

Inhalt

Vorwort — V

Autorenverzeichnis — XVII

Abkürzungsverzeichnis — XX

1	Pharmakologische Grundlagen — 1
1.1	Geschichte der Pharmakologie — 1
1.2	Begriffsbestimmungen — 2
1.2.1	Der Arzneimittelbegriff: arzneimittelrechtlich — 3
1.2.2	Der Arzneimittelbegriff: pharmakologisch — 4
1.2.3	Das Xenobiotikum — 4
1.2.4	Einführung in die Pharmakologie — 5
1.3	Pharmakokinetik — 6
1.3.1	Die Konzentrations-/Zeit-Kurven — 7
1.3.2	Die Aufnahme — 10
1.3.3	Die Verteilung — 12
1.3.4	Die Elimination — 13
1.3.4.1	Der First-pass-Effekt — 16
1.3.4.2	Die Bioverfügbarkeit (F) — 17
1.3.4.3	Die Clearance (Cl) — 18
1.3.4.4	Die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) und die Wirkdauer — 18
1.4	Pharmakodynamik — 20
1.4.1	Die Rezeptorthorie — 21
1.4.2	Rezeptor-vermittelte Wirkungen — 24
1.4.3	Rezeptorprofile — 25
1.4.3.1	Der „Flickerl-Teppich“ als Rezeptorprofil — 27
1.4.4	Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen — 29
1.4.4.1	Partielle Agonisten/partielle Antagonisten — 30
1.5	Interaktionen von Xenobiotika — 32
1.5.1	Einleitung — 32
1.5.2	Klassifikation von Interaktionen — 33
1.5.3	Pharmakodynamische Interaktionen — 35
1.5.3.1	PD1-Interaktionen — 35
1.5.3.2	PD2-Interaktionen — 37
1.5.3.3	PD3-Interaktionen — 38
1.5.3.4	PD4-Interaktionen — 39
1.5.4	Pharmakokinetische Interaktionen — 39
1.5.4.1	PK1-Interaktionen — 40

1.5.4.2	PK2-Interaktionen — 40
1.5.4.3	PK3-Interaktionen — 41
1.5.5	Fazit — 42
1.6	Identifizierung von Arzneimittelinteraktionen — 44
1.6.1	Potentiell inadäquate Medikationen (PIM) — 46
1.6.2	Die Arbeitsgemeinschaft Arzneimitteltherapie bei psychiatrischen Erkrankungen (AGATE) — 47
1.6.3	Datenbanken zur Identifizierung von Arzneimittelinteraktionen — 49
1.6.3.1	Verfügbare Datenbanken zur Risikobewertung von Interaktionen — 49
1.6.3.2	Umgang mit Datenbanken — 58
1.6.4	Tabelle der Stoffwechselwege — 60
1.7	Wirkstoffkonzentrationsbestimmungen zur Therapieleitung — 108
1.7.1	Individualisierung der Arzneimitteltherapie: Ausrichtung auf die Wirkstoffkonzentration — 109
1.7.2	Irrationale und emotionale Gründe gegen Wirkstoffkonzentrationsbestimmungen — 111
1.7.2.1	Schlecht verträgliche Wirkstoffe — 111
1.7.2.2	Das Kosten-„Problem“ für Wirkstoffkonzentrationsbestimmungen — 111
1.7.2.3	Gibt es eine Korrelation zwischen Wirkstoffkonzentration und Wirkung? — 112
1.7.2.4	Die „klinische Erfahrung“ — 113
1.7.3	Wirkstoffkonzentrationsbestimmungen nach dem heutigen Stand der medizinischen Wissenschaft — 113
1.7.4	Wirkstoffkonzentrationsbestimmungen in Körperflüssigkeiten — 114
1.7.4.1	Blut (Plasma, Serum) — 114
1.7.4.2	Speichel — 115
1.7.4.3	Liquor — 116
1.7.4.4	Schweiß — 117
1.7.4.5	Urin — 117
1.7.5	Probennahme, Versand und Analyse im Routinelabor — 119
1.7.5.1	Zeitpunkt der Probennahme — 119
1.7.5.2	Versand der Probe — 119
1.7.5.3	Intra- und Inter-Labor-Streuung der Analyseergebnisse — 119
1.7.6	Chemisch-analytische Methoden zur Wirkstoffkonzentrationsbestimmung — 124
1.7.6.1	Chromatographische Verfahren — 124
1.7.6.2	Immunoassays — 126
1.7.6.3	Photometrie — 127
1.7.7	Ergebnisübermittlung zu einer Wirkstoffkonzentrationsbestimmung — 128

1.7.7.1	Rückmeldung einer kommentierten Wirkstoffkonzentration — 129
1.7.7.2	Entwicklung des klinisch-pharmakologischen Befundes zu Wirkstoffkonzentrationsbestimmungen — 130
1.7.7.3	Der klinisch-pharmakologische Befund zu Wirkstoffkonzentrationen (TDM-Befund) — 131
1.7.7.4	Die 9-Felder-Tafel der Wirkstoffkonzentrationsbestimmung — 148
1.7.7.5	Die Xenobiotika-Stoffwechselwegetabelle — 152
1.7.7.6	Einsicht in Vorbefunde — 152
1.7.7.7	Die klinisch-pharmakologische Interpretation — 153
1.7.8	Die internetbasierte Plattform „KONBEST“ zur klinisch-pharmakologischen Befundung von Wirkstoffkonzentrationen — 154
1.7.9	Die Qualität der verfügbaren Daten — 155
1.7.9.1	Stellenwert der Referenzbereiche für die klinische Praxis — 156
1.7.10	Probleme für die Umsetzung in der kassenärztlichen Versorgung — 156
1.7.11	Die Consensus-Leitlinie für Wirkstoffkonzentrationsbestimmungen — 157
1.7.12	Concentratio, non dosis facit venenum — 159
1.8	Pharmakotherapie im Kindes- und Jugendalter — 164
1.8.1	Alterstypische Veränderungen der Pharmakokinetik und der Pharmakodynamik — 164
1.8.2	Verordnungsverhalten in der Kinder- und Jugendpsychiatrie — 166
1.8.2.1	Patientenkollektiv — 166
1.8.2.2	Untergruppe: Verhaltens- und emotionale Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend (ICD-10: F9x) — 169
1.8.3	Therapeutisches Drug Monitoring in der Kinder- und Jugendmedizin — 172
1.8.3.1	Diffusion von Pharmaka aus dem Plasmakompartiment in den Speichel — 173
1.8.3.2	Notwendige Voraussetzungen für aussagekräftige Wirkstoffkonzentrationsbestimmungen im Speichel (STDM) — 173
1.9	Verordnungsverhalten in der Geriatrie und der Stellenwert des Therapeutischen Drug Monitorings — 175
1.9.1	Pharmakokinetische Besonderheiten des älteren Menschen — 175
1.9.2	Prästationäre Arzneimittelverordnungen an ältere Menschen — 176
1.9.2.1	Verordnung von Nicht-Psychopharmaka — 176
1.9.2.2	Verordnung von Antipsychotika — 177
1.9.2.3	Verordnung von Sedativa — 178
1.9.2.4	Verordnung von Antidepressiva — 178
1.9.2.5	Verordnung von Antidementiva — 179
1.9.2.6	Potentiell inadäquate Medikationen (PIM) — 179
1.9.2.7	Polymedikation — 180

1.9.3	Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) — 180
1.9.3.1	Wirkstoffkonzentrationsbestimmungen im höheren Lebensalter — 181
1.9.4	Fazit — 186

2 Pharmakogenetik — 189

2.1	Molekularbiologie der Zelle — 189
2.1.1	Aufbau der Zelle — 189
2.1.1.1	Zellmembran — 189
2.1.1.2	Zytoplasma und Zytosol — 191
2.1.1.3	Zellkern — 191
2.1.1.4	Endoplasmatisches Retikulum — 192
2.1.1.5	Ribosomen — 192
2.1.1.6	Golgi-Apparat — 192
2.1.1.7	Mitochondrien — 193
2.1.1.8	Lysosomen — 193
2.1.1.9	Peroxisomen — 193
2.1.1.10	Das Zytoskelett — 194
2.1.1.11	Centrosom — 194
2.1.2	Von der DNA zum Protein — 194
2.1.2.1	Transkription — 196
2.1.2.2	Translation — 197
2.1.3	Mutation, Polymorphismus und Variante — 198
2.1.4	Allel, Genotyp und Haplotyp — 200
2.1.5	Vererbung — 201
2.2	Grundlagen der Pharmakogenetik — 202
2.2.1	Medikamenten-Metabolismus — 204
2.2.1.1	Genetischer Hintergrund — 205
2.2.2	Phase-I-Enzyme — 208
2.2.2.1	Cytochrom-P450-Enzyme — 208
2.2.3	Dehydrogenasen — 212
2.2.3.1	Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) — 212
2.2.4	Phase-II-Enzyme — 212
2.2.4.1	Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT) — 212
2.2.4.2	UDP-Glucuronosyltransferase (UGT) — 213
2.2.4.3	N-Acetyltransferasen (NAT) — 213
2.2.4.4	Glutathion-S-Transferasen (GST) — 214
2.2.5	Transportproteine — 214
2.2.5.1	P-glycoprotein (MDR1, ABCB1) — 214
2.2.5.2	OATP1B1 (<i>SLCO1B1</i>) — 215
2.2.6	Drug Targets — 215

3	Pharmakogenetik in der Praxis — 218
3.1	Onkologie — 222
3.1.1	Tamoxifen — 227
3.1.2	Irinotecan — 229
3.1.3	Mercaptopurin — 231
3.1.4	5-Fluorouracil — 233
3.1.5	Imatinib — 235
3.1.6	Trastuzumab — 237
3.2	Psychopharmakotherapie — 244
3.2.1	Antidepressiva — 246
3.2.1.1	Pharmakokinetik der Antidepressiva — 246
3.2.1.2	Pharmakodynamik der Antidepressiva — 250
3.2.2	Antipsychotika — 253
3.2.2.1	Pharmakokinetik der Antipsychotika — 253
3.2.2.2	Pharmakodynamik der Antipsychotika — 254
3.2.2.3	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen der Antipsychotika — 256
3.2.3	Zusammenfassung — 257
3.3	Kardiologie — 260
3.3.1	Beta-blocker — 264
3.3.2	Antiarrhythmika — 266
3.3.3	Clopidogrel — 269
3.3.4	Vitamin-K-Antagonisten — 270
3.4	Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen — 275
3.4.1	Medikamentöse Behandlung der CED — 276
3.4.1.1	Medikamentenklassen — 276
3.4.1.2	Therapieprinzipien — 277
3.4.2	Pharmakogenetik bei CED — 278
3.4.2.1	<i>TPMT, NUDT15</i> und Thiopurin-induzierte Leukopenie — 279
3.4.2.2	MHC II und Thiopurin-induzierte Pankreatitis — 281
3.4.3	Pharmakogenetische Varianten ohne aktuellen Stellenwert in der klinischen Routine — 282
3.4.3.1	Thiopurine, Methotrexat und Calcineurin-Inhibitoren — 282
3.4.3.2	Glukokortikoide — 282
3.4.4	Biologika — 283
3.4.5	Zusammenfassung und Perspektive — 283
3.5	Anästhesie und Schmerzmitteltherapie — 287
3.5.1	Einfluss der genetischen Disposition auf die Anästhetikawirkung — 289
3.5.1.1	Muskelrelaxantien — 289
3.5.1.2	Volatile Anästhetika — 291
3.5.1.3	Opioidstoffwechsel — 292
3.5.2	Fazit — 294

3.6	Epilepsien — 296
3.6.1	Genetische Mechanismen von Epilepsien und ihre Bedeutung für die Behandlung und Prognose — 297
3.6.2	Genetische Biomarker für das Therapieansprechen — 300
3.6.3	Bedeutung von ADME-Genen für das Therapieansprechen — 300
3.6.3.1	Arzneimitteltransporter — 304
3.6.4	Genetische Biomarker für die Vorhersage von unerwünschten Arzneimittelwirkungen — 304
3.6.5	Zusammenfassung und Konsequenzen für die Behandlung — 305
3.7	Morbus Gaucher — 309
3.7.1	Biochemie und Pathophysiologie — 309
3.7.2	Klinik — 311
3.7.3	Therapie — 311
3.7.4	Eliglustat: Dosierung nach CYP-Genotyp — 312
3.8	Peptische Ulzera — 314
3.8.1	<i>Helicobacter-pylori</i> -induzierte peptische Ulzera — 316
3.8.1.1	Zusammenhang zwischen <i>Helicobacter-pylori</i> -Virulenzfaktoren und peptischer Ulzera — 317
3.8.1.2	Vakuolisierendes Cytotoxin A: VacA — 318
3.8.1.3	Cytotoxin-assoziiertes Antigen A: CagA — 319
3.8.1.4	<i>Outer inflammatory protein</i> : OipA — 319
3.8.1.5	<i>Blood group antigen binding adhesion</i> : BabA — 319
3.8.1.6	<i>Duodenal ulcer promoting gene</i> : dupA — 320
3.8.2	<i>Induced by contact with epithelium</i> : iceA — 320
3.8.3	Assoziation zwischen Wirts-Polymorphismen und peptischer Ulzera — 321
3.8.3.1	Interleukin-1 — 321
3.8.3.2	Tumornekrosefaktor α — 321
3.8.3.3	Interleukin-8 — 322
3.8.3.4	Interferon- γ — 322
3.8.3.5	Interleukin-10 — 322
3.8.3.6	Cytochrom 2C19 Polymorphismus — 323
3.8.4	NSAR/ASS-induzierte peptische Ulzera — 323
3.8.5	<i>Helicobacter pylori</i> und NSAR/ASS-induzierte peptische Ulzera — 324
3.8.6	Ideopathische peptische Ulzera — 325
3.8.7	Weitere Ursachen — 325
3.8.8	Therapieformen — 326
3.8.8.1	Antazida — 326
3.8.8.2	Histamin-H ₂ -Rezeptorantagonisten — 327
3.8.8.3	Protonenpumpeninhibitoren (PPIs) — 328
3.8.9	Einfluss des Cytochrom-P450 2C19 Polymorphismus auf die Therapie der peptischen Ulzera — 328

3.9	Hämatologische Erkrankungen — 332
3.9.1	Enzymopathien — 332
3.9.1.1	Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G6PD)-Mangel — 332
3.9.1.2	Pyruvatkinasemangel — 334
3.9.2	Hämoglobinopathien — 334
3.9.2.1	α-Thalassämia major und HbH-Krankheit — 334
3.9.2.2	β-Thalassämien — 335
3.9.2.3	Sichelzellerkrankung — 336
3.9.3	Membranopathien — 337
3.9.4	Hämoblastosen — 338
3.9.4.1	Leukämitherapie: Empfindlichkeitsreaktionen auf Asparaginase — 338
3.9.4.2	Leukämitherapie: 6-Mercaptopurin und Thiopurin-Methyltransferase (TPMT)-Mangel — 339
3.10	Medikamenten-induzierte Ototoxizität — 340
3.10.1	Aminoglykoside — 342
3.10.1.1	Wirkungsmechanismus Aminoglykoside — 342
3.10.1.2	Aminoglykosid-induzierte Ototoxizität — 342
3.10.1.3	Pathomechanismen der Aminoglykosid-induzierten Ototoxizität — 343
3.10.1.4	Pharmakogenetik Aminoglykosid-induzierter Ototoxizität — 344
3.10.1.5	Perspektiven — 347
3.10.2	Cisplatin — 348
3.10.2.1	Wirkungsmechanismus Cisplatin — 348
3.10.2.2	Cisplatin-induzierte Ototoxizität — 351
3.10.2.3	Pathomechanismen Cisplatin-induzierter Ototoxizität — 352
3.10.2.4	Pharmakogenetik Cisplatin-induzierter Ototoxizität — 353
3.10.2.5	Perspektiven — 362
3.10.3	Fazit — 362
3.11	Antivirale Therapie bei HIV und HCV — 376
3.11.1	HIV — 376
3.11.1.1	Cytochrome — 377
3.11.1.2	HLA-B*5701 — 377
3.11.2	Hepatitis-C-Virus — 377
3.11.2.1	<i>IL28B</i> — 378
3.11.2.2	<i>ITPA</i> — 378
3.11.3	Erregergenetik — 379
3.12	Morbus Parkinson — 380
3.12.1	Dopamin — 381
3.12.1.1	Dopaminbildung — 381
3.12.1.2	Dopaminrezeptoren — 382
3.12.1.3	Dopaminabbau — 382

3.12.2	Pathogenese — 384
3.12.3	Genetische Ursachen — 385
3.12.4	Diagnostik — 390
3.12.5	Pharmakogenetik — 392
3.12.6	Gentherapie — 396
3.12.7	Resümee — 398
3.13	Menopausale Hormontherapie — 401
3.13.1	Medikamentöse Behandlung — 402
3.13.2	Genetische Disposition und Brustkrebsrisiko — 407
3.13.3	Aktuelle Datenlage — 409
3.13.3.1	MHT und Gewebsdichte — 411
3.13.3.2	Methodische Probleme — 411
3.13.4	Fazit — 412
3.14	Genetische Faktoren in der klinischen Umweltmedizin — 417
3.14.1	Klinische Umweltmedizin – Ansätze und Vorgehensweisen — 417
3.14.2	Genetische Polymorphismen als ätiologisches Erklärungsmodell in der Umweltmedizin — 419
3.14.3	Genetische Polymorphismen in der umweltmedizinisch-klinischen Praxis — 420
3.15	Anwendungsgebiete in der forensischen Toxikologie — 424
3.15.1	Spezielle Aspekte forensischer Toxikologie — 424
3.15.2	Bedeutung der Pharmakogenetik forensisch relevanter Substanzen — 425
3.15.3	Schwierigkeiten und Ausblick — 429
3.15.4	Zusammenfassung/Schlussfolgerung — 430
3.16	Pharmakogenetik in der klinischen Forschung — 432
3.16.1	Arzneimittelentwicklung — 432
3.16.2	Regulatorische Leitlinien — 433
3.16.3	Retrospektive Pharmakogenetik — 434
3.16.4	Prospektive Pharmakogenetik — 434
3.16.5	Auswahl der Gene — 435
3.16.6	Auswahl der Polymorphismen — 436
3.16.7	Auswahl der Methoden — 437
3.16.8	Auswertung der Genotypisierungsdaten — 439
3.16.9	Einverständnis nach Aufklärung — 440
4	Chancen und Risiken Personalisierter Medizin aus gesellschaftlicher Perspektive — 441
4.1	Interessen der Patienten — 442
4.2	Prädiktive und präventive Medizin, Gerechtigkeit und Solidarität — 444
Register	447