

# **Ergänzungsvorlesung zum Modul 2.1 "Grundlagen der Pharmakologie und Toxikologie"**

Die zeitliche Abfolge der Vorlesungstermine variiert evtl. aus organisatorischen Gründen in den verschiedenen Durchgängen. Einzelne Termine können aufgrund von Feiertagen ggf. entfallen.

## **Allgemeine Pharmakologie**

### **1. Allgemeine Pharmakologie**

Organisatorisches zum Ablauf des Moduls 2.1.

Begriffsbestimmungen in Pharmakologie und Toxikologie, Arzneimitteldefinition.

Teilgebiete der Pharmakologie: Experimentelle Pharmakologie, Klinische Pharmakologie, Molekulare Pharmakologie, Toxikologie.

Unterschiedliche Applikationsformen von Arzneimitteln.

Grundlagen der Pharmakodynamik (Arzneimitteltargets, Dosis-Wirkungs-Beziehung) und Pharmakokinetik (Aufnahme, Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung von Arzneimitteln).

Begriffsdefinitionen: Therapeutische Breite, Placebo-Wirkung

### **2. Rezeptorkonzept in der Pharmakologie**

Allgemeine Wirkungsweisen von Arzneimitteln; nicht-rezeptorvermittelt, rezeptorvermittelt. Pharmakologische Charakterisierung von Rezeptoren; Methodik, Agonisten, Antagonisten, pharmakologische Klassifizierung von Rezeptoren. Molekulare Charakterisierung von Rezeptoren.

### **3. Arzneimittelentwicklung und Zulassung**

Arzneimittel sollen sicher und wirksam sein.

Erläutert werden die klinischen und präklinischen Forschungsprogramme, die diese Ziele evaluieren und zur Zulassung zum therapeutischen Markt führen.

### **4. Pharmakokinetik**

Kenntnis der Definition und medizinischen Bedeutung folgender Begriffe: Clearance, Verteilungsvolumen, AUC, Halbwertszeit, Kumulation, Kompartimentmodelle, Eliminationskinetik 0. und 1. Ordnung, Aufsättigungsdosis und Erhaltungsdosis, Dosierungsintervall, Talspiegel und Spitzenspiegel.

Die genannten Begriffe und deren Anwendung in der Arzneitherapie werden an Beispielen wichtiger Arzneimittel erläutert, und die Studierenden sollen nach der Vorlesung in der Lage sein, den Konzentrationsverlauf von Arzneimitteln in Blut und Geweben nach unterschiedlichen Dosierungsformen (iv-Bolusinjektion, iv-Infusion, subcutane, intramuskuläre, transkutane, orale und rektale Verabreichung) anschaulich darzustellen.

Darstellung der Anwendung pharmakokinetischer Prinzipien beim therapeutischen Drug-Monitoring.

## 5. Resorption, Bioverfügbarkeit

Kenntnis folgender Begriffe: Aktiver und passiver Transport über Membranen und molekulare Grundlagen (Transporter wie MDR1 und MRP1 bis 6), nichtionische Diffusion, pH-Abhängigkeit.

Verfahren, mit denen die Resorption von Arzneimitteln über die Haut und Schleimhaut beeinflusst werden kann (Galenik); Beziehung dieser Vorgänge zu pharmakokinetischen Größen wie Resorption, Lagtime, Bioverfügbarkeit, Bioäquivalenz, first-pass-Effekt; Blut-Hirn-Schranke: Medizinische Bedeutung und molekulare Grundlagen.

## 6. Arzneimittelmetabolismus, Ausscheidung

*Arzneimittelmetabolismus:*

Bedeutung der Arzneistoff-Biotransformation für Wirkstärke und Wirkdauer von Arzneimitteln. Prodrug-Prinzip. Phase-I und Phase-II-Metabolismus, Substratspezifität bei der Cytochrom-P450-vermittelten Arzneistoff-Biotransformation, typische Substrate der Enzyme CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4. Konzept der metabolischen Aktivierung (Toxifizierung) und Deaktivierung (Detoxifizierung); Organe, die an der Arzneistoff-Biotransformation beteiligt sind; medizinische Bedeutung von Arzneimittelmetaboliten an Beispielen.

*Ausscheidung:*

Mechanismen der Arzneimittelausscheidung in der Niere (renale Filtration und tubuläre Sekretion), Mechanismen der hepatischen Arzneimittelausscheidung; totale, renale und hepatische Clearance, Veränderungen der Arzneimittelausscheidung bei gestörter Funktion der Organe Niere, Leber und Herz und entsprechende Anpassung der Dosierung.

## 7. Interaktionen

Medizinische Bedeutung von Arzneimittel-Interaktionen: Verstärkung oder Abschwächung erwünschter und unerwünschter Arzneimittelwirkungen.

Mechanismen von Interaktionen in der Pharmakokinetik: Komplexbindung, Gefahren beim Mischen von Injektionslösungen, Veränderungen der Magen-Darm-Motilität.

Interaktionen im Fremdstoffmetabolismus: Enzyminhibition und Enzyminduktion (Mechanismen und charakteristische Beispiele).

Interaktionen bei der renalen Ausscheidung: pH-Abhängigkeit und Konkurrenz bei der Sekretion.

Beispiele von Interaktionen an Rezeptoren, Zielenzymen oder Zielorganen der Arzneitherapie; Kenntnis einiger Medikamente bzw. Medikamentengruppen, bei denen die Beachtung möglicher Interaktionen besonders wichtig ist.

## 8. Pharmakogenetik

Kenntnis der Häufigkeit und medizinischen Bedeutung typischer Polymorphismen im Arzneistoffwechsel: Cytochrom-P450-2C9, -2C19, und -2D6, Arylamin-N-Acetyltransferase 2, Glutathion-S-Transferase M1 und T1, Thiopurin-S-Methyltransferase, Dihydropyrimidin-Dehydrogenase, Glucuronyltransferase Typ 1A1.

Kenntnis einiger Varianten von Arzneimittelrezeptoren und anderer für die Arzneitherapie wichtiger Proteine: Beta-Rezeptoren, Blutgerinnungsfaktor V (Variante Typ Leiden), Vitamin-K-Epoxid-Reduktase.

## 9. Abhängigkeit

*Allgemeines:* Toleranz / körperlicher Entzug vs. Abhängigkeit / Rückfalltendenz, Ansatzpunkte für Arzneitherapie: Dopamin / Belohnungssystem, Noradrenalin / Entscheidungssystem, Agonisten, Antagonisten, Aversiva, „Anti-Craving“-Substanzen, Symptomkontrolle.

*Alkoholabhängigkeit:* Thiaminmangel: Beri-Beri, Kardio- und Neurotoxizität, Wernicke-Korsakov-Syndrom; Substitution (Vitamin B1 / Benfotiamin). Akuter Entzug: lang wirksame Benzodiazepine, Barbiturate incl. Clomethiazol, sedierende Antidepressiva, Clonidin, Neuroleptikum + Antiepileptikum. Langfristiger Abstinenzerthalt: Naltrexon, Acamprosat, Disulfiram, Topiramamat, Ondansetron.

*Nikotin:* noradrenerge Antidepressiva Bupropion, Nortriptylin; Vareniclin.

Interaktionen bei Aufhören / Wiederaanfangen mit Rauchen: Katecholamine, CYP1A2

*Opioide:* Naloxon / Naltrexon, Codein / DHC / Heroin, D/L-Methadon / Levomethadon, Buprenorphin. Take-home → Todesfälle im Umfeld.

## Allgemeine und spezielle toxikologische Themen

### 10. Klinische Toxikologie und Lösemittelvergiftungen

Spezifische Diagnostik bei akuten Vergiftungen: Giftinformationszentren, toxikologische Analytik.

Akute Vergiftungen durch organische Lösemittel (GHB, Methanol, Glycole).

### 11. Giftentfernungsmaßnahmen und biogene Gifte

Spezifische Therapieverfahren bei akuten Vergiftungen: Resorptionsverminderung und beschleunigte Elimination.

Aktiv und passiv giftige Tiere, giftige Pflanzen und Pilze.

### 12. Atemgifte und Schwermetallvergiftungen

Atemgifte (CO, HCN). Reizgase. MetHb-Bildner.

Antidote incl. Chelatbildner (Dimercaptopropansulfonsäure = DMPS, Deferoxamin); Eisen(III)-hexacyanoferrat(II).

### 13. Krebserzeugende Arbeitsstoffe

Vorstellung der häufigsten krebserzeugenden Arbeitsstoffe (Asbest, ionisierende Strahlung, aromatische Amine, Benzol, Vinylchlorid, Trichlorethen, Eichen-/ Buchenholzstaub, Arsen, Chromat, Nickel und Passivrauchen).

Wirkungsmechanismen an den Beispielen Benzol, Trichlorethylen, Vinylchlorid und Asbest; Krebs als Berufskrankheit, Dosis-Zeit-Gesetz der Kanzerogenese.

### 14. Organische Arbeitsstoffe

Wirkungen und Wirkungsmechanismen von organischen Arbeitsstoffen bei chronischer Exposition. Biomonitoring der Exposition – Beispiele (Organische Lösungsmittel, Isocyanate, Kunststoffmonomere).

### 15. Relevante Schadstoffe in der Umweltmedizin

Wirkungsmechanismen; umweltmedizinische Bedeutung und Biomonitoring der Stoffe Blei, Quecksilber, Cadmium, Kupfer, Nickel; Bedeutung von Referenz- und HBM-Werten.

## **16. Mechanismen der chemischen Kanzerogenese**

Direkte und indirekte genotoxische Stoffe und Mechanismen der chemischen Kanzerogenese; umweltmedizinische Bedeutung; Tabakrauch, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe PAKs (Beispiel: Benzo(a)pyren), Nitrosamine, Aflatoxine und Arsen.

## **Spezielle therapeutische Probleme**

### **17. Antiepileptika**

Anfallsformen; wichtigste Angriffsorte und Wirkmechanismen der gebräuchlichen Antiepileptika (Phenytoin, Carbamazepin, Valproinsäure, Diazepam, Lorazepam, Phenobarbital, Gabapentin, Pregabalin). Kinetik und ableitbare Nebenwirkungen dieser Substanzen; Arzneimittelwechselwirkungen.

### **18. Virostatika**

Grundprinzipien der antiviralen Wirksamkeit von Pharmaka; Therapie von Herpes-Infektionen: Aciclovir, Ganciclovir. Influenza: Oseltamivir. Kinetik und unerwünschte Wirkungen der Substanzen. Interferone in der Therapie von Viruserkrankungen. Exemplarische Beispiele von Wirkstoffen in der HIV-Therapie: Zidovudin, Lamivudin; Nevirapin; Ritonavir; Enfuvirtid.

### **19. Antituberkulotika, Antimykotika**

*Antituberkulotika:* Substanzen: Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol, Pyrazinamid, Streptomycin; Kinetik, Wirkmechanismus (soweit geklärt) und Nebenwirkungen der einzelnen Substanzen. Problematik der Resistenzentwicklung; Bedeutung der Kombinationstherapie der Tuberkulose (4-fach, 3-fach, 2-fach).

Reservemedikamente bei Resistenz (nur Substanzgruppen).

*Antimykotika:* Übersicht über menschenpathogene Pilze; lokale und systemische Einsatzmöglichkeiten von Antimykotika. Wirkweise, Wirksamkeit, Kinetik und Nebenwirkungen der wichtigsten Substanzen.

Lokale Antimykotika: Nystatin, Clotrimazol (als Beispiel für ein lokal angewendetes Imidazolantimykotikum).

Systemisch eingesetzte Antimykotika: Amphotericin B in liposomaler Galenik, Fluconazol, Voriconazol, Terbinafin, Caspofungin, Flucytosin.

### **20. Pharmakotherapie bei alten multimorbiden Patienten**

In dieser Vorlesung werden die Studierenden mit den besonderen Problemen der Pharmakotherapie beim alten Menschen vertraut gemacht. Hierzu gehört, dass die Nierenfunktion im Alter in der Regel stärker eingeschränkt ist als die Leberfunktion.

Dies erfordert besondere Vorsicht bei der Verordnung ausschließlich oder vorwiegend renal eliminierten Medikamente. Der Verordner muss somit den Ausscheidungsweg des Pharmakons kennen. Als Faustregel kann gelten, dass lipophile Substanzen eher hepatisch, hydrophile eher renal eliminiert werden. Ferner muss der Verordner beim alten Menschen das tatsächliche Körpergewicht des Patienten beachten, während Dosierungsempfehlungen oft ein 70kg schwerer Normalpatient zugrunde liegt. Häufig, aber nicht immer, gilt in der Geriatrie die Dosierungsempfehlung: Start low, go slow.