



Martin / Lehle / Ilg

Fertigarzneimittel- kunde

Bearbeitet von Till Fuxius, Wolfgang Ilg, Peter Lehle
und Frauke Repschläger

9. AUFLAGE

WVG

Wissenschaftliche
Verlagsgesellschaft
Stuttgart

Martin / Lehle / Ilg

Fertigarzneimittel- kunde

Begründet von
Jörg Martin

Herausgegeben von
Peter Lehle

Bearbeitet von
Till Fuxius, Wolfgang Ilg, Peter Lehle und Frauke Repschläger

9., überarbeitete und ergänzte Auflage

Mit 216 Abbildungen und 138 Tabellen

Anschriften der Autoren

Dr. Jörg Martin

Schillerstr. 2/1
89077 Ulm

Peter Lehle

Kreisberufsschulzentrum Ellwangen
Berufskolleg für PTA
Berliner Str. 19
73479 Ellwangen

Prof. Dr. Wolfgang Ilg

Hans-Lantzenberg-Str. 18
88316 Isny

Dr. Till Fuxius

RBZ Rheinisches Bildungs-
zentrum Köln gGmbH
PTA-Lehranstalt Köln
Vogelsanger Str. 295
50825 Köln

Frauke B. Repschläger

Rüingsdorfer Str. 45
53173 Bonn

Alle Angaben in diesem Buch/Werk wurden sorgfältig geprüft. Dennoch können die Autoren und der Verlag keine Gewähr für deren Richtigkeit übernehmen.

Ein Markenzeichen kann warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet unter <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Jede Verwertung des Werkes außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Übersetzungen, Nachdrucke, Mikroverfilmungen oder vergleichbare Verfahren sowie für die Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen.

9. Auflage 2015

ISBN 978-3-8047-3018-2 (Print)

ISBN 978-3-8047-3313-8 (E-Book, PDF)

© 2015 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH

Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart

www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Printed in Germany

Satz: abavo GmbH, 86807 Buchloe

Druck und Bindung: Kösel, 87452 Krugzell

Umschlagabbildung: Nikolai Sorokin / fotolia

Umschlaggestaltung: deblik, Berlin

Vorwort zur 9. Auflage

Immer wieder von Neuem beeindruckt die mit Arzneimitteln möglichen Behandlungserfolge. Man denke nur an die in den letzten 30 Jahren deutlich gestiegene Überlebenszeit von HIV-Infizierten oder an die durch biotechnologisch hergestellte Antikörper und durch konventionell hergestellte Hemmstoffe von Wachstumsfaktoren immer besser auf die individuelle Situation von Patienten zugeschnittenen Möglichkeiten der Arzneimitteltherapie bösartiger Tumoren. Die weiter wachsenden Erkenntnisse über Krankheiten auslösende Vorgänge in den Zellen des menschlichen Organismus und über Wirkungsmechanismen von Pharmaka sowie die neuen Möglichkeiten der Entwicklung und Herstellung von Arzneimitteln sind wesentliche Grundlagen dieses Fortschritts.

Gerade diese stete Zunahme an Wissen zwingt zu didaktischer Reduktion. Für die Autoren ist es bei der Erarbeitung eines Textes immer wieder eine Herausforderung, die Anschaulichkeit dieses Lehrbuchs durch Konzentration auf das zum Verständnis von Arzneimitteltherapien Notwendige zu erhalten, dabei die Themen exemplarisch zu behandeln und zugleich die Aktualität für Unterricht und pharmazeutische Praxis zu gewährleisten. Unverändert bleibt das Konzept einer dem jeweiligen Thema vorangestellten Einführung in Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie. Diese medizinischen Grundkenntnisse sollen die darauf fußende Arzneimitteltherapie leichter verständlich machen.

Seit der Entschlüsselung des Genoms des Menschen und der Suche nach genetischen Veränderungen als Ursache einer Erkrankung gewinnt die auf bestimmte Patientengruppen ausgerichtete stratifizierte Arzneimitteltherapie zusehends an Bedeutung. Ein genetischer Unterschied kann Grund sein für die Wirksamkeit oder Nichtwirksamkeit eines Arzneistoffs, für eine notwendige individuelle Dosisanpassung oder dafür, dass im einen Fall eine schwerwiegende Nebenwirkung auftritt, während eine

andere Person den Wirkstoff ohne weiteres verträgt. In dieser 9. Auflage sollen diese Vorgänge systematisch dargestellt werden.

Neu bearbeitet wurde das Kapitel „Arzneimitteltherapie im Alter“. Mit dem Alter einhergehende physiologische Veränderungen haben Einfluss auf pharmakologisch relevante Größen. Bestimmte Arzneimittel werden daher als potenziell inadäquate Medikation für ältere Menschen bewertet. Einen breiten Raum nimmt auch das Medikationsmanagement ein. Zusammenhänge zwischen beiden Themen sind augenscheinlich. Diese Themen werden weiter an Bedeutung für die Arbeit in öffentlichen Apotheken gewinnen, z. B., weil eine Polypharmazie oft erst dort erkannt wird.

Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel – Hormone, Zytokine, Antikörper oder Impfstoffe – sind nicht mehr wegzudenken aus der Arzneimitteltherapie. Damit bleibt dem seit der 7. Auflage aufgenommenen Kapitel „Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel“ die Aufgabe, die Grundlagen der Genetik zu vermitteln. Diagnostizierbare genetische Veränderungen im Individuum und in Gruppen sind Ursache unterschiedlicher Empfindlichkeit und Verträglichkeit und damit immer mehr die Grundlage einer an die Personengruppe angepassten Wirkstoffauswahl. Die Technologie dieser seit dem Inverkehrbringen entsprechender Biosimilars schon nicht mehr ganz neuen Art der Arzneistoffherstellung gilt es zu erläutern. Ein aktueller Überblick über die ständig steigende Zahl der im Markt befindlichen Substanzen wird gegeben.

Die ebenfalls seit der 7. Auflage aufgenommenen Lifestyle-Arzneimittel bleiben weiter im Blick, zumal gerade hier eine fachlich fundierte Beratung gefragt ist. Nahrungsergänzungsmittel können einen Beitrag zur Gesunderhaltung oder zur adjuvanten Behandlung von Krankheiten leisten. Laienpresse und Internetwerbung arbeiten leider oft mit teilweise völlig überzogenen Heilsversprechen. Pharmazeutische Mitar-

beiter müssen in diesem Spannungsfeld als seriöse Informanten und Berater tätig werden können. Dazu soll dieses Buch weiterhin seinen Beitrag leisten.

Zahlreiche Teilgebiete wurden aktualisiert oder im Hinblick auf neue Wirkstoffklassen, wo relevant, ergänzt. Exemplarisch genannt seien hier die erneut notwendigen Anpassungen bei der OTC-Freigabe von Analgetika/Antirheumatika und Migränemitteln mit ihren galenischen Variationen, neu zur Blutdrucksenkung eingesetzte Arzneimittel, die Erweiterung der Möglichkeiten einer oralen Diabetes-Behandlung und einer oralen Antikoagulation. Die Streichung inzwischen weniger wichtiger Inhalte soll den Gesamtumfang sinnvoll begrenzen.

Die Abbildungen konnten häufig im Vierfarbdruck realisiert werden; sie gewinnen dadurch deutlich an Aussagekraft.

Nach wie vor sind den Autoren zwei Ziele besonders wichtig. OTC-Arzneimittel werden wegen der großen Bedeutung der Selbstmedikation intensiv besprochen und die pharmazeutisch-technischen Assistenten damit in die Lage versetzt, die Qualität eines Fertigarzneimittels mithilfe vorgegebener Qualitätskriterien selbst zu beurteilen. Das gilt sowohl für chemisch definierte Arzneistoffe wie auch für Phytopharmaka. Mit Beratungshinweisen und Handverkaufsempfehlungen zu einzelnen Stoffgruppen und Stoffen soll die Handlungskompetenz in der Arzneimittelberatung und in der Arzneimittelabgabe gefördert werden. Darauf abgestimmte Lernzielkontrollen und ein eigenes Kapitel mit Übungen unterstützen dieses individuelle Beratungs- und Entscheidungstraining. Kritische Bewertungen bleiben da nicht aus.

Zum anderen sollen alle zur Standardtherapie gehörenden Arzneimittelgruppen besprochen werden. Kriterium für die Auswahl ist hier regelmäßig die Verordnungshäufigkeit, wie sie z. B. im jährlich erscheinenden Arzneiverordnungsreport dokumentiert ist. Ein weiteres Kriterium ist der innovative Wert neu eingeführter Wirkstoffe.

Das didaktische Prinzip der Querverbindungen innerhalb des Fachs Arzneimittelkunde wie auch innerhalb des gesamten Ausbildungsgangs wird von den Autoren betont und soll von den Lesern immer wieder neu aufgegriffen werden. Hier helfen die Übungen zum Medikationsmanagement, das jetzt auch als wesentliche Aufgabe öffentlicher Apotheken festgeschrieben ist. Mit dem inzwischen erprobten Fach Apothekenpraxis steht ein weiteres Übungsfeld in der PTA-Ausbildung zur Verfügung. Auch dafür will dieses Buch das notwendige Wissen bereitstellen.

Herr Dr. Jörg Martin hat dieses Buch in zwei Jahrzehnten zu einem Standardwerk der PTA-Ausbildung gemacht. Seit der 6. Auflage habe ich die Herausgeberschaft und einen erheblichen Teil der Autorenarbeit von ihm übernommen. Dank und Respekt der Autoren der 9. Auflage für die Arbeit von Herrn Dr. Martin finden ihren Ausdruck auch darin, dass dieses Lehrbuch weiterhin unter seinem Namen veröffentlicht wird.

Ich freue mich mit meinen Koautoren über den Erfolg dieses Lehrbuchs, das nach gut vier Jahren wieder neu aufgelegt wird. Die Nachfrage von PTA-Schülern und Studierenden bestärkt uns in dieser Arbeit. Qualität und Erfolg sind auch ein Ergebnis der konstanten, kreativen und zuverlässigen Betreuung durch Herrn Prof. Dr. Wolfgang Ilg und der fruchtbaren Mitarbeit von Frau Apothekerin Frauke B. Repschläger und Herrn Apotheker Dr. Till Fuxius.

Mein Dank gilt auch diesmal den Kolleginnen und Kollegen für verschiedene Anregungen und Unterstützung, für diese Auflage insbesondere Frau Irene Käser, Ärztin und Fachlehrerin für Altenpflege, Ellwangen, Herrn Dipl.-Ing. (FH) Klaus-Uwe Heyder, Pharmazieingenieur, Schwäbisch Hall und Herrn Apotheker Markus Kuhn, Rotenbach.

Für das Gelingen der überarbeiteten 9. Auflage gilt unser Dank dem Verlag und da ganz besonders Frau Luise Keller, Frau Beate Riek und Herrn Dr. Eberhard Scholz für die vertrauensvolle Zusammenarbeit, für zahlreiche Anre-

gungen und Vorschläge bei der kritischen Durchsicht des Manuskripts, für das in unsere Arbeit gesetzte Vertrauen und die so erst mögliche fruchtbare Zusammenarbeit.

Ein Dank gebührt schließlich auch all denen, die an dieser Stelle nicht genannt sind und gleichwohl und in vielfältiger Weise ihren Beitrag zur Erstellung dieses Werks geleistet haben.

Wir hoffen, dass auch diese 9. Auflage des „Martin/Lehle/Ilg“ bei den in Ausbildung stehenden, angehenden pharmazeutisch-technischen Assistentinnen und Assistenten und weit darüber hinaus wieder eine positive Resonanz finden wird. Über weitere Anregungen und konstruktive Kritik aus dem Kreis der Leserinnen und Leser freuen wir uns!

Ellwangen, im Sommer 2014

Peter Lehle

Abkürzungsverzeichnis

+	verschreibungspflichtiges (rezeptpflichtiges) Fertigarzneimittel	MHK	minimale Hemmkonzentration
AIDS	acquired immune deficiency syndrome	MP	Medizinprodukt
AMG	Arzneimittelgesetz	µl	Mikroliter
AUC	area under the curve	ml	Milliliter
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte	mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule (Einheit des Drucks)
BGA	Bundesgesundheitsamt (Vorläufer des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte)	NAM	Nichtarzneimittel
BtM	Betäubungsmittel (und damit immer verschreibungspflichtig)	NEM	Nahrungsergänzungsmittel
BtMVV	Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung	NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
CD	Cluster-Determinanten	NNM	Nebennierenmark
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease)	NSAID	nichtsteroidale antiinflammatorische Arzneimittel
COX	Cyclooxygenase	NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
dl	Deziliter	OTC	Over the counter (rezeptfrei erhältlich)
DEV	Droge-Extrakt-Verhältnis	PABA	p-Aminobenzoesäure
DMD	Desmethyldiazepam	PMC	pseudomembranöse Kolitis
DNA	Desoxyribonukleinsäure	RABA	rapid acting beta-2-agonist, rasch-wirkendes β_2 -Sympathomimetikum
DNS	Desoxyribonukleinsäure	REM	rapid eye movements
ELISA	enzyme linked immuno sorbent assays	RNA	Ribonukleinsäure
EMA	European Medicines Agency (früher EMEA)	RNS	Ribonukleinsäure
ENCODE	Encyclopedia of DNA Elements	RSV	respiratorisches Syncytial-Virus
FAM	Fertigarzneimittel	Rp	verschreibungspflichtiges (rezeptpflichtiges) Fertigarzneimittel
FDA	Food and Drug Administration (amerikanische Gesundheitsbehörde)	SABA	short acting beta-2-agonist, kurz-wirkendes β_2 -Sympathomimetikum
FSME	Frühsommer-Meningoenzephalitis	SGLT	sodium glucose linked transporter
HCG	Human Chorion Gonadotropin	SSRI	selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (selektive Serotonin-Wiederaufnahmemhemmer)
HIV	human immunodeficiency virus (menschliches Immunschwächevirus)	TBC	Tuberkulose
Ig	Immunglobulin	TNF- α	Tumornekrosefaktor alpha
K	Kosmetikum	TTS	transdermales therapeutisches System
l	Liter	UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
LABA	long acting beta-2-agonist, lang-wirkendes β_2 -Sympathomimetikum	WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
LD	letale Dosis		
LM	Lebensmittel		
LOX	5-Lipoxygenase		
MAB	monoklonale Antikörper		
MAO	Monoaminoxidase		

Inhaltsverzeichnis

Vorwort zur 9. Auflage	V
Abkürzungsverzeichnis	VIII
1 Entwicklung eines Fertigarzneimittels	1
1.1 Begriffsbestimmungen	1
1.2 Bedeutung des Arzneimittels	1
1.3 Entwicklung eines neuen Arzneimittels	2
1.3.1 Suche nach einem neuen Wirkstoff	2
1.3.2 Pharmakologische Prüfung	2
1.3.3 Toxikologische Prüfung	3
1.3.4 Klinische Prüfung	3
1.3.5 Pharmazeutisch-technologische Entwicklung	4
1.3.6 Zulassung	5
1.3.7 Sicherheit und Qualität von Arzneimitteln	5
2 Grundlegende Begriffe der Pharmakologie	9
2.1 Pharmakologie	9
2.2 Pharmakokinetik	10
2.2.1 Wirkung des Organismus auf das Pharmakon	10
2.2.2 Inhalte der Pharmakokinetik	10
2.2.3 Applikation	11
2.2.4 Resorption	12
2.2.5 Verteilung und Speicherung	13
2.2.6 Proteinbindung	13
2.2.7 Elimination	14
2.2.8 Folgerungen für die Arzneimittelanwendung	23
2.2.9 Genetisch bedingte Unterschiede	25
2.3 Pharmakodynamik	28
2.3.1 Die Wirkung des Pharmakons auf den Organismus	28
2.3.2 Pharmakon-Rezeptor-Wechselwirkungen	29
2.3.3 Dosis-Wirkungs-Beziehung	30
2.3.4 Struktur-Wirkungs-Beziehung	34
2.3.5 Wirkungsmechanismen von Arzneimitteln	34
2.3.6 Placebowirkung	34
2.3.7 Genetisch bedingte Unterschiede	35
2.4 Nebenwirkungen und Wechselwirkungen	36
2.4.1 Arzneimittelnebenwirkungen	36
2.4.2 Arzneimittelinteraktionen	42

2.4.3	Arzneimittelabhängigkeit.....	43
2.4.4	Gesundheitsbegriff.....	47
3	Arzneimittel zur Behandlung des Verdauungsapparats.....	51
3.1	Mundhöhle.....	51
3.2	Rachen.....	53
3.3	Speiseröhre.....	53
3.4	Magen.....	53
3.4.1	Lage und Bau.....	53
3.4.2	Funktion.....	54
3.4.3	Erkrankungen des Magens.....	55
3.5	Dünndarm.....	59
3.5.1	Lage und Bau.....	59
3.5.2	Funktion.....	59
3.5.3	Erkrankungen des Dünndarms.....	60
3.6	Bauchspeicheldrüse.....	61
3.6.1	Lage und Bau.....	61
3.6.2	Funktion.....	61
3.6.3	Enzyme.....	61
3.6.4	Erkrankungen des Pankreas.....	62
3.7	Leber.....	62
3.7.1	Lage und Bau.....	62
3.7.2	Funktion.....	63
3.7.3	Erkrankungen der Leber und der Gallenwege.....	64
3.8	Dickdarm.....	65
3.8.1	Lage und Bau.....	65
3.8.2	Funktion.....	66
3.8.3	Erkrankungen des Dickdarms.....	66
3.9	Mastdarm mit Analkanal.....	66
3.9.1	Lage und Bau.....	66
3.9.2	Funktion.....	66
3.9.3	Erkrankungen des Mastdarms mit Analkanal.....	67
3.10	Therapie der Obstipation.....	67
3.10.1	Ursachen der Obstipation.....	67
3.10.2	Anwendungsgebiete der Laxanzien.....	67
3.10.3	Einteilung der Laxanzien.....	67
3.10.4	Nebenwirkungen und Kontraindikationen.....	69

3.11	Therapie der Diarrhö	71
3.11.1	Ursachen	71
3.11.2	Therapie der akuten Diarrhö	72
3.12	Carminativa	73
3.12.1	Ursachen des Meteorismus	73
3.12.2	Therapie des Meteorismus	74
4	Arzneimittel zur Behandlung von Blutbildungs- und Blutgerinnungsstörungen – Plasmaersatz	77
4.1	Zusammensetzung des Blutes	77
4.1.1	Erythrozyten	77
4.1.2	Leukozyten	78
4.1.3	Thrombozyten	79
4.2	Funktionen des Blutes	79
4.3	Funktionsstörungen des Blutes	80
4.4	Anämien	80
4.4.1	Eisenmangelanämie	80
4.4.2	Megaloblastäre Anämien	83
4.5	Blutgerinnung und ihre Störungen	84
4.5.1	Mechanismen der Blutgerinnung und der Fibrinolyse	85
4.5.2	Blutgerinnungsfördernde Arzneimittel	86
4.5.3	Blutgerinnungshemmende Arzneimittel	87
4.5.4	Fibrinolytika	92
4.6	Plasmaersatz	92
5	Arzneimittel zur Behandlung von Hautschäden und Hauterkrankungen	95
5.1	Bau und Funktion der Haut	95
5.2	Hautschäden und ihre Behandlung	96
5.2.1	Wundbehandlung	96
5.2.2	Wärmeschäden	97
5.2.3	Kälteschäden	97
5.2.4	Schädigungen durch Lichtstrahlen	98
5.3	Hauterkrankungen	98
5.3.1	Ekzeme	99
5.3.2	Neurodermitis	100
5.3.3	Schuppenflechte	100
5.3.4	Seborrhö	102
5.3.5	Akne	102

5.3.6	Bakterielle Hauterkrankungen	105
5.3.7	Virale Hautkrankheiten	106
5.3.8	Pilzerkrankungen	106
5.3.9	Parasitäre Hauterkrankungen	107
5.4	Sonstige Funktionsstörungen der Haut	110
5.4.1	Hyperhidrosis	110
5.4.2	Juckreiz	110
5.4.3	Hühnerauge	110
6	Das Nervensystem	115
6.1	Funktionen des Nervensystems	115
6.2	Feinbau des Nervensystems	115
6.2.1	Nerv und Neuron	115
6.2.2	Erregungsleitung	117
6.2.3	Erregungsübertragung	118
6.3	Gliederung des Nervensystems	118
6.3.1	Zentralnervensystem	119
6.3.2	Das Rückenmark	121
6.3.3	Autonomes (vegetatives) Nervensystem	122
6.3.4	Somatisches (willkürliches) Nervensystem	125
7	Arzneimittel, die vorwiegend am peripheren Nervensystem angreifen	127
7.1	Bau und Funktionen des Muskelgewebes	127
7.2	Der autonome Teil des peripheren Nervensystems	127
7.3	Ganglienblocker	129
7.4	Postganglionäre Erregungsübertragung	129
7.4.1	Postganglionäre Erregungsübertragung am Sympathikus	130
7.4.2	Am postganglionären Sympathikus angreifende Arzneimittel	132
7.4.3	Postganglionäre Erregungsübertragung am Parasympathikus	136
7.4.4	Am postganglionären Parasympathikus angreifende Arzneimittel	136
7.5	Spasmolytika	137
7.6	Muskelrelaxanzien	138
7.7	Lokalanästhetika	139
7.7.1	Wirkung von Lokalanästhetika	139
7.7.2	Anwendungsformen	140
7.7.3	Nebenwirkungen und Komplikationen	141

8	Arzneimittel, die vorwiegend am Zentralnervensystem angreifen	145
8.1	Schlaf- und Beruhigungsmittel	145
8.1.1	Schlaf, ein Biorhythmus.....	145
8.1.2	Arzneimitteltherapie der Schlafstörungen.....	147
8.2	Narkose und Narkotika	155
8.2.1	Differenzierung der Narkotika.....	155
8.2.2	Inhalationsnarkotika	155
8.2.3	Injektionsnarkotika	156
8.2.4	Neuroleptanalgesie	157
8.2.5	Prämedikation	157
8.3	Antiepileptika	158
8.3.1	Symptome der Epilepsie.....	158
8.3.2	Ursachen und Formen der Epilepsie	159
8.3.3	Therapie.....	159
8.3.4	Neben- und Wechselwirkungen.....	160
8.4	Antiparkinsonmittel	163
8.4.1	Symptome der Parkinsonkrankheit	163
8.4.2	Ursachen der Parkinsonkrankheit.....	164
8.4.3	Therapie.....	164
8.5	Analgetika	168
8.5.1	Schmerz und Schmerzleitung	169
8.5.2	Schmerzhemmung	171
8.5.3	Prüfung von Analgetika	171
8.5.4	Schmerzklassifizierung für die Beratung.....	171
8.5.5	Schmerzgedächtnis	171
8.5.6	Einteilung der Analgetika.....	172
8.5.7	Opioid-Analgetika.....	172
8.5.8	Cannabinoide.....	177
8.5.9	Nichtopioide Analgetika	178
8.5.10	Migränetherapie.....	184
8.5.11	Kombination von Analgetika.....	187
8.6	Arzneimittel gegen rheumatische Erkrankungen	195
8.6.1	Einteilung und Ursachen der rheumatischen Erkrankungen	195
8.6.2	Therapie der rheumatischen Erkrankungen	195
8.7	Antiemetika.....	205
8.7.1	Ursachen von Übelkeit und Erbrechen.....	205
8.7.2	Therapie von Übelkeit und Erbrechen	205

8.8	Psychopharmaka	210
8.8.1	Psychopathologische Zustände	210
8.8.2	Angriffspunkte und Einteilung der Psychopharmaka	211
8.8.3	Chemie der Psychopharmaka	213
8.8.4	Neuroleptika	214
8.8.5	Antidepressiva	216
8.8.6	Tranquilizer.....	219
8.8.7	Stimulanzien	224
8.8.8	Appetitzügler.....	225
8.8.9	Rauschmittel	227
9	Arzneimittel zur Behandlung von Herz-, Kreislauf- und Gefäßerkrankungen	229
9.1	Bau und Funktion des Gefäßsystems	229
9.2	Bau und Funktion des Herzens	230
9.3	Steuerung von Herz und Gefäßsystem	233
9.4	Übersicht der Herz-, Kreislauf- und Gefäßerkrankungen	234
9.5	Herzinsuffizienz	235
9.5.1	Beta-Rezeptorenblocker und Ivabradin.....	237
9.5.2	ACE-Hemmer	237
9.5.3	AT ₁ -Rezeptorenblocker.....	237
9.5.4	Herzglykoside	237
9.5.5	Phosphodiesterase(PDE)-III-Hemmstoffe.....	239
9.6	Herzrhythmusstörungen	240
9.7	Koronarinsuffizienz	241
9.7.1	Angina pectoris	243
9.7.2	Herzinfarkt.....	246
9.8	Phytopharmaka als Kardiaka	246
9.9	Gefäßerkrankungen	247
9.9.1	Erkrankungen der Arterien.....	247
9.9.2	Erkrankungen der Venen.....	249
9.9.3	Hämorrhoiden	252
10	Arzneimittel zur Behandlung von Stoffwechselerkrankungen	257
10.1	Gicht	257
10.1.1	Purinstoffwechsel	257
10.1.2	Stadien der Gicht.....	258
10.1.3	Therapie der Gicht.....	259

10.2	Fettstoffwechselstörungen	260
10.2.1	Lipoproteine	260
10.2.2	Klassifizierung der Hyperlipoproteinämien	261
10.2.3	Die besondere Rolle des Cholesterins	261
10.2.4	Ansatzpunkte für eine lipidsenkende Arzneimitteltherapie	262
10.3	Diabetes mellitus	264
10.3.1	Bau und Funktion des Inselapparats	264
10.3.2	Struktur und Wirkung des Insulins	264
10.3.3	Entstehung und Symptome des Diabetes mellitus	265
10.3.4	Therapie des Diabetes mellitus	267
10.3.5	Glucagon	272
11	Diuretika	275
11.1	Aufgaben der Nieren	275
11.2	Lage und Bau der Nieren	275
11.3	Funktion der Nieren	276
11.4	Harnleiter, Harnblase und Harnröhre	279
11.5	Diuretika – Wirkung und Einteilung	280
12	Hypotonie und Hypertonie	287
12.1	Hypotonie und Antihypotonika	287
12.2	Hypertonie und Antihypertonika	289
13	Arzneimittel zur Behandlung und Beeinflussung endokriner Vorgänge und Störungen	301
13.1	Grundlagen	301
13.1.1	Wirkungsweise und Definition der Hormone	301
13.1.2	Prinzip der hormonellen Regulation	301
13.1.3	Einteilung der Hormone	306
13.2	Schilddrüsenhormone	307
13.2.1	Lage, Bau und Funktion der Schilddrüse	307
13.2.2	Bildung und Wirkungsweise der Schilddrüsenhormone	307
13.2.3	Therapie der Hypothyreose	310
13.2.4	Therapie der Hyperthyreose	310
13.2.5	Parathormon und Calcitonin	311
13.3	Nebennierenhormone	312
13.3.1	Lage und Bau der Nebennieren	312
13.3.2	Glucocorticoide	313
13.3.3	Mineralocorticoide	316
13.3.4	Hormone des Nebennierenmarks	318

13.4	Sexualhormone	319
13.4.1	Gonadotropine	319
13.4.2	Weibliche Sexualhormone	320
13.4.3	Prolactin und Oxytocin	329
13.4.4	Männliche Sexualhormone	330
13.5	Gewebehormone	335
14	Arzneimittel zur Behandlung von Tumoren – Immunsuppressiva	337
14.1	Definition neuer Begriffe	337
14.2	Theorie zur Ursache der Tumorentstehung	337
14.3	Merkmale eines bösartigen Tumors	338
14.4	Häufige Tumorerkrankungen	339
14.5	Therapiemöglichkeiten	339
14.5.1	Allgemeines	339
14.5.2	Antimetaboliten	343
14.5.3	Kinasehemmer („Inhibe“).....	343
14.5.4	Alkylanzien	343
14.5.5	Naturstoffe und weitere Wirkstoffe	343
14.6	Apotheke und Krebsprophylaxe	347
14.7	Immunsuppressiva	348
15	Arzneimittel zur Therapie und Prophylaxe von Infektionskrankheiten	351
15.1	Infektion und Infektionskrankheiten	351
15.2	Infektionsübertragung	351
15.3	Infektionsgeschehen im Körper	352
15.4	Erreger von Infektionskrankheiten	352
15.5	Chemotherapie mit Antiinfektiva	353
15.5.1	Wichtige Eigenschaften von Antiinfektiva	354
15.6	Virulenz, Resistenz und Superinfektion	357
15.7	Behandlungsregeln für den Einsatz von Antiinfektiva	358
15.8	Therapie von bakteriellen Infektionen	359
15.8.1	Einteilung der Bakterien	359
15.8.2	Betalactam-Antibiotika	360
15.8.3	Gyrasehemmer (Fluorchinolone)	366
15.8.4	Metronidazol	367

15.8.5	Andere bakterizide Antiinfektiva	368
15.8.6	Tetracycline	370
15.8.7	Makrolide und Abkömmlinge	371
15.8.8	Sulfonamide	373
15.8.9	Andere bakteriostatisch wirkende Antiinfektiva	375
15.9	Therapie ausgewählter bakterieller Infektionskrankheiten	376
15.9.1	Tuberkulose	376
15.9.2	Lyme-Borreliose	380
15.9.3	Meningokokken-Meningitis (Hirnhautentzündung)	382
15.9.4	Scharlach	383
15.9.5	Chlamydieninfektion	383
15.9.6	Harnwegsinfektionen	384
15.9.7	Wundinfektionen	385
15.10	Therapie von Virusinfektionen	385
15.10.1	Einteilung der antiviralen Antiinfektiva	387
15.11	Therapie ausgewählter Viruserkrankungen	388
15.11.1	AIDS	388
15.11.2	Virale Hepatitiden	391
15.11.3	Influenza	392
15.11.4	Frühsommer-Meningoenzephalitis	393
15.11.5	Pfeiffer'sches Drüsenfieber (Infektiöse Mononukleose)	393
15.12	Therapie von Pilzinfektionen	394
15.12.1	Lokalmykosen	394
15.12.2	Organ- und Systemmykosen	398
15.13	Therapie von Protozoeninfektionen	399
15.13.1	Malaria	399
15.13.2	Therapie weiterer Protozoenerkrankungen	405
15.14	Infektionsabwehr durch Impfstoffe und Sera	406
15.14.1	Die körpereigene Abwehr	406
15.14.2	Infektionsabwehr durch Immunisierung	410
15.15	Therapie von Wurminfektionen	415
15.15.1	Bandwurmerkrankungen	415
15.15.2	Fadenwurmerkrankungen	416
15.16	Prophylaxe von Reisekrankheiten	417
15.17	Desinfektionsmittel	419

16	Arzneimittel zur Behandlung von Erkältungskrankheiten und Bronchialerkrankungen	423
16.1	Atemwege und benachbarte Organe	423
16.2	Erkrankungen der Atemwege	423
16.3	Nase und Rhinologika	426
16.4	Ohr und Otologika	436
16.5	Halsschmerzmittel und Rachentherapeutika	440
16.6	Husten	443
16.6.1	Hustenentstehung	445
16.6.2	Antitussiva	445
16.6.3	Expektoranzien	448
16.7	Bronchitiden, Pneumonien Lungenemphysem und COPD	452
16.8	Grippe (Influenza) und grippaler Infekt	455
16.8.1	Eigenschaften der Influenza-Viren	455
16.8.2	Symptome	456
16.8.3	Therapie	456
16.8.4	Prophylaxe	458
16.9	Bronchialasthma	459
17	Arzneimittel zur Anwendung im Auge	469
17.1	Bau und Funktion des Auges	469
17.2	Erkrankungen des Auges	470
17.2.1	Erkrankungen der Lider	470
17.2.2	Erkrankungen der Bindehaut	471
17.2.3	Grüner Star	473
17.2.4	Grauer Star	473
17.2.5	Altersabhängige Makula-Degeneration	473
17.2.6	Das trockene Auge	473
17.3	Kontaktlinsen und ihre Pflegemittel	475
18	Arzneimitteltherapie im Alter	477
18.1	Veränderungen im Alter und Folgen für die Medikation	477
18.1.1	Physiologische Veränderungen	477
18.1.2	Funktionelle Defizite	479
18.2	Möglichkeiten der Unterstützung alter Menschen bei der Medikation	479
18.2.1	Weniger Arzneimittel	480
18.2.2	Bestimmte Arzneimittel ausschließen	480

18.2.3	Dosierung ändern	480
18.2.4	Auf Interaktionen achten	481
18.2.5	Die Rolle der Apotheke	481
18.3	Geriatrika	482
18.4	Nootropika, Antidementiva	482
18.5	Tonika und Roboranzien	483
19	Alternative Therapieformen mit Arzneimitteln	485
19.1	Phytopharmaka	485
19.2	Homöopathische Arzneimittel	488
19.3	Weitere alternative Therapieformen	492
19.3.1	Anthroposophische Arzneimittel	492
19.3.2	Biochemische Arzneimittel	492
19.3.3	Aromatherapie	493
19.3.4	Bach-Blüentherapie	493
20	Lifestyle-Produkte in der Apotheke	497
20.1	Arzneimittel zur Erhöhung der Lebensqualität	497
20.1.1	Arzneimittel zur Behandlung sexueller Störungen	497
20.1.2	Raucherentwöhnungsmittel	500
20.1.3	Arzneimittel zur Kontrolle des Haarwuchses	502
20.1.4	Arzneimittel zur Unterstützung der Gewichtsreduktion (Antiadiposita)	504
20.1.5	Arzneimittel zur Faltenglättung im Gesicht und gegen Hyperhidrosis... ..	507
20.2	Nahrungsergänzungsmittel	508
20.2.1	Grundlagen	508
20.2.2	Ergogene Stoffe	511
20.3	Hormone als Lifestyle-Präparate	513
21	Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel	517
21.1	Grundlagen	517
21.2	Herstellung biologisch aktiver Proteine	520
21.3	Herstellung monoklonaler Antikörper	528
21.4	Rekombinante Antikörper	530
21.5	Diagnostika	534
21.6	Perspektiven	535

22	Anleitung zu Übungen – Praxisbezug	539
22.1	Medikationsmanagement.....	539
22.2	Übung zum Medikationsmanagement.....	540
22.3	Zusammenarbeit mit dem Fachlehrer Apothekenpraxis.....	542
22.4	Sammlung von Fertigarzneimittel-Leerpackungen.....	542
22.5	Übungen zum Unterricht.....	543
22.6	Übungen zum Umgang mit der Fachliteratur.....	543
22.6.1	Beispiel 1: Fachbegriffe.....	543
22.6.2	Beispiel 2: Formeln und Strukturen.....	544
22.6.3	Beispiel 3: Wechselwirkungen.....	545
22.6.4	Beispiel 4: Wechselwirkungen mit OTC-Arzneimitteln und Nahrungsergänzungsmitteln.....	546
22.6.5	Beispiel 5: Arzneimittel und Schwangerschaft.....	546
22.6.6	Beispiel 6: Beratung.....	546
22.6.7	Beispiel 7: Recherche.....	546
22.6.8	Beispiel 8: Arzneimittel im Alter.....	546
22.7	Internetadressen.....	547
22.7.1	Aktuelle Arzneimittel-Informationen.....	547
22.7.2	Arzneimittelinformationen.....	547
22.7.3	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Wechselwirkungen.....	547
22.7.4	Arzneimittel und Schwangerschaft.....	547
22.7.5	Leitlinien.....	547
22.7.6	Pharmazeutische Industrie.....	548
22.7.7	Pharmazeutische Fachzeitschriften.....	548
22.7.8	Krankenkassen.....	548
22.7.9	Behörden.....	548
22.8	Praxisbezug.....	549
23	Antworten zu den Fragen	551
	Antworten zu Kapitel 1.....	551
	Antworten zu Kapitel 2.....	552
	Antworten zu Kapitel 3.....	553
	Antworten zu Kapitel 4.....	553
	Antworten zu Kapitel 5.....	553
	Antworten zu Kapitel 6.....	554
	Antworten zu Kapitel 7.....	554
	Antworten zu Kapitel 8.1.....	554
	Antworten zu Kapitel 8.2.....	555
	Antworten zu Kapitel 8.3.....	555
	Antworten zu Kapitel 8.4.....	555

Antworten zu Kapitel 8.5	555
Antworten zu Kapitel 8.6	556
Antworten zu Kapitel 8.7	557
Antworten zu Kapitel 8.8	557
Antworten zu Kapitel 9	558
Antworten zu Kapitel 10	558
Antworten zu Kapitel 11	559
Antworten zu Kapitel 12	560
Antworten zu Kapitel 13	560
Antworten zu Kapitel 14	560
Antworten zu Kapitel 15	561
Antworten zu Kapitel 16	563
Antworten zu Kapitel 17	564
Antworten zu Kapitel 18	565
Antworten zu Kapitel 19	565
Antworten zu Kapitel 20	565
Antworten zu Kapitel 21	566
Literatur	569
Sachregister	573
Die Autoren	585

1 Entwicklung eines Fertigarzneimittels

Acetylsalicylsäure (Aspirin®) ist als schmerzlinderndes Arzneimittel allgemein bekannt. Vor etlichen Jahren entdeckte man eine weitere, völlig andersartige Wirkung der Acetylsalicylsäure. Diese Substanz besitzt auch eine ausgeprägte blutgerinnungshemmende Wirkung, die ihren Einsatz bei thromboembolischen Erkrankungen, z. B. zur Vorbeugung gegen einen Herzinfarkt, erlaubt. Aspirin® protect und Godamed® 100 TAH sind Präparate, die zu diesem Zweck eingesetzt werden.

Handelte es sich bei dieser Entdeckung um das Ergebnis einer planmäßigen Forschung oder um eine Zufallsentdeckung? Sie werden selbst eine Antwort auf diese Frage geben können, wenn Sie die Entwicklung eines Arzneimittels vom Wirkstoff (z. B. Acetylsalicylsäure, ASS) bis zum Fertigarzneimittel (z. B. Aspirin® oder Godamed® 100 TAH), wie wir es in der Apotheke erhalten, mitverfolgen.

1.1 Begriffsbestimmungen

Was ist gemeint mit einem Arzneimittel, einem Medikament, einem Präparat, einem Pharmakon, einer Medizin, einem Fertigarzneimittel oder einer Arzneyspezialität? Die genannten Begriffe werden häufig synonym gebraucht, obwohl wichtige Unterschiede bestehen.

Das Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (kurz: Arzneimittelgesetz, AMG) gibt drei in diesem Zusammenhang wichtige Begriffsbestimmungen, die in den §§ 2, 3 und 4 nachgelesen werden können und hier zusammengefasst genannt werden:

- **Arzneimittel** sind Stoffe oder Zubereitungen aus Stoffen, die dazu bestimmt sind, durch Anwendung am oder im menschlichen oder tierischen Körper, Krankheiten oder krankhafte Beschwerden zu heilen, zu lindern oder zu verhüten, physiologische Funktionen wiederherzustellen, zu korrigieren oder zu beeinflussen oder eine Diagnose zu erstellen.
- **Stoffe** sind u. a. die chemischen Elemente und Verbindungen, Pflanzen, Pflanzenteile und Pflanzenbestandteile, Stoffwechselprodukte von Mensch und Tier sowie Mikroorganismen einschließlich Viren sowie deren Bestandteile oder Stoffwechselprodukte.
- **Fertigarzneimittel** (früher Arzneyspezialitäten) sind Arzneimittel, die im Voraus hergestellt und in einer zur Abgabe an den Ver-

braucher bestimmten Packung in den Verkehr gebracht werden.

Im Folgenden sollen diese Begriffe im Sinn des Gesetzes verwendet werden. Formulierungen wie Präparat, Medikament oder Medizin sind weniger präzise Synonyme für die Begriffe Arzneimittel oder Fertigarzneimittel. Unter einem **Pharmakon** versteht man dagegen einen Wirkstoff.

1.2 Bedeutung des Arzneimittels

Im Fach **Pharmazeutische Gesetzes- und Berufskunde** wird eine ganze Reihe von Gesetzen und Verordnungen besprochen, die uns die Bedeutung von Arzneimitteln bewusst macht. Hier sollen zwei weitere Faktoren erwähnt werden.

In den westlichen Industriestaaten ist die **Lebenserwartung** seit 1900 stark angestiegen, z. B. in Deutschland um etwa 30 Jahre. Dies ist u. a. der Entwicklung neuer Arzneimittel, z. B. den Antinfektiva, dem Insulin und den Herz- und Kreislaufmitteln zu verdanken.

Die Bundesrepublik Deutschland exportierte 2012 Arzneimittel im Werte von 54,2 Milliarden Euro. Sie ist damit der größte Arzneimittelexporteur der Welt. Der Gesamtproduktionswert der deutschen pharmazeutischen Industrie betrug im gleichen Jahr 27,7 Milliarden Euro.

Eingeführt nach Deutschland wurden 2012 pharmazeutische Erzeugnisse im Wert von 38,2 Milliarden Euro. Die angeführten Fakten verdeutlichen die **wirtschaftliche Bedeutung** des Arzneimittels.

1.3 Entwicklung eines neuen Arzneimittels

Im Jahre 2010 betragen die Aufwendungen der Pharmaindustrie in Deutschland für Forschung und Entwicklung ca. 3,7 Milliarden Euro. Wofür werden diese Beträge ausgegeben?

1.3.1 Suche nach einem neuen Wirkstoff

Die Forschung ist bestrebt, immer bessere, d. h. wirksamere Arzneimittel zu entwickeln. Da heute immer noch ca. 70 % aller bekannten Erkrankungen hinsichtlich ihrer Ursache und Entstehung nicht abschließend aufgeklärt sind, ist auch die Behandlung zahlreicher Krankheiten oft noch unbefriedigend gelöst. Das gilt u. a. für Rheuma und Krebs.

Die Entwicklung eines neuen Arzneimittels beginnt mit der Suche nach einem neuen Wirkstoff, also einem arzneilich wirksamen Stoff. Verschiedene Wege stehen hier offen. Der neue potenzielle „Wirkstoff“ kann durch Synthese einer völlig neuen Verbindung, durch Abwandlung eines synthetisch hergestellten Wirkstoffs oder durch Abwandlung eines natürlichen Wirkstoffs gewonnen werden. Eine Isolierung und Reindarstellung aus biologischen Rohstoffen ist ebenfalls möglich. Immer mehr eröffnet die Gentechnologie völlig neue Chancen der Wirkstofffindung durch Biosynthese.

Nach der Synthese, Isolierung oder Reindarstellung gilt es zu prüfen, ob der neue Stoff tatsächlich ein Wirkstoff ist, d. h. eine arzneiliche Wirkung besitzt. Hier setzt die **Pharmakologie**, eine Teildisziplin der medizinischen Wissenschaften, mit ihren Untersuchungsmethoden ein. Anstatt des Begriffs **Wirkstoff** wird in der Pharmakologie häufig der Begriff **Arzneistoff** oder **Pharmakon** verwendet. Letzterer stammt

aus dem Griechischen und bedeutet ursprünglich Zaubermittel, später dann **Heilmittel** und **Gift**.

1.3.2 Pharmakologische Prüfung

Durch Methoden der **kombinatorischen Chemie** gelingt es heute, sehr rasch nebeneinander auch mehrere tausend ähnliche Testsubstanzen herzustellen und in einer Substanzbibliothek abrufbereit zu halten, die bei forschenden Pharmafirmen durchaus wenige Millionen Stoffe umfassen kann. Diese Stoffe werden im **Screening** (to screen, gründlich prüfen) nach spezifisch arzneilichen Eigenschaften durchsucht. Zunächst werden diese Substanzen vollautomatisch mit Ultrahochdurchsatz-Methoden (ultra high throughput screening, UHTS) an isolierten Rezeptorstrukturen geprüft. Wird eine arzneiliche Eigenschaft gefunden, so kann von einem Wirkstoff gesprochen werden. Zum Teil folgen weitere Optimierungsschritte, bevor durch Prüfungen an **Zellkulturen**, isolierten Geweben und in Tierversuchen bestätigt wird, dass tatsächlich eine entsprechende Wirkung vorliegt. Erst die Prüfung im Tierversuch lässt erkennen, ob die in isolierten Systemen festgestellten Effekte auch in einem Gesamtorganismus zu erreichen sind. Curare (►Kap. 2.1) wirkt nur als Injektion, Acetylcholin (►Kap. 2.1) als Arzneimittel gar nicht so wie am isolierten System getestet.

In weiteren **Tierversuchen** ermittelt man Hauptwirkung und Wirkungsspektrum des neuen Wirkstoffs sowie Daten zum Zeitpunkt des Wirkungseintritts und zur Wirkungsdauer. Dabei werden bekannte Wirkstoffe mit dem neuen verglichen. Dadurch kann oft eine mögliche Dosierung für die Anwendung am Menschen festgelegt werden. Systematisch untersucht man ferner die wichtigsten Organe der Versuchstiere, um organspezifische Wirkungen und Veränderungen zu erkennen. Die hohen Anforderungen an die Arzneimittelsicherheit erlauben es z. B. nicht, einen neuen Wirkstoff einzuführen, der zwar eine ausgezeichnete schmerzlindernde Wirkung besitzt, dabei aber das Blutbild negativ beeinflusst oder zu ver-

mehrter Verletzung der Magenschleimhaut führt. Bei jeder Neuentwicklung gilt es abzuwägen, ob das Nutzen-Risiko-Verhältnis verbessert wird. Dabei muss man sich bewusst sein, dass es ein wirksames Arzneimittel ohne Nebenwirkungen nicht gibt. Diese Untersuchungen reduzieren die Anzahl der brauchbaren neuen Wirkstoffe auf weniger als ein Prozent.

Da auch bereits eingeführte Arzneistoffe immer wieder durch die Screening-Verfahren laufen, wird klar, dass selbst bei schon lange eingeführten Wirkstoffen wie z. B. der Acetylsalicylsäure (seit 1897 im Handel) auch weitere Wirkungen festgestellt werden können, die dann möglicherweise zu einem erweiterten Einsatz als Arzneimittel führen.

1.3.3 Toxikologische Prüfung

Ein neuer Wirkstoff kann zwar pharmakologisch wirksam sein, sich aber bei längerer Einnahme als derart unverträglich erweisen, dass sein Einsatz als Arzneimittel nicht zu verantworten ist. Die sich der pharmakologischen Prüfung anschließende oder parallel dazu laufende toxikologische Prüfung untersucht ebenfalls in **Tierversuchen** die Verträglichkeit des Wirkstoffs bei einmaliger Einnahme (akute Toxizität) und bei längerer Einnahme (chronische Toxizität). Es wird u. a. ermittelt, welche Dosis noch vertragen wird oder mit welchen Nebenwirkungen zu rechnen ist.

Wichtig ist auch, dass sichergestellt ist, dass der Wirkstoff keine **karzinogenen** (krebsauslösenden oder krebserzeugenden) oder **teratogenen** (bei der Einnahme während der Schwangerschaft zu Missbildung führenden) oder **mutagenen** (das Erbgut verändernden) Eigenschaften besitzt.

Alternativ zu Tierversuchen werden auch hier – sofern es von der Arzneimittelsicherheit her vertretbar ist – in zunehmendem Maße Versuche an isolierten Organen, Geweben, Zellen, Zellbestandteilen und Mikroorganismen durchgeführt.

1.3.4 Klinische Prüfung

Erst wenn die pharmakologischen und toxikologischen Prüfungen in umfangreichen Tier- und Tieralternativversuchen die Unbedenklichkeit des neuen Arzneimittels ergeben haben, kann unter strengen gesetzlich geregelten Sicherheitsvorkehrungen zur Prüfung am Menschen, d. h. zur **klinischen Prüfung** übergegangen werden. Die Teilnahme an einer solchen Prüfung ist freiwillig, die Einwilligung muss **schriftlich** erteilt oder mündlich unter Beisein eines Zeugen eingeholt werden. Zuvor muss der Betroffene über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Prüfung aufgeklärt werden. Für die von der klinischen Prüfung betroffene Person muss eine Versicherung über mindestens 500 000 Euro abgeschlossen worden sein. Klinische Prüfungen dürfen nicht an Häftlingen durchgeführt werden. Prüfungen an Minderjährigen sind nur erlaubt, wenn die Arzneimittel speziell für Minderjährige bestimmt sind und durch Prüfungen an Erwachsenen keine ausreichenden Ergebnisse erhalten werden können. Seit 2007 gibt die europäische Verordnung über Kinderarzneimittel vor, neue Arzneimittel auch nach einem pädiatrischen Prüfprogramm zu untersuchen.

Vier **Phasen** der klinischen Prüfung werden unterschieden.

Die erste Phase ist die sogenannte Verträglichkeitsprüfung (**Phase-I-Prüfung**). Aus den Ergebnissen der Tierversuche muss vorher eine voraussichtlich therapeutisch sinnvolle Dosis am Menschen abgeleitet werden. An einer sehr kleinen Zahl **gesunder Freiwilliger** wird zuerst und nicht gleichzeitig geprüft, ob die Wirkungen am Menschen mit den Ergebnissen der Tierversuche übereinstimmen, dann die Verträglichkeit, aber auch die Aufnahme, Verweildauer, Metabolisierung (= Umwandlung des Wirkstoffs im Körper) und die Ausscheidung des neuen Arzneimittels ermittelt.

Wenn die erste Phase zufriedenstellend verlaufen ist, d. h. die zur Therapie notwendige Dosis gut vertragen wird, erfolgt eine **erste** klinisch-therapeutische Anwendung des neuen Arzneimittels an Kranken. Auch für diese **Phase-II-Prüfung** (orientierende klinische Prü-

fung) hat der Gesetzgeber strenge Vorschriften geschaffen. Der Einsatz des neuen Arzneimittels darf nur erfolgen, wenn zu erwarten ist, dass dadurch der Patient geheilt oder seine Leiden gelindert werden. Die Prüfung erfolgt an einer kleineren Zahl von **Patienten**. Bei dieser unter strenger ärztlicher Kontrolle durchgeführten Behandlung wird untersucht, ob das Arzneimittel auch bei Kranken die gewünschten Wirkungen besitzt, welche Dosierung erforderlich ist und welche Nebenwirkungen auftreten.

Das Arzneimittel und der Arzt können suggestiven Einfluss auf den Patienten haben. In der Regel wird deswegen gegen ein Standardpräparat, d. h. gegen ein eingeführtes Präparat geprüft, das im Aussehen und Geschmack so verändert wird, dass es dem neuen Arzneimittel völlig gleicht.

Wenn es ethisch vertretbar ist, wird der neue Arzneistoff auch gegen ein gleich aussehendes, aber wirkstofffreies Scheinpräparat, ein sog. **Placebo**, geprüft. Echte Arzneimittelwirkungen und Nebenwirkungen können so von den von einer Arzneimitteleinnahme ausgehenden Suggestivwirkungen unterschieden werden.

In dieser Phase wird in der Regel „offen“ geprüft, d. h., dass Arzt und Patient wissen, was verabreicht wird.

Sind die Ergebnisse befriedigend, erfolgt der Übergang zur dritten Phase, der erweiterten klinischen Prüfung (**Phase-III-Prüfung**). Das Arzneimittel wird an einer größeren Zahl von Patienten getestet. Diese Prüfung muss nicht mehr ausschließlich an Kliniken durchgeführt werden. Praktische Ärzte und niedergelassene Fachärzte mit einer einschlägigen Erfahrung können in dieser Phase beteiligt werden. Auch hier ist die Teilnahme des Patienten wieder freiwillig.

Bei einem Einfachblindversuch weiß der Patient dann nicht, ob er das Standardpräparat oder das neue Arzneimittel erhält; bei einer sogenannten **Doppelblindstudie** bleiben Arzt und Patient darüber im Unklaren.

Die Entwicklung eines neuen Arzneimittels ist wegen dieser Prüfungen mit immensen Kosten verbunden. Nur wenige der so geprüften

Substanzen kommen schließlich tatsächlich auf den Markt: etwa eine von 10 000 zunächst getesteten Substanzen erweist sich als ausreichend wirksam. Kommt es zur Markteinführung, so schließt sich eine Phase-IV-Prüfung an (► Kap. 1.3.6).

Spezielle Studien an Älteren sind noch immer selten, die Datenlage ist deshalb entsprechend unsicher. Die sich daraus für den Arbeitsalltag ergebenden Folgen werden in ► Kap. 18 und ► Kap. 22 vertieft.

Immer wichtiger wird es, die Patientengruppen auch unter genetischen Gesichtspunkten zu differenzieren. Auch dazu finden Sie an verschiedenen Stellen weitere Hinweise.

1.3.5 Pharmazeutisch-technologische Entwicklung

Die Aufnahme, Verweildauer und Ausscheidung eines Wirkstoffs werden erheblich von der Darreichungsform beeinflusst. Ein Wirkstoff wird aus einem Zäpfchen in ganz anderem Maße freigesetzt als aus einer Kapsel.

Die pharmazeutische Technologie, auch Galenik genannt, entwickelt für einen neuen Wirkstoff die optimale **Darreichungsform**. Erst durch die Galenik wird aus dem Wirkstoff ein Arzneimittel.

Wenn die galenische Entwicklung der Darreichungsform sowie die Packmittelentwicklungen abgeschlossen sind, wird eine **Haltbarkeitsprüfung** angeschlossen. Auf dem Behältnis und der Umhüllung des Fertigarzneimittels muss später das **Verfalldatum** angegeben werden.

Für alle in dem Fertigarzneimittel verwendeten Wirk- und Hilfsstoffe sowie für das Fertigarzneimittel selbst werden **Kontrollmethoden** entwickelt, nach denen die Substanzen vor, während (in process control) und nach der Produktion und das Fertigarzneimittel nach der Produktion auf Identität, Reinheit und Gehalt geprüft werden. Werden z. B. Substanzen des Arzneibuchs eingesetzt, so sind mindestens dessen Normen zu erfüllen.

Durch In-vitro-Tests im Labor und durch Untersuchungen an Gesunden wird geprüft, ob die entwickelte Darreichungsform wirklich

optimal ist, d. h. eine gute Bioverfügbarkeit und die gewünschte Freisetzungsgeschwindigkeit (► Kap. 2.2.8) zeigt.

1.3.6 Zulassung

Sind Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Qualität durch Prüfungen nachgewiesen, so kann der pharmazeutische Unternehmer die Zulassung des Fertigarzneimittels als Humanarzneimittel beim **Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)** in Bonn beantragen. Für Sera und Impfstoffe erfolgt die Zulassung durch das Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, besser bekannt als **Paul-Ehrlich-Institut (PEI)** in Langen (Hessen). Die europäische Zulassungsbehörde **EMA (European Medicines Agency, früher EMEA)** in London lässt biotechnologisch hergestellte Arzneimittel für alle europäischen Mitgliedsstaaten zentral zu. Auch für andere Arzneimittel kann bei der EMA eine zentrale Zulassung beantragt werden.

Wichtige Angaben, die der Hersteller vorlegen muss, sind u. a.

- Ergebnisse physikalischer, chemischer, biologischer und mikrobiologischer Prüfungen und alle Prüfmethode für Wirk- und Hilfsstoffe, die Packmittel und das Fertigarzneimittel (analytische Prüfungen) sowie die Ergebnisse der Stabilitätsprüfungen,
- Ergebnisse pharmakologischer und toxikologischer Versuche (alle Ergebnisse der Tierversuche),
- Ergebnisse der klinischen Prüfungen.

Hieraus ergeben sich dann die Angaben in den Packungsbeilagen und Fachinformationen zu

- Wirkungen,
- Anwendungsgebieten (Indikationsgebieten),
- Gegenanzeigen (Kontraindikationen),
- Nebenwirkungen,
- Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln (Interaktionen),
- Dosierungen,
- Verfalldatum.

Der Mindestumfang der Texte für die Etiketten, Faltschachteln, Fachinformationen und Packungsbeilagen (hier auch die Reihenfolgen) sind gesetzlich vorgeschrieben.

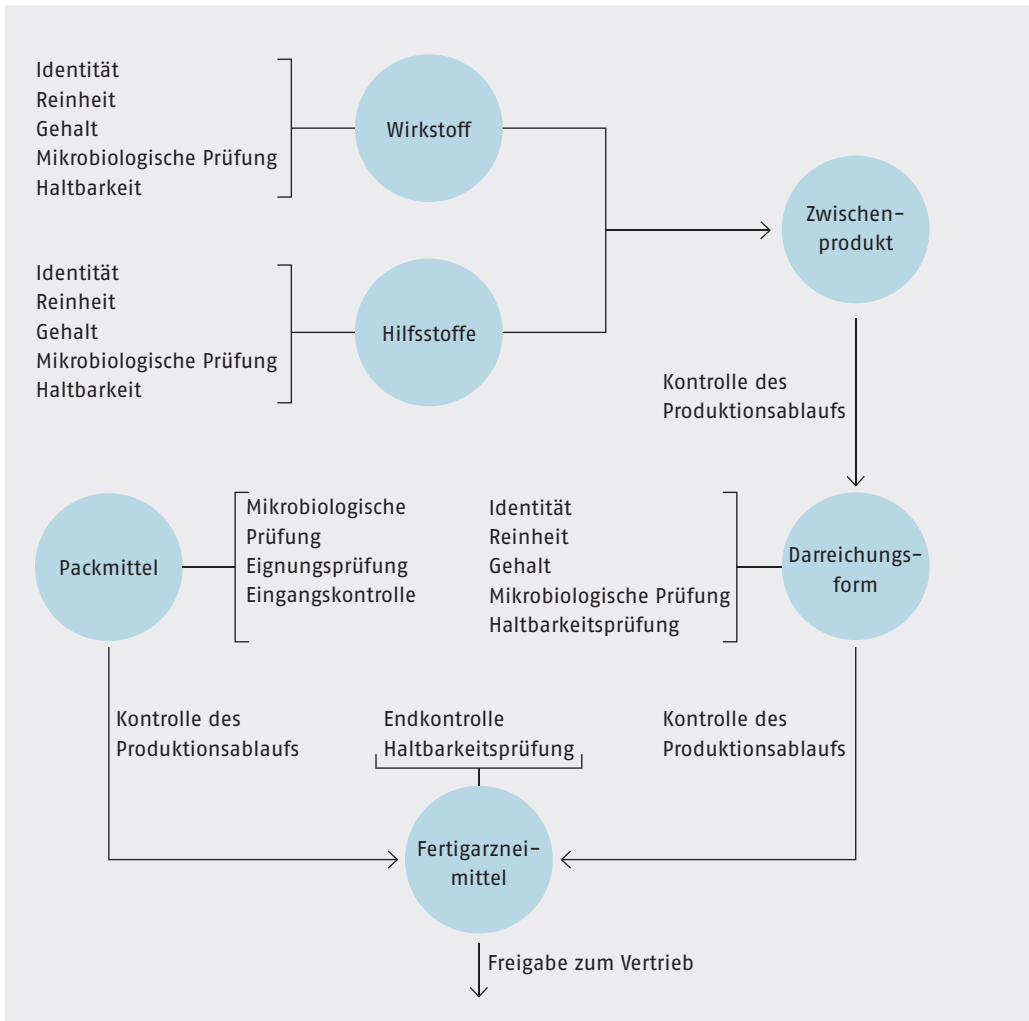
Erst wenn das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte die Zulassung schriftlich unter Zuteilung einer Zulassungsnummer erteilt hat, darf der Hersteller das neue Fertigarzneimittel in den Verkehr, d. h. auf den Markt bringen. Alle fünf Jahre muss eine Verlängerung der Zulassung beantragt werden. Vor dem Inkrafttreten des Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelrechts (1976) wurde ein neues Arzneimittel beim damaligen Bundesgesundheitsamt registriert und erhielt dann eine Registriernummer (Reg.-Nr.). Für diese Altarzneimittel wurde inzwischen eine Nachzulassung erteilt oder sie wurden vom Markt genommen.

Bei homöopathischen Arzneimitteln tritt an Stelle der Zulassung die Registrierung in dem beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte geführten „Register für homöopathische Arzneimittel“. Dafür sind weniger umfangreiche Unterlagen notwendig, wobei Angaben z. B. zur Indikation entfallen.

Nach dem Durchlaufen der drei Phasen der klinischen Prüfung und nach der Zulassung werden die Fertigarzneimittel in einer vierten Prüfungsphase weiteren Untersuchungen und Kontrollen (**Phase-IV-Prüfung**) unterzogen. Die Arzneimittel werden weiter beobachtet, um noch unbekannte Nebenwirkungen und Risiken, die erst bei massenhafter Anwendung auftreten könnten, frühzeitig zu erkennen. Auch Zweitwirkungen wie bei Acetylsalicylsäure werden hier erkannt.

1.3.7 Sicherheit und Qualität von Arzneimitteln

In der Fachliteratur und in der Presse ist immer wieder die Rede von der Sicherheit und Qualität der Arzneimittel. Wir wollen abschließend kurz untersuchen, durch welche Faktoren diese Sicherheit, also Wirksamkeit und Unbedenklichkeit, und die Qualität von Arzneimitteln im Wesentlichen gewährleistet werden soll.



• Abb. 1.1 Beispiel für ein System der galenisch-analytischen Herstellung und Qualitätskontrolle

Gesetzliche Bestimmungen sind ein Faktor dafür. So bedarf es z. B. einer Herstellungserlaubnis, wenn man Arzneimittel produzieren will. Die Herstellungserlaubnis wird nur Personen erteilt, die zuverlässig sind und eine genau definierte Sachkenntnis besitzen. Es ist aber verständlich, dass nicht alle Vorgänge, die im Zusammenhang mit der Herstellung und dem Inverkehrbringen von Arzneimitteln ablaufen, gesetzlich geregelt werden können. **Eigenverantwortung** und Eigeninitiative aller beteiligten Personen sind in hohem Maße erforderlich. Eine weitere wesentliche Vorschrift hinsichtlich


der Sicherheit ist die Verschreibungspflicht, der alle neuen Arzneimittel zunächst für fünf Jahre automatisch unterstellt sind.

Die von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) vorgeschlagenen **GMP-Richtlinien** (Good Manufacturing Practices) sind ein weiterer Faktor. Es handelt sich hier um „Grundregeln der Weltgesundheitsorganisation für die sachgemäße Herstellung von Arzneimitteln und die Sicherung ihrer Qualität.“ Diese Regeln betreffen u. a. Anforderungen an die:

- Qualifikation des Personals,
- Beschaffenheit, Größe und Einrichtung der Räume,
- Hygiene,
- Herstellung, Prüfung, Verpackung und Dokumentation dieser Betriebsvorgänge.

Durch die Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer von 1985 wurden die GMP-Richtlinien in deutsches Recht umgesetzt.

Für die analytische und toxikologische Prüfung eines Arzneistoffs gelten die GLP-Richtlinien (Gute Laboratoriumspraxis), für die klinische Prüfung die GCP-Richtlinien (Good Clinical Practice).

Wie zahlreich und vielfältig die Kontrollen zur Gewährleistung der Sicherheit und Qualität schon während der Produktion eines Fertigarzneimittels sind, soll  Abb. 1.1 zeigen.

Auch in der Apotheke müssen Fertigarzneimittel stichprobenweise geprüft werden. Die Leitlinie der Bundesapothekerkammer sieht eine Prüfung je Apotheke und Arbeitstag vor. Qualitätsmängel, aber auch beobachtete Nebenwirkungen und Wechselwirkungen müssen nach einem in einem **Stufenplan** geregelten Verfahren erfasst und weitergegeben werden.

Zusammenfassung

- Drei wichtige gesetzliche Definitionen haben wir festgehalten für:
 - Arzneimittel,
 - Stoffe,
 - Fertigarzneimittel.
- Bei der Entwicklung eines neuen Arzneimittels können wir sechs wesentliche Phasen unterscheiden:
 - Suche nach einem neuen Wirkstoff und analytische Prüfung,
 - pharmakologische Prüfung,
 - toxikologische Prüfung,
 - klinische Prüfung,
 - pharmazeutisch-technologische Entwicklung,
 - Zulassung.
- Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Arzneimittel werden durch gesetzliche Bestimmungen, Richtlinien und freiwillige Maßnahmen von allen am Verkehr mit Arzneimitteln Beteiligten gewährleistet.

Wiederholungsfragen

1. Führen Sie Beispiele für die Gewinnung eines neuen Wirkstoffs an.
2. Welchen Sinn hat die toxikologische Prüfung eines neuen Wirkstoffs?
3. Die Darreichungsform beeinflusst den Resorptionsort eines Arzneimittels! Geben Sie ein Beispiel für diese Aussage.
4. Erarbeiten Sie durch Vergleich verschiedener Fertigarzneimittel die für die Umhüllung gesetzlich vorgeschriebenen Angaben.
5. Erarbeiten Sie mithilfe Ihrer Literatur zur Pharmazeutischen Gesetzeskunde die Bedeutung der Aufschriften „Apothekenpflichtig“ und „Verschreibungspflichtig“ auf Fertigarzneimittelpackungen.
6. Suchen Sie im Arzneimittelgesetz nach den für die Packungsbeilage geltenden Regeln! Kontrollieren Sie damit die Ihnen vorliegenden Packungsbeilagen auf Vollständigkeit!
7. Es gibt homöopathische Arzneimittel, die keine „Reg.-Nr.“ aufweisen. Suchen Sie im Arzneimittelgesetz nach einer Begründung!
8. Stellen Sie fest, welche Arzneimittelrisiken im Berichtsbogen der Arzneimittelkommission erfragt werden!
9. Zwei Maßnahmen sollen dazu beitragen, das Risiko durch einen neu eingeführten Arzneistoff möglichst gering zu halten. Nennen Sie diese Maßnahmen und formulieren Sie eine Begründung, wieso diese Risiken nicht unbedingt schon vor der Zulassung erkannt werden!
10. Wenn Wirkstoffe zur Behandlung von Krebserkrankungen in die klinische Prüfung genommen werden, so folgen die klinischen Prüfungen zum Teil nicht mehr dem vorher erläuterten Regelablauf. Welche Änderungen schlagen Sie vor? Wie lassen sich diese Abweichungen begründen?

2 Grundlegende Begriffe der Pharmakologie

2.1 Pharmakologie

Beim ersten Praktikum in der Apotheke mag die Vielzahl der bereitstehenden Fertigarzneimittel überraschen. Geordnet werden kann nach den Inhaltsstoffen, den durch die Wirkung betroffenen Organen, den Indikationsgebieten oder den Darreichungsformen.

Im Hinblick auf eine Auskunft, die ein Kunde oder Arzt später erwartet, ist ein Vorgehen nach Indikationsgebieten, so weit möglich, am sinnvollsten. Die Indikation („Heilanzeigen“) nennt den Grund für eine bestimmte Maßnahme. Halbschmerzmittel z.B. sind angezeigt bei Angina und Heiserkeit.

Da jedes Arzneimittel bei entsprechend hoher Dosierung als Gift wirken kann, ist der Definition aus ►Kap.1.3.1 folgend auch der Begriff Pharmakon sinnvoll. Zum Verständnis der verschiedenen Indikationsgebiete müssen wir uns mit den Erkrankungen des Organismus und der Wirkung der Arzneimittel auf den Organismus befassen. Aufschlüsse über die Wirkung eines Pharmakons vermittelt die Pharmakologie. Vor einer Besprechung der einzelnen Indikationsgebiete werden die Grundbegriffe dieser medizinischen Wissenschaft vorgestellt.

Wichtige Aufgaben der Pharmakologie wurden schon genannt:

- Prüfung möglicher Pharmaka am Tier,
- klinische Prüfung von Arzneimitteln,

- Verbesserung von bekannten Arzneimitteln,
- Aufklärung von Wirkungsmechanismen,
- Aufklärung von Dosis-Wirkungs-Beziehungen,
- Untersuchung von Nebenwirkungen.

Die südamerikanischen Indianer töteten ihre Jagdbeute durch Pfeile, die mit **Curare** vergiftet waren. Anschließend verspeisten sie das vergiftete Fleisch, ohne dass sich bei ihnen eine Vergiftung einstellte. Wie lässt sich diese unterschiedliche Wirkung erklären? Im getroffenen Tier gelangt das Gift über die Schusswunde in den Blutkreislauf und kann sich über den gesamten Organismus verteilen. Das mit dem Fleisch in den Magen-Darm-Kanal der Menschen gelangte Gift erreicht den Blutkreislauf dagegen nicht. Magen- und Darmwand sind offenbar so undurchlässig für Curare, dass es nicht in das Blut gelangen kann. Das Gift beeinflusst also Körperfunktionen – umgekehrt beeinflussen Körperfunktionen aber auch das Gift!

Man unterscheidet:

- Die Wirkung des Pharmakons (hier als Gift) auf den Organismus,
- Die Wirkung des Organismus (hier Magen-Darm-Kanal) auf das Pharmakon.

Mit der ersten Art der Wirkung befasst sich die **Pharmakodynamik**, mit der zweiten Art der Wirkung befasst sich die **Pharmakokinetik**. Im