E-Book

als Anhang zur
7. völlig neu bearbeiteten Auflage
des Lehrbuches

Pharmakologie und Toxikologie

von

Hans-Herbert Wellhöner

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.

© 2014 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 978-3-86026-220-7
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 Ed., 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 3. Feb. 2013.
Transporter für erleichterte Diffusion speziell:
www.bioparadigms.org/slc/menu.asp
Zugriff 3. Feb. 2013.

Anm. 3:

Protein (Gen)	**Transporter, Symporter oder Antiporter**	**Lokalisation**	**Funktion**	**pharmakol./ toxikol. Bedeutung**
NET (SLC6A1)	Symporter: Noradrenalin, Na^+, Cl^-	Prä-synaptische Membran	Rückresorption von Noradrenalin	Cocain, Desipramin
DAT (SLC6A3)	Symporter: Dopamin, Na^+, Cl^-	„	Rückresorption von Dopamin	Cocain, Amphetamin, MTPT
GAT1, GAT2, GAT3 (SLC6A1, A3, A11)	Symporter: GABA, Na^+,Cl^-	„	Rückresorption von GABA	
SERT (SLC6A4)	Symporter: Serotonin, Na^+, Cl^-, K^+	„	Rückresorption von Serotonin	Fluoxetin u.a., Fenfluramin, MDMA
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	Metabolismus
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 HMGG-CoA-Reduktase („Statine“)
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
OCT NI (SLC22A4)	Antiporter: organische Kationen/H^+	proximale Nierentubuli, Harnseite	Abgabe organischer Kationen in den Harn	tubuläre Exkretion von organischen Kationen
(SLC9-Familie)	Antiporter Na^+/H^+	viele Organe und Gewebe	Abgabe von H^+ aus den Zellen	(Insulin) (Thiaziddiuretika)
NCC (SLC12A3)	Symporter: Na^+, Cl^-	distales Konvolut der Nierentubuli, Harnseite	Rückresorption von Na^+ aus dem Harn	Thiaziddiuretika 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:
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, kationische 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
MRP2 (ABCC2) Ähnliche Funktion hat MRP3 (ABCC3)	Hepatocyten, biliäre Seite; Nierentubuli, luminale Seite	Wichtigster aktiver Auswärtstranporter für lipidlösliche, anionische 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	Auswärtstransporter 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)
Sni = 1 : [1 + 10 (pH - pK)].

Nichtionisierter Anteil Bni eines basischen Pharmakons (z. B. Amphetamin, Lidocain, Morphin)
Bni = 1 : [1 + 10 (pK - pH)].

Anm. 7:
Proudfoot AT, Krenzelok EP, Vale JA (2004). Position paper on urine alkalinization. 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 Lipidschichtdiffusion 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 ist porenarm. Es kommt deshalb nach intravenöser Injektion zu einer Anreicherung von Morphin im Magensaft.

Kapitel 3: Resorption und Bioverfügbarkeit

Anm. 1:
Der Autor hat im Notaufnahmeraum 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. 2:
Der Autor war Gutachter bei zwei Todesfällen.

Anm. 3:
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

Clark RD, Wolohan PR (2003). Molecular design and bioavailability. Curr Top Med Chem 3:1269-1288.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12769705

van de Waterbeemd H, Jones BC (2003). Predicting oral absorption and bioavailability. Prog Med Chem 41:1-59.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12774690

Stahl W, van den Berg H, Arthur J, Bast A, Dainty J, Faulks RM, Gartner C, Haenen G, Hollman P, Holst B, Kelly FJ, Polidori MC, Rice-Evans C, Southon S, van Vliet T, Vina-Ribes J, Williamson G, Astley SB (2002). Bioavailability and metabolism. Mol Aspects Med 23:39-100.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12079770

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: $V_{dß}$ 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.

van Meer G, Halter D, Sprong H, Somerharju P, Egmond MR (2006). ABC lipid transporters: extruders, flippases, or flopless activators? FEBS Lett 580:1171-1177.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16376334

Solbach TF, Konig 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, Haefeli 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 antivi-

ral 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

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

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, Guenthner T, Gan LS, Humphreys WG (2004). CYP3A4 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:
Thummel KE, Wilkinson GR (1998). In vitro and in vivo drug interactions involving human CYP3A. 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 CYP3A 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. 8:
Es gibt Ausnahmen, z. B. Carbamazepin.

Anm. 9:
Krueger SK, Williams DE (2005). Mammalian flavin-containing monoxygenases: structure/function, genetic polymorphism and role in drug metabolism. Pharmacol Ther 106: 357-87.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15922018

Anm. 10:
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 $Cl_3C^{\bullet}$, das Trichlormethylradikal. Verbindungen, die wie $Cl_3C^{\bullet}$ 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 Retikulum oder in den Mitochondien und ziehen aus ihnen Wasserstoffatome ab. Die einsetzenden irreversiblen Folgereaktionen in den Membranen können zum Zelltod führen.

Anm. 11:
Substrate von Glucuronyltransferase UGT 1A1:
Delaviridin, Didanosin, Irinotecan, Lamivudin, Lamotrigin, Nevirapin, Paracetamol, Retegabin, Inhibitoren der reverse transcriptase, Stavudin, Topiramat, Zidovudin.
Substrate von Glucuronyltransferase UGT 2B7:
Morphin, Valproat, Lorazepam, Flubiprofen.

Anm. 12:
Sie 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 Suiciden eingenommenen Pharmaka Säurecharakter haben- die Mehrzahl sind Basen. Deren Exkretion wird jedoch durch alkalische Diurese gehemmt.

Anm. 2:
www.dosing.de
Zugriff 17. Feb. 2013

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., Berlin: Springer

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

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:
Boxenbaum H (1992).: Pharmacokinetics: Philosophy of modeling. Drug Metabol Rev 24: 89-120.

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:
Dost FH (1968). Grundlagen der Pharmakokinetik. Stuttgart: G. Thieme
Gladtke E, von Hattingberg HM (1973). Pharmakokinetik. Berlin-Heidelberg-New York: Springer

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

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

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

Derendorf H, Gramateé T, Schäfer HG, Staab A (2010). Pharmakokinetik kompakt, 3. Auflage,kStuttgart: Wissensch. Verlagsges. ISBN 978-3-8047-2450-1

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, 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

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

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

Dies ist eine lineare Differentalgleichung 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:

$$C(t) = Bvf \bullet \frac{D \bullet \alpha}{V \bullet (\alpha - \beta)} \bullet (e^{-\beta t} - e^{-\alpha t}) \quad \beta < \alpha \qquad \text{(Gl. 7.6)}$$

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 ß (Resorption schneller als Elimination), so dass die Kurve nach einiger Zeit der Formel $C(t) = K \bullet e^{-\beta t}$ 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).

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

Bruhn HD, Fölsch UR (1999). Lehrbuch der Labormedizin. Stuttgart-New York: Schattauer

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

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

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). Extracorporal 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

$$C(t) = C(0) \bullet (K_1 \bullet e^{-\alpha t} + K_2 \bullet e^{-ßt}),\ \alpha > ß \qquad \text{(Gl. 7.11)}$$

(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: The IUPHAR receptor code.
www.iuphar-db.org/
Zugriff 13. Jun 2013

Nach der hier zu lesenden Definition sind Rezeptoren nur solche Bindungsstellen, an die ein physiologischer Ligand bindet und danach eine Wirkung auslöst. Diese Definition führt zu bizarren Ergebnissen. *Beispiele*: Das Transferrin-Bindungsprotein in der Cytoplasmamembran bindet Transferrin mit sehr hoher Affinität und heißt generell Transferrinrezeptor; im IUPHAR receptor code erscheint das Transferrin-Bindungsprotein aber nicht als Rezeptor, weil es keine "Wirkung" von Transferrin vermittelt. Oder: Choleratoxin bindet mit sehr hoher Affinität an das Gangliosid GM1 in der Cytoplasmamembran; GM1 heißt in diesem Zusammenhang Choleratoxin-Rezeptor; im IUPHAR receptor code erscheint GM1 aber nicht als Rezeptor, weil kein physiologischer Wirkstoff bekannt ist, der an GM1 bindet und danach eine Wirkung auslöst. Schwerer wiegt, dass die Definition nicht durchgehalten wird. Beispiele: Im IUPHAR receptor code werden spannungsabhängige Ionenkanäle als Rezeptoren aufgeführt, obwohl keine physiologischen Wirkstoffe bekannt sind, die z. B. an spannungsabhängige Natriumkanäle binden und danach deren Funktion ändern. Die Einreihung der spannungsabhängigen Natriumkanäle unter die Rezeptoren macht jedoch durchaus Sinn: Die Kanäle werden durch Aconitin (Wirkstoff aus dem blauen Eisenhut) dauerhaft geöffnet, durch Tetrodotoxin (Wirkstoff aus dem Fugu- Fisch) dauerhaft geschlossen, und beide Wirkstoffe binden hochaffin an die Kanäle. Oder: Der di–oxin-bindende Transkriptionsfaktor wird im IUPHAR receptor code als Rezeptor aufgeführt, obwohl für ihn ein physiologischer Ligand nicht bekannt ist. Betrachtet man die Liste der Bindungsstellen, die die IUPHAR zu den Rezeptoren rechnet, so zeigt sich, dass das Nomenklatur-Kommittee tatsächlich nach einer anderen Definition verfahren ist: Rezeptoren im Sinne der Pharmakologie sind Bindungsstellen mit Wirkung auf die Signaltransduktion.

Anm. 2:
Kraus G (2008). Biochemistry of Signal Transduction and Regulation, 4th edition. Wiley

Elefsinioti AL, Bagos PG, Spyropoulos IC, Hamodrakas SJ (2004). A data base for G proteins and their interaction with GPCRs. BMC Bioinformatics 5: 208.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15619328

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:
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).

Anm. 4:
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.

Anm. 5:
Schilddrüsenhormone:
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:S2-11.
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

Vitamin D (Calcitriol):
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=18362166

Vitamin A:
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

Anm. 6:
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-D_2-Rezeptor-Homodimere ist grösser als die der Monomere. Oder: Der $GABA_B$-Rezeptor bildet mit seinen beiden Isoformen ein Heterodimer $GABA_B$R1/ $GABA_B$R2.

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=11712533

Anm. 7:
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

Neves SR, Ram PT, Iyengar R (2002). G protein pathways. Science 296:1636-1639.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12040175

Marinissen MJ, Gutkind JS (2001). G-protein-coupled receptors and signaling networks: emerging paradigms. Trends Pharmacol Sci. 22:368-376.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11431032

Tamura N, Chrisman TD, Garbers DL (2001). The regulation and physiological roles of the guanylyl cyclase receptors. Endocr J 48:611-634.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11873860

Lefkowitz RJ (1998). G protein-coupled receptors. III. New roles for receptor kinases and beta-arrestins in receptor signaling and desensitization. J Biol Chem 273:18677-18680.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9668034

Valdenaire O, Vernier P (1997). G protein coupled receptors as modules of interacting proteins: a family meeting. Prog Drug Res 49:173-218.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9388388

Anm. 8:
Die Bezeichnungen in der Literatur sind besonders für die kombinierten Einheiten βγ nicht einheitlich.

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.

Anm. 10:
G_o steht für “G other”.

Anm. 11:

	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			
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

	Liganden-aktivierter Kanalrezeptor	Der Rezeptor ist an ein G-protein gekoppelt		
		G_s	G_i/G_o	G_q
Adenosin-Rezeptoren				
A_1, A_3			ja	
A_2		ja		
Tachykininrezeptoren				
NK_1, NK_2, NK_3				ja
Opioid-Rezeptoren				
μ, $\varkappa$, 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, Furst 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. 12:
Die Zukunft wird zeigen, wie weit es gerechtfertigt bleibt, die βγ-Untereinheiten als einheitliche Gruppe zu diskutieren.

Anm. 13:
Es existieren mehrere Isoformen der Adenylylcyclase. Neun davon residieren in der Cytoplasmamembran, eine im Cytoplasma.

Hanoune J, Defer N (2001). Regulation and role of of adenyl cyclase isoforms. Annu Rev Pharmacol Toxicol 41: 145-174.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11264454

Anm. 14:
Clapham DE, Neer E (1997). G protein beta gamma subunits. Annu Rev Pharmacol Toxicol 37: 167-203.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9131251

Anm. 15:
Mehrere Isoformen der Adenylylcyclase werden stark durch Ca^{2+}/Calmodulin stimuliert.

Anm. 16:

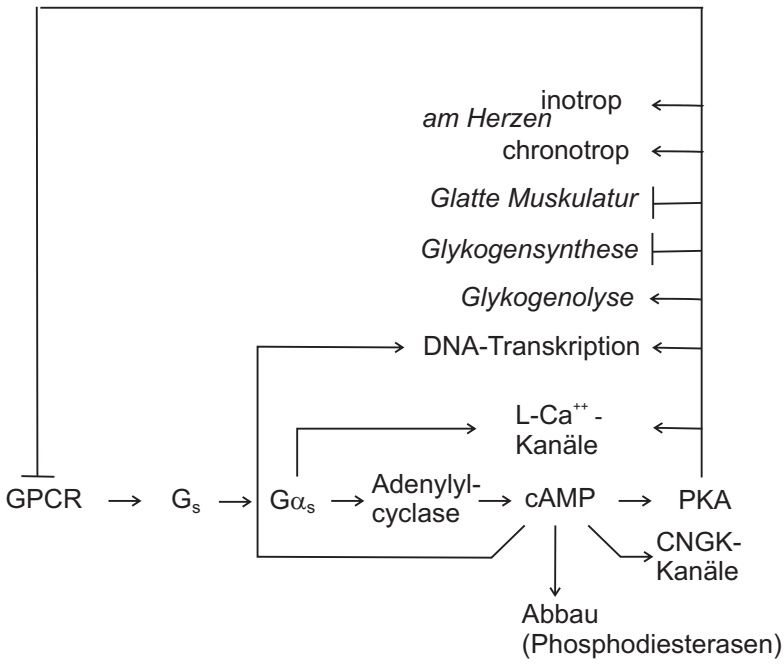


Abb. 9.5. Signalübertragung auf dem $G\alpha_s$-Weg. Für cAMP ist beispielhaft nur ein Effektorprotein, die PKA, angegeben.
Der L-Ca^{++}-Kanal ist Ziel sowohl von $G\alpha_s$ als auch von PKA (beide: Erhöhung der Öffnungswahrscheinlichkeit). Die Wirkungen der PKA sind zell- und organspezifisch.

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

Signalübertragung auf dem G_i-Weg

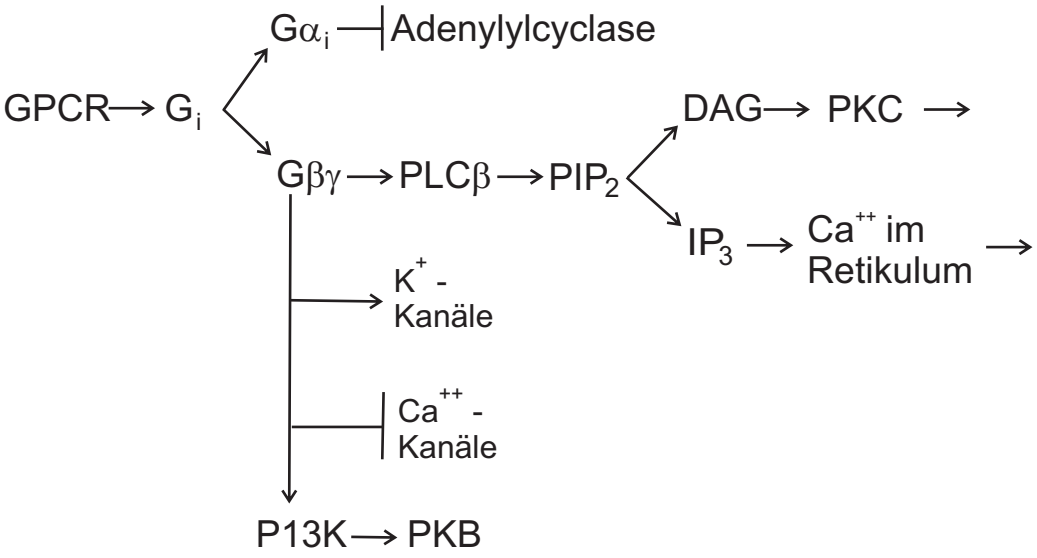


Abb. 9.6. Signalübertragung auf dem G_i-Weg. Sowohl $G\alpha_i$ als auch $G\beta\gamma$ sind Signalüberträger. Hinter der Cyclase, der PKC und PKB und der Ca^{++}-Freisetzung beginnen zellspezifische Wege.

$G\alpha_i$ 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_q-Weg

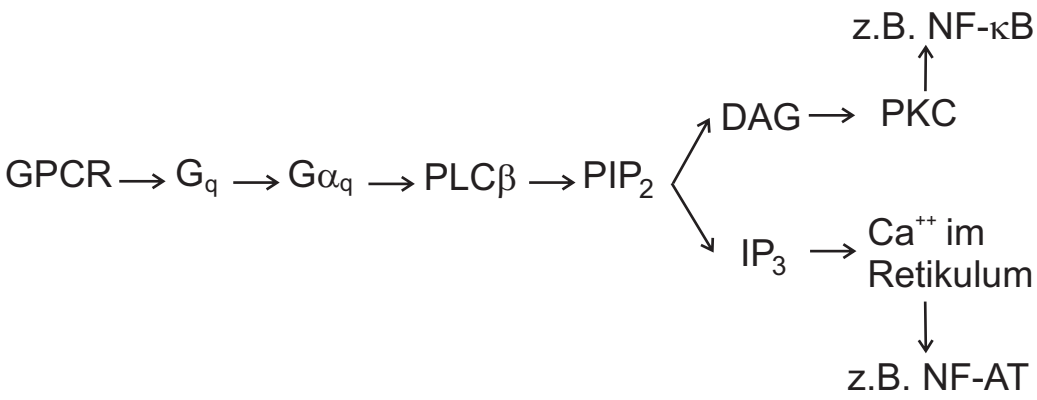


Abb. 9.7. Signalübertragung auf dem G_q-Weg.

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

↓

Aktivierung von Phospholipase $PLC\beta_{1,4}$

↓

Spaltung von PIP_2 (membranständig)

↓

in IP_3 und DAG. IP_3 und DAG sind beide second messenger.

↓ ↓

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 dephos-

phoryliert den Transkriptonsfaktor 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.

Anm. 17:
ß-Arrestin kann außerdem selbst an der Signaltransduktion teilnehmen:

Lefkowitz R, Shenoy SK (2005). Transduction of receptor signals by ß-Arrestins. Science 308:512-517.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15845844

Anm. 18:

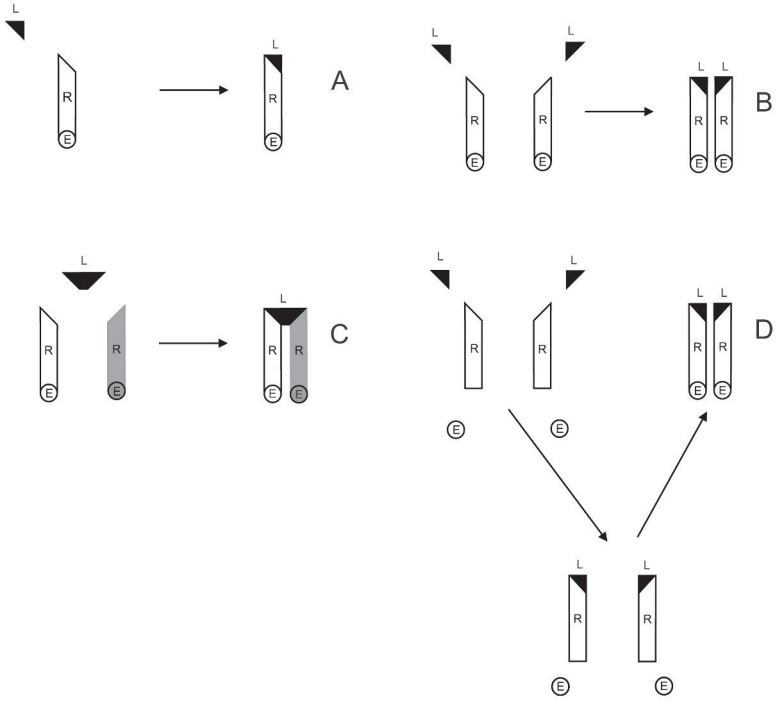


Abb. 9.8. Grundformen der Rezeptorenzyme und Rezeptor-assoziierten Enzyme. L: Ligand, R: Rezeptorprotein, E: Enzym.

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 assoziierter Kinase
Natriuretische Faktoren ANP	ja		
Insulin		ja, Tyrosinkinase	
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		"	
TGFβ		ja, Ser/Thr-Kinase	
Prolactin			ja, Tyrosinkinase
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 Immunoglobuline			
Interferon α, β, γ			

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 TNFα-Rezeptor und der TRAIL-Rezeptor, ein Tetramer bildet der TGFβ-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 Cγ (PLCγ) 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 → G_q, zweitens über GPCR → Gαβ, 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:
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, KurachiY, Mishuna M (Herausg.)(2000). Pharmacology of Ionic Channel Function: Activators and Inhibitors. Handb Exp Pharmacol 147. Heidelberg: Springer .

Bunemann M, Meyer T, Pott L, Hosey M (2000). Novel inhibition of Gβγ-activated potassium currents induced by M(2) muscarinic receptors via a pertussis toxin-insen-

sitive pathway. J Biol Chem 275:12537-12545.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10777542

Kurachi Y (1995). G protein regulation of cardiac muscarinic potassium channel. Am J Physiol 269:C821-C830.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=7485449

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 Ca^{2+}, und diese Veränderungen fallen meist gegensinnig aus: Steigt die Permeabilität für K^+, dann fällt die Permeabilität für Ca^{2+} - und umgekehrt. Ein Ca^{2+}-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 Ca^{2+}-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 geändert wird über eine Verschiebung des Membranpotentials, durch Bindung eines Liganden auf der Außenseite oder durch einen Vorgang auf der Innenseite des Kanals.

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. 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).

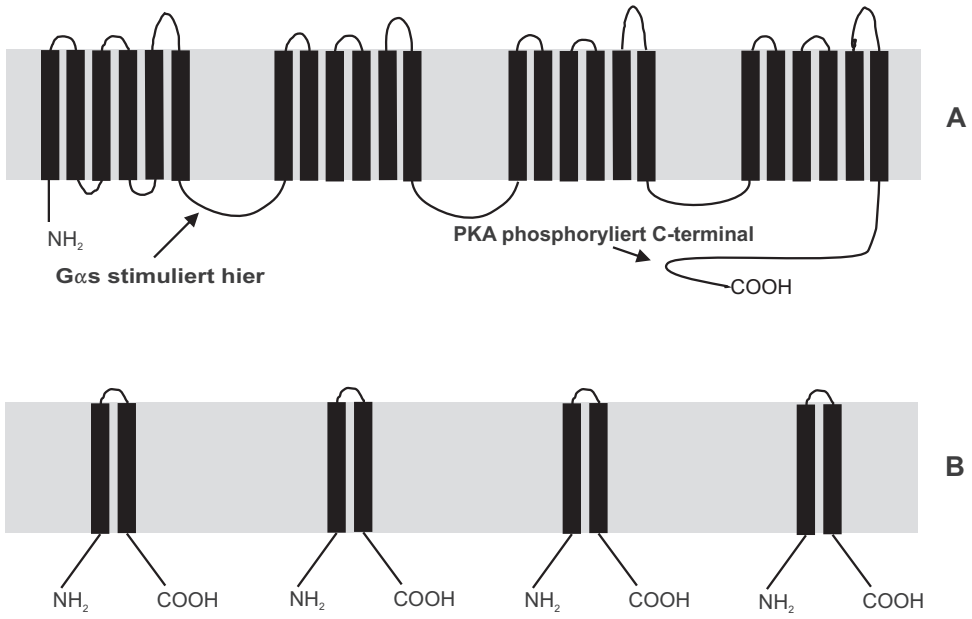


Abb. 9.10. Segmentarchitektur des L-Ca_V1-Kanals (A) und des K_{ATP}-Kanals (B).

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 liganden-gekoppelt: Ihr Aktivierungsschwelle wird durch cAMP gesenkt, weshalb ein Anstieg der cAMPKonzentration z. B. nach Stimulation der β_1-Adrenozeptoren zum Anstieg der Herzfrequenz führt. cGMP wirkt in gleicher Richtung, aber erst in höheren Konzentrationen.

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. 32:
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. 33:
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 Schmiedebergs Arch Pharmacol 350:42-48.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=7935853

Anm. 34:
Colquhoun D (2006). Agonist-activated ion channels. Brit J Pharmacol 147 Suppl1: S17-S26.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16402101

Anm. 35:
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. 36:
Der Muskel-nACH-Kanal besteht aus den Untereinheiten α_1, α_1, $\$_1$, (, δ, der Kanal in den autonomen Ganglienzellen aus α_3, α_3, β_4, β_4, β_4, die Rezeptorkanäle im ZNS haben wieder andere Zusammensetzungen. (Abb. 9.11). Jede Untereinheit hat vier Segmente in der Plasmamembran (Abb. 9.12 links). Für die Öffnung müssen beide α-Untereinheiten von Acetylcholin besetzt werden. Die Untereinheiten β, γ und δ binden nicht, aber sie beeinflussen die Bindung.

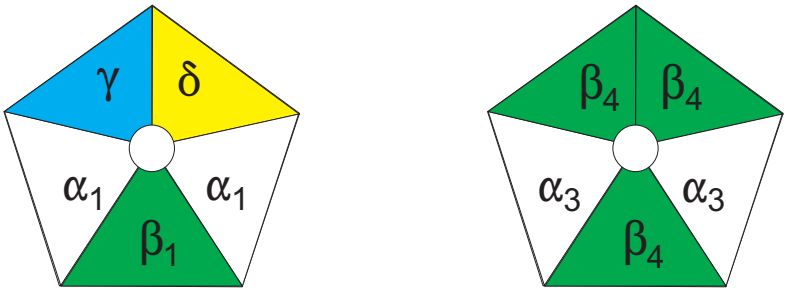


Abb. 9.11. Architektur des nACH-Kanals auf Muskelzellen (links) und auf Nervenzellen (rechts).

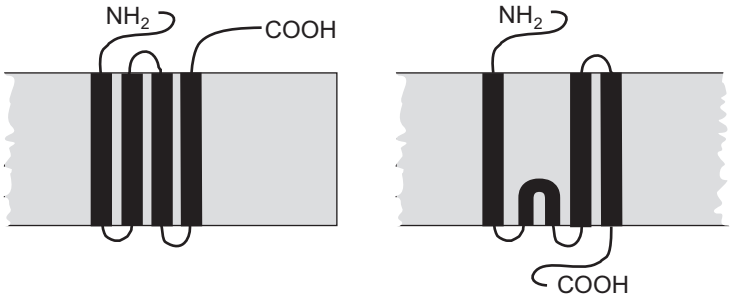


Abb. 9.12. Die Segmentarchitektur einer n-ACH-Untereinheit (links) und einer Untereinheit des Glutamat-Rezeptorkanals (rechts).

Anm. 37:

Die Topographie des $5HT_3$-Kanals ist der des n-ACH-Rezeptors ähnlich: Er besteht aus 5 voneinander verschiedenen Untereinheiten mit je vier Segmenten.

Anm. 38:

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 Signal15:549-57.
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 39.

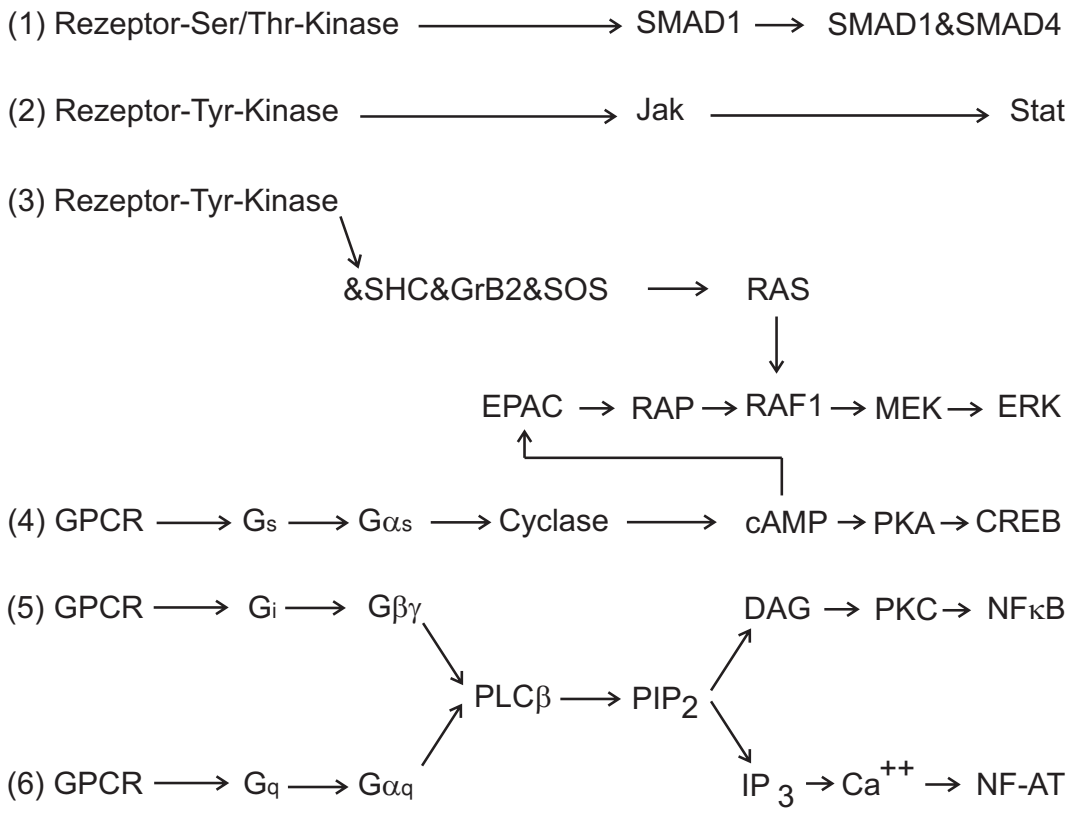


Abb. 9.15. Signalwege von Rezeptoren in der Cytoplasmamembran zur DNA.

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, Antagonismus

Anm. 1:
Die Bezeichnungen “Agonist” und “Antagonist” wurden geprägt, als die Fachwelt noch annahm, dass es - erstens - im Grundzustand nur inaktive Rezeptoren gäbe, und dass deshalb - zweitens - ein Ligand die Aktivität einer Rezeptorpopulation nicht unter die Aktivität des Grundzustandes senken könne. Die erste “Reform” anerkannte die partiellen Agonisten. Für deren Erklärung formulierte man eine Hypothese, bei der man noch ohne die Annahme auskam, dass Liganden auch an inaktive Rezeptoren binden können. Die zweite Reform hat die Bindung sowohl an aktive als auch an inaktive Rezeptoren anerkannt. Erst danach ließ sich zufriedenstellend die Beobachtung erklären, dass Liganden die biologische Funktion eines Systems unter seinen Grundzustand senken können. Auf dieser neuen Erkenntnisebene kann die Verwendung des Begriffes “Antagonist” allerdings etwas schwammig werden, wenn man nicht genau und langatmig erklärt, hinsichtlich welcher Rezeptorbindungen eines Liganden A ein zweiter Ligand B kompetitiver Antagonist ist. Ein partieller Agonist wie z. B. das Opioid-Analgetikum Buprenorphin kann Agonist im Vergleich zum Grundzustand sein, aber als Antagonist gegen einen (fast) reinen Agonisten (Morphin) wirken.

Anm. 2:
Im Sprachgebrauch wird zwischen partiellen und reinen inversen Agonisten oft nicht unterschieden und nur von “inversen Agonisten” gesprochen.

Kapitel 12: Quantifizierung von Bindung und Wirkung

Anm. 1:
Dazu formen wir Gleichung (1) um. Zuerst schreiben wir [T], die Konzentration der freien aktiven Rezeptoren, in anderer Form: [T] ist auch die [R]-[L&T], in Worten: die Konzentration der freien Rezeptoren ist die Differenz zwischen allen Rezeptoren [R] und den besetzen Rezeptoren [L&T]. Dann ersetzen wir in Gleichung (1) [T] durch [R]-[L&T], formen um und erhalten

$$(L\&T) = [R] \bullet [L] / ([L] + K) \qquad \text{(Gl. 12.2)}$$

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.

Anm. 3:
Ariens EH (1983) Intrinsic activity: partial agonists and partial antagonists. J Cardiovasc. Pharmacol 5, Suppl. 1: S8-S15.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=6188923

Kapitel 13: Antagonismen und Synergismen

Anm 1:
... und Examenskandidaten mit einer Aufforderung erschrecken: “Finden Sie heraus, ob in dem zur Kurve gehörenden Versuch der Agonist oder der Antagonist konstant gehalten wurde, und ob ein reiner oder partieller Antagonist eingesetzt wurde, schätzen Sie die Affinitäten ein und suchen Sie nach Hinweisen auf Reserverezeptoren”.

Anm. 2:
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. Feb. 2013

Anm. 4:
www.embryotox.de
Zugriff 24. Feb. 2013

Anm. 5:
www.fda.gov/cder/drug/ Prescription%20Drugs%20Information
Zugriff 24. Feb. 2013
www.fda.gov/cder/drug/drugsafety/drugindex.htm
Zugriff 24. Feb. 2013
www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda
Zugriff 24. Feb. 2013
http://toxnet.nlm.nih.gov/
Datenbank DART Zugriff 24. Feb. 2013
Die kommerzielle Datenbank Reprorisk® ist kostenintensiv.

Anm. 6:
www.motherisk.org/women/drugs.jsp
Zugriff 24. Feb. 2013

Anm. 7:
Schäfer C, Spielmann H, Vetter K, Weber-Schöndorfer C (2012) Arzneimittel in der Schwangerschaft und Stillzeit. München: Urban & Fischer.

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

Friese K, Mörike K, Neumann G, Windorfer A, Kleinebrecht J (2009). Arzneimittel in der Schwangerschaft und Stillzeit. 7. Aufl. Stuttgart: Wissenschaftl. Verlagsges.

Anm. 8:
European Medicines Agency (EMEA, 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):

Gr1: 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.

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

Kapitel 17: Arzneimittel während der Stillzeit

Anm. 1:
http://toxnet.nlm.nih.gov
Datenbank LactMed. Zugriff 24. Feb. 2013

Kapitel 18: Besonderheiten bei Kindern

Anm. 1:
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:
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

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

Friese K, Möricke K, Neumann G, Windorfer A (2009): Arzneimittel in der Schwangerschaft und Stillzeit. 7. Aufl. Stuttgart: Wissensch. Verlagsges.

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 ß-Phase steigt von 8,5 auf 9,8 h.

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

McLean AJ, Le Couteur DG (2004). Aging biology and geriatric clinical pharmacology. Pharmacol Rev 56: 163-84.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15169926

Turnheim K (2004). Drug therapy in the elderly. Exper Gerontol 39: 1731-1738.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15582289

Turnheim K (2003). When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. Exper Gerontol 38: 843-53.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12915206

Crome P (2003). What's different about older people.Toxicology 192:49-54.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14511903

Von Bruchhausen F, Lemmer B (Herausg.) (2002). Arzneimitteltherapie für ältere Menschen. Berlin: Springer-Verlag

Platt D, Mutschler E (Herausg)(1999). Pharmakotherapie im Alter. 3. Aufl. Stuttgart: Wissensch. Verlagsges.

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. Feb. 2013

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
Zugriff 13. Jun. 2013

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 Digoxinclearance 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:
Suchzeile in PubMed: (Sex factors[MeSH Term] OR Sex characteristics[MeSH Term]) AND (Pharmacology[MeSH Term] OR Pharmacokinetics[MeSH Term]) AND Human[MeSH Term]

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

Schwartz JB (2003). The influence of sex on pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet 42:107-21. Erratum in: Clin Pharmacokinet (2004). 43:732.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15285956

Beierle I, Meibohm B, Derendorf H (1999). Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. Int J Clin Pharmacol Ther 37:529-574.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10584975

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 24. Feb. 2013.

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 gibt auch die website
www.pharmGKB.org.
Sie ist aber nur für einen beschränkten Personenkreis vollständig nutzbar.

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

Wormhoudt LW, Commandeur JNM, Vermeulen NPE (1999). Genetic Polymorphism of human N-Acetyltransferase, Cytochrom P450, Glutathion-S-Transferase, and Epoxide Hydrolase Enzymes: Relevance to Xenobiotic Metabolism and Toxicity. Crit Rev Toxicol 29: 59-124.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10066160

Anm. 2:
Terra SG, Pauly DF, Lee CR, Patterson JH, Adams KF, Schofield RS, Belgado BS, Hamilton KK, Aranda JM, Hill JA, Yarandi HN, Walker JR, Phillips MS, Gelfand CA, Johnson JA (2005). Beta-Adrenergic receptor polymorphisms and responses during titration of metoprolol controlled release/extended release in heart failure. Clin Pharmacol Ther 77:127-137.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15735607

Muszkat M, Stein CM (2005). Pharmacogenetics and response to beta-adrenergic receptor antagonists in heart failure.Clin Pharmacol Ther 77:123-126.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15735606

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

Johnson JA, Zineh I, Puckett BJ, McGorray SP, Yarandi HN, Pauly DF (2003). Beta1-adrenergic receptor polymorphisms and antihypertensive response to metoprolol. Clin Pharmacol Ther 74:44-52.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12844134

Petzinger E, Geyer J (2006). Drug transporters in pharmacokinetics. Naunyn Schmiedebergs 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 24. Feb. 2013) 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-Schmiedebergs 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 fünf mal 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 verlangsamen 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 herabgesetzter 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 Enzymbildung 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%).

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
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

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 abhhängig sind Codein → Morphin, Dextrometorphan (Prodrug) → Dextrorphan(aktiv), Tramadol (schwach wirksam) → O-Desmethyltramadol (stark wirksam).

Anm. 9:
Captopril, Cocain, Coffein, Cyclophosphamid, Darifenacin, Dexfenfluramin, Methamphenamin, 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) Ethnic 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 Ethanol–abbau, 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 zuständig das ALDH2-Enzym. 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 25. Feb. 2013

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

Anm. 4:
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

Rodighiero V (1999). Effects of liver disease on pharmacokinetics. An update. Clin Pharmacokinet 37:399-431 Erratum in: Clin Pharmacokinet (2000)38:491. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10589374

Kapitel 24: Arzneimittelinteraktionen

Anm. 1:
Leitliniengruppe Hessen: Hausärztliche Leitlinie “Multimedikation”.
http://www.pmvforschungsgruppe.de/pdf/03_publikationen/multimedikation_ll.pdf
Zugriff 13. Jun. 2013

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:
Hafner V, Grün B, Markert C, Czock D, Mikus G, Haefeli WE (2010) Arzneimittelinteraktionen. Internist 51:359-370
http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/medizinische_klinik/Abteilung_6/s00108-009-2553-1_walter_emil_haefeli_med_uni-heidelberg_de.pdf
Zugriff 24. Feb. 2013

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:
Ackermann FP (2009) Datenbank zur Ermittlung von Interaktionen zwischen Arzneimitteln als Substrate des Enzymsystems Cytochrom P450 (CYP 450) und des Efflux-transporters P-Glycoprotein (P-gp), sowie zur Abschätzung deren Auswirkungen auf den Medikamentenspiegel.
www.kardiolab.ch/CYP450_2JSI.html
Kostenlos. Zugriff 24. Feb. 2013

Flockhart DA (2007) Drug Interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table. Indiana University School of Medicine
http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/table.aspx
Kostenlos. Zugriff 24. Feb. 2013

www.edhayes.com/startp450.html
Kostenlos. Zugriff 24. Feb. 2013

Noch brauchbare Datenbanken mit Update-Funktion sind in mehreren Versionen von Bestell- und Verwaltungs-Software enthalten, mit denen Apotheken arbeiten. Wenn der Patient seine Arzneimittel in immer der gleichen Apotheke kauft und der Speicherung seiner Daten durch die Apotheke schriftlich zugestimmt hat, meldet so eine Software Interaktionen – auch solche, die sich durch die Verordnung von Arzneimitteln durch Ärzte verschiedener Fachrichtungen ergeben, und solche, die der Patient selbst

mit frei verkäuflichen Arzneimitteln erzeugt.

Aber auch ohne die Beratung in der allgemeinmedizinischen Praxis oder der Apotheke kann eine Patientin oder ein Patient Datenbanken zu Interaktionen abfragen. Bekannt unter Patienten ist
http://www.apotheken-umschau.de/Medikamente/Wechselwirkungs-Check-104131.html
Kostenlos. Zugriff 24. Feb. 2013

Anm. 4:
http://www.apotheken-umschau.de/Medikamente/Wechselwirkungs-Check-104131.html
Kostenlos. Zugriff 24. Feb. 2013

www.mediq.ch
Kostenpflichtig. Zugriff 24. Feb. 2013

Anm. 5:
http://www.drugs.com/drug_interactions.php
Zugriff 24. Feb. 2013

http://reference.medscape.com/drug-interactionchecker
Zugriff 24. Feb. 2013

http://www.drugdigest.org/wps/portal/ddigest
click auf "Check Interactions" in der
Kopfleiste. Zugriff 24. Feb. 2013

http://www.healthline.com/druginteractions
Zugriff 24. Feb. 2013

Diese vier Datenbanken sind kostenlos zu nutzen, verlangen aber teilweise die Registrierung. Die Erprobung in einer "ruhigen Minute" ist zu empfehlen - das spart im Bedarfsfall Zeit.

Anm. 6:
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 Schwanger-

schaft 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. 7:
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. 8:
QTc-Verlängerer, 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.

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

http://www.azcert.org/
Zugriff 24. Feb. 2013

Anm. 9:
CYP 3A4-Substrate (über 50!), 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, Propaphenon), viele Antidepressiva (Amitryptilin, Clomipramin, Fluoxetin, Paroxetin, Venlafaxin), Metoclopramid, einige Neuroleptika, Opioide (Codein, Oxycodon, Dextrometorphan, Tramadol), Tamoxifen.

Anm. 10:
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. 11:
CYP 3A4-Hemmer: Inhaltsstoffe von Grapefruit-Saft hemmen CYP 3A4 irreversibel. Reversible starke Hemmer sind Azol-Antimykotika (Ketoconazol, Itraconazol, Fluconazol, Voriconazol), Makrolide (Clarithromycon, 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. 12:
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. 13:
Naringenin hemmt irreversibel CYP 3A4 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 phar-

macokinetic study. Curr Clin Pharmacol 1:157-161.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18666368

Anm. 14:
Beispiele: Gingko biloba ist frei verkäuflich. Mittel auf der Basis von Johanniskraut in höheren Dosen, Sildenafil, Tardenafil, 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. 15:
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. 16:

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. 17:

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. 18:

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. 19:

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 CYP3-Enzyme und etwas weniger stark CYP2-Enzyme, CAR-bindende Enzyminduktoren (z. B. Phenobarbital) erhöhen bevorzugt CYP 2- Enzyme, und Ah-bindende Enzyminduktoren (z. B. TCDD) induzieren die CYP1-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. 20:

Residenter Stoff	**Neuer Stoff → Interaktion**
ACE-Hemmer, AT_1-Antagonisten	Antidiabetika → Hypoglykämie* Antihypertensiva (z. B. Prazosin), Ethanol, Narkose → Hypotonie* NSAID → Nierenversagen
Aminoglykosid-Antibiotika	Muskelrelaxantien → Relaxation verstärkt* Nephrotoxische Stoffe (Amphotericin B!, Ciprofloxazin, Levofloxazin, Rifampicin, Tetracycline, Diuretika, NSAID, Methotrexat, Statine, Cisplatin, Ciclosporin) → Nephrotoxizität (zum Teil drastisch) erhöht*
Antiarrhythmika (Amiodaron, Flecainid, Ajmalin, Propafenon)	QT_c-Verlängerer → Torsade de Pointes möglich CYP 2D6-Hemmer(F) → Arrhythmien Verapamil, Diltiazem → schwere Bradykardie mit Flecainid
Antineoplastika mit Suppression des Immunsystems	Lebendimpfstoffe sind kontraindiziert*

Residenter Stoff	**Neuer Stoff → Interaktion**
Azol-Antimykotika	CYP 3A4-Substrate →Starke Zunahme der Wirkung und Dauer der CYP3A4-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* → Blutdrucksendung und Bradykardie (bei Verapamil und Diltiazem) verstärkt* Antidiabetika → Blutzuckersenkung verstärkt* Sympathomimetika in Nasen- und Augentrofen → 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* Verapramil, 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 → Serotoninsydrom* 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 Abbauhemmer 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. 21:
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, Tacrolismus	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:

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

Singh BN (1999). Effects of food on clinical pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet 37:213-255.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10511919

Thomas JA, Burns RA (1998). Important drug-nutrient interactions in the elderly. Drugs Aging13:199-209.
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

Kuhlmann J (1996). Interaktion zwischen Nahrungsmitteln und Arzneimitteln. Arzneimitteltherapie 7:202-214

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.

Kapitel 28: Pharmakologie des Wasser- und Elektrolythaushaltes

Anm. 1:
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:
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 RevCD001319.
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 RevCD000567.
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

Teboul JL (2005) Recommandations d' experts de la SRLF: Indicateurs du remplissage vasculaire aucours d' le insufficance circulatoire. Ann Fr Anesth Reanim 24:568-576.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15885967.

Die Autoren diskutieren eingehend die Pathophysiologie des Volumendefizits, geben aber keine Therapieempfehlungen.

Ritschel WA, and Vachharajani NN (1992) Review of electrolyte pharmacokinetics. Methods Find Exp Clin Pharmacol 14:241-254.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1507925

Anm. 3:
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.
► 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.

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: Plasma-Ersatz. 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:
Abschätzung: Wasserdefizit in Litern = kg KG x 0,6 x ([Na]ist - 142 mMol)/142 mMol)

Anm. 6:
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. 7:
Fliser D (2003) Symptomatische Hyperkaliämie: Was notfallmäßig zu tun ist. Dtsch Ärzteblatt 100:C1290-C1292

Anm. 8:
Dem Autor sind zwei Patientinnen bekannt, die noch während der stationären Behandlung ihrer Hypokaliämie einen Furosemid-Abusus heimlich fortsetzten. Furosemid wurde im Urin in hoher Konzentration nachgewiesen. Eine weitere Patientin wurde nach mehrjährigem Laxantienabusus mit einem Serum-$[K^+]$ von 2,5 mM stationär aufgenommen.

Anm. 9:
Die Rechnung ist hier deshalb ausführlich wiedergegeben, weil der Autor als Consiliarius auf zwei Intensivstationen in steter Folge Novizen erlebt hat, die mit der Berechnung überfordert waren, deshalb die Erfahrungs-Standard-Stationswerte für die Verdünnungen und Infusionsgeschwindigkeiten von Pflegekräften erfragten, Patienten ohne Rücksicht auf deren Gewicht infundierten und nicht so recht wussten, wann welche Kontrollmessungen indiziert waren.

Anm. 10:
Ittel TH (2007) Phosphatbinder bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz. Arzneimitteltherapie 25: 292-297.

Neuere Calcium-freie Phosphatbinder sind Sevelamer (Renagel®) und Lanthancarbonat (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. 11:
European Resuscitation Council,
https://www.erc.edu/index.php/mainpage/en/
Zugriff 20. März 2013

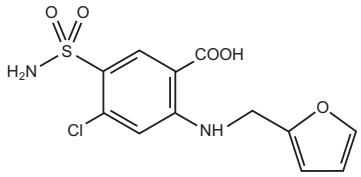
Kapitel 29: Diuretika

Anm. 1:

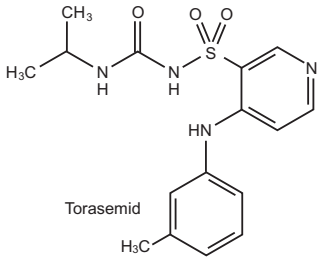
Greger RF, Knauf H, Mutschler E (Eds) (1995) Diuretics. Handb Exp Pharmacol 117. Berlin: Springer

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

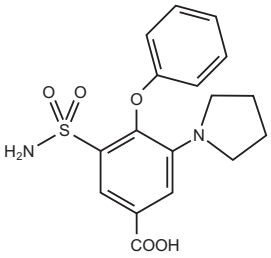
Anm. 2:



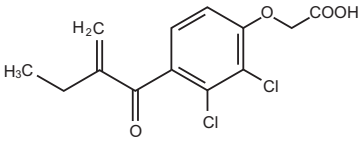
Furosemid



Torasemid



Piretanid



Etacrynsäure

Anm. 3:

	Biover-fügbareit (%)	Plasmaprot. -bindung (%)	Verteilung-Volumen (l/kg)	Plasma-halbwerts-zeit (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, Dantzler 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:

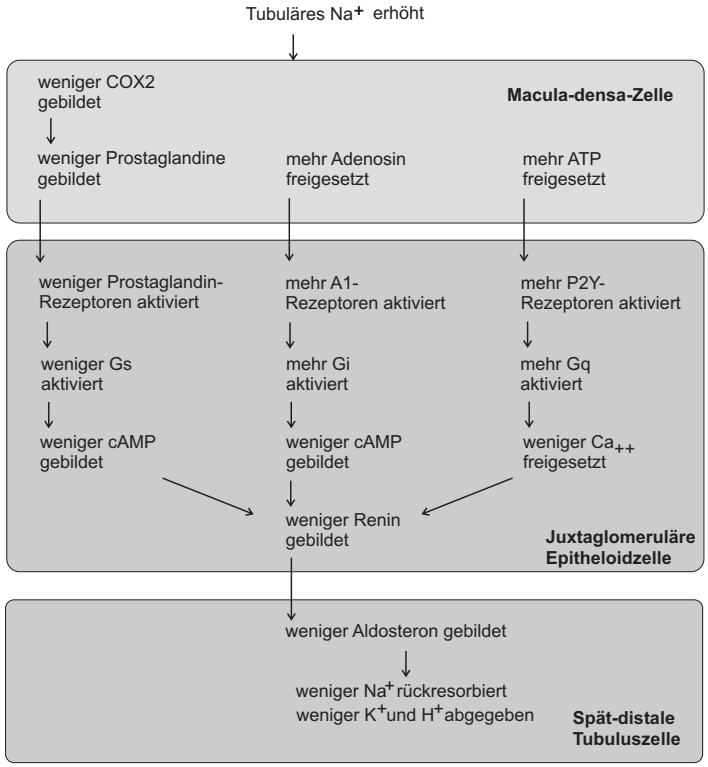


Abb. 29.3. Ein Anstieg der tubulären Natriumkonzentration führt zur Abnahme der Aldosteronkonzentration, zu vermehrter Ausscheidung von Na^+ und zu vermehrter Retention von K^+ und H^+. Aldosteronantagonisten wirken wie ein Aldosteronmangel → Hyperkaliämien bei "sorgloser" Dosierung waren häufig und kommen noch immer vor.

Anm. 8:

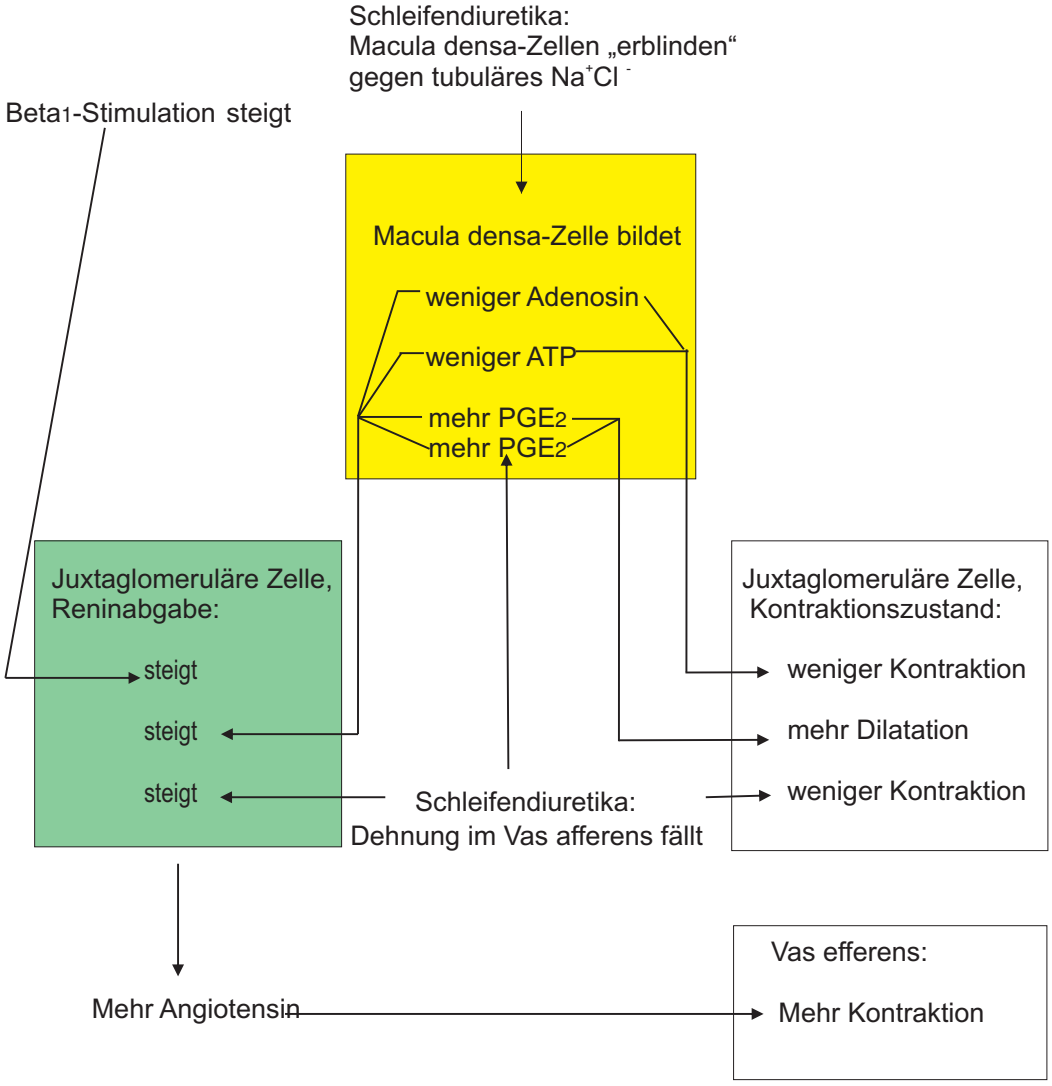


Abb. 29.4. Primäre und sekundäre Wirkungen eines Schleifendiuretikums (Furosemid) auf die Macula densa-Zellen im Tubulus und auf die juxtaglomerulären Zellen im Vas afferens.

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 Na^+, K^+, $2Cl^-$ Symportern besetzt. Ausschaltung der Symporter mit einem Schleifendiuretikum führt zu einer Schwellung der Striae durch Zunahme der 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 PGE_2, zum Teil auch PGI, als funktionelle Antagonisten "einsprängen". Die Synthese von PGI erfogt durch COX1 an verschiedenen Stellen der Niere, die Synthese von PGE_2 aber nur in den Zellen der Macula densa mit der renal nur dort vorhandenen COX_2. Die Macula-Zellen setzen beachtliche Mengen an PGE_2 auch nach Blockade ihrer Na^+, K^+, $2Cl^-$-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 PGE_2, damit fällt ihr funktioneller Antagonismus gegen Angiotensin an den Vasa afferentia. aus; die Vasa afferentia schließen sich, die glomeruläre Filtration geht zurück.

Ciabattoni G, Pugliese F, Cinotti GA, Stirati G, Ronci R, Castrucci G, Pierucci A, Patrono C (1979) Characterization of furosemide-induced activation of the renal prostaglandin system. Eur J Pharmacol 60: 181-187.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=393525

Kömhoff M, Lesener B, Nakao K, Seyberth HW, Nusing RM (1998) Localization of the prostacyclin receptor in human kidney. Kidney Int 54: 1899-1908.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9853255

LiguoriA, Casini A, Di Loreto M, Andreini I, Napoli C (1999) Loop diuretics enhance the secretion of prostacyclin in vitro, in healthy persons, and in patients with chronic hearth failure. Eur J Pharmacol 55: 117-124.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10335906

Kömhoff M, Jeck ND, Seyberth HW, Grone HJ, Nusing RM, Breyer MD (2000) Cyclooxygenase-2 expression is associated with the renal macula densa of patients with Bartter-like syndrome. Kidney Int 58: 2420-2424.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11115075

Mann B, Hartner A, Jensen BL, Kammerl M, Kramer BK, Kurtz A (2001) Furosemide stimulates macula densa cyclooxygenase-2 expression in rats. Kidney Int 59: 62-68.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11135058

Kömhoff M, Reinalter SC, Grone HJ, Seyberth HW (2004) Induction of microsomal prostaglandin E2 synthase in the macula densa in children with hypokaliemic salt-loosing tubulopathies. Pediatr Res 55: 261-266.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14630996

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

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 prosta–glandin E2 biosynthesis. J Biochem Mol Biol 38: 633-638.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16336776

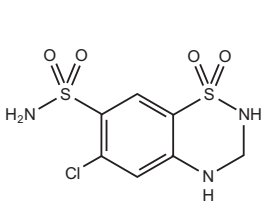
Harris RC (2006) COX-2 and the kidney. J Cardiovasc Pharmacol 47 Suppl.1: S37-S42.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16785827

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

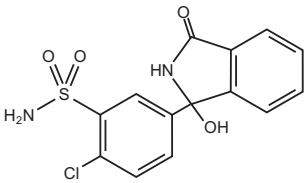
Anm. 12:
Fallbeispiel: Vor einem Ruderwettkampf auf dem Maschsee/Hannover wurde das Gewicht bei wenigstens einem der Athleten durch massives Doping mit Furosemid herabgesetzt. Der Athlet hatte nach dem Wettkampf starke Kopfschmerzen und nahm

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.

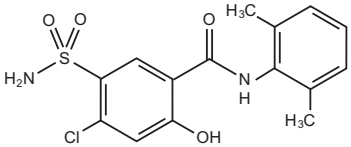
Anm. 13:



Hydrochlorothiazid



Chlortalidon



Xipamid

Anm. 14:

	Biover-fügbar (%)	Plas-maprot.-bindung (%)	Verteilungs-Volumen (l/kg)	Plasma-halbwerts-zeit (Std.)	Elimination
Hydrochloro-thiazid	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 Ca^{2+} 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 hypocalcuria 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:

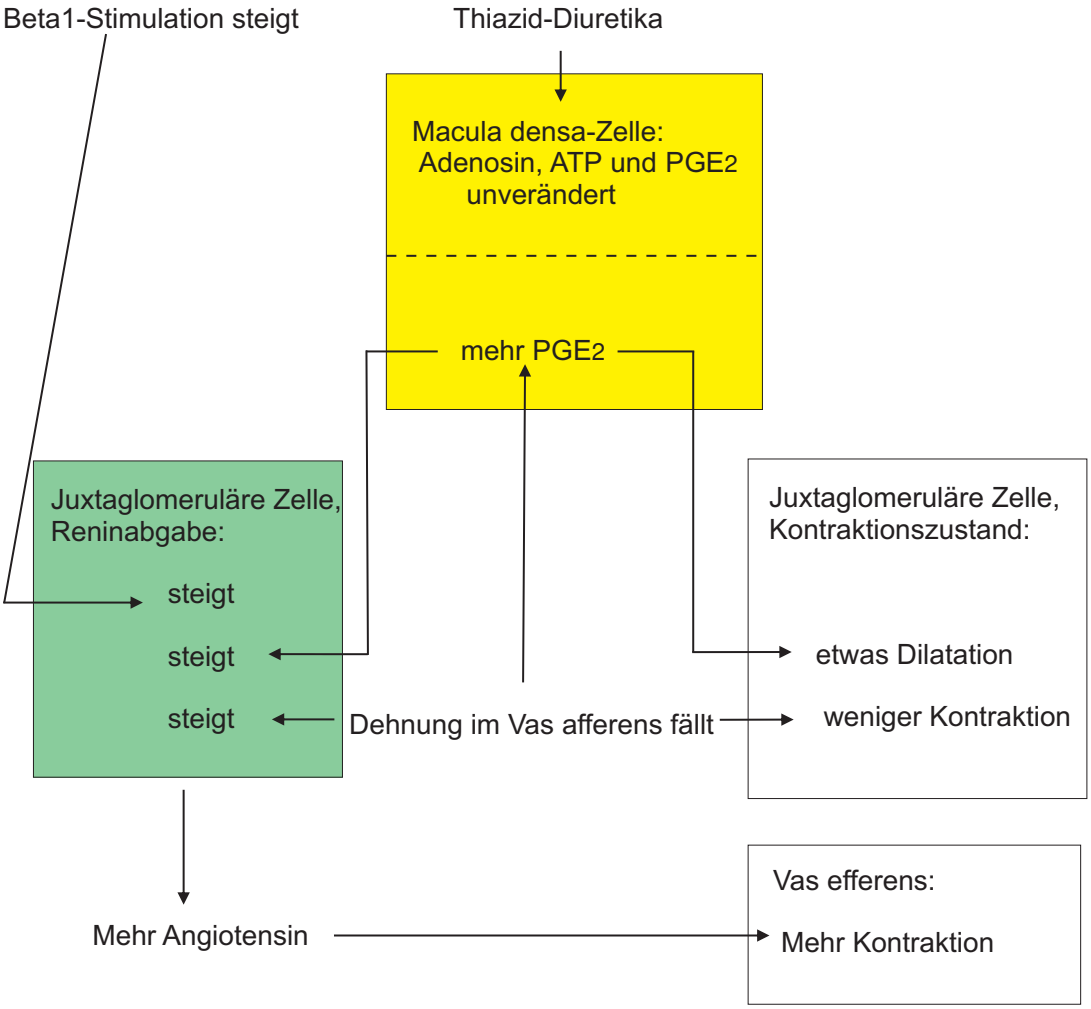


Abb. 29.6. Indirekte geringe Wirkung der Thiazide auf die Macula densa: Weil Thiaziddiuretika den Blutdruck senken, nimmt die beta1-Stimulation der juxtaglomerulären Zellen zu und die Macula-Zellen produzieren doch vermehrt Renin. Renin wird - individuell unterschiedlich - kaum bis deutlich mehr freigesetzt, die Nierendurchblutung ändert sich kaum, die glomeruläre Filtrationsrate nimmt leicht ab.

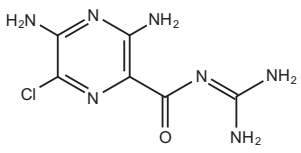
Anm. 17:
ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (2002) Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker 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:
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

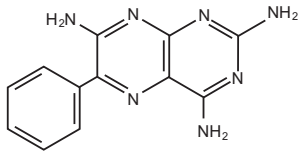
Hughes AD (2004). How do thiazide and thiazide-like drug lower blood pressure? J Renin Angiotensin Aldosteron Syst 5:155-160.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15803433

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:



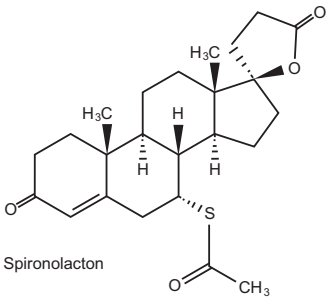
Amilorid



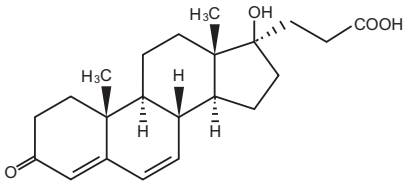
Triamteren

Anm. 21:
Bioverfügbarkeit < 50%, aber schlechter, wenn es mit den Mahlzeiten eingenommen wird. Deshalb vor dem Essen p.o. 1 x 5 mg Amilorid + 50 mg Hydrochlorothiazid. Plasmahalbwertszeit 7,5 h. 75% werden renal eliminiert, der Rest metabolisiert.

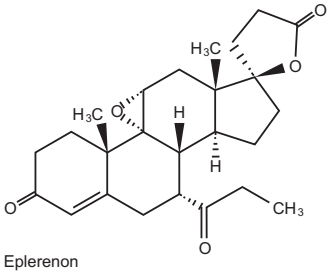
Anm. 22:



Spironolacton



Canrenonsäure



Eplerenon

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: 10ml der Ampullenlösung mit 200 mg iv 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

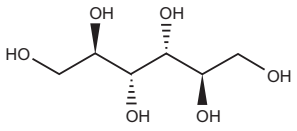
Anm. 27:
Hu LJ, Deng SB, Du JL, Chen YQ, She Q (2013) Additional Use of an Aldosterone Antagonist in Patients with Mild-to-Moderate Chronic Heart Failure: a systematic review and meta-analysis. Br J Clin Pharmacol 75:1202-1212.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23088367

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 (Inspra®): Bei Coronarinfarkt nach Abklingen der instabilen Phase Beginn mit 25 mg/Tag, nach Einstellung des Plasmakaliums 50 mg/Tag als Zieldosis.

Anm. 30:



Mannitol

Anm. 31:
Mannitol 2ml der 15%igen Mannitol- Lösung pro kg KG und Stunde, Gesamtdosis 10 ml pro kg KG und Tag.

Kapitel 30: Renin-Angiotensin-System

Anm. 1:
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.

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

Anm. 2:
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:
NH_2-Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-COOH

Anm. 4:
z. B. DAG-PKC-Ras-Raf-MEK-ERK1/2- nukleäre Transkriptionsfaktoren.

Anm. 5:
Der AT_2-Rezeptor transduziert seine Signale über $G\alpha_i$. 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 Arteriolen (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).

Zhu YC, Zhu YZ, Lu N, Wang MJ, Wang YX, Yao T (2003). Role of angiotensin AT_1 and AT_2 receptors in cardiac hypertrophy and cardiac remodelling. Clin Exp Pharmacol Physiol 30:911-918.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14678229

Lako-Futo Z, Szokodi I, Sarman B, Foldes G, Tokola H, Ilves M, Leskinen H, Vuolteenaho O, Skoumal R, de Chatel R, Ruskoaho H, Toth M (2003). Evidence for a functional role of angiotensin II type 2 receptor in the cardiac hypertrophic process in vivo in the rat heart. Circulation 108:2414-2422.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14568903

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:
Tharaux PL, Chatziantoniou C, Fakhouri F, Dussaule JC (2000). Angiotensin II activates collagen I gene through a mechanism involving the MAP/ER kinase pathway. Hypertension 36:330-336.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10988260

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

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

Anm. 7:
Dostal DE (2001). Regulation of cardiac collagen: angiotensin and cross-talk with local growth factors. Hypertension 37:841-844.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11244005

Ostrom RS, Naugle JE, Hase M, Gregorian C, Swaney JS, Insel PA, Brunton LL, Meszaros JG (2003). Angiotensin II enhances adenylyl cyclase signaling via Ca2+/calmodulin. Gq-Gs cross-talk regulates collagen production in cardiac fibroblasts. J Biol Chem 278:24461-24468.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12711600

Sun Y, Weber KT (2003). RAS and connective tissue in the heart. Int J Biochem Cell Biol 35:919-931.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12676176

Tharaux PL, Chatziantoniou C, Fakhouri F, Dussaule JC (2000). Angiotensin II activates collagen I gene through a mechanism involving the MAP/ER kinase pathway. Hypertension 36:330-336.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10988260

O'Driscoll G, Green D, Rankin J, Stanton K, Taylor R (1997). Improvement in endothelial function by angiotensin converting enzyme inhibition in insulin-dependent diabetes mellitus. J Clin Invest 100:678-684.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9239416

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 20. März 2013

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

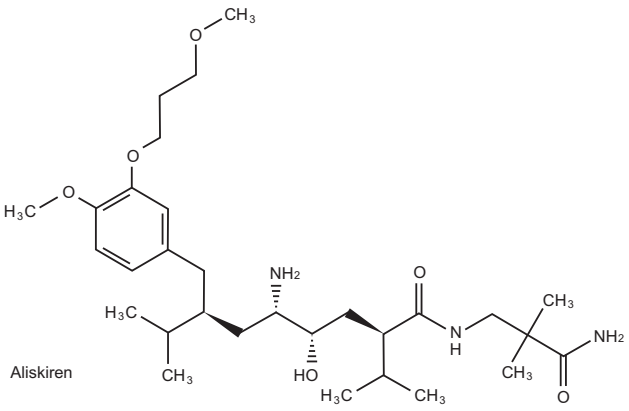
Sealey JE and Laragh JH (2007). Aliskiren, the first renin inhibitor for treating hypertension: reactive renin secretion may limit its effectiveness. Am J Hypertens 20:587-597.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17485026

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 tägl. 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.

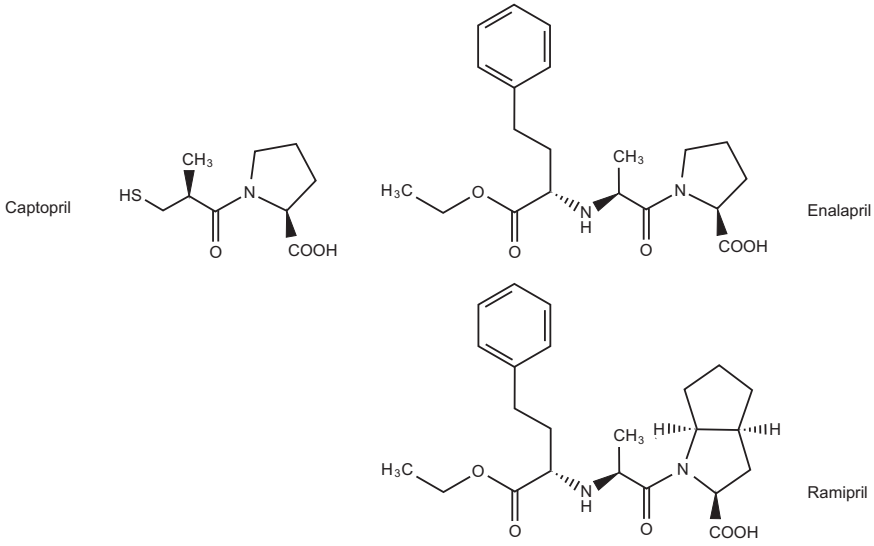
Wenigstens 20% der resorbierten Dosis werden durch CYP 3A4 metabolisiert. Der Rest der resorbierten Dosis wird biliär eliminiert.

► 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 Hyperkaliämie (bedingt durch Pharmaka oder Erkrankungen) wird verstärkt.

► Kontraindikationen: Kombination mit ACE-Hemmern oder AT_1 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:

Testa MA, Anderson RB, Nackley JF, Hollenberg NK (1993). Quality of life and antihypertensive therapy in men. A comparison of captopril with enalapril. The Quality-of-Life Hypertension Study Group. N Engl J Med 328:97-913.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=8446137

Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, Luomanmaki K, Dahlöf B, de Faire U, Morlin C, Karlberg BE, Wester PO, Bjorck JE (1999). Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. Lancet 353:611-616.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10030325

Ekbom T, Linjer E, Hedner T, Lanke J, de Faire U, Wester PO, Dahlöf B, Schersten B (2004). Cardiovascular events in elderly patients with isolated systolic hypertension. A subgroup analysis of treatment strategies in STOP-Hypertension-2. Blood Press 13:137-141.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15223721

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

Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, Deedwania PC, Ney DE, Snavely DB, Chang PI (1997). Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). Lancet 349:747-752.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=974572

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

Konstam MA, Patten RD, Thomas I, Ramahi T, La Bresh K, Goldman S, Lewis W, Gradman A, Self KS, Bittner V, Rand W, Kinan D, Smith JJ, Ford T, Segal R, Udelson JE (2000). Effects of losartan and captopril on left ventricular volumes in elderly patients with heart failure: results of the ELITE ventricular function substudy. Am Heart J 139:1081-1087.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10827391

Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G (2000). Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 342:145-153.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10639539

Lonn E, Shaikholeslami R, Yi Q, Bosch J, Sullivan B, Tanser P, Magi A, Yusuf S (2004). Effects of ramipril on left ventricular mass and function in cardiovascular patients with controlled blood pressure and with preserved left ventricular ejection fraction: a substudy of the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Trial. J Am Coll Cardiol 43:2200-2206.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15193680

Majumdar SR, McAlister FA, Cree M, Chang WC, Packer M, Armstrong PW (2004). Do evidence-based treatments provide incremental benefits to patients with congestive heart failure already receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors? A secondary analysis of one-year outcomes from the Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival (ATLAS) study. Clin Ther 26:694-703.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15220013

Anm. 14:
Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ, Jr., Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, et al. (1992). Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. N Engl J Med 327:669-677.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1386652

Swedberg K, Held P, Kjekshus J, Rasmussen K, Ryden L, Wedel H (1992). Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). N Engl J Med 327:678-684.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1495520

(AIRE investigators) (1993). Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Lancet 342:821-828.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=8104270

(GISSI group) (1994). GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. Lancet 343:1115-1122.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=7910229

Rutherford JD, Pfeffer MA, Moye LA, Davis BR, Flaker GC, Kowey PR, Lamas GA, Miller HS, Packer M, Rouleau JL, et al. (1994). Effects of captopril on ischemic

events after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement trial. SAVE Investigators. Circulation 90:1731-1738.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=7923656

(ISIS-4 collaborative group) (1995). ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Lancet 345:669-685.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=7661937

Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliasen P, Lyngborg K, Videbaek J, Cole DS, Auclert L, Pauly NC (1995). A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. N Engl J Med 333:1670-1676.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=7477219

Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP, Franzosi M, Santoro L, Tognoni G (1997). Effect of the ACE inhibitor lisinopril on mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction: data from the GISSI-3 study. Circulation 96:4239-4245.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9416888

Borghi C, Marino P, Zardini P, Magnani B, Collatina S, Ambrosioni E (1997). Post acute myocardial infarction: the Fosinopril in Acute Myocardial Infarction Study (FAMIS). Am J Hypertens 10:247S-254S.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9366281

(AIRE group) (1998). Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Circulation 97:2202-2212.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9631869

Borghi C, Bacchelli S, Esposti DD, Bignamini A, Magnani B, Ambrosioni E (1999). Effects of the administration of an angiotensin-converting enzyme inhibitor during the acute phase of myocardial infarction in patients with arterial hypertension. SMILE Study Investigators. Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation. Am J Hypertens 12:665-672.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10411363

Dickstein K, Kjekshus J (1999). Comparison of the effects of losartan and captopril on mortality in patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL trial design. Optimal Therapy in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan. Am J Cardiol 83:477-481.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1073846

Gustafsson I, Torp-Pedersen C, Kober L, Gustafsson F, Hildebrandt P (1999). Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril on mortality and morbidity in diabetic patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction. Trace Study Group. J Am Coll Cardiol 34:83-89.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10399995

Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G (2000). Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 342:145-153.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10639539

Dickstein K, Kjekshus J (2002). Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. Lancet 360:752-760
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12241832

Fox KM (2003). Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet 362:782-788.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=13678872

Arnold JM, Yusuf S, Young J, Mathew J, Johnstone D, Avezum A, Lonn E, Pogue J, Bosch J (2003). Prevention of Heart Failure in Patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. Circulation 17:1284-1290.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12628949

Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de WF, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM (2003). Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. N Engl J Med 349:1893-1906.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14610160
Bertrand ME (2004). Provision of cardiovascular protection by ACE inhibitors: a re-

view of recent trials. Curr Med Res Opin 20:1559-1569.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15462689

Kjoller-Hansen L, Steffensen R, Grande P (2004). Extended follow-up of patients randomly assigned in the Angiotensin-converting enzyme inhibition Post-Revascularization Study (APRES). Am Heart J 148:475-480.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15389235

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:
Sraer JD, Kanfer A, Rondeau E, Lacave R (1989). Role of the renin-angiotensin system in the regulation of glomerular filtration. J Cardiovasc Pharmacol 14 Suppl 4:S21-5.:S21-S25.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2483424

Mancini GB, Henry GC, Macaya C, O'Neill BJ, Pucillo AL, Carere RG, Wargovich TJ, Mudra H, Luscher TF, Klibaner MI, Haber HE, Uprichard AC, Pepine CJ, Pitt B (1996). Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing ENdothelial Dysfunction) Study. Circulation 94:258-265.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=8759064

Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JF, Motolese M, Ponticelli C, Ritz E, Zucchelli P (1996). Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. N Engl J Med 334:939-945.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=8596594

The Gisen Group (1997). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Lancet 349:1857-1863.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9217756

(EUCLID study group) (1997). Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. The EUCLID Study Group. Lancet 349:1787-1792.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9269212

Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, Gaspari F, Benini R, Remuzzi G (1998). Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). Ramipril Efficacy in Nephropathy. Lancet 352:1252-1256.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9788454

Ravid M, Brosh D, Levi Z, Bar-Dayan Y, Ravid D, Rachmani R (1998). Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive, normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 128:982-988.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9625684

Vermes E, Ducharme A, Bourassa MG, Lessard M, White M, Tardif JC (2003). Enalapril reduces the incidence of diabetes in patients with chronic heart failure: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). Circulation 17:1291-1296.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12628950

Praga M, Gutierrez E, Gonzalez E, Morales E, Hernandez E (2003). Treatment of IgA nephropathy with ACE inhibitors: a randomized and controlled trial. J Am Soc Nephrol 14:1578-1583.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12761258

Scheen AJ (2004). Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. Part 1. A meta-analysis of randomised clinical trials. Diabetes Metab 30:487-496.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15671918

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, Lanas 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

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:
Sturrock ND, Struthers AD (1993). Non-steroidal anti-inflammatory drugs and angiotensin converting enzyme inhibitors: a commonly prescribed combination with variable effects on renal function. Br J Clin Pharmacol 35:343-348.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=8485013

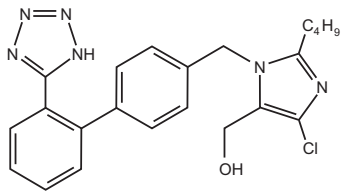
Harris RC, Zhang MZ, Cheng HF (2004). Cyclooxygenase-2 and the renal renin-angiotensin system. Acta Physiol Scand 181:543-547.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15283769
Bundesärztekammer (1994). Hypoglykämien aufgrund von Wechselwirkungen zwischen ACE-Hemmern und Insulin oder oralen Antidiabetika. Dtsch Ärztebl 91: B1162

Anm. 21:

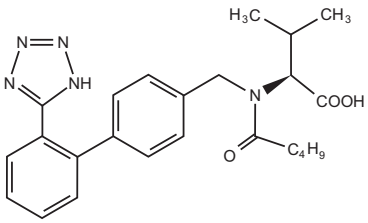
Nightingale SL (1992). Warnings of use of ACE inhibitors in second and third trimester of pregnancy. JAMA 267:2445.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1349355

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

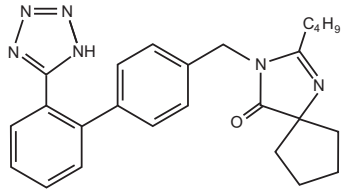
Anm. 22:



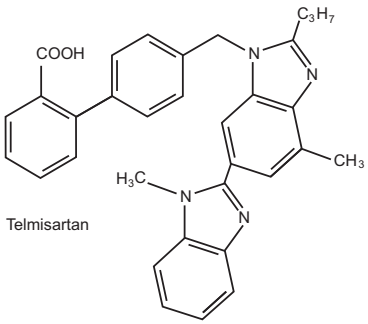
Losartan



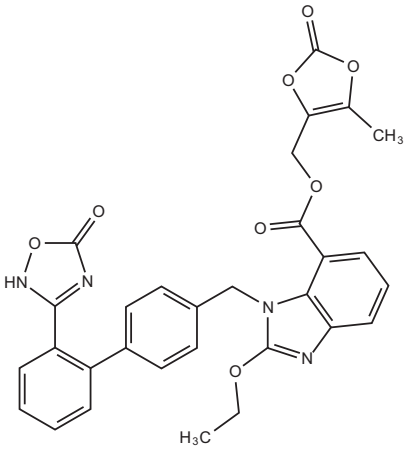
Valsartan



Irbesartan



Telmisartan



Azilsartan medoxomil

Anm. 23:
allgemein und übergreifend:

Simpson KL, McClellan KJ (2000). Losartan: a review of its use, with special focus on elderly patients. Drugs Aging 16:227-250.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10803861

Suzuki H, Kanno Y (2005). Effects of candesartan on cardiovascular outcomes in Japanese hypertensive patients. Hypertens Res 28:37-314.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16138560

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

Hypertonie

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

Herzinsuffizienz

Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, Deedwania PC, Ney DE, Snavely DB, Chang PI (1997). Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). Lancet 349:747-752.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=974572

Konstam MA, Patten RD, Thomas I, Ramahi T, La Bresh K, Goldman S, Lewis W, Gradman A, Self KS, Bittner V, Rand W, Kinan D, Smith JJ, Ford T, Segal R, Udelson JE (2000). Effects of losartan and captopril on left ventricular volumes in elderly patients with heart failure: results of the ELITE ventricular function substudy. Am Heart J 139:1081-1087.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10827391

Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, Konstam MA, Riegger G, Klinger GH, Neaton J, Sharma D, Thiyagarajan B (2000). Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart

failure: randomised trial - the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. Lancet 355:1582-1587.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10821361

Cohn N, Tognoni G, and ValHEFT investigators (2001). A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. New Engl J Med 345:1667-1675.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11759645

Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, Latini R, Tognoni G, Cohn JN (2002). Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. J Am Coll Cardiol 40:1414-1421.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12392830

Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K (2003). Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. Lancet 362:772-776.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=13678870

McMurray J, Ostergren J, Pfeffer M, Swedberg K, Granger C, Yusuf S, Held P, Michelson E, Olofsson B (2003). Clinical features and contemporary management of patients with low and preserved ejection fraction heart failure: baseline characteristics of patients in the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. Eur J Heart Fail 5:261-270.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12798823

McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer MA (2003). Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. Lancet 362:767-771.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=13678869

Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Yusuf S, Pocock S (2003). Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. Lancet 362:759-766.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=13678868

Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J (2003). Effects of candesartan in patients with chronic heart

failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. Lancet 362:777-781.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=13678871

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

Dickstein K, Kjekshus J (1999). Comparison of the effects of losartan and captopril on mortality in patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL trial design. Optimal Therapy in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan. Am J Cardiol 83:477-481.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1073846

Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Dickstein K, Kjekshus J (2002). Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. Lancet 360:752-760.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11937178

Dickstein K, Kjekshus J (2002). Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. Lancet 360:752-760.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12241832

Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de WF, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM (2003). Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. N Engl J Med 349:1893-1906.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14610160

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 iNfarcTion) 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

Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S (2001). Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 345:861-869.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11565518

Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I (2001). Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med%2 ;345:851-860.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11565517

Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P (2001). The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 345:870-878.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11565519

Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau JL, Drury PL, Esmatjes E, Hricik D, Parikh CR, Raz I, Vanhille P, Wiegmann TB, Wolfe BM, Locatelli F, Goldhaber SZ, Lewis EJ (2003). Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. Ann Intern Med 138:542-549.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12667024

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

Okada H, Watanabe Y, Inoue T, Kobayashi T, Kikuta T, Kanno Y, Ban S, Suzuki H (2004). Angiotensin II type 1 receptor blockade attenuates renal fibrogenesis in an immune-mediated nephritic kidney through counter-activation of angiotensin II type 2 receptor. Biochem Biophys Res Commun 314:403-408.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14733919

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

Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Berger J, Zidek W, Treib J, Einhaupl K, Diener HC, Dominiak P (2003). The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. Stroke 34:1699-1703.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12817109

Sokol SI, Portnay EL, Curtis JP, Nelson MA, Hebert PR, Setaro JF, Foody JM (2004). Modulation of the renin-angiotensin-aldosterone system for the secondary prevention of stroke. Neurology 63:208-213.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15277610

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

Kapitel 31: Pharmakologie des Kohlehydratstoffwechsels

Anm. 1:
Therapie allgemein
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 13. Jun 2013

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 (UKPDS): 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

Drexler AJ and Robertson C (2001) Type 2 diabetes. How new insights, new drugs are changing clinical practice. Geriatrics 56:20-23.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11417371

Yki-Jarvinen H (2002) Combination therapy with insulin and oral agents: optimizing glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Metab Res Rev 18 Suppl 3:S77-81.:S77-S81.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12324990

Wright A, Burden AC, Paisey RB, Cull CA, and Holman RR (2002) Sulfonylurea inadequacy: efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS 57) Diabetes Care 25:330-336.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11815505

Das SK and Chakrabarti R (2005) Non-insulin dependent diabetes mellitus: present therapies and new drug targets. Mini Rev Med Chem 5:1019-1034.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16307531

Krentz AJ and Bailey CJ (2005) Oral antidiabetic agents: current role in type 2 diabetes mellitus. Drugs 65:385-411.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15669880

Homko CJ and Trout K (2006) Women and diabetes. Nurs Clin North Am 41:549-65, vi.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17059974

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

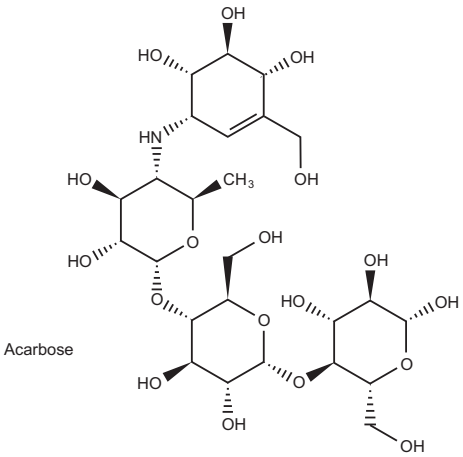
Balfour JA, McTavish D (1993) Acarbose. An update of its pharmacology and therapeutic use in diabetes mellitus. Drugs 46:1025-1054.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=7510610

Holman RR, Cull CA, Turner RC (1999) A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (U.K. Prospective Diabetes Study 44) Diabetes Care 22:960-964.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10372249

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

Henness 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:



Acarbose

Anm. 4:

Insuline

Cuatrecasas P, Jacobs S (Eds) (1990) Insulin. Handb Exp Pharmacol 92. Berlin: Springer.

Colwell JA (1996) Intensive insulin therapy in type II diabetes: rationale and col-laborative clinical trial results. Diabetes 45 Suppl 3:S87-90.:S87-S90.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=8674902

Dijkhuizen-Overes AM (2001) Education of patients and use of insulin pumps in diabetic treatment. EDTNA ERCA J 27:207-210.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11902636

Bolli GB (2001) Physiological insulin replacement in type 1 diabetes mellitus. Exp Clin Endocrinol Diabetes 109 Suppl 2:S317-32.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11460580

Mudaliar S and Edelman SV (2001) Insulin therapy in type 2 diabetes. Endocrinol Metab Clin North Am 30:935-982.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11727406

Larger E (2005) Weight gain and insulin treatment. Diabetes Metab 31:4S51-4S56.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16389899

Anm. 5:

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 Novomix®:	B28 ***Asp***
Insulin lispro Humalog®, Liprolog®:	B28 ***Lys***, B29 ***Pro***
Insulin glulisin Apidra®:	B03 ***Lys***, B29 ***Glu***
Insulin detemir: Levemir®	*B30* ***Thr*** ersetzt durch ***Myristinsäure***
Insulin glargin Lantus®:	B29***Arg***, B30 ***Arg***, A21 ***Gly***

Anm. 6:

Rosič NK, Standaert ML, and Pollet RJ (1985) The mechanism of insulin stimulation of (Na^+,K^+)-ATPase transport activity in muscle. J Biol Chem 260:6206-6212.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2987218

Hundal HS and Klip A (1993) Regulation of glucose transporters and the Na/K-ATPase by insulin in skeletal muscle. Adv Exp Med Biol 334:63-78.:63-78.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=8249696

Sweeney G and Klip A (1998) Regulation of the Na+/K+-ATPase by insulin: why and how? Mol Cell Biochem 182:121-133.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9609121

Chibalin AV, Kovalenko MV, Ryder JW, Feraille E, Wallberg-Henriksson H, and Zierath JR (2001) Insulin- and glucose-induced phosphorylation of the Na(+),K(+)-adenosine triphosphatase alpha-subunits in rat skeletal muscle. Endocrinology 142:3474-3482.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11459793

Tricarico D, Montanari L, and Conte CD (2003) Involvement of $3Na^+/2K^+$ ATP-ase and Pi-3 kinase in the response of skeletal muscle ATP-sensitive K+ channels to insulin. Neuromuscul Disord 13:712-719.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14561494

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

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 (208) 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

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. 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
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

Lindholm A and Jacobsen LV (2001) Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin aspart. Clin Pharmacokinet 40:641-659.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11605714

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

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

Meece JD and Campbell RK (2002) Insulin lispro update. Diabetes Educ 28:269-277.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11924304

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

Chapman TM and Perry CM (2004) Insulin detemir: a review of its use in the management of type 1 and 2 diabetes mellitus. Drugs 64:2577-2595.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15516157

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 (208) 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:

Cruickshank 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:
Pahor M, Psaty BM, Alderman MH, Applegate WB, Williamson JD, and Furberg CD (2000) Therapeutic benefits of ACE inhibitors and other antihypertensive drugs in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 23:888-892.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1895836

Vermes E, Ducharme A, Bourassa MG, Lessard M, White M, and Tardif JC (2003) Enalapril reduces the incidence of diabetes in patients with chronic heart failure: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Circulation 107:1291-1296.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12628950

Kurtz TW and Pravenec M (2004) Antidiabetic mechanisms of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists: beyond the renin-angiotensin system. J Hypertens 22:2253-2261.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15614015

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, Schiffers 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, Gonoi 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:
Limburg PJ, Katz H, Grant CS, and Service FJ (1993) Quinine-induced hypoglycemia. Ann Intern Med 119:218-219.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=8323090

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

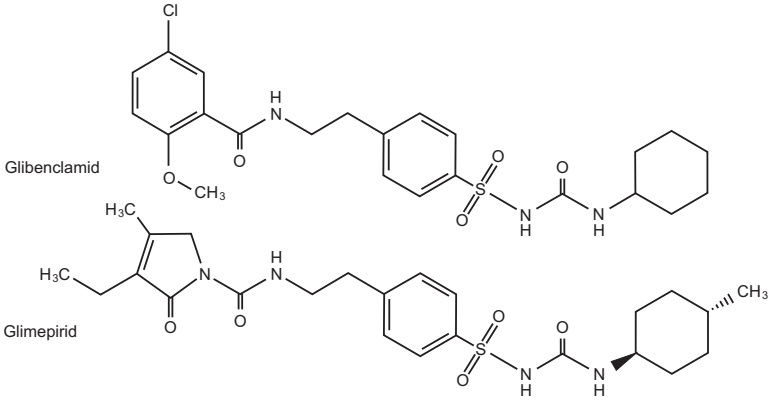
Langtry HD and Balfour JA (1998) Glimepiride. A review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. Drugs 55:563-584.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9561345

Graal MB and Wolffenbuttel BH (1999) The use of sulphonylureas in the elderly. Drugs Aging 15:471-481.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10641958

Riveline JP, Danchin N, Ledru F, Varroud-Vial M, and Charpentier G (2003) Sulfonylureas and cardiovascular effects: from experimental data to clinical use. Available data in humans and clinical applications. Diabetes Metab 29:207-222.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12909809

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:
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:
An der MHH sind von den zahlreichen Derivaten nur Glibenclamid und Glimepirid in Gebrauch.

	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
Anfangsdosis	1 x 1,75 mg/Tag	1 x 1mg/Tag

Tabelle 31.2. 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.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10926309

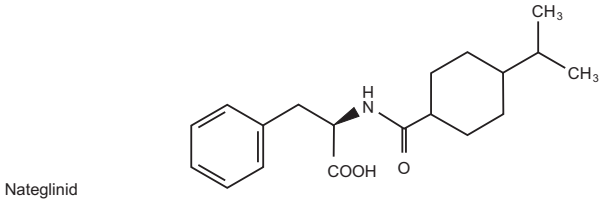
Culy CR and Jarvis B (2001) Repaglinide: a review of its therapeutic use in type 2 diabetes mellitus. Drugs 61:1625-1660.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11577798

Hatorp V (2002) Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide. Clin Pharmacokinet 41:471-483.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1283976

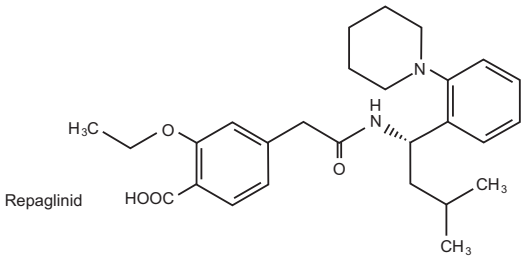
McLeod JF (2004) Clinical pharmacokinetics of nateglinide: a rapidly-absorbed, short-acting insulinotropic agent. Clin Pharmacokinet 43:97-120.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14748619

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



Repaglinid

Anm. 25:
Nateglinid (Starlix®) Start 60 mg, steigend bis 3 x120 mg. Repaglinid (NovoNorm®) Startdosis 1 mg, steigend bis 4 x 1 mg.

Anm. 26:
Nateglinid: Schneller Wirkungseinsatz (t_{max} < 1h), eliminiert hauptsächlich durch CYP 2D9, HWZ 1,5 h. Repaglinid ähnlich Nateglinid, aber eliminiert durch CYP 2C8 (deshalb Interaktion mit Rifampicin und Wirkstoffen im Johanniskraut).

Anm. 27:
Göke R, Fehmann HC, Linn T, Schmidt H, Krause M, Eng J, and Göke B (1993) Exendin-4 is a high potency agonist and truncated exendin-(9-39)-amide an antagonist at the glucagon-like peptide 1-(7-36)-amide receptor of insulin-secreting beta-cells. J Biol Chem 268:19650-19655.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=8396143

Thorens B, Porret A, Buhler L, Deng SP, Morel P, and Widmann C (1993) Cloning and functional expression of the human islet GLP-1 receptor. Demonstration that exendin-4 is an agonist and exendin-(9-39) an antagonist of the receptor. Diabetes 42:1678-1682.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=8405712

Chepurny OG and Holz GG (2002) Over-expression of the glucagon-like peptide-1 receptor on INS-1 cells confers autocrine stimulation of insulin gene promoter activity: a strategy for production of pancreatic beta-cell lines for use in transplantation.

Cell Tissue Res 307:191-201.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11845326

Vella A, Shah P, Reed AS, Adkins AS, Basu R, and Rizza RA (2002) Lack of effect of exendin-4 and glucagon-like peptide-1-(7,36)-amide on insulin action in non-diabetic humans. Diabetologia 45:1410-1415.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12378382

Keating GM (2005) Exenatide. Drugs 65:1681-1692.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16060703

Odegard PS, Setter SM, and Iltz JL (2006) Update in the pharmacologic treatment of diabetes mellitus: focus on pramlintide and exenatide. Diabetes Educ 32:693-712.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16971704

Yoo BK, Triller DM, and Yoo DJ (2006) Exenatide: a new option for the treatment of type 2 diabetes. Ann Pharmacother 40:1777-1784.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16985091

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

Anm. 28:
Exanitid

NH_2-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-Pro-Ser

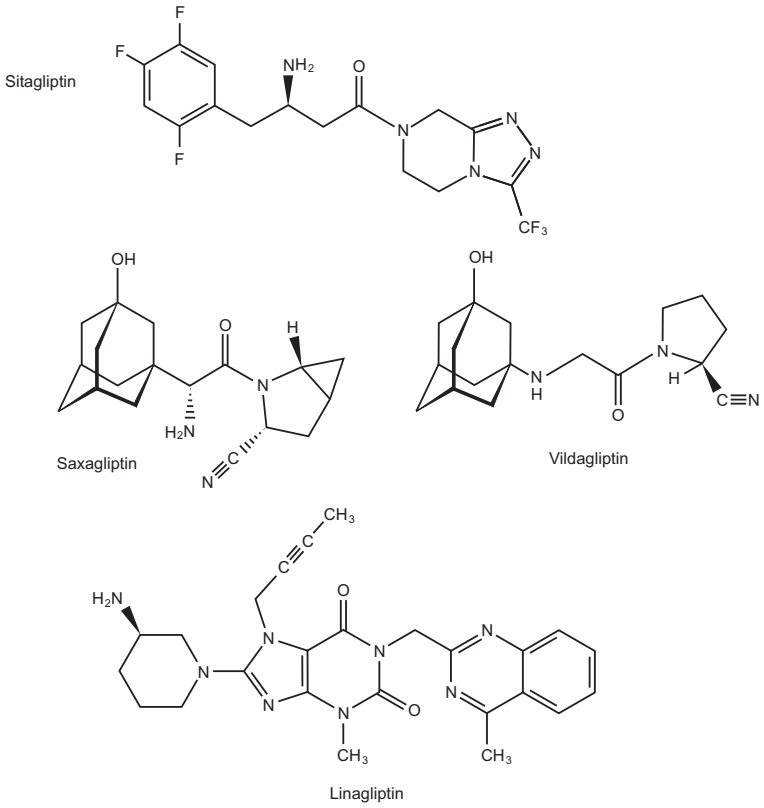
Anm. 29:
Exenatid (BYETTA®) wird eine Stunde vor dem Frühstück und eine Stunde vor dem

Abendessen (und nie nach den Mahlzeiten) s.c. injiziert. Erster Monat: 2 x 5 µg, danach 2 x 10 µg.

Anm. 30:
Exenatid (Byetta7) 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 (Victoza®) 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.

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

Gallwitz B (2005) New therapeutic strategies for the treatment of type 2 diabetes mellitus based on incretins. Rev Diabet Stud 2:61-69.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17491680

Herman GA, Stein PP, Thornberry NA, and Wagner JA (2007) Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes: focus on sitagliptin. Clin Pharmacol Ther 81:761-767.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17392725

Lyseng-Williamson KA (2007) Sitagliptin. Drugs 67:587-597.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17352516

Pratley RE and Salsali A (2007) Inhibition of DPP-4: a new therapeutic approach for the treatment of type 2 diabetes. Curr Med Res Opin 23:919-931.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17407649

Anm. 34:
Sitagliptin (Januvia®)1 x 100 mg p.o . unabhängig vom Essen.

Anm. 35:
C_{max} wird nach 1-4 h erreicht. Bvf 87% (nahrungsunabhängig), Plasmaproteinbindung 38%. Das V_d bei Erwachsenen von 198 l zeigt intrazelluläre Anreicherung an; Sitagliptin wird mit verschiedenen Transportern über Zellmembranen transportiert.

Anm. 36:
Ahren B (208) Novel combination treatment of type 2 diabetes DPP-4 inhibition + metformin. Vasc Health Risk Manag 4:383-394.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18561513

Amori RE, Lau J, Pittas AG (2007) Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. JAMA 298:194-206.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17622601

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. 37:
Vildagliptin Bvf 85%, V_d 7 l, PPB 9,3%, HEZ 2 h. Vildagliptin wird in der Niere zum größeren Teil hydrolysiert, hydrolysiertes und unverändertes Vildagliptin werden renal eliminiert.

Anm. 38:
Vildagliptin (Galvus®) 2 x 50 mg/Tag. Festkombination mit Metformin: Eucreas®. Leberenzyme überwachen. In Deutschland aus kommerziellen Gründen vom Markt.

Anm. 39:
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®) 1 x 5 mg/Tag p.o. in Kombination mit Metformin oder einem Sulfonylharnstoff.

Anm. 41:
Linagliptin (Trajenta®), HWZ 12 h, aber die Wirkung dauert wegen der festen Haftung am Enzym deutlich länger. Linagliptin wird über die Leber und Galle eliminiert. Die Interaktionen mit CYP 3A4-Substraten sind schwach. Linagliptin ist in Deutschland aus kommerziellen Gründen nicht mehr im Handel.

Anm. 42:
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 sulfonylurea-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

Stades AM, Heikens JT, Holleman F, and Hoekstra JB (2000) Effect of metformin on glycaemic control in type 2 diabetes in daily practice: a retrospective study. Neth J Med 56:86-90.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10759019

Hundal RS and Inzucchi SE (2003) Metformin: new understandings, new uses. Drugs 63:1879-1894.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12930161

Scarpello JH (2003) Improving survival with metformin: the evidence base today. Diabetes Metab 29:6S36-6S43.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14502099

Grant PJ (2003) Beneficial effects of metformin on haemostasis and vascular function in man. Diabetes Metab 29:6S44-6S52.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14502100

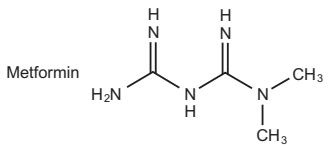
Wulffele MG, Kooy A, de Zeeuw D, Stehouwer CD, and Gansevoort RT (2004) The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. J Intern Med 256:1-14.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15189360

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.

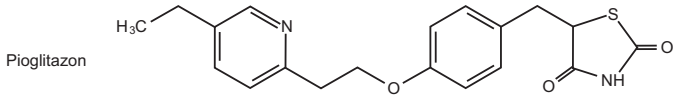
Anm. 45:
Beachte: Für das in der zitierten Literatur noch erwähnte Rosiglitazon ruht in Europa die Zulassung (Verdacht auf erhöhtes Herzinfarkt-Risiko).

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

Tack CJ and Smits P (2006) Thiazolidinedione derivatives in type 2 diabetes mellitus. Neth J Med 64:166-174. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16788214

Meier GR, Dieterle CD, Landgraf R (2006) Thiazolidindione. Stellenwert in der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Arzneimitteltherapie 24:423-431

Anm. 46:



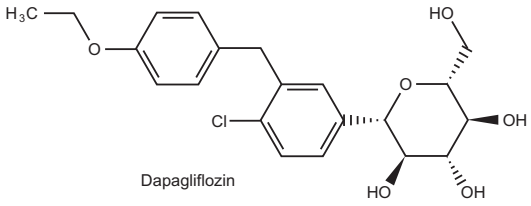
Anm. 47:
Pioglitazon, Anfangsdosis 1 x 15 mg/Tag, Steigerung bis 1 x 45 mg/Tag p.o. ,
unabhängig v. d. Mahlzeit

Anm. 48:
Bvf 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. 50:
Azoulay L, Yin H, Filion KB, Assayag J, Majdan A, Pollak MN, Suissa S (2012) The use of pioglitazone and the risk of bladder cancer in people with type 2 diabetes: nested case-control study. BMJ 344:e3645.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22653981.

Anm. 51:



Anm. 52:

Treibkraft ist das transmembranäre Na^+-Potential.

Anm. 53:

Dapagliflozin: Bvf 78 %, t_{max} 2 Std., PPB 91%, V_d 18 l, HEZ 12,9 Std.

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

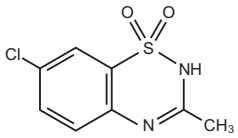
Anm. 55:

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:



Diazoxid

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

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:
Cholesterol Treatment Trialists‘ CTT Collaborators Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, GrayA, 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 ≥ 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

Anm. 5:
Dislipidämien: Neue Leitlinie:
http://leitlinien.dgk.org/files/2012_Pocket-Leitlinien_Dyslipidaemie.pdf
Zugriff 13. Juni 2013

www.lipid-liga.de
Zugriff 13. Juni 2013
Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerscheinungen DGFF (Lipid-Liga) Diagnostik & Therapie - Empfehlungen. Die Empfehlungen werden zeitnah angepasst.

Anm. 6:
US-Guidelines über
http://www.guidelines.gov/search/search.aspx?term=dyslipidemia
Zugriff 13. Juni 2013

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

Grundy 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:

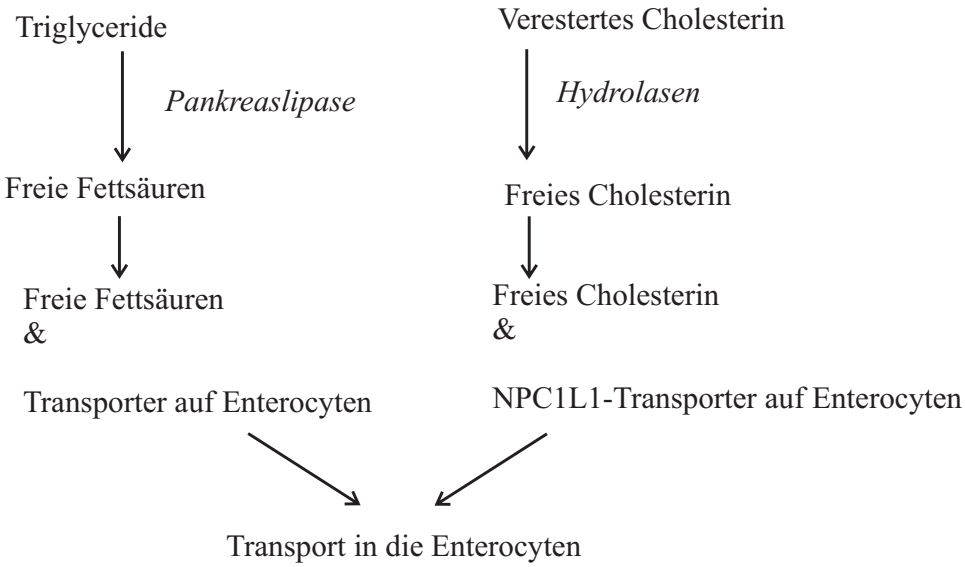


Abb. 32.1. Verdauung von Triglyceriden und Cholesterin, Aufnahme von freien Fettsäuren und Cholesterin in die Enterocyten. Orlistat hemmt die Pankreaslipase, Ezetimib blockiert Cholesterin-Rezeptoren auf Enterocyten.

Anm. 8:

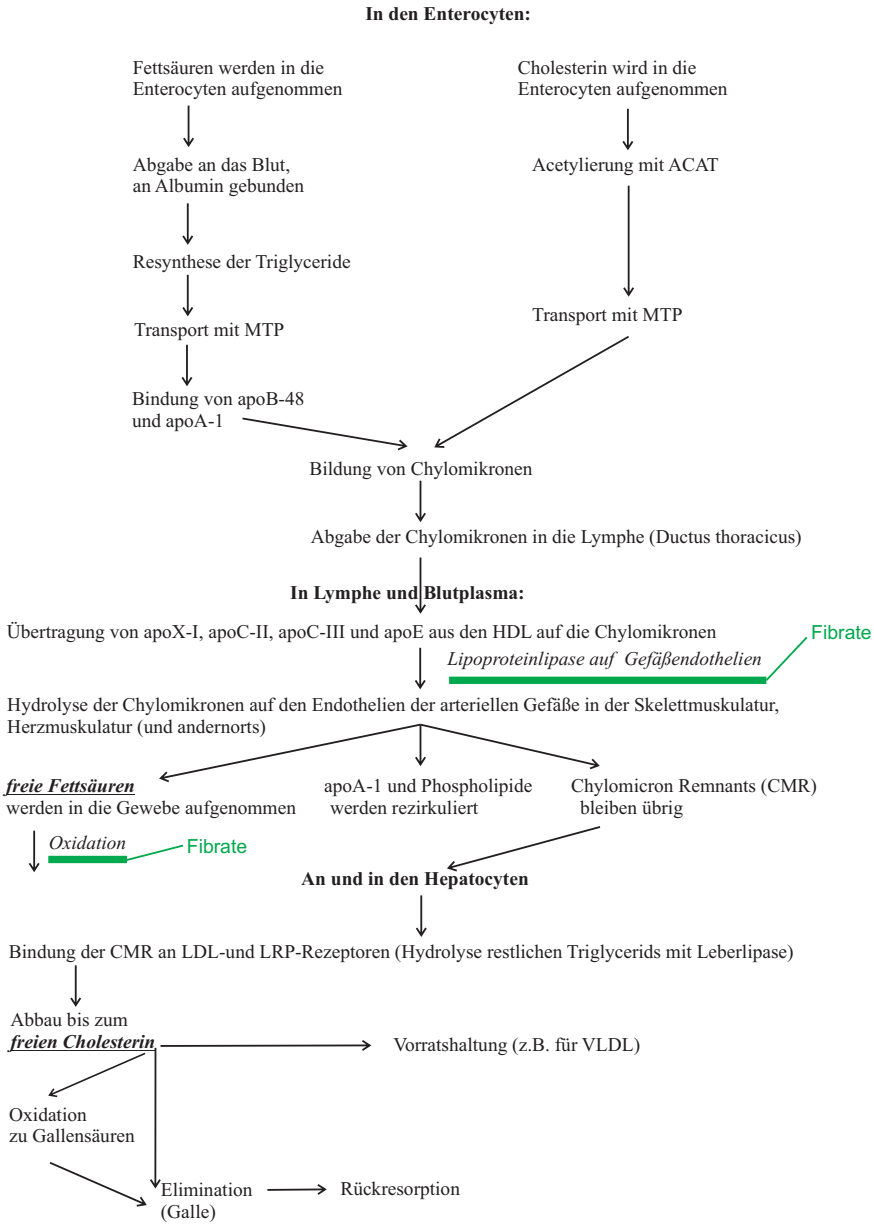


Abb. 32.2: Entstehen und Vergehen der Chylomikronen. Abkürzungen: ACAT Acetyl-Coenzym A: Cholesterin-O- acetyltransferase; apo Apoprotein; CMR chylomicron remnants; HDL high density lipoprotein; LDL low density lipoprotein; MTP microsomal triglycerid transport protein; NPC1L1 Niemann-Pick-like 1 protein; 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:

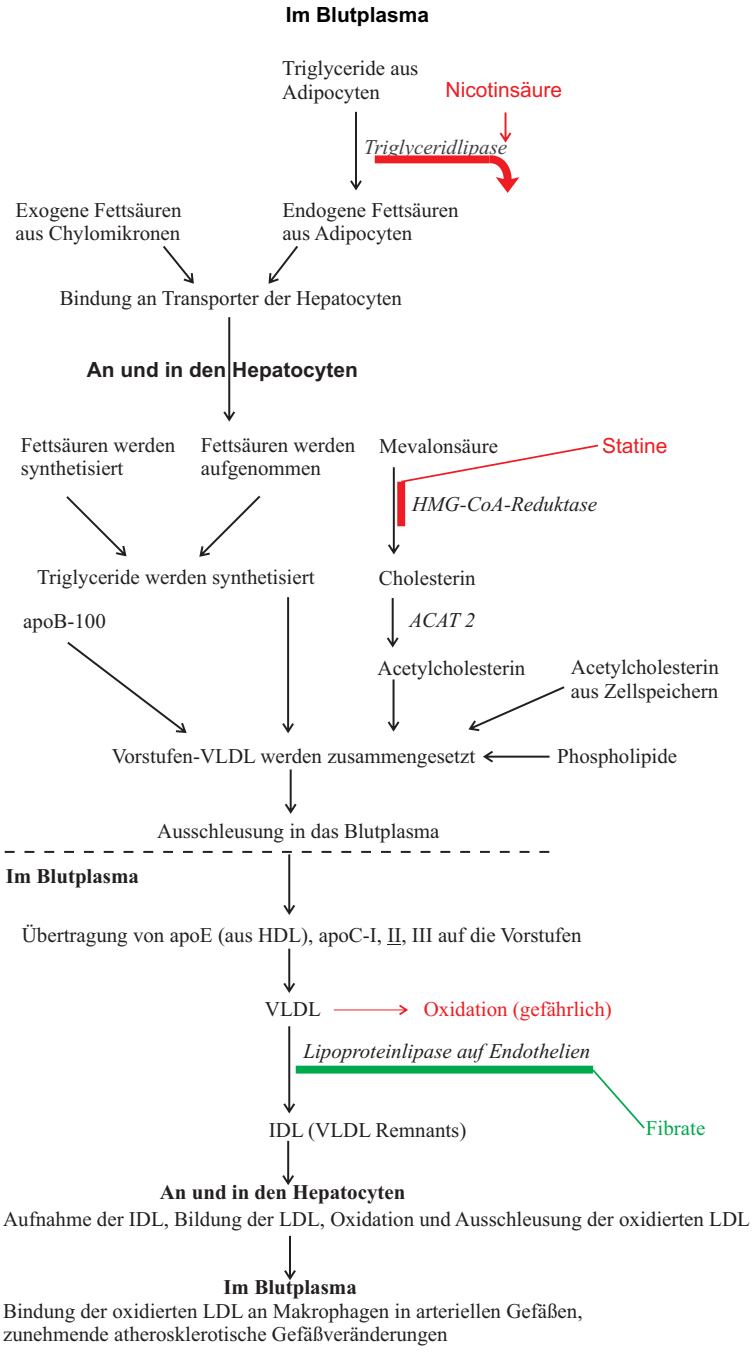


Abb. 32.3: Entstehen und Vergehen der VLDL . Abkürzungen: ACAT Acetyl-Coenzym A: Cholesterin-O-actyltransferase; apo Apoprotein; IDL intermediate density vesicles = VLDL remnants; LDL low density lipoprotein; MTP microsomal triglyce-

rid 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:

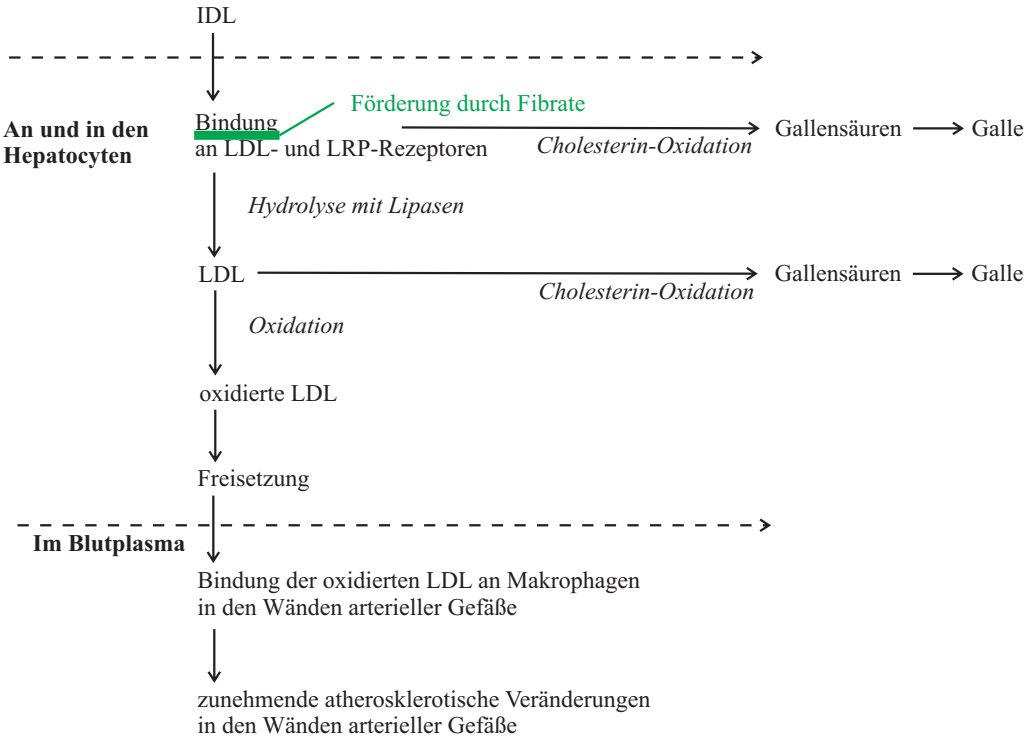


Abb. 32.4 Endstrecke des LDL-Weges.

Anm. 11:

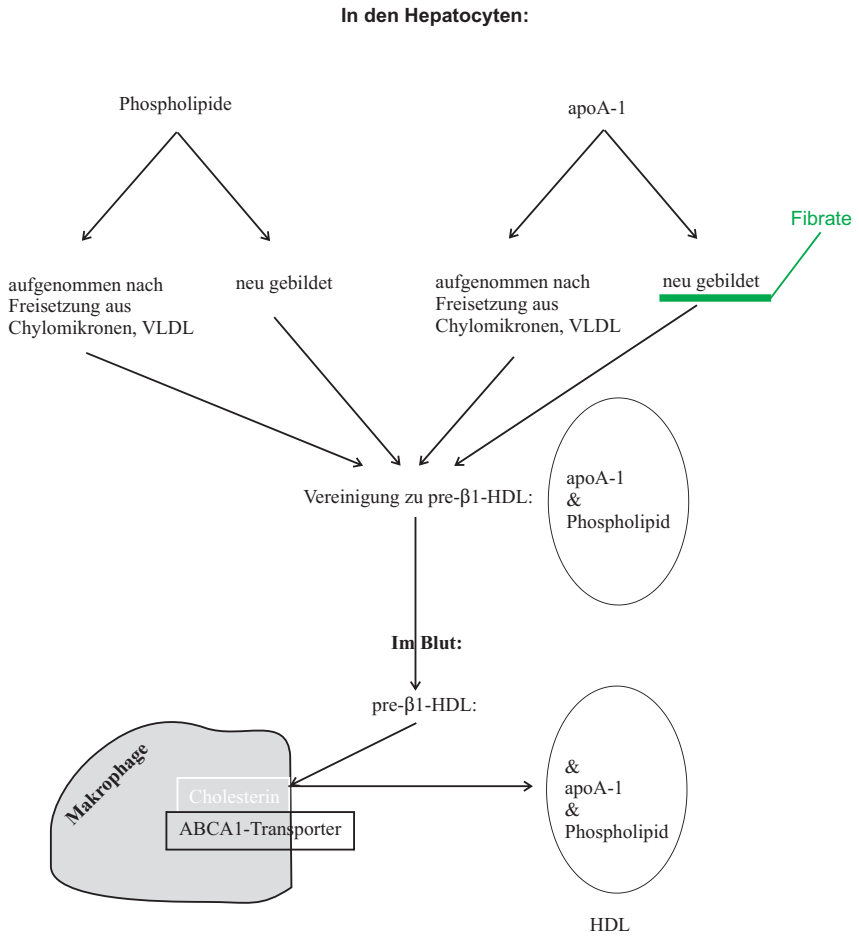


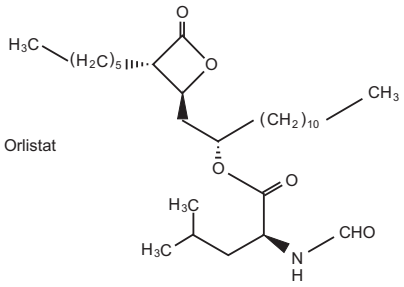
Abb. 32.5: Reverser Cholesterintransport mit HDL. Zuerst werden in den Hepatocyten Phospholipide bereitgestellt. Dies geschieht durch Wiedergewinnung aus lipase-verdauten Chylomikronen, lipase-verdauten VLDL und durch Neusynthese. In ähnlicher Weise wird das Apoprotein apoA-1 bereitgestellt. Aus beiden 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:
McNeely W and Benfield P (1998) Orlistat. Drugs 56:241-249.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9711448

Henness 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:



Orlistat

Anm. 15:
Orlistat (Xenical®) täglich 3 x 120 mg p.o. jeweils vor einer 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:
Nutescu EA and Shapiro NL (2003) Ezetimibe: a selective cholesterol absorption inhibitor. Pharmacotherapy 23:1463-1474.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14620392

Jeu L and Cheng JW (2003) Pharmacology and therapeutics of ezetimibe (SCH 58235), a cholesterol-absorption inhibitor. Clin Ther 25:2352-2387.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1460473

Patrick JE, Kosoglou T, Stauber KL, Alton KB, Maxwell SE, Zhu Y, Statkevich P, Iannucci R, Chowdhury S, Affrime M and Cayen MN (2002) Disposition of the selective cholesterol absorption inhibitor ezetimibe in healthy male subjects. Drug Metab Disposit 30:430-437.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1190197

Simard C and Turgeon J (2003) The pharmacokinetics of ezetimibe. Can J Clin Pharmacol 10 Suppl A:13A-20A.:13A-20A.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14571304

Bennett S, Sager P, Lipka L, Melani L, Suresh R, and Veltri E (2004) Consistency in efficacy and safety of ezetimibe coadministered with statins for treatment of hypercholesterolemia in women and men. J Womens Health (Larchmt) 13:1101-1107.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15650343

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

Pearson T, Denke M, McBride P, Battisti WP, Brady WE, and Palmisano J (2005) Effectiveness of the addition of ezetimibe to ongoing statin therapy in modifying lipid profiles and attaining low-density lipoprotein cholesterol goals in older and elderly patients: subanalyses of data from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Am J Geriatr Pharmacother 3:218-228.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16503317

Kosoglou T, Statkevich P, Johnson-Levonas AO, Paolini JF, Bergman AJ, and Alton KB (2005) Ezetimibe: a review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions. Clin Pharmacokinet 44:467-494.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15871634

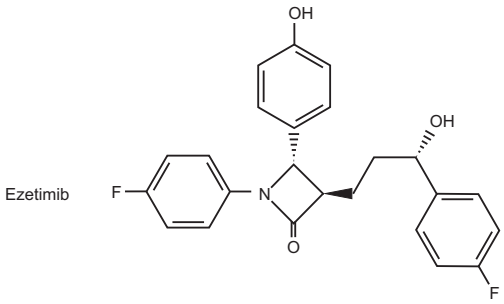
Garcia-Calvo M, Lisnock J, Bull HG, Hawes BE, Burnett DA, Braun MP, Crona JH, Davis HR, Jr., Dean DC, Detmers PA, Graziano MP, Hughes M, Macintyre DE, Ogawa A, O'neill KA, Iyer SP, Shevell DE, Smith MM, Tang YS, Makarewicz AM, Ujjainwalla F, Altmann SW, Chapman KT, and Thornberry NA (2005) The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) Proc Natl Acad Sci U S A 102:8132-8137.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15928087

Gotto AM, Jr. and Farmer JA (2006) Drug insight: the role of statins in combination with ezetimibe to lower LDL cholesterol. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 3:664-672.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17122799

Pearson GJ, Francis GA, Romney JS, Gilchrist DM, Opgenorth A, and Gyenes GT (2006) The clinical effect and tolerability of ezetimibe in high-risk patients managed in a specialty cardiovascular risk reduction clinic. Can J Cardiol 22:939-945.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16971979

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 (EZETROL®) 1 x 10 mg/Tag unabhängig vom Essen.

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:
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:
Todd PA and Goa KL (1990) Simvastatin. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in hypercholesterolaemia. Drugs 40:583-607.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2083515

McTavish D and Sorkin EM (1991) Pravastatin. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in hypercholesterolaemia. Drugs 42:65-89.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1718686

Mauro VF (1993) Clinical pharmacokinetics and practical applications of simvastatin. Clin Pharmacokinet 24:195-202.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=8343198

Quion JA and Jones PH (1994) Clinical pharmacokinetics of pravastatin. Clin Pharmacokinet 27:94-103.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=7955780

Plosker GL and McTavish D (1995) Simvastatin. A reappraisal of its pharmacology and therapeutic efficacy in hypercholesterolaemia. Drugs 50:334-363.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=8521762

Plosker GL and Wagstaff AJ (1996) Fluvastatin: a review of its pharmacology and use in the management of hypercholesterolaemia. Drugs 51:433-459.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=8882381

Haria M and McTavish D (1997) Pravastatin. A reappraisal of its pharmacological properties and clinical effectiveness in the management of coronary heart disease. Drugs 53:299-336.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9028747

Lea AP and McTavish D (1997) Atorvastatin. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of hyperlipidaemias. Drugs 53:828-847.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9129869

Langtry HD and Markham A (1999) Fluvastatin: a review of its use in lipid disorders. Drugs 57:583-606.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10235694

Hatanaka T (2000) Clinical pharmacokinetics of pravastatin: mechanisms of pharmacokinetic events. Clin Pharmacokinet 39:397-412.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11192473

Scripture CD and Pieper JA (2001) Clinical pharmacokinetics of fluvastatin. Clin Pharmacokinet 40:263-281.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11368292

Malhotra HS and Goa KL (2001) Atorvastatin: an updated review of its pharmacological properties and use in dyslipidaemia. Drugs 61:1835-1881.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11693468

Lawrence JM and Reckless JP (2002) Fluvastatin. Expert Opin Pharmacother 3:1631-1641.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12437496

Bang LM and Goa KL (2003) Pravastatin: a review of its use in elderly patients.

Drugs Aging 20:1061-1082.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14651445

Lennernas H (2003) Clinical pharmacokinetics of atorvastatin. Clin Pharmacokinet 42:1141-1160.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14531725

Corsini A, Jacobson TA, and Ballantyne CM (2004) Fluvastatin: clinical and safety profile. Drugs 64:1305-1323.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15200346

Pedersen TR and Tobert JA (2004) Simvastatin: a review. Expert Opin Pharmacother 5:2583-2596.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15571475

Corsini A and Holdaas H (2005) Fluvastatin in the treatment of dyslipidemia associated with chronic kidney failure and renal transplantation. Ren Fail 27:259-273.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15957541

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

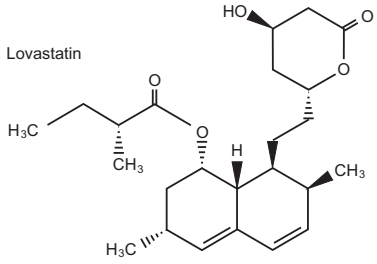
Croom KF and Plosker GL (2005) Atorvastatin: a review of its use in the primary prevention of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. Drugs 65:137-152.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15610062

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

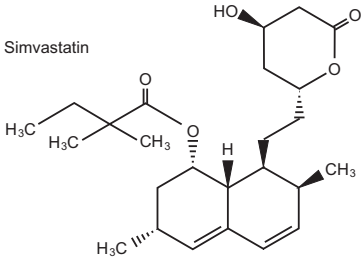
Zhou Z, Rahme E, and Pilote L (2006) Are statins created equal? Evidence from randomized trials of pravastatin, simvastatin, and atorvastatin for cardiovascular disease prevention. Am Heart J 151:273-281.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16442888

Anm. 23:

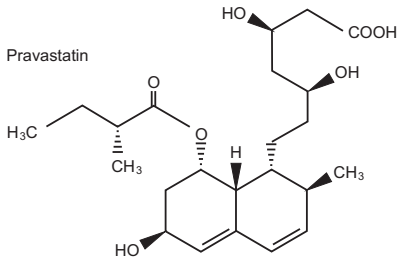
Lovastatin



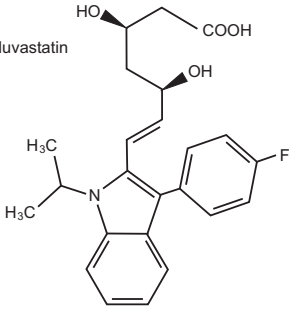
Simvastatin

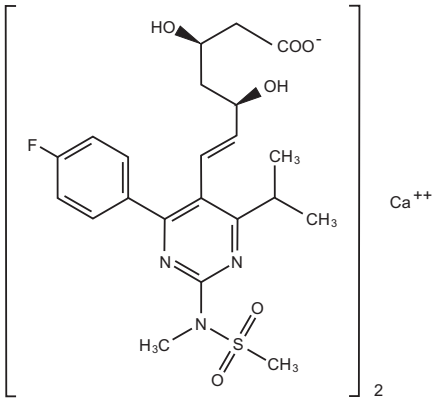


Pravastatin



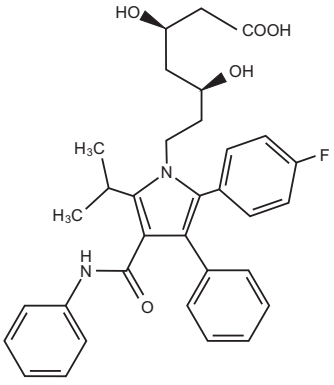
Fluvastatin



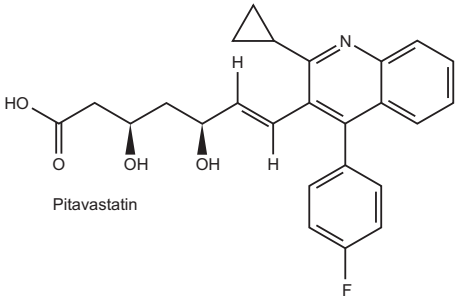


Rosuvastatin

Atorvastatin



Anm. 24:



Pitavastatin

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

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:
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	40	80 mg
Pravastatin	1-2 x 10 mg	20 mg	80 mg
Simvastatin	1-2 x 10 mg	20 mg	80 mg
Rosuvastatin (CRESTOR7®)	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:

Monk JP and Todd PA (1987) Bezafibrate. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in hyperlipidaemia. Drugs 33:539-576.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=3301301

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

Todd PA and Ward A (1988) Gemfibrozil. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in dyslipidaemia. Drugs 36:314-339.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=3056692

Spencer CM and Barradell LB (1996) Gemfibrozil. A reappraisal of its pharmacological properties and place in the management of dyslipidaemia. Drugs 51:982-1018.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=8736620

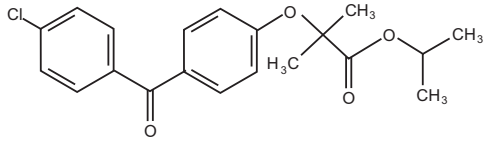
Goa KL, Barradell LB, and Plosker GL (1996) Bezafibrate. An update of its pharmacology and use in the management of dyslipidaemia. Drugs 52:725-753.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9118820

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

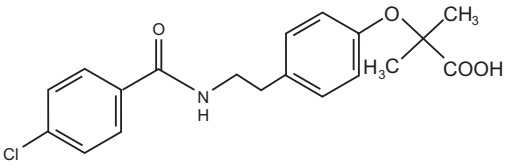
Michalik L, Auwerx J, Berger JP, Chatterjee VK, Glass CK, Gonzalez FJ, Grimaldi PA, Kadowaki T, Lazar MA, O'Rahilly S, Palmer CN, Plutzky J, Reddy JK, Spiegelman BM, Staels B, Wahli W (2006) International Union of Pharmacology. LXI. Peroxisome proliferator-activated receptors. Pharmacol Rev 58:726-741.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17132851

Anm. 30:

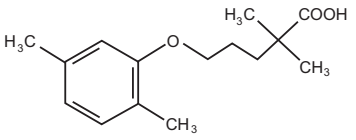
Fenofibrat



Bezafibrat



Gemfibrozil



Anm. 31:
Bezafibrat: Retardform 1 x 400 mg/Tag, Fenofibrat 1 x 160 mg/Tag, Gemfibrozil : Bis 2 x 600mg/Tag p.o. mit dem Essen.

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 2h, Etofibrat (Lipo-Merz®) 13 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:
Colestyramin: Beginnend mit 2 x 4 g/Tag, steigend bis 8 x 4g/Tag (meist unerreichbar).
Colesevelam: Colestagel® 4-6 x 0,625 g/Tag.

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 (2004) Management of acute and chronic gouty arthritis: present state-of-the-art. Drugs 64:2399-2416.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15481999

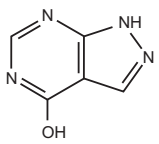
Schlesinger N (2008) Overview of the mamagement of acute gout and the role of adrenocorticotropic hormone. Drugs 68:407-415.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18318560

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:

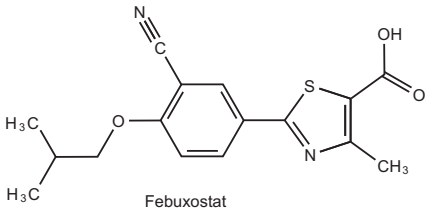


Allopurinol

Anm. 4:
http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/DE/RHB/2012/rhb-adenuric.pdf?_blob=publicationfile&=4

Hair PI, McCormack PL, Keating GM (2008) Febuxostat. Drugs 68:1865-1874.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18729537

Anm. 5:



Febuxostat

Anm. 6:
Febuxostat (ADENURIC®) 1 x 80 mg/Tag p.o. unabhängig vom Essen.

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

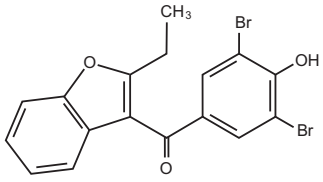
Oldfield V and Perry CM (2006) Rasburicase: a review of its use in the management of anticancer therapy-induced hyperuricaemia. Drugs 66:529-545.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16597166

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, 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.

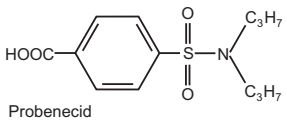
Anm. 11:



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:
Erwachsene: Start mit 2 x 250 mg/Tag p.o. mit dem Essen 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: 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

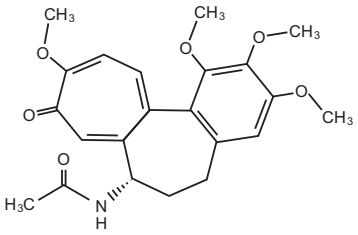
Hung IF, Wu AK, Cheng VC, Tang BS, To KW, Yeung CK, Woo PC, Lau SK, Cheung BM, and Yuen KY (2005) Fatal interaction between clarithromycin and colchicine in patients with renal insufficiency: a retrospective study. Clin Infect Dis 41:291-300.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16007523

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 Colchisat Bürger7 oder Colchicum dispert7).
Prophylaktisch (z.B. vor Beginn einer Therapie mit Allopurinol und/oder einem Uricosuricum) 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

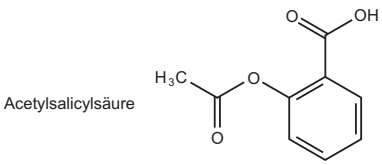
Anm. 3:
Aster RH (2005) Immune thrombocytopenia caused by glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. Chest 127:53S-59S.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15706031

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:



Acetylsalicylsäure

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 Ärztebl Int 109:343-351. doi10.3238/arztebl.2012.0343. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22675405

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

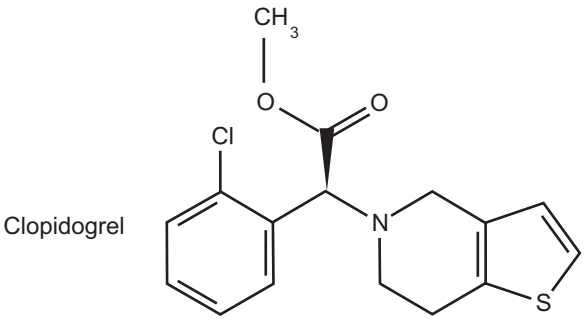
Hechler B, Cattaneo M, and Gachet C (2005) The P2 receptors in platelet function. Semin Thromb Hemost 31:150-161.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15852218

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:



Clopidogrel

Anm. 9:

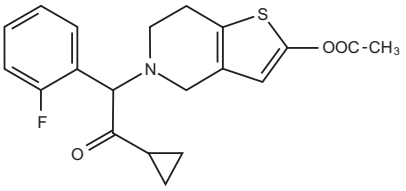
Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Meneveau N, Steg PG, Ferrieres J, Danchin N, Becquemont L (2009) Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. N Engl J Med 360:363-375.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19106083

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:

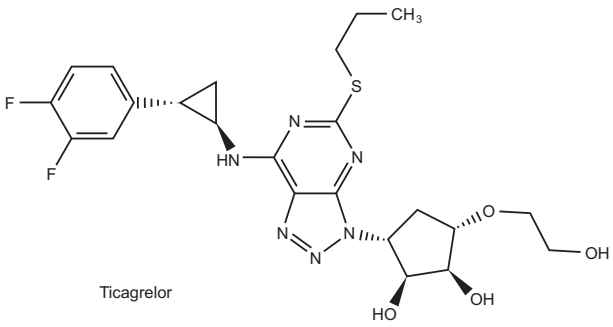


Prasugrel

Anm. 11:
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:
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:

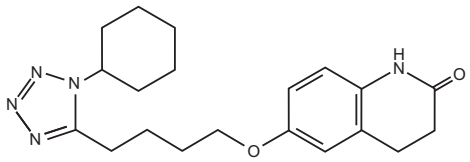


Ticagrelor

Anm. 14:
Ticagrelor (BRILLIQUE®) Ladungsdosis 180 mg p.o., Erhaltungsdosis 2 x 90 mg/Tag p.o. zusammen mit ASS 2 x 75 mg p.o.

Anm. 15:
Bvf 36 %, V_d 87,5 l, Plasmaproteinbindung 99%, HWZ 7-8 Std (der Hauptmetabolit ist so wirksam wie die Quellsubstanz).

Anm. 16:



Cilostazol

Anm. 17:
Cilostazol (Pletal®) hemmt außerdem die Wiederaufnahme von Adenosin, aber dieser Mechanismus scheint für die Antiaggregation weniger bedeutsam zu sein.

Anm. 18:
► 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 Quellsubstanz. Weil aber 74% der Metaboliten renal ausgeschieden werden, ist Cilostazol bei terminaler Niereninsuffizienz kontraindiziert.
► 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.
► Indikation: 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

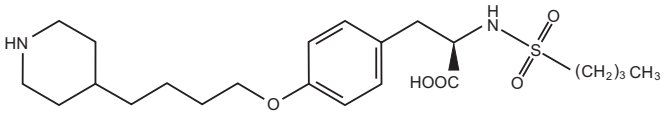
Nissen SE and Wolski K (2007) Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. N Engl J Med 356:2457-2471.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17517853

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. 19:



Tirofiban

Anm. 20:
Klinikpräparat AGGRASTAT® mit Akut-Indikation: Ladungsinfusion 30 min mit 0,4 µg pro kg und min, Erhaltung mit 0,1 µg pro kg und min.

Anm. 21:
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. 22:
Plasma- und Wirkungshalbwertszeiten < 1,8 h.
$V_{dß}$ 0,33-0,67 l/kg. Elimination unverändert zu 75 % renal, Plasma-HWZ 1,6 h.

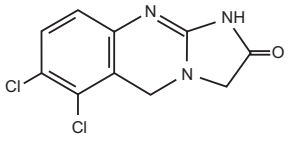
Anm. 23:
Gabriel HM and Oliveira EI (2006) Role of abciximab in the treatment of coronary artery disease. Expert Opin Biol Ther 6:935-942.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16918260

Anm. 24:
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. 25:
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. 26:



Anagrelid

Anm. 27:
Bvf >70%, Plasma-HWZ 1,3 h bei 2 x 0,5mg 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.

Kapitel 35: Sekundäre Hämostase: Gerinnungshemmer

Anm. 1:
Übergreifende Literatur:
Bates SM, Greer IA, Hirsh J, and Ginsberg JS (2004) Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 126:627S-644S.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15383488

Buller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, and Raskob GE (2004) Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 126:401S-428S.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15383479

Clagett GP, Sobel M, Jackson MR, Lip GY, Tangelder M, and Verhaeghe R (2004) Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 126:609S-626S.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15383487

Monagle P, Chan A, Massicotte P, Chalmers E, and Michelson AD (2004) Antithrombotic therapy in children: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 126:645S-687S.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15383489

Warkentin TE, Greinacher A, Craven S, Dewar L, Sheppard JA, and Ofosu FA (2005) Differences in the clinically effective molar concentrations of four direct thrombin inhibitors explain their variable prothrombin time prolongation. Thromb Haemost 94:958-964.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16363236

White CM (2005) Thrombin-directed inhibitors: pharmacology and clinical use. Am Heart J 149:S54-S60.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15644794

Bauer KA (2006) New anticoagulants: anti IIa vs anti Xa-is one better? J Thromb Thrombolysis 21:67-72.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16475045

Anm. 2:
Markwardt F (1991) Past, present and future of hirudin. Haemostasis 21 Suppl 1:11-26.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1894186

Fischer KG (2002) Hirudin in renal insufficiency. Semin Thromb Hemost 28:467-482.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12420243

Severin T, Zieger B, and Sutor AH (2002) Anticoagulation with recombinant hirudin and danaparoid sodium in pediatric patients. Semin Thromb Hemost 28:447-454.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12420240

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. Cardiovasc Drug Rev 23:345-360.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16114733

Kiser TH and Fish DN (2006) Evaluation of bivalirudin treatment for heparin-induced thrombocytopenia in critically ill patients with hepatic and/or renal dysfunction. Pharmacotherapy 26:452-460.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16553502

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 iv Infusion 1,75 mg/kg und Stunde.

Desirudin (Revasc® 15) 2 x 15 mg s.c.

Anm. 4:
Argatroban (Argatra®) Infusion 2 µg pro kg KG und min.

McKeage K and Plosker GL (2001) Argatroban. Drugs 61:515-522.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11324681

Kathiresan S, Shiomura J, and Jang IK (2002) Argatroban. J Thromb Thrombolysis 13:41-47.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11994559

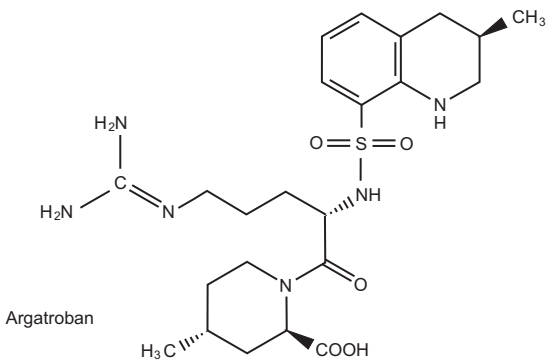
Walenga JM (2002) An overview of the direct thrombin inhibitor argatroban. Pathophysiol Haemost Thromb 32 Suppl 3:9-14.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12811006

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:



Argatroban

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

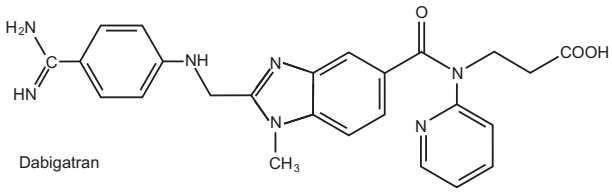
Ezekowitz MD, Nagarakanti R (2011) Dabigatran in atrial fibrillation: pharmacology and clinical trials. J Interv Card Electrophysiol 32:173-180.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21717198

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:



Dabigatran

Anm. 10:
Dabigatran (Pradaxa®) ► Indikation: Prophylaxe nach venösen Thrombosen nach Hüft- und Kniegelenksoperationen. ► Dosis des Esters 2 x 150 mg/Tag p.o. (bei Niereninsufizienz 2 x 110 mg), aus dem nach Resorption das wirksame Dabigatran durch Hydrolyse freigesetzt wird. ► Kinetik: Bvf 6,5%. Verteilungsvolumen ca. 1 l/kg, HWZ 12-17 h. Elimination überwiegend glomerulär, deshalb Dosisreduktion schon bei mäßiger Niereninsufizienz.
► Interaktion mit Chinidin (Kontraindikation) und Amiodaron (Dosisreduktion). Die Interaktionen sind bedingt durch Konkurrenz um den Transporter P-gp. Interaktionen könnten deshalb auch mit Clarithromycin und Verapamil auftreten. ► Kontraindikation bei starker Niereninsuffizienz, Blutungen, Störungen der Hämostase gleich welcher Ursache, schwerer Leberinsuffizienz. ► Mutter & Kind: Reproduktionstoxisch im Tierversuch.

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

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:
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

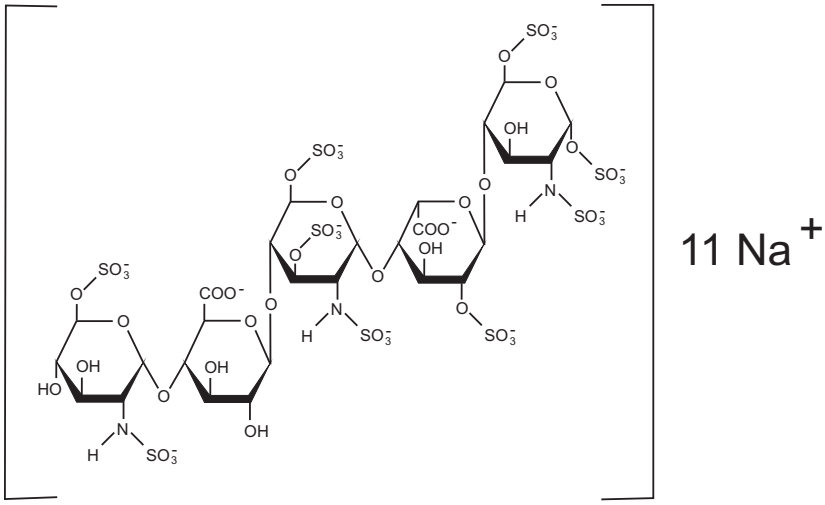
Anm. 13:
Robinson DM and Wellington K (2005) Fondaparinux sodium: a review of its use in the treatment of acute venous thromboembolism. Am J Cardiovasc Drugs 5:335-346.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16156690

Bergqvist D (2006) Review of fondaparinux sodium injection for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing surgery. Vasc Health Risk Manag 2:365-370.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17323590

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

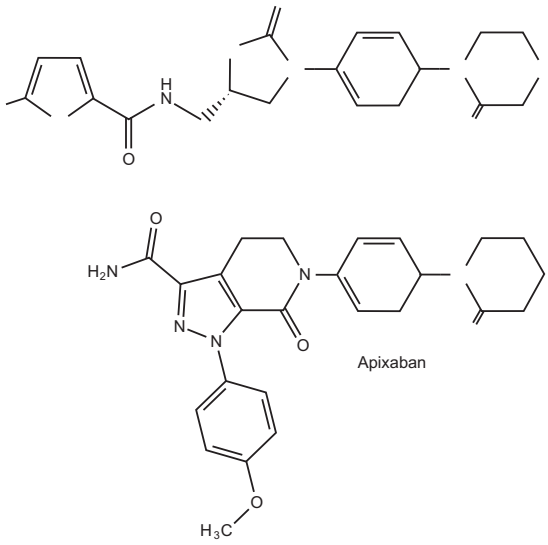
Graff J, von Hentig N, Misselwitz F, Kubitza D, Becka M, Breddin HK, Harder S (2007) Effects of the oral, direct factor Xa inhibitor rivaroxaban on platelet-induced thrombin generation and prothrombinase activity. J Clin Pharmacol 47:1398-1407.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17873238

Mueck W, Becka M, Kubitza 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

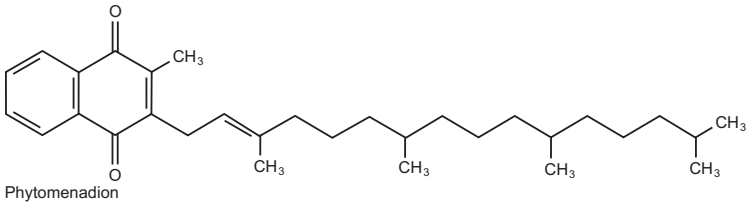
Anm. 17:



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. Einnahme unabhängig vom Essen

Anm. 19:
Für Rivaroxaban: Bvf 80-100 %, unabhängig von der Nahrungsaufnahme. Plasmaproteinbindung > 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.

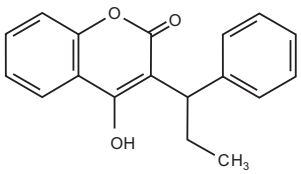
Anm. 20:



Phytomenadion

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:



Phenprocoumon

Kapitel 36: Fibrinolytika

Anm. 1:
Noble S and McTavish D (1996) Reteplase. A review of its pharmacological properties and clinical efficacy in the management of acute myocardial infarction. Drugs 52:589-605.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=88911469

Weaver WD (1996) The role of thrombolytic drugs in the management of myocardial infarction. Comparative clinical trials. Eur Heart J 17 Suppl F:9-15.:9-15.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=8960443

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

Dunn CJ and Goa KL (2001) Tenecteplase: a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in patients with acute myocardial infarction. Am J Cardiovasc Drugs 1:51-66.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14728052.

Simpson D, Siddiqui MA, Scott LJ, and Hilleman DE (2006) Reteplase: a review of its use in the management of thrombotic occlusive disorders. Am J Cardiovasc Drugs 6:265-285.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16913828

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

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:
Alteplase (Actilyse®, Actilyse Cathflo7)

Anm. 4:
Reteplase (Rapilysin®) und Tenecteplase (Metalyse®) haben längere Wirkungshalbwertszeiten als rt-PA (Reteplase 15-18 min, Tenecteplase 19-25 min). Sie können deshalb als Bolus injiziert werden (Reteplase 2 x 10 E im Abstand von 30 min, Tenecteplase 1 x 30-50 mg je nach Körpergewicht). Reteplase wird nicht hepatisch, sondern renal eliminiert.

Kapitel 37: Antifibrinolytika

Anm. 1:

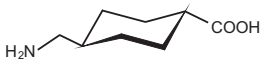
Sindet-Pedersen S, Ramstroem G, Bernvil S, and Blombaeck M (1989) Hemostatic effect of tranexamic acid mouthwash in anticoagulant-treated patients undergoing oral surgery. N Engl J Med 320:840-843.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2648144

Dunn CJ and Goa KL (1999) Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. Drugs 57:1005-1032.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10400410

Dowd NP, Karski JM, Cheng DC, Carroll JA, Lin Y, James RL, and Butterworth J (2002) Pharmacokinetics of tranexamic acid during cardiopulmonary bypass. Anesthesiology 97:390-399.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12151928

Wellington K and Wagstaff AJ (2003) Tranexamic acid: a review of its use in the management of menorrhagia. Drugs 63:1417-1433.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12825966

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, Olldashi 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 (Cyclocapron7): Zur “lokalen” Antiibrinolyse bis zu 6 x 500 mg oral oder 3 x 500 mg langsan (!) i.v. Zur generalisierten Antiibrinolyse 3-4 x 1000 mg langsam i.v. Zur Bypasschirurgie müssen die verschiedenen Dosierungsschemata in den Fachinformationen nachgesehen werden.

Kapitel 38: Pharmakologie der Erythro- und Thrombopoese

Anm. 1:
Faulds D and Sorkin EM (1989) Epoetin (recombinant human erythropoietin): a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in anaemia and the stimulation of erythropoiesis. Drugs 38:863-899.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2693045

D'Andrea AD and Zon LI (1990) Erythropoietin receptor - subunit structure and activation. J Clin Invest 86:681-687
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2168441

Flaherty KK, Caro J, Erslev A, Whalen JJ, Morris EM, Bjornsson TD, and Vlasses PH (1990) Pharmacokinetics and erythropoietic response to human recombinant erythropoietic response to human recombinant erythropoietin in healthy men. Clin Pharmacol Ther 47:557-564.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2188770

Brockmöller 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

Koury MJ and Bondurant MC (1992) The Molecular Mechanism of Erythropoietin Action. European Journal of Biochemistry 210:649-663.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1483451

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

Tabbara IA (1993) Erythropoietin - Biology and Clinical Applications. Archives of Internal Medicine 153:298-304.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=8427534

Fisher JW (1997) Erythropoietin: physiologic and pharmacologic aspects. Proc Soc Exp Biol Med 216:358-369.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9402140

Lacombe C and Mayeux P (1998) Biology of erythropoietin. Haematologica 83:724-732.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9793257

Zochodne B, Truong AH, Stetler K, Higgins RR, Howard J, Dumont D, Berger SA, and Ben David Y (2000) Epo regulates erythroid proliferation and differentiation through distinct signaling pathways: implication for erythropoiesis and Friend virus-induced erythroleukemia. Oncogene 19:2296-2304.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10822380

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.

Halvorsen S and Bechensteen AG (2002) Physiology of erythropoietin during mammalian development. Acta Paediatr Suppl 91:17-26.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12477260

Eagleton HJ and Littlewood TJ (2003) Update on the clinical use and misuse of erythropoietin. Curr Hematol Rep 2:109-115.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12901141

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

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-Polyethylenglycol-Epoetin (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 zukünfig wohl an den Behandlungskosten orientieren.

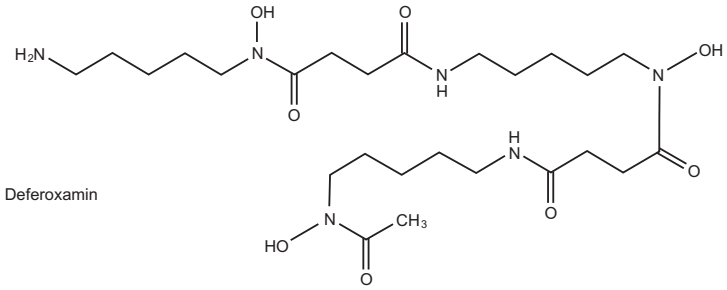
Anm. 8:
Auch in der pädiatrischen Gastroenterologie existieren hierfür spezielle Endoskope mit zusätzlichem Spülkanal.

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. 10.



Deferoxamin

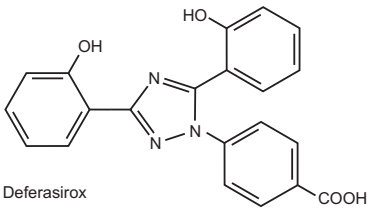
Anm. 11:

Meerpohl JJ, Antes G, Rucker G, Fleeman N, Motschall E, Niemeyer CM, Bassler D (2012) Deferasirox for managing iron overload in people with thalassaemia. Cochrane Database Syst Rev 2:CD007476.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22336831

Kontoghiorghes GJ (2007) Deferasirox: uncertain future following renal failure fatalities, agranulocytosis and other toxicities. Expert Opin Drug Saf 6:235-239.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17480173

Galanello R, Piga A, Alberti D, Rouan MC, Bigler H, and Sechaud R (2003) Safety, tolerability, and pharmacokinetics of ICL670, a new orally active iron-chelating agent in patients with transfusion-dependent iron overload due to beta-thalassemia. J Clin Pharmacol 43:565-572.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12817519

Anm. 12:

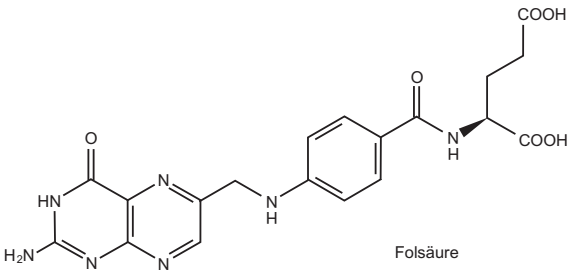


Deferasirox

Anm. 13:
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.

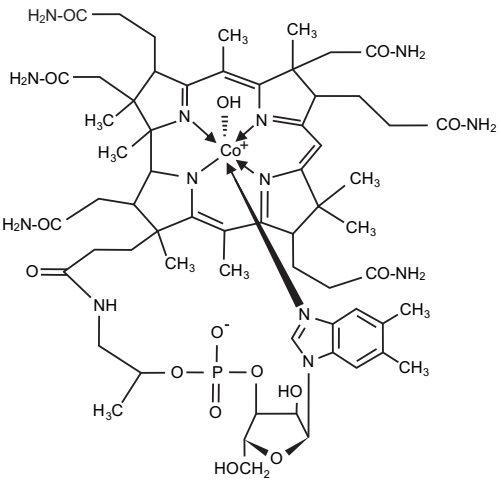
Anm. 14:
Bvf 70% (variabel erhöht bei Einnahme mit einer Mahlzeit). V_d bei Erwachsenen sehr gering (14 l), bei Kindern nicht bestimmt. Hohe Plasmaproteinbindung. Elimination überwiegend durch Glucuronidierung mit UGTP 1A1 und anschließende Ausscheidung über Galle und Darm. HWZ 8-16 h.

Anm. 15:



Folsäure

Anm. 16:



Hydroxycobalamin

Anm. 17:
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 Veganer 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

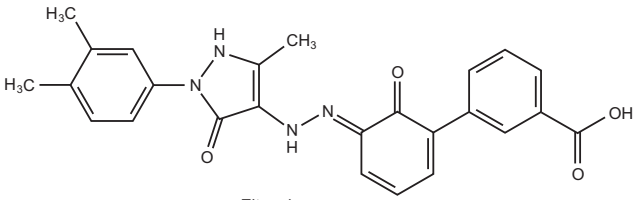
Kuter DJ (2009) Thrombopoietin and thrombopoietin mimetics in the treatment of thrombocytopenia. Annu Rev Med 60:193-206.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19642221

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:



Eltrombopag

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 15.Juni 2013

Anm. 23:
Chouhan JD, Herrington JD (2010) Treatment options for chronic refractory idiopathic thrombocytopenic purpura in adults: focus on romiplostim and eltrombopag. Pharmacotherapy 30:666-683.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20575632

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. und Bröker, B. (2011) Grundwissen Immunologie, 5. Aufl., Berlin: Springer-Spektrum. ISBN 978-3-8274-2646-8

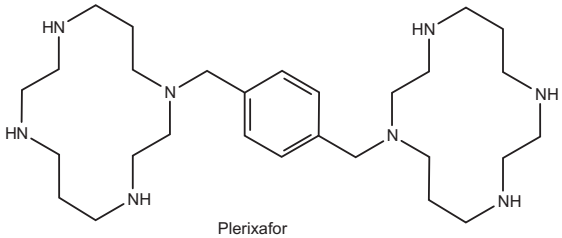
Anm. 4:
Die oft zu lesende Bezeichnung “Transferrinrezeptor” für CD71 ist im Sinne der Definition eines pharmakologischen Rezeptors (Kap. 8) unglücklich gewählt: CD71 bindet zwar hochaffin Transferrin, aber der Bindung folgt kein klassisches Signal, sondern eine Endocytose des CD71&Transferrin-Komplexes.

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.

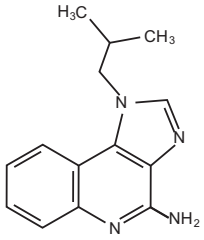
Anm. 8:



Plerixafor

Anm. 9:
Niederen Tierarten (z. B. Wasserflöhen) fehlt noch die lymphoide Seite des Immunsystems, aber sie besitzen bereits Makrophagen oder ihnen gleichgestellte Zellen.

Anm. 10:



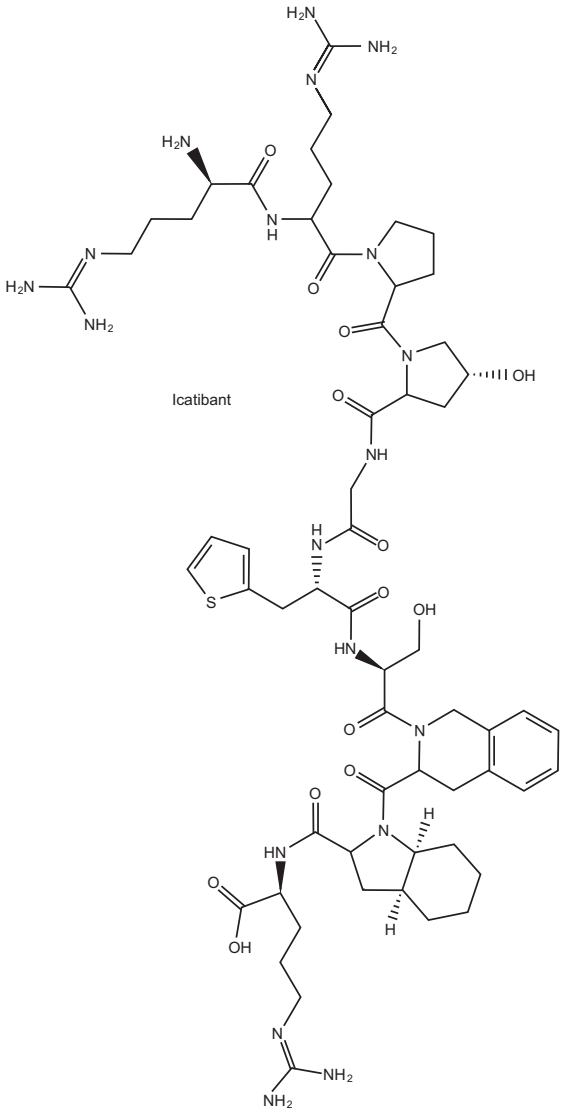
Imiquimod

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 Adalinumab 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:

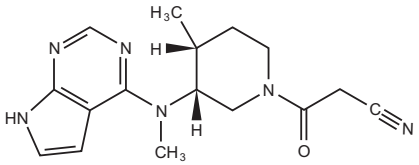


Icatibant

Anm. 14.:
Ala1 entfernt, Cys125 durch Ser ersetzt.

Anm. 15:
mTOR soll abkürzen “mammalian Target of Rapamycin”

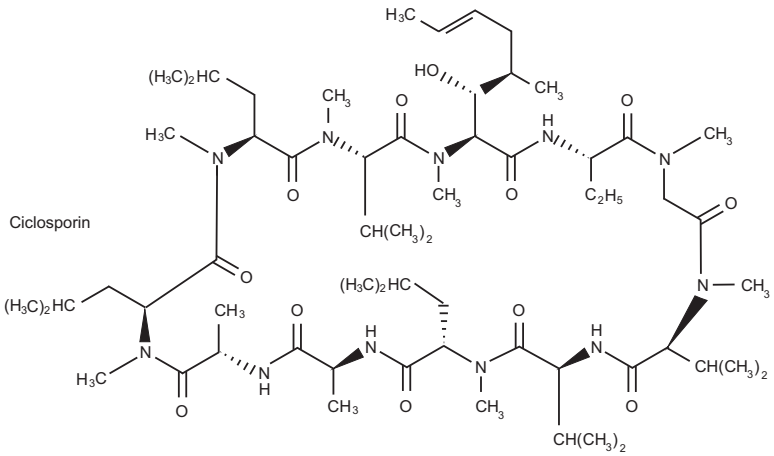
Anm. 16:



Tofacitinib

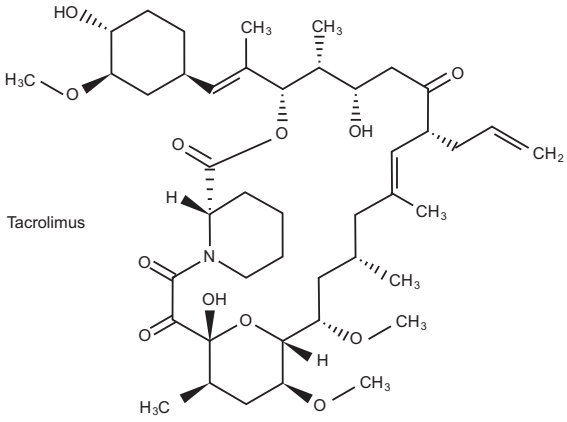
Anm. 17:
mTOR soll abkürzen “mammalian Target of Rapamycin”

Anm. 18:



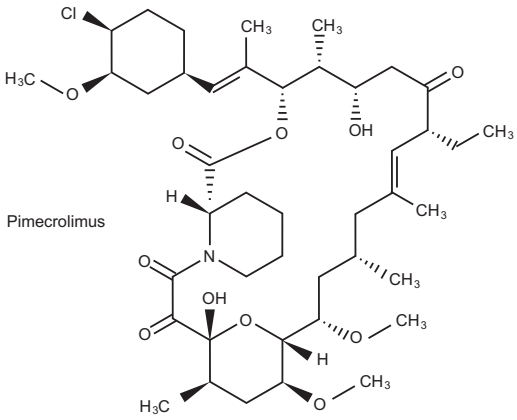
Ciclosporin

Anm. 19:



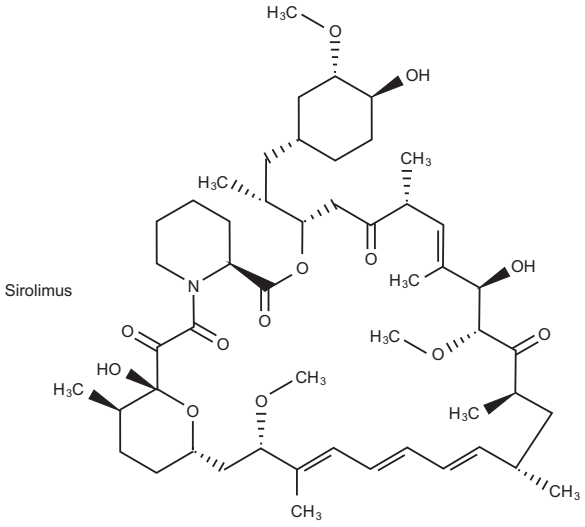
Tacrolimus

Anm. 20:

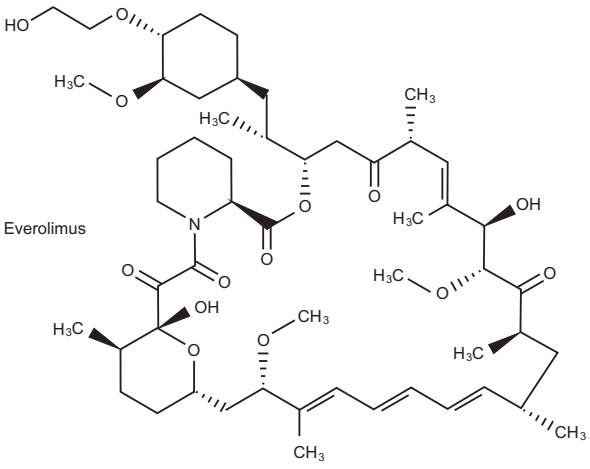


Pimecrolimus

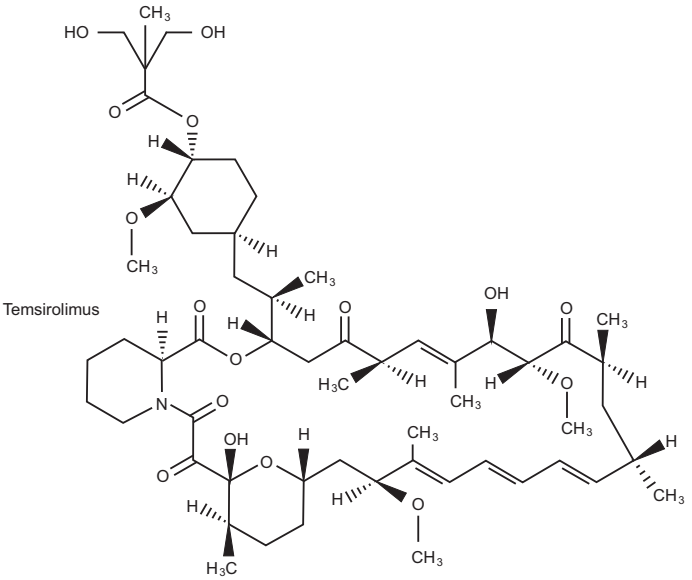
Anm. 21:



Anm. 22:

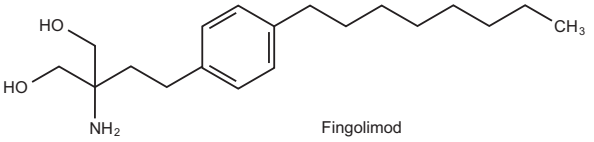


Anm. 23:



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:

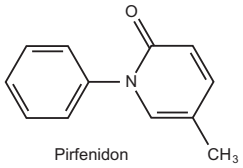


Anm. 26:
Cohen JA, Chun J (2011) Mechanisms of fingolimod's efficacy and adverse effects in multiple sclerosis. Ann Neurol 69:759-777.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21520239

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:

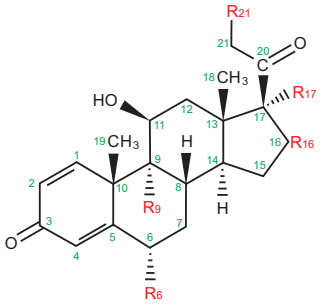


Pirfenidon

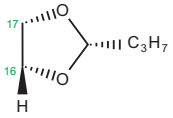
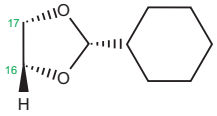
Anm. 29:
Barnes PJ (2004) Corticosteroids. In: Pharmacology and therapeutics of asthma and COPD. Editors Page CP, Barnes PJ. Handbook of Experimental Pharmacology Vol 161, 2004. (Editor-in-Chief K. Starke), 79-125. Heidelberg: Springer.

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

Anm. 30:

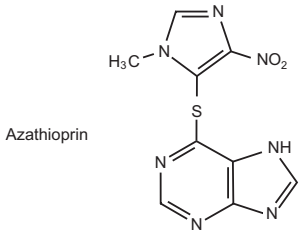


	R_6	R_9	R_{16}	R_{17}		R_{21}
Hydrocortison	H	H	H	OH	C_1—C_2 statt C_1=C_2	OH
Prednisolon	H	H	H	OH		OH
Methylprednisolon	CH_3	H	H	OH		OH
Dexamethason	H	F	····· CH_3	OH		OH
Betamethason	H	F	◀ CH_3	OH		OH

Budesonid	H	H			CH_2OH
Ciclesonid	H	H			$OOC\text{-}CH(CH_3)_2$
Mometasonfuroat	H	Cl	····· CH_3	·····	CH_2Cl
Beclomethason-dipropionat	H	Cl	◀ CH_3	$OOC\text{-}C_2H_5$	$OOC\text{-}C_2H_5$

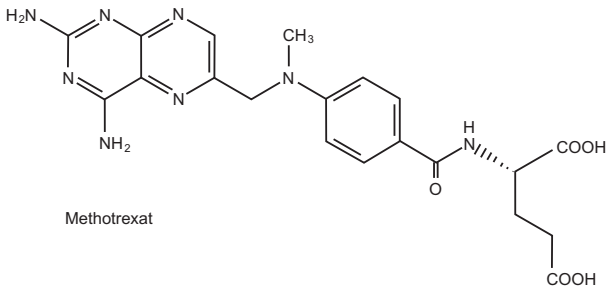
Anm. 31: Jeweils im Promotor von Pro-Opiomelanocortin, Osteocalcin, Prolactin.

Anm. 32:



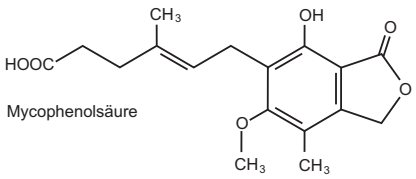
Azathioprin

Anm. 33:



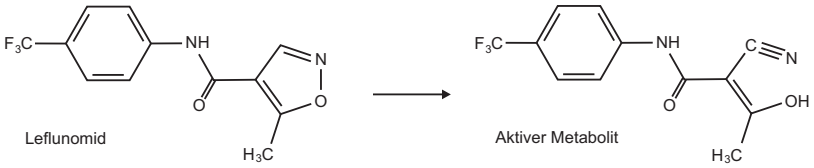
Methotrexat

Anm. 34:



Mycophenolsäure

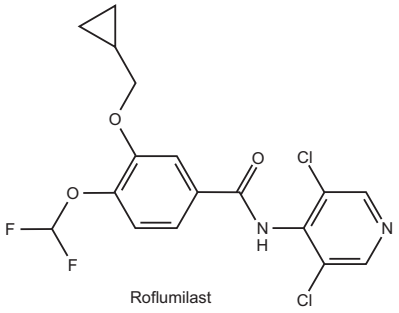
Anm. 35:



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, pyrolidium 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 phagocytotische 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-1beta-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, Tyring 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, Carcereri-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 Dis40:677-678.
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 metaanalysis 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 reviewand 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 traîtement 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 Expertengespraches 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 RevCD008341.
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 13. März 2013

Anm. 47:
Golimumab (Simponi®) 50 mg s.c. einmal im Monat, kombiniert mit Methotrexat p.o.

48.
Allergische Reaktionen (obwohl IgG1κ), 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 (Remicade®) 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 inWoche 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, Ehses 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

Konttinen 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 Expertengespräches 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:
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 : g/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 aller drei 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 20 757,68 Euro, die gesamte Dosis mithin 83 030,72 Euro.

Anm. 59:
Aldesleukin (Proleukin7): 5 Tage i.v. Dauerinfusion 18 Mio/pro m^2 und Tag, 2-6 Tage Therapiepause, erneut 5 Tage i.v. Dauerinfusion 18 Mio /pro m^2 und Tag, 3 Wochen Therapiepause, dann Wiederholung des Zyklus. Bei unerträglichen Beschwerden muss die Dosierung reduziert werden. 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. 60: Basiliximab (Simulect7)
► Dosierung: Nur, wenn die Transplantation “verschiebungs-sicher” 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:
Gold R, Giovannoni G, Selmaj K, Havrdova E, Montalban X, Radue E-W, Stefoski D, Robinson R, Riester K, Rana J, Elkins J, O’Neill G, for the SELECT study investigators (2013) Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial Lancet, 381:2167-2175
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23562009

Anm. 62:
► Dosierungen p.o. von Ciclosporin (Sandimmun®):
- 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.
- schwerer endogene Uveitis: 5-10mg/kg täglich, verteilt auf zwei Dosen bis zur Remission.

- schwerste Psoriasisformen: 2,5 mg/kg täglich.
- Nephrotisches Syndrom: Höchstens 5mg/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 Ciclosporingabe.

Transplantation von	Talkonzentration akut in ng/ml	Talkonzentration auf Dauer 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:

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, Probucol, Ticlopidin, Terbinafin, Bosentan, Sulfinpyrazon, Trimethoprim, Johanniskraut-Präparate.

Anm. 65:

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:
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 Sirolismus anfänglich	Talkonzentration ng/ml Sirolismus dauerhaft
Sirolismus + Ciclosporin + Steroide	4-12	
Sirolismus + 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:
Je fettreicher eine Mahlzeit ist, desto schlechter ist die Bvf, wenn Everolimus (Certican®) 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. 71:
Muromomab-CD3 (Orthoclone® OKT 3)

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/mm^3 s.c. injizieren: Tag1-3:3 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) sc injizieren, wenn allogene Knochenmarkstransplantation nicht möglich ist: Tag 1-3:3 Mio I.E. täglich,

Tag 4-6 9 6 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.
- Fortgeschrittenenes 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.

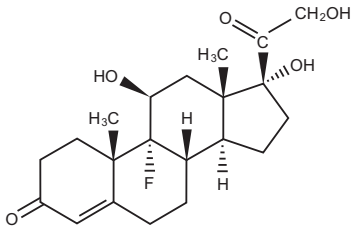
Anm. 75:
Manfredonia F, Pasquali L, Dardano A, Iudice A, Murri L, Monzani F (2008) Review of the clinical evidence for interferon beta 1a (Rebif) in the treatment of multiple sclerosis. Neuropsychiatr Dis Treat 4:321-336.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18728744

Anm. 76:
Tocilizumab (RoActemra®) ► Dosis: 8mg/kg (wenigstens 480 mg) aller vier Wochen mit 1 Std. Infusionszeit infundieren. ► Kinetik: HWZ 8 Tage nach mehrfacher Infusion, V_d nur 6,4 l.
l. ► 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/ m^2 Körperoberfläche.

Anm. 79:



Fludrocortison

Anm. 80:
Azathioprin: Für Transplantationen initial 5 mg p.o., danach 1-4 mg/Tag. Für andere Indikationen 1-2 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 Polyglutamaten im reticuloendothelialen System viel länger, Elimination durch glomeruläre Filtration und durch tubuläre Säuresekretion.

Anm. 83: Mycophenolat-Mofetil (Cellcept7)
Erwachsene: Nierentransplantatation: 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 m^2: Täglich 2 x 0,75 g p.o.

Anm. 84:
Mycophenolamphotenil Bvf 94%. Mycophenolsäure ist stark an Plasmaproteine gebunden. 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 (Arava7)
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 pulmonary disease with roflumilast, a new phosphodiesterase 4 inhibitor.
COPD 7:141-153.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20397815

Anm. 88:
1 x 500 mg Roflumilast (Daxas®) p.o. Wegen der unangenehmen UAW kommt eine Dosiserhöhung nicht in Frage.

Anm. 89:
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:
Nur durch einen Onkologen in der Klinik! Täglich zuerst prophylaktisch ein Antihistaminikum p.o. etwa 2 Stunden vor Alemtuzumab (MabCampath7), danach Infusion der frisch zubereiteten Alemtuzumab-Lösung über 2 Stunden. Die Dosen werden gesteigert und zwar so, dass nach einer heftigen Reaktion die zugehörige Dosis am nächsten und wenn nötig am übernächsten Tag wiederholt wird, bis die Reaktion milde geworden ist. Erste Dosisstärke 1 mg, zweite Dosisstärke 10 mg, dritte Dosisstärke 30 mg. Behandlungsdauer 4-12 Wochen (bei Remission beenden und beobachten). Zusätzlich: Präventive Therapie mit Antibiotika und antiviralen Pharmaka.

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

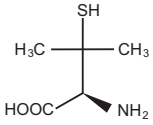
Cartron G, Blasco H, Paintaud G, Watier H, Le Guellec C (2007) Pharmacokinetics of rituximab and its clinical use: thought for the best use? Crit Rev Oncol Hematol 62:43-52.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17287129

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 l5-14.
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:

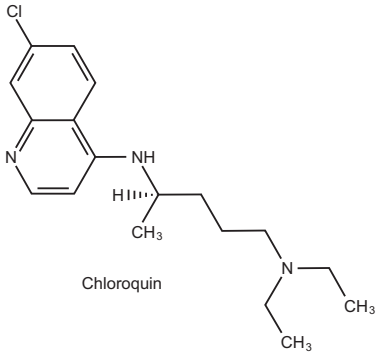


Penicillamin

Anm. 95:
Penicillamin (Metalcaptase7) Tagesdosen: Start 150 mg, dann steigend 300, 450, 600, (800) mg/Tag p.o., nach einem Therapieerfolg auf Erhaltungsdosis reduzieren.

Anm. 96:
Penicillamin, 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:



Chloroquin

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.

Kapitel 41: Prostanoide, Prostanoid-Rezeptoragonisten und Prostanoid-Rezeptorantagonisten

Anm. 1:
Marks F(1999) Arachidonic acid and companions: an abundant source of biological signals. In Marks F, Fürstenberg G (eds)(1999): Prostaglandins, Leukotrienes and Other Eicosanoids. pp 1-46, Weinheim: Wiley-VCH

Müller-Decker K (1999) Cyclooxigenases. In Marks F, Fürstenberg G (eds)(1999): Prostaglandins, Leukotrienes and Other Eicosanoids. pp 65-88, Weinheim: Wiley-VCH

Goppelt-Strübe M, Fauler J (1999) Renal eicosanoids. In Marks F, Fürstenberg G (eds)(1999): Prostaglandins, Leukotrienes and Other Eicosanoids. pp 169-197 Weinheim: Wiley-VCH

Wallace JL (1999) Distribution and expression of cyclooxygenase (COX) isoenzymes, their physiological roles, and the categorization of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Am J Med 107:11S-16S.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10628589

Schachtschabel U, Lindsey JD, Weinreb RN (2000) The mechanism of action of prostaglandins on uveoscleral outflow. Curr Opin Ophthalmol 11:112-115.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10848216

Funk CD (2001) Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. Science 294:1871-1875.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11729303

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

Niederberger E, Manderscheid C, Grosch S, Schmidt H, Ehnert C, Geisslinger G (2004) Effects of the selective COX-2 inhibitors celecoxib and rofecoxib on human vascular cells. Biochem Pharmacol 68:341-350.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15194006

Therland KL, Stubbe J, Thiesson HC, Ottosen PD, Walter S, Sorensen GL, Skott O, Jensen BL (2004) Cycloxygenase-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

Gao B, Huber RD, Wenzel A, Vavricka SR, Ismair MG, Reme C, Meier PJ (2005) Localization of organic anion transporting polypeptides in the rat and human ciliary body epithelium. Exp Eye Res 80:61-72.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15652527

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

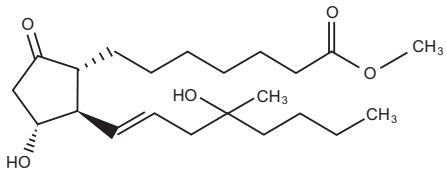
Riondino S, Trifiro E, Principessa L, Mascioletti S, Di Renzo L, Gaudio C, Biasucci LM, Crea F, Pulcinelli FM (2008) Lack of biological relevance of platelet cyclooxygenase-2 dependent thromboxane A2 production. Thromb Res 122:359-365.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18295304

Anm. 2:
Alprostadil (Muse®)

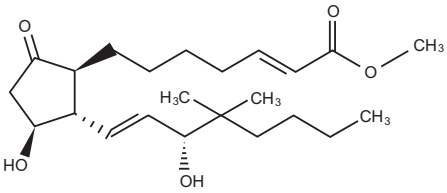
Anm. 3:
PGE_1 (Miniprog®)

Anm. 4:
PGE_1 (Prostavasin®): 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 Herzinsufizienz, Rhythmusstörungen, Coronarinsuffizienz und Niereninsuffizienz besonders empfindlich und sollen nur stationär injiziert werden. Die Dosis kann je nach Verträglichkeit erhöht werden.

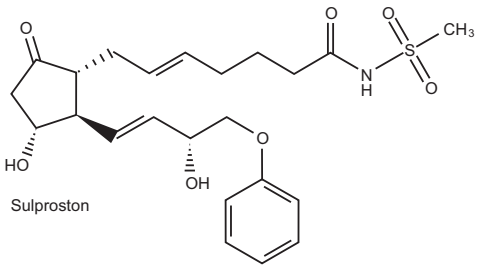
Anm. 5:



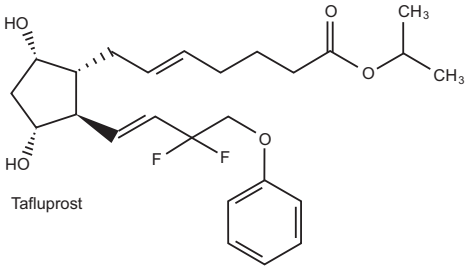
Misoprostol



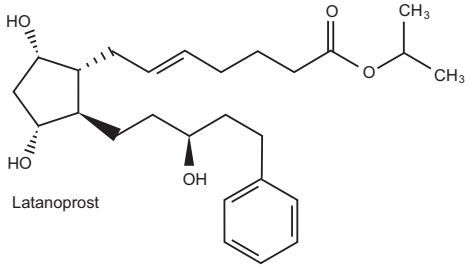
Gemeprost



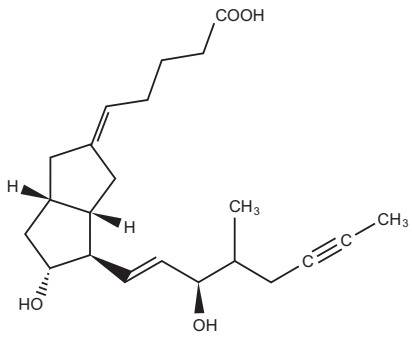
Sulproston



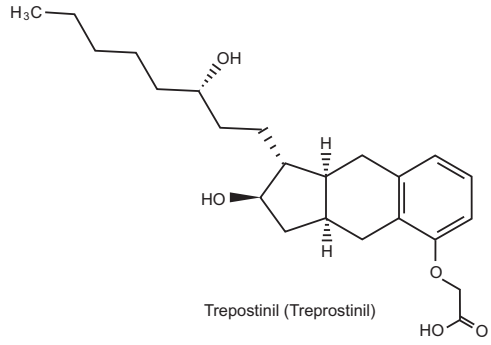
Tafluprost



Latanoprost



Iloprost



Trepostinil (Treprostinil)

Anm. 6:
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:
Grant SM, Goa KL (1992) Iloprost. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in peripheral vascular disease, myocardial ischaemia and extracorporeal circulation procedures. Drugs 43:889-924.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1379160

Ghofrani HA, Hoeper 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 (Ilomedin®): 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 und nach Einstellung des Gleichgewichtes an eine Überwachunsautomatik angeschlossen werden, die beim Auftreten von Extrasystolen, gefährlicher Hypotonie und Bewusstlosigkeit alarmiert.

Anm. 9:
Iloprost (Ventavis®) Applikation durch Inhalation (Vernebler). Die UAW gleichen denen von Ilomedin®, sind aber milder.

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 (Taflutan7)

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

Takagi Y, Nakajima T, Shimazaki A, Kageyama M, Matsugi T, Matsumura Y, Gabelt BT, Kaufman PL, Hara H (2004) Pharmacological characteristics of AFP-168 (tafluprost), a new prostanoid FP receptor agonist, as an ocular hypotensive drug. Exp Eye Res 78:767-776.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15037111

Kapitel 42: Cyclooxigenase-Hemmer (COX-Hemmer)

Anm. 1:
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

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) Cycloxygenase-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:
Panara MR, Greco A, Santini G, Sciulli MG, Rotondo MT, Padovano R, di Giamberardino M, Cipollone F, Cuccurullo F, Patrono C,. (1995) Effects of the novel anti-inflammatory compounds, N-[2-(cyclohexyloxy)-4-nitrophenyl] methanesulphonamide (NS-398) and 5-methanesulphonamido-6-(2,4-difluorothio-phenyl)-1-inda none (L-745,337), on the cyclo-oxygenase activity of human blood prostaglandin endoperoxide synthases. Br J Pharmacol 116:2429-2434.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=8581280

Wallace JL (1999) Distribution and expression of cyclooxygenase (COX) isoenzymes, their physiological roles, and the categorization of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Am J Med 107:11S-16S.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10628589

Anm. 8:
Chen YF, Jobanputra P, Barton P, Bryan S, Fry-Smith A, Harris G, Taylor RS (2008) Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 12:1-278, iii.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18405470

Gierse JK, Zhang Y, Hood WF, Walker MC, Trigg JS, Maziasz TJ, Koboldt CM, Muhammad JL, Zweifel BS, Masferrer JL, Isakson PC, Seibert K (2005) Valdecoxib: assessment of cyclooxygenase-2 potency and selectivity. J Pharmacol Exp Ther 312:1206- 1212.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15494548

Tacconelli S, Capone ML, Patrignani P (2004) Clinical pharmacology of novel selective COX-2 inhibitors. Curr Pharm Des 10:589-601.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14965322

Riendeau D, Percival MD, Brideau C, Charleson S, Dube D, Ethier D, Falgueyret JP, Friesen RW, Gordon R, Greig G, Guay J, Mancini J, Ouellet M, Wong E, Xu L, Boyce S, Visco D, Girard Y, Prasit P, Zamboni R, Rodger IW, Gresser M, Ford-Hutchinson AW, Young RN, Chan CC (2001) Etoricoxib (MK-0663): preclinical profile and comparison with other agents that selectively inhibit cyclooxygenase-2. J Pharmacol Exp Ther 296:558-566.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11160644

Anm. 9:
Iseki S (1995) Immunocytochemical localization of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 in the rat stomach. Histochem J 27:323-328.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=7635765

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. 10:
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. 11:
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 (2012) umfangreich genug, und für viele Altpräparate gibt es gar keine einschlägigen Untersuchungen.

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 current state of play. Inflammopharmacology 13:371-380.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16354390

Buerkle MA, Lehrer S, Sohn HY, Conzen P, Pohl U, Krotz F (2004) Selective inhibition of cyclooxygenase-2 enhances platelet adhesion in hamster arterioles in vivo. Circulation 110:2053-2059.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15451781

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-doese 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 cardiovaskuläres Risiko.

Anm. 12:
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

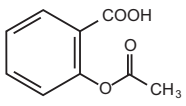
De Broe ME, Elseviers MM (1998) Analgesic nephropathy. N Engl J Med 338:446-452.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9459649

Adams DH, Howie AJ, Michael J, McConkey B, Bacon PA, Adu D (1986) Non-steroidal anti-inflammatory drugs and renal failure. Lancet 1:57-60.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2867313

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:
Wenn es so einfach wäre, müsste die antiaggregatorische Wirkung von AAS bei hohen und wiederholten Dosen stark abnehmen, weil dann nämlich nicht nur die Bildung von Thromboxan, sondern auch die von Prostacyclin dauernd aufgehoben wäre. Tatsächlich aber nimmt die antiaggregatorische AAS-Wirkung bei hoher Dosierung nicht wesentlich ab. Man darf mithin vermuten, dass es mehr auf die Hemmung der Thromboxanbildung als auf die Wiederkehr der Prostacyclinwirkung ankommt.

Anm. 18:
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. 19:
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), Plamakonzentration bei Erwachsenen 600-800 mg/l,

bei Kindern 450-700 mg/l. Therapie: Zusätzlich Infusion einer isotonischen 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.

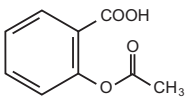
- Schwere Vergiftung. Symptome: Bewußtlosigkeit, Delirien, Krämpfe, Coma. Labor: Metabolische Acidose, erhebliche Elektrolytverluste (Hypokaliämie, auch Hypocalcämie), Plamakonzentration bei Erwachsenen >800 mg/l, bei Kindern >700 mg/l. Therapie: Zusätzlich Hämodialyse, bei Krämpfen Diazepam.

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

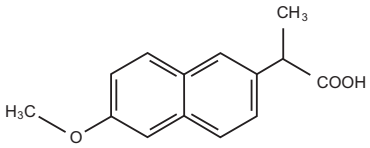
O'Malley GF (2007) Emergency department management of the salicylate-poisoned patient. EmergMedClinNorthAm 25:333-346
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17482023

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

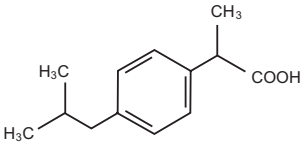
Anm. 20:



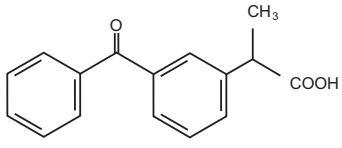
Acetylsalicylsäure



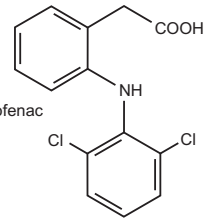
Naproxen



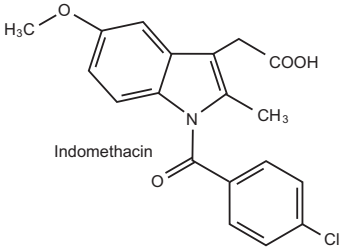
Ibuprofen



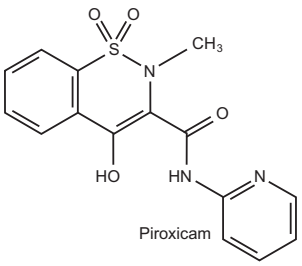
Ketoprofen



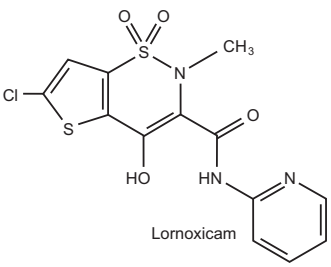
Diclofenac



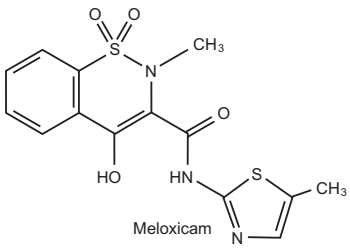
Indomethacin



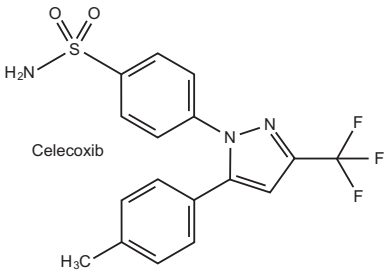
Piroxicam



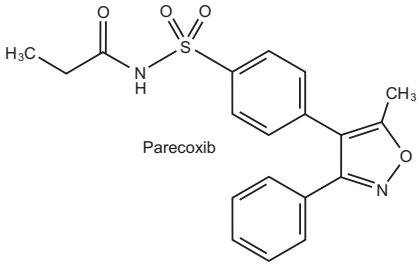
Lornoxicam



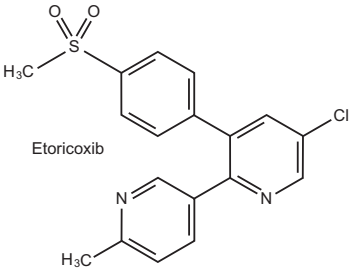
Meloxicam



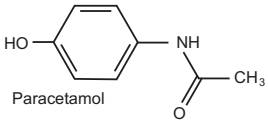
Celecoxib



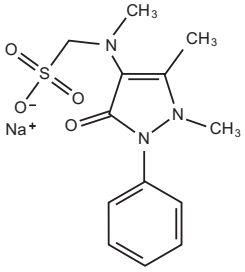
Parecoxib



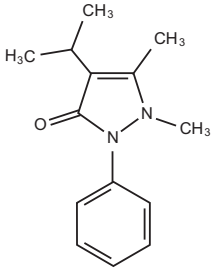
Etoricoxib



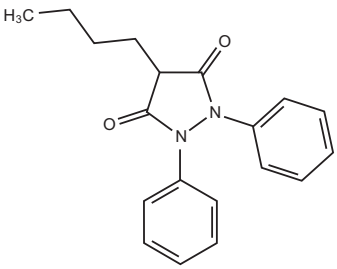
Paracetamol



Metamizol



Propyphenazon



Phenylbutazon

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:
Van Overmeire B, Chemtob S (2005) The pharmacologic closure of the patent ductus arteriosus. Semin Fetal Neonatal Med 10:177-184.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15701582

Ohlsson A, Walia R, Shah S (2005) Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database Syst RevCD003481.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16235321

Sekar KC, Corff KE (2008) Treatment of patent ductus arteriosus: indomethacin or ibuprofen? J Perinatol 28 Suppl 1:S60-S62.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18446180

Anm. 27:
Paracetamol bei therapeutischer Dosierung: Bvf 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. 28:
Wallace CI, Dargan PI, Jones AL (2002) Paracetamol overdose: an evidence based flowchart to guide management. Emerg Med J 19:202-205.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11971827

Greene SL, Dargan PI, Jones AL (2005) Acute poisoning: understanding 90% of cases in a nutshell. Postgrad Med J 81:204-216.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15811881

Anm. 29:
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.
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. 30:
Göres E, Kossowicz J, Schneider HG (2004) Propyphenazon: Pharmakologie und Einsatzgebiete. Med. Monatsschr. f. Pharmazeuten 27: 72-76

Anm. 31:
Hinz B, Cheremina O, Bachmakov J, Renner B, Zolk O, Fromm MF, Brune K (2007) Dipyrone 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. 32:
Pierre SC, Schmidt R, Brenneis C, Michaelis M, Geisslinger G, Scholich K (2007) Inhibition of cyclooxygenases by dipyrone. Br J Pharmacol 151:494-503.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17435797

Anm. 33:
Vazquez E, Hernandez N, Escobar W, Vanegas H (2005) Antinociception induced by intravenous dipyrone (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 dipyrone in a rat model of inflammatory pain. Br J Pharmacol 153:760-768.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18157167

Anm. 34:
Metamizol: Der im Darm entstehende Metaboliten 4-Methyl-Amino-Antipyrin hat 90% BvF, 2,7 h HWZ und ca. 60% Protefnbfndung.

Anm. 35:
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2011) Agranulocytose nach Metamizol - sehr selten, aber häufiger als gedacht.
www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit//Bekanntgaben/Archiv/2011/20110819.html

Anm. 36:
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 dipyrone 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. 37:
Bar-Oz B, Clementi M, Di Giantonio E, Greenberg R, Beer M, Merlob P, Arnon J, Ornoy A, Zimmerman DM, Berkovitch M (2005) Metamizol (dipyrone, 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

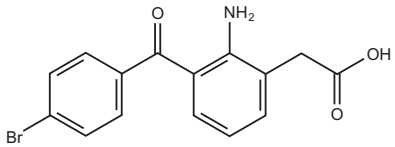
Anm. 38: Phenylbutazon (Ambene7)
► Dosierungen p.o. 1-2 x 200 mg /Tag und nicht länger als eine Woche. Nur wenn die orale Aufnahme unmöglich ist, 400 mg tief intragluteal, einmalig.
► Kinetik 99% Plasmaproteinbindung, Oxidation zum noch wirksamen Oxyphenbutazon, Glucuronidierung, Ausscheidung renal und 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. 39:
Celecoxib (CELEBREX®) 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. 40:
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. 41.



Bromfenac

Kapitel 43: Leukotriene und Leukotrien-Rezeptorantagonisten

Anm. 1: Rola-Pleszczynski M (1989) Leukotrienes and the immune system. J Lipid Mediat 1:149-159.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2519890

Fauler J, Frölich JC (1997) Cigarette smoking stimulates cysteinyl leukotriene production in man. Eur J Clin Invest 27:43-47.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9041376

Nicosia S, Capra V, Rovati GE (2001) Leukotrienes as mediators of asthma. Pulm Pharmacol Ther 14:3-19.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11162414

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:
Markham A, Faulds D (1998) Montelukast. Drugs 56:251-256.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9711449

Lipworth BJ (1999) Leukotriene-receptor antagonists. Lancet 353:57-62.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10023966

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

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.

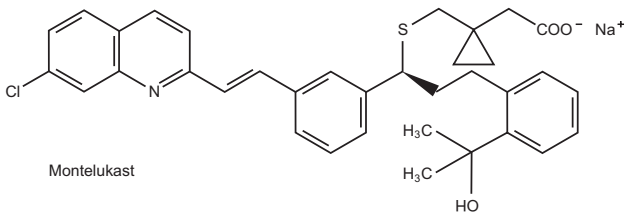
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17714069

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:



Montelukast

Anm. 4:
Montelukast (Singulair®) bei Erwachsenen 1 x 10 mg p. o. am Morgen, bei Kindern von 6-15 Jahren 1 x 5 mg 1h vor oder 2 h nach einer Mahlzeit, bei jüngeren Kindern 1 x 4 mg oder weniger.

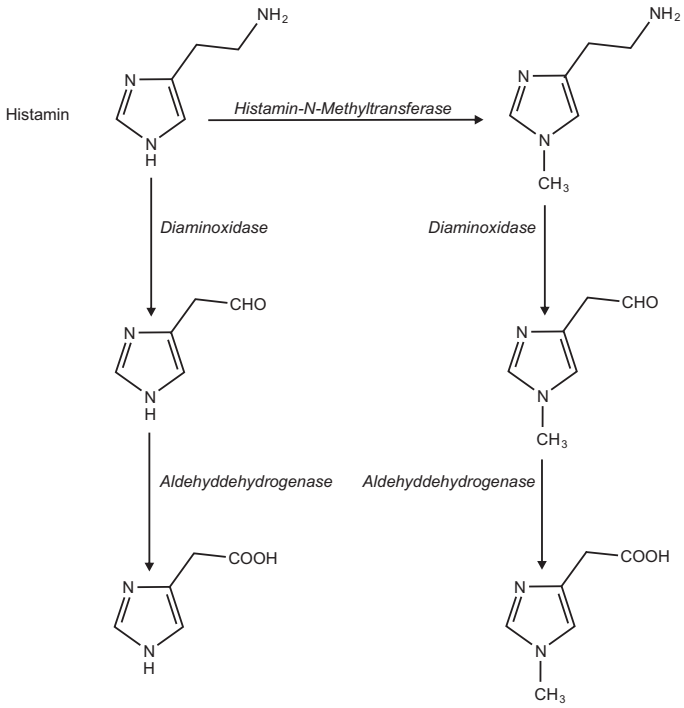
Anm. 5:
Montelukast: Bvf 64%, die C_{max} wird erst nach 2-3 h erreicht. Elimination durch Abbau (CYP3A4) und biliäre Ausscheidung.

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:



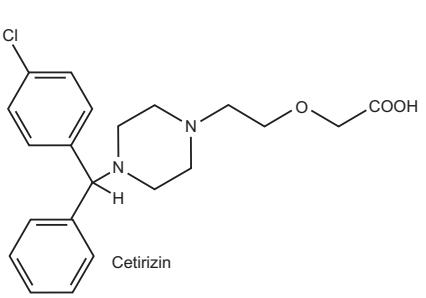
Anm. 3:
Smit MJ, Hoffmann M, Timmerman H, Leurs R (1999) Molecular properties and signalling pathways of the histamine H1 receptor. Clin Exp Allergy 29 Suppl 3:19-28.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10444208

Hattori Y (1999) Cardiac histamine receptors: their pharmacological consequences and signal transduction pathways. Methods Find Exp Clin Pharmacol 21:123-131.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10327393

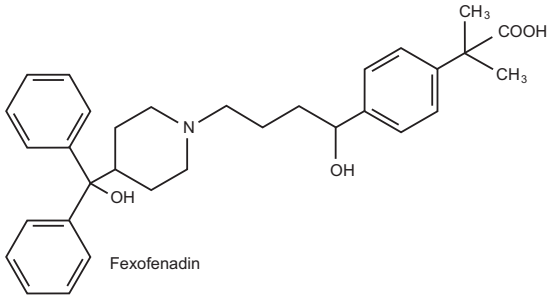
Togias A (2003) H1-receptors: localization and role in airway physiology and in immune functions. J Allergy Clin Immunol 112:S60-S68.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14530790

Anm. 4:
Page CP, Barnes PJ (Hrsg.) (2004) Pharmacology and Therapeutics of Asthma and COPD. Handb exp Pharmacol 161. Berlin: Springer

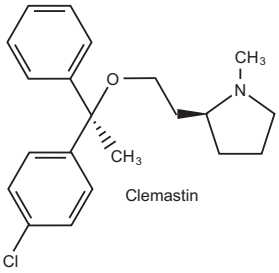
Anm. 5:



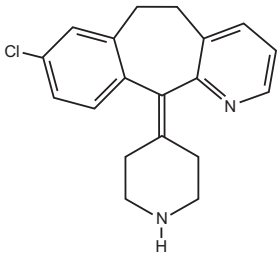
Cetirizin



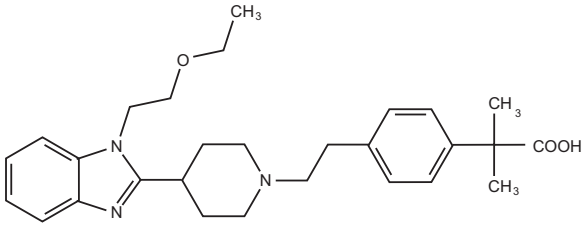
Fexofenadin



Clemastin



Desloratidin



Bilastin

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

Molimard M, Diquet B, Benedetti MS (2004) Comparison of pharmacokinetics and metabolism of desloratadine, fexofenadine, levocetirizine and mizolastine in humans. Fundam Clin Pharmacol 18:399-411.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15312146

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

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:
Murdoch D, Goa KL, Keam SJ (2003) Desloratadine: an update of its efficacy in the management of allergic disorders. Drugs 63:2051-2077.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12962522

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

Kapitel 45: Degranulationshemmer

Anm. 1:
Walther A, Böttiger BW (2004) Anaphylaktoide Reaktionen in der Prähospitalphase. Internist (Berl) 45:296-304.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14997308

Kemp SF, Lockey RF (2002) Anaphylaxis: a review of causes and mechanisms. J Allergy Clin Immunol 110:341-348.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12209078

Anm. 2:
King HC (1992) Mast cell stabilizers. Otolaryngol Head Neck Surg 107:841-844.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1335142

Radeau T, Godard P, Chavis C, Michel FB, Descomps B, Damon M (1993) Effect of nedocromil sodium on sulfidopeptide leukotrienes-stimulated human alveolar macrophages in asthma. Pulm Pharmacol 6:27-31.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=8386571

Wasserman SI (1995) Immunopharmacologic profile of nedocromil sodium. Allergy Proc 16:67-71.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=7797061

Alton EW, Norris AA (1996) Chloride transport and the actions of nedocromil sodium and cromolyn sodium in asthma. J Allergy Clin Immunol 98:S102-S105.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=8939184

Levi-Schaffer F, Slovik D, Armetti L, Pickholtz D, Touitou E (2000) Activation and inhibition of mast cells degranulation affect their morphometric parameters. Life Sci 66:L283-L290.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10823351

Seo SB, Park SJ, Park ST, Cho CC, Park BH, Lee SJ, Kim HM, Kajiuchi T, Shin TY (2001) Disodium cromoglycate inhibits production of immunoglobulin E. Immunopharmacol Immunotoxicol 23:229-237.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11417850

Okada M, Tokumitsu H, Kubota Y, Kobayashi R (2002) Interaction of S100 proteins with the antiallergic drugs, olopatadine, amlexanox, and cromolyn: identification of putative drug binding sites on S100A1 protein. Biochem Biophys Res Commun 292:1023-1030.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11944917

Shin HY, Kim JS, An NH, Park RK, Kim HM (2004) Effect of disodium cromoglycate on mast cell-mediated immediate-type allergic reactions. Life Sci 74:2877-2887.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15050425

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

Perez-Padilla JR (1999) El ketotifeno (Zaditen y K-asmal): medicamento con ventas desproporcionadas para su efectividad demostrada.Gac Med Mex 135:165-170.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10327750

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-alpha and IL-8 as well as NF-kappaB 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. Microcirculation 7:129-135.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10802855

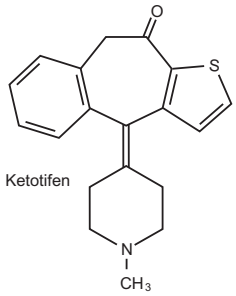
Umeda M, Ichiyama T, Hasegawa S, Kaneko M, Matsubara T, Furukawa S (2002) Theophylline inhibits NF-kappaB activation in human peripheral blood mononuclear cells. Int Arch Allergy Immunol 128:130-135.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12065913

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

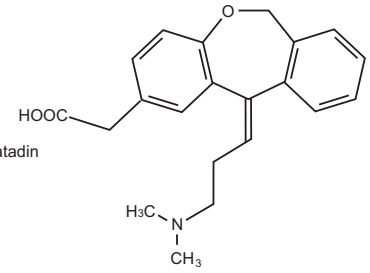
Inoue T, Katoh N, Kishimoto S (2006) Prolonged topical application of tacrolimus inhibits immediate hypersensitivity reactions by reducing degranulation of mast cells. Acta Derm Venerol 86:13-16.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16585982

Anm. 10:
Formeln für Adrenalin Kap. 69, Desloratidin Kap. 44, Theophyllin Kap. 55, Cyclo–sporin und Tacrolimus Kap. 39. Omalizumab (Kap. 46) ist ein monoklonaler Antikörper.

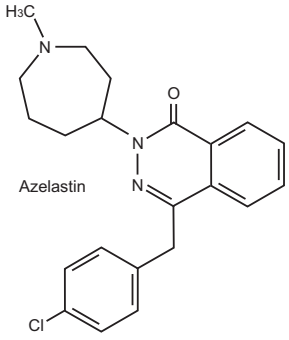
Anm. 11:



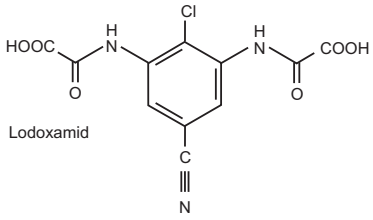
Ketotifen



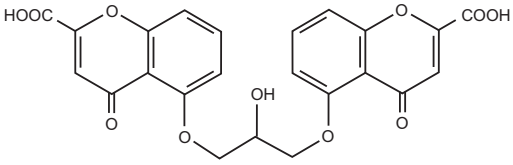
Olopatadin



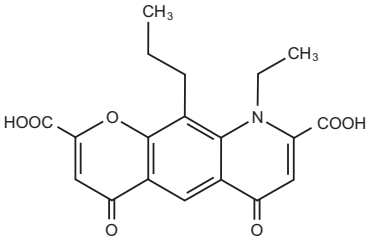
Azelastin



Lodoxamid



Cromoglicinsäure



Nedocromil

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 (Geweben) 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 identifiziert adrenerge ß-Rezeptoren, Adenosin A_2-Rezeptoren, Formylpeptidrezeptoren, mastzellständiges IgE und Prostaglandin E_2 -Rezeptoren.

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-$\varkappa$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 15. Jun 2013

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, Ortmann 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 FcγRIII.

Anm. 4:
Mastzellen und Basophile erkennen den Fc-Terminus von IgE mit dem Rezeptor FcεRI, Eosinophile mit dem Rezeptor FcγRIIA = 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 1. Aug. 2014

Anm. 7: Omalizumab
Xolair® s.c. Die Dosis ist vom Lebensalter und vom IgE-Basiswert abhängig und wird nach Tabellen ermittelt. Die Patienten werden durch Pulmonologen eingestellt.

Anm. 8:
Aus den subkutanen Depots ist Omalizumab zu 62% bioverfügbar. Im Übrigen gelten die allgemeinen pharmakokinetischen Daten für humanisierte MAb (Kap. 47)

Kapitel 47: Antikörper als Pharmaka

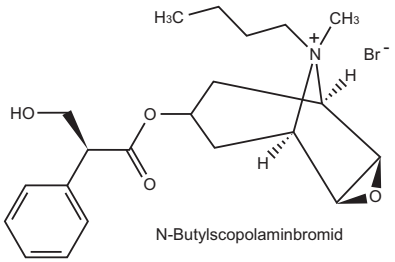
Anm. 1:
Bis vor wenigen Jahren wurde noch mit “Tetanus-Antiserum vom Pferd” behandelt. Anaphylaktische Reaktionen wurden nach wiederholten Injektionen (nach mehreren Verletzungen in zeitlichen Abständen) beobachtet.

Anm. 2:
Antikörper, Ziel, Indikation
Abciximab (ReoPro®), GPIIb/IIIa-Rezeptor, Hemmung der Thrombocyten-Aggregation
Adalimumab (Humira®), TNFα, Rheumatoide Arthritis
Alemtuzumab (MabCampath®), CD52, Chron. lymphat. Leukämie
Basiliximab (Simulect®), IL2-Rezeptor, Prophylaxe der Transplantatabstoßung
Belimumab (Benlysta®), B-Lymphocyten, Lupus erythematodes Stimulator (BLysS)
Bevacizumab (Avastin®), VEGF, Colorektales Carcinom
Cetuximab (Erbitux®), EGF-Rezeptor, Colorektales Carcinom
Daclizumab (Zenapax®), IL2-Rezeptor, Prophylaxe der Transplantatabstoßung
Eculizumab (Soliris®), Complement C5, hämolytisch-urämisches Syndrom
Efalizumab (Raptiva®), LFA-1 , Psoriasis
Ibritumomab (Zevalin®), Anti-CD20, follikuläres B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom
Infliximab (Remicade®), TNFα, Morbus Crohn
Muromonab (Orthoclone®), CD3+ T-Lymphocyten, Prophylaxe von Transplantatabstoßungen
Natalizumab (Tysabri®), T-Zell-Integrine, Multiple Sklerose
Omalizumab (Xolair®), Fc-Stück von IgE, Asthma
Palivizumab (Synagis®), RS-Viren, Prophylaxe der Atemwegserkrankungen durch RS-Viren
Ramibizumab (Lucentis®), VEGF, Feuchte Makuladegeneration
Rituximab (Mabthera®), Anti-CD20, verschieden Lymphome
Tositumomab (Bexxan®), Anti-CD20, verschiedene Lymphome plus 131Jod-Markierung
Trastuzumab (Herceptin®), EGF-Rezeptor 2, Mammacarcinom

Kapitel 48: Pharmakologie des Gastrointestinaltraktes

Anm. 1:
Storr M, Allescher HD.(1999) Esophageal pharmacology and treatment of primary motility disorders. Dis Esophagus. 12:241-57.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10770358

Anm. 2:



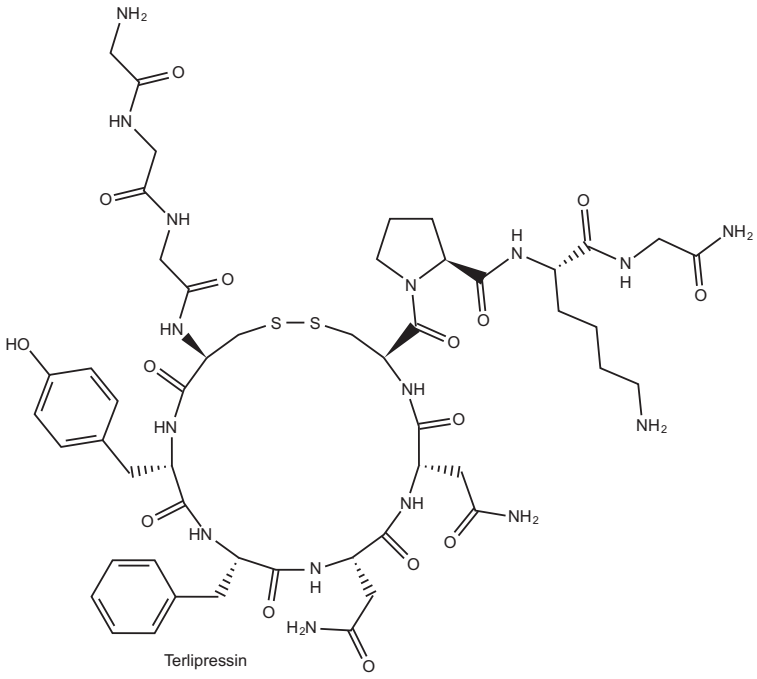
N-Butylscopolaminbromid

Anm. 3: N-Butylscopolamin:
Erwachsene und Schulkinder 10 mg Zäpfchen oder Dragees 3-5 x/Tag. Bei akuten Beschwerden: Erwachsene 20-40 mg i.m., s.c. oder langsam i.v.

Anm. 4:
Verteilung: 1,7 l/kg. HWZ 5 h. Elimination renal, biliär und metabolisch.

Anm. 5:
Behandlung der Refluxösophagitis: Sucralfat 4 x 1 g/Tag, Ranitidin 2 x 150 mg p.o./ Tag über 8-10 Wochen. Famotidin 2 x 20 mg p.o. /Tag, Omeprazol, Pantoprazol, Rabeprazol 1 x 20 mg/Tag für 4-6 Wochen, Lansoprazol 15 mg und Esomeprazol 20-40 mg/Tag.
Prophylaxe der Säureaspiration unter der Geburt: Ranitidin 1 x 150 mg p.o.

Anm. 6:



Anm. 7:

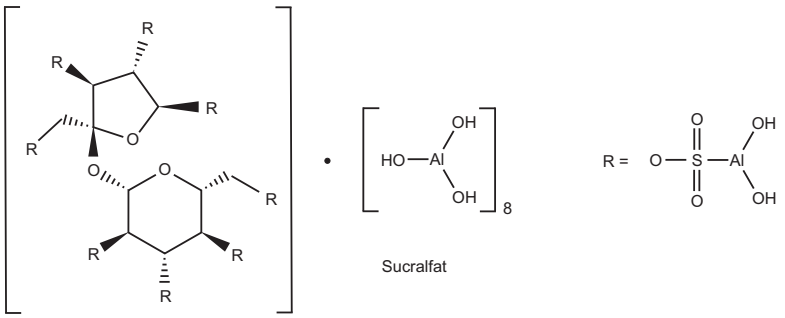
Terlipressin: ► Dosierung: 1-2 mg i.v., die mehrfache Wiederholung mit 1 mg i.v. im Abstand von 4-6 Stunden für 2-3 Tage ist möglich. ► Kinetik: HWZ 50-80 min. t_{max} für Lysin-Vasopressin 2 h, die Wirkung setzt also langsam ein. Elimination durch physiologischen Peptidmetabolismus. ► UAW: Gefährlich 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:
Marks IN (1991) Sucralfate-safety and side effects. Scand J Gastroenterol Suppl 185:36-42.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1957123

Lazzaroni M, Sainaghi M, Bianchi PG (1999) Non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy: clinical results with antacids and sucralfate. Ital J Gastroenterol Hepatol 31 Suppl 1:S48-S53.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10379470

Candelli M, Carloni E, Armuzzi A, Cammarota G, Ojetti V, Pignataro G, Santoliquido A, Pola R, Pola E, Gasbarrini G, Gasbarrini A (2000) Role of sucralfate in gastrointestinal diseases. Panminerva Med 42:55-59.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11019606

Anm. 9:



Sucralfat

Anm. 10:
Kearns GL, Winter HS (2003) Proton pump inhibitors in pediatrics: relevant pharmacokinetics and pharmacodynamics. J Pediatr Gastroenterol Nutr 37 Suppl 1:S52-S59.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14685079

Sachs G, Shin JM, Pratha V, Hogan D (2003) Synthesis or rupture: duration of acid inhibition by proton pump inhibitors. Drugs Today (Barc) 39 Suppl A:11-14.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12712216

Ulmer HJ, Beckerling A, Gatz G (2003) Recent use of proton pump inhibitor-based triple therapies for the eradication of H pylori: a broad data review. Helicobacter 8:95-104.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12662376

Huggins RM, Scates AC, Latour JK (2003) Intravenous proton-pump inhibitors versus H2-antagonists for treatment of GI bleeding. Ann Pharmacother 37:433-437.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12639176

Cheer SM, Prakash A, Faulds D, Lamb HM (2003) Pantoprazole: an update of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of acid-related disorders. Drugs 63:101-133.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12487624

Singh G (2004) Understanding NSAID-PPI-COX-2 interrelationships. Drugs Today (Barc) 40 Suppl A:21-24.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15190384

Gisbert JP, Khorrami S, Calvet X, Pajares JM (2004) Pantoprazole based therapies in Helicobacter pylori eradication: a systematic review and meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol 16:89-99.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15095858

Armstrong D (2005) Intravenous proton pump inhibitor therapy: a rationale for use. Rev Gastroenterol Disord 5 Suppl 2:S18-S30.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16369224

Katz PO (2005) Gastroesophageal reflux disease and extraesophageal disease. Rev Gastroenterol Disord 5 Suppl 2:S31-S38.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16369225

Singh G, Triadafilopoulos G (2005) Appropriate choice of proton pump inhibitor therapy in the prevention and management of NSAID-related gastrointestinal damage. Int J Clin Pract 59:1210-1217.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16178990

Treiber G, Kist M, Klotz U, Peitz U; Malfertheiner P (2005) Therapie der Helicobacter pylori-Infektion: Klinische, mikrobiologische und pharmakologische Aspekte Dtsch Arztebl 102: A1883 - A1888

Schubert-Zsilavecz M, Stark H (2005) Protonenpumpeninhibitoren. Pharmazie in unserer Zeit 34:194-199

Klotz U (2005) Pharmakologie der Protonenpumpenhemmer. Pharmazie in unserer Zeit 34:200-205

Edwards SJ, Lind T, Lundell L (2006) Systematic review: proton pump inhibitors (PPIs) for the healing of reflux oesophagi. Aliment Pharmacol Ther 24:743-750.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16918878

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

Baker DE (2006) Intravenous proton pump inhibitors. Rev Gastroenterol Disord 6:22-34.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16520709

Park CW, Rhee YS, Go BW, Kam SH, Lee KH, Lee HS, Park ES (2008) High performance liquid chromatographic analysis of rabeprazole in human plasma and its pharmacokinetic application. Arch Pharm Res 31:1195-1199.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18806963

Villoria A, Garcia P, Calvet X, Gisbert JP, Vergara M (2008) Meta-analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for Helicobacter pylori eradication. Aliment Pharmacol Ther 28:868-877.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18644011

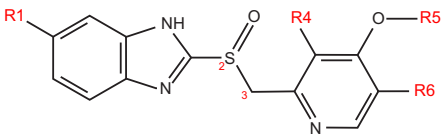
Bardou M, Martin J (2008) Pantoprazole: from drug metabolism to clinical relevance. Expert Opin Drug Metab Toxicol 4:471-483.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18433349

Andersson T, Weidolf L (2008) Stereoselective disposition of proton pump inhibitors. Clin Drug Investig 28:263-279.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18407713

Tolia V, Boyer K (2008) Long-term proton pump inhibitor use in children: a retrospective review of safety. Dig Dis Sci 53:385-393.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17676398

Shi S, Klotz U (2008) Proton pump inhibitors: an update of their clinical use and pharmacokinetics. Eur J Clin Pharmacol 64:935-951.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18679668

Anm. 11:



	R1	2 - 3	R4	R5	R6
Omeprazol	H_3C - O	——	CH_3	CH_3	CH_3
Esomeprazol	H_3C - O	·····	CH_3	CH_3	CH_3
Lansoprazol	H	——	CH_3	CH_2 - CF_3	H
Pantoprazol	HF_2C - 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:
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 x10 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 p.o.
bei Zollinger Ellison-Syndrom Anfangsdosis 2 x 60 mg p.o.

Omeprazol

Refluxösophagitis, Therapie: Täglich p.o. 1 x bis 2 x 20 mg für 4-6 Wochen, bei Kindern > 2 Jahre 1 x 20 mg.

Refluxösophagitis, Rezidivprophylaxe: täglich p.o.1 x 20 mg, Kinder 10 mg.

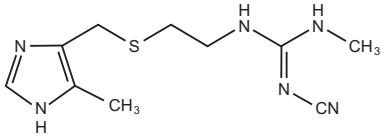
Magen-und Darmulcera durch COX-Hemmer, Therapie und Prophylaxe: Täglich p.o. 1 x 20 mg.

Zollinger-Ellison-Syndrom: Täglich 2 x 40 bis 2 x 80 mg, oder intravenös: Infusion 20-40 mg in 10-30 min, 1 x täglich. Bei schwerer Leberinsuffizienz nicht mehr als 1 x täglich 20 mg.

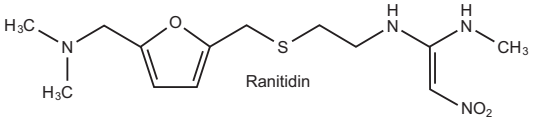
Magen- und Darmulcera, Kombinationstherapie: Zweimal täglich p.o. für 7 Tage
- entweder Omeprazol 20 mg, Clarithromycin 500 mg, Amoxicillin 1000 mg,
- oder Omeprazol 20 mg, Clarithromycin 250-500 mg, Metronidazol 400-500 mg.

Omeprazol ist das 1:1-Gemisch seines (S)-Enantiomers und (R)-Enantiomers. Esomeprazol ist das reine (S)-Enantiomer. Es wirkt länger als das (R)-Enantiomer, weil es langsamer metabolisiert wird.

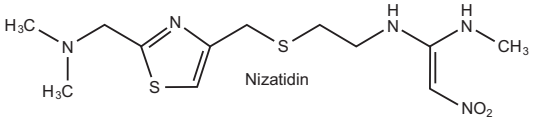
Anm. 14:



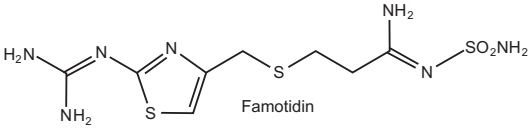
Cimetidin



Ranitidin



Nizatidin



Famotidin

Anm. 15:

	Cimetidin	Famotidin	Ranitidin
Bioverfügbar %	62, sehr variabel	40-50	50
T max [h]	0,5-1,5	1-3	2-3
Plasmaproteinbindung %	40202	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

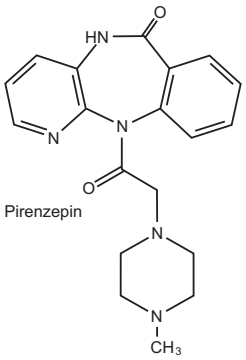
Tabelle 48.2. Zahlen für die Pharmakokinetik der H_2-Antagonisten.

Anm. 16:
Del Tacca M, Danesi R, Blandizzi C, Bernardini MC (1989) Un antimuscarinico selettivo: la pirenzepina. Rassegna delle sue proprieta farmacologiche e cliniche. Minerva Dietol Gastroenterol 35:175-189.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2574837

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

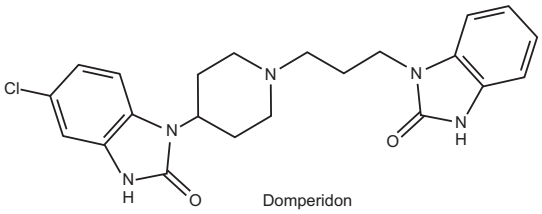
Haberberger R, Schultheiss G, Diener M (2006) Epithelial muscarinic M1 receptors contribute to carbachol-induced ion secretion in mouse colon. Eur J Pharmacol 530:229-233.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16405887

Anm. 18:

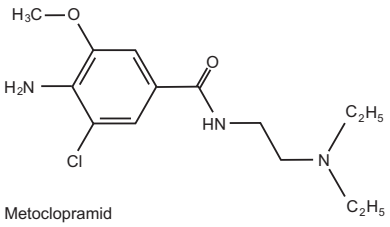


Pirenzepin

Anm. 19:



Domperidon



Metoclopramid

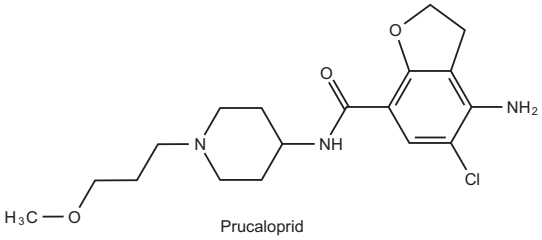
Anm. 20:

Metoclopramid: Bvf 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

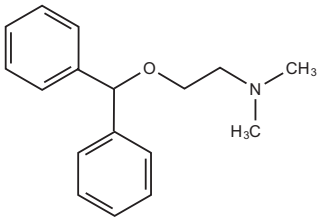
Anm. 23:



Prucaloprid

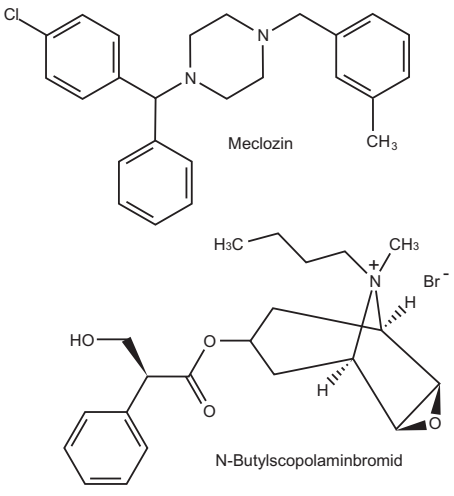
Anm. 24:
Prucaloprid: Bvf 93,2 %, V_d 567 l, PPB 28-33%, HWZ 24-30 h.

Anm. 25:

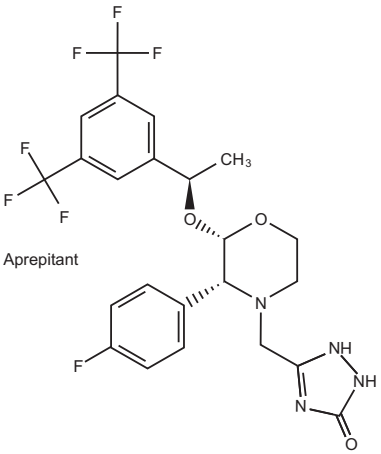


Diphenhydramin

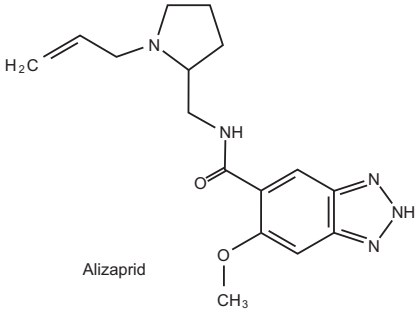
(Dimenhydrinat ist eine Salzverbindung des Diphenhydramin mi 8-Chlortheophyllin)



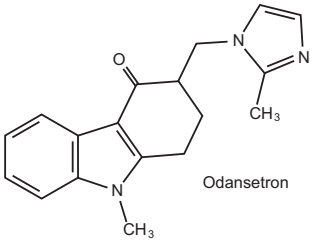
Anm. 26:



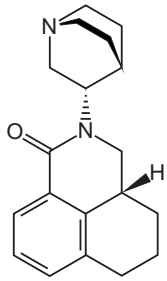
Aprepitant



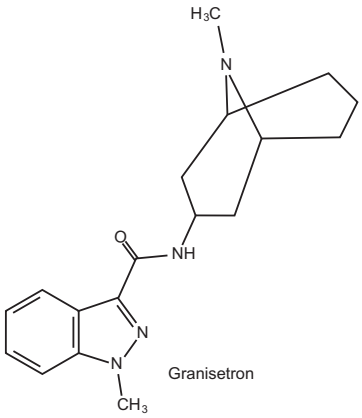
Alizaprid



Odansetron



Palonosetron



Granisetron

Anm. 27:
Die folgende Tabelle zeigt die Zulassung der Setrone und von zwei weiteren Antiemetika bei diesen Indikationen

	Operationen	Strahlentherapie	Chemotherapie
Ondantetron	Prophylaxe, Therapie	Prophylaxe, Therapie	Prophylaxe, Therapie
Granisetron		Prophylaxe, Therapie	Prophylaxe, Therapie
Palonosetron (Aloxi®)			Prophylaxe
Alizaprid	Prophylaxe, Therapie	Prophylaxe, Therapie	Prophylaxe, Therapie
Aprepitant			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/m^2 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. 1h 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
Alizaprid	61-75	0,75-1	75	2,6	2,8
Aprepitant	60	4	97	~1	9-13

Tabelle 48.3. Zahlen für die Pharmakokinetik der Setrone, Alizaprid und Aprepitant.

Anm. 30:

Navari RM (2003) Pathogenesis-based treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting-two new agents. J Support Oncol 1:89-103.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15352652

Dando TM, Perry CM (2004) Aprepitant: a review of its use in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Drugs 64:777-794.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15025555

Navari RM (2004) Role of neurokinin-1 receptor antagonists in chemotherapy-induced emesis: summary of clinical trials. Cancer Invest 22:569-576.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15565815

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} l l/kg, HWZ 9 h.

Anm. 32:
Aprepitant, Interaktionen: Orale Contraceptiva, Mutterkornalkaloide, Rifampicin, Phenytion, 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

Munstedt K, Wunderlich I, Blauth-Eckmeyer E, Zygmunt M, Vahrson H (1998) Does dexamethasone enhance the efficacy of alizapride in cis-platinum-induced delayed vomiting and nausea? Oncology 55:293-299.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9663418

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

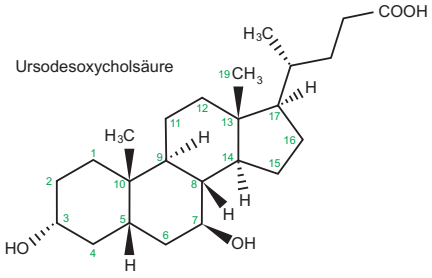
Houin G, Barre J, Tillement JP (1984) Absolute intramuscular, oral, and rectal bioavailability of alizapride. J Pharm Sci 73:1450-1453.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=6502497

Anm. 34:
Alizaprid (Vegentan7)
Bei Chemotherapie: 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:

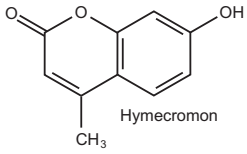


Anm. 38:
Ursodesoxycholat, ► Dosierung: Zur Gallensteinauflösung täglich 10 mg/kg abends p.o. Wenn nach einem Jahr kein Erfolg sichtbar ist, Therapie beenden, andernfalls Therapie ein weiteres Jahr fortführen. Andere Dosierungen: Bei Gallenrefluxgastritis 250 mg täglich für 14 Tage, bei primär biliärer 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 Ursodesoxycholat kontraindiziert. ► Schwangerschaft: In Tierversuche wurden Negativbefunde erhoben. Bei menschlichen Schwangerschaften sind die Erfahrungen nicht ausreichend dokumentiert.

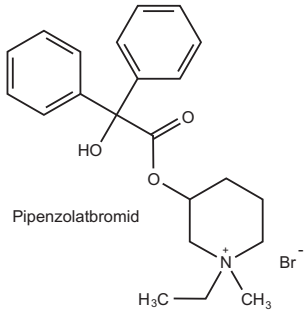
Anm. 39:
Ceruletid ist synthetisch hergestelltes Caerulein. Caerulein ist eine in der Haut der australischen Frosches *Hyla caerulia* vorkommende Substanz. Formel:

Pyroglutamyl-Glutaminyl-Asparaginyl-Tyrosyl (O-Sulfat)- Threonyl-Glycyl-Tryptophyl-Methionyl-Asparaginyl- Phenylalaninamid, in Kurzform
PyrGln-Asp-Tyr(SO 3H)-Thr-Gly-Trp-Meth-Asp- Phe-NH2

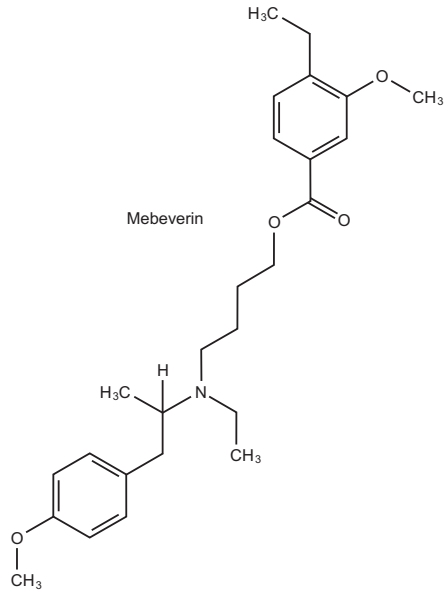
Anm. 40:



Hymecromon

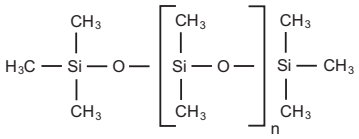


Pipenzolatbromid



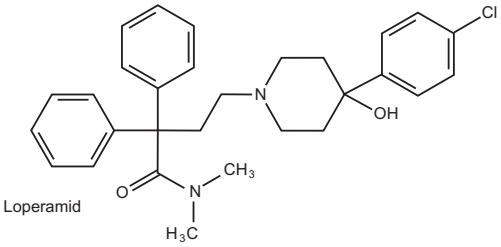
Mebeverin

Anm. 41:



Dimeticon

Anm. 42:

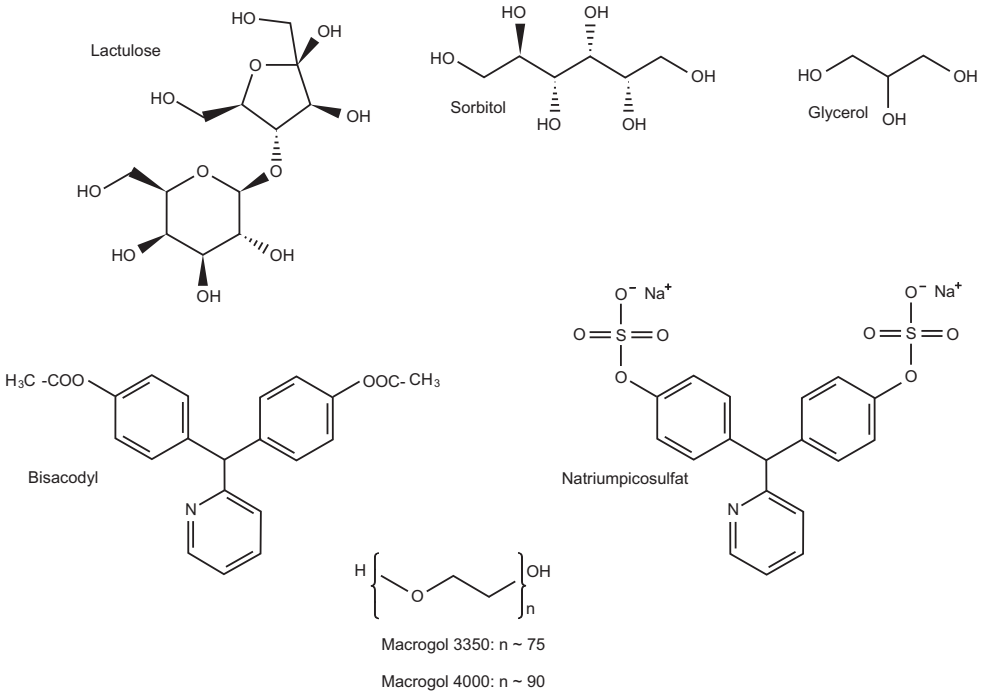


Loperamid

Anm. 43:
Loperamid: Sehr hoher Erstpassage-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.

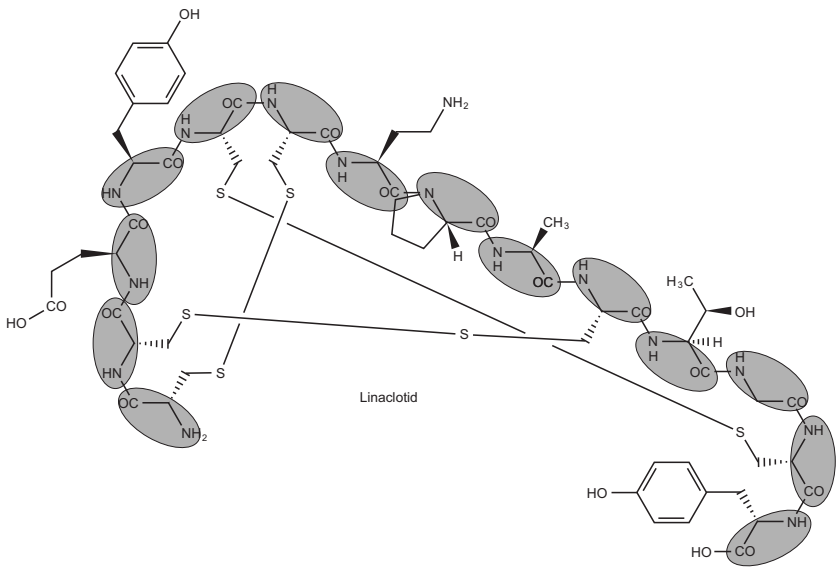
Anm. 44:
Müller-Lissner S (2009) Obstipation-Pathophysiologie, Diagnose und Therapie. Dtsch Ärztebl 106:424-431

Anm. 45:



Anm. 46:
Bis-(p-hydroxyphenyl)-pyridyl-2-methan; vergleiche die Formeln in der Anmerkung 39!

Anm. 47:



Anm. 48:

Busby RW, Kessler MM, Bartolini WP, Bryant AP, Hannig G, Higgins CS, Solinga RM, Tobin JV, Wakefield JD, Kurtz CB, Currie MG (2013) Pharmacologic properties, metabolism, and disposition of linaclotide, a novel therapeutic peptide approved for the treatment of irritable bowel syndrome with constipation and chronic idiopathic constipation. J Pharmacol Exp Ther 344:196-206.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23090647

Brierley SM (2012) Guanylate cyclase-C receptor activation: unexpected biology. Curr Opin Pharmacol 12:632-640
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23131468

Rao S, Lembo AJ, Shiff SJ, Lavins BJ, Currie MG, Jia XD, Shi K, MacDougall JE, Shao JZ, Eng P, Fox SM, Schneier HA, Kurtz CB, Johnston JM (2012) A 12-week, randomized, controlled trial with a 4-week randomized withdrawal period to evaluate the efficacy and safety of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation. Am J Gastroenterol 107:1714-1724
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22986440

Chey WD, Lembo AJ, Lavins BJ, Shiff SJ, Kurtz CB, Currie MG, MacDougall JE, Jia XD, Shao JZ, Fitch DA, Baird MJ, Schneier HA, Johnston JM (2012) Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety. Am J Gastroenterol 107:1702-1712
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22986437

Lembo AJ, Schneier HA, Shiff SJ, Kurtz CB, MacDougall JE, Jia XD, Shao JZ, Lavins BJ, Currie MG, Fitch DA, Jeglinski BI, Eng P, Fox SM, Johnston JM (2011) Two randomized trials of linaclotide for chronic constipation. N Engl J Med 365:527-536
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21830967

Busby RW, Bryant AP, Bartolini WP, Cordero EA, Hannig G, Kessler MM, Mahajan-Miklos S, Pierce CM, Solinga RM, Sun LJ, Tobin JV, Kurtz CB, Currie MG (2010) Linaclotide, through activation of guanylate cyclase C, acts locally in the gastrointestinal tract to elicit enhanced intestinal secretion and transit. Eur J Pharmacol 649:328-335
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20863829

Eutamene H, Bradesi S, Larauche M, Theodorou V, Beaufrand C, Ohning G, Fioramonti J, Cohen M, Bryant AP, Kurtz C, Currie MG, Mayer EA, Bueno L (2010) Guanylate cyclase C mediated antinociceptive effects of linaclotide in rodent models

of visceral pain. Neurogastroenterol Motil 22:312-e84
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19706070

Anm. 49:
Bregenzer N, Herfarth H, Rogler G, Kullmann D (2002) Die Therapie von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Arzneimitteltherapie 20:295-305

Hoffmann JC, Zeitz M (2005) S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft fur 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 a. 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

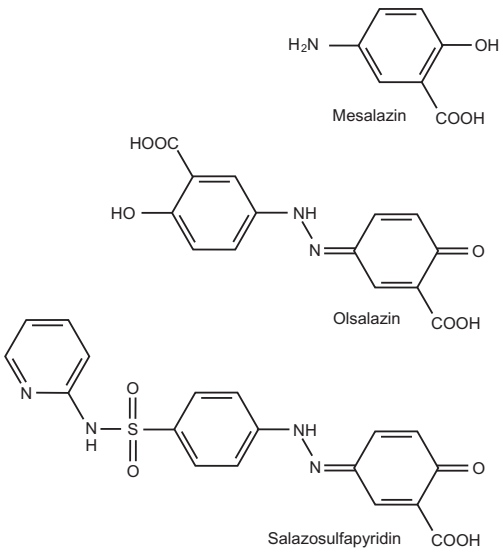
Hanauer SB (2006) Review article: high-dose aminosalicylates to induce and maintain remissions in ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 24 Suppl 3:37-40.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16961743

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, Pazienza 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-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

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 Molekul Sulfapyridin. Beide Salazine erreichen unverändert das Colon, erst dort wird die Azobrücke durch Bakterienenzyme gespalten. Freigesetzt werden aus Olsalazin zwei Moleküle 5-Aminopyridin, aus Sulfasalazin ein Molekül 5 Aminopyridin und ein Molekül Sulfapyridin.

Anm. 54: Alle Salazine p.o. 1 Std. vor dem Essen.
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.

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. 2:
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

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 proteincoupled 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

Tornoe CW, Agerso 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-NH_2

Leuprorelin

5-Oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-d-Leu-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5

Triptorelin

5-Oxo-D-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-seryl-L-tyrosyl-3-(1*H*-indol-2-yl)-L-alanylleucyl-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
Pyr–His–Trp–Ser–Tyr–D-Ser(tBu)–Leu–Arg–Pro-NH-C_2H_5

Goserelin
p-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(tBu)-Leu-Arg-Pro-AzaGly-NH_2

Histrelin
*pyro*Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-His(Benzyl)-Leu-Arg-Pro-Gly-NH-C_2H_5
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 myomatosus, Endometriose Männer: Prostatacarcinom	jeden Monat eine Injektion
Goserelin (Zoladex7)	Retardform, Depot	Prostatacarcinom	alle drei Monate ein Implantat 10.8 mg
Histrelin (Vantas7)	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 ß-Arrestin erfolgen. Indes haben die Gonadorelin-Rezeptoren des Menschen keinen C-Terminus. Der Mechanismus der Desensibilisierung ist noch Forschungsgegenstand.

McArdle CA, Franklin J, Green L, Hislop JN (2002) Signalling, cycling and desensitisation of gonadotrophin-releasing hormone receptors. J Endocrinol 173:1-11.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11927379

Caunt CJ, Hislop JN, Kelly E, Matharu AL, Green LD, Sedgley KR, Finch AR, McArdle CA (2004) Regulation of gonadotropin-releasing hormone receptors by protein kinase C: inside out signalling and evidence for multiple active conformations. Endocrinology 145:3594-3602.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15059960

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

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 fur hCG und LH. Zentralbl Gynäkol 120:98-105.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9556899

Misrahi M, Beau I, Meduri G, Bouvattier C, Atger M, Loosfelt H, Ghinea N, Hai MV, Bougneres PF, Milgrom E (1998) Gonadotropin receptors and the control of gonadal steroidogenesis: physiology and pathology. Baillieres Clin Endocrinol Metab 12:35-66.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9890061

Hai MV, De Roux N, Ghinea N, Beau I, Loosfelt H, Vannier B, Meduri G, Misrahi M, Milgrom E (1999) Gonadotropin receptors. Ann Endocrinol (Paris) 60:89-92.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10456178

Ghinea N, Milgrom E (2001) A new function for the LH/CG receptor: transcytosis of hormone across the endothelial barrier in target organs. Semin Reprod Med 19:97-101.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11394210

Vassart G, Pardo L, Costagliola S (2004) A molecular dissection of the glycoprotein hormone receptors. Trends Biochem Sci 29:119-126.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15003269

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

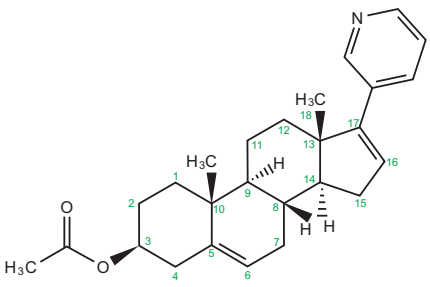
Heitman LH, Ijzerman AP (2008) G protein-coupled receptors of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis: a case for Gnrh, LH, FSH, and GPR54 receptor ligands. Med Res Rev 28:975- 1011.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18561294

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 (αhCG) mit 92 Aminosäuren und der β-Untereinheit (βhCG) 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.gob/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 5alpha-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

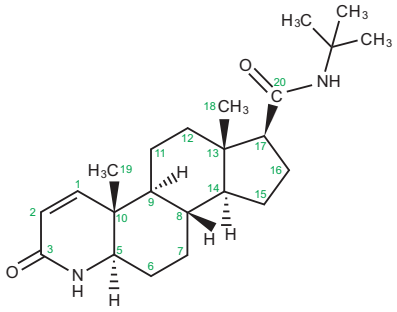
Keam SJ, Scott LJ (2008) Dutasteride: a review of its use in the management of prostate disorders. Drugs 68:463-485.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18318566

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

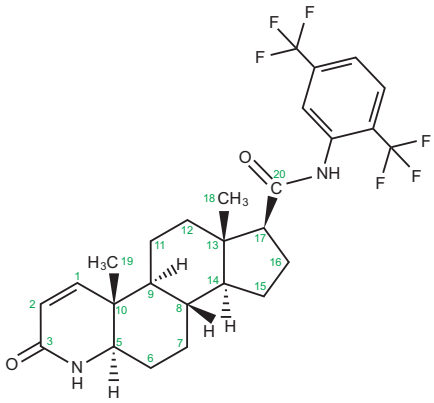
Sarvis JA, Thompson IM (2008) Prostate cancer chemoprevention: update of the prostate cancer prevention trial findings and implications for clinical practice. Curr Oncol Rep 10:529-532.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18928669

Wilt TJ, MacDonald R, Hagerty K, Schellhammer P, Kramer BS (2008) Five-alpha-reductase Inhibitors for prostate cancer prevention. Cochrane Database Syst RevCD007091.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18425978

Anm. 16:



Finasterid



Dutasterid

Anm. 17:
Bei Prostatavergrößerung: Täglich p.o. Finasterid 1 x 5 mg oder Dutasterid (Avodart®) 0,5 mg vor dem Essen. 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 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, Nabholtz JM (2002) An overview of the pharmacology and pharmacokinetics of the newer generation aromatase inhibitors anastrozole, 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

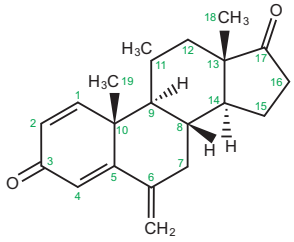
Coleman RE, Body JJ, Gralow JR, Lipton A (2008) Bone loss in patients with breast cancer receiving aromatase inhibitors and associated treatment strategies. Cancer Treat Rev 34 Suppl 1:S31-S42.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18486346

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

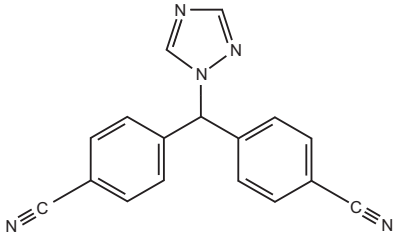
Lonning PE, Geisler J (2008) Indications and limitations of third-generation aromatase inhibitors. Expert Opin Investig Drugs 17:723-739.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18447598

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

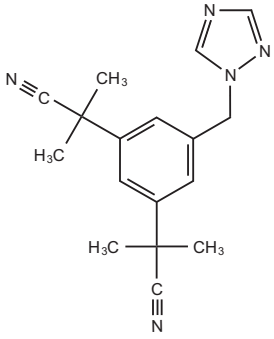
Anm. 19:



Exemestan



Letrozol



Anastrozol

Anm. 20:

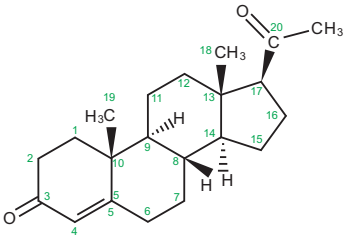
Exemestan wird nach 2-3-jähriger Behandlung mit Tamoxifen (siehe unten) oder (früher) bei Progredienz des Tumors unter antiöstrogener Therapie eingesetzt. Die Menopause muss eingetreten oder der entsprechende Hormonstatus muss medikamentös hergestellt worden sein. Exemestan kann p.o. (1 x 25 mg täglich) gegeben werden. Die meisten UAW sind Folgen des Estrogen-"Entzuges". Häufig sind Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Hitzewallungen, Gelenkschmerzen, Osteoarthrose. 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.

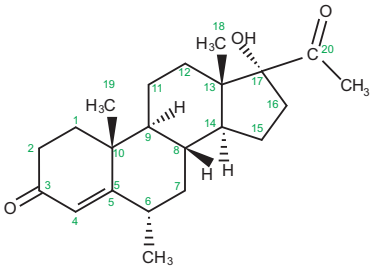
Anm. 22:
Anastrozol: Wirkungsmechanismus, Indikationen, Bedingungen der Anwendung und die UAW entsprechen den anderen Aromatasehemmern. Dosierung: Anastrozol 1 x 1 mg p.o. täglich. Bvf 83-85 %, PPB 40 %, 85 % metabolisiert (Leber), HWZ 72 h.

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

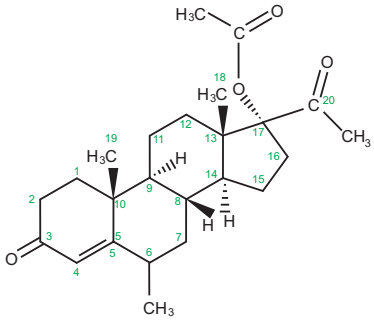
Anm. 24:



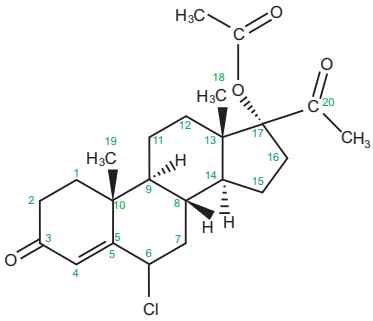
Progesteron



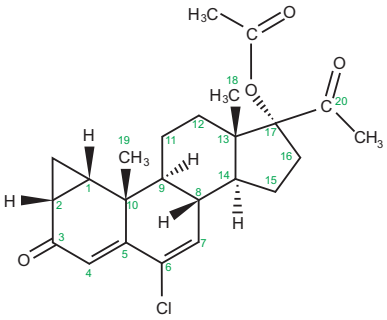
Medroxyprogesteron



Megestrolazetat

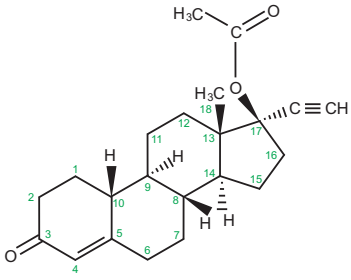


Chlormadinonazetat

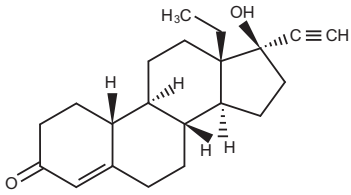


Cyproteronazetat

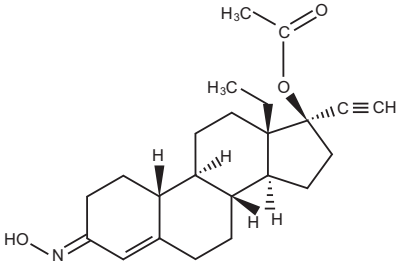
Anm. 25:



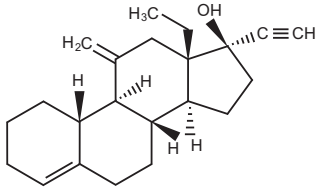
Norethisteronazetat



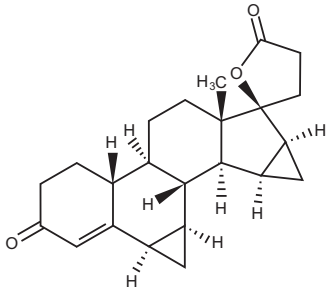
Levonorgestrel



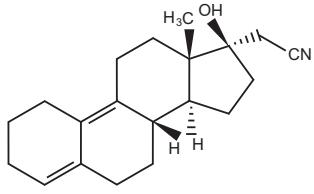
Norgestimat



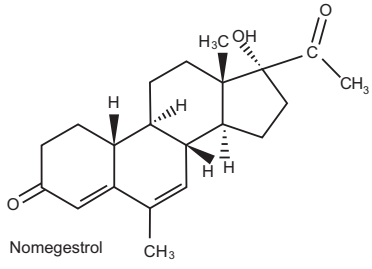
Desogestrel



Drospirenon



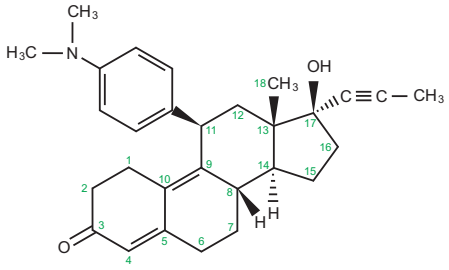
Dienogest



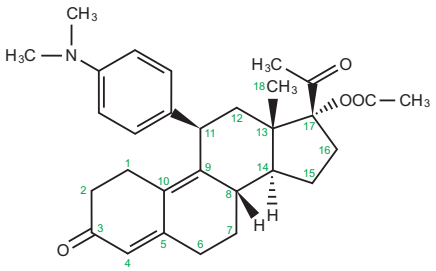
Nomegestrol

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.

Anm. 27:



Mifepriston



Uripristalacetat

Anm. 28:
Baulieu EE, Ulmann A, Philibert D (1987) Contragestion 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

Leonhardt SA, Edwards DP (2002) Mechanism of action of progesterone antagonists. Exp Biol Med (Maywood) 227:969-980.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12486206

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

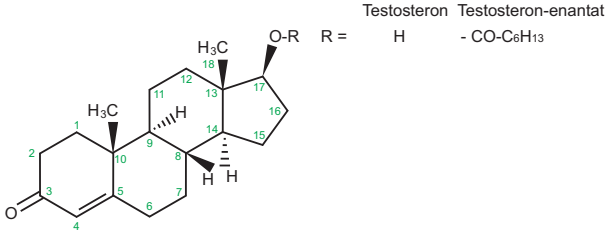
Wardell SE, Edwards DP (2005) Mechanisms controlling agonist and antagonist potential of selective progesterone receptor modulators (SPRMs). Semin Reprod Med 23:9-21.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15714386

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-R wird AF1 geformt (nicht auf PB-A).

Anm. 31:
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

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:
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, Rossler 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

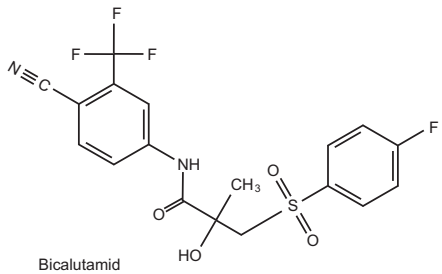
Sieber PR (2007) Treatment of bicalutamide-induced breast events. Expert Rev Anticancer Ther 7:1773-1779.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18062751

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

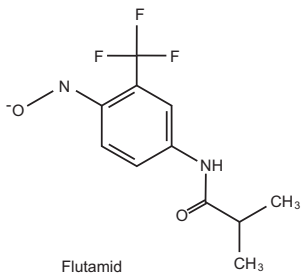
Scheinfeld N (2008) A review of hormonal therapy for female pattern (androgenic) alopecia. Dermatol Online J 14:1.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18627703

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:



Bicalutamid



Flutamid

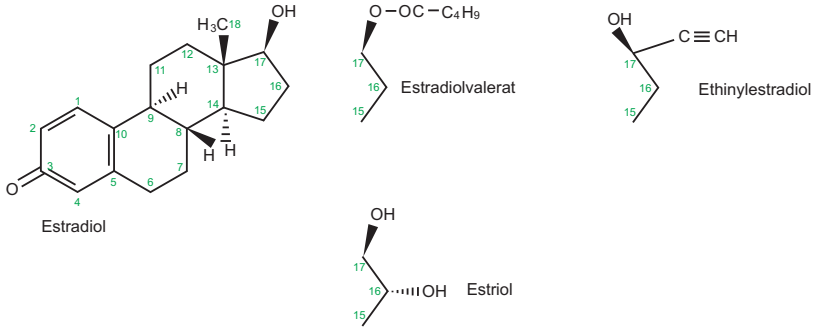
Anm. 39:
Wenn mit einer Standard-Tagesdosis von 150 mg/Tag behandelt wird, nimmt die Mortalität bei lokalisiertem Prostatacarcinom nicht ab:
Wirth MP, Hakenberg OW, Froehner M (2008) Adjuvant hormonal treatm. Front Radiat Ther Oncol 41:39-48.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18544984

Anm. 40:
Bicalutamid 150 mg p.o./Tag ist als Komponente der Therapie des fortgeschrittenen Prostatacarcinoms zugelassen. Aus den noch andauernden Studien ist die Differentialindikation jedoch noch nicht erkennbar. Entsprechende Überlegungen gelten auch für Flutamid (3 x 250 mg p.o. täglich)

Flutamid: Gute Resorption, 94% Plasmaproteinbindung, Metabolismus zum wirksamen Hydroxyflutamid 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).

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 ERα konstitutiv aktiv und rekrutiert Coaktivatoren, auf ERβ ist AF1 funktionslos.

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, Slanger 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 Ärztebl int 105:103-109

Anm. 45:
Beckermann MJ (2012) Was in der Praxis heute zählt. Dtsch. Ärztebl.109:C1357-C1359

http://www.leitlinien.de/downloads/dggg/hormontherapie-menopause-lang.pdf

Anm. 46:
www.nhlbi.nih.gov/whi/
Zugriff 17. Jun 2013

Anm. 47:
Mørch LS, Løkkegaard E, Andreasen 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:
Der Mechanismus dieser Wirkung ist unbekannt. Aus der zutreffenden Feststellung, dass Ulipristal ein selective progesteron receptor modulator (SPRM) ist, lässt sich die direkte Wirkung auf den Follikel bisher nicht ableiten.

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

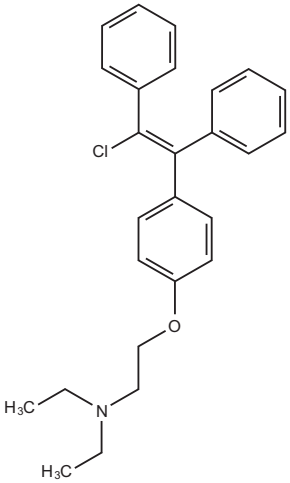
Lewis JS, Jordan VC (2005) Selective estrogen receptor modulators (SERMs): mechanisms of anticarcinogenesis and drug resistance. Mutat Res 591:247-263.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16083919

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

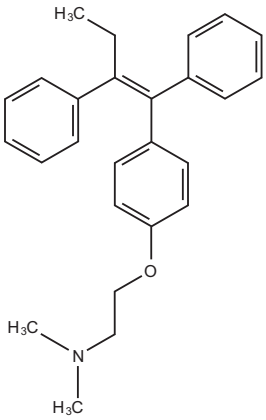
Shelly W, Draper MW, Krishnan V, Wong M, Jaffe RB (2008) Selective estrogen receptor modulators: an update on recent clinical findings. Obstet Gynecol Surv 63:163-181.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18279543

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

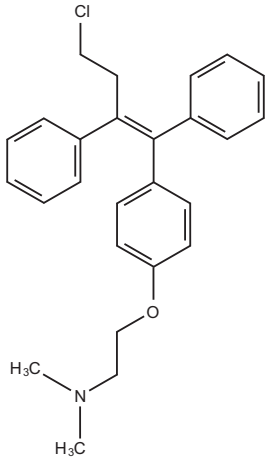
Anm. 52:



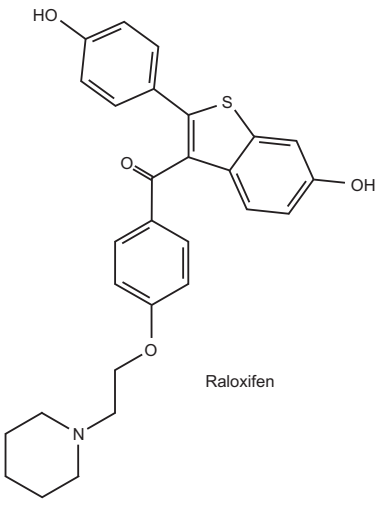
Clomifen



Tamoxifen



Toremifen



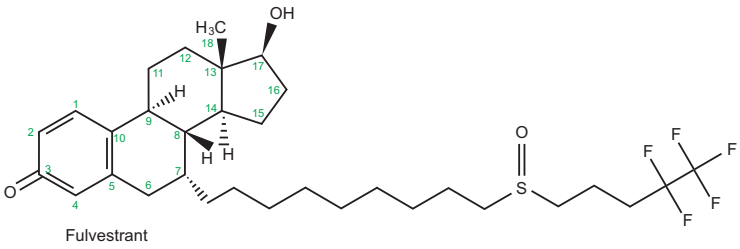
Raloxifen

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± 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:



Fulvestrant

Anm. 57:
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.

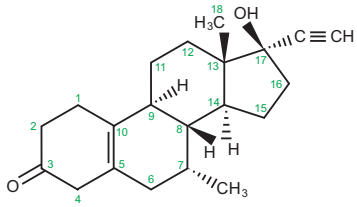
Anm. 58:
V_d 3-5 l/kg, PPB 99 %. Die Bvf aus den i.m. Depots ist unbekannt, die HWZ konnte nach i.m. Injektion nicht sicher bestimmt werden.

Anm. 59:
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

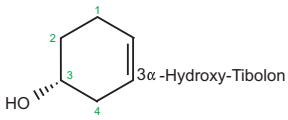
Verheul HA, Kloosterboer HJ (2006) Metabolism of exogenous sex steroids and effect on brain functions with a focus on tibolone. J Steroid Biochem Mol Biol 102:195-204.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17113982

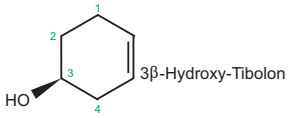
Kloosterboer HJ (2004) Tissue-selectivity: the mechanism of action of tibolone. Maturitas 48 Suppl 1:S30-S40.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15337246

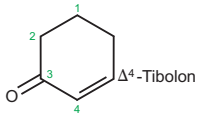
Anm. 60:



Tibolon





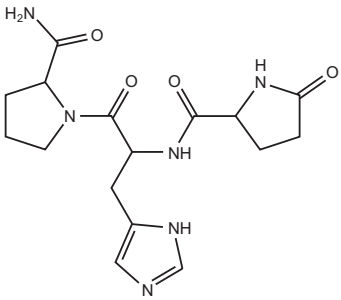


Anm. 61:
Tibolon (Liviella®) 1 x 2,5 mg/Tag p.o.

Kapitel 50: Pharmakologie der Schilddrüse

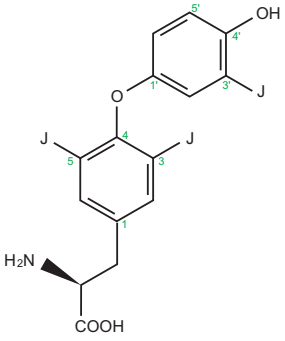
Anm. 1:
Gershengorn MC, Osman R (1996) Molecular and cellular biology of thyrotropin-releasing hormone receptors. Physiol Rev 76:175-191.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=8592728

Anm. 2:

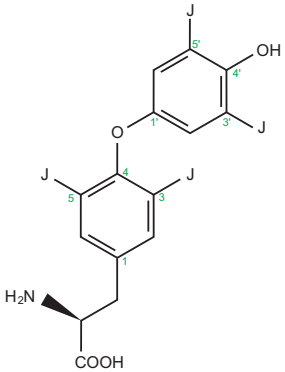


TRH (Thyrotropin-releasing hormone), Protirelin

Anm. 3:



3,5,3'-Trijod-L-thyronin, T_3, Liothyronin



3,5,3',5'-Tetrajod-L-thyronin, T_4, 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 17. Juni 2013

Anm. 6:
T3 und T4 werden in erster Linie durch enzymatische Dejodierung metabolisiert. Das freigesetzte Jodid wird wiederverwendet zur Jodierung von Thyreoglobulin. 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 vor dem Frühstück p.o. gegeben (Ausnahmen). Bei Hypothyreose Erwachsener Beginn mit 12,5-25 µg/Tag, Steigerung aller 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

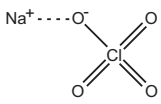
Anm. 11:
Zur Prophylaxe bei Erwachsenen 100-200 µg/Tag p.o. Bei dieser Dosierung ist eine Hyperthyreose nicht zu befürchten. Kinder 100 µg/Tag.

Zur Therapie der euthyreoten Jodmangel-Struma 100-300µg/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 Schilddrüsencarcinoms. 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 Erwachse älter als 40 Jahre.

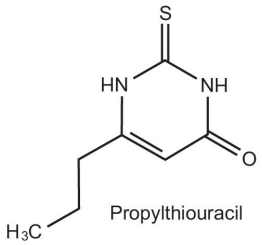
Anm. 12:



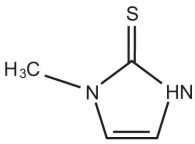
Natriumperchlorat

Anm. 13:
Irenat® 200 mg 4-6 mal täglich p.o.

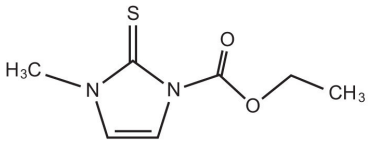
Anm. 14:



Propylthiouracil



Thiamazol



Carbimazol

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 Auffasung 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.

Propylthiouacil (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

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:
αvβ3 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, 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

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

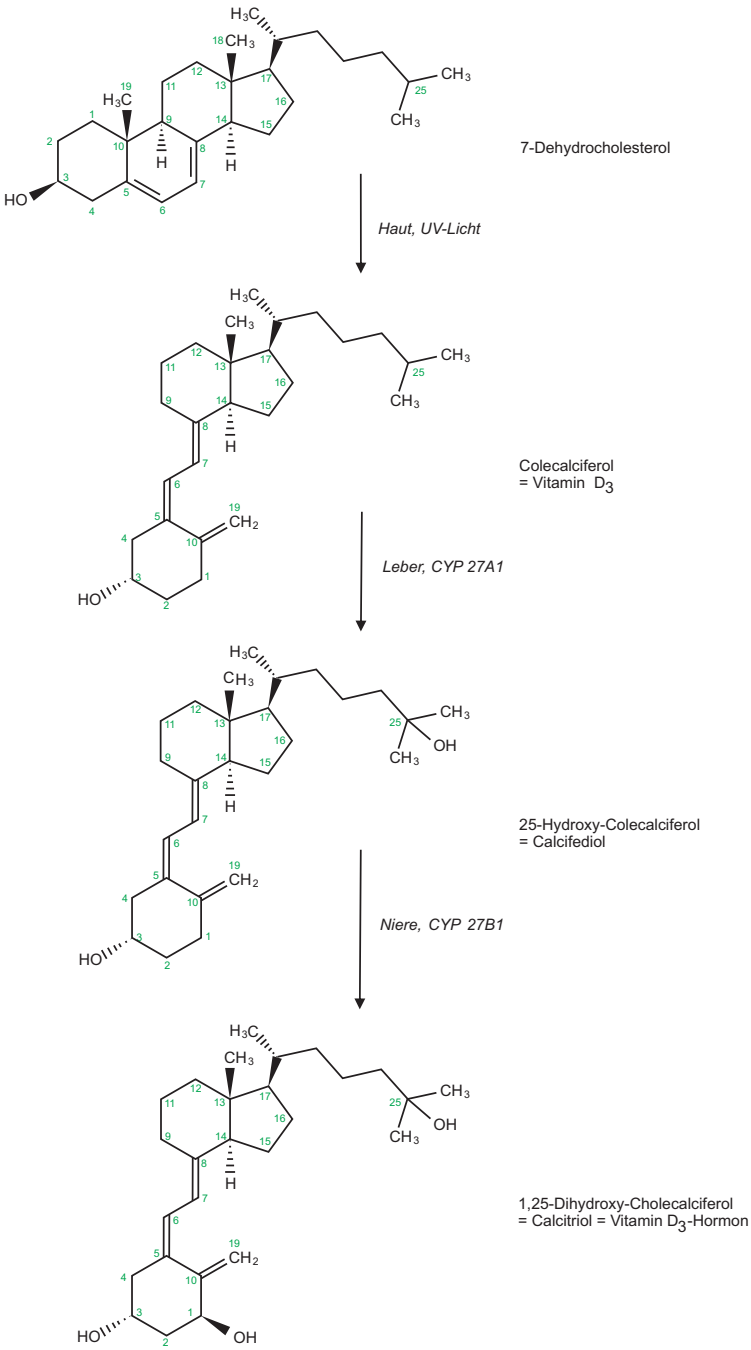
Kochupillai N (2008) The physiology of vitamin D : current concepts. Indian J Med Res 127:256-262.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18497440

Jurutka PW, Bartik L, Whitfield GK, Mathern DR, Barthel TK, Gurevich M, Hsieh JC, Kaczmarska 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

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

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

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

Anm. 17:
Dachverband Osteologie (2009) DVO-Leitlinie Osteoporose 2009. Osteologie 18:304-328.
www.dv-osteologie.org/dvo_leitlinien/dvo-leitlinie-2009
Zugriff 17. Juni 2013

Anm. 18:

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 (Preotact®) 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:

S S

Cys-Gly-Asn-Leu-Ser-Thr-Cys-Met-Leu-Gly-
Thr- Tyr-Thr- Gln-Asp-Phe-Asn-Lys-Phe-His-
Thr-Phe-Pro-Gln-Thr- Ala- Ile - Gly- Val-Gly-
Ala- Pro

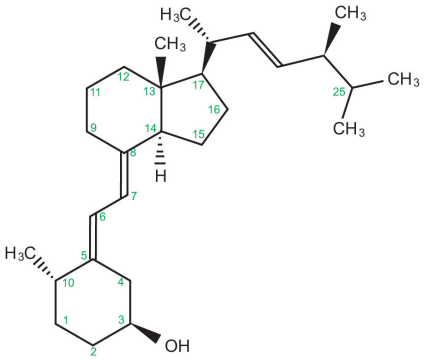
S S

Cys-Ser-Asn-Leu-Ser-Thr-Cys-Val-Leu-Gly-
Lys- Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Lys-Leu-Gln-
Thr- Tyr- Pro-Arg-Thr-Asn-Thr-Gly-Ser-Gly-
Thr- Pro

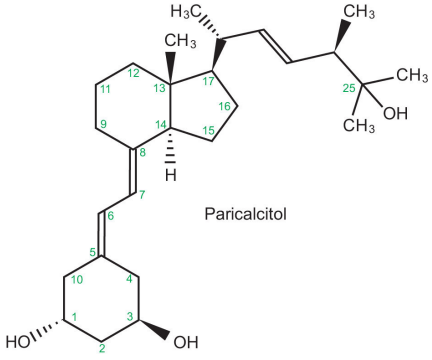
Anm. 23:
Die präventive Wirkung des Nasensprays bei Osteoporose nach der Menopause hat schwache Evidenz. Zur Prävention der Osteolyse nach Fraktur täglich 100 I.E. s.c. oder i.m. für 2-4 Wochen. Gleiche Dosierung bei Morbus Paget. Bei Hypercalcämien 100 I.E. bis 400 I.E. s.c. oder i.m. alle 6-8 Std., 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.

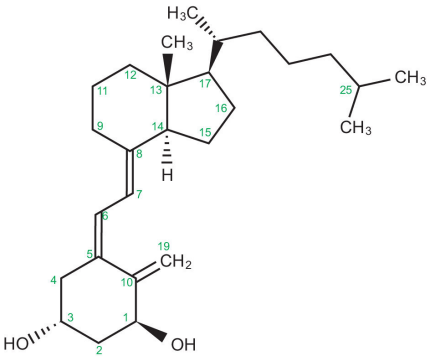
Anm. 25:



Dihydrotachysterol
= A.T.10



Paricalcitol



Alfacalcidol

Anm. 26:
Gemessen werden kann die Calciumkonzentration im Serum (Mindestwert 2,2 mmoles/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:
Calcifediol (Dedrogyl®), Tropfen p.o.

Anm. 28:
Man beginnt mit 0,04 - 0,1 : g/kg Paricalcitol (Zemplar®) i.v. (Injektion während der Dialyse) und optimiert die Dosierung unter Messung der PTH-Konzentration (150-300 pg/ml). Vorsicht vor UAW Hypercalcämie durch falsche Dosierung!

Anm. 29:
Startdosis von Alfacalcidiol 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 mmoles/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

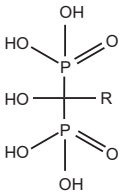
Russell RG, Xia Z, Dunford JE, Oppermann U, Kwaasi A, Hulley PA, Kavanagh KL, Triffitt JT, Lundy MW, Phipps RJ, Barnett BL, Coxon FP, Rogers MJ, Watts NB, Ebetino FH (2007) Bisphosphonates: an update on mechanisms of action and how these relate to clinical efficacy. Ann N Y Acad Sci 1117:209-257.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18056045

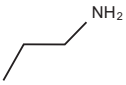
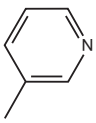
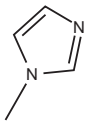
Russell RG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ (2008) Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. Osteoporos Int 19:733-759.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18214569

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:

Biphosphonate (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 Biphosponate 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, Biphosponate der zweiten und dritten Gruppe werden infundiert. Die Dosen reichen von 4 x 400mg/Tag (Clodronat) bis 1 x 5 mg/Tag (Risedronat, Zoledronat). Beispiel Risedronat bei Osteoporose nach der Menopause: Morgens wenigstens 30 min vor dem Frühstück 5mg 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. 36:
Chattopadhyay N, Quinn SJ, Kifor O, Ye C, Brown EM (2007) The calcium-sensing receptor (CaR) is involved in strontium ranelate-induced osteoblast proliferation. Biochem Pharmacol 74:438-447.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=: 17531955

Dimai HP (2005) Strontiumranelatat - ein neues Konzept zur Behandlung der Osteoporose. Wien Klin Wochenschr 117:728-738.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16416353

Marie PJ (2006) Strontium ranelate: a dual mode of action rebalancing bone turnover in favour of bone formation. Curr Opin Rheumatol 18 Suppl 1:S11-S15.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16735840

Burlet N, Reginster JY (2006) Strontium ranelate: the first dual acting treatment for postmenopausal osteoporosis. Clin Orthop Relat Res 443:55-60.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16462426

Ammann P (2006) Strontium ranelate: a physiological approach for an improved bone quality. Bone 38:15-18.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16455318

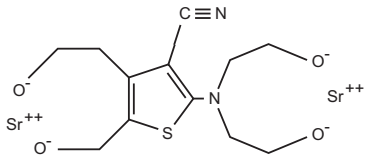
Tournis S, Economopoulos D, Lyritis GP (2006) Strontium ranelate: a novel treatment in postmenopausal osteoporosis. Ann N Y Acad Sci 1092:403-407.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17308165

O'Donnell S, Cranney A, Wells GA, Adachi JD, Reginster JY (2006) Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis. Cochrane Database Syst RevCD005326.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17054253

O'Donnell S, Cranney A, Wells GA, Adachi JD, Reginster JY (2006) Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis. Cochrane Database Syst Rev 3:CD005326.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16856092

Winzenberg T, Powell S, Jones G (2007) Strontium ranelate--does it affect the management of postmenopausal osteoporosis? Aust Fam Physician 36:631-632.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17676187

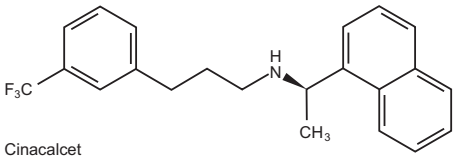
Anm. 37:



Strontiumranelat

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, p.o. mit einer Mahlzeit.
Mimpara® Startdosis 30 mg p.o., Erhöhung aller 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 CYP1A2 und CYP3A4. Terminale HWZ 30-40 Std. ► Viele Interaktionen. Der Metabolismus von Cinacalcet wird beschleunigt durch Induktion von CYP1A2 (Rauchen) und verlangsamt durch Hemmer von CYP3A4 (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 aller 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 Altersseinschränkung 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.

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

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

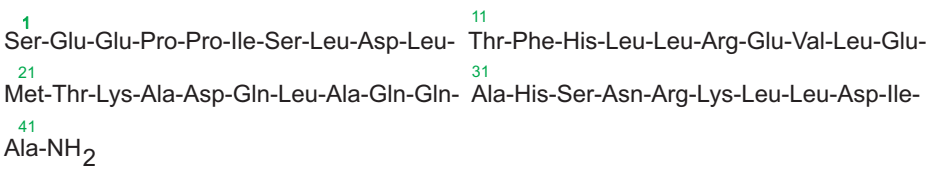
Requena A, Herrero J, Landeras J, Navarro E, Neyro JL, Salvador C, Tur R, Callejo J, Checa MA, Farre M, Espinos JJ, Fabregues F, Grana-Barcia M (2008) Use of letrozole in assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 14:571-582.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18812422

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. 3:

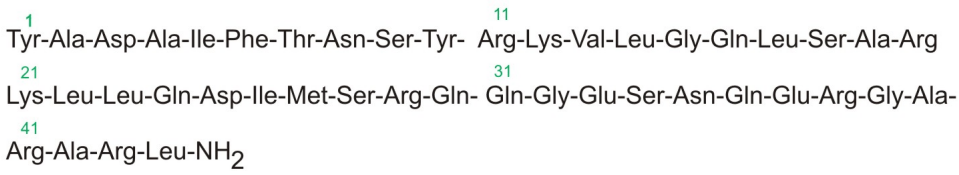


Corticorelin, corticotropin releasing hormone
(Shibara S., et al. (1983) EMBO J 2:775-779,
PubChem CID 16132344)

Anm. 4:
Die Sequenz, die in der Fachinformation für CRH Ferring® angegeben wird, weicht von der hier gezeigten insofern ab, als ihr ein Pro fehlt.

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:



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 Cancer15:701-720.
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

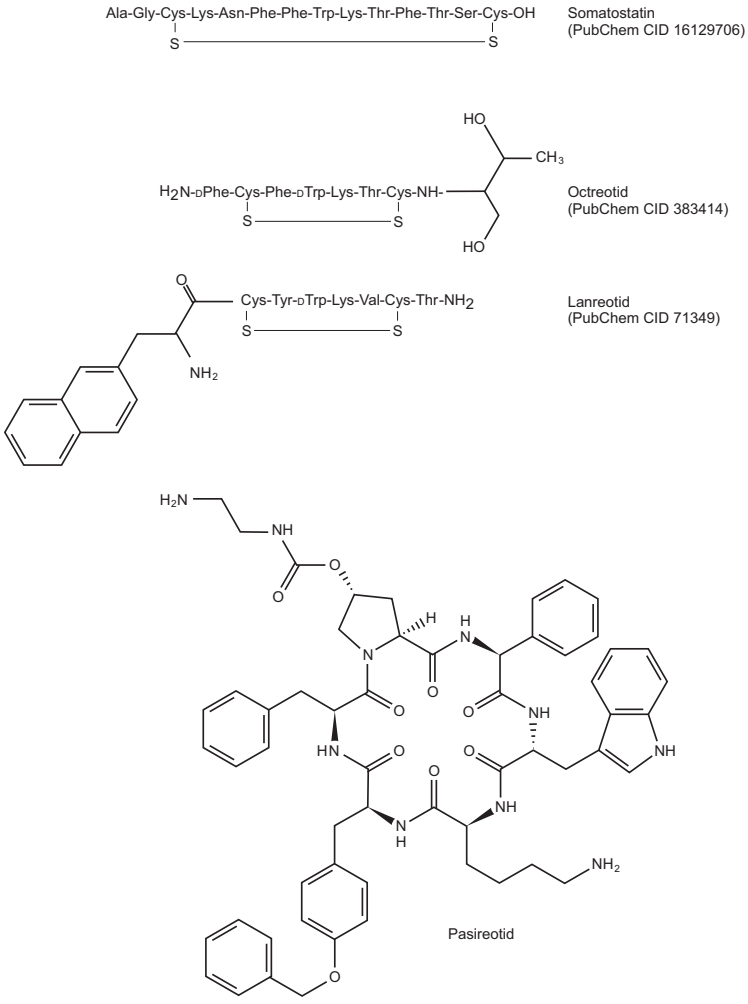
Siehler S, Nunn C, Hannon J, Feuerbach D, Hoyer D (2008) Pharmacological profile of somatostatin and cortistatin receptors. Mol Cell Endocrinol 286:26-34.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18243519

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

Anm. 9:



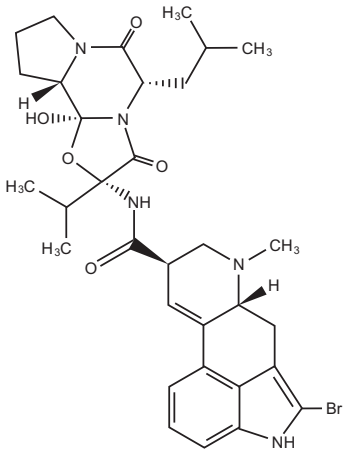
Anm. 10: Somatostatin.
Intravenöse Infusion von 3,5 µg pro kg und Std. Bei einer HWZ von 1-3 min ist die Gleichgewichtskonzentration nach 15 min zu 99% erreicht. Infundiert wird bei Blutungen 2 Tage, nach Operationen 5 postoperative Tage.

Anm. 11: Octreotid.
Bei Akromegalie 1 x 50µg 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.

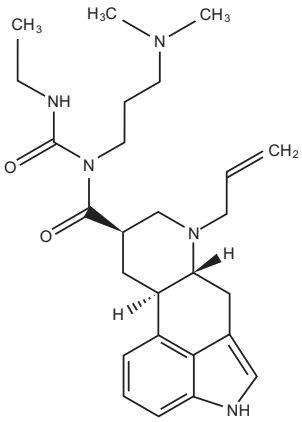
Anm. 12:
Somatuline Autogel®: Bei Akromegalie und bei Carcinoiden 60 bis 90 bis120 mg aller 4 Wochen s.c. (später in Abständen von 6-8 Wochen).

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.

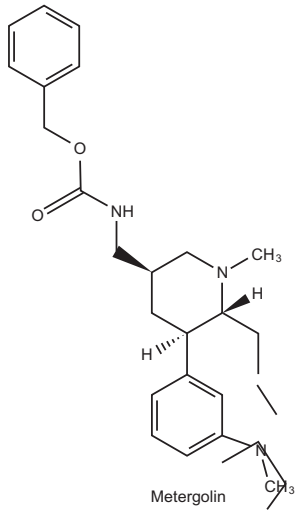
Anm. 14:



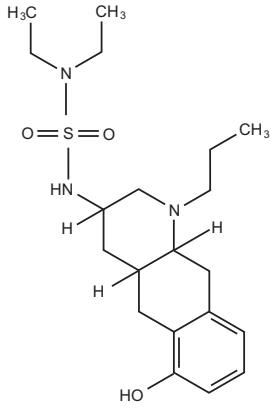
Bromocriptin



Cabergolin



Metergolin



Quinagolid

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 RevCD001770.
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 Analyselabors 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 versand.
► Therapie: Zur Therapie des West-Syndroms können im akuten Fall Dosen von 0,25mg evtl. mehrfach i.v. injiziert werden. Die Dauertherapie erfolgt mit 1 mg-Dosen der Depotform (nicht i.v.!) in individualisierten Zeitabständen

Anm. 4:
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 Somatropin das gentechnologisch hergestellte Produkt bezeichnet. Sequenz von Somatropin nach www.uniprot.org/uniprot/P01241.txt:

MATGSRTSLL LAFGLLCLPW LQEGSAFPTI PLSRLFDNAM LRAHRLHYLA
FDTYQEFEEA YIPKEQKYSF LQNPQTSLCF SESIPTPSNR EETQQKSNLE
LLRISLLLIQ SWLEPVQFLR SVFANSLVYG ASDSNVYDLL KDLEEGIQTL
MGRLEDGSPR TGQIFKQTYS 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 DNAMLRA**D**RL **N**QLAFDTYQE FEEAYIPKEQ KYSFLQNPQT
SLCFSESIPT PSNREETQQK SNLELLRISL LLIQSWEPV QFLRSVFANS
LVYGASDSNV YDLLKDLEEG IQTLMGRLED GSPRTGQIFK QTYSKFDTNS
HNDDALLKNY GLLYCF**NA**DM **S**RV**S**TFLRI**V** 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:
Somatotropin (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 Analyselabor 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, Grippesymptome - Hypertonie.
► Interaktionen: Die Insulinempfindlichkeit nimmt ab, die Dosis von Antidiabetika muss gegebenenfalls erhöht werden.

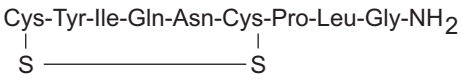
Anm. 8:
Wei S, Wo BL, Xu H, Luo ZC, Roy C, Fraser WD (2009) Early amniotomy and early oxytocin for prevention of, or therapy for, delay in first stage spontaneous labour compared with routine care. Cochrane Database Syst RevCD006794.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19370654

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

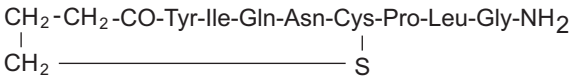
Clark SL, Simpson KR, Knox GE, Garite TJ (2009) Oxytocin: new perspectives on an old drug. Am J Obstet Gynecol 200:35-36.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18667171

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:

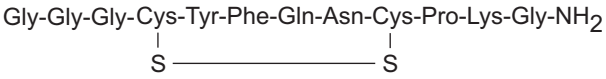


Oxytocin
(PubChem CID 5771)

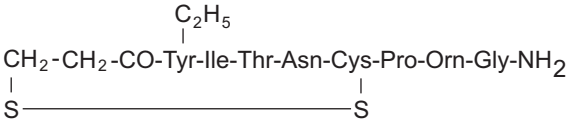


Carbetocin
(PubChem CID 10440987)

Desmopressin
(PubChem CID 27991)



Terlipressin
(PubChem CID 72081)



Atosiban
(PubChem CID 68613)

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 Boulevard 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 modernen 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 : g/min für 2 Tage. - UAW: Gastrointestinale 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:
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 Sprühlösungen für die nasale Resorption. Diabetes insipidus: p.o., i.v., im, 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: 0,2 mg p.o. vor der Nachtruhe, 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 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.

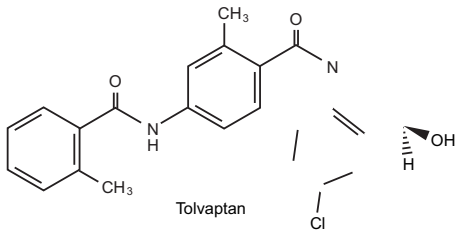
Anm. 18:
Saner FH, Canbay A, Gerken G, Broelsch CE (2007) Pharmacology, clinical efficacy and safety of terlipressin in esophageal varices bleeding, septic shock and hepatorenal syndrome. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 1:207-217.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19072411

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 angegeben 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:



Tolvaptan

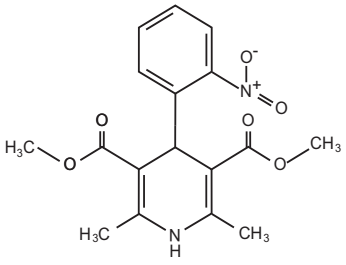
Anm. 22:
Tolvaptan (Samsca®):
► Startdosis 1 x 15 mg p.o. morgens, wenn erforderlich Steigerung auf 1 x 60 mg.
► Kinetik: Bvf 56%, 98% Plasmaproteinbindung, Elimination durch hepatischen Metabolismus bevorzugt mit CYP 3A4, HWZ 8 h. ► Interaktionen: Deshalb kann Tolvaptan theoretisch mit allen Konkurrenten um CYP 3A4 interagieren.
► UAW sind Durst, Mundtrockenheit, Harndrang, Schwindel, im Labor Hypernatriämie, Hypoglykämie, Hyperurikämie.
► Kontraindikationen sind alle Formen von Hypovolämie (auch die hyponatriämische Form), Hypernatriämie, Patienten ohne Durstgefühl.
Die Überprüfung des Serum-Na^+, des Volumenstatus und des Blutzuckerspiegels müssen besonders zu Beginn der Therapie in kurzen Zeitabständen erfolgen.

Kapitel 54: Nicht-neurotrope Relaxantien der Gefäßmuskulatur

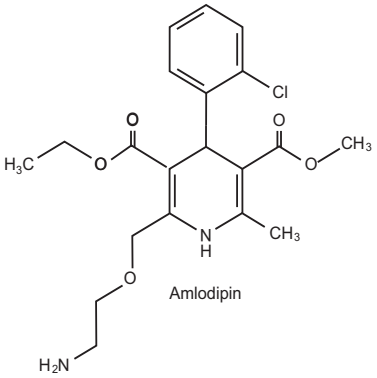
Anm. 1:
The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group (2002) Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart 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

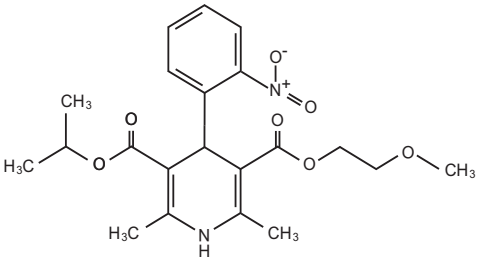
Anm. 3:



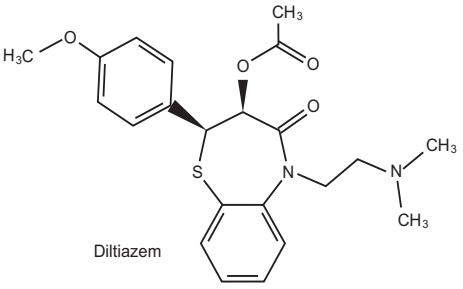
Nifedipin



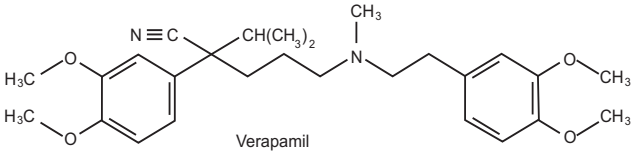
Amlodipin



Nimodipin



Diltiazem



Verapamil

Anm. 4:
Catterall WA, Perez-Reyes E, Snutch TP, Striessnig J Voltage-Gated Calcium Channels. IUPHAR database (IUPHAR-DB),
http://www.iuphar-db.org/IC/FamilyMenuForward?familyId=11
Zugriff 31. Juli 2009

Anm. 5:
Triggle DJ (1999) The pharmacology of ion channels: with particular reference to voltage gated Ca2+ channels. Eur J Pharmacol 375:311-325.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10443585

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:
Hondeghem LM, Katzung BG (1984) Antiarrhythmic agents: the modulated receptor mechanism of action of sodium and calcium channel-blocking drugs. Annu Rev Pharmacol Toxicol 24:387-423
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=6203481

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:
Abernethy DR, Schwartz JB (1999) Calcium-antagonist drugs. N Engl J Med

341:1447-1457
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=0547409

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) Nifefipine 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

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

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://nbci.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21284967

Royal College of Obstetricians and Gynecelogists, 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 26. Juni 2013

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

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 ~ 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, Schmoldt 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 Spitzenkonzentation 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, Schmoldt 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, Vorhoffflimmern 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, Schmoldt 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 wenigstens 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 Hämoperfusion sind nutzlos. Symptomatisch bei Erwachsenen: 10% Calciumgluconat, i.v. 20 ml/2 min, danach Infusion von 20 ml/Std.; Infusion von Dopamin (2bis 25 µg pro kg KG und Minute), je nach vorherrschender Symptomatik auch von Dobutamin, Noradrenalin oder Adrenalin (übliche intensivmedizinische Dosierungen). Bei bedrohlicher Bradycardie 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 Erstpassage-Enzyme im Darm (teilweise auch in der Leber), und damit geht einher ein Anstieg der HWZ (anfänglich 4,9 Stunden). 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 Hämoperfusion bei Vergiftungen ohne Nutzen.

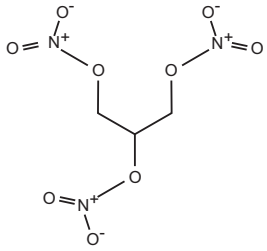
Anm. 24:
Diltiazem: Therapeutische Plasmakonzentrationen reichen bis 0,25 µg/ml, toxisch sind Konzentrationen > 0,8 µg/ml.

Anm. 25:
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

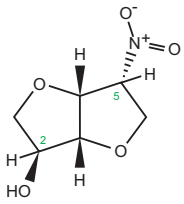
Megson IL, Miller MR (2009) NO and sGC-stimulating NO donors. Handb Exp Pharmacol 191: 247-276. Berlin: Springer
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19089333

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.

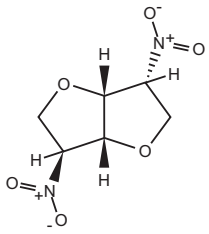
Anm. 27:



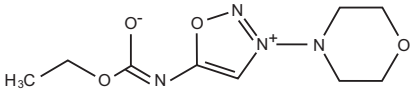
Glyceroltrinitrat



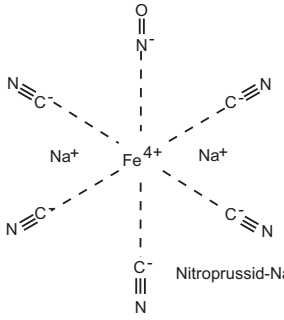
Isosorbidmononitrat



Isosorbiddinitrat



Molsidomin

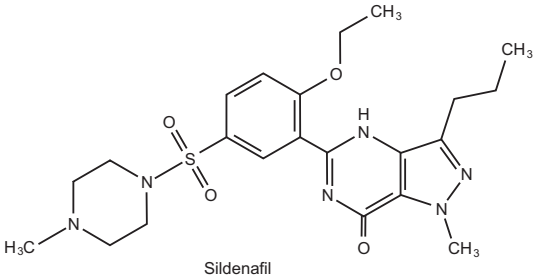


Nitroprussid-Natrium

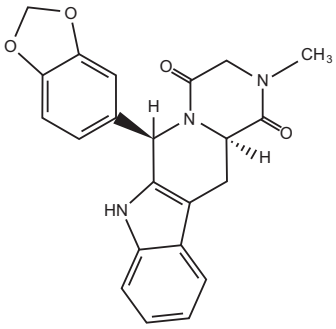
Anm. 28:
Münzel T (2008) Neue Erkenntnisse bei der Nitratwirkung, Nitratbioaktivierung und Toleranzentwicklung. Dtsch Med Wochenschr 133:2277-2282.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18946854

Anm. 29:
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 $Na_2S_2O_3$ pro 1mg infundiertes Nitroprussid-Na). Aber auch das dadurch entstehende Thiocyanat ist toxisch, wenn durch Überdosierung oder Niereninsuffizienz seine Plasmakonzentration 10 mg/ 100 ml übersteigt.

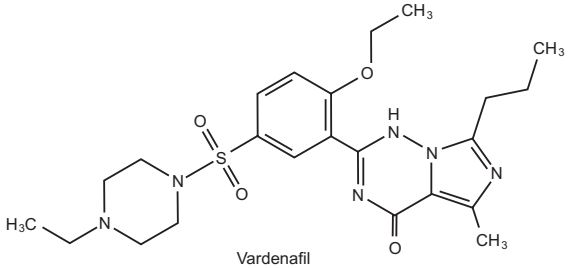
Anm. 30:



Sildenafil



Tadalafil



Vardenafil

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} 1h, 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.

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

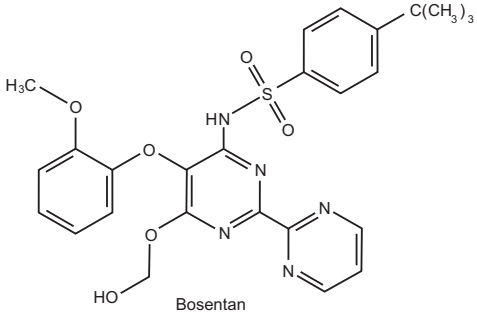
Anm. 35:
Al Ameri H, Kloner RA (2009) Erectile dysfunction and heart failure: the role of phosphodiesterase type 5 inhibitors. Int J Impot Res 21:149-157.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19387454

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

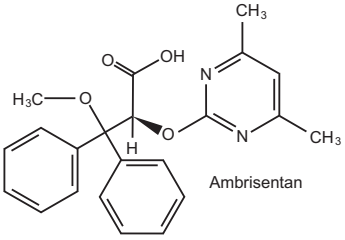
Anm. 36:
PDE5-Hemmer werden auch von Frauen eingenommen, z. B. bei primärer pulmonaler Hypertonie. Deshalb wurden in die klinischen Studien auch Frauen eingeschlossen.

Anm. 37:
Dupuis J, Hoeper MM (2008) Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. Eur Resp J 31:407-415.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18238950

Anm. 38:



Bosentan



Ambrisentan

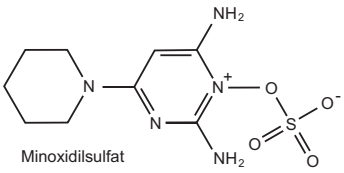
Anm. 39:
Alle ER-Antagonisten sollen nur von Personen mit spezieller Ausbildung und Erfahrung auf dem Gebiet der pulmonalen Hypertonie bzw. Sklerodermie eingesetzt werden, da die Erfolgsbeurteilung und das Verhalten der Leber-Aminotransferase die Fortdauer der Therapie bestimmt.

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

Anm. 40:
Bosentan Bvf ≈ 50%, Plamaproteinbindung > 98%, HWZ 5,5 h. Ambrisentan Plasmaproteinbindung > 98%, HWZ 13.6-16,5%

Anm. 41:



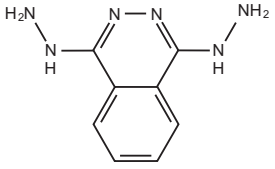
Minoxidilsulfat

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 5mg, 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:



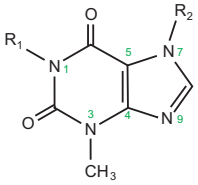
Dihydralazin

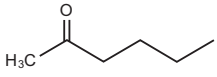
Anm. 46:
Dihydralazin: Start mit 2 x 12,5 mg/Tag p.o., steigend bis 2 x 25 mg, nach Bestimmung des Acetylator-Phenotyps bis 2 x 50 mg/Tag. Die Kombination mit einem Betablocker ist empfehlenswert (wenn keine Kontraindikation gegen Betablocker besteht).

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.

Anm. 2:



	R_1	R_2
Theophyllin	CH_3	H
Coffein	CH_3	CH_3
Theobromin	H	CH_3
Pentoxifyllin		CH_3

Anm. 3:
Ohnishi A, Kato M, Kojima J, Ushiama H, Yoneko M, Kawai H (2003) Differential pharmacokinetics of theophylline in elderly patients. Drugs Aging 20:71-84.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12513116

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 zur Infusion.

► 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: Wissensch. 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:
http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Pages/atrial-fibrillation.aspx
Zugriff 17. Juni 2013

http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/guidelines-VASCD-FT.pdf
Zugriff 17. Juni 2013

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

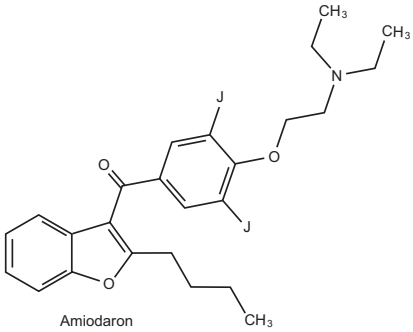
Tebbenjohanns J, Willems S, Antz M, Pfeiffer D, Seidel KH, Lewalter T (2008) Kommentar zu den "ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death-executive summary". Der Kardiologe 2:363-388

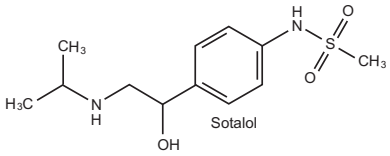
Martinez EA, Bass EB, Zimetbaum P (2005) Pharmacologic control of rhythm: American College of Chest Physicians guidelines for the prevention and management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. Chest 128:48S-55S.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16167665

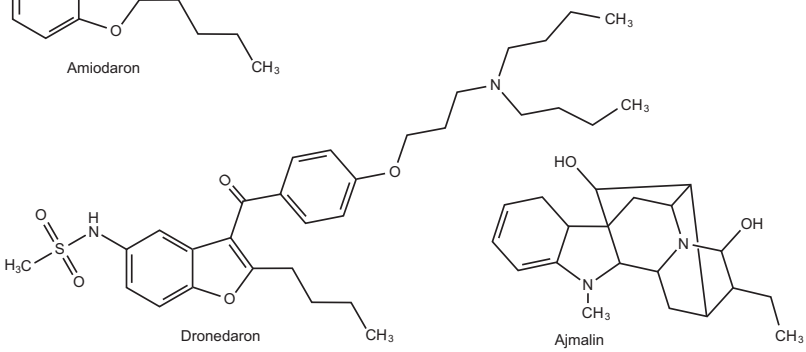
Anm. 5:
Chinidin wird nur noch in der veralteten Kombination Chinidin & Verapamil angeboten.

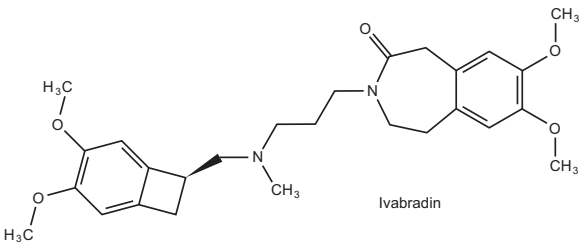
Anm. 6:
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie– Herz- und Kreislauffoschung,
http://leitlinien.dgk.org/
Zugriff 17. Juni 2013

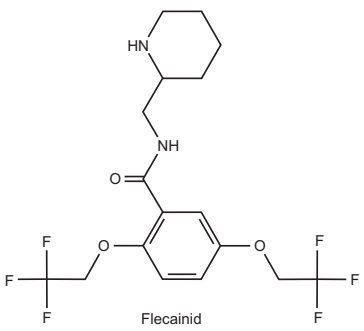
Anm. 7:

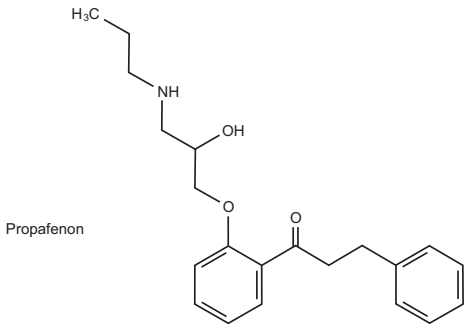












Anm. 8:
Klasse I: Blockade des schnellen Natriumkanals. Klasse II: Betablocker. Klasse III: Verlängerung des Aktionspotentials, meist durch Blockade der Kanäle für den Kalium- Auswärtsstrom (in Phase 3 = Rückflanke des Aktionspotentials). Klasse IV: Calciumkanal- Blocker.
Formale Zuteilung zu den Klassen (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 J.J, Gotzsche O, Levy S, Crijns 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 fiv. als Bolus, danach Infusion 0,9-1,2 g/Tag (zu hoch?). Orale Dosen mit dem Essen.
Dronedaron (Multaq®) 2 x 400 mg p.o. mit dem Frühstück.

Anm. 13:
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).

Anm. 16:
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 variablel 3,7 - 10,9 h.

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 genetischem 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.

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:
2 g Magnesiumsulfat als Bolus, danach Infusion i.v. 1 g/Std. Nicht mit anderen Pharmaka mischen.

Anm. 22:
Orciprenalin 10-30 µg/min i.v. Infusion.

Anm. 23:
Propafenon:
► Dosis: i.v. 1,5-2 mg/kg in 10-20 min. Oral nach dem Essen 600 mg/Tag, bei längerer Dauer 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 µg/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 IA2 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:
Start mit 20 mg i.v. in 5 min. Wiederholung nach 20 min möglich (1 mg/min)

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 pro-arrhythmic 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

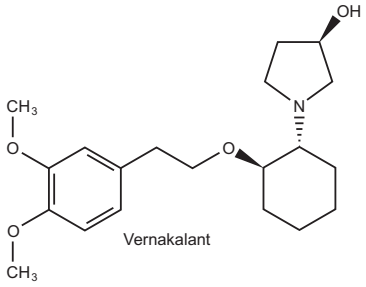
Difrancesco D (2010) The role of the funny current in pacemaker activity. Circ Res 106:434-446.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20167941

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.
Procoralan® 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 AVKnoten, bei Patienten mit Schrittmachern, bei QT-Verlängerung, bei Herzinsuffizienz NYHA III, IV.
► Pharmakokinetik: Bvf ≈ 40%, Plasmaproteinbindung 70 %, V_d ≈ 1,5 l/kg, Elimination durch Metabolismus mit CYP 3A4 (der N-demethylierte Metabolit ist aktiv), HWZ 11 h.

Anm. 28:
Hirt MN, Eschenhagen T (2010) Vernakalant. Ein neues Antiarrhythmikum zur Akutbehandlung von Vorhofflimmer. Dtsch Med Wschr 135:971-976.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20446233

Anm. 29:



Vernakalant

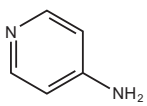
Anm. 30:
K_v 1.5, K_v 4.3, HERG

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

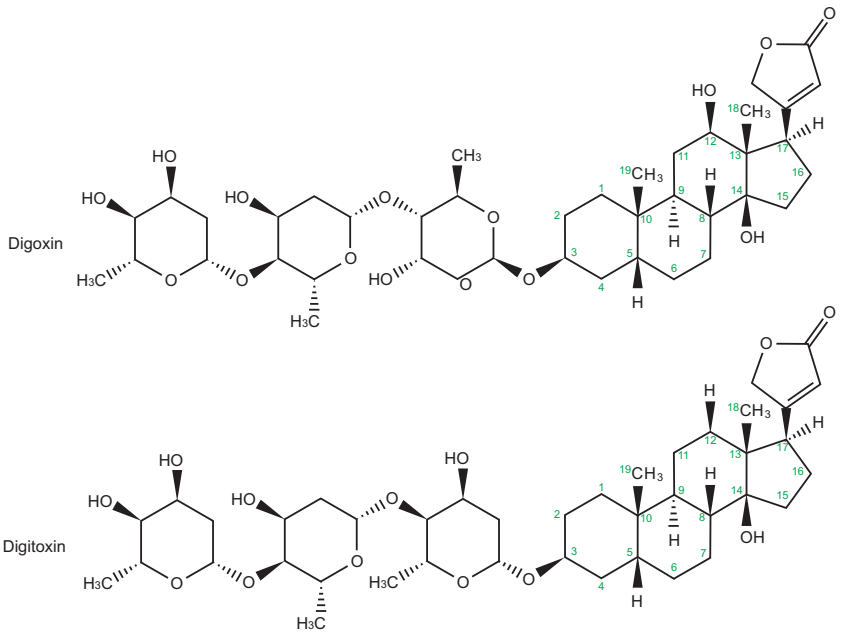
Anm. 35:
Famypra® 2 x 10 mg p.o. täglich

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:



Anm. 3:
Zusätzlich kann der durch venöse Stauung reflektorisch erhöhte Sympathotonus 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 erregunsleitenden 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:
Gheorghiade 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

Anm. 6:
Werbeslogan: “Das alte Herz braucht Digitalis”.

Anm. 7:
The Digitalis Investigation Group (1997). The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. New Engl J Med 336:525-533.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9036306

Anm. 8:
Schmiedl S, Szymanski J, Rottenkolber M, Drewelow B, Haase G, Hippius M, Reimann IR, Siegmund W, May K, Haack S, Hasford J, Thurmann PA (2007) Fingerhut-ein alter Hut?: Eine Analyse stationarer Aufnahmen durch digitalisassoziierte unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Med Klin (Munich) 102:603-611.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17694280

Anm. 9:
“Dat blieft allens so as dat is”.

Anm. 10:
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. 11:
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

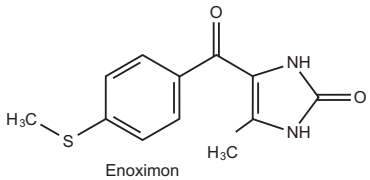
Digitalis Investigation Group, Ahmed A, Waagstein F, Pitt B, White M, Zannad F, Young JB, Rahimtoola SH. (2009) Effectiveness of digoxin in reducing one-year mortality in chronic heart failure in the Digitalis Investigation Group trial. Am J Cardiol.103:82-87.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19101235.

Anm. 12:
in anderen Empfehlungen 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:



Enoximon

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 Perfan® (enthält 100 mg in 20 ml und) muss 1: 1 mit isotonischer 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 einen eigenen Perfusor 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

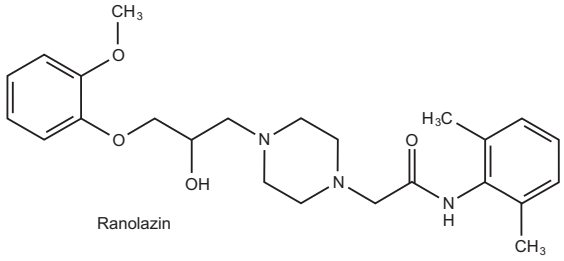
Nash DT, Nash SD (2008) Ranolazine for chronic stable angina. Lancet 372:1335-1341.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18929905

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, Buros 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:



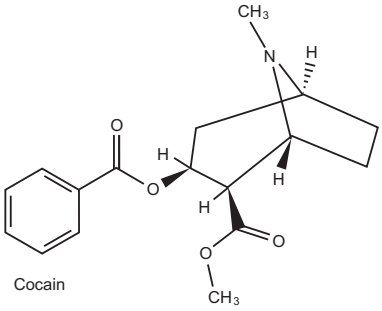
Ranolazin

Anm. 21:

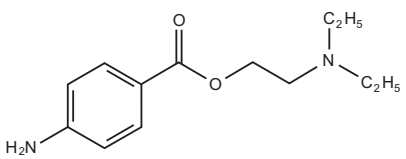
Dosierung: Ranolazin (Ranexa®) p.o. unabh. v. Essen, Start mit 2 x 375 mg/Tag, Erhöhung nach 1 Monat auf 2x 500 mg/Tag. Durch Retardierung wurde die effektive HWZ von 3 auf 7 h verlängert. Ranolazin ist Substrat von P-gp, die Bvf ist deshalb mit 30-50% mäßig. Elimination durch Metabolismus überwiegend mit CYP 3A4, wenig mit CYP 2D6. Es gibt viele pharmakokinetische Interaktionen mit Pharmaka, die ebenfalls Substrat von P-gp, CYP 3A4 oder CYP 2DP sind.

Kapitel 58: Lokalanästetika

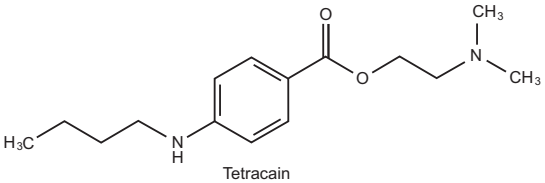
Anm. 1:
Cocain und einige Lokalanästhetika aus der Arzneimittelliste der MHH:
Anm. 2:



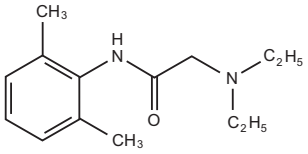
Cocain



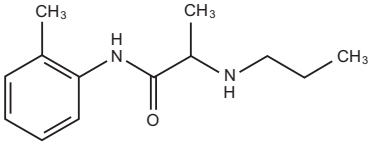
Procain



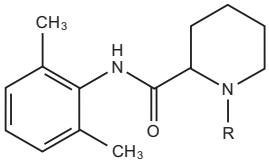
Tetracain



Lidocain

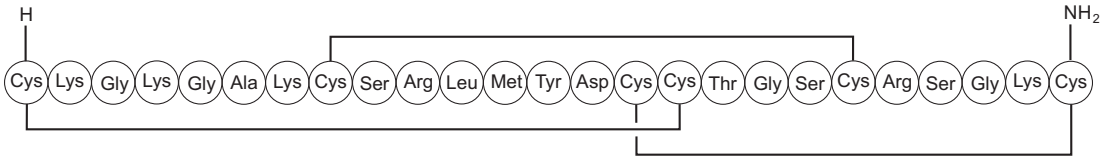


Prilocain



	R =
Mepivacain	CH_3
Ropivacain	C_3H_7
Bupivacain	C_4H_9

Anm. 3:



ω-Conotoxin

Ziconotid UAW: Schwindel, Nystagmus, Verschwommensehen, Gangstörungen, Übelkeit, Erbrechen, Reduktion der Gedächtnisfunktion, Kopfschmerzen, Somnolenz.

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.

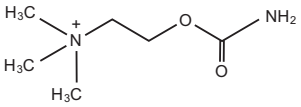
Anm. 5:
Beim Erwachsenen gibt es nur eine Art der Nm-Rezeptoren. Sie besteht aus den 5 Baueinheiten 2 α_1, β_1, ε, δ (Kap. 9, Abb. 9.11). Beim Fetus steht γ an der Stelle von δ. Die fünf Baueinheiten umschließen je einen Kanal.

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 $2\alpha_3$, $3\beta_4$, im ZNS $2\alpha_4$, $3\beta_4$ und mehrere andere).

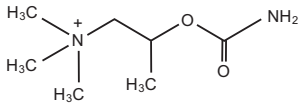
Anm. 7:
Die Therapie des Hypertonus mit Antagonisten an Nn-Rezeptoren autonomer Ganglien ist verlassen. Die Pharmakologie von Nn-Rezeptoren im ZNS befindet sich im experimentellen Stadium.

Kapitel 61: Cholinergika 1: Agonisten an peripheren M-Rezeptoren

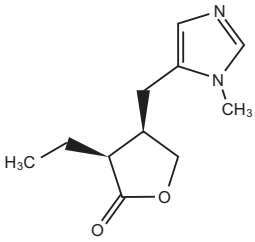
Anm. 1:



Carbachol



Bethanechol

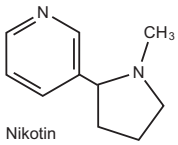


Pilocarpin

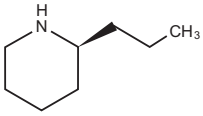
Anm. 2:
Zur Anregung der Speichelsekretion Pilocarpin (Solagen®) p.o. 3 x 5 mg/Tag. Bei Blasenatonie Bethanechol (Myocholine Glenwood®) p.o. 4 x 25-50 mg/Tag.

Kapitel 62: Nikotin, Cytisin, Coniin

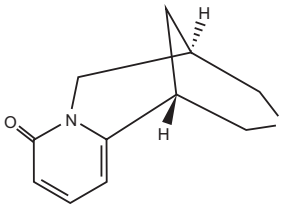
Anm. 1:



Nikotin



Coniin

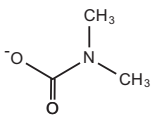


Cytisin

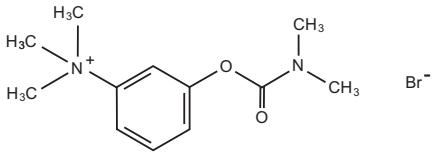
Anm. 2:
Rebmann R: www.gifte.de/Giftpflanzen
Zugriff 17. Juni 2013
Die Seite ist für die Notfallmedizin ausgelegt, gut betreut und benutzerfreundlich.

Kapitel 63: Cholinergika 2: Hemmstoffe der Acetylcholinesterase

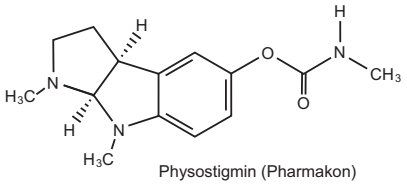
Anm. 1:



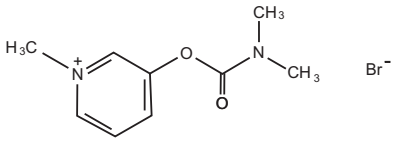
Carbamat-Ion



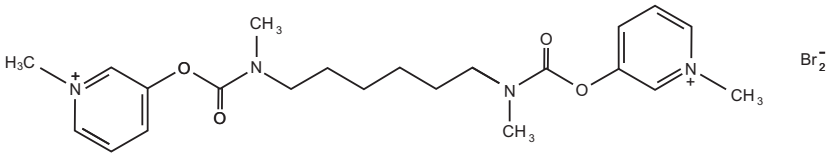
Neostigminbromid (Pharmakon)



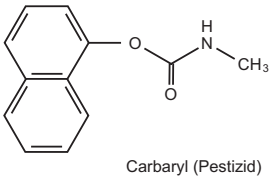
Physostigmin (Pharmakon)



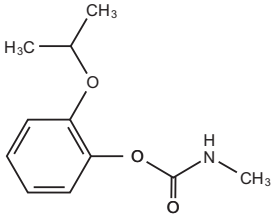
Pyridostigminbromid (Pharmakon)



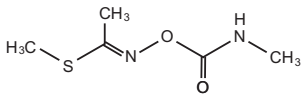
Distigmindibromid (Pharmakon)



Carbaryl (Pestizid)

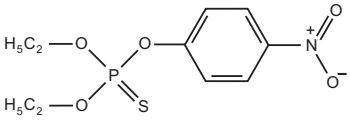


Propoxur (Pestizid)

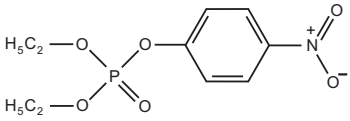


Methomyl (Pestizid)

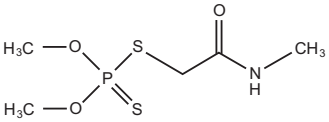
Anm. 2:



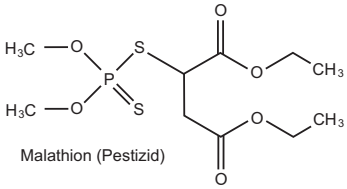
Parathion (Pestizid)



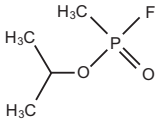
Paraoxon (Pestizid)



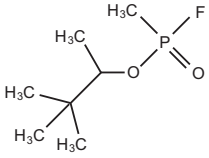
Dimethoat (Pestizid)



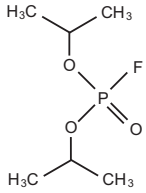
Malathion (Pestizid)



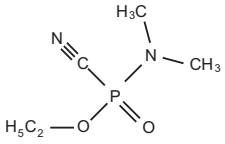
Sarin (Kampfstoff)



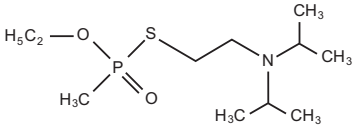
Soman (Kampfstoff)



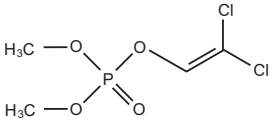
DFP (Reagenz)



Tabun (Kampfstoff)



VX (Kampfstoff)



Dichlorvos (Pestizid)

Anm. 3:
Auch Physostigmin existiert bei physiologischem pH überwiegend in der Kationen-Form.

Anm. 4:
Der elektrostatischen Bindung dienen besonders die ð-Elektronen des Trp286.

Anm. 5:
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. 6:
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. 7:
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

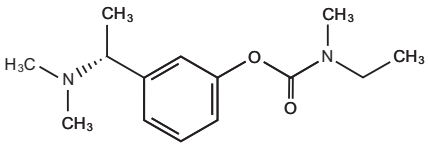
Kaur P, Raheja G, Singh S, Gill KD (2006) Purification and characterization of neuropathy target esterase (NTE) from rat brain. Life Sci 78:2967-2973.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16464473

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

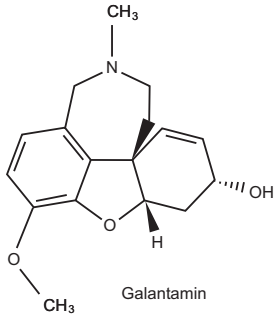
Read DJ, Li Y, Chao MV, Cavanagh JB, Glynn P (2009) Neuropathy target esterase is required for adult vertebrate axon maintenance. J Neurosci 29:11594-11600.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19759306

Anm. 8:
Der Herz-Kreislauf-Status bei einer schweren Vergiftung und der Gerinnungsstatus erschweren die extracorporalen Reinigungsverfahren erheblich, und die gefährlichsten Organophosphate haben ein so hohes Verteilungsvolumen, dass mit solchen Verfahren die Elimination nicht wesentlich beschleunigt wird.

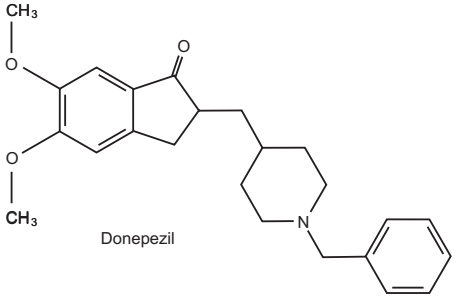
Anm. 9:



Rivastigmin



Galantamin



Donepezil

Anm. 10:
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.

Anm. 11:
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.

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.

Anm. 12:
Birks J (2006) Cholinesterase inhibitors for Alzheimer‘s disease. Cochrane Database Syst RevCD005593.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16437532

Kapitel 64: Neurotrope Clostridientoxine

Anm. 1:
Schiavo G, Matteoli M, Montecucco C (2000) Neurotoxins affecting neuroexocytosis. Physiol Rev 80:717-766.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10747206

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

Anm. 2:
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 secetory machinery.
Handb Exp Pharmacol 184: 107-127. Heidelberg: Springer

Anm. 3:
SNARE: Soluble N-ethylmaleimide-Sensitive-Factor Attachment Protein Receptors

Anm. 4:
Dressler D, Benecke R (2007) Pharmacology of therapeutic botulinum toxin preparations. Disabil Rehabil 29:1761-1768.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18033601

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:
Costa J, Rocha ML, Ferreira J, Evangelista T, Coelho M, de Carvalho M (2008) Botulinum toxin type-B improves sialorrhea and quality of life in bulbar onset amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol 255:545-550.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18283399

Verma A, Steele J (2006) Botulinum toxin improves sialorrhea and quality of living in bulbar amyotrophic lateral sclerosis. Muscle Nerve 34:235-237.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16583370

Lim M, Mace A, Nouraei SA, Sandhu G (2006) Botulinum toxin in the management of sialorrhoea: a systematic review. Clin Otolaryngol 31:267-272.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16911641

Anm. 7:
Schurch B (2006) Botulinum toxin for the management of bladder dysfunction. Drugs 66:1301-1318.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16903766

Schmid DM, Roy S, Sulser T, Scheiner D (2008) Prospects and limitations of treatment with botulinum neurotoxin type A for patients with refractory idiopathic detrusor overactivity. BJU Int 102 Suppl 1:7-10.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18665972

Anm. 8:
Yuan RY, Sheu JJ, Yu JM, Chen WT, Tseng IJ, Chang HH, Hu CJ (2009) Botulinum toxin for diabetic neuropathic pain: a randomized double-blind crossover trial. Neurology 72:1473-1478.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19246421

Anm. 9:
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

Anm. 10:
Wiegand H, Wellhöner HH (1977) The action of botulinum A neurotoxin on the inhibition by antidromic stimulation of the lumbar monosynaptic reflex. Naunyn Schmiedeberg's Arch 298:235-238.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=895899

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

Kuehn BM (2008) Studies, reports say botulinum toxins may have effects beyond injection site. JAMA 299:2261-2263.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18492959

Curra A, Berardelli A (2009) Do the unintended actions of botulinum toxin at distant sites have clinical implications? Neurology 72:1095-1099.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19307544

Palomar FJ, Mir P (2012) Neurophysiological changes after intramuscular injection of botulinum toxin. Clin Neurophysiol 123:54-60.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22051548

Anm. 11:
Bakheit AM (2006) The possible adverse effects of intramuscular botulinum toxin injections and their management. Curr Drug Saf 1:271-279.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18690938

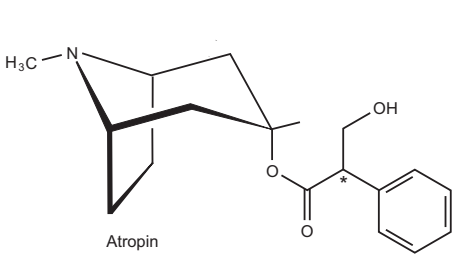
Speeg-Schatz C (2008) Persistent mydriasis after botulinum toxin injection for congenital esotropia. J AAPOS 12:307-308.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18359650

Meijer JW, van Kuijk AA, Geurts AC, Schelhaas HJ, Zwarts MJ (2008) Acute deterioration of bulbar function after botulinum toxin treatment for sialorrhoea in amyotrophic lateral sclerosis. Am J Phys Med Rehabil 87:321-324.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18303472

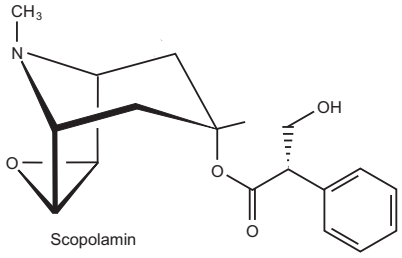
Anm. 12:
Dressler D (2008) Klinische Relevanz von Botulinum-Toxin-Antikörpern. Nervenarzt 79 Suppl 1:36-40.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18927965

Kapitel 65: Antagonisten an Acetylcholinrezeptoren auf vegetativen Erfolgsorganen

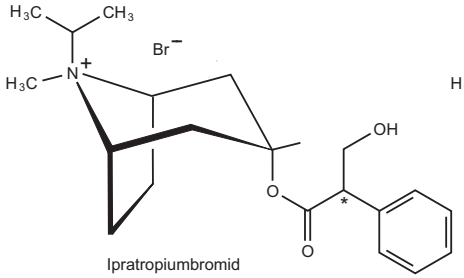
Anm. 1:



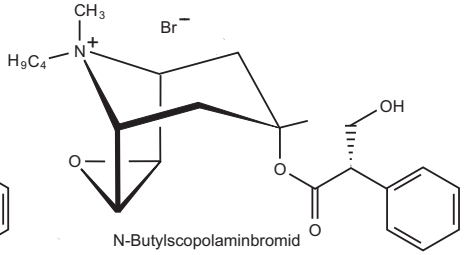
Atropin



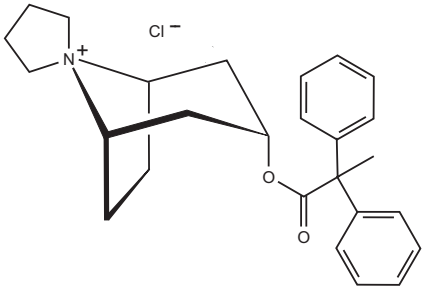
Scopolamin

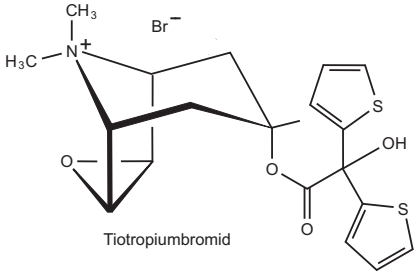


Ipratropiumbromid



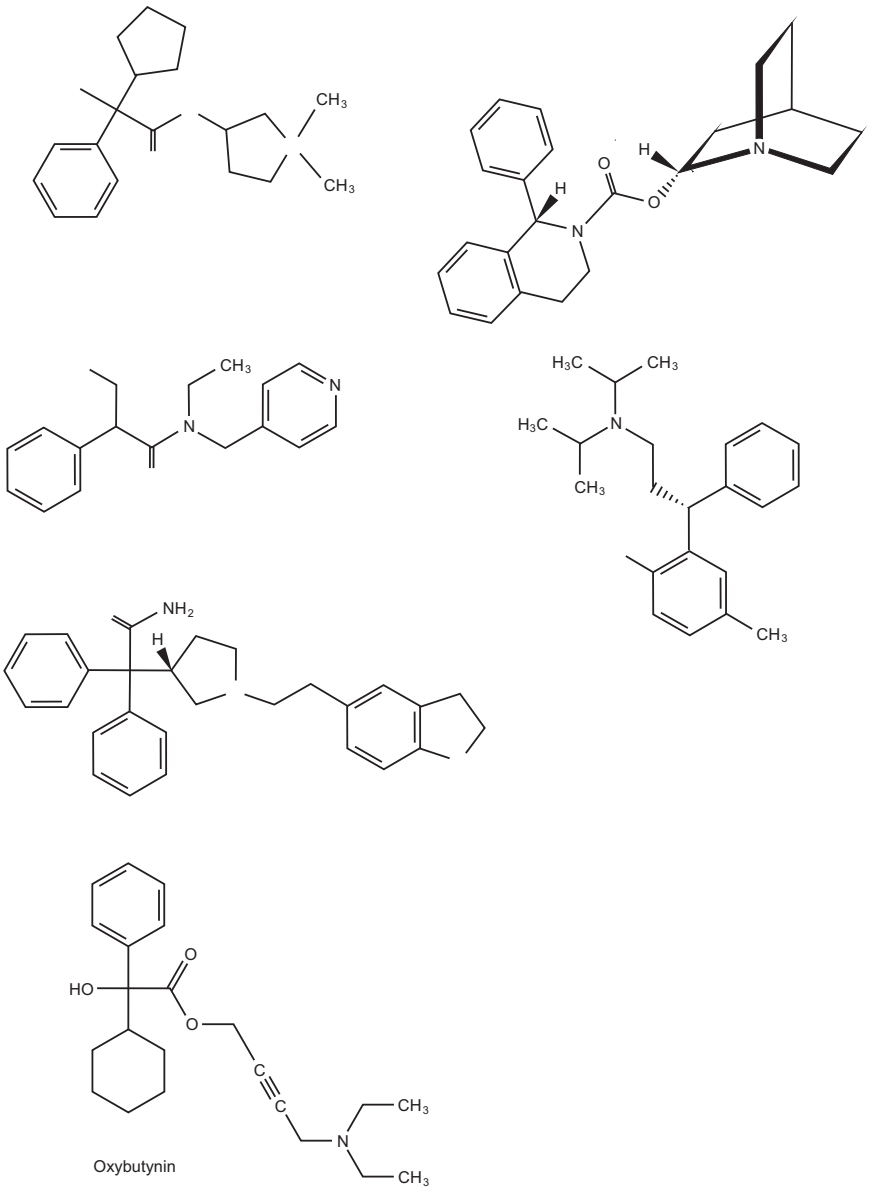
N-Butylscopolaminbromid





Tiotropiumbromid

Anm. 2:



Anm. 3:

Pirenzepin wirkt vornehmlich auf M_1-Rezeptoren, Aclidiniumbromid, Glycopyrroniumbromid, Tiotropium, Dalifenacin und Solifenacin auf M_3-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. M_2 und M_3).

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 Vagusefferenzen 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:
http://www.awl.ch/heilpflanzen/atropa_belladonna/index.htm
Zugriff 17. Juni 2013

Anm. 8:
http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Datei:Datura_stramonium_2000.jpg&filetimestam p=20041121171604
Zugriff 17. Juni2013

Anm. 9:
http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Datei:Hyoscyamus_niger2_W.jpg&filetimestamp=20080630105057
Zugriff 17. Juni 2013

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/Engelstrompete
Zugriff 17. Juni 2013

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-Metabolisieren, 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.

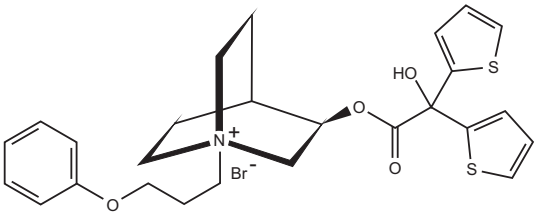
Anm. 15:
Ensing K, de Zeeuw RA, Nossent GD, Koeter GH, Cornelissen PJ (1989) Pharmacokinetics of ipratropium bromide after single dose inhalation and oral and intravenous administration. Eur J Clin Pharmacol 36:189-194.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2524387

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:



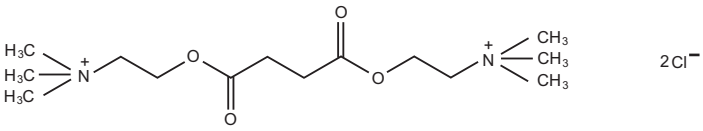
Aclidiniumbromid

Anm. 19: Glycopyrroniumbromid
Robinul® 0,2 mg i.v. auf 1 mg Neostigmin oder auf 5 mg Pyridostigmin.
Seebri® Breezhaler® 44 µg/Inhalat.

Kapitel 66: Peripher wirkende Relaxantien der quergestreiften Muskulatur

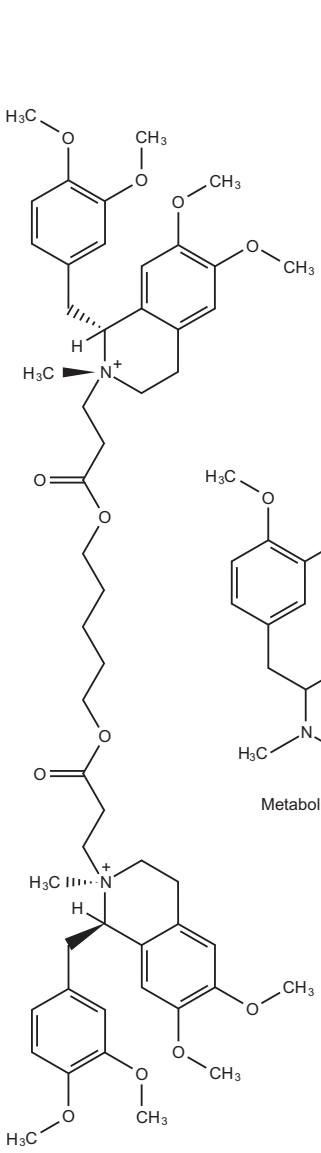
Anm. 1:
Alcuronium (Alloferin®) ist in Deutschland nicht mehr gelistet und wurde kaum noch eingesetzt.

Anm. 2:

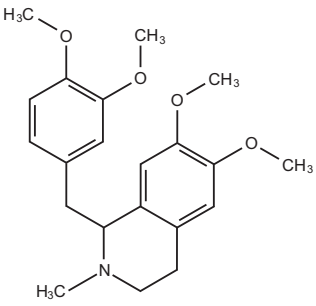


Suxamethonium-Dichlorid, Succinylcholin

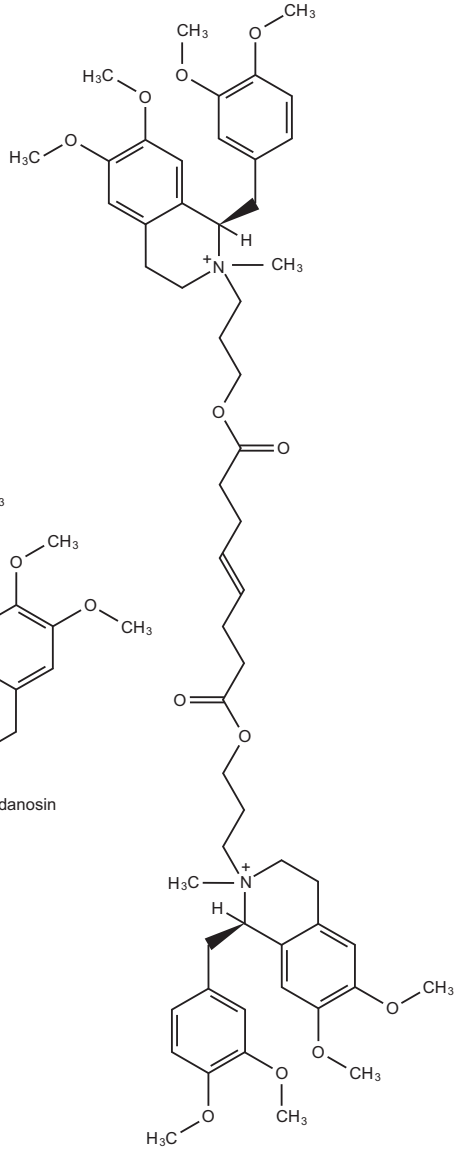
Anm. 3:



Cisatracurium-Dibesilat

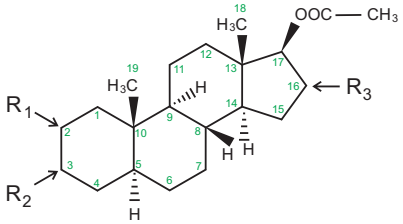


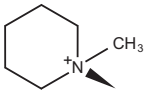
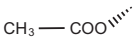
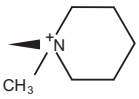
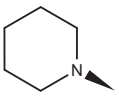
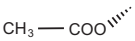
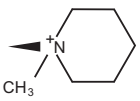
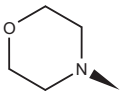
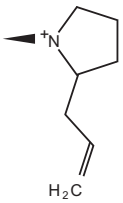
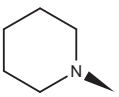
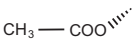
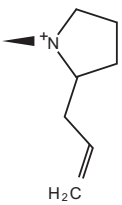
Metabolit Laudanosin



Mivacurium-Dichlorid

Anm. 4:



	R 1	R2	R3
Pancuronium			
Vecuronium			
Rocuronium			
Rapacuronium			

Anion für alle Verbindungen ist Br^-

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 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. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=8572329

Anm. 7:

	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

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, Busch C (2014) Repetitorium Anästhesiologie, 7. Auflage. Berlin: Springer

Anm. 10:
Van Gammeren AJ, Cobbaert CM, Schrauven 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.
- Myoglobinurie 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

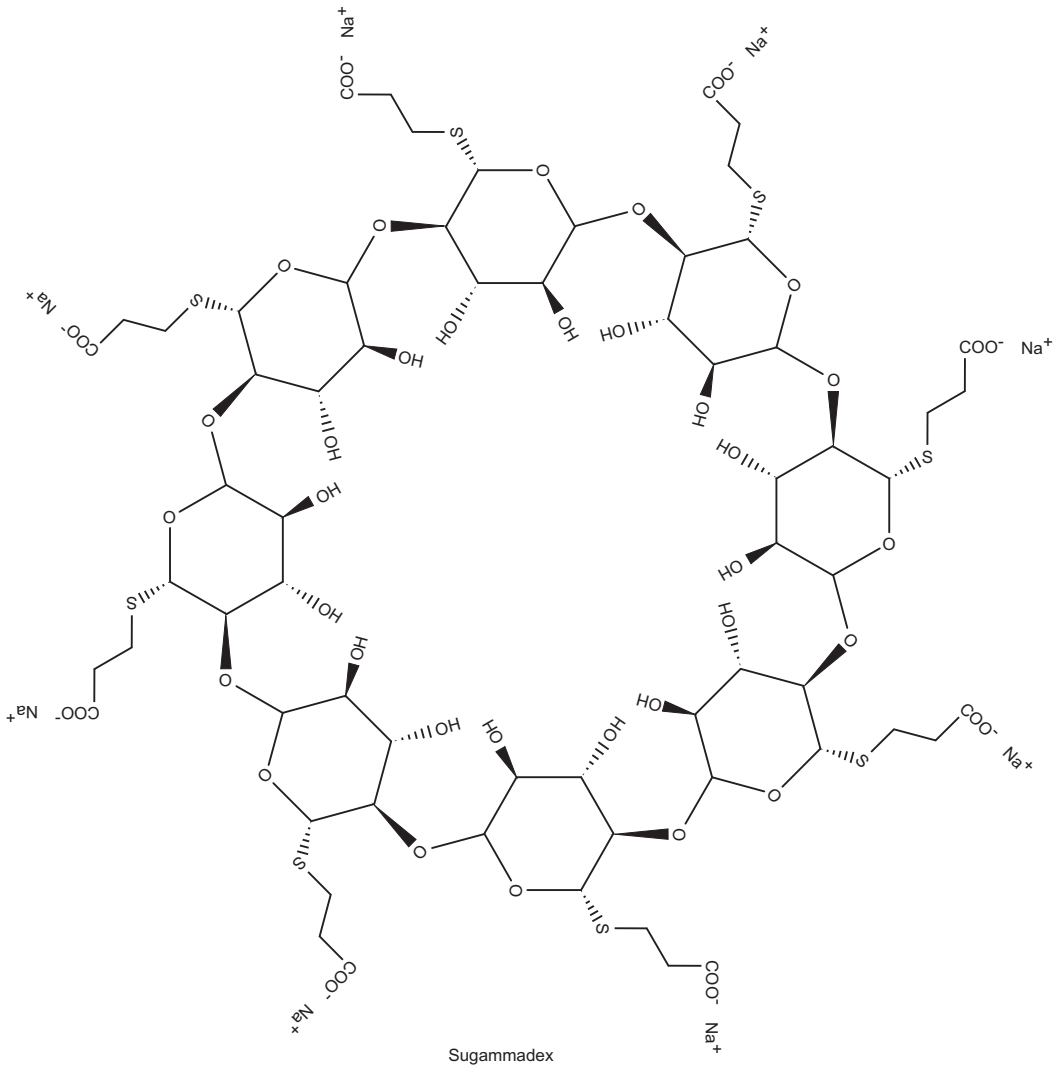
Dahl V, Pendeville PE, Hollmann MW, Heier T, Abels EA, Blobner M (2009) Safety and efficacy of sugammadex for the reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade in cardiac patients undergoing noncardiac surgery. Eur J Anaesthesiol 26:874-884.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19455040

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

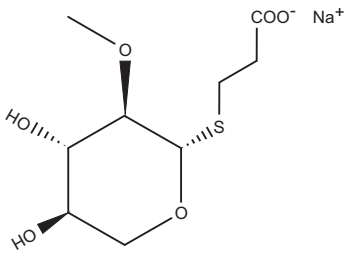
Lee C (2009) Goodbye suxamethonium! Anaesthesia 64 Suppl 1:73-81.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19222434

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:

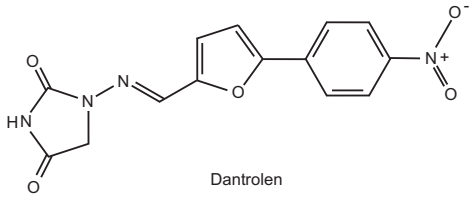


Sugammadex



Eine der acht identischen Untereinheiten des Sugammadex

Anm. 16:



Dantrolen

Anm. 17:
Dantrolen bei maligner Hyperthermie: Pro Tag 4 x 2,5 mg/kg langsam i.v. Spastische Zustände: 1 - 4 x 25 mg/Tag oral.

Anm. 18:

Dantrolen: Bvf < 25%, V_d ~ 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-HT1D alpha receptors in human atrium. Naunyn Schmiedebergs 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).

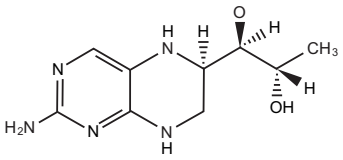
Anm. 3:
Die präsynaptischen Rezeptoren für Adrenalin gehören wahrscheinlich zur Gruppe der α_2-Rezeptoren.

Anm. 4:
Levy H, Burton B, Cederbaum S, Scriver C (2007) Recommendations for evaluation of responsiveness to tetrahydrobiopterin (BH(4)) in phenylketonuria and ist 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).

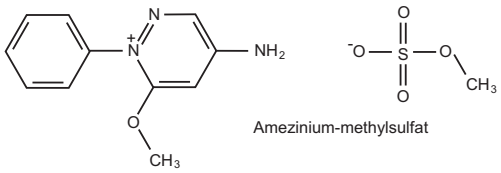
Anm. 9:
Sie wird in geringerem Ausmaß auch glucuronidiert.

Anm. 10:
ß-Arrestin kann außerdem selbst an der Signaltransduktion teilnehmen:

Lefkowitz R, Shenoy SK (2005). Transduction of receptor signals by ß-Arrestins. Science 308:512-517.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15845844

Kapitel 68: Stoffe mit Wirkung an sympathischen Neuroterminalen

Anm. 1:



Amezinium-methylsulfat

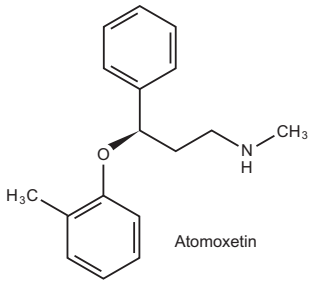
Anm. 2:
In Deutschland vom Markt: Regulton® 1-3 x 10 mg/Tag p.o. Supratonin® 5-10 mg langsam i.v.

Anm. 3:

Bvf 53%, Plasmaproteinbindung 20-25%, V_d 2-3 l/kg, HWZ 9-13 h. 50% werden unverändert und 20% O-demethyliert renal ausgeschieden, 30% auf anderen Wegen. Zur Blut-Hirn-Schranke siehe

Traut M, Brode E, Neumann B, Kummer H (1981) Pharmacokinetics of amezinium in rat and dog. Arzneimittelforschung 31:1594-1604.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=7197974

Anm. 4:

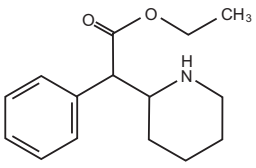


Atomoxetin

Anm. 5:
Atomoxetin (Strattera®) erst ab dem 6. Lebensjahr einsetzen. Startdosis p.o. morgens 1 x 0,5 mg/kg, aber nicht über 40 mg. Erhöhung erst nach einer Woche. Enddosis 1,2 mg/kg, 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:

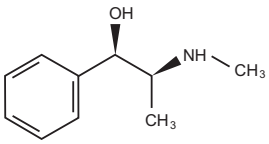


Methylphenidat

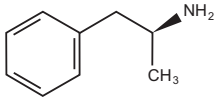
Anm. 8:
Dt. Ges.f. Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie u.a. (Hrsg.) (2007): Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter. Deutscher Ärzte Verlag, 3. überarbeitete Auflage - ISBN: 978-3-7691-0492-9, S. 239-254

Anm. 9:
Methylphenidat: Die Bvf beträgt nur 22%, weil die abbauende Carboxylesterase CES 1A1 bereits bei der Erstpassage angreift. Die Plasmahalbwertszeit (2 h) ist kürzer als die Wirkungsdauer (4h), denn in den Vesikeln wird Methylphenidat kaum metabolisiert.

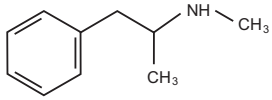
Anm. 10:



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.

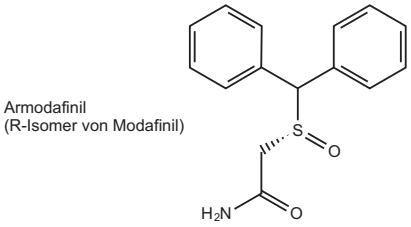
Anm. 13:
Kinetik der Amphetamine: Die Bioverfügbarkeiten sind hoch, die niedrige Proteinbindung (20%) begünstigt die schnelle Verteilung in das ZNS. Die Verteilungsvolumina liegen zwischen 3,5 und 4,6 l/kg. Die Amphetamine werden zum Teil mit CYP 2D6 metabolisiert; COMT und MAO sind am Metabolismus nicht 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:

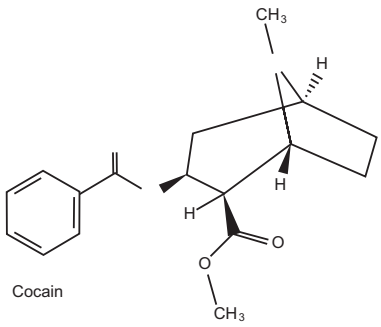


Anm. 17:
Auch Cocain hemmt die DAT und die NET, aber es erzeugt viel stärkere und auch andere Wirkungen als Armodafinil - mit den einfachen Vorstellungen über den Wirkungsmechanismus von Armodafinil kann man das nicht erklären.

Anm. 18:
Modafinil (Armodafinil) ist schwer wasserlöslich, weshalb die $AUC_{i.v.}$ nicht bestimmt werden konnte. Es induziert CYP 1A2, 2B6, 3A4 und reduziert die Expression von CYP 2C19. 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:

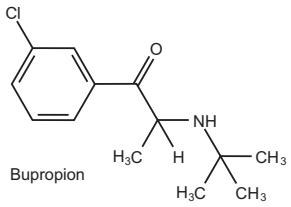


Anm. 20:
Benzylecgonin bzw. Ecgonin-methylester. Der Nachweis gelingt durch Untersuchung der Körperhaare auch noch längere Zeit nach der Zufuhr.

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

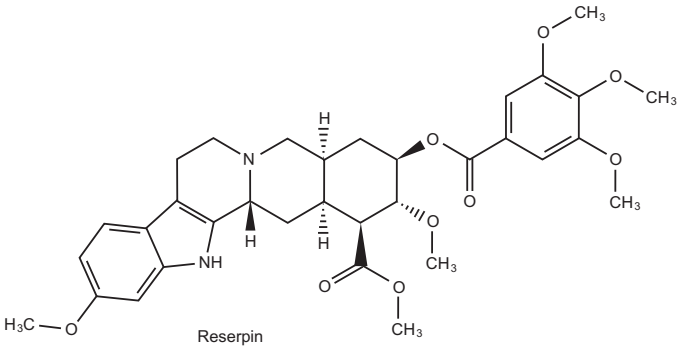
Anm. 22:
Die Prävention durch aktive Immunisierung wurde und wird erforscht.

Anm. 23:



Bupropion

Anm. 24:

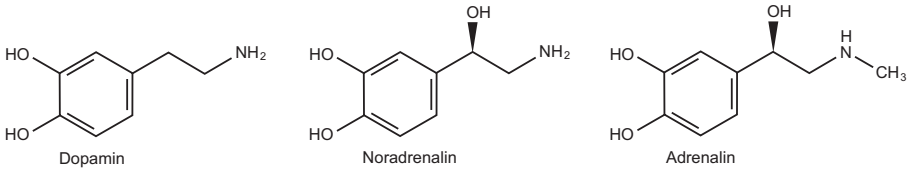


Reserpin

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:

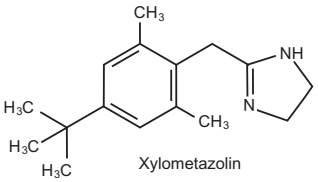


Anm. 2:

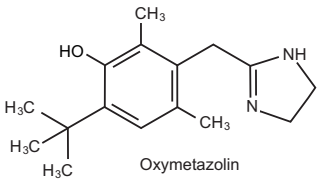
Glover BM, Brown SP, Morrison L, Davis D, Kudenchuk PJ, Van Ottingham L, Vaillancourt C, Cheskes S, Atkins DL, Dorian P (2012) Wide variability in drug use in out-of-hospital cardiac arrest: a report from the resuscitation outcomes consortium. Resuscitation 83:1324-1330.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22858552

Kapitel 70: Agonisten an Catecholamin-α-Rezeptoren

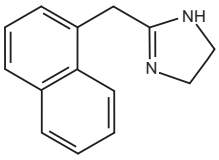
Anm. 1:



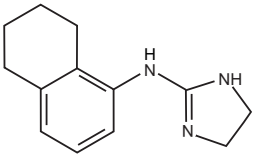
Xylometazolin



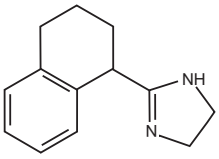
Oxymetazolin



Naphazolin

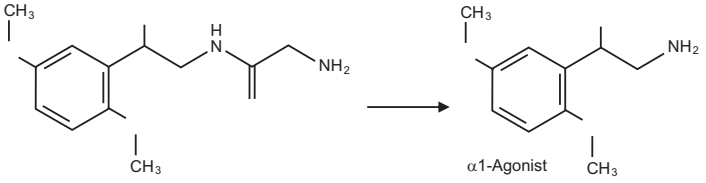


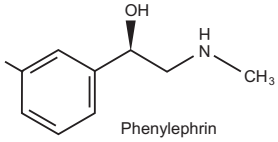
Tramazolin



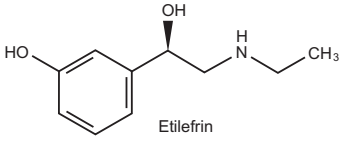
Tetryzolin

Anm. 2:





Phenylephrin



Etilefrin

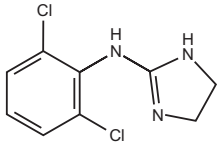
Anm. 3:
Cruz DN (2000) Midodrine: a selective alpha-adrenergic agonist for orthostatic hypotension and dialysis hypotension. Expert Opin Pharmacother 1:835-840.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11249519

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

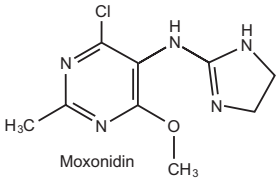
McTavish D, Goa KL (1989) Midodrine. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in orthostatic hypotension and secondary hypotensive disorders. Drugs 38:757-777.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2480881

Anm. 4:
Etilefrin ist zu 55% bioverfügbar und hat 2,4 h HWZ.

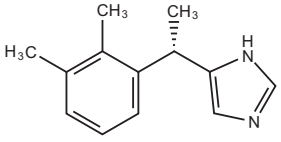
Anm. 5:



Clonidin



Moxonidin



Dexmedetomidin

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 µg/Tag, steigernd im Abstand von 2 Wochen bis zum Erfolg oder bis maximal 300 µg/Tag. Für die Sofortttherapie Infusion von 0,2 µg/kg und min.

Anm. 10:
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: Moxonidin.
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.

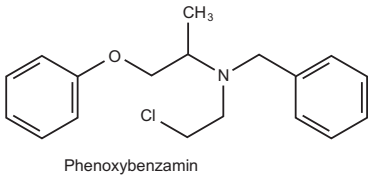
Anm. 12:
Bvf 88%, V_d 1,8 l/kg, Plasmaproteinbindung < 8%, HWZ 2-3 h, Elimination von Moxonidin und seiner schwach wirksamen Metaboliten renal.

Anm. 13:
Dexmedetomidin (Dexdor7): Start mit 0,7 µg pro kg und Std., danach Einstellung nach Wirkung (maximal 1,4 µg pro kg und Std.)

Anm. 14:
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

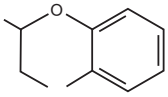
Anm. 1:



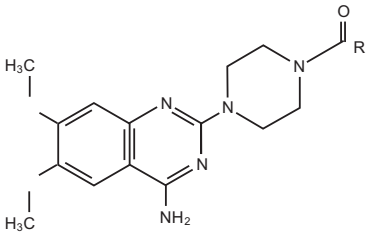
Phenoxybenzamin

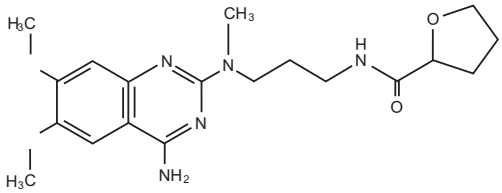
Prazosin

Terazosin

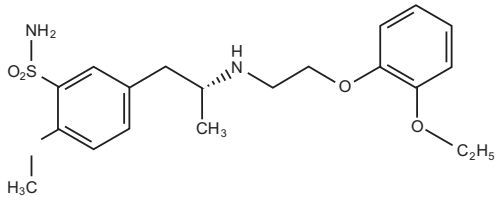


Doxazosin

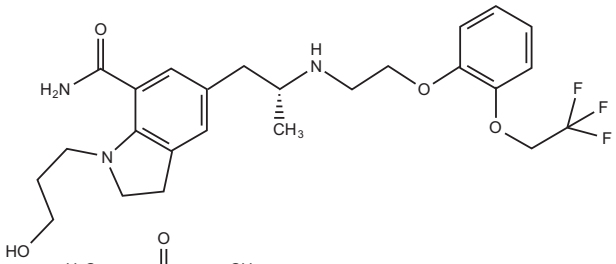




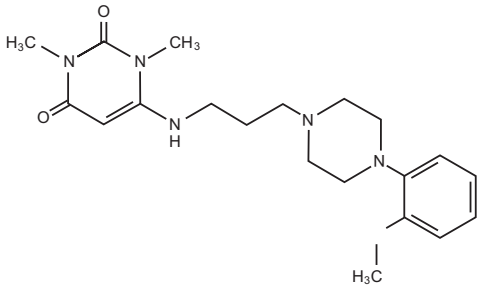
Alfuzosin



Tamsulosin



Silodosin



Urapidil

Anm. 2:
Frang H, Cockcroft V, Karskela T, Scheinin M, Marjamaki A (2001) Phenoxybenzamine binding reveals the helical orientation of the third transmembrane domain of adrenergic receptors. J Biol Chem 276:31279-31284.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11395517

Anm. 3: Phenoxybenzamin
Dibenzyran® bei neurogenen Blasenentleerungsstörungen p.o. 1 x 10 mg/Tag, wöchentlich steigern bis maximal 3 x 20 mg/Tag. Bei Phäochromocytom: 3 Wochen vor OP beginnend mit p.o. 1 x 10 mg/Tag, steigernd bis 3 x 30 mg/Tag. Bei Absetzen nach längerer Dosierung dauert die Wirkung noch 3-4 Tage. Phenoxybenzamin soll bei schwerer Einschränkung der Coronar- und Myocardfunktion nicht eingesetzt werden.

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, Glucuronidierung	2,5-4
Terazosin	78-96	90-94	oxidativ, Amid-hydrolyse	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 " -Rezeptorantagonisten.

Anm. 7:
Oelke M, Hofner K, Berges RR, Jonas U (2002) Medikamentöse Therapie des benignen Prostatasyndroms mit alpha1-Rezeptorblockern. Grundlagen und klinische Er-

gebnisse. 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:

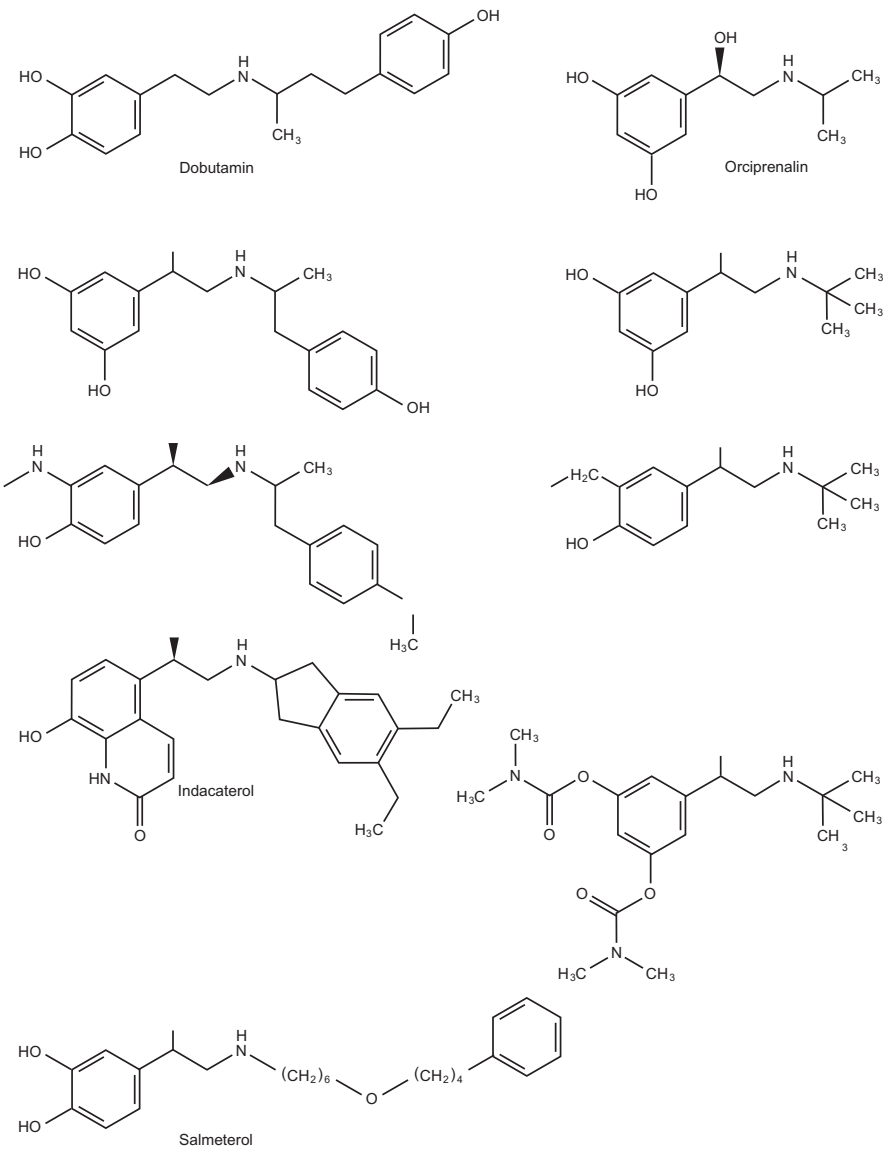
Dooley M, Goa KL (1998) Urapidil. A reappraisal of its use in the management of hypertension. Drugs 56:929-955.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9829161

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. 9mg/Std. Urapidil wird zum Teil hepatisch metabolisiert, aber zum größeren Teil renal eliminiert.

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:
Leitlinien aktuell:
http://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html
Zugriff 18. Juni 2013

- Nationale Versorgungsleitlinie Asthma.
http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-002k_S3_Asthma_kurz_2011-07.pdf
Zugriff 18. Juni 2013

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 µg/min ansteigend
Formoterol	+		
Salmeterol	+		
Bambuterol (Bambec®)		1-2 x 10 mg/Tag	
Indacaterol (Onbrez®)	+		

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.

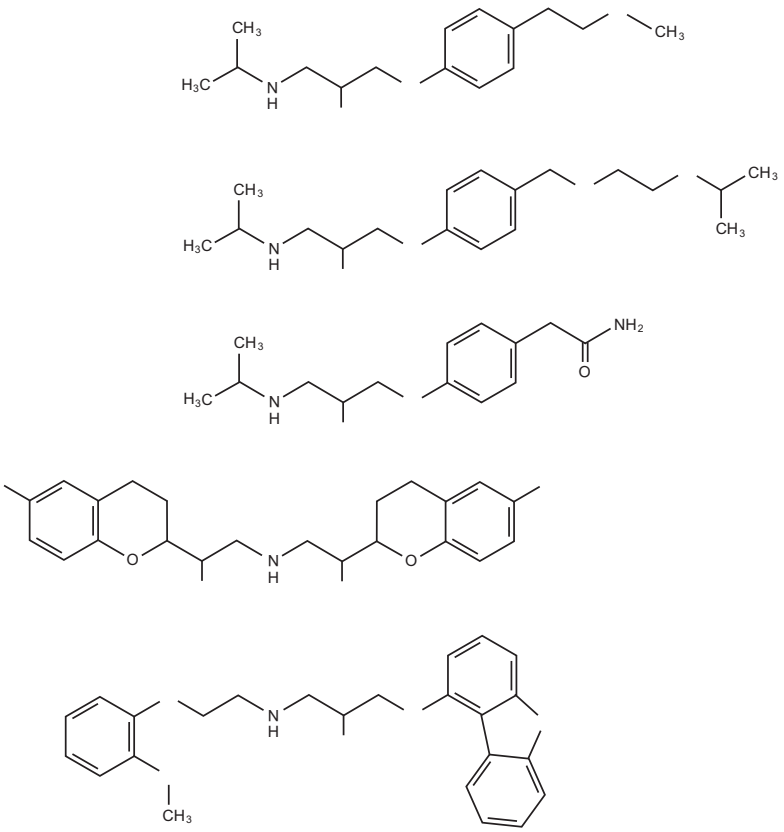
Anm. 5:
Whyte KF, Addis GJ, Whitesmith R, Reid JL (1987) The mechanism of salbutamol induced hypokalaemia. Brit J Clin Pharmacol 23:65-71.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=3545273

Kapitel 73: Antagonisten an Catecholamin-β-Rezeptoren

Anm. 1:

Task Force for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology, Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Strömberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K; ESC Committee for Practice Guidelines, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck- Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P. (2008)
ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ES ICM). Eur Heart J. 29:2388-2442.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18799522.

Anm. 2:



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

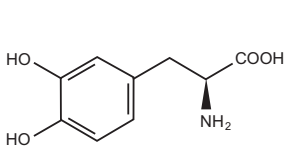
Anm. 4:
Cheymol G, Woestenborghs R, Snoeck E, Ianucci R, Le Moing JP, Naditch L, Levron JC, Poirier JM (1997) Pharmacokinetic study and cardiovascular monitoring of nebivolol in normal and obese subjects . Eur J Clin Pharmacol 51:493-498.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9112066

Anm. 5:
Nebivolol (CYP 2D6): Schnellmetabolisierer (93% der Bevölkerung): Bvf 12%, HWZ 10 h. Langsammetabolisierer: Bvf 100%, HWZ 30 h.

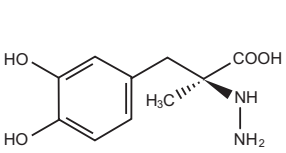
Kapitel 74: Mittel gegen Morbus Parkinson

Anm. 1:
Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; 4. überarbeitete Auflage, ISBN 978-3-13-132414-6; Stuttgart: Georg Thieme Verlag
In der Leitlinie wird weitere relevante Literatur zitiert.

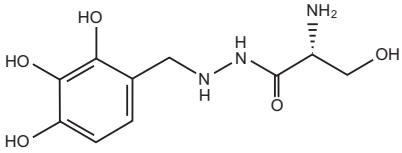
Anm. 2:



L-Dopa



Carbidopa



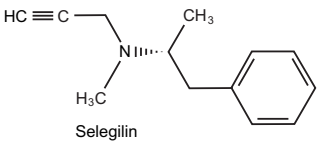
Benserazid

Anm. 3:
Benserazid ist Prodrug. Durch Erstpassagemetabolismus entsteht daraus der eigentliche Decarboxylasehemmer Trihydroxybenzylhydrazin.

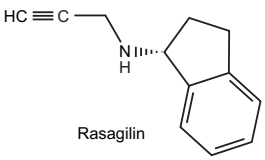
Anm. 4: L-DOPA in Kombinationen.
In den Arzneizubereitungen ist zur L-DOPA-Dosis (mg) die vierfache Dosis (mg) von Benserazid oder Carbidopa zugesetzt. Dosierung bezogen auf L-DOPA: langsam steigend von 2 x 50 mg p.o. bis zum Erfolg, maximal bis 4 x 200 mg. Die motorischen Fluktuationen sollen milder 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. Einnahme 30 min vor oder 1 h nach einer Mahlzeit.

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:



Selegilin



Rasagilin

Anm. 7:
Rasagilin (Azilect®) 1 x 1 mg p.o. unabh. v. Essen, Selegilin 1-2 x 5 mg p.o.

Anm. 8:

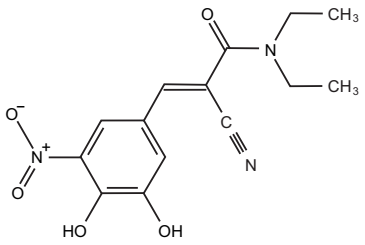
Rasagilin: Bvf 36%, V_d 243 l, Plasmaproteinbindung 60-70%, Metabolismus mit CYP-Enzymen (vorrangig CYP 1A2), HWZ 0,6- 2 h.

Selegilin: Bvf 9,4%, V_d 300 l, Elimination durch CYP-Enzyme unter Bildung auch von Amphetamin und Methamphetamin, HWZ 1,5 h.

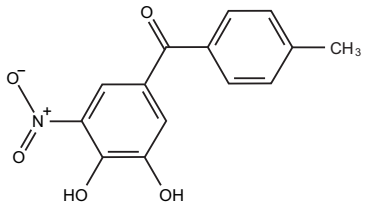
Anm. 9:
Gilman PK (2005) Monoamine oxidase inhibitors, opioid analgesics, and serotonin toxicity. Brit J Anaesth 95:434-441.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16051647

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:



Entacapon



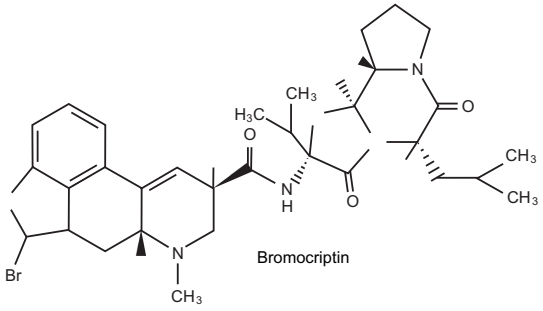
Tolcapon

Anm. 12:
Entacapon (Comtess®) 200 mg p.o. zusammen mit jeder Gabe von L-DOPA/Decarboxylasehemmer.
Tolcapon (Tasmar®) 3 x 100 mg/Tag, zusätzlich zu L-Dopa.

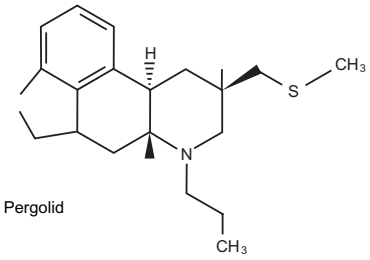
Anm. 13:

Entacapon: Bvf 36% stark variabel, V_d 20 l, Plasmaproteinbindung >95%, Elimination 80-90% metabolisch, HWZ nur 30 min.

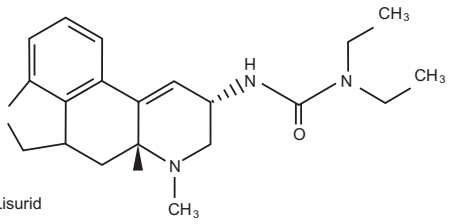
Anm. 14:



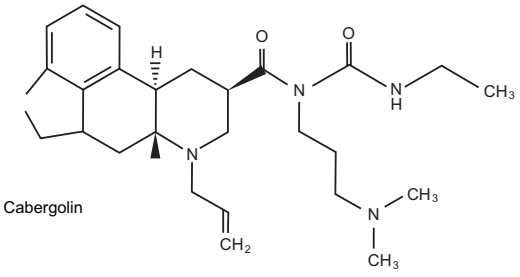
Bromocriptin



Pergolid

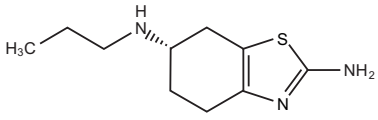


Lisurid

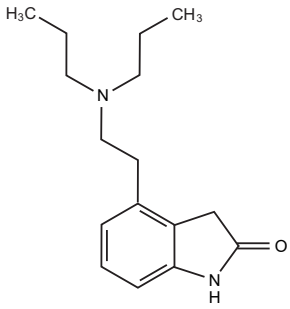


Cabergolin

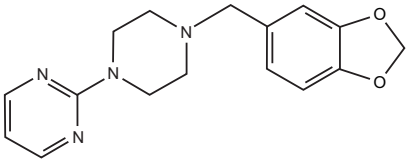
Anm. 15:



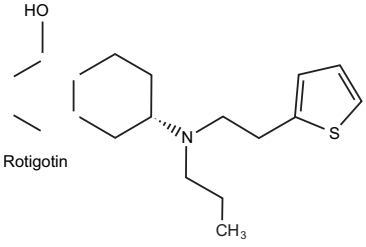
Pramipexol



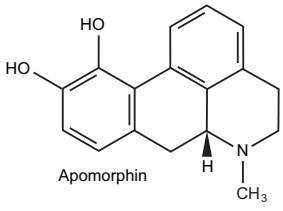
Ropinirol



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 *Ant*agonist 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.
Ropirinol 1 x 0,25 → 2 (→ 4) mg, Stufendauer 1 Woche.
Rotigotin wird über Pflaster mit verschiedenem Gehalt appliziert.

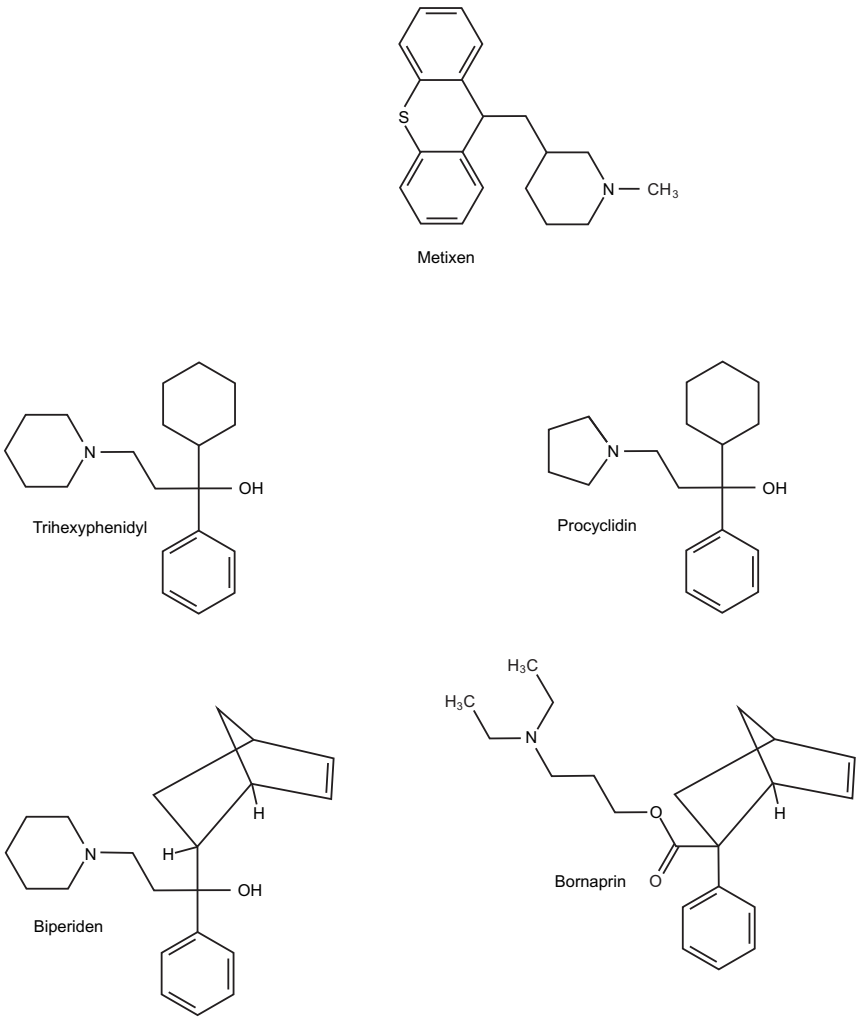
Anm. 19:
Besonders für die älteren Präparate fehlen Angaben.

Cabergolin: PPB 41-42%, Elimination metabolisch, HWZ 63-68 h.
α-Dihydroergocriptin: Bvf 2,4%, PPB 45-64%, Elimination CYP 3A4, HWZ 9,9-15h.
Lisurid: Bvf 21% sehr variabel, V_d 2,3 l/kg, PPB 66%, hepatische Elimination, HWZ 1-3h.
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: 2 x 1mg → 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. Einnahme mit dem Essen.
Bornaprin (Sormodren®): 1 x 2 mg → 3 x 4 mg. Stufendauer und -höhe etwa wie bei Biperiden. Einnahme mit dem Essen.
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.

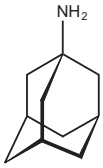
Grimaldi R, Perucca E, Ruberto G, Gelmi C, Trimarchi F, Hollmann M, Crema A (1986) Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies following the intravenous and oral administration of the antiparkinsonian drug biperiden to normal subjects. J Clin Pharmacol 29:735-737.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=3709619)

Biperiden: Bvf 33%, V_d 24 l/kg, PPB 94%, in der Leber metabolisiert, HWZ 18-24 h.

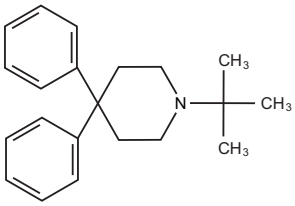
Bornaprin: 72% PPB, HWZ 5,2 h.

Procyclidin: Bvf75%, HWZ12,6h.

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 RevCD003468.
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, nach dem Essen.

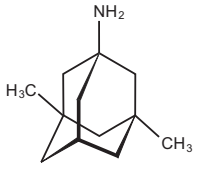
Anm. 30:
Uhr M, Ebinger M, Rosenhagen MC, Grauer MT (2005) The anti-Parkinson drug budipine is exported actively out of the brain by P-glycoprotein in mice. Neurosci Lett 383:73-76.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15936515

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.

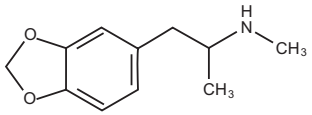
Anm. 32:



Memantine

Kapitel 75: Das Serotoninsystem

Anm. 1:



Methylendioxymetamphetamin (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-HT1B and 5-HT1D 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-HT_1-Rezeptoren → G_i steigt → (1) Adenylylcyclase fällt (2) K^+-Permeabilität steigt → Polarisation.

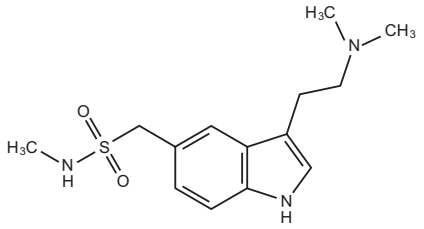
Alle 5-HT_2-Rezeptoren → G_q steigt → Phospholipase C steigt.

5-HT_3-Rezeptor (Ionenkanalrezeptor) → Na^+-Einstrom, K^+-Ausstrom, Depolarisation.

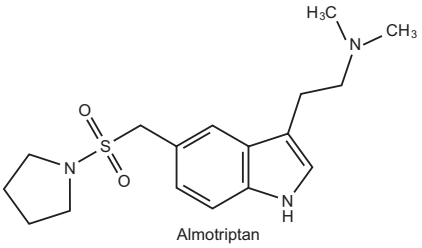
5-HT_4-Rezeptor → G_s steigt → Adenylylcyclase steigt.

Kapitel 76: Stoffe mit Wirkung im Serotoninsystem

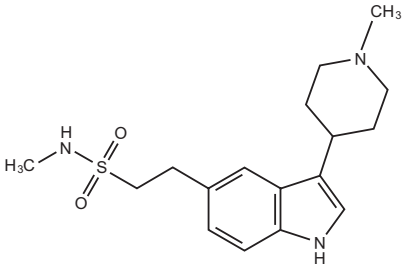
Anm. 1:



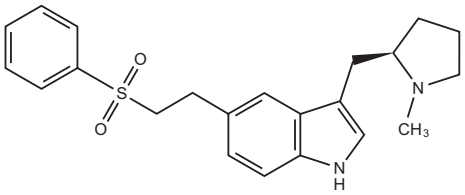
Sumatriptan



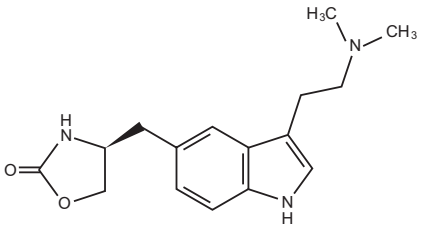
Almotriptan



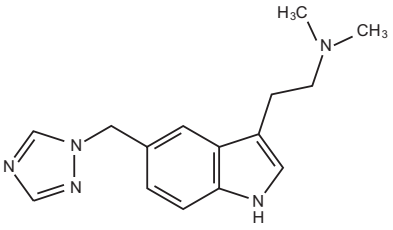
Naratriptan



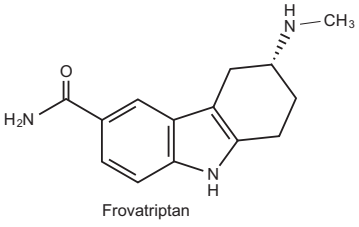
Eletriptan



Zolmitriptan



Rizatriptan



Frovatriptan

Anm. 2:

Alle Triptane sollen als Einzeldosis genommen werden, also z. B. Sumatriptan 1 x 100 mg und nicht 2 x 50 mg, und sofort bei Beginn der Beschwerden.

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 (MAXALT®) 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

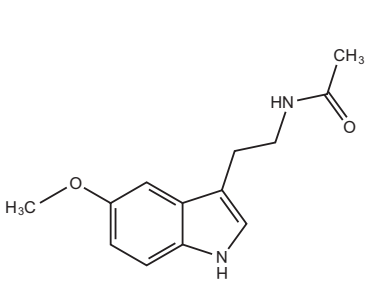
Anm. 3:
Lucchelli A, Santagostino-Barbone MG, Tonini M (1997) Investigation into the contractile response of melatonin in the guinea-pig isolated proximal colon: the role of 5-HT4 and melatonin receptors. Br J Pharmacol 121:1775-1781.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9283717

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

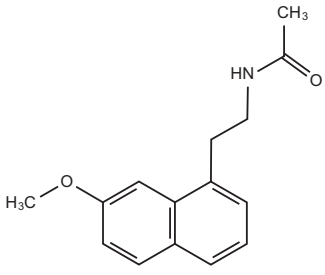
Millan MJ, Gobert A, Lejeune F, Dekeyne A, Newman-Tancredi A, Pasteau V, Rivet JM, Cussac D (2003) The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine2C receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways. J Pharmacol 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-HT2C antagonistic properties, in major depressive disorder. Int J Neuropsychopharmacol 10:661- 673.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17477888

Anm. 4:



Melatonin



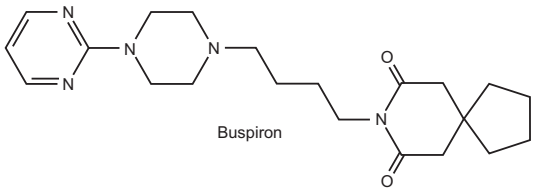
Agomelatin

Anm. 5:
Melatonin (Circadin®) 2 mg p.o., Agomelatin (Valdoxan®) 25 mg p.o. jeweils 2 Stunden vor der Bettruhe, unabhängig vom Essen.

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 Sättigung der abbauenden Enzyme kann keine HWZ angegeben werden. SSRI (Fluvoxamin) erhöhen die Plasmakonzentrationen. Dem Verdacht der Lebertoxizität wird noch nachgegangen.

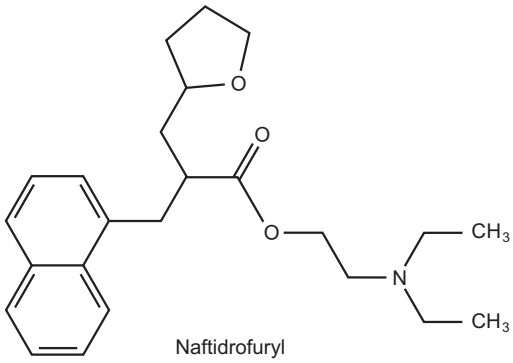
Anm. 7:



Buspiron

Anm. 8:
Für die Wirkung maßgeblich soll die agonistische Wirkung auf präsynaptisch 5-H_{1A}-Rezeptoren in den Raphekernen sein.

Anm. 9:

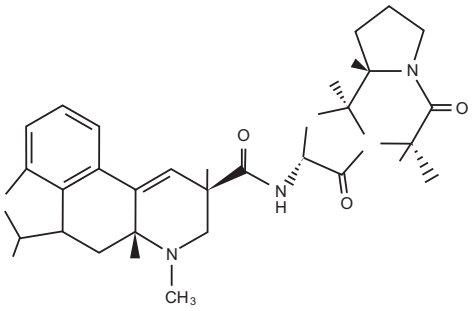


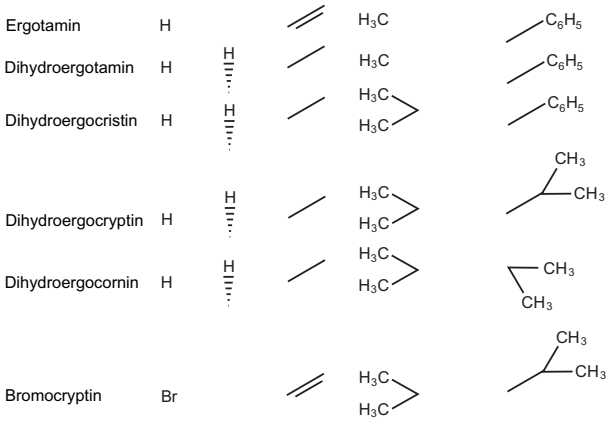
Naftidrofuryl

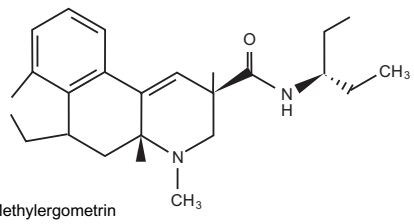
Anm. 10:
Naftidrofuryl: Täglich 3 x 600 mg p.o. (retardierte Arzneiformen erhältlich). Reduktion bei starker Niereninsuffizienz.

Kapitel 77: Lysergsäurederivate

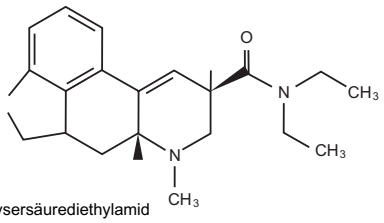
Anm. 1:







Methylergometrin



Lysersäurediethylamid

Anm. 2:
http://www.awl.ch/heilpflanzen/claviceps_purpurea/index.htm
Zugriff 18. Juni2013

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-Kranit7 Migräne)
Möglichst am Beginn des Anfalls 2 mg p.o., am gleichen Tag bei Bedarf nochmals 2 mg unabhängig vom Essen), Wochendosis maximal 6 mg.

Anm. 5:
Einsatz nur bei zuverlässigen Patienten, die nicht überdosieren, und die regelmäßig zur Nachuntersuchung erscheinen (Zeichen einer retroperitonealen Fibrose?): 2 x 1 mg - 3 x 2mg p.o.

Anm. 6:
Die Bvf liegt bei nur 2 %, aber Dihydroergotamin wird zu wirksamen Folgeprodukten metabolisiert, die wie die Quellsubstanz mit HWZ von 12 - 22 Std ausgeschieden werden. Kumulationsgefahr! Die Patienten müssen deshalb über die Zeichen einer Überdosierung (meist Zeichen durch arterielle Gefäßverengungen) aufgeklärt werden.

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:
Methylergometrin wird wie alle Lysergsäurederivaze 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:
Deutsche Gesellschaft für Bipolare Störungen e. V. und Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde: S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie bipolarer Störungen.
http://www.leitlinie-bipolar.de/
Zugriff 17. März 2013

BÄK-AWMF-KBV (2009) Nationale Versorgungsleitlinie "Unipolare Depression".
www.versorgungsleitlinien.de
Zugriff 17. März 2013

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 zugängig).

Anm. 2:
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

Baumann P, Ulrich S, Eckermann G, Gerlach M, Kuss HJ, Laux G, Muller-Oerlinghausen B, Rao ML, Riederer P, Zernig G, Hiemke C (2005) The AGNP-TDM Expert Group Consensus Guidelines: focus on therapeutic monitoring of antidepressants. Dialogues Clin Neurosci 7:231-247.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16156382

Laux G, Baumann P, Hiemke C (2007) Therapeutic drug monitoring of antidepressants-clinical aspects. J Neural Transm Suppl261-267.
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

Eine Liste der therapeutischen Plasmakonzentrationen nach dem jeweils aktuellen Stand findet man auf
www.agnp.de

Zugriff 18. Juni 2013, click “Arbeitsgruppen” - click “AG Therapeutisches Drug Monitoring” - click “TDM Faltbroschüre”. Dort stehen auch Ausführungen zur Indikation und Adressen zertifizierter Labore.

Anm. 3:
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

Anm. 4:
Die Tricks, die aufgedeckt wurden, müssen im Original nachgelesen werden.

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

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.

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 Ärztebl 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

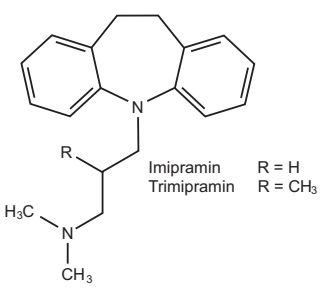
AWMF. Nationale Versorgungsleitlinie von BÄK + AWMF + KBV und S3-Leitlinie der Dtsch. Ges. f. Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN). Unipolare Depression 2009, Kap. 3.3.10.3
http://www.awmf.org/leitlinien/detailII/038-009.html

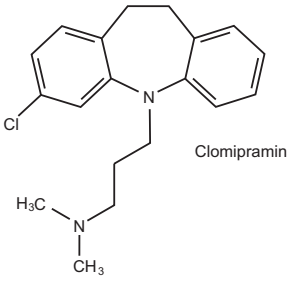
Bar-Oz B, Einarson T, Einarson A, Boskovic R, O'Brien L, Malm H, Berard A, Koren G (2007) Paroxetine and congenital malformations: meta-Analysis and consideration of potential confounding factors. Clin Ther 29:918-926.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17697910

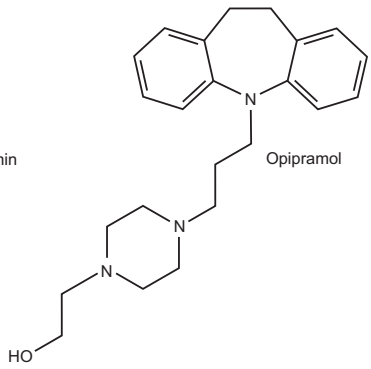
Kallen B (2007) The safety of antidepressant drugs during pregnancy. Expert Opin Drug Saf 6:357-370.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17688379

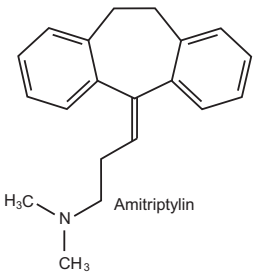
Campagne DM (2007) Fact: antidepressants and anxiolytics are not safe during pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 135:145-148.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17662516

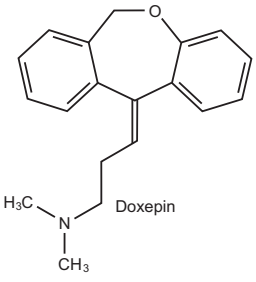
Anm. 12:

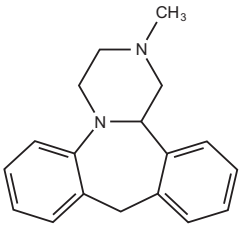

R
Imipramin R = H
Trimipramin R = CH3
H3C
N
CH3

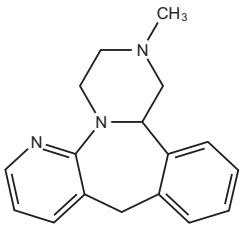

Cl
Clomipramin
H3C
N
CH3

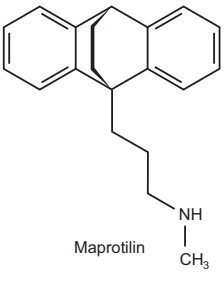

Opipramol
N
HO


H3C
N
CH3
Amitriptylin

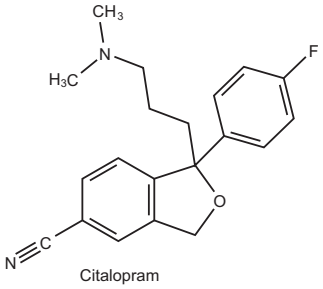

O
H3C
N
CH3
Doxepin


CH3
N
N
Mianserin

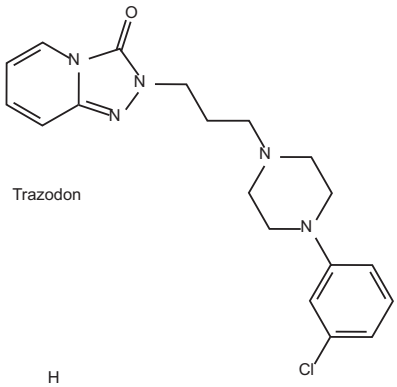

CH3
N
N
N
Mirtazapin


NH
CH3
Maprotilin

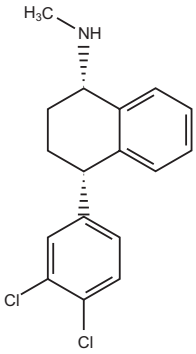
Anm. 13:



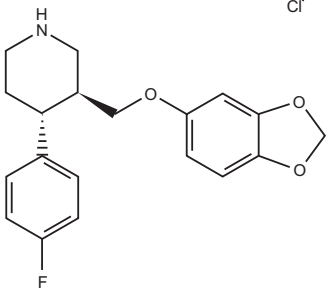
Citalopram



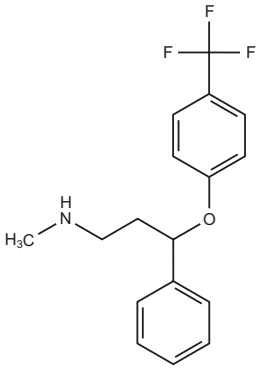
Trazodon



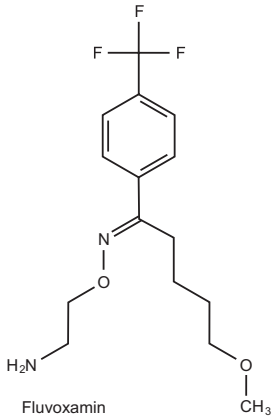
Sertralin



Paroxetin

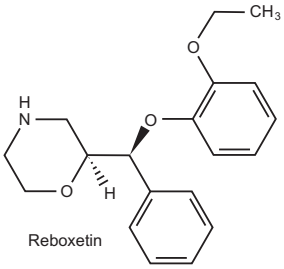


Fluoxetin



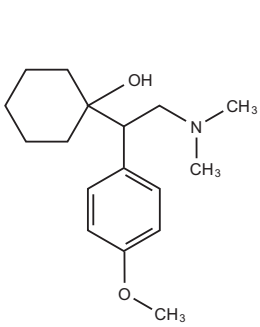
Fluvoxamin

Anm. 14:

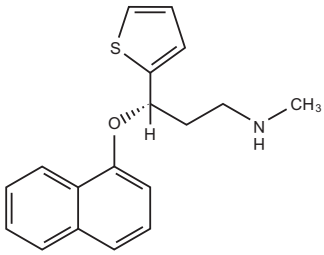


Reboxetin

Anm. 15:

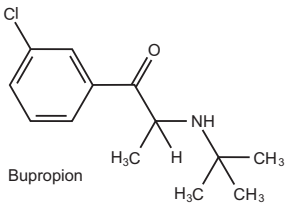


Venlafaxin



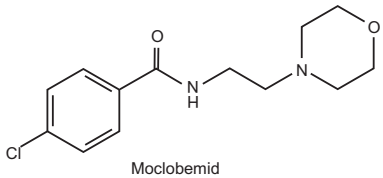
Duloxetin

Anm. 16:

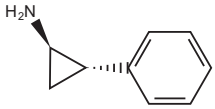


Bupropion

Anm. 17:



Moclobemid



Tranylcypromin

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 mit dem Essen,
Mirtazapin 1 x 15 mg g 1 x 45 mg am Abend, Opipramol 2 x 50 → 2 x100 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 (maximal 2 x 150 mg), Sertralin 1 x 50 mg → 1 x 100 mg. - Infusion iv: 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), p.o. mit dem Essen; Duloxetin 1 x 60 mg p.o. unabhängig vom Essen.

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. 29:
Tranylcypromin (Jatrosom®)1 x 10 mg morgens p.o. → 2 x 20 mg, Stufenhöhe 10 mg, Stufenlänge 1 Woche. Starke Antriebssteigerung schon in der ersten Behandlungswoche (erhöhte Suizidgefahr), Stimmungsaufhellung erst in der 3.-5. Woche. HWZ nur 2,5 h, aber die Wirkung dauert weit länger, weil die Resynthese der irreversibel blockierten MAO 5 Tage benötigt.
► Kinetik: Abbau durch hepatische Oxidation, bei Leberfunktionsstörungen deshalb Kontraindikation.
► UAW: Alle allgemeinen UAW der Antidepressiva und die daraus resultierenden Kontraindikationen sind auch für Tranylcypromin relevant. Weitere Kontraindikationen sind
► Komorbiditäten: schwere Niereninsuffizienz, Phäochromocytom und Carcinoid, maligne Hyperthermie, Delirien, Gefäßschäden im ZNS, Aneurismen, Herzinsuffizienz, Diabetes insipidus, Porphyrie
► Interaktionen mit Pharmaka: Alkohol, alle zentral dämpfenden Stoffe, Lithium, alle Serotonin- und Noradrenalinaufnahmehemmer (auch Dextromethorphan, Pethidin, Tramadol → letales Herz-Kreislaufversagen), Disulfiram (Delir), alle im Catecholaminsystem wirkende Stoffe, die nicht durch COMT oder anders abgebaut werden können, besonders alle amphetaminartig wirkenden Stoffe.
► Interaktionen mit Nahrungsmitteln und Getränken. Tyramin in solchen Lebensmitteln wird resorbiert, aber nicht mehr abgebaut und verursacht z. T extreme Blutdruckerhöhungen. Käse und Rotwein werden in Büchern als Beispiele genannt, aber der Tyramingehalt in anderen Lebensmitteln ist oft höher. Der Zulassungstext zählt über 50 Nahrungsmittel und Getränke auf. An die Intelligenz und Kooperativität des Patienten stellt das hohe Anforderungen.
► Mutter und Kind: Zu diesem Altmedikament gibt es keine Daten. Wegen seines Wirkungsmechanismus ist es kontraindiziert.

Anm. 30:
Moclobemid: Dosierung: 2 x 150 mg p.o. 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, DaltonE, 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.

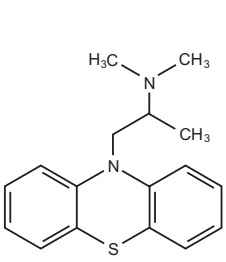
Anm. 33:
Anpassung der Tagesdosis an die pharmakokinetischen Veränderungen in der Schwangerschaft so, dass die Tal-Konzentration im Bereich von 0,5 - 0,8 mmoles/l liegt. Zur Vermeidung hoher Spitzenkonzentrationen die Tagesdosis auf mehr als 2 Einzeldosen verteilen. Die Entstehung einer Ebstein-Anomalie 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

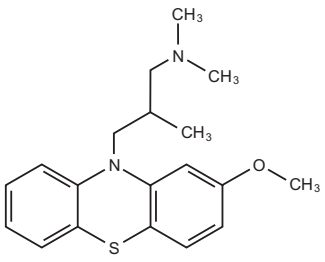
Kapitel 79: Antipsychotika

Anm. 1:

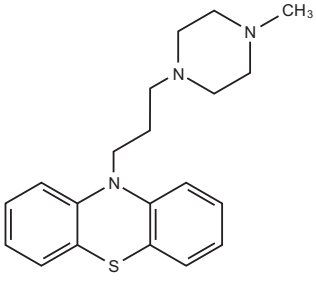
Phenothiazine



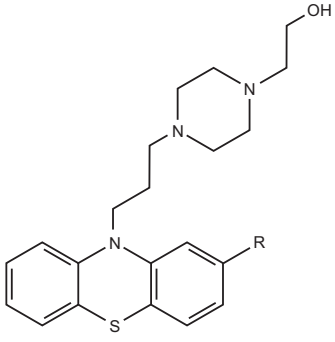
Promethazin



Levomepromazin

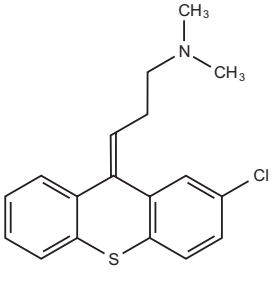


Perazin

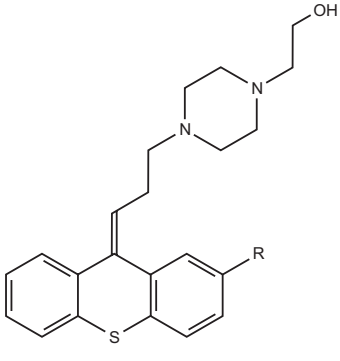


R = Cl Perphenazin
R = CF_3 Fluphenazin

Thioxanthene

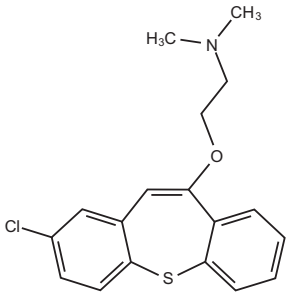


Chlorprothixen

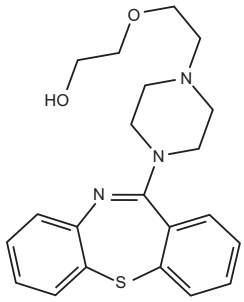


R = Cl Zuclopenthixol (Z-Form)
R = CF_3 Flupenthixol

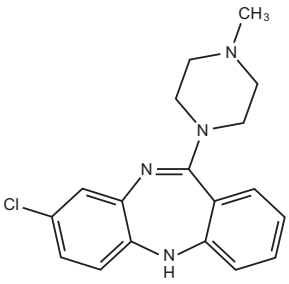
Anm. 2:



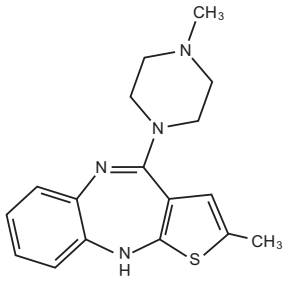
Zotepin



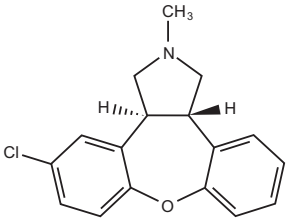
Quetiapin



Clozapin



Olanzapin



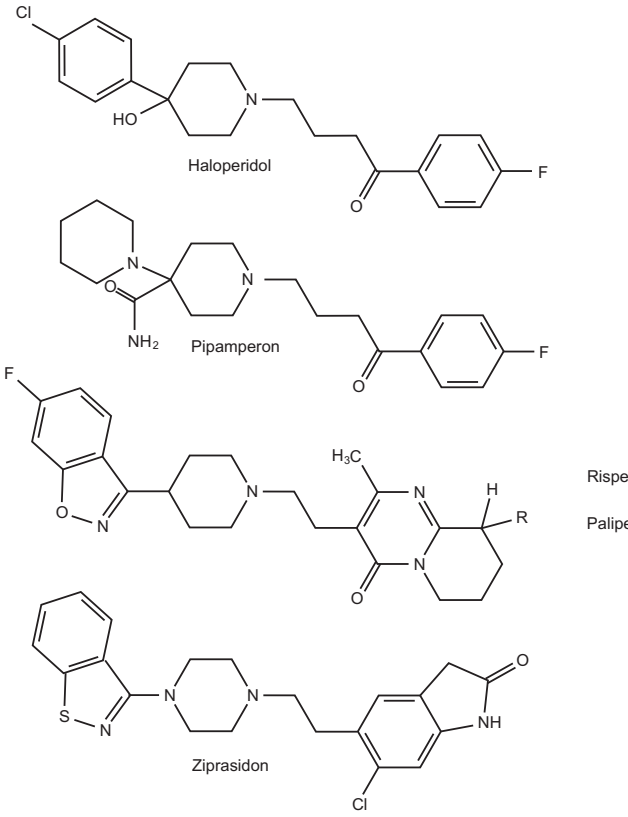
Asenapin

Loxapin (Adasuve®)

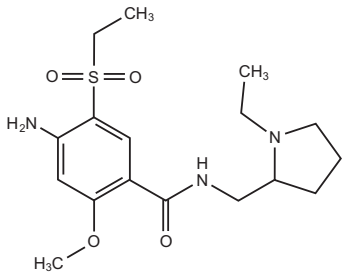
- ► Struktur: Dem Clozapin ähnlich. PubChem CID 3964
- ► Zulassung: (Akute) leichte bis mittelschwere Erregung bei Schizophrenie oder bipolarer Erkrankung von Erwachsenen. Das Mittel ist kein atypisches Neuroleptikum
- ► Dosierung, Kinetik: Nicht zur Dauerbehandlung, sondern Anwendung nur in der Klinik wegen der Gefahr eines schweren Bronchospasmus! Das Mittel wird inhaliert. t_{max} 2 min, HWZ 6-8 Std., Elimination durch mehrere CYP-Enzyme.
- ► UAW: Schwerer Bronchospasmus, und typische UAW der Neuroleptika: Senkung der Krampfschwelle, anticholinerges Wirkungsspektrum, Sedation.

Chakrabarti A, Bagnall A, Chue P, Fenton M, Palaniswamy V, Wong W, Xia J (2007) Loxapine for schizophrenia. Cochrane Database Syst RevCD001943
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17943763

Anm. 3:


Cl
HO
N
F
O
Haloperidol
N
O
NH2
N
Pipamperon
F
H3C
N
H
R
O
N
Risperidon H
Paliperidon OH
S
Ziprasidon
NH
Cl
Aripiprazol
HN
Pimozid

Anm. 4:



Amisulprid

Anm. 5:

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, Hippius 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 auf
www.agnp.de
click “Arbeitsgruppen” - click “AG Therapeutisches Drug Monitoring” - click “TDM-Faltbroschüre”. Dort stehen auch Ausführungen zur Indikation und Adressen zertifizierter Labore.

Anm. 7:
Wenzel-Seifert K, Wittmann M, Haen E (2011) Psychopharmakaassoziierte QTc-Intervall-Verlängerung und Torsade de Pointes. Dtsch Ärztebl 108:687-693.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22114630

Anm. 8:
www.NCCMH.org.uk/downloads/Schizophrenia_update/
Zugriff 18. Juni 2013
mit mehreren subdirectories, u.a.
/CG82FullGuideline.pdf. Sorgfältige Analysen nach einem einheitlichen Verfahren, keine Bewertungen in Textform.

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 RevCD006752.
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 RevCD006628.
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 RevCD006625.
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 RevCD006624.
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, Pachl H, Limbach U, Gundert-Remy U, Ludwig WD, Lieb K (2010) Finanzierung von Arzneimittelstudien durch pharmazeutische Unternehmen und die Folgen.
Teil 1. Dtsch Ärztebl Int 107(16):279-285
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20467553

Schott G, Pachl H, Limbach U, Gundert-Remy U, Lieb K, Ludwig WD (2010) Finanzierung von Arzneimittelstudien durch pharmazeutische Unternehmen und die Folgen.
Teil 2. Dtsch Ärztebl Int 107(17):295-301
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20490338

Anm. 11:
Deutsche Leitlinie: Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde, S3 Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie, Band 1- Behandlungsleitlinie Schizophrenie. Steinkopf-Verlag, Darmstadt, November 2005. Zugang im Web über
http://leitlinien.net
Zugriff 18. Juni 2013

Anm. 12:
Zugang über
http://leitlinien.de
Zugriff 18. Juni 2013

Anm. 13:
Urichuk 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:
Flupenthixol: Direkte Glucuronidierung, Oxidation
Fluphenazin: CYP 2D6
Haloperidol: CYP 3A4, CYP 2D6
Perphenazin: Starke Metabolisierung, wahrscheinlich durch Oxidation
Pimozid: Oxidative Dealkylierung
Zotepin: CYP 1A2, CYP 3A4
Zuclopenthixol: Direkte Glucuronidierung, Oxidation

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. %	Protein-bindung %	Verteilungs-volumen 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 79.1. Zahlen zur Pharmakokinetik der SGA (Second Generation Antipsycotics)

FGA	Bioverf. %	Protein-bindung %	Verteilungs-volumen l/kg	Halbwertszeit
Flupenthixiol	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 79.2. Zahlen zur Pharmakokinetik der FGA (First Generation Antipsychitics)

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 Ärztebl 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

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 318:1094-1101 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 gammaaminobutyric 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

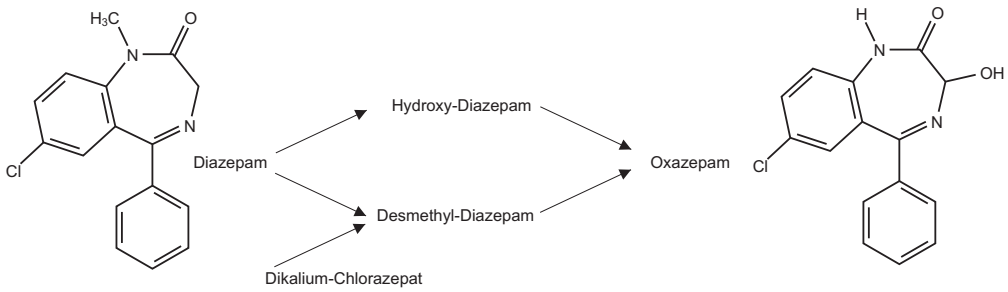
Li GD, Chiara DC, Cohen JB, Olsen RW (2010) Numerous classes of general anesthetics inhibit etomidate binding to gamma-aminobutyric acid type A (GABAA) receptors. J Biol Chem 285:8615-8620.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20083606

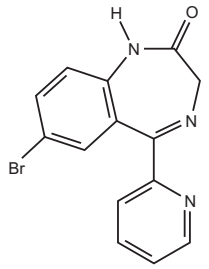
Anm. 11:
Olsen RW, Hanchar HJ, Meera P, Wallner M (2007) GABAA receptor subtypes: the „one glass of wine“ receptors. Alcohol 41:201-209.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17591543

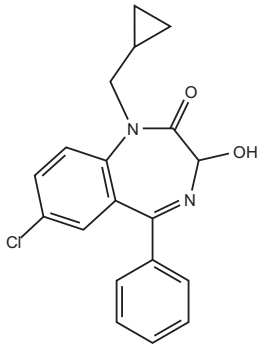
Anm. 12:
Schott G, Dünnweber C, Mühlbauer B, Niebling W, Pachl H, Ludwig WD (2013) Besteht ein Einfluss pharmazeutischer Unternehmen auf Leitlinien? Dtsch. Ärztebl. 110:575-5983

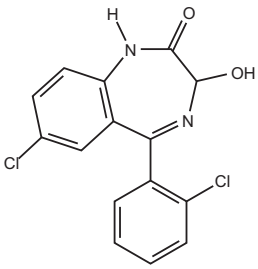
Kapitel 81: Tranquilizer, Anxiolytika

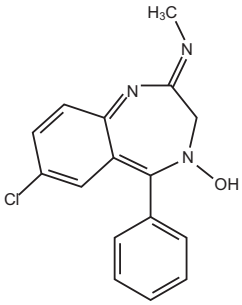
Anm. 1:

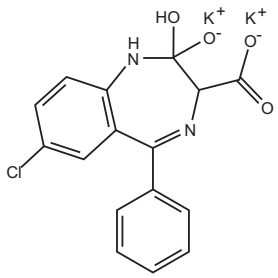


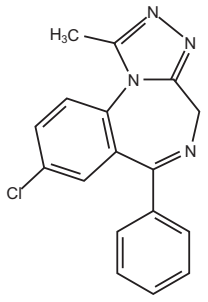

Bromazepam


Prazepam


Lorazepam


Chlordiazepoxid


Dikalium-Chlorazepat


Alprazolam

Anm. 2:
Löw K, Crestani F, Keist R, Benke D, Brüning I, Benson JA, Fritschy J-M, Rülicke 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

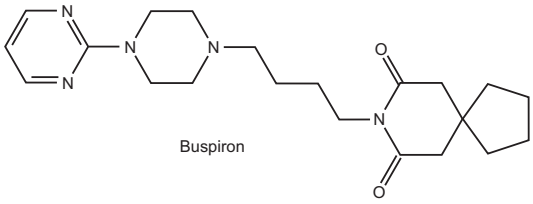
Möhler H (2006) GABA(A) receptor diversity and pharmacology. Cell Tissue Res 326:505- 516.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16937111

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

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, alle Dosen p.o.
<u>mittellang wirksame</u>:
Alprazolam 0,25 - maximal 3 mg über den Tag verteilt für maximal 3 Wochen,
Bromazepam 1 x 4-6mg,
Lorazepam 0,5-3 mg auf mehrere Dosen verteilt oder abends als Einzeldosis,
Oxazepam 2-3 x 10 mg auf zwei Dosen verteilt,
<u>lang wirksame</u>:
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

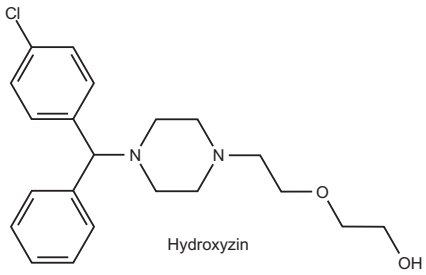
Anm. 5:



Buspiron

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:



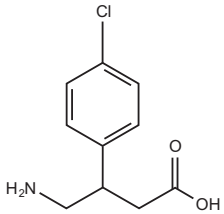
Hydroxyzin

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:

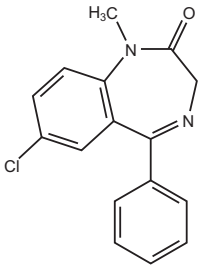


Baclofen

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, mit dem Essen.

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.

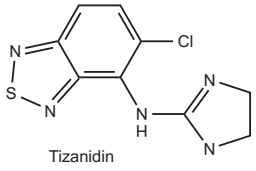
Anm. 5:



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:



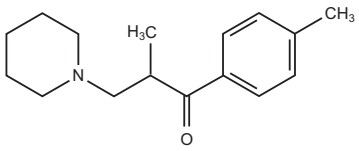
Tizanidin

Anm. 8:
Tizanidin: Startdosierung 3 x 2 mg p.o., 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

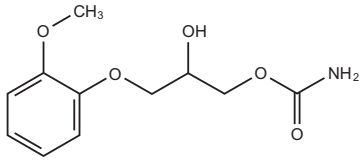
Anm. 11:



Tolperison

Anm. 12:
Tizanidin: Dosierung 3 x 150 mg/Tag. Es ist nur zu 20% bioverfügbar und wird hauptsächlich mit CYP 2D6 abgebaut. Entzugserscheinungen treten nicht auf.

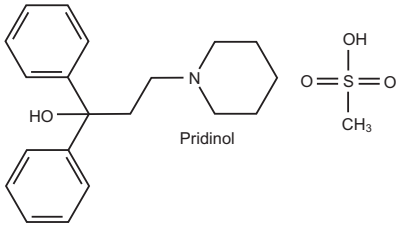
Anm. 13:



Methocarbamol

Anm. 14:
Methocarbamol wird glucuronidiert und sulfatiert, die Konjugate werden renal ausgeschieden.

Anm. 15:

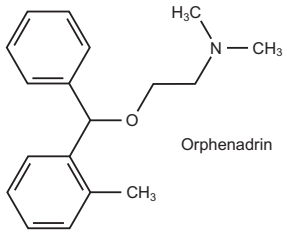


Pridinol

Anm. 16:
Der Zulassungstext enthält aber unter “Pharmakodynamik” keinen Hinweis auf eine anticholinerge Wirkung.

Anm. 17:
Pridinol Dosierung: Myoson® 3 x 2-8 mg p.o. Elimination zu 50% unverändert renal.

Anm. 18:

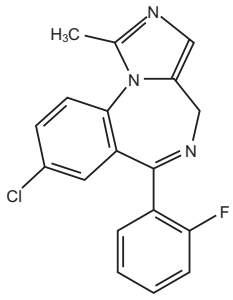


Orphenadrin

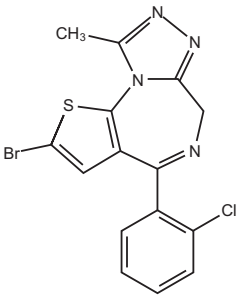
Anm. 19:
Dosierung: Orphenadrin (Norflex®) 2 x 100 mg p.o. in Retard-Form.
Orphenadrin (Bvf 81%, HWZ 14 h) wird durch mehrere CYP-Enzyme metabolisiert .

Kapitel 83: Sedativa, Hypnotika

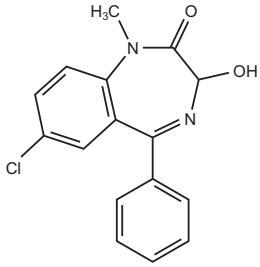
Anm. 1:



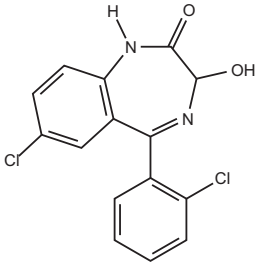
Midazolam



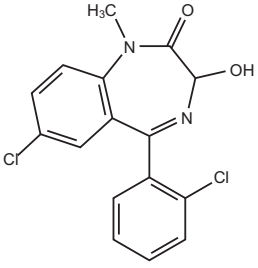
Brotizolam



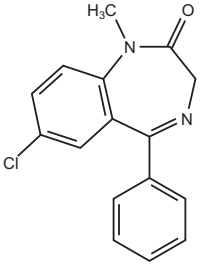
Temazepam



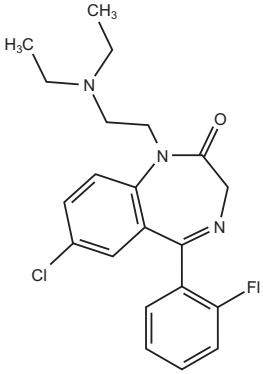
Lorazepam



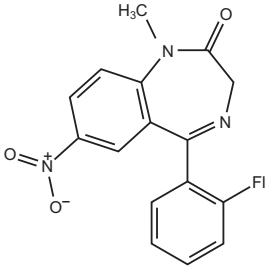
Lormetazepam



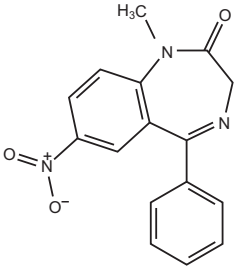
Diazepam



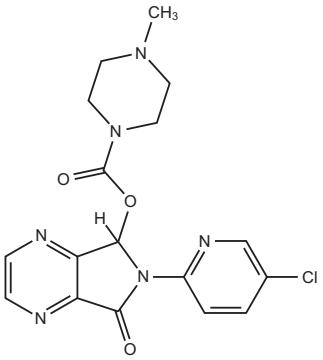
Flurazepam



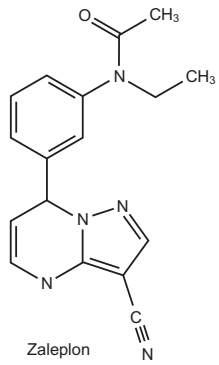
Flunitrazepam



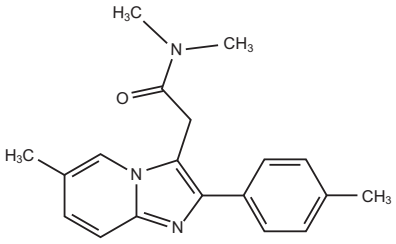
Nitrazepam



Zopiclon



Zaleplon



Zolpidem

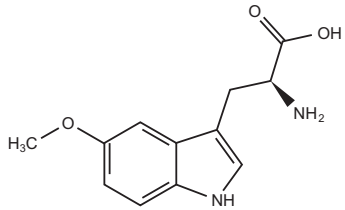
Anm. 2:
Anm. 3:
Crestani F, Martin JR, Möhler H, Rudolph U (2000) Mechanism of action of the hypnotic zolpidem in vivo. Br J Pharmacol 131:1251-1254.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11090095

Anm. 4: (Alle Dosen p.o.)
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,

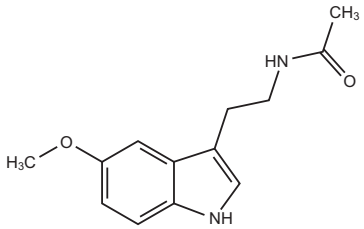
Zolpidem 10 mg,

	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

Zopiclon 3,75-7,5 mg.
Anm. 5:



Tryptophan

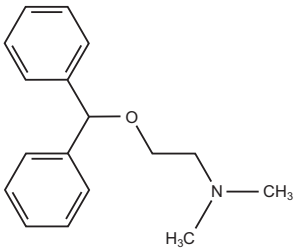


Melatonin

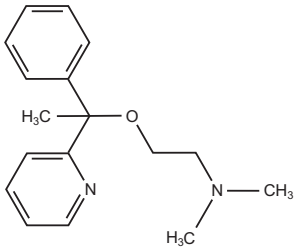
* Die Plasmakonzentrationen wurden nach oraler Gabe therapeutischer Dosen gemessen.

Anm. 6:

Anm. 7:



Diphenhydramin

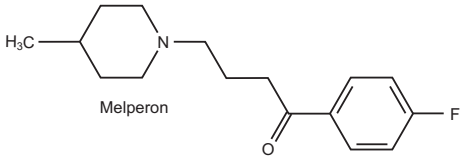


Doxylamin

Anm. 8:

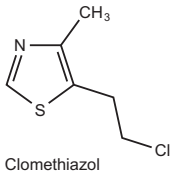
Diphenhydramin: Bvf 40-72 %, V_d 4-7 l/kg, Plasmaproteinbindung 85-90%, HWZ 2,4 - 4 - 9,3 h.

Anm. 9:



Melperon

Anm. 10:



Clomethiazol

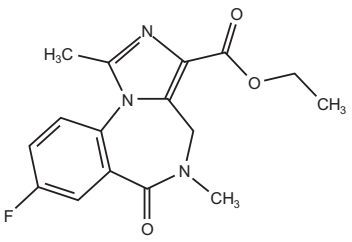
Anm. 11:
Nelson RM, Green AR, Hainsworth AH (2002) Electrophysiological actions of gammaaminobutyric acid and clomethiazole on recombinant GABA(A) receptors. Eur J Pharmacol 452:255-262.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12359265

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 Entzugsdelier 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

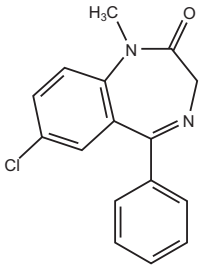
Anm. 15:
Flumazenil: Das V_d ist mit nur 0,95 l/kg recht gering für einen zentral wirkenden Stoff. Flumazenil wird mit CYP 3A-Enzymen schnell mit einer Plasmahalbwertszeit von nur 53 min eliminiert.

Kapitel 84: Antiepileptika

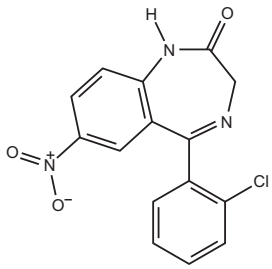
Anm. 1:
www. Leitlinien.net
Leitlinien 030/041 und 030/079

Knake S, Strzelczyk A, Rosenow F (2013) Therapie des Status epilepticus. Arzneimitteltherapie 31:35-38

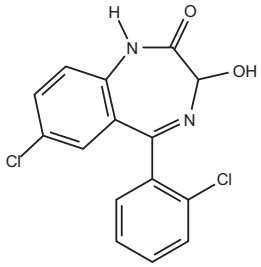
Anm. 2:



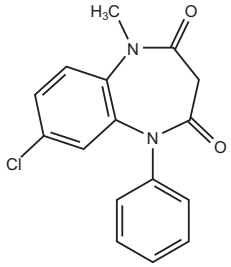
Diazepam



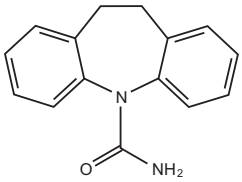
Clonazepam



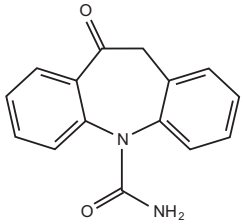
Lorazepam



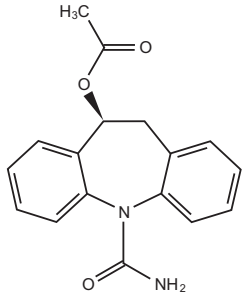
Clobazam



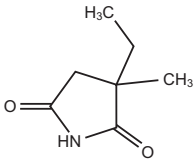
Carbamazepin



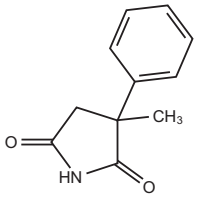
Oxcarbamazepin



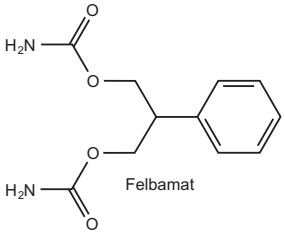
Eslicarbazepinacetat



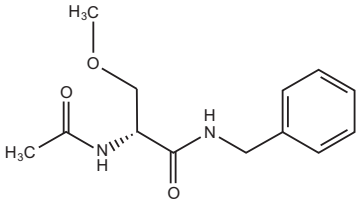
Ethosuximid



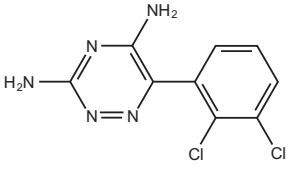
Mesuximid



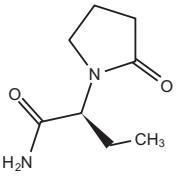
Felbamat



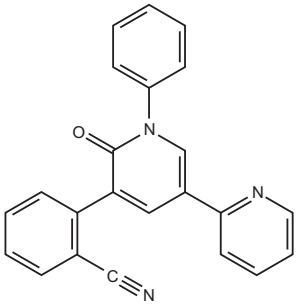
Lacosamid



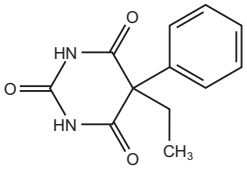
Lamotrigin



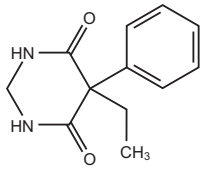
Levetiracetam



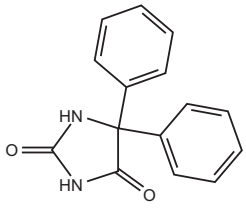
Perampanel



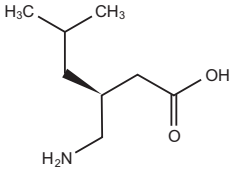
Phenobarbital



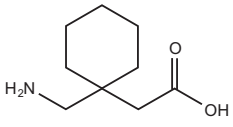
Primidon



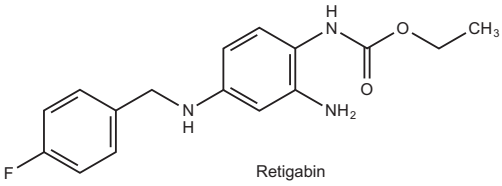
Phenytoin



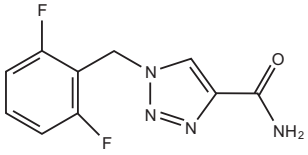
Pregabalin



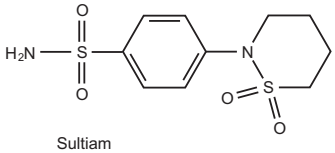
Gabapentin



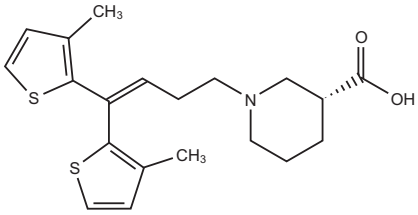
Retigabin



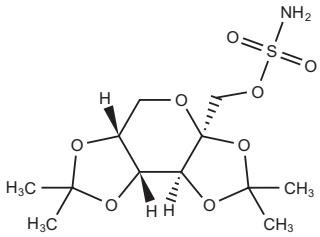
Rufinamid



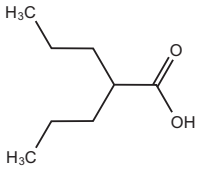
Sultiam



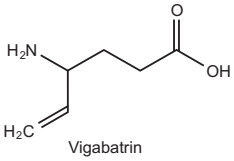
Tiagabin



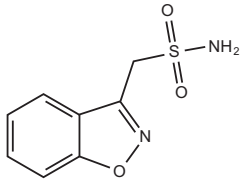
Topiramat



Valproinsäure



Vigabatrin



Zonisamid

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:
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 Leviracetam: 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 interaktions-freien 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 Plasmaeiweissbindung (Anstieg des freien Phenobarbital), Phenytoin und Felbamat sind Konkurenten 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. Dies führt zur Hebung ihrer Konzentrationen. 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.

Retigabin
Retigabin wird nicht oxidiert, sondern glucuronidiert oder acetyliert. Die Metabolite werden mit tubulären Transportern eliminiert und konkurrieren hier mit anderen Stoffen (Beispiel: Digoxin). Enzyminduktoren beschleunigen den Metabolismus von Rufinamid, weil sie nicht nur die Oxidation, sondern auch die Glucuronidierung beschleunigen.

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.

Tiagabin
Tiagabin wird mit CYP 3A4 abgebaut.
Tiagabin auf andere Stoffe: Keine wesentlichen Wirkungen
Andere Stoffe auf Tiagabin: Enzyminduktoren (Phenobarbital, Primidon, Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin, ...) können die Plasmakonzentration so stark senken, dass die Dosis verdoppelt werden muss.

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, Meropenem). 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

Tatulian L, Delmas P, Abogadie FC, Brown DA (2001) Activation of expressed KCNQ potassium currents and native neuronal M-type potassium currents by the anti-convulsant drug retigabine. J Neurosci 21:5535-5545.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11466425

Rundfeldt C, Netzer R (2000) Investigations into the mechanism of action of the new anticonvulsant retigabine. Interaction with GABAergic and glutamatergic neurotransmission and with voltage gated ion channels. Arzneimittelforschung 50:1063-1070.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11190770

Anm. 6:
Therapeutische Konzentrationen in µg/ml:
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, (Mesuximid) Desmethyl-Mesuximid 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, Tiagabin 0,02-0,2, Topiramat 1-10, Valproinsäure 30-120, Zonisamid 60.

Anm. 7:
Plasmahalbwertszeiten in Stunden: Carbamazepin 12-17, akt. Metabol. von Oxcarbazepin 9,3 ± 1,8, Ethosuximid 38-67, Desmethyl-Mesuximid 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, Retigabin 6-10, Tiagabin 7-9, Topiramat 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.

Kapitel 85: Das Opioid-Peptid-System

Anm. 1:
In den maßgebenden Datenbanken PubMed und PubChem wurden 2012 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

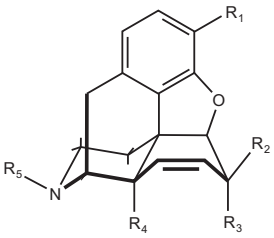
Liu NJ, Chakrabarti S, Schnell S, Wessendorf M, Gintzler AR (2011) Spinal synthesis of estrogen and concomitant signaling by membrane estrogen receptors regulate spinal ϰ and μ-opioid receptor heterodimerization and female-specific spinal morphine antinociception. J Neurosci 31:11836-11845.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21849544

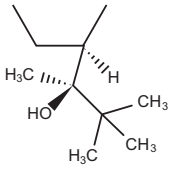
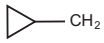
Anm. 3:
Nucleus accessorius nervi oculomotori, Edinger-Westphal-Kern.

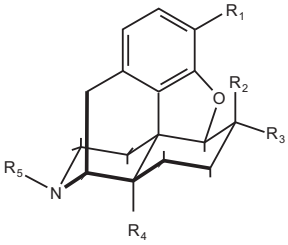
Anm. 4:
Endomorphin 1**Tyr-Pro-**Trp**-Phe**
Endomorphin 2**Tyr-Pro-**Phe**-Phe**
Met-EnkephalinTyr-Gly-Gly-Phe-Met
β-EndorphinTyr-Gly-Gly-Phe-Met-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu-Phe-Lys-Asn-Ala-Ile-Ile-Lys-Asn-Ala-Tyr-Lys-Lys-Gly--Glu
Metorphamid **Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-**Arg-Arg-Valinamid
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

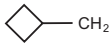
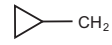
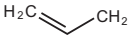
Kapitel 86: Exogene Opioide und wirkungsverwandte Analgetika

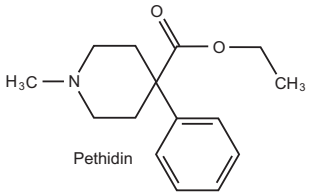
Anm. 1:



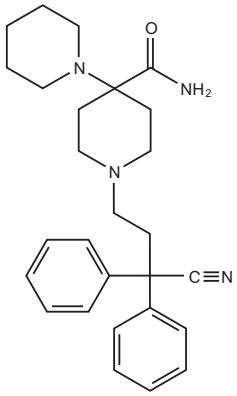
R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	
OH	OH	H	H	H_3C	Morphin
$O-CH_3$	OH	H	H	H_3C	Codein
$OOC-CH_3$	$OOC-CH_3$	H	H	H_3C	Heroin
OH	$O-CH_3$				Buprenorphin

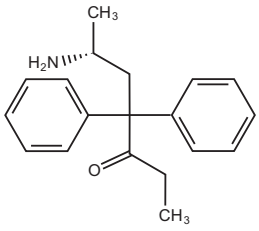


R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	
OH	OH	H	OH		Nalbuphin
OH	O		H	H_3C	Hydromorphon
$O-CH_3$	O		OH	H_3C	Oxycodon
OH	O		OH		Naltrexon
OH	O		OH		Naloxon



Pethidin

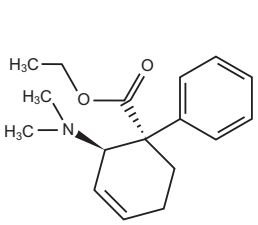




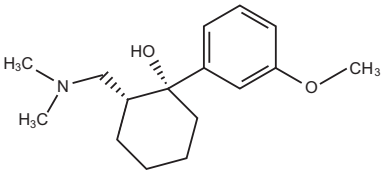
Levomethadon

Piritramid

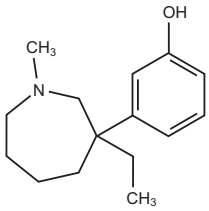
Anm. 2:



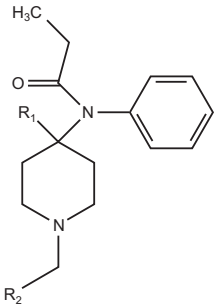
Tilidin

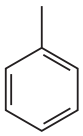
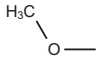
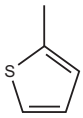
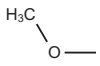
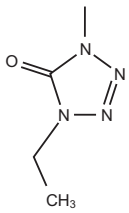
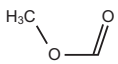
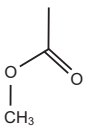


Tramadol



Meptazinol



R_1	R_2	
H		Fentanil
		Sufentanil
		Alfentanil
		Remifentanil

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

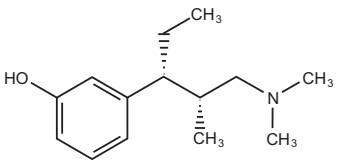
Guo SL, Wu TJ, Liu CC, Ng CC, Chien CC, Sun HL (2009) Meperidine-induced serotonin syndrome in a susceptible patient. Br J Anaesth 103:369-370.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19556270

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

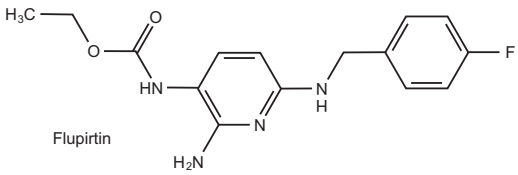
Anm. 5:
BtmVV = Betäubungsmittelverschreibungsverordnung

Anm. 6:



Tapentadol

Anm. 7:



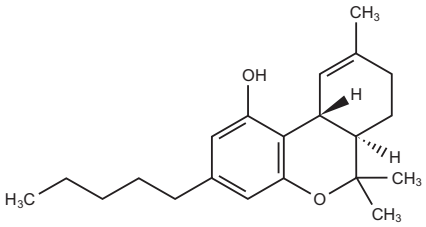
Flupirtin

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, Taglialatela 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 s. PubChem CID 16129690

Anm. 10:



Dronabinol

Anm. 11:
www.rxlist.com/marinol-drug.htm
Zugriff 18. Juni 2013

Anm. 12:
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

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

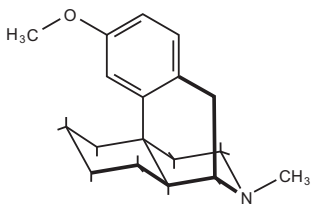
Welch SP (2009) Interaction of the cannabinoid and opioid systems in the modulation of nociception. Int Rev Psychiatry 21:143-151.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19367508

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. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 43:522-528.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18671173

Anm. 13:
Szabo B (2010) Funktionen des neuronalen Cannabinoidrezeptors. Biospektrum 16: 398-400.
Dort auch Darstellung der endogenen Cannabinoide und Zitate der älteren Literatur.

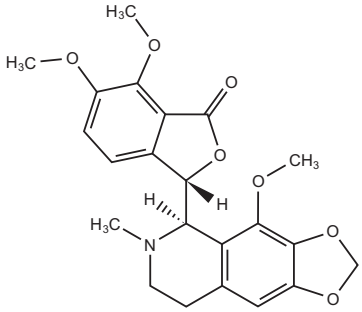
Anm. 14:



Dextromethorphan

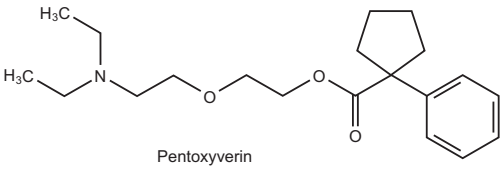
Anm. 15:
Mutschler J, Koopmann A, Grosshans M, Hermann D, Mann K, Kiefer F (2010) Dextromethorphan: Entzugs- und Abhängigkeitssyndrom. Dtsch Ärztebl Int 107:537-540.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20737060

Anm. 16:



Noscapin

Anm. 17:



Pentoxyverin

Kapitel 87: Cannabinoidsystem und Cannabinoide

Anm. 1:
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

Atwood BK, Mackie K (2010) CB2: a cannabinoid receptor with an identity crisis. Br J Pharmacol 160:467-479.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20590558

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

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

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

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 CB and CB. Pharmacol Rev 62:588-631.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21079038

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

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

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

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

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

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

Hashimotodani 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

McPartland JM, Norris RW, Kilpatrick CW (2007) Coevolution between cannabinoid receptors and endocannabinoid ligands. Gene 397:126-135.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17537592

Pertwee RG (2007) Cannabinoids and multiple sclerosis. Mol Neurobiol 36:45-59.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17952649

McPartland JM, Matias I, Di M, V, Glass M (2006) Evolutionary origins of the endocannabinoid system. Gene 370:64-74.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16434153

Wade DT, Makela PM, House H, Bateman C, Robson P (2006) Long-term use of a cannabisbased medicine in the treatment of spasticity and other symptoms in multiple sclerosis. Mult Scler 12:639-645.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17086911

Fowler CJ, Holt S, Nilsson O, Jonsson KO, Tiger G, Jacobsson SO (2005) The endocannabinoid signaling system: pharmacological and therapeutic aspects. Pharmacol Biochem Behav 81:248-262.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15935456

Grotenhermen F (2005) Cannabinoids. Curr Drug Targets CNS Neurol Disord 4:507-530.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16266285

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

Pertwee RG (2005) Pharmacological actions of cannabinoids. Handb Exp Pharmacol 168:1-51. Berlin: Springer
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16596770

Reggio PH (2005) Cannabinoid receptors and their ligands: ligand-ligand and ligand-receptor modeling approaches. Handb Exp Pharmacol 168:247-281. Berlin: Springer
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16596777

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

van der SM, Di M, V (2005) Cannabinoid receptors and their role in neuroprotection. Neuromolecular Med 7:37-50.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16052037

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

Howlett AC, Breivogel CS, Childers SR, Deadwyler SA, Hampson RE, Porrino LJ (2004) Cannabinoid physiology and pharmacology: 30 years of progress. Neuropharmacology 47 Suppl 1:345-358.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15464149

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

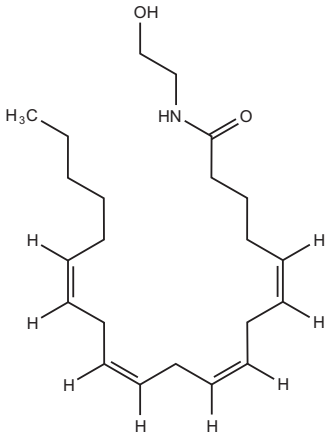
Piomelli D (2004) The endogenous cannabinoid system and the treatment of marijuana dependence. Neuropharmacology 47 Suppl 1:359-367.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15464150

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

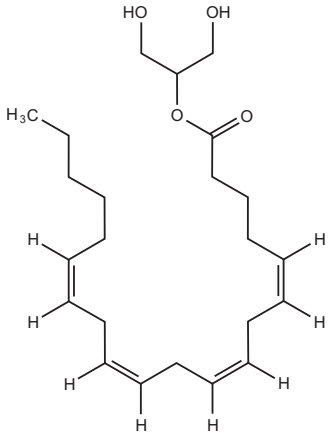
Sim-Selley LJ (2003) Regulation of cannabinoid CB1 receptors in the central nervous system by chronic cannabinoids. Crit Rev Neurobiol 15:91-119.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14977366

Mechoulam R (1970) Marihuana chemistry. Science 168:1159-1166.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=4910003

Anm. 2:

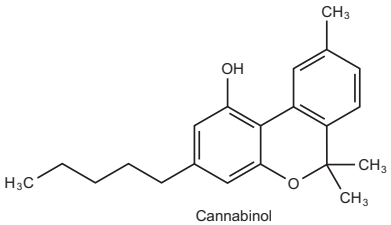


Anandamid

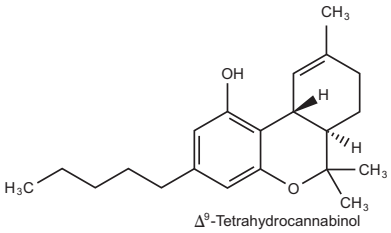


2-Arachidonylglycerol

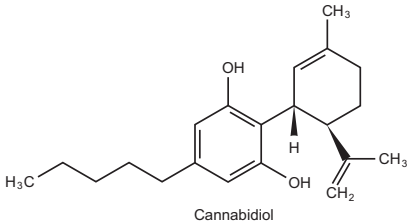
Anm. 3:



Cannabinol



Δ^9-Tetrahydrocannabinol



Cannabidiol

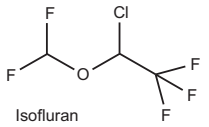
Anm. 4:
www.awl.ch/heilpflanzen/cannabis_sativa/index.htm
Zugriff 18. Juni 2013

Anm. 5: Ausführliche Information unter
http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websiteresources/con084961.pdf
Zugriff 18. Juni 2013

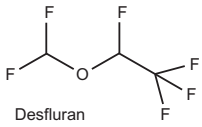
Anm. 6:
Ein Sprühstoß enthält 2,7 mg THC, 2,5 mg CBD und andere extrahierte Cannabinoide. Obwohl durch Resorption in der Mundhöhle der Pfortaderkreislauf umgangen wird, ist die Bioverfügbarkeit deutlich reduziert. Sativex® wird in 14 Tagen von 1 auf maximal 12 Sprühstöße/Tag aufdosiert. Wenn nach einem 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.

Kapitel 88: Pharmaka in der Allgemeinanästhesie

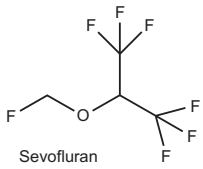
Anm. 1:



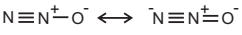
Isofluran



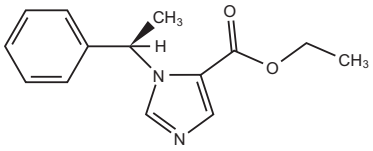
Desfluran



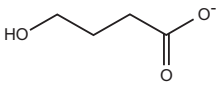
Sevofluran



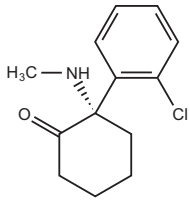
Distickstoffmonoxid



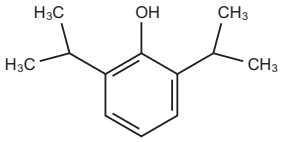
Etomidat (1R-Enantiomer)



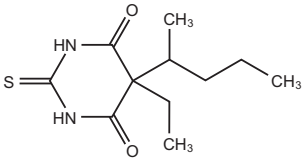
4-Hydroxybutyrat



Ketamin (2S-Enantiomer)



Propofol



Thiopental

Anm. 2:
Unmittelbar einsichtig ist die Trivialgleichung
(1) (Blut/Gas) • (Gas/Lipid) • (Lipid/Blut) = 1

(Lipid/Blut) interessiert uns, ist aber nicht gut direkt zu messen. Wir stellen um:
(2) (Lipid/Blut) = 1• (Gas/Blut) • (Lipid/Gas)

(Gas/Blut) ist der Kehrwert des gut messbaren (Blut/Gas), und für (Lipid/Gas) wird als Ersatzwert gemessen (Öl/Gas). Publizierte Werte sind
- für Desfluran (Blut/Gas) = 0,42 und (Öl/Gas) = 19
- für N_2O (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

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 Gewebsnekrosen, 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 (s. 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 aller 10 sec. Die Narkose dauert ungefähr 5 min. - Infusion für eine längere Wirkungsdauer: 4-12-15 mg pro kg und Stunde.

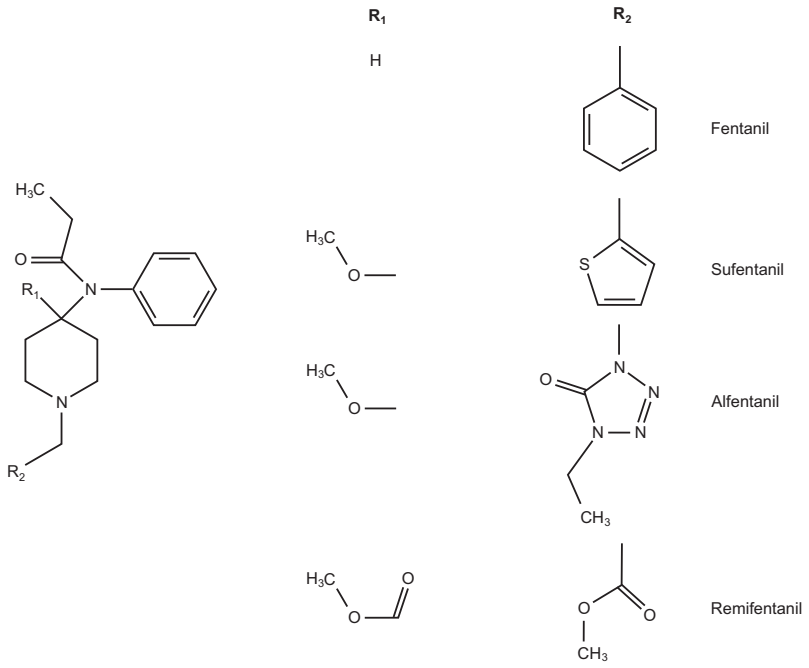
Anm. 11:
Fodale V, La Monaca E (2008) Propofol infusion syndrome: an overview of a perplexing disease. Drug Saf 31:293-303.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18366240

Fudickar A, Bein B (2009) Propofol infusion syndrome: update of clinical manifestation and pathophysiology. Minerva Anestesiol 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:
Carter L, Koek W, France CP (2009) Behavioural analyses of GHB: receptor mechanism. Pharmacol Ther 121:100-114
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19010351

Anm. 14:



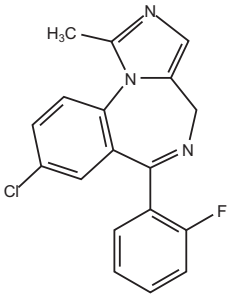
Anm. 15:
Shafer SL, Varvel JR (1991) Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and rational opioid selection. Anesthesiology 74:53-63.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1824743

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:



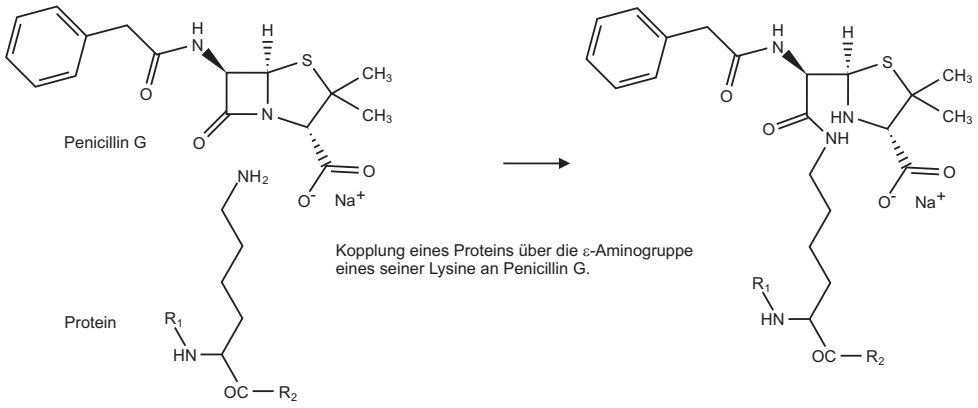
Midazolam

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.

Kapitel 89: Antiinfektiva, Gemeinsames

Anm. 1:
Brodt H-R (2013): Antibiotika-Therapie. Klinik und Therapie der antiinfektiösen Behandlung. 12. Auflage. Stuttgart: Schattauer

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

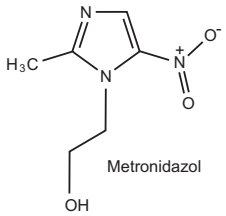
Anm. 4:
Perioperative Prophylaxe.
http://www.infektionsnetz.de/view.php?name=InfektionenPerioperativeProhylaxe
Zugriff 18. Juni 2013

http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/ll/029-022.htm
Zugriff 18. Juni 2013

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

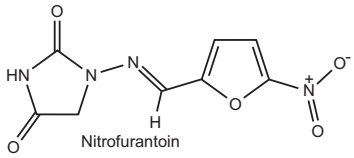
Metronidazol kam auf den Markt, als Untersuchungen zur Cancerogenität nach heutigen Standards noch nicht obligatorisch waren. Ob es bei Menschen cancerogen wirkt, ist nicht bekannt, denn eine kontrollierte Beobachtung einer genügend großen Anzahl von Patienten hat es nie gegeben.

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.

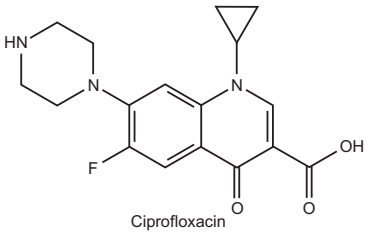
Anm. 5:
Bvf oral und rektal > 80 %, V_d >0,5 l/kg, HWZ 8 ± 2 h

Anm. 6:

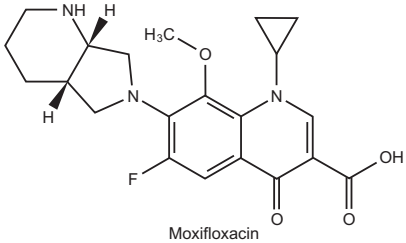


Nitrofurantoin

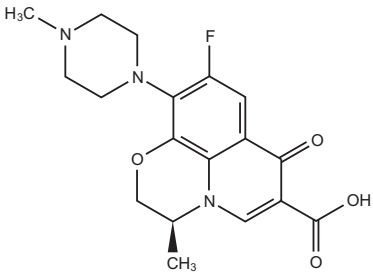
Anm. 7:



Ciprofloxacin



Moxifloxacin



Levofloxacin (L-Ofloxacin)

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 geschnittene Doppelstranges werden wieder vereinigt.

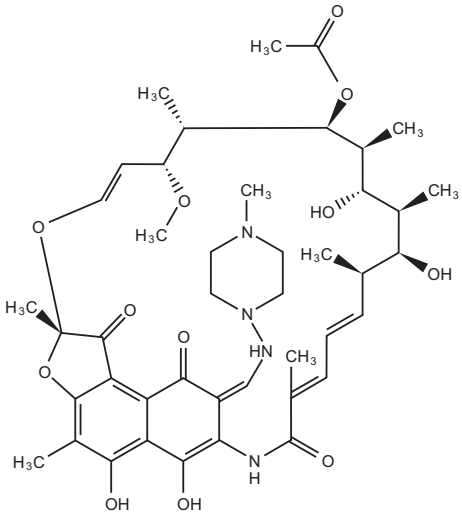
Anm. 11:
Topoisomerase-Hemmer: Die Dosen p.o. sind nur wenig höher oder gleich den i.v. infundierten. Wegen der Gefahr einer Blutdrucksenkung und QT-Verlängerung dürfen die Infusionszeiten nicht unterschritten werden. Durchschnittliche Dosen:

	per os	i.v. in jeweils 60 min
Ciprofloxazin	2 x 500 mg	2 x 400 mg in jeweils 200 ml
Ciprofloxazin Kinder	2 x 10-20 mg/kg	3 x 10 mg/kg
Levofloxazin (Tavanic®)	1 x 250-500 mg	1-2 x 500 mg in jeweils 100 ml
Moxifloxazin (Avalox®)	1 x 400 mg	1 x 400 mg in 250 ml

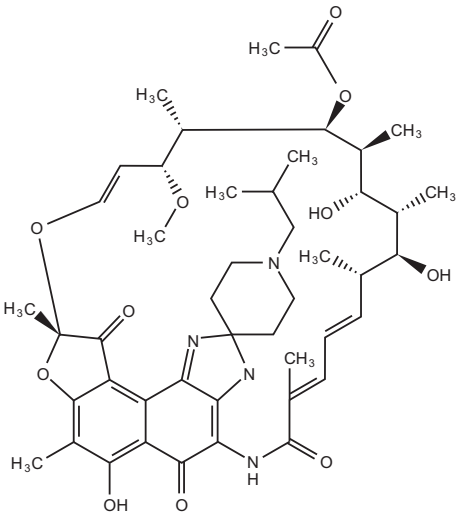
Anm. 12:
Die Bvf sind gut (Ciprofloxazin 70-80%, Levofloxazin 100%, Moxifloxazin 91%), die Verteilungsvolumina liegen zwischen 2 und 3 l/kg, Ciprofloxazin HWZ 4-7 h, Levofloxazin HWZ 6-8 h, Moxifloxazin HWZ 12 h. Ciprofloxazin wird zum größeren Teil unverändert renal eliminiert, zum kleinen Teil oxidiert und hemmt CYP 1A2 (Interaktion mit Theophyllin). Levofloxazin wird zum größeren Teil renal eliminiert. Moxifloxazin 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

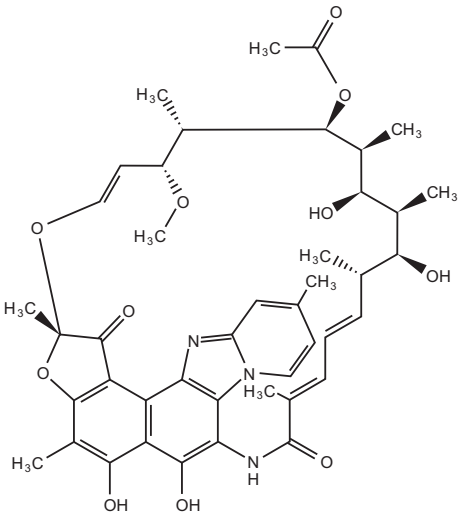
Anm. 13:



Rifampicin



Rifabutin



Rifaximin

Anm. 14:

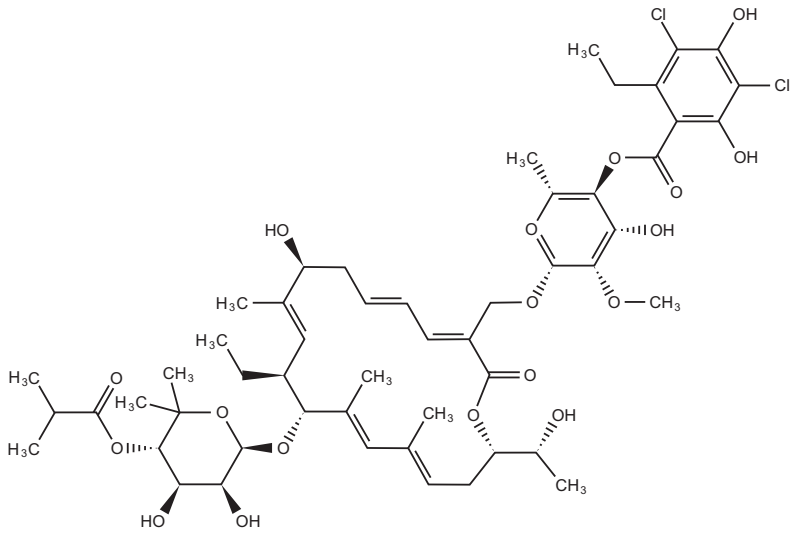
Campbell EA, Korzheva N, Mustaev A, Murakami K, Nair S, Goldfarb A, Darst SA (2001) Structural mechanism for rifampicin inhibition of bacterial rna polymerase. Cell 104:901-912.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11290327

Anm. 15:
Zur Therapie der Tuberkulose und Lepra dürfen Rifampicin und Rifabutin (Myobutin®) nur in Kombination mit anderen Antituberkulotika verordnet werden. Dosisbereich Rifampicin 10 mg/kg, aber Verordnung nur durch erfahrene Spezialisten. Die Dosierung ist von der Leberfunktion, weniger von der Nierenfunktion abhängig. - Rifaximin (Xifaxan®) 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 ± 0,6 l/kg) sind gut gewebegängig. 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. unabh. v. Essen aller 12 h für 10 Tage. Die Verträglichkeit bei 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.

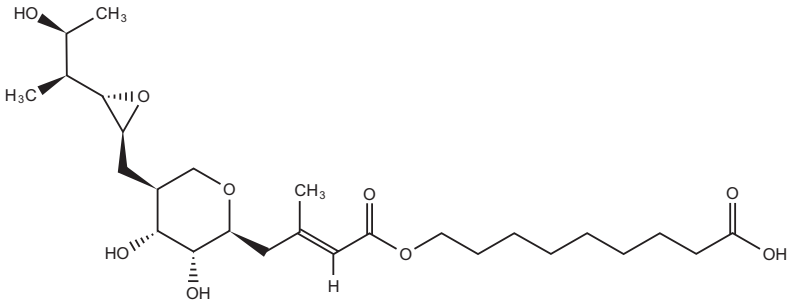
Swaney SM, Aoki H, Ganoza MC, Shinabarger DL (1998) The oxazolidinone linezolid inhibits initiation of protein synthesis in bacteria. Antimicrob Agents Chemother 42:3251-3255.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9835522

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 noch nicht zu vereinbaren.

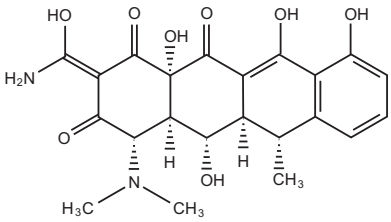
Wilson DN, Schluenzen F, Harms JM, Starosta AL, Connell SR, Fucini P (2008) The oxazolidinone antibiotics perturb the ribosomal peptidyl-transferase center and effect tRNA positioning. Proc Natl Acad Sci U S A 105:13339-13344.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18757750

Anm. 11:

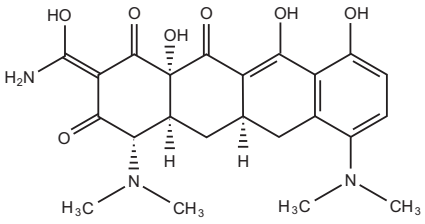


Mupirocin

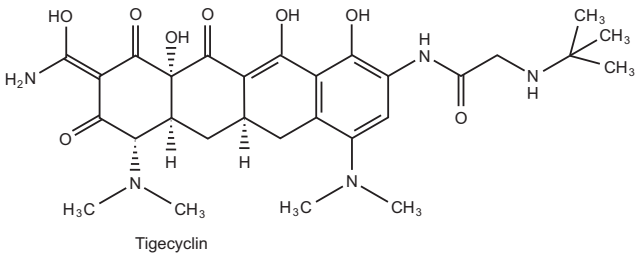
Anm. 12:



Doxycyclin



Minocyclin



Tigecyclin

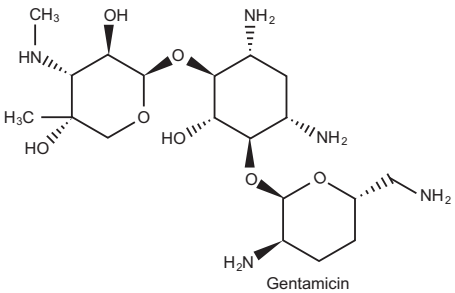
Anm. 13:
Tetracycline: Doxycyclin bei Patienten vom 8. Lebensjahr an, 1. Tag 200 mg/Tag p.o., Folgetage 100 -200 mg/Tag p.o., die Dauer variiert mit der Indikation und dem Verlauf.
Minocyclin 2 x 50 mg/Tag p.o., Kinder (große Vorbehalte!) >8 Jahre initial 4 mg/kg KG, danach 2 x 2 mg/Tag p.o. Tigecyclin (Tygacil®, Klinikpräparat) stets als langsame Infusion initial 100 mg in 60 min, danach 50 mg in 30 min alle 12 h. Minocyclin bei Akne vulgaris: 2 x 50 mg p.o, 4-6 Wochen (noch Indikation??).

Anm. 14:

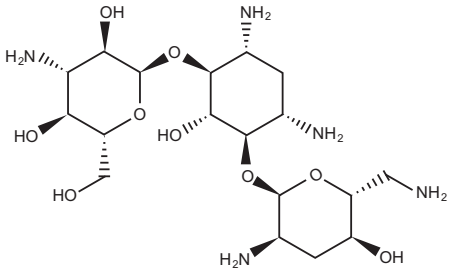
	Doxycyclin	Minocyclin	Tigecyclin
Bioverfügbarkeit	> 90 %	> 90 %	(nur i.v.)
Plasmaproteinbindung	80-90 %	70-75 %	71-89 %
Verteilungsvolumen	0,75 l/kg	1,1-1,6 l/kg	7-9 l/kg
Halbwertszeit	16 h	14-22 h	40 h

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 unbekleidet mehrere Stunden. Sie wurde in der Folgenacht mit einer lebensbedrohlichen Photodermatitis auf eine Intensivstation in Ajaccio eingeliefert.

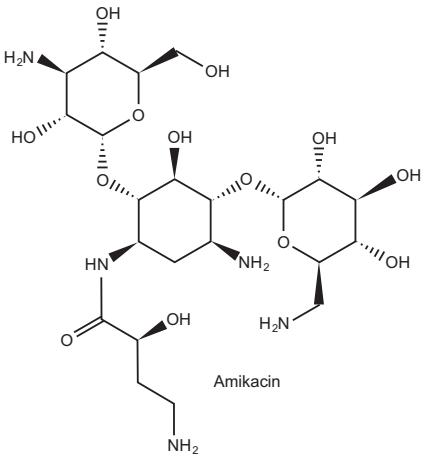
Anm. 16:



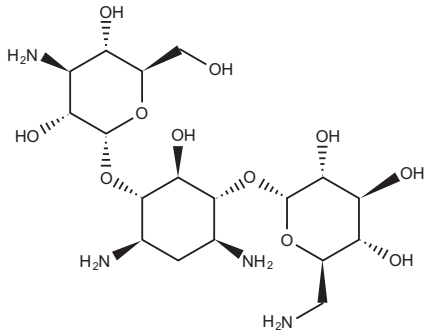
Gentamicin



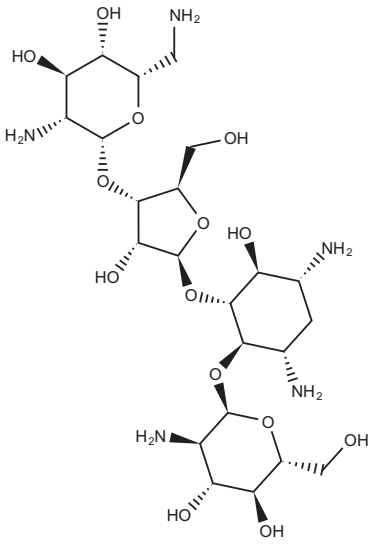
Tobramycin



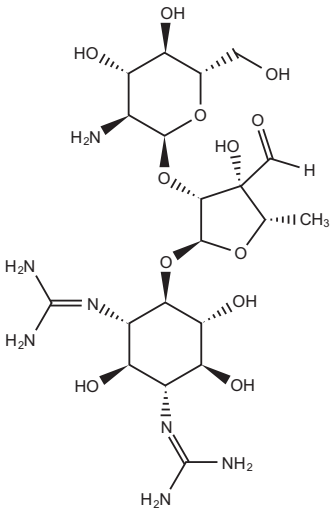
Amikacin



Kanamycin



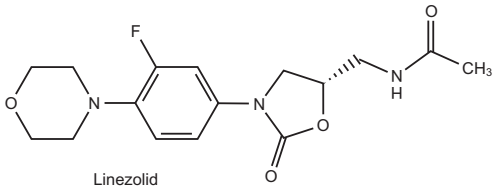
Paromomycin



Streptomycin

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:

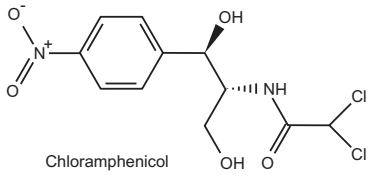


Linezolid

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.

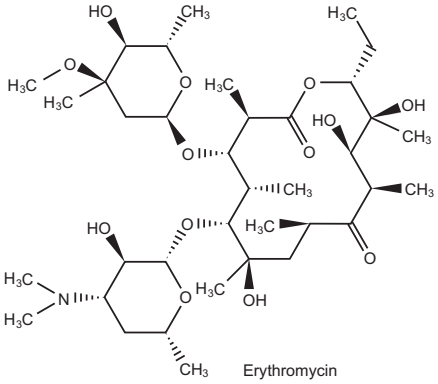
Anm. 20:
Linezolid: Bvf 100 %, V_d bei 0,7 l/kg, Elimination durch oxidativen Metabolismus, HWZ 5-7 h.

Anm. 21:

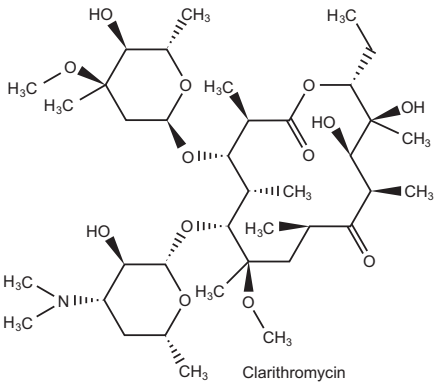


Chloramphenicol

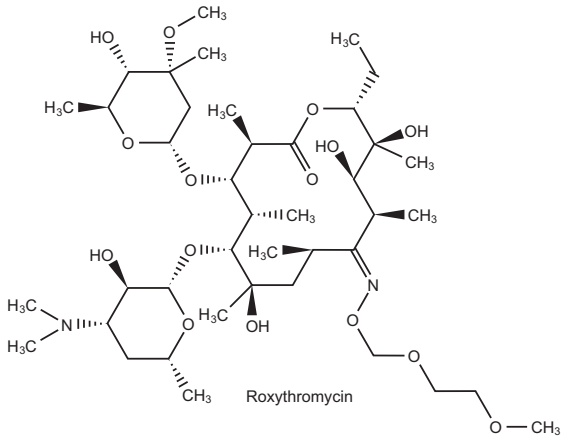
Anm. 22:



Erythromycin

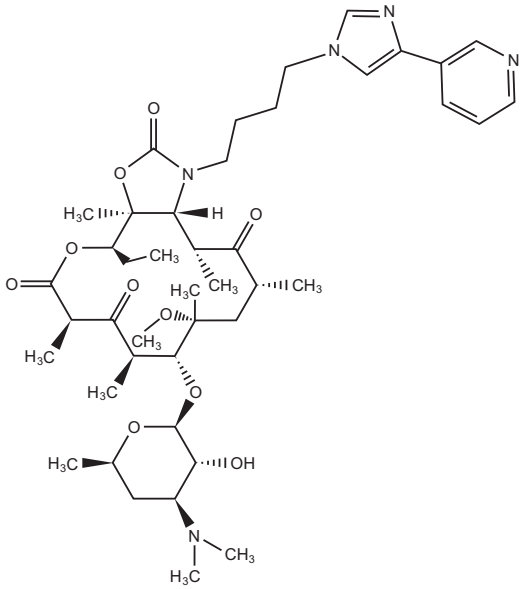


Clarithromycin

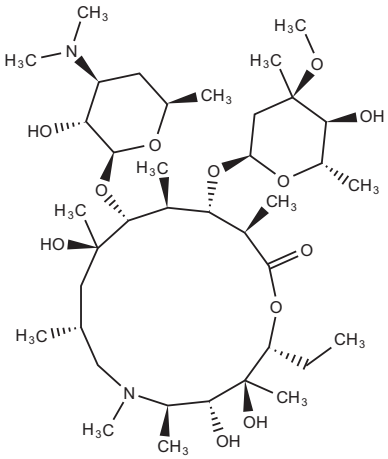


Roxythromycin

Anm. 23:



Telithromycin



Azithromycin

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 7mg/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.

Telithromycin (Ketek®) Personen ab 12 Jahre Lebensalter 1 x 800 mg/Tag p.o., je nach Indikation für 5-10 Tage.

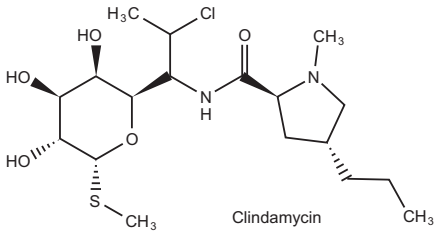
Anm. 25:

	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

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:



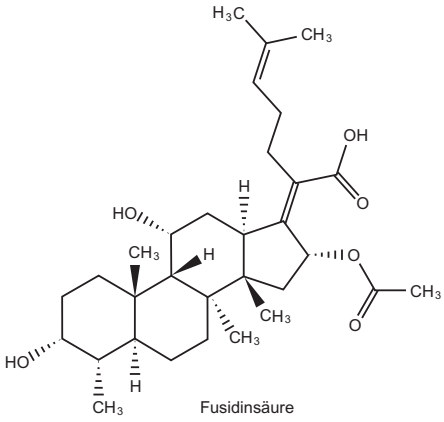
Clindamycin

Anm. 28:
Clindamycin: Erwachsene p.o. 2 x 300 bis 4 x 450 mg/Tag, Kinder ab 4 Wochen Lebensalter 8-25 mg/kg p.o. Tagesdosis (verteilt auf 3-4 Einzelgaben). 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:

Bvf 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:

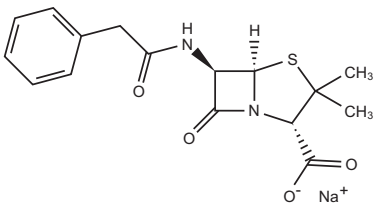


Fusidinsäure

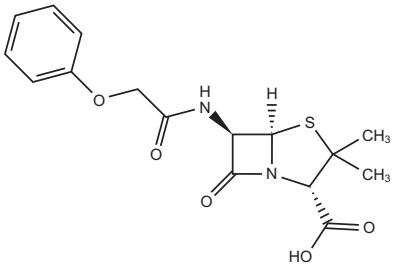
Kapitel 92: Antibiotika mit Wirkung nach der bakteriellen Translation

Anm. 1:
UDP-N-Acetylglucosamin-enolpyrovyltransferase

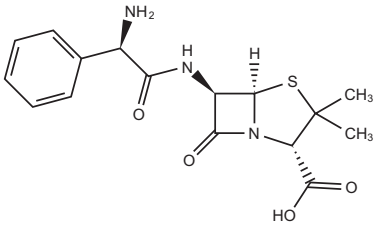
Anm. 2:



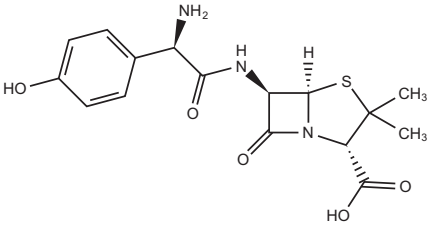
Penicillin G



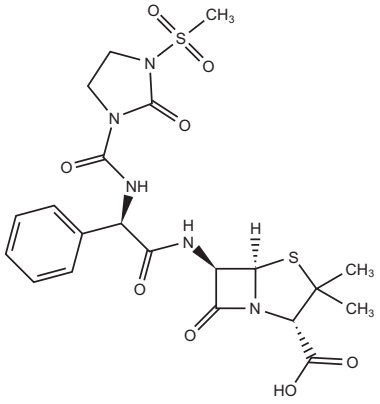
Penicillin V



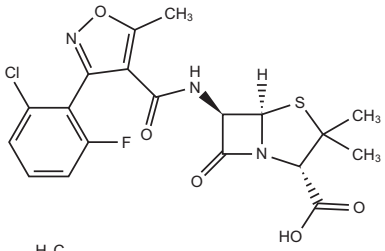
Ampicillin



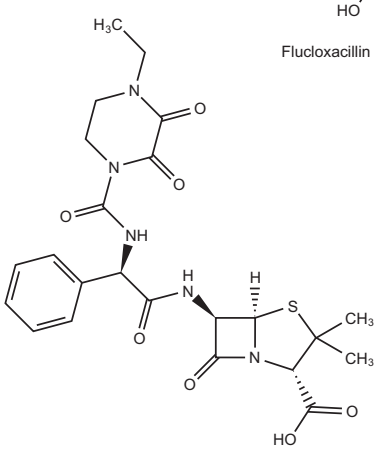
Amoxicillin



Mezlocillin



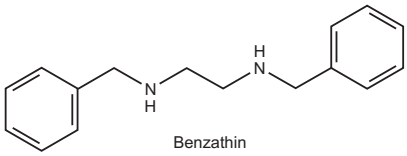
Flucloxacillin



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 mol/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.

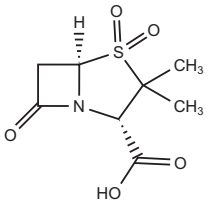
Anm. 4:



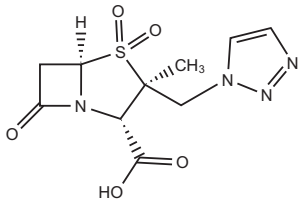
Benzathin

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 I und II bei Erwachsenen: Einmalig je 1,2 Mio IE in den linken und rechten M. glut. max. Lues III (Ausnahme Neuro-Lues) die gleiche Doppelinjektion dreimalig im Abstand von 1 Woche. Connatale Lues bei Kindern : 50 000 IE/kg i.m. dreimal im Abstand von einer Woche.

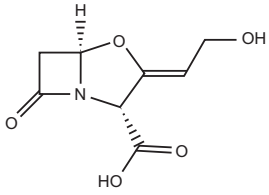
Anm. 6:



Sulbactam

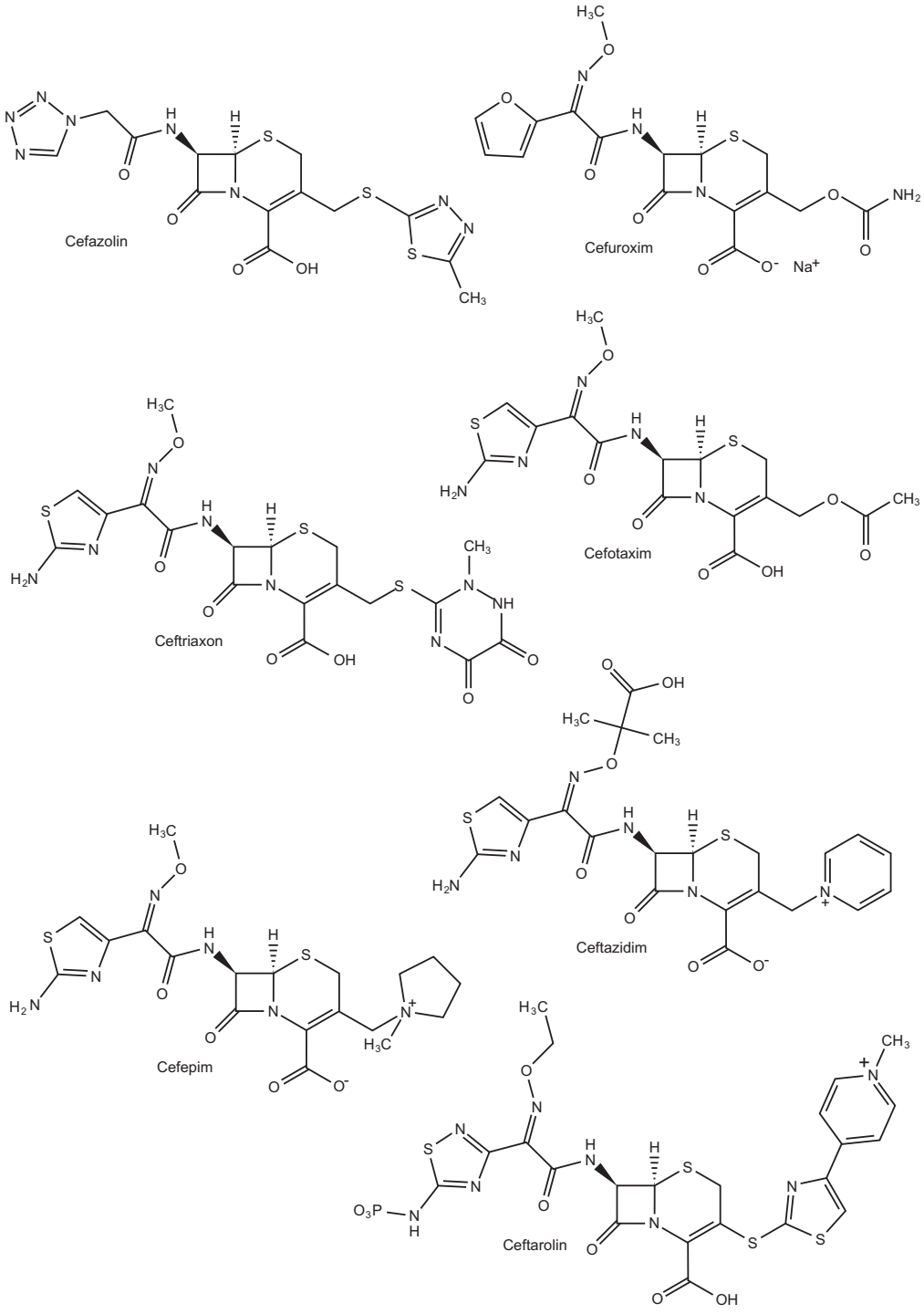


Tazobactam

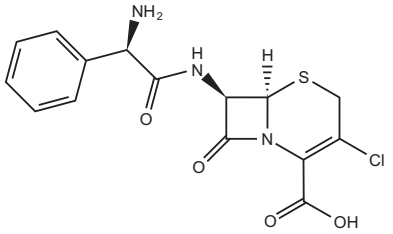


Clavulansäure

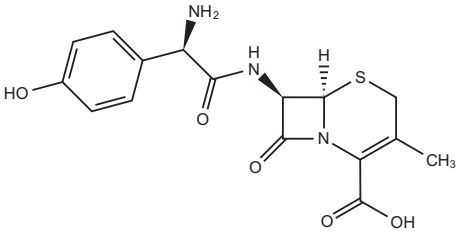
Anm. 7:


Cefazolin
Cefuroxim
Na+
Cefotaxim
Ceftriaxon
Ceftazidim
Cefepim
Ceftarolin

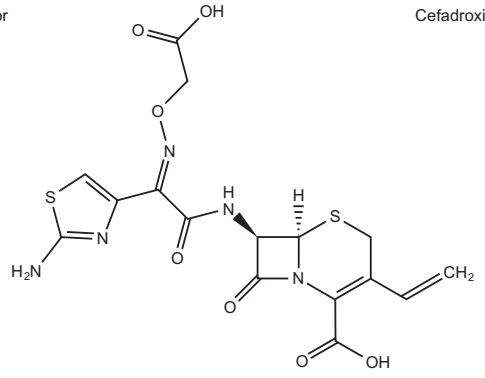
Anm. 8:



Cefaclor



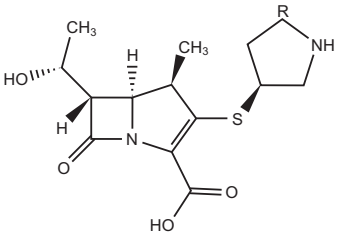
Cefadroxil



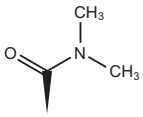
Cefixim

Anm. 9:
Cephalosporine:
- Zur ersten Generation gehören Cefazolin (i.v. Injektion oder Infusion), Cefadroxyl und Cefalexin (beide p.o, sehr gute Bvf von 90%). Sie wirken gut nur gegen Streptokokken, penicillinase-negative Staphylokokken und Pneumokokken, aber ungenügend gegen *Haemophilus influenzae* und Enterobakterien.
- Zur zweiten Generation gehören Cefaclor (p.o., Bvf 90%) und Cefuroxim (p.o., als Cefuroximaxetil, Bvf 40-50%, und i.v. als Cefuroxim). Die früher gute Wirkung von Cefaclor gegen Haemophilus ist durch Resistenzbildung stark rückläufig, Cefuroxim wirkt besser.
- Bei der dritten Generation unterscheidet man die Gruppen 3a und 3b. Die Mitglieder beider Gruppen wirken gut gegen gramnegative Erreger, die Stoffe in der Gruppe 3b wirken besonders auch gegen *Pseudomonas aeruginosa*. Zur Gruppe 3a gehören u.a. Cefotaxim (i.v.), Ceftriaxon (i.v., vorteilhaft durch HWZ von 8 Std.), Cefixim (p.o., Bvf 50%) und Ceftibuten (Keimax®, p.o., Bvf 75%). Zur Gruppe 3b gehören Ceftazidim (i.v.) und Cefepim (Maxipime®, i.v.).

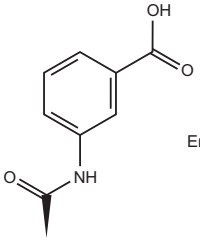
Anm. 10:



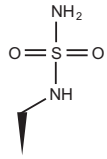
R =



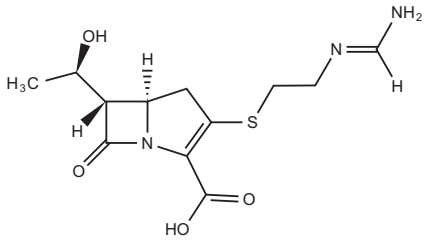
Meropenem



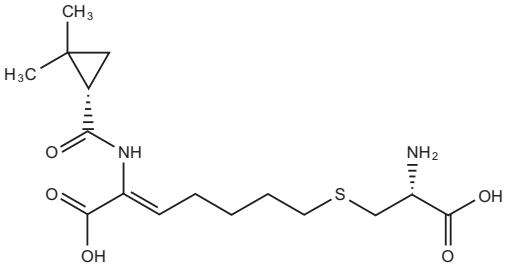
Ertapenem



Doripenem



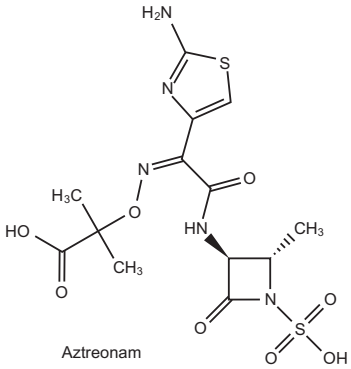
Imipenem



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; Doripenem 3 x 500 mg; Ertapenem 1 x 1 g.

Anm. 12:



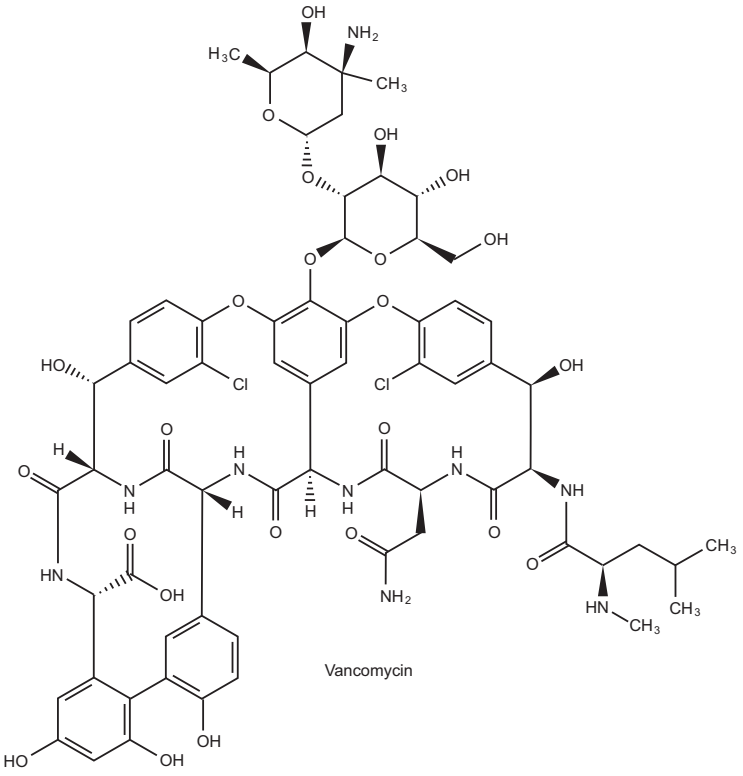
Aztreonam

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

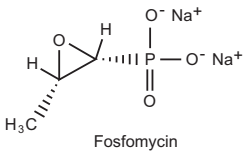
Anm. 14:
Aztreonam (Azactam®) 3x0,5 - 4x2g i.v. werden über 20-60 min infundiert. Die Höhe der Dosis hängt ab von der Art der Infektion und von der Kreatininclearance. Kinder: 3 x 30 mg/kg - 4 x 50 mg/kg. Eine Arzneiform zur Inhalation bei Pseudomonasinfektionen der Lunge ist Cayston®.

Anm. 15:



Vancomycin

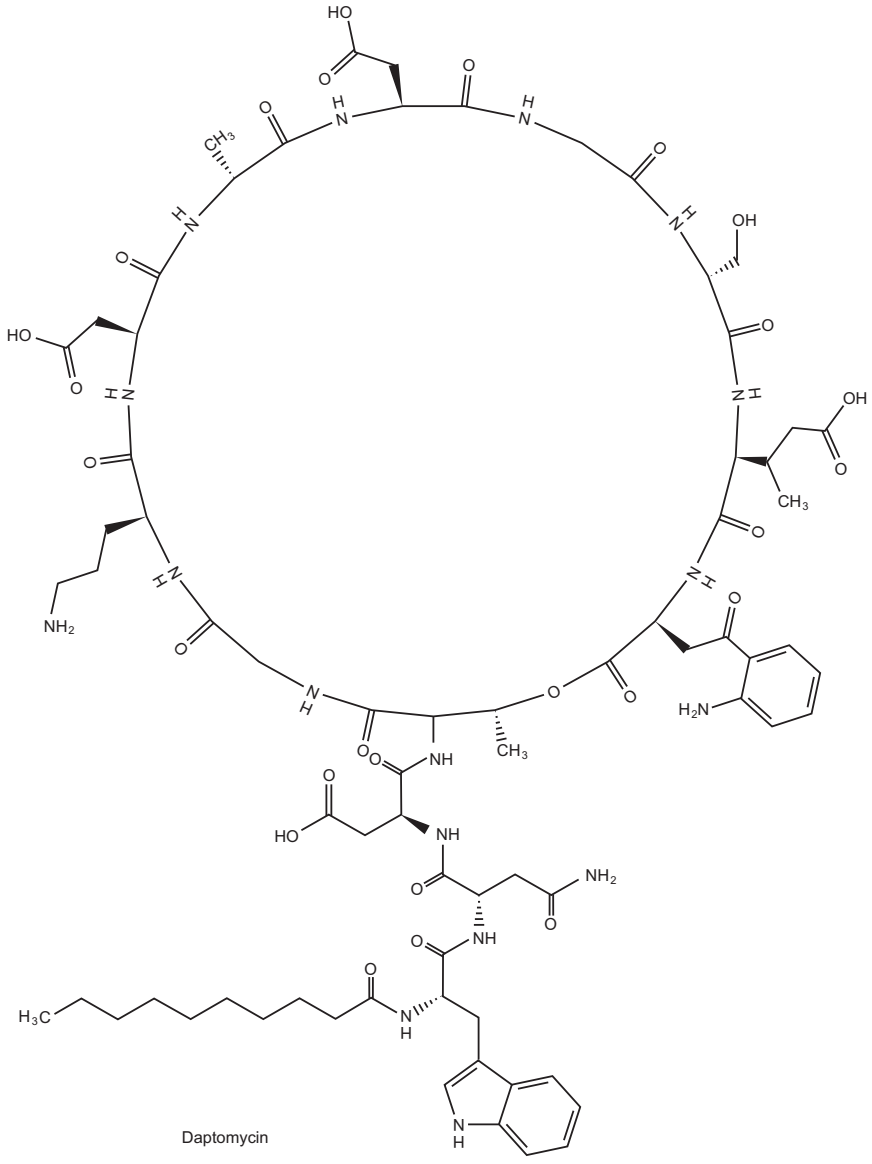
Anm. 16:
Vancomycin wird von *Streptococcus orientalis* gebildet.
Anm. 17:



Fosfomycin

Anm. 18:
Fosfomycin® 3 x 2 g bis 2 x 8 g, gelöst 2 g in 50 ml H_2O (Na^+-Salz, hoher Na^+ -Anteil), Kurzinfusion i.v. in 30 min (alle Einzeldosen). Kinder: 2 x 100 mg/kg bis 3 x 200 mg/kg. Reduktion bei Niereninsuffizienz erforderlich. Zwei oral applizierbare Formen (Bvf 40 %, p.o. 2 Std. vor oder 2 Std. nach dem Essen, sind zur Therapie von Harnwegsinfektionen zugelassen.

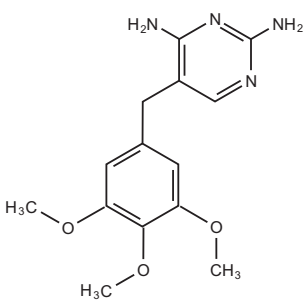
Anm. 19:



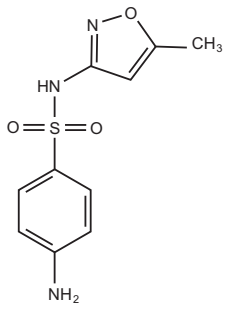
Daptomycin

Anm. 20:
Daptomycin (Cubicin®) wird in einer Einzeldosis von 6 mg/kg und Tag über 30 min i.v. infundiert.
Phlebititen der infundierten Vene sind häufig, auch Kopfschmerzen, Übelkeit/Erbrechen, Durchfall oder Obstipation, und Pilzinfektionen. Myopapathien 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:



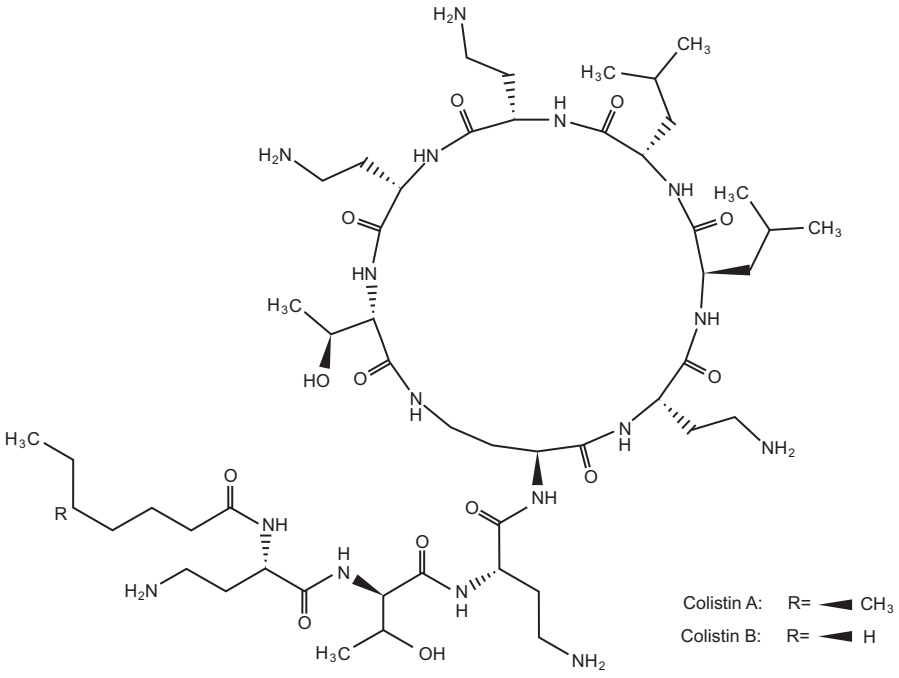
Trimethoprim



Sulfamethoxazol

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.

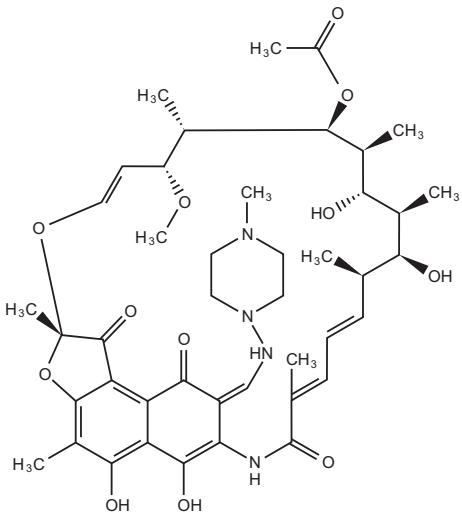
Anm. 23:



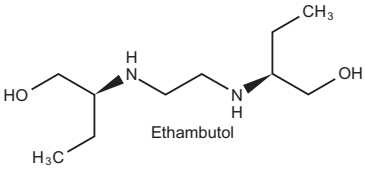
Kapitel 93: Mittel gegen Mycobakterien

Anm. 1:
Schaberg T, Hauer B (2008) Therapie der Tuberkulose und der latenten tuberkulösen Infektion - Standard für die pulmonalen und die meisten extrapulmonalen Formen. Klinikarzt 37:183-188.

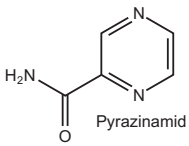
Anm. 2:



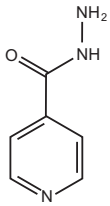
Rifampicin



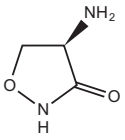
Ethambutol



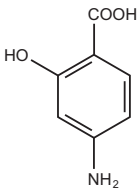
Pyrazinamid



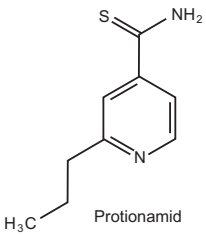
Isonikotinsäurehydrazid (INH)



Cycloserin



Paraaminosalicylsäure (PAS)



Protionamid

Anm. 3:
Die Enoyl-ACP-Reduktase (InhA) bildet aus ungesättigten Fettsäuren die für die Mycolsäure-Synthese benötigten gesättigten Fettsäuren.

Anm. 4: Isoniazid, INH
Isozid®. Therapeutisch: Erwachsene 1 x 4-6 mg/kg p.o., aber nicht weniger als 200 mg und nicht mehr als 500 mg) vor dem Frühstück. Kinder 200 mg/m^2 Körperoberfläche. Prophylaktisch über 6 Monate, Erwachsene 300 mg, Kinder 15 mg/kg. Reduktion der Dosis ist erforderlich bei Langsamacetylierern (die Plasmakonzentration vor der nächsten Do-sis soll 1mg/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: Bvf 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. Einnahme möglichst nach dem Essen als Einmaldosis.

Anm. 7: Ethambutol, EMB
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/m^2 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 Hämo- oder Peritonealdialyse entfernt wird, soll die Tagesdosis nach der Dialyse gegeben werden. Als Einmaldosis vor dem Frühstück nehmen.

Anm. 8:
Ethambutol: Bvf 75-80%, nur etwa 15% werden zum Aldehyd oder Dicarbonsäure oxidiert, die Quellsubsanz und die Metabolite werden glomerulär und tubulär eliminiert. HWZ 3-4 h.

Anm. 9: Paraaminosalicylsäure, PAS
PAS-Fatol N®, Personen > 15 Jahre TD 1 x 10-15 g, verdünnt nach Vorschrift und infundiert in 2-4 h. Personen <15 Jahre 300 - 200 mg/kg. Das Präparat wird als Natriumsalz infundiert, Elektrolytkontrolle ist erforderlich (Hypokaliämie?).

Anm. 10:
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.

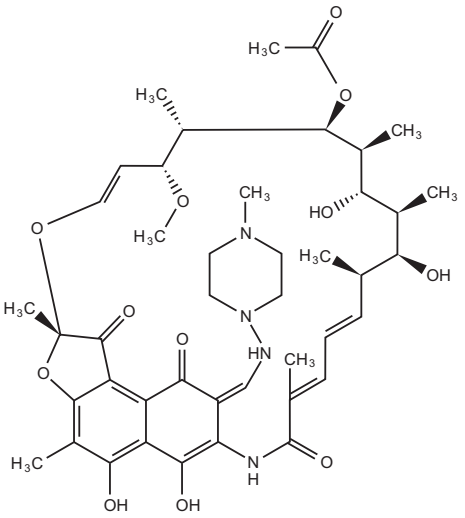
Anm. 11:
Protionamid (PETEHA®), Erwachsene TD 1 x 15 mg/kg p.o., jedoch < 1000 mg. Kinder 1 x 7,5 -15 mg/kg p.o. Dosisreduktion (halbe Dosis) ist erforderlich bei Kombination mit INH und bei schwerer Niereninsuffizienz. Mit dem Essen einnehmen.

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.

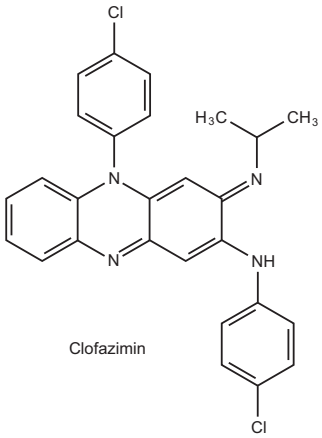
Anm. 13:
Kasperbauer SH, Daley CL (2008) Diagnosis and treatment of infections due to Mycobacterium avium complex. Semin Respir Crit Care Med 29:569-567.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18810690

Anm. 14:
http://www.lepra-tuberkulose.de/ge/lep/infkt_10.php
Zugriff 19. Juni 2013

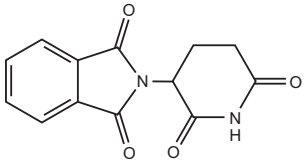
Anm. 15:



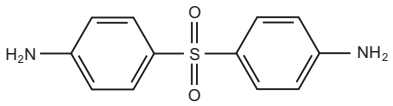
Rifampicin



Clofazimin



Thalidomid



Dapson

Anm. 16:
DAPSON-Fatol®, 1 x 50-100-200 mg/Tag p.o., eine Erhaltungsdosis von 50 mg/Tag ist anzustreben. Nach dem Essen einnehmen.

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 19. Juni 2013

Anm. 19:
http://www.k-faktor.com/contergan/files/thalidomide_monograph.pdf
Zugriff 19. Juni 2013

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

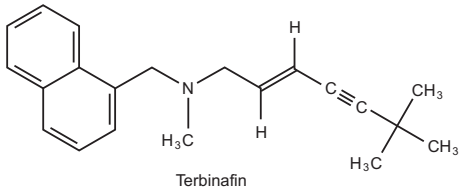
Klasse: Euascomycetes
Ordnung: Onygenales
Familie: Onygenaceae
Gattung Coccidiodes
Art: C. immitis

Abteilung: Basiliomycota
Klasse: Ustilaginomycetes (Hymenomycetes)
Ordnung: Malasseziales
Familie::Filobasidiaceae
Gattung: Malassezia
Art: Malassetia furfur

Klasse: Basidiomyceten (Ständerpilze), Unterklasse Tremellomycetidiae
Ordnung: Filobasidialis
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)

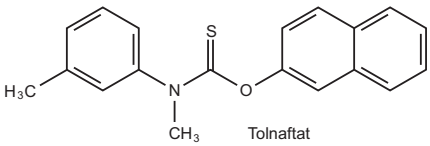
Anm. 2:



Terbinafin

Anm. 3:
Terbinafin: Bvf 50%, starke Metabolisierung durch mehrere CYP-Enzyme, HWZ 30 Std.

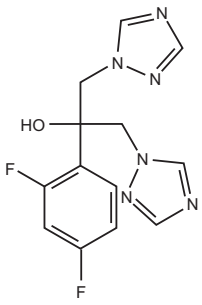
Anm. 4:



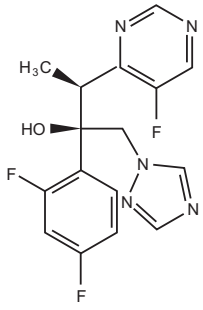
Tolnaftat

Anm. 5:
Bifonazol, Clotrimoxazol, Econazo, Fenticonazol (Fenizolan®), Ketoconazol, Miconazol, Sertaconazol, Tioconazol (Mycontral®).

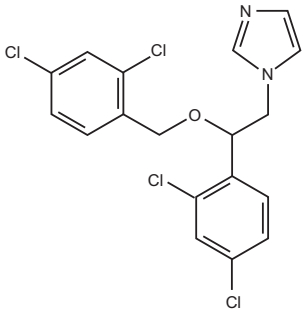
Anm. 6:



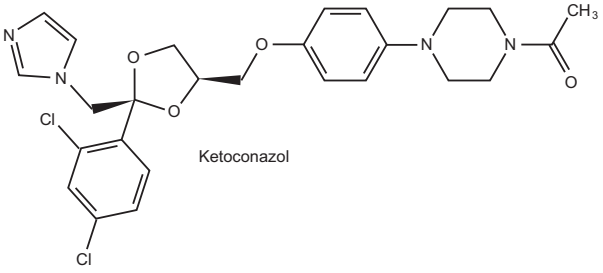
Fluconazol



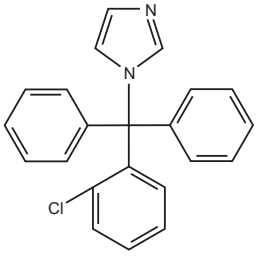
Voriconazol



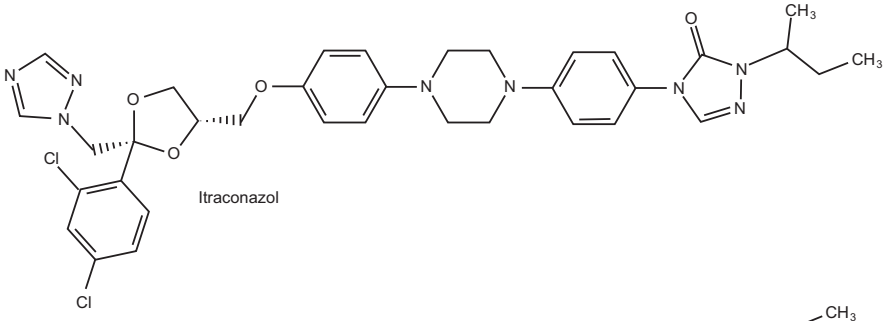
Miconazol



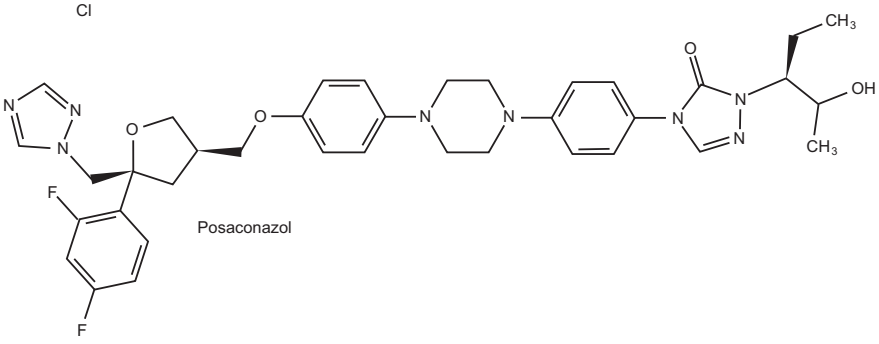
Ketoconazol



Clotrimazol



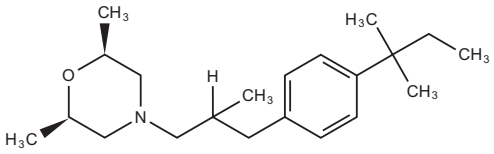
Itraconazol



Posaconazol

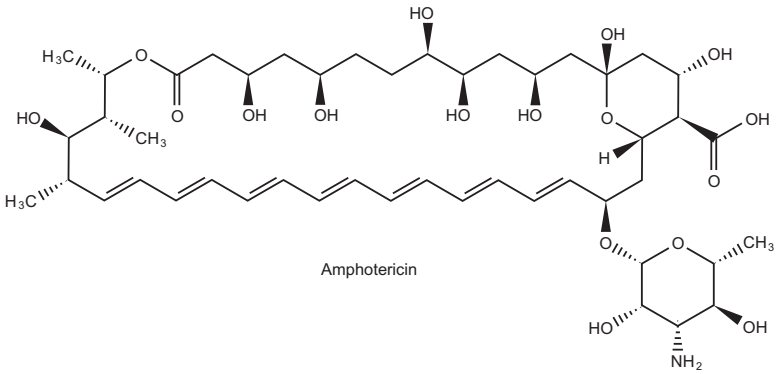
Anm. 7:
Die Dosierungen sind nur Richtwerte und müssen besonders bei Interaktionen korrigiert werden. Weil die Bioverfügbarkeit der drei Azole genügend oder gut ist, soll man so schnell wie möglich von der i.v. Infusion zur Gabe p.o. wechseln.
Fluconazol, Erwachsene: Infusion i.v. bis 800 mg/Tag mit 10mg/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.
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 (VFEND®), Erwachsene: Infusion i.v. am 1. Tag 2 x 6 mg/kg, an den Folgetagen 2 x 4mg/kg, Infusionsgeschwindigkeit bis zu 3 mg/kg und Std. Kinder 2 x 7 mg/kg.

Anm. 8:

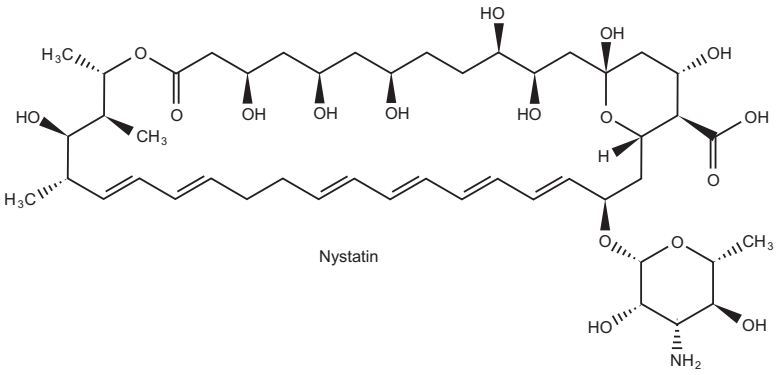


Amorolfin

Anm. 9:



Amphotericin

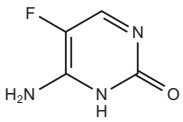


Nystatin

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.

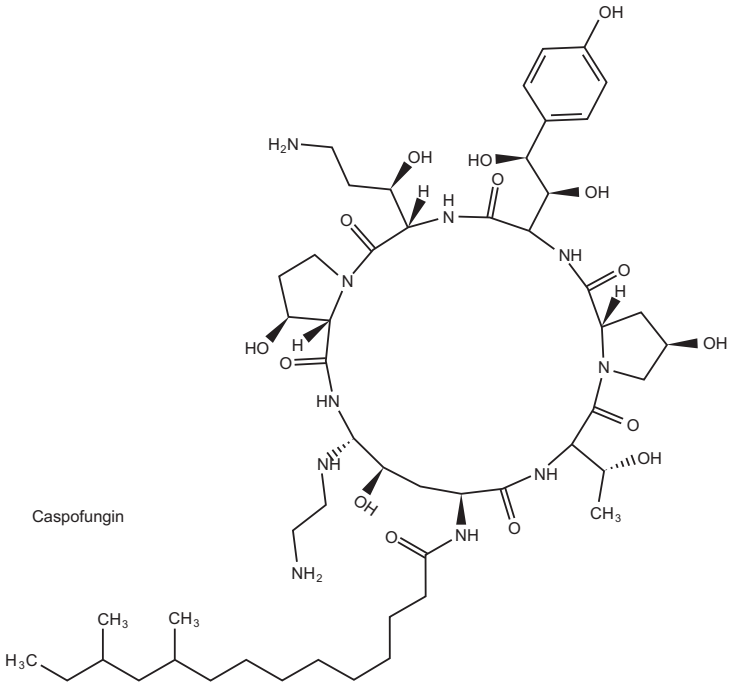
Anm. 11:



Flucytosin

Anm. 12:
Flucytosin (Ancotil®): Erwachsene und Kinder 4 x 25-35 mg/kg aus einer Lösung, die 2,5 g/ 250 ml enthält, in 20-40 min i.v. Neu-und Frühgeborene 2 x 25-50 mg/kg. Behandlungsdauer 6-10 Wochen (bei tropischen Hautinfektionen mehrere Monate). Bei Niereninsuffizienz Reduktion so weit, dass die Serumkonzentration 35-50-70 mg/l beträgt (Bestimmung 2 x wöchentlich).
Bei Dialysepatienten 50 mg/kg nach der Dialyse.

Anm. 13:

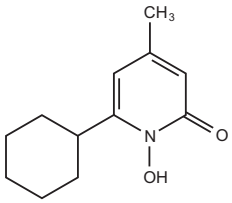


Caspofungin

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/m^2.
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

Kapitel 95: Mittel gegen Protozoen

Anm. 1:
http://www.auswaertiges-amt.de/cae/servlet/contentblob/333342/publicationFile/3288/MalariaMerkblatt.pdf
Zugriff 23. Jan. 2013
Auch die anderen Merkblätter des Gesundheitsdienstes des Auswärtigen Amtes zu Erkrankungen bei Aufenthalten im Ausland sind zu empfehlen. Es gibt sie für viele Erkrankungen. Zu beachten ist stets das Ausgabedatum.

Anm. 2:
http://www.dtg.org/malaria.html
Zugriff 23. Jan 2013

Anm. 3:
Klinikliste Malaria: http://www.dtg.org/institut.html
Zugriff 23. Jan 2013

Anm. 4:
www.tropenmedizin.de
Zugriff 23. Jan 2013. Tübingen. Kostenpflichtige Beratung.
www.gesundes-reisen.de
Zugriff 23. Jan 2013. Hamburg. Kostenpflichtige Beratung.

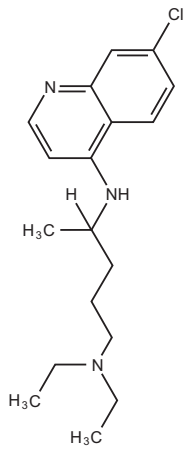
Anm. 5:
Vorschlag für das Patientengespräch:
http://www.dtg.org/18.html
Zugriff 23. Jan 2013

Anm. 6:
Beispiel für Artemether + Lumefantrin: Rufe
http://www.google.de/advanced_search?hl=de,
gib ein <Riamet Apotheke> . Zugriff 23. Jan 2013.

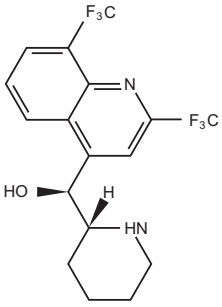
Anm. 7:
Stich A, Schlitzer M (2008) Wirkstoffe zur Prophylaxe und Therapie der Malaria. Chemotherapie Journal 17:37-56.

In dieser Übersichtsarbeit werden auch Verbindungen vorgestellt, die durch die Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin nicht empfohlen werden, die aber in Malariagebieten angeboten werden. Zum Teil sind sie veraltet, sind nicht kombiniert, haben bedenkliche UAW, nehmen auf die Resistenzlage zu wenig Rücksicht oder sind noch nicht in Deutschland oder Europa zugelassen. Solche Verbindungen können von einer Institution eines anderen Landes oder von der WHO empfohlen sein.

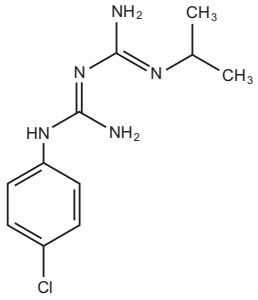
Anm. 8:



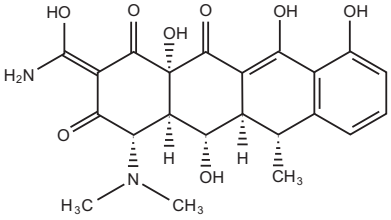
Chloroquin



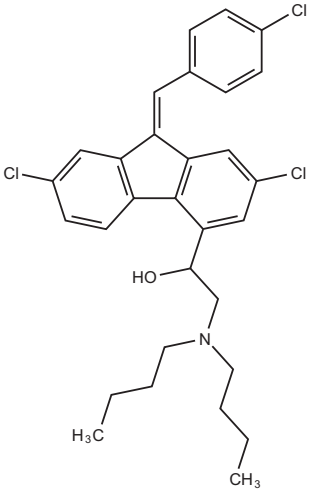
Mefloquin



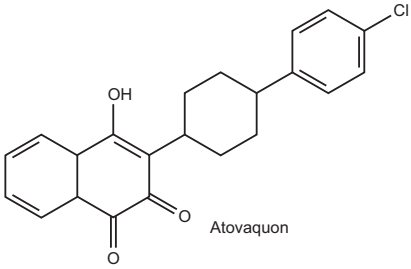
Proguanil



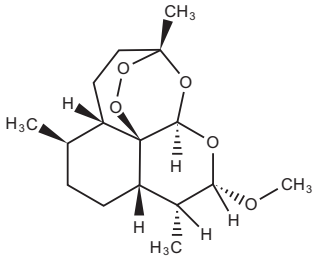
Doxycyclin



Lumefantrin

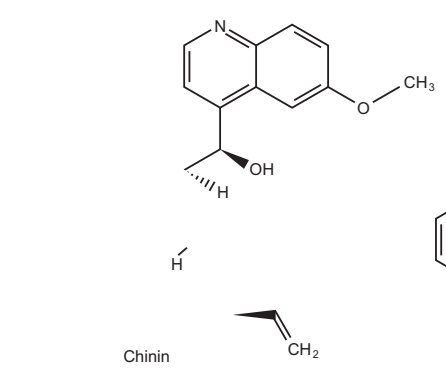


Atovaquon

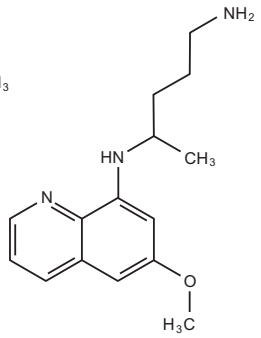


β-Artemether

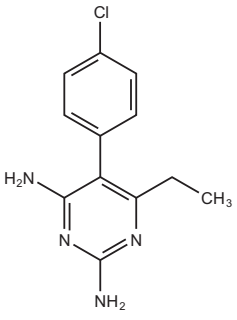
Anm. 9:



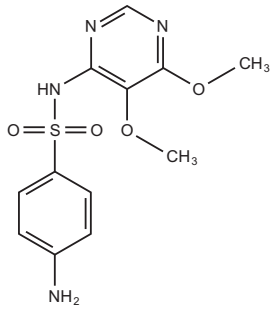
Chinin



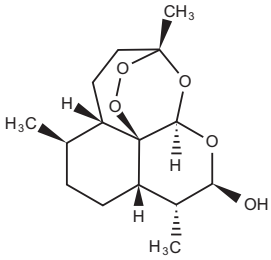
Primaquin



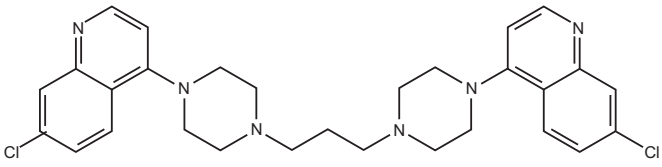
Pyrimethamin



Sulfadoxin



Dihydroartemisinin



Piperaquin

Anm. 10:
http://www.p2.unibas.ch/SharedCode/ScaleUp.php?Seite_Medium1=Malaria_v3.swf&Modul_Name=Wirkstoffe&Seite_Medium1_swf_width=750&Seite_Medium1_swf_height=533Start
Zugriff 23. Jan 2013

Anm. 11:
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. 12:
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. Für die Klärung der Wirkungsmechanismen bestand ein zu geringer kommerzieller Anreiz.

Anm. 13:
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. 14:

Erwachsene, Prophylaxe

Doxycyclin	100 mg/Tag, bei > 90 kg KG 200 mg/Tag, mit den Mahlzeiten und viel Flüssigkeit	Anfang 1 Tag vor der Hinreise, Ende 4 Wochen nach der Rückreise
Mefloquin Lariam® 250 mg	Einzeldosis 1 Tabl./Woche, bei > 90 kg KG 1,5 Tabl./Woche, bei > 120 kg 2 Tabl./Woche, mit der Mahlzeit und viel Flüssigkeit	Anfang drei Wochen vor der Hinreise, Ende 3 Wochen nach der Rückreise
Atovaquon 250 mg + Proguanil 100 mg Malarone®	1 Tablette/Tag zur gleichen Tageszeit, mit der Mahlzeit oder mit Milchprodukten	Anfang 1 Tag vor der Hinreise, Ende 1 Woche nach der Rückreise
Chloroquin = Resochin® 155 mg Base plus Proguanil = Paludrin® 100 mg	2 Tabletten/Woche, bei > 75 kg KG 3 Tabletten/Woche 2 Tabletten/Tag	Anfang 1 Woche vor der Hinreise, Ende 4 Wochen nach der Rückreise

Erwachsene, Notfall-Therapie

ß-Artemether 20 mg + Lumefantrin 120 mg Riamet®, Coartem®	4 Tabletten zu Beginn, nach 8 Std., nach 24 Std., nach 36 Std., nach 48 Std., nach 60 Std., mit der Mahlzeit
Atovaquon 250 mg + Proguanil 100 mg Malarone®	4 Tabletten am 1, 2. und 3. Tag, mit der Mahlzeit oder mit Milchprodukten
(Mefloquin, Lariam® 250 mg, fernere Wahl	Zu Beginn 3 Tabletten, nach 8 Std. 2 Tabletten, nach weiteren 8 Std. 1 Tablette, möglichst mit der Nahrung
(Chloroquin, = Resochin® 155 mg Base)	Nur bei M. tertiana, M. quartana und *nichtresistenter* M. tropica. Bei Beginn 7 Tabletten, dann 6, 24 und 48 Std. nach Behandlungsbeginn je 2 Tabletten
(Primaquin, Zusatztherapie)	Nur bei M. tertiana, M. quartana, 30 mg Primaquin-Base (= 0,5 mg/kg) Einmaldosis täglich, für 14 Tage
(Chinin zur Therapie komplizierter Malaria tropica)	20 mg/kg als Infusion über 4 Stunden, danach im Abstand von 8 Std. jeweils 10 mg/kg als Infusion. Kombination mit Doxycyclin oder Clindamycin ist empfehlenswert.
(Neu: Dihydroartemisinin + Piperaquin)	Dihydroartemisinin 2,1 mg/kg + Piperaquin 16,8 mg/kg, eine Dosis/Tag, 3 Tage

Schwangere, Prophylaxe

Mefloquin Lariam®	ab 4. Monat. Datendefizit für < 4. Monat	
Chloroquin + Proguanil = Resochin® + Paludrin®	während der ganzen Schwangerschaft, bevorzugt in den ersten drei Monaten	plus 5 mg Folsäure/Tag

Schwangere, Therapie

Chloroquin Resochin® 155 mg Base	Indikation und Dosierung wie bei Erwachsenen
Mefloquin Lariam®	Bei Chloroquinresistenz. Dosierung wie bei Erwachsenen.
Atovaquon 250 mg + Proguanil 100 mg Malarone®	Unzureichende Erfahrung! Dosierung wie bei Erwachsenen.

Kinder, Prophylaxe

Doxycyclin	erst ab dem 8. Lebensjahr, 1 mg/kg und Tag, mit den Mahlzeiten und viel Flüssigkeit	Anfang 1 Tag vor der Hinreise, Ende 4 Wochen nach der Rückreise
Mefloquin Lariam®	ab 3. Lebensmonat und 5 kg KG: Einzeldosis von 5 mg pro kg KG und Woche	Anfang drei Wochen vor der Hinreise, Ende 4 Wochen nach der Rückreise
Atovaquon 62,5 mg + Proguanil 25 mg Malarone junior®	ab 11 kg KG 11-20 kg: 1 Tablette/Tag, 21-30 kg: 2 Tabletten/Tag, 31-40 kg: 3 Tabletten/Tag, > 40 kg: Erwachsenendosis, zur gleichen Tageszeit, mit der Mahlzeit oder mit Milchprodukten	Anfang 1 Tag vor der Hinreise, Ende 1 Woche nach der Rückreise
Chloroquin = Resochin® junior 50 mg Base plus Proguanil® = Paludrin 100 mg	5 mg/kg KG und Woche 3 mg/kg KG und Tag	Anfang 1 Woche vor der Hinreise, Ende 4 Wochen nach der Rückreise

Kinder, Notfall-Therapie

ß-Artemether 20 mg + Lumefantrin 120 mg Riamet®, Coartem®	Zu Beginn 1 Tablette für 10-14 kg KG, 2 Tabletten für 15-24 kg, 3 Tabletten für 25-35 kg, diese Dosen wiederholen nach 8, 24, 36, 48, 60 Std., möglichst mit der Nahrung
Atovaquon 62,5 g + Proguanil 25 mg Malarone junior (nur wenn mit Atovaquon + Proguanil keine Prophylaxe erfolgte)	Am 1., 2. und 3. Tag je 2 Tabletten für 5-8 kg KG, je 3 Tabletten für 9-10 kg, aber Erwachsenen-Tabletten Malarone® je 1 Tabl. für 11-20 kg, je 2 Tabl. für 21-30 kg, je 3 Tabl. für 31-40 kg, möglichst mit der Nahrung oder mit Milchprodukten
(Mefloquin, Lariam® 250 mg fernere Wahl und nicht nach Mefloquin-Prophylaxe)	Ab 3. Lebensmonat und 5 kg KG, zu Beginn 15 mg/kg, nach 6-24 Std. 10 mg/kg, möglichst mit der Nahrung
Chloroquin = Resochin® junior 50 mg	Nur bei M. tertiana, M. quartana, und nichtresistenter M. tropica. Zu Beginn 10 mg/kg, dann 6, 24 und 48 Std. nach Behandlungsbeginn je 5 mg/kg

Anm. 15:
Die Literaturangaben sind sehr variabel.

	% Bvf	HWZ	Bemerkungen
Chloroquin	78-89	3 Wochen (sehr variabel)	V_d 130-260 l/kg
Mefloquin	unbekannt (≈ 85 %)	14-24 Tage	V_d 13-24 l/kg
Lumefantrin	unbekannt	> 3 Tage	
Primaquin	> 75	4-10 Std.	V_d 3-3,5 l/kg
Proguanil	> 95	(12-) 20 Std.	wird unverändert über den Darm augeschieden
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

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 Mefloquin steigt, wenn die Tagesdosis geteilt wird. Lumefantrin ist erheblich besser bioverfügbar, wenn es mit der Nahrung aufgenommen wird.

Anm. 16:
www.dtg.org/120.html
mit zwei Leitlinien. Zugriff 23. Jan 2013.

Anm. 17:
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 3 x 500 mg Paromomycin-Base (Humatin7) p.o. für 10 Tage.

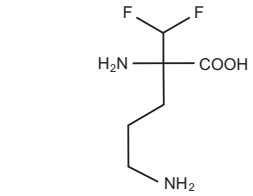
Anm. 18:
www.dtg.org/120html
Empfehlungen und Leitlinien. Zugriff 23. Jan 2013.

Anm. 19:
$CH_3(CH_2)_{15}\text{-}PO_4^-(CH_2)_2\text{-}N^+(CH_3)_3$

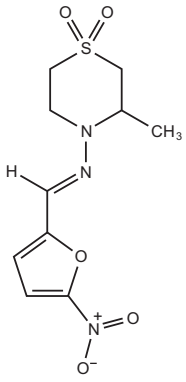
Anm. 20:
Liposomales Amphotericin B Infusion i.v. über mehrere Stunden einer Einzeldosis von 3-4 mg/kg (Kinder 3 mg/kg) an den Tagen 1, 2, 3, 4, 5 und 11, Gesamtdosis 20- 30 mg/kg.
Miltefosin (Impavido®) 1,5 - 2,5 mg/kg p.o. an 28 aufeinander folgenden Tagen mit dem Essen. Kontraindiziert in der Schwangerschaft.

Anm. 21:
Priotto G, Kasparian S, Mutombo W, Ngouama 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-eflornithine 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

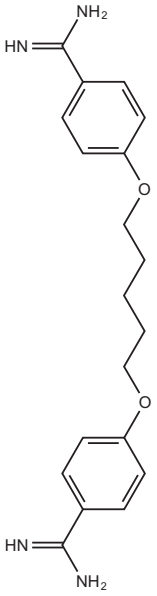
Anm. 22:



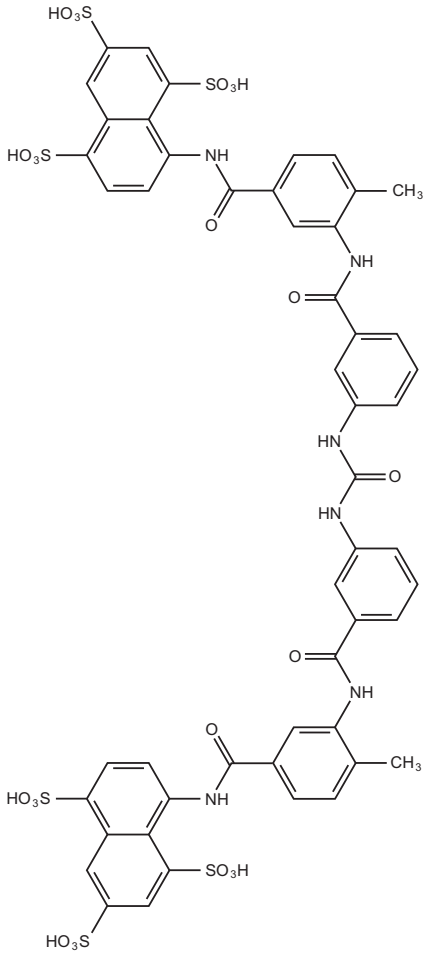
Eflornitin



Nifurtimox



Pentamidin



Suramin

Anm. 23:

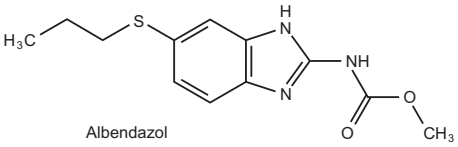
Pentamidin-isethionat während der Frühform der Schlafkrankheit durch *Trypanosoma brucei gambiense*: Tagesdosis 4 mg/kg KG i.m. (maximal 300 mg) für 7 Tage.

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.

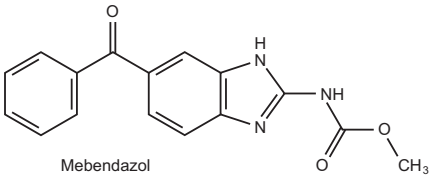
Eflornithin während der Spätform (cerebralen Form) der Schlafkrankheit durch *Trypanosoma brucei gambiense*: 2 x 200 mg pro kg KG und Tag durch i.v. Infusion für 7 Tage, plus Nifurtimox 3 x 5 mg pro kg KG und Tag p.o. für 10 Tage.

Kapitel 96: Anthelminthika

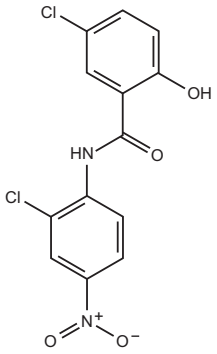
Anm. 1:



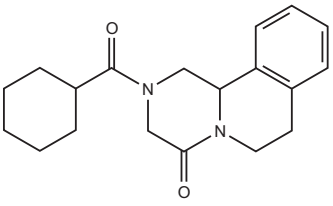
Albendazol



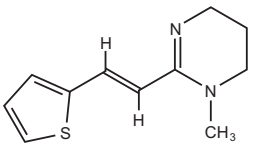
Mebendazol



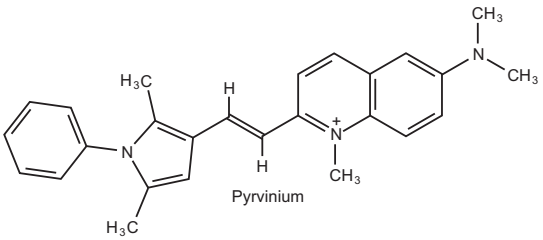
Niclosamid



Praziquantel



Pyrantel



Pyrvinium

Anm. 2:
Mebendazol: 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. Einnahme mit dem Essen.

Anm. 4:
Niclosamid (Yomesan®), Dosierungen für Rinder-, Schweine- und Fischbandwurm: Kinder < 2Jahre 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. Einnahme nach dem Essen.

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 mit 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.

Kapitel 97: Mittel gegen RNA-Viren 1

Anm. 1:
http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Leitlinien_28-05-2010_V_late.pdf
Zugriff 19. Juni 2013

Anm. 2:
http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm194544.htm
Zugriff 19. Juni 2013

Anm. 3:
http://www.daignet.de
Zugriff 19. Juni 2013. click "HIV-Therapie", öffne die entsprechende Leitlinie.

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.

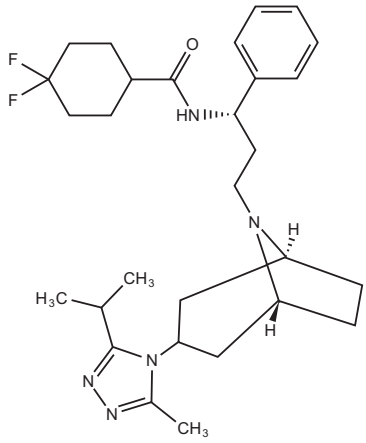
Anm. 5:
www.hiv-druginteractions.org
click "Drug Interaction Charts, click "View all". Zugriff 19. Juni 2013
Es gibt weitere Seiten, deren Nutzung aber zeitraubend ist, weil man sich erst anmelden oder Passworte eingeben oder Werbung überwinden muss.

Anm. 6:
http://www.aidsinfo.nih.gov/
Zugriff 19. Juni 2013
Die Seite wird gelegentlich umstrukturiert. Gib deshalb "interactions" in das Suchfeld ein.

Anm. 7:
http://www.daignet.de
click "HIV-Therapie", öffne die entsprechende Leitlinie.
Zugriff 19. Juni 2013

Anm. 8:
HIV-Wirkstoffe, Buchstaben-Code: ATV Atazanavir, ABC Abacavir, APV Amprenavir, AZV Atazanavir, DRV Darunavir, DLV Delavirdin, EFV Efavirenz, FTC Emtricitabin, ETR Etravirin, FPV Fosamprenavir, IDV Indinavir, 3TC Lamivudin, LPV Lopinavir, MVC Maraviroc, NVP Nevirapin, RGV Raltegravir, RTV Ritonavir, SQV Saquinavir, TDF Tenofovir, TPV Tipranavir, ZDV Zidovudin.

Anm. 9:



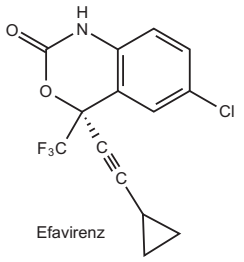
Maraviroc

Anm. 10:
Die Dosierung ist abhängig davon, ob andere Pharmaka die Konzentration von Maraviroc senken oder heben.

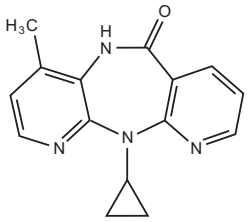
Anm. 11:
Die Pharmakokinetik ist nichtlinear. Die Bvf steigt von 23 % bei geringen Dosen auf 33 % bei höheren Dosen. Eine Teilursache ist die Sättigung des P-gp-Transporters, dessen Substrat Maraviroc ist. PPB 76 %, V_d 194 l, HWZ 13,2 h.

Anm. 12:
Acetyl-YTSLI HSLIE ESQNQ QEKNE QELLE LDKWA SLWNW F-amid

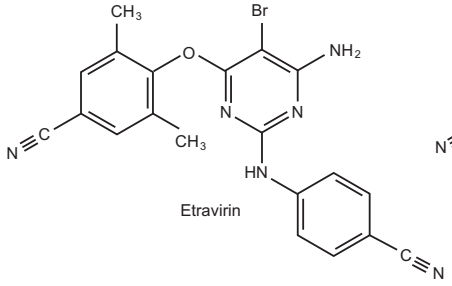
Anm. 13:



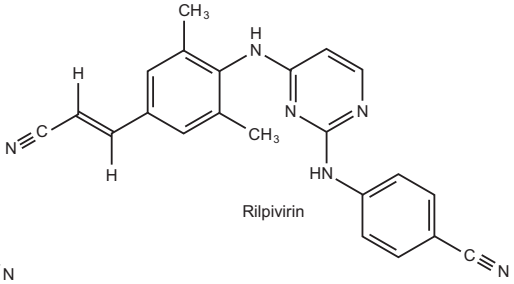
Efavirenz



Nevirapin



Etravirin



Rilpivirin

Anm. 14:

Efavirenz 1 x 600 mg/Tag p.o. nüchtern. Es gibt ein Dosierungsschema für Kinder ab 3 Jahren.

Nevirapin 1 x 200 mg/Tag p.o. 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 (Intellence7) 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 Leberinsuff.

Anm. 15:

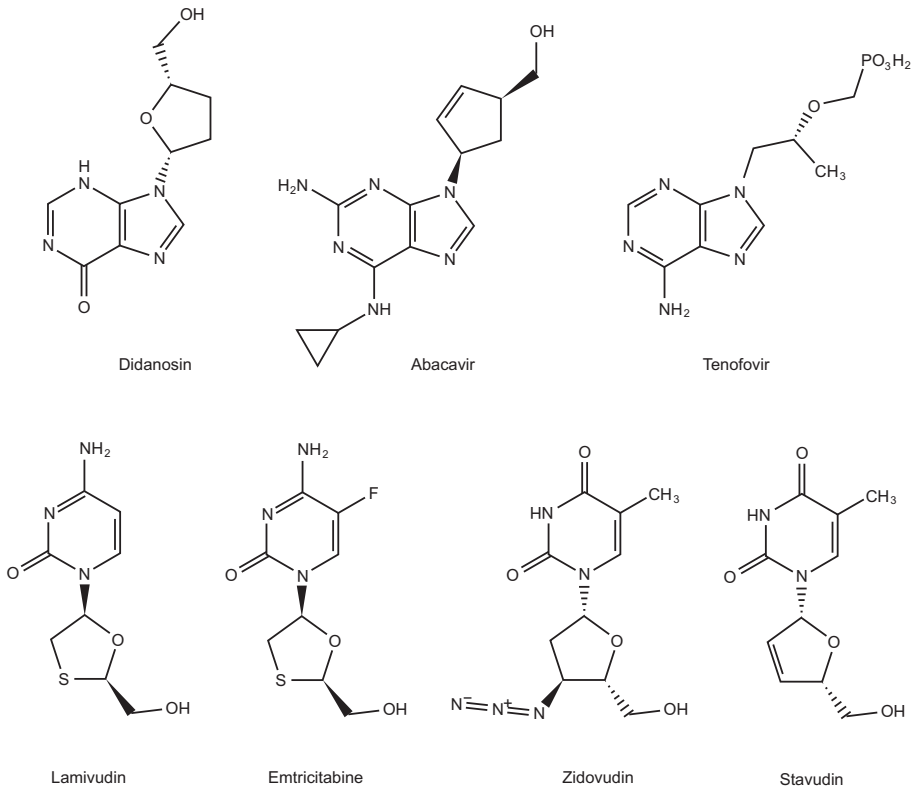
Efavirenz: Auch CYP 2B6 trägt zum Abbau bei, CYP 2C9 und CYP 2C19 werden gehemmt, PPB > 99%, Liquor:Plasma = 0,69 (sehr variabel), HWZ 40-55 h.

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

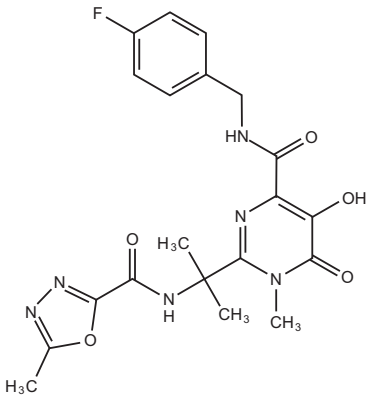
Anm. 16:



Anm. 17: alle NRTI und NtRTI p.o. Abacavir 2 x 250-300 mg/Tag unabhängig vom Essen, Didanosin (Videx7) 2 x 200 mg/Tag 2h vor oder nach d. E., Emtricitabin 240 mg/Tag vor dem Essen, Lamivudin 2 x 150 mg/Tag unabhängig vom Essen, Stavudin (Zerit7) 2 x 40 mg/Tag 1 h vor dem Essen, Tenofovir 245 mg/Tag 1 h vor d. E., 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.

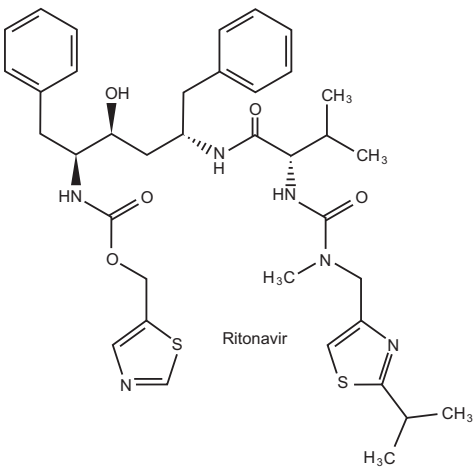
Anm. 18:
Abacavir Bvf 83%, V_d 0,8 l/kg, Liquor/Blutplasma = 0,30-0,44, HWZ 1,5 h.
Didanosin: V_d 54 l, Liquor/Blutplasma =0,21, Elimination zum Teil durch Xanthinoxidase, zu 50% renal,
Emtricitabin Bvf 75-93%, V_d 1,4 l/kg, Liquor/Blutplasma ~ 0,2, HWZ 10 h,
Lamivudin Bvf 80-85%, V_d 1,3 l/kg, PPB 16-36%, 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:

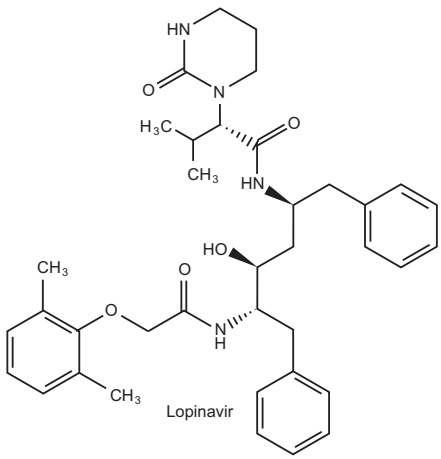


Raltegravir

Anm. 20:

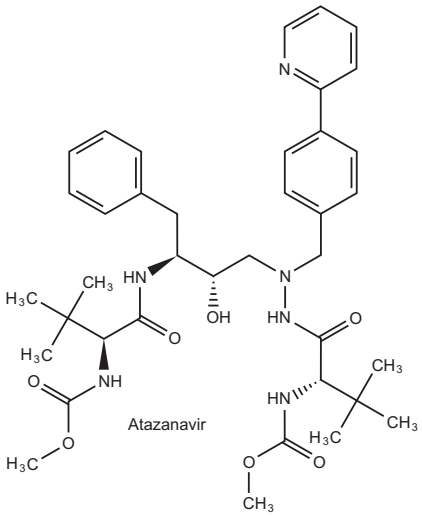


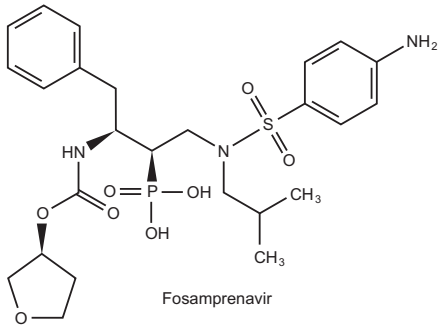
Ritonavir

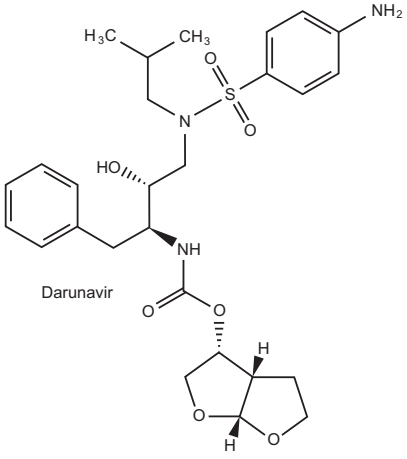


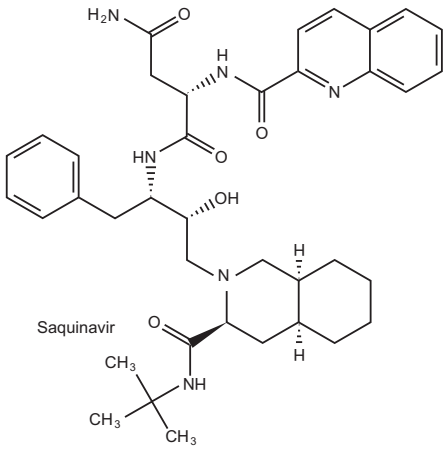
Lopinavir

Anm. 21:









Anm. 22:
In höherer Dosis induziert es merklich CYP 1A2, CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2D6, CYP 3A4 und UGT 1A1.

Anm. 23: Proteasehemmer, alle p.o. beim Essen bzw. mit dem Kombinationspartner. 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:
Die pharmakokinetischen Daten sind unvollständig. Atazanavir & RTV: HWZ 12 h. Darunavir & RTV: Bvf 82%, V_d 131 l, HWZ 15 h. Fosamprenavir & RTV: V_d 6 l/kg, HWZ 15-23 h. Lopinavir HWZ 5-6 h. Saquinavir HWZ 7 h.

Kapitel 98: Mittel gegen RNA-Viren 2: Influenza, Hepatitis C, RSV

Anm. 1:
Frühgeborene (≤ 35. Schwangerschaftswoche), die zu Beginn der RSV-Saison ≤ 6 Monate alt sind. Kinder < 2Jahre, die im letzten Halbjahr wegen bronchopulmonaler Dysplasie behandelt wurden. Kinder < 2Jahre mit hämodynamisch bedeutsamen Herzerkrankungen.

Anm. 2:
15 mg/kg i.m. einmal im Monat während der RSV-Saison, erste Dosis vor deren Beginn.

Anm. 3:
Foster GR (2010) Pegylated interferons for the treatment of chronic hepatitis C: pharmacological and clinical differences between peginterferon-alpha-2a and peginterferonalpha- 2b. Drugs 70:147-165.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20108989

Anm. 4:
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

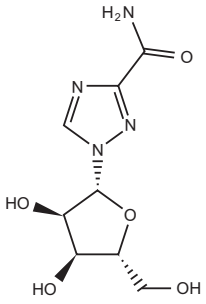
Xu C, Guo H, Pan XB, Mao R, Yu W, Xu X, Wei L, Chang J, Block TM, Guo JT (2010) Interferons accelerate decay of replication-competent nucleocapsids of hepatitis B virus. J Virol 84:9332-9340.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20610715

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. 5:
Helicasen RIG-1 oder MDA5, RNA-bindende Proteinkinase (PKR).

Anm. 6:
Peginterferon α-2a (Pegasys®) 1 x 180 mg/Woche s.c. für 48 Wochen.

Anm. 7:



Ribavirin

Anm. 8:
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

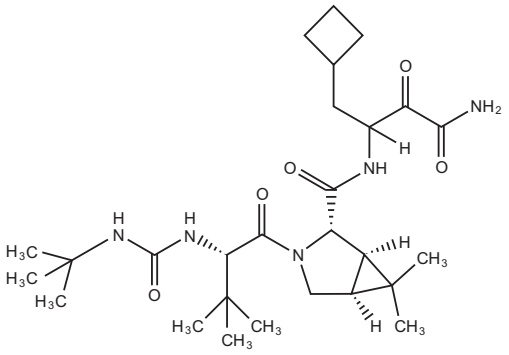
Feld JJ, Hoofnagle JH (2005) Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. Nature 436:967-972.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16107837

Anm. 9:
Ribavirin: Bei Hepatitis C per os, *immer* in Kombination mit Interferon α-2a oder Peginterferon α-2a. 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.

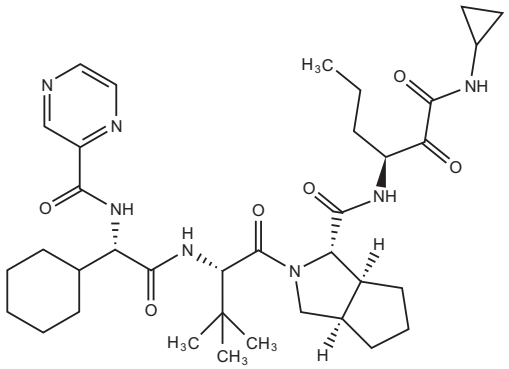
Anm. 10:

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. 11:



Boceprevir



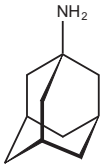
Telaprevir

Anm. 12:

Boceprevir (VICTRELIS®): Täglich 3 x 800 mg p.o. mit den Mahlzeiten über 48 Wochen bei wechselnden Dosierungsschemata. Telaprevir (Incivo®) täglich 3 x 750 mg mit den Mahlzeiten über 12 Wochen. Boceprevir und Telaprevir sind Präparate für Hepatologen mit Erfahrung in der Therapie von Hepatitis C.

Anm. 13:
Boceprevir: V_d 772 l, 75% PPB, HWZ 3,4 h. Telaprevir V_d 252 l, HWZ im Gleichgewicht 9-11 h.

Anm. 14:



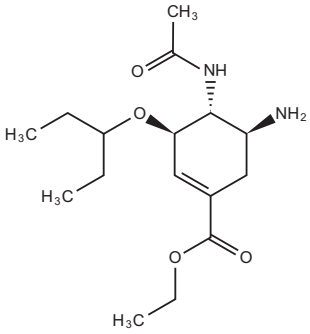
Amantadin

Anm. 15:
Boulo S, Akarsu H, Ruigrok RW, Baudin F (2007) Nuclear traffic of influenza virus proteins and ribonucleoprotein complexes. Virus Res 124:12-21.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17081640

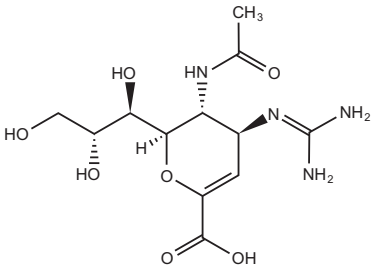
Bui M, Whittaker G, Helenius A (1996) Effect of M1 protein and low pH on nuclear transport of influenza virus ribonucleoproteins. J Virol 70:8391-8401.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=8970960

Anm. 16:
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. 17:



Oseltamivir



Zanamivir

Anm. 18:
www.bmj.com/tamiflu
Zugriff 29 Jan 2013

Anm. 19:
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.

Kapitel 99: Mittel gegen DNA-Viren

Anm. 1:
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, Diagnosie 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

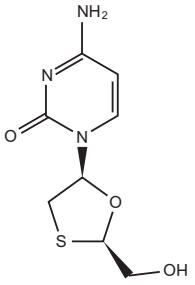
Piccolo P, Lenci I, Demelia L, Bandiera F, Piras MR, Antonucci G, Nosotti L, Mari T, De Santis A, Ponti ML, Sorbello O, Iacomi F, Angelico M (2009) A randomized controlled trial of pegylated interferon-alpha2a plus adefovir dipivoxil for hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. Antivir Ther 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 interferonalpha2a 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

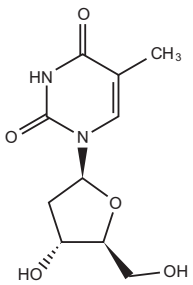
Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, Gane E, Fried MW, Chow WC, Paik SW, Chang WY, Berg T, Flisiak R, McCloud P, Pluck N (2005) Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. N Engl J Med 352:2682-2695.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15987917

Anm. 3:
Peginterferon α-2a (Pegasys®) 1 x 180 mg s.c. pro Woche.

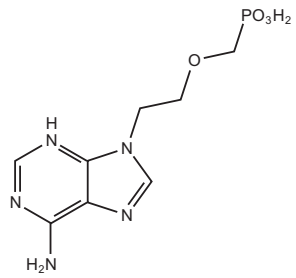
Anm. 4:



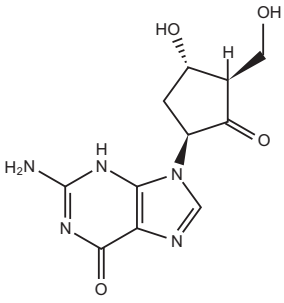
Lamivudin



Telbivudin



Adefovir



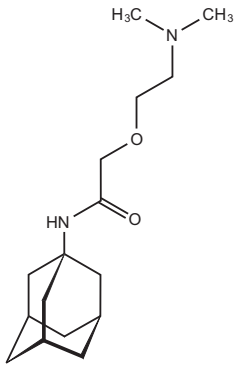
Entecavir

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., unabh. v. Essen
Entecavir (Baraclude®) 1 x 0,5 mg/Tag p.o., unabhängig vom Essen
Lamivudin 1 x 100 mg/Tag p.o., unabhängig vom Essen
Telbivudin (Sebivo7)1 x 600 mg/Tag p.o., unabhängig vom Essen
Tenofovir disoproxil (Viread®) 1 x 245 mg/Tag p.o., 1 h vor dem Essen

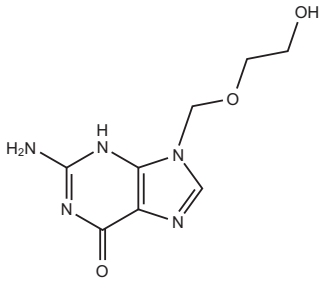
Anm. 6:
Adefovir: Der Dipivoxil-Ester hat eine Bvf von 59%. Nach der Hydrolyse (im Wirtsorganismus) ist das V_d klein (0,35-0,39 g/l). Plasma-HWZ 4,7-10,7 h, HWZ in den Zellen 12-36 h.
Entecavir: Bvf ~ 70%, HWZ 128-149 h.
Lamivudin V_d 1,3 l/kg, 0,30-0,44, HWZ 5-7 h.
Telbivudin HWZ 41,8 ± 11,8 h.
Tenofovir Bvf vor dem Essen 25 % (nach einer fettreichen Mahlzeit höher), V_d ~ 0,8 l/kg, PPB <0,7 %, Elimination zu 80% unverändert glomerulär und proximal-tubulär.

Anm. 7:

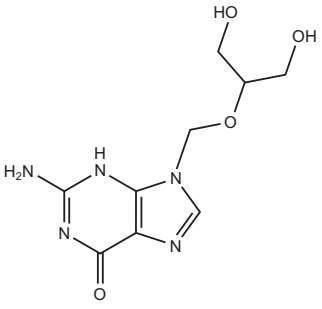


Tromantadin

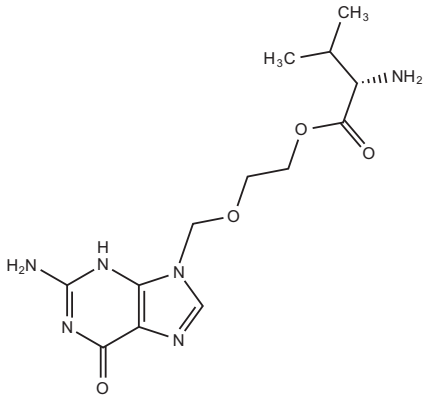
Anm. 8:



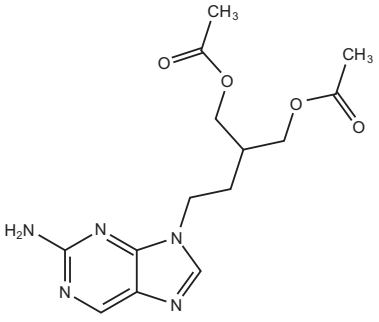
Aciclovir



Ganciclovir

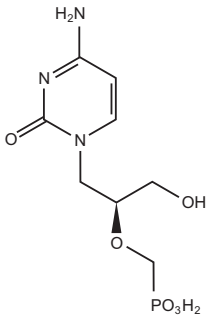


Valaciclovir



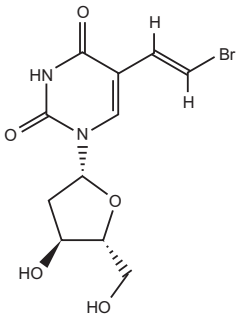
Famciclovir

Anm. 9:

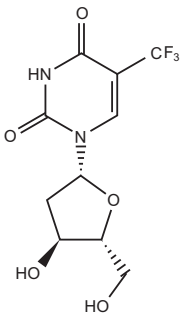


Cidofovir

Anm. 10:



Brivudin



Trifluridin

Anm. 11:

	% bioverfügbar	Verteilungsvolumen (l/kg)	% Plasmaproteinbindung	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
Cidofovir	(i.v. Infusion)	0,4	10	2,2
Brivudin	30	1,0	95	16

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 Erstpassage zu Aciclovir hydrolysiert. Aciclovir V_d ~ 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. unabhängig von der Mahlzeit für 5 Tage, bei Rezidiven 3 x 500 mg/Tag p.o. für 7 Tage, zur Suppression 2 x 250 mg/Tag p.o. 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., 7 Tage zur gleichen Zeit, zur Frühtherapie akuter Infektionen bei immunkompetenten Patienten. Zwischen dem Absetzen von Brivudin und dem Ansetzen von 5-Fluorouracil sollen 4 Wochen vergehen.

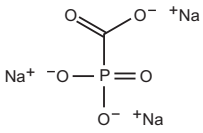
Anm. 16: Ganciclovir (Cimeven7)
Nach reichlicher Rehydrierung (1 l) am ersten Tag 2 x 5 mg/kg i.v. Infusion über jeweils 1 h, an den Folgetagen jeweils 6 mg/kg Infusion an 5 Tagen, dann Pause am Wochenende (2 Tage). Die Hydrierung dient der Verminderung der Nephrotoxizität.

Anm. 17:
Ganciclovir, 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. 18:
Probenecid 2 g p.o. 3 h vor der Infusion, 1g p.o. 1 h nach der Infusion, 1 g p.o. 8 h nach der Infusion. Bei Übelkeit und Neigung zum Erbrechen kann ein Antiemetikum indiziert sein.
Cidofovir (Vistide7) 5 mg/kg in 100 ml physiol. NaCl i.v. während einer Stunde infunddieren, und zwar 1 x in der ersten, 1 x in der zweiten Woche und danach alle 2 Wochen.

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

	Dosis	Infusionsdauer der Einzeldosis	Behandlungsdauer
Cytomegolovirus, 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

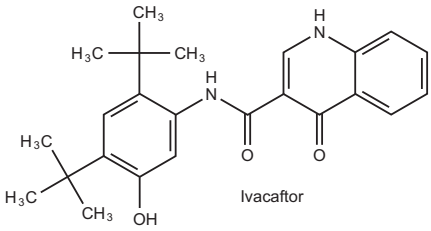
angepasst werden.

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.

Kapitel 100: Pharmaka bei genetisch bedingten Störungen

Anm. 1:



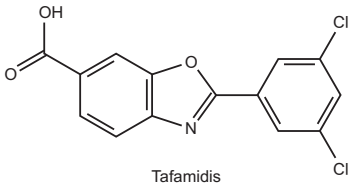
Ivacaftor

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®) 2 x 150 mg p.o. für Personen älter als 6 Jahre, mit einer fettreichen Nahrung einzunehmen. Ivacaftor wird gut resorbiert und stark an saure Glykoproteine gebunden. V_d = 353 l. Elimination praktisch nur mit CYP 3A4 und CYP 3A5. HWZ12 Std. Ein Metabolit trägt klinisch zur Wirkung bei.

Anm. 5:



Tafamidis

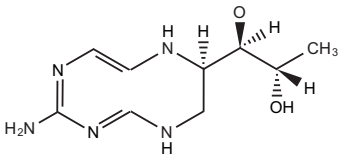
Anm. 6:
Tafamidis (Vyndaqel®) 20 mg/kg KG p.o. täglich. Die Bioverfügbarkeit ist unbekannt, die Halbwertszeit ist lang (59 Std.), Elimination durch Glucuronidierung (?), reproduktionstoxisch im Tierversuch.

Anm. 7:
Levy H, Burton B, Cederbaum S, Scriver C (2007) Recommendations for evaluation of responsiveness to tetrahydrobiopterin (BH(4)) in phenylketonuria and ist 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 ist 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. Infusionen 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 unspeziischen eines Peptides/Proteins.

Kapitel 101: Antineoplastika ohne Direktwirkung auf die DNA

Anm. 1:
http://www.bccancer.bc.ca/HPI/DrugDatabase/DrugIndexPro/default.htm
Zugriff 19. Juni 2013

Anm. 2:
Ranpura V, Hapani S, Wu S (2011) Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. JAMA 305:487-494.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21285426

Hayes DF (2011) Bevacizumab treatment for solid tumors: boon or bust? JAMA 305:506- 508
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21285431

Anm. 3:
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

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 RevCD007419.
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

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:
Informationen hierzu enthält die Seite
http://en.wikipedia.org/wiki/BevacizumabUses_in_eye_disease
Zugriff 19. Juni 2013

Anm. 5:
Vergleichende Diskussion:Heymans L, Weisser K (2012) Risiken der intravitrealen Anwendung von Bevacizumab.
http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/vigilanz/bulletin-zur-arzneimittelsicherheit/2012/4-2012.pdf?__blob=publicationFile&v=9
Zugriff 2. März 2013

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 noch 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) 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

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:
Für die zugelassenen (systemischen) Indikationen wird die berechnete Dosis Bevacizumab (Avastin7) 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 aller zwei Wochen, Mammacarcinom 10 mg/kg aller zwei Wochen, nicht-kleinzelliges Bronchialcarcinom 7,5 mg/kg oder 15 mg/kg aller zwei Wochen, Nierenzellcarcinom 10 mg/kg aller 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 µl) in den Glaskörper angegeben. Das Volumen ist identisch mit dem, das für die Injektion des zugelassenen Ramibizumab (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:
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:

Monoklonaler Antikörper	**Ziel-Epitop**	**Wirkungen**
Catumacomab (Removab®)	DC3 und EpCAM	CDC, ADCC, Phagocytose
Ofatumumab (Arzerra®)	CD20	CDC, ADCC
Rituximab (MabThera®)	CD20	CDC, ADCC
Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin®)	CD20	^{90}Y-Bestrahlung von CD20+Zellen
Alemtuzumab (MabCampath®)*	CD52	CDC, ADCC
Cetuximab (Erbitux®)	EGFR	Endocytose mit Apoptose, ADCC
Panitumumab (Vectibix®)	EGFR	Endocytose mit Apoptose
Trastuzumab (Herceptin®)	HER2	Hemmung der proteolytischen Aktivierung von HER2, ADCC

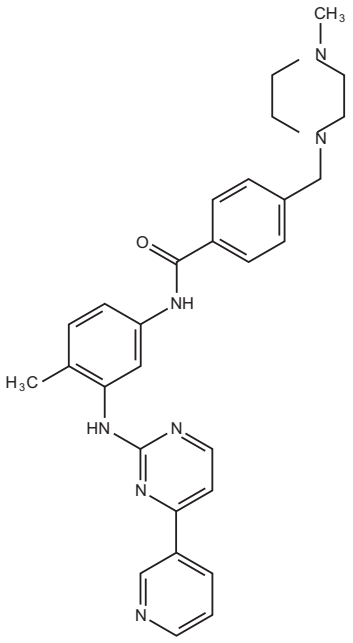
Tabelle 101.1. Anti-Tumor-MAb, ihre Ziel-Epitope und die ausgelösten Wirkungen * 2012 aus kommerziellen Gründen vom Markt genommen und mit anderer Indikation neu angemeldet.

Anm. 10:

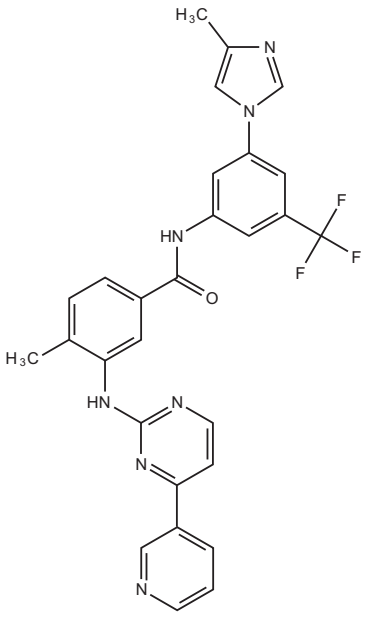
Monoklonaler Antikörper	**Indikationen**
Catumaomab (Removab®)	Ascites durch peritoneale Carcinomzellen, die EpCAM tragen, und durch DC3+Lymphocyten
Ofatumumab (Arzerra®)	Chronische lymphatische Leukämie (nach Flutarabin und Alemtuzumab)
Rituximab (MabThera®)	chronische lymphatische Leukämie, Non-Hodgkin-Lymphom, rheumoide Arthritis
Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin®)	Non-Hodgkin-Lymphom
Alemtuzumab (MabCampath®)*	chronische lymphatische Leukämie
Cetuximab (Erbitux®)*	Colon- und Rektumcarcinome, Plattenepithelcarcinome im Kopf- und Halsbereich (EGFR-Expression und k-RAS-Wildtyp)
Panitumumab (Vectibix®)	wie Cetuximab, aber „-umab“ (rein humaner IgG2)
Trastuzumab (Herceptin®)	HER2-überexprimierende Mammacarcinome und Adenocarcinome des Magens

Tabelle 101.2. Indikationen der Anti-Tumor-MAb.

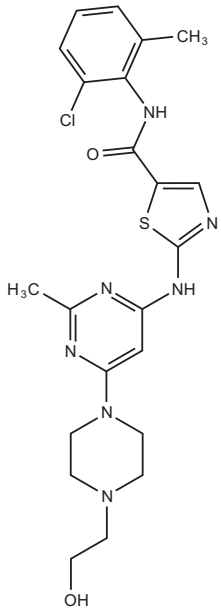
Anm. 11:



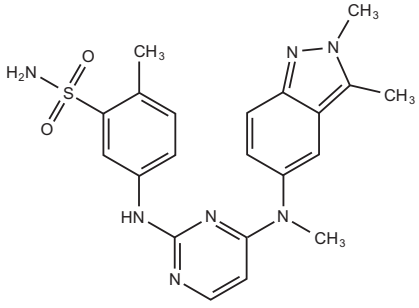
Imatinib



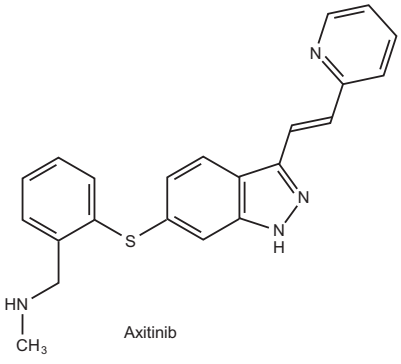
Nilotinib



Dasatinib

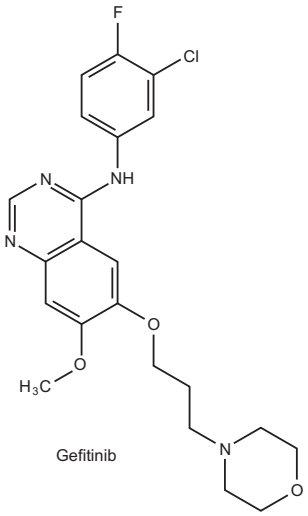


Pazopanib

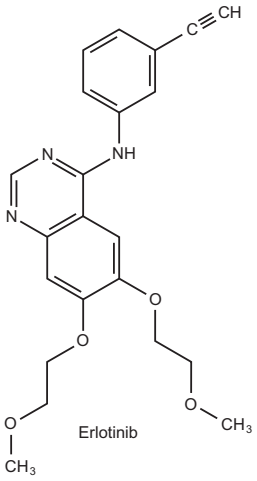


Axitinib

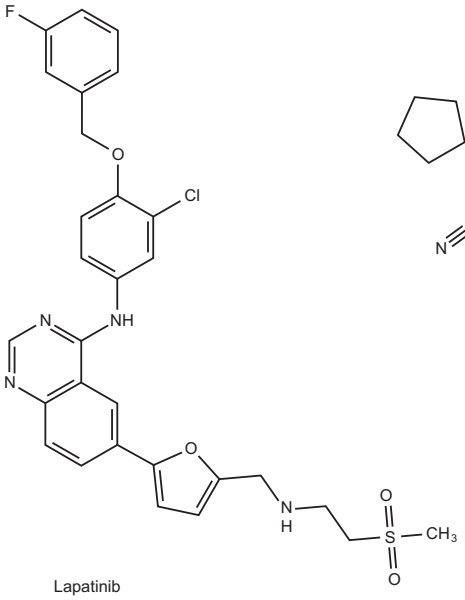
Anm. 12:



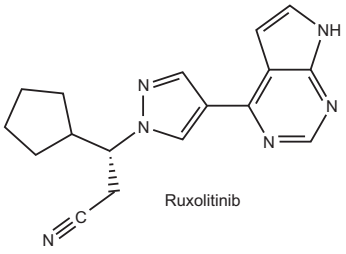
Gefitinib



Erlotinib

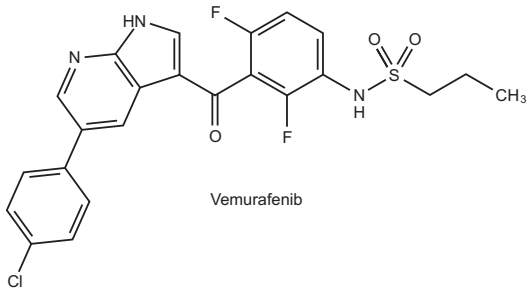


Lapatinib

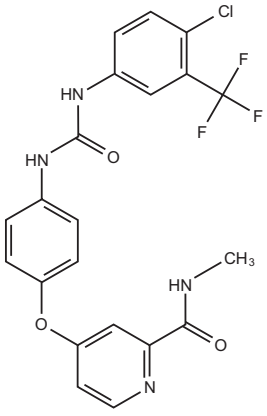


Ruxolitinib

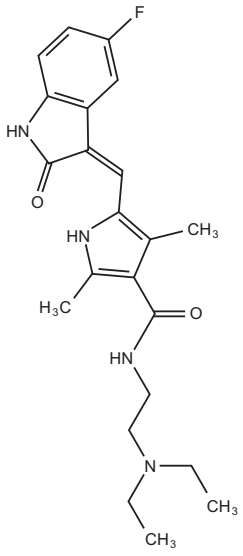
Anm. 13:



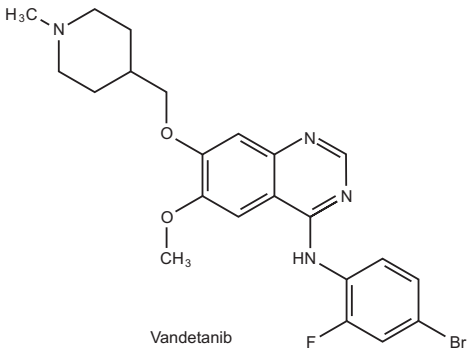
Vemurafenib



Sorafenib

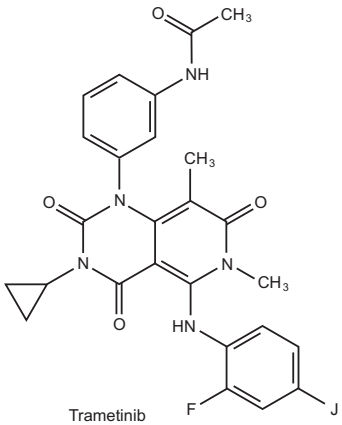


Sunitinib

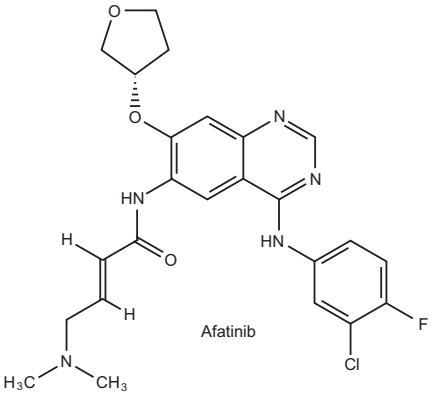


Vandetanib

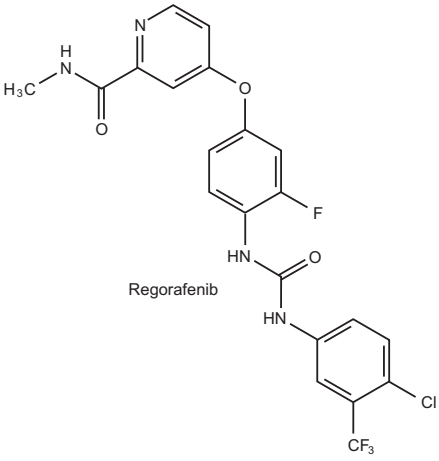
Anm. 14:



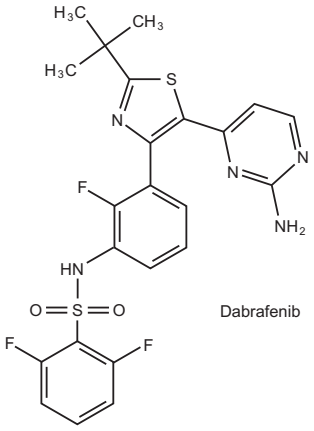
Trametinib



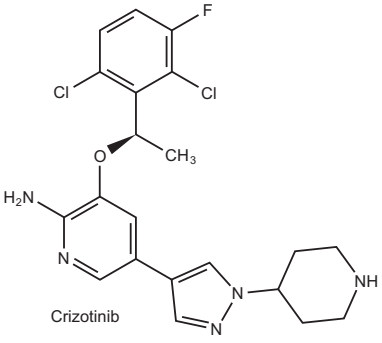
Afatinib



Regorafenib



Dabrafenib



Crizotinib

Anm. 15:

Tyrosinkinase-Hemmer	**gehemmte Rezeptor-Tyrosinkinasen**	**Indikationen**
Imatinib (Glivec®)	Bcr-Abl-Kinase, PGDFR, c-KIT	Philadelphia-Chromsom-positive Leukämien (CML, AML, ALL) Myelodysplastische/Myeloproliferative Erkrankung durch PGDFR-Überaktivität. Hypereosinophiles Syndrom durch PDGFRα-Umlagerung. c-KIT-positive gastrointestinale Stromatumoren.
Nilotinib (Tasigna®)	Bcr-Abl-Kinase (schwächer PGDRF, c-KIT)	Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie (CML)
Dasatinib (Sprycel®)	Bcr-Abl-Kinase, PGDFR-β, c-KIT	Philadelphia-Chromosom-positive chronische und akzelerierte myeloische Leukämie
Gefitinib (IRESSA®)	EGFR	Nicht-kleinzelliges Lungencarcinom mit aktivierender Mutation des EGFR
Erlotinib (Tarceva®)	EGFR	Nicht-kleinzelliges Lungencarcinom mit aktivierender Mutation des EGFR, Pankreascarcinom
Crizotinib (Xalkor®)	ALK-Tyrosinkinase	Nicht-kleinzelliges Lungencarcinom mit EML4-ALK-Fusionsgen
Lapatinib (Tyverb®)	HER2, EGFR	Mammacarcinom mit HER2-Expression
Pazopanib (Votrient®)	VEGFR-1, -2 und -3, PDGFR-α und -β, c-KIT	Nierenzellcarcinom
Axitinib (Inlyta®)	VEGFR-1, -2 und -3, PDGFR, c-KIT	Nierenzellcarcinom
Ruxolitinib (Jakavi®)	JAK 2-Kinase-teil der Erythropoietin-, Thromopoietin- und GCSF-Rezeptorkinasen	Splenomegalie, Myelofibrosen nach Polycythämie und Thrombocythämie, primäre Myelofibrosen
Sunitinib (Sutent®)	VEGFR-1, -2 und -3, PDGFR-α und -β, c-KIT, FLT3, CSF1R, RET	Gastrointestinale Stromatumoren Metastasierende Nierenzellcarcinome Neuroendokrine Pankreastumoren
Sorafenib (Nexavar®)	VEGFR-2 und -3, GDGFR-β, c-KIT, FLT3, (c-Raf, b-Raf, V600 b-Raf)*	Leberzellcarcinom, Nierenzellcarcinom
Vandetanib (Caprelsa®)	VEGFR-2, EGFR, RET	Medulläres Schilddrüsencarcinom
Vemurafenib (Zelboraf®)	BRAF-V600	Melanom

* Die Raf-Kinasen sind keine Tyrosinkinasen, sondern Serin/Threonin-Kinasen.

Tabelle 101.3. Tyrosinkinase-Hemmer und ihre Indikationen.

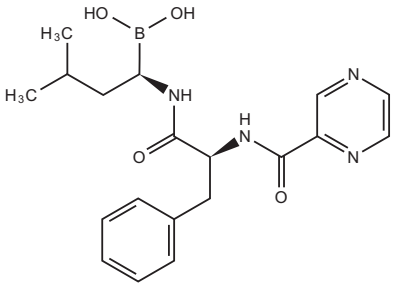
Anm. 16:
Nüchtern werden eingenommen Imatinib (400 - 800 mg/Tag in 1-2 Dosen), Nilotinib 2 x 300-400 mg/Tag, Erlotinib 1 x 150 mg/Tag, Lapatinib 1 x 1250-1500 mg/Tag, Pazopanib 1 x 800 mg/Tag, Sorafenib 2 x 400 mg/Tag.
Unabhängig von dem Mahlzeiten werden eingenommen Dasatinib 1 x 100 mg/Tag, Gefitinib 1 x 250 mg/Tag, Sunitinib 1 x täglich (erweiterter Dosisbereich).

Anm. 17:

Tyrokinase-Hemmer	**Bvf %**	**V_d**	**PPB %**	**HWZ [h]**	**Elimination**
Imatinib (Glivec® p.o.)	98	347 l	95	18	CYP 3A4
Nilotinib (Tasigma®)	30	174 l	98	15	CYP 3A4
Dasatinib (Spycel®)	niedrig	2505 l	96	5-6	hauptsächlich CYP 3A4
Gefitinib (IRESSA®)	59	1400 l	90	41	CYP 3A4, CYP 2D6
Erlotinib (Tarceva®)	59	232 l	95	36,2	CYP 3A4, weniger CYP 1A2
Crizotinib (Xalkori®)	43	1772	91	42	CYP 3A4
Lapatinib (Tyverb®)			99	≈ 24	CYP 3A4/3A5, CYP 2CS
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®)		2230 l	95	40-60	CYP 3A4
Sorafenib (Nexavar®)			99,5	25-48	CYP 3A4, UGT1A1, UGT1A9
Vendetanib (Caprelsa®)				19 Tage	CYP 3A4
Vermurafenib (Zelboraf®)		91 l		51,6	CYP 3A4

Tabelle 101.4. Kinetische Daten der Tyrosinkinase-Hemmer.

Anm. 18:



Bortezomib

Anm. 19: Bortezomib (Velcade7)
Nur Onkologen sollten das Präparat (womöglich in Reanimationsbereitschaft) einsetzen. Bortezomib wird frisch gelöst und als Bolus in 3-5 sec durch einen venösen Katheter i.v. injiziert. Das Kathetervolumen wird danach eingespült. Dosis 1,3 mg/m^2 am Tag 1, 4,8, 11, danach 10 Tage Pause, 2 bis 8 Wiederholungen des Zyklus je nach Ansprechen. Bei starken UAW müssen die Dosen vorübergehend reduziert werden.

Anm. 20:
Bortezomib V_d 1659-3294 l, PPB 83%, HWZ 40-193 h.

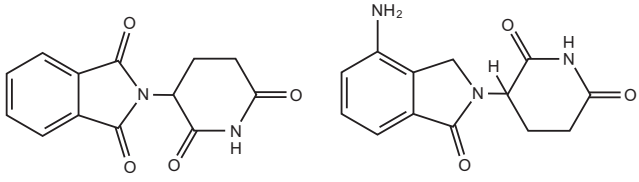
Anm. 21:
Vemurafenib (Zelboraf®) wurde erst im Februar 2012 europäisch zugelassen. Die Ergebnisse der Anwendung und die Abschätzung Nutzen/Risiko sind abzuwarten.
Kinetik: Bvf ?, V_d 91 l sehr variabel, CYP 3A4, Substrat und Inhibitor von P-gp, HWZ 51,6 Std., Dosis: 2 x 960 mg/Tag p.o.
UAW: Infektionen, deutlich cancerogen (Plattenepithelca, Basalzell-Ca), Appetitlosigkeit, Kopfschmerz, Disgeusie, Facialis-Lähmung, Husten, Uveitis, Diarrhoe, Verstopfung, Erbrechen, Lichtempfindlichkeit, Arthralgie.
Interaktionen: Fördert CYP 3A4 Metabolismus, hemmt CYP 1A2 Metabolismus

Anm. 22:
Wysocki PJ (2009) mTOR in renal cell cancer: modulator of tumor biology and therapeutic target. Expert Rev Mol Diagn 9:231-241.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19379082
Anm. 23:
http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv/2010010-Torisel.pdf
Zugriff 19. Juni 2013

Anm. 24:
Everolimus 1 x 10 mg/Tag p.o., Temsirolimus (Torisel®) bei Nierenzellcarcinom 1 x 25 mg/Woche durch Infusion i.v. über 30-60 min.

Anm. 25:
Everolimus V_d 708 l, HWZ 30 h. Temsirolimus V_d 172 l (Vollblut gemessen), HWZ 17,7 h.

Anm. 26:



Anm. 27:
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

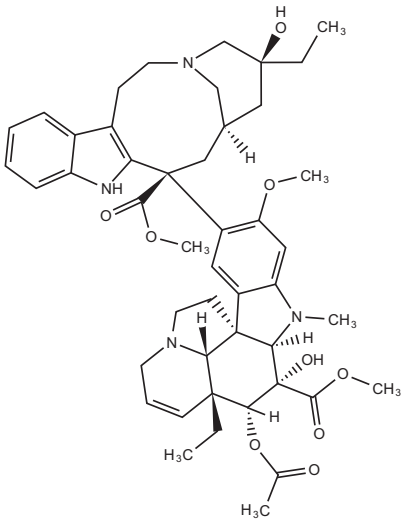
Anm. 28:
http://www.bfarm.de/DE/Bundesopiumstelle/AMVV/amvv-inhalt.html;jsessionid=52C804CE8F5F04D51B46C4DEF91984CF.1_cid103
Zugriff 19. Juni 2013

Anm. 29:

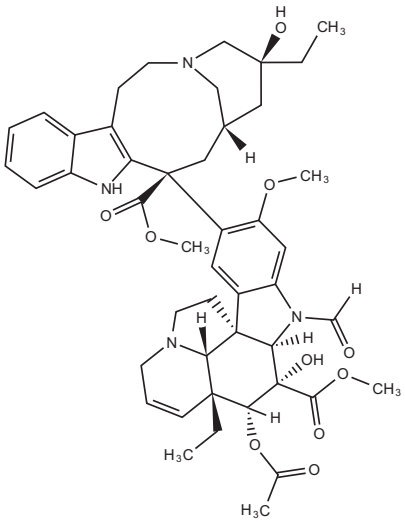
Perez EA (2009) Microtubule inhibitors: Differentiating tubulin-inhibiting agents based on mechanisms of action, clinical activity, and resistance. Mol Cancer Ther 8:2086-2095.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19671735

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

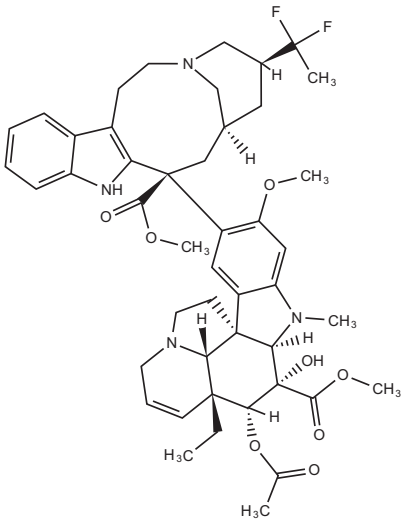
Anm. 30:



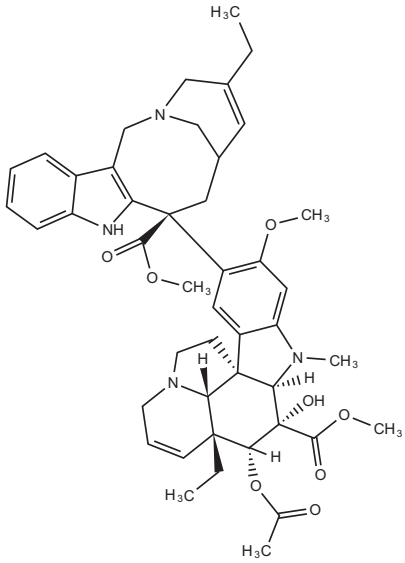
Vinblastin



Vincristin

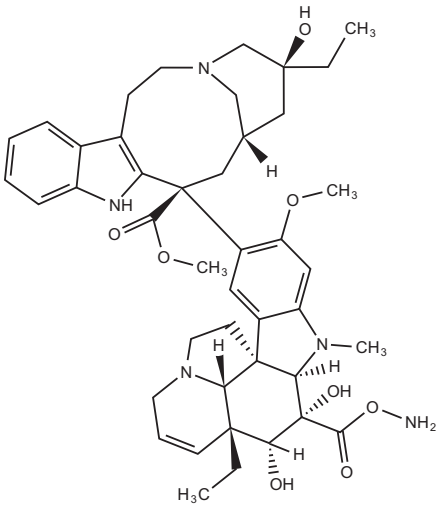


Vinflunin



Vinorelbin

Anm. 31:

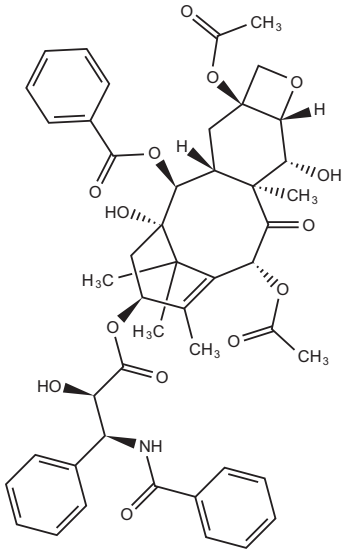


Vindesin

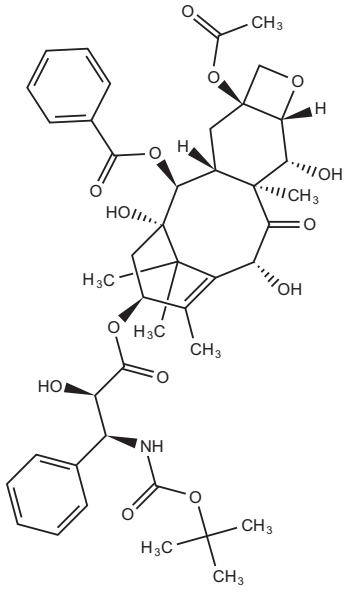
Anm. 32:

	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

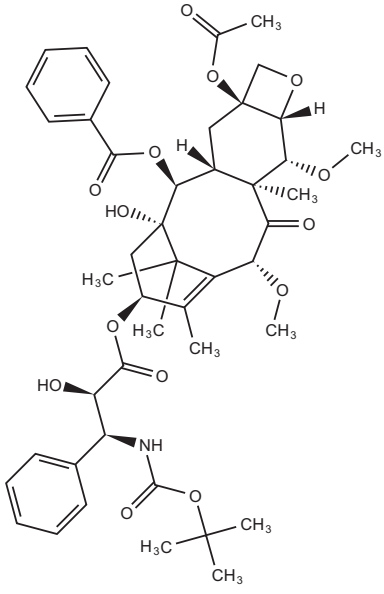
Anm. 33:



Paclitaxel

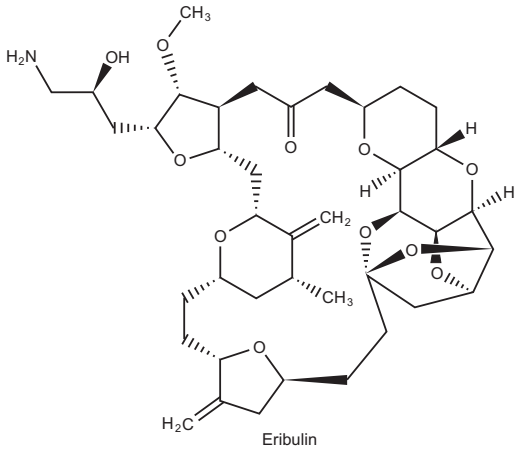


Docetaxel



Cabazitaxel

Anm. 34:



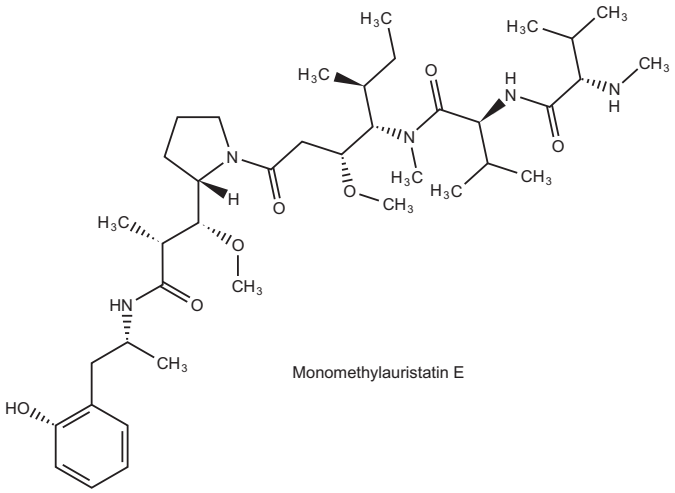
Eribulin

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: 1,23mg/m^2 i.v. infus. 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/m^2, PPB 49-65 %, HWZ 40 h.

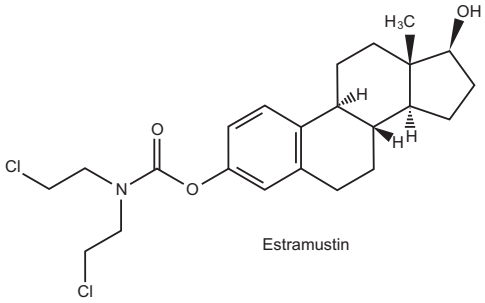
Anm. 38:



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-Syndom. Tumorlyse-Syndrom.

Anm. 41:



Estramustin

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

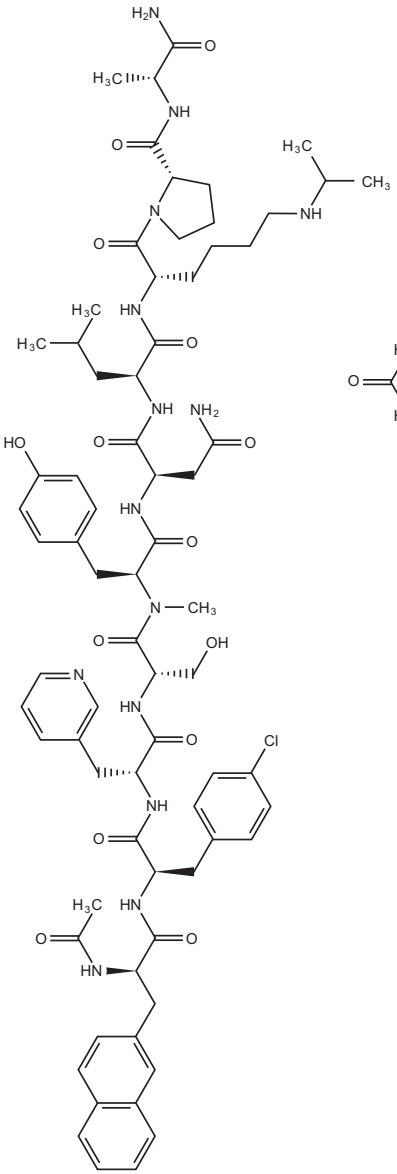
Speicher LA, Laing N, Barone LR, Robbins JD, Seamon KB, Tew KD (1994) Interaction of an estramustine photoaffinity analogue with cytoskeletal proteins in prostate carcinoma cells. Mol Pharmacol 46:866-872.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=7969073

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

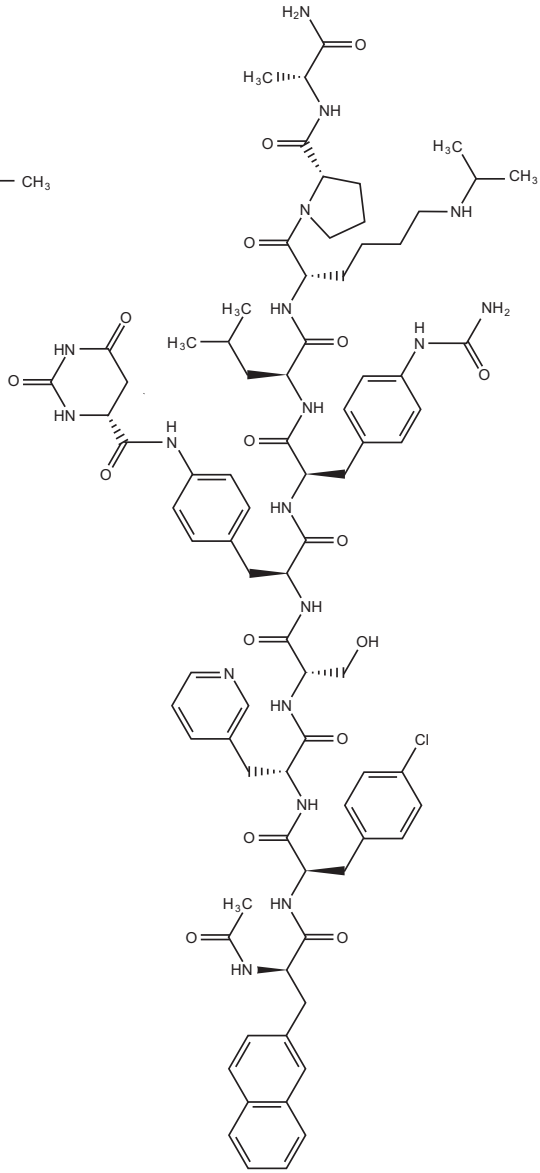
Panda D, Miller HP, Islam K, Wilson L (1997) Stabilization of microtubule dynamics by estramustine by binding to a novel site in tubulin: a possible mechanistic basis for its antitumor action. Proc Natl Acad Sci U S A 94:10560-10564.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9380674

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.



Abarelix



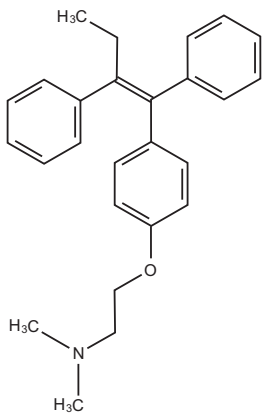
Degarelix

Anm. 44: Formeln für Abarelix und Degarelix auf der vorigen Seite!
Anm. 45:
Abarelix (Plenaxis®)100 mg i.m. am Tag 1, Tag 15, Tag 29, dann aller 4 Wochen. Die i.m. Injek-tion schützt nicht vor den (häufigen) anaphylaktischen Reaktionen!

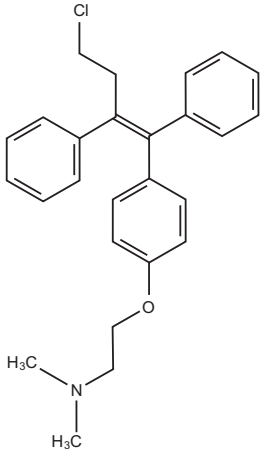
Anm. 46:
Degarelix (Firmagon®) 240 mg s.c. Startdosis, danach monatlich 80 mg s.c.

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-$_D$SER(tButyl-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5

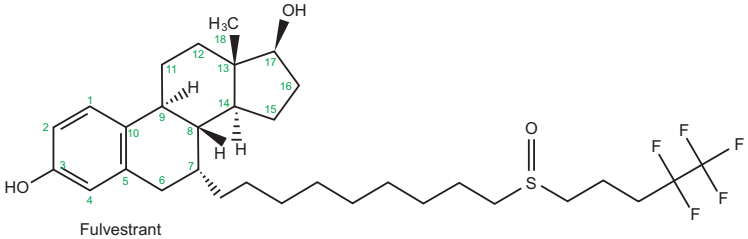
Anm. 48:



Tamoxifen

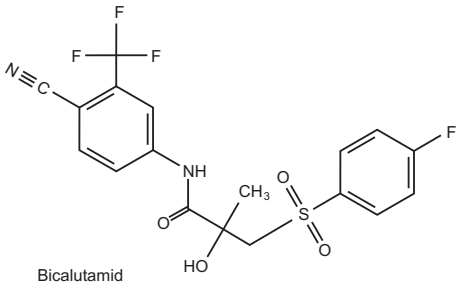


Toremifen

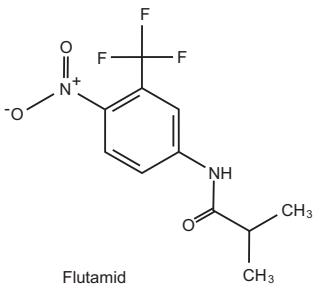


Fulvestrant

Anm. 49:

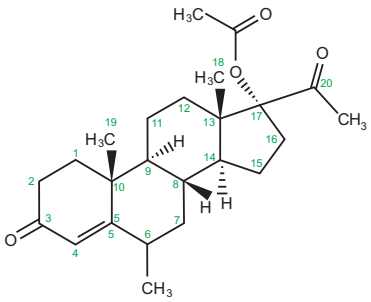


Bicalutamid

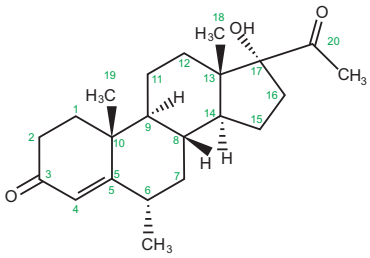


Flutamid

Anm. 50:



Megestrolazetat

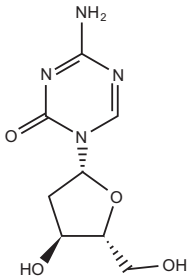


Medroxyprogesteron

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/m^2 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.

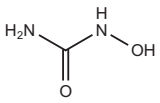
Anm. 4:

Pharmakon	**Ziel-Enzym**	**physiologisches Nucleosid**
Hydroxycarbamid	Ribonucleotid-Reduktase	-
Methotrexat	Dihydrofolat-Reduktase, Thymidylat-Synthase	-
Pemetrexed	Dihydrofolat-Reduktase, Thymidylat-Synthase, Glycinamid-Ribonucleotid-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	
Fludarabinphosphat	Ribonucleotid-Reduktase, DNA-Polymerase, DNA-Ligase, 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:

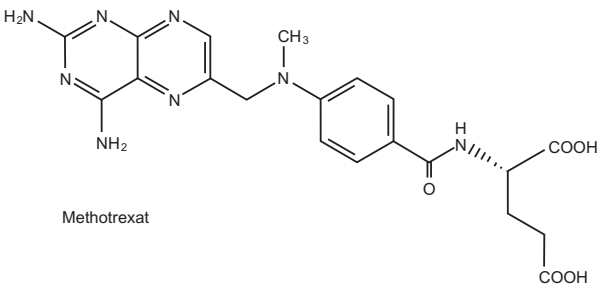
Hydroxycarbamid



Anm. 6:
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.

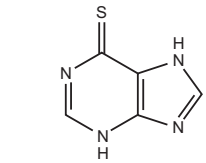
Anm. 8:



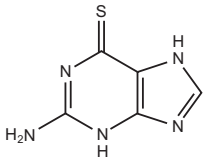
Methotrexat

Anm. 9: Methotrexat
Zur Tumortherapie 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/m^2 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.

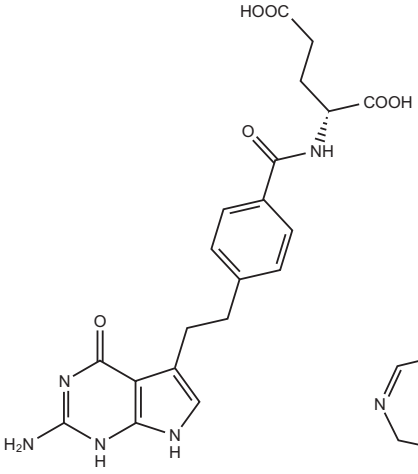
Anm. 10:



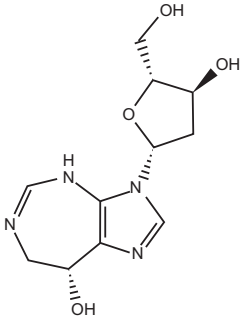
Mercaptopurin



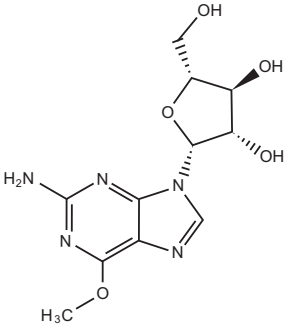
Tioguanin



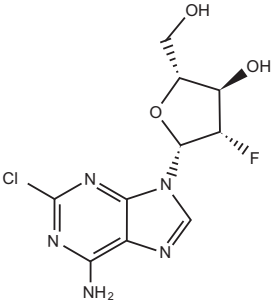
Pemetrexed



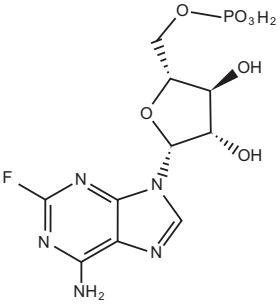
Pentostatin



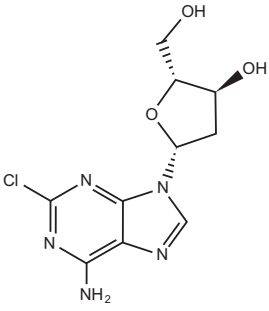
Nelarabin



Clofarabin



Fludarabinphosphat



Cladribin

Anm. 11:
Pemetrexed (Alimta®) 500 mg/m^2 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:
Vorausinfusion von 1000 ml isotonischer Lösung (Glukose oder Glukose/NaCl-Kombination), danach Pentostatin (Nipent®) 4 mg/m^2 in 20-30 min i.v., danach nochmals 500 ml Glu-kose/NaCl. Wiederholung in Abständen von 2 Wochen.

Anm. 13:
V_d 23,1 ± 6,16 l/m^2, 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/m^2 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:
Fludarabinphosphat: 25 mg/m^2 i.v. an den Tagen 1, 2, 3,4, 5, Pause an den Tagen 6-28, dann nächster Zyklus. Durchschnittlich 6 Zyklen.

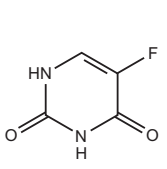
Anm. 20:

Fludarabin: Bvf 55%, V_d 2,4 ± 1,6 l stark variabel, PPB 19-29%, terminale HWZ 20 h.

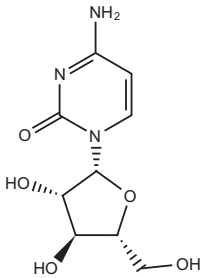
Anm. 21:

Personen > 16 Jahre: Nelarabin (Atriance®) 1500 mg/m^2 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.

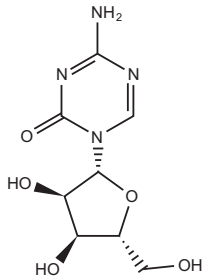
Anm. 22:



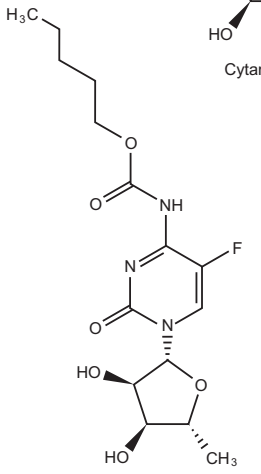
Fluorouracil



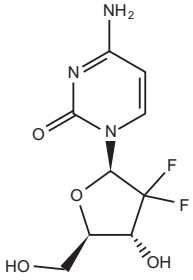
Cytarabin



Azacitidin



Capecitabin



Gemcitabin

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 (Xeloda®), Richtwert 2 x 1250 mg/m^2 p.o. Für die verschiedenen Tumoren und Kombinationen gibt es unterschiedliche Protokolle. Rote-Hand-Brief!

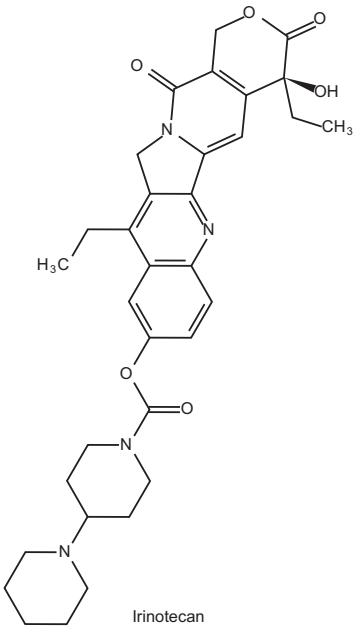
Anm. 25:
Gemcitabin 1000 - 1250 mg/m^2 i.v. in 30 min, verschiedene Zyklen.

Anm. 26:
Cytarabin Richtwert 1-3 g/m^2 in 1-3 h i.v., 2 x täglich, für 4-6 Tage (Klinikaufenthalt).

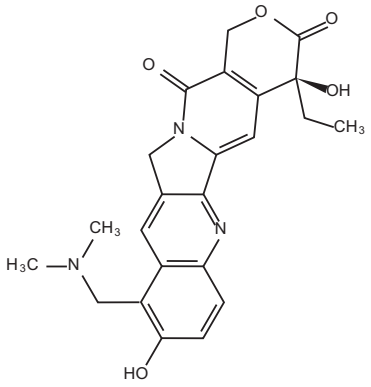
Anm. 27:
Azacitidin (Vidaza®) 75 mg/m^2 s.c. an den Tagen 1-7, Pause a. d. Tagen 8-28, 6 Zyklen.

Anm. 28:
Azacitidin: Bvf 81%, V_d 76 ± 26 l, HWZ 41 ± 8 min, Metabolismus durch Cytidin-Deaminase und Spontanhydrolyse.

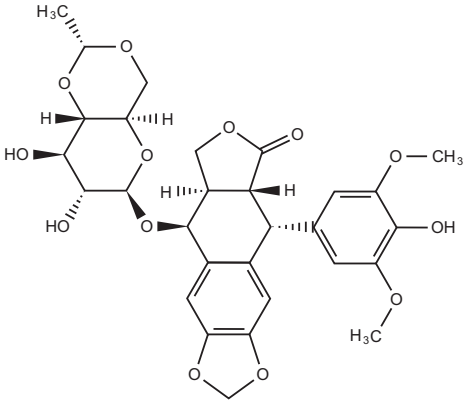
Anm. 29:



Irinotecan



Topotecan



Etoposid

Anm. 30:

Irinotecan: 350 mg/m^2 Infusion i.v. in 30-90 min, Wiederholung aller 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/m^2 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.

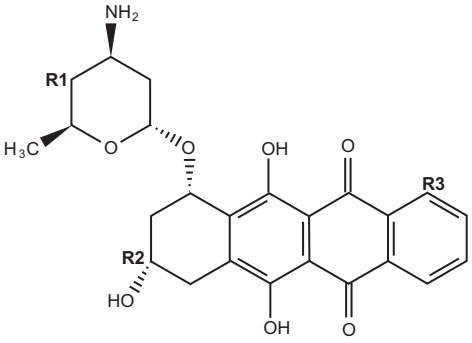
Anm. 33:

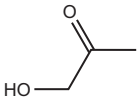
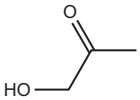
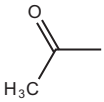
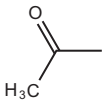
60-120 mg/m^2 Infusion i.v. in 0,5-2 h an den Tagen 1-5, Pause bis Tag 21. Zur Reduktion der Nephrotoxizität soll der Patient 1,5 - 3,5 l Flüssigkeit/Tag trinken.

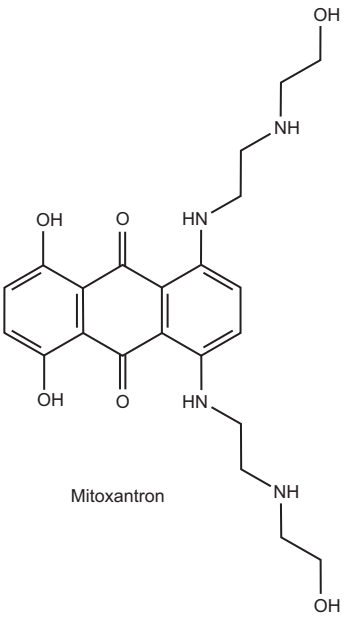
Anm. 34:

Etoposid: 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.

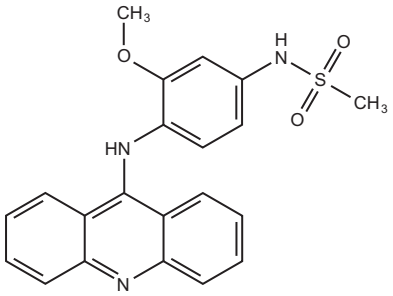
Anm. 35:



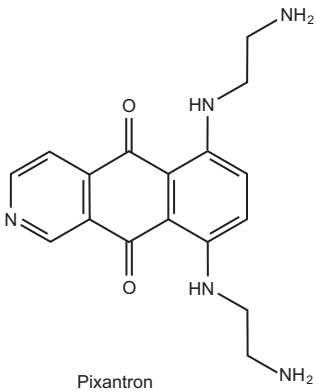
	R1	R2	R3
Doxorubicin	HO		
Epirubicin	HO		
Daunorubicin	HO		
Idarubicin	HO		H



Mitoxantron



Amsacrin



Pixantron

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:
Richtwert für die i.v. Infusion 60-90 mg/m^2 in 3-5 min.

Anm. 40:
Daunorubicin V_d 1006-1725 l/m^2, PPB 50-60 %, HWZ 18,5 h.

Anm. 41: Idarubicin (Zavedox7)
Richtwert 8 mg/m^2 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.

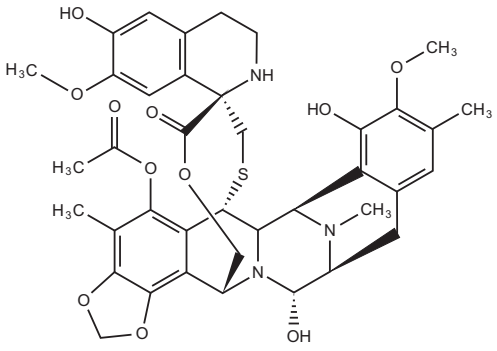
Anm. 43:
Amsacrin 90 mg/m^2 Infusion i.v. an 5 aufeinander folgenden Tagen, 2 Tage Pause. Wiederholung dieses Zyklus je nach Befund.

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/m^2, PPB 78%, HWZ 36-215 h.

Anm. 46:
Pixantron: 50 mg/m^2 KO an Tagen 1,8,15, Pause bis Tag 28, bis zu sechs Zyklen.

Anm. 47:



Trabectedin

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:
Yondelis® 1,5 mg/m^2 je nach Protokoll in 3h - 24 h Infusion iv, vorher 30 mg Dexamethason.

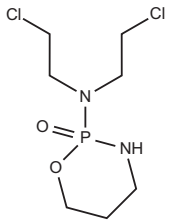
Anm. 51:
Trabectedin (Yondelis7) $V_d > 5000$ l, PPB > 94 %, HWZ 180 h. Trabectedin ist Substrat von CYP 3A4. Sein Metabolismus wird beschleunigt durch Enzyminduktoren, verzögert durch konkurrierende CYP 3A4-Substrate.

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. 28ff.
https://kluedo.ub.uni-kl.de/files/2271/DissertationJuliaFeld.pdf
Zugriff 19. Juni2013

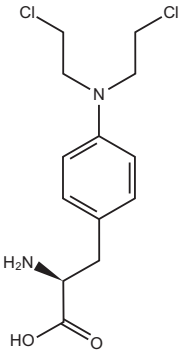
Gates KS (2009) An overview of chemical processes that damage cellular DNA: spontaneous hydrolysis, alkylation, and reactions with radicals. Chem Res Toxicol 22:1747-1760.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19757819

Anm. 53:
Nur für wenigen älteren Alkylantien ist die Aktivierung nicht nachgewiesen, z. B. für Melphalan. Solche Alkylantien haben aber Strukturverwandte, deren Aktivierung erwiesen ist.

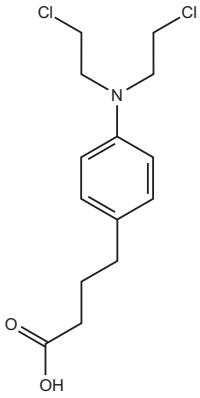
Anm. 54:



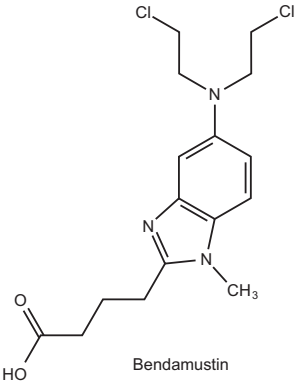
Cyclophosphamid



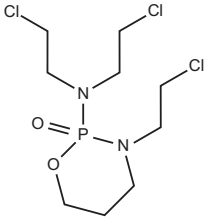
Melphalan



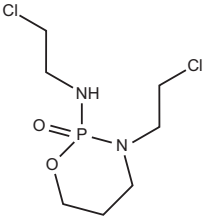
Chlorambucil



Bendamustin

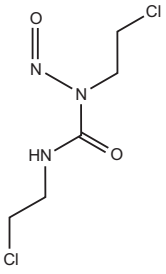


Trophosphamid

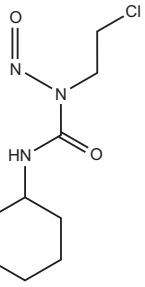


Iphosphamid

Anm. 55:

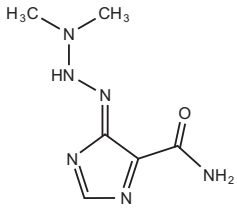


Carmustin

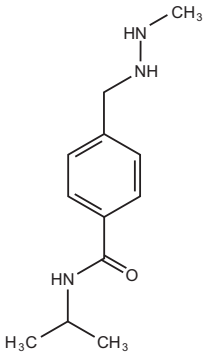


Lomustin

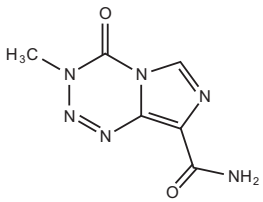
Anm. 56:



Dacarbazin

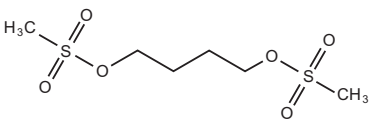


Procarbazin

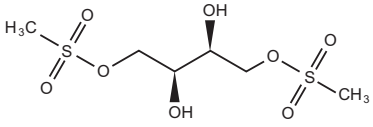


Temozolomid

Anm. 57:

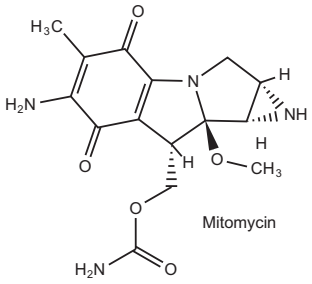


Busulfan



Treosulfan

Anm. 58:



Mitomycin

Anm. 59:
In der nachfolgenden Aufzählung wird der Übersicht halber bei den einzelnen Alkylantien nicht vermerkt, ob sie als Monotherapeutika 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, Procarbazin.
Non-Hodgkin-Lymphom: Cyclophosphamid, Ifosfamid, Trofosfamid, Chlorambucil. (Morbus Waldenström), Bendamustin, Carmustin.
Chronische lymphatische Leukämie: Cyclophosphamid, Chlorambucil, Bendamustin.
Chronische myeloische Leukämie: Busulfan.
Multiples 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/m^2 an einem oder an zwei Tagen, alle 3 Wochen.

Ifosfamid: Infusion 1,5-1,8 g/m^2 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 aller 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/m^2 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/m^2 an den Tagen 1 und 2, Wiederholung nach 4 Wochen.

Carmustin: Langsame Infusion 200 mg/m^2 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/m^2 alle 6 Wochen.

Dacarbazin: Infusion in 15-30 min 200-250 mg/m^2 an Tagen 1, 2, 3 ,4, 5 aller 3 Wochen bei malignem Melanom.

Procarbazin: (Natulan®) p.o. 100 mg/m^2 für 7-14 Tage.

Temozolomid: p.o. 150 mg/m^2 an den Tagen 1, 2, 3, 4, 5, Wiederholung nach 4 Wochen.

Busulfan: p.o. 0.6 mg/kg täglich, bei 15 000 Leukocyten/mm^3 absetzen.

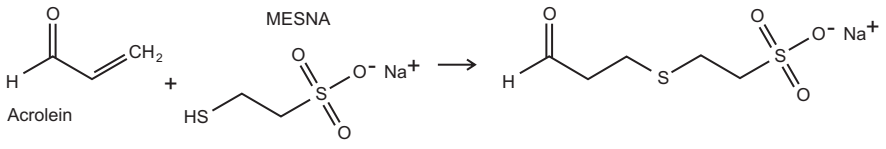
Treosulfan (Ovastat®): p.o. täglich 4 x 100-150 mg/m^2 für 4 Wochen, dann 4 Wochen Pause.

Mitomycin: i.v. 10-20 mg/m^2 aller 6-8 Wochen, oder 8-12 mg/m^2 aller 3-4 Wochen.

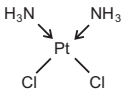
Anm. 61:
http://www.bccancer.bc.ca/HPI/DrugDatabase/DrugIndexPro/default.htm
Zugriff 19. Juni 2013

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

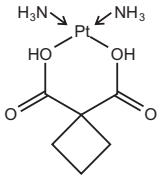
Mirkes PE, Greenaway JC (1982) Teratogenicity of chlorambucil in rat embryos in vitro. Teratology 26:135-143.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=7157190



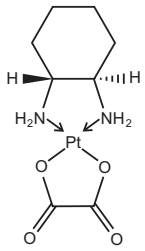
Anm. 63:



Cisplatin



Carboplatin



Oxaliplatin

Anm. 64:

Anm. 65:

Steinhilber D, Schubert-Zsilavecz M, Roth HJ (2005) Medizinische Chemie Stuttgart. Deutscher Apothekerverlag, S. 478.

Anm. 66:

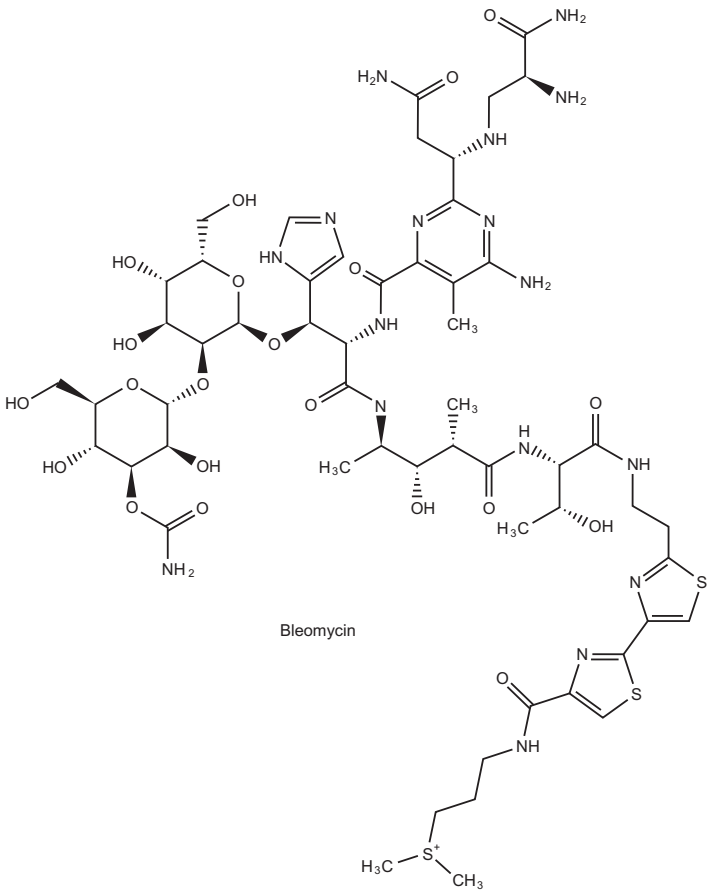
Cisplatin: 50-120 mg/m^2 alle 3 Wochen, oder 15-20 mg/m^2 an Tagen 1,2,3,4,5 alle 3-4 Wochen, sehr langsam über 6- 8 h. Weniger bei Niereninsuffizienz.

Carboplatin: Aller 4 Wochen 400 mg/m^2 in 15-60 min i.v. Weniger bei Niereninsuffizienz.

Oxaliplatin: Aller zwei Wochen 85 mg/m^2 in 2-6 h iv, 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 iv, im, intraarteriell und in Pleuraergüsse injiziert werden.
Dosierungsbeispiel i.v.: 10-15 x 10^3 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 x 10^3 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.

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, drängt sie auseinanden und verursacht dadurch Ablesefehler, aber der Nachweis einer cancerogenen Wirkung steht aus.

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 Publ55-61.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10626208

Kapitel 104: Cancerogene

Anm. 1:
ARNT = aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator. Das Protein existiert, aber der Name wurde für eine Funktion vergeben, die es nicht hat, denn 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-1alpha. 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) receptormediated 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-1alpha. 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

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

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

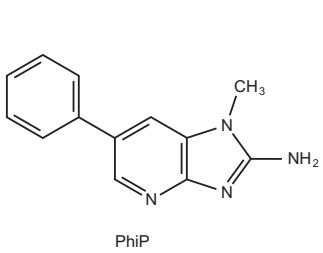
Pesatori AC, Consonni D, Rubagotti M, Grillo P, Bertazzi PA (2009) Cancer incidence in the population exposed to dioxin after the „Seveso accident": twenty years of follow-up. Environ Health 8:39.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19754930

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

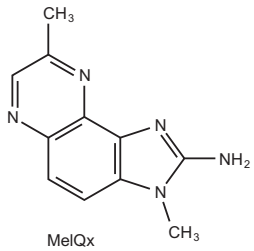
Anm. 7:
Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (2010/2011) Gefahrstoffverordnung . Bundesgesetztblatt I, 1643-1644, erweitert auf den Stand vom 28.07.2011. www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/gefstoffv_2010/gesamt.pdf Zugriff 19. Juni 2013

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

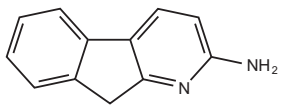
Anm. 9:



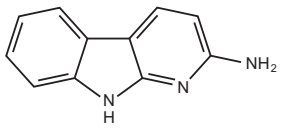
PhiP



MeIQx



2-Aminofluoren



AαC

Anm. 10:
Einige Arylamine, wie z.B. 2-Naphthylamin, bilden nach Aktivierung auch Addukte an N^6 und N^2 von Adenin.

Anm. 11:
Puppel N (2007) Untersuchungen zur Genotoxizität von Acrylamid und Glycidamid an Säugerzellen. Dissertation, Universität Karlsruhe.
http://digbib.ubka.uni-karlsruhe.de/volltexte/1000007326
Zugriff 19. Juni2013

Die Disseration 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:
Khlifi 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

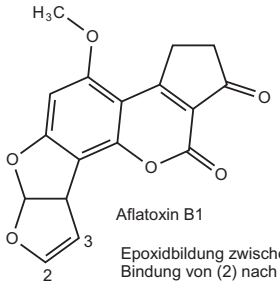
Beyersmann D, Hartwig A (2008) Carcinogenic metal compounds: recent insight into molecular and cellular mechanisms. Arch Toxicol 82:493-512.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18496671

Durham TR, Snow ET (2006) Metal ions and carcinogenesis. EXS97-130.
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

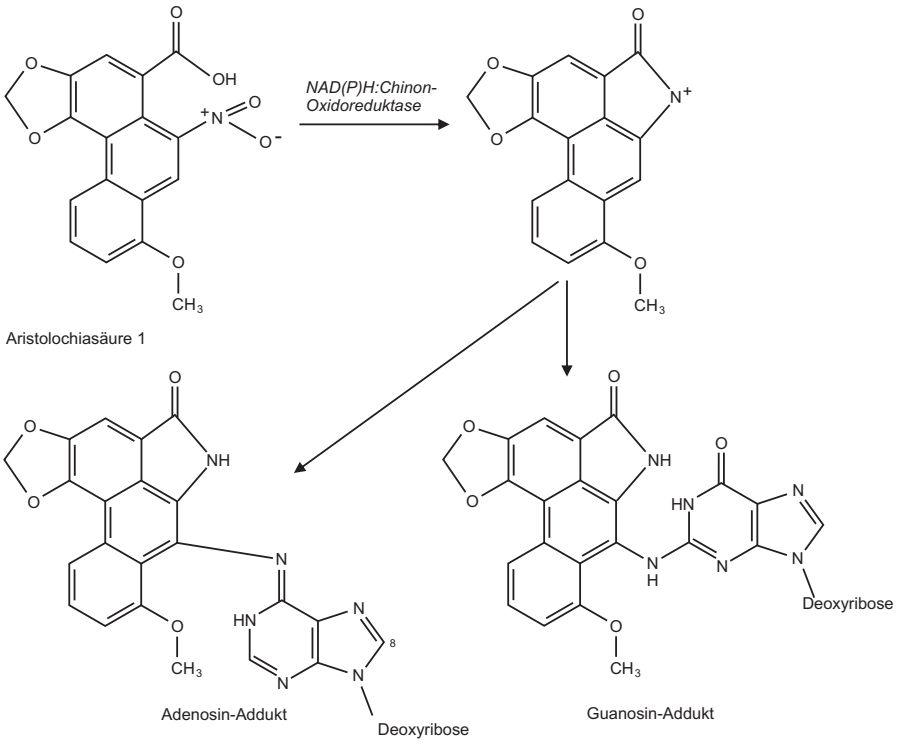
Anm. 13:



Aflatoxin B1

Epoxidbildung zwischen 2 und 3, danach
Bindung von (2) nach N(7) von 2'-deoxyguanosin

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. 17:
Aristolochia-Präparate werden in traditioneller Konzentration nach wie vor von ostasiatischen Anbietern im Internet präsentiert.

Kapitel 105: Akute Vergiftungen, ärztliches Handeln

Anm. 1:
American Academy of Clinical Toxicology and European Association of Poison Centres and Clinical Toxicologists (1999) Position statement and practice guidelines on the use of multidose activated charcoal in the treatment of acute poisoning. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. J Toxicol Clin Toxicol 37:731-751.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10584586

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

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

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

Proudfoot AT, Krenzelok EP, Vale JA (2004) Position Paper on urine alkalinization. J Toxicol Clin Toxicol 42:1-26.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15083932

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. 2:
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

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 Tablettenmaterial 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 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 zugängig). - Zum gegenwärtigen Stand:
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 "Krümels" bereits unter schädigender Hitzeentwicklung $Ca(OH)_2$ 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) Uncoventional 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:
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:
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

Anm. 17:
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

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

Anm. 18:
Extrakt aus Radix ipecachuannhae: American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons 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; European Association of Poisons 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:
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 alkalinization. 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:
Merkblätter zu Berufskrankheiten, Nr. 4302 und Nr. 1315, beide zugängig auf der Homepage der Deutschen Gesellschaft für Umweltmedizin und Arbeitsmedizin.
www.dgaum.de
Zugriff 20. Juni 2013

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: Tabelle 106.1

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

Anm. 4:
Die Assoziation erfolgt 10mal langsamer, die Dissoziation 2400mal 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

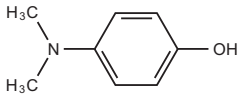
Mancuso C, Preziosi P, Grossman AB, Navarra P (1997) The role of carbon monoxide in the regulation of neuroendocrine function. Neuroimmunomodulation 4:225-229.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9650814

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

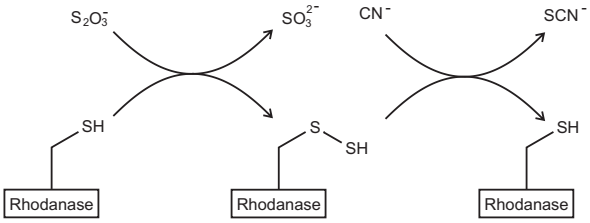
Buckley NA, Juurlink DN, Isbister G, Bennett MH, Lavonas EJ (2011) Hyperbaric oxygen for carbon monoxide poisoning. Cochrane Database Syst RevCD002041. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21491385

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 20. Juni 2013

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

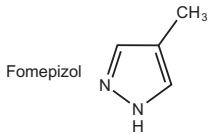
Sultatos LG, Pastino GM, Rosenfeld CA, Flynn EJ (2004) Incorporation of the genetic control of alcohol dehydrogenase into a physiologically based pharmacokinetic model for ethanol in humans. Toxicol Sci 78:20-31.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14718645.

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 (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

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

Oh MS (2010) Uncoventional views on certain aspects of toxin-induced metabolic acidosis. Electrolyte Blood Press 8:32-37.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21468195

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

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. 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:
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. 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 GABAA 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 GABAA receptor subtypes? the current evidence is ambiguous. Alcohol 41:163-176.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17591542

Anm. 8:
Eine instruktives Flussbild zeigt
http://www.elmhurst.edu/~chm/vchembook/642alcoholmet.html
Zugriff 20. Juni 2013

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 gepanschtem Alkohol in Kemer/Türkei. Schwere Folgeschäden bei anderen, die überlebt haben.

Anm. 12:
Formiat + Tetrahydrofolsäure → 10-Formyl-tetrahydrofolat, Abbau mit Tetrahydrofolatdehydrogenase zu CO_2 + H_2O. 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:
www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en/
Zugriff 14. Aug. 2014

Anm. 15:
Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen: Jahrbuch Sucht 2014. Geesthacht: Neuland-Verlag. www.dhs.de/publikationen/jahrbuch-sucht.html

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: CottascheVerlagsbuchhandlung

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) Ethanolinduced 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, Stefovska 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 bei zur Bildung von Ketonkörpern.

Anm. 20:
Acetaldehyd hemmt PPARα, 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 stressinduced 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, Tjonneland A, Overvad K, Jensen MK, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Morois S, Rohrmann S, Linseisen 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-Mesquita 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, Menezes 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:
http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL2008/ll08kap_092.pdf
Zugriff 20. Juni 2013

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

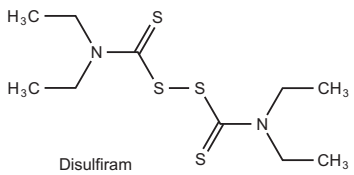
Minozzi S, Amato L, Vecchi S, Davoli M (2010) Anticonvulsants for alcohol withdrawal. Cochrane Database Syst Rev CD005064.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20238337

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) Gammahydroxybutyrate (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:



Disulfiram

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

(Zugriff 20. Juni 2013) 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**
Aliphatische Verbindungen				
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	
Monochlormethan	6327		ja	
Dichlormethan	6344	ja		
1,1,1-Trichlormethan	6212	ja	ja	
Tetrachlormethan	5943		ja	
Tetranitromethan	10509			ja
Trichlorethan	6278		ja	
Tetrachlorethan	6591		ja	
Trichlorethen	6575	ja		ja
Tetrachlorethen	31373	ja		?
Vinylchlorid, Vinylacetat	6338 7904			ja

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
Schwefelverbindungen				
Schwefelkohlenstoff	6348		ja	
Dimethylsulfat	6497			ja
Diethylsulfat	6163			ja
Aromatische Verbindungen				
Benzol	241		ja	ja
Xylole	6850715	ja		
Ethylbenzol	7500	ja		
Toluol	1140	ja		
Sonstige Verbindungen				
Dimethylcarbamoylchlorid	6598			ja
Hexamethylphosphorsäure-triamid	12679			ja
Viele Nitrosamine				ja

Anm. 2:
Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin: Gefahrstoffverordnung, Anhang II, Nummer 6. Die jeweils aktuelle Version wird im Bundesgesetzblatt I veröffentlicht, ist aber sofort zugänglich unter
http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/Rechtstexte/Gefahrstoffverordnung.html
Zugriff 20. Juni 2013

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.

Kapitel 109: Metalle und Metalloide

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.gtfch.org/cms/images/stories/media/tk/78_3/meissner2.pdf
Zugriff 20. Juni 2013

Anm. 7:
In Deutschland gilt ab 1. Dezember 2013 für Trinkwasser ein Grenzwert von 0,01 mg/l.

Anm. 8:
http://www.umweltbundesamt-daten-zur-umwelt.de/umweltdaten/public/theme.do?nodeIdent=2887
Zugriff 20. Juni 2013

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:
Fadrowski 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:
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, Werte im Blut und im Urin in µg/l:

	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

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:
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 damage and repair mechanisms. Rev Environ Health 23:39-57.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18557597

Anm. 20:
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:
Referenzwerte: Kinder 3-14 Jahre 0,8 µg/l Blut, 0,4 µg/l Urin, Erwachsene 18-69 Jahre 2 µg/l Blut, 1 : g/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.gtfch.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 20. Juni 2013

Anm. 28:
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

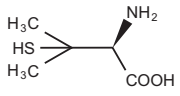
Talas A, Pretschner DP, Wellhöner HH (1983) Pharmacokinetic parameters for thallium (I)-ions in man. Arch Toxicol 53:1-7.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=6882209

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

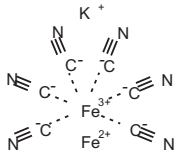
Anm. 30:
Chandler HA, Archbold GP, Gibson JM, O'Callaghan P, Marks JN, Pethybridge RJ (1990) Excretion of a toxic dose of thallium. Clin Chem 36:1506-1509.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2387048

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 Hämoperfusion) 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 µg/l gefallen ist.

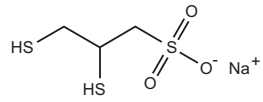
Anm. 32:



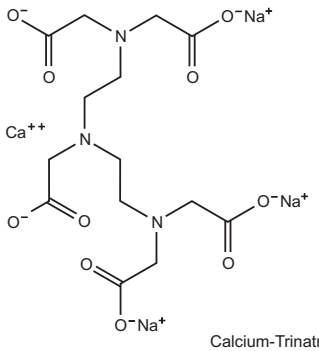
Penicillamin

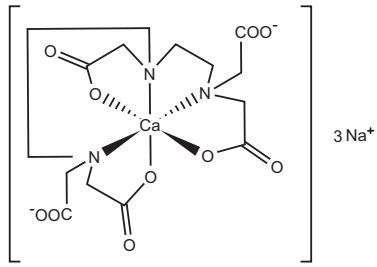


Eisen(III)-hexacyanoferrat(II)



2,3-Dimercapto-1-propansulfonsäure-Na
(DMPS)





Calcium-Trinatrium- Pentetat in zwei Darstellungen

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 (?).

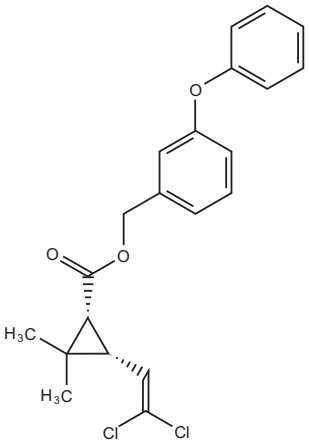
Kapitel 110: Toxikologie von Publikumsmitteln

Anm. 1:
http://www.bfr.bund.de/cm/350/risiko_vergiftungsunfaelle_bei_kindern.pdf
Zugriff 20. Juni 2013

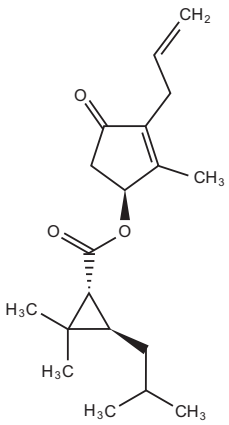
Anm. 2:
http://www.bfr.bund.de/cm/343/risikobewertung_von_lampenoelen_auf_kohlenwasserstoffbasis.pdf
verschärft am 28.01.2011. Zugriff 20. Juni 2013

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 20. Juni 2013

Anm. 4:
https://portafl.bvfl.bund.de/psm/jsp/ListeMain.jsp?page=1&ts=1408123500110
Zugriff 14. Aug 2014. Die Liste verändert sich in unregelmäßigen Abständen (wohl gelegentlich auch die Adresse). Sie enthält die Namen der Handelspräparate und die darin enthaltenen Wirkstoffe.

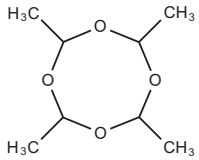


Permethrin



trans-(+)-Allethrin

Anm. 5:



Metaldehyd

Anm. 6:

Pollegioni L, Schönbrunn E, Siehl D (2011) Molecular basis of glyphosate resistance-different approaches through protein engineering. FEBS J 278:2753-2766.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21668647

Roberts DM, Buckley NA, Mohamed F, Eddleston M, Goldstein DA, Mehrsheikh A, Bleeke MS, Dawson AH (2010) A prospective observational study of the clinical toxicology of glyphosate-containing herbicides in adults with acute self-poisoning. Clin Toxicol (Phila) 48:129-136.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20136481

Bradberry SM, Proudfoot AT, Vale JA (2004) Glyphosate poisoning. Toxicol Rev 23:159-167.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15862083

Talbot AR, Shiaw MH, Huang JS, Yang SF, Goo TS, Wang SH, Chen CL, Sanford TR (1991) Acute poisoning with a glyphosate-surfactant herbicide (‚Roundup'): a review of 93 cases. Hum Exp Toxicol 10:1-8.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1673618

Malik J, Barry G, Kishore G (1989) The herbicide glyphosate. Biofactors 2:17-25.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2679650

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-Acetylglucosaminphosphat, dessen OH- und NH_2-Gruppen mit langkettigen Fettsäuren verestert sind.

Anm. 4:
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 cholesteroldependent 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

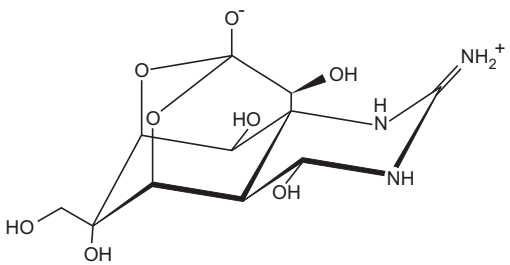
Rosado CJ, Kondos S, Bull TE, Kuiper MJ, Law RH, Buckle AM, Voskoboinik I, Bird PI, Trapani JA, Whisstock JC, Dunstone MA (2008) The MACPF/CDC family of pore-forming toxins. Cell Microbiol 10:1765-1774.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18564372

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.

Anm. 8:
Titball RW (1993) Bacterial phospholipases C. Microbiol Rev 57:347-366.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=8336671

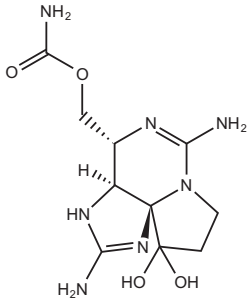
Anm. 9:
Wang D-Z (2008) Neurotoxins from marine dinoflagellates: a brief review. Mar Drugs 6:349-371.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18728731

Anm. 10:



Tetrodotoxin

Anm. 11:



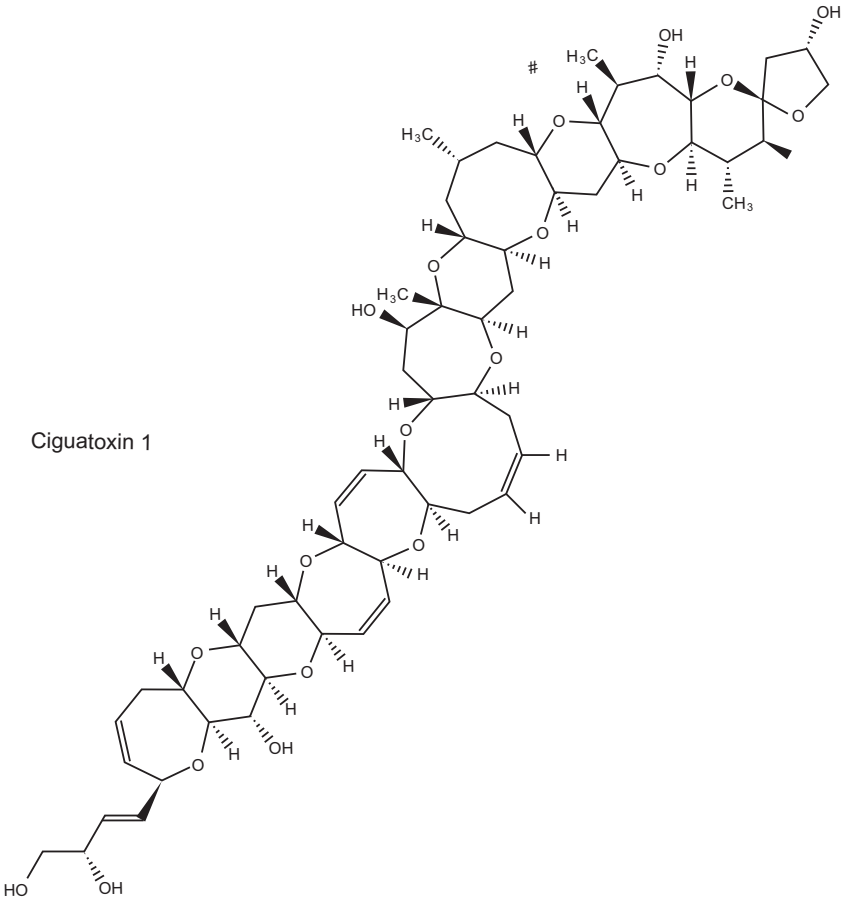
Saxitoxin

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

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.

► Mechanismus: Ciguatoxine öffnen permanent Na^+-Kanäle besonders an den Ranvierschen Schnürringen. Der Na^+-Einstrom ist so stark, dass das gebundene Wasser die Axone anschwellen lässt. Gleichzeitig verlässt Ca^{++} erst seine Speicher, dann die Zellen.

► Vergiftung: Bereits 0,1 µg/kg erzeugen beim Menschen Symptome, besonders peri-

orales Taubheitsgefühl und gastrointestinale Beschwerden, die wochenlang andauern können. Die Therapie ist symptomatisch.

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

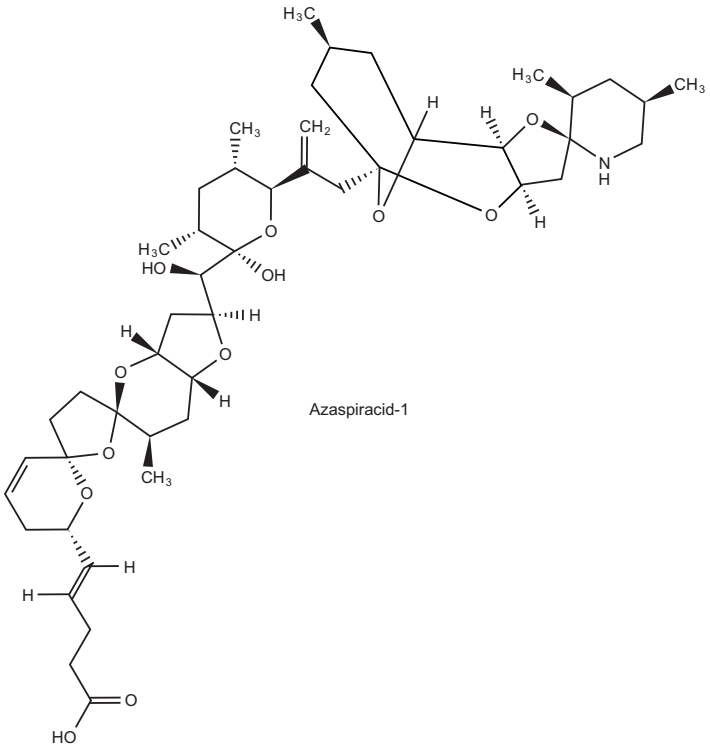
Ito E, Satake M, Ofuji K, Higashi M, Harigaya K, McMahon T, Yasumoto T (2002) Chronic effects in mice caused by oral administration of sublethal doses of azaspiracid, a new marine toxin isolated from mussels. Toxicon 40:193-203.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11689241

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:



Azaspiracid-1

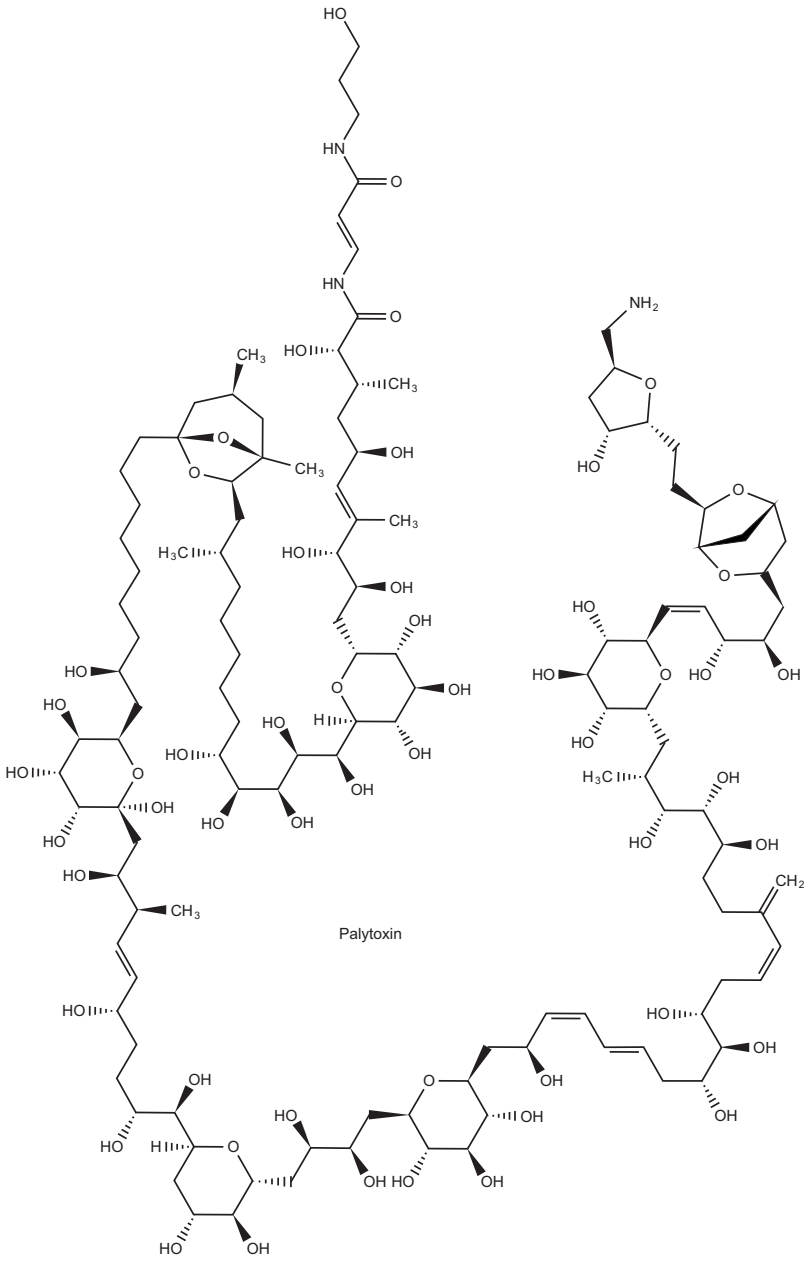
Anm. 15:

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

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:



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, Choleratoxin, Pertussistoxin. 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 (Choleratoxin) oder nur ähnlich (Pertussistoxin).

(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-toxinassociated 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:

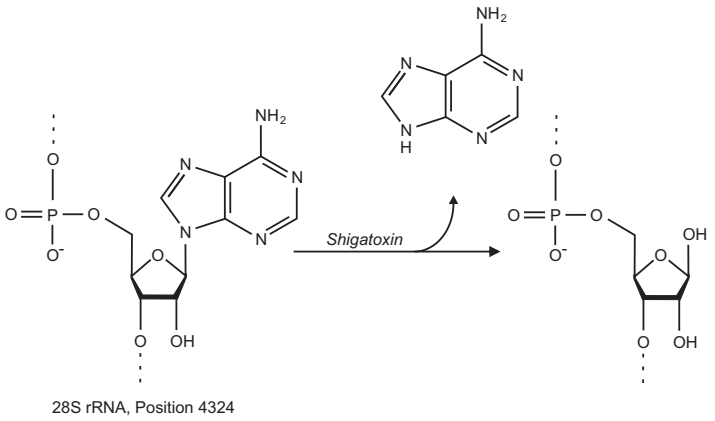


Abb. 111.1. Shiga-Toxin hydrolysiert die N-glykosidische Bindung zwischen Ribose und Adenin. Dadurch ist die Funktion des betroffenen rRNA-Moleküls aufgehoben.

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:

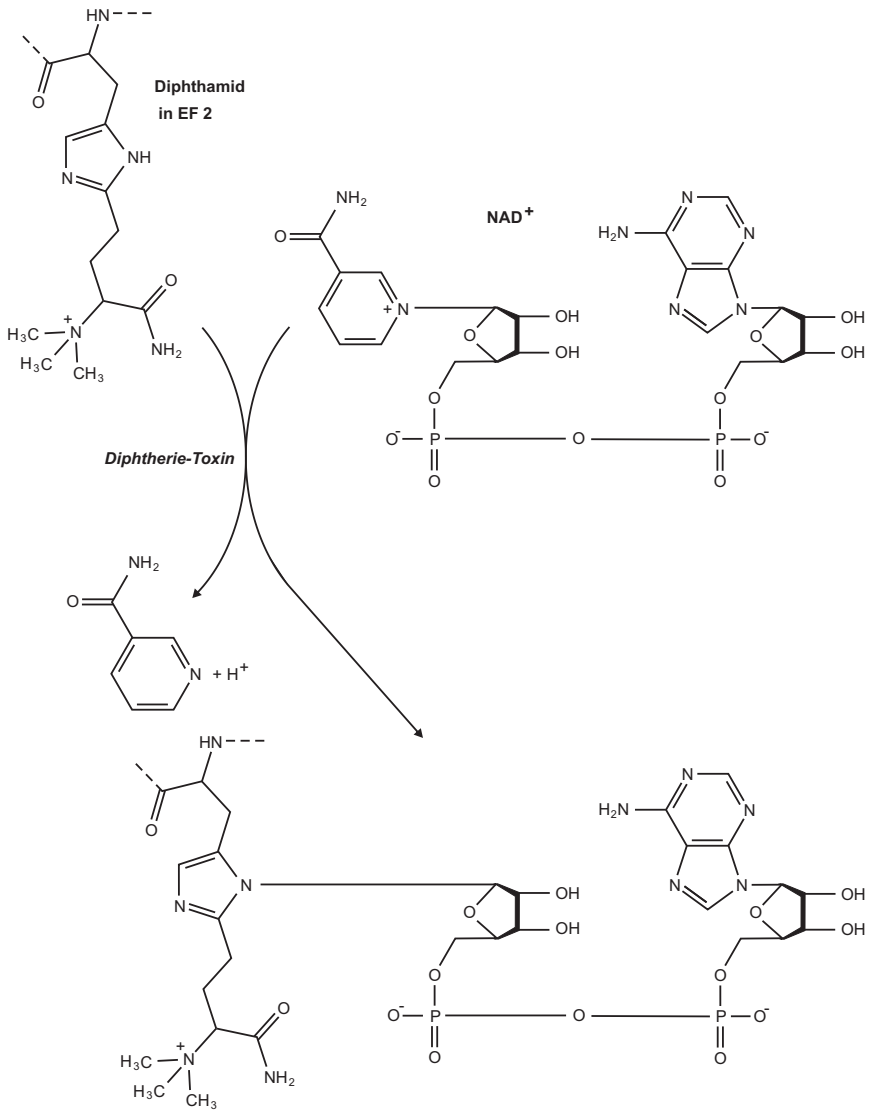


Abb. 111.2. Diphtherietoxin katalysiert die ADP-Ribosylierung der Aminosäure Diphthamid im Elongationsfaktor 2 (EF2).

Anm. 28:
Die Einzelheiten sind strittig.

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

Anm. 30:

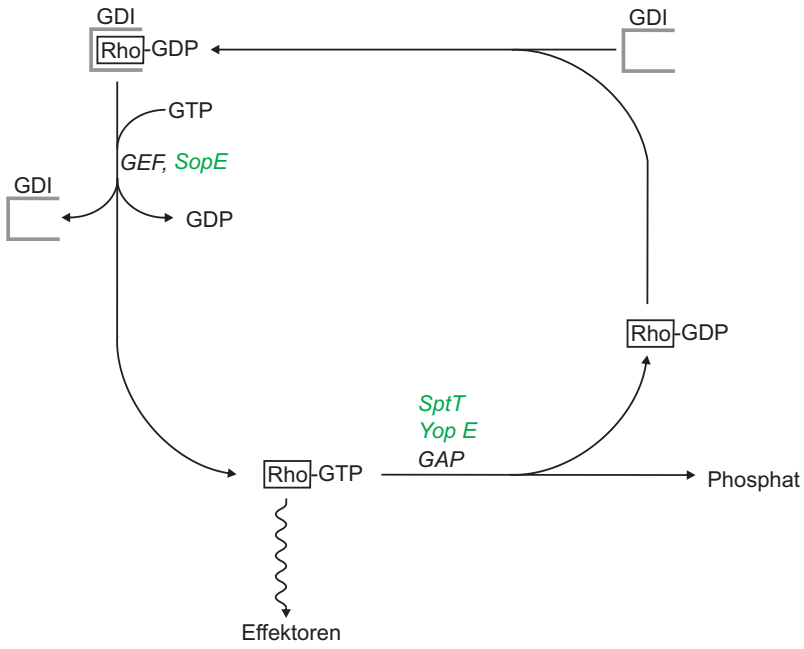


Abb. 111.3: Kreisprozess bei Rho-Proteinen. Beginn links oben: Rho-GDP befindet sich - geschützt durch die GDI (guanine nucleotide dissociation inhibitors) - im Wartezustand. Die GEF (guanin nucleotide exchange factors) katalysieren den Austausch von GDP gegen GTP. Das entstandene Rho-GTP lagert sich 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:
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, Genisyuerek 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

Anm. 35:

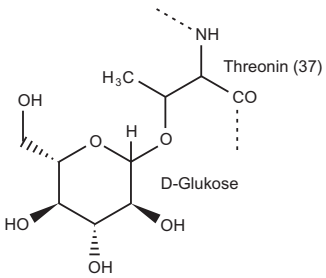


Abb. 111.5: *Clostridium-difficile*-Toxin hat die O-Glykosylierung des Thr (37) in Rho A katalysiert.

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

Anm. 36:
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:
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:

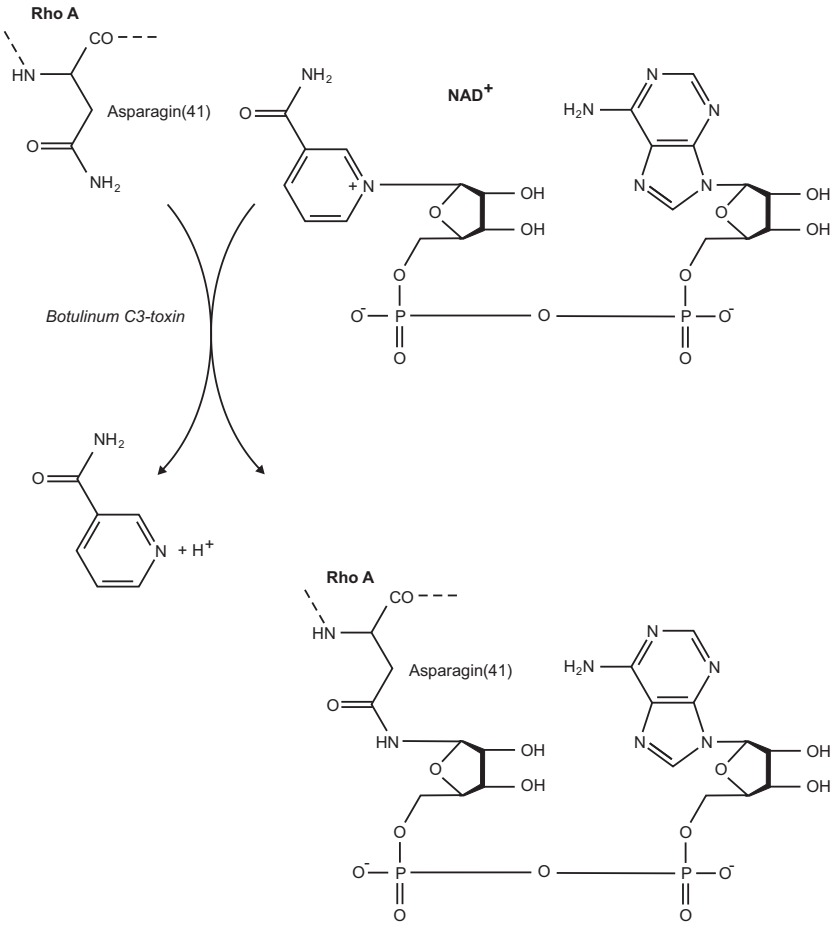


Abb. 111.4. ADP-Ribosylierung von Rho A-GDP an Asn(41) durch Botulinum C3 Toxin.

Anm. 40:
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

Boato F, Hendrix S, Huelsenbeck SC, Hofmann F, Grosse G, Djalali S, Klimaschewski L, Auer M, Just I, Ahnert-Hilger G, Holtje M (2010) C3 peptide enhances recovery from spinal cord injury by improved regenerative growth of descending fiber tracts. J Cell Sci 123:1652- 1662.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20406886

Anm. 41:
Huelsenbeck SC, Rohrbeck A, Handreck A, Hellmich G, Kiaei E, Roettinger I, Grothe C, Just I, Haastert-Talini K (2011) C3 Peptide Promotes Axonal Regeneration and Functional Motor Recovery after Peripheral Nerve Injury. Neurotherapeutics.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21866396

Holtje M, Djalali S, Hofmann F, Munster-Wandowski A, Hendrix S, Boato F, Dreger SC, Grosse G, Henneberger C, Grantyn R, Just I, Ahnert-Hilger G (2009) A 29-amino acid fragment of Clostridium botulinum C3 protein enhances neuronal outgrowth, connectivity, and reinnervation. FASEB J 23:1115-1126.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19047066

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 20. Juni 2013

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 GTP-ases. 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:

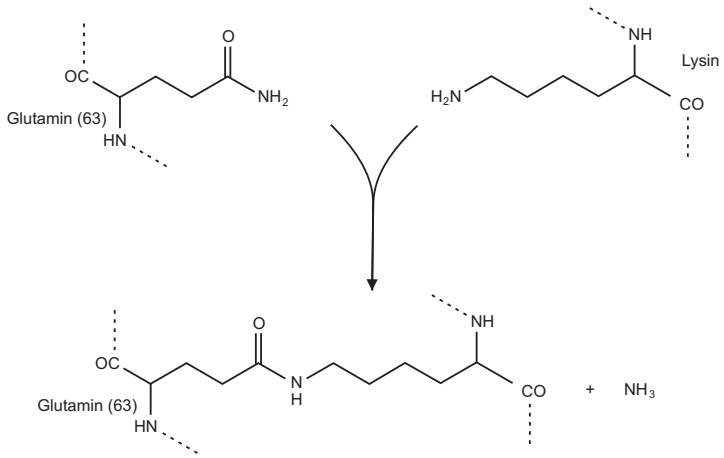


Abb. 111.6. Transglutaminierung des Glutamin(63) von Rho A -GTP mit dem Lysin eines Polypeptides, katalysiert von DNT.

Anm. 45:

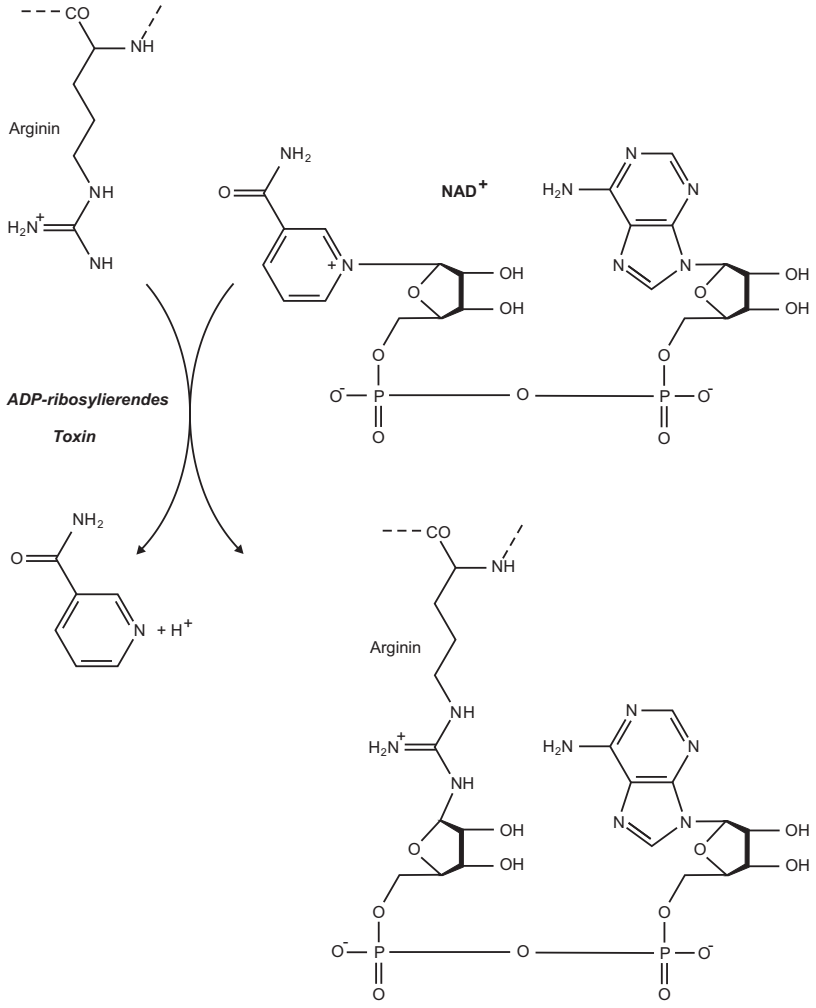


Abb. 111.7. ADP-Ribosylierung eines Arginin. Die Reaktion wird nicht nur durch Choleratoxin an Arg(187) von $G\alpha_s$ katalysiert, sondern auch von *E. coli* LT toxin, Botulinum C2 Toxin an Arg(177) und anderen an unterschiedlichen Proteinen. Verändert gezeichnet nach Laing S, Unger M, Koch-Nolte F, Haag F (2011) ADP-ribosylation of arginine. Amino Acids 41:257-269.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20652610
Zugriff 20. Juni 2013

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 ADPribosylation 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 ADPribosylation: 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/
Zugriff 20. Juni 2013

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

Kapitel 112: Pathogene Pilzarten

Anm. 1:
http://www.toxinfo.med.tum.de/pilze/pilzegalerie
Zugriff 20. Juni 2013

Anm. 2:
Enjalbert F, Rapior S, Nouguier-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 hepatocyte 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 20. Juni 2013

http://www.pilzfotopage.de/Agaricales/slides/Amanita_phalloides_var.alba.html
Zugriff 20. Juni 2013

Anm. 4:
http://www.pilzfotopage.de/Agaricales/slides/Amanita_virosa.html
Zugriff 20. Juni 2013

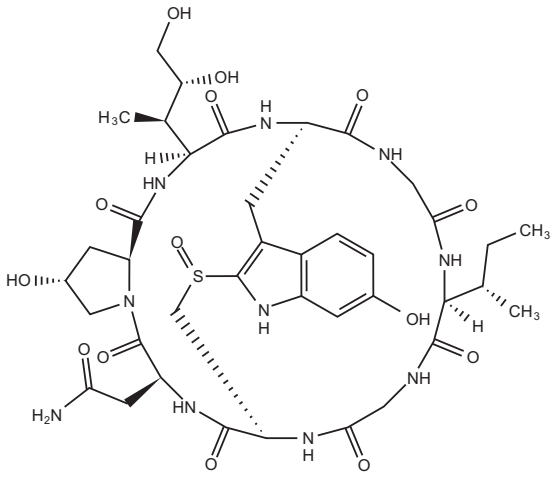
Anm. 5:
http://tintling.at/Arten/Amanita_verna.htm
Zugriff 20. Juni 2013

Anm. 6:
http://pilzseite.de/Pilzgalerie/Galerina/marginata/FrameSet.htm
Zugriff 20. Juni 2013

Anm. 7:
http://green-24.de/forum/files/thumbs/t_img_1587_187.jpg
Zugriff 20. Juni 2013

Anm. 8:
α-Amanitin, β-Amanitin, γ-Amanitin, ε-Amanitin, Amanin, Amaninamid, Amanullin.

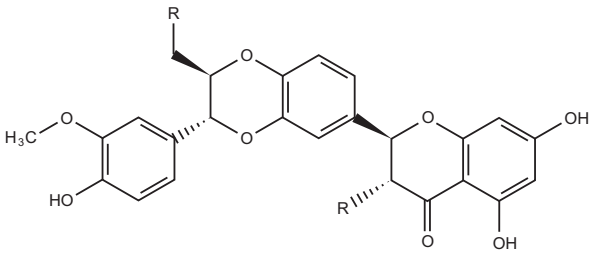
Anm. 9:



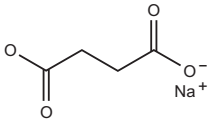
α-Amanitin

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:
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

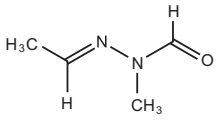
Michelot D, Toth B (1991) Poisoning by Gyromitra esculenta-a review. J Appl Toxicol 11:235-243.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1939997

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.pilz-baden.ch/galerie/g_esculenta.jpg
Zugriff 20. Juni 2013

http://www.pilzepilze.de/galerie/v/Lateinisch/G/gyromitra/esculenta
Zugriff 20. Juni 2013

Anm. 17:



Gyromitrin

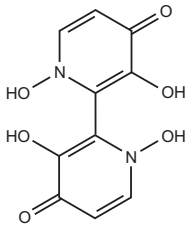
Anm. 18:
http://commons.wikimedia.org/wiki/Category:Cortinarius_orellanus
Zugriff 20. Juni 2013

http://www.myco-vaud.ch/monnier/thumbnails/cortinarius_orellanus.jpg
Zugriff 20. Juni 2013

Anm. 19:
http://commons.wikimedia.org/wiki/Cortinarius_rubellus?uselang=de
Zugriff 20. Juni 2013

http://interhias.de/schwammerlseiten/galerie/thumbnailseiten/cortinarius-rubellus.html
Zugriff 20. Juni 2013

Anm. 20:



Orellanin

Anm. 21:
http://www.flickr.com/photos/friend4life/5038558263/
Zugriff 20. Juni 2013

Anm. 22:
http://www.pilzteam-bayern.de/galerie/displayimage.php?pid=153
Zugriff 20. Juni 2013

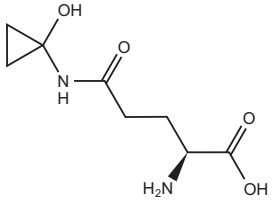
http://www.pilzewelt.de/gallery/displayimage.php?pid=915
Zugriff 20. Juni 2013

http://www.pilzfotopage.de/Agaricales/slides/Coprinus_atramentarius.html
Zugriff 20. Juni 2013

Anm. 23:
http://www.pilzfotopage.de/Boletales/slides/Boletus_luridus.html
Zugriff 20. Juni 2013

Anm. 24:
http://www.pilzfotopage.de/Agaricales/slides/Coprinus_micaceus.html
Zugriff 20. Juni 2013

Anm. 25:

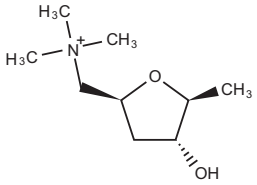


Coprin

Anm. 26:
http://www.interhias.de/schwammerlseiten/galerie/thumbnailseiten/inocybeerubescens.html
Zugriff 20. Juni 2013

Anm. 27:
http://www.pilzepilze.de/galerie/d/2082-2/1
Zugriff 20. Juni 2013

Anm. 28:



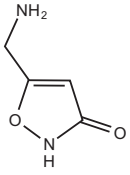
Muscarin

Anm. 29:
http://www.pilzfotopage.de/Agaricales/slides/Amanita_muscaria.html
Zugriff 20. Juni 2013

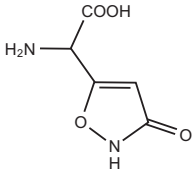
Anm. 30:
http://www.pilzteam-bayern.de/galerie/displayimage.php?pid=34
Zugriff 20. Juni 2013

Anm. 31:
http://www.pilzfotopage.de/Agaricales/slides/Amanita_pantherina.htm
Zugriff 20. Juni 2013

Anm. 32:



Muscimol



Ibotensäure

Anm. 33:
http://www.pilzfotopage.de/Boletales/slides/Paxillus_involutus.html
Zugriff 20. Juni 2013

http://www.123pilze.de/DreamHC/Download/KahlerKrempling.htm
Zugriff 20. Juni 2013

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.

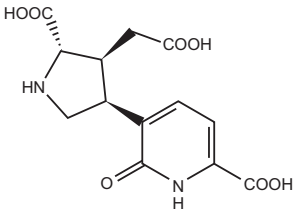
Anm. 35:
http://www.mushroomexpert.com/tricholoma_equestre.html
Zugriff 20. Juni 2013

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:
http://www.montagna.tv/cms/wp-content/uploads/2011/07/clitocybe-amoeno-lens-3.5.jpg
Zugriff 20. Juni 2013

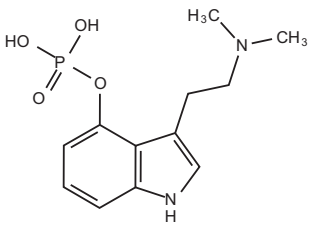
Anm. 38:



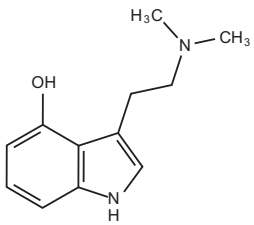
Acromelsäure

Anm. 39:
http://www.psylocibin.de/mushrooms/semilanceata/semilanceata.html
Zugriff 20. Juni 2013

Anm. 40:



Psilocybin



Psilocin

Kapitel 113: Pathogene Pflanzen

Anm. 1:
http://en.wikipedia.org/wiki/File:Ricinus_communis_008.JPG
Zugriff 20. Juni 2013

Anm. 2:
http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/7/7c/Abrus_precatorius.JPG
Zugriff 20. Juni 2013

Anm. 3:
Blüten:
http://bergmandl.heimat.eu/was_blueht/lila/original/Tollkirsche.html
Zugriff 20. Juni 2013

Früchte:
http://www.giftpflanzen.com/Copyright_giftpflanzen.com/atropa_belladonna.jpg
Zugriff 20. Juni 2013

Anm. 4:
http://www.awl.ch/heilpflanzen/datura_stramonium/stechapfel_2.jpg
Zugriff 20. Juni 2013

Anm. 5:
http://www.awl.ch/heilpflanzen/hyoscyamus_niger/index.htm
Zugriff 20. Juni 2013

Anm. 6:
(Engelstrompete)
http://www.hardytropicals.org/images/blog/brugmansia.jpg
Zugriff 20. Juni 2013

Anm. 7:
Mandragora, Blüte:
http://commons.wikimedia.org/wiki/File:M_officinarun_flower.jpg
Zugriff 20. Juni 2013

Mandragora, Früchte:
http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Mandragora_officinarum_fruits.jpg
Zugriff 20. Juni 2013

Anm. 8:
Roter Fingerhut
http://en.bestpicturesof.com/digitalis
Zugriff 20. Juni 2013

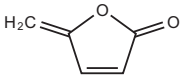
Anm. 9:
http://en.wikipedia.org/wiki/File:Digitalis_lanata_004.JPG
Zugriff 20. Juni 2013

Anm. 10:
Oleander
http://de.wikipedia.org/wiki/Oleander
Zugriff 20. Juni 2013

Anm. 11:
Krainer Tollkraut (Glockenbilsenkraut)
http://www.awl.ch/heilpflanzen/scopolia_carniolica/glockenbilsenkraut.jpg
Zugriff 20. Juni 2013

Anm. 12:
Christrose
http://commons.wikimedia.org/wiki/File:2006-12-18Helleborus_niger09.jpg
Zugriff 20. Juni 2013

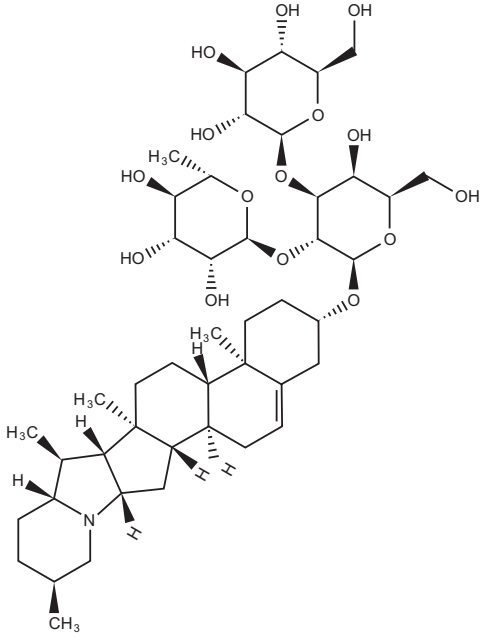
Anm. 13:



Protoanemonin

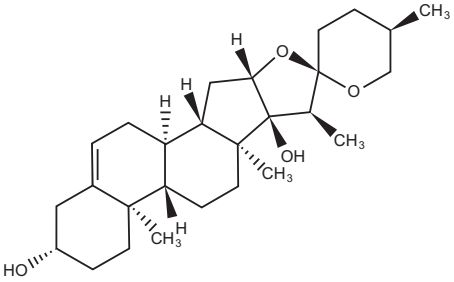
Anm. 14:
Strophantin wird in der Cardiologie nicht mehr verwendet, Strophantus-Arten wachsen nicht in Deutschland. Strophantin ist ein Disaccharid, PubChem CID 24846181.
Convallatoxin ist enthalten im Maiglöckchen, ist ein Monosaccharid, PubChem CID 441852.
Thevetin ist enthalten im Oleander, ist ein 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:
Solanin



Anm. 16:
Einbeere
http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Datei:Paris-quadrifolia(vonSeite).jpg&filetimestamp=2005111303301
Zugriff 20. Juni 2013

Anm. 17:



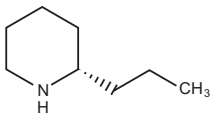
Pennogenin

Anm. 18:
Gefleckter Schierling
http://commons.wikimedia.org/wiki/Conium_maculatum?uselang=de
Zugriff 20. Juni 2013

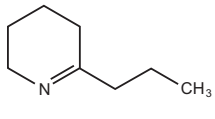
http://www.flickr.com/photos/charliehickey/5817553515/
Zugriff 20. Juni 2013

Anm. 19:
http://www.botanikus.de/Aronstab2.jpg
Zugriff 20. Juni 2013

Anm. 20:



Coniin



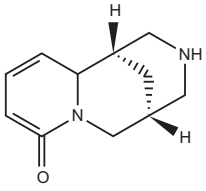
γ-Conicein

Anm. 21:
Platon (wahrscheinlich zwischen 385 und 378 v. Chr.) Φαιδών (Phaidon), Strophen 117 und 118.
http://www.opera-platonis.de/Phaidon.html
Zugriff 20. Juni 2013

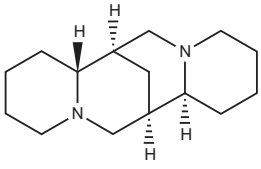
Anm. 22:
Blüten:
http://www.botanikus.de/Goldregen4-gr.jpg
Zugriff 20. Juni 2013

Schoten:
http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Laburnum_anagyroides_A.jpg
Zugriff 20. Juni 2013

Anm. 23:



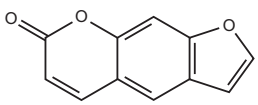
Cytisin



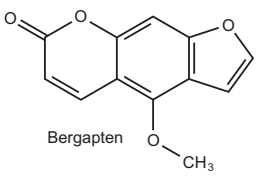
Spartein

Anm. 24:
http://it.wikipedia.org/wiki/File:Riesenbaerenklau3.jpg
Zugriff 20. Juni 2013

Anm. 25:



Psoralen

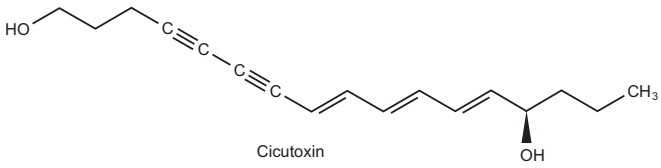


Bergapten

Anm. 26:
Schempp CM, Schopf E, Simon JC (2002) Durch Pflanzen ausgelöste toxische und allergische Dermatitis (Phytodermatitis). 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 20. Juni 2013

Anm. 28:

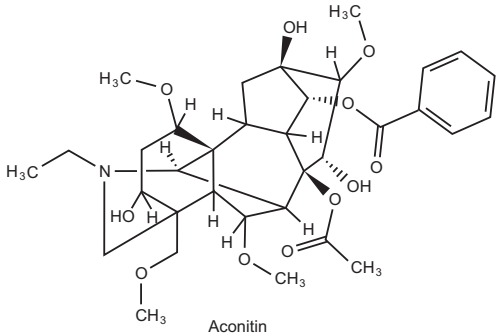


Cicutoxin

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 20. Juni 2013

Anm. 31:



Aconitin

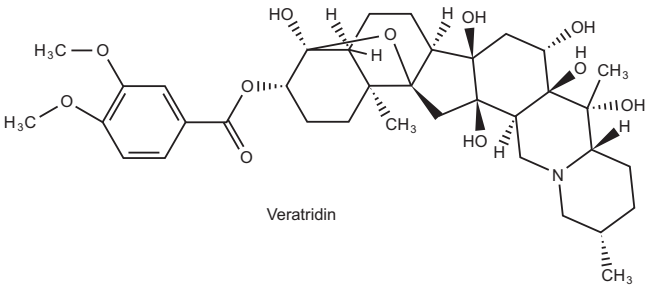
Anm. 32:
Weijters BJ, Verbunt RJ, Hoogsteen J, Visser RF (2008) Salade malade: malignant ventricular arrhythmias due to an accidental intoxication with Aconitum napellus. Neth Heart J 16:96-99.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18345331

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

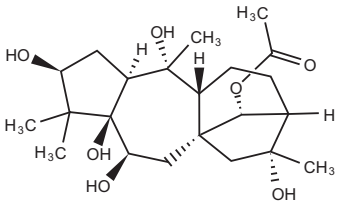
Anm. 33:
http://commons.wikimedia.org/wiki/Category:Veratrum%20album?uselang=de
Zugriff 20. Juni 2013

Anm. 34:



Veratridin

Anm. 35:



Andromedotoxin

Anm. 36:

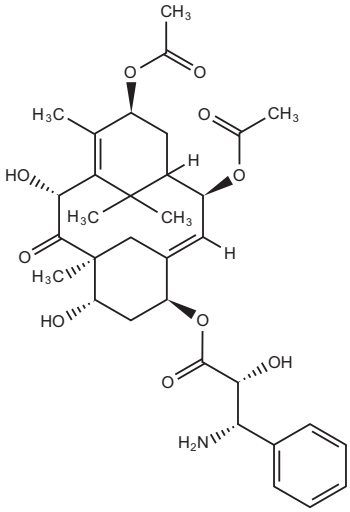
Desel N, Neurath H (1998) Vergiftung mit “Pontischem Honig” Toxichem+Krimitech 65:63-64

Wellhöner H (1999) Über Grayanotoxin (Andromedotoxin, Rhomotoxin) Toxichem + Krimitech 66: 91-93

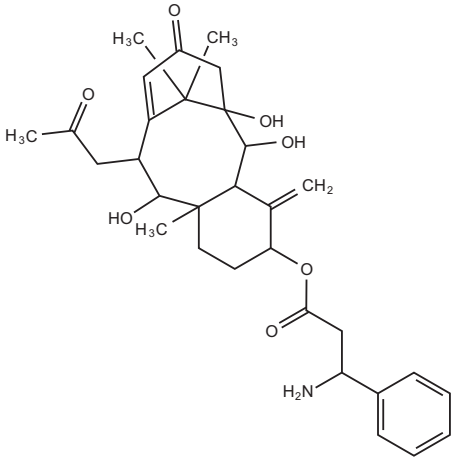
Demircan A, Keles A, Bildik F, Aygencel G, Dogan NO, Gomez HF (2009) Mad honey sex: therapeutic misadventures from an ancient biological weapon. Ann Emerg Med 54:824-829.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19683834

Anm. 37:
http://www.botanikus.de/Eibe.jpg
Zugriff 20. Juni 2013

Anm. 38:



Taxin A

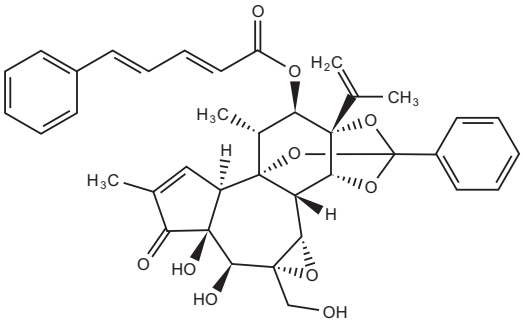


Taxin B

Anm. 39:
http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/e/e2/Gewoehnlicher_Seidelbast_Daphne_mezereum.jpg
Zugriff 20. Juni 2013

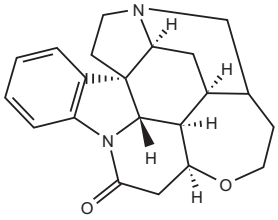
http://www.hikr.org/gallery/photo124491.html
Zugriff 20. Juni 2013

Anm. 40:



Mezerein

Anm. 41:
Herbstzeitlose
http://en.wikipedia.org/wiki/File:Colchicum_autumnale.jpg
Zugriff 20. Juni 2013



Strychnin

Anm. 42:

Kapitel 114: Giftige Meerestiere

Anm. 1:
Mebs D (2010) Gifttiere. Ein Handbuch für Biologen, Toxikologen, Ärzte und Apotheker. 3. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft

Anm. 2:
http://www.profitaucher.de/images/Fotos/Antiquallen-Plan/Feuerqualle_von_oben.jpg
Zugriff 20. Juni 2013

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 20. Juni 2013

http://cache2.allpostersimages.com/p/LRG/38/3816/67BYF00Z/poster/dirscherl-reinhard-luminescent-jellyfish-pelagia-noctiluca-france-mediterranean-sea.jpg
Zugriff 20. Juni 2013

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 20. Juni 2013

Anm. 7:
Portugiesische Galeere

http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/c/c3/Portuguese_Man-O-War_%28Physalia_physalis%29.jpg/292px-Portuguese_Man-O-War_%28Physalia_physalis%29.jpg
Zugriff 20. Juni 2013

http://t0.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcRAABWYL4eOmNZaD7IF09f1ZPnzf-7qrvL8CgrrrohgID5INbF9Nqk2bfsw
Zugriff 20. Juni 2013

http://upload.wikimedia.org/wikipedia/en/thumb/a/a4/Physalia_physalis.JPG/800px-Physalia_physalis.JPG
Zugriff 20. Juni 2013

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://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/7/78/Anemonia_sulcata_1_by_Line1.jpg/300px-Anemonia_sulcata_1_by_Line1.jpg
Zugriff 20. Juni 2013

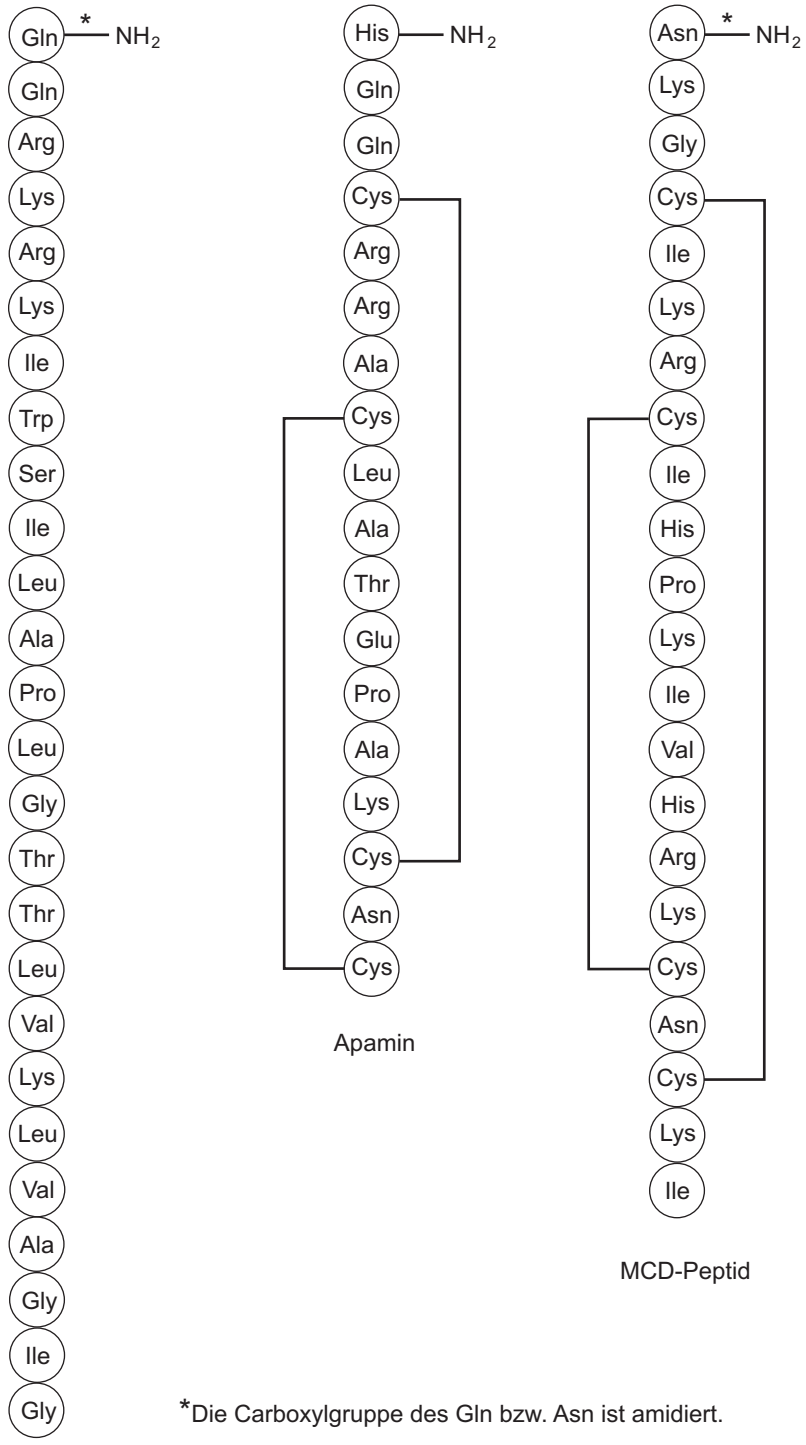
Anm. 10:
Petermännchen
http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/0/03/Trachinus_draco.jpg/300px-Trachinus_draco.jpg
Zugriff 20. Juni 2013

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



*Die Carboxylgruppe des Gln bzw. Asn ist amidiert.

Anm. 1:
Anm. 2:
Antonicelli 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:
Antonicelli 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

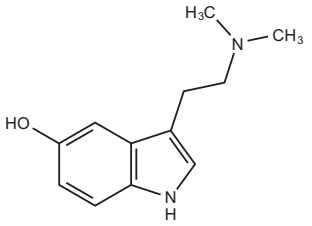
Monte AA, Bucher-Bartelson B, Heard KJ (2011) A US Perspective of Symptomatic Latrodectus spp. Envenomation and Treatment: A National Poison Data System Review. Ann Pharmacother 45:1491-1498.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22116992

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

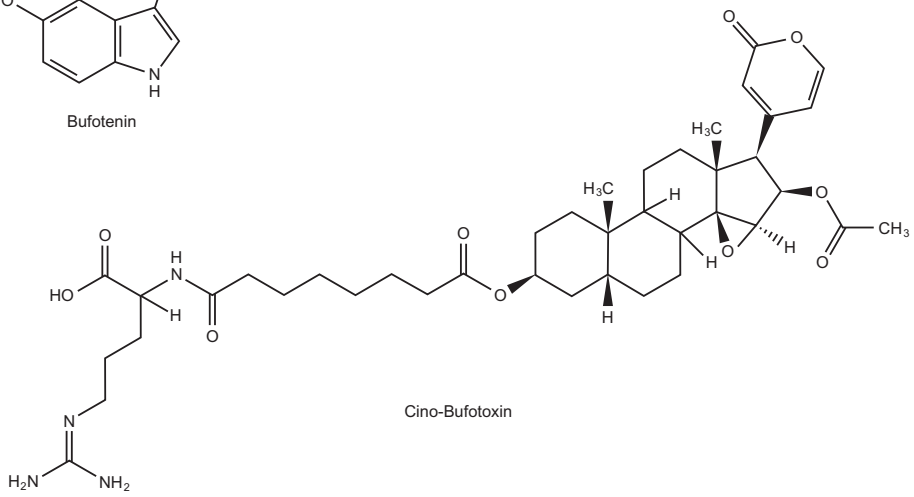
Anm. 9:
Feldskorpion
http://www.aurga.com/image/buthus_occitanus_paris.jpg
Zugriff 20. Juni2013

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:



Bufotenin



Cino-Bufotoxin

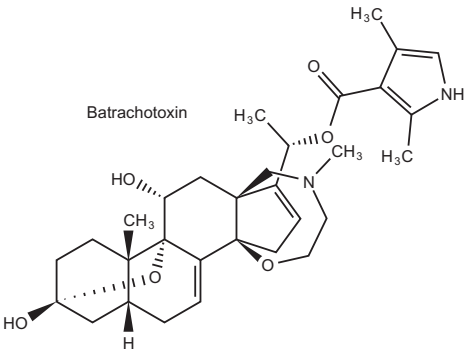
Anm. 12:

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

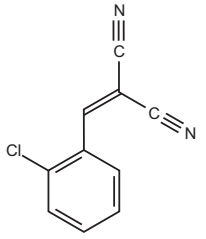
Anm. 13:



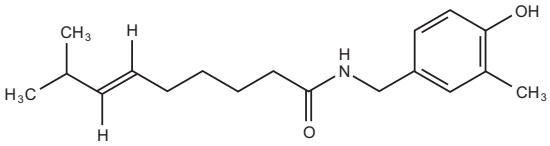
Anm. 14:
Wer in die Berge geht, sollte sich vorher bei der Bergwacht erkundigen, ob sein Mobiltelefon und das darauf implementierte Funksystem (D1, D2,...) aus den Bergen Verbindung aufnehmen kann. Beispiel: Noch im Jahr 2012 starben in Kärnten verunglückte Bergwanderer, die mit ihrem Mobiltelefon keine Verbindung aufbauen konnten.

Kapitel 116: Anwendung von toxischen Stoffen durch Menschen gegen Menschen und Wirbeltiere

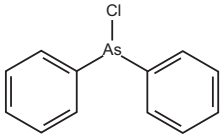
Anm. 1:



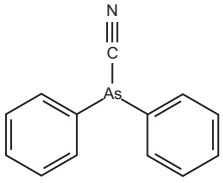
CS 1
2-Chlorbenzylidenmalonsäuredinitril



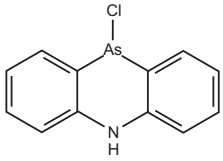
Capsaicin, OC



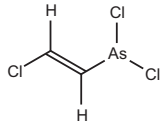
Clark 1, DA
Diphenylchlorarsin



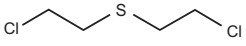
Clark 2, DC
Diphenylcyanarsin



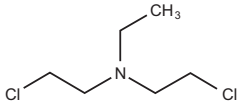
Adamsit, DM
Diphenylaminchlorarsin



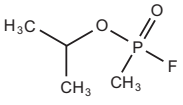
Lewisit 1, L-1
2-Chlorvinylarsindichlorid



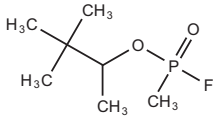
Schwefel-Lost, Senfgas, H
Bis-(2-chlorethyl)sulfid



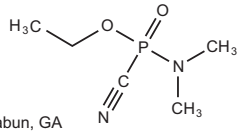
Stickstoff-Lost, HN-1
Bis-(2-chlorethyl)ethylamin



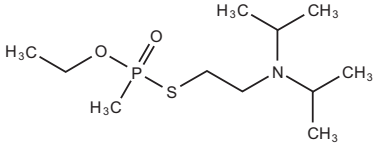
Sarin, GB



Soman, GD

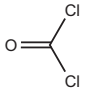


Tabun, GA

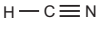


VX

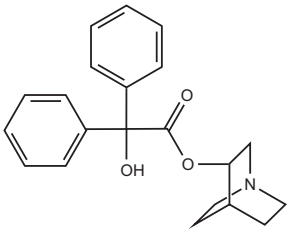
Chlorgas, CL



Phosgen, CG

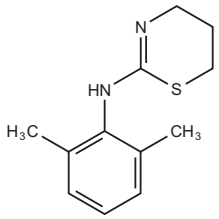


Cyanwasserstoff, AC

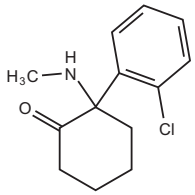


3-Chinuclidinylbenzilat, BZ

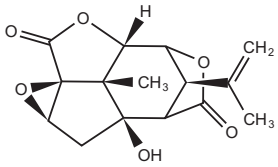
Anm. 2:



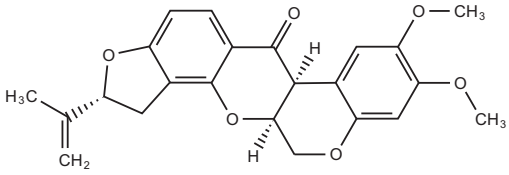
Xylazin



Ketamin



Picrotoxinin



Rotenon

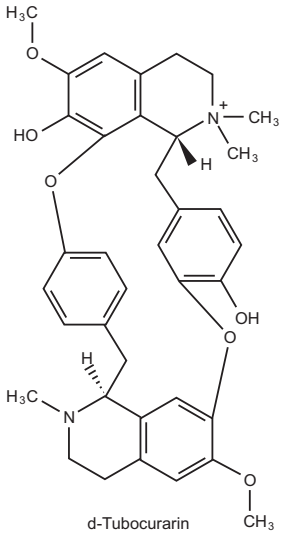
Picrotoxinin wurde nach der Notierung von de.Wikipedia gezeichnet.

Anm. 3:
Ziebolz B (2008) Giftmord und Arsen - Der Nachweis eine Volksgiftes.
http://www.laborundmore.de/archive/575588/Giftmord-und-Arsen-Der-Nachweis-eines-Volksgiftes.html
Zugriff 20. Juni 2013

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 auf Betreiben seiner vierten Gemahlin Agrippina. Die Evidenz ist indirekt und nicht sicher.

Anm. 5:



d-Tubocurarin

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 malononitrile 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

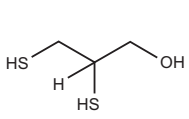
Cortright DN, Szallasi A (2009) TRP channels and pain. Curr Pharm Des 15:1736-1749.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19442187

Anm. 7:

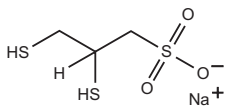
Platanias LC (2009) Biological responses to arsenic compounds. J Biol Chem 284:18583-18587.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19363033

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

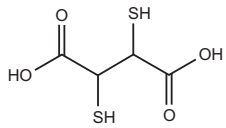
Anm. 8:



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 As_2O_3 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

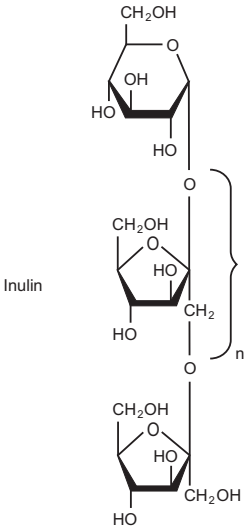
Kapitel 117: Antidote

Anm. 1:
nach Zilker Th (2012) Antidotarium.
http://www.rote-liste.de/Online/texte/antidotarium.pdf
Zugriff 20. Juni 2013

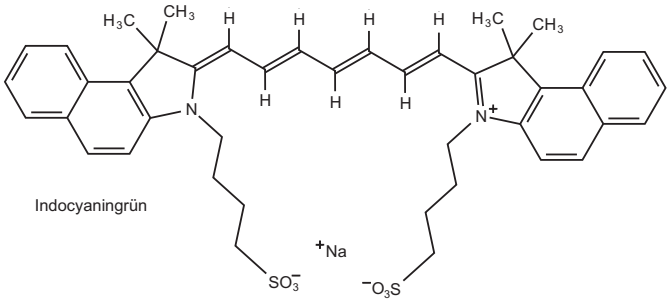
Anm. 2:
www.lannacher.at/fachinfo/1300353565.pdf
dort auch Dosierungen. Zugriff 15. Feb. 2013.

Kapitel 118: Diagnostika

Anm. 1:

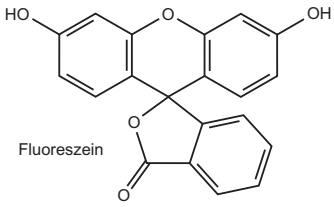


Anm. 2:



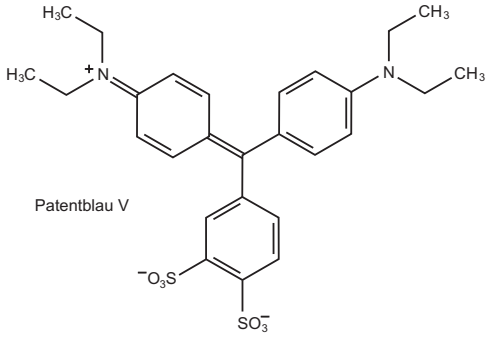
Anm. 3:
Bekannte Abschwächer u.a. Haloperidol, Opiumalkaloide, Heroin, Methadon, Phenobarbital, Phenylbutazon. Bekannte Verstärker: Probenecid, Rifampicin.

Anm. 4:



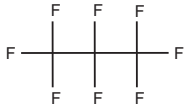
Fluoreszein

Anm. 5:



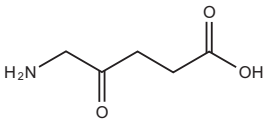
Patentblau V

Anm. 6:

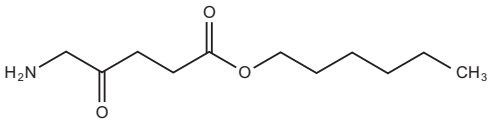


Perflutren

Anm. 7:



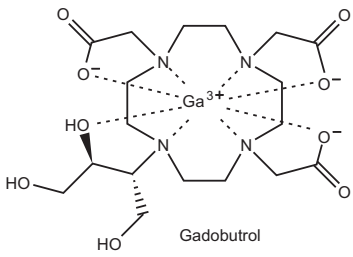
5-Aminolävulinsäure (Gadovist^{R})



Hexyl-5-amino-4-oxopentanoat (HEXVIX^{R})

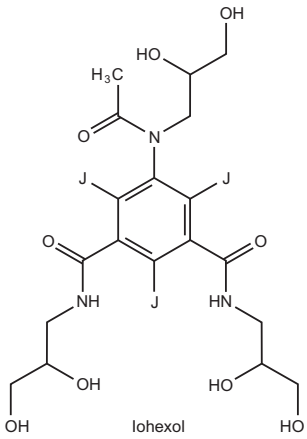
Anm. 8:
Das Präparat darf nur von Urologen mit spezieller Schulung eingesetzt werden. Nach Blasenentleerung werden 50 ml der 8 mmolaren Lösung in die Blase instilliert. Nach 60 min wird die Blase entleert und die Cystoskopie begonnen.

Anm. 9:



Gadobutrol

Anm. 10:



Iohexol