

Dr. Dieter Hafner · Dr. Christian Franken

Pharmakokinetik in der Apothekenpraxis

ABSTRACT: Attention is drawn to pharmacokinetic aspects and problems, which might be relevant to daily patient care and advisory service concerning drug application. Basic principals of the pharmacokinetic fate of a drug during its passage through the organism are explained. The role of absorption and distribution processes is illustrated as well as drug metabolism during phase I and phase II metabolisation and elimination pathways. Practical examples are given which might give rise to special problems. Practical rules for the determination of dosage regimes are developed. Pharmacokinetic parameters, e.g. half life, volume of distribution, are defined and explained. (Apothekenmagazin 2004;22(11): 264-269).

Seit Januar gilt das GKV-Modernisierungsgesetz. Ein Bestandteil ist die Honorierung der Beratung durch den Apotheker. Neben pharmakodynamischen Aspekten kommen hier natürlich auch pharmakokinetische Aspekte zum Zuge, dabei geht es nicht nur um die Optimierung erwünschter und Vermeidung unerwünschter Wirkungen, sondern auch um die Beurteilung von Interaktionen. Als Teilgebiet der allgemeinen Pharmakologie beschäftigt sich die Pharmakokinetik (PK) mit dem Schicksal von Arzneimitteln im Organismus. Die Kenntnis der pharmakokinetischen Eigenschaften einer Substanz ist eine Voraussetzung für eine effektive und sichere Therapie. Die Zulassung neuer Arzneimittel setzt unter anderem gründliche pharmakokinetische Untersuchungen voraus.

Im Bereich der Alltagsroutine in Apotheken und Arztpraxen mögen im Rahmen von Arzneimittelverordnungen pharmakokinetische Aspekte eher von sekundärer Bedeutung sein. Meist beschränken sie sich zunächst auf die Einnahmemodalitäten (einmal oder dreimal täglich; vor, mit oder nach der Mahlzeit). Da neben pharmakodynamischen Kriterien bei der Verordnung und Anwendung eines Medikamentes auch kinetische Parameter entscheidend sind, soll hier in Kürze versucht werden, relevante Gesichtspunkte aufzuzeigen, welche die Berücksichtigung pharmakokinetischer Eigenschaften bei der Auswahl von Medikamenten sinnvoll erscheinen lassen.

Als Lehre von den kinetischen Eigenschaften eines Arzneimittels im Organismus stehen alle Vorgänge im Vordergrund des Interesses, welche das Schicksal einer Wirksubstanz, d.h. die zeitlichen Veränderungen seiner Menge bzw. Konzentration in den verschiedenen Bereichen des Körpers, beeinflussen. Seit der Kinderkliniker Dost mit seiner Monographie „Der Blutspiegel“ (5) anfangs der 50er Jahre des letzten Jahrhunderts eine systematische Bearbeitung kinetischer Fragestellungen einleitete, ist es üblich, die Vorgänge im Organismus in vier Teilbereiche aufzugliedern. Man betrachtet in logisch-chronologischer Reihenfolge Prozesse, die in der Auseinandersetzung zwischen Substanz und Organismus unmittelbar nach der Verabreichung eine Rolle spielen: **Resorption, Verteilung, Metabolisierung und Elimination**. Die **Abbildung 1** zeigt anhand eines konkreten Beispiels die Lokalisationen dieser vier verschiedenen Vorgänge in Form einer Plasmaspiegelkurve.

Grundlagen der Pharmakokinetik

Unter dem Begriff der **Resorption** werden die Eigenschaften betrachtet, welche mit der Aufnahme in den Organismus nach extravasaler Applikation im Zusammenhang stehen. Die Resorptionsmechanismen setzen die Freisetzung der Wirksubstanz aus ihrer Zubereitungsform sowie ihre Lösung im gastro-intestinalen Flüssigkeitsmilieu voraus. Die Löslichkeit der Wirksubstanz hängt im wesentlichen von ihren physiko-chemischen Eigenschaften und dem pH-Wert am Resorptionsort ab. Allgemein gilt, dass schwache Säuren eher im sauren Magenmilieu resorbiert werden, während dies für Basen

überwiegend im alkalischen Darmmilieu erfolgt. Weitere, die Resorption beeinflussende Größen sind die Magenentleerungszeit sowie die Verweildauer im Darm. In den meisten Fällen gelten die Prinzipien der passiven Diffusion für das Durchqueren der Lipidschichten der Zellmembranen bei fettlöslichen Substanzen und für die Passage wasserlöslicher Stoffe durch entsprechende Membranporen. Auf diese Weise können Moleküle mit Molekulargewichten bis etwa 60000 resorbiert werden. Für einige Substanzen wie z.B. Methyl dopa, Levodopa erfolgt die Resorption über aktive Carrier-Vorgänge.

Ausmaß und Geschwindigkeit der Resorptionsprozesse (siehe Bioverfügbarkeit) lassen sich durch geeignete galenische Maßnahmen beeinflussen (z.B. magensaftresistente Kapseln, pH-abhängige Freisetzungssysteme, Mikroverkapselung, Retard-Formulierungen). Auch physiologische Faktoren greifen in die Absorptionsvorgänge ein: Die Blutperfusion am Resorptionsort, die intestinale Motilität sowie beschleunigte Darm-Transitzeiten (Durchfall) können Veränderungen bewirken. Ein Beispiel aus der täglichen Praxis soll die Bedeutung der Resorption verdeutlichen: Ein Patient, der aufgrund eines bakteriellen Infektes mit dem Antibiotikum Doxycyclin (z.B. Doxy Wolff Tabs®) therapiert wird, nimmt zudem wegen einer diagnostizierten Eisenmangelanämie Eisen II (z.B. Ferro Sanol®). Bei zeitgleicher Einnahme wird zu einem erheblichen Ausmaß ein nur schwer resorbierbarer Komplex entstehen, der zu einem Versagen der gewünschten Therapieerfolge provozieren kann (1). Hier muss dem Patienten mit auf den

Weg gegeben werden, dass die Einnahme beider Arzneimittel nicht zeitgleich erfolgen darf. Um die Wirksamkeit beider Therapien zu ermöglichen, muss das Tetracyclinderivat 4 Stunden nach Gabe des polyvalenten Kations erfolgen. Nach Einnahme des Antibiotikums müssen weitere 2 Stunden vergehen, bis erneut Eisen (II) eingenommen werden darf. Dieses Einnahmeregime verhindert zwar nicht gänzlich sämtliche Komplexbildungsreaktionen, diese liegen dann aber in einem Bereich, der klinisch eine untergeordnete Rolle spielt. Weisen Sie auch darauf hin, dass die zeitgleiche Einnahme von Calcium-haltigen Lebensmitteln wie z.B. Milch, Joghurt und Käse nicht zu einer Beeinträchtigung der Doxycyclin-Resorption führt (s. Abb.2).

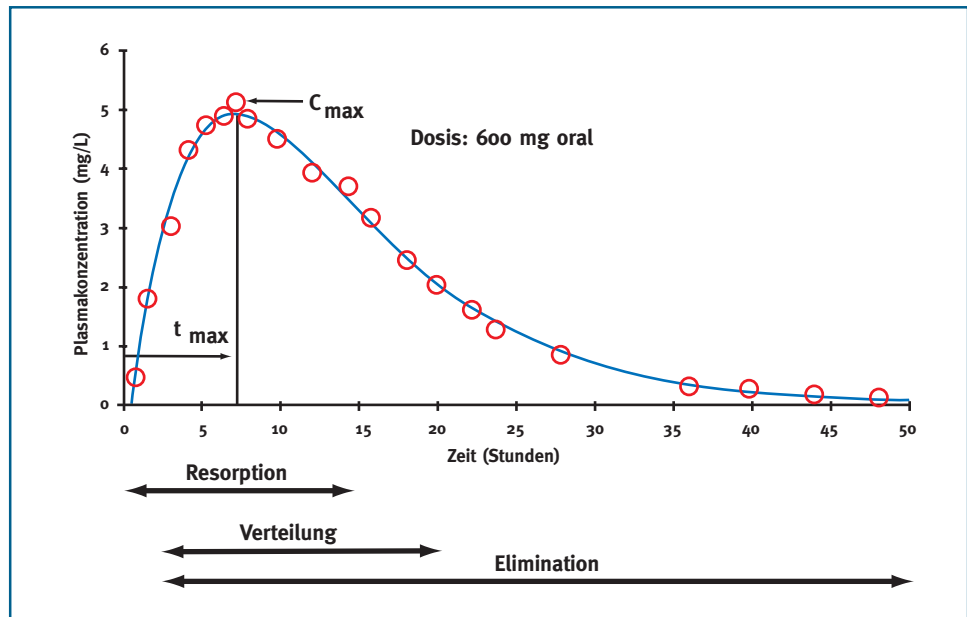
Ziele

- Gewinnung von Informationen zur optimalen Therapiegestaltung
- Festlegen, Erreichen und Erhalten therapeutischer Spiegel
- Vergleich von Zubereitungsformen gleicher Wirksubstanzen
- Beschreibung und Beurteilung pharmakokinetischer Interaktionen

Methoden

- Beobachtung von Konzentrationsverläufen und Ausscheidungsmengen (Klinik: Drug monitoring)
- Definition und Evaluation pharmakokinetischer Parameter

Abbildung 1: Plasmaspiegelverlauf von Theophyllin nach oraler Gabe einer Dosis von 600 mg. Die roten Kreise stellen die einzelnen Messwerte dar, wie sie für eine pharmakokinetische Analyse notwendig sind. Im unteren Teil der Abbildung sind durch Doppelpfeile die Lokalisationen von Resorptions-, Verteilungs- und Eliminationsphase angedeutet. Grob unterteilen lässt sich der Verlauf in einen Invasionsabschnitt vom Zeitpunkt $t=0$ bis zum Erreichen der Maximalkonzentration (t_{max} : $t \approx 7,5$ h) und einen Evasionsabschnitt (hinter t_{max}) unterteilen.



Da die Nahrung bei zahlreichen Arzneimitteln einen wesentlichen Einfluss auf deren Resorption besitzt, ist der Ratschlag, ob ein Medikament unabhängig von einer Mahlzeit oder vor bzw. nach dem Essen einzunehmen ist, für den Therapieerfolg wichtig. Die folgende Tabelle stellt exemplarisch einige Arzneimittel sowie deren Einnahmehinweise dar.

Arzneistoff	Einnahme
Paracetamol (z.B. Paracetamol ratiopharm®)	Ca. 30 Minuten bis 1 Stunde vor dem Essen
Nifedipin (z.B. Adalat retard®)	Ca. 30 Minuten nach dem Essen
Amoxicillin/Clavulansäure (z.B. Augmentan®)	Zum Essen mit ausr. Flüssigkeit
Salbutamol (z.B. Volmac® Tabletten)	Ca. 30 Minuten nach dem Essen
Bisoprolol (z.B. Concor®)	Ca. 1 Stunde vor dem Essen auf nüchternen Magen

Die resorbierten Anteile des applizierten Wirkstoffes werden mit dem Blutstrom verschiedenen **Verteilungsvorgängen** unterworfen, wozu die Bindung an Plasmaproteine sowie die Anreicherung oder Bindung in entsprechenden Gewebestrukturen zählen. Einerseits können die Bindungsorte dabei die Funktion eines Arzneimittelde-

pots aufweisen, da nur die freien Anteile für eine Wirkungsvermittlung zur Verfügung stehen, andererseits können diese selbst den Wirkort des Arzneimittels repräsentieren (*ACE-Hemmer*: Angiotensin konvertierendes Enzym; *Herzglykoside*: Na/K-ATPase; *β-Rezeptoren-Blocker*: β-Rezeptoren). Verteilungsvorgänge hängen vom Ausmaß der Gewebedurchblutung ab, weil davon einerseits die Anflutung und Anreicherung und andererseits der Abtransport des Arzneimittels abhängig ist. Faktoren, welche die Gewebedurchblutung reduzieren wie z.B. Alter und Krankheiten, können Veränderungen der Verteilungseigenschaften einer Substanz bewirken. Für viele Arzneimittel bestehen physiologische Begrenzungen hinsichtlich ihrer Verteilung (z.B. Blut-Hirn-Schranke, Plazenta-Schranke), deren Passage mit steigender Lipophilie im allgemeinen zunimmt. Ein interessantes Beispiel für ein unterschiedliches pharmakologisches Profil stellen Metoclopramid (z.B. MCP ratiopharm®) und Domperidon (z.B. Motilium®) dar (1). Beide sind unter anderem bei Erbrechen unterschiedlicher Genese indiziert, unterscheiden sich jedoch in ihrer Fähigkeit, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden und dadurch auch im ZNS Wirkungen auszuüben. Während Metoclopramid ungehindert die Blut-Hirn-Schranke zu passieren vermag, kann Domperidon

FORTSETZUNG AUF SEITE 266

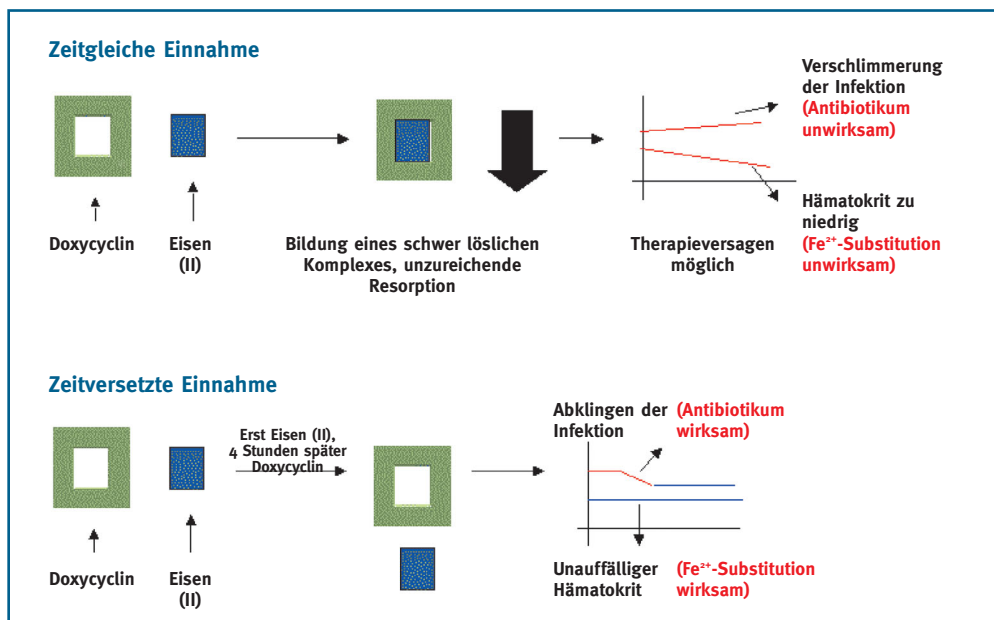


Abbildung 2: Bei zeitgleicher Gabe beider Arzneistoffe (A) entsteht ein schwerlöslicher Komplex, der zum Versagen der gewünschten klinischen Erfolge führen kann. Werden beide Wirkstoffe hingegen in einem ausreichenden zeitlichen Abstand (B) verabreicht, können die gewünschten therapeutischen Ziele erreicht werden.

diese physiologische Barriere nur in einem klinisch irrelevanten Ausmaß überwinden. Beide Substanzen erreichen ihren Wirkort, das Brechzentrum, welches vor der Blut-Hirn-Schranke lokalisiert ist. Metoclopramid zeigt darüber hinaus einige zentrale unerwünschte Wirkungen, die durch Domperidon nicht hervorgerufen werden können. Hierzu zählen in erster Linie extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen, wie z.B. Akathisie (Bewegungsunruhe) (s. Abb. 3).

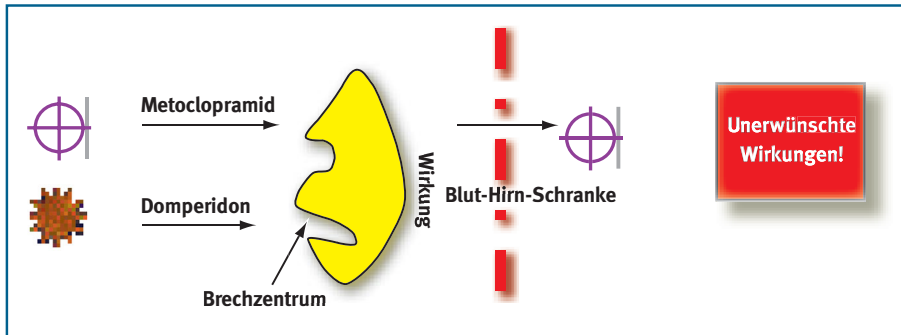


Abbildung 3:

Domperidon und Metoclopramid erreichen ihren Wirkort – das Brechzentrum – da dieses vor der Blut-Hirn-Schranke lokalisiert ist. Metoclopramid überwindet im Gegensatz zu Domperidon die Blut-Hirn-Schranke in klinisch relevantem Ausmaß, so dass durch MCP zentralnervöse unerwünschte Arzneimittelwirkungen provoziert werden.

Viele Arzneimittel unterliegen extensiven **Metabolisierungsprozessen**, d.h. sie werden mittels der Aktivität mikrosomaler Enzyme in der Leber oder im Darm biotransformiert. Der Körper bewirkt mit diesen Molekülveränderungen die Verbesserung der Ausscheidung durch Erhöhung der Polarität und Hydrophilie. Die Vorgänge werden unterteilt in Phase-I (Oxidation, Reduktion, Hydrolyse) und Phase-II-Metabolisierung. Letztere besteht aus Koppelungsvorgängen (Konjugatbildung) mit Glukuronsäure, Schwefelsäure oder Aminosäuren an reaktionsfähigen Gruppen, die oft in der Phase-I entstehen.

Während Phase-I-Reaktionen häufig Metabolite entstehen lassen, die biologisch aktiv und Träger der Wirkung sind (z.B. Diazepam-Metabolit: Desmethyldiazepam) führen Phase-II-Reaktionen in der Regel zu unwirksamen Metaboliten. Auch kann in der Phase-I erst das eigentliche Wirkstoffmolekül aus einer unwirksamen Vorstufe (Prodrug) entstehen, wie es bei einigen ACE-Hemmern der Fall ist (z.B. *Prodrug*: Enalapril, *Wirksubstanz*: Enalaprilat).

Die Aktivität der metabolisierenden Enzyme kann durch Arzneimittel gesteigert oder gesenkt werden. Diese als Enzyminduktion oder Enzymhemmung bekannten Eigenschaften können sich auf den eigenen Stoffwechsel einer Substanz beziehen (*Selbst-Induktor*: Carbamazepin, *Selbst-Hemmer*: Phenytoin) oder den anderer Arzneimittel verändern (Carbamazepin induziert die Metabolisierung von Clonazepam, Cimetidin hemmt die Metabolisierung von Theophyllin).

Leberfunktionsstörungen oder reduzierter Leberblutfluss, hervorgerufen durch Krankheiten oder Alter, können die hepatische Elimination herabsetzen und auf diese Weise zu einer verstärkten Kumulation eines Arzneimittels beitragen.

Die Metabolisierung von Arzneimittel kann im Rahmen von Interaktionen bei Anwesenheit mehrerer Substanzen Änderungen erfahren.

Hierbei von Bedeutung sind Phase-I-Prozesse, in denen das mischfunktionelle Oxidase-System Cytochrom P450 eine Rolle spielt. Es sind heute über 70 Isoformen dieses Enzymsystems bekannt, wobei für viele Substanzen Informationen vorliegen, über welche spezifischen Isoformen eine Verstoffwechslung bevorzugt stattfindet.

Die untenstehende Tabelle gibt einige exemplarische Beispiele, die der erheblich umfangreicheren Quelle der Webseite „Dave Flockhardts Drug Table“ (www.Drug-Interactions.com) entnommen sind.

Es sind nicht immer nur Arzneimittel, die hier relevante Interaktionen verursachen. Seit einiger Zeit ist bekannt, dass Grapefruchtsaft Inhaltsstoffe aufweisen kann, welche CYP P450-Enzyme hemmen. Substanzen, die als Substrat desselben Isoenzym verstoffwechselt werden, erfahren dadurch eine verringerte Metabolisierung und eine stärkere

Kumulation. So ist z.B. gezeigt worden, dass die tägliche Einnahme von Grapefruchtsaft über 6 Tage bereits zu einer deutlichen Herunterregulation von CYP3A-Enzymen führt und dadurch eine Steigerung der maximalen Konzentrationen des Dihydropyridins Felodipin bewirkt (10). In ähnlicher Weise wird unter Grapefruchtsaft die Kinetik von Diazepam verändert: Die Fläche unter der Plasmaspiegelkurve steigt auf den dreifachen Wert als Ausdruck der durch Grapefruchtsaft erhöhten Bioverfügbarkeit (11). Grapefrucht scheint damit das Risiko der Überdosierungen von bestimmten Arzneimitteln mit sich zu bringen. Dieser Tatsache könnte durch bessere Patientenaufklärung begegnet werden. Man geht heute davon aus, dass sich in Zukunft die Kenntnis über betroffene Substanzen weiter erhöhen wird (3).

Eine gegenteilig sich auswirkende Interaktion geht von dem lange „unverdächtigen“ Johanniskraut aus, dessen Anwendung als Kräutertextrakt für eine ganze Reihe von Indikationen eine lange Tradition hat. Als Enzyminduktor von CYP3A wird die Metabolisierung vieler Substanzen gesteigert mit der Konsequenz reduzierter Plasmaspiegel sowie eingeschränkter Wirksamkeit: Die Bioverfügbarkeit von Verapamil sinkt unter Johanniskraut um 50 % (13). Der Protease Inhibitor Indinavir erfährt eine ähnliche Absenkung der Plasmaspiegel mit den möglichen Konsequenzen einer Beförderung von Resistenzmechanismen und Therapieversagen (12). Hall et al. (7) berichten über die Beschleunigung des Stoffwechsels oraler Kontrazeptiva (Wirkstoff Ethinyl-Estradiol), der ebenfalls das Risiko eines Therapieversagens mit sich bringt. Die Liste möglicher Interaktio-

P450	Substrat	Induktor	Hemmstoff
CYP 1A2	Paracetamol, Theophyllin , Verapamil	Omeprazol	Amiodaron, Cimetidin , Ticlopidin
CYP 2C8	Tolbutamid, Phenytoin, Carbamazepin	Rifampicin	Trimethoprim
CYP 2C9	Warfarin, Ibuprofen, Diclofenac	Rifampicin	Amiodaron, Ticlopidin
CYP 2C19	Diazepam, Phenytoin	Carbamazepin, Rifampicin	Ketoconazol, Omeprazol, Ticlopidin
CYP 2D6	Flecainid, Paroxetin, Propafenon, Metoprolol	Rifampicin	Amiodaron, Cimetidin, Paroxetin
CYP 2E1	Ethanol	Ethanol, Isoniazid	Disulfiram
CYP 3A4	Ciclosporin, Nifedipin, Lidocain, Erythromycin,	Johanniskraut, Carbamazepin,	Diltiazem, Grapefruchtsaft, Cimetidin,
	Chinidin, Diazepam, Lovastatin, Sildenafil, Felodipin	Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin	Diltiazem, Ketoconazol, Verapamil

nen mit ähnlichen Charakteristiken ist lang, so dass es angebracht erscheint, Patienten vor der Anwendung von Johanniskraut und entsprechenden Arzneimitteln zu warnen. Die chronische Aufnahme von Ethanol oder Nikotin kann sich ebenso über enzyminduzierende Vorgänge dahingehend auswirken, dass die hepatische Elimination von Substanzen gesteigert ist und ihre Wirksamkeit bei normaler Dosierung reduziert ist (z.B. Benzodiazepine, Narkotika). Umgekehrt kann sich bei Patienten, die sich das Rauchen abgewöhnen wollen, die Kinetik von Arzneimitteln ändern, da nun der Enzyminduktor Nikotin fehlt. Die vorher erhöhte Metabolisierungsrate kehrt auf geringe Niveaus zurück. Besonders psychoaktive Arzneimittel (Haloperidol, Olanzapin, Chlorpromazin, Clozapin) scheinen davon betroffen zu sein (4) und erfahren dabei das Risiko einer Überdosierung.

Substanzen oder deren Metabolite werden bei genügend hoher Hydrophilie renal eliminiert. Ihre glomeruläre Filtrationsrate entspricht i.A. der Kreatinin-Clearance (ca. 120 ml/min). Zusätzlich können in der Niere weitere Prozesse verändernd in die **Elimination** eingreifen, wie in der **Abbildung 4** dargestellt. Ist die Lipophilie noch ausreichend, kann die Substanz teilweise tubulär reabsorbiert werden (z.B. Theophyllin, Phenytoin). Neben der Filtration können Substanzen zusätzlich noch durch aktive, sättigungsfähige Transportmechanismen tubulär sezerniert werden (z.B. Penicilline, H₂-Blocker). Während tubuläre Rückresorption die renale Eliminationsleistung senkt, wirken sich die Sekretionsvorgänge eliminationssteigernd aus. Die tubuläre Reabsorption ist abhängig vom pH-Wert des Harns. Für saure Substanzen (z.B. ASS) führt eine Alkalisierung, für basische Substanzen (z.B. Amphetamin) eine Säuerung des Harns über eine Reduktion der tubulären Reabsorption zu einer Erhöhung der renalen Ausscheidung, was bei Intoxikationen eine Rolle spielen kann.

Die renale Elimination ist abhängig vom renalen Blutfluss, der per Autoregulation von der Nierenfunktion, aber auch von der Herzfunktion abhängig sein kann. Hier sind altersabhängige Veränderungen oder pathophysiologische Funktionseinschränkungen von Bedeutung, die es erforderlich machen können, die Dosierung von überwiegend renal eliminierten Substanzen (z.B. Penicilline, Cephalosporine, Digoxin) zu reduzieren. Als Indikator der Nierenfunktion wird die Kreatinin-Clearance verwendet. Die **Abbildung 5** (S. 224) zeigt den altersabhängigen Rückgang der Kreatinin-Clearance, der mit ungefähr 10 ml/min und 10 Jahren anzusetzen ist. Für die optimale Dosierung von Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite (Herzglykoside, Immunsuppressiva) kann es wichtig sein, die individuelle Kreatinin-Clearance eines Patienten zu bestimmen, da diese als Maß für die gesamte Eliminationsleistung der Niere anzusehen ist.

Wichtige substanzspezifische **pharmakokinetische Parameter** sind zunächst das **Verteilungsvolumen V**, welches einen Zusammenhang herstellt zwischen applizierter Menge und der sich im Blutvolumen einstellenden Konzentration. Hohe Verteilungsvolumina sind Ausdruck eines ausgeprägten Verteilungsverhaltens, hier können Werte auftreten, die weit über das Körpervolumen hinausgehen (z.B. Digoxin: $V = 8.5 \text{ L/kg}$). Des Weiteren bezeichnet die **Clearance CL** die Ausscheidungsleistung des Organismus als denjenigen Anteil des Verteilungsvolumens, welches pro Zeiteinheit von der Substanz befreit wird. Die Gesamtkörper-Clearance lässt sich differenzieren in renale und hepatische Clearance.

Für die Beurteilung von Geschwindigkeiten, z.B. für den Wirkungseintritt, die Verteilung oder die Elimination, werden bevorzugt **Halbwertszeiten** angegeben, Zeitintervalle also, in denen Mengen oder Konzentrationen auf die Hälfte ihres Anfangswertes abgeklungen sind (z.B. Eliminationshalbwertszeit). Systematische Tabellierungen pharmakokinetischer Parameter finden sich leider zu selten (9, 8).

Regeln für Dosierungsschemata

- Bei konstantem Dosierungsschema dauert es annähernd **fünf Eliminations-Halbwertszeiten, bis ein Gleichgewicht der Kumulation erreicht ist**. Dies macht eventuelle Aufsättigungsdosierungen notwendig, wenn die Eliminations-Halbwertszeit eines Medikamentes groß ist und ein Therapie-Erfolg möglichst schnell anzustreben ist.
- Die mittlere Gleichgewichts-Konzentration ist vor allem abhängig von der Tagesdosis, der Eliminations-Halbwertszeit und dem Verteilungsvolumen.
- Die Größe des Dosierungsintervalls bei konstanter Tagesdosis bestimmt das Ausmaß der Plasmaspiegel-Schwankungen, wie sie jeweils vor und nach einer Applikation resultieren. Wird genau mit der Eliminations-Halbwertszeit dosiert, so beträgt die absolute Höhe der Grenzmaxima jeweils bereits das Doppelte der Grenzminima. Zur Vermeidung noch größerer Schwankungen sollte daher das **Dosierungsintervall nicht größer als die Eliminations-Halbwertszeit sein**.

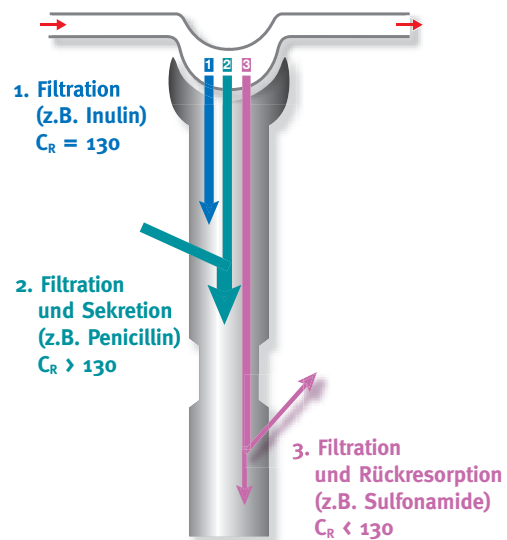


Abbildung 4: Schematische Darstellung der Nierenfunktion: Filtration eines Arzneimittels aus dem Blut findet im Glomerulus (oben) statt. Aktive Sekretionsvorgänge sowie eventuelle Rückresorption finden im proximalen und distalen Tubulus (unten) statt.

Für die Beurteilung der **Bioverfügbarkeit** einer Zubereitungsform werden die Parameter AUC (Fläche unter der Plasmaspiegelkurve), C_{max} (maximale Konzentration nach Applikation) und t_{max} (Zeit bis zu deren Erreichen) verwendet. Der t_{max} -Parameter, im Zusammenhang mit Bioverfügbarkeits- oder Bioäquivalenzstudien eine eher untergeordnete Größe, liefert für die Praxis jedoch wichtige Informationen über die Schnelligkeit der Anflutung und damit des Wirkeintritts (9). Die meisten Arzneimittel besitzen t_{max} -Werte, die kleiner sind als

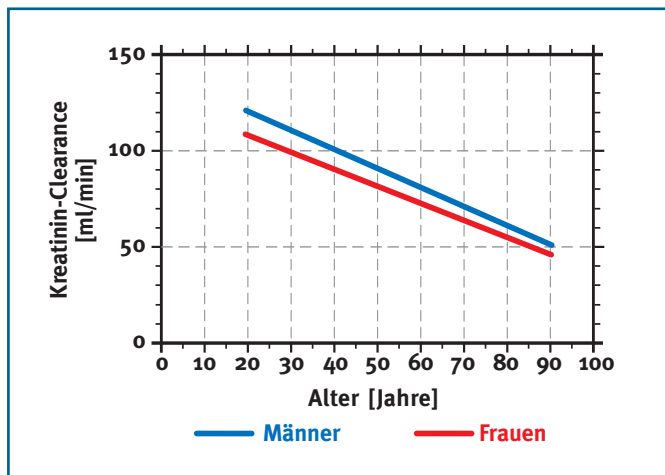


Abbildung 5: Darstellung der altersabhängigen Reduktion der Kreatinin-Clearance. Ausgehend von Normalwerten im Alter von 20 Jahren (ca. 120 ml/min) geht man von einem Nachlassen der Filtrationsleistung um etwa 10 ml/min in jeweils 10 Jahren aus.

3 h. Zu den besonders schnell resorbierten Substanzen ($t_{max} \leq 0.5$ h) gehören Glyceroltrinitrat, Paracetamol, Nifedipin und die Acetylsalicylsäure. Substanzen mit mittleren t_{max} -Werten (1–2 h) sind z.B. Digoxin, Amoxicillin, Isosorbiddinitrat, Metoprolol, Furosemid, Verapamil, Cimetidin, Propranolol und Atenolol. Beispiele mit besonders großem t_{max} sind Sotalol (3 h), Piroxicam (6 h) und Carbamazepin (6.5 h).

Zusammenfassung

Die Kenntnis pharmakokinetischer Zusammenhänge stellt eine wichtige Voraussetzung im Erkennen und in der Beurteilung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und Arzneimittelinteraktionen dar. Grundlegende Begriffe werden erläutert und ihre Bedeutung anhand praktischer Beispiele unterstrichen. Die Beratungskompetenz des Apothekers ist heutzutage mehr gefragt denn je, nicht nur, um den Bedingungen sich ändernder juristischer Gegebenheiten Rechnung zu tragen, als vielmehr, um die pharmazeutische Tätigkeit im Rahmen der Arzneimittelsicherheit zu untermauern.

Literaturverzeichnis

1. Barone IA. Domperidone: a peripherally acting dopamine d2-receptor antagonist. *Ann Pharmacother.* 1999, 33(4):429-40
2. Bonnetblanc JM. Doxycycline. *Ann Dermatol. Venerol.* 2003; 129 (6-7): 876-82
3. Dahan A, Altman H. Food-drug interaction: grapefruit juice augments drug bioavailability—mechanism, extent and relevance. *Eur J Clin Nutr.* 2004;58:1-9
4. Desai HD, Seabolt J, Jann MW. Smoking in patients receiving psychotropic medications: a pharmacokinetic perspective. *CNS Drugs.* 2001;15(6):469-94.
5. Dost FH: Grundlagen der Pharmakokinetik. Thieme 1986 (1.Aufl. „Der Blutspiegel“, 1953)
6. Hafner DJ, Grundlegende Prinzipien der Pharmakokinetik, Kap.2, in: Pharmakologie/Toxikologie systematisch, Ed. Kojda G.
7. Hall SD, Wang Z, Huang SM, Hamman MA, Vasavada N, Adigun AQ, Hilligoss JK, Miller M, Gorski JC: The interaction between St John’s wort and an oral contraceptive. *Clin Pharmacol Ther* 2003, 74, 525-535.

Die Autoren

Dr. rer. nat. Christian Franken studierte von 1990 bis 1994 Pharmazie in Regensburg und Bonn. Er erhielt seine Approbation als Apotheker 1995 und promovierte von 1996-1999 unter der Leitung von Prof. Dr. med. Klaus Mohr in der Abteilung für Pharmakologie am Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn. Von 2000 bis 2001 absolvierte er den Aufbaustudiengang Betriebswirtschaftslehre/Volkswirtschaftslehre an der Fernuniversität Hagen. Seit 1999 ist er als Krankenhausapotheker tätig, zunächst im Universitätsklinikum Ulm, in den Kliniken Aachen-Nord sowie im St.-Antonius-Hospital Eschweiler. Seit 2003 leitet er die Krankenhausapotheke des Universitätsklinikums Düsseldorf. Er ist Fachapotheker für klinische Pharmazie und Arzneimittelinformation und besitzt einen Lehrauftrag für klinische Pharmazie an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.



Anschrift: Dr. rer. nat. Christian Franken
 Fachapotheker für Arzneimittelinformation & klinische Pharmazie, Leiter Apotheke Universitätsklinikum Düsseldorf
 Moorenstraße 5, D-40225 Düsseldorf,
 Telefon 02 11 / 81 172 84, Telefax 02 11 / 81 164 74
 E-Mail: franken@med.uni-duesseldorf.de



Dipl.-Math. Dr. Dieter Hafner arbeitet seit 1974 als Biomathematiker und Statistiker im Institut für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf. Er beschäftigt sich mit Modellsimulationen biologischer Systeme unter der Einwirkung von Arzneimitteln sowie pharmakokinetischen Fragestellungen. Er ist beteiligt an einer Vielzahl klinischer Forschungsprojekte, insbesondere bei Versuchsplanungen und statistischen Auswertungen. Seit 1990 betreut er die turnusmäßig im deutschsprachigen Raum durchgeführten Prävalenzstudien zur Resistenzlage von Antibiotika der Paul-Ehrlich-Gesellschaft.

Anschrift: Dr. rer. nat. Dieter Hafner
 Akademischer Oberrat, Institut für Pharmakologie und klinische Pharmakologie Heinrich-Heine-Universität
 Moorenstraße 5, D-40225 Düsseldorf
 Telefon 02 11 / 81 124 49, Telefax 02 11 / 81 147 81
 E-Mail: hafner@uni-duesseldorf.de

8. Klotz U, Einführung in die Pharmakokinetik, GOVI-Verlag, 1988
9. Kummerle HP: Klinisch-Pharmakologische Arzneimittelprofile, Datenhandbuch für Klinik und Praxis, ecomed, 1989
10. Lown KS, Bailey DG, Fontana RJ, Janardan SK, Adair CH, Fortlage LA, Brown MB, Guo W, Watkins PB. Grapefruit juice increases felodipine oral bioavailability in humans by decreasing intestinal CYP3A protein expression. *J Clin Invest* 1997, 99, 2545-53.
11. Ozdemir M, Aktan Y, Boydag BS, Cingi MI, Musmul A. Interaction between grapefruit juice and diazepam in humans. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 1998, 23, 55-59.
12. Piscitelli SC, Burstein AH, Chait D, Alfaro RM, Falloon J. Indinavir concentrations and St John’s wort. *Lancet* 2001, 357, 1210.
13. Tannergren C, Engman H, Hedeland M, Bondesson U, Lenneras H. St John’s wort decreases the bioavailability of R- and S-verapamil through induction of the first-pass metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 2004, 75, 298-309.

Fortbildungs-Fragebogen 11/2004

Hier finden Sie 8 Fortbildungsfragen zum Hauptartikel. Bei Beantwortung und Faxantwort erhalten Sie einen Fortbildungspunkt auf dem Postweg. Sie erhalten den Fortbildungspunkt für die Kategorie „Bearbeiten von Lektionen“ (zertifiziert durch die Apothekerkammer Niedersachsen, Veranstaltungs-Nr. 3064). Es ist pro Aufgabe nur eine Antwort richtig. Die Lösungen werden Ihnen zusammen mit dem Fortbildungspunkt mitgeteilt. **Bitte tragen Sie unbedingt Ihre Postanschrift und Ihre Telefon-Nummer (für evtl. Rückfragen) in das Faxformblatt ein!** Die Faxnummer lautet: 02 11 / 81-1 47 81.

1. Welche Messungen sind für pharmakokinetische Untersuchungen von besonderer Bedeutung ?

- A) Messung von Konzentrationsverläufen und Ausscheidungsmengen
- B) Bestimmung des individuellen Plasmavolumens
- C) Feststellung von Nebenwirkungen
- D) Feststellung von Interaktionen

2. Welche der folgenden Aussagen trifft zu?

- A) Metoclopramid kann nicht zu extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen führen.
- B) Domperidon überwindet die Bluthirnschranke zu 100%.
- C) Domperidon und Metoclopramid unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Fähigkeit, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden.
- D) Domperidon und Metoclopramid überwinden die Blut-Hirn-Schranke in gleichem Ausmaß.

3. Die zeitgleiche Einnahme von Doxycyclin und Eisen (II)-Salzen führt zu

- A) der Bildung eines schwer resorbierbaren Komplexes.
- B) einer Erhöhung des Eisenspiegels.
- C) einer gesteigerten Resorption von Doxycyclin aber nicht von Eisen (II).
- D) nur zu einer gesteigerten Doxycyclin Resorption.

4. Nennen Sie ein Beispiel für eine enzyminduzierende Substanz!

- A) Cimetidin (Tagamet®)
- B) Verapamil (Isoptin®)
- C) Propranolol (Dociton®)
- D) Carbamazepin (Tegretal®)

5. Nennen Sie ein Beispiel für eine enzymhemmende Substanz!

- A) Cimetidin (Tagamet®)
- B) Rifampicin (Rifa®)
- C) Propranolol (Dociton®)
- D) Phenytoin (Phenhydantol®)

6. Nennen Sie ein Beispiel für eine Substanz mit sehr schneller Anflutung nach oraler Gabe!

- A) Paracetamol (ben-u-ron®)
- B) Furosemid (Lasix®)
- C) Propranolol (Dociton®)
- D) Sotalol (Sotalex®)

7. Nennen Sie ein Beispiel für eine Substanz mit sehr langsamer Anflutung nach oraler Gabe!

- A) Piroxicam (Felden®)
- B) Nifedipin (Adalat®)
- C) Acetylsalicylsäure (Aspirin®)
- D) Digoxin (Lanicor®)

8. Welches Risiko entsteht im Zusammenhang mit enzyminduzierenden Arzneimitteln?

- A) Unterdosierung
- B) Überdosierung
- C) kein besonderes Risiko
- D) schlechte Compliance



02 11 / 81-1 47 81



Fax-Formblatt mit Ihrem Anliegen

BITTE UNBEDINGT IHRE POST-ANSCHRIFT HIER EINTRAGEN!

Apothekenstempel

Chemie

PD Dr. K.-J. Schleifer
Fax: 0211-81-13847 · Tel. 81-12532
Email: kjs@pharm.uni-duesseldorf.de

Biologie

PD Dr. C. Paßreiter
Fax: 0211-81-11923 · Tel. 81-14172
Email: passreit@uni-duesseldorf.de

Technologie

Prof. Dr. C. Leopold
Fax: 0341-4123007 · Tel. 4229745
Email: cleopold@uni-leipzig.de

Pharmakologie

Prof. Dr. G. Kojda
Fax: 0211-81-14781 · Tel: 81-12518
Email: kojda@uni-duesseldorf.de

Ich möchte das Apotheken-Magazin regelmäßig erhalten.

Ich abonniere das Apotheken-Magazin zum Jahresvorzugspreis von 25,- EUR (10 Ausgaben inkl. MwSt. und Versand, Inland). Das Abonnement gilt für ein Jahr und kann danach jederzeit gekündigt werden. Wichtig: Dieses Angebot gilt nur in der Bundesrepublik Deutschland.

Gebr. Storck GmbH & Co. Verlags oHG · Bebelstraße 102 · 46049 Oberhausen
Telefon 02 08-8 48 02 24 · Fax 02 08-8 48 02 42

Name, Vorname

Straße / Haus-Nr. / PLZ / Ort

Datum / Unterschrift