

Die Bedeutung der Kombination von Pharmakodynamik und Pharmakoepidemiologie für das Verständnis und die Verbesserung der Arzneimittelsicherheit



René Zeiss, Maximilian Gahr, Bernhard Connemann,
Verena Durner, Kathrin Malejko
Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Psychiatrie und
Psychotherapie III

ZUSAMMENFASSUNG

Gegenstand und Ziel Die vorliegende Arbeit untersucht den kombinierten Ansatz von Pharmakoepidemiologie und Pharmakodynamik hinsichtlich seines Potenzials, das Verständnis und die Verbesserung der Arzneimittelsicherheit zu fördern.

Material und Methoden Die vorliegende narrative Übersichtsarbeit basiert auf einer umfassenden Literaturrecherche in der bibliografischen Datenbank MEDLINE. Der Fokus liegt auf Studien, die pharmakodynamische und pharmakoepidemiologische Daten integrieren.

Ergebnisse Die Integration pharmakodynamischer Daten,

wie Rezeptorbindungsaffinitäten, mit pharmakoepidemiologischen Daten aus Spontanmeldedatenbanken hat bedeutende Erkenntnisse über die Mechanismen hinter Arzneimittelnebenwirkungen geliefert. In diesem Kontext haben Studien Korrelationen zwischen Rezeptoraffinitäten und unerwünschten Arzneimittelwirkungen aufgezeigt. Exemplarisch seien die Affinität zum Serotonintransporter und Blutungen sowie die Affinität zum Histamin-H1-Rezeptor und Diabetes genannt. Diese Erkenntnisse tragen zu einer Verbesserung unseres Verständnisses der Sicherheitsprofile von Arzneimitteln bei.

Schlussfolgerungen und klinische Relevanz Der pharmakodynamisch-pharmakoepidemiologische Ansatz ermöglicht wertvolle Einblicke in die Mechanismen und Risiken von Arzneimittelnebenwirkungen, insbesondere in der Psychopharmakologie.

Einleitung

Pharmakologie lässt sich definieren als die wissenschaftliche Disziplin, die sich mit der Wirkung von Arzneimitteln auf lebende Systeme sowie der Wechselwirkung von Arzneimitteln mit lebenden Systemen befasst [3]. Die Pharmakologie umfasst eine Vielzahl von Teildisziplinen, die sich mit unterschiedlichen Aspekten der Arzneimitteltherapie befassen. Dazu gehören die Pharmakodynamik und Pharmakokinetik, aber auch die Pharmakogenetik, Pharmakogenomik, Pharmakoökonomie, Pharmakoepidemiologie und Pharmakovigilanz [3, 11]. All diese Teildisziplinen verfolgen jedoch das gleiche Ziel: Die Optimierung der Arzneimitteltherapie, um die bestmögliche therapeutische Wirkung zu erzielen und gleichzeitig das Risiko von Nebenwirkungen zu minimieren. Hierbei ist ein ganzheitlicher, kontinuierlicher Ansatz entscheidend, bei welchem die genannten Teildisziplinen kombiniert und einander ergänzend genutzt werden. In den vergangenen Jahren sind insbesondere im Hinblick auf die Kombination von pharmakoepidemiologischen Daten, die beispielsweise aus Spontanmeldedatenbanken oder elektronischen Melde registern gewonnen werden, und pharmakodynamischen Erkenntnissen, wie etwa Affinität und Bindungsverhalten einzelner Substanzen, interessante Forschungsergebnisse entstanden [9, 13, 15–17]. Dieses Vorgehen wird pharmakodynamisch-pharmakoepidemiologischer Ansatz genannt und hat insbesondere im Bereich der Psychopharmakologie zu einem besseren Verständnis der komplexen Nebenwirkungen beigetragen. In diesem Übersichtsartikel

soll ein Einblick in die Grundlagen dieses Vorgehens vermittelt werden. Dazu werden zunächst einige Definitionen dargelegt, bevor anschließend ausgewählte Arbeiten exemplarisch präsentiert werden.

Methode und Systematik der Darstellung

Im Rahmen der narrativen Übersichtsarbeit erfolgte die Recherche relevanter Literatur in MEDLINE (www.pubmed.com), einer öffentlichen Datenbank der National Library of Medicine (nlm.nih.gov), unter Verwendung von thematisch abgestimmten Suchbegriffen. Die Identifizierung geeigneter Publikationen basierte auf der Auswertung ihrer Kurzzusammenfassungen und einer Überprüfung auf thematische Relevanz.

Grundlagen der Pharmakoepidemiologie

Die Pharmakoepidemiologie ist eine Forschungsdisziplin, die sich mit der Anwendung und dem Effekt von Arzneimitteln in Populationen befasst. Der Forschungsschwerpunkt liegt auf der bevölkerungsbezogenen Untersuchung von Arzneimittelwirkungen und -risiken in unterschiedlichen Patientengruppen [2]. Die Beschreibung von Wirkungen und Nebenwirkungen erfordert sowohl die Analyse der Verteilung von Arzneimitteln in der Bevölkerung als auch die Identifikation von Faktoren, welche die Beziehung zwischen Arzneimittel und Wirkung beeinträchtigen [2]. Pharmakoepidemiologische Studien verwenden

große Gesundheitsdatenbanken, Spontanmeldesysteme und elektronische Gesundheitsregister, um Daten über die Verschreibung, Anwendung und Auswirkungen von Arzneimitteln zu sammeln [14]. Diese Daten ermöglichen es, Muster in der Medikamentennutzung und -wirkung zu identifizieren, einschließlich unerwünschter Arzneimittelereignisse (UAW). Ein zentraler Aspekt der Pharmakoepidemiologie ist die Bewertung der Arzneimittelsicherheit nach der Markteinführung (Post-Marketing-Surveillance), die vierte Phase der Arzneimittelzulassung [14]. Dieser Bereich wird oft unter dem Stichwort Pharmakovigilanz erwähnt. Pharmakovigilanz ist laut WHO definiert als die Wissenschaft und die Aktivitäten, die sich mit der Erkennung, Bewertung, Verständnis und der Vorbeugung unerwünschter Wirkungen oder anderer möglicher arzneimittelbezogener Probleme befassen [22]. Ein Teil dieser Aufgaben wird durch Meldungen von UAW durch medizinisches Personal, pharmazeutische Unternehmen oder Anwender erfüllt. In großen Spontanmeldedatenbanken, wie beispielsweise der EMA auf europäischer Ebene, dem FAERS auf US-amerikanischer Ebene oder VigiBase, der Datenbank der WHO, werden Meldungen zu UAW gesammelt und ausgewertet [4, 6, 23]. Eine wesentliche Methode zur Signalgenerierung, d. h. zur Identifizierung einer potenziellen UAW, die durch eine Substanz hervorgerufen wird, sind Disproportionalitätsanalysen. Im Rahmen dieser Analysen erfolgt eine Überprüfung der zu einer bestimmten Substanz in Relation zu allen anderen Substanzen in der Datenbank gemeldeten UAWs. Dies erfolgt zum Beispiel mittels Berechnung der Reporting Odds Ratio (ROR) oder der Proportional Reporting Ratio (PRR) [5, 12]. Eine Erweiterung der Auswertung von Spontanmeldedatenbanken mittels Disproportionalitätsanalysen stellt das Hinzuziehen pharmakodynamischer Daten dar [11].

Grundlagen der Pharmakodynamik

Die Pharmakodynamik stellt einen Teilbereich der Pharmakologie dar, welcher sich mit den biologischen und physiologischen Effekten von Arzneimitteln auf den menschlichen Körper sowie den zugrunde liegenden Mechanismen dieser Effekte befasst. Die Pharmakodynamik untersucht die Interaktion von Medikamenten mit ihren Zielstrukturen wie Rezeptoren, Enzymen oder Transportern. Die pharmakodynamischen Grundlagen, die für den in diesem Artikel dargestellten Ansatz von Relevanz sind, umfassen unter anderem den Begriff des Liganden. In diesem Kontext bezeichnet der Begriff Ligand einen Stoff, der einen Rezeptor besetzt. Dabei kann es sich um einen natürlichen Liganden, wie beispielsweise Serotonin, oder um ein Medikament handeln. Der Ligand wirkt auf eine Zielstruktur, den Rezeptor, wodurch eine Reaktionskaskade in Gang gesetzt wird. Die Bindung eines Medikaments an einen Rezeptor kann zu einer agonistischen, antagonistischen, partial agonistischen oder invers agonistischen Wirkung des Liganden führen [3]. Ein Agonist wirkt dabei ähnlich wie ein physiologischer Ligand. Ein Antagonist bindet an der

Stelle, an der ansonsten der physiologische Ligand binden würde und verhindert, dass der natürliche Ligand binden kann, es entsteht keine Reaktion, eine Nullwirkung. Der inverse Agonist ist eine Steigerung davon, sie verursachen am Rezeptor eine der Wirkung des natürlichen Liganden entgegengesetzte Antwort. Der Partialagonist stellt einen Sonderfall dar, der sowohl agonistische als auch antagonistische Anteile aufweist. Die submaximalen Effekte indizieren eine mittlere bis geringe Wirksamkeit [21]. Die Affinität beschreibt das Ausmaß an Anziehung zwischen einem Medikament und dem jeweiligen Rezeptor [21].

Die Dissoziationskonstante ist ein Maß für die Affinität eines Liganden zu seinem Rezeptor. Die Dissoziationskonstante K_d gibt die Konzentration des Liganden an, bei der die Hälfte der verfügbaren Bindungsstellen des Zielmoleküls besetzt ist. Ein niedriger K_d -Wert bedeutet eine hohe Affinität, da bereits eine geringe Ligandenkonzentration ausreicht, um die Hälfte der Bindungsstellen zu besetzen [11]. Der pK_d -Wert ist der negative dekadische Logarithmus der Dissoziationskonstante. Ein höherer pK_d -Wert bedeutet eine höhere Affinität. Die Inhibitionskonstante K_i ist ein Maß für die Wirksamkeit eines Inhibitors, der die Bindung eines Liganden an sein Zielmolekül blockiert. Die Inhibitionskonstante K_i gibt die Konzentration des Inhibitors an, bei der die Bindung des Liganden zur Hälfte inhibiert wird [11, 24]. Ein niedriger K_i -Wert steht für eine hohe Inhibitorwirksamkeit. Analog zu K_d und pK_d ist der pK_i -Wert ist der negative dekadische Logarithmus der Inhibitionskonstante. Ein höherer pK_i -Wert bedeutet eine höhere Wirksamkeit des Inhibitors. Der jeweilige pK_d bzw. pK_i -Wert ist in den meisten der im Folgenden vorgestellten Studien das Maß für die Affinität eines Liganden zu einem Rezeptor bzw. Transporter.

Fallstudien und Anwendungsbeispiele

Durch die Kombination von pharmakodynamischen und pharmakoepidemiologischen Ansätzen konnten wesentliche Erkenntnisse über die Mechanismen und/oder Einflussfaktoren von Arzneimittelnebenwirkungen gewonnen werden. Im Folgenden werden einige exemplarische Fallstudien präsentiert, welche die Synergien und den Nutzen dieser integrierten Ansätze veranschaulichen.

Eine der ersten Studien, die diesen Ansatz verfolgten, wurde von Sekine et al. im Jahr 1999 durchgeführt. Sie werteten die Daten des japanischen Spontanmelderegisters zu 17 Antipsychotika hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen aus, hierunter unter anderem Akathisie, Rigor, Tremor und Mundtrockenheit. Diese Daten wurden mit In-vitro-Daten zur Affinität der jeweiligen Substanzen zu unterschiedlichen Rezeptoren korreliert. Hierbei fand sich eine signifikante Korrelation zwischen der Affinität für den Dopamin-D2-Rezeptor und dem Auftreten von Akathisie und Dyskinesien [19]. Der Ansatz Antipsychotika-induzierte Bewegungsstörungen mit Hilfe der pharmakoepi-

demiologisch-pharmakodynamischen Methode zu untersuchen, wurde 2016 von einem Team um Nguyen et al. mit Daten aus VigiBase™, der Spontanmeldedatenbank der WHO, wiederholt. Hierbei konnte ebenfalls bestätigt werden, dass Antipsychotika der ersten Generation häufiger mit Bewegungsstörungen assoziiert waren, zudem konnte gezeigt werden, dass eine höhere Affinität zum serotonergen 5HT2A-Rezeptor sowie zum muskarinergen M1-Rezeptor mit einer niedrigen Rate an Bewegungsstörungen assoziiert war [15]. In der Arbeit wurde die Bezeichnung „pharmakoepidemiologisch-pharmakodynamischer-Ansatz“ zum ersten Mal verwendet.

In ihrer Studie aus dem Jahr 2015 untersuchten Montastruc et al. den Zusammenhang zwischen unterschiedlichen Rezeptorprofilen von Antipsychotika und den Meldungen für Diabetes. Dazu verwendeten sie ebenfalls Daten aus VigiBase. Es zeigte sich, dass eine hohe Affinität zu Serotonin-5-HT2C-Rezeptor sowie zum Histamin-H1-Rezeptor mit einem höheren Auftreten von Diabetes korrelierte [13]. Sifakis et al. kamen in der Untersuchung von Antidepressiva zu ähnlichen Ergebnissen: Im Rahmen der Untersuchung wurden Spontanmeldedaten von Antidepressiva aus dem FDA adverse events spontaneous reporting system (FAERS), dem US-amerikanischen Meldesystem und dem Auftreten von Hyperglykämien bzw. dem neuen Auftreten von Diabetes analysiert. Die Affinitäten der jeweiligen Substanzen zu unterschiedlichen Monoamintransportern und Rezeptoren wurden mit den Daten korreliert. Die Analysen ergaben signifikante Korrelationen zwischen der Affinität zu unterschiedlichen muskarinergen Rezeptoren sowie zum Histamin-H1-Rezeptor [20].

Unsere Arbeitsgruppe nutzte einen pharmakoepidemiologisch-pharmakodynamischen Ansatz, um das erst in den vergangenen Jahren und durch den Einsatz von Spontanmeldedatenbanken und nationalen Registern bekannt gewordene Problem des erhöhten Blutungsrisikos unter SSRI näher zu untersuchen [8, 18]. Dabei nutzen wir ebenfalls Daten aus VigiBase und berechneten die Reporting Odds Ratio (ROR), ein Maß für die Disproportionalität an gemeldeten UAW hinsichtlich des Auftretens von Blutungen und korrelierten diese mit der Affinität zum Serotonintransporter (SERT), was in Maß für den Grad der Serotoninwiederaufnahmehemmung darstellt. Hierbei zeigte sich mit einem r von 0,63; ($p = 0,00097$) eine positive Korrelation, was die Hypothese eines Zusammenhangs zwischen dem Auftreten von Blutungsereignissen und dem Grad an Serotoninwiederaufnahmehemmung weiter stärkte [9].

Die Anwendung der Methodik geht aber über den Einsatz im Bereich der Psychopharmakologie hinaus. Vielmehr kam die beschriebene Methode zum ersten Mal unter Anwendung der Daten von VigiBase™ in einer Arbeit von De Bruin et al. zum Einsatz, welche das Auftreten von kardialer Arrhythmie und „Sudden Death“ unter Medikamenten in Zusammenhang mit der Anti-hERG-Aktivität untersuchten

[1]. Die „anti-hERG-Aktivität“ bezieht sich auf die Fähigkeit eines Wirkstoffs, den hERG-Kanal zu blockieren. Dieser Kaliumionenkanal ist entscheidend für die elektrische Aktivität des Herzens, insbesondere für die Repolarisationsphase des Herzschlags [10]. Im Rahmen der Studie wurden Verdachtsmeldungen unerwünschter Arzneimittelwirkungen von Medikamenten mit bekannter anti-hERG-Aktivität, die VigiBase gemeldet wurden, verwendet, um die ROR zu berechnen. Die Fälle wurden als Berichte über Herzstillstand, plötzlichen Tod, Torsade de Pointes, Kammerflimmern und ventrikuläre Tachykardie definiert und mit Nichtfällen verglichen. Es konnte eine signifikante Assoziation zwischen der anti-hERG-Aktivität der Medikamente und der Meldung schwerer ventrikulärer Arrhythmien sowie plötzlichem Tod festgestellt werden [1].

Eines der neuesten Beispiele stammt von Fusaroli et al. [7]. Die Autoren führten eine Studie mit pharmakoepidemiologisch-pharmakodynamischen Ansatz durch, um die Mechanismen näher zu beleuchten, die zu arzneimittelassoziierten Impulskontrollstörungen beitragen. Die Studie fokussierte sich auf Dopaminagonisten und Antipsychotika und nutzte Daten aus dem FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Signifikante Assoziationen konnten für Aripiprazol und Brexpiprazol bei Antipsychotika sowie für Pergolid und Pramipexol bei Dopaminagonisten festgestellt werden. Es konnte eine positive Assoziation zwischen D3-Rezeptoragonismus und Impulsivitätsberichten bei Dopaminagonisten sowie 5-HT1a-Rezeptoragonismus bei Antipsychotika festgestellt werden. Die Ergebnisse der Studie stützen die Hypothese, dass D3-Rezeptoragonismus zur Entwicklung von arzneimittelassoziierten Impulskontrollstörungen bei Dopaminagonisten beiträgt. Zudem konnte ein 5-HT1a-Rezeptoragonismus als möglicher Mechanismus bei Antipsychotika identifiziert werden [7].

Diese Studien demonstrieren das Potenzial, unterschiedliche Teilbereiche der Pharmakologie zu kombinieren, um aus Real-World-Daten von Spontanmeldedatenbanken in Kombination mit pharmakodynamischen Eigenschaften von Medikamenten Hinweise und Rückschlüsse auf die Pathomechanismen von UAW zu ziehen. In Zukunft könnten ähnliche Ansätze unter Einsatz von maschinellem Lernen zu einer weiteren Steigerung der Effizienz bei der Verwertung großer Datenmengen führen, wodurch sich die Möglichkeit eröffnen würde, weitere Erkenntnisse über die Wirkmechanismen zu gewinnen.

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

- Die Integration pharmakodynamischer und pharmakoepidemiologischer Methoden ermöglicht eine tiefere Einsicht in die Mechanismen und Risiken arzneimittelinduzierter Nebenwirkungen.
- Eine Verbesserung der Arzneimittelsicherheit kann durch die Nutzung von Daten aus Spontanmeldedatenbanken und deren Korrelation mit pharmakodynamischen Eigenschaften erzielt werden. Dadurch lassen sich potenzielle Risiken frühzeitig identifizieren und minimieren.
- Die Effektivität der Methode ist maßgeblich vom Engagement der Angehörigen der Heilberufe abhängig, welche die Meldepflicht bezüglich unerwünschter Arzneimittelwirkungen gegenüber der zuständigen Behörde (BfArM) zu erfüllen haben.

Interessenkonflikt

Erklärung zu finanziellen Interessen

Forschungsförderung erhalten: nein; Honorar/geldwerten Vorteil für Referententätigkeit erhalten: nein; Bezahler Berater/interner Schulungsreferent/Gehaltsempfänger: nein; Patent/Geschäftsanteile/Aktien (Autor/Partner, Ehepartner, Kinder) an Firma (Nicht-Sponsor der Veranstaltung): nein; Patent/Geschäftsanteile/Aktien (Autor/Partner, Ehepartner, Kinder) an Firma (Sponsor der Veranstaltung): nein.

Erklärung zu nicht finanziellen Interessen

Die Autoren dieses Artikels geben an, dass keine finanziellen Interessen ihre Arbeit beeinflusst haben und, dass es keine mit der Arbeit verbundenen Interessenkonflikte gibt.

Korrespondenzadresse

Dr. med. René Zeiss

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie III
Universitätsklinikum Ulm
Leimgrubenweg 12–14, 89075 Ulm, Deutschland
rene.zeiss@uni-ulm.de

Literatur

- [1] De Bruin ML, Pettersson M, Meyboom RHB, et al. Anti-HERG activity and the risk of drug-induced arrhythmias and sudden death. *Eur Heart J* 2005; 26: 590–597
- [2] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Pharmakoepidemiologie. https://www.bfarm.de/DE/Das-BfArM/Aufgaben/Forschung/Pharmakoepidemiologie/_node.html; Stand: 26.6.2024
- [3] Currie GM. Pharmacology, part 1: Introduction to pharmacology and pharmacodynamics. *J Nucl Med Technol* 2018; 46: 81–86
- [4] European Medicines Agency: EudraVigilance. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/pharmacovigilance-research-development/eudravigilance>; Stand: 26.6.2024
- [5] Faillie JL. Case–non-case studies: Principle, methods, bias and interpretation. *Therapie* 2019; 74: 225–232
- [6] Food and Drug Administration: FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard>; Stand: 26.6.2024
- [7] Fusaroli M, Giunchi V, Battini V, et al. Exploring the underlying mechanisms of drug-induced impulse control disorders: a pharmacovigilance-pharmacodynamic study. *Psychiatry Clin Neurosci* 2023; 77: 160–167
- [8] Gahr M, Zeiss R, Lang D, et al. Risk of bleeding related to selective and non-selective serotonergic antidepressants: a case/non-case approach using data from two pharmacovigilance databases. *Pharmacopsychiatry* 2015; 48: 19–24
- [9] Gahr M, Connemann BJ, Muche R, et al. The Impact of Serotonin Transporter Binding Affinity on the Risk of Bleeding Related to Antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 2021; 41: 470–473
- [10] Garrido A, Lepaillier A, Mignani SM, et al. hERG toxicity assessment: Useful guidelines for drug design. *Eur. J Med Chem* 2020; 195: 112290
- [11] Lapeyre-Mestre M, Montastruc F. Interest of pharmacoepidemiology for pharmacodynamics and analysis of the mechanism of action of drugs. *Therapie* 2019; 74: 209–214
- [12] Meyboom RHB, Egberts ACG, Edwards IR, et al. Principles of signal detection in pharmacovigilance. *Drug Saf* 1997; 16: 355–365
- [13] Montastruc F, Palmaro A, Bagheri H, et al. Role of serotonin 5-HT₂C and histamine H₁ receptors in antipsychotic-induced diabetes: A pharmacoepidemiological-pharmacodynamic study in VigiBase. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015; 25: 1556–1565
- [14] Montastruc JL, Benevent J, Montastruc F, et al. What is pharmacoepidemiology? Definition, methods, interest and clinical applications. *Therapie* 2019; 74: 169–174
- [15] Nguyen TTH, Pariente A, Montastruc JL, et al. An original pharmacoepidemiological – pharmacodynamic method: application to antipsychotic-induced movement disorders. *Br J Clin Pharmacol* 2017; 83: 612–622
- [16] Nguyen TTH, Roussin A, Rousseau V, et al. Role of Serotonin Transporter in Antidepressant-Induced Diabetes Mellitus: A Pharmacoepidemiological – Pharmacodynamic Study in VigiBase®. *Drug Saf* 2018; 41: 1087–1096
- [17] Patras de Campaigno E, Bondon-Guitton E, Laurent G, et al. Identification of cellular targets involved in cardiac failure caused by PKI in oncology: an approach combining pharmacovigilance and pharmacodynamics. *Br J Clin Pharmacol* 2017; 83: 1544–1555
- [18] Renoux C, Vahey S, Dell’Aniello S, et al. Association of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors With the Risk for Spontaneous Intracranial Hemorrhage. *JAMA Neurol* 2017; 74: 173
- [19] Sekine Y, Rikihisa T, Ogata H, et al. Correlations between in vitro affinity of antipsychotics to various central neurotransmitter receptors and clinical incidence of their adverse drug reactions. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55: 583–587
- [20] Sifias S, Papazisis G. Detecting a potential safety signal of antidepressants and type 2 diabetes: a pharmacovigilance

ce-pharmacodynamic study. Br J Clin Pharmacol 2018; 84: 2405–2414

- [21] Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology. 5th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2021
- [22] WHO. The Importance of Pharmacovigilance – Safety Monitoring of Medicinal Products. Genf, 2002
- [23] WHO. VigiBase. <https://who-umc.org/vigibase>; Stand: 26.6.2024
- [24] Yung-Chi C, Prusoff WH. Relationship between the inhibition constant (KI) and the concentration of inhibitor which causes 50 per cent inhibition (I50) of an enzymatic reaction. Biochem Pharmacol 1973; 22: 3099–3108

Bibliografie

Nervenheilkunde 2024; 43: 514–519

DOI 10.1055/a-2353-1875

ISSN 0722-1541

© 2024. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Punkte sammeln auf CME.thieme.de



Diese Fortbildungseinheit ist in der Regel 12 Monate online für die Teilnahme verfügbar. Unter <https://eref.thieme.de/CXNVRC3> oder über den QR-Code kommen Sie direkt zur Startseite des Wissenstests und zum Artikel. Sie finden dort auch den genauen Einsendeschluss. Sollten Sie Fragen zur Online-Teilnahme haben, finden Sie unter <https://cme.thieme.de/hilfe> eine ausführliche Anleitung.

Wir wünschen viel Erfolg beim Beantworten der Fragen!

VNR 2760512024165722925



Frage 1

Pharmakoepidemiologie ...

- A beschäftigt sich ausschließlich mit der Wirkung von Arzneimitteln.
- B umfasst sowohl die Betrachtung der Wirkungen von Medikamenten als auch die Analyse unerwünschter Arzneimittelereignisse.
- C beschäftigt sich ausschließlich mit Nebenwirkungen von Arzneimitteln.
- D basiert vor allem auf Studienergebnissen von kleinen, streng definierten Patientenkohorten.
- E bezieht die zu betrachtenden Daten überwiegend aus elektronischen Gesundheitsregistern.

Frage 2

Welche Aussage ist richtig?

- A Die Pharmakoepidemiologie zählt zur dritten Phase der Arzneimittelzulassung.
- B Patienten sind gesetzlich verpflichtet, unerwünschte Nebenwirkungen von Arzneimitteln zu melden.
- C Es gibt weltweit nur ein zentrales Spontanmelderegister für unerwünschte Nebenwirkungen von Arzneimitteln.
- D Pharmakovigilanz beschäftigt sich mit dem Erkennen, Bewerten, Verständnis und der Vorbeugung unerwünschter Wirkungen von Arzneimitteln.
- E Die Pharmakoepidemiologie ist eine untergeordnete Kategorie der Pharmakovigilanz.

Frage 3

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) ...

- A können mit Hilfe von Spontanmeldedatenbanken identifiziert werden.
- B kommen nur bei rezeptpflichtigen Medikamenten vor.
- C generieren Signale im Institut Pasteur (Paris).
- D generieren Signale im Robert-Koch-Institut (Bundesinstitut).
- E treten häufiger bei Naturheilmitteln auf als bei chemischen Präparaten.

Frage 4

Welche Aussage ist falsch? Ein Ligand ...

- A kann sowohl ein im Körper vorhandener Botenstoff als auch ein Medikament sein.
- B kann agonistisch wirken.
- C kann nicht an einen Rezeptor binden.
- D kann antagonistisch wirken.
- E kann sowohl agonistisch als auch antagonistisch wirken.

Frage 5

Welche Aussage ist richtig?

- A Die Dissoziationskonstante K_d beschreibt die Konzentration des Liganden, bei denen alle Rezeptoren besetzt sind.
- B Der pK_d ist der negative natürliche Logarithmus der Dissoziationskonstante K_d .
- C Ein hoher K_i -Wert steht für eine hohe Inhibitorwirksamkeit eines Medikaments.
- D Ein niedriger pK_d -Wert bedeutet eine hohe Affinität des Medikaments zum Rezeptor.
- E Ein niedriger K_d -Wert bedeutet eine hohe Affinität des Liganden zum Rezeptor.

Frage 6

Durch die Kombination von pharmakodynamischen und pharmakoepidemiologischen Ansätzen konnten Hinweise darauf gefunden werden, ...

- A dass Mundtrockenheit eine seltene Nebenwirkung von Antipsychotika ist.
- B dass Rigor mit einer Affinität des Medikaments zum Serotonin-Rezeptor einhergeht.
- C dass Präparate mit einer höheren Affinität zu serotonergen Rezeptoren mit weniger Bewegungsstörungen assoziiert sind.
- D dass Akathisie und Dyskinesien bei höherer Affinität des Präparates zum muskarinergen M1-Rezeptor häufiger beobachtet werden.
- E dass sich Psychopharmaka der ersten und zweiten Generation nicht in Bezug auf induzierte Bewegungsstörungen unterscheiden.

► Weitere Fragen auf der folgenden Seite ...

Punkte sammeln auf CME.thieme.de

Fortsetzung ...

Frage 7

Welche Aussage ist falsch?

- A Pharmakodynamik beschäftigt sich mit der Haltbarkeit und dem Zerfall von Arzneimitteln.
- B Pharmakokinetik beschäftigt sich mit Resorption, Distribution, Metabolisierung und Exkretion von Medikamenten.
- C Pharmakogenomik beschäftigt sich mit dem Einfluss der Erbanlagen auf die Medikamentenwirkung.
- D Pharmakoökonomie beschäftigt sich mit wirtschaftlichen Aspekten der medikamentösen Therapie.
- E Ökopharmakovigilanz beschäftigt sich mit den Umweltnebenwirkungen von Medikamenten.

Frage 8

Welche Aussage ist richtig?

- A Das Auftreten von Diabetes unter Antipsychotika wird über eine hohe Affinität am 5-HT_{1A}-Rezeptor vermittelt.
- B Hypoglykämien werden in Verbindung gebracht mit Affinität zum Histamin-H₁-Rezeptor.
- C Stimulation der muskarinergen Rezeptoren durch Antidepressiva wirkt einem Diabetes-Risiko entgegen.
- D Bei Antipsychotika korreliert das Blutungsrisiko mit der Affinität zum Histamin-H₁-Rezeptor.
- E Das Ausmaß der Serotoninwiederaufnahmehemmung scheint das Blutungsrisiko von Antidepressiva zu beeinflussen.

Frage 9

Welche Aussage zu kardialer Arrhythmie und plötzlichem Herztod ist richtig?

- A Nur Kalium-Ionenkanäle sorgen für die Depolarisation der Muskelzellen.
- B Nur Natrium-Ionenkanäle sorgen für die Repolarisation der Muskelzellen.
- C Beim hERG-Kanal handelt es sich um einen Kalium-Ionenkanal.
- D Medikamente mit bekannter anti-hERG-Aktivität schützen vor plötzlichem Herztod.
- E Kalzium-Ionenkanäle spielen eine wesentliche Rolle beim plötzlichen Herztod.

Frage 10

Arzneittelassoziierte Impulskontrollstörungen ...

- A treten klassischerweise bei Antihypertensiva auf.
- B werden mit einem D₃-Rezeptor-Agonismus bei Dopaminagonisten in Verbindung gebracht.
- C wurden in Verbindung gebracht mit einem HT_{1a}-Rezeptorantagonismus bei Antipsychotika.
- D entstehen gehäuft bei Kombination eines HT_{1a}-Antagonisten zusammen mit einem D₃-Agonisten.
- E entstehen gehäuft bei Kombination eines D₃-Antagonisten zusammen mit einem HT_{1a}-Agonisten.