

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 Rezeptortheorie — 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 (*SLCO1B1*) — **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	Betablocker — 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</i> , <i>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 *Helicobacter-pylori*-induzierte peptische Ulzera — **316**
- 3.8.1.1 Zusammenhang zwischen *Helicobacter-pylori*-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 *Outer inflammatory protein*: OipA — **319**
- 3.8.1.5 *Blood group antigen binding adhesion*: BabA — **319**
- 3.8.1.6 *Duodenal ulcer promoting gene*: dupA — **320**
- 3.8.2 *Induced by contact with epithelium*: 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 *Helicobacter pylori* 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-H₂-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 -Thalassaemien —	335
3.9.2.3	Sichelzellerkrankung —	336
3.9.3	Membranopathien —	337
3.9.4	Hämoblastosen —	338
3.9.4.1	Leukämietherapie: Empfindlichkeitsreaktionen auf Asparaginase —	338
3.9.4.2	Leukämietherapie: 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 Gewebisdichte —	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