

Stingl/Just/Paulzen (Hrsg.)

Klinische Pharmakologie in der psychotherapeutischen Arbeit

**Ein patientenzentriertes Lehrbuch
für Studium, Ausbildung und Praxis**

Kohlhammer

Kohlhammer

Die Herausgebenden



Univ.-Prof. Dr. med. Julia C. Stingl ist Lehrstuhlinhaberin für das Fach Klinische Pharmakologie an der Uniklinik RWTH Aachen. Vor Ihrem Ruf an die RWTH Aachen war sie über sieben Jahre am Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte als Leiterin der Forschung und Vizepräsidentin tätig und hat so einen breiten Überblick über die Zulassung und regulatorische Bewertung von Arzneimitteln in Deutschland und Europa.



PD Dr. med. Katja S. Just ist Fachärztin und Privatdozentin für Klinische Pharmakologie an der Uniklinik RWTH Aachen. Einen Teil ihrer fachärztlichen Weiterbildung absolvierte sie am Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Sie arbeitet wissenschaftlich an regulatorisch relevanten Fragestellungen mit dem Fokus auf Vulnerabilitätsprofilen für Nebenwirkungen der Arzneimitteltherapie.



PD Dr. med. Michael Paulzen ist Ärztlicher Direktor und Chefarzt des Alexianer Krankenhauses Aachen sowie Gastwissenschaftler an der Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik der Uniklinik RWTH Aachen. Durch seine Forschung zur Arzneimitteltherapiesicherheit und zum therapeutischen Drug Monitoring bei Psychopharmaka verfügt er über eine breite klinische Erfahrung zu den Themen individualisierte Psychopharmakotherapie, Arzneimittelwechselwirkungen und Nebenwirkungsmanagement.

© Alexianer/Ehling

Julia C. Stingl
Katja S. Just
Michael Paulzen
(Hrsg.)

Klinische Pharmakologie in der psychotherapeutischen Arbeit

Ein patientenzentriertes Lehrbuch
für Studium, Ausbildung und Praxis

Verlag W. Kohlhammer

Dieses Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwendung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechts ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und für die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Pharmakologische Daten, d. h. u. a. Angaben von Medikamenten, ihren Dosierungen und Applikationen, verändern sich fortlaufend durch klinische Erfahrung, pharmakologische Forschung und Änderung von Produktionsverfahren. Verlag und Autoren haben große Sorgfalt darauf gelegt, dass alle in diesem Buch gemachten Angaben dem derzeitigen Wissensstand entsprechen. Da jedoch die Medizin als Wissenschaft ständig im Fluss ist, da menschliche Irrtümer und Druckfehler nie völlig auszuschließen sind, können Verlag und Autoren hierfür jedoch keine Gewähr und Haftung übernehmen. Jeder Benutzer ist daher dringend angehalten, die gemachten Angaben, insbesondere in Hinsicht auf Arzneimittelnamen, enthaltene Wirkstoffe, spezifische Anwendungsbereiche und Dosierungen anhand des Medikamentenbeipackzettels und der entsprechenden Fachinformationen zu überprüfen und in eigener Verantwortung im Bereich der Patientenversorgung zu handeln. Aufgrund der Auswahl häufig angewandeter Arzneimittel besteht kein Anspruch auf Vollständigkeit.

Die Wiedergabe von Warenbezeichnungen, Handelsnamen und sonstigen Kennzeichen in diesem Buch berechtigt nicht zu der Annahme, dass diese von jedermann frei benutzt werden dürfen. Vielmehr kann es sich auch dann um eingetragene Warenzeichen oder sonstige geschützte Kennzeichen handeln, wenn sie nicht eigens als solche gekennzeichnet sind.

Es konnten nicht alle Rechtsinhaber von Abbildungen ermittelt werden. Sollte dem Verlag gegenüber der Nachweis der Rechtsinhaberschaft geführt werden, wird das branchenübliche Honorar nachträglich gezahlt.

Dieses Werk enthält Hinweise/Links zu externen Websites Dritter, auf deren Inhalt der Verlag keinen Einfluss hat und die der Haftung der jeweiligen Seitenanbieter oder -betreiber unterliegen. Zum Zeitpunkt der Verlinkung wurden die externen Websites auf mögliche Rechtsverstöße überprüft und dabei keine Rechtsverletzung festgestellt. Ohne konkrete Hinweise auf eine solche Rechtsverletzung ist eine permanente inhaltliche Kontrolle der verlinkten Seiten nicht zumutbar. Sollten jedoch Rechtsverletzungen bekannt werden, werden die betroffenen externen Links soweit möglich unverzüglich entfernt.

1. Auflage 2023

Alle Rechte vorbehalten

© W. Kohlhammer GmbH, Stuttgart

Gesamtherstellung: W. Kohlhammer GmbH, Stuttgart

Print:

ISBN 978-3-17-043060-0

E-Book-Formate:

pdf: ISBN 978-3-17-043061-7

epub ISBN 978-3-17-043062-4

Die Autorinnen und Autoren

Albrecht Eisert, Priv.-Doz. Dr. rer. nat.

Chefapotheker der Apotheke
Universitätsklinikum der RWTH Aachen
Steinbergweg 20, 52074 Aachen
und
Institut für Klinische Pharmakologie
Universitätsklinikum der RWTH Aachen
Wendlingweg 2, 52074 Aachen
aeisert@ukaachen.de

Susanne Gilsbach, Dr. med. M.Sc.

Oberärztin
Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters
Universitätsklinikum der RWTH Aachen
Neuenhofer Weg 21, 52074 Aachen
sgilsbach@ukaachen.de

Ralf Hausmann, Priv.-Doz. Dr. med.

Arbeitsgruppenleiter, Biophysikalische Pharmakologie
Institut für Klinische Pharmakologie
Universitätsklinikum der RWTH Aachen
Wendlingweg 2, 52074 Aachen
rhausmann@ukaachen.de

Katja Susanne Just, Priv.-Doz. Dr. med.

Fachärztin für klinische Pharmakologie
Institut für Klinische Pharmakologie
Universitätsklinikum der RWTH Aachen
Wendlingweg 2, 52074 Aachen
kjust@ukaachen.de

Julian Peter Müller, Dr. rer. nat.

Wissenschaftlicher Mitarbeiter
Institut für Klinische Pharmakologie
Universitätsklinikum der RWTH Aachen
Wendlingweg 2, 52074 Aachen
jumueller@ukaachen.de

Michael Paulzen, Priv.-Doz. Dr. med.

Ärztlicher Direktor und Chefarzt
Alexianer Krankenhaus Aachen
Alexianergraben 33, 52062 Aachen
m.paulzen@alexianer.de

Julia Carolin Stingl, Prof. Dr. med.

Direktorin
Institut für Klinische Pharmakologie
Universitätsklinikum der RWTH Aachen
Wendlingweg 2, 52074 Aachen
jstingl@ukaachen.de

Justyna Wozniak, Dr. rer. nat.

Data Scientist
Institut für Klinische Pharmakologie
Universitätsklinikum der RWTH Aachen
Wendlingweg 2, 52074 Aachen
jwozniak@ukaachen.de

Inhalt

Die Autorinnen und Autoren	5
Vorwort	9
<i>Julia Carolin Stingl, Katja Susanne Just und Michael Paulzen</i>	
1 Einführung in die klinische Pharmakologie	13
<i>Julia Carolin Stingl und Justyna Wozniak</i>	
2 Pharmakokinetik und Metabolismus	26
<i>Julian Peter Müller</i>	
3 Pharmakodynamik und Psychopharmaka	43
<i>Julian Peter Müller</i>	
4 Pharmakotherapie bei Kindern	58
<i>Albrecht Eisert und Susanne Gilsbach</i>	
5 Pharmakologie im Alter	73
<i>Katja Susanne Just</i>	
6 Antidepressive Wirkstoffe, Therapie von Angststörungen	87
<i>Ralf Hausmann und Michael Paulzen</i>	
7 Antipsychotische Pharmakotherapie	119
<i>Michael Paulzen und Ralf Hausmann</i>	
8 Pharmakologische Aspekte im Rahmen von Suizidalität	134
<i>Julia Carolin Stingl und Justyna Wozniak</i>	
9 Pharmakologie im Rahmen von Abhängigkeitserkrankungen	142
<i>Katja Susanne Just</i>	
10 Pharmakologische Beeinflussung von Schlafstörungen	156
<i>Katja Susanne Just</i>	

11	Psychoaktive Wirkstoffe	168
	<i>Katja Susanne Just</i>	
12	Pharmakologie in der Schmerzmedizin	180
	<i>Katja Susanne Just</i>	
13	Pharmakologische Aspekte bei Krebspatienten	192
	<i>Julia Carolin Stingl und Justyna Wozniak</i>	
	Glossar	204
	Stichwortverzeichnis	221

Vorwort

Julia Carolin Stingl, Katja Susanne Just und Michael Paulzen

Liebe Leserinnen und Leser,

in den dreizehn Kapiteln dieses Buches werden Sie wichtige Themen der klinischen Pharmakologie kennenlernen, die für Sie im Rahmen Ihrer Tätigkeit als Psychotherapeutin oder Psychotherapeut wichtig sein können. Wir leben in einer Gesellschaft, in der immer mehr Menschen regelmäßig Arzneimittel einnehmen, viele darunter sogar mehrere täglich. Dabei kann es sein, dass Sie in Ihrer Arbeit Situationen erleben werden, in denen die Arzneimittel anders wirken als erwartet. Vielleicht werden Sie Patienten betreuen und sich wundern, dass ein Arzneimittel nicht ausreichend wirkt. Oder Sie werden womöglich Patienten sehen, die Nebenwirkungen entwickeln. Um eine gute Betreuung der Patienten sicherzustellen, ist es wichtig, dass eine interdisziplinäre und verstehbare Kommunikation mit den Betroffenen, aber auch zwischen allen an der Behandlung von Patienten beteiligten Berufsgruppen, Ärzten, Apothekern, Psychotherapeuten, Ergotherapeuten, Physiotherapeuten, Sozialarbeitern oder dem Pflegefachpersonal garantiert wird. Da zwischen Ihnen als Psychotherapeuten traditionell eine sehr enge Interaktion mit den Patienten erfolgt, sind Sie unter Umständen die ersten, die über Wirkung, Nebenwirkungen oder Nicht-Wirkung einer Arzneimitteltherapie sprechen werden oder diese feststellen. Aber keine Sorge, das können und müssen Sie sicher nicht allein. Dennoch war es unser Anliegen, Ihnen mit diesem Buch einen Eindruck über die Besonderheiten der Pharmakologie mit Relevanz für Patienten, die Sie im Rahmen einer Psychotherapie erleben werden, zu vermitteln.

Gerade bei der Behandlung älterer Menschen sind die korrekte und pünktliche Einnahme von häufig vielen Arzneimitteln, aber auch die individuelle Verfassung, Gebrechlichkeit, Mobilität und ausreichende Flüssigkeitszufuhr wichtige Faktoren, die die Pharmakologie von Arzneimitteln beeinflussen. Dies kann sowohl zu Veränderungen in der Wirksamkeit, aber auch zu Nebenwirkungen führen. Hier kann ein Gespräch mit den Patienten genutzt werden, darauf aufmerksam zu machen, dass womöglich etwas nicht optimal läuft und vielleicht ein Austausch mit dem verordnenden Arzt die Therapie verbessern. Daher legt dieses Buch viel Wert darauf, die Arzneimitteltherapie im Verlauf der Lebensspanne und vor dem Hintergrund sehr unterschiedlicher Lebenssituationen darzustellen und auf die Besonderheiten, die jeweils auftreten können, mithilfe von Kasuistiken hinzuweisen. So adressiert ein Kapitel die typischen Besonderheiten einer Arzneimitteltherapie bei älteren Menschen, ein anderes die Besonderheiten bei Kindern und Jugendlichen. Einen Überblick über die Einflüsse verschiedener Lebensphasen auf die Arzneimitteltherapie verschafft auch das Einführungskapitel zur klinischen Pharmakologie. Hier wird gezeigt, welche Unterschiede in der Arzneimitteltherapie während der

Schwangerschaft, bei Kindern, bei Frauen und bei Männern oder bei alten Menschen bestehen. Anhand von Beispielfällen werden typische Situationen dargestellt, bei denen es oftmals zu Fehlern oder Problemen bei der Arzneimitteltherapie kommt. Gerade bei Therapien mit vielen gleichzeitig eingenommenen Arzneimitteln, der sogenannten Polypharmazie, können Wechselwirkungen zu Veränderungen der Verträglichkeit führen, hier sind Auswirkungen in der Form von Wirkverstärkung, Wirkverlust oder zuvor nicht beobachtbaren Nebenwirkungen häufig.

Die Kasuistiken dienen dazu, prägnante Situationen zu verinnerlichen, um dadurch »typische« Situationen frühzeitig zu erkennen, bei denen in der Arzneimitteltherapie besondere Risiken auftreten. Gerade in den theorielastigen Kapiteln zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik werden typische Situationen aus der klinischen Praxis beschrieben, mit deren Hilfe die Zusammenhänge zwischen Arzneimittelwirkung und Patientenbesonderheiten besonders gut zum Ausdruck kommen. Dieses Wissen kann dazu dienen, arzneimittelverursachte Beschwerden besser zu erkennen.

Für eine fundierte psychotherapeutische Begleitung ist ein gutes Verständnis der pharmakologischen Wirkmechanismen und Therapieprinzipien gerade bei Psychopharmaka wichtig, zumal diese Arzneimittel bei psychischen Erkrankungen oftmals über lange Zeiträume eingenommen werden.

So können sich die Psychotherapie und die Psychopharmakotherapie wechselseitig ergänzen und unterstützen. Daher widmet sich dieses Buch in vier Kapiteln den Pharmaka, die ihren zentralen Angriffsort im menschlichen Gehirn haben (Antidepressiva, Antipsychotika, Schlafmittel und Schmerzmittel). Diese Arzneimittelgruppen spielen eine zentrale Rolle bei der Behandlung psychischer Erkrankungen und werden zudem häufig kombiniert eingenommen. Aufgrund recht ähnlicher Wirkweisen im Gehirn haben auch psychoaktive Suchtstoffe eine große Bedeutung bei psychischen Erkrankungen. So ist der Gebrauch von Drogen und anderen Suchtstoffen bei Menschen mit psychischen Erkrankungen deutlich häufiger als bei psychisch gesunden Menschen. Verkomplizierend kommt hinzu, dass Arzneimittel und psychoaktive Genussmittel/Suchtstoffe erhebliche Wechselwirkungen miteinander aufweisen, wenn sie gleichzeitig eingenommen werden. Auf diese wechselseitige Beeinflussung wird in den Kapiteln über halluzinogene Suchtstoffe und Drogen eingegangen, aber auch insbesondere im Kapitel zu Alkohol, dem am weitesten verbreiteten Sucht- bzw. Genussmittel.

Da Suizidalität ein Symptom unterschiedlicher psychischer Erkrankungen sein kann, aber auch als Arzneimittelnebenwirkung auftreten kann, widmet sich ein eigenes Kapitel diesem komplexen Thema, um die unterschiedlichen Bezüge zwischen Medikamentenwirkung und Suizidalität darzustellen.

Bei bestimmten Erkrankungen kommen zudem ganz besondere Arzneimitteltherapien zum Einsatz, die mit einem erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität einhergehen können. Besonderheiten im Zusammenhang mit Arzneimitteln können schwere oder belastende Nebenwirkungen sein, die für die Patienten zumindest so erträglich sein müssen, dass sie die Therapie durchstehen können, um letztlich einen Therapieerfolg zu erreichen. Da dies bei nahezu allen Krebstherapien der Fall ist, ist insbesondere auch das Fachgebiet der Onkologie, also der Krebsmedizin von besonderer Bedeutung für die Arbeit von Psychotherapeuten. Hier benötigen Psy-

chotherapeutinnen und Psychotherapeuten zumindest grundlegende Kenntnisse und ein Verständnis für die Wirkung und die Entstehung von Nebenwirkungen gängiger Krebstherapeutika. Kenntnisse über die Therapieplanung und das Auftreten von Nebenwirkungen bei den oft lange andauernden Krebstherapien ist in der therapeutischen Arbeit sehr wichtig, zumal sich viele Krebsarten aufgrund besserer Therapieerfolge mehr und mehr in Richtung chronischer Erkrankungen entwickeln.

Die moderne Therapieentwicklung und die klinische Pharmakologie berücksichtigen für die Einschätzung von Wirksamkeit und Sicherheit immer mehr Patienteneigenschaften. Die heutzutage angestrebte personalisierte Medizin wendet Therapien an, die ganz spezifisch auf diese Patientencharakteristika fokussiert sind. Dies können Besonderheiten der Erkrankung sein, wie genetische Besonderheiten, der Rezeptorstatus z. B. bei Brustkrebserkrankungen oder Tumormarker. Aber auch patientenindividuelle Metabolisierungseigenschaften, die z. B. durch individuelle genetische Besonderheiten im Bereich von arzneimittelmetabolisierenden Enzymen charakterisiert sind, spielen bei der Auswahl und beim Einsatz von Pharmaka eine zunehmend bedeutendere Rolle. Im Falle personalisierter Medizin kann die Wahl der Therapie oder auch die Herstellung einer Therapie auf den Patienten individuell abgestimmt werden, im Fall der Standardbehandlung, erfolgen Dosierung und Einnahmевorschrift standardisiert nach den Vorgaben der Fachinformation des Arzneimittels. Wichtig ist, dass die Medizin immer den betroffenen Patienten in den Mittelpunkt stellt und sich nicht auf ein One-Dose-Fits-All-Prinzip beschränkt. Auch hier sind Psychotherapeutinnen und Psychotherapeuten ganz wichtige Schlüsselpersonen für die personalisierte Arzneimitteltherapie, da sie die ihnen anvertrauten Patienten *per se* in den Mittelpunkt stellen und psychotherapeutische Verfahren immer auf die Individualität des Betroffenen eingehen. Hier können psychotherapeutische Verfahren auch die Arzneimitteltherapie unterstützen und im Sinne eines partizipativen Ansatzes auch die Patientensicht und Vorliegen oder Wünsche für eine personalisierte Therapie integrieren. Daher sind die im Kapitel zu onkologischen Therapien vorgestellten vier P's einer personalisierten, partizipativen, präventiven und präzisen, auf Patientenbesonderheiten zugeschnittenen Therapie nicht nur für die Krebstherapie relevant, sondern finden insbesondere bei Langzeittherapien im Rahmen eines personalisierten Medizingesamtkonzeptes Anwendung.

Im ausführlichen Glossar am Ende des Buches können Sie Erläuterungen häufig verwendeter medizinischer Fachbegriffe rasch nachschlagen. Wir haben im Buch bewusst medizinische Fachsprache eingeführt, da zwischen den Fachgruppen oft mit dieser kommuniziert wird und Patientinnen und Patienten häufig Erklärungsbedarf haben. Mit dem Glossar hoffen wir, die wichtigsten Begriffe verständlich erklärt zu haben.

Wir hoffen, Ihnen mit diesem neuartigen Lehrbuch einen Überblick zu den relevanten Themen der modernen Arzneimitteltherapie zu geben und ein profundes Wissen zu den relevanten Themengebieten der klinischen Pharmakologie zu vermitteln. Schließlich spielt das Wissen um Arzneimittelwirkungen nicht nur im Studium, sondern auch im Berufsleben nach der Aufnahme der Tätigkeit als Psychotherapeutin oder Psychotherapeut eine wichtige Rolle.

1 Einführung in die klinische Pharmakologie

Julia Carolin Stingl und Justyna Wozniak

Das Fach Pharmakologie untersucht die Wirkung von Substanzen am und im menschlichen Organismus. Unter der pharmakologischen Wirkung versteht man dabei die Wechselwirkungen, die ein Fremdstoff mit dem Organismus des Anwenders eingeht. Diese Wirkungen dienen dem Ziel, die physiologischen Funktionen des Organismus wiederherzustellen. Im Gegensatz dazu sind Stoffe, die durch rein physikalische Interaktion chemische Prozesse im Körper beeinflussen, wie zum Beispiel die Absorption von Toxinen durch Aktivkohle in Kohlepräparaten, keine pharmakologischen Wirkstoffe.

Das Fach Pharmakologie gliedert sich in die Fächer allgemeine und molekulare Pharmakologie, Toxikologie und klinische Pharmakologie. Während sich die ersten drei Teilbereiche vor allem der Erforschung von Substanzeigenschaften und pharmakologischen Wirkungen widmen, beschäftigt sich die klinische Pharmakologie mit der Wirkung von Arzneimitteln, und insbesondere mit der Wirkungsvariabilität von Arzneimitteln bei Patienten aufgrund derer unterschiedlichen Eigenschaften.

Für Psychotherapeutinnen und Psychotherapeuten ist besonders die Beobachtung der klinischen Wirkung von pharmakologischen Wirkstoffen bei Patienten von Bedeutung, da ein und dieselbe Dosis eines Arzneimittels bei Menschen unterschiedliche Wirkung haben kann. So profitieren einige Patienten von einer hohen Wirksamkeit und bekommen kaum Nebenwirkungen. Andere dagegen erleben eine geringe oder gar ausbleibende Wirksamkeit des pharmakologischen Wirkstoffes, wenn nicht sogar Nebenwirkungen. Diese Variabilität im Ansprechen auf Arzneimittel zu untersuchen und vorherzusagen, ist Gegenstand der klinischen Pharmakologie.

Patienten unterscheiden sich in ihren physiologischen Eigenschaften, im Krankheitsgeschehen, im Lebensstil und in der Ernährung. Bei über 50.000 zugelassenen Arzneimitteln in Deutschland ist es deshalb durchaus wahrscheinlich, dass ein und dieselbe Arzneimitteltherapie zu ganz unterschiedlichen Auswirkungen führen kann.

Patienten werden deshalb aufgrund der Empfindlichkeit, mit der sie auf eine Arzneimitteltherapie reagieren, in unterschiedliche Gruppen aufgeteilt. Besonders große Unterschiede zwischen den einzelnen Patienten sieht man vor allem in der Gruppe der Kinder, der älteren Menschen und der Frauen während der Schwangerschaft.

Ziel dieses Lehrbuches ist es, Ihnen als psychotherapeutische Begleitpersonen eine patientenzentrierte Pharmakologie nahezubringen, die sowohl die pharmakologische Wirkung als auch Nebenwirkungen im Blick hat. Darüber hinaus wird geschildert, wie diese von Patienten erlebt und wahrgenommen werden. Außerdem

werden Sie die Grundzüge unseres Gesundheitssystems kennenlernen. Anhand von Fallbeispielen werden Sie auf besondere Situationen geschult und können so lebendig Einblick gewinnen, welche Erfahrungen Patientinnen und Patienten mit Therapien machen. So sollen Sie in die Lage versetzt werden, arzneimittelbezogene Risiken bei Patienten, die sich in Ihrer psychotherapeutischen Begleitung befinden, einzuschätzen. Dazu müssen Sie Faktoren der Vulnerabilität, also der Empfindlichkeit von Patienten gegenüber Arzneimittelwirkung und unerwünschten Nebenwirkungen kennen und verstehen. Wir hoffen, Ihnen so einen Überblick über die Bedeutung von Pharmakologie und Arzneimitteleinnahme geben zu können, der für die psychotherapeutische Begleitung Ihrer Patienten hilfreich ist.

1.1 Arzneimitteleinnahme in Deutschland

Etwa die Hälfte aller Erwachsenen in Deutschland nimmt regelmäßig ein Arzneimittel ein. Etwa 40% der über 65-Jährigen nimmt fünf oder mehr verschreibungspflichtige Arzneimittel über längere Zeit ein (1). Dabei ist noch nicht berücksichtigt, dass es viele rezeptfreie Arzneimittel gibt, die zusätzlich eingenommen werden. Die Anzahl an Verschreibungen in Deutschland steigt kontinuierlich an.

So wird es sehr wahrscheinlich die Regel sein, dass die Patientinnen und Patienten, mit denen Sie psychotherapeutisch arbeiten, Arzneimittel einnehmen. Aufgrund dessen sollte man pharmakologische Aspekte, die beim individuellen Patienten zum Tragen kommen, auch in einer psychotherapeutischen Begleitung in Betracht ziehen. Dies können zum Beispiel für Patienten beeinträchtigende und schwer zu verkraftende Nebenwirkungen sein. Ein Beispiel wäre der mit einer Krebstherapie verbundene Haarausfall, der einer Patientin in psychoonkologischer Behandlung zu schaffen macht. Ein anderes Beispiel wäre die Beeinträchtigung von Psyche und Stimmung durch die Arzneimitteltherapie. So kann die Behandlung mit Cortison ähnlichen Wirkstoffen zu einer Stimmungsbeeinträchtigung bis hin zu einer der Psychose ähnelnden Symptomatik führen.

1.2 Woher unsere Arzneimittel kommen

Viele Wirkstoffe, die in Arzneimitteln enthalten sind, kommen aus der Natur. Die Wirkung von Naturstoffen ist nichts Neues. Schon die antiken Kulturen wussten sich der pharmakologischen Wirkung von Naturstoffen zu bedienen. So diente das Gift der Tollkirsche, *Atropa belladonna*, bereits im Altertum als Aphrodisiakum, da es die Pupillen erweitert – eine Schönheitseigenschaft, die auch in der Kunst vielfach dargestellt ist. Der pupillenerweiternde Inhaltsstoff Atropin wird heutzutage bei

Augenuntersuchungen zum besseren Betrachten des Augenhintergrundes eingesetzt. Dazu werden Augentropfen, die Atropin enthalten, genutzt. Atropa belladonna war zudem Ausgangspunkt für weitere auch heute noch verwendete Arzneimittel. Skopolamin, ebenfalls ein Wirkstoff der Tollkirsche, wird als Pflaster durch Resorption über die Haut gegen Reiseübelkeit eingesetzt. Ein dritter aus der Tollkirsche abgeleiteter Wirkstoff, Ipratropiumbromid, wurde als Arzneimittel gegen Asthma entwickelt.

Aber leider fußt nicht alle Arzneimittelforschung auf Erkenntnissen aus der Natur. Die ursprünglich gegen den Menschen eingesetzte Forschung zu Giftgas und chemischen Kampfstoffen hat in der Folge dazu geführt, dass Arzneimittel aus diesen Erkenntnissen entwickelt wurden. So führte die Erforschung und Synthese von Senfgas im Ersten Weltkrieg zur Entwicklung der sogenannten Stickstofflost(N-Lost)-Derivate in der Krebstherapie. N-Lost, benannt nach den Chemikern **Lommel** und **Steinkopf**, wurde bereits in den dreißiger Jahren als Warzen-Entferner auf der Haut eingesetzt. Später wurden Wirkstoffe für die Chemotherapie von Krebserkrankungen daraus entwickelt, u.a. die Wirkstoffe Bendamustin, Cyclophosphamid, Ifosfamid, Melphalan und Chlorambucil. Sie werden heute noch zur Behandlung von Tumorerkrankungen eingesetzt.

Ein Arzneimittel, welches millionenfach verwendet wurde und wird, ist durch Zufall entdeckt worden. Steinklee, ein häufiges Blütengewächs in wilden Wiesen, enthält den Wirkstoff Cumarin. Beim Fäulnisprozess des Steinklees bildet sich aus der Cumarinsäure der aktive Wirkstoff Dicumarol. Entdeckt wurde dieser Wirkstoff, weil eine Herde Kühe, die verfaultes Heu gefressen hatte, plötzlich aus unklaren Ursachen gestorben war. Man stellte fest, dass diese Kühe an inneren Blutungen zugrunde gegangen waren. Cumarine wie Dicumarol wirken als Blutverdünner, indem sie die Blutgerinnung hemmen. So wurde bei den Kühen die Blutgerinnung außer Kraft gesetzt, was dazu führte, dass die Tiere auch bei kleinen Verletzungen, wie etwa im Darmtrakt, an inneren, nicht stillbaren Blutungen starben.

Womöglich wusste bereits der Neandertaler von Pflanzeigenschaften wie denen des Steinklees. Analysen der Zahnhälsen von Neandertaler-Skeletten ergaben Hinweise darauf, dass sie Cumarine zu sich nahmen. So wurde u. a. das Cumarinderivat 4-Methylherniarin im Zahnhals (Calculus) des Neandertalers nachgewiesen (2). Untersuchungen des Genoms des Neandertalers haben gezeigt, dass Neandertaler Träger einer genetischen Variante des Blutgerinnungssystems waren. Diese Variante ist heutzutage als Faktor-V-Leiden-Mutation bekannt (3). Die Träger dieser Variante leiden an einer verstärkten Blutgerinnung, der sogenannten Thrombophilie. Der Neandertaler scheint sich den medizinischen Wert des Steinklees zu Nutzen gemacht zu haben, um seine Blutgerinnung zu regulieren. Somit trägt die moderne Pharmakologie ihre Wurzeln in alten Kulturen, in der Naturbeobachtung und der Beobachtung der Variabilität zwischen Menschen, wie sie unter anderem durch genetische Faktoren zustande kommt.

1.3 Was ist ein Arzneimittel?

Laut dem Arzneimittelgesetz (AMG) versteht man unter Arzneimitteln Stoffe, die zur Anwendung in oder am menschlichen Körper gedacht sind und zur Heilung, Linderung oder Verhütung menschlicher Krankheiten eingesetzt werden. Sie werden verschrieben, um eine pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung zu erzeugen oder um eine medizinische Diagnose zu stellen. Für Stoffe, die aufgrund dieser Definition unter den Begriff des Arzneimittels fallen, müssen besondere rechtliche Voraussetzungen erfüllt werden, bevor sie zur Anwendung gebracht werden können.

So legt das Arzneimittelgesetz fest, dass die pharmazeutische Qualität, also die Qualität in der Herstellung des Arzneimittels, gewissen Standards gehorchen muss und diesbezüglich kontrolliert wird. Außerdem muss die Wirksamkeit eines Arzneimittels sowie dessen Unbedenklichkeit bei Einnahme in unterschiedlichen Patientengruppen anhand von klinischen Studien nachgewiesen sein. Für die Überprüfung der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit eines Arzneistoffes hat der Gesetzgeber das Verfahren zur Arzneimittelzulassung entwickelt. Nicht zugelassene Arzneimittel dürfen Patienten nicht ohne Weiteres verschrieben werden.

Unter den Begriff Arzneimittel fallen auch neue Wirkprinzipien und Wirkstoffe, die unter den Begriff der neuartigen Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP) einzuordnen sind. Dies sind zum Beispiel Therapeutika wie

- Stammzellen, die als komplette Zellen im Körper wirken,
- Wirkstoffe aus genetischem Material, wie z. B. rekombinante Nukleinsäuren,
- gentechnologisch veränderte körpereigene Zellen, wie z. B. die sogenannten CAR-T-Zellen,
- technologisch veränderte Gewebeprodukte, z. B. von der Augenhornhaut abstammende Hornhautepithelzellen.

1.4 Keine Wirkung ohne Nebenwirkung?

Um die Wirksamkeit von Arzneimitteln zu untersuchen, werden z. B. Doppelblindstudien durchgeführt, in denen die Probanden entweder den Wirkstoff oder ein Scheinpräparat (Placebo) einnehmen. Dabei wird weder den Probanden noch den Verschreibenden gesagt, ob es sich um den Wirkstoff oder das Placebo handelt. Bei der Analyse der Studiendaten wird verglichen, ob die Wirkung unter dem Wirkstoff signifikant stärker ausfällt als unter dem Placebo. Zudem werden auch die Unbedenklichkeit und auftretende Nebenwirkungen untersucht und erfasst.

Dabei ist meist auch eine gewisse Wirkung bei den Patienten zu beobachten, die lediglich das Placebo, also das Scheinpräparat erhalten haben. In diesem Fall spricht man vom Placeboeffekt. Analog zum Placeboeffekt beobachtet man auch durch das

Placebo ausgelöste Nebenwirkungen, auch Noceboeffekt genannt. In der ► Abb. 1.1 ist dies für die Entwicklung des COVID-19-Impfstoffes von Biontech dargestellt. Sowohl in der Wirkstoff- als auch in der Placebogruppe traten Nebenwirkungen wie Müdigkeit (Fatigue) und Frösteln (Chills) auf, in der Placebogruppe jedoch weniger häufig als in der Wirkstoffgruppe.

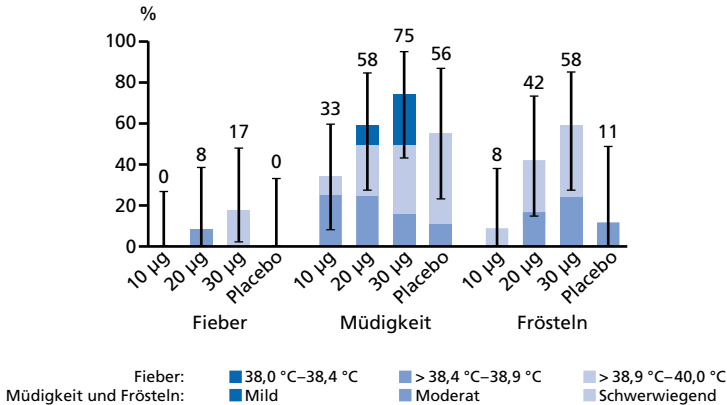


Abb. 1.1: Erfasste systemische Reaktionen nach Impfung mit COVID-19-Impfstoff von Biontech (BNT162b2) in der eingesetzten Dosis (Dosis 2) bei Probanden im Alter von 65–86 Jahren sieben Tage nach Injektion. Es sind Daten zu Fieber, Müdigkeit und Frösteln aufgeführt. Die I-Balken stellen 95 %-Konfidenzintervalle dar. Die Zahlen über den I-Balken zeigen den Gesamtprozentsatz der Teilnehmer in jeder Gruppe, die das angegebene systemische Ereignis meldeten (modifiziert nach (4)).

Für die Fragestellung, wer Nebenwirkungen bekommt, ist somit nicht nur die Toxizität des Arzneimittels, sondern auch die Empfindlichkeit und Eigenwahrnehmung des Patienten von Bedeutung. In ► Abb. 1.2 sind schematisch zwei Patienten mit unterschiedlichen Vulnerabilitätsprofilen dargestellt. So bekommen ältere Menschen mit Bewegungseinschränkungen oder Bettlägerigkeit häufiger und manchmal auch andere Arzneimittelnebenwirkungen als jüngere, bewegungsstarke Patienten. Zudem gibt es Unterschiede zwischen Frauen und Männern, zwischen normalgewichtigen und übergewichtigen Patienten, und Unterschiede, die durch andere Erkrankungen des Körpers bedingt sind. So haben Patienten mit einer Einschränkung der Nierenfunktion ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen bei fast allen Arzneimitteltherapien, da die herabgesetzte Funktion des Ausscheidungsorgans Niere zu erhöhten Blutkonzentrationen der Arzneimittel nach Einnahme führt. Aber auch bei Fieber, Erbrechen oder Durchfallerkrankungen können Arzneimittel aufgrund von unterschiedlicher Absorption oder Elimination zu Nebenwirkungen führen.

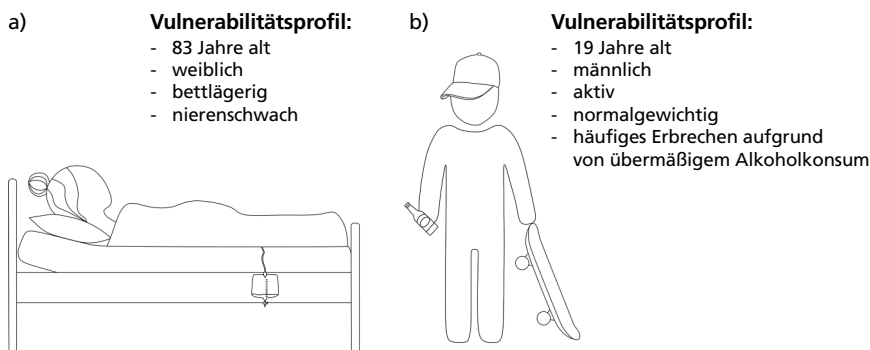


Abb. 1.2: a) Darstellung des Vulnerabilitätsprofils einer 83 Jahre alten Seniorin. Neben den Faktoren Alter und Geschlecht kommen bei dieser Patientin noch Bettlägerigkeit und eine Niereninsuffizienz hinzu.

b) Darstellung des Vulnerabilitätsprofils eines 19 Jahre alten jungen Mannes. Hier sollte das Erbrechen durch übermäßigen Alkoholkonsum bei Untersuchungen zu Nebenwirkungen beachtet werden, es kann zu Unwirksamkeit führen, wenn Arzneimittel aufgrund von Erbrechen nicht resorbiert werden.

1.5 Woher kommt unser Wissen zu Nebenwirkungen?

Man bezeichnet die Wachsamkeit gegenüber Nebenwirkungen sowie die Risikoginalerkennung als Pharmakovigilanz. Die Pharmakovigilanz befasst sich mit der Aufdeckung, Bewertung, dem Verstehen und der Prävention von Nebenwirkungen oder von anderen Arzneimittel-bezogenen Problemen (5). Dabei ist schon der Verdacht, dass eine Beschwerde oder Symptomatik eine Nebenwirkung sein könnte, ausreichend, um eine Meldung zu generieren. Laut dem Arzneimittelgesetz sind die Hersteller von Arzneimitteln, also die pharmazeutischen Unternehmen, verpflichtet, Spontanberichte und Verdachtsfälle von Nebenwirkungen ihrer Präparate nachzuverfolgen. Das beinhaltet auch die Aufnahme von Verdachtsfällen in die europäische Spontanberichtserfassung. Dies erfolgt durch Aufnahme sämtlicher Spontanberichte und Verdachtsfälle aller Mitgliedsstaaten in die europäische Datenbank »EudraVigilance« der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA.

Hierbei wird unterschieden, ob ein Kausalzusammenhang zwischen dem Auftreten des Verdachtsfalls und der Einnahme des Arzneimittels möglich, wahrscheinlich oder sicher ist. Besteht lediglich ein zeitlicher Zusammenhang zwischen der Einnahme des Arzneimittels und dem Auftreten der Nebenwirkung, wird von einem möglichen Zusammenhang gesprochen. Ist der Zusammenhang wahrscheinlich, so sollte ein zeitlicher Zusammenhang sowie der Rückgang der Beschwerden nach Absetzen des Arzneimittels beobachtet worden sein. Um einen sicheren Zusammenhang feststellen zu können, muss eine Re-Exposition des Arz-

neimittels zu einem Wiederauftreten der Nebenwirkung führen. Die nationalen Behörden sowie die europäische Arzneimittelbehörde EMA haben die dauerhafte Verpflichtung, diese Meldungen von Verdachtsfällen auszuwerten und zu beurteilen, ob es sich um akute und bisher unbekannte Risikosignale von Arzneimitteln handelt. Dies kann bedeuten, dass wenn sich zum Beispiel Spontanberichte zu Einzelfällen aus verschiedenen Ländern häufen, diese zusammengenommen ein Risikosignal darstellen, welchem in der Folge nachgegangen wird. Es wird ein sogenannter Risikobewertungsprozess ausgelöst und gezielt Nachforschungen angestellt, die untersuchen, ob ein bestimmtes Arzneimittel die Ursache für die berichtete Symptomatik sein könnte. Dazu werden sämtliche Daten und Kenntnisse zu den verdächtigten Arzneimitteln betrachtet und der Zusammenhang kausal untermauert (oder auch entkräftet).

1.6 Wie kommen die Informationen zu Nebenwirkungen in den Beipackzettel?

Für die geschilderte kontinuierliche Erfassung und Bewertung von Arzneimittelnebenwirkungen ist es essenziell, dass bereits der Verdacht auf eine Arzneimittelnebenwirkung, insbesondere wenn sie bisher unbekannt ist oder von einem neuen Arzneimittel herrührt, gemeldet wird. Gemeldet wird vorwiegend durch die die Arzneimittel verschreibenden Ärzte und Ärztinnen, aber auch durch Apotheker und Apothekerinnen. Pro Jahr werden in Deutschland ca. 3.000 Fälle von unbekannten, schweren oder neuartigen Arzneimittelnebenwirkungen durch ärztliches Fachpersonal gemeldet. Dabei sind Patienten des gesamten Altersspektrums in den Meldungen enthalten.

Während bei Kindern häufiger Nebenwirkungen durch Impfstoffe gemeldet werden, sind es bei älteren Menschen eher Nebenwirkungen durch Arzneimittel. Seit einigen Jahren ist es möglich und durchaus gewünscht, dass Patienten oder deren Angehörige selbst eine Nebenwirkung melden. Über die Webseiten der nationalen Arzneimittelbehörden, des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) sowie des Paul-Ehrlich-Institutes (PEI) wird ein gemeinsamer Meldebogen angeboten, über den Patienten und/oder Angehörige den Verdacht auf eine Arzneimittelnebenwirkung melden können (6). Hierbei muss die Beschwerde bzw. die Nebenwirkung beschrieben werden. Die meldende Person gibt an (schriftlich oder anhand eines Bildes), in welchem Organ bzw. welcher Körperregion die Nebenwirkung aufgetreten ist und wie sich diese im Verlauf weiterentwickelt hat. In den letzten Jahren ist es europaweit zu einem großen Zuwachs an Meldungen von Nebenwirkungen durch Patienten gekommen. Analysen der europäischen EudraVigilance-Datenbank zeigen, dass sich die Meldungen von Nebenwirkungen durch Patienten durchaus von den Meldungen durch Ärzte unterscheiden. So tendieren Patienten eher dazu, Symptome zu melden, die für sie

persönlich schwer erträglich sind, wie zum Beispiel Beeinträchtigungen des Nervensystems (Kopfschmerzen, Müdigkeit oder Konzentrationsstörungen). Ärztliches Fachpersonal hingegen meldet häufig objektive Parameter wie Laborwerte oder Messwerte von medizinischen Gerätschaften. Somit ergeben die Meldungen durch Patienten und Angehörige eine komplementäre Wissensbasis für den Bereich Pharmakovigilanz und Risikosignalerkennung und ergänzen die bisherigen Meldungen durch Ärztinnen und Ärzte auf wichtige Weise.

In ► Abb. 1.3 ist ein Vergleich der häufigsten Meldungen von Ärzten und Patienten bzw. Angehörigen dargestellt. Man sieht, dass insbesondere schwere oder lebensbedrohliche Nebenwirkungen häufiger durch Ärzte und Ärztinnen gemeldet werden. Angehörige bzw. Patienten hingegen melden häufiger subjektiv beeinträchtigende Symptome, wie Kopfschmerzen, Müdigkeit oder Bauchschmerzen. Aus Untersuchungen zu Nebenwirkungen, die zu Spontanvorstellungen in der Notaufnahme geführt haben, ist bekannt, dass sich die Nebenwirkungen bei jüngeren und älteren Menschen stark unterscheiden. So wurde zum Beispiel Dehydrierung (Austrocknung) zehnmal so häufig bei älteren Patienten, die in der Notaufnahme vorstellig waren, als Nebenwirkung aufgezeichnet als bei jüngeren (7).

Wird durch die Risikosignalerkennung eine neue Nebenwirkung bekannt, so ist der Hersteller verpflichtet, diese in den Beipackzettel bzw. in die Gebrauchsinformation des Arzneimittels aufzunehmen, in denen alle bekannten Nebenwirkungen aufgeführt sind. Da alle Nebenwirkungen im Vergleich zur Wirkung selten sind, spricht man bereits von einer sehr häufigen Nebenwirkung, wenn diese bei mehr als 10% der Einnehmenden auftritt. Die Kategorie »sehr selten« ist hingegen dann zu verwenden, wenn die Nebenwirkung nur bei einer von 10.000 behandelten Personen (0,0001%) auftritt. Die Häufigkeit einer Nebenwirkung wird im Beipackzettel unter Angabe der Einteilung in Häufigkeitskategorien mit aufgelistet.

In ► Abb. 1.4 ist als Beispiel die Gebrauchsinformation von Paracetamol, einem häufig eingenommenen Schmerzmittel, dargestellt. Während der Anstieg von Leberenzymen, also die Beeinträchtigung der Leberfunktion, als Nebenwirkung in die Kategorie »selten« fällt (1:1.000), treten schwere allergische Reaktionen nur sehr selten auf (1:10.000).

Bei Paracetamol handelt es sich um ein Arzneimittel, über das schon viele Jahrzehnte Erfahrung vorliegt. Ein neues Arzneimittel hingegen kann jedoch noch sehr wenig Informationen zu Nebenwirkungen im Beipackzettel enthalten. Dies bedeutet jedoch nicht, dass neue Arzneimittel sicherer sind als bestehende, sondern zeigt lediglich, dass seit Zulassung noch nicht so viele Erfahrungswerte vorliegen und möglicherweise noch nicht sehr viele Patienten mit der Therapie behandelt wurden. Seltene oder gar sehr seltene Nebenwirkungen können zum Zeitpunkt der Zulassung einfach noch nicht bekannt geworden sein. Ein Beispiel aus dem klar wird, dass neu nicht sicher sein muss, stammt aus der Entwicklung der neueren Präparate zur Schwangerschaftsverhütung, der Pille. Es ist bekannt, dass orale Kontrazeptiva das Risiko bergen, Gerinnsel in Venen oder Arterien zu verursachen, sogenannte Thromboembolien – ein Risiko, das auch während einer Schwangerschaft aufgrund der hormonellen Veränderungen erhöht ist.

Die Pillenpräparate der zweiten und dritten Generation haben besonders bei jugendlicher Akne eine positive Wirkung, weshalb sie häufig gerade jungen Pati-

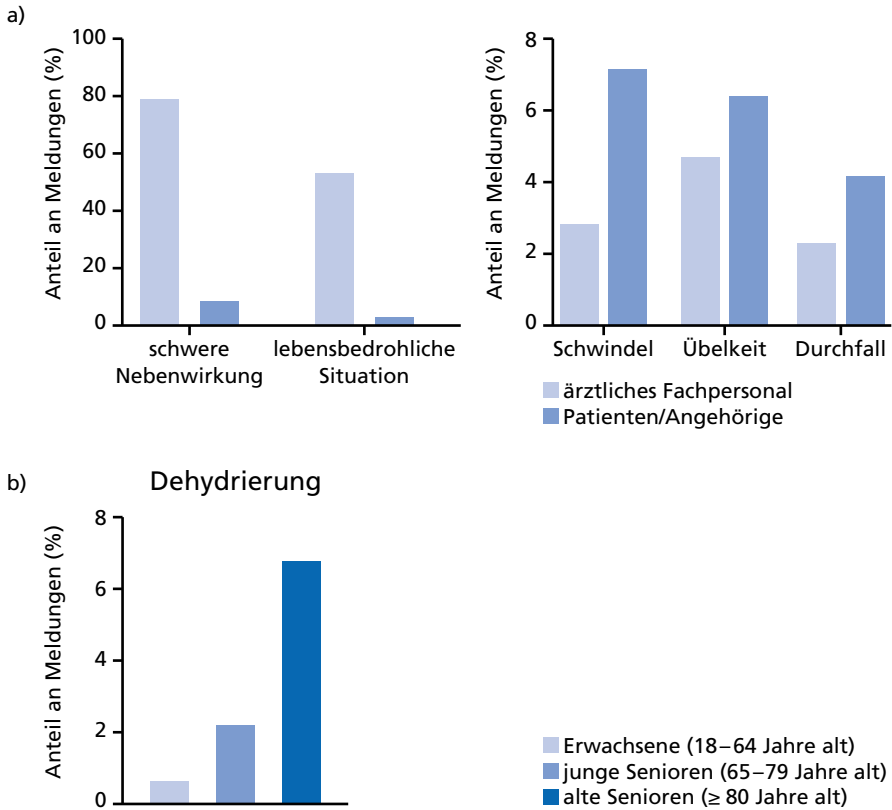


Abb. 1.3: a) Darstellender Vergleich der Anteile an Nebenwirkungsmeldungen zwischen ärztlichem Fachpersonal und Patienten bzw. Angehörigen in % (8).
b) Prozentualer Anteil an Meldungen von Dehydrierung aufgeschlüsselt anhand bestimmter Altersgruppen (7).

entinnen verschrieben wurden. Auswertungen der klinischen Daten zu diesen neueren Präparaten zeigen jedoch, dass das Risiko für Thromboembolien fast doppelt so hoch ausfällt als bei den älteren Präparaten (der ersten Pillengeneration).

Dieses erhöhte Thromboserisiko ist nun im Beipackzettel festgehalten und muss für jede Pille unabhängig von den Inhaltsstoffen transparent beschrieben werden. Ärztinnen und Ärzte, die die Pille verschreiben, wurden in einem sogenannten Rote-Hand-Brief, der von den Behörden an die Ärzte verschickt wird, gewarnt, dass bei den neueren Pillenpräparaten das Thromboembolien-Risiko höher liegt als bei den älteren. Daher wird vor allen Dingen bei Patientinnen mit unbekanntem Thromboserisiko, wie es bei jungen Erst-Anwenderinnen der Fall sein kann, zur Vorsicht gemahnt. Außerdem soll vor Verschreibung einer Pille das Thromboserisiko individuell abgeklärt und über diese mögliche Nebenwirkung aufgeklärt werden.