

- Teil II
Pharmakokinetische Prinzipien und
ihre klinische Bedeutung

1 ■ Einleitung

Nachdem im ersten Teil sich der Leser mit den verschiedenen Teilen der Pharmakokinetik vertraut machen konnte (**A**bsorption, **D**istribution, **M**etabolismus, **E**xkretion = ADME) und bisher hauptsächlich die einzelnen pharmakokinetischen Vorgänge nach einmaliger Applikation besprochen wurden, wollen wir nun diese pharmakokinetischen Prinzipien anwenden und uns den klinisch relevanten Geschehnissen unter mehrmaliger, d.h. (sub-)chronischer Dosierung bzw. Applikation zuwenden.

Da in der täglichen Praxis neben akuten Arzneimitteleffekten oftmals eine länger andauernde Arzneimittelwirkung erwünscht ist, muss dieser therapeutischen Notwendigkeit ein entsprechendes Dosierungsschema angepasst werden.

2 ■ Mehrmalige Dosierung

Hierbei gelten zwar grundsätzlich die gleichen mathematischen Gesetzmäßigkeiten wie nach Einmalgabe eines Medikamentes, jedoch müssen einige zusätzliche Besonderheiten berücksichtigt werden. Das Ziel ist, während einer Arzneimitteltherapie eine möglichst gleichbleibende Wirkung mit einem Minimum an vertretbaren Nebenwirkungen zu erreichen. Dies kann meistens verwirklicht werden, wenn über einen relativ langen Zeitraum gleichmäßige Arzneimittelkonzentrationen im Körper aufrechterhalten werden, die unterhalb des toxischen Bereiches bleiben sollen (bei Nitraten ist es jedoch zur Vermeidung einer Toleranz erforderlich, dass die Konzentrationen während eines Dosierungsintervalles unterhalb einer kritischen Schwellenkonzentration abfallen!).

Allgemein gilt es, die von einer Dosis in einem bestimmten Zeitraum durch die Elimination entstandenen Arzneimittelverluste wieder zu ersetzen. Dies geschieht durch die tägliche Medikamenteneinnahme. Wenn ein Zustand erreicht ist, dass die täglich eliminierte Menge gleich der neu aufgenommenen ist, befindet sich das ganze System im so genannten Fließgleichgewicht (steady state). Bis dieser Zustand eintritt, vergeht eine gewisse Zeit, die sich pharmakokinetisch genau berechnen lässt.

2.1 ■ Infusion

Für einige intravenös verabreichte Medikamente ist es aus Sicherheitsgründen (z.B. Aminoglykoside, Methotrexat) und/oder wegen pharmakokinetischen (z.B. Lidocain, Nitroprussit, Dopamin) Besonderheiten günstiger, wenn diese Substanzen nicht als Bolus, sondern als (Kurz-)Infusion gegeben werden. Dadurch werden zum einen toxische Spitzenspiegel vermieden, zum anderen eine rasche Elimination ausgeglichen und dadurch erst wirksame Konzentrationen erreicht.

Bei einer konstanten Infusionsgeschwindigkeit (R_0), d.h. pro Zeiteinheit wird immer die gleiche Arzneimittelmenge appliziert, steigen die Konzentrationen nicht linear an, sondern sie zeigen einen exponentiellen Verlauf, da gleichzeitig neben dieser Invasion die Elimination des Arzneimittels einsetzt. Asymptotisch wird eine Konzentration erreicht, die man die Gleichgewichts bzw. Steady-state-Konzentration (C^{ss}) nennt (siehe Abb. 11). Ab diesem Zeitpunkt befindet sich das System im so genannten Fließgleichgewicht bzw. steady state, d.h. die pro Zeiteinheit eliminierte Menge wird in dieser Zeiteinheit wieder voll ersetzt und die Konzen-

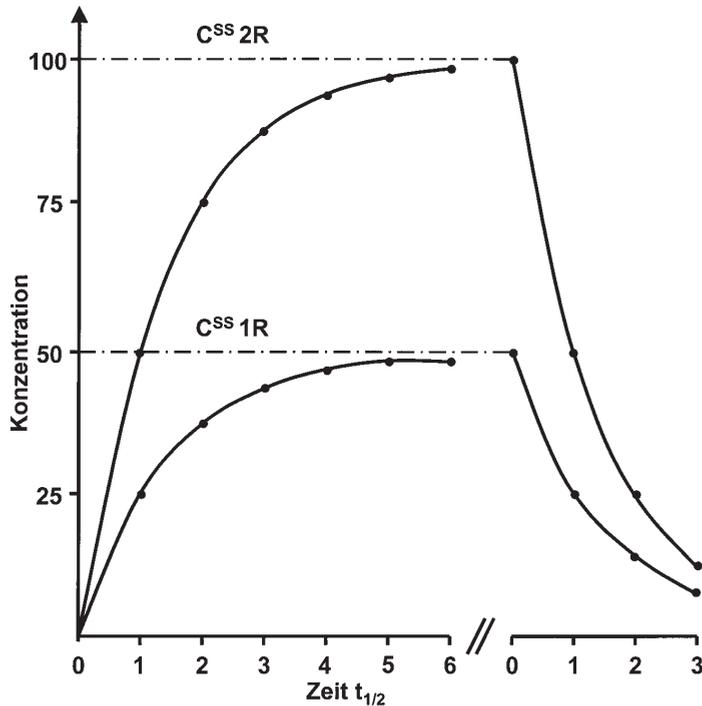


Abb. 11 ■ Schematischer Konzentrationsverlauf einer Infusion mit der Geschwindigkeit (Dosis) $1R$ und der doppelten Infusionsgeschwindigkeit $2R$. Nach fünf bis sechs Eliminationshalbwertszeiten wird die entsprechende Steady-state-Konzentration (C^{SS}) erreicht. Nach Absetzen der Infusion wird der gleiche exponentielle Konzentrationsabfall beobachtet wie nach einer intravenösen Bolus-Injektion.

tration als Resultante beider Prozesse bleibt konstant. Bei Unterbrechung der Infusion würde das Arzneimittel nach den gleichen Regeln wie nach einer einmaligen i.v.-Dosis eliminiert, was in Abbildung 11 an dem exponentiellen Abfall zu erkennen ist. Für die Zeit bis die Steady-state-Konzentration erreicht wird und bis ein Arzneimittel wieder vollständig eliminiert ist, gelten ebenfalls die gleichen Gesetze.

Der Zeitpunkt des Erreichens von Fließgleichgewichtszuständen wird durch die terminale Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) determiniert. Die Bedeutung von $t_{1/2}$ sowohl für den »Kumulationsverlauf« wie auch für das Eliminationsverhalten ist in Tabelle 16 gegenübergestellt. So sind z.B. nach einem Zeitraum, der einer Halbwertszeit des Medikamentes entspricht, definitionsgemäß 50 Prozent des Arzneimittels eliminiert und nach dieser Zeit ist C^{SS} ebenfalls erst zu 50 Prozent erreicht. Es müssen vier bis fünf Eliminationshalbwertszeiten verstreichen bis die Steady-state-Konzentration zu 94 bis 97 Prozent erreicht ist (nach $3,3 \times t_{1/2}$ ist C^{SS} zu 90 Prozent erreicht). Zu beachten ist, dass die gleichen Zeitregeln bei einer

Tabelle 16 ■ Dauer einer Infusion (bzw. mehrmaligen oralen Gabe), die vergehen muss, bis die Steady-state-Konzentration (C^{SS}) erreicht ist. Zum Vergleich rechts der Prozentsatz einer Dosis, der bei Absetzen noch im Körper verbleibt bzw. eliminiert wurde.

Dauer (Vielfaches von $t_{1/2}$)	C^{SS} erreicht zu Prozent	Nach Absetzen	
		Prozent eliminiert	Prozent noch vorhanden
1	50	50	50
2	75	75	25
3	87,5	87,5	12,5
4	93,8	93,8	6,2
5	96,9	96,9	3,1
6	98,4	98,4	1,6
7	99,2	99,2	0,8

Dosiserhöhung bzw. -reduktion gelten. Erst nach ca. 4 bis 5 $t_{1/2}$ wird die entsprechende neue C^{SS} erreicht und damit kann erst nach diesem Zeitraum die volle therapeutische bzw. toxische Wirkung der verabreichten Medikamentendosis beurteilt werden.

Die Höhe des Plateaus und damit die Größe von C^{SS} wird durch die Infusionsgeschwindigkeit R_0 bestimmt. Dabei gelten entsprechend dem anzuwendenden pharmakokinetischen Modell folgende Formeln:

$$\begin{array}{ccc} \text{Ein-Kompartiment} & \text{Zwei-Kompartiment} & \text{Multi-Kompartiment} \\ C^{SS} = \frac{R_0}{k_{el} \cdot V} & C^{SS} = \frac{R_0}{k_{10} \cdot V_1} & C^{SS} = \frac{R_0}{\lambda_z \cdot V_z} = \frac{R_0}{CL} \end{array} \quad (68)$$

Je schneller die Infusionsgeschwindigkeit (bzw. je größer die Dosis), desto größer wird C^{SS} sein (siehe auch Abb. 11). Außerdem wird C^{SS} um so höher sein, je kleiner das Verteilungsvolumen (V_1 bzw. V_z) und je langsamer die Eliminationsgeschwindigkeit (k_{el} bzw. CL) ist. Im steady state, wenn sich die Infusionsgeschwindigkeit R_0 und die Elimination ($k_{el} \cdot C^{SS} \cdot V$) die Waage halten, gilt dann:

$$R_0 = k_{el} \cdot V \cdot C^{SS} = CL \cdot C^{SS} \quad (69)$$

Um den Steady-state-Zustand schneller zu erreichen, kann der Infusion ein Bolus (bzw. langsame Injektion) vorgeschaltet werden. Diese Initialdosis (loading dose = DL) richtet sich nach dem Verteilungsvolumen des Arzneimittels und der einzustellenden »Ziel«-Konzentration. Wenn man Gleichung (69) umformt, erhält man

$C^{SS} \cdot V = \frac{R_0}{k_{el}}$ und im steady state muss DL gleich der im Körper vorhandenen Arzneimittelmenge sein:

$$DL = C^{SS} \cdot V \quad (70)$$

Damit ergibt sich für

$$DL = \frac{R_0}{k_{el}} \quad (71)$$

Für die Berechnung der Initialdosis ist also die Kenntnis der Eliminationskonstanten notwendig. Die Infusionsgeschwindigkeit richtet sich nach der Clearance des Patienten und dem therapeutischen »Ersatzziel«, d.h. der gewünschten und wirksamen Steady-state-Konzentration (siehe Gleichung (69)).

Rechenbeispiel 14

Ein Arzneimittel wird infundiert (0,2 mg/min) und aus Literaturdaten ist k_{el} (0,35 h⁻¹) und V (20 l) bekannt. Nach welcher Zeit wird welche Steady-state-Konzentration erreicht und wie könnte dieser Zeitraum abgekürzt werden?

2.2 ■ Wiederholte Gabe

In der täglichen Praxis werden die meisten Medikamente nicht einmalig, sondern wiederholt verabreicht, um längerfristige Wirkungen zu erreichen. Wird eine konstante Dosis nach einem bestimmten Zeitmuster (Dosierungsintervall $\tau = \tau$) verabreicht, so kann die tägliche Gabe von Arzneimitteln als eine zerhackte Infusion angesehen werden. Es wird nun das Arzneimittel nicht mehr konstant mit einer bestimmten Geschwindigkeit zugeführt, sondern die Dosis wird ständig in den Zeitabständen τ dem Organismus einverleibt. Im Prinzip gelten die gleichen Gesetzmäßigkeiten wie bei der Infusion, nur wird man nach vier bis fünf Halbwertszeiten keine gleichmäßige Steady-state-Konzentration erreichen, sondern die Konzentrationen werden während eines Dosierungsintervalles Fluktuationen um eine definierte mittlere (average) Konzentration (C_{av}^{ss}) zeigen. Kurze Zeit nach einer oralen Gabe, wenn die Substanz ihr Absorptionsmaximum zeigt, wird die Konzentration am höchsten sein (C_{max}^{ss}) und unmittelbar vor der nächsten Dosis am niedrigsten (C_{min}^{ss}). Das gleiche gilt sinngemäß, wenn die Substanz parenteral gegeben wird (siehe Abb. 12).

Genau wie bei einer Infusion hängt die Höhe von C_{av}^{ss} , die nach etwa $5 t_{1/2}$ erreicht ist, von der Dosis (D) bzw. dem Teil, der bioverfügbar ist ($f \cdot D$; $f = 1$ bei i.v.-Gabe bzw. vollständiger Bioverfügbarkeit), vom Verteilungsvolumen, von der Eliminationsgeschwindigkeit und zusätzlich vom Dosierungsintervall (τ) ab:

Ein-Kompartiment	Multi-Kompartiment
$C_{av}^{ss} = \frac{f \cdot \text{Dosis}}{k_{el} \cdot C \cdot \tau} = \frac{f \cdot D}{CL \cdot \tau}$	$C_{av}^{ss} = \frac{f \cdot \text{Dosis}}{\lambda_z^{av} V_z \cdot \tau} = \frac{f \cdot D}{CL \cdot \tau} \quad (72)$

Wie man anhand der Gleichung sieht, ist C_{av}^{ss} unabhängig vom pharmakokinetischen Modell proportional der Dosis und umgekehrt proportional der totalen

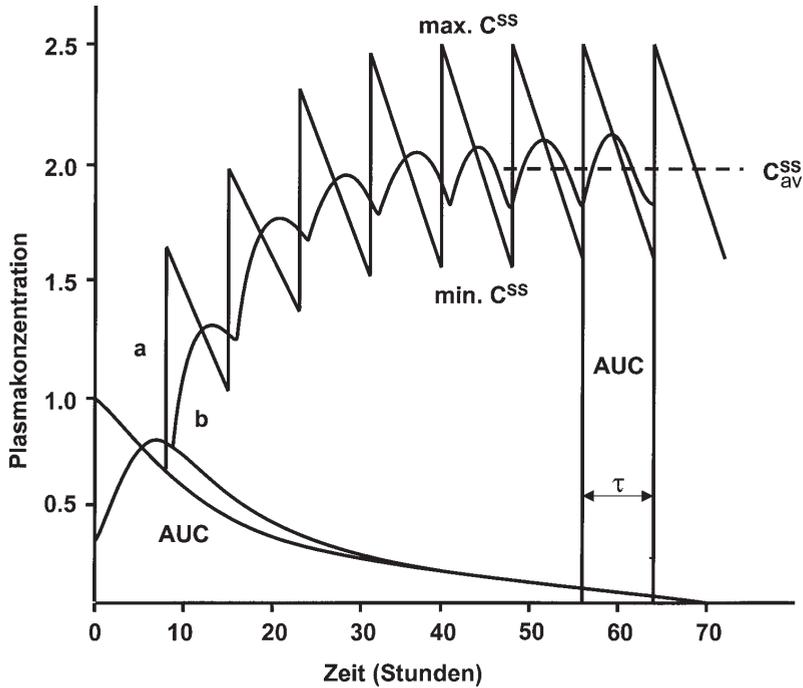


Abb. 12 ■ Schematischer Konzentrationsverlauf nach mehrmaliger intravenöser Gabe der gleichen Dosis (Kurve a) und nach mehrmaliger oraler Applikation (Kurve b). Nach einer Zeit, die fünf bis sechs $t_{1/2}$ entspricht, wird die mittlere Steady-state-Konzentration (C_{av}^{SS}) erreicht, die während eines Dosierungsintervalles τ Fluktuationen zwischen dem maximalen und minimalen C^{SS} zeigt. Im steady state ist die Fläche unter der Konzentrationskurve während eines Dosierungsintervalles (AUC_{τ}^{SS}) gleich der Gesamtfläche unter der Kurve nach einmaliger Gabe (AUC).

Clearance. Bei einer verringerten CL bzw. einem kürzeren τ wird es zu einem Anstieg von C_{av}^{SS} kommen. Der Arzt kann die »Dosierungsgeschwindigkeit« (D/τ) entsprechend der gewünschten therapeutischen Konzentration C_{av}^{SS} wählen und sollte sie dabei entsprechend der individuellen CL anpassen, denn die Clearance ist vonseiten des Patienten der entscheidende pharmakokinetische Parameter, welcher C_{av}^{SS} determiniert.

Die Fluktuationen der Konzentrationen während eines Dosierungsintervalles ($C_{max}^{SS} - C_{min}^{SS}$) um die mittlere Konzentration C_{av}^{SS} werden um so größer sein, je länger voneinander getrennt die einzelnen Dosen gegeben werden. Dabei stellt C_{av}^{SS} nicht das arithmetische Mittel von C_{min}^{SS} und C_{max}^{SS} dar, sondern lässt sich wie folgt beschreiben:

$$C_{av}^{SS} = \frac{C_{max}^{SS} - C_{min}^{SS}}{\ln(C_{max}^{SS} / C_{min}^{SS})} \quad (73)$$

Die beiden Extremwerte sind nach mehrmaliger Applikation z.B. für das Ein-Kompartiment-Modell mit folgenden Formeln berechenbar:

a) Bei intravenöser Dosierung

$$C_{\max}^{\text{ss}} = \frac{D/V}{1 - e^{-k_{el}\tau}} \quad C_{\min}^{\text{ss}} = \frac{D/V}{1 - e^{-k_{el}\tau}} \cdot e^{-k_{el}\tau} = C_{\max}^{\text{ss}} \cdot e^{-k_{el}\tau} \quad (74)$$

b) Bei oraler Dosierung führen analoge Formeln näherungsweise zu den entsprechenden Konzentrationen unter der Voraussetzung, dass bei bekannter Bioverfügbarkeit f die Absorption viel rascher als die Elimination verläuft ($k_a \gg k_{el}$):

$$C_{\max}^{\text{ss}} = \frac{f \cdot D}{V(1 - e^{-k_{el}\tau})} \quad C_{\min}^{\text{ss}} = \frac{f \cdot D \cdot e^{-k_{el}\tau}}{V(1 - e^{-k_{el}\tau})} \quad (75)$$

Die Gleichung für C_{\min}^{ss} kann sinngemäß angewendet werden für Arzneimittel, deren Pharmakokinetik sich besser nach dem Zwei-Kompartiment-Modell beschreiben lässt, wenn gewährleistet ist, dass die Dosierung nach der Verteilungsphase erfolgt ($\tau > 3/\lambda_1$):

$$C_{\min}^{\text{ss}} = \frac{f \cdot D \cdot e^{-\lambda_z\tau}}{V(1 - e^{-\lambda_z\tau})} \quad (76)$$

Man erkennt daraus, dass die Verteilungsphase – notwendig zur Beschreibung der Disposition nach einmaliger Dosierung mit Hilfe von λ_1 für die Beschreibung von C_{\min}^{ss} und damit auch des »Kumulationsverhaltens« vernachlässigt werden kann. Die Zwei-Kompartiment-Kinetik bei Einmaldosierung nähert sich bei Mehrfachdosierung der Ein-Kompartiment-Kinetik an.

Um im steady state die Fluktuationen zwischen C_{\max}^{ss} und C_{\min}^{ss} mit teilweise zu hohen (toxischen) bzw. zu niedrigen (unwirksamen) Konzentrationen zu verhindern, sollten besser kleinere Dosen in kürzeren Abständen gegeben werden (Annäherung an den Idealzustand einer Infusion), als größere Dosen in entsprechend längeren Zeitabständen: beispielsweise vorteilhafter 200 mg alle sechs Stunden als 400 mg alle zwölf Stunden. Um in der Praxis diese Variationen in vertretbaren Grenzen zu lassen, sollte τ nicht größer als $t_{1/2}$ gewählt werden. Die Fluktuationen sind proportional dem Verhältnis $\tau/t_{1/2}$ und lassen sich durch eine verzögerte Absorption verringern. Wird τ als $t_{1/2}$ gewählt, dann stellt C_{\min}^{ss} die Hälfte von C_{\max}^{ss} dar. Daraus ergibt sich auch zwangsläufig, dass Medikamente mit einer Halbwertszeit von über zwei Tagen (Digitoxin, Phenobarbital), nur einmal am Tage gegeben zu werden brauchen und dass es nur sinnvoll ist, Medikamente mit einer Halbwertszeit unter zwölf Stunden dreimal täglich (oder öfters je nach $t_{1/2}$) zu applizieren. Bei einer Erniedrigung von CL (renale oder hepatische Insuffizienz), die zu einer Erhöhung von C_{av}^{ss} führt, wird man aus den gleichen Gründen eher die Erhaltungsdosis verringern als das Dosisintervall verlängern

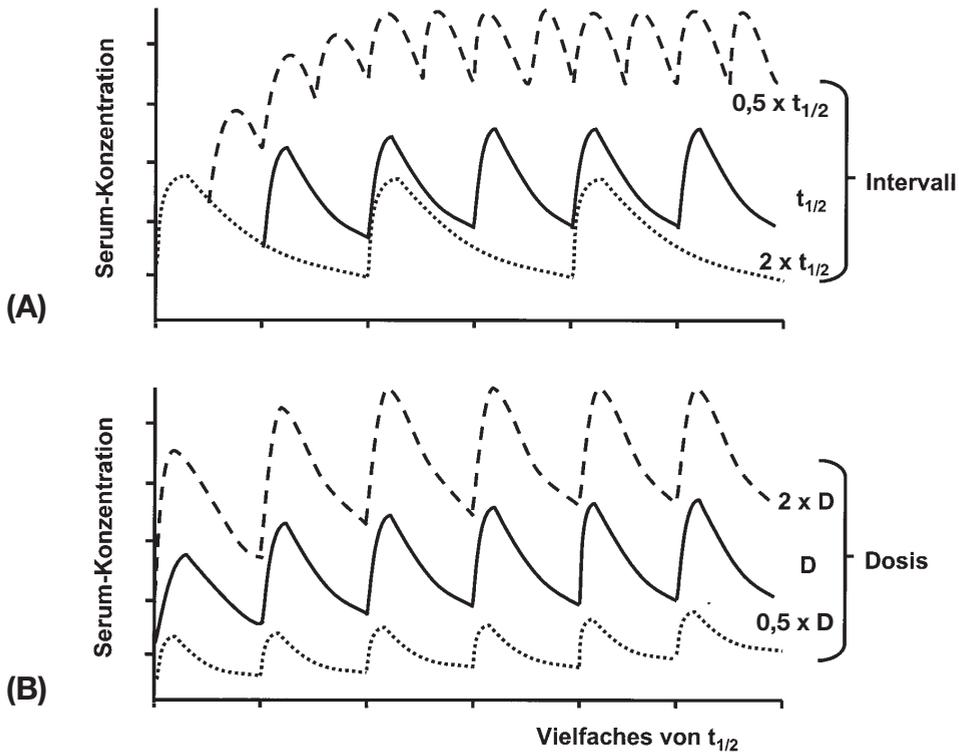


Abb. 13 ■ (A) Der Einfluss eines gewählten Dosisintervalls auf die »Steady-state«-Spiegel von Pharmaka bei konstanter Dosis D .
 (B) Der Einfluss einer veränderten Dosierung bei konstantem Dosisintervall auf die »Steady-state«-Spiegel von Pharmaka.

(siehe auch S. 50). Für das praktische Vorgehen zur Erreichung des Fließgleichgewichtes gibt es unter Normalbedingungen zwei Möglichkeiten (siehe auch Abb. 13):

- Man gibt die übliche Erhaltungsdosis in den empfohlenen Zeitabständen. Dann dauert es 4 bis 5 $t_{1/2}$ bis zum Erreichen von C_{av}^{ss} (z.B. bei Digoxin mit einer $t_{1/2}$ etwa 36 Stunden wird erst nach einer Woche das Fließgleichgewicht erreicht sein).
- Soll schnell die vollwirksame Steady-state-Konzentration erreicht werden, so gibt man zuerst eine höhere Initialdosis und dann in den üblichen Zeitabständen die normale Erhaltungsdosis.

Bei Kenntnis von V und CL können DL und $DM (= D / \tau)$ wie folgt berechnet werden:

Beispiele für Dosierungsberechnung

	Digoxin	Theophyllin
$DL = C^{ss} \cdot V$	$1,5 \mu\text{g/l} \cdot 600 \text{ l} = 0,9 \text{ mg}$	$10 \text{ mg/l} \cdot 35 \text{ l} = 350 \text{ mg}$
$DM = C^{ss} \cdot CL$	$1,5 \mu\text{g/l} \cdot 8 \text{ l/h} = 12 \mu\text{g/h}$ $= 0,29 \text{ mg/Tag}$	$10 \text{ mg/l} \cdot 4 \text{ l/h} = 40 \text{ mg/h}$ $= 960 \text{ mg/Tag}$

Für Digoxin und Theophyllin wurden dabei therapeutische »Ziel«-Konzentrationen von 1,5 µg/l (ng/ml) bzw. 10 mg/l (µg/ml) angenommen.

Befindet sich das System im steady state, so muss nach dem Dostschen Gesetz der korrespondierenden Flächen die Fläche unter der Kurve (AUC) nach einer Erhaltungsdosis während eines Dosierungsintervalles identisch sein mit der AUC , die man nach einmaliger Applikation der gleichen Dosis erhält, wenn es sich um eine lineare, d.h. dosisunabhängige Kinetik handelt (siehe Abb. 12). Unterschiede bei diesem Flächenvergleich bzw., wenn die nach Gleichung (72) theoretisch berechneten C_{av}^{ss} nicht mit den aktuell gemessenen übereinstimmen, deuten daraufhin, dass sich durch die mehrmalige Gabe die Pharmakokinetik (V , CL , Bioverfügbarkeit) verändert hat.

Analog wie nach Einmalapplikation kann auch im steady state die totale Clearance aus der AUC während eines Dosierungsintervalles berechnet werden:

$$CL = \frac{f \cdot D}{AUC_{\tau}^{ss}} \quad (77)$$

Die renale Clearance berechnet sich entsprechend aus der im gleichen Zeitraum (τ) unverändert im Urin ausgeschiedenen Menge (Ae_{τ}) und der korrespondierenden AUC :

$$CL_R = \frac{Ae_{\tau}}{AUC_{\tau}^{ss}} \quad (78)$$

Kennt man die AUC_{τ}^{ss} , kann C_{av}^{ss} auch definitionsgemäß durch folgende Gleichung berechnet werden:

$$C_{av}^{ss} = \frac{AUC_{\tau}^{ss}}{\tau} \quad (79)$$

Fixe Arzneimittelkombinationen von zwei oder mehreren Substanzen in Kombinationspräparaten sind oft schon allein aus pharmakokinetischen Gründen wenig sinnvoll. Besitzen nämlich die Teilkomponenten unterschiedliche $t_{1/2}$ - bzw. CL -Werte, so wird man für einen gewählten Dosierungsintervall kaum für alle Substanzen gleichzeitig therapeutische Konzentrationen erreichen können. Um solche Probleme zu vermeiden, sollten Substanzen einzeln und individuell dosiert wer-

den.

Rechenbeispiel 15:

Ein Patient soll oral mit Digoxin ($f = 75$ Prozent; $CL = 190$ ml/min; $t_{1/2} = 42$ h) bzw. Digitoxin ($f = 95$ Prozent; $CL = 3,5$ ml/min; $t_{1/2} = 144$ h) digitalisiert werden, wobei die täglichen Erhaltungsdosen $0,3$ bzw. $0,1$ mg betragen. Wann werden welche mittleren Steady-state-Konzentrationen erreicht und wie könnte theoretisch rascher aufdigitalisiert werden? Welche täglichen oralen Dosen (DM) sind notwendig, um C_{av}^{ss} 1 bzw. 20 ng/ml zu erhalten?

2.3 ■ Kumulation

Bei mehrmaliger Gabe eines Arzneimittels wird häufig von Kumulation gesprochen. Kumulation ist keine spezifische Eigenschaft einiger besonderer Arzneimittel, sondern ein normaler pharmakokinetischer Vorgang, der immer dann eintritt, wenn eine neue Dosis gegeben wird und von der vorhergehenden Dosis noch ein Teil im Körper vorhanden ist. Würde man bei einer chronischen Therapie immer in Abständen von etwa $5 t_{1/2}$ – dann sind jeweils über 98 Prozent einer vorangegangenen Dosis ausgeschieden – eine neue Dosis applizieren, so käme es zu keiner Kumulation. Dann lägen aber auch über einen langen Zeitraum unwirksame Konzentrationen vor. Für das Ausmaß einer Kumulation kommt es also immer auf das Verhältnis von τ zu $t_{1/2}$ an. Im einfachsten Fall wird daher die Kumulation ausgedrückt durch den Faktor ε (relatives Dosierungsintervall):

$$\varepsilon = \frac{\tau}{t_{1/2}} \quad (80)$$

Analog den Steady-state-Konzentrationen beträgt im Fließgleichgewicht die unmittelbar nach einer Dosis im Organismus vorhandene Arzneimittelmenge

$$A_{\max} = \frac{D}{1 - e^{-\lambda_z \tau}} = \frac{D}{1 - 2^{-\varepsilon}} \quad (81)$$

Die »kumulierte« Restmenge nach einem Dosierungsintervall bzw. vor der nächsten Gabe ist dann:

$$A_{\min} = A_{\max} - D = D \left(\frac{1}{1 - 2^{-\varepsilon}} - 1 \right) \quad (82)$$

Wird beispielsweise Digitoxin ($t_{1/2} = 120$ h) einmal täglich ($\tau = 24$ h) verabreicht ist $\varepsilon = 0,2$ und mit Hilfe von Tabelle 17 ergeben sich folgende Werte:

$$A_{\max} = \frac{D}{1 - 2^{-0,2}} = \frac{D}{1 - 0,871} = D \cdot 7,73 \quad (82a)$$

$$A_{\min} = D(7,73 - 1) = D \cdot 6,73$$

Das bedeutet, dass bei diesem Digitalisierungsschema im steady state die maximalen und minimalen Arzneimittelmengen im Körper um den Faktor 7,7 bzw. 6,7 höher liegen als nach einer einmaligen Gabe.

Will man die Kumulation vorwegnehmen (schnelle Aufsättigung mit einer Initialdosis DL), so entspricht A_{\min} dieser DL , die bei gleichbleibender Dosierung mit der Erhaltungsdosis DM der ersten Gabe hinzuzufügen wäre; in unserem Digitoxin-Beispiel ($DM = 0,1$ mg/die) ist dann

$$DL = DM + A_{\min} = 0,1 \text{ mg} + 0,1 \cdot 6,7 = 0,77 \text{ mg}$$

Zum Vergleich ließe sich DL auch aus dem Verteilungsvolumen (37,5 l) und C_{av}^{ss} (= 20 µg/l) berechnen.

$$DL = C_{av}^{ss} \cdot V = 20 \text{ µg/l} \cdot 37,5 \text{ l} = 750 \text{ µg} = 0,75 \text{ mg}$$

Beide Rechenverfahren führen zum gleichen Ergebnis.

Die mathematische Beziehung $R_K = \frac{1}{1 - e^{-\lambda_z \tau}} = \frac{1}{1 - 2^{-\varepsilon}}$ (analog Gleichung (81)) wird als Kumulationsfaktor definiert (siehe Tab. 17).

Für $\tau = t_{1/2}$ ergibt sich ein R_K -Wert von 2,0, der als eine Art »Normwert« betrachtet werden kann. R_K wird größer als 2,0, wenn τ kleiner als $t_{1/2}$ ist (z.B. $R_K = 3,4$, wenn $\tau = 0,5 t_{1/2}$) und kleiner als 2,0, wenn τ größer als $t_{1/2}$ ist (z.B. $R_K = 1,33$, wenn $\tau = 2 t_{1/2}$). Mit Hilfe dieses Faktors kann analog wie oben die Initialdosis (DL) berechnet werden, um möglichst schnell den gewünschten Steady-state-Plasmaspiegel zu erreichen, der dann durch die normale Erhaltungsdosis DM aufrechterhalten wird:

Tabelle 17 ■ Abhängigkeit des Kumulationsfaktors R_K vom relativen Dosierungsintervall ε

$\varepsilon = \tau / t_{1/2}$	$2^{-\varepsilon}$	R_K	$\varepsilon = \tau / t_{1/2}$	$2^{-\varepsilon}$	R_K
0,01	0,993	145	0,7	0,616	2,6
0,05	0,966	29,4	0,8	0,574	2,34
0,1	0,933	14,9	0,9	0,536	2,15
0,2	0,871	7,72	1,0	0,5	2,0
0,3	0,812	5,32	2,0	0,250	1,33
0,4	0,758	4,12	3,0	0,125	1,14
0,5	0,707	3,44	4,0	0,063	1,07
0,6	0,660	2,93	5,0	0,031	1,03

$$DL = R_K \cdot DM \quad (83)$$

Alle diese Beziehungen gelten strenggenommen nur für die intravenöse Applikation, sie liefern jedoch auch bei oraler Gabe für alle Arzneistoffe brauchbare Anhaltspunkte, bei denen die Absorption wesentlich schneller als die Elimination abläuft.

Rechenbeispiel 16:

Eine jüngere Patientin soll wegen ihren mit Schlafstörungen verbundenen Angstzuständen am Abend Diazepam bzw. Oxazepam erhalten. Mit welcher Kumulation der aktiven Substanzen muss während der dreiwöchigen Behandlungsperiode gerechnet werden?

Es werden gerundete $t_{1/2}$ -Werte von 24, 48 und 12 Stunden für Diazepam (D), Desmethyldiazepam (DD, aktiver Metabolit von D) bzw. Oxazepam (Ox) der Literatur entnommen.

Zu beachten ist ferner, dass beim täglichen Umgang mit Arzneimitteln nicht immer ein konstantes und gleichmäßiges Dosierungsintervall zu realisieren ist und mit

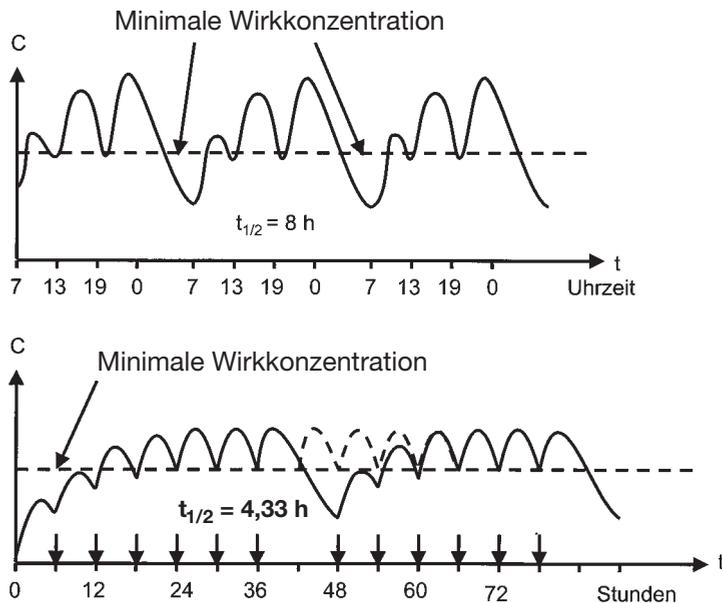


Abb. 14 ■ Einfluss eines »normalen« (Einnahme zu den Mahlzeiten um 7⁰⁰, 13⁰⁰ und 19⁰⁰ Uhr) ungleichmäßigen Dosierungsschemas (oben) und des »Vergessens« einer Erhaltungsdosis (unten) auf den schematisierten Plasmakonzentrationsverlauf von Arzneimitteln. Die Pfeile symbolisieren die Arzneimittleinnahme.

dem Auslassen von einzelnen Dosen gerechnet werden muss. Die Konsequenzen auf den Konzentrationsverlauf sind in Abbildung 14 schematisch wiedergegeben.

3 ■ Arzneimittelinteraktionen

Die meisten Patienten erhalten in der Regel zur gleichen Zeit mehrere Medikamente, welche bei ihrem Zusammenwirken auch zu Interferenzen führen können. Hat dies negative Auswirkungen für die therapeutische Anwendung, spricht man häufig von Arzneimittelinteraktionen (bzw. Wechselwirkungen). Daraus können jedoch sowohl synergistische als auch antagonistische Arzneimittelwirkungen resultieren.

Ungefähr sieben Prozent der unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind auf Arzneimittelinteraktionen zurückzuführen, und ihre Häufigkeit nimmt exponentiell mit der Zahl der gleichzeitig verabreichten Medikamente zu. Die Anzahl der theoretischen Interaktionsmöglichkeiten N lässt sich mathematisch ausdrücken

$$N = \frac{(\text{Zahl der Arzneimittel})!}{2!(\text{Zahl der Arzneimittel} - 2)!} \quad (84)$$

und bei drei Arzneimitteln sind drei Kombinationen von jeweils zwei interferierenden Pharmaka möglich. Bei in der Klinik durchschnittlich sieben gleichzeitig verabreichten Medikamenten sind bereits 21 Interaktionen theoretisch denkbar. Grundsätzlich können diese auf allen pharmakokinetischen Ebenen ablaufen, was aus folgender Gegenüberstellung deutlich wird.

$$C_{av}^{ss} (\text{im Blut}) = \frac{f \cdot D}{\tau} \cdot \frac{1}{CL_R + CL_H} \quad (85)$$

bestimmt die reversible Wirkung	»Dosierungs- geschwindig- keit«	Eliminationsleistung
---------------------------------------	---------------------------------------	----------------------

Im Folgenden sollen anhand von einigen Beispielen die Prinzipien von Arzneimittelinteraktionen deutlich gemacht werden.

3.1 ■ Interaktionen bei der Absorption

Arzneimittelinduzierte Veränderungen der pH- und Motilitätsverhältnisse im Magen-Darm-Kanal können insofern einen Einfluss auf die Comedikation haben, als deren Geschwindigkeit und/oder Ausmaß der Absorption verändert werden.

H₂-Rezeptorantagonisten (Cimetidin, Ranitidin, Famotidin) und insbesondere Protonenpumpen-Inhibitoren (z.B. Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol) hemmen längerfristig die Magensäuresekretion und erhöhen dadurch den intragastralen pH-Wert. Dadurch kommt es z.B. unter Cimetidin oder Omeprazol zu einer pH-abhängigen Verminderung der Absorption des Antimykotikums Ketoconazol. Umgekehrt nehmen die resorbierten Mengen an Cimetidin und Ranitidin ab, wenn gleichzeitig Antacida eingenommen werden, was in der täglichen Praxis vermieden werden kann, wenn ein Zeitabstand von mindestens zwei Stunden bei der Einnahme eingehalten wird.

Anticholinergika (z.B. atropinähnliche Stoffe) und Opiate (z.B. Morphin, Codein, Pethidin) verzögern die Magenentleerungszeit. Dadurch kann z.B. die Absorption von Paracetamol deutlich unter Propanthelin verlangsamt werden. Wird die Magenentleerung stimuliert, z.B. durch Metoclopramid, kommt es umgekehrt zu einer Beschleunigung der Absorption von Alkohol und Paracetamol.

Die Salze von zwei- und dreiwertigen Metallen (Ca, Mg, Fe, Al; in Antacida oder Nahrungsmitteln enthalten) können mit einigen Medikamenten (z.B. Tetracycline) schlecht resorbierbare Komplexe bilden. Ähnlich verhält sich das Ionenaustauscherharz Colestyramin, welches eine starke Bindungsaffinität für saure Arzneimittel aufweist und z.B. Warfarin, Acetylsalicylsäure und Digitoxin im Gastrointestinaltrakt »abfängt«. Bei der kombinierten Tuberkulose-Behandlung ist zu beachten, dass p-Aminosalicylsäure (PAS) die Absorption von gleichzeitig oral gegebenen Rifampicin um etwa 50 Prozent vermindert.

Wird bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, die häufig unter Diarrhoe leiden oder gleichzeitig Antibiotika erhalten, Sulfasalazin eingesetzt, so kann aus diesem nur noch im abgeschwächten Maße durch die Colon-Bakterien die eigentliche Wirksubstanz 5-Aminosalicylsäure (Mesalazin) durch reduktive Spaltung der Azoverbindung freigesetzt werden.

3.2 ■ Interaktion bei der Verteilung

Durch Konkurrenz um die im Plasma oder Gewebe vorhandenen sättigungsfähigen Proteinbindungsstellen, können unter folgenden kinetischen Voraussetzungen bei der häufig durchgeführten Polypragmasie Wechselwirkungen auftreten:

- das infrage kommende Arzneimittel muss einen engen therapeutischen Bereich aufweisen,

- es muss eine Beziehung zwischen der freien (ungebundenen) Arzneimittelkonzentration und der Wirkung bestehen,
- das scheinbare Verteilungsvolumen muss kleiner als 2 l/kg sein,
- die Plasmaeiweißbindung muss über 80 Prozent liegen, d.h. die freie Fraktion f_u ist $< 0,2$,
- wenn bereits bei therapeutischer Dosierung eine Sättigung der zur Verfügung stehenden Bindungsstellen eintritt.

Daraus geht hervor, dass besonders bei Amitriptylin, Desipramin, Digitoxin, Disopyramid, Imipramin, Nortriptylin, Phenytoin, Phenylbutazon, Salicylsäure, Tolbutamid, Valproinsäure und Warfarin Probleme auftreten könnten.

Am humanen Serumalbumin (HSA) konnten durch Ligandenexperimente drei verschiedene Bindungsstellen gefunden werden, die durch die »marker« Diazepam, Warfarin und Digitoxin charakterisierbar sind. Wenn ab einer bestimmten Konzentration der Arzneimittel bzw. endogenen Liganden diese Bindungsstellen abgesättigt sind, kommt es zu kompetitiven Verdrängungsreaktionen. Klinisch relevante Beispiele sind jedoch selten:

Verdrängung von Phenytoin durch Valproinsäure,
Verdrängung von Warfarin durch Phenylbutazon,
Verdrängung von Valproinsäure durch Salicylate.

Grundsätzlich sind solche Interaktionen besonders bei Medikamenten zu erwarten, die eine konzentrationsabhängige Plasmaeiweißbindung aufweisen, wie z.B. Disopyramid, Phenylbutazon, Salicyl- und Valproinsäure.

Im Allgemeinen kann davon ausgegangen werden, dass bei erniedrigter Plasmaeiweißbindung mit der Erhöhung der freien Fraktion f_u das scheinbare Verteilungsvolumen zunimmt, weil sich nun ein größerer Anteil des Arzneimittels in periphere Gewebe verteilen kann. Es gilt für das scheinbare Verteilungsvolumen (V_{ss}) folgende Beziehung:

$$V_{ss} = V_p + V_G \left(\frac{f_u}{f_G} \right) \quad (29) \text{ (siehe S. 37).}$$

Man erkennt daraus, dass V_{ss} von der Plasma- und Gewebebindung (f_G : ungebundene Fraktion im Gewebe) abhängt. Die entscheidende Bedeutung kommt jedoch der Clearance (CL) zu, welche von der intrinsischen Organclearance (CL_{int}), der Durchblutung des Eliminationsorgans (Q) und f_u abhängt (siehe S. 57). Beim so genannten restriktiven Eliminationstyp (z.B. Warfarin, Phenytoin, Diazepam) bestimmt f_u (bzw. die Plasmaeiweißbindung) die CL und deshalb gilt für die freie Steady-state-Konzentration (C_u^{ss}):

$$C_u^{ss} = \frac{(f) \cdot D}{\tau \cdot CL_{int}} \quad (86)$$

Daraus ist ersichtlich, dass C_u^{ss} von Plasmaproteinbindungsveränderungen aufgrund von Interaktionen, unbeeinflusst bleibt. Es muss nur daran gedacht werden, dass initial kurzfristige Anstiege beobachtet werden (siehe Abb. 15).

Im Gegensatz dazu verhält sich die totale bzw. Gesamtkonzentration (C^{ss} , frei und gebunden) umgekehrt proportional f_u bzw. den Bindungsveränderungen (siehe Abb. 15).

$$C^{ss} = \frac{(f) \cdot D}{\tau \cdot CL_{int} \cdot f_u} \quad (87)$$

Bei Arzneimitteln, deren Elimination als nicht-restriktiv klassifiziert wird (z.B. Propranolol, Lidocain), ist die CL von der Durchblutung des Eliminationsorgans

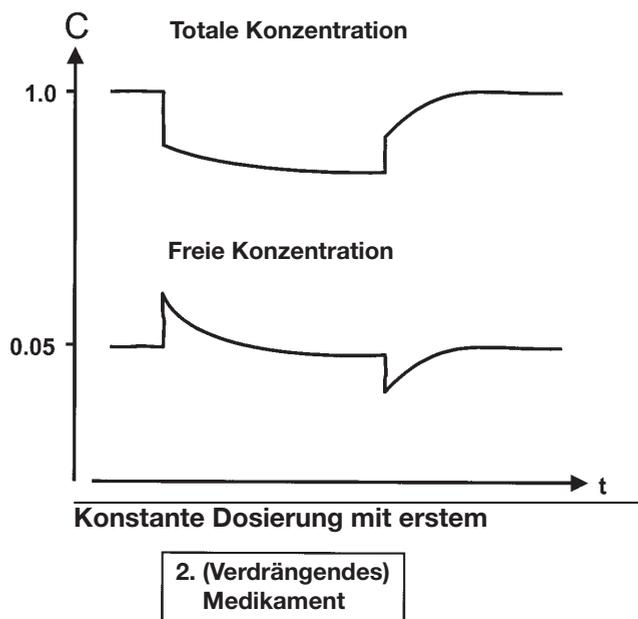


Abb. 15 Unter der Therapie mit einem restriktiv geclarten und stark proteingebundenen Arzneimittel (Steady-state-Bedingungen) wird vorübergehend ein zweites Medikament gegeben, welches das erste Arzneimittel aus der Plasmaproteinbindung verdrängt. Die sich daraus ergebenden Konsequenzen auf den schematischen Zeitverlauf für die totale (oben) und ungebundene (unten) Plasmakonzentration machen deutlich, dass die jeweilige neue Gleichgewichtseinstellung auf dem gleichen (C_u^{ss}) bzw. niedrigeren (C^{ss}) Niveau rasch erfolgt.

abhängig und das Ausmaß der Plasmaeiweißbindung ist für die totale Konzentration ohne Bedeutung; somit wird auch C^{ss} von Bindungsveränderungen nicht beeinflusst. Dies gilt jedoch nicht für C_u^{ss} ($= C^{ss} \cdot f_u$), das sich bei Veränderungen von f_u proportional verändern wird.

Arzneimittel können auch aus spezifischen Bindungsstellen im Gewebe verdrängt werden. Bei den mit unterschiedlicher Affinität an Leberproteine gebundenen Antimalariamitteln Mepacrin und Pamaquin kann es bei der Applikationsreihenfolge Mepacrin \rightarrow Pamaquin zu toxischen Nebenwirkungen kommen, da dann für Pamaquin nicht mehr genügend freie Bindungsstellen vorhanden sind.

3.3 ■ Interaktionen bei der Elimination

Eine Vielzahl von Interaktionen findet auf hepatischer Ebene statt. Die arzneimittelmetabolisierenden Enzyme können durch Einnahme anderer Substanzen aktiviert (Induktion) oder gehemmt (Inhibition) werden.

Rauchen, chronischer Alkoholgenuss in moderaten Dosen, Insektizide, Barbiturate, Antikonvulsiva (insbesondere Carbamazepin, Phenytoin), Rifampicin, Glutethimid, Chloralhydrat und das heute obsoleete Phenylbutazon sind bekannte Induktoren der mikrosomalen Enzymsysteme. Dadurch werden andere gleichzeitig verabreichte Medikamente, z.B. Antikonvulsiva, Digitoxin, orale Antikoagulantien und Kontrazeptiva oder Antiarrhythmika, schneller verstoffwechselt, wodurch die Wirksamkeit dieser Stoffe verringert wird. Da die relativ unspezifischen Enzyme auch für den Abbau endogener Substrate verantwortlich sind, werden Steroidhormone (Glucocorticoide, Androgene, Estrogene, Progesteron, Cortisol), Bilirubin sowie Vitamin D ebenfalls beschleunigt metabolisiert.

Während die Induktion auf einer vermehrten Proteinbiosynthese (Zunahme der Enzymmenge) beruht, werden bei einer Hemmung die mikrosomalen Enzymaktivitäten (kompetitiv) reduziert, was hauptsächlich auf einer Anlagerung der Hemmstoffe an das Cytochrom P450-System zurückzuführen ist.

Monoaminoxidase-Hemmstoffe (MAO-Hemmer) sind ein altbekanntes Beispiel, da deren therapeutisches Prinzip auf einer Blockierung des Katecholaminabbaues (z.B. Dopamin, Tyramin, Serotonin, Noradrenalin, Adrenalin) beruht. Aus diesem Grund sollten Patienten, die unspezifische MAO-Hemmer einnehmen, tyraminhaltinge Nahrungsmittel (Käse, Salzheringe, Chianti-Rotwein, Brechbohnen, Fleisch- und Hefeextrakte, Hühnerleber, Wild) meiden. Auch bei Einnahme von L-Dopa kommt es über einen Anstieg von Dopamin und Noradrenalin zu hypertonen Blutdruckkrisen.

MAO-Hemmer können die hypoglykämische Wirkung oraler Antidiabetika verlängern, da sie mit dem normalen adrenergen Stimulus bei Hypoglykämie interferie-

ren, sodass bei Diabetikern MAO-Hemmer nur mit Vorsicht eingesetzt werden sollten. Bei kombiniertem Einsatz von MAO-Hemmern und dem Analgetikum Pethidin wurden Erregungszustände, Schweißausbrüche, Rigidität, Hypertonie (evtl. auch Blutdruckabfall) und Koma beobachtet. Der Interaktionsmechanismus ist noch nicht aufgeklärt.

Eine Reihe von Sympathomimetika, wie Amfetamine, Ephedrin (in zahlreichen Kombinationspräparaten enthalten), Phenylephrin (enthalten in vielen Grippemitteln und Nasensprays) und Phenylpropanolamin, verursacht bei gleichzeitiger Gabe von MAO-Hemmern (besonders Tranylcypromin) eine erhöhte Freisetzung und Ausschüttung von Noradrenalin. Zusätzlich findet durch MAO-Hemmer eine Hemmung des Abbaus von Phenylephrin statt. Diese beiden Mechanismen haben Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Kopfschmerzen und Fieber (bis 43 °C) zur

Tabelle 18 ■ Cimetidin hemmt die hepatische Elimination von

Acenocoumarol	Enoxacin	Nitrazepam
Alprazolam	Estradiol	Nitrendipin
Amitriptylin	Ethanol	Nortriptylin
Amoxicillin	Felodipin	Paroxetin
Antipyrin	Femoxetin	Pelloxacin
Bromazepam	Flecainid	Pentoxifyllin
Bupivacain	5-Fluorouracil	Pethidin
Carbamazepin	Flurazepam	Phenandion
Carbocystein	Flurbiprofen	Phenytoin
Chinidin	Glibenclamid	Pindolol
Chinin	Gliclazid	Piroxicam
Chlordiazepoxid	Glipizid	Prednison
Chlormethiazol	Imipramin	Procainamid
Chloroquin	Indometacin	Propranolol
Chlorpromazin	Labetalol	Salicylsäure
Clobazam	Lidocain	Sparteïn
Coffein	Mebendazol	Sulindac
Ciclosporin A	Metformin	Tacrin
Dapson	Methadon	Theobromin
Debrisoquin	Metoprolol	Theophyllin
Desipramin	Metronidazol	Tolbutamid
Desmethyldiazepam	Midazolam	Triamteren
Diazepam	Moricizin	Triazolam
Digitoxin	Nicardipin	Trimazosin
Diltiazem	Nicotin	Valproinsäure
Doxepin	Nifedipin	Verapamil
Encainid	Nimodipin	Warfarin

Folge.

Weitere bekannte Hemmstoffe stellen Allopurinol und Chloramphenicol dar. Allopurinol blockiert die Xanthinoxidase, wodurch Azathioprin und Mercaptopurin verlangsamt verstoffwechselt werden, und Chloramphenicol verringert die Metabolisierung von Dicumarol.

H₂-Rezeptorantagonisten (Cimetidin, Ranitidin, Famotidin) haben in Abhängigkeit ihrer chemischen Struktur eine unterschiedliche Bindungsaffinität zum Cytochrom P450, einem notwendigen Coenzym beim Arzneistoffwechsel. Während Cimetidin durch eine starke Anlagerung das Cytochrom P450 für den Abbau anderer Medikamente »blockiert«, hat Ranitidin nur noch eine ganz schwache und Famotidin keine Affinität mehr zu diesem wichtigen Coenzym. Es ist deshalb nicht verwunderlich, dass Cimetidin die hepatische Elimination von vielen Medikamenten hemmt (Tab. 18) und Ranitidin bzw. Famotidin dieses Interaktionspotential nicht aufweisen.

Wie Cimetidin können auch Disulfiram, Isoniazid, Propranolol (in abgeschwächter Form auch Metoprolol), orale Kontrazeptiva und hohe akute Alkoholdosen die hepatische Elimination von Diazepam und anderen Medikamenten (z.B. Antipyrin, Theophyllin) hemmen.

Für die so genannten »High-clearance«-Arzneimittel (siehe S. 57) determiniert auch die Durchblutung der Eliminationsorgane (z.B. Leber, Lunge) ihre Eliminationsgeschwindigkeit. Propranolol reduziert dosisabhängig das Herzzeitvolumen, und dadurch wird auch der Leberblutfluss vermindert, was z.B. eine Verringerung

Tabelle 19 ■ Prozentuale Erhöhung der oralen Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln bei gleichzeitiger Einnahme von Grapefruitsaft

Arzneimittel	% Anstieg von <i>f</i>
Felodipin	80 – 150
Nisoldipin	75 – 100
Saquinavir	40 – 120
Nitrendipin	40 – 100
Nifedipin	35 – 50
Nimodipin	50
Midazolam, Triazolam	50
Verapamil	40
Terfenadin	30 – 50
Ciclosporin	20 – 50
Diltiazem	10
Chinidin	10

seiner eigenen *CL* und der von Lidocain zur Folge hat.

Inhaltsstoffe des Grapefruitsaftes (Furanocoumarine, Flavonoide) sind potente Hemmstoffe des CYP3A4 in der Dünndarmmukosa. Deshalb wird nach oraler Gabe von zahlreichen CYP3A4-Substraten bei gleichzeitigem Genuss von Grapefruitsaft die orale Bioverfügbarkeit dieser Arzneimittel z.T. drastisch erhöht. In der Tabelle 19 sind einige Beispiele angeführt.

Da CYP3A4 auch in der Leber die wichtigste Enzymspezies darstellt (siehe Tab. 13), haben Inhibitoren bzw. Induktoren für dieses Enzym sicherlich die größte klinische Bedeutung. In Tabelle 20 sind dafür, wie auch für andere CYP-Isoformen, entsprechende Beispiele aufgeführt.

Dabei stellt der bald nach seiner Einführung wieder vom Markt genommene neuartige Calciumantagonist Mibefradil ein lehrreiches Beispiel dafür dar, dass ein potentes Interaktionspotential (Mibefradil hemmt CYP3A4, CYP2D6 und CYP1A2), welches präklinisch absehbar war (z.B. durch *In-vitro*-Versuche mit humanen Lebermikrosomen), von klinischer Relevanz ist und frühzeitig bei der Arzneimittelentwicklung berücksichtigt werden sollte.

Bei der renalen Elimination (glomeruläre Filtration, passive Rückresorption, aktive Sekretion) sind ebenfalls zahlreiche Interaktionen bekannt. Bei saurem Urin (pH-Wert ca. 5) wird beispielsweise vom Amfetamin mehr unverändert ausgeschieden (60 bis 70 Prozent) als bei durch Natriumhydrogencarbonat alkalisiertem Urin (10 Prozent). Bei Vergiftungen mit Salicylaten oder Barbituraten macht man sich die bei höherem pH-Wert schnellere Elimination zunutze, indem man den

Tabelle 20 ■ Xenobiotika, die Hemmstoffe bzw. Induktoren bestimmter CYP-Isoformen darstellen

CYP-Isoform	Hemmstoffe	Induktoren
1A2	Furafyllin, Fluvoxamin	Rauchen, holzkohlegrillte Kost
2C9	Sulfaphenazol	Barbiturate, Rifampicin
2C19	Omeprazol	
2D6	Chinidin	
2E1	4-Methylpyrazol, Diethyldithiocarbamat	Ethanol, Isoniazid
3A4	Ketoconazol, Itraconazol, Fluconazol, Fluoxetin, Fluvoxamin, Indinavir, Ritonavir, Verapamil, Ciclosporin, Erythromycin, Clarithromycin, Mibefradil	Rifampicin, Barbiturate, Carbamazepin

Tabelle 21 ■ Beispiele klinisch relevanter Arzneimittelinteraktionen

Medikament	Interferiert mit	Klinische Beobachtung bzw. praktische Konsequenzen
Chinidin	Digoxin (Digitoxin?)	Erhöhte Plasmaspiegel und Toxizität → Dosisreduktion
Cimetidin	Phenytoin, Carbamazepin, Theophyllin, Lidocain, Chlormethiazol, Propranolol, Diazepam, Desmethyldiazepam, Labetalol	Hemmung des Arzneimittelabbaues und mögliche Erhöhung des Toxizitätsrisikos → Dosisreduktion
Disulfiram	Alkohol, Phenytoin, Warfarin	Hemmung des Arzneimittelabbaues
Propranolol	Orale Antidiabetika	Verstärkte Hypoglykämien, Blutdruckanstiege
Amphotericin B	Digitalisglykoside	Hypokaliämien / Digitalisintoxikation begünstigt
Antacida (Ca, Mg, Al)	Tetracycline	Verminderte Absorptionsquote; Gabe im zeitlichen Abstand
Anabole Steroide	Orale Antikoagulantien	Erhöhte Blutungsgefahr
Antidiabetika	Antikoagulantien	Gegenseitige Wirkungsverstärkungen (Hypoglykämie / verkürzte Prothrombinzeit)
Barbiturate, Glutethimid, Rifampicin	Antikoagulantien (u.a.)	Beschleunigter Abbau (Induktion)
Phenylbutazon	Antikoagulantien, Antidiabetika, Phenytoin	Verstärkung der Arzneimittelwirkungen
Salicylate	Antikoagulantien	Reduktion der Prothrombinkonzentrationen, Blutungen
Salicylate	Probenecid, Sulfinpyrazon	Hemmung der verstärkten Harnsäureausscheidung
Salicylate	Methotrexat	Erhöhung der MTX-Konzentrationen / Toxizität
Zytostatika	Digoxin	Beeinträchtigte Absorption

Urin alkalisiert.

Bei der renalen Elimination des Lithiums laufen neben der glomerulären Filtration auch tubuläre Rückresorptionsprozesse ab. Daher ist es nicht verwunderlich, dass

verschiedene Diuretika über eine Beeinflussung dieser Mechanismen die Plasmakonzentration von Li^+ verändern können. Acetazolamid behindert die Rückresorption, und folglich wird die Li^+ -Ausscheidung beschleunigt. Zu einer Erniedrigung der Li^+ -Konzentrationen kommt es auch durch den diuretischen Effekt der Methylxanthine. Dagegen führen Furosemid und Thiaziddiuretika über eine Erhöhung der Reabsorption zu einer Abnahme der Li^+ -Clearance (etwa 25 Prozent), sodass mit einem Anstieg des Li^+ -Plasmaspiegels zu rechnen ist. Mit Ausnahme der Acetylsalicylsäure führen verschiedene nichtsteroidale Antiphlogistika, wie z.B. Phenylbutazon, Indometacin und Diclofenac über eine Abnahme der renalen CL des Lithiums zu einem signifikanten Anstieg der Plasmakonzentrationen mit erhöhtem Intoxikationsrisiko.

Sowohl für saure als auch basische Arzneimittel sind sättigungsfähige, aktive renale Carriersysteme nachgewiesen. Aus diesem Grund können die »Säuren« Probenecid, Acetylsalicylsäure, Sulfonamide, Furosemid und Etacrynsäure im proximalen Tubulus kompetitiv die aktive Sekretion von Penicillin hemmen. In ähnlicher Weise kann die aktiv sezernierte »Base« Cimetidin (in sehr stark abgeschwächter Form auch Ranitidin) die renale Sekretion von Procainamid, N-Acetylprocainamid, Metformin und Triamteren verlangsamen.

Eine komplexe Interaktion (siehe S. 103) spielt sich zwischen Chinidin und Digoxin ab. In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass Chinidin dosisabhängig und reversibel zu einem starken Anstieg der Serumkonzentrationen von Digoxin führt, was mit einer erhöhten Nebenwirkungsrate einhergeht. Uneinheitlich ist im Moment das Bild, ob Chinidin auch einen ähnlichen Effekt auf die Pharmakokinetik des Digitoxins hat; wenn überhaupt, dann sicher in einer deutlich abgeschwächten Form.

Aufgrund der problematischen Interaktion zwischen Digoxin und Chinidin wurde in den letzten Jahren eine Reihe von anderen Antiarrhythmika und verschiedene Calciumantagonisten in Hinblick auf ihren Einfluss auf die Pharmakokinetik von Digoxin überprüft. Dabei verhalten sich besonders Verapamil, Diltiazem und Amiodaron ähnlich dem Chinidin, während die Effekte von Nifedipin, Gallopamil, Captopril und Propafenon abgeschwächer sind. Keine Interaktionen wurden bisher mit Disopyramid, Mexilitin, Prajmalin und Procainamid gefunden.

Abschließend sind in der Tabelle 21 einige klinisch wichtige Arzneimittelinteraktionen zusammengefasst. Das Interaktionspotential von Arzneimitteln kann oft aus ihren pharmakologischen bzw. pharmakokinetischen Eigenschaften abgeschätzt werden, vorausgesetzt man kennt die allgemeinen Mechanismen und Prinzipien. Tierexperimente und In-vitro-Versuche können Hinweise für mögliche Interferenzen geben.

3.4 ■ Interaktionen beim Transport von Arzneimitteln

Bei dem zellulären und intestinalen Arzneimitteltransport spielt das P-Glykoprotein (siehe S. 39) eine wichtige Rolle. Es kann z.B. durch Rifampicin induziert und durch Ketoconazol, Erythromycin, Vinblastin, Verapamil, Nifedipin, Ciclosporin

Tabelle 22 ■ Arzneimittel als Substrate bestimmter CYP-Isoformen sowie als Substrate bzw. Inhibitoren des P-Glykoproteins (modifiziert nach Fromm)

Arzneimittel	CYP-Substrat	P-Glykoprotein-substrat	P-Glykoprotein-inhibitor
Terfenadin	CYP3A4	++	++
Lovastatin	CYP3A4	+	(+)
Erythromycin	CYP3A4	++	(+)
Chinidin	CYP3A4	++	++
Indinavir	CYP3A4	++	
Nelfinavir	CYP3A4	++	
Saquinavir	CYP3A4	++	
Ketoconazol	CYP3A4	–	++
Nifedipin	CYP3A4	–	(+)
Midazolam	CYP3A4	–	(+)
Verapamil	CYP3A4	–	+
Coffein	CYP1A2		–
S-Mephenytoin	CYP2C19		–
Debrisoquin	CYP2D6	+	–
Chlorzoxazon	CYP2E1		–
Fexofenadin	–	++	–
Digoxin	–	++	
Ciclosporin A	CYP3A4	++	+
Nitrendipin	CYP3A4		+
Propafenon	CYP3A4 CYP2D6	+	+
Itraconazol	CYP3A4		+
Tolbutamid	CYP2C9		–

++ Gutes Substrat bzw. potenter Inhibitor. + Mäßiges Substrat. (+) Schwacher Inhibitor.

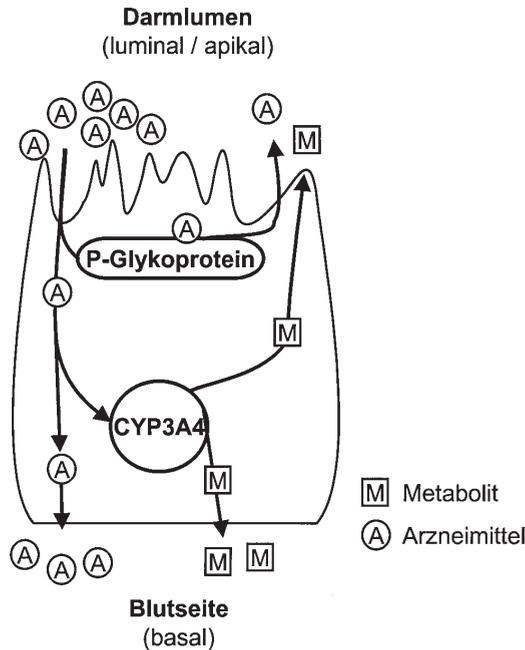


Abb. 16 ■ Schematische Darstellung eines Enterozyten mit den Interaktionsmöglichkeiten zwischen arzneimittelmetabolisierenden Enzymen (CYP3A4) und dem Efflux-transporter P-Glykoprotein. Nach oraler Gabe wird das Arzneimittel (A) aus dem Darmlumen in den Enterozyten resorbiert. Dort wird ein Teil der Dosis über arzneimittelmetabolisierende Enzyme (CYP3A4) zu Metaboliten (M) abgebaut. Durch das in der apikalen Zellmembran exprimierte P-Glykoprotein kann ein Teil des unveränderten Arzneimittels oder auch Metaboliten aus dem Enterozyten in das Darmlumen rücktransportiert werden. Ein anderer Teil gelangt über die basale Zellmembran in den Blutkreislauf.

oder Chinidin gehemmt werden. Dies muss bei der gleichzeitigen Gabe dieser Substanzen und von P-Glykoprotein-Substraten (z.B. Digoxin, Digitoxin, Phenytoin, Verapamil, Erythromycin, Mefloquin, Fluorochinolonen, Acebutolol, Celiprolol, Talinolol, Anthracyclinen, Vinca-Alkaloiden, Ciclosporin A, Tacrolimus, Ranitidin, Dexamethason, Aldosteron) beachtet werden, da auf der Ebene der Resorption bzw. intestinalen Sekretion die orale Bioverfügbarkeit der obigen Substrate erniedrigt (durch Rifampicin-Comedikation) bzw. erhöht (durch P-Glykoprotein-Inhibitoren) werden kann. Dieser Mechanismus liegt auch der seit langem bekannten Chinidin-Digoxin-Interaktion zugrunde, d.h. Chinidin führt durch Hemmung der P-Glykoprotein vermittelten intestinalen Sekretion von Digoxin (und wahrscheinlich auch Digitoxin) zu einer Zunahme der oralen Bioverfügbarkeit von Digoxin und damit zu einer deutlichen Erhöhung der Digoxinplasmaspiegel.

Analog wird durch den Induktor Rifampicin die Bioverfügbarkeit des überwiegend renal eliminierten Digoxins erniedrigt. Eine Reihe von Arzneimitteln sind zufällig gleichzeitig Substrate von CYP3A4 und dem P-Glykoprotein, die z.T. auch als Inhibitoren von den in verschiedenen Zelltypen ablaufenden Transportvorgängen sind (siehe Tab. 22). Dadurch hat sich eine neue Dimension von Interaktionsmöglichkeiten eröffnet.

Entsprechend der Abbildung 16 können bei oraler Einnahme auf der Ebene der Resorption verschiedene Mechanismen ablaufen, welche alle die orale Bioverfügbarkeit beeinflussen.

4 ■ Konzentrations-Wirkungsbeziehungen

Ziel einer Arzneimitteltherapie ist die Ausnutzung von pharmakodynamischen Wirkungen, d.h. die Auslösung von biologischen Effekten an den Orten (Organen, Geweben) der erwünschten Wirkungen. Während sich Arzneimittelkonzentrationen im Blut (Plasma) oder Urin und daraus die pharmakokinetischen Parameter relativ leicht bestimmen lassen, bereiten die Messungen von pharmakodynamischen Wirkungen bzw. therapeutischen Effekten sehr häufig methodische Schwierigkeiten.

Schon 1945 erkannte der bekannte amerikanische Pharmakologe B.B. Brodie, dass Arzneimittelwirkungen viel besser mit den Plasmakonzentrationen als mit den applizierten Dosen korrelieren. Wie man heute weiß, hängt für ein bestimmtes Arzneimittel bei jedem Patienten der individuelle Plasmakonzentrations-Zeitverlauf als Resultante aller pharmakokinetischen Vorgänge von einer Vielzahl exogener und endogener Faktoren ab. In neuerer Zeit versucht man dieser Variabilität durch eine individuellere Dosierung (evtl. unter Messung der Arzneimittelkonzentrationen im Plasma/Serum) gerecht zu werden.

4.1 ■ Individuelle Pharmakokinetik

Der menschliche Organismus stellt ein offenes dynamisches System dar, das zeitlichen und stofflichen Veränderungen unterliegt. Entsprechend dem Alter, Gewicht und Geschlecht der Patienten verändern sich die prozentualen Anteile der Gewebe

und Flüssigkeitsräume, die Durchblutung der Gewebe und Eliminationsorgane aufgrund des veränderlichen Herzzeitvolumens, die funktionsfähige Masse der Leber und die Permeabilität von Membranen, sodass die oben genannten drei Parameter einen großen Einfluss auf die Pharmakokinetik besitzen. Deshalb werden viele Arzneimittel bei Neugeborenen bzw. alten Patienten verlangsamt eliminiert, sei es renal (z.B. Digoxin) oder hepatisch, weil die Funktionsfähigkeit der entsprechenden Organe noch nicht bzw. nicht mehr voll gewährleistet ist. Die Biotransformationsleistung ist auch genetisch determiniert, wie dies sehr deutlich wird bei der Acetylierung von Isoniazid, Hydralazin, Procainamid und bestimmten Sulfonamiden, bei denen phänotypisch zwischen Schnell- und Langsamacetylierern unterschieden werden kann.

Inzwischen mehren sich die Befunde, dass auch bestimmte oxidative Abbauege genetisch determiniert sind und dass Subpopulationen (5 bis 8 Prozent) als so genannte defiziente Metabolisierer charakterisiert werden können, wobei bis jetzt zwei unabhängige Typen von Polymorphismen (Sparteïn/Debrisoquin für CYP2D6 und Mephenytoin für CYP2C19) bekannt geworden sind.

Die Umwelt mit ihren Fremdstoffen, Nahrung und Ernährungszustand sowie die körperliche Aktivität des Patienten können ebenfalls einen Einfluss auf Arzneimittelwirkungen ausüben, auch dürfte die zirkadiane Rhythmik über Hormonkonzentrationsveränderungen nicht ohne Bedeutung sein.

Einen wesentlichen Faktor stellen bestimmte Krankheiten dar. Während in der Literatur überwiegend die pharmakokinetischen Daten von gesunden Versuchspersonen (siehe Anhang) vorliegen, beginnt man in zunehmendem Maße die Kinetik auch bei den Patienten zu untersuchen, für die diese Arzneimittel eigentlich entwickelt wurden. Dabei fand man, wie bereits erwähnt, dass besonders bei Herzinsuffizienz durch Perfusionsveränderungen, bei Nieren- und Lebererkrankungen durch Verteilungs- und Eliminationsstörungen die Pharmakokinetik signifikante und therapeutisch relevante Unterschiede zeigt.

Alle diese Faktoren, einschließlich möglicher Arzneimittelwechselwirkungen, erschweren die Voraussage für die Wirkintensität einer gegebenen Dosis. Den größten Störfaktor bei der Beziehung Dosis–Wirkung stellt die individuelle Pharmakokinetik mit all den geschilderten Variationsmöglichkeiten und Unwägbarkeiten dar. Dies hat dazu geführt, für bestimmte Arzneimittel Messungen der Plasmakonzentration durchzuführen, um die Therapie und Dosis nach der vorliegenden Konzentration zu modifizieren.

4.1.2 ■ Pharmakogenetik

In den letzten Jahren wurden verschiedene genetische Polymorphismen bei den arzneimittelabbauenden Enzymen (und Transportern sowie Rezeptoren) entdeckt,

Tabelle 23 ■ Beispiele von Arzneimitteln, die durch die polymorph exprimierten Enzyme CYP2D6 bzw. CYP2C19 abgebaut werden

CYP2D6	CYP2C19
Debrisoquin, Spartein, Dextromethorphan, Bufuralol, Codein, Dihydrocodein, Aprindin, Encainid, Flecainid, Propafenon, N-Propylajmalin, Mexiletin, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Amitriptylin, Clozapin, Clomipramin, Desipramin, Desmethylcitalopram, Haloperidol, Imipramin, Maprotilin, Mianserin, Nortriptylin, Ondansetron, Perhexilin, Perphenazin, Phenformin, Thioridazin, Tropisetron, Venlafaxin, Risperidon, Mianserin, (Alprenolol, Bupranolol, Metoprolol, Propranolol, Timolol, Citalopram, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Simvastatin)	Mephenytoin; Lansoprazol, Omeprazol, Pantoprazol; Citalopram (+ CYP2D6), Diazepam (+ CYP3A4), Desmethyldiazepam (+ CYP3A4); Moclobemid, (Hexobarbital, Propanolol, Proguanil, Phenytoin)

Bei den in Klammern stehenden Substanzen sind auch andere Enzyme wesentlich beteiligt.

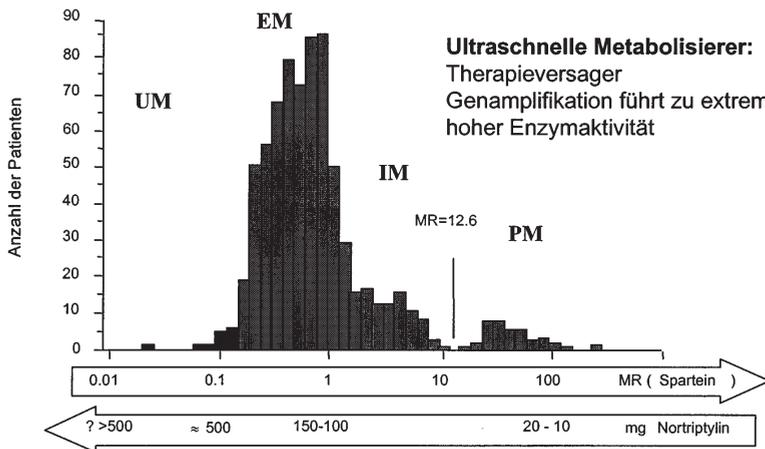


Abb. 17 ■ Häufigkeitsverteilung (Histogramm) des metabolischen Quotienten (MR) der Testsubstanz Spartein (Modellsubstrat für CYP2D6) bei verschiedenen Patienten. Entsprechend dem MR können diese in defiziente (PM), intermediäre (IM), schnelle (EM) und ultraschnelle (UM) Metabolisierer eingeteilt werden, die entsprechend unterschiedliche Tagesdosen von Nortriptylin (CYP2D6 Substrat) für eine klinische Wirkung benötigen.

welche einen bedeutenden und klinisch relevanten Einfluss auf die Eliminationsgeschwindigkeit ($t_{1/2}$, CL) und damit auf die Arzneimittelwirkungen haben.

Anfang der fünfziger Jahre wurde dieses Phänomen erstmals bei der verlängerten Muskelrelaxation von Suxamethonium beobachtet, was an einem genetisch bedingten Fehlen der Plasma- bzw. Pseudocholinesterase beruht. Weitere klinisch relevante Beispiele stellen die Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Aktivität und die durch Antimalariatherapeutika induzierte Hämolyse, der Zusammenhang zwischen INH-Acetylierung durch NAT2 und peripheren Neuropathien bzw. Lupus erythematodes sowie die mit einem Mangel an Thiopyrin-Methyltransferase (TPMT) assoziierte hämatopoetische Toxizität von Azathioprin und seinem aktiven Metaboliten 6-Mercaptopurin dar.

Wahrscheinlich liegen den so genannten »idiosynkratischen« Arzneimittelreaktionen auch häufig genetische Polymorphismen auf Rezeptorebene zugrunde (Pharmakogenomik).

Die bekanntesten pharmakogenetischen Polymorphismen stellen sicherlich CYP2C19 und insbesondere CYP2D6 dar. In Tabelle 23 sind die Arzneimittel aufgelistet, die Substrate dieser Enzyme darstellen und bei denen verschiedene Populationen entsprechend der individuellen metabolischen Kapazität mit genotypischen Methoden definiert werden können (siehe auch Abb. 17). Man unterscheidet defiziente (»poor«) Metabolisierer (PM, ca. 7 Prozent), normale (»extensive«) Metabolisierer (EM), eine Zwischengruppe (»intermediate«; IM) sowie sehr schnelle (»ultra rapid«) Metabolisierer (UM; 1 bis 2 Prozent). Entsprechend dem Genotypen bzw. metabolischen Quotienten (MR), z.B. bestimmt mit einer Testdosis von Spartein, Debrisoquin oder Dextromethorphan (Modellsubstrate für CYP 2D6), muss dann die Dosierung anderer durch CYP2D6 abgebauter Arzneimittel (z.B. Nortriptylin) entsprechend angepasst werden, d.h. ein PM benötigt nur 10 bis 20 mg während ein UM erst bei Dosen von 500 mg eine klinische Wirkung zeigt.

4.1.3 ■ Populationskinetik

Meistens ist es zu aufwendig, im individuellen Patienten das pharmakokinetische Verhalten eines Arzneimittels zu beschreiben. Aus diesem Grunde hat man in den letzten Jahren begonnen, bei bestimmten definierten Patientenpopulationen die wichtigsten pharmakokinetischen Parameter abzuleiten. Ein allgemein anwendbares Verfahren wurde von Sheiner und Mitarbeitern entwickelt, das sich die Information aus routinemäßig bestimmten Plasmaspiegelbestimmungen zu Nutze macht (NONMEM-Programm). Von diesen Konzentrationsmessungen können die pharmakokinetischen Parameter für eine bestimmte Population nach verschiedenen mathematisch-statistischen Methoden geschätzt werden (Populationskinetik), die für eine Dosierungsvorhersage benötigt werden.

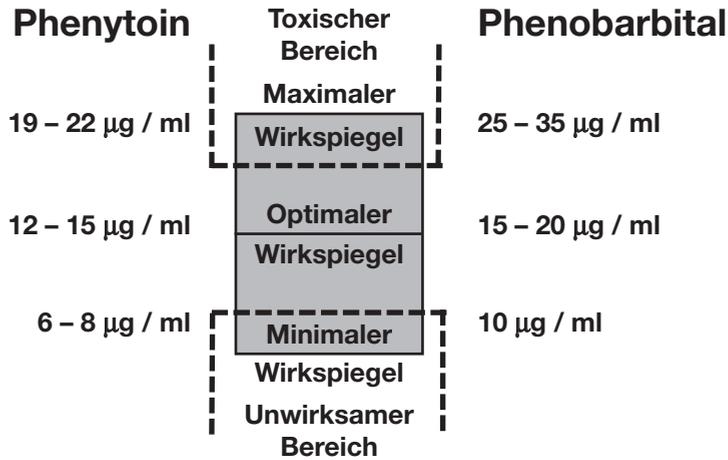


Abb. 18 ■ Das so genannte »therapeutische Fenster« am Beispiel von Phenytoin und Phenobarbital. Mit fließenden und überlappenden Grenzen liegt zwischen dem unwirksamen Bereich (unten) und dem toxischen Bereich (oben) der therapeutische Bereich (grau).

Für verschiedene Medikamente (Digoxin, Phenytoin, Mexilitin, Theophyllin, Gentamicin) liegen diese Daten bereits vor, welche eine Ergänzung zu den zumeist an gesunden Freiwilligen erhobenen Werten darstellen.

4.2 ■ Therapeutisches Plasmaspiegel-Monitoring (TDM)

Jede medikamentöse Therapie sollte in irgendeiner Form beobachtet, d.h. kontrolliert werden. Der Arzt wird entweder aufgrund seiner klinischen Untersuchungen oder mit Hilfe von Laborbestimmungen die Wirkung der gewählten Therapie quantitativ zu erfassen versuchen und entsprechende Dosisanpassungen vornehmen. Bei manchen Medikamenten ist ein solches Vorgehen jedoch nicht möglich, weil die therapeutische Wirkung nicht genügend genau gemessen werden kann. Dies ist bei Medikamenten mit enger therapeutischer Breite potentiell gefährlich. In solchen schwierigen Situationen kann unter Umständen die Messung der Plasmakonzentration als therapeutisches Hilfsmittel eingesetzt werden (»Surrogatparameter« für klinische Wirkung).

Für viele reversible Arzneimittelwirkungen gilt, dass erst ab einem bestimmten Konzentrationsbereich ein therapeutischer Effekt und ab einem höheren Bereich gehäuft spezifische Nebenwirkungen auftreten. Deshalb wurden für verschiedene Medikamente so genannte therapeutische Bereiche (»target«-Konzentrationen) aufgestellt (siehe Tab. 24). Dieser Bereich bildet mit dem unwirksamen bzw. toxi-

Tabelle 24 ■ So genannte »therapeutische« Bereiche einiger Arzneimittel mit engem therapeutischem Index

Arzneimittel	»Therapeutische« Konzentrationen
Aprindin	1 – 2 mg/l
Carbamazepin	3 – 10 mg/l
Chinidin	2 – 5 mg/l
Ciclosporin A	0,1 – 0,4 mg/l
Digoxin	0,7 – 2 µg/l
Digitoxin	10 – 30 µg/l
Disopyramid	2 – 5 mg/l
Ethosuximid	50 – 80 mg/l
Lidocain	1,5 – 4,5 mg/l
Lithium	0,5 – 1,1 mval/l
Mexiletin	0,8 – 2 mg/l
Methotrexat	≤ 5 µmol/l (24 Std.); ≤ 0,9 µmol/l (48 Std.)
Phenytoin	7 – 20 mg/l
Procainamid	3,5 – 9 mg/l
Phenobarbital	10 – 30 mg/l
Primidon (u. Phenobarbital s.o.)	4 – 10 mg/l
Salicylate	20 – 100 mg/l (analgetisch/antipyretisch) 100 – 250 mg/l (antiinflammatorisch)
Theophyllin	8 – 20 mg/l
Tocainid	6 – 15 mg/l
Valproinsäure	50 – 100 mg/l

Bei den Aminoglykosiden sollte

C_{\min} (»Talspiegel«) und C_{\max} (»peak«) folgende Werte nicht übersteigen:

Amikacin	< 4 mg/l	20 – 30 mg/l
Gentamicin	< 2 mg/l	5 – 10 mg/l
Netilmicin	< 2 mg/l	5 – 10 mg/l
Sisomicin	< 2 mg/l	5 – 10 mg/l
Tobramycin	< 2 mg/l	5 – 10 mg/l
Vancomycin	< 15 mg/l	25 – 40 mg/l

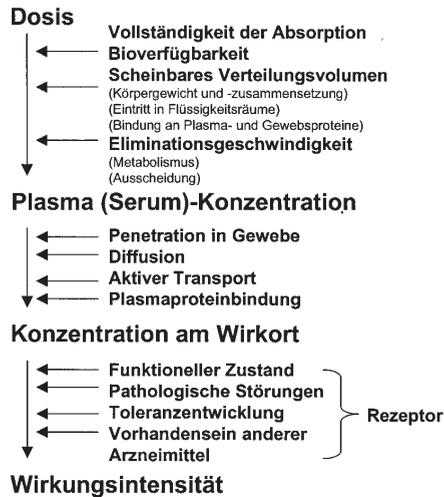


Abb. 19 ■ Zusammenhänge zwischen Dosis und Wirkungsintensität mit den Faktoren, die diese Beziehung beeinflussen. Durch die Messung der Plasma- bzw. Serumkonzentration von Arzneimitteln kann die variable individuelle Pharmakokinetik, die einen großen Einfluss auf die Wirkstärke hat, eliminiert werden. Anstelle des »therapeutischen Bereiches« wird häufig auch von einer Ziel(»target«)-Konzentration gesprochen, d.h. im Falle von Theophyllin sollten z.B. 10 bzw. 15 mg/l erreicht werden oder beim Gentamicin sollte die Peakkonzentration 8 mg/l betragen. Für die Festlegung dieser Zielkonzentration sind klar definierte und klinisch bewiesene Zusammenhänge in Form von Konzentration-Wirkungsbeziehungen notwendig.

schen Bereich fließende und überlappende Grenzen (siehe Abb. 18), was an den individuellen Faktoren liegt, die zwischen Plasmakonzentration und Wirkintensität ihren Einfluss ausüben (siehe Abb. 19). Durch die Plasmaspiegelmessungen wird jedoch der größte Störfaktor – individuelle Pharmakokinetik – eliminiert, und man ist der Voraussage der Wirkintensität einen entscheidenden Schritt näher gerückt.

Besonders Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite und pharmakokinetischen Besonderheiten (siehe Tab. 25) sind durch das TDM in ihrer Handhabung wesentlich sicherer und effektiver geworden. Für die Notwendigkeit einer Plasmaspiegelmessung werden heute folgende Indikationen als allgemein gültig angesehen:

- Abklärung einer ungenügenden therapeutischen Wirkung (»non-responder«), z.B. wegen ungenügender Dosierung, unzuverlässiger Tabletteneinnahme (Compliance?), schlechter Absorption etc.

(Frage: Ist genügend Wirkstoff im Plasma vorhanden?)

Tabelle 25 ■ Welche Arzneimittel sollten zur Therapiekontrolle gemessen werden?

Mit geringer therapeutischer Breite:	z.B. Digitalis, Theophyllin, Antikonvulsiva, Antiarrhythmika, Lithium, Aminoglykoside, Zytostatika
Bei nicht-linearer Pharmakokinetik:	z.B. Phenytoin, Carbamazepin
Inhibitoren bzw. Induktoren der mikrosomalen Enzyme:	z.B. Valproinsäure, Phenobarbital, Carbamazepin
Über- oder Unterdosierung – Ursache der Nebenwirkungen?	

- Bei Verdacht auf suizidale oder akzidentelle Vergiftungen.
(Frage: Welcher Wirkstoff wurde eingenommen? Liegen toxische Konzentrationen vor?)
- Steuerung der Dosierung bei Krankheiten, welche eine Kumulation der Medikamente im Organismus bewirken können (Nieren- oder Leberinsuffizienz).
(Frage: Wurde die erwartete Konzentration erreicht oder überschritten?)
- Steuerung der Dosierung bei Medikamenten mit geringer therapeutischer Breite, vor allem bei Langzeittherapie.
(Frage: Wurde die gewünschte Konzentration erreicht, über- oder unterschritten?)
- Differentialdiagnose zwischen Krankheitserscheinungen und Überdosierungen (Toxizität, z.B. bei Herzrhythmusstörungen).
(Frage: Ist die gefundene Konzentration zu hoch?)

Wenig sinnvoll ist die Bestimmung der Plasmakonzentration von Medikamenten bei:

- befriedigendem therapeutischen Ergebnis,
- Tabletteneinnahme kurz vor der Blutentnahme.

Therapeutische Plasmaspiegelmessungen sind keine »Screening«-Methode und nicht angebracht, weil der Patient ein bestimmtes Medikament erhält. Weiterhin ist zu beachten, dass die Wirkung keine einfache lineare Funktion der Konzentration ist (siehe S. 124), d.h. eine Änderung in der Steady-state-Konzentration ruft nicht notwendigerweise eine proportionale Veränderung des pharmakologischen Effektes hervor. Außerdem sind diese relativ einfachen Beziehungen zusätzlich dadurch kompliziert, dass für manche Arzneimittel die Biophase (Wirkort) nur langsam mit dem Blut ins Gleichgewicht kommt (besonders bei einmaliger Applikation), dass aktive Metaboliten vorliegen oder dass Toleranz- bzw. Hysterese-Phänomene beobachtet werden (siehe S. 124). Auch korrelieren nicht immer die pharmako-

dynamischen Wirkungen mit den Plasmakonzentrationen (z.B. antihypertensive Wirkung von Diazoxid oder Hemmung der Thrombozytenaggregation durch Salicylate).

Bei der Interpretation der Resultate muss an Folgendes gedacht werden:

- Der »therapeutische Bereich« ist ein Erfahrungswert. Es ist jener statistische Bereich, welcher bei den meisten Patienten die gewünschte Wirkung erbrachte, ohne dass gefährliche Nebenwirkungen oder Toxizitätszeichen auftraten. Werte darunter bedeuten nicht zwangsläufig »Unwirksamkeit«, und Werte darüber sind nicht unbedingt mit »Toxizität« gleichzusetzen.
- Der »therapeutische Bereich« muss auch beim einzelnen Patienten nicht immer gleich sein. Krankheiten, Veränderungen von Elektrolytkonzentrationen und andere Faktoren können die Wirksamkeit der Medikamente verändern. So tritt z.B. die Toxizität von Digoxin schon bei niedrigen Konzentrationen auf, wenn gleichzeitig eine Hypokaliämie oder Hypercalcämie besteht.
- Die vom Labor bestimmten Werte beziehen sich meistens auf die Gesamtkonzentration im Plasma. Bei Medikamenten mit Proteinbindung ist nur der freie Anteil des Medikamentes pharmakologisch wirksam. Bei verminderter Proteinbindung können deshalb bereits therapeutische Gesamtkonzentrationen toxisch wirken. Verminderte Proteinbindung kommt bei fortgeschrittener Nieren- oder Leberinsuffizienz und bei gleichzeitiger Verabreichung anderer stark proteingebundener Medikamente vor. Typisches Beispiel ist Phenytoin, dessen therapeutischer Bereich bei Niereninsuffizienz niedriger liegt.
- Die Messung der Konzentration eines Medikamentes bezieht sich nur auf die gemessene Substanz, also z.B. nicht auf pharmakologisch aktive Metaboliten (Phenobarbital bei Therapie mit Primidon, N-Acetylprocainamid bei Procainamid). Diese aktiven Metaboliten können z.B. bei Niereninsuffizienz hohe Konzentrationen erreichen und so trotz »normaler« Konzentration der Muttersubstanz zu Vergiftungserscheinungen führen.

Aus diesen Gründen ist es wichtig, dass man mit den pharmakokinetischen Eigenschaften der gemessenen Arzneimittel vertraut ist. Daher sind für die Medikamente, für welche am häufigsten »routinemäßig« das therapeutische Plasmaspiegel-Monitoring durchgeführt wird, die wichtigsten Daten im Folgenden zusammengefasst.

Digitalisglykoside: Im Plasma ist Digoxin zu etwa 25 Prozent und Digitoxin zu etwa 90 Prozent an Proteine gebunden. Die normale Halbwertszeit liegt bei Digoxin zwischen 1,5 und 2, für Digitoxin um 5 bis 7 Tage. Digoxin wird zu etwa $\frac{2}{3}$, Digitoxin zu etwa 30 Prozent unverändert renal ausgeschieden. Digitoxin unter-

liegt einem enterohepatischen Kreislauf und wird in der Leber zu einem kleinen Teil (ca. 5 Prozent) in Digoxin umgewandelt. Der therapeutische Bereich liegt für Digoxin zwischen 0,7 und 2,0 ng/ml (0,9 bis 2,6 nmol/l) und für Digitoxin zwischen 10 und 30 ng/ml (13 bis 40 nmol/l). Methyl Digoxin wird als immunreaktives Digoxin erfasst. Faktoren, welche die individuelle Reaktion des Myokards auf Digitalisglykoside erhöhen, sind Hypokaliämie, Hypercalcämie, Hypomagnesiämie, Myokarderkrankung, Hypoxie und Alkalose. Im Gegensatz dazu besteht bei Neugeborenen und Säuglingen eine größere Toleranz gegenüber Digitalisglykosiden. Deshalb liegt der therapeutische Bereich in dieser Altersgruppe ca. 20 Prozent höher.

Chinidin: Ungefähr 80 Prozent des verabreichten Chinidins werden metabolisiert und 20 Prozent unverändert renal ausgeschieden (abhängig vom Urin-pH-Wert). Die Metabolisierungsrate in der Leber variiert individuell sehr stark und trägt hauptsächlich zur großen Variation der Eliminationsrate bei. Die Proteinbindung beträgt 70 bis 80 Prozent und die normale Halbwertszeit ca. 6 Stunden.

Der therapeutische Bereich für Chinidin liegt zwischen 2 und 5 µg/ml (6 bis 15 µmol/l). Er gilt nur als Richtlinie und ist im Zusammenhang mit dem klinischen Bild (inklusive EKG) zu beurteilen.

Lidocain: Es ist im Plasma zu ca. 50 Prozent an Proteine gebunden und wird normalerweise mit einer Halbwertszeit von ca. 100 Minuten durch die Leber zu Monoethylglycinyldid (MEGX) abgebaut (durch CYP3A4), während die renale Elimination von unverändertem Lidocain (ca. 2 Prozent) vernachlässigt werden kann. Die Clearance von Lidocain ist bei Zuständen mit verminderter Leberdurchblutung (Herzinsuffizienz, Leberzirrhose, Schock) potentiell stark eingeschränkt. MEGX ist pharmakologisch fast gleich aktiv wie Lidocain und wird seinerseits in der Leber zum inaktiven Glycinyldid abgebaut. Bei länger dauernder Verabreichung an Patienten mit Herzinsuffizienz kann deshalb eine Kumulation von MEGX auch bei therapeutischen Lidocainkonzentrationen evtl. toxisch wirken. Der therapeutische Bereich liegt bei 1,5 bis 4,5 µg/ml (6 bis 20 µmol/l). Bei höheren Konzentrationen besteht erhöhte Gefahr von toxischen Reaktionen (z.B. Schwindel, Schläfrigkeit, Tinnitus, Muskelirritabilität, Konvulsionen, Atemstillstand).

Procainamid (PA): Dieses in Deutschland relativ selten angewendete Antiarrhythmikum wird durch Variationen in der Nieren- und Leberfunktion beeinflusst. Zudem unterliegt der PA-Metabolismus genetischen Einflüssen (Acetylator-Phänotyp). PA wird im Plasma zu etwa 15 Prozent an Proteine gebunden und in der Leber mit einer Halbwertszeit von 3 bis 5 Stunden zum noch aktiven N-Acetylprocainamid (NAPA) acetyliert. Die Geschwindigkeit dieser Biotransformation

unterliegt einem genetischen Polymorphismus. Bei vergleichbaren Plasmakonzentrationen hat NAPA (Proteinbindung 10 bis 15 Prozent) etwa gleiche pharmakologische Wirkung wie PA, wird aber praktisch nur renal eliminiert. Da die Halbwertszeit von NAPA mit 6 bis 11 Stunden relativ lange ist, besteht eine Tendenz zur Kumulation, welche bei Patienten mit Niereninsuffizienz unter Procainamid-Langzeittherapie zu toxischen NAPA-Plasmakonzentrationen führen kann. Aus diesem Grund ist eine Bestimmung der PA-Konzentration allein nur beschränkt aussagekräftig. Wenigstens bei Patienten mit Niereninsuffizienz sollte immer gleichzeitig eine NAPA-Bestimmung durchgeführt werden. Optimale therapeutische Konzentrationen von Procainamid liegen bei 3,5 bis 9 $\mu\text{g/ml}$ (15 bis 40 $\mu\text{mol/l}$). Der Bereich für N-Acetylprocainamid ist nicht genau definiert. Unerwünschte Reaktionen sind jedoch nicht zu erwarten, solange die Summe der Plasmakonzentrationen von PA und NAPA den Wert von 30 $\mu\text{g/ml}$ nicht überschreitet.

Methotrexat (MTX): MTX verschwindet nach i.v.-Gabe in drei Phasen aus dem Plasma. Auf die initiale Phase (Verteilung ins Gewebe), während der die Plasmakonzentration rasch abfällt ($t_{1/2}$ ca. 1 Stunde), folgt eine konzentrationsabhängige $t_{1/2}$ von 3 bis 5 Stunden. Da 90 Prozent des MTX unverändert renal eliminiert werden, wird angenommen, dass diese $t_{1/2}$ von der Nierenfunktion des Patienten abhängt. Für die terminale $t_{1/2}$ von 27 bis 70 Stunden werden enterohepatischer Kreislauf kleiner Konzentrationen von MTX und/oder Metaboliten oder an das Enzym Dihydrofolsäure-Reduktase gebundenes MTX verantwortlich gemacht. Meistens ist das langsame Abfallen der Konzentrationen während dieser Phase für die MTX-Toxizität verantwortlich. Die MTX-Toxizität hängt vor allem von der Verweildauer im Organismus und weniger von der applizierten Gesamtdosis ab. Entscheidend für das Auftreten toxischer Effekte ist die Höhe des Plasmaspiegels 48 Stunden nach Therapiebeginn. Es ergeben sich daraus folgende Indikationen zur Bestimmung:

- Bei hochdosierter MTX-Therapie: 24 und 48 Stunden nach Therapiebeginn zur Überwachung des Verlaufes.
- Bei MTX-Intoxikationen auch 72 Stunden und evtl. später nach Therapiebeginn zusammen mit den so genannten Rescue-Maßnahmen:
 - 24 Stunden-Spiegel unter 5-mal 10^{-6} M ($< 5 \mu\text{mol/l}$) bzw.
 - 48 Stunden-Spiegel unter 9-mal 10^{-7} M ($< 0,9 \mu\text{mol/l}$): im Allgemeinen sind keine unerwünschten Effekte zu erwarten,
 - 48 Stunden-Spiegel über 9-mal 10^{-7} M ($0,9 \mu\text{mol/l}$): Rescue-Maßnahmen unter Spiegelkontrolle, z.B. 72 Stunden nach Therapiebeginn bzw. bis Plasmaspiegel auf 3-mal 10^{-7} M ($0,3 \mu\text{mol/l}$) abgefallen sind.

Tabelle 26 ■ Pharmakokinetische Charakterisierung von einigen Antikonvulsiva

	Carbamazepin	Phenytoin ¹	Phenobarbital	Primidon ²	Valproinsäure	Ethosuximid
Therap. Bereich mg/l	3 – 10	7 – 20	10 – 30	4 – 10	50 – 100	50 – 80
µmol/l	13 – 42	28 – 80	45 – 130	18 – 46	345 – 710	350 – 570
Zeit bis zum steady state ³ in Wochen	1 – 2	1 – 3	2 – 3	0,5	0,5	1 – 2
Proteinbindung, in Prozent	75	90	50	20	90	5
Renale Elimination, in Prozent ⁴	0	0	20	0	0	20
Halbwertszeit, in Stunden	12 – 24	12 – 40	60 – 120	10 – 12	10 – 20	30 – 60

- 1 Phenytoin hat eine nichtlineare Kinetik, d.h. bei hohen Konzentrationen bzw. Dosen nimmt die Eliminationshalbwertszeit in Abhängigkeit von der Plasmakonzentration überproportional zu.
- 2 Aktive Metaboliten des Primidon sind Phenobarbital und Phenylethylmalonamid (PEMA)! Daher sollte zumindest auch Phenobarbital bestimmt werden.
- 3 Alle Antiepileptika außer Valproinsäure und Ethosuximid induzieren den hepatischen Arzneistoffwechsel und damit auch den eigenen Abbau! Dadurch sind gegebenenfalls initial niedrigere Medikamentendosen wirksam.
- 4 Unverändert im Urin ausgeschiedene Fraktion der Dosis.

Theophyllin: Es wird beim Erwachsenen im Plasma zu etwa 60 Prozent an Proteine gebunden. Zirrhotiker und Frühgeborene zeigen eine geringere Bindungskapazität. Die Elimination erfolgt vorwiegend durch hepatischen Stoffwechsel (CYP1A2). Die Halbwertszeit bei Nichtrauchern beträgt 3 bis 6 Stunden, bei Frühgeborenen und bei Herzinsuffizienz ist sie zum Teil stark verlängert. Die systemische Clearance zeigt entsprechende Schwankungen und wird zudem von Medikamenten wie Erythromycin, Oleandomycin, Cimetidin, Tiabendazol, oralen Kontrazeptiva, β -Blockern und Allopurinol herabgesetzt. Rauchen, Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin und Barbiturate erhöhen die Clearance. Der therapeutische Bereich liegt für Erwachsene und Kinder bei 8 bis 20 µg/ml (45 bis 110 µmol/l) und für Frühgeborene wegen der geringen Proteinbindung bei 6 bis

11 µg/ml (33 bis 60 µmol/l). Toxizitätserscheinungen äußern sich bei Konzentrationen über 20 µg/ml (110 µmol/l) in Form von Nausea, Magen- und Kopfschmerzen, Diarrhoe, Blutdruckabfall, Unruhe und Sinustachykardie. Bei noch höheren Konzentrationen besteht Gefahr von Tachyarrhythmien und epileptischen Anfällen.

Antikonvulsiva: Die pharmakokinetischen Daten der einzelnen Substanzen sind der Tabelle 26 zu entnehmen. Die Eliminationsgeschwindigkeiten weisen große individuelle Variationen auf und sind durch Sättigungs-(Phenytoin)- und Induktions-(Carbamazepin, Phenobarbital)-Phänomene zusätzlich unübersichtlicher.

Rechenbeispiel 17:

Ein erwachsener Epileptiker wurde ursprünglich mit Carbamazepin (ein bekannter Enzyminduktor, der seinen eigenen Metabolismus und den anderer Medikamente etwa um den Faktor 2 beschleunigen kann) behandelt. Wegen ungenügender Krampfkontrolle wird zusätzlich einschleichend das relativ neue Antikonvulsivum Lamotrigin (hepatische Elimination) als »add on«-Medikation hinzugefügt und mit der Enddosierung von täglich 400 mg eine langfristige Krampffreiheit erzielt, worauf ein Absetzen des Carbamazepin erwogen wird. Was ist dabei zu bedenken?

Salicylate: Analgetisch/antipyretisch und antiinflammatorisch wirksame Konzentrationen liegen bei 20 bis 100 µg/ml (120 bis 600 µmol/l) bzw. zwischen 100 und 250 µg/ml (600 bis 1500 µmol/l). Bei Konzentrationen über 300 µg/ml (1650 µmol/l) können unerwünschte Wirkungen in Form von Tinnitus, Nausea, Hyperventilation und Agitation auftreten, die bei Konzentrationen um 400 µg/ml (2600 µmol/l) limitierend werden können. Bei Serumspiegeln über 470 µg/ml (3000 µmol/l) droht eine lebensgefährliche metabolische Acidose.

Praktisch alle Salicylsäurederivate werden nach ihrer Absorption in Salicylat umgewandelt und durch teilweise dosisabhängige (sättigungsfähige) Biotransformation eliminiert. Im analgetischen Konzentrationsbereich beträgt die $t_{1/2}$ 2 bis 3 Stunden, und bei hohen Konzentrationen kann sie bis auf 15 bis 50 Stunden verlängert sein. Die renale Elimination von unveränderter Salicylsäure ist nur bei alkalischem Urin-pH von praktischer Bedeutung (30 bis 80 Prozent der Dosis).

Lithium: Da Lithium nur durch renale Filtration und tubuläre Reabsorption unverändert ausgeschieden wird, was durch eine vermehrte Natriumaufnahme beschleunigt werden kann (z.B. bei Lithium-Intoxikationen mit der Gefahr von Nierenfunktionsstörungen), ist auf eine ausreichende Nierenfunktion zu achten. Das nicht plasmaproteingebundene Lithium wird rasch und vollständig resorbiert und mit einer Halbwertszeit von etwa 22 Stunden (10 bis 35 Stunden in Abhängigkeit der Nierenfunktion) eliminiert. Das Fließgleichgewicht ist daher erst nach etwa 4 bis 5 Tagen erreicht. Um therapeutisch wirksam zu sein, sollte der nach 12 ± 1 Stunden

gemessene Plasmaspiegel zwischen 0,5 und 0,8 mval/l liegen; Werte von 1,1 und 0,4 mval/l sollten nicht über- bzw. unterschritten werden. Bei Konzentrationen über 1,5 mval/l ist mit schweren Nebenwirkungen zu rechnen.

Ciclosporin A: Seine Pharmakokinetik unterliegt einer großen interindividuellen Variabilität. In Plasma, Serum oder Gesamtblut werden Messmethoden mit unterschiedlicher Spezifität (z.B. RIA, HPLC) benutzt. Je nach biologischem Ausgangsmaterial und verwendetem Assay werden unterschiedliche Konzentrationen gefunden. Nach oraler Gabe ist die Absorption langsam (maximale Konzentrationen nach durchschnittlich 3 bis 5 Stunden) und unvollständig (Bioverfügbarkeit 12 bis 35 Prozent). Ciclosporin wird stark an Erythrozyten und Plasmaproteine (ca. 80 Prozent) gebunden (Blut/Plasma-Verteilungsquotient etwa 2). Es wird durch Hydroxylierung und N-Demethylierung (CYP3A4) in der Darmmukosa und hepatisch eliminiert (Blutclearance 5 bis 13 ml/min/kg; terminale $t_{1/2}$ 6 bis 25 Stunden), wobei die Metaboliten überwiegend über die Galle ausgeschieden werden. Ein »therapeutischer Bereich« (abhängig von Messmethode und biologischer Flüssigkeit) lässt sich bisher nur schlecht definieren. Die erwünschten Blutkonzentrationen liegen etwa zwischen 100 und 300 µg/l (HPLC-Messungen) und die Zielerumspiegel zwischen 100 und 400 µg/l (RIA).

Aminoglykoside: Gentamicin, Netilmicin, Tobramycin und Amikacin können als Aminoglykosid-Antibiotika nephro- und ototoxisch wirken. Die toxischen und therapeutischen Konzentrationen liegen nahe beisammen. Die normale Halbwertszeit beträgt ungefähr 1,5 bis 3 Stunden. Die Elimination erfolgt in unveränderter Form durch die Nieren. Dabei verhält sich die Aminoglykosidclearance ungefähr proportional zur Kreatininclearance. Die Nephrotoxizität der Aminoglykosid-Antibiotika kann mit ihrer Kumulation in einem tiefen Kompartiment (Niere) in Zusammenhang gebracht werden. Die Höhe der bestimmten Serumkonzentration ist abhängig vom Zeitpunkt der Blutentnahme. Spitzenkonzentrationen (C_{\max} ; Blutabnahme maximal 30 Minuten nach der i.v.-Kurzinfusion) werden z.B. bei i.v.-Gabe am Ende der Infusion und bei i.m.-Gabe nach ca. 1 Stunde erreicht. Vor einer neuerlichen Injektion sinkt die Konzentration auf den so genannten Talwert (C_{\min}^{ss}) ab. C_{\max}^{ss} wird vorwiegend von der Höhe der Einzeldosis und C_{\min}^{ss} von der Länge des Dosierungsintervalls und der Nierenfunktion bestimmt. Serumspitzenkonzentrationen zwischen 5 bis 10 µg/ml (10 bis 20 µmol/l) gelten als therapeutisch wirksam. Talwerte sollten unter 2 µg/ml liegen, damit kein unnötiges Toxizitätsrisiko eingegangen wird. Beim Amikacin liegen mit 20 bis 25 µg/ml (34 bis 43 µmol/l) bzw. 4 µg/ml (7 µmol/l) die entsprechenden Konzentrationen höher.

4.3 ■ Individuelle Dosisfindung

Für überwiegend renal eliminierte Arzneimittel (z.B. Digoxin, viele Antibiotika) entwickelte Dettli ein Verfahren, um die individuelle Eliminationsgeschwindigkeit zu schätzen und damit die Dosierung zu optimieren. Entsprechend dem mathematischen Zusammenhang (siehe auch S. 49)

$$CL_{ind} = CL_H + \alpha' \cdot CL_{Kr} \quad (88)$$

wurde versucht, die individuelle Patientenclearance (CL_{ind}) aus der mittleren hepatischen Clearance (CL_H) und der individuell gemessenen Kreatininclearance (CL_{Kr}) vorzuberechnen. Dabei ist α' ein für das entsprechende Arzneimittel typischer Proportionalitätsfaktor, der möglichst aus einer kinetischen Studie bei Patienten mit unterschiedlicher Nierenfunktion abgeleitet werden sollte.

Basierend auf der obigen Beziehung wurden Dosierungsnomogramme für Gentamicin entwickelt, die jedoch nicht genügend präzise waren, da eine weite interindividuelle Variabilität in der Elimination, selbst bei Patienten mit normaler Nierenfunktion, besteht. Digoxin ist ein weiteres Beispiel, bei dem versucht wurde, mit verschiedenen Nomogrammen zu einer individuelleren Dosierung zu finden. Mehrere Studien konnten jedoch zeigen, dass mit den auf Serumkreatinin, Geschlecht, Alter, Körperlänge und Körpergewicht basierenden Nomogrammen nur ungenügende Dosis- bzw. Konzentrationsvoraussagen möglich sind, was an der individuellen Variabilität von V (35 Prozent) und CL (50 Prozent) liegt.

Auf der Basis von gemittelten Populationsdaten wurde auch für Theophyllin ein Nomogramm entwickelt, das jedoch für Patienten mit veränderter Elimination (z.B. durch Einfluss von Nahrung, Rauchgewohnheiten, akuten Erkrankungen, Arzneimitteln) zu falschen Dosisvoraussagen führen kann. Ein Dosierungsschema sollte nun so ausgelegt sein, dass man das »Ersatztherapieziel« – C_{av}^{ss} sollte im therapeutischen Bereich liegen – möglichst schnell und ohne Nebenwirkungen erreicht. Im einfachsten Falle wird man in Relation zur gemessenen Konzentration und dem angestrebten Wert entsprechend die Dosis verändern, da unter konstanten Steady-state-Bedingungen die mittlere Gleichgewichtskonzentration proportional der Erhaltungsdosis ist ($C_{av}^{ss} \sim D$, wenn CL const.). Dieses simple Verfahren ist ausreichend, wenn die gemessene Plasmakonzentration etwa zwischen 70 und 150 Prozent des gewünschten »Zielbereiches« liegt.

Ein mehr pharmakokinetisches Vorgehen stellt die Applikation einer intravenösen Testdosis verbunden mit mehreren Blutentnahmen dar. Es wurde mit Erfolg zur Individualisierung der Dosierung von Methotrexat, Theophyllin und Tobramycin angewendet. Die Abweichungen von gewünschten und aktuell gemessenen C^{ss} betrug nur 20 bis 25 Prozent. Dabei muss man bedenken, dass 10 bis 20 Prozent Vorhersagefehler wegen der Messfehler und intraindividuellen Variabilität unvermeidbar sind. Ein vereinfachtes Verfahren, das hauptsächlich auf empirischen Beobachtungen bzw. Studien basiert, stellen die so genannten Ein-Punkt-Bestim-

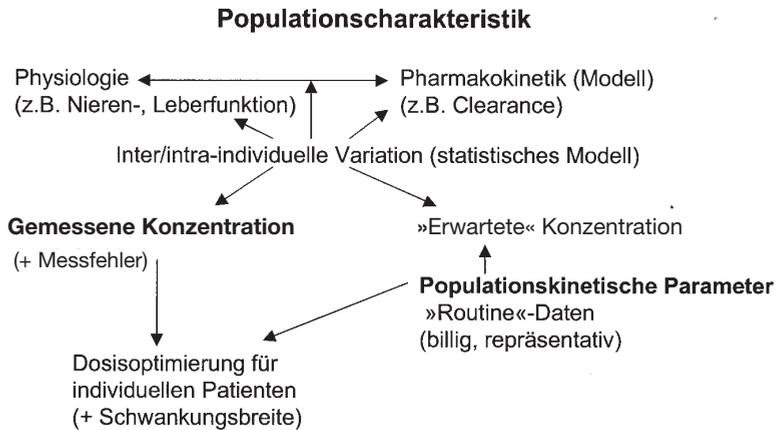


Abb. 20 ■ Zusammenhänge und Beziehungen zwischen Physiologie, Pharmakokinetik, populationskinetischen Daten und gemessenen Plasmakonzentrationen, die zu einer individuellen Dosisoptimierung hinführen.

mungsmethoden dar (eine einzige Konzentrationsmessung soll Rückschlüsse auf C^{ss} erlauben). So wurden z.B. für Lithium, Imipramin und Desmethylimipramin zwischen den 24 Stunden nach einer Initialdosis gemessenen Plasmakonzentrationen und den C^{ss} signifikante Korrelationen mit einem Vorhersagefehler von etwa 15 Prozent gefunden.

Ähnlich geringe Abweichungen (20 Prozent) zwischen theoretischen (simulierten) und aktuellen Daten von Literaturpatienten wurden empirisch für Theophyllin und Chloramphenicol beobachtet. Auch für Nortriptylin konnte durch eine orale Testdosis ein individualisiertes Dosierungsschema aufgestellt werden. Für Aminoglykoside wurde die Information von Patientendaten mit der Messung von Serumkonzentrationen kombiniert. Jedoch werden dazu mindestens drei Blutproben benötigt, um zu einer genaueren Dosierungsvoraussage zu kommen.

Die aus Routinedaten gewonnenen Populationsparameter können in Zusammenhang mit aktuellen Plasmaspiegelmessungen dazu benutzt werden, für einen individuellen Patienten die Dosierung zu optimieren (so genannter »Bayesian approach«). Als Vorabinformation müssen die kinetischen Populationsmittelwerte und ihre Variabilität bekannt sein. Mit diesen und allgemeinen Patientendaten kann initial die theoretisch zu erwartende Konzentration berechnet werden (siehe Abb. 20). Aus dem Vergleich bzw. der Differenz zwischen der aktuell gemessenen und der erwartenden Konzentration können für den individuellen Patienten die kinetischen Parameter angepasst werden, die dann wiederum für die Dosisberech-

nung eingesetzt werden. Dabei weist sicherlich die vorangegangene und die aktuelle Dosierung die größte Variabilität auf (Compliance!), während das scheinbare Verteilungsvolumen als relativ konstant angesehen werden kann. Wenn die aktuell gemessene Konzentration höher bzw. niedriger als erwartet ausfällt, sollte man sich der wahrscheinlichsten Ursachen für die aufgetretene Diskrepanz bewusst sein. Die häufigste Ursache ist eine fehlerhafte bzw. unregelmäßige Dosierung. Neben den kinetischen Ursachen sollte man jedoch nicht die Möglichkeit von Fehlern bei der Blutentnahme und bei der Analytik vergessen.

Phenytoin, Digoxin und Mexilitin sind gut untersuchte Modellschubstanzen, bei denen das Bayesian-Verfahren mit anderen Methoden verglichen wurde. Die Vorhersagefehler dieses Verfahrens scheinen zwischen 20 und 30 Prozent zu liegen. Selbst wenn die modernsten und aufwendigsten Mess- und Rechenmethoden angewendet werden, so basieren alle angewendeten Verfahren auf statistischen und kinetischen Modellen mit vereinfachenden und linearisierenden Voraussetzungen, die bei der oft kleinen Zahl von untersuchten Patienten eine problematische Verallgemeinerung darstellen. Man erhält mit allen Methoden nur eine Annäherung (»best fit«) an die klinische Wirklichkeit, und der individuelle Patient stimmt nur begrenzt mit den für das entsprechende Modell typischen Bedingungen überein. Die gegenseitigen Wechselwirkungen Patient – Arzneimittel sind so vielschichtig und von einer Vielzahl bekannter und unbekannter Faktoren beeinflusst, dass ein therapeutisches Arzneimittel-Monitoring mit entsprechender Datenanalyse zur optimalen medikamentösen Therapie nur einen Baustein beitragen kann.

4.4 ■ Effektkinetik

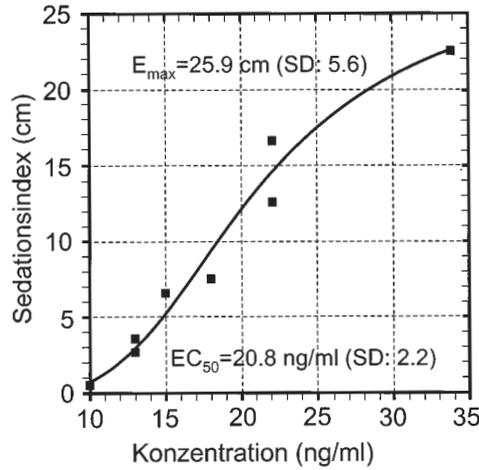
In zunehmendem Maße versucht man heute den Wirkungseintritt, die Wirkdauer und die Intensität der Arzneimittelwirkungen im Zusammenhang mit dem Plasmakonzentrations-Zeitverlauf zu sehen (»Effektkinetik«). Dabei muss man die Besonderheiten der vorliegenden Konzentrations-Wirkungsbeziehungen kennen, um die richtige Datenanalyse durchzuführen.

Nach dem so genannten linearen Modell besteht zwischen dem pharmakodynamischen Effekt ($E_{D_{dyn}}$) und der Plasmakonzentration C ein linearer Zusammenhang:

$$E_{D_{dyn}} = St \cdot C \quad (St = \text{Steigung der Regressionsgeraden}) \quad (89)$$

In diesem Modell ist kein Maximaleffekt definiert, und die Beschreibung der Konzentrations-Wirkungsbeziehung ist nur im beobachteten Messbereich sinnvoll.

t [h]	0,25	0,5	0,75	1	1,5	2	2,5	3	4	5	6
C [$\mu\text{g/l}$]	34	22	22	18	15	13	13	10	8	6	5
Sedationsindex	22,5	16,5	12,3	7,5	6,3	3,3	2,4	0,6	Ausgangswerte		



Nach dem so genannten E_{max} -Modell wird ein Maximaleffekt (E_{max}) vorhergesagt, und bei der Konzentration Null ist kein Effekt vorhanden.

$$E_{Dyn} = \frac{E_{max} \cdot C}{EC_{50} + C} \tag{90}$$

(EC_{50} = Konzentration, die 50 Prozent des Maximaleffektes hervorruft)

Eine Variation dieses Modells stellt das so genannte sigmoidale E_{max} -Modell dar:

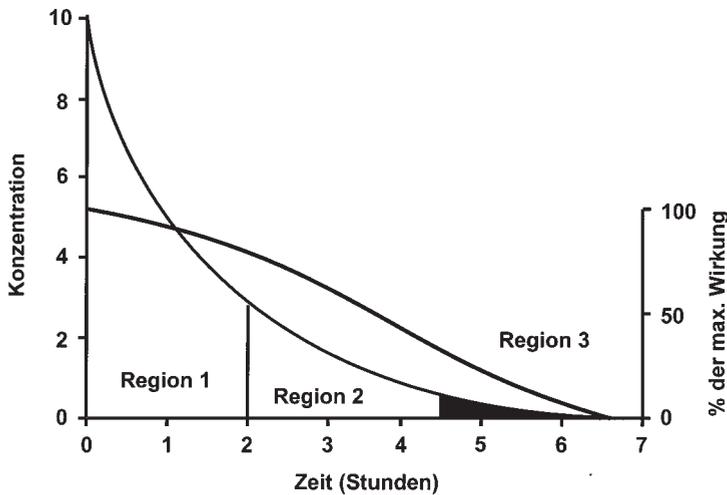


Abb. 21 ■ Beziehung zwischen Arzneimittelkonzentration (dünne Linie) und pharmakologischer Wirkung (dickere Linie) nach i.v.-Gabe von d-Tubocurarin (modifiziert nach Rowland et al., 1980).

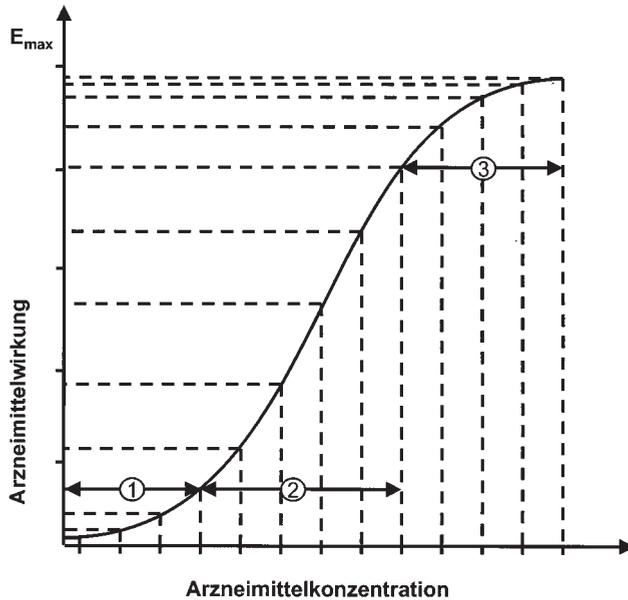


Abb. 22 ■ Typische Beziehung zwischen der Intensität einer Arzneimittelwirkung und der Arzneimittelkonzentration im Plasma mit den drei charakteristischen Regionen. *Beachte:* Bei einem bestimmten Anstieg der Arzneimittelkonzentration wird im niedrigen und hohen Konzentrationsbereich jeweils nur eine geringere Veränderung der Wirkung hervorgerufen als im mittleren, linearen Konzentrations-Wirkungsbereich.

$$E_{Dyn} = \frac{E_{\max} \cdot C^N}{EC_{50}^N + C^N} \quad (\text{so genannte »Hill-Gleichung«}) \quad (91)$$

Der Exponent N (Hill-Koeffizient) beeinflusst die Steigung und Form der Konzentrations-Wirkungskurve. Dieses Modell bietet den Vorteil des pharmakologischen E_{\max} -Modells und zusätzlich die Möglichkeit einer besseren Beschreibung (Kurveanpassung an die experimentellen Messpunkte) im Effektbereich von 20 bis 80 Prozent.

Rechenbeispiel 18:

Ein Proband erhielt eine einmalige i.v.-Dosis an Midazolam. Zu den verschiedenen Blutabnahmezeiten wurde gleichzeitig durch drei visuelle Analogskalen (je 10 cm Länge) der Sedationsgrad quantifiziert:

Berechnen Sie mit Hilfe des E_{\max} -Modells die E_{50} - und E_{\max} -Werte (für die Kurvenanpassung (siehe Abb.) ist ein entsprechendes Computerprogramm notwendig).

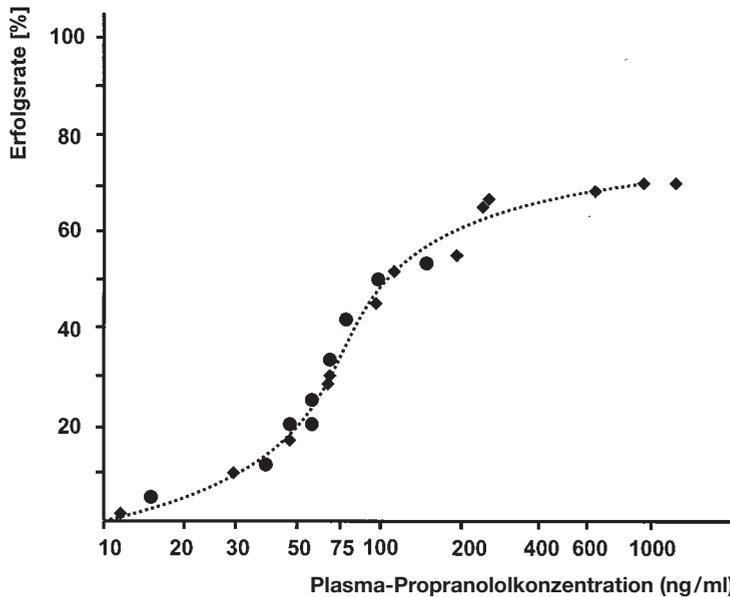


Abb. 23 ■ Konzentrations-Wirkungsbeziehung zwischen der Propranolol-Plasmakonzentration und der prozentualen Erfolgsrate der Unterdrückung von Arrhythmien bei ambulanten (●) und stationären (◆) Patienten unter einer täglichen Dosierung zwischen 80 und 640 mg/die (nach Woosley et al., 1979).

Einige weitere Beispiele sollen verschiedene, klinisch relevante Fragestellungen illustrieren.

Bei dem Muskelrelaxans d-Tubocurarin kann man drei Phasen der Konzentrations-Wirkungsbeziehung unterscheiden (siehe Abb. 21). In der ersten Phase erkennt man einen annähernd anhaltenden maximalen Effekt, obwohl die Plasmakonzentration exponentiell abfällt. In der zweiten Phase fällt der Effekt nahezu linear mit der Zeit ab. In der dritten Phase fallen Effekt und Plasmakonzentration fast exponentiell ab, und nur hier besteht eine direkte Proportionalität zwischen der Plasmakonzentration und dem Effekt des Pharmakons.

Üblicherweise wird die klassische Dosiswirkungskurve semilogarithmisch dargestellt, wie dies in der Abbildung 22 schematisch zu sehen ist. Es lassen sich hier drei Teile der Dosiswirkungskurve unterscheiden. Nach einer fast linearen Beziehung zwischen Dosis und Wirkung im ersten Teil der Kurve findet sich im zweiten Teil eine loglineare Beziehung. Diese erstreckt sich über einen Bereich von ca. 20 bis 80 Prozent der maximalen Wirkung. Über diesen Bereich hinaus zeigt sich nur noch eine geringe Zunahme des Effektes mit steigender Dosis. Mit Hilfe von Computerprogrammen können unter Anwendung der Hill-Gleichung Konzen-

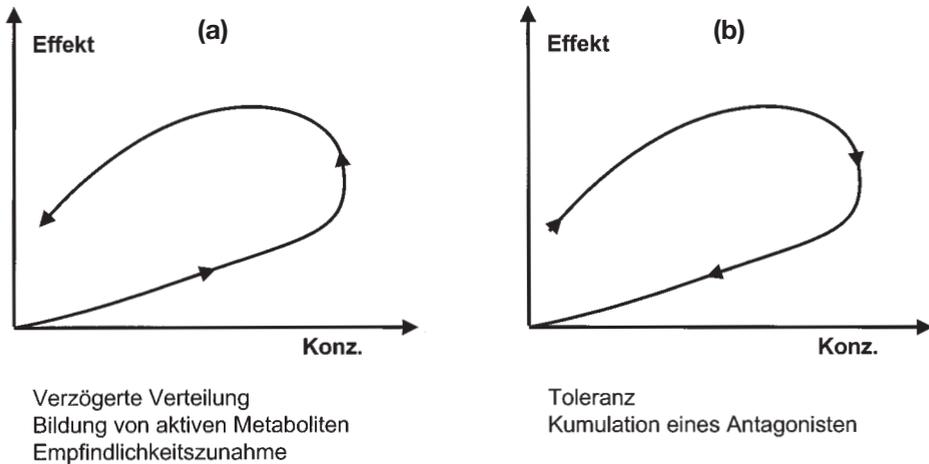
Hysterese

Abb. 24 ■ Konzentrations-Wirkungsbeziehungen in Form von Hysterese-Schleifen (gegen und im Uhrzeigersinn) und einige zu Grunde liegende Ursachen.

trations-Wirkungskurven über den gesamten Verlauf ermittelt werden.

Eine andere Möglichkeit besteht in der Darstellung des Effektes nach dem »Alles-oder-nichts-Gesetz«, wobei auf der Ordinate die prozentuale Häufigkeit aufgetragen wird, mit der sich der gewünschte therapeutische Effekt bei den behandelten Patienten einstellt. In Abbildung 23 ist diese Beziehung für Patienten mit ventrikulären Arrhythmien, die mit verschiedenen Dosen von Propranolol behandelt wurden, wiedergegeben. Dabei wurden die Patienten mit steigenden Propranolol-Dosen behandelt, bis der Effekt (70-prozentige Unterdrückung der ventrikulären Arrhythmien) auftrat. Die Dosis wurde auf 640 mg pro Tag begrenzt. Die Kurve zeigt, dass 70 Prozent der behandelten Patienten ansprachen und dass bei ca. 40 Prozent der Patienten dieser Effekt erst bei Plasmakonzentrationen über 100 ng/ml zu erreichen war. Der betablockierende Effekt ist bei 100 ng/ml bereits maximal, somit muss ein anderer Mechanismus bei der Beseitigung der ventrikulären Arrhythmien beteiligt sein. Weitergehende invasive elektrophysiologische Untersuchungen ergaben tatsächlich Hinweise dafür, dass mit Plasmakonzentrationen darüber hinaus noch eine zunehmende »Membranwirkung« zu erreichen ist.

Abweichungen von der üblichen Form der Konzentrations-Wirkungskurve finden sich in erster Linie unmittelbar nach der Injektion eines Arzneimittels. Man kann hier häufig bei abnehmender Plasmakonzentration eine Zunahme des Effektes beobachten. Für dieses verspätete Einsetzen der Wirkung ist häufig die Zeit verantwortlich, die für die Äquilibrierung des Arzneimittels zwischen Plasma und

Wirkort benötigt wird. Trägt man Effekt und Plasmakonzentration in zeitlicher Sequenz auf, so ergeben sich Hysterese-Schleifen, die gegen den Uhrzeigersinn gerichtet sind (siehe Abb. 24a).

Eine gegen den Uhrzeigersinn gerichtete Hysterese-Schleife kann bedingt sein durch eine verzögerte Verteilung, durch das Entstehen eines aktiven Metaboliten (z.B. Isosorbidmononitrat aus Isosorbiddinitrat) oder bei einer Empfindlichkeitssteigerung (z.B. bei einer Dauerinfusion niedriger Dosen von Angiotensin). Andererseits kann eine im Uhrzeigersinn gerichtete Hysterese-Schleife bedeuten, dass es zur Kumulation eines Antagonisten kommt oder dass sich eine Toleranz gegenüber dem Arzneimittel ausgebildet hat (siehe Abb. 24 b). So hat man z.B. beobachtet, dass bei gleicher Plasmakonzentration nach Verabreichung von 100 mg Metoprolol eine geringere frequenzsenkende Wirkung beobachtet wird, als dies nach Verabreichung von 50 mg Metoprolol festzustellen war. Man vermutet in diesem Fall die Bildung eines Metaboliten mit antagonistischer Wirkung.

Konzentrations-Wirkungskurven können vom Verabreichungsweg des Pharmakons beeinflusst werden. Für das Antiarrhythmikum Lorcaïnid zeigte sich, dass verglichen mit der intravenösen Applikation die Konzentrations-Wirkungskurve für oral verabreichtes Pharmakon deutlich zu niedrigeren Konzentrationen hin verschoben war. Als Erklärung konnte das Entstehen eines wirksamen Metaboliten festgestellt werden.

Wenn die Bildung eines aktiven Metaboliten den geschwindigkeitslimitierenden Schritt darstellt, so ergibt sich eine Parallelität der Wirkung zur Kinetik der unwirksamen Muttersubstanz. Hieraus könnte der falsche Schluss gezogen werden, dass die Muttersubstanz das wirksame Prinzip darstellt. Konzentrations-Wirkungsbeziehungen nach Gabe von Muttersubstanz und wirksamem Metaboliten können anhand einer deutlichen Linksverschiebung der Konzentrations-Wirkungsbeziehung für den Metaboliten sein Wirkungsprinzip beweisen.

Die umgekehrten Verhältnisse sind bei Verapamil beobachtet worden. Verapamil führt nach intravenöser Gabe zu einer deutlich größeren Zunahme des PQ-Intervalls als nach oraler Verabreichung. Als Grund hierfür konnte ein stereoselektiver First-pass-Effekt aufgedeckt werden. Die stärker wirksame S-Form wird im First-pass-Metabolismus schneller abgebaut als die R-Form. Daher ist das Enantiomerenverhältnis (R/S) nach intravenöser Gabe 2 und nach oraler Gabe etwa 5. Somit steht nach intravenöser Gabe relativ mehr vom stärker wirksamen S-Enantiomer zur Verfügung.

Wenn sich keine Korrelationen zwischen Plasmakonzentration und Wirkung ergeben, sollte überprüft werden, ob der gemessene Parameter den pharmakologischen Primäreffekt des Arzneimittels wiedergibt oder ob es sich hierbei um eine indirekt vermittelte Wirkung handelt. Die einzelnen Beispiele zeigen, dass wesentliche

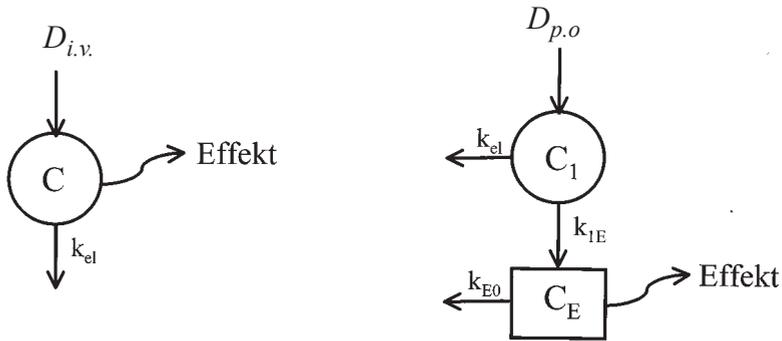


Abb. 25 ■ Direkte (links) und indirekte (rechts) PK/PD-Modelle zur Beschreibung von zeitabhängigen Arzneimittelwirkungen; k repräsentieren Geschwindigkeitskonstanten zwischen den verschiedenen Verteilungsräumen bzw. die Eliminationskonstanten aus den beiden hypothetischen Kompartimenten; C bzw. C_1 stellt die gemessene Konzentration im Plasma (Blut) und C_E die berechnete Konzentration im Effektkompartiment dar.

Informationen über ein Arzneimittel nur zu erhalten sind, wenn die Pharmakokinetik in Beziehung zu den pharmakodynamischen Wirkungen gesetzt wird. Abweichungen von der klassischen Form der Dosis-Wirkungskurve lassen sich häufig erklären, wenn die hier dargestellten Überlegungen berücksichtigt werden.

4.5 ■ PK/PD-Modelling

Um die konzentrations- und zeitabhängigen Arzneimittelwirkungen besser zu verstehen und um prädiktiv wirksame Dosen berechnen zu können, versucht man die pharmakokinetischen (PK) Vorgänge und pharmakodynamischen (PD) Wirkungen in einem zeitlichen Zusammenhang zu sehen, wofür in den letzten Jahren verschiedenen Modelle entwickelt wurden. Bei der direkten und/oder indirekten Verbin-

dung von PK und PD, d.h. von Dosis, den daraus resultierenden Blut/Serum/Plasmakonzentrationen und den klinisch messbaren Effekten werden Plasmakonzentrations-Zeitprofile und Konzentrations-(Dosis)-Wirkungsbeziehungen in einem integrativen Ansatz in Abhängigkeit von der Zeit erfasst.

Häufig besteht eine zeitliche Diskrepanz zwischen dem im Plasma (Blut) gemessenen Konzentrationsverlauf und den beobachteten PD-Wirkungen, was zu so genannten Hysterese-Effekten (siehe Abb. 24) führt. Durch die Einführung eines zusätzlichen so genannten hypothetischen Effekt-Kompartiments in die klassischen pharmakokinetischen Kompartiment-Modelle kann der zeitliche Konzentrations- und Wirkungsverlauf praktisch zur Deckung gebracht werden.

Neben den PK-Modellen (siehe S. 18) benötigt man ein entsprechendes PD-Modell (z.B. lineares, log-linear, E_{\max} , sigmoidales E_{\max} -Modell; siehe S. 120), die direkt oder indirekt miteinander verbunden werden (abhängig vom Auftreten von Hysterese-Effekten entgegen dem Uhrzeigersinn).

Wenn ein hypothetisches Effekt-Kompartiment angenommen werden muss (siehe Abb. 25), berechnet sich bei Gabe eines i.v.-Bolus und bei Anwendung eines offenen Ein-Kompartiment-Modelles mit dem scheinbaren Verteilungsvolumen V die Konzentration im Effekt-Kompartiment (C_E) zu:

$$C_E = \frac{D_{i.v.} \cdot k_{E0}}{V} \left[\frac{e^{-k_{el}t}}{(k_{E0} - k_{el})} + \frac{e^{-k_{E0}t}}{(k_{el} - k_{E0})} \right] \quad (92)$$

Bei den geschilderten PK/PD-Modellen geht man davon aus, dass der pharmakodynamische Effekt (E) direkt und nicht über physiologische (endogene) Faktoren bzw. Modulatoren ausgelöst wird. Bei zeitabhängigen PD-Veränderungen (Toleranz- bzw. Sensitivitätsveränderungen) oder indirekten Arzneimittelwirkungen müssen komplexere Modelle angewendet werden.

5 ■ Allgemeine Schlussfolgerungen

Die Anwendung pharmakokinetischer Prinzipien ermöglicht die Aufstellung individueller Dosierungsschemata, wodurch ein Beitrag zu einer rationalen Therapie und zur Arzneimittelsicherheit geleistet werden kann. Man muss sich jedoch bewusst sein, dass aufgrund der intra- und interindividuellen Variabilität auf pharmakokinetischer wie auch auf pharmakodynamischer Ebene – trotz aufwendiger Methoden einschließlich modernster Rechenverfahren – bei jeder Arzneimittel-

anwendung das Nutzen/Risiko-Verhältnis stets neu abzuwägen ist.

Die kinetische Betrachtungsweise der Arzneimitteltherapie gestattet es, Wirkungen und Nebenwirkungen in ihrem zeitlichen qualitativen und quantitativen Verlauf besser zu verstehen. Dies setzt jedoch gewisse pharmakokinetische Grundkenntnisse voraus, wie z.B.:

- Ob unter therapeutischer (Dauer-)Dosierung die Pharmakokinetik eines Medikamentes linear ist oder ob ab einer bestimmten Dosierung unübersichtliche, nicht-lineare Zusammenhänge sichtbar werden.

128 = VAKAT

- Ob ein verschriebenes / eingesetztes Arzneimittel renal und/oder hepatisch

eliminiert wird, damit bei (patho-)physiologischen Veränderungen entsprechende Dosiskorrekturen vorgenommen werden können.

- Die Plasmaproteinbindung hat nur bei Werten > 90 Prozent klinische Bedeutung. Mit Hilfe des (hypothetischen) Verteilungsvolumens können bei bekannter Dosis Plasmakonzentrationen abgeschätzt werden bzw. Initialdosen für das schnelle Erreichen von bestimmten Wirkkonzentrationen berechnet werden.
- Die (orale) Bioverfügbarkeit bzw. eine gut dokumentierte Bioäquivalenz des verschriebenen Medikamentes sollte bekannt sein, damit dies bei Wechsel der Applikationsform oder des Handelspräparates berücksichtigt werden kann.
- Die Eliminationsgeschwindigkeit hängt von der Durchblutung und der Funktionskapazität der entsprechenden Eliminationsorgane ab. Der Konzentrationsabfall eines Arzneimittels wird durch die Halbwertszeit, die Eliminationsleistung des Körpers besser durch die Clearance charakterisiert.

Da dieses notwendige Wissen bei keinem Arzt oder Apotheker ständig präsent sein kann, sollen dieses Buch und der folgende Anhang dazu dienen, diese Kenntnisse und Daten zumindest teilweise rasch verfügbar zu machen.