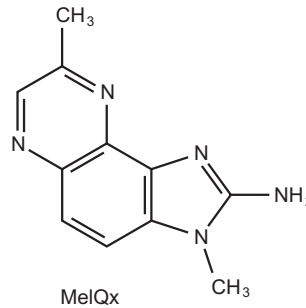
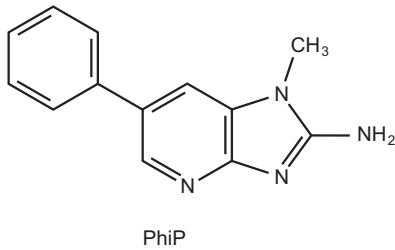
Anm. 7:

Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (2010/2011) Gefahrstoffverordnung . Bundesgesetzblatt I, 1643-1644, erweitert auf den Stand vom 28.07.2011.
www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/gefstoffv_2010/gesamt.pdf
Zugriff 18. Juni 2018

Anm. 8:

Sutter CH, Bodreddigari S, Sutter TR, Carlson EA, Silkworth JB (2010) Analysis of the mRNA dose-response in human keratinocytes indicates that relative potencies of dioxins, furans, and PCBs are species and congener specific. *Toxicol Sci* 118:704-715.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20819910>

Anm. 9:



Anm. 10:

Einige Arylamine, wie z. B. 2-Naphthylamin, bilden nach Aktivierung auch Addukte an N⁶ und N² von Adenin.

Anm. 11:

Bundesinstitut für Risikobewertung (2013) Acrylamid in Lebensmitteln

<http://www.bfr.bund.de/cm/343/acrylamid-in-lebensmitteln.pdf>

Zugriff 18. Juni 2018

Puppel N (2007) Untersuchungen zur Genotoxizität von Acrylamid und Glycidamid an Säugerzellen. Dissertation, Universität Karlsruhe.

<http://digbib.ubka.uni-karlsruhe.de/volltexte/1000007326>

Zugriff 18. Juni 2018

Die Dissertation enthält u. a. ausführliche Angaben über die Ursachen des Medieninteresses, zur Chemie der Bildung von Acrylamid aus Nahrungsmitteln, zur Aktivierung von Acrylamid, zu Addukten, zu ungelösten wissenschaftlichen Fragen und zu Maßnahmen des Gesetzgebers, ferner ein gutes Literaturverzeichnis.

Anm. 12:

Bundesinstitut für Risikobewertung (2015 und früher): Übersicht zu Veröffentlichungen des Instituts zu Cadmium (Toxikologie allgemein, Lebensmittel, Schokolade, Keramik, Spielzeug, Boden).

[http://www.bfr.bund.de/de/suche.html?search\[query\]=Cadmium](http://www.bfr.bund.de/de/suche.html?search[query]=Cadmium)

Zugriff 18. Juni 2018

Bundesinstitut für Risikobewertung (2014)

Arsen in Reis und Reisprodukten

<http://www.bfr.bund.de/cm/343/arsen-in-reis-und-reisprodukten.pdf>

Zugriff 18. Juni 2018

Bundesinstitut für Risikobewertung (2014 und früher) Übersicht zu Veröffentlichungen des Instituts zu Nickel (Schmuck, Kosmetika, Tätowiermittel, Kerzen, Spielzeug).

[http://www.bfr.bund.de/de/suche.html?search\[query\]=nickel](http://www.bfr.bund.de/de/suche.html?search[query]=nickel)

Zugriff 18. Juni 2018

Scanlon SE, Scanlon CD, Hegan DC, Sulkowski PL, Glazer PM (2017) Nickel induces transcriptional down-regulation of DNA repair pathways in tumorigenic and non-tumorigenic lung cells. *Carcinogenesis* 38:627-637

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=28472268>

Mandal P (2017) Molecular insight of arsenic-induced carcinogenesis and its prevention. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 390:443-455

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=28229170>

Hu J, Hu Z, Zhang Y, Gou X, Mu Y, Wang L, Xie XQ (2016) Metal binding mediated conformational change of XPA protein: a potential cytotoxic mechanism of nickel in the nucleotide excision repair. *J Mol Model* 22:156

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27307058>

Morales ME, Derbes RS, Ade CM, Ortego JC, Stark J, Deininger PL, Roy-Engel AM (2016) Heavy Metal Exposure Influences Double Strand Break DNA Repair Outcomes. *PLoS One* 11:e0151367

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26966913>

Uppala R, McKinney RW, Brant KA, Fabisiak JP, Goetzman ES (2015) Nickel inhibits mitochondrial fatty acid oxidation. *Biochem Biophys Res Commun* 463:806-810

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26051273>

Harris RM, Williams TD, Waring RH, Hodges NJ (2015) Molecular basis of carcinogenicity of tungsten alloy particles. *Toxicol Appl Pharmacol* 283:223-233
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25620057>

Adamik M, Bazantova P, Navratilova L, Polaskova A, Pecinka P, Holanova L, Tichy V, Brazdova M (2015) Impact of cadmium, cobalt and nickel on sequence-specific DNA binding of p63 and p73 in vitro and in cells. *Biochem Biophys Res Commun* 456:29-34
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25446071>

Jose CC, Xu B, Jagannathan L, Trac C, Mallela RK, Hattori T, Lai D, Koide S, Schoenes DE, Cuddapah S (2014) Epigenetic dysregulation by nickel through repressive chromatin domain disruption. *Proc Natl Acad Sci U S A* 111:14631-14636
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25246589>

Sun H, Shamy M, Costa M (2013) Nickel and epigenetic gene silencing. *Genes (Basel)* 4:583-595
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24705264>

Koedrith P, Kim H, Weon JI, Seo YR (2013) Toxicogenomic approaches for understanding molecular mechanisms of heavy metal mutagenicity and carcinogenicity. *Int J Hyg Environ Health* 216:587-598
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23540489>

Brocato J, Costa M (2013) Basic mechanics of DNA methylation and the unique landscape of the DNA methylome in metal-induced carcinogenesis. *Crit Rev Toxicol* 43:493-514
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23844698>

Mulware SJ (2013) Trace elements and carcinogenicity: a subject in review. *3 Biotech* 3:85-96
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=28324563>

Clancy HA, Sun H, Passantino L, Kluz T, Munoz A, Zavadil J, Costa M (2012) Gene expression changes in human lung cells exposed to arsenic, chromium, nickel or vanadium indicate the first steps in cancer. *Metallomics* 4:784-793
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22714537>

Wu CH, Tang SC, Wang PH, Lee H, Ko JL (2012) Nickel-induced epithelial-mesenchymal transition by reactive oxygen species generation and E-cadherin promoter hypermethylation. *J Biol Chem* 287:25292-25302
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22648416>

Khelifi R, Hamza-Chaffai A (2010) Head and neck cancer due to heavy metal exposure via tobacco smoking and professional exposure: a review. *Toxicol Appl Pharmacol* 248:71-88.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20708025>

Wild P, Bourgkard E, Paris C (2009) Lung cancer and exposure to metals: the epidemiological evidence. *Methods Mol Biol* 472:139-167.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19107432>

Arita A, Costa M (2009) Epigenetics in metal carcinogenesis: nickel, arsenic, chromium and cadmium. *Metallomics* 1:222-228.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20461219>

Salnikow K, Zhitkovich A (2008) Genetic and epigenetic mechanisms in metal carcinogenesis and cocarcinogenesis: nickel, arsenic, and chromium. *Chem Res Toxicol* 21:28-44.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17970581>

Apostoli P, Catalani S (2008) Meccanismi di azione per gli elementi metallici e loro specie classificati cancerogeni R45 ed R49 dall'UE--parte 2.G *Ital Med Lav Ergon* 30:382-391.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19344091>

Beyersmann D, Hartwig A (2008) Carcinogenic metal compounds: recent insight into molecular and cellular mechanisms. *Arch Toxicol* 82:493-512.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18496671>

Durham TR, Snow ET (2006) Metal ions and carcinogenesis. *EXS*97-130.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16383016>

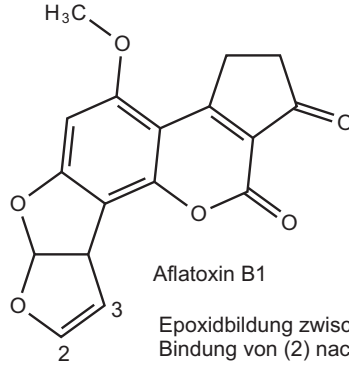
Hartwig A, Schwerdtle T (2002) Interactions by carcinogenic metal compounds with DNA repair processes: toxicological implications. *Toxicol Lett* 127:47-54.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12052640>

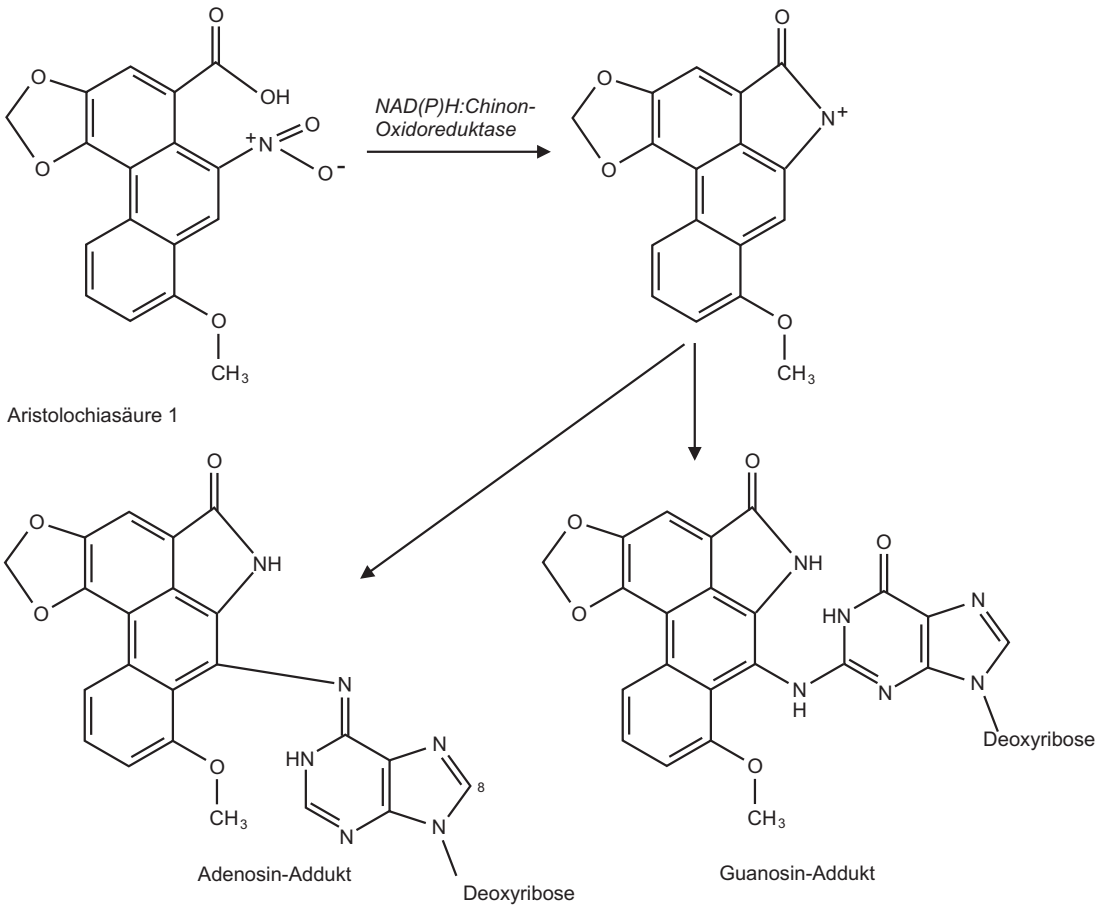
Kawanishi S, Hiraku Y, Murata M, Oikawa S (2002) The role of metals in site-specific DNA damage with reference to carcinogenesis. *Free Radic Biol Med* 32:822-832.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11978484>

Anm. 13:



Anm. 14:



Anm. 15:

Stiborova M, Frei E, Arlt VM, Schmeiser HH (2009) The role of biotransformation enzymes in the development of renal injury and urothelial cancer caused by aristolochic acid: urgent questions and difficult answers. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 153:5-11.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19365519>

Schmeiser HH, Stiborova M, Arlt VM (2009) Chemical and molecular basis of the carcinogenicity of Aristolochia plants. *Curr Opin Drug Discov Devel* 12:141-148.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19152223>

Stiborova M, Frei E, Arlt VM, Schmeiser HH (2008) Metabolic activation of carcinogenic aristolochic acid, a risk factor for Balkan endemic nephropathy. *Mutat Res* 658:55-67.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17851120>

Anm. 16:

Arlt VM, Stiborova M, Schmeiser HH (2002) Aristolochic acid as a probable human cancer hazard in herbal remedies: a review. *Mutagenesis* 17:265-277.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12110620>

Cosyns JP, Jadoul M, Squifflet JP, Wese FX, van Ypersele dS (1999) Urothelial lesions in Chinese-herb nephropathy. *Am J Kidney Dis* 33:1011-1017.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10352187>

Vanhaelen M, Vanhaelen-Fastre R, But P, Vanherweghem JL (1994) Identification of aristolochic acid in Chinese herbs. *Lancet* 343:174.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=7904018>

Vanherweghem JL, Depierreux M, Tielemans C, Abramowicz D, Dratwa M, Jadoul M, Richard C, Vandervelde D, Verbeelen D, Vanhaelen-Fastre R, . (1993) Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in young women: association with slimming regimen including Chinese herbs. *Lancet* 341:387-391.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=8094166>

Anm. 18:

Michalek JE, Pirkle JL, Needham LL, Patterson DG, Jr., Caudill SP, Tripathi RC, Mocarelli P (2002) Pharmacokinetics of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in Seveso adults and veterans of operation Ranch Hand. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 12:44-53

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11859432>

Anm. 19:

Das Gen für den Ah-Rezeptor ist sehr alt. Die Stimulation des Rezeptors führt zur vermehrten Expression von CYP 1A1. CYP 1A1 kann lipophile Stoffe oxidieren, die bei Bränden (Waldbränden, Steppenbränden) entstehen. Deshalb könnte dem Ah-Rezeptor eine "physiologische" Schutzfunktion gegen solche Stoffe zukommen, und Organismen mit dieser Schutzfunktion hätten einen Selektionsvorteil gehabt. Die bei Bränden entstehenden cyclischen Verbindungen sind in der Regel nicht so "unangreifbar" wie TCDD.

Anm. 20:

Aromatische Amine

https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Berufskrankheiten/pdf/Merkblatt-1301.pdf?__blob=publicationFile&v=2

Zugriff 18. Juni 2018

https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Berufskrankheiten/pdf/Stellungnahme-1301.pdf?__blob=publicationFile&v=3

Zugriff 18. Juni 2018

https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Berufskrankheiten/pdf/Stellungnahme-1301-2015.pdf?__blob=publicationFile&v=3

Zugriff 18. Juni 2018

Anm. 21:

Hrycay EG, Bandiera SM (2015) Involvement of Cytochrome P450 in Reactive Oxygen Species Formation and Cancer. *Adv Pharmacol* 74:35-84

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26233903>

Daly AK (2015) Polymorphic Variants of Cytochrome P450: Relevance to Cancer and Other Diseases. *Adv Pharmacol* 74:85-111

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26233904>

Kapitel 105: Akute Vergiftungen, ärztliches Handeln

Anm. 1:

Autoren nicht genannt (2010) Acute poisoning following ingestion of medicines: initial management. How to treat life-threatening complications and to evaluate the risk of delayed effects and psychological distress. *Prescrire Int* 19:284-291

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21355384>

Smith SW (2010) Drugs and pharmaceuticals: management of intoxication and antidotes. *EXS* 100:397-460

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20358691>

Bundesinstitut für Risikobewertung:

<http://www.bfr.bund.de/cm/350/aerztliche-mitteilungen-bei-vergiftungen-2011-2013.pdf>

Zugriff 18. Juni 2018

Anm. 2:

Bundesinstitut für Risikobewertung: Mitteilung bei Vergiftungen nach § 16e Abs.2 des Chemikaliengesetzes. Lad- und druckbares Formular, Formatierung .pdf

<http://www.bfr.bund.de/cm/343/formular-mitteilungen-bei-vergiftungen-nach-16-e-chemikaliengesetz.pdf>

Zugriff 18. Juni 2018

Erläuterungen zur Meldepflicht:

http://www.bfr.bund.de/de/fragen_und_antworten_zur_meldung_von_vergiftungsunfaellen-51510.html

Zugriff 18. Juni 2018

Erstaunlich ist, dass akzidentelle oder suizidale Vergiftungen mit Arzneimitteln, behandlungspflichtige Vergiftungen durch Drogenabusus oder Vergiftungen am Arbeitsplatz beim BfR nicht meldepflichtig sind. Nur teilweise besteht Meldepflicht nach anderen Gesetzesnormen. Das BfR nimmt aber auch Meldungen entgegen, die nicht nach § 16e Abs.2 des Chemikaliengesetzes meldepflichtig sind, und leitet sie gegebenenfalls weiter.

Anm. 3:

Beispiel:

von W, V, Jacobsen P (2009) Tidsgraenser for gastrointestinal dekontaminering ved forgiftning. *Ugeskr Laeger* 171:718.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19258001>

In diesem Fall hat eine Magenspülung noch 24 Stunden nach Krankenhausaufnahme wegen Einnahme von Benzodiazepinen und Opiaten erhebliche Mengen von Tablet-

tenmaterial entfernt. Die Autoren hatten die Magenspülung zunächst in Befolgung der Fachempfehlungen unterlassen.

Anm. 4:

Wall AJ, Bateman DN, Waring WS (2009) Variability in the quality of overdose advice in Summary of Product Characteristics (SPC) documents: gut decontamination recommendations for CNS drugs. *Br J Clin Pharmacol* 67:83-87.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19076155>

Anm. 5:

Olson KR (2010) Activated charcoal for acute poisoning: one toxicologist's journey. *J Med Toxicol* 6:190-198.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20490748>

Anm. 6:

Meyer S, Eddleston M, Bailey B, Desel H, Gottschling S, Gortner L (2007) Unintentional household poisoning in children. *Klin Padiatr* 219:254-270.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17763291>

Anm. 7:

Ricin besteht aus einer A-Kette und einer B-Kette, die über eine Disulfidbrücke verbunden sind. Die B-Kette bindet an Galactose- und Mannose-Strukturen auf Zelloberflächen, wonach das Protein endocytotisch aufgenommen wird. Im Cytoplasma wird die Disulfidbrücke reduziert. Die nunmehr freie A-Kette hydrolysiert in der 28S-rRNA die N-glykosidische Bindung am Adenin4324. Die Proteinsynthese ist damit unterbrochen. Ausführliche Darstellung in Kap. 113.

Ricin wurde für militärische und terroristische Zwecke vorbereitet und hat kriminelle Verwendung gefunden. Ein Antidot ist nicht bekannt.

Endo Y, Tsurugi K (1998) The RNA N-glycosidase activity of ricin A chain. *J Biol Chem* 263:8735-8739.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=3288622>

Anm. 8:

Obwohl es zum Thema des assistierten Suicides durch Unterlassung intensive Diskussionen gibt, gelten noch immer die Ausführungen des Dritten Strafsenats des BGH vom 4. Juli 1984 (3 StR 96/84, Volltext im Internet zugänglich).

Lipp V, Simon A (2011) Beihilfe zum Suizid: Keine ärztliche Aufgabe. *Dtsch Ärzteblatt* 108: A 212-216

Anm. 9:

Schrage N, Kuckelkorn R, Redbrake C (2000) Erste-Hilfe-Maßnahmen bei Verätzungen und Verbrennungen am Auge. Dtsch Ärztebl 97: A 104-A109

Anm. 10:

Zement, Mörtel und verwandte Baustoffe enthalten ungelöschten Kalk CaO. Mit der Tränenflüssigkeit hat das CaO auf der Oberfläche eines "Krümel" bereits unter schädigender Hitzeentwicklung $\text{Ca}(\text{OH})_2$ gebildet. Spülen mit einer wässrigen Lösung würde diese Reaktion begünstigen.

Anm. 11:

Brent J (2010) Fomepizole for the treatment of pediatric ethylene and diethylene glycol, butoxyethanol, and methanol poisonings. Clin Toxicol (Phila) 48:401-406.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20586570>

Oh MS (2010) Unconventional views on certain aspects of toxin-induced metabolic acidosis. Electrolyte Blood Press 8:32-37.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21468195>

Hovda KE, Andersson KS, Urdal P, Jacobsen D (2005) Methanol and formate kinetics during treatment with fomepizole. Clin Toxicol (Phila) 43:221-227.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16035197>

Brent J, McMartin K, Phillips S, Aaron C, Kulig K (2001) Fomepizole for the treatment of methanol poisoning. N Engl J Med 344:424-429.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11172179>

Anm. 12:

Juurlink DN (2016) Activated charcoal for acute overdose: a reappraisal. Br J Clin Pharmacol 81:482-487

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26409027>

Isbister GK, Kumar VV (2011) Indications for single-dose activated charcoal administration in acute overdose. Curr Opin Crit Care 17:351-357

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21716104>

Chyka PA, Seger D, Krenzelok EP, Vale JA (2005) Position paper: Single-dose activated charcoal. Clin Toxicol (Phila) 43:61-87.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15822758>

Anm. 13:

Lurie Y, Bentur Y, Levy Y, Baum E, Krivoy N (2007) Limited efficacy of gastrointestinal decontamination in severe slow-release carbamazepine overdose. *Ann Pharmacother* 41:1539-1543.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17666577>

Anm. 14:

Lapus RM (2007) Activated charcoal for pediatric poisonings: the universal antidote? *Curr Opin Pediatr* 19:216-222.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17496769>

Anm. 15:

American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists (1999) Position statement and practice guidelines on the use of multidose activated charcoal in the treatment of acute poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 37:731-751

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10584586>

Eddleston M, Juszczak E, Buckley NA, Senarathna L, Mohamed F, Dissanayake W, Hittarage A, Azher S, Jeganathan K, Jayamanne S, Sheriff MR, Warrell DA (2008) Multiple-dose activated charcoal in acute self-poisoning: a randomised controlled trial. *Lancet* 371:579-587,

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18280328>

Anm. 16:

Taftachi F, Sanaei-Zadeh H, Zamani N, Emamhadi M (2012) The role of ultrasound in the visualization of the ingested medications in acute poison. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 16:2175-2177

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23280037>

Anm. 17:

Benson BE, Hoppu K, Troutman WG, Bedry R, Erdman A, Hojer J, Megarbane B, Thanacoody R, Caravati EM (2013) Position paper update: gastric lavage for gastrointestinal decontamination. *Clin Toxicol (Phila)* 51:140-146

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23418938>

Greene S, Harris C, Singer J (2008) Gastrointestinal decontamination of the poisoned patient. *Pediatr Emerg Care* 24:176-186.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18347499>

Buckley NA, Eddleston M (2005) The revised position papers on gastric decontamination. *Clin Toxicol (Phila)* 43:129-130.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15822769>

Vale JA, Kulig K (2004) Position paper: gastric lavage. *J Toxicol Clin Toxicol* 42:933-943.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15641639>

Anm. 18:

Hojer J, Troutman WG, Hoppu K, Erdman A, Benson BE, Megarbane B, Thanacoody R, Bedry R, Caravati EM (2013) Position paper update: ipecac syrup for gastrointestinal decontamination. *Clin Toxicol (Phila)* 51:134-139
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23406298>

American Academy of Clinical Toxicology and European Association of Poison Centres and Clinical Toxicologists(2004) Position paper: Ipecac syrup. *J Toxicol Clin Toxicol* 42:133-143.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15214617>

Anm. 19:

American Academy of Clinical Toxicology and European Association of Poison Centres and Clinical Toxicologists (2004) Position paper: cathartics. *J Toxicol Clin Toxicol* 42:243-253.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15362590>

Anm. 20:

Thanacoody R, Caravati EM, Troutman B, Hojer J, Benson B, Hoppu K, Erdman A, Bedry R, Megarbane B (2015) Position paper update: whole bowel irrigation for gastrointestinal decontamination of overdose patients. *Clin Toxicol (Phila)* 53:5-12
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25511637>

Anm. 20:

American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists (2004) Position paper: Whole Bowel Irrigation. *J Toxicol Clin Toxicol* 42:933-943.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15533024>

Anm. 21:

Proudfoot AT, Krenzelok EP, Vale JA (2004) Position Paper on urine alkalization. *J Toxicol Clin Toxicol* 42:1-26.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15083932>

Anm. 22:

In Deutschland sind einige chemische Verwandte des 2-4-D zugelassen, bei denen der Nutzen einer alkalischen Diurese jedoch unbekannt ist.

Anm. 23:

Ghannoum M, Wiegand TJ, Liu KD, Calello DP, Godin M, Lavergne V, Gosselin S, Nolin TD, Hoffman RS (2015) Extracorporeal treatment for theophylline poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup. *Clin Toxicol (Phila)* 53:215-229

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25715736>

Ghannoum M, Roberts DM, Hoffman RS, Ouellet G, Roy L, Decker BS, Bouchard J (2014) A stepwise approach for the management of poisoning with extracorporeal treatments. *Semin Dial* 27:362-370

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24697864>

Ghannoum M, Gosselin S (2013) Enhanced poison elimination in critical care. *Adv Chronic Kidney Dis* 20:94-101

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23265601>

American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists (2004) Position paper: Whole Bowel Irrigation. *J Toxicol Clin Toxicol* 42:933-943.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15533024>

Anm. 21:

Proudfoot AT, Krenzelok EP, Vale JA (2004) Position Paper on urine alkalization. *J Toxicol Clin Toxicol* 42:1-26.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15083932>

Anm. 22:

In Deutschland sind noch einige chemische Verwandte des 2-4-D zugelassen, bei denen der Nutzen einer alkalischen Diurese jedoch unbekannt ist.

Kapitel 106: Vergiftungen durch Gase und Dämpfe

Anm. 1:

Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin
Merkblätter Nr. 4302 (1979) und Nr. 1315

Anm. 2:

Bei starker Exposition nach 6, 12 und 24 Stunden wiederholen, dann über 4 Tage absteigend dosieren. Zugelassen für diese Indikation ist z. B. Solu-Decortin® H.

Anm. 3:

ml Cl ₂ /m ³ Atemgas	mg Cl ₂ /m ³ Atemgas	Wirkung
690	200	schneller Tod
50	150	Tod nach 30-60 min
20	60	Lebensgefahr

Tabelle 106.1

Anm. 4:

Die Assoziation erfolgt 10-mal langsamer, die Dissoziation 2400-mal langsamer.

Anm. 5:

Fan W, Huang F, Wu Z, Zhu X, Li D, He H (2011) Carbon monoxide: a gas that modulates nociception. J Neurosci Res 89:802-807.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21425317>

Mancuso C, Preziosi P, Grossman AB, Navarra P (1997) The role of carbon monoxide in the regulation of neuroendocrine function. Neuroimmunomodulation 4:225-229.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9650814>

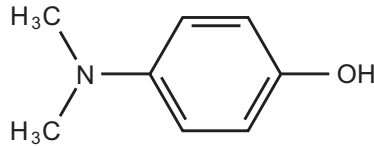
Anm. 6:

Prockop LD, Chichkova RI (2007) Carbon monoxide intoxication: an updated review. J Neurol Sci 262:122-130.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17720201>

Olson K, Smollin C (2008) Carbon monoxide poisoning (acute). Clin Evid (Online) 2008.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19445736>

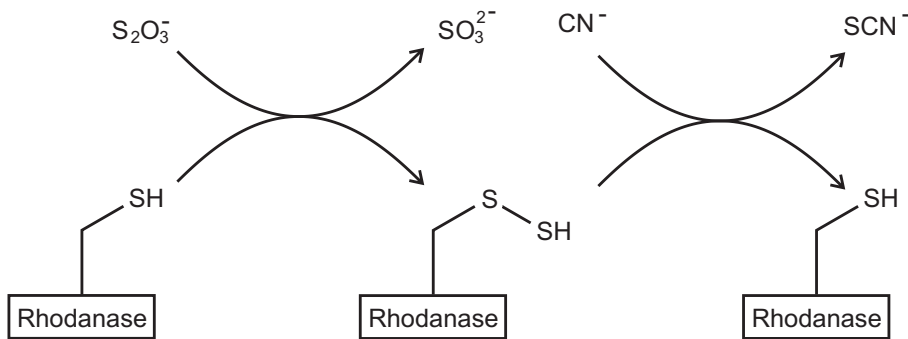
Buckley NA, Juurlink DN, Isbister G, Bennett MH, Lavonas EJ (2011) Hyperbaric oxygen for carbon monoxide poisoning. Cochrane Database Syst Rev CD002041. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21491385>

Anm. 7:



Dimethylaminophenol (4-DMAP)

Anm. 8:



Anm. 9:

Die Wirkung von 4-DMAP ist nicht erwiesen.

Anm. 10:

Eine gute Diskussion des Themas für Taucher hat F. Dolacek ins Internet gestellt:

www.dolacek.de/toxisch.htm

Zugriff 18. Juni 2018

Anm. 11:

Kohlenmonoxid:

Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin

https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Berufskrankheiten/pdf/Merkblatt-1201.pdf?__blob=publicationFile&v=2

Zugriff 18. Juni 2018

Deutsche Gesellschaft für Arbeits- und Umweltmedizin: Diagnostik und Therapie der Kohlenmonoxid-Vergiftung

<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/11/040-012.html>

Zugriff 18. Juni 2018

Gefahrstoffinformationssystem der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung.

<https://www.dguv.de/ifa/gestis/gestis-stoffdatenbank/index.jsp>

(Werbe-Blocker deaktivieren!) klicke "GESTIS-Stoffdatenbank", klicke "Suchmaske öffnen", schreibe "Kohlenmonoxid" als Stoffnamen, klicke "Exakte Suche".

Anm. 12:

Schwefelwasserstoff

Li L, Rose P, Moore PK (2011) Hydrogen sulfide and cell signaling. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 51:169-187.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21210746>

Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin

Merkblatt Nr. 1202 (1964)

https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Berufskrankheiten/pdf/Merkblatt-1202.pdf?__blob=publicationFile&v=2

Zugriff 18. Juni 2018

Gefahrstoffinformationssystem der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung.

<https://www.dguv.de/ifa/gestis/gestis-stoffdatenbank/index.jsp>

(Werbe-Blocker deaktivieren!)

klicke "GESTIS-Stoffdatenbank", klicke "Suchmaske öffnen", schreibe "Schwefelwasserstoff" als Stoffnamen, klicke "Exakte Suche".

Anm. 13:

Halogenkohlenwasserstoffe

Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin

Merkblatt Nr. 1302 (1985)

https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Berufskrankheiten/pdf/Merkblatt-1302.pdf?__blob=publicationFile&v=2

Zugriff 18. Juni 2018

Gefahrstoffinformationssystem der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung.

<https://www.dguv.de/ifa/gestis/gestis-stoffdatenbank/index.jsp>

(Werbe-Blocker deaktivieren!) klicke "GESTIS-Stoffdatenbank", klicke "Suchmaske öffnen", schreibe "Vinylchlorid" als Stoffnamen, klicke "Exakte Suche".

Anm. 14:

Schwefelkohlenstoff

Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin

Merkblatt Nr. 1305 (1964)

https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Berufskrankheiten/pdf/Merkblatt-1305.pdf?__blob=publicationFile&v=2

Zugriff 18.Juni 2018

Gefahrstoffinformationssystem der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung.

<https://www.dguv.de/ifa/gestis/gestis-stoffdatenbank/index.jsp>

(Werbe-Blocker deaktivieren!) klicke "GESTIS-Stoffdatenbank", klicke "Suchmaske öffnen", schreibe "Schwefelkohlenstoff" als Stoffnamen, klicke "Exakte Suche".

Anm.15

Phosphordämpfe

Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin

Merkblatt Nr. 1109(1989)

https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Berufskrankheiten/pdf/Merkblatt-1109.pdf?__blob=publicationFile&v=2

Zugriff 18.Juni 2018

Gefahrstoffinformationssystem der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung.

<https://www.dguv.de/ifa/gestis/gestis-stoffdatenbank/index.jsp>

(Werbe-Blocker deaktivieren!) klicke "GESTIS-Stoffdatenbank", klicke "Suchmaske öffnen", schreibe "Phosphor weißer oder gelber" als Stoffnamen, klicke "Exakte Suche".

Anm. 16:

Phosphorwasserstoff

Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin

Merkblatt Nr. 1109(1989)

https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Berufskrankheiten/pdf/Merkblatt-1109.pdf?__blob=publicationFile&v=2

Zugriff 18.Juni 2018

Gefahrstoffinformationssystem der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung.

<https://www.dguv.de/ifa/gestis/gestis-stoffdatenbank/index.jsp>

(Werbe-Blocker deaktivieren!)

klicke "GESTIS-Stoffdatenbank", klicke "Suchmaske öffnen", schreibe "Phosphorwasserstoff" als Stoffnamen, klicke "Exakte Suche".

Anm.17

Ammoniak

Vereinigung zur Förderung des Deutschen Brandschutzes

https://www.vfdb.de/fileadmin/download/mb_ammoniak2009_06.pdf

Zugriff 18.Juni 2018

Gefahrstoffinformationssystem der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung.

<https://www.dguv.de/ifa/gestis/gestis-stoffdatenbank/index.jsp>

(Werbe-Blocker deaktivieren!)

klicke "GESTIS-Stoffdatenbank", klicke "Suchmaske öffnen", schreibe "Ammoniak wasserfrei" als Stoffnamen, klicke "Exakte Suche".

Anm. 18:

Chlor

Vereinigung zur Förderung des Deutschen Brandschutzes

https://www.vfdb.de/fileadmin/download/mb_chlor2011_02.pdf

Zugriff 18. Juni 2018

Gefahrstoffinformationssystem der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung.

<https://www.dguv.de/ifa/gestis/gestis-stoffdatenbank/index.jsp>

(Werbe-Blocker deaktivieren!)

klicke "GESTIS-Stoffdatenbank", klicke "Suchmaske öffnen", schreibe "Chlor" als Stoffnamen, klicke "Exakte Suche".

Anm.19:

Epichlorhydrin, Aryl-, Alkyl-, Arylalkyloxide

Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin

Merkblatt Nr. 1310 (1963)

https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Berufskrankheiten/pdf/Merkblatt-1310.pdf?__blob=publicationFile&v=2

Zugriff 18.Juni 2018

Gefahrstoffinformationssystem der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung.

<https://www.dguv.de/ifa/gestis/gestis-stoffdatenbank/index.jsp>

(Werbe-Blocker deaktivieren!)

klicke "GESTIS-Stoffdatenbank", klicke "Suchmaske öffnen", schreibe "Epichlorhydrin" als Stoffnamen, klicke "Exakte Suche".

Anm. 20:

Nitrose Gase

Gefahrstoffinformationssystem der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung.

<https://www.dguv.de/ifa/gestis/gestis-stoffdatenbank/index.jsp>

(Werbe-Blocker deaktivieren!) klicke "GESTIS-Stoffdatenbank", klicke "Suchmaske öffnen", schreibe "Nitrose Gase" als Stoffnamen, klicke "Exakte Suche".

Anm.21:

Phosgen

Gefahrstoffinformationssystem der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung.

<https://www.dguv.de/ifa/gestis/gestis-stoffdatenbank/index.jsp>

(Werbe-Blocker deaktivieren!) klicke "GESTIS-Stoffdatenbank", klicke "Suchmaske öffnen", schreibe "Phosgen" als Stoffnamen, klicke "Exakte Suche".

Anm. 22:

Blausäure und Cyanide.

Gefahrstoffinformationssystem der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung.

<https://www.dguv.de/ifa/gestis/gestis-stoffdatenbank/index.jsp>

(Werbe-Blocker deaktivieren!) klicke "GESTIS-Stoffdatenbank", klicke "Suchmaske öffnen", schreibe "Blausäure" als Stoffnamen, klicke "Exakte Suche". Für Cyanide schreibe "Cyanide" in die Suchmaske.

Kapitel 107: Vergiftungen mit Alkoholen

Anm. 1:

Jones AW (2010) Evidence-based survey of the elimination rates of ethanol from blood with applications in forensic casework. *Forensic Sci Int* 200:1-20.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20304569>

Sultatos LG, Pastino GM, Rosenfeld CA, Flynn EJ (2004) Incorporation of the genetic control of alcohol dehydrogenase into a physiologically based pharmacokinetic model for ethanol in humans. *Toxicol Sci* 78:20-31.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14718645>.

Diese Veröffentlichung enthält viele Literaturzitate zum Thema Polymorphismus der Alkoholdehydrogenase.

Crabb DW, Matsumoto M, Chang D, You M (2004) Overview of the role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase and their variants in the genesis of alcohol-related pathology. *Proc Nutr Soc* 63:49-63.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15099407>

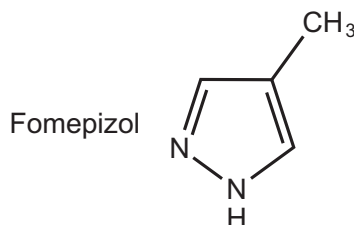
Anm. 2:

Brent J, McMartin K, Phillips S, Aaron C, Kulig K (2001) Fomepizole for the treatment of methanol poisoning. *N Engl J Med* 344:424-429.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11172179>

In dieser Veröffentlichung werden die wesentlichen früheren, auch die vorklinischen Untersuchungen zitiert.

Anm. 3:



Anm. 4:

Brent J (2010) Fomepizole for the treatment of pediatric ethylene and diethylene glycol, butoxyethanol, and methanol poisonings. *Clin Toxicol (Phila)* 48:401-406.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20586570>

McMartin K, Jacobsen D, Hovda KE (2016) Antidotes for poisoning by alcohols that form toxic metabolites. *Br J Clin Pharmacol* 81:505-515
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26551875>

Devoti E, Marta E, Belotti E, Bregoli L, Liut F, Maiorca P, Mazzucotelli V, Cancarini G (2015) Diethylene glycol poisoning from transcutaneous absorption. *Am J Kidney Dis* 65:603-606
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25445099>

Oh MS (2010) Unconventional views on certain aspects of toxin-induced metabolic acidosis. *Electrolyte Blood Press* 8:32-37.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21468195>

Hovda KE, Andersson KS, Urdal P, Jacobsen D (2005) Methanol and formate kinetics during treatment with fomepizole. *Clin Toxicol (Phila)* 43:221-227.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16035197>

Anm. 5:

Bei einem Initiationsritus wird ein junger Mann von 70 kg Körpergewicht veranlasst, eine ganze Flasche (0,7 l) "Klaren" mit 40 Volumenprozent Ethanol zu trinken. 40 Volumenprozent entsprechen (nach amtlicher Tabelle) 33 Gewichtsprozent = 231 g Ethanol in 0,7 l "Klaren". Ethanol hat ein "amtliches" V_d von 0,54 l/kg, also hat der 70 kg-Mann ein V_d von 37,8 l. 231 g Ethanol in 37,8 l erzeugen einen Ethanolspiegel von 6,1 g/l oder 6,1 ‰.

– Wenn wir "zur Beruhigung" für einen 70 kg-Mann mit sehr wenig Fettgewebe ein höheres V_d von 0,7 l/kg annehmen, so führt die Rechnung auf 4,7 g/l. Die tödliche Konzentration liegt im Bereich von 3,5-5 g/l.

Anm. 6:

Jones AW (2010) Evidence-based survey of the elimination rates of ethanol from blood with applications in forensic casework. *Forensic Sci Int* 200:1-20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20304569>

Anm. 7:

Hendriks HF, van Tol A (2005) Alcohol. *Handb Exp Pharmacol* 170:339-361.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16596806>

Als Arbeitshypothese kann gelten, dass Ethanol bei akuter Intoxikation an GABA_A-Rezeptoren außerhalb der GABA-Bindungsstelle (also allosterisch) andockt und dadurch eine Konformationsänderung des Rezeptors verursacht, die sich auf die Ionenflüsse durch diesen Kanalrezeptor auswirkt.

Dopico AM, Lovinger DM (2009) Acute alcohol action and desensitization of ligand-gated ion channels. *Pharmacol Rev* 61:98-114.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19270242>

Bei chronischer Vergiftung nehmen die GABA_A-Rezeptoren zuerst zu und später durch Endocytose ab.

Gonzalez C, Moss SJ, Olsen RW (2012) Ethanol Promotes Clathrin Adaptor-Mediated Endocytosis via the Intracellular Domain of delta-Containing GABA_A Receptors. *J Neurosci* 32:17874-17881.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23223306>

Kumar S, Ren Q, Beckley JH, O'Buckley TK, Gigante ED, Santerre JL, Werner DF, Morrow AL (2012) Ethanol Activation of Protein Kinase A Regulates GABA(A) Receptor Subunit Expression in the Cerebral Cortex and Contributes to Ethanol-Induced Hypnosis. *Front Neurosci* 6:44.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22509146>

Suryanarayanan A, Liang J, Meyer EM, Lindemeyer AK, Chandra D, Homanics GE, Sieghart W, Olsen RW, Spigelman I (2011) Subunit Compensation and Plasticity of Synaptic GABA(A) Receptors Induced by Ethanol in alpha4 Subunit Knockout Mice. *Front Neurosci* 5:110.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21977012>

Korpi ER, Debus F, Linden AM, Malecot C, Leppa E, Vekovischeva O, Rabe H, Bohme I, Aller MI, Wisden W, Luddens H (2007) Does ethanol act preferentially via selected brain GABA_A receptor subtypes? the current evidence is ambiguous. *Alcohol* 41:163-176.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17591542>

Anm. 9:

Bei der Gluconeogenese werden gehemmt die NAD⁺-abhängigen Reaktionen Malat → Oxalacetat und Laktat → Pyruvat.

Anm. 10:

Die früher angenommene Hemmwirkung auch von Metronidazol ist nicht erwiesen.

Anm. 11:

Tod von drei Lübecker Schülern im Frühjahr 2009 nach Trinken von gepanschem Alkohol in Kemer/Türkei. Schwere Folgeschäden bei anderen, die überlebt haben.

Massenvergiftungen in der Tschechischen Republik 2012

Zakharov S, Pelcova D, Urban P, Navratil T, Diblik P, Kuthan P, Hubacek JA, Miovs-ky M, Klempir J, Vaneckova M, Seidl Z, Pilin A, Fenclova Z, Petrik V, Kotikova K, Nurieva O, Ridzon P, Rulisek J, Komarc M, Hovda KE (2014) Czech mass methanol outbreak 2012: epidemiology, challenges and clinical features. Clin Toxicol (Phila) 52:1013-1024

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25345388>

Verwechslung:

Collister D, Duff G, Palatnick W, Komenda P, Tangri N, Hingwala J (2017) A Methanol Intoxication Outbreak From Recreational Ingestion of Fracking Fluid. Am J Kidney Dis 69:696-700

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=28111025>

Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin:

https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Berufskrankheiten/pdf/Merkblatt-1306.pdf?__blob=publicationFile&v=2

Zugriff 18. Juni 2018

Gefahrstoffinformationssystem der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung.

<https://www.dguv.de/ifa/gestis/gestis-stoffdatenbank/index.jsp>

(Werbe-Blocker deaktivieren!) klicke "GESTIS-Stoffdatenbank", klicke "Suchmaske öffnen", schreibe "Methanol" als Stoffnamen, klicke "Exakte Suche".

Anm. 12:

Formiat + Tetrahydrofolsäure → 10-Formyl-tetrahydrofolat, Abbau mit Tetrahydrofolatdehydrogenase zu $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$. Dosierung: Folinsäure 1 mg/kg, aber nicht mehr als 50 mg.

Anm. 13:

In Einzelfällen konnte nach Gabe von Fomepizol auf die Hämodialyse verzichtet werden:

Buchanan JA, Alhelail M, Cetaruk EW, Schaeffer TH, Palmer RB, Kulig K, Brent J (2010) Massive ethylene glycol ingestion treated with fomepizole alone – a viable therapeutic option. J Med Toxicol 6:131-134.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20422336>

Die Gabe von Thiamin (100 mg alle 4 h) und Pyridoxin (50 mg alle 6 h) wurde empfohlen, um den Metabolismus in Richtung weniger gefährlicher Produkte zu stellen. Nach Einführung von Fomepizol in die Therapie ist der Nutzen dieser Zusatztherapie fraglich.

Anm. 14:

WHO-Report

www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en/

Zugriff 18. Juni 2018

Zaridze D, Lewington S, Boroda A, Scelo G, Karpov R, Lazarev A, Konobeevskaya I, Igitov V, Terechova T, Boffetta P, Sherliker P, Kong X, Whitlock G, Boreham J, Brennan P, Peto R (2014) Alcohol and mortality in Russia: prospective observational study of 151,000 adults. *Lancet* 383:1465-1473

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=244861>

Anm. 15:

Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen: Jahrbuch Sucht 2018. Geesthacht, Neuland-Verlag.

Anm. 16:

Warnung: Bei diesem “Ordnen” sollte man des Mephisto in Goethes “Faust” stets eingedenk sein, damit man sich der Vernetzung des Systems bewusst bleibt:

“Doch Ordnung lässt Euch Zeit gewinnen.

Mein lieber Freund, ich rat’ Euch drum
zuerst Collegium Logicum.

Da wird der Geist Euch wohl dressiert,
in spanische Stiefeln eingeschnürt,
dass er bedächtiger so fortan
hinschleiche die Gedankenbahn
und nicht etwa, die Kreuz und Quer,
Irrlichterliere hin und her.

...

Zwar ists mit der Gedankenfabrik
wie mit einem Webermeisterstück,
wo ein Tritt tausend Fäden regt,

...

ein Schlag tausend Verbindungen schlägt.
Ein Toxikologe indes tritt herein,
und beweist Euch linear, etwas müsse so sein
Das Erste wär’ so, das Zweite wär’so,
und wenn das Erste und Zweite nicht wär’,
das Dritte und Vierte wär nimmermehr.
Das preisen die Schüler aller Orten,
sind aber keine Weber geworden.

(verändert nach) v. Goethe, JW (1808)

Faust – Eine Tragödie.

Tübingen: Cotta’sche Verlagsbuchhandlung

Anm. 17:

Ursachen des Mangels an Thiamin-Diphosphat: Ungenügende Thiaminmenge in der Nahrung des Alkoholabhängigen, Hemmung der aktiven Aufnahme im Darm, Mangel des Kofaktors Mg^{2+} , direkte Hemmung der Bildung des Diphosphates aus Thiamin.

Anm. 18:

Dikranian K, Qin YQ, Labruyere J, Nemmers B, Olney JW (2005) Ethanol-induced neuroapoptosis in the developing rodent cerebellum and related brain stem structures.

Brain Res Dev Brain Res 155:1-13.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15763270>

Olney JW, Tenkova T, Dikranian K, Qin YQ, Labruyere J, Ikonomidou C (2002) Ethanol-induced apoptotic neurodegeneration in the developing C57BL/6 mouse brain. Brain Res Dev Brain Res 133:115-126.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11882342>

Ikonomidou C, Bittigau P, Ishimaru MJ, Wozniak DF, Koch C, Genz K, Price MT, Stefovskaja V, Horster F, Tenkova T, Dikranian K, Olney JW (2000) Ethanol-induced apoptotic neurodegeneration and fetal alcohol syndrome. Science 287:1056-1060.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10669420>

Anm. 19:

Die Bilanz der Oxidation gesättigter Fettsäuren lässt sich für Palmitinsäure schreiben $\text{Palmitoyl-CoA} + 7 \text{ CoA} + 7 \text{ FAD} + 7 \text{ NAD}^+ \rightarrow 8 \text{ Acetyl-CoA} + 7 \text{ FADH}_2 + 7 \text{ NADH}$. Der konkurrierende Verbrauch von NAD^+ durch die Alkohol- und Aldehyddehydrogenase-Reaktionen hemmt in dieser Bilanz die Oxidation der gesättigten Fettsäure. Es entsteht nicht nur ein Überschuss an Fettsäure-CoA, sondern auch an CoA. Der CoA-Überschuss trägt zur Bildung von Ketonkörpern bei.

Anm. 20:

Acetaldehyd hemmt $\text{PPAR}\alpha$, und Ethanol hemmt die AMP-aktivierte Proteinkinase. Sozio M, Crabb DW (2008) Alcohol and lipid metabolism. Am J Physiol Endocrinol Metab 295:E10-E16.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18349117>

Anm. 21:

Guo R, Ren J (2010) Alcohol dehydrogenase accentuates ethanol-induced myocardial dysfunction and mitochondrial damage in mice: role of mitochondrial death pathway. PLoS One 5:e8757.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20090911>

Li SY, Gilbert SA, Li Q, Ren J (2009) Aldehyde dehydrogenase-2 (ALDH2) ameliorates chronic alcohol ingestion-induced myocardial insulin resistance and endoplasmic reticulum stress. *J Mol Cell Cardiol* 47:247-255.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19344727>

Chen DB, Wang L, Wang PH (2000) Insulin-like growth factor I retards apoptotic signaling induced by ethanol in cardiomyocytes. *Life Sci* 67:1683-1693.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11021353>

Anm. 22:

Ogawa M, Oyama T, Isse T, Saito K, Tomigahara Y, Endo Y, Kawamoto T (2007) A comparison of covalent binding of ethanol metabolites to DNA according to Aldh2 genotype. *Toxicol Lett* 168:148-154.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17166675>

Cogliano VJ, Grosse Y, Baan RA, Straif K, Secretan MB, El Ghissassi F (2005) Meeting report: summary of IARC monographs on formaldehyde, 2-butoxyethanol, and 1-tert-butoxy-2-propanol. *Environ Health Perspect* 113:1205-1208.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16140628>

Wang XD (2005) Alcohol, vitamin A, and cancer. *Alcohol* 35:251-258.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16054987>

Brennan P, Lewis S, Hashibe M, Bell DA, Boffetta P, Bouchardy C, Caporaso N, Chen C, Coutelle C, Diehl SR, Hayes RB, Olshan AF, Schwartz SM, Sturgis EM, Wei Q, Zavras AI, Benhamou S (2004) Pooled analysis of alcohol dehydrogenase genotypes and head and neck cancer: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 159:1-16.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14693654>

Anm. 23:

Guo R, Ma H, Gao F, Zhong L, Ren J (2009) Metallothionein alleviates oxidative stress-induced endoplasmic reticulum stress and myocardial dysfunction. *J Mol Cell Cardiol* 47:228-237.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19344729>

Anm. 24:

Guo R, Ren J (2010) Alcohol dehydrogenase accentuates ethanol-induced myocardial dysfunction and mitochondrial damage in mice: role of mitochondrial death pathway. *PLoS One* 5:e8757.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20090911>

Li SY, Gilbert SA, Li Q, Ren J (2009) Aldehyde dehydrogenase-2 (ALDH2) ameliorates chronic alcohol ingestion-induced myocardial insulin resistance and endoplasmic reticulum stress. *J Mol Cell Cardiol* 47:247-255.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19344727>

Chen DB, Wang L, Wang PH (2000) Insulin-like growth factor I retards apoptotic signaling induced by ethanol in cardiomyocytes. *Life Sci* 67:1683-1693.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11021353>

Guo R, Ma H, Gao F, Zhong L, Ren J (2009) Metallothionein alleviates oxidative stress-induced endoplasmic reticulum stress and myocardial dysfunction. *J Mol Cell Cardiol* 47:228-237.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19344729>

Anm. 25:

Islami F, Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Jenab M, Scotti L, Rota M, Corrao G, Garavello W, Schuz J, Straif K, Negri E, Boffetta P, La Vecchia C (2011) Alcohol drinking and esophageal squamous cell carcinoma with focus on light-drinkers and never-smokers: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 129:2473-2484.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21190191>

Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, Negri E, Straif K, Romieu I, La Vecchia C, Boffetta P, Jenab M (2011) Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol* 22:1958-1972.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21307158>

Ferrari P, Jenab M, Norat T, Moskal A, Slimani N, Olsen A, Tjønneland A, Overvad K, Jensen MK, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Morois S, Rohrmann S, Lins-eisen J, Boeing H, Bergmann M, Kontopoulou D, Trichopoulou A, Kassapa C, Masala G, Krogh V, Vineis P, Panico S, Tumino R, van Gils CH, Peeters P, Bueno-de-Mes-quita HB, Ocke MC, Skeie G, Lund E, Agudo A, Ardanaz E, Lopez DC, Sanchez MJ, Quiros JR, Amiano P, Berglund G, Manjer J, Palmqvist R, Van Guelpen B, Allen N, Key T, Bingham S, Mazuir M, Boffetta P, Kaaks R, Riboli E (2007) Lifetime and baseline alcohol intake and risk of colon and rectal cancers in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 121:2065-2072.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17640039>

Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, Dal Maso L, Daudt AW, Fabianova E, Fernandez L, Wunsch-Filho V, Franceschi S, Hayes RB, Herrero R, Koifman S, La Vecchia C, Lazarus P, Levi F, Mates D, Matos E, Mene-

zes A, Muscat J, Eluf- Neto J, Olshan AF, Rudnai P, Schwartz SM, Smith E, Sturgis EM, Szeszenia-Dabrowska N, Talamini R, Wei Q, Winn DM, Zaridze D, Zatonski W, Zhang ZF, Berthiller J, Boffetta P (2007) Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *J Natl Cancer Inst* 99:777-789.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17505073>

Boffetta P, Hashibe M, La Vecchia C, Zatonski W, Rehm J (2006) The burden of cancer attributable to alcohol drinking. *Int J Cancer* 119:884-887.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16557583>

Hashibe M, Boffetta P, Zaridze D, Shangina O, Szeszenia-Dabrowska N, Mates D, Janout V, Fabianova E, Bencko V, Moullan N, Chabrier A, Hung R, Hall J, Canzian F, Brennan P (2006) Evidence for an important role of alcohol. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15:696-703.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16614111>

Boffetta P, Hashibe M (2006) Alcohol and cancer. *Lancet Oncol* 7:149-156.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16455479>

Anm. 26:

Deutsche Gesellschaft für Neurologie:
Alkoholdelir und Verwirrtheitszustände

<https://www.dgn.org/leitlinien/3056-ll-85-ll-alkoholdelir-und-verwirrtheitszustaende>
Abgelaufen am 31. Dezember 2017

Anm. 27:

Lutz UC, Batra A (2010) Diagnostik und Therapie des Alkoholentzugssyndroms: Fokus auf Delirium tremens und Entzugskrampfanfall. *Psychiatr Prax* 37:271-278.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20803410>

Minozzi S, Amato L, Vecchi S, Davoli M (2010) Anticonvulsants for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* CD005064.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20238337>

Amato L, Minozzi S, Vecchi S, Davoli M (2010) Benzodiazepines for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* CD005063.

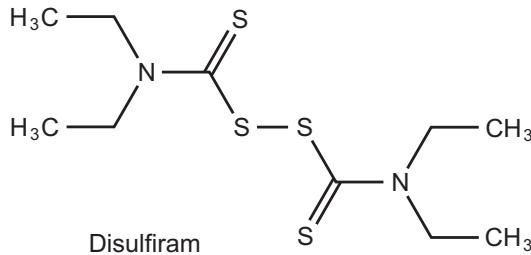
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20238336>

Leone MA, Vigna-Taglianti F, Avanzi G, Brambilla R, Faggiano F (2010) Gammahy-

droxybutyrate (GHB) for treatment of alcohol withdrawal and prevention of relapses. Cochrane Database Syst RevCD006266.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20166080>

Bonnet U, Schafer M, Richter C, Milkereit J, Wiltfang J, Scherbaum N, Lieb B (2009) Antikonvulsiva in der Behandlung der Alkoholabhängigkeit. Fortschr Neurol Psychiatr 77:192-202.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19347790>

Anm. 28:



Anm. 29:

Fomepizol und Alternativen bei Erwachsenen.

Green R (2007) The management of severe toxic alcohol ingestions at a tertiary care center after the introduction of fomepizole. Am J Emerg Med 25:799-803.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17870485>

Rietjens SJ, de Lange DW, Meulenbelt J (2014) Ethylene glycol or methanol intoxication: which antidote should be used, fomepizole or ethanol? Neth J Med 72:73-79
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24659589>

Zakharov S, Pelclova D, Navratil T, Belacek J, Komarc M, Eddleston M, Hovda KE (2015) Fomepizole versus ethanol in the treatment of acute methanol poisoning: Comparison of clinical effectiveness in a mass poisoning outbreak. Clin Toxicol (Phila) 53:797-806
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26109326>

Zakharov S, Navratil T, Pelclova D (2014) Fomepizole in the treatment of acute methanol poisonings: experience from the Czech mass methanol outbreak 2012-2013. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 158:641-649
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25482738>

Kraut JA (2016) Approach to the Treatment of Methanol Intoxication. *Am J Kidney Dis* 68:161-167
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27180631>

Thanacoody RH, Gilfillan C, Bradberry SM, Davies J, Jackson G, Vale AJ, Thompson JP, Eddleston M, Thomas SH (2016) Management of poisoning with ethylene glycol and methanol in the UK: a prospective study conducted by the National Poisons Information Service (NPIS). *Clin Toxicol (Phila)* 54:134-140
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26594941>

Rulisek J, Balik M, Polak F, Waldauf P, Pelcova D, Belohlavek J, Zakharov S (2017) Cost-effectiveness of hospital treatment and outcomes of acute methanol poisoning during the Czech Republic mass poisoning outbreak. *J Crit Care* 39:190-198
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=28291652>

Anm. 30:

Fomepizol und Alternativen bei Kindern

Brent J (2010) Fomepizole for the treatment of pediatric ethylene and diethylene glycol, butoxyethanol, and methanol poisonings. *Clin Toxicol (Phila)* 48:401-406.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20586570>

Fremont D, Berleur MP, Megarbane B (2014) Loading dose of fomepizole is safe in children with presumed toxic alcohol expos. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 115:229-230
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24890990>

Szmigielska A, Szymanik-Grzelak H, Kuzma-Mroczkowska E, Roszkowska-Blaim M (2015) Hemodiafiltration efficacy in treatment of methanol and ethylene glycol poisoning in a 2-year-old girl. *Dev Period Med* 19:174-177
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26384118>

Chen TH, Kuo CH, Huang CT, Wang WL (2016) Use of Fomepizole in Pediatric Methanol Exposure: The First Case Report in Taiwan and a Literature Review. *Pediatr Neonatol* 57:351-354
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24332660>

Anm. 31:

Ahmed A, Tschetter PA, Krasowski MD, Engelman A (2014) Massive ethylene glycol poisoning triggers osmotic demyelination syndrome. *J Emerg Med* 46:e69-e74
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24199725>

Kapitel 108: Lösemittel und flüssige organische Verbindungen

Anm. 1:

Tabelle 108.1.

Lösemittel und andere flüssige organische Verbindungen. Die Eingabe der CID-Nr. in die Datenbank

<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/search/search.cgi>

führt nicht nur zur chemischen Struktur, sondern enthält auch Links zu den physikalischen Eigenschaften, zur Verwendung und zu toxischen, mutagenen und cancerogenen Wirkungen. Leere Felder in den Spalten "Toxisch per Haut oder Lunge" und "Cancerogen" bedeuten nicht "nein".

Stoff	CID-Nr.	Große Menge produziert	Toxisch per Haut oder Lunge	Cancerogen
<i>Aliphatische Verbindungen</i>				
Benzin	887	ja	ja	
Ethanol	702	ja		ja
Isopropanol	3776	ja		
n-Butanol	263	ja		
Aceton	180	ja		
Ethylmethylketon	6569	ja		
Ethylacetat	8857	ja		
Butylacetat	31272	ja		
2-Hexanon	11583		ja	
Monochlor-methan	6327		ja	
Dichlormethan	6344	ja		
1,1,1-Trichlor-methan	6212	ja	ja	
Tetrachlormethan	5943		ja	
Tetranitromethan	10509			ja
Trichlorethan	6278		ja	
Tetrachlorethan	6591		ja	
Trichlorethen	6575	ja		ja
Tetrachlorethen	31373	ja		?
Vinylchlorid,	6338			ja
Vinylacetat	7904			

Stoff	CID-Nr.	Große Menge produziert	Toxisch per Haut oder Lunge	Cancerogen
Epichlorhydrin	7835			ja
Dichloracetylen	24227			ja
trans-1,3-Dichlorpropen	24726			ja
1,2,3-Trichlorpropan	7285			ja
Chlormethyl-Methyl-Ether	7864			ja
Bis(chlormethyl)-Ether	10967			ja
<i>Schwefelverbindungen</i>				
Schwefelkohlenstoff	6348		ja	
Dimethylsulfat	6497			ja
Diethylsulfat	6163			ja
<i>Aromatische Verbindungen</i>				
Benzol	241		ja	ja
Xylol	6850715	ja		
Ethylbenzol	7500	ja		
Toluol	1140	ja		
<i>Sonstige Verbindungen</i>				
Dimethylcarbamoylchlorid	6598			ja
Hexamethylphosphorsäure-triamid	12679			ja
Viele Nitrosamine				ja

Anm. 2:

Gefahrstoff-Verordnung

https://www.baua.de/DE/Themen/Arbeitsgestaltung-im-Betrieb/Gefahrstoffe/Arbeiten-mit-Gefahrstoffen/Gefahrstoffverordnung/Gefahrstoffverordnung_node.html

Unter dieser Webadresse steht immer die Version mit den neu gültigen Zusätzen
Zugriff 18. Juni 2018

"Chemikaliengesetz":

Bundesministerium der Justiz und für den Verbraucherschutz: Verordnung zum Schutz vor gefährlichen Stoffen.

www.gesetze-im-Internet.de/chemg/index.html

Zugriff 18. Juni 2018

Ein Klick auf den Kasten "Aktualitätendienst" in der linken Spalte öffnet die seit 2015 im Bundesgesetzblatt veröffentlichten Zusätze.

Gefahrstoffinformationssystem der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung.

<https://www.dguv.de/ifa/gestis/gestis-stoffdatenbank/index.jsp>

(Werbe-Blocker deaktivieren!) klicke "GESTIS-Stoffdatenbank", klicke "Suchmaske öffnen", schreibe das jeweilige Lösemittel als "Stoffname" in die Suchmaske, klicke "Exakte Suche".

Zugriff 18. Juni 2018

Anm. 3:

Committee on Alkyl Benzenes, Board of Toxicology and Environmental Health Hazards, Assembly of Life Sciences, National Research Council (1981) The Alkyl Benzenes. National Academy Press, Washington DC.

Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin

https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Berufskrankheiten/pdf/Merkblatt-1318.pdf?__blob=publicationFile&v=2

Zugriff 18. Juni 2018

Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin

https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Berufskrankheiten/pdf/Begruendung-1318.pdf?__blob=publicationFile&v=3

Zugriff 18. Juni 2018

Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin

https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Berufskrankheiten/pdf/Merkblatt-1303.pdf?__blob=publicationFile&v=2

Zugriff 18. Juni 2018

Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin

https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Berufskrankheiten/pdf/Merkblatt-1303-Addendum.pdf?__blob=publicationFile&v=3

Zugriff 18. Juni 2018

Gefahrstoffinformationssystem der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung.

<https://www.dguv.de/ifa/gestis/gestis-stoffdatenbank/index.jsp>

(Werbe-Blocker deaktivieren!) klicke "GESTIS-Stoffdatenbank", klicke "Suchmaske öffnen", schreibe "Benzol" als Stoffnamen, klicke "Exakte Suche".

Zugriff 18. Juni 2018

Anm. 4:

Halogenkohlenwasserstoffe

https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Berufskrankheiten/pdf/Merkblatt-1302.pdf?__blob=publicationFile&v=2

Zugriff 18. Juni 2018

Kapitel 109: Anorganika

Anm. 1:

Jomova K, Jenisova Z, Feszterova M, Baros S, Liska J, Hudecova D, Rhodes CJ, Valko M (2011) Arsenic: toxicity, oxidative stress and human disease. *J Appl Toxicol* 31:95-107.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21321970>

Kitchin KT, Conolly R (2010) Arsenic-induced carcinogenesis-oxidative stress as a possible mode of action and future research needs for more biologically based risk assessment. *Chem Res Toxicol* 23:327-335.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20035570>

Anm. 2:

Ren X, McHale CM, Skibola CF, Smith AH, Smith MT, Zhang L (2011) An emerging role for epigenetic dysregulation in arsenic toxicity and carcinogenesis. *Environ Health Perspect* 119:11-19.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20682481>

Anm. 3:

Kitchin KT, Conolly R (2010) Arsenic-induced carcinogenesis-oxidative stress as a possible mode of action and future research needs for more biologically based risk assessment. *Chem Res Toxicol* 23:327-335.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20035570>

Mink PJ, Alexander DD, Barraj LM, Kelsh MA, Tsuji JS (2008) Low-level arsenic exposure in drinking water and bladder cancer: a review and meta-analysis. *Regul Toxicol Pharmacol* 52:299-310.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18783726>

Chu HA, Crawford-Brown DJ (2006) Inorganic arsenic in drinking water and bladder cancer: a meta-analysis for dose-response assessment. *Int J Environ Res Public Health* 3:316-322.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17159272>

Liu J, Waalkes MP (2008) Liver is a target of arsenic carcinogenesis. *Toxicol Sci* 105:24-32.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18566022>

Celik I, Gallicchio L, Boyd K, Lam TK, Matanoski G, Tao X, Shiels M, Hammond E, Chen L, Robinson KA, Caulfield LE, Herman JG, Guallar E, Alberg AJ (2008) Arsenic in drinking water and lung cancer: a systematic review. *Environ Res* 108:48-55.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18511031>

Benbrahim-Tallaa L, Waalkes MP (2008) Inorganic arsenic and human prostate cancer. *Environ Health Perspect* 116:158-164.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18288312>

Anm. 4:

Müller-Quernheim J, Gaede KI, Prasse A, Zissel G (2007) Chronische Berylliose. *Pneumologie* 61:109-116.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17290317>

Anm. 5:

Hollins DM, McKinley MA, Williams C, Wiman A, Fillos D, Chapman PS, Madl AK (2009) Beryllium and lung cancer: a weight of evidence evaluation of the toxicological and epidemiological literature. *Crit Rev Toxicol* 39 Suppl 1:1-32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19384680>

Anm. 6:

Meißner D, Klemm M, Zogbaum M (2011) Problematik, Klinik und Beispiele der Spurenelementvergiftung – Blei. *Toxichem Krimtech* 78:453-464
http://www.gtfc.org/cms/images/stories/media/tk/78_3/meissner2.pdf
Zugriff 14. Juni 2017

Umweltbundesamt (2017): HBM-Werte

<https://www.umweltbundesamt.de/Themen/gesundheits/kommissionen-arbeitsgruppen/kommission>
Zugriff 18. Juni 2018

https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/355/bilder/dateien/hbm-werte_dt_stand_2017_02_06_0.pdf
Zugriff 18. Juni 2018

Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin

<https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Berufskrankheiten/pdf/Merkblatt-1101.pdf>
Zugriff 18. Juni 2018

Bundesanstalt für Risikobewertung

<http://www.bfr.bund.de/cm/343/toxikologie-von-blei.pdf>

Zugriff 18. Juni 2018

Bundesanstalt für Risikobewertung

http://www.bfr.bund.de/cm/343/blei_und_cadmium_aus_keramik.pdf

Zugriff 18. Juni 2018

Anm. 7:

Trinkwasserverordnung: Arsen <10 Mikrogramm/L, für Säuglingsnahrung < 5 $\mu\text{g}/\text{l}$, real erreicht in BRD 0,4 $\mu\text{g}/\text{l}$

Anm. 8:

<http://www.umweltbundesamt-daten-zur-umwelt.de/umweltdaten/public/theme.do?nodeIdent=2887>

Zugriff 18. Juni 2018

Anm. 9:

Stellungnahme der Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes (2009) 2. Addendum zur „Stoffmonographie Blei – Referenz- und „Human-Biomonitoring“-Werte der Kommission „Human-Biomonitoring“. Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 2009 · 52:983–986. DOI 10.1007/s00103-009-0936-z

http://www.umweltdaten.de/gesundheit/monitor/pb_2_addendum_2009.pdf

Wilhelm M, Heinzow B, Angerer J, Schulz C (2010) Reassessment of critical lead effects by the German Human Biomonitoring Commission results in suspension of the human biomonitoring values (HBM I and HBM II) for lead in blood of children and adults. *Int J Hyg Environ Health* 213:265-269.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20493765>

Anm. 10:

Lepper TW, Oliveira E, Koch GD, Berlese DB, Feksa LR (2010) Lead inhibits in vitro creatine kinase and pyruvate kinase activity in brain cortex of rats. *Toxicol In Vitro* 24:1045-1051.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19925858>

Verstraeten SV, Aimo L, Oteiza PI (2008) Aluminium and lead: molecular mechanisms of brain toxicity. *Arch Toxicol* 82:789-802.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18668223>

Garza A, Vega R, Soto E (2006) Cellular mechanisms of lead neurotoxicity. *Med Sci Monit* 12:RA57-RA65.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16501435>

Anm. 11:

Zawia NH, Crumpton T, Brydie M, Reddy GR, Razmiafshari M (2000) Disruption of the zinc finger domain: a common target that underlies many of the effects of lead. *Neurotoxicology* 21:1069-1080.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11233753>

Anm. 12:

Fowler BA (1998) Roles of lead-binding proteins in mediating lead bioavailability. *Environ Health Perspect* 106 Suppl 6:1585-1587.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9860918>

Anm. 13:

Chandramouli K, Steer CD, Ellis M, Emond AM (2009) Effects of early childhood lead exposure on academic performance and behaviour of school age children. *Arch Dis Child* 94:844-848.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19770197>

Anm. 14:

Fadowski JJ, Navas-Acien A, Tellez-Plaza M, Guallar E, Weaver VM, Furth SL (2010) Blood lead level and kidney function in US adolescents: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 170:75-82.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20065202>

Anm. 15:

Ekong EB, Jaar BG, Weaver VM (2006) Lead-related nephrotoxicity: a review of the epidemiologic evidence. *Kidney Int* 70:2074-2084.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17063179>

Anm. 16:

Cadmium

Umweltbundesamt (2017): HBM-Werte

https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/355/bilder/dateien/hbm-werte_dt_stand_2017_02_06_0.pdf

Zugriff 18. Juni 2018

Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin

https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Berufskrankheiten/pdf/Merkblatt-1104.pdf?__blob=publicationFile&v=2

Zugriff 18. Juni 2018

Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin

https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Berufskrankheiten/pdf/Stellungnahme-1104.pdf?__blob=publicationFile&v=3

Zugriff 18. Juni 2018

Bundesanstalt für Risikobewertung

http://www.bfr.bund.de/cm/350/cadmium_in_lebensmitteln.pdf

Zugriff 18. Juni 2018

Bundesanstalt für Risikobewertung

http://www.bfr.bund.de/cm/343/blei_und_cadmium_aus_keramik.pdf

Zugriff 18. Juni 2018

Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes (2011) Aktualisierung der Stoffmonographie Cadmium – Referenz- und Human-Biomonitoring (HBM)-Werte. Bundesgesundheitsbl 54:981–996 DOI 10.1007/s00103-011-1327-9

Satarug S, Garrett SH, Sens MA, Sens DA (2010) Cadmium, environmental exposure, and health outcomes. Environ Health Perspect 118:182-190.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20123617>

Nawrot TS, Staessen JA, Roels HA, Munters E, Cuypers A, Richart T, Ruttens A, Smeets K, Clijsters H, Vangronsveld J (2010) Cadmium exposure in the population: from health risks to strategies of prevention. Biometals 23:769-782.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20517707>

Jarup L, Akesson A (2009) Current status of cadmium as an environmental health problem. Toxicol Appl Pharmacol 238:201-208.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19409405>

Bernard A (2008) Cadmium & its adverse effects on human health. Indian J Med Res 128:557-564.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19106447>

Anm. 17:

Cadmium

Umweltbundesamt (2017): HBM-Werte

https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/355/bilder/dateien/hbm-werte_dt_stand_2017_02_06_0.pdf

	Referenzwert im Blut	Referenzwert im Urin	HBM I im Urin	HBM II im Urin
Kinder < 14 Jahre	< 0,3	< 0,2	0,5	2,0
Erwachsene Nichtraucher 18-69 Jahre	1,0	0,8	1,0	4,0

Tabelle 109.1. Cadmium-Werte im Blut und Urin.

Anm. 18:

Hartwig A (2010) Mechanisms in cadmium-induced carcinogenicity: recent insights. *Biometals* 23:951-960.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20390439>

Joseph P (2009) Mechanisms of cadmium carcinogenesis. *Toxicol Appl Pharmacol* 238:272-279.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19371617>

Liu J, Qu W, Kadiiska MB (2009) Role of oxidative stress in cadmium toxicity and carcinogenesis. *Toxicol Appl Pharmacol* 238:209-214.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19236887>

Bertin G, Averbeck D (2006) Cadmium: cellular effects, modifications of biomolecules, modulation of DNA repair and genotoxic consequences (a review). *Biochimie* 88:1549-1559.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17070979>

Filipic M, Fatur T, Vudrag M (2006) Molecular mechanisms of cadmium induced mutagenicity. *Hum Exp Toxicol* 25:67-77.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16539211>

Waalkes MP (2003) Cadmium carcinogenesis. *Mutat Res* 533:107-120.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14643415>

Waisberg M, Joseph P, Hale B, Beyersmann D (2003) Molecular and cellular mechanisms of cadmium carcinogenesis. *Toxicology* 192:95-117.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14580780>

Verougstraete V, Lison D, Hotz P (2003) Cadmium, lung and prostate cancer: a systematic review of recent epidemiological data. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 6:227-255.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12746140>

Anm. 19:

Chrom

https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Berufskrankheiten/pdf/Merkblatt-1103.pdf?__blob=publicationFile&v=2
 Zugriff 18. Juni 2018

Gefahrstoffinformationssystem der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung.
<https://www.dguv.de/ifa/gestis/gestis-stoffdatenbank/index.jsp>
 (Werbe-Blocker deaktivieren!) klicke „GESTIS-Stoffdatenbank“, klicke „Suchmaske öffnen“, schreibe „Chromchromat“ als Stoffnamen, klicke „Exakte Suche“.

Dahms K, Sharkova Y, Heitland P, Pankuweit S, Schaefer JR (2014) Cobalt intoxication diagnosed with the help of Dr House. *Lancet* 383:574
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24506908>

Vergiftung durch Kobalt und Chrom durch Aufreiben einer Metallprothese an Trümmern einer Keramikprothese.

Schroeder C (2016) Klinik und Beispiele der Spurenelementvergiftung – Chrom. *Toxichem Krimtech* 83:79-91

Chiu A, Shi XL, Lee WK, Hill R, Wakeman TP, Katz A, Xu B, Dalal NS, Robertson JD, Chen C, Chiu N, Donehower L (2010) Review of chromium (VI) apoptosis, cell-cycle-arrest, and carcinogenesis. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 28:188-230.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20859824>

Smith AH, Steinmaus CM (2009) Health effects of arsenic and chromium in drinking water: recent human findings. *Annu Rev Public Health* 30:107-122.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19012537>

Wise SS, Holmes AL, Wise JP, Sr. (2008) Hexavalent chromium-induced DNA dam-

age and repair mechanisms. *Rev Environ Health* 23:39-57.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18557597>

Anm. 20:

Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin
https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Berufskrankheiten/pdf/Merkblatt-4109.pdf?__blob=publicationFile&v=2
Zugriff 18. Juni 2018

Cameron KS, Buchner V, Tchounwou PB (2011) Exploring the molecular mechanisms of nickel-induced genotoxicity and carcinogenicity: a literature review. *Rev Environ Health* 26:81-92.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21905451>

Die Übersicht enthält auch viele Angaben zu Aspekten außerhalb der Cancerogenität.

Anm. 21:

Cameron KS, Buchner V, Tchounwou PB (2011) Exploring the molecular mechanisms of nickel-induced genotoxicity and carcinogenicity: a literature review. *Rev Environ Health* 26:81-92.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21905451>

Zhao J, Shi X, Castranova V, Ding M (2009) Occupational toxicology of nickel and nickel compounds. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 28:177-208.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19888907>

Lu H, Shi X, Costa M, Huang C (2005) Carcinogenic effect of nickel compounds. *Mol Cell Biochem* 279:45-67.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16283514>

Zoroddu MA, Schinocca L, Kowalik-Jankowska T, Kozlowski H, Salnikow K, Costa M (2002) Molecular mechanisms in nickel carcinogenesis: modeling Ni(II) binding site in histone H4. *Environ Health Perspect* 110 Suppl 5:719-723.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12426119>

Bal W, Kozlowski H, Kasprzak KS (2000) Molecular models in nickel carcinogenesis. *J Inorg Biochem* 79:213-218.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10830868>

Bal W, Liang R, Lukszo J, Lee SH, Dizdaroglu M, Kasprzak KS (2000) Ni(II) specifically cleaves the C-terminal tail of the major variant of histone H2A and forms an oxidative damage-mediating complex with the cleaved-off octapeptide. *Chem Res*

Toxicol 13:616-624.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10898594>

Costa M (2002) Molecular mechanisms of nickel carcinogenesis. *Biol Chem* 383:961-967.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12222685>

Costa M, Sutherland JE, Peng W, Salnikow K, Broday L, Kluz T (2001) Molecular biology of nickel carcinogenesis. *Mol Cell Biochem* 222:205-211.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11678603>

Salnikow K, Costa M (2000) Epigenetic mechanisms of nickel carcinogenesis. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 19:307-318.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10983897>

Costa M, Salnikow K, Sutherland JE, Broday L, Peng W, Zhang Q, Kluz T (2002) The role of oxidative stress in nickel and chromate genotoxicity. *Mol Cell Biochem* 234-235:265-275.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12162442>

Cangul H, Broday L, Salnikow K, Sutherland J, Peng W, Zhang Q, Poltaratsky V, Yee H, Zoroddu MA, Costa M (2002) Molecular mechanisms of nickel carcinogenesis. *Toxicol Lett* 127:69-75.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12052643>

Anm. 22:

Referenzwerte für Nickel im Urin: Kinder 3-14 Jahre 4,5 µg/l, Erwachsene 3 µg/l.

Anm. 23:

Quecksilber

Umweltbundesamt 2017:

https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/355/bilder/dateien/hbm-werte_dt_stand_2017_02_06_0.pdf

Referenzwerte: Kinder 3-14 Jahre 0,8 µg/l Blut, 0,4 µg/l Urin, Erwachsene 18-69 Jahre 2 µg/l Blut, 1 µg/l Urin.

HBM I: 5 µg/l Blut, 7 µg/l Urin, 5 µg/g Kreatinin.

HBM II: 15 µg/l Blut, 25 µg/l Urin, 20 µg/g Kreatinin.

Anm. 24:

http://www.umweltdaten.de/gesundheit/monitor/addendum_hg_2009.pdf

Zugriff 20. Juni 2013

Anm. 25:

Nierenberg DW, Nordgren RE, Chang MB, Siegler RW, Blayney MB, Hochberg F, Toribara TY, Cernichiari E, Clarkson T (1998) Delayed cerebellar disease and death after accidental exposure to dimethylmercury. *N Engl J Med* 338:1672-1676.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9614258>

Siegler RW, Nierenberg DW, Hickey WF (1999) Fatal poisoning from liquid dimethylmercury: a neuropathologic study. *Hum Pathol* 30:720-723.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10374784>

Anm. 26:

Klemm M, Meißner D (2012) Problematik, Klinik und Beispiele der Spurenelementvergiftung - Thallium. *Toxichem Krimtech* 79:17-22

<http://www.gtfc.org/cms/index.php/tk-76-2009>

Zugriff 20. Juni 2013

Anm. 27:

Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes (2011) Stoffmonographie Thallium - Referenz und Human-Biomonitoring-(HBM)-Werte für Thallium im Urin. *Bundesgesundheitsblatt* 54:516-524.

Diese Veröffentlichung enthält eine gute Literaturübersicht zu Thallium und den Referenz- und HBM-Werten.

<http://www.umweltdaten.de/gesundheit/hbm/thallium.pdf>

Zugriff 19. Juni 2018

Anm. 28:

Umweltbundesamt (2017):

https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/355/bilder/dateien/hbm-werte_dt_stand_2017_02_06_0.pdf

Referenzwert: Thallium im Urin 0,5 µg/l. HBM I-Wert 5mg/l Urin. Ein HBM II-Wert ist nicht festgelegt.

Anm. 29:

Atkins HL, Budinger TF, Lebowitz E, Ansari AN, Greene MW, Fairchild RG, Ellis KJ (1977) Thallium-201 for medical use. Part 3: Human distribution and physical imaging properties. *J Nucl Med* 18:133-140.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=833658>

Talas A, Pretschner DP, Wellhöner HH (1983) Pharmacokinetic parameters for thallium (I)-ions in man. *Arch Toxicol* 53:1-7.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=6882209>

Krahwinkel W, Herzog H, Feinendegen LE (1988) Pharmacokinetics of thallium-201 in normal individuals after routine myocardial scintigraphy. *J Nucl Med* 29:1582-1586.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=3411375>

Anm. 30:

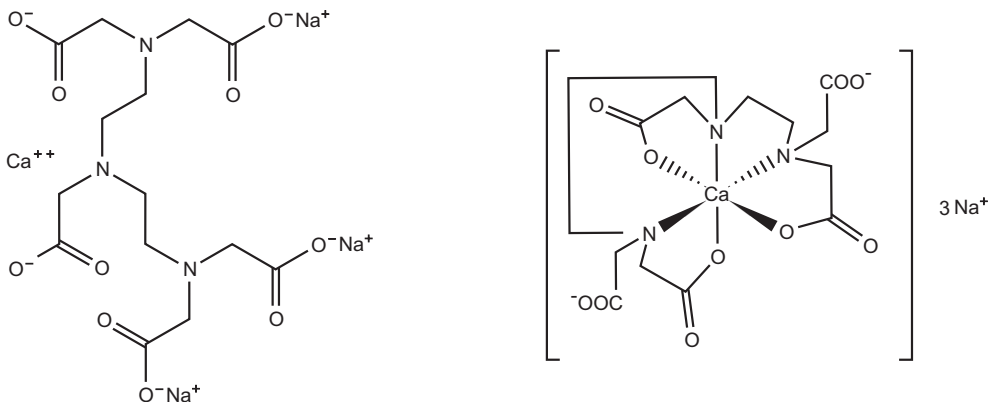
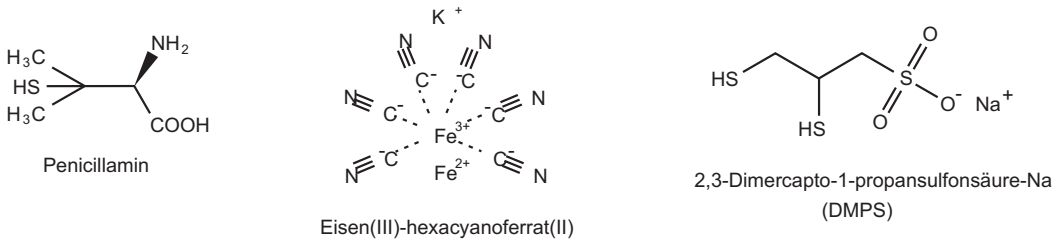
Chandler HA, Archbold GP, Gibson JM, O'Callaghan P, Marks JN, Pethybridge RJ (1990) Excretion of a toxic dose of thallium. *Clin Chem* 36:1506-1509.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2387048>

Anm. 31:

Im Frühstadium forcierte Diarrhoe mit Sorbit – nicht mit Natriumsulfat –± und Gabe von initial 3, danach von 0,5 g Eisen-(III)-hexacyanoferrat (II) im Abstand von 2 h p.o. Bei mangelhafter Magenentleerung wird das Mittel durch eine Duodenalsonde gegeben. Ungeachtet des hohen Verteilungsvolumens soll die Hämodialyse (und Hämo-perfusion) hilfreich sein, wenn sie früh begonnen und während der ersten Vergiftungswoche häufig durchgeführt wird. Zusätzlich zur Dialyse wird eine forcierte Diurese durchgeführt, wobei das Plasma-Kalium immer an der oberen Grenze gehalten wird. Die Dialyse wird beendet, wenn Tl^+ im Urin unter 500 $\mu\text{g/l}$ gefallen ist.

Anm. 32:



Anm. 33:

Dargan PI, Giles LJ, Wallace CI, House IM, Thomson AH, Beale RJ, Jones AL (2003) Case report: severe mercuric sulphate poisoning treated with 2,3-dimercaptopropane-1-sulphonate and haemodiafiltration. *Crit Care* 7:R1-R6.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12793883>

Pai P, Thomas S, Hoenich N, Roberts R, House I, Brown A (2000) Treatment of a case of severe mercuric salt overdose with DMPS (dimercapo-1-propane sulphonate) and continuous haemofiltration. *Nephrol Dial Transplant* 15:1889-1890.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11071989>

Muckter H, Liebl B, Reichl FX, Hunder G, Walther U, Fichtl B (1997) Are we ready to replace dimercaprol (BAL) as an arsenic antidote? *Hum Exp Toxicol* 16:460-465.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9292286>

Aaseth J, Jacobsen D, Andersen O, Wickstrom E (1995) Treatment of mercury and lead poisonings with dimercaptosuccinic acid and sodium dimercaptopropanesulfonate. A review. *Analyst* 120:853-854.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=7741240>

Schiele R von, Schaller KH, Welte D (1989) Mobilisation von Quecksilber-Speicherungen im Organismus mittels DMPS (Dimaval®). *Arbeitsmed Sozialmed Präventivmed* 24:249-251

Anm. 34:

Joyce DA, Day RO (1990) D-penicillamine and D-penicillamine-protein disulphide in plasma and synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol* 30:511-517.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2291865>

Kukovetz WR, Beubler E, Kreuzig F, Moritz AJ, Nirnberger G, Werner-Breitenecker L (1983) Bioavailability and pharmacokinetics of D-penicillamine. *J Rheumatol* 10:90-94.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=6842492>

Wiesner RH, Dickson ER, Carlson GL, McPhaul LW, Go VL (1981) The pharmacokinetics of D-penicillamine in man. *J Rheumatol Suppl* 7:51-55.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=6939886>

Anm. 35:

Yang Y, Faustino PJ, Progar JJ, Brownell CR, Sadrieh N, May JC, Leutzinger E, Place

DA, Duffy EP, Yu LX, Khan MA, Lyon RC (2008) Quantitative determination of thallium binding to ferric hexacyanoferrate: Prussian blue. *Int J Pharm* 353:187-194.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18226478>

Faustino PJ, Yang Y, Progar JJ, Brownell CR, Sadrieh N, May JC, Leutzinger E, Place DA, Duffy EP, Houn F, Loewke SA, Mecozzi VJ, Ellison CD, Khan MA, Hussain AS, Lyon RC (2008) Quantitative determination of cesium binding to ferric hexacyanoferrate: Prussian blue. *J Pharm Biomed Anal* 47:114-125.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18242038>

Hoffman RS (2003) Thallium toxicity and the role of Prussian blue in therapy. *Toxicol Rev* 22:29-40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14579545>

Thompson DF, Callen ED (2004) Soluble or insoluble prussian blue for radiocesium and thallium poisoning? *Ann Pharmacother* 38:1509-1514.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15252192>

Anm. 36:

Fukuda S (2005) Chelating agents used for plutonium and uranium removal in radiation emergency medicine. *Curr Med Chem* 12:2765-2770.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16305471>

Anm. 37:

2,3-Dimercapto-1-propan-sulfonsäure, DMPS

Dimaval® i.v. bei Erwachsenen Tag 1 6-8 x 250 mg, Tag 2 4-6 x 250 mg, Tag 3 3-4 x 250 mg, danach täglich 1-2 x 250 mg, langsam über 3-5 min injizieren. Dimaval p.o.: Empfohlener Beginn 12 x 100-200 mg (?).

Anm. 38:

Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin

https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Berufskrankheiten/pdf/Merkblatt-1108.pdf?__blob=publicationFile&v=2

Zugriff 18. Juni 2018

Gefahrstoffinformationssystem der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung.

<https://www.dguv.de/ifa/gestis/gestis-stoffdatenbank/index.jsp>

(Werbe-Blocker deaktivieren!) klicke „GESTIS-Stoffdatenbank“, klicke „Suchmaske öffnen“, schreibe „Arsen“ als Stoffnamen, klicke „Exakte Suche“.

Zugriff 18. Juni 2018

Gefahrstoffinformationssystem der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung.

<https://www.dguv.de/ifa/gestis/gestis-stoffdatenbank/index.jsp>

(Werbe-Blocker deaktivieren!) klicke „GESTIS-Stoffdatenbank“, klicke „Suchmaske öffnen“, schreibe „Arsentrioxid“ als Stoffnamen, klicke „Exakte Suche“.

Zugriff 18. Juni 2018

Anm. 39:

Bundesinstitut für Risikobewertung (2017)

http://www.bfr.bund.de/de/fragen_und_antworten_zu_aluminium_in_lebensmitteln_und_verbrauchernahen_produkten-189498.html Zugriff 18. Juni 2018

Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin

https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Berufskrankheiten/pdf/Merkblatt-4106.pdf?__blob=publicationFile&v=2

Zugriff 18. Juni 2018

Anm. 40:

Epilepsy foundation: Dialysis Encephalopathy Syndrome.

www.epilepsy.com/information/professionals/co-existing-disorders/renal-disorders/dialysis-encephalopathy-syndrome

Zugriff 18. Juni 2018

Anm. 41:

Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin

https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Berufskrankheiten/pdf/Merkblatt-1308.pdf?__blob=publicationFile&v=2

Zugriff 18. Juni 2018

Bundesgesetzblatt Jahrgang 2016 Teil 1 Nr. 12, Startseite 459:

Bekanntmachung der Neufassung der Trinkwasserverordnung vom 10 März 2016.

Anlage 2, Teil I (S. 477): Fluorid 1,5 mg/Liter Wasser.

Diesen Wert hält das Bundesinstitut für Risikobewertung für zu hoch. Für Kinder wären 0,75mg/Liter angemessen.

Anm. 42:

Bundesministerium für Justiz und für Verbraucherschutz, juris GmbH:

Verordnung über Anwendungsverbote für Pflanzenschutzmittel

https://www.gesetze-im-internet.de/pflschanwv_1992/PflSchAnwV_1992.pdf

Bumrah GS, Krishan K, Kanchan T, Sharma M, Sodhi GS (2012) Phosphide poisoning: a review of literature. Forensic Sci Int 214:1-6

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21763089>

Anand R, Binukumar BK, Gill KD (2011) Aluminum phosphide poisoning: an unsolved riddle. *J Appl Toxicol* 31:499-505

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21607993>

Proudfoot AT (2009) Aluminium and zinc phosphide poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 47:89-100

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19280425>

Anm. 43:

Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin:

<https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Berufskrankheiten/pdf/Merkblatt-1102.pdf>

Zugriff 18. Juni 2018

Anm. 44:

Gundert-Remy U, Damm G, Foth H, Freyberger A, Gebel T, Golka K, Rohl C, Schupp T, Wollin KM, Hengstler JG (2015) High exposure to inorganic arsenic by food: the need for risk reduction. *Arch Toxicol* 89:2219-2227

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26586021>

Bundesanstalt für Risikoforschung:

<http://www.bfr.bund.de/cm/343/fragen-und-antworten-zu-arsengehalten-in-reis-und-reisprodukten.pdf>

Zugriff 19. Juni 2018

Kapitel 110: Toxikologie von Publikumsmitteln

Anm. 1:

Hahn A: Vergiftungen bei Kindern

www.bfr.bund.de/cm/343/vergiftungen_bei_kindern.pdf

Zugriff 19. Juni 2018

Anm. 2:

http://www.bfr.bund.de/cm/343/risikobewertung_von_lampenoelen_auf_kohlenwasserstoffbasis.pdf

Zugriff 19. Juni 2018

Anm. 3:

Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV) (2001) Gesundheitliche Bewertung von Duftölen, die Safrol, Methyleugenol oder Estragol enthalten.

<http://www.bfr.bund.de/cm/343/duftoele.pdf>

Zugriff 19. Juni 2018

Anm. 4:

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit:

Pflanzenschutzmittelverzeichnis 2017

http://www.bvl.bund.de/DE/04_Pflanzenschutzmittel/01_Aufgaben/02_Zulassung-PSM/01_ZugelPSM/05_Verzeichnis/psm_ZugelPSM_Verzeichnis_node.html

Zugriff 19. Juni 2018

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit:

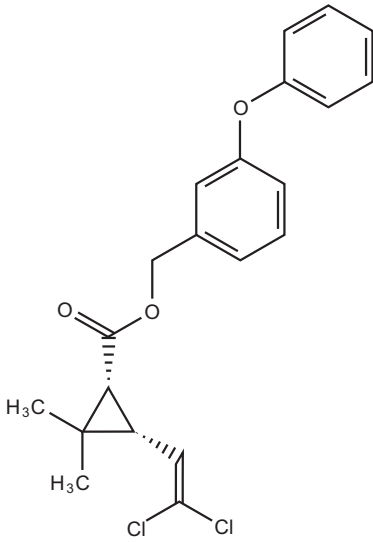
Wirkstoffe in zugelassenen Pflanzenschutzmitteln

http://www.bvl.bund.de/DE/04_Pflanzenschutzmittel/01_Aufgaben/02_Zulassung-PSM/01_ZugelPSM/psm_ZugelPSM_node.html

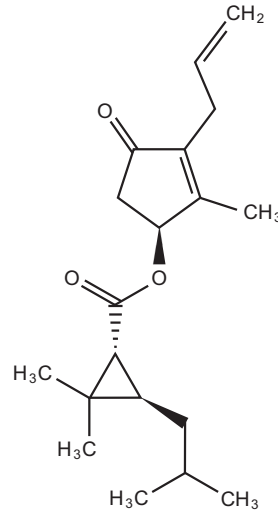
Klicke in der rechten Spalte auf "Wirkstoffe in zugelassenen PSM ..."

Zugriff 19. Juni 2018

Anm. 5:



Permethrin



trans-(+)-Allethrin

Anm. 6:

Pyrethroide

http://www.bfr.bund.de/de/presseinformation/1995/A/pyrethroide_basis_informatio-nen-551.html

Zugriff 19. Juni 2018

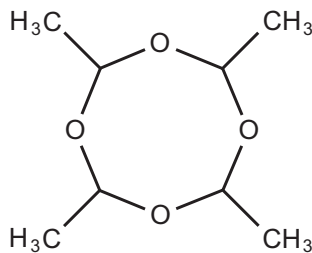
<http://www.bfr.bund.de/cm/343/fragen-und-antworten-zu-pyrrolizidinalkaloi-den-in-lebensmitteln.pdf>

Zugriff 19. Juni 2018

<http://www.bfr.bund.de/cm/343/pyrrolizidinalkaloide-pa-toxikologie-und-risikobe-wertung.pdf>

Zugriff 19. Juni 2018

Anm. 7:



Metaldehyd

Kapitel 111: Toxine aus Einzellern (Bakterien, Dinoflagellaten)

Anm. 1:

Nota bene: Dieser Unterschied wird nicht durch die historischen Bezeichnungen “Endotoxin” und “Exotoxin” wiedergegeben.

Anm. 2:

Trent MS, Stead CM, Tran AX, Hankins JV (2006) Diversity of endotoxin and its impact on pathogenesis. *J Endotoxin Res* 12:205-223.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16953973>

Miller SI, Ernst RK, Bader MW (2005) LPS, TLR4 and infectious disease diversity. *Nat Rev Microbiol* 3:36-46.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15608698>

Miyake K (2004) Endotoxin recognition molecules, Toll-like receptor 4-MD-2. *Semin Immunol* 16:11-16.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14751758>

Martin MU, Wesche H (2002) Summary and comparison of the signaling mechanisms of the Toll/interleukin-1 receptor family. *Biochim Biophys Acta* 1592:265-280.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12421671>

Raetz CR, Whitfield C (2002) Lipopolysaccharide endotoxins. *Annu Rev Biochem* 71:635-700
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12045108>

Beutler B (2002) TLR4 as the mammalian endotoxin sensor. *Curr Top Microbiol Immunol* 270:109-120.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12467247>

Calandra T (2001) Pathogenesis of septic shock: implications for prevention and treatment. *J Chemother* 13 Spec No 1:173-180.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11936363>

Hallman M, Ramet M, Ezekowitz RA (2001) Toll-like receptors as sensors of pathogens. *Pediatr Res* 50:315-321.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11518816>

Anm. 3:

Dreiteilige Struktur: O-spezifische Kette - Kernregion - Lipid A.

Die O-spezifische Kette ist ein reines Polysaccharid. Die Kernregion besteht überwiegend ebenfalls aus Kohlehydraten und enthält außerdem Phosphat, fakultativ auch Aminosäuren.

Die Kernregion enthält ein Disaccharid aus zwei Molekülen N-Acetylglucosamin-phosphat, dessen OH- und NH₂-Gruppen mit langkettigen Fettsäuren verestert sind.

Anm. 4:

Spaulding AR, Salgado-Pabon W, Kohler PL, Horswill AR, Leung DY, Schlievert PM (2013) Staphylococcal and streptococcal superantigen exotoxins. *Clin Microbiol Rev* 26:422-447

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23824366>

Krakauer T (2013) Update on staphylococcal superantigen-induced signaling pathways and therapeutic interventions. *Toxins (Basel)* 5:1629-1654

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24064719>

Kaempfer R, Arad G, Levy R, Hillman D, Nasie I, Rotfogel Z (2013) CD28: direct and critical receptor for superantigen toxins. *Toxins (Basel)* 5:1531-1542

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24022021>

Pinchuk IV, Beswick EJ, Reyes VE (2010) Staphylococcal enterotoxins. *Toxins (Basel)* 2:2177-2197.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22069679>

Vaishnani J (2009) Superantigen. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 75:540-544.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19736457>

Solanki LS, Srivastava N, Singh S (2008) Superantigens: a brief review with special emphasis on dermatologic diseases. *Dermatol Online J* 14:3.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18700106>

Sundberg EJ, Deng L, Mariuzza RA (2007) TCR recognition of peptide/MHC class II complexes and superantigens. *Semin Immunol* 19:262-271.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17560120>

Proft T, Fraser JD (2003) Bacterial superantigens. *Clin Exp Immunol* 133:299-306.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12930353>

Cameron SB, Nawijn MC, Kum WW, Savelkoul HF, Chow AW (2001) Regulation of helper T cell responses to staphylococcal superantigens. *Eur Cytokine Netw* 12:210-222.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11399508>

Kim J (1995) Superantigen and class II MHC molecules. *J Korean Med Sci* 10:393-398.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=8924222>

Anm. 5:

STa, längeres Peptid:

Asn-Ser-Ser-Asn-Tyr-Cys-Cys-Glu-Leu-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr
Die Sta-Peptide enthalten wahrscheinlich intramolekulare Disulfidbrücken.

Anm. 6:

Jost BH, Lucas EA, Billington SJ, Ratner AJ, McGee DJ (2011) Arcanolysin is a cholesterol-dependent cytolysin of the human pathogen *Arcanobacterium haemolyticum*. *BMC Microbiol* 11:239.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22029628>

Gilbert RJ (2010) Cholesterol-dependent cytolysins. *Adv Exp Med Biol* 677:56-66.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20687480>

Rosado CJ, Kondos S, Bull TE, Kuiper MJ, Law RH, Buckle AM, Voskoboinik I, Bird PI, Trapani JA, Whisstock JC, Dunstone MA (2008) The MACPF/CDC family of pore-forming toxins. *Cell Microbiol* 10:1765-1774.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18564372>

Gilbert RJ, Heenan RK, Timmins PA, Gingles NA, Mitchell TJ, Rowe AJ, Rossjohn J, Parker MW, Andrew PW, Byron O (1999) Studies on the structure and mechanism of a bacterial protein toxin by analytical ultracentrifugation and small-angle neutron scattering. *J Mol Biol* 293:1145-1160

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10547292>

In dieser Veröffentlichung wurde zwar die Porenbildung als Wirkungsmechanismus vorgestellt, aber in der Folgezeit erwies sich, dass die Sache so einfach nicht war:

Iliev AI, Djannatian JR, Nau R, Mitchell TJ, Wouters FS (2007) Cholesterol-dependent actin remodeling via RhoA and Rac1 activation by the *Streptococcus pneumoniae* toxin pneumolysin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:2897-2902

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17301241>

Anm. 7:

Für eine Untergruppe wurde eine Bindung an Cholesterin angenommen und deshalb die Bezeichnung "cholesterol dependent cytolysins" (CDC) geprägt. Wahrscheinlich aber erfolgt die Bindung an das Protein CD 59 auf der Zelloberfläche, und Cholesterin

ist erst für die Porenbildung erforderlich.

Boyd CM, Parsons ES, Smith RA, Seddon JM, Ces O, Bubeck D (2016) Disentangling the roles of cholesterol and CD59 in intermedilysin pore formation. *Sci Rep* 6:38446

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27910935>

Heuck AP, Moe PC, Johnson BB (2010) The cholesterol-dependent cytolysin family of gram-positive bacterial toxins. *Subcell Biochem* 51:551-577

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20213558>

Anm. 8:

Oda M, Terao Y, Sakurai J, Nagahama M (2015) Membrane-Binding Mechanism of *Clostridium perfringens* Alpha-Toxin. *Toxins (Basel)* 7:5268-5275

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26633512>

Fatmawati NN, Sakaguchi Y, Suzuki T, Oda M, Shimizu K, Yamamoto Y, Sakurai J, Matsushita O, Oguma K (2013) Phospholipase C produced by *Clostridium botulinum* types C and D: comparison of gene, enzymatic, and biological activities with those of *Clostridium perfringens* alpha-toxin. *Acta Med Okayama* 67:9-18

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23439504>

Sakurai J, Nagahama M, Oda M (2004) *Clostridium perfringens* alpha-toxin: characterization and mode of action. *J Biochem* 136:569-574

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15632295>

Titball RW (1993) Bacterial phospholipases C. *Microbiol Rev* 57:347-366.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=8336671>

Anm. 9:

Chen R, Buyan A, Corry B (2017) Voltage-Gated Sodium Channel Pharmacology: Insights From Molecular Dynamics Simulations. *Adv Pharmacol* 79:255-285

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=28528671>

Israel MR, Tay B, Deuis JR, Vetter I (2017) Sodium Channels and Venom Peptide Pharmacology. *Adv Pharmacol* 79:67-116

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=28528674>

Siemens J, Hanack C (2014) Modulation of TRP ion channels by venomous toxins. *Handb Exp Pharmacol* 223:1119-1142

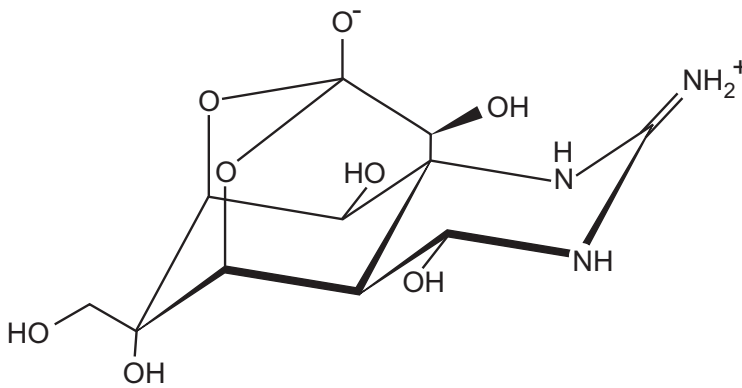
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24961983>

Gilchrist J, Olivera BM, Bosmans F (2014) Animal toxins influence voltage-gated sodium channel function. *Handb Exp Pharmacol* 221:203-229.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24737238>

Die Autoren besprechen folgende Toxine: Tetrodotoxin, Saxitoxin, Ciguatoxin, Brevetoxin, Batrachotoxin, Kegelschnecken-Toxine, Spinnentoxine, See-Anemonentoxine, Skorpiontoxine, Wespentoxine.

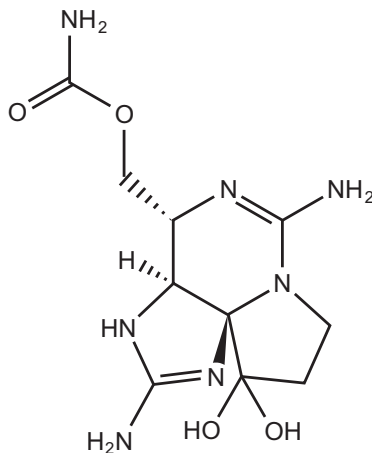
Wang D-Z (2008) Neurotoxins from marine dinoflagellates: a brief review. *Mar Drugs* 6:349-371.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18728731>

Anm. 10:



Tetrodotoxin

Anm. 11:



Saxitoxin

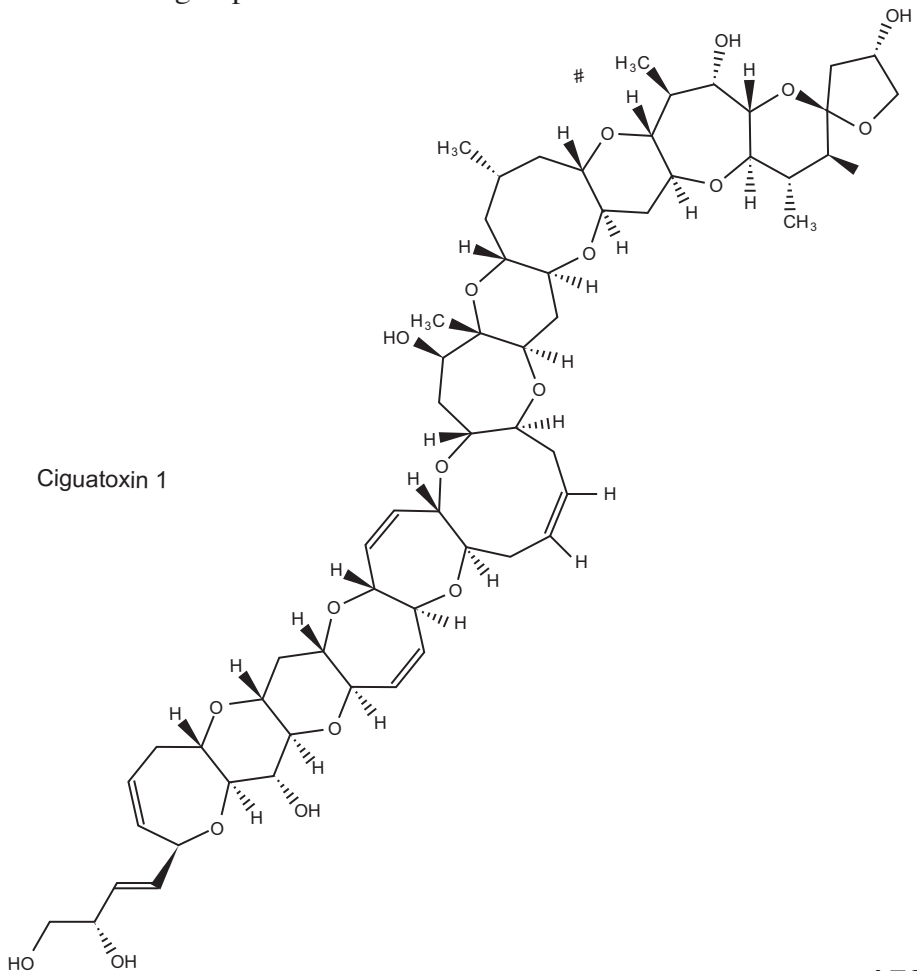
Die produzierenden Einzeller werden von Schalentieren, besonders auch von essbaren Muscheln aufgenommen. Die Schalentiere reichern das Saxitoxin an.

- ▶ Mechanismus: Saxitoxin bindet wie Tetrodotoxin an der Außenseite der Plasmamembran an spannungsabhängige Na⁺-Kanäle besonders auf Neuronen und verschließt sie.
- ▶ Vergiftung: Aus einer Muschel-Mahlzeit wird das Saxitoxin gut resorbiert und führt zu einer Vergiftung mit einer schlaffen Lähmung als Hauptsymptom.

Boullot F, Castrec J, Bidault A, Dantas N, Payton L, Perrigault M, Tran D, Amzil Z, Boudry P, Soudant P, Hegaret H, Fabioux C (2017) Molecular Characterization of Voltage-Gated Sodium Channels and Their Relations with Paralytic Shellfish Toxin Bioaccumulation in the Pacific Oyster *Crassostrea gigas*. *Mar Drugs* 15: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=28106838>

Araoz R, Molgo J, Tandeau dM (2010) Neurotoxic cyanobacterial toxins. *Toxicon* 56:813-828 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19660486>

Anm. 12:



► **Herkunft:** Dinoflagellaten der Spezies *Gambierdiscus toxicus* kommen in tropischen Gewässern (Pazifik, Karibik) vor. Sie bilden Ausgangsstoffe, zu denen u. a. Maitotoxin (s. u.) gehört, und diese Ausgangsstoffe werden bei der Aufwärtspassage durch die Nahrungskette bis zu den Fischen metabolisch zu den Ciguatoxinen verändert.

Benoit E, Legrand AM (1992) Purified ciguatoxin-induced modifications in excitability of myelinated nerve fibre. *Bull Soc Pathol Exot* 85:497-499
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1340352>

Benoit E, Juzans P, Legrand AM, Molgo J (1996) Nodal swelling produced by ciguatoxin-induced selective activation of sodium channels in myelinated nerve fibers. *Neuroscience* 71:1121-1131
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=8684616>

Mattei C, Dechraoui MY, Molgo J, Meunier FA, Legrand AM, Benoit E (1999) Neurotoxins targetting receptor site 5 of voltage-dependent sodium channels increase the nodal volume of myelinated axons. *J Neurosci Res* 55:666-673
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10220108>

Lehane L, Lewis RJ (2000) Ciguatera: recent advances but the risk remains. *Int J Food Microbiol* 61:91-125
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11078162>

Pearn J (2001) Neurology of ciguatera. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70:4-8
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11118239>

Benoit E, Mattei C, Ouanounou G, Meunier FA, Suput D, Le Gall F, Marquais M, Dechraoui MY, Molgo J (2002) Ionic mechanisms involved in the nodal swelling of myelinated axons caused by marine toxins. *Cell Mol Biol Lett* 7:317-321
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12097977>

Anm. 13:

Ito E, Satake M, Ofuji K, Kurita N, McMahon T, James K, Yasumoto T (2000) Multiple organ damage caused by a new toxin azaspiracid, isolated from mussels produced in Ireland. *Toxicon* 38:917-930.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10728830>

James KJ, Furey A, Lehane M, Ramstad H, Aune T, Hovgaard P, Morris S, Higman W, Satake M, Yasumoto T (2002) First evidence of an extensive northern European distribution of azaspiracid poisoning (AZP) toxins in shellfish. *Toxicon* 40:909-915.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12076644>

Ito E, Satake M, Ofuji K, Higashi M, Harigaya K, McMahon T, Yasumoto T (2002) Chronic effects in mice caused by oral administration of sublethal doses of azaspiracid, a new marine toxin isolated from mussels. *Toxicon* 40:193-203.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11689241>

Vilarino N (2008) Marine toxins and the cytoskeleton: azaspiracids. *FEBS J* 275:6075-6081.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19016861>

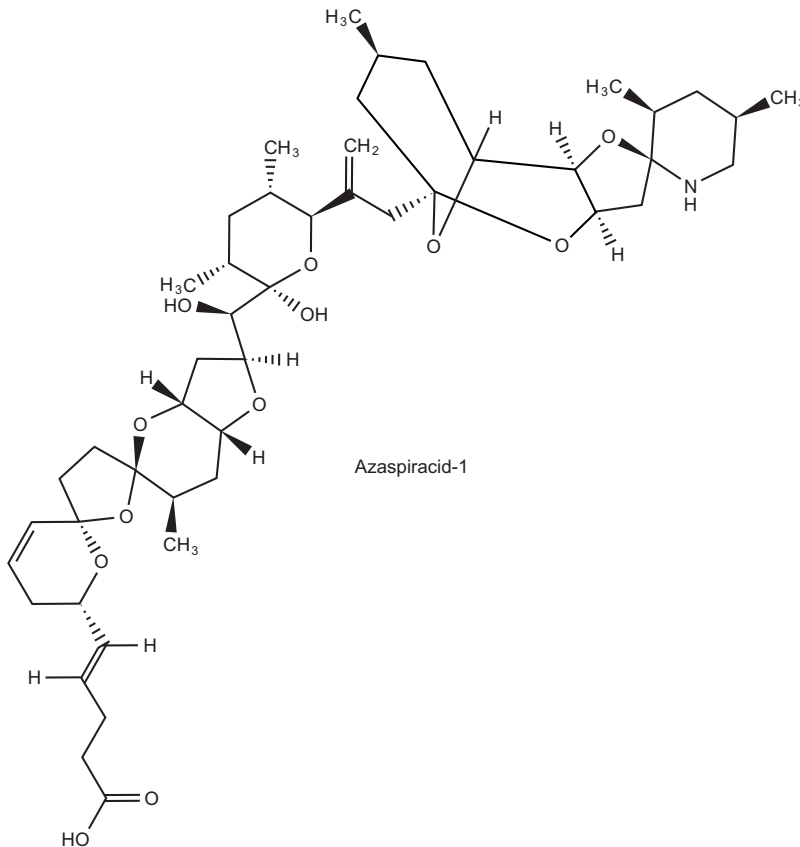
Twiner MJ, Rehmann N, Hess P, Doucette GJ (2008) Azaspiracid shellfish poisoning: a review on the chemistry, ecology, and toxicology with an emphasis on human health impacts. *Mar Drugs* 6:39-72.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18728760>

Furey A, O'Doherty S, O'Callaghan K, Lehane M, James KJ (2010) Azaspiracid poisoning (AZP) toxins in shellfish: toxicological and health considerations. *Toxicon* 56:173-190.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20026101>

Anm. 14:



Anm. 15:

Habermann E (1989) Palytoxin acts through Na⁺, K⁺-ATPase. *Toxicon* 27:1171-1187.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2575806>

Wu CH (2009) Palytoxin: membrane mechanisms of action. *Toxicon* 54:1183-1189.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19269304>

Hoffmann K, Hermanns-Clausen M, Buhl C, Buchler MW, Schemmer P, Mebs D, Käuferstein S (2008) A case of palytoxin poisoning due to contact with zoanthid corals through a skin injury. *Toxicon* 51:1535-1537
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18433818>

Louzao MC, Ares IR, Cagide E, Espina B, Vilarino N, Alfonso A, Vieytes MR, Botana LM (2011) Palytoxins and cytoskeleton: An overview. *Toxicon* 57:460-469.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20932987>

Anm. 16:

Palytoxin, s.S. A785

Anm. 17:

(1) Kovalente Bindungen zwischen den drei Domänen, die auch intrazellulär nicht gelöst wird. Beispiel: *Clostridium difficile*-Toxine A und B, cytotoxisch nekrotisierender Faktor (CNF) aus einigen Stämmen von *E. coli*, Bordatella dermonecrotizing toxin (DNT).

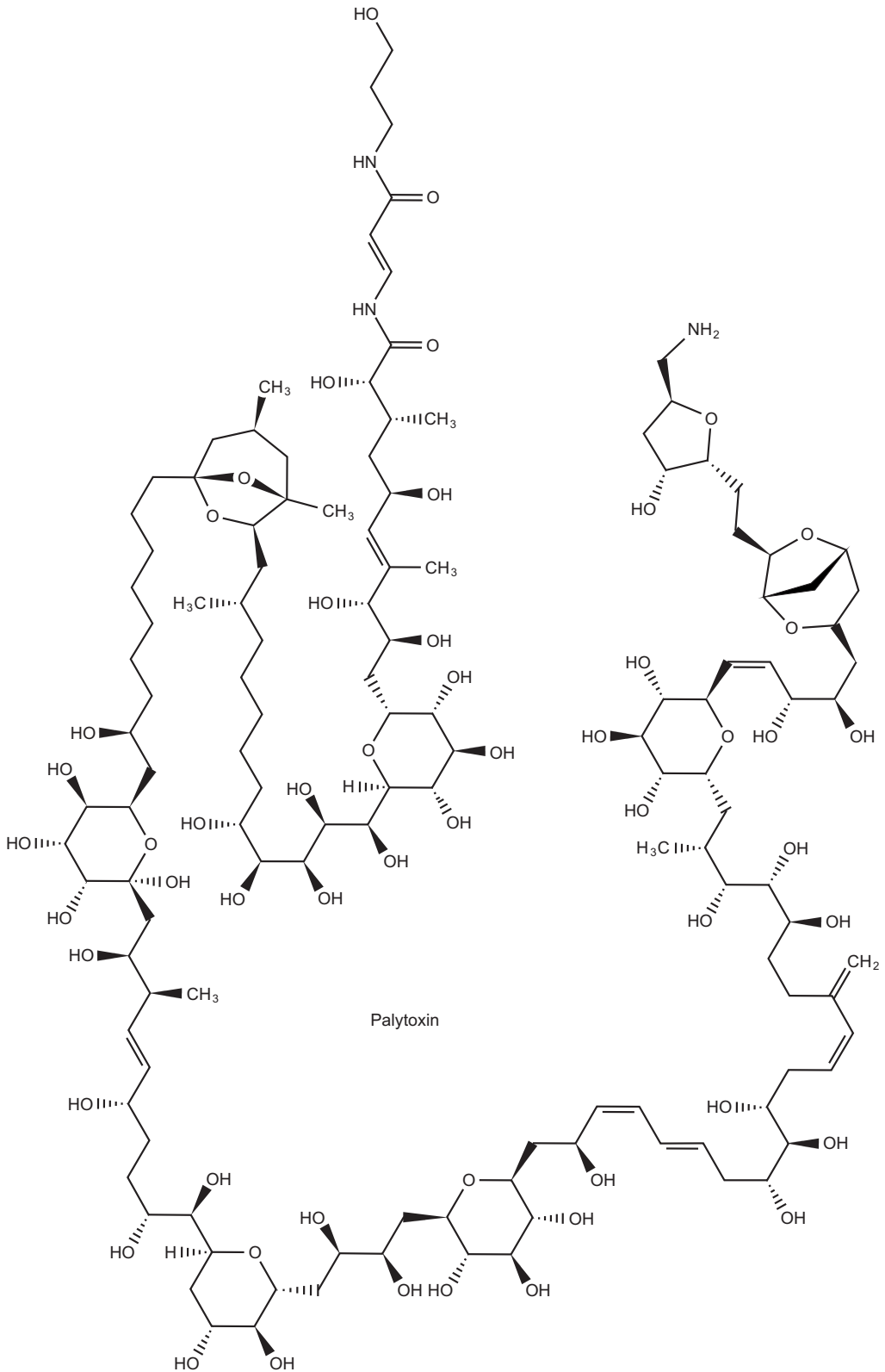
(2) Kovalente Bindung zwischen den drei Domänen, davon eine Disulfid-Brücke zwischen der Wirkdomäne und dem Bindungs&Translokationsteil. Die Disulfidbrücke wird intrazellulär gelöst. Beispiele: Tetanustoxin, alle Botulinum-Neurotoxine, Diphtherie-Toxin, Pseudomonas-Exotoxin A.

(3) Nichtkovalente Bindung zwischen der Wirkdomäne einerseits und den Bindungs-&Wirkdomänen andererseits. Beispiele: Shigatoxine, Cholera toxin, Pertussis toxin. Die Toxine bestehen aus einem Wirkteil und fünf Bindungs&Translokationsteilen. Die Bindungs&Translokationsteile bilden einen Ring, in den der Wirkteil hineinragt. Sie können identisch sein (Cholera toxin) oder nur ähnlich (Pertussis toxin).

(4) Keine Bindung zwischen der Wirkdomäne und dem Bindungs&Translokationsteil: *Bacillus anthracis*-Toxine, *Clostridium botulinum* C2-Toxin.

Anm. 18:

Frank C, Werber D, Cramer JP, Askar M, Faber M, an der HM, Bernard H, Fruth A, Prager R, Spode A, Wadl M, Zoufaly A, Jordan S, Kemper MJ, Follin P, Müller L,



King LA, Rosner B, Buchholz U, Stark K, Krause G (2011) Epidemic profile of Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 outbreak in Germany. *N Engl J Med* 365:1771-1780.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21696328>

Askar M, Faber MS, Frank C, Bernard H, Gilsdorf A, Fruth A, Prager R, Hohle M, Suess T, Wadl M, Krause G, Stark K, Werber D (2011) Update on the ongoing outbreak of haemolytic uraemic syndrome due to Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) serotype O104, Germany, May 2011. *Euro Surveill* 16.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21663710>

Anm. 19:

Rohde H, Qin J, Cui Y, Li D, Loman NJ, Hentschke M, Chen W, Pu F, Peng Y, Li J, Xi F, Li S, Li Y, Zhang Z, Yang X, Zhao M, Wang P, Guan Y, Cen Z, Zhao X, Christner M, Kobbe R, Loos S, Oh J, Yang L, Danchin A, Gao GF, Song Y, Li Y, Yang H, Wang J, Xu J, Pallen MJ, Wang J, Aepfelbacher M, Yang R (2011) Open-source genomic analysis of Shiga-toxin-producing *E. coli* O104:H4. *N Engl J Med* 365:718-724.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21793736>

Anm. 20:

Fuller CA, Pellino CA, Flagler MJ, Strasser JE, Weiss AA (2011) Shiga toxin subtypes display dramatic differences in potency. *Infect Immun* 79:1329-1337.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21199911>

Anm. 21:

Schüller S (2011) Shiga toxin interaction with human intestinal epithelium. *Toxins (Basel)* 3:626-639.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22069729>

Obrig TG, Karpman D (2011) Shiga Toxin Pathogenesis: Kidney Complications and Renal Failure. *Curr Top Microbiol Immunol*.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21983749>

German EHEC-HUS Registry (2011) The German 2011 epidemic of Shiga toxin-producing *E. Coli*-the nephrological view. *Nephrol Dial Transplant* 26:2723-2726.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21852273>

Obata F (2010) Influence of *Escherichia coli* shiga toxin on the mammalian central nervous system. *Adv Appl Microbiol* 71:1-19.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20378049>

Anm. 22:

Orth-Höller D, Riedl M, Würzner R (2011) Inhibition of terminal complement activation in severe Shiga toxin-associated HUS – perfect example for a fast track from bench to bedside. *EMBO Mol Med* 3:617-619.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21954211>

Lapeyraque AL, Malina M, Fremeaux-Bacchi V, Boppel T, Kirschfink M, Oualha M, Proulx F, Clermont MJ, Le Deist F, Niaudet P, Schaefer F (2011) Eculizumab in severe Shiga-toxin-associated HUS. *N Engl J Med* 364:2561-2563.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21612462>

Kose O, Zimmerhackl LB, Jungraithmayr T, Mache C, Nürnberger J (2010) New treatment options for atypical hemolytic uremic syndrome with the complement inhibitor eculizumab. *Semin Thromb Hemost* 36:669-672.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20865644>

Anm. 23:

Liu YN, Wang SH, Li T, Wang Q, Tu W, Cai K, Hou XJ, Tian RM, Gao X, Liu H, Xiao L, Shi J, Cheng YG, Li JC, Wang H (2011) Shiga toxin type 2 (Stx2), a potential agent of bioterrorism, has a short distribution and a long elimination half-life, and induces kidney and thymus lesions in rats. *Arch Toxicol* 85:1133-1140.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21279717>

Anm. 24:

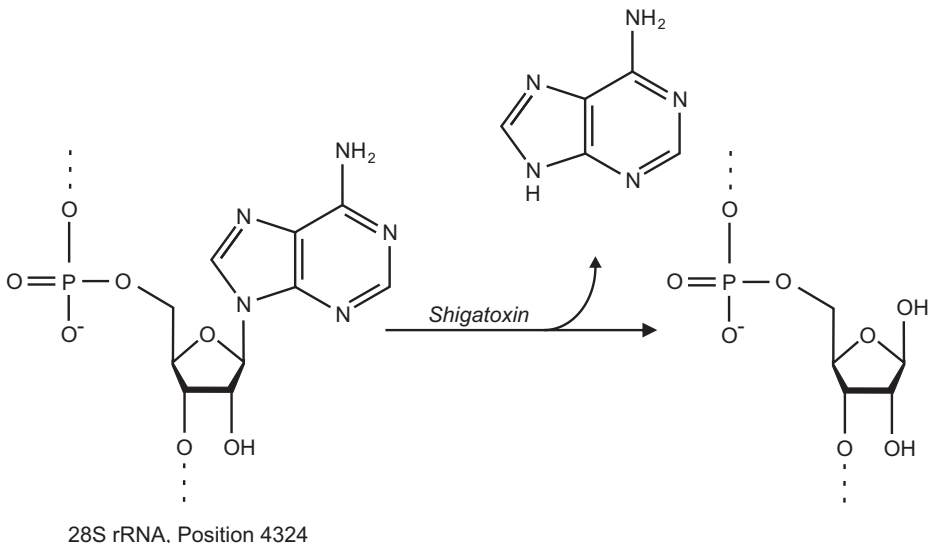


Abb. 111.1. Shiga-Toxin hydrolysiert die N-glykosidische Bindung zwischen Ribose und Adenin. Dadurch ist die Funktion des betroffenen rRNA-Moleküls aufgehoben.

Tumer NE, Li XP (2011) Interaction of Ricin and Shiga Toxins with Ribosomes. *Curr Top Microbiol Immunol*.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21910078>

Spooner RA, Lord JM (2011) How Ricin and Shiga Toxin Reach the Cytosol of Target Cells: Retrotranslocation from the Endoplasmic Reticulum. *Curr Top Microbiol Immunol* 357:19-40
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21761287>

Sandvig K, Bergan J, Dyve AB, Skotland T, Torgersen ML (2010) Endocytosis and retrograde transport of Shiga toxin. *Toxicon* 56:1181-1185.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19951719>

Muthing J, Schweppe CH, Karch H, Friedrich AW (2009) Shiga toxins, glycosphingolipid diversity, and endothelial cell injury. *Thromb Haemost* 101:252-264.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19190807>

Anm. 25:
Globotriaosylceramid, Gb3cer

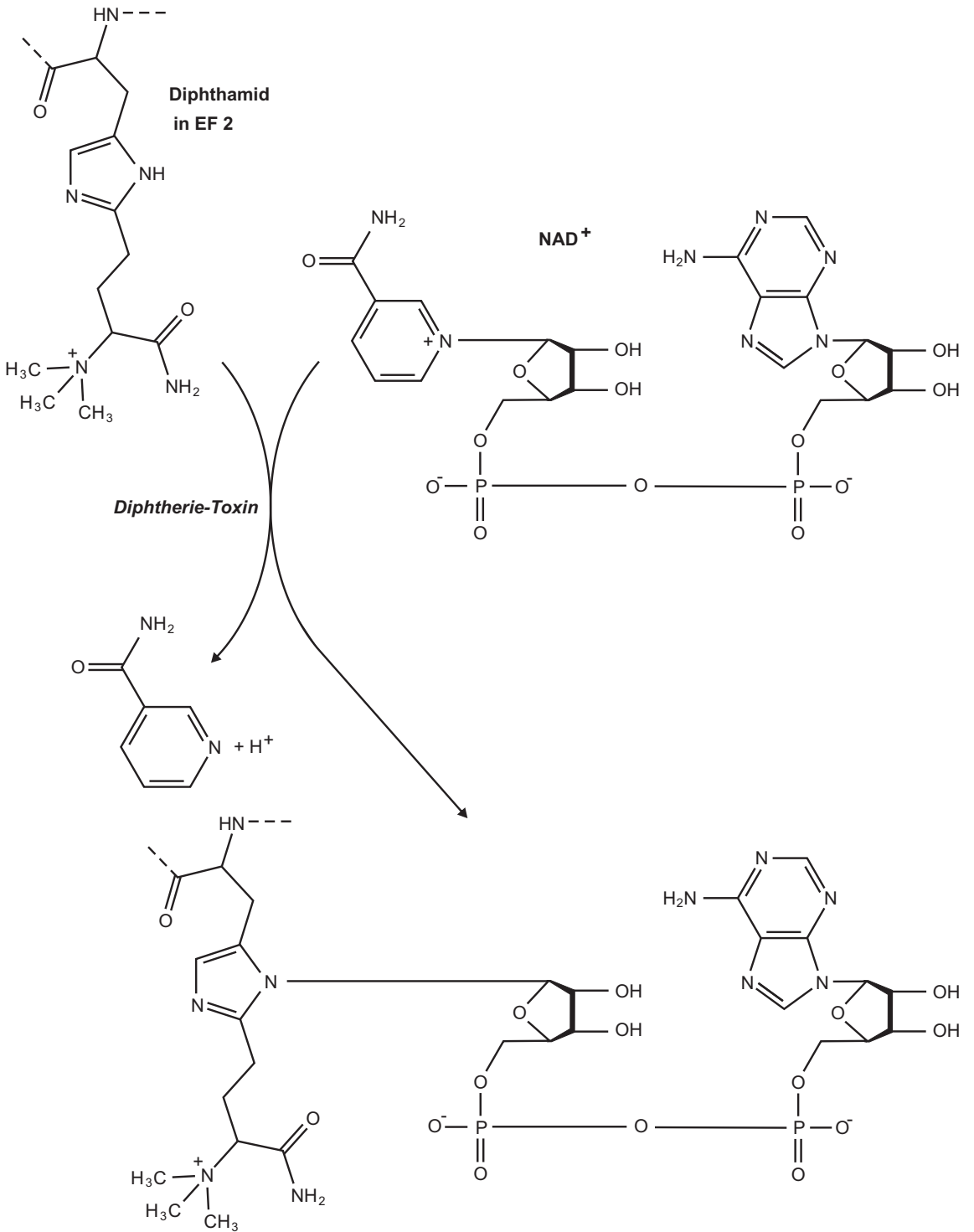
Anm. 26:
Mukhopadhyay S, Linstedt AD (2012) Manganese blocks intracellular trafficking of Shiga toxin and protects against Shiga toxicosis. *Science* 335:332-335.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22267811>

Anm. 27: s.S. A789
Abb. 111.2. Diphtherietoxin katalysiert die ADP-Ribosylierung der Aminosäure Diphthamid im Elongationsfaktor 2 (EF2).

Anm. 28:
Nagahama M, Takahashi C, Aoyanagi K, Tashiro R, Kobayashi K, Sakaguchi Y, Ishidoh K, Sakurai J (2014) Intracellular trafficking of Clostridium botulinum C2 toxin. *Toxicon* 82:76-82
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24582943>

Nagahama M, Takehara M, Takagishi T, Seike S, Miyamoto K, Kobayashi K (2017) Cellular Uptake of Clostridium botulinum C2 Toxin Requires Acid Sphingomyelinase Activity. *Infect Immun* 85: pii: e00966-16
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=28138018>

Anm. 29:



Aktories K, Barmann M, Ohishi I, Tsuyama S, Jakobs KH, Habermann E (1986) Botulinum C2 toxin ADP-ribosylates actin. *Nature* 322:390-392.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=3736664>

Reuner KH, Presek P, Boschek CB, Aktories K (1987) Botulinum C2 toxin ADP-ribosylates actin and disorganizes the microfilament network in intact cells. *Eur J Cell Biol* 43:134-140.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=3569302>

Wegner A, Aktories K (1988) ADP-ribosylated actin caps the barbed ends of actin filaments. *J Biol Chem* 263:13739-13742.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2901417>

Weigt C, Just I, Wegner A, Aktories K (1989) Nonmuscle actin ADP-ribosylated by botulinum C2 toxin caps actin filaments. *FEBS Lett* 246:181-184.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2540035>

Mauss S, Chaponnier C, Just I, Aktories K, Gabbiani G (1990) ADP-ribosylation of actin isoforms by *Clostridium botulinum* C2 toxin and *Clostridium perfringens* iota toxin. *Eur J Biochem* 194:237-241.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2253618>

Considine RV, Simpson LL (1991) Cellular and molecular actions of binary toxins possessing ADP-ribosyltransferase activity. *Toxicon* 29:913-936.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1949064>

Aktories K, Wegner A (1992) Mechanisms of the cytopathic action of actin-ADP-ribosylating toxins. *Mol Microbiol* 6:2905-2908.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1479882>

Uematsu Y, Kogo Y, Ohishi I (2007) Disassembly of actin filaments by botulinum C2 toxin and actin-filament-disrupting agents induces assembly of microtubules in human leukaemia cell lines. *Biol Cell* 99:141-150
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17067287>

Barth H, Aktories K (2011) New insights into the mode of action of the actin ADP-ribosylating virulence factors *Salmonella enterica* SpvB and *Clostridium botulinum* C2 toxin. *Eur J Cell Biol* 90:944-950
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21247657>

Aktories K, Schwan C, Lang AE (2017) ADP-Ribosylation and Cross-Linking of Ac-

tin by Bacterial Protein Toxins. Handb Exp Pharmacol 235:179-206
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27316913>

Anm. 30:

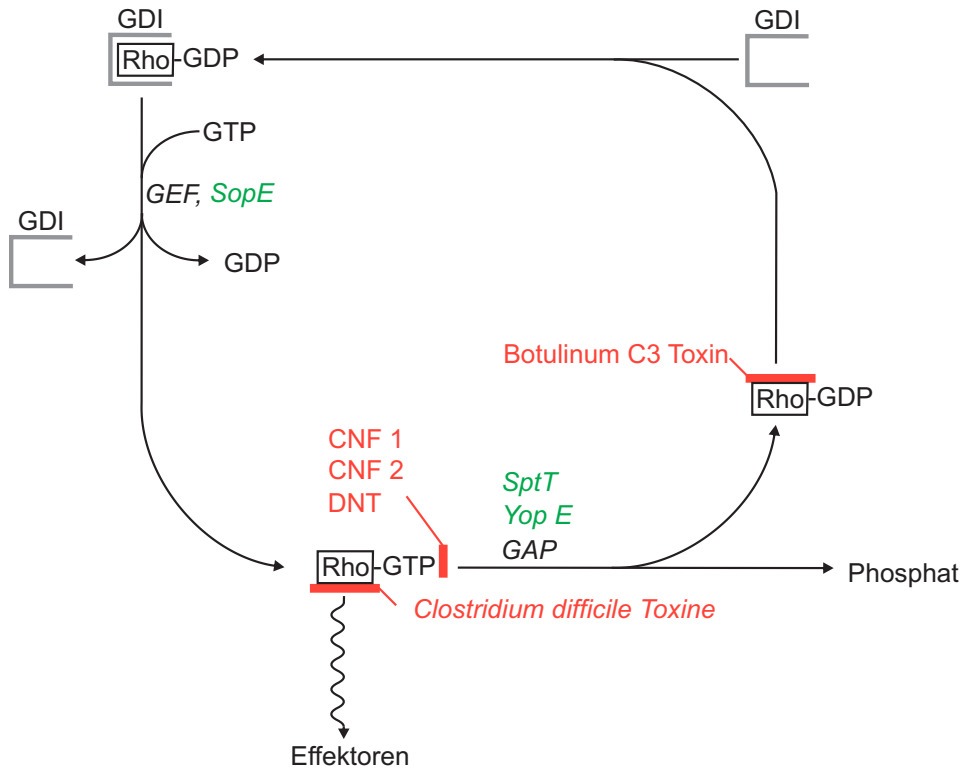


Abb. 111.3: Kreisprozess bei Rho-Proteinen. Beginn links oben: Rho-GDP befindet sich – geschützt durch die GDI (guanine nucleotide dissociation inhibitors) – im Wartezustand. Die GEF (guanine nucleotide exchange factors) katalysieren den Austausch von GDP gegen GTP. Das entstandene Rho-GTP lagert sich um und entlässt die GDI. Damit ist es im aktiven Zustand und wirkt auf Effektoren. Durch die Umlagerung wurde aber auch eine autokatalytische Funktion, eine GTPase, aktiviert, mit der sich Rho von der GTP-Form zur GDP-Form desaktiviert. Dieser Prozess wird durch die GAP (guanine nucleotide GTPase activating enzymes) beschleunigt. Das entstandene Rho-GDP wird wieder mit GDI versehen.

Inaktivierende Toxine sind rot, aktivierende Toxine grün gezeichnet.

Aktories K, Schmidt G, Just I (2000) Rho GTPases as targets of bacterial protein toxins. Biol Chem 381:421-426.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10937872>

Anm. 31:

Rho-Protein ist die Abkürzung für Ras-homologes Protein. Dem Protoonkogen Ras sind wir bei der Cancerogenese begegnet.

Anm. 32:

weiterhin die Toxine aus *Clostridium sordellii* und das α -Toxin aus *Clostridium novyi*

Anm. 33:

Jank T, Belyi Y, Aktories K (2015) Bacterial glycosyltransferase toxins. Cell Microbiol 17:1752-1765

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26445410>

Chen S, Sun C, Wang H, Wang J (2015) The Role of Rho GTPases in Toxicity of *Clostridium difficile* Toxins. Toxins (Basel) 7:5254-5267

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26633511>

Carter GP, Chakravorty A, Pham Nguyen TA, Mileto S, Schreiber F, Li L, Howarth P, Clare S, Cunningham B, Sambol SP, Cheknis A, Figueroa I, Johnson S, Gerding D, Rood JJ, Dougan G, Lawley TD, Lyras D (2015) Defining the Roles of TcdA and TcdB in Localized Gastrointestinal Disease, Systemic Organ Damage, and the Host Response during *Clostridium difficile* Infections. MBio 6:e00551

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26037121>

Carter GP, Chakravorty A, Pham Nguyen TA, Mileto S, Schreiber F, Li L, Howarth P, Clare S, Cunningham B, Sambol SP, Cheknis A, Figueroa I, Johnson S, Gerding D, Rood JJ, Dougan G, Lawley TD, Lyras D (2015) Defining the Roles of TcdA and TcdB in Localized Gastrointestinal Disease, Systemic Organ Damage, and the Host Response during *Clostridium difficile* Infections. MBio 6:e00551

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26037121>

Gerding DN, Johnson S, Rupnik M, Aktories K (2014) *Clostridium difficile* binary toxin CDT: mechanism, epidemiology, and potential clinical importance. Gut Microbes 5:15-27

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24253566>

Kreimeyer I, Euler F, Marckscheffel A, Tatge H, Pich A, Olling A, Schwarz J, Just I, Gerhard R (2011) Autoproteolytic cleavage mediates cytotoxicity of *Clostridium difficile* toxin A. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 383:253-262

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21046073>

Belyi Y, Aktories K (2010) Bacterial toxin and effector glycosyltransferases. Biochim

Biophys Acta 1800:134-143

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19647041>

Jank T, Giesemann T, Aktories K (2007) Rho-glucosylating *Clostridium difficile* toxins A and B: new insights into structure and function. *Glycobiology* 17:15R-22R

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17237138>

Just I, Gerhard R (2004) Large clostridial cytotoxins. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 152:23-47.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15449191>

Anm. 34:

Papatheodorou P, Zamboglou C, Genisyuerk S, Guttenberg G, Aktories K (2010) Clostridial glucosylating toxins enter cells via clathrin-mediated endocytosis. *PLoS One* 5:e10673.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20498856>

Giesemann T, Egerer M, Jank T, Aktories K (2008) Processing of *Clostridium difficile* toxins. *J Med Microbiol* 57:690-696

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18480324>

Anm. 35:

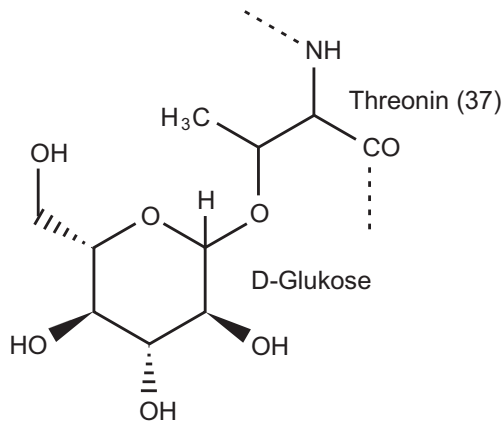


Abb. 111.5: *Clostridium-difficile*-Toxin hat die O-Glykosylierung des Thr (37) in Rho A katalysiert.

Anm. 36:

Genth H, Dreger SC, Huelsenbeck J, Just I (2008) *Clostridium difficile* toxins: more than mere inhibitors of Rho proteins. *Int J Biochem Cell Biol* 40:592-597

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18289919>

Gerhard R, Nottrott S, Schoentaube J, Tatge H, Olling A, Just I (2008) Glucosylation of Rho GTPases by *Clostridium difficile* toxin A triggers apoptosis in intestinal epithelial cells. *J Med Microbiol* 57:765-770

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18480335>

Meyer GK, Neetz A, Brandes G, Tsikas D, Butterfield JH, Just I, Gerhard R (2007) *Clostridium difficile* toxins A and B directly stimulate human mast cells. *Infect Immun* 75:3868-3876

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17517880>

Nottrott S, Schoentaube J, Genth H, Just I, Gerhard R (2007) *Clostridium difficile* toxin A-induced apoptosis is p53-independent but depends on glucosylation of Rho GTPases. *Apoptosis* 12:1443-1453

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17437185>

Huelsenbeck J, Dreger S, Gerhard R, Barth H, Just I, Genth H (2007) Difference in the cytotoxic effects of toxin B from *Clostridium difficile* strain VPI 10463 and toxin B from variant *Clostridium difficile* strain 1470. *Infect Immun* 75:801-809

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17145947>

Teichert M, Tatge H, Schoentaube J, Just I, Gerhard R (2006) Application of mutated *Clostridium difficile* toxin A for determination of glucosyltransferase-dependent effects. *Infect Immun* 74:6006-6010

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16988280>

Genth H, Huelsenbeck J, Hartmann B, Hofmann F, Just I, Gerhard R (2006) Cellular stability of Rho-GTPases glucosylated by *Clostridium difficile* toxin B. *FEBS Lett* 580:3565-3569

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16730714>

Giesemann T, Jank T, Gerhard R, Maier E, Just I, Benz R, Aktories K (2006) Cholesterol-dependent pore formation of *Clostridium difficile* toxin A. *J Biol Chem* 281:10808-10815

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16513641>

Just I, Wilm M, Selzer J, Rex G, Eichel-Streiber C, Mann M, Aktories K (1995) The enterotoxin from *Clostridium difficile* (ToxA) monoglucosylates the Rho proteins. *J Biol Chem* 270:13932-13936.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=7775453>

Just I, Selzer J, Wilm M, Eichel-Streiber C, Mann M, Aktories K (1995) Glucosylation of Rho proteins by *Clostridium difficile* toxin B. *Nature* 375:500-503.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=7777059>

Hofmann F, Busch C, Prepens U, Just I, Aktories K (1997) Localization of the glucosyltransferase activity of *Clostridium difficile* toxin B to the N-terminal part of the holotoxin. *J Biol Chem* 272:11074-11078.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9111001>

Anm. 37:

Genth H, Schelle I, Just I (2016) Metal Ion Activation of *Clostridium sordellii* Lethal Toxin and *Clostridium difficile* Toxin B. *Toxins (Basel)* 8:109
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27089365>

Genth H, Pauillac S, Schelle I, Bouvet P, Bouchier C, Varela-Chavez C, Just I, Popoff MR (2014) Haemorrhagic toxin and lethal toxin from *Clostridium sordellii* strain vpi9048: molecular characterization and comparative analysis of substrate specificity of the large clostridial glucosylating toxins. *Cell Microbiol* 16:1706-1721
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24905543>

Geny B, Grassart A, Manich M, Chicanne G, Payrastré B, Sauvonnet N, Popoff MR (2010) Rac1 inactivation by lethal toxin from *Clostridium sordellii* modifies focal adhesions upstream of actin depolymerization. *Cell Microbiol* 12:217-232
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19840028>

Just I, Selzer J, Hofmann F, Green GA, Aktories K (1996) Inactivation of Ras by *Clostridium sordellii* lethal toxin-catalyzed glucosylation. *J Biol Chem* 271:10149-10153.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=8626575>

Anm. 38:

Hoffmann A, Hofmann F, Just I, Lehnardt S, Hanisch UK, Bruck W, Kettenmann H, Ahnert-Hilger G, Holtje M (2008) Inhibition of Rho-dependent pathways by *Clostridium botulinum* C3 protein induces a proinflammatory profile in microglia. *Glia* 56:1162-1175.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18442097>

Holtje M, Hofmann F, Lux R, Veh RW, Just I, Ahnert-Hilger G (2008) Glutamate uptake and release by astrocytes are enhanced by *Clostridium botulinum* C3 protein. *J Biol Chem* 283:9289-9299.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18234672>

Anm. 39:

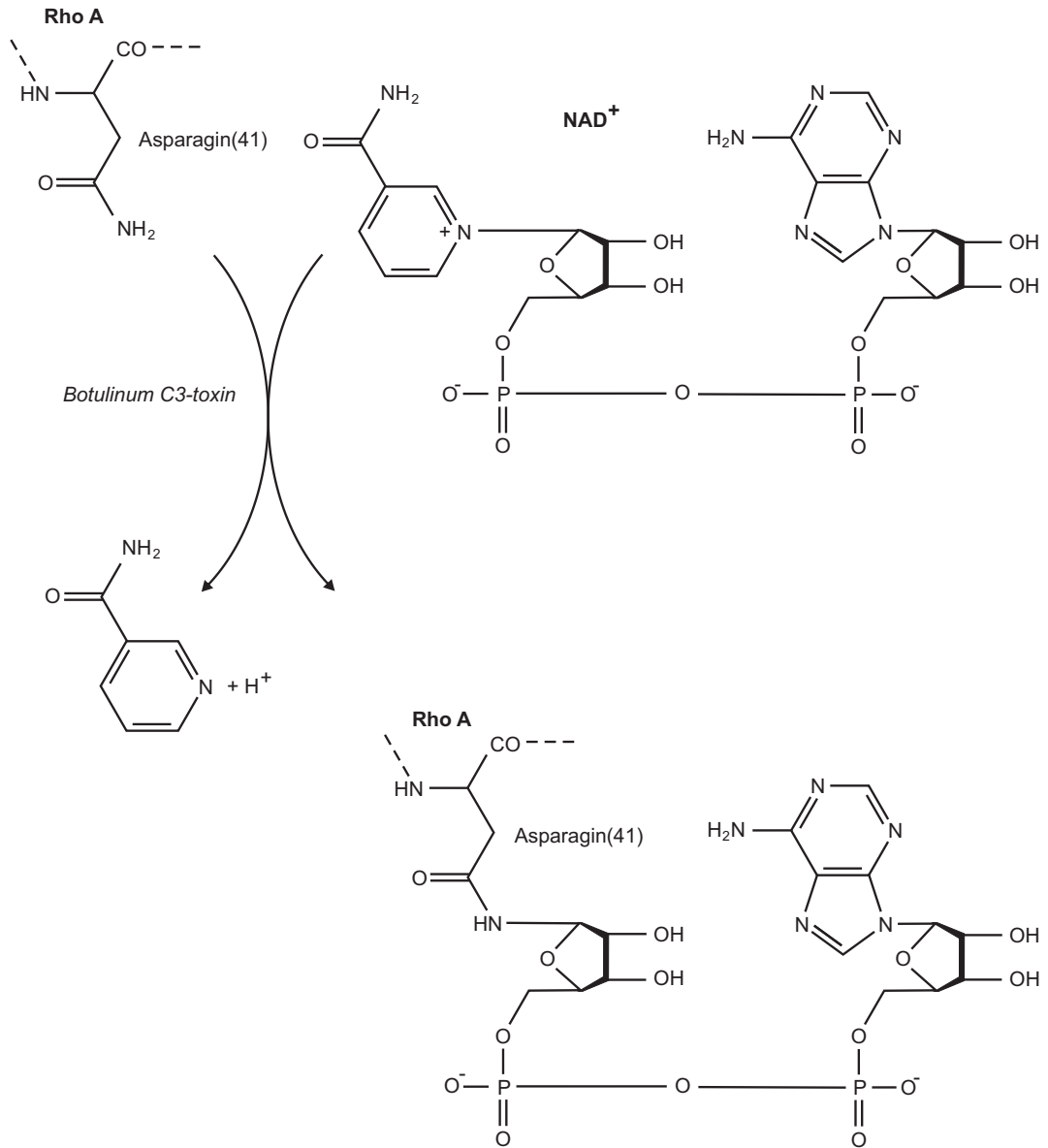


Abb. 111.4. ADP-Ribosylierung von Rho A-GDP an Asn(41) durch Botulinum C3 Toxin.

Anm. 40:

Adolf A, Leondaritis G, Rohrbeck A, Eickholt BJ, Just I, Ahnert-Hilger G, Holtje M (2016) The intermediate filament protein vimentin is essential for axonotrophic effects of Clostridium botulinum C3 exoenzyme. J Neurochem 139:234-244
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27419376>

Holtje M, Just I, Ahnert-Hilger G (2011) Clostridial C3 proteins: recent approaches to improve neuronal growth and regeneration. *Ann Anat* 193:314-320.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21459564>

Just I, Rohrbeck A, Huelsenbeck SC, Hoeltje M (2011) Therapeutic effects of Clostridium botulinum C3 exoenzyme. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 383:247-252.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21193903>

Anm. 41:

Auer M, Schweigreiter R, Hausott B, Thongrong S, Holtje M, Just I, Bandtlow C, Klimaschewski L (2012) Rho-independent stimulation of axon outgrowth and activation of the ERK and Akt signaling pathways by C3 transferase in sensory neurons. *Front Cell Neurosci* 6:43
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23087613>

Loske P, Boato F, Hendrix S, Piepgras J, Just I, Ahnert-Hilger G, Holtje M (2012) Minimal essential length of Clostridium botulinum C3 peptides to enhance neuronal regenerative growth and connectivity in a non-enzymatic mode. *J Neurochem* 120:1084-1096
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22239108>

Anm. 42:

Mit einer instruktiven Einleitung in das Gebiet der Rho-Proteine und der auf sie wirkenden Toxine ist die Dissertation von Ulrike Pack versehen, die im Internet frei zugänglich ist: Pack U (2006) Substratspezifität der Rho-aktivierenden bakteriellen Toxine CNF1 und DNT sowie der eukaryonten Gewebstransglutaminase für Isoformen der Rho-Familie.

Inauguraldissertation zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades der Medizinischen Fakultät der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau.

<http://www.freidok.uni-freiburg.de/volltexte/2644/>

Zugriff 19. Juni 2018

Anm. 43:

Fabbri A, Travaglione S, Fiorentini C (2010) Escherichia coli Cytotoxic Necrotizing Factor 1 (CNF1): Toxin Biology, in Vivo Applications and Therapeutic Potential. *Toxins (Basel)* 2:283-296.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22069584>

Falzano L, Filippini P, Travaglione S, Miraglia AG, Fabbri A, Fiorentini C (2006) Escherichia coli cytotoxic necrotizing factor 1 blocks cell cycle G2/M transition in

uroepithelial cells. Infect Immun 74:3765-3772.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16790748>

Boquet P (2001) The cytotoxic necrotizing factor 1 (CNF1) from *Escherichia coli*. Toxicon 39:1673-1680.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11595630>

Horiguchi Y (2001) *Escherichia coli* cytotoxic necrotizing factors and *Bordetella dermonecrotic* toxin: the dermonecrosis-inducing toxins activating Rho small GTPases. Toxicon 39:1619-1627.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11595625>

Gerhard R, Schmidt G, Hofmann F, Aktories K (1998) Activation of Rho GTPases by *Escherichia coli* cytotoxic necrotizing factor 1 increases intestinal permeability in Caco-2 cells. Infect Immun 66:5125-5131.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9784513>

Boquet P (1998) Cytotoxic necrotizing factor 1 from *Escherichia coli*: a toxin with a new intracellular activity for eukaryotic cells. Folia Microbiol (Praha) 43:285-289.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9717256>

Anm. 44:

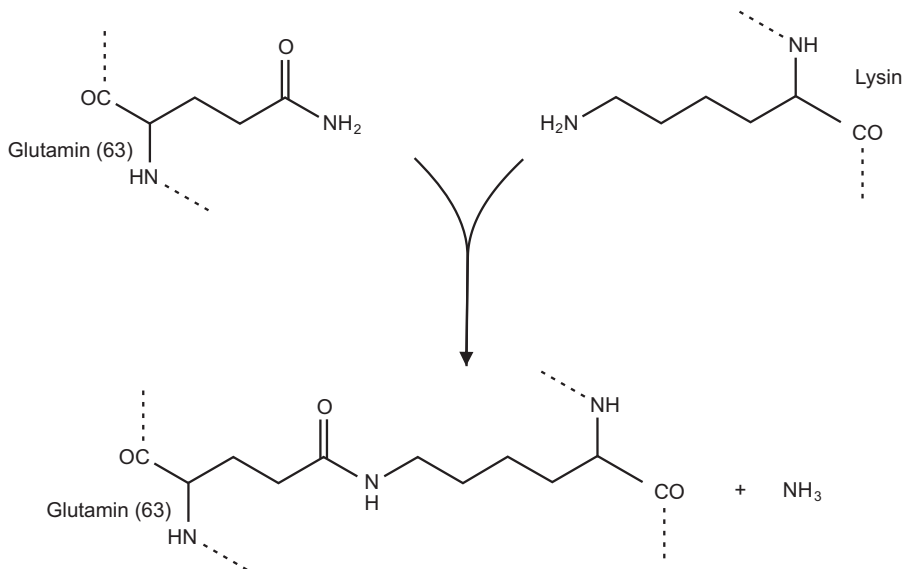


Abb. 111.6. Transglutaminierung des Glutamin(63) von Rho A -GTP mit dem Lysin eines Polypeptides, katalysiert von DNT.

Anm. 45:

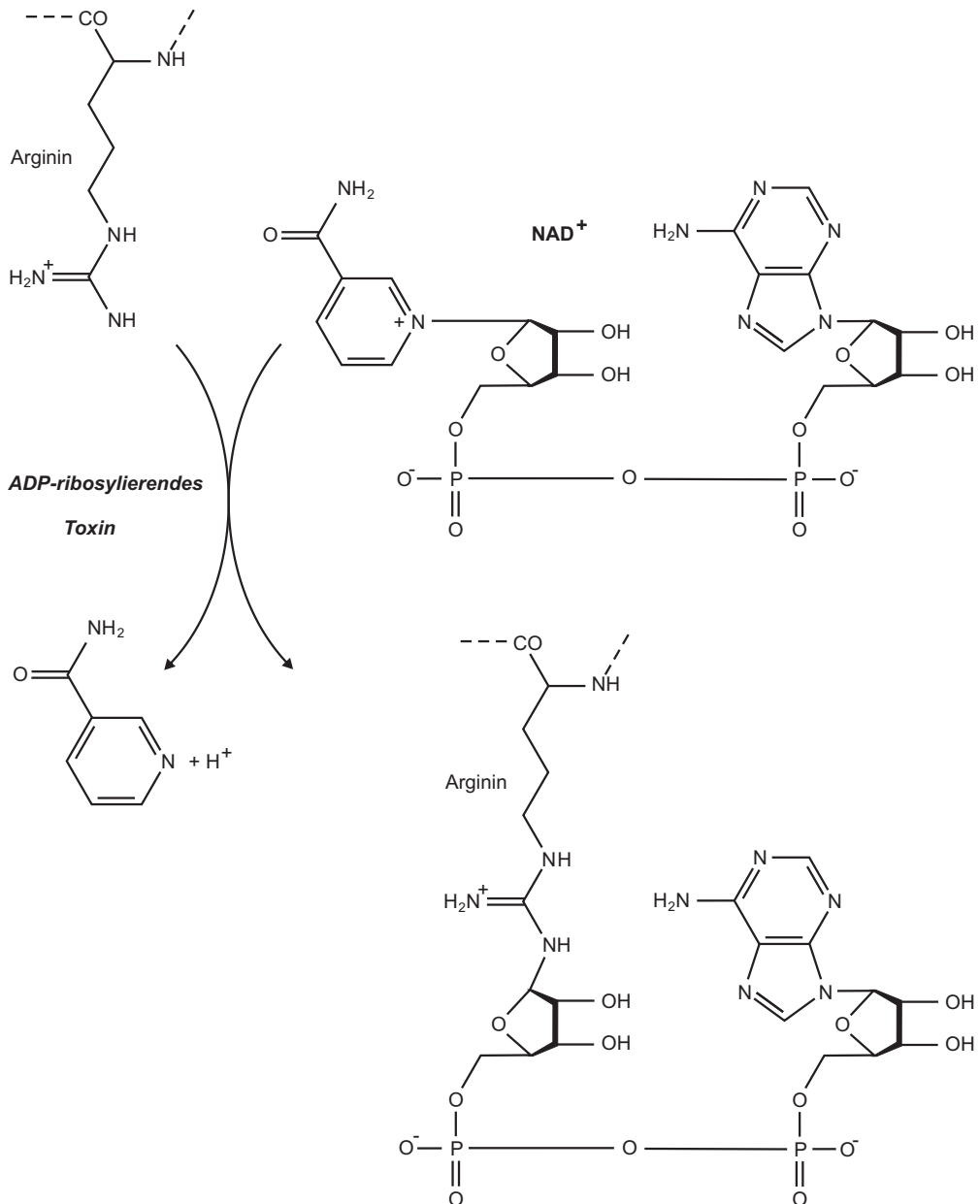


Abb. 111.7. ADP-Ribosylierung eines Arginin. Die Reaktion wird nicht nur durch Cholera toxin an Arg(187) von $G\alpha_s$ katalysiert, sondern auch von *E. coli* LT toxin, Botulinum C2 Toxin an Arg(177) und anderen an unterschiedlichen Proteinen. Verändert gezeichnet nach Laing S, Unger M, Koch-Nolte F, Haag F (2011) ADP-ribosylation of arginine. *Amino Acids* 41:257-269.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20652610>

Anm. 46:

Es entsteht ein Thiolglykosid (S-Glykosid), denn die glykosidische Bindung kann mit HgCl_2 gelöst werden.

Krantz MJ, Lee YC (1976) Quantitative hydrolysis of thioglycosides. *Anal Biochem* 71:318-321.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1275233>

West RE, Jr., Moss J, Vaughan M, Liu T, Liu TY (1985) Pertussis toxin-catalyzed ADP-riboseylation of transducin. Cysteine 347 is the ADP-ribose acceptor site. *J Biol Chem* 260:14428-14430.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=3863818>

McDonald LJ, Wainschel LA, Oppenheimer NJ, Moss J (1992) Amino acid-specific ADP-riboseylation: structural characterization and chemical differentiation of ADP-ribose-cysteine adducts formed nonenzymatically and in a pertussis toxin-catalyzed reaction. *Biochemistry* 31:11881-11887.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1445918>

Anm. 47:

Abrami L, Bischofberger M, Kunz B, Groux R, van der Goot FG (2010) Endocytosis of the anthrax toxin is mediated by clathrin, actin and unconventional adaptors. *PLoS Pathog* 6:e1000792.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20221438>

Tonello F, Montecucco C (2009) The anthrax lethal factor and its MAPK kinase-specific metalloprotease activity. *Mol Aspects Med* 30:431-438.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19665472>

Vitale G, Pellizzari R, Recchi C, Napolitani G, Mock M, Montecucco C (1998) Anthrax lethal factor cleaves the N-terminus of MAPKKs and induces tyrosine/threonine phosphorylation of MAPKs in cultured macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 248:706-711.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9703991>

Klimpel KR, Arora N, Leppla SH (1994) Anthrax toxin lethal factor contains a zinc metalloprotease consensus sequence which is required for lethal toxin activity. *Mol Microbiol* 13:1093-1100.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=7854123>

Anm. 48:

<http://www.abc-waffen.de>

Zugriff 20. Juni 2013

Anm. 49:

Yeasmin Sabina, Atiqur Rahman, Ramesh Chandra Ray, Didier Montet (2011) *Yersinia enterocolytica*: Mode of Transmission, Molecular Insights of Virulence, and Pathogenesis of Infection. *Journal of Pathogens*, Volume 2011, Article ID 429069, doi:10.4061/2011/429069.

<http://www.hindawi.com/journals/jpath/2011/429069/>

Matsumoto H, Young GM (2009) Translocated effectors of *Yersinia*. *Curr Opin Microbiol* 12:94-100.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19185531>

Gerhard R, Just I (2006) Bakterielle Endotoxine. In: Caspari Wolfgang F, Kist Manfred, Stein Jürgen, (Herausg.) *Infektologie des Gastrointestinaltraktes*. Berlin: Springer Verlag, ISBN 978-3-540-41359-2

Anm. 50:

Gnauck A, Lentle RG, Kruger MC (2016) The Characteristics and Function of Bacterial Lipopolysaccharides and Their Endotoxic Potential in Humans. *Int Rev Immunol* 35:189-218

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26606737>

Palusiak A (2013) Immunochemical properties of *Proteus penneri* lipopolysaccharides--one of the major *Proteus* sp. virulence factors. *Carbohydr Res* 380:16-22

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23896159>

Anm. 51:

Epstein SA, Giannella RA, Brandwein HJ (1986) Activation of guanylate cyclase by *E. coli* heat-stable enterotoxin (STa). Modulation by NAD and pertussis toxin. *FEBS Lett* 203:44-48

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2873059>

Anm. 52:

Boyd CM, Parsons ES, Smith RA, Seddon JM, Ces O, Bubeck D (2016) Disentangling the roles of cholesterol and CD59 in intermedilysin pore formation. *Sci Rep* 6:38446

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27910935>

Heuck AP, Moe PC, Johnson BB (2010) The cholesterol-dependent cytolysin family of gram-positive bacterial toxins. *Subcell Biochem* 51:551-577
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20213558>

Anm. 53:

Abal P, Louzao MC, Antelo A, Alvarez M, Cagide E, Vilarino N, Vieytes MR, Botana LM (2017) Acute Oral Toxicity of Tetrodotoxin in Mice: Determination of Lethal Dose 50 (LD50) and No Observed Adverse Effect Level (NOAEL). *Toxins (Basel)* 9:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=28245573>

Kosker AR, Ozogul F, Durmus M, Ucar Y, Ayas D, Regenstein JM, Ozogul Y (2016) Tetrodotoxin levels in pufferfish (*Lagocephalus sceleratus*) caught in the Northeastern Mediterranean Sea. *Food Chem* 210:332-337
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27211655>

Kheifets J, Rozhavsky B, Girsh SZ, Marianna R, Soroksky A (2012) Severe Tetrodotoxin Poisoning after Consumption of *Lagocephalus sceleratus* (Pufferfish, Fugu) Fished in Mediterranean Sea, Treated with Cholinesterase Inhibitor. *Case Rep Crit Care* 2012:782507
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24826342>

Anm. 54:

LePage KT, Baden DG, Murray TF (2003) Brevetoxin derivatives act as partial agonists at neurotoxin site 5 on the voltage-gated Na⁺ channel. *Brain Res* 959:120-127
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12480165>

Gawley RE, Rein KS, Kinoshita M, Baden DG (1992) Binding of brevetoxins and ciguatoxin to the voltage-sensitive sodium channel and conformational analysis of brevetoxin B. *Toxicon* 30:780-785
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1324537>

Anm. 55:

Bundesinstitut für Risikobewertung:

http://www.bfr.bund.de/de/presseinformation/2017/17/anstieg_von_ciguatera_fischvergiftungen_in_europa-200656.htm

Zugriff 19.Juni 2018

http://www.bfr.bund.de/de/presseinformation/2013/09/erbrechen__durchfall_und_kaelteschmerz_nach_fischverzehr-133266.html

Zugriff 19.Juni 2018

<http://www.bfr.bund.de/cm/343/was-sind-ciguatoxin-vergiftungen-ciguatera.pdf>
Zugriff 19.Juni 2018

Anm.56:

Unlu A, Bektas M, Sener S, Nurten R (2013) The interaction between actin and FA fragment of diphtheria toxin. *Mol Biol Rep* 40:3135-3145
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23271118>

Anm. 57:

Vandekerckhove J, Schering B, Barmann M, Aktories K (1987) Clostridium perfringens iota toxin ADP-ribosylates skeletal muscle actin in Arg-177. *FEBS Lett* 225:48-52
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2891567>

Just I, Geipel U, Wegner A, Aktories K (1990) De-ADP-ribosylation actin by Clostridium perfringens iota-toxin and Clostridium botulinum C2 toxin. *Eur J Biochem* 192:723-727
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2145159>

Perelle S, Domenighini M, Popoff MR (1996) Evidence that Arg-295, Glu-378, and Glu-380 are active-site residues of the ADP-ribosyltransferase activity of iota toxin. *FEBS Lett* 395:191-194
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=8898093>

Tsuge H, Nagahama M, Oda M, Iwamoto S, Utsunomiya H, Marquez VE, Katunuma N, Nishizawa M, Sakurai J (2008) Structural basis of actin recognition and arginine ADP-ribosylation by Clostridium perfringens iota-toxin. *Proc Natl Acad Sci USA* 105:7399-7404
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18490658>

Sakurai J, Nagahama M, Oda M, Tsuge H, Kobayashi K (2009) Clostridium perfringens iota-toxin: structure and function. *Toxins (Basel)* 1:208-228
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22069542>

Nagahama M, Umezaki M, Tashiro R, Oda M, Kobayashi K, Shibutani M, Takagishi T, Ishidoh K, Fukuda M, Sakurai J (2012) Intracellular trafficking of Clostridium perfringens iota-toxin b. *Infect Immun* 80:3410-3416
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22825447>

Tsurumura T, Tsumori Y, Qiu H, Oda M, Sakurai J, Nagahama M, Tsuge H (2013) Arginine ADP-ribosylation mechanism based on structural snapshots of iota-toxin and

actin complex. Proc Natl Acad Sci U S A 110:4267-4272
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23382240>

Belyy A, Tabakova I, Lang AE, Jank T, Belyi Y, Aktories K (2015) Roles of Asp179 and Glu270 in ADP-Ribosylation of Actin by Clostridium perfringens Iota Toxin. PLoS One 10:e0145708
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26713879>

Anm.58:

Aktories K, Lang AE, Schwan C, Mannherz HG (2011) Actin as target for modification by bacterial protein toxins. FEBS J 278:4526-4543
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21466657>

Cordero CL, Kudryashov DS, Reisler E, Satchell KJ (2006) The Actin cross-linking domain of the Vibrio cholerae RTX toxin directly catalyzes the covalent cross-linking of actin. J Biol Chem 281:32366-32374
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16954226>

Anm. 59

Schmidt G (2011) Yersinia enterocolitica outer protein T (YopT). Eur J Cell Biol 90:955-958
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21255864>

Shao F, Dixon JE (2003) YopT is a cysteine protease cleaving Rho family GTPases. Adv Exp Med Biol 529:79-84
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12756732>

Shao F, Vacratsis PO, Bao Z, Bowers KE, Fierke CA, Dixon JE (2003) Biochemical characterization of the Yersinia YopT protease: cleavage site and recognition elements in Rho GTPases. Proc Natl Acad Sci U S A 100:904-909
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12538863>

Shao F, Merritt PM, Bao Z, Innes RW, Dixon JE (2002) A Yersinia effector and a Pseudomonas avirulence protein define a family of cysteine proteases functioning in bacterial pathogenesis. Cell 109:575-588
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12062101>

Anm. 60:

Rohrbeck A, Just I (2016) Cell Entry of C3 Exoenzyme from Clostridium botulinum. Curr Top Microbiol Immunol
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27832378>

Rohrbeck A, von Elsner L, Hagemann S, Just I (2015) Uptake of clostridium botulinum C3 exoenzyme into intact HT22 and J774A.1 cells. *Toxins (Basel)* 7:380-395
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25648844>

Rohrbeck A, Schroder A, Hagemann S, Pich A, Holtje M, Ahnert-Hilger G, Just I (2014) Vimentin mediates uptake of C3 exoenzyme. *PLoS One* 9:e101071
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24967582>

Rohrbeck A, von Elsner L, Hagemann S, Just I (2014) Binding of Clostridium botulinum C3 exoenzyme to intact cells. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 387:523-532
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24584821>

Anm. 61:

Orth JH, Aktories K (2012) Molecular biology of Pasteurella multocida toxin. *Curr Top Microbiol Immunol* 361:73-92
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22371145>

Kapitel 112: Pathogene Pilzarten

Anm. 1:

<http://www.toxinfo.med.tum.de/pilze/pilzegalerie>

Zugriff 19. Juni 2018

Anm. 2:

Smith MR, Davis RL (2016) Mycetismus: a review. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 4:107-112

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26637206>

Der Volltext ist frei zugänglich über diese PubMed-Webadresse. Sehr gute und ausführliche Übersicht. Kritische Würdigung aller bisher versuchten Therapiemaßnahmen. Informatives Literaturverzeichnis.

Amatoxine werden mit dem OATP 1B3-Transporter aufgenommen. Kaum Plasmaproteinbindung. Enterohepatic circulation für 4 Tage. Polymixin B als Therapeutikum wird diskutiert.

Enjalbert F, Rapior S, Nouguié-Soule J, Guillon S, Amouroux N, Cabot C (2002) Treatment of amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis. *J Toxicol Clin Toxicol* 40:715-757.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12475187>

Letschert K, Faulstich H, Keller D, Keppler D (2006) Molecular characterization and inhibition of amanitin uptake into human hepatocytes. *Toxicol Sci* 91:140-149.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16495352>..

Diese Veröffentlichung enthält viele Zitate auch der älteren, aber grundlegenden Literatur.

Ganzert M, Felgenhauer N, Schuster T, Eyer F, Gourdin C, Zilker T (2008) Knollenblätterpilzvergiftung. Silibinin und Kombination von Silibinin und Penicillin im Vergleich. *Dtsch Med Wochenschr* 133:2261-2267.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18946850>

Kantola T, Kantola T, Koivusalo AM, Hockerstedt K, Isoniemi H (2009) Early molecular adsorbents recirculating system treatment of Amanita mushroom poisoning. *Ther Apher Dial* 13:399-403.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19788456>

Magdalan J, Piotrowska A, Gomulkiewicz A, Sozanski T, Szelag A, Dziegiel P (2011) Influence of commonly used clinical antidotes on antioxidant systems in human hepa-

toocyte culture intoxicated with alpha-amanitin. *Hum Exp Toxicol* 30:38-43.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20378659>

Thiel C, Thiel K, Klingert W, Diewold A, Scheuermann K, Hawerkamp E, Lauber J, Scheppach J, Morgalla MH, Königsrainer A, Schenk M (2011) The enterohepatic circulation of amanitin: kinetics and therapeutical implications. *Toxicol Lett* 203:142-146.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21420474>

Anm. 3:

http://www.pilzfotopage.de/Agaricales/slides/Amanita_phalloides.html
Zugriff 19. Juni 2018

http://www.pilzfotopage.de/Agaricales/slides/Amanita_phalloides_var.alba.html
Zugriff 19. Juni 2018

Anm. 4:

http://www.pilzfotopage.de/Agaricales/slides/Amanita_virosa.html
Zugriff 19. Juni 2018

Anm. 5:

http://www.pilzepilze.de/piga/zeige.htm?name=amanita_verna
Zugriff 19. Juni 2018

<http://www.funghiitaliani.it/topic/16682-amanita-verna/>
Zugriff 19. Juni 2018

Anm. 6:

<http://pilzseite.de/Pilzgalerie/Galerina/marginata/FrameSet.htm>
Zugriff 19. Juni 2018

Anm. 7:

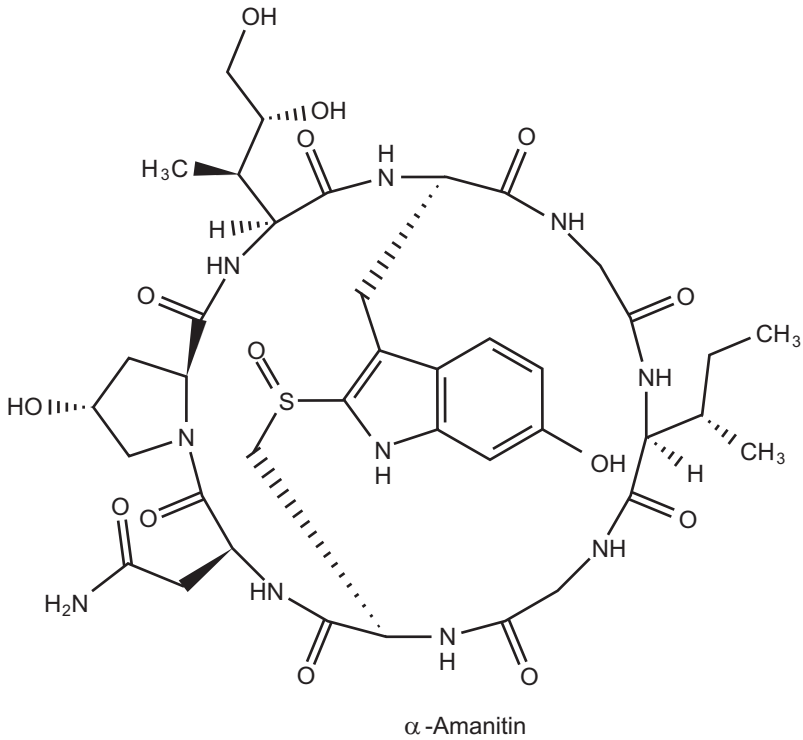
<https://www.123pilze.de/DreamHC/Download/GelbblaettrigerSchirmling.htm>
Zugriff 19. Juni 2018

http://tintling.com/inhalt/1998/Lepiota_citrophylla.pdf
Zugriff 19. Juni 2018

Anm. 8:

α -Amanitin, β -Amanitin, γ -Amanitin, ε -Amanitin, Amanin, Amaninamid, Amanullin.

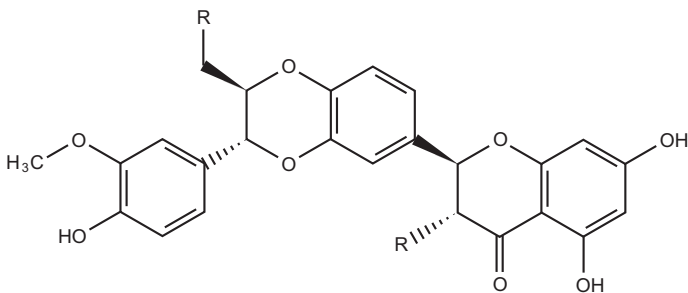
Anm. 9:



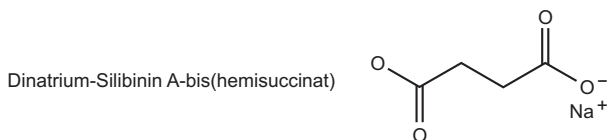
Anm. 10:

Der ELISA ist auf α -Amanitin ausgerichtet und erfasst andere Amatoxine weniger gut. Der Nachweis durch LC-MS ist möglich und erfasst (im besten Fall) die anderen Amatoxine besser, dauert aber länger.

Anm. 11:



R
Silibinin A OH



Anm. 12:

Letschert K, Faulstich H, Keller D, Keppler D (2006) Molecular characterization and inhibition of amanitin uptake into human hepatocytes. *Toxicol Sci* 91:140-149.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16495352>

Anm. 13:

Silibinin: Legalon SIL[®] wird in physiol. NaCl mit einer Konzentration von 10 mg/ml gelöst. Eine Dosis von 5 mg/kg wird in 2 Std. i.v. infundiert. Pro Tag werden 4 Infusionen im Abstand von 6 Std. verabreicht.

Anm. 14:

Silibinin wird vornehmlich in Phase I durch CYP 2C8 O-demethyliert und in Phase II glucuronidiert oder sulfatiert. Die Glucuronide und Sulfate werden biliär ausgeschieden. Die Kinetik für den Ester im Handelspräparat ist nicht publiziert, aber 3 Std. nach Infusionsende befindet sich nur noch wenig Silibinin im Blut.

Wu JW, Lin LC, Tsai TH (2009) Drug-drug interactions of silymarin on the perspective of pharmacokinetics. *J Ethnopharmacol* 121:185-193.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19041708>

Anm. 15:

Braun R, Greeff U, Netter KJ (1980) Indications for nitrosamide formation from the mushroom poison gyromitrin by rat liver microsomes. *Xenobiotica* 10:557-564.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=7445522>

Michelot D, Toth B (1991) Poisoning by *Gyromitra esculenta*-a review. *J Appl Toxicol* 11:235-243.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1939997>

Bergman K, Hellenas KE (1992) Methylation of rat and mouse DNA by the mushroom poison gyromitrin and its metabolite monomethylhydrazine. *Cancer Lett* 61:165-170.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1730140>

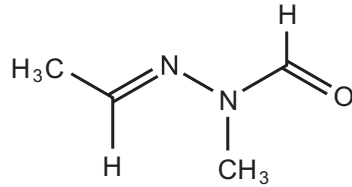
Anm. 16:

<http://www.pilzepilze.de/galerie/v/Lateinisch/G/gyromitra/esculenta>
Zugriff 19. Juni 2018

<https://www.123pilze.de/DreamHC/Download/Fruehjahlrorchel.htm>
Zugriff 19. Juni 2018

<https://www.lorcheln.de/gyromitra-esculenta/>
Zugriff 19. Juni 2018

Anm. 17:



Gyromitrin

Anm. 18:

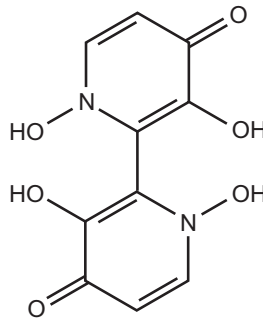
http://commons.wikimedia.org/wiki/Category:Cortinarius_orellanus
Zugriff 19. Juni 2018

Anm. 19:

http://commons.wikimedia.org/wiki/Cortinarius_rubellus?uselang=de
Zugriff 19. Juni 2018

http://tintling.com/pilzbuch/arten/c/Cortinarius_rubellus.html
Zugriff 19. Juni 2018

Anm. 20:



Orellanin

Anm. 21:

<https://www.123pilze.de/DreamHC/Download/SchoengelberKlumpfuss.htm>
Zugriff 19. Juni 2018

http://tintling.com/pilzbuch/arten/c/Cortinarius_splendens.html
Zugriff 19. Juni 2018

Anm. 22:

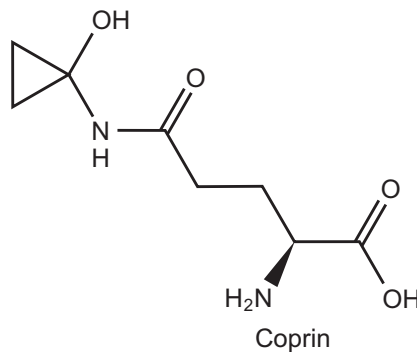
<http://www.pilzteam-bayern.de/galerie/displayimage.php?pid=153>
Zugriff 19. Juni 2018

http://www.pilzfoto.de/Agaricales/slides/Coprinus_atramentarius.html
Zugriff 19. Juni 2018

Anm. 23:
https://de.wikipedia.org/wiki/Netzstieliger_Hexen-R%C3%96hring
Zugriff 19. Juni 2018

Anm. 24:
http://www.pilzfoto.de/Agaricales/slides/Coprinus_micaceus.html
Zugriff 19. Juni 2018

Anm. 25:

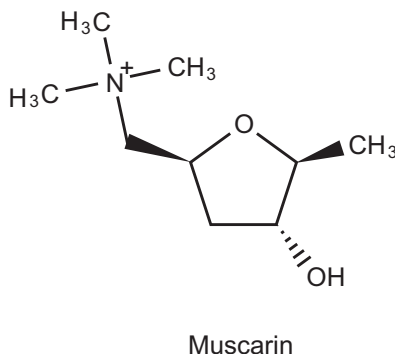


Anm. 26:
<https://www.123pilze.de/DreamHC/Download/RoetenderRisspilz.htm>
Zugriff 19. Juni 2018

<http://www.fichasmicologicas.com/?micos=1&alf=I&art=618>
Zugriff 19. Juni 2018

Anm. 27:
<http://www.pilzepilze.de/galerie/d/2082-2/1>
Zugriff 19. Juni 2018

Anm. 28:



Anm. 29:

http://www.pilzfotopage.de/Agaricales/slides/Amanita_muscaria.html
Zugriff 19. Juni 2018

Anm. 30:

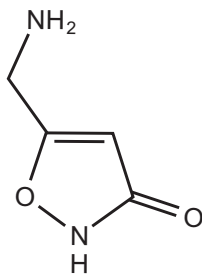
<http://www.pilzteam-bayern.de/galerie/displayimage.php?pid=34>
Zugriff 19. Juni 2018

Anm. 31:

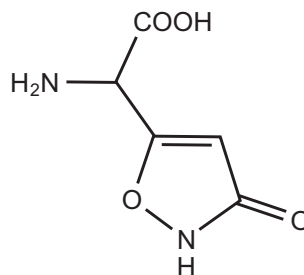
<https://de.wikipedia.org/wiki/Pantherpilz>
Zugriff 19. Juni 2018

<https://www.123pilze.de/DreamHC/Download/Pantherpilz.htm>
Zugriff 19. Juni 2018

Anm. 32:



Muscimol



Ibotensäure

Anm. 33:

http://www.pilzfotopage.de/Boletales/slides/Paxillus_involutus.html
Zugriff 19. Juni 2018

https://en.wikipedia.org/wiki/Paxillus_involutus#/media/File:%C4%8Cechratka_podvinut%C3%A1_1.jpg
Zugriff 19. Juni 2018

Anm. 34:

Winkelmann M, Stangel W, Schedel I, Grabensee B (1986) Severe hemolysis caused by antibodies against the mushroom *Paxillus involutus* and its therapy by plasma exchange. *Klin Wochenschr* 64:935-938.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=3784443>

Die Autoren haben durch Messung gezeigt, dass die Plasmapherese gelöste Immunkomplexe entfernt hat. Die Hämolyse wäre demnach Folge einer Immunreaktion vom Typ Coombs III, und die Zerstörung der Erythrocyten wäre Folge der Aktivierung des Complementsystems. Dann wäre heute der Einsatz von Eculizumab (Kap. 111) zu erwägen. – Zu prüfen wäre indes, ob die Hämolyse nicht auch Teilfolge einer Immunreaktion vom Typ Coombs II ist. Dann sollten die Erythrocyten nicht reinfundiert werden.

Anm. 35:

http://www.mushroomexpert.com/tricholoma_equestre.html

Zugriff 19. Juni 2018

Anm. 36:

Cycloprop-2-ene-carboxylic acid, CID 25241629

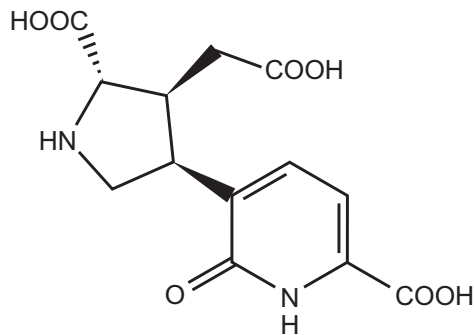
Matsuura M, Saikawa Y, Inui K, Nakae K, Igarashi M, Hashimoto K, Nakata M (2009) Identification of the toxic trigger in mushroom poisoning. *Nat Chem Biol* 5:465-467. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19465932>

Anm. 37:

<https://www.123pilze.de/DreamHC/Download/WohlriechenderTrichter.htm>

Zugriff 19. Juni 2018

Anm. 38:



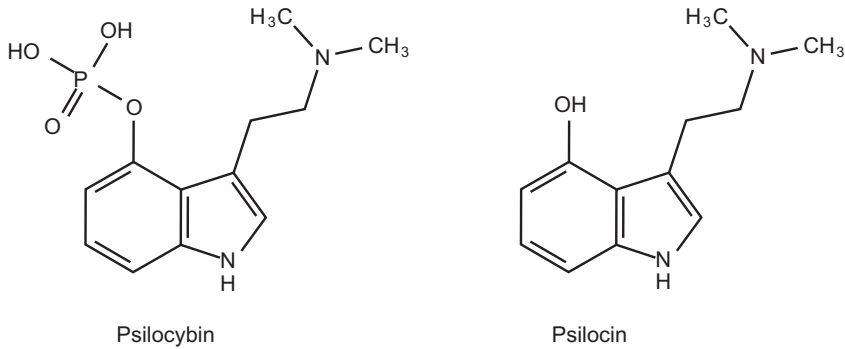
Acromelsäure

Anm. 39:

<http://www.psylocibin.de/mushrooms/semilanceata/semilanceata.html>

Zugriff 19. Juni 2018

Anm. 40:



Anm. 41:

Der typische Fall: Wanderer sehen Pilze. Sie tragen kein Bestimmungsbuch mit sich, denn sie hatten gar nicht vor, Pilze zu sammeln. Jetzt aber würden sie die Pilze gern mitnehmen, wenn sie nur wüssten, dass die Pilze essbar und nicht giftig sind. Das wissen am besten und sichersten die lokalen Pilzberater, die man mit den frisch geernteten Pilzen aufsuchen kann. Sie haben eine Fachprüfung abgelegt, sie wissen, welche Pilze in der Umgebung vorkommen, sie betrachten die Pilze nicht nur, sondern prüfen Eigenschaften, die über das Internet nicht zu vermitteln sind, wie z.B. den Geruch, den Geschmack einer kleinen Probe, das Vorhandensein von Schleim an der Hutoberfläche. Die lokale Adresse der Pilzberatungsstelle und die Telefonnummer kann man im Internet erfahren.

<https://www.dgfm-ev.de/speise-und-giftpilze/pilzberatung/pilzsachverstaendige>
Zugriff 19. Juni 2018

Aber der Weg dahin kann sehr weit sein, und ob die Pilzberatungsstelle geöffnet hat, steht sehr dahin. Die zweitbeste Lösung ist der Aufruf einer online-"Beratungs-App". Sie sind wie ein Bestimmungsbuch angelegt. Eine vergleichende qualitative Würdigung veröffentlichte

Prüfert W (2015) Pilzbestimmung mit der App: Ein Vergleichstest

<https://www.dgfm-ev.de/speise-und-giftpilze/sammeln-und-bestimmen?reattachement=bb2c0ecea669245e5c7760db4e4b54d4#>

Zugriff 19. Juni 2018

Von mehreren der dort diskutierten Apps gibt es kostenlose Probeversionen. Sie waren 2015 einem guten Bestimmungsbuch noch unterlegen. Wahrscheinlich aber hat sich die Qualität der Apps seit 2015 verbessert.

Es gibt auch interaktive Pilzberatungen, bei denen der Kunde nach Vorschrift bestimmte Fotografien der gefundenen Pilze anfertigt und zur Begutachtung einschickt. Wie schnell die Antwort erfolgt und wie gut sie ist, ist empirisch noch nicht hinreichend geklärt.

Kapitel 113: Pathogene Pflanzen

Anm. 1:

Ricinus

http://en.wikipedia.org/wiki/File:Ricinus_communis_008.JPG

Zugriff 19. Juni 2018

Anm. 2:

Paternostererbse

http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/7/7c/Abrus_precatorius.JPG

Zugriff 19. Juni 2018

Anm. 3:

Blüten

http://bergmandl.heimat.eu/was_bloeht/lila/original/Tollkirsche.html

Zugriff 19. Juni 2018

Früchte

http://www.giftpflanzen.com/Copyright_giftpflanzen.com/atropa_belladonna.jpg

Zugriff 19. Juni 2018

Der Link führt auf eine Website mit einer umfangreichen Liste von sehr guten Abbildungen. Es ist indes nicht auszuschließen, dass diese Website (erneut) ihre Substruktur und Adresse ändert.

Klicke "atropa belladonna"

Anm. 4:

Stechapfel

http://www.giftpflanzen.com/datura_stramonium.html

Zugriff 19. Juni 2018

Anm. 5:

http://www.giftpflanzen.com/hyoscyamus_niger.html

Zugriff 19. Juni 2018

Anm. 6:

(Engelstropete)

<http://www.hardytropicals.org/images/blog/brugmansia.jpg>

Zugriff 19. Juni 2018

Anm. 7:

http://www.giftpflanzen.com/mandragora_officinarum.html

Zugriff 19. Juni 2018

Anm. 8:

Roter Fingerhut

http://www.giftpflanzen.com/digitalis_purpurea.html

Zugriff 19. Juni 2018

Anm. 9:

http://en.wikipedia.org/wiki/File:Digitalis_lanata_004.JPG

Zugriff 19. Juni 2018

Anm. 10:

Oleander

<http://de.wikipedia.org/wiki/Oleander>

Zugriff 19. Juni 2018

Anm. 11:

Krainer Tollkraut (Glockenbilsenkraut)

http://www.giftpflanzen.com/scopolia_carniolica.html

Zugriff 19. Juni 2018

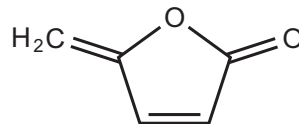
Anm. 12:

Christrose

http://www.giftpflanzen.com/helleborus_niger.html

Zugriff 19. Juni 2018

Anm. 13:



Protoanemonin

Anm. 14:

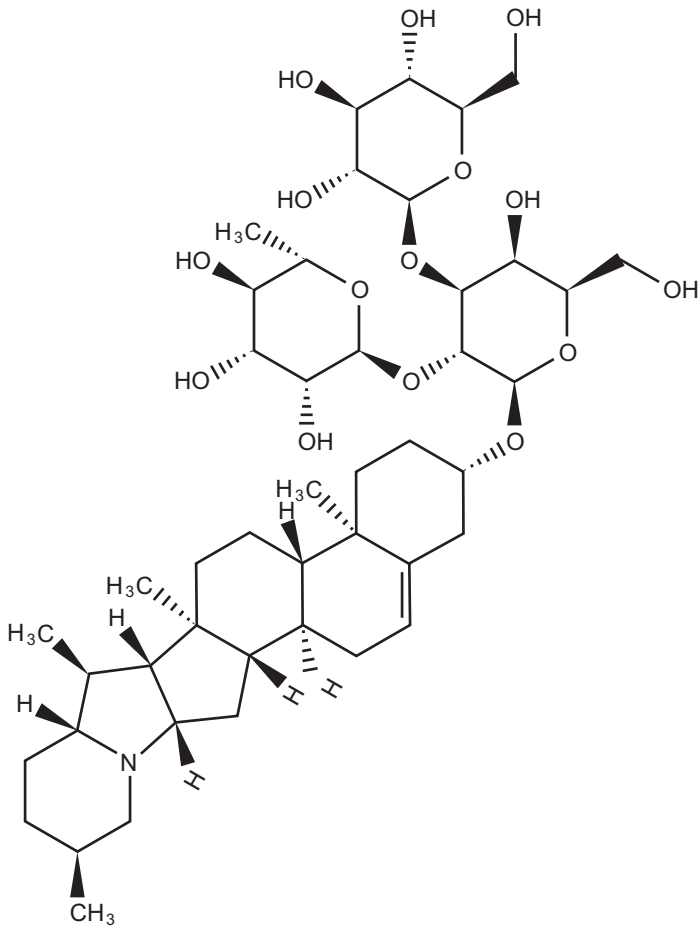
Strophantin wird in der Kardiologie nicht mehr verwendet, Strophantus-Arten wachsen nicht in Deutschland. Strophantin ist ein Disaccharid, PubChem CID 24846181. Convallatoxin ist enthalten im Maiglöckchen, ist ein Monosaccharid, PubChem CID 441852.

Thevetin ist enthalten im Oleander, ist ein Trisaccharid, PubChem CID 159331.

Neriin ist enthalten im Oleander, ist ein Monosaccharid, PubChem CID 441867.

Helebortin ist enthalten in der Christrose, ist ein Monosaccharid, PubChem CID 636943

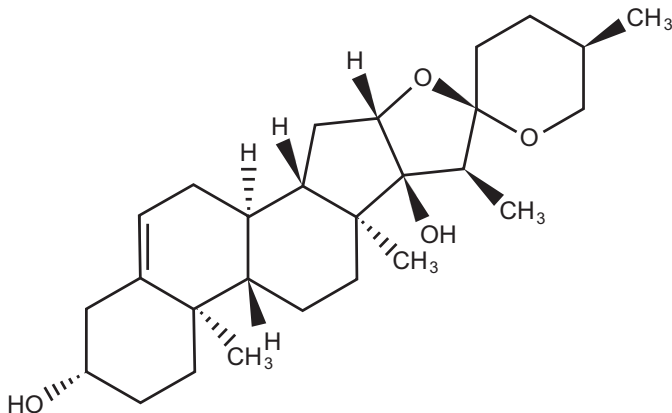
Anm. 15:
Solaniin



Anm. 16:
Einbeere

[http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Datei:Paris-quadrifolia\(vonSeite\).jpg&filetimestamp=2005111303301](http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Datei:Paris-quadrifolia(vonSeite).jpg&filetimestamp=2005111303301)
Zugriff 19. Juni 2018

Anm. 17:



Pennogenin

Anm. 18:

Gefleckter Schierling

http://commons.wikimedia.org/wiki/Conium_maculatum?uselang=de

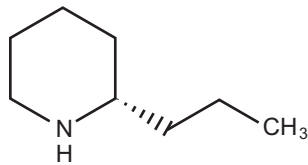
Zugriff 19. Juni 2018

Anm. 19:

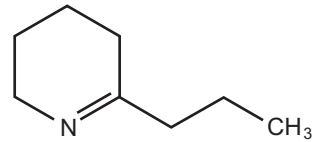
<http://www.botanikus.de/Aronstab2.jpg>

Zugriff 19. Juni 2018

Anm. 20:



Coniin



γ -Conicein

Anm. 21:

Platon (wahrscheinlich zwischen 385 und 378 v. Chr.) Φαιδών (Phaidon), Strophen 117 und 118.

<http://www.opera-platonis.de/Phaidon.pdf>

Zugriff 19. Juni 2018

Anm. 22:

Blüten:

<http://www.botanikus.de/Goldregen4-gr.jpg>

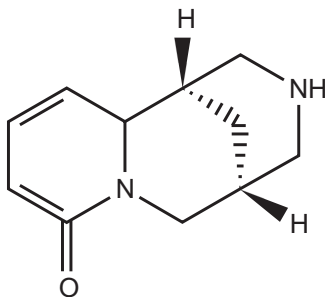
Zugriff 19. Juni 2018

Schoten:

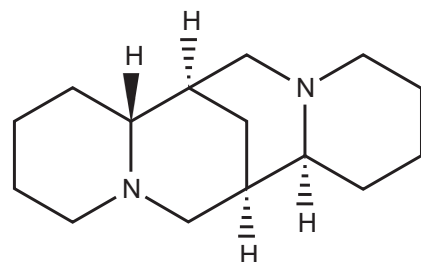
http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Laburnum_anagyroides_A.jpg

Zugriff 19. Juni 2018

Anm. 23:



Cytisin

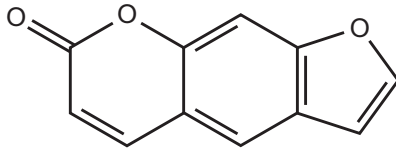


Spartein

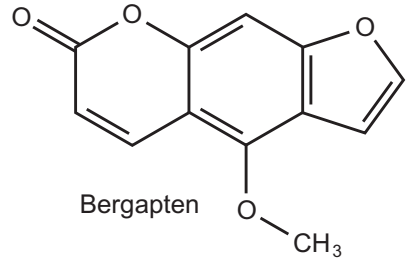
Anm. 24:

<http://it.wikipedia.org/wiki/File:Riesenbaerenklau3.jpg>
 Zugriff 19. Juni 2018

Anm. 25:



Psoralen



Bergapten

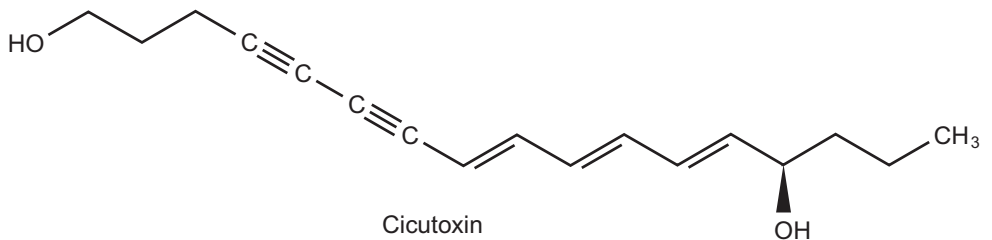
Anm. 26:

Schempp CM, Schopf E, Simon JC (2002) Durch Pflanzen ausgelöste toxische und allergische Dermatitis (Phyto-dermatitis). *Hautarzt* 53:93-97.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11963200>

Anm. 27:

https://commons.wikimedia.org/wiki/Cicuta_virosa?uselang=de
 Zugriff 19. Juni 2018

Anm. 28:



Cicutoxin

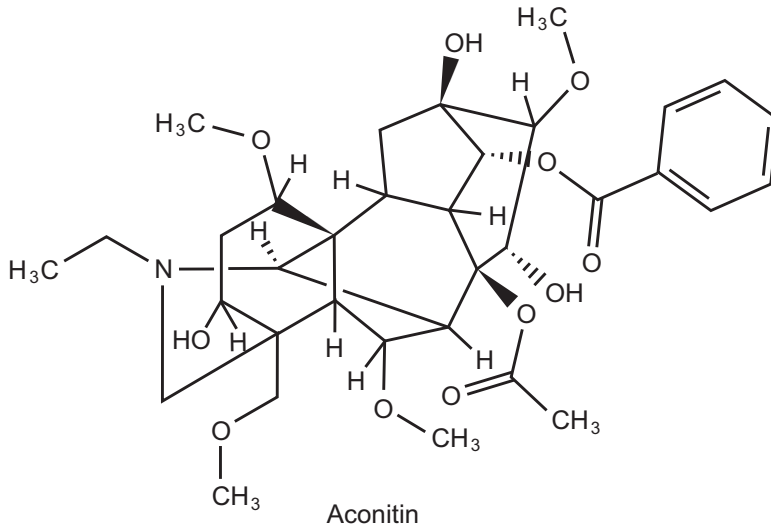
Anm. 29:

Schep LJ, Slaughter RJ, Becket G, Beasley DM (2009) Poisoning due to water hemlock. *Clin Toxicol (Phila)* 47:270-278.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19514873>

Anm. 30:

http://en.wikipedia.org/wiki/File:Aconitum_napellus_230705.jpg
 Zugriff 19. Juni 2018

Anm. 31:



Anm. 32:

Weijters BJ, Verbunt RJ, Hoogsteen J, Visser RF (2008) Salade malade: malignant ventricular arrhythmias due to an accidental intoxication with *Aconitum napellus*. *Neth Heart J* 16:96-99.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18345331>

Kim JY, Choi SH, Moon SW, Hong YS (2009) Aconitine poisoning from leaves of *aconitum pseudo-leave* var. *erectum*, not the root in humans. *Clin Toxicol (Phila)* 47:836.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19778193>

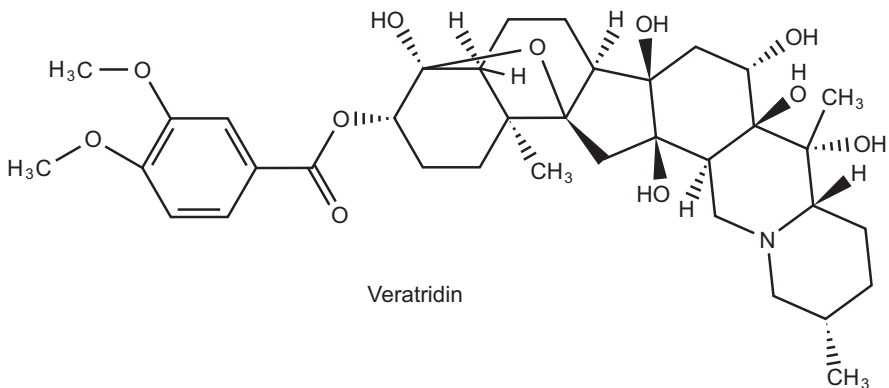
Chan TY (2009) Aconite poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 47:279-285.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19514874>

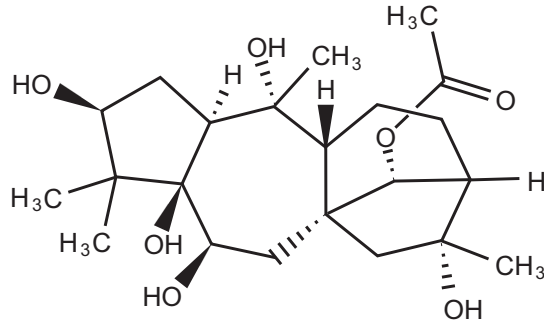
Anm. 33:

<http://commons.wikimedia.org/wiki/Category:Veratrum%20album?uselang=de>
Zugriff 19. Juni 2018

Anm. 34:



Anm. 35:



Andromedotoxin

Anm. 36:

Desel N, Neurath H (1998) Vergiftung mit "Pontischem Honig" Toxichem + Krimitech 65:63-64

Wellhöner H (1999) Über Grayanotoxin (Andromedotoxin, Rhomotoxin) Toxichem + Krimitech 66: 91-93

Demircan A, Keles A, Bildik F, Aygencel G, Dogan NO, Gomez HF (2009) Mad honey sex: therapeutic misadventures from an ancient biological weapon. Ann Emerg Med 54:824-829.

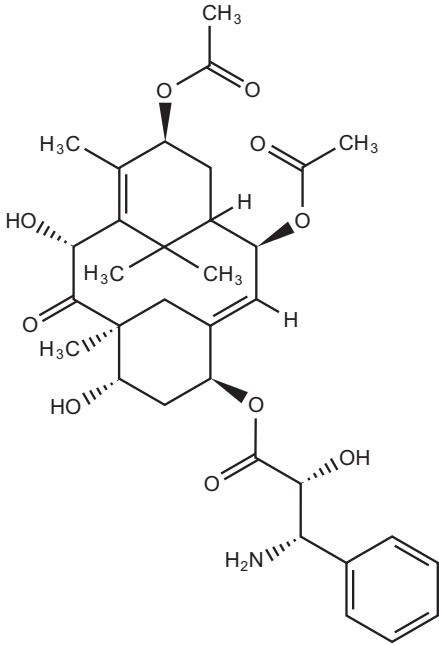
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19683834>

Anm. 37:

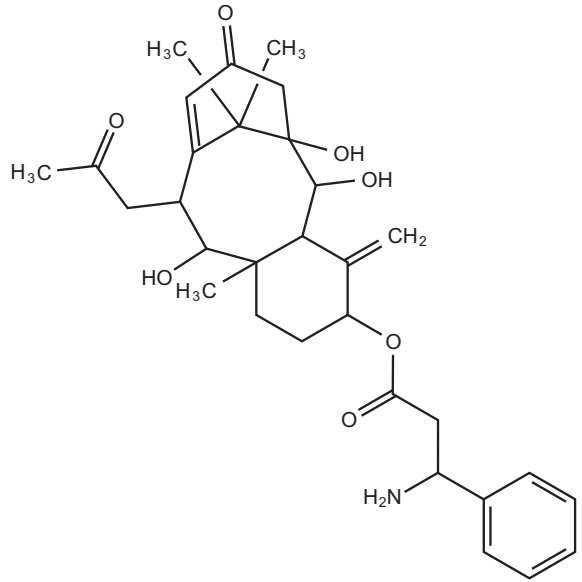
<http://www.botanikus.de/Eibe.jpg>

Zugriff 19. Juni 2018

Anm. 38:



Taxin A



Taxin B

Anm. 39:

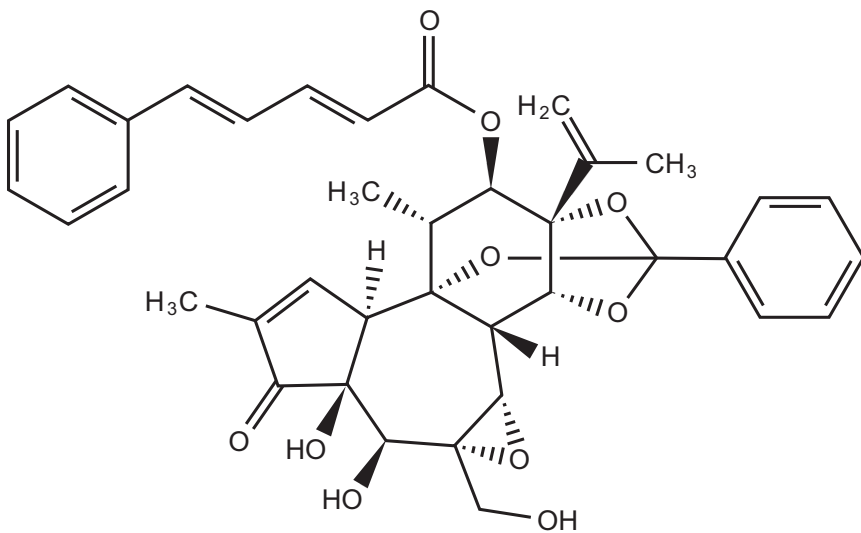
<http://www.hikr.org/gallery/photo124491.html>

Zugriff 19. Juni 2018

http://www.giftpflanzen.com/daphne_mezereum.html

Zugriff 19. Juni 2018

Anm. 40:



Mezerein

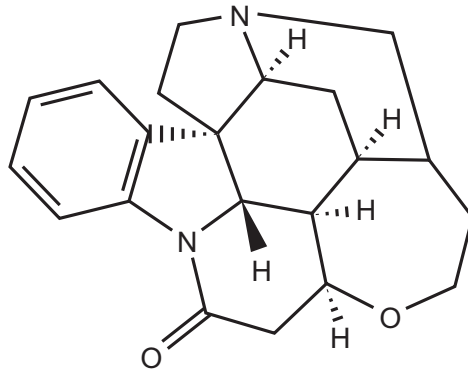
Anm. 41:

Herbstzeitlose

http://en.wikipedia.org/wiki/File:Colchicum_autumnale.jpg

Zugriff 19. Juni 2018

Anm. 42:



Strychnin

Kapitel 114: Giftige Meerestiere

Anm. 1:

Mebs D (2010) Gifttiere. Ein Handbuch für Biologen, Toxikologen, Ärzte und Apotheker. 3. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft

Gilchrist J, Olivera BM, Bosmans F (2014) Animal toxins influence voltage-gated sodium channel function. *Handb Exp Pharmacol* 221:203-229.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24737238>

behandelt folgende Toxine: Tetrodotoxin, Saxitoxin Ciguatoxin, Brevetoxin, Batrachotoxin, Kegelschnecken-toxine, Spinnentoxine, See-Anemonentoxine, Skorpion-toxine, Wespentoxine.

Anm. 2:

Feuerqualle

http://www.profitraucher.de/images/Fotos/Antiquallen-Plan/Feuerqualle_von_oben.jpg

Zugriff 19. Juni 2018

https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/6/64/Cyanea_capillata_no.JPG

Zugriff 10. Juni 2018

Anm. 3:

Mariottini GL, Pane L (2010) Mediterranean jellyfish venoms: a review on scyphomedusae. *Mar Drugs* 8:1122-1152.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20479971>

Anm. 4:

http://www.malawicichlidhomepage.com/other/IMG_0969_t.jpg

Zugriff 19. Juni 2018

<http://cache2.allpostersimages.com/p/LRG/38/3816/67BYF00Z/poster/dirscherl-reinhard-luminescent-jellyfish-pelagia-noctiluca-france-mediterranean-sea.jpg>

Zugriff 19. Juni 2018

Anm. 5:

Ayed Y, Boussabbeh M, Zakhama W, Bouaziz C, Abid S, Bacha H (2011) Induction of cytotoxicity of *Pelagia noctiluca* venom causes reactive oxygen species generation, lipid peroxydation induction and DNA damage in human colon cancer cells. *Lipids Health Dis* 10:232.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22151830>

In der Veröffentlichung wird die bisher vorliegende toxikologische Literatur zu *Pelagia noctiluca* zitiert.

Anm. 6:

Kompassqualle

<http://www.cuxhaven-fotos.de/cux1963/watt11.jpg>

Zugriff 19. Juni 2018

Anm. 7:

Portugiesische Galeere

<https://www.youtube.com/watch?v=ayv3VftxQDE>

Zugriff 19. Juni 2018

Dieser Link führt auf eine Sammlung von Youtube-Filmen, in denen die Galeere in unterschiedlichen Umgebungen gezeigt wird (Ansicht unter Wasser, Sicht auf das Wasser, Ansicht auf dem Strand usw.)

Anm. 8:

Edwards L, Hessinger DA (2000) Portuguese Man-of-war (*Physalia physalis*) venom induces calcium influx into cells by permeabilizing plasma membranes. *Toxicon* 38:1015-1028.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10708794>

Anm. 9:

Wachsrose

<http://www.uniprot.org/taxonomy/6108>

Zugriff 19. Juni 2018

Anm. 10:

Petermännchen

<https://en.wikipedia.org/wiki/Trachinus>

Zugriff 19. Juni 2018

Anm. 11:

Dehaan A, Ben Meir P, Sagi A (1991) A „scorpion fish“ (*Trachinus vipera*) sting: fishermen's hazard. *Br J Ind Med* 48:718-720.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1931733>

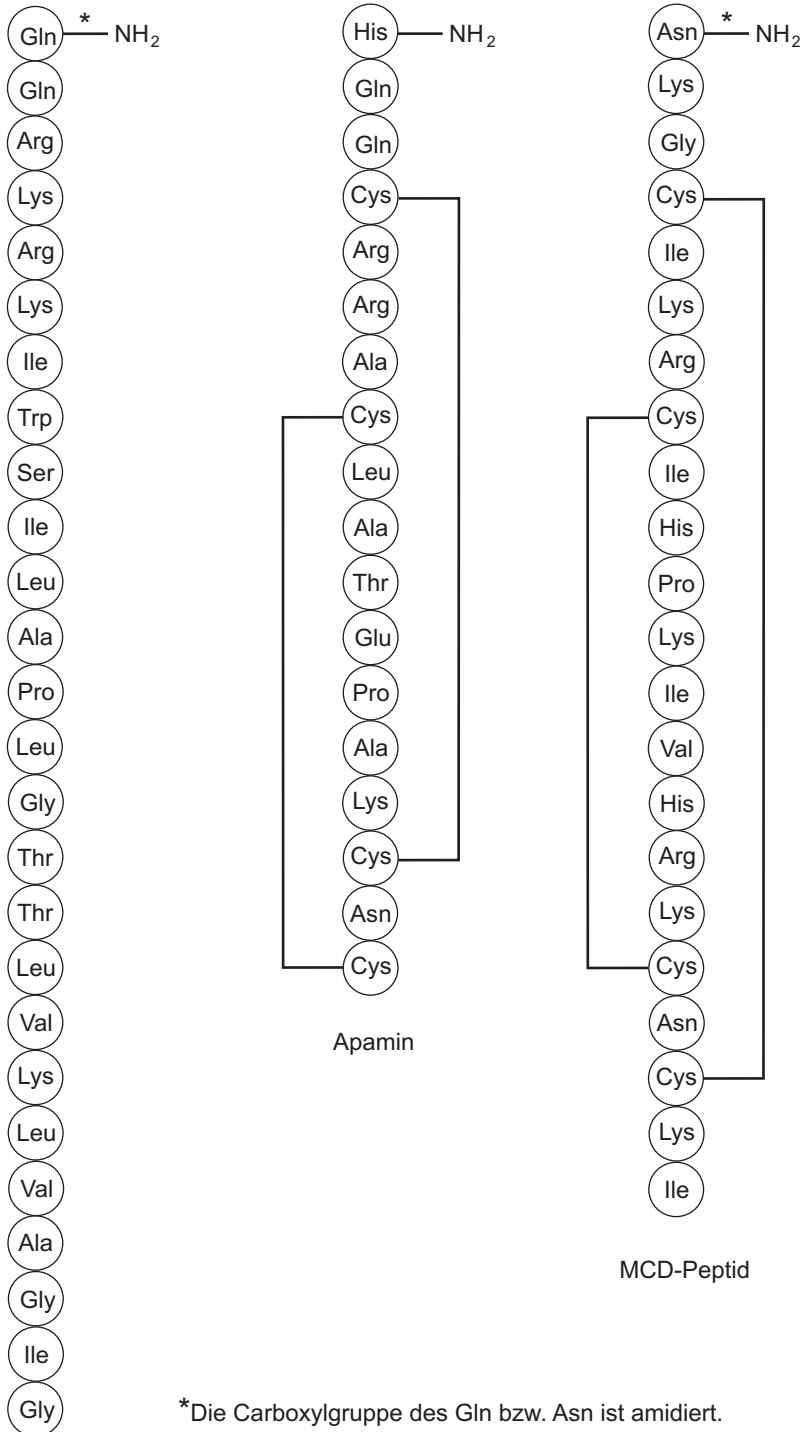
Halpern P, Sorkine P, Raskin Y (2002) Envenomation by *Trachinus draco* in the eastern Mediterranean. *Eur J Emerg Med* 9:274-277.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12394628>

Brenneke F, Hatz C (2006) Stonefish envenomation-a lucky outcome. *Travel Med Infect Dis* 4:281-285.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16905459>

Kapitel 115: Giftige Landtiere

Anm. 1:



*Die Carboxylgruppe des Gln bzw. Asn ist amidiert.

Anm. 2:

Antoniceilli L, Bilo MB, Napoli G, Farabollini B, Bonifazi F (2003) European hornet (*Vespa crabro*) sting: a new risk factor for life-threatening reaction in hymenoptera allergic patients? *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 35:199-203.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12872677>

Anm. 3:

Vetter RS, Visscher PK, Camazine S (1999) Mass envenomations by honey bees and wasps. *West J Med* 170:223-227.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10344177>

Anm. 4:

Smoley BA (2002) Oropharyngeal hymenoptera stings: a special concern for airway obstruction. *Mil Med* 167:161-163.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11873542>

Tome R, Somri M, Teszler CB, Fradis M, Gaitini LA (2005) Bee stings of children: when to perform endotracheal intubation? *Am J Otolaryngol* 26:272-274.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15991095>

Anm. 5:

Antoniceilli L, Bilo MB, Napoli G, Farabollini B, Bonifazi F (2003) European hornet (*Vespa crabro*) sting: a new risk factor for life-threatening reaction in hymenoptera allergic patients? *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 35:199-203.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12872677>

Anm. 6:

Graudins A, Little MJ, Pineda SS, Hains PG, King GF, Broady KW, Nicholson GM (2012) Cloning and activity of a novel alpha-latrotoxin from red-back spider venom. *Biochem Pharmacol* 83:170-183.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22001442>

Anm. 7:

Holz GG, Habener JF (1998) Black widow spider alpha-latrotoxin: a presynaptic neurotoxin that shares structural homology with the glucagon-like peptide-1 family of insulin secretagogic hormones. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 121:177-184.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9972293>

Anm. 8:

Dzelalija B, Medic A (2003) Latrodectus bites in northern Dalmatia, Croatia: clinical, laboratory, epidemiological, and therapeutical aspects. *Croat Med J* 44:135-138.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12698502>

Isbister GK, Fan HW (2011) Spider bite. *Lancet* 378:2039-2047.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21762981>

Monte AA, Bucher-Bartelson B, Heard KJ (2011) A US Perspective of Symptomatic *Latrodectus* spp. Envenomation and Treatment: A National Poison Data System Review. *Ann Pharmacother* 45:1491-1498.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22116992>

Offerman SR, Daubert GP, Clark RF (2011) The treatment of black widow spider envenomation with antivenin *latrodectus mactans*: a case series. *Perm J* 15:76-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22058673>

Anm. 9:

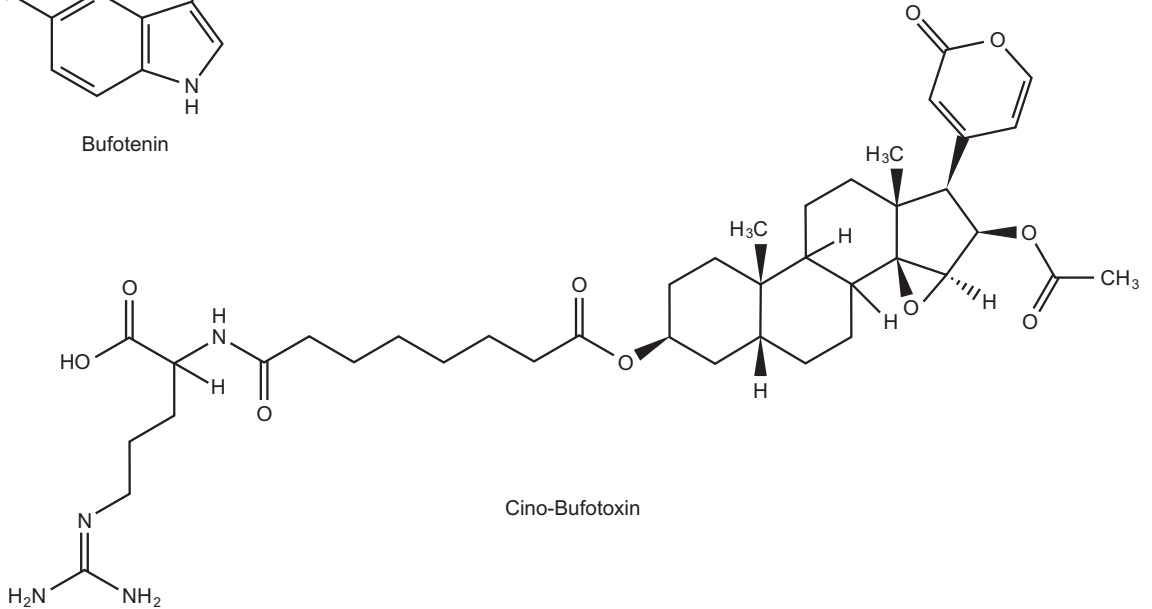
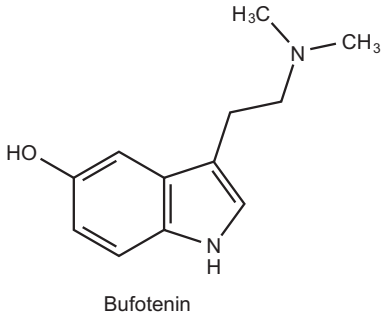
Feldskorpion

https://de.wikipedia.org/wiki/Feldskorpion#/media/File:Buthus_occitanus.jpg
Zugriff 19. Juni 2018

Anm. 10:

Kozminsky-Atias A, Bar-Shalom A, Mishmar D, Zilberberg N (2008) Assembling an arsenal, the scorpion way. *BMC Evol Biol* 8:333.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19087317>

Anm. 11:



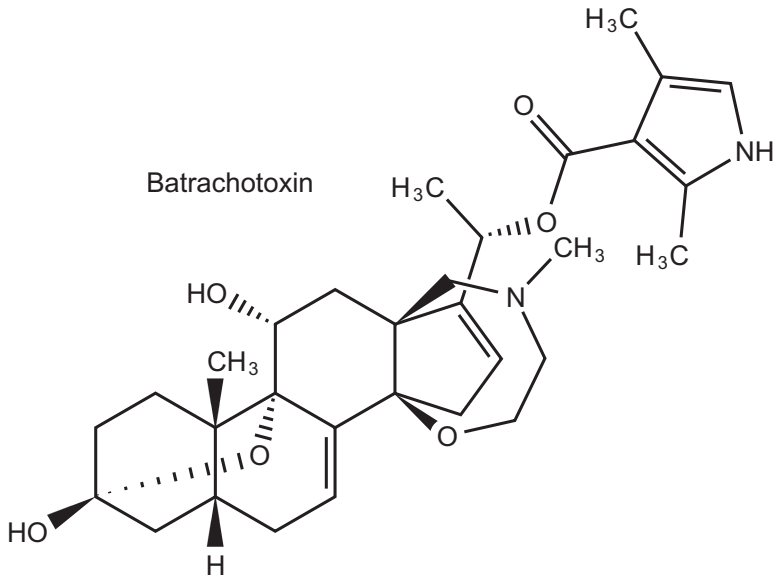
Anm. 12:

Hitt M, Ettinger DD (1986) Toad toxicity. *N Engl J Med* 314:1517-1518.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=3702971>

Lyttle T, Goldstein D, Gartz J (1996) Bufo toads and bufotenine: fact and fiction surrounding an alleged psychedelic. *J Psychoactive Drugs* 28:267-290.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=8895112>

Brubacher JR, Lachmanen D, Ravikumar PR, Hoffman RS (1999) Efficacy of digoxin specific Fab fragments (Digibind) in the treatment of toad venom poisoning. *Toxicon* 37:931-942.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10340832>

Anm. 13:



Anm. 14:

Wer in die Berge geht, sollte sich vorher bei der Bergwacht erkundigen, ob sein Mobiltelefon und das darauf implementierte Funksystem (D1, D2, ...) aus den Bergen Verbindung aufnehmen kann.

Anm. 15:

Schwarze Witwe

<http://wildlife-media-.at/bild/48315/schwarze-witwe-weibchen.jpg>

Zugriff 19. Juni 2018

Anm. 16:

Krötengift als Aphrodisiacum:

West E, Krychman M (2015) Natural Aphrodisiacs-A Review of Selected Sexual Enhancers. *Sex Med Rev* 3:279-288

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27784600>

Zugriff 19. Juni 2018

Anm. 17:

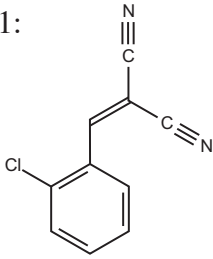
Hornvipere

<http://www.inaturalist.org/taxa/81522-Vipera-ammodytes>

Zugriff 19. Juni 2018

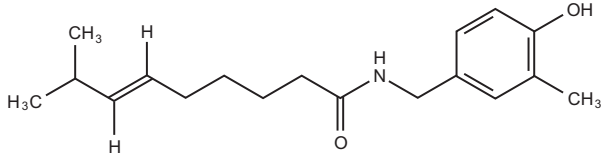
Kapitel 116: Anwendung von toxischen Stoffen durch Menschen gegen Menschen und Wirbeltiere

Anm. 1:

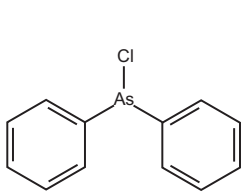


CS 1

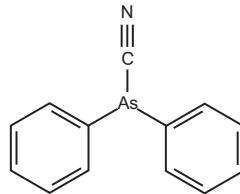
2-Chlorbenzylidenmalonsäuredinitril



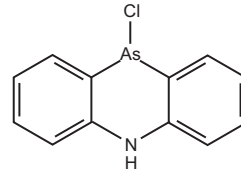
Capsaicin, OC



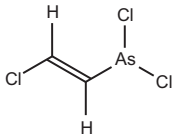
Clark 1, DA
Diphenylchlorarsin



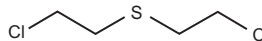
Clark 2, DC
Diphenylcyanarsin



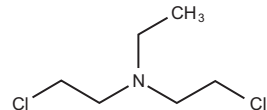
Adamsit, DM
Diphenylaminchlorarsin



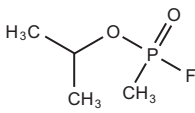
Lewisit 1, L-1
2-Chlorvinylarsindichlorid



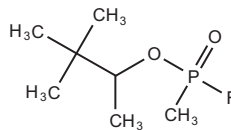
Schwefel-Lost, Senfgas, H
Bis-(2-chlorethyl)sulfid



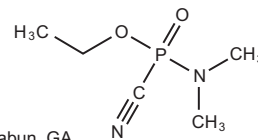
Stickstoff-Lost, HN-1
Bis-(2-chlorethyl)ethylamin



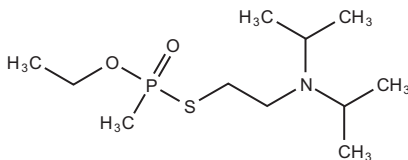
Sarin, GB



Soman, GD



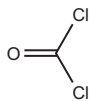
Tabun, GA



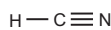
VX



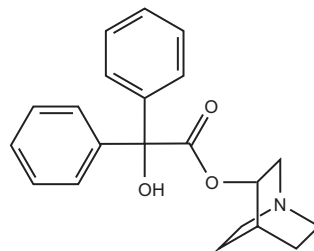
Chlorgas, CL



Phosgen, CG

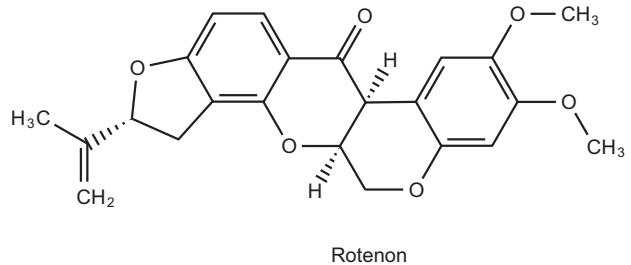
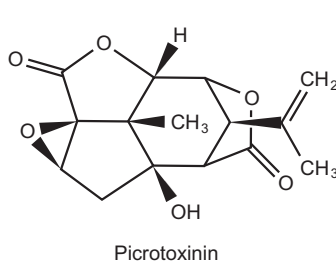
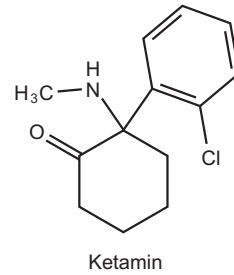
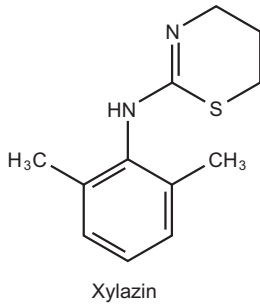


Cyanwasserstoff, AC



3-Chinuclidinylbenzilat, BZ

Anm. 2:



Picrotoxinin wurde nach der Notierung von www.wikipedia gezeichnet.

Anm. 3:

Ziebolz B (2008) Giftmord und Arsen – Der Nachweis eines Volksgiftes.

<http://www.laborundmore.de/archive/575588/Giftmord-und-Arsen-Der-Nachweis-eines-Volksgiftes.html>

Zugriff 19. Juni 2018

Arsentrioxid war vom 8. bis zur Mitte des 19. Jahrhunderts das am weitesten verbreitete Mordgift und hat wahrscheinlich tausende Opfer gefordert. Es ist heute im ppm-Bereich nachweisbar.

Anm. 4:

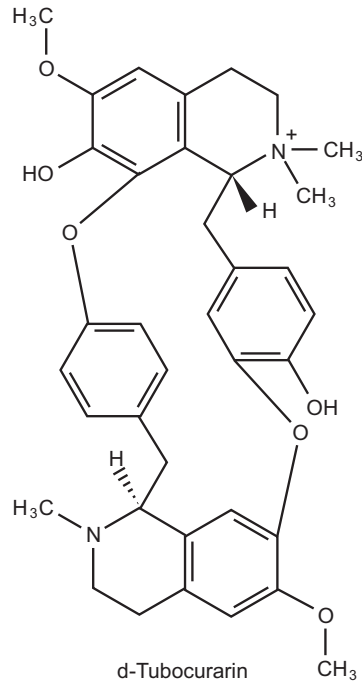
Vergiftung des römischen Kaisers Claudius 54 n. Chr. auf Betreiben seiner vierten Gemahlin Agrippina. Die Evidenz ist indirekt und nicht sicher. Alternativ wird eine Vergiftung mit Aconitin diskutiert.

Anm. 5: d-tubocurarin, s.S. A 834

Anm. 6:

Olajos EJ, Salem H (2001) Riot control agents: pharmacology, toxicology, biochemistry and chemistry. *J Appl Toxicol* 21:355-391.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11746179>



Blain PG (2003) Tear gases and irritant incapacitants. 1-chloroacetophenone, 2-chlorobenzylidene malonitrile and dibenz[b,f]-1,4-oxazepine. *Toxicol Rev* 22:103-110.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15071820>

Ballantyne B (2006) Medical management of the traumatic consequences of civil unrest incidents: causation, clinical approaches, needs and advanced planning criteria. *Toxicol Rev* 25:155-197.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17192122>

Consortium (2007) Final report on the safety assessment of capsicum annuum extract, capsicum annuum fruit extract, capsicum annuum resin, capsicum annuum fruit powder, capsicum frutescens fruit, capsicum frutescens fruit extract, capsicum frutescens resin, and capsaicin. *Int J Toxicol* 26 Suppl 1:3-106.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17365137>

Cortright DN, Szallasi A (2009) TRP channels and pain. *Curr Pharm Des* 15:1736-1749.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19442187>

O'Neill J, Brock C, Olesen AE, Andresen T, Nilsson M, Dickenson AH (2012) Unravelling the mystery of capsaicin: a tool to understand and treat pain. *Pharmacol Rev* 64:939-971.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23023032>

Der Rezeptor: TRPV1 = Transient Receptor Potential Vanilloid subfamily member 1.
Es gibt noch keine klinisch brauchbaren Blocker.

Anm. 7:

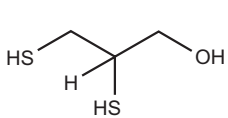
Platanias LC (2009) Biological responses to arsenic compounds. *J Biol Chem* 284:18583-18587.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19363033>

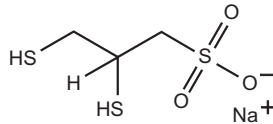
Emadi A, Gore SD (2010) Arsenic trioxide - An old drug rediscovered. *Blood Rev* 24:191-199.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20471733>

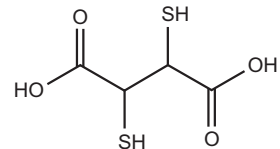
Anm. 8:



Dithiolpropanol, BAL



Natrium-dithiolpropansulfonat, DMPS



2,3-Dimercaptobernsteinsäure, DMSA

Anm. 9:

Aposhian HV (1983) DMSA and DMPS-water soluble antidotes for heavy metal poisoning. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 23:193-215.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=6307120>

Aposhian HV, Carter DE, Hoover TD, Hsu CA, Maiorino RM, Stine E (1984) DMSA, DMPS, and DMPA--as arsenic antidotes. *Fundam Appl Toxicol* 4:S58-S70.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=6327446>

Kreppel H, Reichl FX, Szinicz L, Fichtl B, Forth W (1990) Efficacy of various dithiol compounds in acute As₂O₃ poisoning in mice. *Arch Toxicol* 64:387-392.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2169719>

Mückter H, Liebl B, Reichl FX, Hunder G, Walther U, Fichtl B (1997) Are we ready to replace dimercaprol (BAL) as an arsenic antidote? *Hum Exp Toxicol* 16:460-465.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9292286>

Anm. 10:

Piggott M, Owens J, O'Brien J, Paling S, Wyper D, Fenwick J, Johnson M, Perry R, Perry E (2002) Comparative distribution of binding of the muscarinic receptor ligands pirenzepine, AF-DX 384, (R,R)-I-QNB and (R,S)-I-QNB to human brain. *J Chem*

Neuroanat 24:211-223.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12297267>

Norbury R, Travis MJ, Erlandsson K, Waddington W, Owens J, Ell PJ, Murphy DG (2004) SPET imaging of central muscarinic receptors with (R,R)[123I]-I-QNB: methodological considerations. *Nucl Med Biol* 31:583-590.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15219276>

Anm. 11:

Bajgar J (2004) Organophosphates/nerve agent poisoning: mechanism of action, diagnosis, prophylaxis, and treatment. *Adv Clin Chem*. 38:151-216.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15521192>

Anm. 12:

MeSH term: intermediate syndrome.

Karalliedde L, Baker D, Marrs TC (2006) Organophosphate-induced intermediate syndrome: aetiology and relationships with myopathy. *Toxicol Rev* 25:1-14.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16856766>

Jayawardane P, Senanayake N, Dawson A (2009) Electrophysiological correlates of intermediate syndrome following acute organophosphate poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 47:193-205.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19306190>

Anm. 13:

Jokanovic M, Stukalov PV, Kosanovic M (2002) Organophosphate induced delayed polyneuropathy. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 1:593-602.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12769600>

Kaur P, Raheja G, Singh S, Gill KD (2006) Purification and characterization of neuropathy target esterase (NTE) from rat brain. *Life Sci* 78:2967-2973.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16464473>

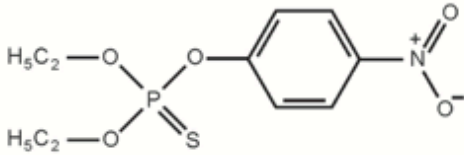
Rainier S, Bui M, Mark E, Thomas D, Tokarz D, Ming L, Delaney C, Richardson RJ, Albers JW, Matsunami N, Stevens J, Coon H, Leppert M, Fink JK (2008) Neuropathy target esterase gene mutations cause motor neuron disease. *Am J Hum Genet* 82:780-785.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18313024>

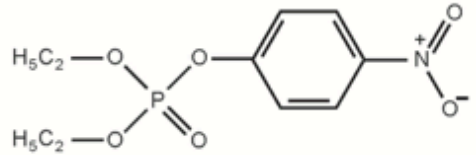
Read DJ, Li Y, Chao MV, Cavanagh JB, Glynn P (2009) Neuropathy target esterase is

required for adult vertebrate axon maintenance. *J Neurosci* 29:11594-11600.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19759306>

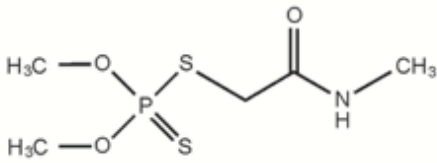
Anm. 14:



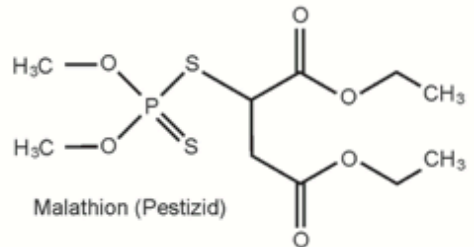
Parathion (Pestizid)



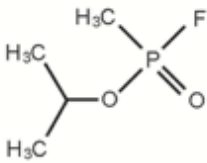
Paraoxon (Pestizid)



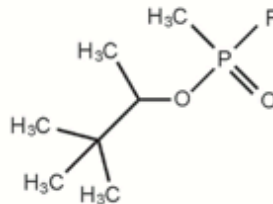
Dimethoat (Pestizid)



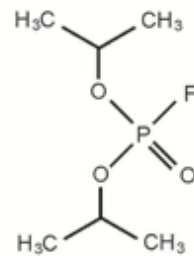
Malathion (Pestizid)



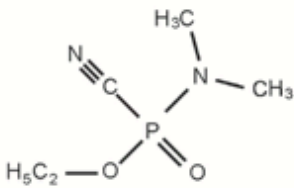
Sarin (Kampfstoff)



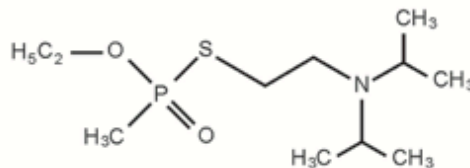
Soman (Kampfstoff)



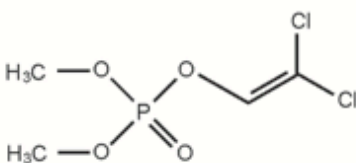
DFP (Reagenz)



Tabun (Kampfstoff)



VX (Kampfstoff)



Dichlorvos (Pestizid)

Kapitel 117: Antidote

Anm. 1:

Eyer F, Felgenhauer N, GfKT (2017) Antidotarium

<https://online.rote-liste.de/texte/antidotarium.pdf>

Zugriff 19. Juni 2018

Diese Liste ist alphabetisch nach verursachenden Agentien geordnet und nennt die zugehörigen Antidote.

Giftinformationszentrum Nord der Länder Bremen, Hamburg, Niedersachsen und Schleswig-Holstein: Antidote- umfassende Liste.

<https://www.giz-nord.de/cms/index.php/informationen-zur-therapie-von-vergiftungen-/284-antidote-umfassende-liste-antidotes-com>

Zugriff 19. Juni 2018

Diese Liste ist alphabetisch nach Antidoten geordnet und nennt die zugehörigen toxischen Agentien. Sie nennt auch die zugehörige Literatur und gibt Links zu Depots von selten gebrauchten Antidoten und von Antiseren. Sie wird beständig modernisiert. Die Original-Website steht in .html und hat keine Suchfunktion. Um eine Suche zu ermöglichen, öffnen Sie *nur den Tabellenteil* in MS Word oder Excel. Vorgehen: Öffnen Sie die Website. Klicken Sie mit der linken Maustaste in die erste Zelle der ersten Spalte. Fahren Sie mit dem Browser zum Ende der Tabelle. Halten Sie die Umschalttaste \uparrow gedrückt und klicken Sie mit der linken Maustaste in die letzte (vierte) Zelle der letzten Zeile. Die Tabelle geht (sichtbar) in den aktivierten Modus. Kopieren Sie die Tabelle mit Strg&C. Öffnen Sie MS Word oder Excel. Klicken Sie Strg&V. Die Tabelle erscheint spalten- und zeilenrichtig und kann mit der Suchfunktion von MS Word bzw. Excel durchsucht werden.

Anm. 2:

<https://gl-pharma.at/?produkt=kaliumjodid-g-l>

dort auch Dosierungen.

Zugriff 19. Juni 2018

Anm. 3:

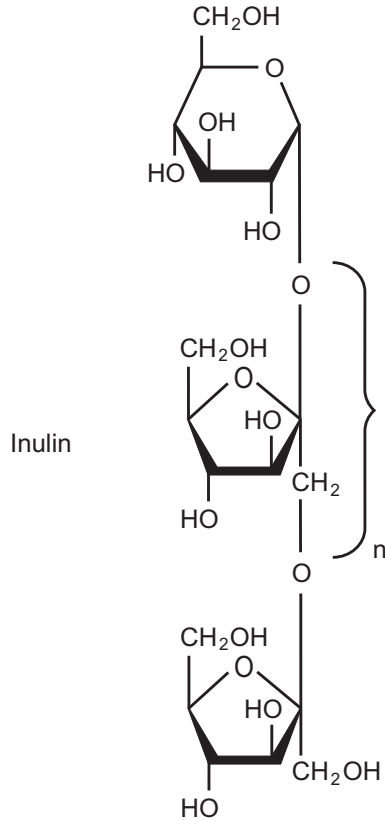
Paracetamol-Vergiftung, milde Therapie:

100 mg/kg in 200 ml over 2 h; 200 mg/kg in 1 liter over 10 h.

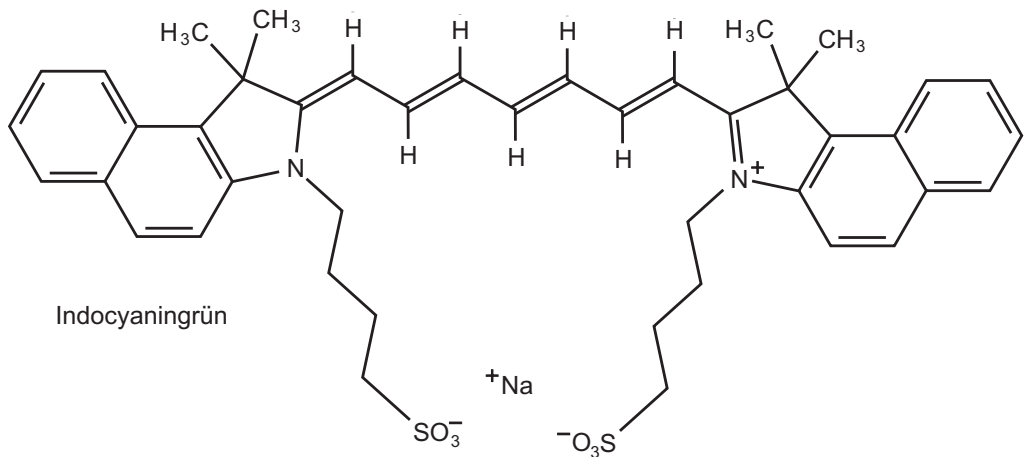
Bateman DN, Dear JW, Thanacoody HK, Thomas SH, Eddleston M, Sandilands EA, Coyle J, Cooper JG, Rodriguez A, Butcher I, Lewis SC, Vliegenthart AD, Veiraiah A, Webb DJ, Gray A (2014) Reduction of adverse effects from intravenous acetylcysteine treatment for paracetamol poisoning: a randomised controlled trial. Lancet 383:697-704
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24290406>

Kapitel 118: Diagnostika

Anm. 1:



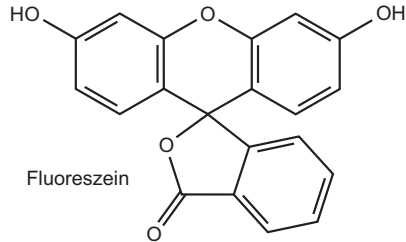
Anm. 2:



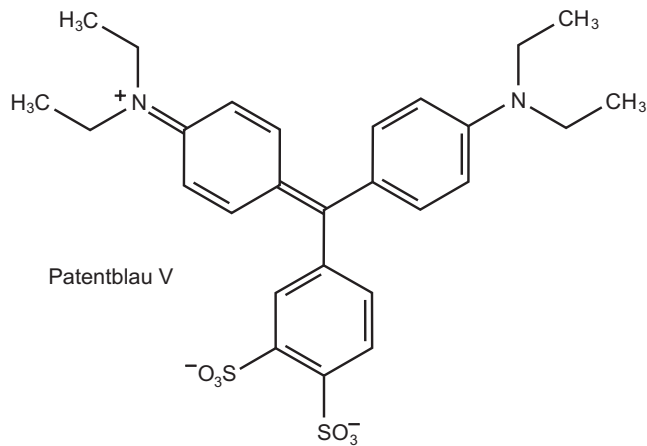
Anm. 3:

Bekannte Abschwächer u.a. Haloperidol, Opiumalkaloide, Heroin, Methadon, Phenobarbital, Phenylbutazon. Bekannte Verstärker: Probenecid, Rifampicin.

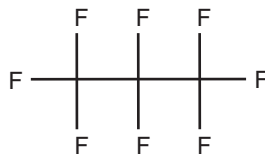
Anm. 4:



Anm. 5:

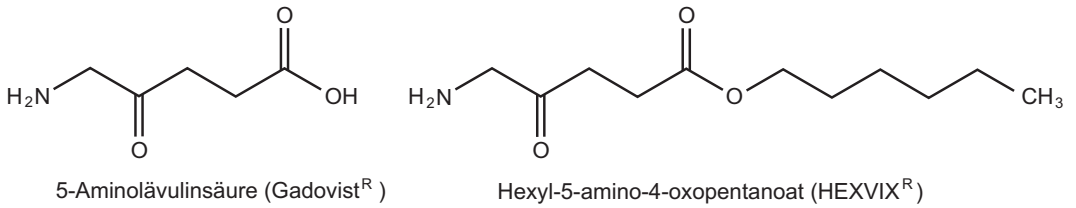


Anm. 6:



Perflutren

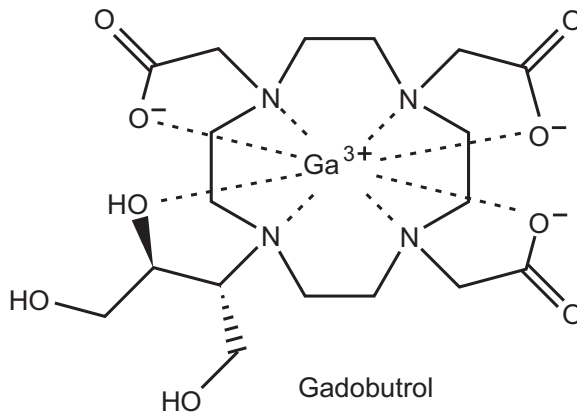
Anm. 7:



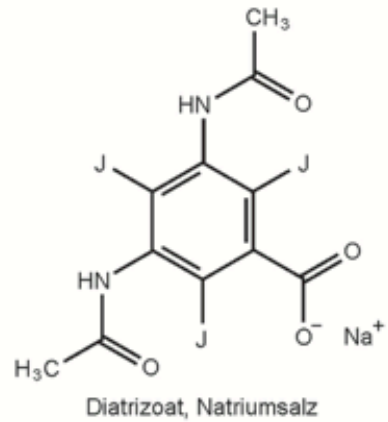
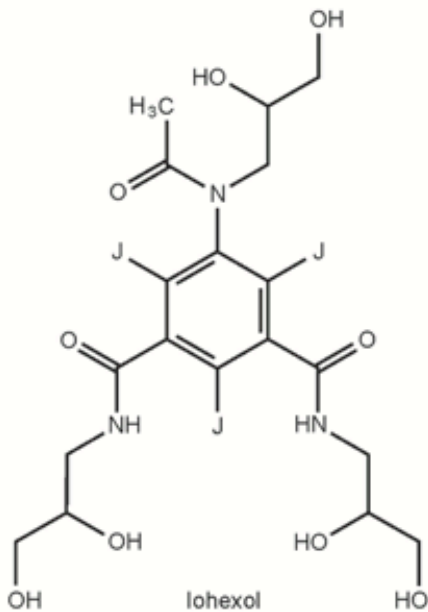
Anm. 8:

Das Präparat darf nur von Urologen mit spezieller Schulung eingesetzt werden. Nach Blasenentleerung werden 50 ml der 8 millimolaren Lösung in die Blase instilliert. Nach 60 min wird die Blase entleert und die Cystoskopie begonnen.

Anm. 9:



Anm. 10:



Anm. 11:

Im Juli 2017 hat die EMA Gadobutrol (Gadovist®), Gadoteridol (ProHance®) und Gadotersäure ohne Einschränkung zugelassen, und Gadobensäure (MultiHance®), Gadopentetsäure und Gadoxetsäure (Primovist®) eingeschränkt zugelassen.

European Medicines Agency (2017): PRAC concludes assessment of gadolinium agents used in body scans and recommends regulatory actions, including suspension for some marketing authorisations.

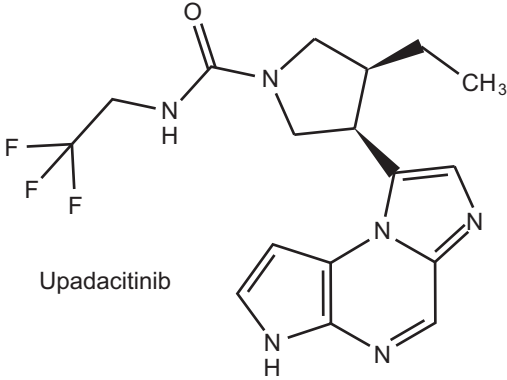
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2017/03/news_detail_002708.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

Zugriff 18. Juni 2018

Abemaciclib (Verzenios®)

► Struktur

Abemaciclib



Upadacitinib

► Mechanismus. Das Retinoblastomprotein pRB ist ein Tumorsuppressor-Protein. Es hemmt bei der Zellteilung den Übergang von G1 nach S, und die in G1 „zu lange wartenden“ Zellen können der Apoptose verfallen. pRB kommt z. B. auch in Zellen des hormon-positiven, HER2-negativen Mammacarcinoms vor. Das pRB wird jedoch in seiner Hemmwirkung physiologisch begrenzt durch die Kinasen CDK 4 und CDK6, die das pRB phosphorylieren und dadurch inaktivieren. Abemaciclib inaktiviert die beiden Kinasen, wodurch pRB enthemmt wird und den Zellcyclus maximal verzögern kann.

► Indikation. Kombinationstherapie mit einem Aromatasehemmer oder mit Fulvestrant bei hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Mammacarcinomen im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Zustand, als initiale Therapie oder nach vorangegangener Hormontherapie.

► Dosierung. 2x 150 mg/Tag p.o. und u.v.M., Reduktion auf 2x 100 mg oder 2 x 50 mg bei UAW mit starken Hemmern von CYP3A4 (Buch 8. Aufl. S. 618-623 Liste 4).

► Kinetik, Interaktionen. Bvf 45 % (Beachte dies bei UAW Diarrhoe). Gute Verteilung, Elimination mit CYP 3A4 zu (wirksamen) Metaboliten, die über die Faeces ausgeschieden werden. Starke CYP 3A4-Hemmer erhöhen die Plasmakonzentration wesentlich, CYP3A4-Induktoren senken sie (Buch 8. Aufl. S. 618-623 Liste 4).

► UAW

(1) Neutropenie. Deshalb großes Blutbild 8 x im Abstand von 2 Wochen, danach monatlich.

(2) Anstieg der Aminotransferasen. Deshalb Kontrolle 8 x im Abstand von 2 Wochen, danach monatlich.

(3) Schwere Infektionen werden begünstigt. (4) Venöse Thromboembolien. (5) Diarrhoe .

(6) Pneumonitis.

► Mutter und Kind. Keine Kenntnisse. Wegen des Wirkungsmechanismus nicht in der Schwangerschaft und sicher nicht in der Stillzeit anwenden.

Andexanet alfa (Ondexxya®)

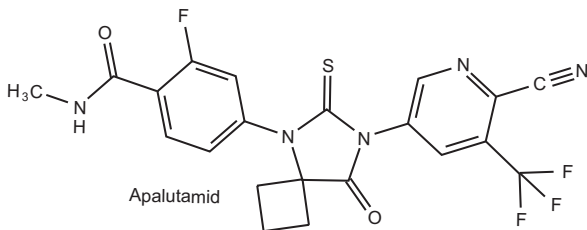
<https://www.fda.gov/media/113279/download>

► Struktur und Kinetik. Andexanet alfa ist ein gentechnologisch hergestelltes Protein von ~ 41 000 Dalton mit einer dem Gerinnungsfaktor Xa ähnlichen Struktur. Es wird i.v. injiziert, verteilt sich im Blut und wird durch Plasmaproteasen mit einer HWZ von 4-7 h abgebaut.

- ▶ **Indikation.** Antidot gegen zu starke Wirkung der Gerinnungshemmer Rivaroxaban und Apixaban auf den Faktor Xa.
- ▶ **Mechanismus.** Andexanet alfa ist ein kompetitiver „Fänger“ Es bindet kompetitiv zum Gerinnungsfaktor Xa die Antikoagulantien Rivaroxaban und Apixaban. Die so gebildeten Komplexe sind wirkungslos, weil sie Prothrombin nicht mehr aktivieren können.
- ▶ **Dosierung.** 400 mg i.v. in 30 min, gefolgt von 4 mg/min während 120 min, oder höher 800 mg/30 min, gefolgt von 8 mg/ min während 120 min.
- ▶ **UAW.** Erhebliche Zunahme der Infektionsneigung in den Lungen und den Harnwegen. Thrombo-embolien. Hitzewallungen, Husten, Geschmacksstörungen.
- ▶ **Mutter und Kind.** Keine Erkenntnisse.

Apalutamid (Erleada®)

- ▶ **Struktur**



- ▶ **Mechanismus.** Androgenrezeptor-Antagonist mit dem gleichen Mechanismus wie Enzalutamid (Buch 8. Aufl. S. 250).
- ▶ **Zulassung.** Kastrationsresistentes Prostata-Carcinom mit hohem Metastasie-

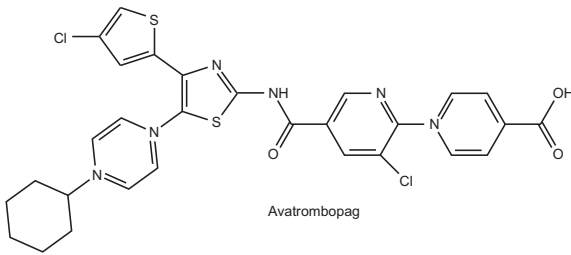
rungsrisiko. Komponente in der Therapie des metastasierenden Prostata-Carcinoms.

- ▶ **Dosierung.** Täglich 4 x 60 mg p.o. und u.v.M.
- ▶ **Kinetik.** Nahezu 100% Bvf, C_{max}, steady state 6 µg/ml, Elimination überwiegend durch CYP 3A4 und CYP 2C8, Elimination der (aktiven) Metabolite renal.
- ▶ **Interaktionen.** Apamid ist ein starker Enzyminduktor der CYP 2B6, 3A4, 2C9, 2C19, auch der Transporter P-gp und OATP 1B1 (betroffene Stoffe: Buch 8. Aufl. S. 615-623).
- ▶ **UAW.** Sehr häufig Stürze mit Frakturen; Gelenkschmerzen, Muskelspasmen. Coronare Ischämien, QT-Verlängerung. Durchfall, Dysgeusie. Hitzewallungen. Ermüdung, selten Krämpfe. Hypothyreose. Labor: Anstieg von Cholesterin und Triglyceriden.
- ▶ **Die Gefahren** ergeben sich aus den Interaktionen und den UAW.

Avatrombopag (Doptelet®)

Avatrombopag ist in seiner Struktur, seinem Wirkungsmechanismus und seiner Indikation dem Eltrombopag (Buch 8. Aufl. S. 162) ähnlich. Es bindet an die TPO-Rezeptoren und wirkt als Agonist, aber verdrängt nicht den physiologischen Agonisten Thrombopoietin. Es wurde durch die EMA zugelassen, aber vom deutschen IQWiG noch nicht evaluiert (9. Feb. 2020). Head-to-Head-Studien sind nicht publiziert, Vorteile gegenüber Eltrombopag sind nicht gesichert.

► Struktur



► **Mechanismus:** Dieser Thrombopoietinrezeptor-Agonist stimuliert die Proliferation und Differenzierung von Megakaryocyten. Er wirkt nicht kompetitiv zu Thrombopoietin.

► **Zulassung durch die FDA und die EMA für Thrombocytopenie**

- als Folge einer chronischen Lebererkrankung,
- als Folge einer chronischen immunologisch bedingten Reduktion,
- als Folge einer antineoplastischen Therapie.

► **Dosierung:** Start mit 20 mg p.o./Woche, m.d.M. Steigere, bis Thrombocyten $\sim 50 \times 10^9/\text{Liter}$ erreichen. Detaillierte Dosierungsempfehlungen (auch für die Comedikation von CYP-Induktoren und CYP-Hemmern) sind angegeben:

<https://reference.medscape.com/drug/doptelet-avatrombopag-1000248>

Es soll NICHT die Normalisierung der Thrombocytenzahl angestrebt werden.

► **Kinetik:** t_{\max} 5-6 h, Vd 180 Liter, PPB 96 %, Metabolismus mit CYP 2C9 und CYP 3A4, HWZ 19 h.

► **Interaktionen:** Hemmer von CYP 2C9 oder CYP 3A4 heben die Plasmakonzentration, Induktoren dieser CYP-Enzyme senken sie.

► **UAW:** Gefährlich sind Thrombosen und Embolien, nicht selten bedingt durch

Erhöhung der Thrombocytenzahl über $50 \times 10^9/\text{Liter}$. Außerdem Fieber, Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Ermattung, Nasenbluten, „blaue Flecken“, Gaumenbluten, Petechien, Arthralgie, periphere Ödeme.

► **Kontraindikation:** Prädestination für Thrombosen oder Embolien.

► **Mutter und Kind:** Reproduktionstoxisch im Tierversuch. Avatrombopag geht in die Muttermilch über.

Kuter DJ, Allen LF (2018) Avatrombopag, an oral thrombopoietin receptor agonist: results of two double-blind, dose-rising, placebo-controlled Phase 1 studies. *Br J Haematol* 183(3):466-478.

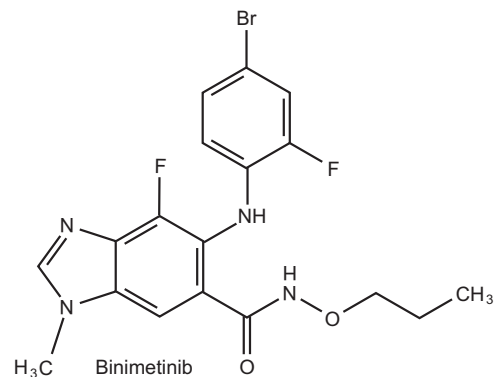
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30203841>

Volltext:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6282597/>

Binimetinib (Mektovi®)

► Struktur



► **Mechanismus.** Physiologisch wird die Genexpression u.a. über den Signalweg [Rezeptor-Tyrosinkinase in der Plasmamembran (z. B. EGFR) – RAS – BRAF – MEK – ERK – Zellkern] angetrieben.

Der Antrieb kann durch Rückkopplung auf die Kettenglieder, besonders auch auf BRAF, gehemmt werden. Bei der Hälfte der malignen Melanome ist das Proto-Onkogen BRAF zum Onkogen BRAF V600E, BRAF V600K oder BRAF V600D mutiert, die dauernd aktiv und nicht regelbar sind. Binimetinib wirkt nicht auf die BRAF-Mutanten, sondern auf das von ihnen aktivierte MEK. Es hemmt die Aktivierung von MEK-1 oder MEK-2 durch die mutierten BRAF, und zusätzlich hemmt es die aktivierende Wirkung von MEK auf ERK.

► Zulassung. In Kombination mit Encorafenib bei nicht resezierbarem oder metastasierendem Melanom mit nachgewiesener (!) Mutation BRAF V600E oder BRAF V600K.

► Dosierung (in der Kombination mit Encorafenib). Erwachsene 45 mg p.o. im Abstand von 12 Stunden. Bei bedrohlichen UAW bis 2 x 30 mg/Tag senken oder absetzen.

► Kinetik. Bvf > 50%. Mittlere C_{\max} im steady state (nach 14 Tagen) 654 ng/ml. Metabolismus überwiegend mit UGT 1A1, zusätzlich mit CYP 1A2 und CYP 2C). Binimetinib ist Enzyminduktor.

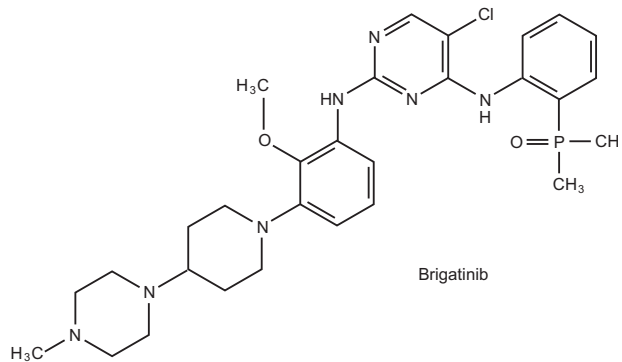
► Sehr viele UAW. Bedrohlich sind Ablösung des retinalen Pigmentepithels, Netzhaut-Venenschluss, Uveitis, Iridocyclitis (Symptom Sehstörungen), Pneumonitis, Anämie, Blutungen, Thromboembolie, linksventrikuläre Herzinsuffizienz, Pankreatitis, Erbrechen, Diarrhoe, periphere Neuropathie. Neue Hauttumoren können entstehen. Labor: Kreatininkinase ↑, Kreatinin ↑, AST ↑, ALT ↑ zeigen UAW an Niere und Leber an (Grenzwerte beachten und

Dosis reduzieren oder absetzen).

► Mutter und Kind. Reproduktionstoxisch im Tierversuch. Kontrazeption ist geboten, Stillen muss unterbleiben.

Brigatinib (Alunbrig®)

► Struktur



Brigatinib

► Mechanismus. Er ist nahezu identisch mit dem von Crizotinib, Ceritinib, Alecitinib (Buch 8. Aufl. S. 477-478), d. h. Hemmung der Rezeptor-Tyrosinkinase ALK, ROS-1 und IGF-1.

► Zulassung. Monotherapie des ALK-positiven, nicht kleinzelligen, fortgeschrittenen Lungencarcinoms bei Erwachsenen nach Behandlung mit Crizotinib. Der Status „ALK-positiv“ muss nachgewiesen sein.

► Dosierung. An den Tagen 1-7 jeweils 1 x 90 mg p.o. und u.v.M., danach täglich 1 x 180 mg.

Die orale Gabe 1 x täglich ist ein Vorteil gegenüber den konkurrierenden ALK-Hemmern.

► Kinetik. Mittlere C_{\max} nach 180 mg p.o. im steady state 1 457 ng/ml. Substrat von P-gp und BCRP. Elimination mit CYP 2C8 und CYP 3A4. HWZ 24 h.

- ▶ Interaktionen (klinisch relevante). CYP 3A4-Hemmer erhöhen die Plasmakonzentration, CYP-3A4-Induktoren senken sie (Buch 8. Aufl. Liste 4, S. 619 und 621-623).
- ▶ UAW. Sie sind sehr umfangreich. Bedrohliche UAW, die zur Dosisreduktion oder zum Absetzen veranlassen können, sind u.a. Pneumonitis, Hypertonie, Bradykardie, Erbrechen, Diarrhoe, Anämie, Granulocytopenie, Pyrexie, Blutzucker \uparrow \downarrow , Na^+ \downarrow K^+ \downarrow Mg^{++} \downarrow , Ca^{++} \uparrow AST \uparrow , ALT \uparrow , CPK \uparrow , Lipase \uparrow , Amylase \uparrow , alk. Phosphatase \uparrow , Kreatinin \uparrow .
- ▶ Mutter und Kind. Brigatinib war reproduktionstoxisch im Tierversuch und ist deshalb in der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert.

Caplacizumab (Caplivi®)

- ▶ Struktur. Caplacizumab ist ein Protein, das einem Antikörper ähnlich ist.
- ▶ Mechanismus. Caplacizumab bindet an den von Willebrand-Faktor und inaktiviert ihn.
- ▶ Zulassung. Komponente der Therapie bei erworbener thrombotisch-thrombocytopenischer Purpura.
- ▶ Sonstiges. Das Präparat wird initial i.v. und danach täglich s.c. nach einem Schema injiziert. Wegen der schweren UAW (Blutungen an nahezu allen denkbaren Orten) und der Gesamttherapie ist es speziellen Abteilungen vorbehalten. Die Pharmakokinetik ist nicht dosisproportional. Kumulation ist nicht zu berücksichtigen.
- ▶ Mutter und Kind. Im Tierversuch nicht reproduktionstoxisch. Erkenntnisse von Frauen fehlen.

CAR-T-Zellen

- ▶ Die Grundidee. Tumorzellen können dem Angriff von T-Zellen u. a. dadurch entgehen, dass sie Bindungsstellen für physiologische cytotoxische T-Lymphocyten nicht mehr bilden, oder abschirmen, oder anderweitig nicht bereitstellen. Lassen sich T-Zellen so verändern, dass sie an „noch ungeschützte“ Oberflächenproteine (Zielepitope) der Tumorzellen binden, und dass sie durch die Bindung zu cytotoxischen T-Zellen aktiviert werden, die die Tumorzellen zerstören?
- Dies ist möglich. Die Präparate Kymriah® (Tisagenlecleucel) und Yescarta® (Axicaptogene Ciloleucel) sind in Europa zugelassen.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_de.pdf

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_de.pdf

CAR-T-Zellen

https://en.wikipedia.org/wiki/Chimeric_antigen_receptor_T_cell

Der Inhalt dieser guten Darstellung wird in kurzen Abständen unter Angabe von Literaturstellen erneuert. Dies ist angesichts der sehr schnellen Entwicklung und der vielen im Zulassungsverfahren befindlichen CAR-T-Zellpräparate wertvoll für eine jeweils aktuelle Information.

- ▶ Herstellung und Struktur. Für die klinische Therapie werden T-Lymphocyten individuell von demjenigen Patienten gewonnen, bei dem sie später als CAR-T-Zellen injiziert werden sollen (autologe T-Zellen). CAR-T-Zellen (Chimeric Antigen Receptor T cells)

sind T-Lymphocyten, in deren DNA eine gentechnologisch hergestellte cDNA eingeführt wurde. Bisher wird diese cDNA überwiegend durch Kopplung an Retroviren oder Lentiviren in die autologen T-Zellen transferiert. Die cDNA wird nach Integration in die T-Zell-DNA nicht nur exprimiert, sondern auch vererbt.

Die cDNA kodiert für ein lineares Transmembran-Protein, das aus mehreren Regionen besteht (Abb.1):

(1) Extrazelluläre Bindungsregion (Rezeptor-Region). Der variable Bindungsteil der leichten Kette eines monoklonalen Antikörpers (MAb), der gegen das Zielepitop (Zielantigen) auf den Tumorzellen gerichtet ist, ist über einen kurzen Linker direkt verbunden mit dem variablen Bindungsteil der schweren Kette des – meist gleichen – MAb. Diese Bindungsregion heißt scFv (single chain

fragment variant).

Es ist damit zu rechnen, dass sich die Zielepitope nicht nur auf den Tumor-Zellen befinden, sondern auch auf den entsprechenden Nicht-Tumorzellen. Die CAR-T-Zellen greifen dann beide Zellarten an. Beispiel: Die beiden zugelassenen CAR-T-Zell-Präparate sind gegen CD 19 gerichtet; CD19 kommt fast nur auf B-Zellen vor, aber sowohl auf physiologischen als auch auf pathologischen (Tumor-) Zellen der B-Lymphocyten-Linie. Die beiden zugelassenen Präparate wirken cytotoxisch gegen pathologische und physiologische B-Zellen.

Bei den beiden zugelassenen CAR-T-Zell-Präparaten entspricht die Aminosäuresequenz im scFv einem Maus-Protein. Der Organismus des Empfängers bildet erwartungsgemäß Antikörper dagegen. Bisher (!) hat das keine

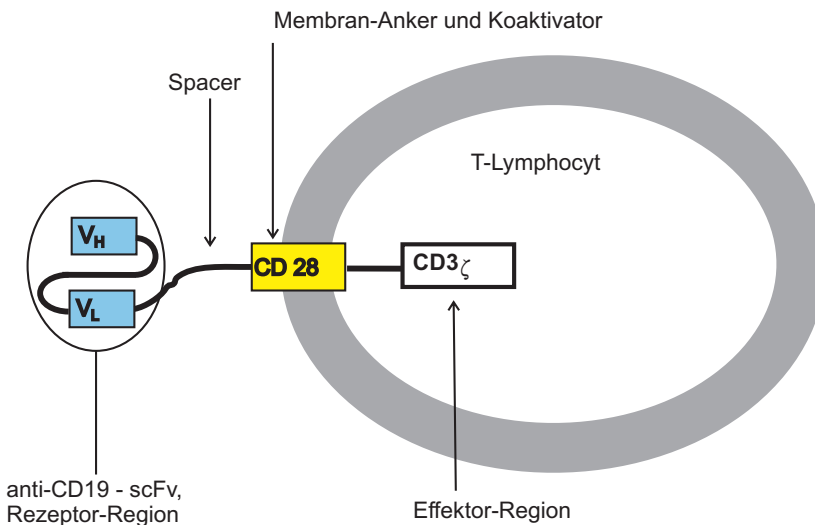


Abb. 1. CAR-T-Lymphocyt einer älteren Generation. Die Rezeptor-Region ist gegen das Epitop CD 19 (B-Lymphocyten) gerichtet. In CAR-T-Lymphocyten der jüngeren Generationen kann die Reihenfolge VH – VL zu VL – VH invertiert sein. In ihrer Effektor-Region ist außerdem der Aktivator CD3ζ durch günstigere Aktivatoren ersetzt, und weitere Proteine sind zugefügt, die z. B. die Lebensdauer der Zellen verlängern, oder ihre zu starke Aktivierung hemmen, oder die spontane Übertragung der CAR-T-Funktion auf andere Zellen des Patienten verhindern.

UAW zur Folge gehabt.

(2) Extrazelluläre Distanzregion (Spacer). Diese Aminosäurekette bewirkt, dass scFv sich frei, also ungehindert durch die nahe T-Zellmembran, bewegen kann. Ihre Aminosäuren fördern auch die Hydrophilie.

(3) Transmembranöse Ankerregion. Sie kann zusätzlich als Costimulator wirken. CD 28 kann diese Doppelfunktion haben.

(4) Intrazelluläre Effektorregion. Sie bewirkt die Freisetzung cytotoxischer Cytokine. Genutzt (aber für neuere Präparate veraltet) wurde z.B. CD3 ζ (CD3zeta), die zellaktivierende Region im CD3-Protein. Nach Bindung des scFv an sein (Tumor-) Antigen wird CD3 ζ phosphoryliert und startet eine Reaktionskette, die zur Aktivierung der T-Zellen gegen die Zielzellen führt.

► Mechanismus. CAR-T-Zellen binden mit ihren scFv an ein Oberflächenantigen einer Zielzelle, werden dadurch aktiviert, geben zelltoxische Cytokine ab und zerstören die Zielzelle.

► Indikation und Spezifität. Die CAR-T-Zelltherapie hat ihre historisch ersten Indikationen bei Tumoren, die das Oberflächenprotein CD19 exprimieren, denn CD19 kommt nur auf Zellen der B-Zell-Linie (aber nicht auf Plasmazellen), auch auf follikulären dendritischen Zellen vor. Entsprechende (zugelassene) Indikationen sind die akute lymphatische B-Zell-Leukämie (ALL) und das diffuse großzellige B-Zell Lymphom (DLBCL).

► Klinische UAW.

► Eine immer eintretende UAW ist ein sehr schweres Cytokinsyndrom durch Freisetzung von Cytokinen aus den CAR-T-Zellen. Das Cytokinsyndrom

zeigt die Aktivierung der CAR-T-Zellen an, aber nicht die Zerstörung der Tumorzellen. Erst der Harnsäureanstieg lässt dies erkennen.

► Weniger häufig ist ein Tumor-Lysesyndrom.

► Weniger häufig sind neurologische UAW unterschiedlicher Art. Ihre Ursachen sind unzureichend bekannt. Sie können sehr stark sein. Sie verlangen u.a., dass der Patient während der zwei Monate nach der Injektion keine Maschinen und keine gefährlichen Verkehrsmittel bedient.

► Sehr hohe Infektionsgefahr.

► Labor. Abfall von Albumin, Gammaglobulin, Phosphat, Calcium, Magnesium. Anstieg von Harnsäure und Glukose.

► Anwendung. Die Therapie mit CAR-T-Zellen ist designierten Spezialkliniken vorbehalten. Die CAR-T-Zellen werden i.v. injiziert. Wegen der UAW muss der Patient stationär 10 Tage überwacht werden.

► Sonstiges: Interaktionen mit niedermolekularen Pharmaka sind nicht bekannt. Über die Wirkungen in der Schwangerschaft und Stillzeit ist nichts bekannt. Die Kosten nur für den Anteil „CAR-T-Zellen“ der Therapie für einen Patienten liegen im mittleren fünfstelligen Bereich.

Cemiplimab (Liptayo®)

► Struktur. MAbs vom Typ IgG4.

► Mechanismus. Checkpoint-Hemmer (Buch 8. Aufl. S. 476). Cemiplimab besetzt den PD1-Rezeptor und verhindert die Bindung der Liganden PD-L1 und PD-L2.

► Zulassung. Monotherapie bei metastasierendem oder lokal fortgeschrittenem cutanen Plattenepithelcarcinom der Haut bei Erwachsenen, wenn eine operative Therapie oder Strahlentherapie nicht in Frage kommt.

► Dosierung. Wiederholte Infusion i.v. mit Partikelfilter über 30 min von 350 mg Cemiplimab im Abstand von 3 Wochen. Keine Mischinfusion! Dokumentationspflicht beachten, Patientenpass aushändigen.

► UAW. Infusionsreaktionen. Pneumonitis. Stomatitis, Hepatitis, Colitis. Hypophysitis, Hypo-oder Hyperthyreose, Diabetes Typ 1, Nebenniereninsuffizienz. Nephritis. Schwere dermatologische UAW. Arthralgie, Arthritis. Ermattung. Labor: ALT ↑, ASP ↑, ALP ↑, Kreatinin ↑.

► Sonstiges. Das Protein verteilt sich und wird abgebaut wie ein IgG. Über UAW in der Schwangerschaft und durch das Stillen gibt es keine Erkenntnisse, aber Überlegungen aus dem Wirkungsmechanismus und der Pharmakokinetik von IgG4. Eine Barieremethode zur Kontrazeption ist erforderlich, und Stillen muss unterbleiben.

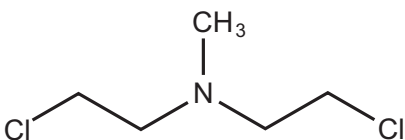
► Zulassung. Erwachsene, topische Behandlung des cutanen T-Zell-Lymphoms vom Typ Mycosis fungoides.

► Dosierung. Schutzhandschuhe anziehen, Unterlage auslegen, Geltube öffnen, Verschlusskappe auf der Unterlage ablegen. Gel entnehmen, Tube auf der Unterlage ablegen. Das Gel dünn auf die pathologisch veränderten Flächen auftragen - anfangs täglich, bei guter Verträglichkeit im Abstand von zwei, später von drei Tagen. Sehr wichtig: Das Gel wird mit Schutzhandschuhen aufgetragen. Geltube verschließen und in einem gegen Zugriff geschütztem Behälter aufbewahren. Die Handschuhe werden „umstülpend“ ausgezogen. Jeder Kontakt des Gels mit der gesunden Haut des Patienten oder der applizierenden Person ist zu vermeiden, bei dennoch erfolgtem Kontakt ist 15 min mit Wasser und Seife zu waschen, die verschraubte Geltube wird geschützt aufbewahrt. Schutzhandschuhe und Unterlage nach Vorschrift entsorgen.

► UAW. Schwere und sehr schwere multifforme UAW an den Applikationsstelle, die zur Herabsetzung der Dosierungsfrequenz oder zum Absetzen des Präparates führen können.

Chlormethin (Ledaga®)

► Struktur



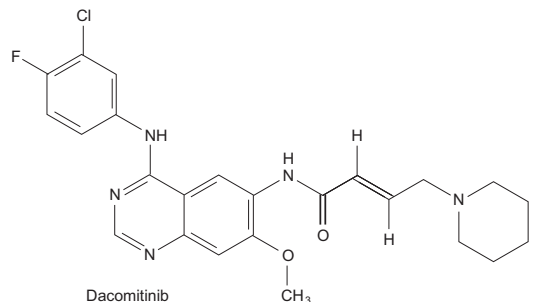
Chlormethin

► Mechanismus. Alkylierendes Antineoplastikum (Buch 8. Aufl. S. 502-506).

A850

Dacomitinib (Vizimpro®)

► Struktur



Dacomitinib

► Mechanismus. Irreversible Hemmung der Tyrosinkinase-Funktion von EGF-Rezeptoren, die durch Deletion ihres Exon 19 oder durch Substitution L858R im Exon 21 des EGF-Rezeptor-Gens kontinuierlich überaktiviert sind (Buch 8. Aufl. S. 479 und 480).

► Zulassung. Erwachsene, Monotherapie und Erstlinien-Therapie bei nicht-kleinzelligem Lungencarcinomen. Vor Beginn der Therapie ist der Nachweis einer Deletion im Exon 19 oder einer Substitution L858R im Exon 21 des Gens für den EGF-Rezeptor erforderlich.

► Dosierung. 1 x 45 mg p.o. und zur gleichen Tageszeit. Bei unerträglichen UAW kann die Tagesdosis auf 30 mg oder 15 mg reduziert oder muss ganz abgesetzt werden.

► Kinetik. Bvf 80%, tmax 5-6 h, Cmax , 45 mg, Gleichgewicht 81,2 ng/ml, hohe PPB, Vd 27 l/kg KG. Das Gleichgewicht wird nach 14 Tagen erreicht. Metabolismus mit CYP 2D6 zu einem aktiven Metaboliten, der renal ausgeschieden wird.

► Interaktionen. Enzym-Konkurrenz mit allen CYP 2D6 – Hemmern. Protonenpumpenhemmer reduzieren die Resorption, weil sich Dacomitinib bei saurem pH besser löst.

► UAW. Sie können sehr stark ausfallen und zum Absetzen zwingen. Pneumonitis, multifforme dermatologische UAW, Stomatitis, Diarrhoe, Konjunktivitis.

Labor: AST ↑, ALT ↑

► Mutter und Kind. Kontrazeption mit einer Barriere methode. Kontraindiziert während der Schwangerschaft. Nicht stillen.

Toshiaki Takahashi, Narikazu Boku, Haruyasu Murakami, Tateaki Naito,

Asuka Tsuya, Yukiko Nakamura, Akira Ono, Nozomu Machida, Kentaro Yamazaki, Junichiro Watanabe, Ana Ruiz-Garcia, Keiji Imai, Emiko Ohki, Nobuyuki Yamamoto (2012) Phase I and pharmacokinetic study of dacomitinib (PF-00299804), an oral irreversible, small molecule inhibitor of human epidermal growth factor receptor-1, -2, and -4 tyrosine kinases, in Japanese patients with advanced solid tumors. Invest New Drugs 30(6): 2352–2363
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/22249430>

Damoctocog alfa pegol (Jivi®)

► Struktur. Rekombinant hergestellter und danach pegylierter Gerinnungsfaktor VIII.

► Indikation. Prophylaxe und Therapie bei Hämophilie A.

► Dosierung. Langsame Injektion i.v. in 2,5 - 5 Minuten. Die Dosisfindung ist spezialisierten Hämatologen vorbehalten, die gefundene Dosierung variiert individuell zwischen 25 IE/kg KG und 60 IE/kg KG erheblich.

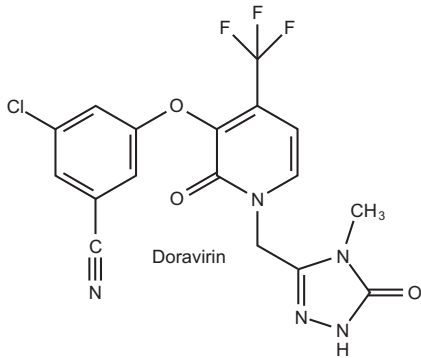
► Kinetik, Interaktionen. Der Wirkteil und der Pegol-Teil werden vollständig eliminiert. Die Verbindung passiert nicht die Blut-Hirn-Schranke. Interaktionen sind nicht bekannt.

► UAW. Lokale UAW an der Injektionsstelle, Bauchschmerzen, Erbrechen, Kopfschmerzen, Schwindel, Schlaflosigkeit, Erythem, Husten.

► Mutter und Kind. Keine Befunde, die Gefahren anzeigen.

Doravirin (Pifeltro®)

► Struktur



► Mechanismus. Nicht-nukleosidischer Hemmer der Reverse Transkriptase (NNRTI) von HIV-1 (Buch 8. Aufl. S. 456).

► Zulassung. Komponente der Therapie bei HIV-1-Infektionen mit Viren, die gegen NNRTI nicht resistent sind.

► Dosierung. 100 mg täglich p.o. und u.v.M. und zur gleichen Tageszeit. Bei Enzyminduktion durch andere Pharmaka darf die Tagesdosis auf 2 x 100 mg in 12 Std. Abstand erhöht werden.

► Kinetik. BvF 64 %. Nach 100 mg p.o. sind C_{max} 2,26 µM, C_{min} 0,93 µM, V_d 60,5 Liter, PPB 76 %, HWZ 15 h. Gleichgewicht ist nach zwei Tagen erreicht. Elimination mit CYP 3A4.

► Interaktionen. CYP 3A4- Induktoren (Buch 8. Aufl. S. 621-624) reduzieren sehr die Plasmakonzentration von Doravirin. Doravirin ist selbst ein schwacher Induktor.

► UAW. Schläfrigkeit, Somnolenz, Schwindel (KFZ führen??), Kopfschmerz Erbrechen, Durchfall.

► Mutter und Kind. Nicht reproduktionstoxisch im Tierversuch. Keine Erfahrungen bei Schwangeren.

Durvalumab (Imfinzi®)

► Struktur. MAb vom Typ IgG1κ.

► Mechanismus. Checkpoint-Hemmer durch Inaktivierung des Liganden PD-1L (ähnlich Avelumab, Buch 8. Aufl. S. 476).

► Zulassung (Text der Fachinfo):

„Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, in-operablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren PD-L1 in ≥ 1 % der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist“. Es besteht eine besondere Dokumentationspflicht.

► Dosierung. Infusion i.v. über 60 min von 10 mg/kg KG im Abstand von 2 Wochen für maximal 1 Jahr.

► Kinetik. Verteilung und Elimination wie ein Immunglobulin. Das Gleichgewicht wird nach 16 Wochen erreicht.

► Interaktionen. Von der gleichzeitigen Gabe von Corticoiden – besonders in Dosen oberhalb der Substitution – ist abzuraten.

► UAW. Infusionsreaktionen. Viele durch Immunreaktionen verursachte Entzündungen, die zum Aussetzen oder Absetzen führen können: Pneumonitis, Hepatitis, Kolitis, Diarrhoe, Hyperthyreose, Hypothyreose, Insuffizienz der Hypophyse, auch der Nebennieren, Nephritis, Dermatitis, Myocarditis, Myositis. Diabetes Typ 1 (mit Insulin zu behandeln). Aufkommen von Infektionen.

► Mutter und Kind. Aus theoretischen Überlegungen zum Wirkungsmechanismus wird empfohlen, eine Barrieremethode zur Kontrazeption zu verwenden, die Anwendung während der Schwanger-

schaft zu unterlassen und nicht zu stillen. Akinleye A, Rasool Z (2019) Immune checkpoint inhibitors of PD-L1 as cancer therapeutics. *J Hematol Oncol* 12:92. Volltext:

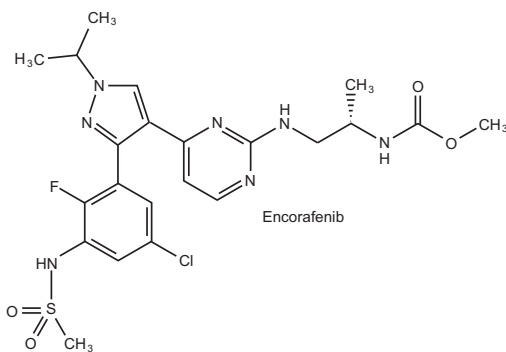
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/31488176>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6729004/>

Encorafenib (Braftovi®)

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatf-da_docs/label/2018/210496lbl.pdf

► Struktur



► Mechanismus. Blockade der ATP-Bindungsstelle von BRAF V600E, BRAF V600K, BRAF 600D, aber nicht von physiologischem BRAF (Wildtyp).

► Zulassung. In Kombination mit Binimetinib bei nicht resezierbarem oder metastasierendem Melanom mit nachgewiesener (!) Mutation BRAF V600E oder BRAF V600K bei Erwachsenen.

► Dosierung. Nach der Identifikation der BRAF Mutation 1 x 450 mg/Tag p.o. zusammen mit einer der beiden Binimetinib-Dosen (siehe dort) u.v.M. Bei UAW ist eine Dosisreduktion bis 1 x 100 mg erlaubt.

► Kinetik. Bis zu 86% werden resorbiert.

t_{max} 1,5 - 2 h, C_{max} ist nach einer fettreichen Mahlzeit geringer, aber die AUC bleibt unverändert. Der steady state der Konzentrationen wird nach 15 Tagen erreicht. Ein Richtwert für C_{max} im steady state ist nicht angegeben. HWZ 6,32 h. Metabolisierung durch CYP 3A4, CYP 2C19, CYP 2D6, dadurch sind sehr viele Interaktionen zu erwarten, aber bisher nicht eingetreten. Encorafenib ist selbst CYP-Hemmer und CYP-Induktor. Elimination mit CYP 3A4, auch mit CYP 2C19 und CYP 2D6. Encorafenib ist in vitro Hemmer und Induktor von mehreren Enzymen und ist Substrat von P-gp und BCRP. Klinisch hatte das bisher keine Bedeutung. Dies gilt auch für die in vitro gefundenen Interaktionen.

► UAW. Uveitis, Iridocyclitis, palmar-plantare Erythrodysesthesie, Blutungen, QTc-Verlängerung, Linksherzinsuffizienz, Erbrechen. Neu entstehende Tumoren. Labor: AST ↑, ALT ↑, GGT ↑.

► Mutter und Kind. Reproduktionstoxisch im Tierversuch. Kontrazeption (Barrieremethode) ist erforderlich. Nicht stillen.

Erenumab (Almovig®)

► Struktur. Vollständig humaner (!) MAB vom Typ IgG2.

► Mechanismus. Bindung an den Rezeptor des calcitonin gene related peptide (CGRP) und dadurch Verdrängung der Liganden CGRP.

► Zulassung. Migräne-Prophylaxe (wie Fremanezumab).

► Dosierung. 70 mg s.c. alle 4 Wochen. Erhöhung auf 1 x 140 mg gestattet. Therapie-Erfolgskontrolle nach drei Monaten.

- ▶ Kinetik. Bvf 82 %, t_{max} 4-6 Tage, C_{max}, 70 mg im steady state (erreicht nach 12 Wochen) 6,1 µg/ml, HWZ aus dem steady state 28 Tage.
- ▶ UAW. Lokale Reaktionen, Obstipation, Muskelspasmen, Pruritus.
- ▶ Mutter und Kind. Im Tierexperiment nicht reproduktionstoxisch. Ungenügende Erkenntnisse von Frauen und Kindern.

Fremanezumab (Ajovy®)

- ▶ Struktur. MAb vom Typ IgG2Δa/κ
- ▶ Mechanismus. Bindet und inaktiviert beide Isoformen des calcitonin gene related peptide (CGRP), die Agonisten an CGRP-Rezeptoren sind.
- ▶ Zulassung. Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit wenigstens 4 Migränetagen im Monat.
- ▶ Dosierung. Injektion s.c. bei Erwachsenen entweder 1 x 225 mg jeden Monat oder 1 x 675 mg alle drei Monate. Der Erfolg ist spätestens 3 Monate nach Therapieanfang zu bewerten.

- ▶ Kinetik. Bvf 55 %, t_{max} 5-7 Tage (deshalb Migräneprophylaxe!), steady state nach 6 Monaten, Verteilung und Elimination wie ein Immunglobulin.
- ▶ Interaktionen sind nicht bekannt und nicht zu erwarten.
- ▶ UAW. Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle.
- ▶ Mutter und Kind. Unauffällig im Tierversuch. Keine Daten von Frauen und Kindern.

Galcanezumab (Emgality®)

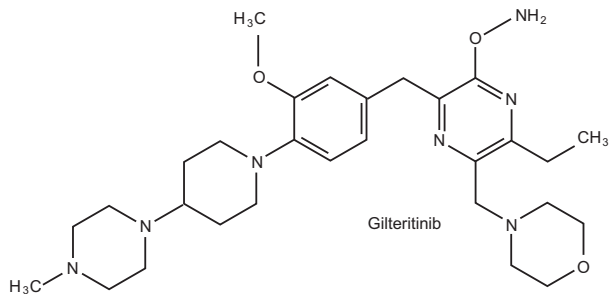
- ▶ Struktur. MAb vom Typ IgG4.

- ▶ Mechanismus. Wie Fremanezumab „Ligandenfänger“: Bindung und Inaktivierung der Liganden CGRP.
 - ▶ Zulassung. Wie Fremanezumab zur Migräne-Prophylaxe.
 - ▶ Dosierung. Injektion s.c. bei Erwachsenen 2 x 120 mg am ersten Tag, danach 1x 120 mg monatlich.
- Beurteilung des Therapieerfolges spätestens nach drei Monaten.

- ▶ Kinetik. C_{max} nach monatlich 120 mg im steady state 28 µg/ml. V_d 7,3 Liter, HWZ 27 Tage, Elimination wie ein IgG.
- ▶ Interaktionen sind nicht bekannt.
- ▶ UAW. Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle. Immunologische Hautreaktionen, selten anaphylaktische Reaktionen, darunter auch sehr schwere.
- ▶ Mutter und Kind. Reproduktionstoxisch im Tierversuch nach Überdosierung. Keine Daten von Frauen und Kindern verfügbar.

Gilteritinib (Xospata™)

- ▶ Struktur Gilteritinib.pdf



- ▶ Mechanismus. Tyrosinkinase-Hemmer, der die Phosphorylierung und damit die Aktivierung von FTL 3 hemmt.
- ▶ Zulassung. „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten

mit rezidivierter oder refraktärer akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer FLT3-Mutation“.

► Dosierung. 1x 120 mg p.o. täglich, u.v.M. Überwachung: EKG vor Therapieanfang, danach an den Tagen 8 und 15, danach alle drei Monate, ferner Serumelektrolyte, Serumenzyme (mit Kreatininkinase) vor Therapieanfang, am Tag 15, danach alle drei Monate. Absetzen eine Woche vor Beginn der Konditionierung für eine Stammzelltransplantation.

► Kinetik. t_{max} 4-6 h, erhebliche Kumulation bei 120 mg/Tag, der steady state wird nach 15 Tagen erreicht, C_{max} (unter 120 mg/Tag) im steady state 282 ng/ml, V_d 1100 Liter, HWZ 113 h. Elimination überwiegend durch Metabolismus mit CYP 3A4.

► Interaktionen. Induktoren von CYP 3A4, P-gp oder BCRP (Buch 8.Aufl. S. 616 – 623, Listen 2, 3 und 4) reduzieren die Plasmakonzentrationen von Gilteritinib, Hemmer von CYP 3A4, P-gp oder BCRP erhöhen sie. Umgekehrt ändert Gilteritinib die Pharmakokinetik von Substraten des CYP 3A4 und der Transporter.

► UAW. Gefährlich sind anaphylaktoide Reaktionen, das Differenzierungssymptom mit „unspezifischen“, aber schweren Allgemeinsymptomen, die QTc-Verlängerung, Pankreatitis, das posteriore reversible Encephalopathie-Syndrom. Häufig sind Schwindel, Pericarditis, Pericard-Ergüsse, Herzinsuffizienz, Ödeme, Hypotonie, Übelkeit, Diarrhoe oder Obstipation, Husten und Dyspnoe, Arthalgien und Myalgien, Asthenie und Ermüdung. Labor: ALT ↑, AST ↑, CPK ↑

► Mutter und Kind. Während der gesam-

ten Therapie und in den sechs Monaten nach deren Ende dürfen Frauen und Männer nicht zeugen. Eine Barrieremethode zur Kontrazeption ist indiziert. Nicht stillen.

Ibalizumab (Trogarzo®)

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trogarzo-epar-product-information_en.pdf

► Struktur. MAb vom Typ IgG4 gegen CD4.

► Mechanismus. Der MAb bindet an die Domäne 2 des Membranproteins CD4 der T-Lymphocyten und verhindert dadurch das Andocken der HIV-Viren.

► Zulassung. In Europa noch nicht abgeschlossen. USA: Multi-drug resistant HIV-1 infection.

► Dosierung. Infusion einer nach Vorschrift verdünnten Ladungsdosis von 2000 mg im Zeitraum von wenigstens 30 Minuten, bei erwiesener Verträglichkeit gefolgt von Erhaltungsdosen von 800 mg in 15 Minuten alle zwei Wochen.

► Kinetik. t_{max} 70 min, der steady state wird nach der ersten Erhaltungsdosis erreicht, C_{min} im steady state 30 μ g/ml, V_d 4,8 Liter, Elimination durch Standard-Proteinabbau, der im Sättigungsbereich arbeitet, weshalb eine feste HWZ nicht existiert.

► Interaktionen wurden bisher nicht beobachtet.

► UAW. Aufflammende und erhebliche Entzündungsreaktionen gegen dormante Erreger, die nunmehr wieder durch T-Lymphocyten angegriffen werden. Nicht häufiger als 10 % treten auf Hautreaktionen (rash), Diarrhoe, Schwindel,

Kopfschmerz, Übelkeit und Erbrechen, Ermattung.

► Mutter und Kind. In Versuchen an Affen unauffällig. Erkenntnisse von Menschen fehlen.

Lanadelumab (Takhzyro™)

► Struktur. Vollständig humaner MAb vom Typ IgG1/ κ -Leichtkette.

► Mechanismus. Hemmung von Plasma-Kallikrein und dadurch Hemmung der Bildung von Bradykinin.

► Zulassung. Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems bei Personen im Alter von 12 oder mehr Jahren.

► Dosierung. Injektion s.c. von 300 mg alle zwei Wochen.

► Kinetik. Der steady state wird nach 10 Wochen erreicht. Dann gilt C_{max} 34,4, C_{min} 25,4 $\mu\text{g/ml}$.

V_d 14,5 Liter, HWZ 2 Wochen.

► Interaktionen sind nicht bekannt.

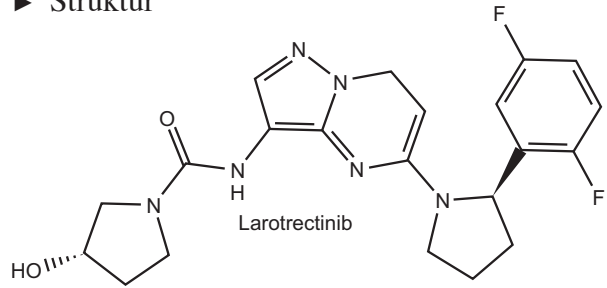
► UAW. Fälschung des Laborwertes von aTTP. Lokalreaktionen an der Injektionsstelle. Pruritus, makulopapulöser Ausschlag, Schwindelgefühl, Myalgie.

Labor: ALT \uparrow , AST \uparrow

► Mutter und Kind. Tierversuche waren unauffällig. Über Schäden bei Menschen wurde nicht berichtet.

Larotrectinib (Vitrakvi®)

► Struktur



► Mechanismus. ATP-kompetitiver Hemmer der Tropomyosin-Rezeptorkinase (TRK).

► Indikation. Tumoren mit pathologisch hoher Aktivität der TRK nach Erschöpfung oder Unzumutbarkeit chirurgischer und anderer Möglichkeiten.

► Dosierung. Larotrectinib wird mit Applikationsspitzen unterschiedlichen Volumens als Lösung p.o. appliziert, wodurch eine altersgerechte Dosierung bei Kindern und eine Dosisreduktion bei unerträglichen UAW möglich wird. Die Standard-Dosis für Erwachsene beträgt 2 x 200 mg/Tag p.o. oder durch Sonden, u.v.M., aber nicht gleichzeitig mit Enzyminduktoren oder -inhibitoren.

► Kinetik. Bvf 34 %, t_{max} 1 h, der steady state wird nach 7 Tagen erreicht, C_{max} im steady 914 ng/ml \pm 445 ng/ml (!), V_d 48 Liter, Elimination überwiegend mit CYP 3A4, HWZ 3 h.

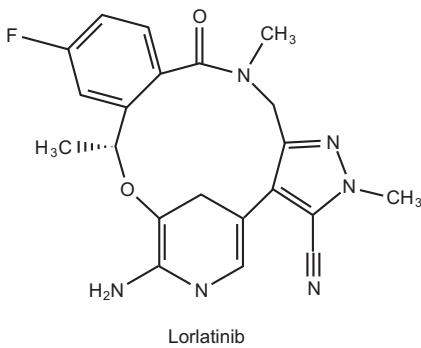
► Interaktionen. Die Plasmakonzentration von Larotrectinib wird gesenkt durch Induktoren von CYP 3A4 und von Transportern, sie wird erhöht durch Hemmer von CYP 3A4 und von Hemmern der Transporter (Buch 8. Aufl. S. 616-624). Die Veränderungen können klinisch relevant sein.

► UAW. Schwindel, Gangstörungen,

Parästhesien, Leukopenie, Neutropenie, Disgeusie, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Myalgie und Muskelschwäche, Ermattung. Labor: ALT ↑, AST ↑, AP ↑.
 ▶ Mutter und Kind. Frauen und auch Männer müssen während und im ersten Monat nach der Behandlung zur Kontrazeption eine sichere Barrieremethode anwenden. Während und in den ersten 3 Tagen nach der Behandlung nicht stillen.

Lorlatinib (Lorviqua®)

▶ Struktur



▶ Mechanismus. ATP-kompetitiver Hemmer der Tyrosinkinase ALK (anaplastische Lymphomkinase) und ROS-1.

▶ Zulassung. Monotherapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms nach Kombinationstherapie mit Alectinib, Ceritinib oder Crizotinib und einem Hemmer der anaplastischen Lymphomkinase (ALK).

▶ Dosierung. 1 x 100 mg täglich p.o. und u.v.M.

▶ Kinetik. Bvf 80 %, t_{max} 2 h, C_{max} 577 ng/ml, HWZ 23,6 h, Elimination durch Metabolismus mit CYP 3A4 und UGT 1A4.

▶ Interaktionen. Die Plasmakonzentration von Lorlatinib wird durch

CYP-Induktoren gesenkt und durch CYP-Hemmer erhöht (Buch 8. Aufl. S. 621-623 in Liste 4). Lorlatinib ist selbst ein mittelstarker Induktor, weshalb orale Kontrazeptiva ihre Wirkungssicherheit verlieren.

▶ UAW. Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, Anstieg von Amylase und von Lipase.

Pneumonitis, Verlängerung von PQ im EKG bis zum atrioventrikulären Block. Häufig sind überdies Änderungen der Sprache, der Stimmung oder der Wahrnehmung, Halluzinationen, Kopfschmerz, periphere Neuropathie, Ermattung, Sehstörungen, Anämie, Ödeme, Übelkeit, Diarrhoe, Verstopfung, Arthralgie, Myalgie.

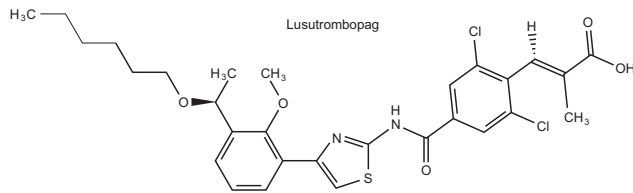
▶ Mutter und Kind. Im Tierversuch reproduktionstoxisch. Eine kontrazeptive Barrieremethode ist zu benutzen, solange einer der Partner Lorlatinib erhält, und darüberhinaus 14 Wochen lang nach Absetzen des Lorlatinib.

Lusutrombopag

(Lusutrombopag Shionogi)

Das Pharmakon befindet sich im EMA-Zulassungsverfahren und wird wahrscheinlich den warenzeichengeschützten Namen Mulpleta® erhalten. Ausführlichere Informationen nach FDA-Standard sind publiziert in <https://www.shionogi.com/pdf/pi/wp-content/themes/pdfs/mulpleta.pdf>

► Struktur



► Mechanismus. Lusutrombopag ist Agonist an Thrombopoietin-Rezeptoren.

► Indikation. Prophylaktisch bei Erwachsenen mit Thrombocytopenie vor Operationen und anderen Eingriffen mit Blutungsgefahr. NICHT zur Dauertherapie einer Thrombocytopenie.

► Dosierung. 3 mg p.o. pro Tag für 7 Tage, u.v.M., aber NICHT bei Gefahr von Thrombosen oder Embolien.

► Kinetik. Der steady state wird nach 5 Tagen erreicht, C_{max} im steady state 111 ng/ml, PPB 99,9 %, HWZ 27 h. Elimination ungewöhnlich mit CYP 4A11. Lusutrombopag ist kein Induktor, aber ein schwacher Hemmer vieler Transporter.

► Interaktionen. Sind noch nicht sicher bekannt, aber zu erwarten.

► UAW. Kopfschmerzen.

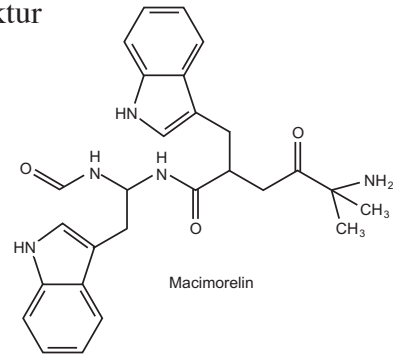
► Mutter und Kind. Im Tierversuch reproduktionstoxisch.

Macimorelin (Macrilen™)

Macimorelin ist durch die EMA zugelassen, seine Einführung in Deutschland mit deutschen Fachinformationen steht an.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/macimorelin-aeterna-zentaris-epar-public-assessment-report_en.pdf

► Struktur



► Mechanismus. Macimorelin ist ein Agonist an Ghrelin-Rezeptoren der Hypophyse und des Hypothalamus. Die Stimulation dieser Rezeptoren führt zur Ausschüttung von Wachstumshormon.

► Indikation. Zur Diagnostik bei einem Mangel an Wachstumshormon bei Erwachsenen.

► Dosierung. Bei Erwachsenen p.o. 0,5 mg/kg KG nach wenigstens 8 Std. Fasten, nach Ausgleich anderer hormonaler Störungen und nach rechtzeitigem Absetzen von Pharmaka mit Wirkung auf Hypophyse und Hypothalamus.

► Kinetik. Die Wirkung ist nach 30-60 min maximal. HWZ 4,1 h.

► Interaktionen. Die Kombination mit Stoffen, die QTc verlängern, ist kontraindiziert. CYP 3A4-Induktoren dürfen nicht verabfolgt werden, weil sie den Abbau Macimorelin beschleunigen, die Plasmakonzentration senken und den Test dadurch falsch positiv werden lassen.

► UAW. Erhebliche (bis 11 msec) Verlängerung von QTc. Ferner Geschmacksstörungen, Schwindel, Kopfschmerz, Ermattung, Schwitzen, Nasopharyngitis, Tracheobronchitis. Der Test kann falsch negativ sein bei Hypothalamuserkrankungen. Er wird gestört durch Pharma-

ka mit Wirkungen auf Hypophyse und Hypothalamus.

- ▶ Mutter und Kind. Es gibt keine Daten.

Mogamulizumab (Poteligeo®)

wurde zugelassen durch die EMA, war aber am 1. 3 2020 noch nicht auf dem deutschen Markt.

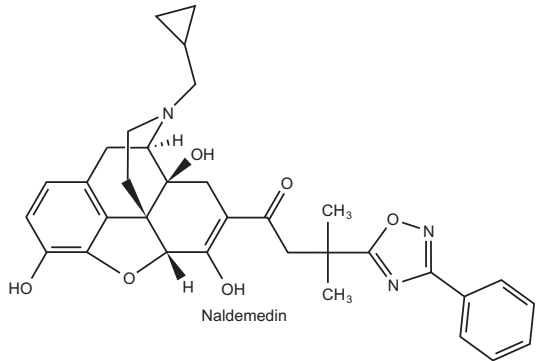
- ▶ Struktur. MAb IgG κ ohne Fucose-Anteil in der Fc-Region.
- ▶ Mechanismus. Bindung an und Blockade des CCR4-Rezeptors (G-Protein-gekoppelter Rezeptor).
- ▶ Indikation. Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer Mycosis fungoides oder Sézary-Syndrom nach wenigstens einer anderen systemischen Therapie.
- ▶ Dosierung. Infusion i.v. über > 60 min von 1 mg/kg KG an den Tagen 1, 8, 15 und 22, danach im Abstand von 14 Tagen.
- ▶ Kinetik. Der steady state wird nach 12 Wochen erreicht, HWZ 17 Tage, Elimination durch Proteinabbau.
- ▶ Interaktionen. Keine Befunde.
- ▶ UAW. Lokale Reaktion, anaphylaktoide Reaktionen, Fieber. Dermatologische UAW bis zum Steve-Johnson-Syndrom. Anämie, Thrombocytopenie, Neutropenie, Leukopenie. Tumorlyse-Syndrom. Infektionen (einschließlich Infektionen der oberen Atemwege und Hautinfektionen). Kopfschmerzen, Müdigkeit, Übelkeit, Stomatitis, Verstopfung, Durchfall, Periphere Ödeme. Labor: ALT \uparrow , AST \uparrow .
- ▶ Mutter und Kind. Keine Daten. Prophylaktisch: Kontrazeption (Barrieremethode) empfohlen, und nicht stillen.

Naldemedin (Rizmoic®)

Zulassung durch die EMA ist erfolgt:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rizmoic-epar-product-information_de.pdf

- ▶ Struktur



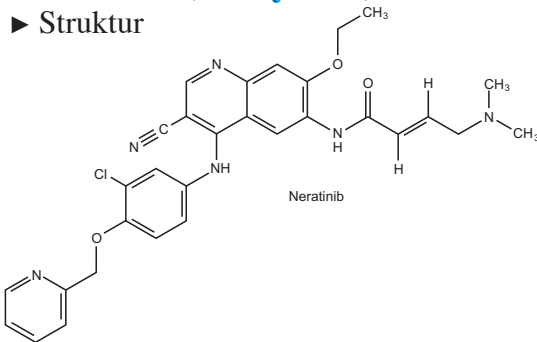
- ▶ Mechanismus. Polarer Opioid-Antagonist mit geringer Passage in das ZNS. In der Peripherie im Wesentlichen ein Antagonist an (gastrointestinalen) μ -Rezeptoren.
- ▶ Zulassung (EMA). Durch Opioiden erzeugte Obstipation bei Erwachsenen, wenn andere Laxantien versagt haben oder nicht in Frage kommen. Die Wirkung ist nicht für alle Opioiden erprobt, speziell nicht für Buprenorphin. Kontraindiziert bei bekannter oder vermuteter gastrointestinaler Obstruktion oder Perforation.
- ▶ Dosierung. 200 μ g/Tag p.o. zu jeder, aber immer der gleichen Tageszeit, u.v.M.
- ▶ Kinetik. Bvf > 20%, Cmax 45 min, Vd 155 Liter, HWZ 11 Std. Elimination mit CYP 3A4, wenig auch mit UGT1A3. Substrat von P-gp.
- ▶ Interaktionen. Abbauverzögerung und dadurch Wirkungsverstärkung durch CYP 3A4-Hemmer, Abbaubeschleunigung durch CYP 3A4-Induktoren (Buch

8. Aufl. S. 621-623 Liste 4).

- ▶ UAW. Opioid-Entzugssyndrom, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe.
- ▶ Mutter und Kind. Nicht reproduktionstoxisch im Tierversuch. Entzugerscheinungen bei Neugeborenen können vorkommen. Naldemedin geht in die Muttermilch über.

Neratinib (Nerlynx®)

▶ Struktur



- ▶ Mechanismus. Kinasehemmer mehrerer HER-Rezeptor-Thyrosinkinasen.
- ▶ Zulassungstext. “Nerlynx ist indiziert für die erweiterte adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-überexprimiertem/amplifiziertem Brustkrebs in einem frühen Stadium, die vor weniger als einem Jahr eine Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie abgeschlossen haben.“
- ▶ Dosierung. 1 x 240 mg/Tag p.o. zur gleichen Tageszeit, m.d.M. Diese Dosis kann bei unerträglichen UAW oder anderen Gefahren in Schritten von 40 mg bis auf 120 mg/Tag reduziert werden, und bis auf 40 mg/Tag bei Comedikation mit starken Hemmern von CYP 3A4 und/oder P-gp (Buch 8. Aufl. Liste 2 auf S.

616-617 und Liste 4 auf S. 621-623).

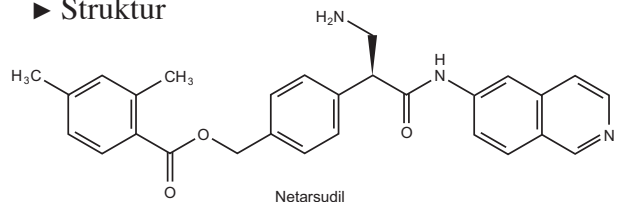
- ▶ Kinetik. t_{\max} 7 h, HWZ 17 h, Metabolismus mit CYP 3A4 zu Verbindungen, deren einige noch wirksam sind. Ausscheidung von Quellsubstanz und Metaboliten über den Darm.
- ▶ Interaktionen. Protonenpumpenhemmer, Ranitidin und Antazida sind kontraindiziert während der Resorptionszeit. Starke Hemmer von CYP 3A4 erhöhen und starke CYP 3A4-Induktoren senken die Plasmakonzentration von Neratinib.
- ▶ UAW. Schwere Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen, Dehydratation als Folge, Stomatitis, Appetitlosigkeit, Bauchschmerzen, Ermattung, Muskelspasmen, dermatologische UAW. Labor: ALT ↑↑, AST↑↑ Bilirubin ↑, Kreatinin ↑.
- ▶ Mutter und Kind. Im Tierversuch reproduktionstoxisch. Zur Kontrazeption Barrieremethode verwenden und nach dem Absetzen beibehalten (Frauen 1 Monat, Männer 3 Monate). Nicht stillen.

Netarsudil (Rhokiinsa®)

Die EPA arbeitet an der Zulassung. In den USA hat die FDA die Zulassung erteilt.

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/2082541bl.pdf

▶ Struktur



- ▶ Mechanismus. Die RHO-Kinase ist eine Serin-Threonin-Kinase. Netarsudil hemmt dieses Enzym. In der Folge

ändert sich die Geometrie des Trabekelnetzwerks, und das Kammerwasser fließt besser ab. Zusätzlich wird durch Hemmung eines Noradrenalin-Transporters weniger Kammerwasser gebildet.

- ▶ Indikation. Reduktion des Augeninnendrucks bei Offenwinkel-Glaukom.
- ▶ Dosierung. Pro Tag einen Tropfen der Lösung 0,02 % (0,2 mg/ml) in den Bindehautsack tropfen.
- ▶ Kinetik. Netarsudil wird schon im Auge durch Esterasen abgebaut.
- ▶ Interaktionen. Netarsudil soll – nach Entfernung von Kontaktlinsen - mit einem Mindestabstand von 5 Minuten zur Applikation anderer Tropflösungen appliziert werden. Kontaktlinsen sollen erst 15 Minuten danach eingesetzt werden.
- ▶ UAW. Hyperämie der Bindehäute und lokale Entzündungsreaktionen, Schwellungen und Tränenfluss.
- ▶ Mutter und Kind. Im Tierversuch embryotoxisch nach wiederholter Injektion in hohen Dosen. Wegen der sehr niedrigen Plasmakonzentration nach der Resorption aus dem Bindehautsack und schnellen Esterolyse werden embryotoxische Wirkungen in der Schwangerschaft für höchst unwahrscheinlich gehalten.

Pegvaliase (Palynziq®)

Die Verbindung ist durch die EMA zugelassen:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/palynziq-epar-product-information_en.pdf

- ▶ Struktur. Phenylalanin-Ammoniak-Lyase, gentechnologisch hergestellt und pegyliert.

- ▶ Mechanismus. Funktioneller Ersatz der (fehlenden) Phenylalanin-Hydroxylase.

- ▶ Indikation. Phenylketonurie bei Patienten ≥ 16 Jahre, wenn durch eine andere voraufgehende Therapie die Plasmakonzentration von Phenylalanin im Blut nicht unter 600 nmoles/ml gesenkt werden konnte.

- ▶ Dosierung. Start mit 1 x 2,5 mg s.c./Woche. Stufenweise Erhöhung bis 1 x 60 mg s.c./Tag (!). Wöchentlich die Konzentration von Phenylalanin messen, Ziel: $120 < x < 600$ nmoles/ml. Danach monatliche Messung der Konzentration von Phenylalanin. Prämedikation mit einem H1-Rezeptorblocker und einem H2-Rezeptorblocker bis zum Erreichen der Erhaltungsdosis ist erforderlich. Bis zum Erreichen der Erhaltungsdosis soll ein Beobachter für eine Stunde nach der Injektion zugegen sein, der im Bedarfsfall Adrenalin injizieren kann.

- ▶ Kinetik. t_{\max} 2,5-7 Tage. Pegvaliase wird durch Antikörper gebunden, die sich im Zuge der Therapie bilden. Der Proteinanteil wird hydrolytisch abgebaut, der Pegylanteil wird renal ausgeschieden.

- ▶ Interaktionen sind nicht bekannt.

- ▶ UAW. Akute anaphylaktoide und verzögerte Immunreaktion vom Typ Coombs III, Verstärkung dieser Gefahr bei Kombination mit anderen pegylierten Pharmaka. Hypophenylalaninämie. Häufig Kopfschmerz, Husten, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, dermatologische UAW, Schmerzen und Steifheit in Muskeln und Gelenke. Abfall der Complementfaktoren C3 und C4. Erzeugung von Antikörpern gegen Pegvaliase.

- ▶ Mutter und Kind. Reproduktionstoxizität ist zu erwarten, wenn die Konzen-

tration von Phenylalanin < 100 ng/ml oder > 360 ng/ml beträgt.

Ravulizumab (Ultomiris®)

Zugelassen durch die FDA und EMA.

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761108s0001bl.pdf

- ▶ Struktur. MAb IgG2/4 κ .
- ▶ Mechanismus. Wie Eculizumab (Buch 8. Aufl. S. 167): Blockade der Spaltung des Complementfaktors C5 in C5a und C5b und damit Abbruch des alternativen Complementweges.
- ▶ Zulassung. Ähnlich Eculizumab (Buch 8. Aufl. S.182). Paroxysmale Hämoglobinurie.
 - bei erwachsenen Patienten mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität,
 - bei erwachsenen klinisch stabilen Patienten, nachdem sie mindestens während der 6 vorangehenden Monate mit Eculizumab behandelt wurden.
- ▶ Dosierung. Infusion i.v. von gewichtsabhängigen Dosen (Bereich 2 400 – 3 600 mg) in gewichtsabhängigen Volumina (Bereich 489 -720 ml) mit Infusionsgeschwindigkeiten von 252 – 327 ml/h. Vorteil gegenüber Eculizumab. Die Abstände zwischen den Erhaltungs-Infusionen sind mit 8 Wochen deutlich länger.
- ▶ Kinetik. C_{\min} im steady state im Bereich von 500 $\mu\text{g/ml}$, C_{\max} im steady state im Bereich von 1300 $\mu\text{g/ml}$. Vd, steady state 5,34 Liter, HWZ 49,7 Tage.
- ▶ Interaktionen sind nicht bekannt.
- ▶ UAW. Promotion gefährlicher Meningokokkeninfektionen und anderer Infek-

tionen (Pneumonie) durch Rückgang der Complement-Abwehr. Anaphylaktoide Infusionsreaktionen, Kopfschmerz, Erbrechen, Durchfall, Hypertonie, Muskel- und Gelenkschmerzen.

- ▶ Mutter und Kind. Im Tierversuch reproduktionstoxisch. Erfahrungen bei Schwangeren und Neugeborenen fehlen. Es ist erforderlich, eine Barriere-methode zur Kontrazeption zu verwenden und nicht zu stillen. Bedenke aber: Die reproduktionstoxische Gefährdung durch die Grunderkrankung wäre ohne Therapie beachtlich.

Risankizumab (Skyrizi™)

- ▶ Struktur. MAb vom Typ IgG1.
- ▶ Mechanismus. Bindung an IL-23 und Hemmung seiner Bindung an den proinflammatorischen IL-23-Rezeptor, aber nicht an IL-12 wie das ähnlich wirkende Ustekinumab (Buch 8. Aufl. S. 169).
- ▶ Zulassung. Systemische Therapie einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis.
- ▶ Kontraindikationen. Aktive Infektionen.
- ▶ Dosierung. 150 mg s.c. in den Wochen 0 und 4 und danach alle 12 Wochen. Ohne Nutzen bei Kindern < 6 Jahre, ungeklärter Nutzen bei Personen $6 < x < 18$ Jahre.
- ▶ Kinetik. Bvf ~ 89 %, t_{\max} , steady state 3-14 Tage, C_{\min} , steady state 2 $\mu\text{g/ml}$, C_{\max} , steady state 12 $\mu\text{g/ml}$. Vd 11,4 Liter, Elimination durch Proteinabbau, HWZ 28 Tage.
- ▶ Interaktionen. Nicht bekannt und nicht zu erwarten.

- ▶ UAW. Promotion von Infektionen (vornehmlich in den oberen Atemwegen), Kopfschmerzen, Pruritus, Ermattung.
- ▶ Mutter und Kind. Unauffällig im Tierversuch und bisher auch bei Schwangeren. Keine Daten für gestillte Neugeborene.

Romosozumab (Evenity®)

- ▶ Struktur. MAb vom Typ IgG 2.
- ▶ Mechanismus. Bindung an und Inaktivierung von Sklerostin. Die Knochenresorption nimmt ab.
- ▶ Zulassung. „Behandlung der manifesten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko“. Der cardiovasculäre Zustand der Patientin sollte berücksichtigt werden.
- ▶ Dosierung. Zwei s.c. Injektionen hintereinander, jedoch an zwei räumlich getrennten Injektionsstellen. Wiederholung monatlich für 12 Monate, danach Umstellung auf eine andere Therapie.
- ▶ Kontraindikation. Hypocalcämie, Coronarinfarkt oder Apoplex, allergische Reaktion.
- ▶ Kinetik. BvF 81 %, C_{\max} 2-7 Tage, steady state nach drei Monaten, HWZ 12,8 Tage. Elimination durch Abbau des Sklerostin-Romosozumab-Komplexes.
- ▶ Interaktionen wurden nicht untersucht und sind bisher nicht aufgefallen.
- ▶ UAW. Selten Osteonekrosen des Unterkiefers oder des Femurs, Coronarinfarkt, Apoplex. Lokale Reaktionen, allergische dermatologische Reaktionen, Muskelschmerzen und Arthralgien. Häufig Hypocalcämie.

- ▶ Mutter und Kind. Im Tierversuch reproduktionstoxisch. Informationen von Schwangeren fehlen. In der Regel wird Rosomozumab bei Frauen vor den Wechseljahren keine Indikation haben.

Ropeginterferon alfa-2b

(Besremi+)

- ▶ Struktur. Rekombinantes Interferon alfa-2b kovalent substituiert mit Methoxy-polyethylenglykol.
- ▶ Mechanismus. Interferon alfa 2b stimuliert Rezeptoren, die über den JAK-STAT-Signalweg z B CD8+ cytotoxische T-Lymphocyten stimulieren (Buch 8.Aufl. S. 174).
- ▶ Zulassung. Monotherapie der Polycythaemia vera ohne symptomatische Splenomegalie.
- ▶ Dosierung. Start mit 100 μg s.c., Erhöhung um 50 μg alle zwei Wochen bis 500 μg oder bis Hämatokrit < 45 %, Thrombocyten 400 x 106 /ml und Leukocyten < 10 x 106/ ml. Zieldosis alle 2 Wochen für mindesten 18 Monate.
- ▶ Kontraindikationen. Überempfindlichkeit, ungenügend behandelte Schilddrüsenerkrankungen, bestehende oder frühere schwere Depression, Suizidgedanken oder Suizidversuch, unkontrollierte Hypertonie, Herzinsuffizienz \geq NYHA-Klasse 2, erhebliche Arrhythmie, erhebliche Coronararterienstenose, instabile Angina pectoris, Myocardinfarkt oder Schlaganfall in der jüngsten Vergangenheit, bestehende oder frühere Autoimmunerkrankung, immunsupprimierte Transplantatempfänger, Kombination mit Telbivudin, Leberinsuffizienz Child-Pugh B oder C, Niereninsuffizienz GFR < 15 ml/min.

► **Kinetik.** Die Kinetik ist nicht zureichend untersucht. Sowohl die Resorption als auch die Elimination haben HWZ im Bereich von Tagen. CYP1A2 und CYP2D6 sind (wie stark?) am Metabolismus beteiligt. Ropiferon alfa-2b ist ein mäßiger Hemmer beider Enzyme.

► **Interaktionen.** Ropiferon alfa-2b ist ein mäßiger Hemmer von CYP1A2 und CYP2D6.

► **UAW.** Förderung von Infektionen in den Atemwegen und der Lunge, der Haut, der Harnwege. Zu starker Abfall der korpuskulären Elemente im Blut, Hyper- oder Hypothyreose, Thyreoiditis. Depression, Aggression, Suizidalität und viele andere psychische Störungen, Ermattung. Breites Spektrum von Hautsymptomen. Trockenes Auge, Retina-Blutungen, andere Retinopathien. Vorhofflimmern mit Thrombenbildung, AV-Block. Dyspnoe. Gelegentlich hepatotoxisch. Mikroangiopathie. Labor: GGT, ALA, AST, ALP erhöht.

► **Mutter und Kind.** Die Reproduktionsschädigung durch die Grunderkrankung ist größer als die denkbare Schädigung durch das Pharmakon.

► **Mechanismus.** Hemmung der DNA-Reparaturenzyme Poly(ADP-Ribose)-Polymerase PARP-1, PARP-2 und PARP-3. Dadurch verfallen die nicht reparierten Tumorzellen der Apoptose.

► **Zulassung.** „Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidivierendem, high-grade-epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom,

- die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind,

- mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren“.

► **Dosierung.** Alle 12 Std. 600 mg p.o. und u.v.M. Die Dosis ist reduzierbar bis 300 mg alle 12 Std.

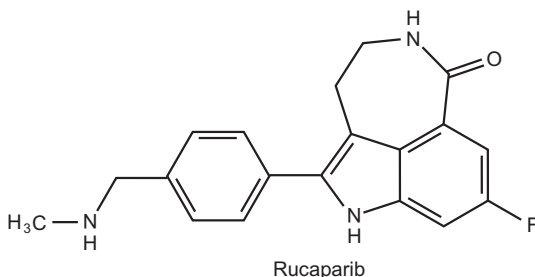
► **Kinetik.** BvF 36 %, der steady state wird nach 8 Tagen erreicht, t_{max} 1,9 h, C_{max}, steady state 1940 ng/ml nach Standard-Tagesdosis 2 x 600 mg, V_d 113-262 Liter. Metabolismus in vitro durch CYP2D6, weniger durch CYP1A2 und CYP3A4. Substrat in vitro von P-gp und BCRP; Metabolismus in vivo ?. HWZ 25,9 h.

► **Interaktionen.** Rucaparib hemmt mäßig CYP1A2 und schwach CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A.

► **UAW.** Abnahme der Erythrocyten, Thrombocyten und Granulocyten, myelodysplastisches Syndrom. Lichtempfindlichkeit ↑, cutane UAW. Appetitlosigkeit, Disgeusie, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Diarrhoe. Müdigkeit, Ermat-

Rucaparib (Rubraca®)

► **Struktur**



tung. Labor. ALT ↑ , AST ↑ , CREA ↑ .

► Mutter und Kind. (Bereits bestehende Kontrazeption fortsetzen). Nicht stillen.

Semaglutid (Ozempic®)

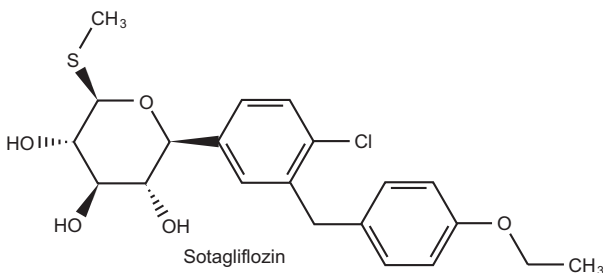
Semaglutid ist ein Antidiabetikum mit dem gleichen Wirkungsmechanismus und der gleichen Indikation wie andere GLP-1-Agonisten (Buch 8. Aufl. S. 127-128). Die „Rote Liste online“ präsentiert (10. 03. 2020) nur die Arzneiform zur subkutanen Injektion. Für sie hat das IQWiG keinen Zusatznutzen im Vergleich zu anderen GLP-1-Agonisten gefunden. Eine Arzneiform zur oralen Applikation (Rybelsus®) hat die EMA und die FDA zugelassen.

<https://www.drugs.com/pro/rybelsus.html#s-34090-1>

Sie hat eine bedenklich niedrige Bioverfügbarkeit von 0,4 – 1 %. Ihre Bewertung durch das IQWiG steht aus.

Sotagliflozin (Zynquista®)

► Struktur



► Mechanismus. Hemmer des Transporters SGLT-2 (wie Dapagliflozin und Empagliflozin), zusätzlich auch des Transporters SGLT-1.

► Zulassung. Die FDA hat die Zulassung mit Hinweis auf die deutlich erhöhte Gefahr einer Ketoazidose abgelehnt. Auch die GFR nimmt ab. Die EMA hat Sotagliflozin als Zusatztherapie zur Insulintherapie bei übergewichtigen Diabetikern zugelassen. Die Markteinführung in Deutschland ist noch nicht erfolgt, das IQWiG hat sich noch nicht geäußert, deutsche Fachinformationen sind noch nicht in der „Rote Liste online“ hinterlegt.

Streptozocin (Zanosar®)

► Struktur Streptozocin.pdf

► Mechanismus. Nukleobasen-Alkylans aus der Gruppe der Nitroso-Harnstoffe (Buch 8. Aufl. S. 502-504).

► Zulassung. Zusatzkomponente bei der Behandlung von Erwachsenen mit inoperablen, gut differenzierten, neuroendokrinen Pankreastumoren (G1 oder G2).

► Dosierung. Infusion i.v. über Stunden durch erfahrene Fachpersonen und unter (vorwiegend klinischen) Bedingungen, die eine Notfalltherapie bei UAW ermöglichen. Zwei Dosierungsschemata werden empfohlen. Eine paravenöse Injektion muss unbedingt vermieden werden. Vor, während und nach den Behandlungszyklen müssen die hepatischen, renalen und hämatologischen Laborwerte sowie der Blutzucker überwacht werden.

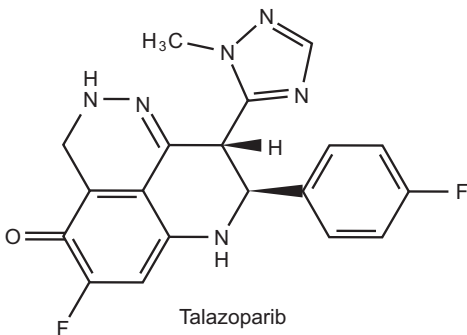
► Kinetik. <https://www.drugs.com/pro/>

zanosar.html Die Informationen sind spärlich.

- ▶ Interaktionen. Die Informationen sind wenig ergiebig.
- ▶ UAW. Im Vordergrund stehen starke Übelkeit und Erbrechen sowie Nierentoxizität. Weitere UAW der Alkylantien (Buch 8. Aufl. S. 502-504) können vorkommen.
- ▶ Mutter und Kind. Wegen des Wirkungsmechanismus ist Reproduktionstoxizität wahrscheinlich. Nicht stillen.

Talazoparib (Talzenna®)

- ▶ Struktur



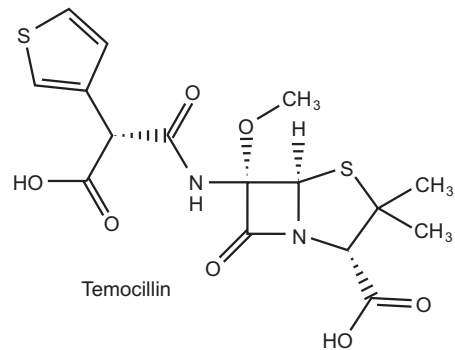
- ▶ Mechanismus. Hemmung der DNA-Reparaturenzyme Poly(ADP-Ribose)-Polymerase PARP-1 und PARP-2. Dadurch verfallen die nicht reparierten Tumorzellen der Apoptose.
- ▶ Zulassung. Mammacarcinom mit BRCA1/2-Mutation, HER2-negativ, vorbehandelt mit einem Anthracyclin-, einem Taxan-, einem Hormonderivat.
- ▶ Dosierung. Erwachsene 1 mg p.o. / Tag, reduzierbar bis 0,25 mg/Tag, u.v.M.
- ▶ Kinetik. Bvf $\geq 41\%$, $t_{\text{steady state}}$ 2-3 Wochen, $C_{\text{max, steady state}}$ 9-19 ng/ml (für 1mg/Tag), Vd 420 Liter, HWZ 90 h.

Talazoparib wird wenig metabolisiert und unverändert ausgeschieden, hauptsächlich renal.

- ▶ Interaktionen. Starke P-gp-Hemmer und starke BRCP-Hemmer erhöhen die Plasmakonzentration (\rightarrow Dosisreduktion).
- ▶ UAW. Myelosuppression, myelodysplastisches Syndrom. Anämie, Thrombocytopenie, Neutropenie. Kopfschmerz, Ermattung.
- ▶ Mutter und Kind. Reproduktionstoxisch im Tierversuch. Kontrazeption mit einer Barrieremethode wird empfohlen und sollte bis zu 7 Monaten nach Ende der Behandlung fortgesetzt werden. Nicht stillen.

Temocillin (Temopen®)

- ▶ Struktur



- ▶ Mechanismus. β -Lactam-Mechanismus (Buch 8. Aufl. S. 427-428).
- ▶ Zulassung. Dieses Penicillin wurde vor 25 Jahren eingeführt, wurde aber bald zu Gunsten von besser und breiter wirksamen Nachfolgern vom Markt genommen. Die EMA hat es wieder zugelassen, weil es gegen einige hochresis-

tente gramnegative Lactamase-Bildner wirkt. Es ist nach heutigen Standards unzureichend untersucht. Es ist in Deutschland verfügbar, noch nicht in die „Rote Liste Online“ aufgenommen und vom IQWiG noch nicht bearbeitet (10. März 2020). Es wird nur an Klinikapotheken geliefert und soll nur nach vorangehender Resistenzprüfung eingesetzt werden.

► Indikationen sind Bakteriämie, Infektionen der unteren Atemwege, komplizierte Infektionen der Harnwege, Wundinfektionen.

<https://www.infektio.de/antiinfektiva/neueinf%C3%BChrungen-kurzbeschreibungen/temocillin/>

Livermore DM, Tulkens PM (2009) Temocillin revived. *J Antimicrob Chemother* 63:243-245.

Volltext: <https://academic.oup.com/jac/article/63/2/243/713193>

► Spektrum. Enterobacteriaceae, Citrobacter, Klebsiella, Proteus (indolpositiv), Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis. NICHT gegen Pseudomonas aeruginosa, NICHT gegen Grampositive, NICHT gegen Anaerobier.

Tsakris A, Koumaki V, Politi L, Balakrishnan B (2020) Activity of temocillin against KPC-producing Enterobacteriaceae clinical isolates. *Int J Antimicrob Agents* 55:105843

Volltext: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857919303048?via%3Dihub>

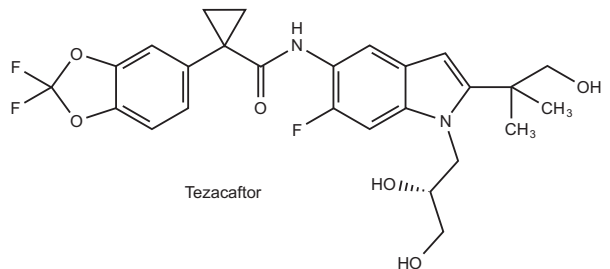
► Dosierung. Infusion von 2 x 1 g/Tag (vorläufige Angabe).

► Kinetik. PPB 85 %, HWZ mit 5 Std. vergleichsweise lang. Ausscheidung unverändert renal (80 %) und biliär (< 20 %).

► Interaktionen, UAW Schwangerschaft, Stillen: Wie bei Penicillinen.

Tezacaftor (als Komponente in Symkevi®)

► Struktur



► Mechanismus. Der durch Mutation veränderte und dadurch unzureichend funktionierende Chloridkanal CFTR erscheint vermehrt in der Plasmamembran und öffnet häufiger.

► Zulassung. In Festkombination mit Ivacaftor zur Behandlung der cystischen Fibrose, wenn die Deletion $\Delta F508$ homozygot nachgewiesen ist, oder wenn die Deletion $\Delta F508$ heterozygot und zusätzlich bestimmte Mutationen nachgewiesen sind. Die Indikation der Kombination ist sehr ähnlich der Kombination Ivacaftor & Lumacaftor (Buch 8. Aufl. S. 469).

► Dosierung der Kombination. 100 mg Tezacaftor & 150 mg Ivacaftor morgens, 150 mg Ivacaftor m.d.M. abends, beide Dosen mit einer fettreichen Mahlzeit einzunehmen.

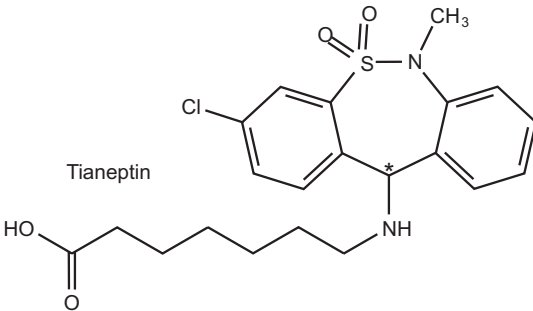
► Kinetik von Tezacaftor. C_{max} 6,52 $\mu\text{g/ml}$, HWZ 156 Std. Substrat von CYP

3A4.

► Sonstiges. Ähnlich oder gleich Lumicaftor.

Tianeptin (Tianeptin®)

► Struktur



Die Verbindung ist wie Imipramin und viele andere Antidepressiva von der Grundstruktur des Dibenzocycloheptan abgeleitet

► Mechanismus. Das Pharmakon hemmt zwar die Wiederaufnahme von Serotonin (und Noradrenalin) in die Neuronterminalen. Ob und über welche Wege dies zur klinischen Wirkung führt, ist indes unbekannt. Die antidepressive Wirkung setzt wie bei anderen Antidepressiva verzögert (~ 1 Woche) ein.

► Zulassung. „Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen.“

► Kontraindikationen. Immunreaktionen, Personen < 15 Jahre, irreversible MAO-Hemmer.

► Dosierung. 3 x 12,5 mg/Tag p.o. und v.d.M. - Gestuft über 14 Tage absetzen, um Entzugserscheinungen zu vermeiden.

► Kinetik. B_vf 99 %, t_{max} 1-2 Std., V_d 0,8 Liter/kg KG, PPB 95 %, Elimination

durch β-Oxidation an der aliphatischen Seitenkette (und nicht durch CYP-Enzyme) mit einer HWZ von 2,5-3 Std. Einer der Metaboliten wirkt antidepressiv (HWZ 7-8 h).

► Interaktionen. MAO-Hemmer, Anästhetika, Sedativa, Ethanol.

► UAW. Wie bei anderen Antidepressiva besteht Suizidgefahr vor Beginn der verzögert einsetzenden antidepressiven Wirkung. Hyponatriämie durch antidiuretische UAW.

► Mutter und Kind. Wahrscheinlich nicht reproduktionstoxisch. Tianeptin geht in die Muttermilch über.

Tildrakizumab (Ilumetri®)

► Struktur. MAb IgG1κ.

► Mechanismus. Der MAb bindet spezifisch an Interleukin 23 und verhindert dessen Reaktion mit Interleukin12 und damit die nachfolgende Aktivierung von T-Zellen.

► Zulassung. Mittelschwere bis schwere Plaquesoriasis bei Erwachsenen.

► Dosierung. 100 mg s.c. in den Wochen 0, 1, 2, 3, 4, danach alle vier Wochen. Abbruch, wenn nach 28 Wochen keine Besserung eingetreten ist.

► Kinetik. HWZ 23,5 Tage. Elimination durch Proteinabbau.

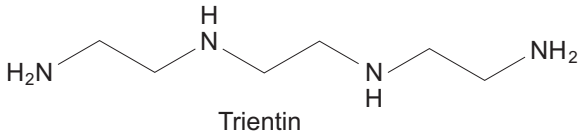
► Interaktionen. Die Injektion von Lebendimpfstoffen ist kontraindiziert.

► UAW. Anstieg des Infektionsrisikos, Aktivierung einer Tuberkulose und anderer Infektionen, Kopfschmerzen, Übelkeit, Diarrhoe.

► Mutter und Kind. Im Tierversuch und bisher auch bei Schwangeren unauffällig.

Trientin (Cufence®)

► Struktur



► Mechanismus. Trientin ist ein Chelatbildner, der Kupfer bindet. Der Komplex wird renal eliminiert.

► Zulassung. Morbus Wilson bei Personen > 5 Jahre, die D-Penicillamin nicht vertragen.

► Dosierung. 4 x 200 mg bis 8 x 200 mg p.o./Tag.

► Die Fachinformationen zu Trientin sind unerwartet dürftig. Trientin wird zum Teil acetyliert. Die Quellsubstanz und die Metaboliten werden renal ausgeschieden.

Turoctocog alfa pegol (Esproct®)

► Struktur. Rekombinant hergestellter Faktor VIII, kovalent gebunden an Polyethylenglykol.

► Mechanismus. Wie Faktor VIII.

► Zulassung. Therapie der Hämophilie A bei Personen ≥ 12 Jahre.

► Dosierung. Die Dosis wird berechnet aus dem gemessenen Mangel an Faktor VIII-Aktivität und dem Körpergewicht. Anfangsdosis 50 IE/kg KG, maximal sind eine Einzeldosis von 75 I.E./kg KG und eine Tagesdosis von 200 I.E./kg KG erlaubt.. Die Trockensubstanz wird im beigegebenen Lösungsmittel gelöst und

in ≥ 2 min i.v. injiziert. Im steady state wird die Injektion der individuell gefundenen Dosis alle 4 Tage wiederholt.

► Kinetik. HWZ 19,9 h, geringer bei Jugendlichen.

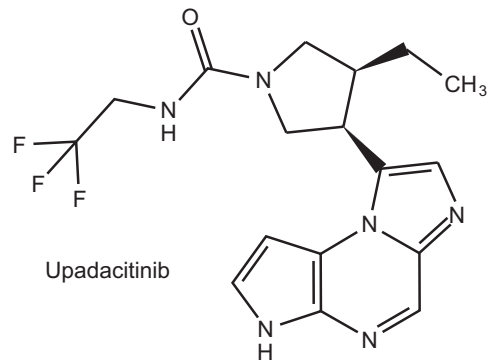
► Interaktionen sind nicht bekannt.

► UAW. Häufig Lokalreaktionen. Immunreaktionen. Gegen die Faktor VIII-Komponente können sich Antikörper bilden.

► Mutter und Kind. Es gibt keine Informationen.

Upadacitinib (Rinvoq®)

► Struktur



► Mechanismus. Hemmung der JAK-1-Kinasen, die mit den Interleukinrezeptoren für IL-6 und IL-7 kombiniert sind (siehe Buch 8. Aufl. S. 172, Abschnitt P17a). Geringere Hemmung der JAK-3-Kinasen.

► Zulassung. Mittelschere bis schwere aktive rheumatische Arthritis, wenn krankheitsmodifizierende Antirheumatika nicht vertragen wurden oder unzureichend gewirkt haben.

► Dosierung. 1 x 15 mg des Retardpräparates p.o. und u.v.M.

► Kinetik. Die Angaben in den Fachinformationen weichen von denen in der Literatur ab.

Mohamed MF, Klünder B, Othman AA (2019) Clinical Pharmacokinetics of Upadacitinib: Review of Data Relevant to the Rheumatoid Arthritis Indication. Clin Pharmacokinet 2019 Dec 23. doi: 10.1007/s40262-019-00855-0.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=31867699>

Bvf nicht direkt gemessen (nach 15 mg AUC_{steady state} 279 ng·h/ml), Verteilung auf das Blutvolumen, C_{max, 15 mg} 31,9 ng/ml, t_{max, 15 mg} 2-4 h, HWZ 9-14 h. Das Gleichgewicht wird nach 4 Tagen erreicht, die Kumulation ist sehr gering.

Upadacitinib wird überwiegend von CYP 3A4 metabolisiert. Enzyminduktoren senken die Plasmakonzentration, Enzyminhibitoren erhöhen sie (Buch 8. Aufl. S. 621-623 Liste 4).

► UAW. Schwere Infektionen, Virusreaktivierungen, neu auftretende maligne Erkrankungen, Thrombosen und Embolien. Labor: Neutropenie, Anämie, Lipide↑, ALT ↑, AST ↑, CPK ↑.

► Mutter und Kind. Reproduktionstoxisch im Tierversuch. Kontrazeption mit Barrieremethode erforderlich. Nicht stillen.

Vestronidase alfa (Wepsevii®)

► Struktur. Rekombinantes Enzym-Protein.

► Mechanismus. Vestronidase alfa ersetzt beim Sly-Syndrom die fehlende

β-Glucuronidase.

► Zulassung als orphan drug: Therapie der Mucopolysaccharidose Typ VII (Sly-Syndrom), einer seltenen Erbkrankheit. Die Daten sind noch unvollständig.

► Dosierung. Infusion i.v. 4 mg/kg KG über 4 Stunden, Wiederholung alle 2 Wochen.

► UAW. Anaphylaktischer Schock, andere Immunreaktionen.

Volanesorsen (Waylivra®)

► Struktur. Antisensenukleotid NNNNNNTTGTNNAGNNNNNN.

► Mechanismus. Volanesorsen bindet an die mRNA von Apolipoprotein C-III an deren 3'-Ende und hindert dadurch die Translation in das zugehörige Enzym, das ungehemmt den Triglycerid-Abbau reduzieren würde.

► Zulassung. Unterstützende Therapie bei hereditärem Chylomikronämie-Syndrom.

► Dosierung. Bei Erwachsenen 285 mg in 1,5 ml Injektionslösung s.c., während der ersten drei Monate wöchentlich, danach alle zwei Wochen.

► Kinetik. Bvf > 80 %, t_{max} 2-4 Std., C_{min, steady state} 127 ng/ml, C_{max, steady state} 8,32 µg/ml, V_d 330 Liter, HWZ > 2 Wochen. Volanesorsen wird durch Endonukleasen abgebaut und ist kein Substrat von CYP-Enzymen.

► Interaktionen sind nicht bekannt.

► UAW. Thrombocytopenie, nephrotoxisch, hepatotoxisch.

► Kontraindikation. Thrombocytopenie.

► Mutter und Kind. Im Tierversuch unauffällig. Keine Daten von Schwangeren.

Voretigen neparvovec (Luxturna®)

► Struktur. cDNA eines Enzyms, kovalent gebunden an einen Transportvektor viralen Ursprungs.

► Mechanismus. Die Übersetzung eines Lichtphotons, das auf die Netzhautzellen fällt, in ein zum ZNS laufendes Aktionspotential läuft über eine biochemische Ereigniskette. Eine Station in der Kette ist die Umwandlung von all-trans-Retinol in 11-cis-Retinol mit Hilfe des Enzyms Retinal pigment epithelium-specific 65 kDa protein (RPE65). Durch hereditäre Mutationen kann das RPE65-Gen ganz oder weitgehend seine Funktion einbüßen, wodurch das Sehvermögen bis zur Erblindung eingeschränkt wird. Im retinalen Pigmentepithel häufen sich all-trans-Retinol und daraus alternativ entstehende Produkte an. Sie zerstören endlich die Pigmentepithel-Zellen.

In Voretigen neparvovec ist die cDNA von RPE65 (rekombinant hergestellt) gekoppelt an einen Transportvektor (Kapsid eines Virus). Das Konjugat wird in den subretinalen Raum injiziert. Der Vektor-Teil transloziert es in die Pigmentepithel-Zellen, der cDNA-Anteil exprimiert danach das fehlende RPE65 in Zellen, die noch nicht zu stark geschädigt sind.

► Zulassung. Therapie der hereditären

Netzhautdystrophie mit nachgewiesener biallelischer Mutation bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit noch funktionsfähigen retinalen Pigmentepithelzellen.

► Dosierung. Injektion in den subretinalen Raum nach einem vorgegebenen Dosis- und Zeitschema.

► Sonstiges. Systemische Wirkungen gelten als sehr unwahrscheinlich.