

# Pharmakologie

## Antibakterielle Wirkstoffe

- Hemmstoffe der Zellwandsynthese

---

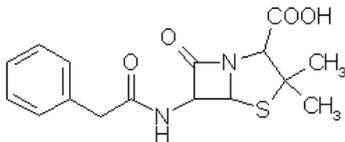
- Penicilline

Indikation                      Streptokokken  
  *Angina tonsillaris*

Komplikationen            • Endokardschädigung  
  *Bestimmte, beim Absterben der Streptokokken entstehende Stoffe gelangen mit dem Blut zum Herz wo sie, komplexiert mit Antikörpern, an das Endokard adsorbieren. Hierdurch kommt es zu einer Entzündung der Herzinnenhaut verbunden mit einer möglichen Narbenbildung. Die Herzklappen, die ebenfalls aus Endokard gebildet werden, können durch Narben am korrekten Verschluss gehindert werden.*

- Nierenschädigung
- Akutes rheumatisches Fieber  
*Das akute rheumatische Fieber darf nicht mit rheumatischer Arthritis oder chronischer Polyarthritis verwechselt werden.*

- Penicillin G                      (Benzylpenicillin)



*Alexander Flemming (brit.)*

Wirkung                      Penicillin G hemmt die Transpeptidase, das Enzym, das die Querverknüpfung der N-Acetylglucosamin-N-acetylmuraminsäure-Ketten über decapeptidische Seitenketten katalysiert. Es hat eine bakterizide Wirkung gegenüber den meisten grampositiven Bakterien, sowie den gramnegativen Gattungen der Gono- und Meningokokken.

UAW                            • Allergien  
  *Es kommt zu IgE-vermittelten Allergien, die bis zum anaphylaktischen Schock gehen können.*

- Neurotoxizität  
*In Anbetracht der großen therapeutischen Breite des Penicillin G kommt es nur bei sehr hohen Dosen oder direkter Injektion in das Liquor cerebrospinalis zu Nervenschädigungen.*

- Schwächen
- säureempfindlich, daher keine orale Verfügbarkeit
  - rasche renale Elimination: HWZ ~ 30 min.
  - keine Metabolisierung
  - schmales Wirkspektrum
  - Staphylokokken synthetisieren eine Penicillinase
  - Aktivierung des Immunsystems durch eine autokatalytische Öffnung des  $\beta$ -Lactams und Bindung an freie Aminogruppen körpereigener Proteine.

- Verlängerung der Wirkdauer

- Depotpräparate

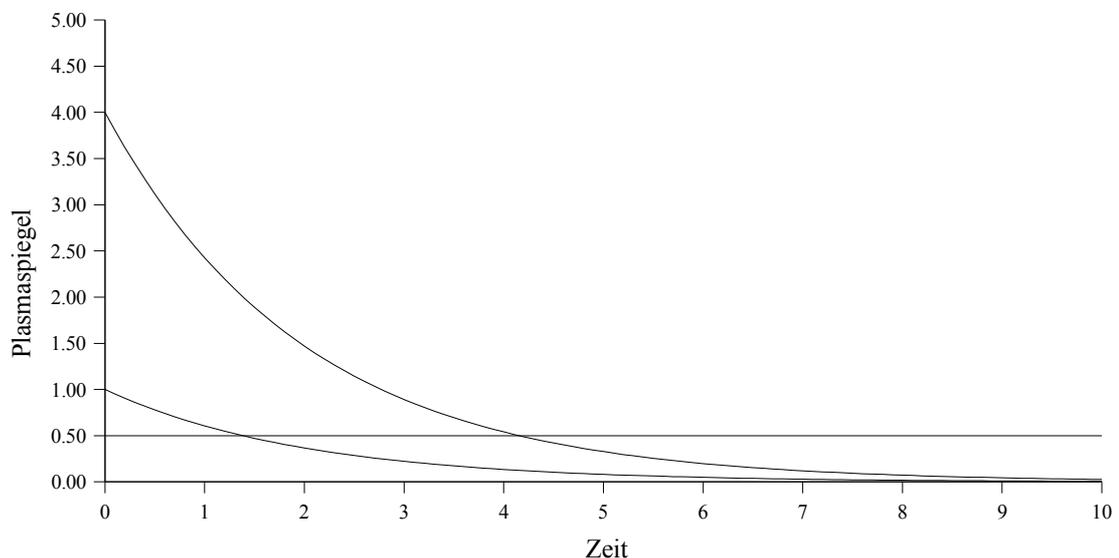
Durch Komplexierung des Säureanions mit organischen Kationen erhält man intramuskulär injizierbare Depotverbindungen. Hierbei ist in Anbetracht der bisweilen stark verzögerten Freisetzung eine mögliche allergische Reaktion gegen die kationische Substanz vor Applikation abzuklären.

Procain – Penicillin G	Wirkdauer	1 Tag
Benzathin – Penicillin G	Wirkdauer	1 Monat

- Verzögerung der renalen Elimination

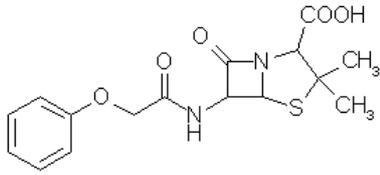
- Das Penicillinmolekül wird aufgrund seiner geringen Größe ungehindert glomerulär filtriert. Hinzukommt, dass es durch spezielle Anionentransporter, die auch als „Säuretransporter“ bezeichnet werden, aktiv im proximalen Tubulus sezerniert wird. Substanzen, die auf diesem Weg den Körper unmetabolisiert verlassen, haben eine durchschnittliche Halbwertszeit von 30 Minuten.
- Durch Kombination von Penicillinen mit Probenecid, einem organischen Anion, kann die Verweildauer des Antibiotikums deutlich verbessert werden. Hierbei werden die Anionentransporter durch Probenecid, das zunächst proximal tubulär rückresorbiert und anschließend erneut sezerniert wird, so stark in Anspruch genommen, dass die Sekretion von Penicillinen zurückgedrängt wird.

- Steigerung der Dosis



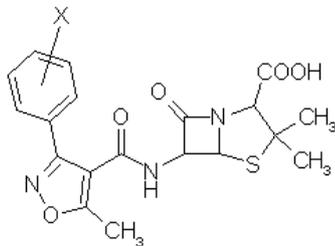
- Verbesserung der Säureresistenz bzw. der Penicillinaseresistenz

- Penicillin V (Phenoxyphenicillin)



- Säureresistent

- Oxacillin (Isoxaloylpenicilline)

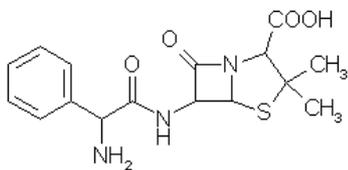


X = H      Oxacillin  
X = Hal     Isoxaloylpenicilline

- säureresistent
- penicillinaseresistent (es gibt jedoch bereits resistente Staphylokokkenstämme)

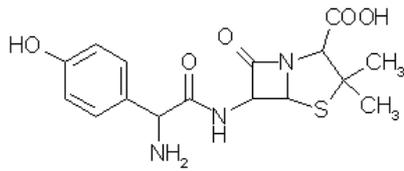
- Verbreiterung des Wirkspektrums

- Ampicillin (Aminopenicilline)



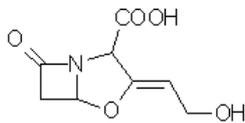
- Wirkung gegen gramnegative und grampositive Erreger
- Aminopenicilline sind säureresistent, werden aber nur schlecht aus dem Darm resorbiert: Resorptionsrate < 50%.
- Eine ausgleichende Hochdosierung ist jedoch nicht möglich, da die Darmflora in diesem Fall zu stark in Mitleidenschaft gezogen wird.

- Amoxicillin (Aminopenicilline)



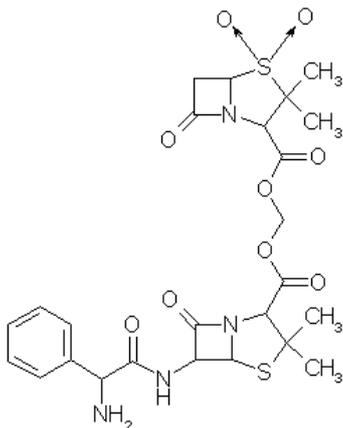
- Trotz hydrophiler Substitution gute Resorptionsrate.
- Hieraus erkennt man, dass Penicilline nicht durch passive Membrandiffusion sondern über ein besonderes Transportsystem in den Körper gelangen. Es handelt sich vermutlich um Dipeptid-Transporter.

- Clavulansäure (Penicillinasehemmer)



- Aminopenicilline sind nicht penicillinaseresistent, weshalb sie in Kombination mit dem irreversiblen Penicillinasehemmer Clavulansäure verabreicht werden.

- Exkurs: Sultamicillin Unacid® PD oral



- Beispiel für die chemische Kombination eines Penicillinasehemmers (Sulbactam) mit einem Penicillin (Ampicillin), wobei der Penicillinasehemmer für sich nicht resorbierbar ist.

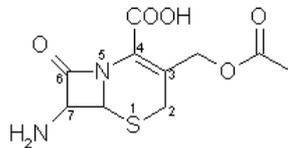
## • Lysozym

---

- Das in frubiEnzym® enthaltene Enzym Lysozym spaltet bakterielle Zellwände; insbesondere bei grampositiven Keimen, da diese keine umgebende Phospholipidschicht besitzen.
- Es spaltet die N-Acetylglucosamin-N-acetylmuraminsäure-Ketten und ist physiologischer Bestandteil von Sekreten wie Speichel und Tränenflüssigkeit.
- Da es aus Hühnereiweiß gewonnen wird ist eine allergische Reaktion (vgl. Impfstoffe) möglich, die im Vorfeld abgeklärt werden muss.
- Es hat keine Wirkung bei viralen Erkrankungen, wie zum Beispiel der normalen Erkältung, die durch Rhinoviren hervorgerufen wird.

## • Cephalosporine

---



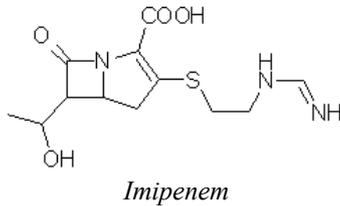
7-Aminocephalosporansäure

- |            |  |
|------------|--|
| Indikation | <ul style="list-style-type: none"><li>• Cephalosporine haben ein dem Ampicillin ähnliches Wirkspektrum, sie wirken sowohl gegen gramnegative, als auch gegen grampositive Keime.</li><li>• Sie wirken ebenfalls ähnlich Oxacillin gegen penicillinaseresistente Erreger, wobei jedoch einige gramnegative Keime über eine Cephalosporinase verfügen.</li></ul> |
| Wirkung    | <ul style="list-style-type: none"><li>• Der Wirkmechanismus der Cephalosporine ist derselbe wie der der Penicilline.</li></ul>   |
| UAW        | <ul style="list-style-type: none"><li>• Allergien<br/><i>Fakultativ kann es zu Kreuzallergien gegen Penicilline und Cephalosporine kommen.</i></li></ul>   |
| Schwächen  | <ul style="list-style-type: none"><li>• Cephalosporine sind den Penicillinen grundsätzlich unterlegen, da diese solange sie wirken geringer dosiert werden müssen.</li></ul>   |

• Atypische  $\beta$ -Lactame

---

• Carbapenene



- Indikation
- Carbapenene haben ein sehr breites Wirkspektrum. Sie wirken sowohl gegen grampositive, als auch gegen gramnegative Keime. Hinzu kommt, dass Carbapenene gegenüber einer Hydrolyse durch die Penicillinase oder Cephalosporinase stabil sind.
- Schwächen
- Carbapenene werden nicht aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert und müssen infolgedessen parenteral verabreicht werden. Außerdem können manche Carbapenene durch eine Dehydropeptidase gespalten werden. Man kombiniert sie daher mit *Cilastatin* einem Hemmstoff der besagten Dehydropeptidase, die im Bürstensaum der Nierentubuluszellen gebildet wird. Nur so kann Imipenem zur Behandlung infektiöser Erkrankungen der ableitenden Harnwege eingesetzt werden. Alternativ kann Meropenem verwendet werden; es ist bereits dehydropeptidaseresistent.

• Monobactame



- Indikation
- Monobactame wirken nur gegen gramnegative Keime.
- Schwächen
- Monobactame werden nicht resorbiert, sie sind nur parenteral verfügbar.
  - Neuere Studien untersuchen die Anwendung von Aztreonam zur „Darmdesinfektion“ bei immunsupprimierten Patienten und zur Behandlung von Reisedurchfall.

- **Weitere Zellwandsynthese-Hemmstoffe**

---

- Glykopeptide

- *Vancomycin*

Vancomycin wird weder aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert, noch metabolisiert. Eine perorale Gabe wird genutzt um eine Infektion der Darmschleimhaut mit *Chlostridium difficile* zu bekämpfen, die infolge einer durch andere Antibiotika geschädigten Darmflora auftreten kann. Da Vancomycin eine ausgeprägte Ototoxizität besitzt, darf eine systemische Gabe nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abschätzung erfolgen.

- *Teicoplanin*

- Polypeptide

- *Bacitracin*

Bacitracin wird aus *Bacillus subtilis* und *Bacillus licheniformis* gewonnen und wirkt vornehmlich gegen gramnegative Keime. Typischerweise kombiniert man daher Bacitracin mit einem Wirkstoff gegen grampositive Erreger, so enthält zum Beispiel Nebacetin® Bacitracin und Neomycin. Präparate, die Bacitracin enthalten, werden aufgrund der Nephrotoxizität des Bacitracins nur lokal angewandt.

- **Porenbildner in bakteriellen Zellwänden**

---

Durch das Auftreten von Löchern in der bakteriellen Zellwand respektive Zellmembran können die betroffenen Erreger die Homöostase nicht aufrechterhalten und sterben.

- *Polymyxine*

Es handelt sich hierbei um Polypeptide, die nur gegen gramnegative Keime wirksam sind. Polymyxine sind nephrotoxisch.

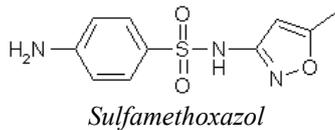
- *Tyrotricin*®

Tyrotricin stellt ein Gemisch der zwei Wirkstoffe Gramacidin und Tyrocidin dar. Beide Wirkstoffe werden aus *Bacillus brevis* isoliert und wirken überwiegend gegen grampositive Erreger. Da Tyrotricin hämolytische Eigenschaften besitzt darf es nur zur lokalen Anwendung genutzt werden.

• Hemmstoffe der Tetrahydrofolsäure-Synthese

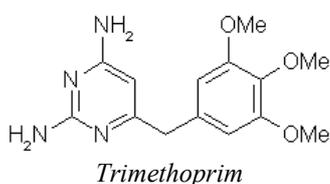
---

• Sulfonamide



- Indikation
- Sulfonamide wirken sowohl gegenüber gramnegativen, als auch grampositiven Keimen bakteriostatisch und sind in der Regel oral verfügbar.
- Wirkung
- Sie entfalten ihre Wirkung durch Hemmung der bakteriellen Dihydrofolat-Synthase. Hierbei ist der Sulfanilamid-Anteil der Wirkstoffe die antibakterielle Komponente und der jeweilige Substituent wird zur Steuerung der Pharmakokinetik genutzt.
- UAW
- Allergische Reaktionen (verbrühungsähnliche Symptomatik)  
*Lyell-Syndrom*  
*Stevens-Johnson-Syndrom*
  - Nephrotoxizität  
*Bei hoher Dosierung kommt es aufgrund der starken glomerulären Filtration zur Bildung von Kristallisaten in den Harnwegen.*
  - Sulfonamide zeigen eine hohe Plasmaproteinbindung, die zu Komplikationen führen kann.  
*Sie verdrängen andere plasmaproteingebundene Wirkstoffe – zum Beispiel Glibenclamid, ein orales Antidiabetikum aus der Gruppe der Sulfonylharnstoffe – und können dadurch zu erhöhten Plasmaspiegeln des verdrängten Wirkstoffes führen.*  
*Sie verdrängen albumingebundenes Bilirubin, das sogenannte indirekte Bilirubin und können so zu einem Kernikterus bei Neugeborenen führen. Da Neugeborene eine geringe Konzentration an Plasmaproteinen besitzen und Bilirubin hier die Blut-Hirn-Schranke noch überwinden kann, kommt es bei erhöhten Bilirubinspiegeln zu Einlagerungen des Bilirubins in Kernen des Gehirns (Kerne sind Ansammlungen von Neuronzellen).*
- Schwächen
- Sulfonamide sind bei Neugeborenen und Müttern im letzten Trimenon kontraindiziert.

• Diaminobenzylpyrimidine



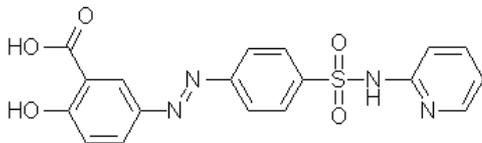
Indikation	• Trimethoprim wirkt gegen grampositive und -negative Keime und ist ebenfalls oral verfügbar.
Wirkung	• Die Diaminobenzylpyrimidine wirken als Hemmstoffe der bakteriellen Dihydrofolat-Reduktase, die gewisse Unterschiede gegenüber dem humanen Enzym aufweist.
UAW	• Neutropenie <i>Neutrophile Granulocyten haben eine mittlere Lebenserwartung von zwei Tagen. Infolge des Thymidinmangels sind sie besonders betroffen.</i>

• Kombinationen von Sulfonamiden und Diaminobenzylpyrimidinen

• *Cotrimoxazol*

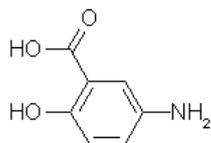
Cotrimoxazol ist eine fixe Kombination von Sulfamethoxazol und Trimethoprim. Es stellt einen sogenannten sequentiellen Therapieansatz dar, da zwei aufeinanderfolgende Schritte der Tetrahydrofolsäure-Synthese gehemmt werden. Sinn eines solchen Therapieansatzes ist es die Entstehung von Resistenzen zu unterbinden.

• Exkurs: Sulfasalazin



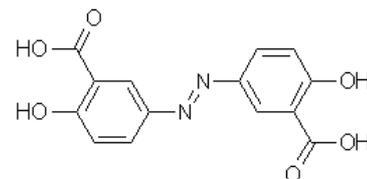
- Sulfasalazin wird zum einen zur Therapie chronischer Erkrankungen des Darmes eingesetzt – z.B. *Collitis ulcerosa*, *Morbus Crohn*, zum anderen ist es, aufgrund seiner entzündungshemmenden Eigenschaften das Basistherapeutikum bei rheumatoider Arthritis.
- Bei der Therapie der Erkrankungen des Darmes wird der eigentliche Wirkstoff, die 5-Aminosalicylsäure, durch Spaltung der Azoverbindung freigesetzt. Man kombiniert den Wirkstoff mit Sulfapyridin um eine Resorption im Dünndarm zu unterbinden. Nur so können hinreichend hohe Wirkstoffkonzentrationen an der Darmschleimhaut erreicht werden, die ja das eigentliche Therapieziel ist. Neben Sulfasalazin gibt es noch zwei weitere Präparate, die denselben Wirkstoff enthalten:

• Mesalazin



- Um auf Sulfapyridin wegen seines allergenen Potentials zu verzichten wird Mesalazin als Retardpräparat verabreicht.

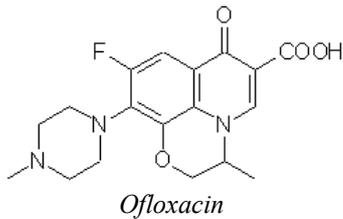
• Olsalazin



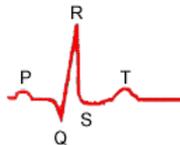
- Olsalazin wird wie Sulfasalazin von Darmbakterien gespalten, enthält jedoch ebenfalls kein Sulfonamid. Als Nebenwirkung können Durchfallerkrankungen auftreten.

• **Chinolone und Fluorchinolone**

---



- Indikation** • Bakterielle Entzündungen, insbesondere der ableitenden Harnwege.
- Wirkung** • Es handelt sich um Hemmstoffe der Topoisomerase II, wobei die Wiederverknüpfung der beiden DNA-Stränge verhindert wird. Infolgedessen kommt es zu einer Zerstückelung der Erbinformation und einem Absterben der betroffenen Zellen.
- UAW** • Hepatotoxizität *Trovafloxacin*  
 • Verlängerung der QT-Phase *Grepafloxacin*  
 Phase der Erregung der Herzkammern



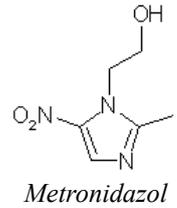
- Knorpelschäden, Sehnenrisse *Sparfloxacin*  
 • Phototoxizität  
 • ZNS-Erregung
- Kontraindikation** • Gravidität  
 • Kinder in der Wachstumsphase (Knorpelschäden der Epiphysenfuge)

- Die Gyrase-Hemmstoffe wurden mit dem Ziel einer Erweiterung des Wirkspektrums und einer Dosisverringerng entwickelt.
- Nalidixinsäure
  - peroral: 2 – 4g pro Tag
  - gramnegative Keime
  - Nalidixinsäure wird zur Therapie bakterieller Entzündungen der ableitenden Harnwege genutzt. Da der Wirkstoff einer starken renalen Elimination unterliegt kommt es zu ausreichend hohen Wirkspiegeln im Endharn.
- Norfloxacin
  - peroral: 0,8g pro Tag
  - grampositive und gramnegative Keimen
  - Die Indikation und der Wirkmechanismus von Norfloxacin gleichen der Nalidixinsäure.
- Ofloxacin
  - peroral: 0,2 – 0,4g pro Tag
  - grampositive und gramnegative Keime
  - Ofloxacin war das erste Fluorchinolon, das systemisch eingesetzt werden kann, da es einer geringeren renalen Elimination unterliegt.

## • Nitroimidazole

---

- Nitroimidazole, insbesondere Metronidazol, wirken gegen anaerobe Keime und Protozoen, wie *Trichomonas vaginalis* und *Entamoeba histolytica*, den Erreger der Amöben-Ruhr.

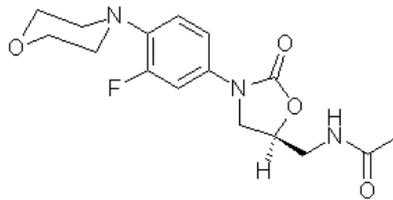


- Die Nitroimidazole werden von den abzutötenden Erregern zu reaktiven Hydroxylamin-Derivaten verstoffwechselt, die anschließend die DNA der Erreger irreversibel schädigen.
- Unerwünschte Nebenwirkungen sind eine Schädigung der menschlichen DNA und der sogenannte Disulfiram-Effekt. Der Disulfiram-Effekt beschreibt eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Ethanol, die durch eine Hemmung der Oxidation des durch ADH freigesetzten Acetaldehyds zu Essigsäure zustande kommt. Der Anstau an Acetaldehyd führt zu Übelkeit und Kreislaufbeschwerden, die sich zu einem Kreislaufkollaps entwickeln können.

## • Hemmstoffe des Ribosom-mRNA-Komplexes

---

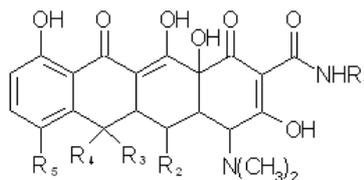
- Linezolid



## • Hemmstoffe der Anlagerung von Aminoacyl-tRNA's

---

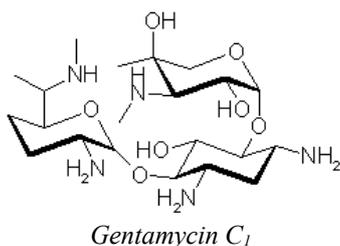
- Tetracycline



## • Einbau falscher Aminoacyl-tRNA's

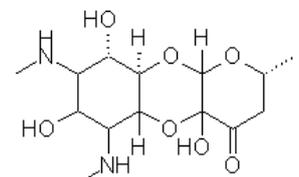
---

- Aminoglykoside



- Aminoglykosid-Antibiotika sind aufgrund der Aminosubstitution nur parenteral verfügbar.

- Sie dienen meist als Reserveantibiotika, da es neben ihrer Nephrotoxizität zu einer Schädigung des 8. Hirnnerves infolge einer Anreicherung im Ohr kommen kann.

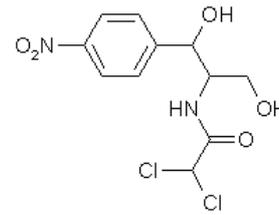


- Spectinomycin dient zur Therapie der Gonorrhoe, wobei eine einmalige intramuskuläre Injektion von 2g ausreicht.

## • Hemmung der Peptidyltransferase

### • Chloramphenicol

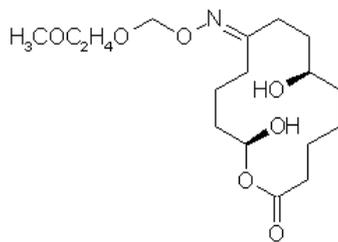
- Wirkt gegen grampositive und gramnegative Keime.
- Chloramphenicol kann peroral verabreicht werden und wird gut resorbiert. Aufgrund seiner guten Gewebspenetrationseigenschaften gelangt es auch in pharmakokinetisch tiefe Kompartimente, in denen Erreger versteckt sein können.
- Schwerwiegende Nebenwirkungen in Form von Knochenmarksschädigungen haben dazu geführt, dass Chloramphenicol kaum noch zum Einsatz kommt.
  - 1. Form: Agranulocytose und Thrombopenie in Abhängigkeit von der Dosis, wobei die Effekte direkt zeitlich korreliert werden können.
  - 2. Form: Pancytopenie mit einer Latenz von 2 – 8 Wochen, die in 50% der Fälle tödlich verläuft.



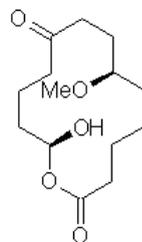
## • Hemmung der Translokation

### • Makrolide

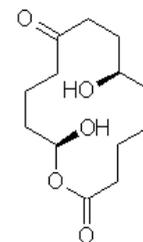
Stark vereinfachter Strukturvergleich



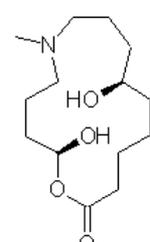
Roxithromycin



Clarithromycin



Erythromycin



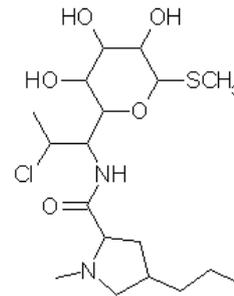
Azithromycin

- Makrolide sind oral verfügbar und wirken bakteriostatisch gegenüber grampositiven Keimen; gramnegative Erreger sind kaum betroffen.
- Im Rahmen der sogenannten Tripel-Therapie finden sie Verwendung zur Eradikation von *Helicobacter pylori*. Die Tripel-Therapie dauert sieben Tage und besteht aus einer Kombination von Clarithromycin, Amoxicillin und Omeprazol (ZacPac®). Alternativ kann statt Clarithromycin und Amoxicillin auch Metronidazol genutzt werden.
- Als Nebenwirkungen der Makrolide sind Diarrhoe und Arzneistoffinteraktionen zu nennen. Die Durchfallerscheinungen kommen nicht durch eine Schädigung der Darmflora zustande, da diese zum größten Teil aus gramnegativen Keimen besteht. Es kommt vielmehr zu einer agonistischen Funktion an Motilinrezeptoren, die eine beschleunigte Darmpassage auslösen. Die Arzneistoffinteraktionen sind durch eine erhöhte Belastung von Cytochrom P450 Enzymen verursacht; insbesondere CYP3A4 und CYP2D6 metabolisieren die Makrolide.

- Lincosamide

- *Clindamycin*

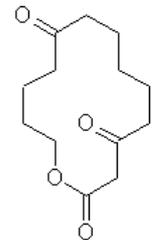
- Clindamycin ist ein Reserveantibiotikum für penicillinaseresistente Staphylokokken. Es wird insbesondere zur Behandlung von Osteomyelitis (Knocheneiterung) eingesetzt.



- Ketolide

- *Telithromycin*

- Telithromycin wirkt gegen makrolidresistente Erreger und wird vorwiegend bei Atemwegserkrankungen und Entzündungen des Rachens und der Tonsillen, die nicht mehr auf  $\beta$ -Lactame ansprechen, benutzt.



*Ketolidgrundgerüst*

## Antivirale Wirkstoffe

- *Herpes Viren*

- Herpes simplex Typ I

- *Herpes labialis*

Erstmanifestation in Form einer Gingivostomatitis herpetica bei Kleinkindern.

- Herpes simplex Typ II

- *Herpes genitalis*

- Varizella zoster

- *Windpocken*

- *Herpes zoster (Gürtelrose)*

Durch Vermehrung von Varizella zoster Viren in Nervenzellen und Freisetzung an den Nervenenden kommt es zu den typischen Entzündungserscheinungen und einer Schädigung des betroffenen Nerves.

- Epstein-Barr-Virus

- *Pfeiffersches Drüsenfieber*

Durch eine infektiöse Mononucleose kommt es zu einer Schwellung der Lymphknoten, der Milz und der Leber.

- Zytomegalie-Virus
  - Das Zytomegalie-Virus ist normalerweise für den Menschen ungefährlich. Bei immunsupprimierten Patienten oder solchen, bei denen das Immunsystem zum Beispiel durch AIDS geschwächt ist, kann es jedoch zu schwerwiegenden Entzündungen der Retina kommen, die im Extremfall zu einer Erblindung führen können.
- Humane Herpes Viren Typ VI – VIII

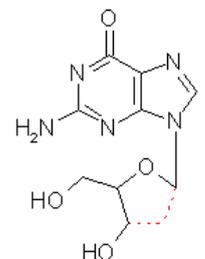
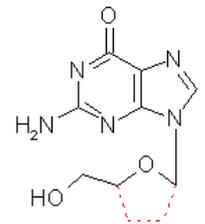
### • Therapiemöglichkeiten

---

- Herpes simplex Typ I und II, Epstein-Barr-Virus

- *Aciclovir, Ganciclovir*

- Aciclovir ist ein Guanosin-Antimetabolit, der nur von der viralen Thymidinkinase zum Monophosphat umgesetzt werden kann.
- Erst das Monophosphat kann von körpereigenen Kinasen phosphoryliert und zum eigentlichen Wirkstoff umgewandelt werden.
- Da das Aciclovirtriphosphat aufgrund seiner hohen Ladung die Zellen nicht mehr verlassen kann, kommt es zu einem ausgeprägten Konzentrationsgefälle zwischen dem extrazellulär vorhandenen Aciclovir und dessen Metaboliten intrazellulär. Die virusbefallenen Zellen, die als einzige in der Lage sind Aciclovir zum Monophosphat umzusetzen, pumpen daher förmlich den Wirkstoff in sich hinein, während unbefallene Zellen zwar dem extrazellulären Spiegel äquivalente Konzentrationen aufnehmen, diese aber nicht zum Monophosphat respektive Triphosphat aktivieren.
- Da nur die virale DNA-Polymerase das Aciclovirtriphosphat als Substrat zuläßt, wird innerhalb der befallenen Zellen nur die virale DNA-Replikation und Transkription beeinflusst, während die Prozesse der Wirtszelle unbehelligt bleiben.
- Aciclovir dient sowohl als systemisches, als auch als lokales Therapeutikum für Herpes labialis, während Herpes genitalis und Herpes zoster in der Regel systemisch behandelt werden. Da der Wirkstoff nach perorales Gabe nur zu 10% resorbiert wird, gibt man ihn parenteral, wobei die Lösung aus Stabilitätsgründen einen leicht basischen pH besitzt, was man ja nach Volumen der Infusion entsprechend berücksichtigen muss.
- Eine Möglichkeit den Wirkstoff oral zu verabreichen ist das Valaciclovir. Hierbei handelt es sich um den Valinester des Aciclovirs, der über spezielle Dipeptidtransporter aus dem Darmlumen zu 50% resorbiert und anschließend rasch von unspezifischen Esterasen gespalten wird.
- Ganciclovir, oder auch Valganciclovir, der Valinester, dient zur Therapie der Zytomegalie-Retinitis bei AIDS-Patienten.



- **HI-Viren**

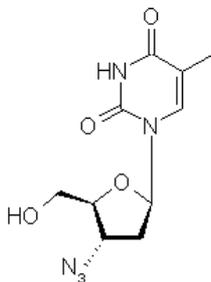
---

- HI-Viren sind RNA-Viren, die den humanen CD4-Rezeptor auf T<sub>H</sub>-Lymphocyten nutzen um mit speziellen auf der Virusoberfläche exprimierten Glykoproteinen daran zu binden und so in die Zelle zu gelangen.
- Anschließend übersetzt die virale, reverse Transkriptase die virale RNA in DNA, die dann von einer viralen Integrase in das Genom der Wirtszelle inseriert wird um für virale RNA und Proteine zu codieren.

- **Nukleosidische Hemmstoffe der reversen Transkriptase**

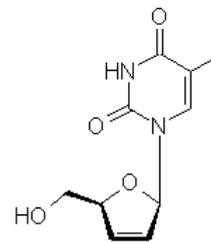
---

- *Zidovudin*



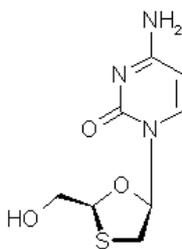
- Zidovudin wird durch Kinasen der Wirtszelle zum aktiven 5'-Triphosphat phosphoryliert.
- Therapielimitierend ist eine mögliche Leukopenie durch zytostatikaähnliche Nebenwirkungen.

- *Stavudin*



- Stavudin kann periphere Neuropathien sensorischer Nervenfasern auslösen.
- Eine Kombination mit Zidovudin um Nebenwirkungen beider Medikamente bei den entsprechend geringeren Dosen zu vermeiden ist möglich.

- *Lamivudin*



- Bei Monotherapie mit Lamivudin kommt es sehr schnell zur Bildung von Resistenzen. Eine Kombinationstherapie, wie sie ohnehin bei AIDS-Patienten indiziert ist, ist bei diesem Präparat dringend anzuwenden.

- **Nichtnukleosidische Hemmstoffe der reversen Transkriptase**

---

- *Neviparin*

- Nichtnukleosidische Hemmstoffe der reversen Transkriptase binden peripher an das Enzym und hemmen es nicht kompetitiv.
- Nebenwirkungen sind neben Exanthemen mögliche Arzneistoffinteraktionen, da diese Wirkstoffe von Cytochrom Oxidasen intensiv verstoffwechselt werden.

- ***Hemmstoffe der HIV-Protease***

---

- Die HIV-Protease wird aus einem Polyprotein zunächst autokatalytisch freigesetzt und spaltet dann den Rest des Polyproteins in die einzelnen Proteine (Hüllproteine, Kapselproteine, reverse Transkriptase, Integrase, etc.).
- Hemmstoffe der HIV-Protease imitieren die peptidische Zielstruktur des Enzyms und hemmen es auf diese Weise.
- Mögliche Nebenwirkungen sind Arzneistoffinteraktionen, da auch diese Arzneistoffe über Cytochrom Oxidasen – insbesondere die Isoenzyme der CYP3A4-Familie – verstoffwechselt werden.
- *Saguinavir* und *Ritonavir* unterscheiden sich daher stark in ihrer Bioverfügbarkeit, da sie unterschiedlich stark präsystemisch eliminiert werden.
- Bei Langzeittherapie mit Hemmstoffen der HIV-Protease sind unerwartete Nebenwirkungen beobachtet worden:
  - Hyperlipidämie
  - Hyperglykämie
  - Lipodystrophie (Fettumverteilung vgl. *Morbus Cushing*)

- ***Fusionshemmstoffe***

---

- *Enfurvirtid*
  - Enfurvirtid ist ein aus 36 Aminosäuren bestehendes Peptid und kann daher nicht oral verabreicht werden. Es wird zweimal täglich subcutan gespritzt.
  - Damit ein HI-Virus an den CD4-Rezeptor binden und in die Zelle gelangen kann benötigt es ein spezielles Glykoproteindimer. Dieses Dimer besteht aus den Glykoproteinen gp120 und gp41, wobei das Glykoprotein gp41 die Zielstruktur des Enfurvirtids ist.
  - Der Wirkstoff bindet selektiv an gp41 und verhindert dessen Mitwirkung an der Fusion, sodass das Virus nicht in die Zelle dringen kann. Enfurvirtid wird als Reservevirustatikum genutzt, wenn die sonst üblichen HIV-Therapeutika aufgrund von Resistenzentwicklungen oder Nebenwirkungen nicht mehr eingesetzt werden können.

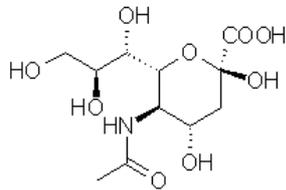
- ***Pharmaka zur Therapie von Influenza Viren***

---

- *Amantadin* und weitere *Aminoadamantan-Derivate* gegen *Influenza Viren Typ A*
  - Influenza Viren werden im Gegensatz zu den fusionierenden HI-Viren als Ganzes in die Wirtszelle aufgenommen. Für das anschließende Uncoating nutzt das Virus den sauren pH innerhalb des Endosoms in dem es eingeschlossen ist. Durch den M<sub>2</sub>-Ionenkanal kann das Virus Protonen in sein Inneres bringen und seine Erbsubstanz freigeben. Amantadin und seine Derivate hemmen den M<sub>2</sub>-Ionenkanal.

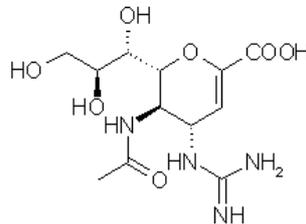
- *Sialinsäureanaloga gegen Influenza Viren Typ A und B*
- Sialinsäureanaloga hemmen die Neuraminidase, das Enzym, das die Freisetzung der Influenzaviren durch Abschneiden der Sialinsäure von oberflächengebundenen Oligosacchariden ermöglicht.

*Sialinsäure*



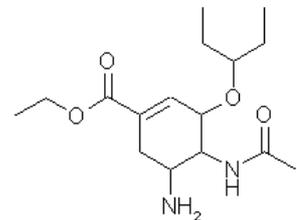
- natürliches Substrat

*Zanamivir*



- inhalativ
- Therapie
- Bronchospasmen als Nebenwirkungen

*Oseltamivir*

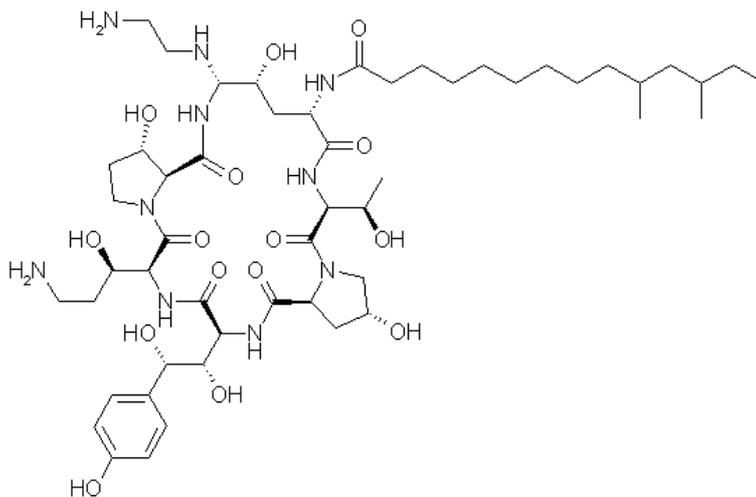


- peroral verfügbar (Esterprodrug)
- Therapie und Prophylaxe

## Antimykotische Wirkstoffe

### • Hemmstoffe der Zellwandsynthese

#### • Caspofungin



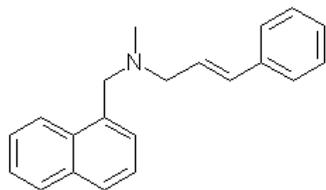
- Hemmstoff einer Glucansynthetase, die die Chitinsynthese bewerkstelligt.
- Eine strukturbedingte parenterale Gabe erfolgt bei Aspergillosen mit invasivem Verlauf, die typischerweise bei Patienten mit Immunschwäche auftreten.
- Caspofungin stellt eine Alternative zu Amphotericin B da, die mit wesentlich weniger Nebenwirkungen behaftet ist.





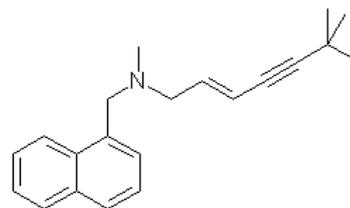
- *Allylamine* Hemmstoffe der Squalenepoxidase

*Naftifin*



- lokales Antimykotikum und Antiphlogistikum

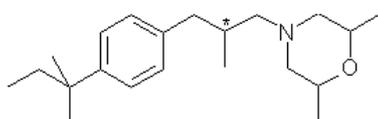
*Terbinafin*



- lokales und systemisches Antimykotikum

- *Morpholine* Hemmstoffe der  $\Delta_{14}$ -Reduktase und der  $\Delta_8$ - $\Delta_7$ -Isomerase

*Amorolfin* (Loceryl®)

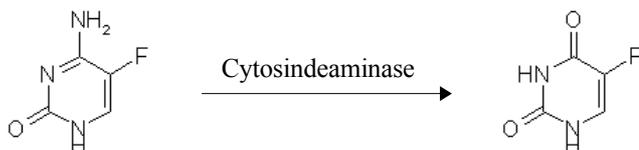


- Das Racemat dient in Form eines Nagellacks als Therapeutikum bei Nagelmykosen.

## • Antimetaboliten

- *Flucytosin*

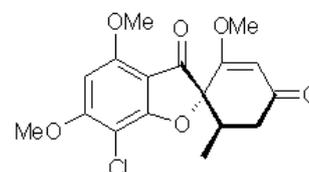
Flucytosin dient als Prodrug von 5-Fluoruracil, das nur in Hefepilzen von einer spezifischen Cytosindeaminase aktiviert wird. Seine zytostatische Wirkung kommt daher nur in den Hefepilzen zum Tragen, die sich aufgrund des Konzentrationsgefälles förmlich mit Flucytosin vollsaugen. Eine Kombination mit Amphotericin B ermöglicht es das Amphotericin B in geringerer Dosis und somit mit geringerer Nephrotoxizität zu verabreichen.



## • Mitosehemmstoffe, Spindelgifte

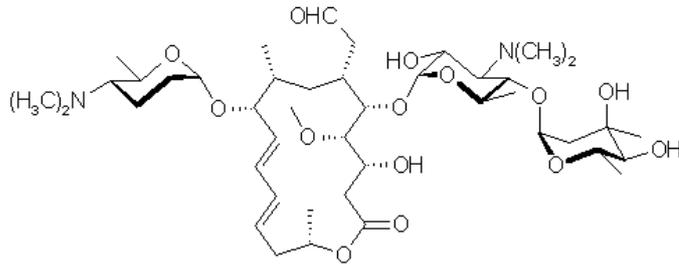
- *Griseofulvin*

- Griseofulvin wird aus *Penicillium griseofulvum* gewonnen und wirkt durch Interaktion mit mikrotubuliassoziierten Proteinen als Spindelgift respektive Mitosehemmstoff. Man nutzt es bei Hautmykosen, da es sich bei peroraler Gabe in neu synthetisiertes Kerasin einlagert und so in die Nahrungskette der Dermatophyten gelangt. Eine Therapie von Nagelmykosen ist nicht möglich, da die Nebenwirkungen einer monatelangen Therapie entgegenstehen.

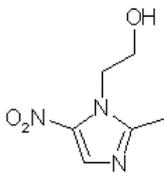


## Antiprotozoische Wirkstoffe

- *Spiramycin*



- Selektive Therapie sensibler Staphylokokken, die zunächst getestet werden müssen. (Reserveantibiotikum)
  - Einsatz zur Therapie von Toxoplasmoseinfektionen während der Schwangerschaft.
- 
- *Metronidazol*



- Metronidazol und andere Nitroimidazole wirken gegen Aerobier, Anaerobier und Protozoen.

## Zytostatika – Mittel gegen maligne Neoplasien

- ***Einleitende Bemerkungen***
- 

- Der Begriff *Tumor* hat in der Medizin zweierlei Bedeutung. Auf der einen Seite der sogenannte entzündliche Tumor, die Schwellung im Rahmen einer Entzündung, und auf der anderen Seite der Tumor als Beschreibung für maligne Neoplasien im Zuge einer Krebserkrankung.
- Die malignen Neoplasien unterscheiden sich in einigen Punkten von den benignen Neoplasien. So zeichnen sich maligne Neoplasien durch folgende Eigenschaften aus:
  - *Infiltratives Wachstum*, das sich dadurch bemerkbar macht, dass der Tumor auf dem darunterliegenden Gewebe nicht verschiebbar ist.
  - *Destruierendes Wachstum*, das sich durch das Auftreten von Geschwüren in der Epidermis zeigt.
  - *Metastasierendes Wachstum*, das sich durch das Auftreten von Tochtertumoren in anderem Gewebe äußert und in vielen Fällen die Problematik der Krebserkrankung darstellt.
- Sogenannte *semimaligne Tumore* zeigen auf der einen Seite infiltratives und destruierendes Wachstum, sind andererseits jedoch nicht metastasierend – beispielsweise Basaliome im Alter.

- Maligne Neoplasien treten infolge akkumulierter, multipler, genetischer Läsionen auf, bei denen die zellulären Reparaturmechanismen (TF P53), insbesondere die Apoptose, gestört sind.

Therapiemöglichkeiten maligner Neoplasien	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• hohe Proliferationsrate</li> <li>• Entdifferenzierung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• langsames Wachstum</li> <li>• normale Differenzierung</li> </ul>
→ Zytostatika	→ Excision

- Zytostatika greifen in ihren Wirkprinzipien alle schnell proliferierenden Zellen an und bringen daher einige unerwünschte Nebenwirkungen mit sich.

- |                            |   |
|----------------------------|---|
| • Haarfollikel             | Haarausfall                                     |
| • Magen-Darm-Epithelzellen | Übelkeit, Durchfall, mangelnde Nahrungsaufnahme |
| • Knochenmarkszellen       | Leukopenie, Thrombopenie, Anämie                |
| • Keimzellen               | Spermienmangel                                  |

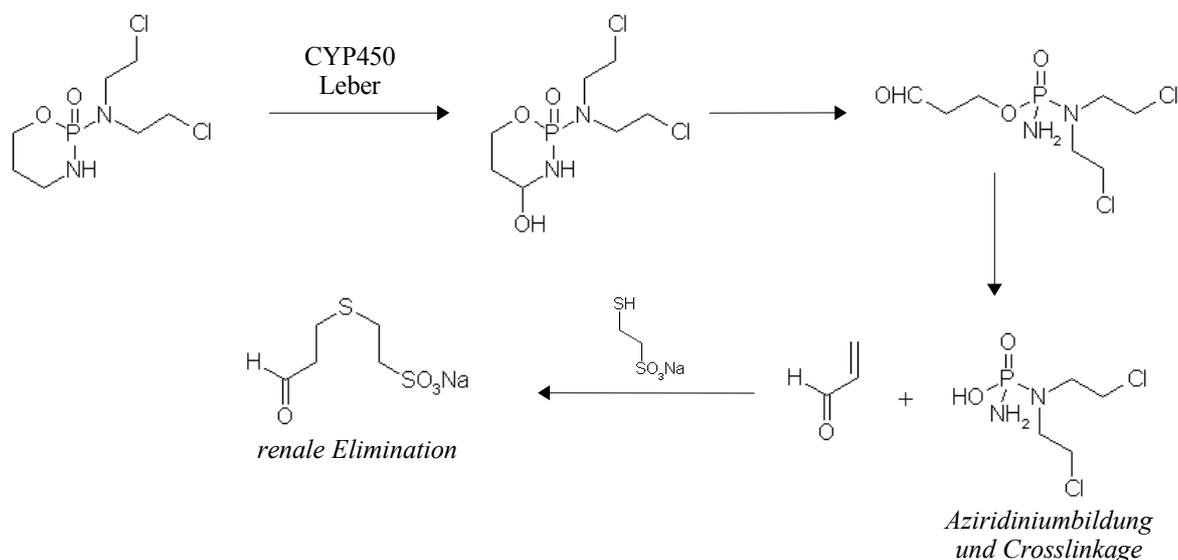
### • Wirkstoffe und ihre Wirkmechanismen

- Schädigung der DNA

- Alkylantien

#### *Cyclophosphamid*

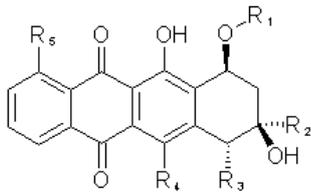
- Das bei der Bioaktivierung des Cyclophosphamids freiwerdende Acrolein wird durch gleichzeitige Gabe von Mercaptoethylsulfonat-Natrium, kurz MESNA, unschädlich gemacht. Der haloalkylierte, acyclische Phosphamidstickstoff ist nun nucleophil genug um aziridiniumvermittelt eine Quervernetzung der DNA herbeizuführen.





- Interkalatoren

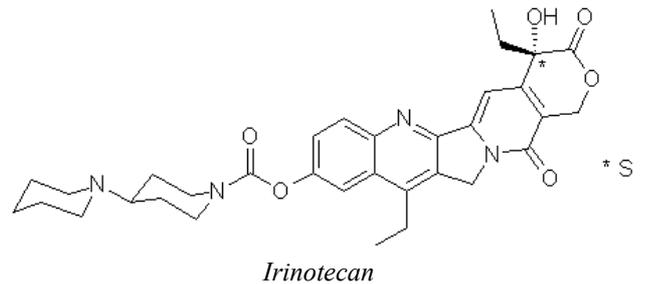
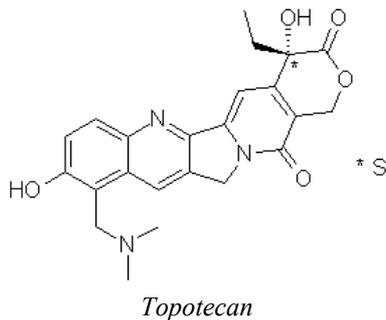
### *Anthracycline*



Rest	Daunorubicin	Doxorubicin	Zorubicin	Epirubicin	Idarubicin	Aclarubicin
1	Aminozucker					
2	COCH <sub>3</sub>	COCH <sub>2</sub> OH	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> N <sub>2</sub> O	COCH <sub>2</sub> OH	COCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
3	H	H	H	H	H	COOCH <sub>3</sub>
4	OH	OH	OH	OH	OH	OH
5	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	OH

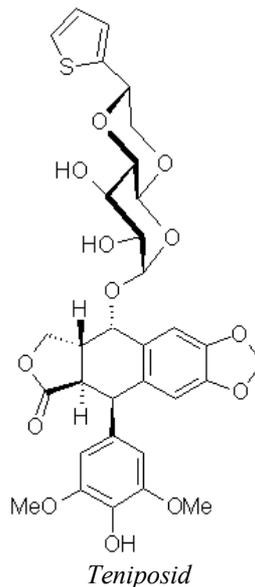
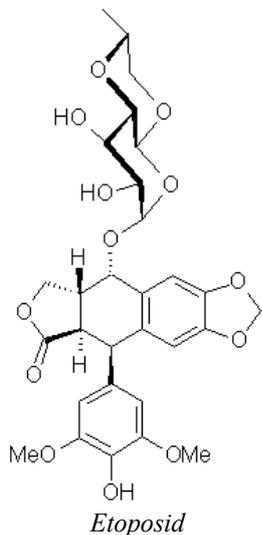
- Interkalatoren, insbesondere die Anthracycline entfalten ihre Wirkung auf zwei Wegen. Zunächst lagern sie sich mit ihrem planaren Molekülteil zwischen zwei Pansenpaare der DNA, wobei die beiden polaren Ketten zur Fixierung am Phosphoribosylstrang dienen. Die Anthracycline erzeugen dann mithilfe ihres chinoiden Ringsystems und Eisenionen reaktive Sauerstoffradikale, die die DNA irreversibel schädigen.
- Die Kardiotoxizität der Anthracycline beruht ebenfalls auf der Bildung von Sauerstoffradikalen und ist bei Epi- und Idarubicin weniger stark ausgeprägt.
- Topoisomerase-Hemmstoffe
  - Hemmstoffe der Topoisomerase I

### *Camptothecin-Derivate*



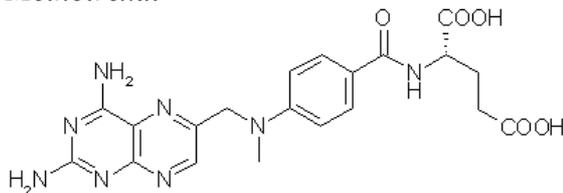
- Hemmstoffe der Topoisomerase II

### *Epipodophyllotoxine*



- Interferenz mit Bausteinen der DNA-Synthese
- Hemmung der Nucleotidsynthese

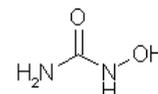
### *Methotrexat*



- Methotrexat und sein natürliches Vorbild die Folsäure sind aufgrund der Glutaminsäuresubstitution sehr polar und werden daher über spezielle Transportproteine in die Zelle aufgenommen.
- Durch Hemmung der Dihydrofolatreduktase, kurz DHFR, stört Methotrexat die Purin- und Thymidinsynthese und wird daher in niedriger Konzentration auch als Immunsuppressivum genutzt.

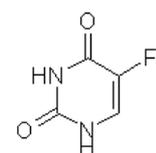
### *Hydroxyharnstoff*

- Hydroxyharnstoff hemmt die Ribonucleotidreduktase und somit die Synthese von Desoxyribonucleotiden.

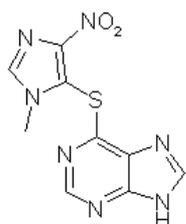


- Antimetabolite
- „falsche“ Basen

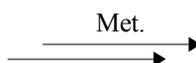
### *5-Fluoruracil, Azathioprin*



*5-Fluoruracil*

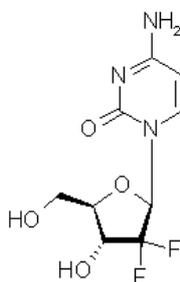


*Azathioprin*

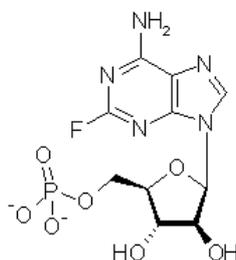


*Mercaptopurin  
(Inosin-Analogen)*

- Eine Komedikation mit Allopurinol ist sinnvoll, da sie vor Gichtanfällen infolge der hohen Purinspiegel durch das Absterben der Tumorzellen schützt und gleichzeitig durch die Hemmung der Xanthinoxidase ein Verstoffwechseln des Mercaptopurins verhindert.
- „falsche“ Zucker



*Gemcitabin*



*Fludarabin*

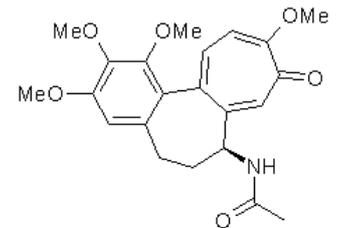
- Mitosehemmerstoffe

- Während der Mitose werden die Mikrotubuli durch Polymerisation und Depolymerisation von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Tubulin gebildet. Da der Polymerisationsvorgang ungerichtet ist treffen entstehende Mikrotubuli bisweilen nicht auf ein Centromer. Diese ziellos umherstehenden Mikrotubuli werden durch Depolymerisationsmechanismen wieder in ihre Bausteine zerlegt, die dann der Polymerisation erneut zur Verfügung stehen.

- Hemmerstoffe der Tubulinpolymerisation

- *Colchicin*

Colchicin findet keine Verwendung als Zytostatikum. Man nutzt es zur Therapie akuter Gichtanfälle, da es durch die Zerstörung intrazellulärer, mikrotubulärer Strukturen das Einwandern neutrophiler Granulozyten verhindert, die sich sozusagen an diesen entlanghangeln. Neben einer Schädigung des Darmepithels kommt es häufig zu Polyneuropathien, da durch den Verlust intraneuraler Mikrotubuli der axonale Nährstofftransport zum Erliegen kommt.

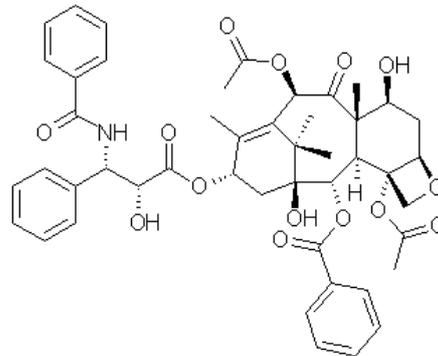


- *Vinca-Alkaloide*

- Vinchristin
- Vinblastin

- Hemmerstoffe der Tubulindepolymerisation

- *Paclitaxel*



- Spezifische antineoplastische Wirkstoffe und ihre Wirkmechanismen

- *Imatinib*

Bei chronischer myeloischer Leukämie ist das sogenannte *Philadelphia*-Gen mutiert. Dadurch erhält eine Tyrosin-Kinase konstitutive Aktivität und durch die nun nicht mehr regulierte Enzymaktivität kommt es zu einer erhöhten Zellproliferation. Imatinib ist ein Hemmerstoff dieser Tyrosin-Kinase.

- *Asparaginase*

Die akute lymphatische Leukämie zeichnet sich unter anderem durch Zellen aus, die nicht mehr in der Lage sind Asparagin selbst zu synthetisieren. Diese Zellen sind daher auf extrazellulär vorliegendes Asparagin angewiesen, während normale Zellen in dieser Hinsicht autark sind. Die Asparaginase wird daher eingesetzt um extrazelluläres Asparagin durch Desaminierung zu Asparaginsäure zu verstoffwechseln und die entarteten Zellen auf diese Weise „auszuhungern“.

- *Trastuzumab*

25% aller Mammakarzinompatienten zeigen in den entarteten Zellen eine Überexpression von HER2, dem Typ-2-Rezeptor des humanen, epidermalen Wachstumsfaktors, die infolgedessen eine erhöhte Zellteilungsrate aufweisen. Trastuzumab ist ein monoklonaler Antikörper dieser HER2-Rezeptoren, der dafür sorgt, dass Zellen mit einer hohen HER2-Dichte von T<sub>C</sub>-Lymphocyten erkannt und vernichtet werden. Ein schwerwiegendes Manko von Trastuzumab ist, dass es zu einer Herzinsuffizienz führt, da auch die Zellen des Myokards eine hohe HER2-Dichte zeigen.

- ***Resistenzmechanismen***

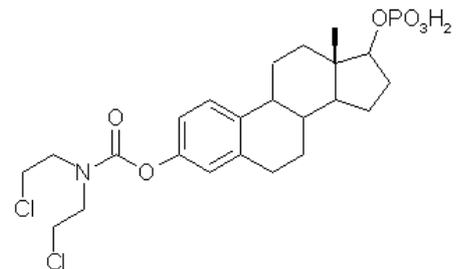
---

- Allgemeine Resistenzmechanismen am Beispiel der Prostatakarzinomtherapie

- Die Zielzellen verlieren zunehmend an spezifischen Angriffspunkten und entziehen sich so einer entsprechend spezifischen Therapie.

1. Antiandrogene Wirkstoffe wie Gonadorelin-Superagonisten (*Buserelin*) senken die Testosteronspiegel auf Kastrationsniveau. Zu Beginn der Therapie werden zusätzlich Androgenrezeptor-Antagonisten (*Cyproteron*) verabreicht, die die Wirkung des zu diesem Zeitpunkt noch vorhandenen Testosterons verhindern.

2. Estramustinphosphat wurde mit dem Ziel synthetisiert, ein durch Sexualhormoncharakter des Moleküls prostataselektives Alkylans zu erhalten. Studien haben jedoch gezeigt, dass es seine Wirkung durch Interaktion mit Mikrotubuli entfaltet.



3. In letzter Instanz werden typische Zytostatika angewandt.

- Wirkstoffspezifische Resistenzmechanismen am Beispiel des Methotrexats

- Mutation der Transportproteine, die Methotrexat in die Zelle bringen.

- Überexpression p-Glycoproteinvermittelter Effluxmechanismen.

- Keine Bioaktivierung, zum Beispiel durch Polyglutarylierung oder Ionenaustausch.

- Mutation oder Überexpression der Zielstruktur, hier der Dihydrofolatreduktase.

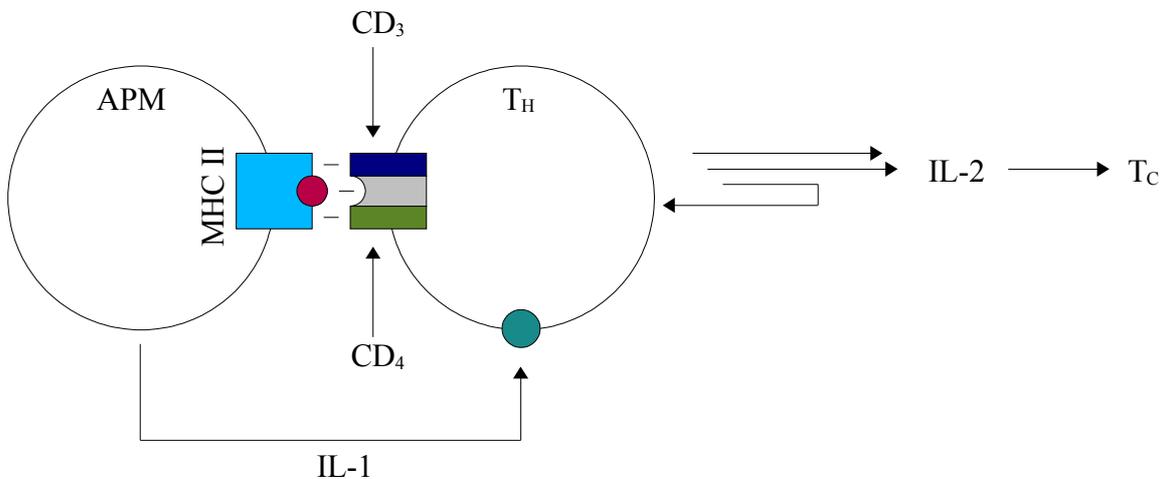
- Reparaturmechanismen besonders bei Alkylantien.

- Gestörte Apoptosemechanismen (p53-Mutationen, etc.).

# Immunsuppressiva – Hemmung von Immunreaktionen

## • Immunreaktionen

- Makrophagen präsentieren phagozytierte Proteine als MHC II auf ihrer Oberfläche.
- Kommt es zu einem Kontakt zwischen einem antigenpräsentierenden Makrophagen und einem  $T_H$ -Lymphocyten, so schütten der  $T_H$ -Lymphocyt und der Makrophage nach positiver Erkennung des Antigens Zytokine aus.
  - Interleukin 1 *Makrophage* Interleukin 1 vermittelt eine Proliferation des sezernierenden  $T_H$ -Lymphocyten.
  - Interleukin 2  *$T_H$ -Lymphocyt* Interleukin 2 vermittelt die Proliferation weiterer  $T_H$ - und  $T_C$ -Lymphocyten.



- Mögliche Angriffspunkte für Pharmaka sind der IL-2 und der CD3 Rezeptor.

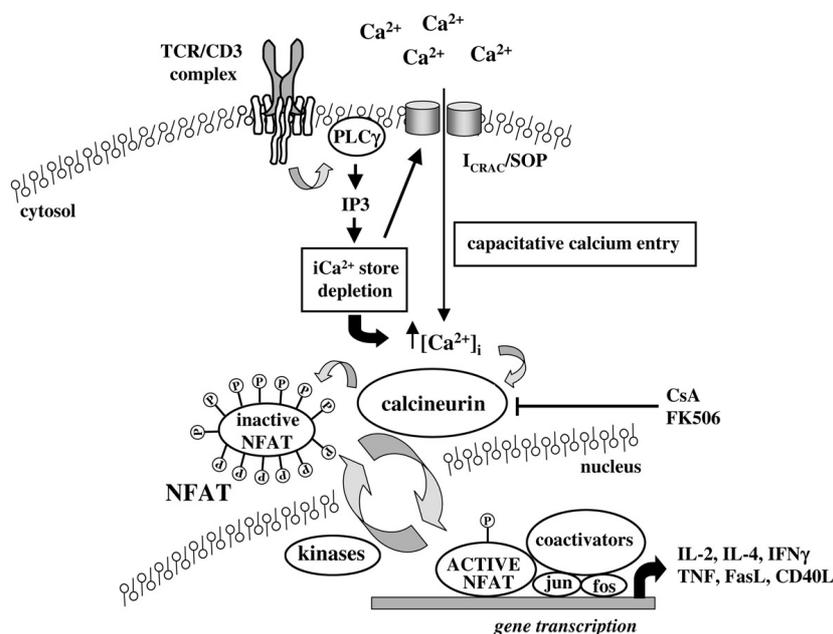
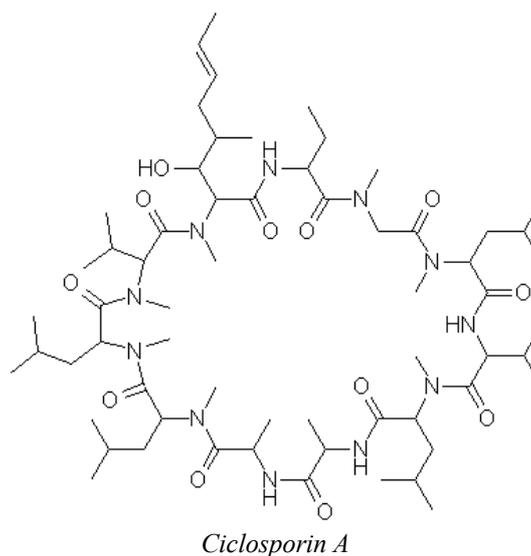
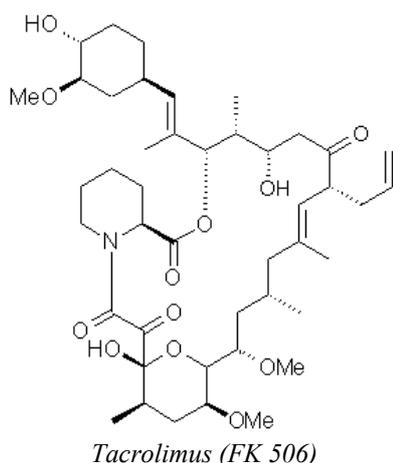
## • Hemmung der Antigenpräsentation bzw. Antigenerkennung

- Antikörper des CD3 Rezeptors
  - *Muronomab CD3*
    - Muronomab ist ein muriner, monoklonaler Antikörper des CD3 Rezeptors, der zur Therapie akuter Transplantatabstoßungen genutzt wird.
  - *Glatiramer*
    - Glatiramer ist ein gemischtes Polypeptid der Aminosäuren Glutamin, Alanin, Lysin und Tyrosin, das bei Multipler Sklerose zum Einsatz kommt.
    - Die Multiple Sklerose beschreibt eine Autoimmunerkrankung gegenüber den Myelinscheiden neuraler Axone, die von Oligodendrocyten gebildet werden. Diese Oligodendrocyten besitzen basische Myelinproteine in ihren Zellmembranen, die vom Körper fälschlicherweise als fremd erkannt und bekämpft werden. Infolgedessen kommt es zu spontanen, herdförmigen Entzündungen im zentralen Nervensystem und Rückenmark die mit sklerotischen Gewebsveränderungen einhergehen und so zu motorischen und sensorischen Einbußen führen.

- Glatiramer weist aufgrund der basischen Aminosäuren myelinähnliche Eigenschaften auf und vermag die Erkennungsprozesse im Rahmen der Autoimmunerkrankung zu stören.
- $\beta$ -Interferone sind jedoch weiterhin die Therapeutika der ersten Wahl bei Multipler Sklerose.

### • Hemmung der Bildung und Wirkung von Interleukin 2

- Hemmstoffe der IL-2-Bildung
- *Ciclosporin A, Tacrolimus*



- Ciclosporin A und Tacrolimus sind Naturstoffe, die aus Pilzen isoliert wurden. Sie binden intrazellulär an spezielle Proteine, die je nach Pharmakon als Cyclophiline oder FK-Bindeproteine bezeichnet werden. Die so entstandenen Komplexe hemmen Calcineurin, das die Dephosphorylierung des NFAT, *nuclear factor of activated T-cells*, katalysiert. NFAT wiederum dient als Transkriptionsfaktor bei der Synthese verschiedener Zytokine wie IL-II oder TNF- $\alpha$ . Daher kommt es unter Gabe von Ciclosporin A oder Tacrolimus zu einer verminderten Bildung von Interleukin 2.

- Ciclosporin A und Tacrolimus werden zur Prophylaxe von Transplantatabstoßungen genutzt, wobei bei lebenslanger Therapie einige Nebenwirkungen zu beachten sind:
  - hohe, dosisabhängige Nephrotoxizität
  - Arzneimittelinteraktionen infolge einer CYP3A4-Metabolisierung und der Induktion von p-Glycoprotein-Effluxpumpen durch andere Pharmaka
  - erhöhtes Malignomrisiko
  - erhöhtes kardiovaskuläres Risiko (Bluthochdruck, erhöhte Lipidspiegel)

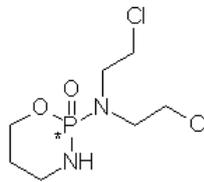
- Hemmstoffe der IL-2-Wirkung
  - Antikörper gegen den IL-2-Rezeptor
    - *Basiliximab*
    - *Daclizumab*
  - Beide Antikörper dienen ausschließlich zur Therapie akuter Abstoßungsreaktionen.

• ***Hemmung der Lymphocytenproliferation durch Zytostatika***

---

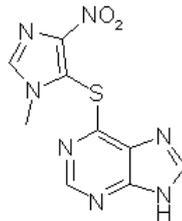
- Alkylantien

- *Cyclophosphamid*



- Antimetabolite

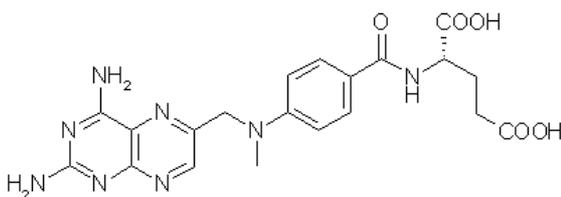
- *Azathioprin*



- Spezifische Enzymhemmstoffe

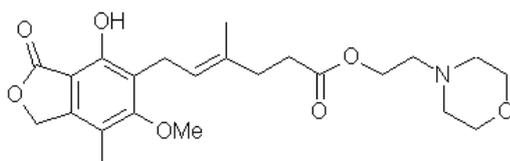
- *Methotrexat*

Dihydrofolatreduktase



- *Mycophenolatmofetil*

Inosinmonophosphat-Dehydrogenase



- Lymphocyten können im Gegensatz zu anderen Zellen keine Harnsäure aus dem Extrazellulärraum aufnehmen und müssen daher alle benötigten Purinkörper im Rahmen der *de-novo*-Synthese herstellen. Durch Inhibition des hierfür benötigten Enzyms Inosinmonophosphat-Dehydrogenase können Lymphocyten relativ selektiv geschädigt werden.