

Planta medica

Journal of
Medicinal
Plant Research

Editor - in - Chief
E. Reinhard, Univ. Tübingen
Pharmazeutisches Institut
Auf der Morgenstelle
7400 Tübingen

Editorial Board
H. P. T. Ammon, Tübingen
W. Barz, Münster
E. Reinhard, Tübingen
O. Sticher, Zürich
H. Wagner, München
M. H. Zenk, Bochum

Hippokrates Verlag
Stuttgart

Vol. 37
November 1979

No. **3**

Review Article

Strategie der Langzeit- und Kombinationstherapie

Strategies of Long Term and Combination Therapy

Peter G. Waser

Pharmakologisches Institut der Universität Zürich, Zürich, Schweiz.

Key Word Index: Pharmakokinetik; Klinische Pharmakologie, Ionisationsgrad; Lipidlöslichkeit; biologische Halbwertszeit; biologische Verfügbarkeit; Plasma-Clearance; Fließgleichgewicht; Steady state; Metabolismus; Ausscheidung; genetische Störungen; Kombinationstherapie; Proteinbindung; Nebenwirkungen; Langzeittherapie; Toxizität.

Einleitung

Arzneimittel, Medikamente, Pharmaka und Drogen werden verabreicht, um kranke Menschen zu heilen. Seitdem Apotheker und Ärzte – und viel früher

Medizinmänner oder Kräuterkundige – in der Natur nach Wirkstoffen gesucht haben, ist die medikamentöse Therapie gewaltig entwickelt worden. Aus den vielen Pflanzen und Organen von Tieren, den Mineralien und Erden sind die

wirksamen Stoffe isoliert, gereinigt und später chemisch strukturell abgeklärt worden. Synthetische Reinstoffe ersetzen immer mehr die natürlichen Wirkstoffe. Gewiß vermeidet man damit viele unerwünschte Wirkungen durch Nebenstoffe in Pflanzen, unsichere Dosierung, wechselnden Wirkstoffgehalt oder ungünstige Eigenschaften für die Applikationsart und die Resorption. Wenn wir heute durch unsere technischen Kenntnisse viele dieser Nachteile überwunden haben und häufig auf die Verwendung von Medikamenten-Kombinationen zurück kommen, wiederholen wir eine Therapieform, die von einigen hervorragenden Arzneipflanzen selbst geleistet wird.

So ist z. B. Opium eine der besten Alkaloidmischungen zur Behandlung einer Vielzahl von Krankheiten und wird deswegen auch heute noch, nicht nur in asiatischen Ländern, sondern auch in Europa praktisch verwendet.

Auf dem Gebiet der medikamentösen Therapie hat sich in den letzten Jahren vieles verändert. Besonders bei der Behandlung chronischer Krankheiten sind Fortschritte gemacht worden. Voraussetzung dafür sind nicht nur die neuen Arzneimittel, sondern auch die analytisch-chemischen Methoden, mit denen das Schicksal eines Pharmakons im Körper verfolgt werden kann. Die Kinetik und der Metabolismus vieler Medikamente ist heute so gut bekannt, daß man daran denkt, die Langzeit-Therapie in schwierigen Fällen mit Blutkonzentrationsbestimmungen zu steuern. Welche Probleme besonders bei einer Langzeit-Therapie trotzdem vorhanden sind, werden wir am Schluß anhand einiger typischer Therapien sehen.

Grundlagen der Klinischen Pharmakologie

Führend in der Entwicklung der Klinischen Pharmakologie, d. h. der Untersuchung der Pharmakonwirkungen beim Menschen und der Anwendung der allgemeinen Erkenntnisse in klinischen Situationen, waren die Angelsachsen. Parallel mit der Einführung der Anaesthesiologie zur gefahrlosen Durchführung von Narkosen und zur Förderung einer modernen chirurgischen Technik wuchs in den Kliniken das Bedürfnis zur besseren Indikationsstellung der medikamentösen Therapie, zur Früherkennung von Nebenwirkungen, zur Verhinderung von Interaktionen oder von genetisch bedingten akuten, oft tödlichen Zwischenfällen. Auch die Anforderungen an die Sicherheit der medikamentösen Therapie und damit an die staatliche Kontrolle sind entsprechend gestiegen. Dies alles hat zu einer neuen Art der Therapieplanung, zu einer neuartigen Strategie des Medikamenteneinsatzes geführt, die wir heute diskutieren werden. Einige Prinzipien der allgemeinen Pharmakologie sind entscheidend für die Wirkung unserer Medikamente beim Menschen. Wir wollen sie hier kurz erwähnen und dabei ihre Gültigkeit für die klinische Anwendung und ihre Bedeutung für eine gute Therapieplanung festhalten.

Moleküleigenschaften der Pharmaka

Pharmaka wie auch Wirkstoffe aus Pflanzen sind Moleküle mit charakteristischen physikochemischen und pharmakodynamischen Eigenschaften. Weitgehende Kenntnis dieser Eigenschaften erlaubt eine Voraussage über die Wirkung im Körper und ist für die Fest-

legung des Dosierungsplanes, der Applikationsart und der Therapiedauer von Bedeutung. Diese Eigenschaften bestimmen nicht nur die Pharmakokinetik, d. h. die dynamische Bewegung der Pharmakonmoleküle durch den Körper, sondern auch den Wirkungsmodus, d. h. die eigentliche Einwirkung auf die biomolekulare Struktur, aus der schließlich die Wirkung resultiert.

Heute werden allgemein drei physikochemische Eigenschaften von Arzneimittelmolekülen für ihre Aufnahme und Verteilung im Körper verantwortlich gemacht:

Lipidlöslichkeit, Ionisationsgrad und Molekülgröße.

Die *Lipophilität* bestimmt den Durchtritt der Moleküle durch Membranen,

die hauptsächlich aus Lipoproteinen bestehen: ihre Aufnahme durch die Magen-Darmschleimhaut, die Blutkapillaren, die Blut-Hirnschranke, die Plazentarschranke, die Tubuli der Nierenephrene usw. Am wichtigsten ist aber wohl der Durchtritt durch die Kapillarendothelien am Wirkungsort, die Aufnahme in die Zelle durch die Plasmamembran und – innerhalb der Zelle – durch viele intrazelluläre Membranstrukturen. Aus diesem Grund sind viele Pharmaka, besonders die oral wirksamen, z. B. die meisten Neuro- und Psychopharmaka, lipophil.

Der *Ionisationsgrad* der häufig ionisierbaren schwachen Elektrolytmoleküle ist ebenfalls wichtig. Nach heute gültiger Ansicht sind es vor allem die nicht

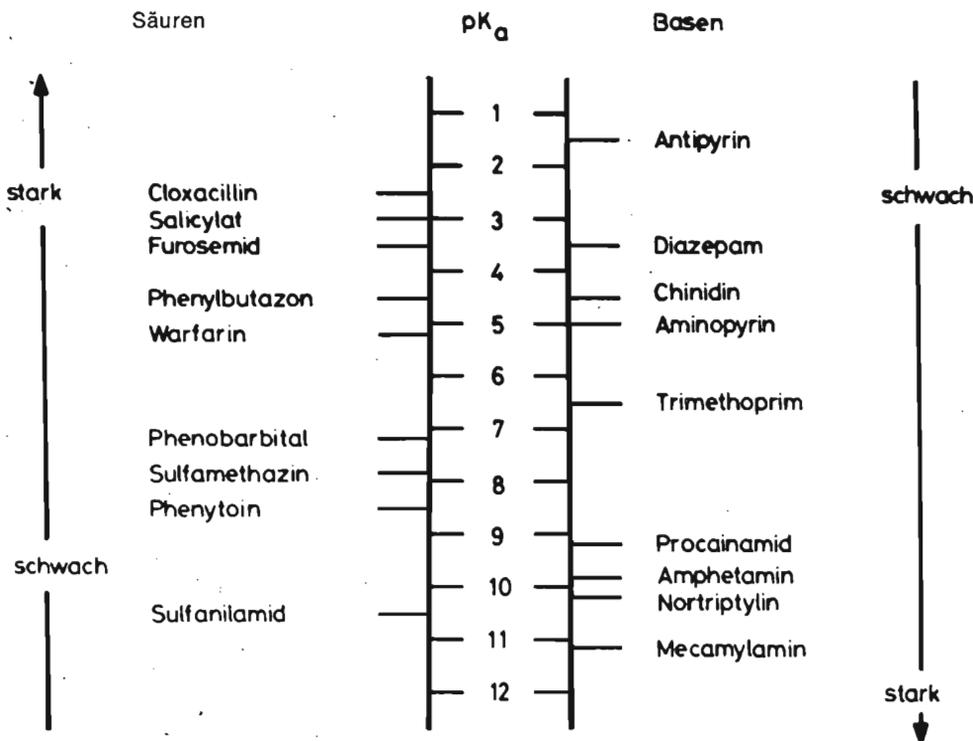


Abb. 1. pKa-Werte einiger typischer saurer und basischer Medikamente. SJÖQUIST, BORGÅ, ORME [2].

ionisierten Molekülformen, die genügend lipophil sind, um die Membranen zu durchdringen. Stark ionisierte, wasserlösliche Verbindungen können diese Aufgabe nur in Form kleiner Moleküle bewältigen ($MG < 100$). Größere polare Moleküle gelangen ausnahmsweise in die Parenchymzellen der Leber, wo sie metabolisiert werden. Das Ausmaß der Ionisation ist durch das pK_a des Pharmakons und das pH der Flüssigkeit (im Blut oder Gewebe) bestimmt (Abb. 1). Das pK_a gibt das pH an, bei welchem 50% ionisiert sind, wobei besonders kleine Änderungen des pH in der Nähe des pK_a den Ionisationsgrad sehr deutlich verändern. Das ist besonders wichtig für die Resorption eines Pharmakons, z. B. Warfarin, das als schwache Säure schon im Magen (pH 1.4) re-

sorbiert und im Plasma (pH 7.4) ionisiert wird (Abb. 2), wie auch für die Ausscheidung, bei der für die Amine, wie z. B. Amphetamin, die Ansäuerung, die Wasserlöslichkeit und damit die Elimination verbessert wird. Andererseits kann bei ähnlichem pK_a wie für Amphetamin [9.8] und Chlorpromazin [9.3] die Rückresorption durch die Tubulusmembranen der Niere infolge ihrer Liophilität trotzdem unterschiedlich sein.

Die *Molekülgröße*, oder vielleicht besser das Molekülvolumen, seine Form (flach, kugelig, langgestreckt, etc.) bestimmen ebenfalls das Ausmaß der Resorption und den späteren Wirkungs-ort. Große Moleküle gelangen viel schwerer durch Membranen als kleine, die eventuell schon durch Poren treten

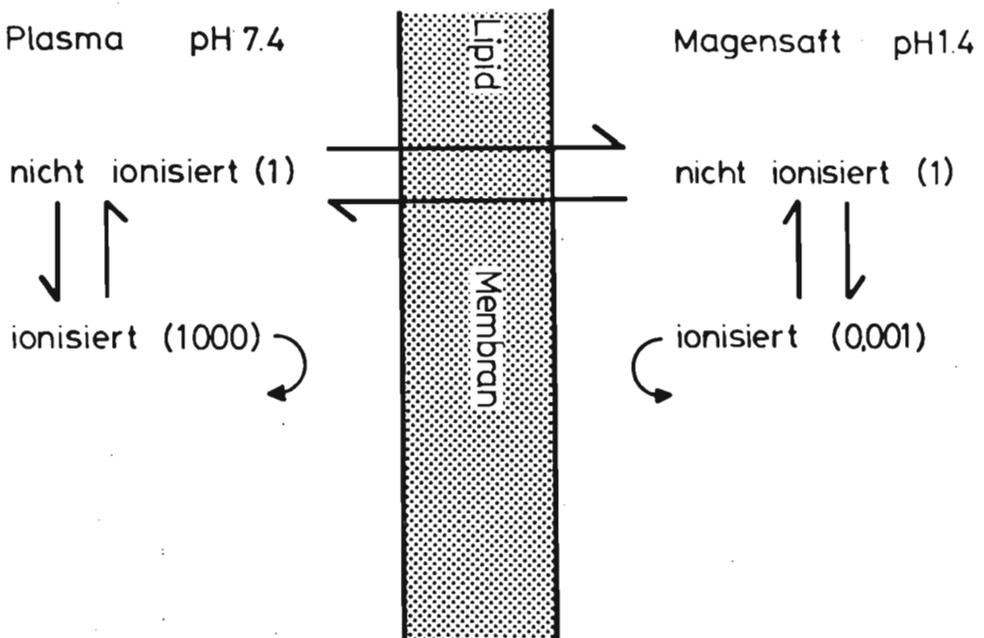


Abb. 2. Die Verteilung einer schwachen Säure (pK_a 5.1) zwischen Plasma und Magensaft, getrennt durch eine Lipid-Membran die nur für das nicht ionisierte Molekül durchgängig ist. In Klammern die relative Medikamentenkonzentration in willkürlichen Einheiten. Sjöquist, Borgå, Orme [2].

können. Sie brauchen oft aktive Transportmechanismen oder die Pinozytose, um in die Gewebe und Zellen zu gelangen. Dort ist die Form wieder entscheidend für die Einwirkung auf die biologische Struktur, d. h. auf die Bindung an die Biopolymeren. Zur Aktivierung von Rezeptoren dienen meistens kleinere Moleküle, z. B. Neurotransmittern, zur Hemmung oder zur Abschirmung von Aktivitätsbezirken der Membran dafür eher große, voluminöse Moleküle, die mehr durch ihre Volumenmasse als durch ihre Zahl (Konzentration) wirken.

Pharmakokinetik

Wichtige, charakteristische Begriffe für die *Pharmakokinetik* sind *biologische Halbwertszeit*, *Verteilungsvolumen* in verschiedenen Kompartimenten und *biologische Verfügbarkeit*. Die biologische Halbwertszeit ($t_{1/2}$) gibt an, wann eine bestimmte Pharmakonkonzentration im Blutplasma auf die Hälfte gesunken ist (Abb. 3). Diese wichtige Größe ist individuell verschieden, weil sie z. B. von der Ausscheidung, d. h. der Nierenfunktion, oder dem Metabolismus in der Leber abhängt. Besonders wenn es sich um eine Elimination erster

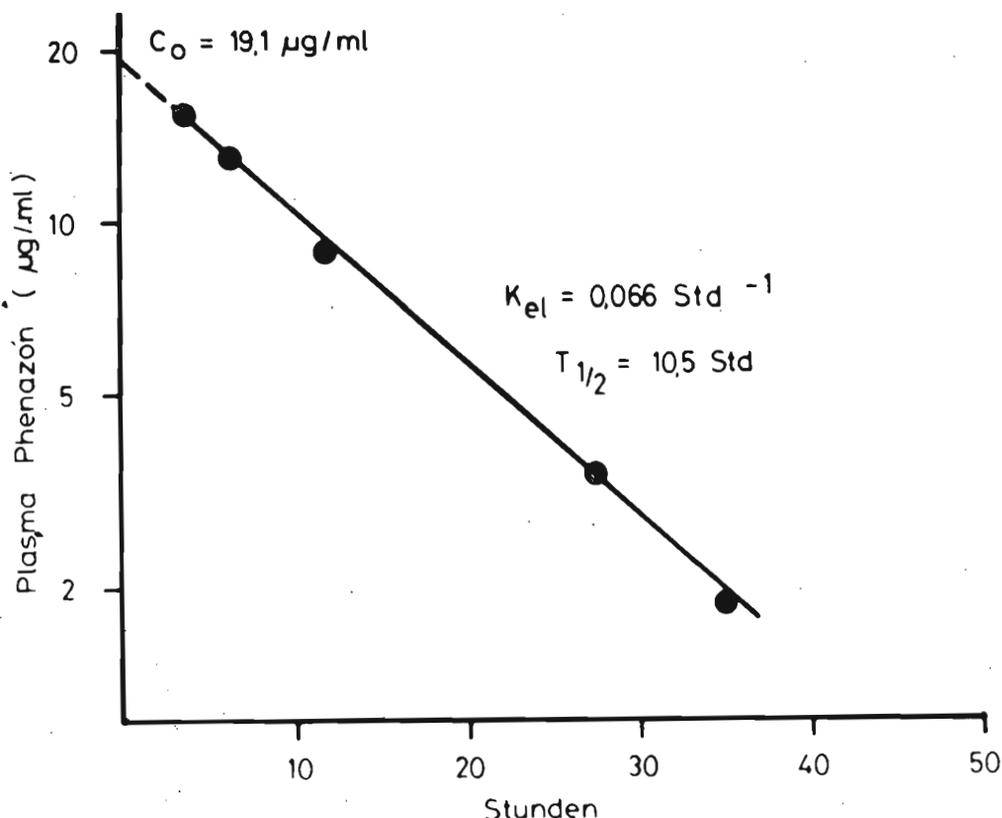


Abb. 3. Plasmakonzentration von Antipyrin nach einer einmaligen oralen Dosis (10 mg/kg). Elimination nach 1. Ordnung entsprechend dem Einkompartimentmodell (Ordinate logarithmisch): SJÖQUIST, BORGÅ, ORME [2].

Ordnung handelt, bei der alle Veränderungen in einem Kompartiment proportional der Konzentration erfolgen, ist die Halbwertszeit einfach, verständlich und illustrativ. Wenn die Abnahme jedoch biphasisch erfolgt, wie z. B. bei Methaqualon, wo der rasche Abfall der Plasmakonzentration (α -Phase) plötzlich verlangsamt wird (β -Phase, Abb. 4), kann diese Größe $t_{1/2}$ täuschen, da später anscheinend doch eine Umverteilung erfolgt, die bei wiederholter Einnahme eine Anreicherung des Pharmakons und eine Kumulation ergeben könnte. Oft ist der Abbau in der Leber konstant, d. h. unabhängig von der Konzentration und bestimmt durch eine limitierte Enzym-

kapazität, die immer gleiche Mengen umsetzt. Die Alkoholdehydrogenase zur Oxydation von Äthylalkohol ist ein Beispiel für diese Elimination nach nullter Ordnung. Wichtiger sind aber viele Medikamente, die in ihrer Abbaukinetik nach Michaelis-Menten zwischen nullter und erster Ordnung liegen. Dicumarol als Beispiel kann ganz verschiedene Halbwertszeiten haben, die mit zunehmender Dosierung deutlich länger werden. Die klinische Anwendung kann daher plötzlich zu toxischen Plasmawerten führen.

Die *Plasma-Clearance*, also der Drogenanteil, der stündlich aus dem Plasma entfernt wird, gibt oft ein übersicht-

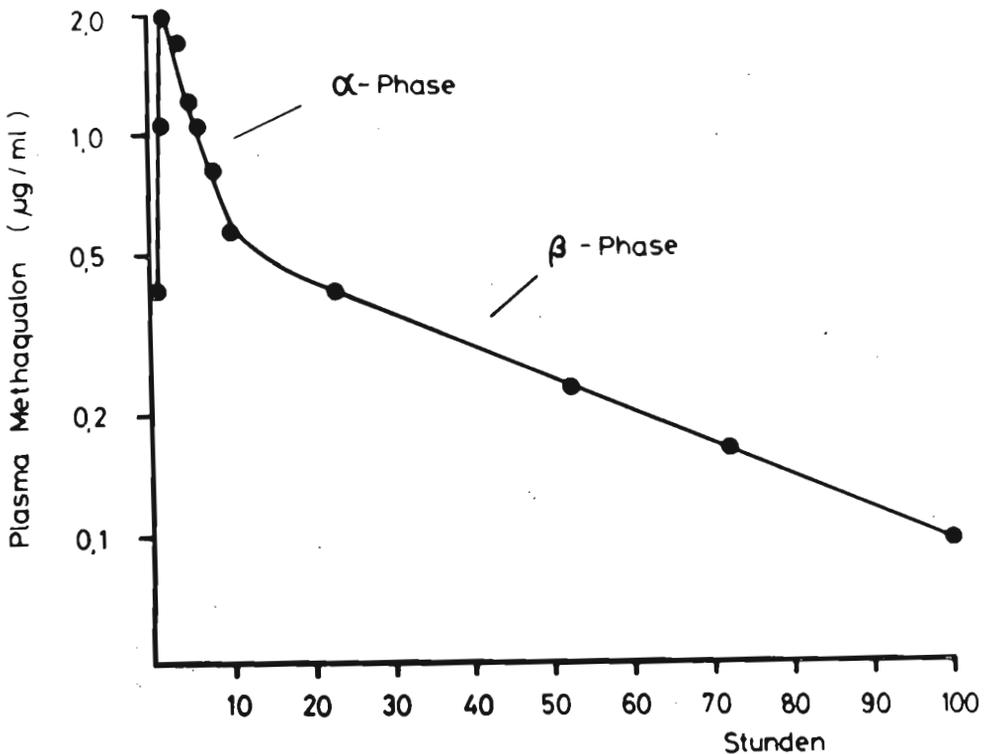


Abb. 4. Plasmakonzentration von Methaqualon nach einmaliger oraler Dosis (4 mg/kg). Zweiphasische Kurve $t_{1/2}$ der β -Phase 36 Stunden (Ordinate logarithmisch). SJÖQUIST, BORGÅ, ORME [2].

licheres Maß für die Elimination als die biologische Halbwertszeit. Die *biologische Verfügbarkeit* ist besonders wichtig zur Bewertung der Resorptionsgröße eines Medikamentes. Der Anteil, der nach oraler Einnahme im Blutplasma erscheint, ist im Organismus wirksam (Abb. 5). Auch wenn sich die aktuelle Konzentration im Blutplasma eventuell durch Metabolismus in der Leber und Elimination rasch ändert, ist die Plasmakonzentration über längere Zeit für die Wirkung entscheidend verantwortlich. Da die Gesamtbilanz von der Resorption und der Elimination abhängt, wird die Plasmakonzentration bei einer einmaligen Medikamentenapplikation stark

geändert. Nach einem raschen Anstieg zu einem Gipfel wird sie bald abnehmen, und die eigentliche Wirkungsperiode ist kurz. Erst die wiederholte Einnahme des Medikamentes führt nach einiger Zeit zu einem Fließgleichgewicht oder *steady state*, in dem die Bilanz von Zufuhr und Ausfuhr konstant wird (Abb. 6). Die Plasmakonzentration schwankt dann nur noch wenig um ein Plateau. Es ist sicher eine Kunst, bei einer Krankheit dieses Plateau der Medikamentenkonzentration rasch zu erreichen und während Tagen bis Wochen möglichst konstant zu halten. Früher hat der Arzt beinahe intuitiv Tabletten über den Tag verteilt verordnet, um die

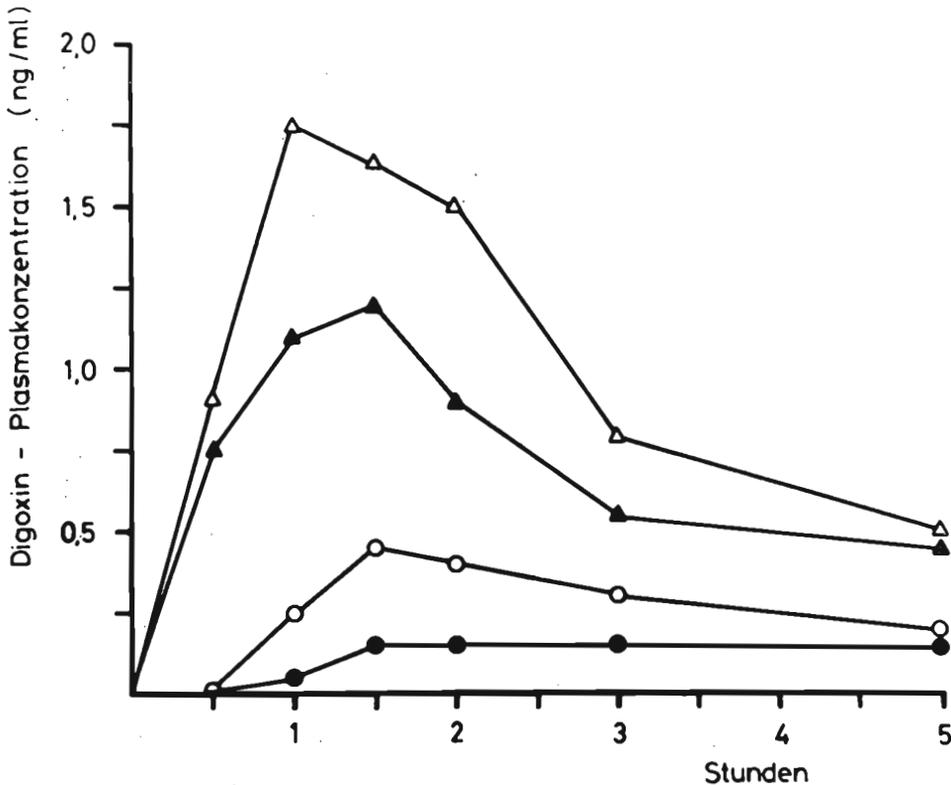


Abb. 5. Plasmakonzentration nach oral 0,5 mg Digoxin von 4 verschiedenen Präparaten. WADE [2].

optimale Wirkung zu erhalten. Heute kann er die Zeit bis zur Erreichung des Plateaus aus der biologischen Halbwertszeit berechnen, was meistens $4-5 \times t_{1/2}$ -Zeiten entspricht. Die Größe der Plasmakonzentration muß natürlich aus Blutproben analytisch erfaßt werden und kann individuell verschieden sein.

Eine Reihe von Folgerungen kann aus dieser Erkenntnis gezogen werden. Je kürzer die biologische Halbwertszeit ist, umso rascher wird das Plateau-Gleichgewicht erreicht, aber umso stärker werden auch die Schwankungen zwischen den Einnahmen sein. Mit Tabletten, die die Wirkstoffe verzögert abgeben, kann diese ungünstige Eigenschaft vermindert werden. Bei einer Ausscheidungsstörung der Nieren wird die biologische Halbwertszeit und auch die Zeit zur Erreichung des Plateaus, das auch höher als

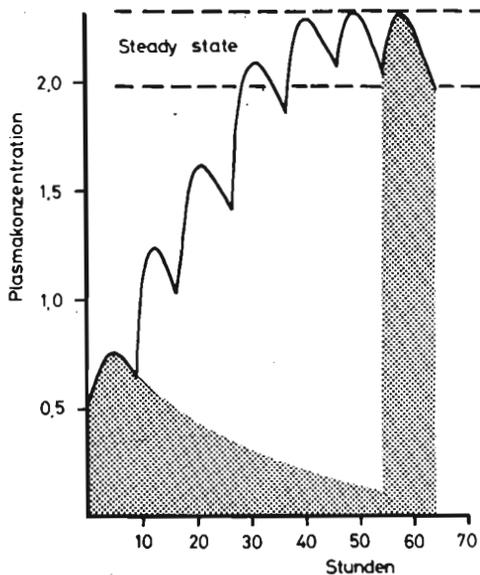


Abb. 6. Schema der Kumulation eines Medikamentes im Plasma bei oraler Dosierung nach je 9 Stunden, $t_{1/2}$ ca. 12 Stunden. SJÖQUIST, BORGÅ, ORME [2].

normal liegen wird, verlängert. Dem entsprechend muß die Dosis vermindert und das Dosisintervall verlängert werden. Wenn die wirksame Plasmakonzentration dagegen rasch erreicht sein soll, wird die Anfangsdosis verdoppelt und die Erhaltungsdosis im Intervall der Halbwertszeiten verabreicht. Diese Verordnung der Medikamenteneinnahme kann gefährlich sein, wenn die individuelle Empfindlichkeit des Patienten nicht bekannt ist.

Alle gleichzeitig ablaufenden Vorgänge der *Pharmakokinetik* werden durch weitere pathophysiologische und genetische Faktoren beeinflusst, so daß die daraus resultierende Plasmakonzentration verschieden ist. Das Schicksal der Medikamentenmoleküle im Blut ist sehr unterschiedlich. Ein Teil, oft der Großteil, wird an Plasmaproteine, vor allem Albumin, reversibel gebunden und auf diesem Weg zum Wirkungsort transportiert (Abb. 7). Aber auch Erythrocyten können Medikamente binden oder aufnehmen. Die gebundenen Moleküle werden später waggdissoziiieren und an andere Makromoleküle im Gewebe gebunden. Nur die freien Pharmakonmoleküle werden wirksam, und höhere Bindungskräfte an spezifische Rezeptoren können die Freisetzung von den Plasmaproteinen indirekt verursachen. Besonders gut werden saure Moleküle, wie Warfarin, Phenylbutazon, Penicilline, Sulfonamide, Salicylsäure an Plasmaalbumine gebunden. Die chemisch labile Bindung erlaubt einen äußerst raschen Zerfall der Pharmakon-Protein-Komplexe, so daß die freien Moleküle rasch und ungehindert durch Membranen diffundieren und an ihren eigentlichen Wirkungsort kommen. So funktio-

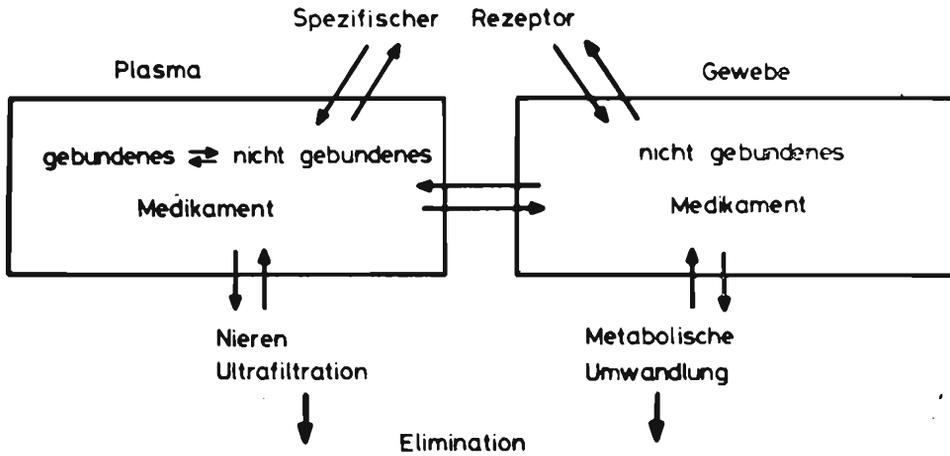


Abb. 7. Kinetik eines Medikamentes im Körper unter der Annahme, daß im steady-state die Konzentration der freien Moleküle in verschiedenen Körperteilen gleich sei. SJÖQUIST, BORGÅ, ORME [2].

nirt das Plasmaprotein als Pharmakon-reservoir, aus dem je nach Situation rasch Moleküle abgegeben werden.

Die Unterschiede in der Geschwindigkeit der Abgabe werden vor allem durch die Bindungsstärke im Gewebe, z. B. Gehirn, Niere, Leber verursacht. Unterschiede sind auch möglich zwischen der ersten Phase der Resorption und Verteilung, dem eigentlichen Anfluten des Medikamentes, und dem steady state. Es gibt Pharmaka, wie Thiopental, die schon beim ersten Durchfluß durch das Gehirn beinahe vollständig aufgenommen werden. Andere, wie Propranolol, Alprenolol und Hydralazin werden in der ersten Passage durch die Leber beinahe vollständig aus dem Blut geklärt. Diese rasche und totale Extraktion ist unabhängig von der schwachen oder starken Bindung an die Plasmaproteine. Bei starker Bindung wird sogar die Clearance eventuell erhöht, weil die gesamte Plasmakonzentration erhöht ist. Im steady state besteht ein Gleichgewicht

zwischen den im Plasma und im Gewebe vorhandenen freien Molekülen. Nur an den spezifischen Rezeptoren wird sich eine höhere Konzentration durch bessere Bindung ergeben, wobei eventuell auch unspezifische Rezeptoren vermehrte Pharmakonmoleküle binden. Hier scheint wieder die physiko-chemische Affinität oder Assoziationskonstante entscheidend zu sein.

Besonders wichtig ist die Möglichkeit, daß ein überwiegend an Plasmaproteine gebundenes Pharmakon von einem anderen verdrängt und daher in größerer Konzentration freigesetzt werden kann. Ein *in vitro* Modell ergibt allerdings höhere freie Anteile als *in vivo* gemessen werden, weil wahrscheinlich bei hohen Konzentrationen des freien Anteils andere Bindungen auch an extravasales Albumin möglich sind. So muß ein Medikament zu mindestens 80% an Plasmaproteine gebunden sein, damit beim Patienten durch Verdrängung ein wesentlicher Anteil an Molekülen freige-

Tabelle I

Verhältnis zwischen an Plasmaprotein gebundener Medikamentenmenge und Gesamtmenge im Plasma

Bindung an Plasmaprotein (%)	Prozentualer Anteil eines Medikamentes im Plasma von Gesamtmenge im Körper
0	6,7
50	12
60	15
70	19
80	26
90	42
95	59
98	78
99	88
100	100

Tabelle II

Beziehung zwischen sichtbarem Verteilungsvolumen (Vd) und Medikamentenmenge im Plasma (Plasmavolumen 4% des Körpergewichtes)

Vd (l/kg)	Prozentualer Anteil im Plasma von gesamtter Medikamentenmenge im Körper
0,045	89
0,10	40
0,15	27
0,6	6,7
1,0	4,0
10	0,40

setzt wird (Tabelle I). Auch das Verteilungsvolumen eines Medikamentes ist für die Plasmakonzentration und den Anteil nicht gebundener Moleküle maßgebend. Wird viel im Gewebe aufgenommen und gebunden, so ist das Verteilungsvolumen groß und der im Plasma zurückbleibende Anteil klein. Ist

dagegen das Verteilungsvolumen klein ($< 0,15$ l/kg), bleibt ein großer Teil im Plasma zurück und kann dann durch ein anderes Medikament aus seiner Proteinbindung freigesetzt werden. (Tabelle II). Das gilt vor allem für einige Antikoagulantien, Phenylbutazon und Furosemid. Sie sind als Verdrängungsstoffe anderer Medikamente bekannt geworden. Ihre eigene Bindung wird klinisch auch von der Blutproteinmenge beeinflusst (Hypoproteinaemie, besonders Hypoalbuminaemie beim nephrotischen Syndrom, bei Lebercirrhose und Uraemie). Demgegenüber sind viele Pharmaka mit großem Verteilungsvolumen in dieser Beziehung nicht kritisch.

Metabolismus

Entscheidend für den Verbleib eines Medikamentes im Körper ist sein Metabolismus. Er erfolgt nicht nur in der Leber, sondern auch in Lunge, Niere, Darm und Blut. So kann Isoprenalin nach oraler Aufnahme schon in der Darmwand durch Konjugation inaktiviert werden. Nach der enteralen Resorption folgt die Passage durch das portale Gefäßsystem in die Leber. Wenn hier die erwähnte Clearance groß ist, kann schon beim ersten Durchlauf (sog. *first pass elimination*) der größte Teil metabolisiert werden, z. B. von Propanolol, Alprenolol, Lidocain, Morphin, so daß im Körperkreislauf nur wenig vom ursprünglichen Medikament erhalten ist. Falls der erste Metabolit pharmakodynamisch wirksam ist, bedeutet dies keinen großen Verlust gegenüber der intravenösen Anwendung. Anderenfalls ist nur die parenterale Anwendung eines solchen Medikamentes möglich.

Tabelle III

Beispiele metabolischer Reaktionen von Medikamenten

Reaktion	Substrate (einschließlich Medikamente)
1. Cytochrom P ₄₅₀ (Hydroxylierung)	Zahlreiche Medikamente, Carzinogene, Insektizide, Endogene Steroide und Fettsäuren
2. Oxydation von Alkoholen und Aldehyden (Dehydrogenese)	Chloralhydrat Aethylalkohol
3. Oxydation von Purinen (Xanthinoxidase)	6-Mercaptopurin Azathioprin
4. Oxydation durch Monoaminoxidase (MAO)	Tyramine Katechole, Indolamine
5. Hydrolyse (Serum Cholinesterase)	Suxamethonium
6. Glucuronisierung	Phenole, Carbonsäuren, Alkohole, aromatische Amine
7. Acetylierung	Isoniazid, Hydralazin, Procainamid, Phenelzin, Sulfonamide

Der Abbau der Medikamente erfolgt in der Leber in zwei Stufen (Tabelle III). Zuerst wird die Polarität durch Einführung einer Sauerstoffgruppe, Reduktion oder Hydrolyse erhöht. In der zweiten Phase folgen synthetische Reaktionen, vor allem Koppelung (Konjugation) an Glukuronsäure, Essigsäure oder Glyzin. Einige Pharmaka gehen durch beide Phasen, andere wieder nur durch Phase eins oder Phase zwei. Die intermediär entstandenen Metaboliten sind dann besser wasserlöslich, daher harnfähig, oder werden als Konjugate mit der Galle ausgeschieden.

Das microsomale Leberenzym Cytochrom P. 450, eine gemischt-funktio-

nelle Oxydase, ist für die oxidative Umwandlung verantwortlich. Es ist in der Membran des endoplasmatischen Reticulums in naher Verbindung mit der UDP-Glukuronyl-Transferase lokalisiert. Cytochrom P. 450 ist wenig spezifisch in Beziehung zum Substrat, d. h. ganz verschiedene Pharmakonmoleküle werden oxidiert. Es ist aber empfindlich auf Medikament-Interaktionen, wobei es entweder durch Induktion plötzlich vermehrt wird und viel mehr leistet oder aber gehemmt wird. Es gibt auch deutliche Enzymvarianten innerhalb der Spezies und zwischen den Spezies. Cytochrom P. 450 scheint das wichtigste Enzym des Medikamenten-Metabolis-

Tabelle IV

Entscheidende Faktoren für Medikamenten-Metabolismus

Faktor	Antwort
Genetische Einflüsse	zahlreiche, verschiedene
Alter	
Neugeborene	Reduzierter Medikamenten-Metabolismus
alte Leute	Reduzierter Medikamenten-Metabolismus bei Frauen, besonders bei Schwangeren? (hauptsächlich Tierversuche)
Geschlecht, Schwangerschaft	
Leberstörung	kleine Wirkung außer bei großen Störungen
Umgebung	kleine Wirkung nach Kontakt mit chlorhaltigen Insektiziden
Alkohol	
Akute Einnahme	Hemmung gewisser Medikamente metabolisierende Enzyme (Sedativa)
Chronisch bestimmte Einnahme	Einsetzung gewisser Medikamente metabolisierende Enzyme
Andere Medikamente	Interaktionen Medikamentenmetabolismus

mus und deshalb entscheidend für Dosierung und Therapie mit Arzneimittelkombinationen zu sein.

Es gibt viele Faktoren, die den Medikamentenmetabolismus beeinflussen (Tabelle IV). In der Jugend und im Alter ist der Abbau reduziert, doch scheint das Cytochrom P. 450-System schon im menschlichen Foetus vorzuliegen und sogar transplazentar induzierbar zu sein. Die vielen toxischen Umwelteinflüsse wie Zigarettenrauch, Verschmutzung der Luft, Insektizide haben kaum einen Einfluß, ausgenommen der Kontakt mit hohen Konzentrationen von Insektiziden der chlorierten Kohlenwasserstoffe (DDT, Hexachlorbenzol etc.), die eine starke Induktion bewirken. Auch Barbiturate, Aminophenazon, Rifampicin und viele andere Medikamente können in Kombinationsbehandlungen durch Induktion den Abbau des Hauptarzneimittels beschleunigen und damit die wirksame Plasmakonzentration vermindern. Bei einer Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien, Antidiabetica oder Kontrazeptiva kann dadurch eine vorübergehende Wirkungsabnahme eintreten, die durch Dosiserhöhung zu korrigieren ist. Nach Absetzen des temporär eingesetzten Zweitmittels muß aber die Dosis des Hauptarzneimittels, das nach Beendigung der Induktion nicht mehr so rasch metabolisiert wird, wieder reduziert werden, um keine Überdosierung mit Nebenwirkungen zu verursachen. Eine Hemmung der metabolisierenden microsomalen Leberenzyme ist möglich durch direkte Konkurrenz zweier ähnlicher Pharmaka. Auch Enzym-Hemmstoffe wie die Monoaminoxidaseblocker gegenüber den Sympathomimetica, Allopurinol bei Azathio-

prin und Mercaptopurin oder Isoniazid bei Phenytoin können den Abbau wesentlich verzögern und damit die Wirkung verstärken.

Ausscheidung

Die meisten Medikamente werden so metabolisiert, daß sie durch ihre Hydroxyl- und Sauerstoff-Funktionen besser wasserlöslich sind und daher die Niere mit dem Urin verlassen. Nur die lipophilen Metaboliten werden tubulär rückresorbiert. Wenige Medikamente wie Penicillin, Probenecid, Salicylate werden tubulär sezerniert. Über den Einfluß des Urin-pH auf die Löslichkeit schwacher Säuren und Basen wurde bereits diskutiert (Tabelle V). Ansäuern (Ammonchlorid) oder Alkalisieren (Nabicarbonat) kann für die Ausscheidungsgröße von Aminen, respektive schwachen Säuren, entscheidend sein. Eine renale Insuffizienz wird vor allem die Ausscheidung der harnfähigen Medikamente und Metaboliten beeinträchtigen.

Tabelle V

Wirkung des Urin pH auf Medikamentenausscheidung

Schwache Säuren pKa 3,0–7,5	Schwache Basen pKa 7,5–10,5
Die Ausscheidung wird im alkalischen Urin erhöht, im sauren Urin vermindert:	Die Ausscheidung wird im sauren Urin erhöht, im alkalischen Urin vermindert:
Phenobarbital Salicylate einige Sulfonamide Streptomycin Nalidixinsäure	Amphetamin Chloroquin Mecamylamin Pethidin Chinin Mepacrin Chinidin

Tabelle VI

Plasma Halbwertszeit (Stunden) einiger Medikamente bei normaler und verminderter Nierenfunktion

Medikament	Normal	Anurie
Penicillin G	0,5	23,1
Erythromycin	1,4	5,5
Cephaloridin	1,7	23,1
Streptomycin	2,5	69,5
Gentamicin	2,5	35,0
Kanamycin	2,75	69,5
Vancomycin	5,8	231,0
Tetracyclin	8,5	90,0
Digoxin	30-40	87-100
Rifampicin	2,8	2,8
Doxycyclin	23,0	23,0
Digitoxin	173	170-200

Eine Akkumulation wird die Toxizität rasch erhöhen und bei einer Anurie besonders gefährlich sein (Tabelle VI). Dann können nur noch gallengängige Medikamente, wie Digitoxin, das teilweise zu Digoxin hydroxyliert wird, oder Rifampicin und Doxocyclin gefahrlos verwendet werden. Bei einer Urämie ist daher die Kenntnis der Ausscheidungswege und der Wirksamkeit von Metaboliten besonders wichtig. Dem Kliniker stehen heute Normogramme zur Beurteilung der Nierenfunktion aufgrund der Kreatinin-Clearance zur Verfügung, nach denen er den Grad der Niereninsuffizienz beurteilen kann. Allerdings können auch für die Beurteilung der Kreatinin-Clearance Fehler durch kompensatorische Ausscheidung in den Darm eintreten. Zudem wechselt die Nieren-Ausscheidung oft rasch ihre Quantität.

Die biliäre Ausscheidung betrifft vor allem Ampicillin und Tetracycline, die

bekanntlich besonders bei Gallenwegsinfekten wirksam sind, oder polare Metaboliten mit einem Molekulargewicht > 400 , wie z. B. einige Glucuronide (Gluthetimid, Digoxin). Die Darmbakterien können einzelne Glucuronide spalten und der Pharmakonmetabolit kann aus dem Darm rückresorbiert und wieder aktiv werden. Auch mit der Galle ausgeschiedene unveränderte Medikamente wie Digoxin werden über den enterohepatischen Kreislauf in ihrer Wirkungsdauer verlängert. So ist das hepatisch-biliäre Eliminationssystem besonders für die Langzeittherapie von einiger Wichtigkeit. Der funktionelle allgemeine Zustand der Leber scheint, mit den bekannten Testen erfaßt, nicht viel über die Fähigkeit, Medikamente zu metabolisieren, auszusagen und auch die Hydroxylierung allein ist individuell sehr verschieden. Es besteht eine Kontroverse darüber, ob bei Leberkranken (Hepatitis, Ikterus) der Metabolismus verändert ist. Anscheinend muß der Leberschaden sehr ausgedehnt sein, z. B. bei Lebernekrose nach einer Überdosis Paracetamol oder bei fortschreitender Cirrhose, bis toxische Nebenwirkungen durch den verminderten Abbau auftreten. So bleibt für viele spezielle Fragen einer optimalen Medikamentendosierung über längere Zeit nur die analytische Bestimmung der wirksamen Plasmakonzentrationen und der Metaboliten (Tabelle VII).

Genetische Störungen des Pharmakonmetabolismus

Störungen des Metabolismus durch ein genetisch ungenügendes oder fehlendes Leber-Enzymssystem sind bei der Langzeitbehandlung selten. Beispiels-

Tabelle VII

Therapeutische und toxische Plasmakonzentrationen einiger Medikamente

Medikament	Therapeutische Breite	Toxische Wirkungen
Chinidin	2 - 4 µg/ml >	6 µg/ml
Digitoxin	10 - 25 ng/ml >	35 ng/ml
Digoxin	1 - 2 ng/ml >	2 ng/ml
Ethosuximid	40 - 80 µg/ml >	100 µg/ml
Lidocain	2 - 5 µg/ml >	9 µg/ml
Lithium	0,5 - 1,5 mEq/l >	1,6 mEq/l
Nortriptylin	50 - 180 ng/ml >	200 ng/ml
Phenobarbital	15 - 30 µg/ml >	35 µg/ml
Phenylbutazon	60 - 80 µg/ml >	80 - 100 µg/ml
Phenytoin	10 - 20 µg/ml >	25 µg/ml
Procainamid	4 - 8 µg/ml >	8 - 12 µg/ml
Salicylat	150 - 300 µg/ml >	300 µg/ml
Theophyllin	10 - 20 µg/ml >	20 µg/ml

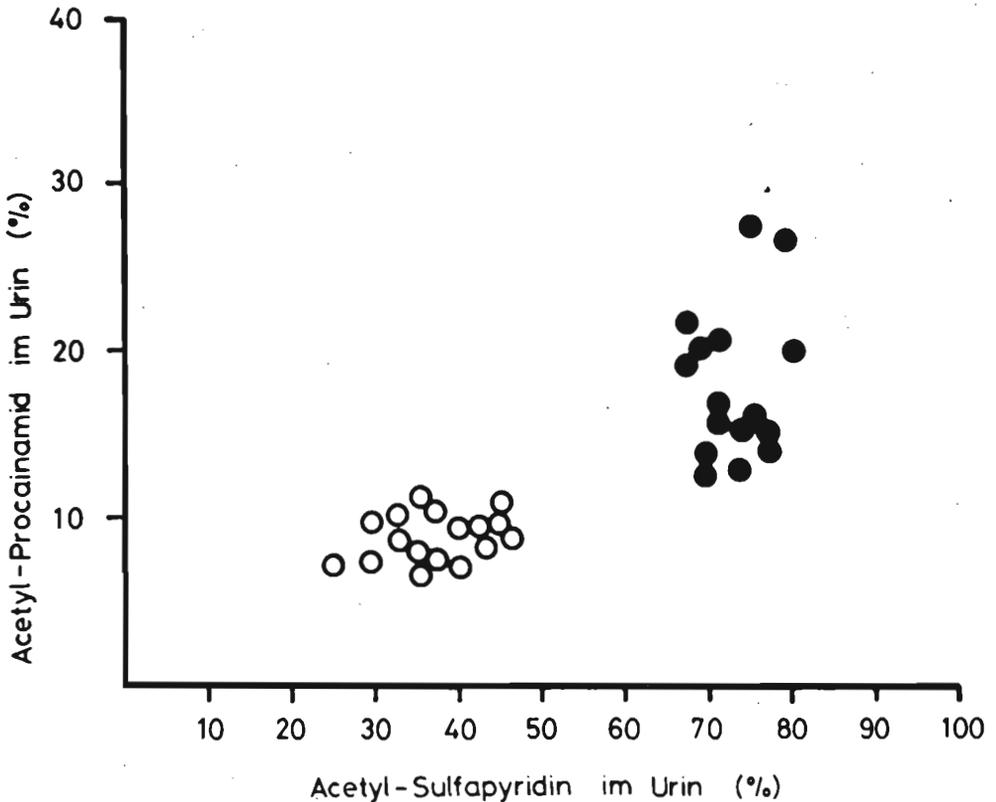


Abb. 8. Einfluß der Acetylierungsgeschwindigkeit für die Ausscheidung von Sulfapyridin und Procainamid bei 2 genetisch verschiedenen Klassen von Enzymträgern. SJÖQUIST, BORGÅ, ORME [2].

weise ist in der Leber die Geschwindigkeit der Acetylierung durch die Aktivität einer Acetyltransferase bestimmt (Abb. 8). Es gibt anscheinend zwei genetisch verschiedene Menschentypen. 40–45% der kaukasischen Rasse, darunter Europäer und Amerikaner, 87% Japaner, 96% Eskimos haben genügend Enzym, um rasch zu acetylieren, wodurch Pharmaka der Hydrazidreihe (Isoniazid) Sulfonamide, Dihydralazin, Procainamid rascher eliminiert werden als bei der genetisch anderen Bevölkerungsgruppe, bei der die Acetylierung langsam vor sich geht. Rasche Acetylierung und damit rasche Inaktivierung, z. B. von Isoniazid, vermindert die tuberkulostatische Wirkung nur, wenn dieses intermittierend gegeben wird, bei einer Dauertherapie aber nicht. Dagegen sieht man bei den langsam Acetylierenden häufig toxische Nebenwirkungen (Polyneuritis) durch eine zu hohe Blutkonzentration des Isoniazid. Daher muß die Dosis bei einer Dauertherapie entspre-

chend vermindert werden. Eine anti-hypertensive Therapie mit Dihydralazin kann bei langsam Acetylierenden ebenfalls zu erhöhten Plasmakonzentrationen führen. Schwere Nebenwirkungen, wie Lupus erythematodes, sind häufiger und zwingen trotz einer verstärkten therapeutischen Wirkung zur Dosisverminderung. Auch der oxydative Metabolismus scheint genetisch individuell verschieden zu sein (Tabelle VIII). Er betrifft multifaktoriell wieder die microsomalen Leberenzyme und ist genetisch bis heute nicht erfaßt worden. Für viele basische Amine gibt es deutliche Unterschiede in der Höhe der Plasmakonzentration, die 10–40fach verschieden sein kann. Bekannt sind Antidepressiva (Nortriptylin, Amitriptylin, Desipramin), Chlorpromazin und Propranolol, bei denen anscheinend durch ein polygenetisches Enzymmuster starke Unterschiede in steady state, Plasmakonzentration, Wirkung und Nebenwirkungen bedingt sind. Immer, wenn ab-

Tabelle VIII

Individuelle Variation der Plasma-Halbwertszeiten bei Oxydation der Medikamente durch mikrosomale Enzyme

Medikamente	Halbwertszeit (Stunden)	Zahl der Probanden
Carbamazepin	18 – 55	6
Diazepam	9 – 53	22
Dicumarol	7 – 74	14 Zwillingspaare
Indometacin	4 – 12	15
Nortriptylin	15 – 90	25
Phenazon	5 – 35	33
Phenylbutazon ²	1,2 – 7,3 Tage	14 Zwillingspaare
Phenytoin ¹	10 – 42	
Primidon	3,3 – 12,5	
Tolbutamid	4 – 10	
Warfarin	15 – 70	40

¹ Halbwertszeit, Dosisabhängigkeit nach Kinetik nullter Ordnung.

² Dosisabhängige Halbwertszeit durch zunehmende Sättigung der Plasmaproteine.

norme Reaktionen auftreten, muß nach einer genetisch abnormen Pharmakokinetik gesucht werden. Aber auch die individuelle Rezeptoransprechbarkeit (intrinsic activity) kann wechseln, worüber sehr wenig bekannt ist.

Diese Beispiele individueller und genetisch bedingter Unterschiede im Medikamenten-Metabolismus machen die übliche Praxis der gleichen Dosis, besonders über längere Zeit, bei allen Patienten zweifelhaft. Sie führen zur Forderung nach Anwendung von Reinpräparaten bei Langzeittherapie und nach besserer Überwachung durch Kontrolle der Plasmakonzentration, des Metabolismus, der Ausscheidungsgröße und individuellen Empfindlichkeit zur Verhü-

tung von gravierenden Nebenwirkungen und akuten toxischen Zwischenfällen (Abb. 9).

Allgemeine Einflüsse durch Krankheit

Man muß sich auch klar darüber sein, daß beim kranken Menschen die Verhältnisse wechseln und nicht immer mit denjenigen bei gesunden Probanden vergleichbar sind. Es kann die Kinetik wie die Empfindlichkeit der Geweberezeptoren verändert sein; z. B. steigert Hypokaliaemie die Digitaliswirkung. Die Resorption ist stark abhängig vom pH im Magendarmtrakt, also bei einer Achlorhydrie im Alter eventuell für schwache Säuren vermindert. Eine Gastroen-

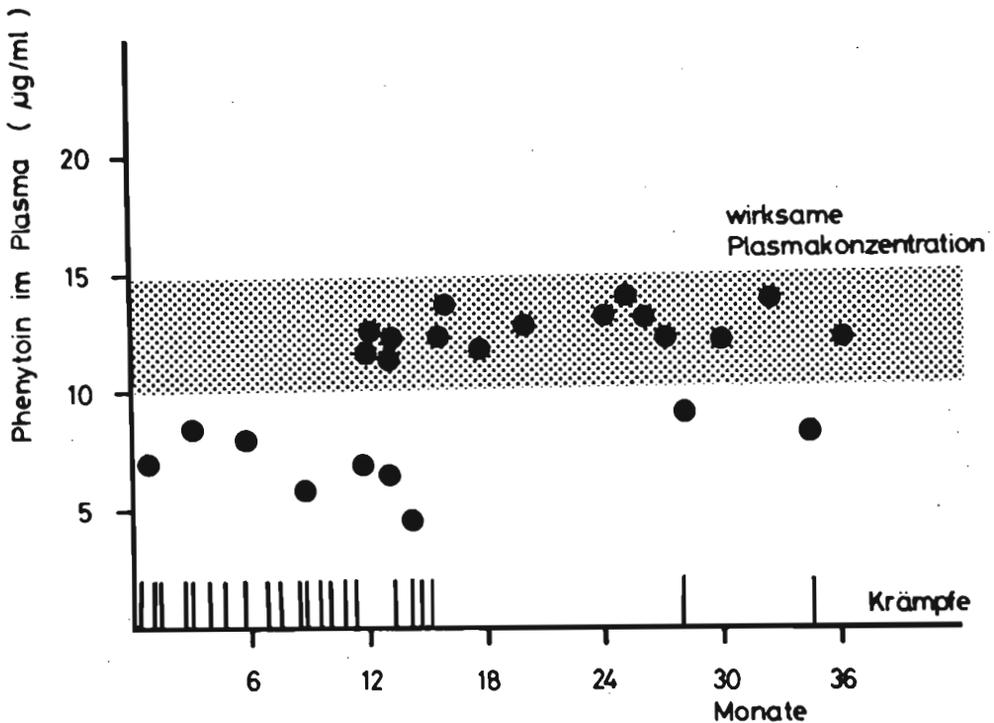


Abb. 9. Plasmakonzentration von Phenytoin und Häufigkeit der epileptischen Krämpfe; nur bei einer genügend hohen Dosis ist Phenytoin krampfverhindernd. SJÖQUIST, BORGA, ORME [2].

teritis, das Malabsorptions-Syndrom oder die chronische Ileitis terminalis (Crohn) wird die Resorption ebenfalls beeinflussen, so daß Digoxin, Penicillin oder Sulfonamide schlecht aufgenommen werden. Auch die Verteilung in den Geweben hängt stark vom lokalen pH ab. Bei Schock, Herzversagen oder nach Myokardinfarkt kann der Kreislauf so reduziert sein, daß auch das Verteilungsvolumen vermindert ist, wodurch die Plasmakonzentration und damit die Toxizität steigt. Demgegenüber wird bei Nephrose oder Lebercirrhose durch Hypoalbuminaemie das Verteilungsvolumen größer und die Plasmabindung der Medikamente vermindert, so daß daraus eine ungenügende Plasmakonzentration resultiert.

Kombinationstherapie

Für die Kombinationstherapie über kürzere oder längere Zeit sind Interaktionen oder Wechselwirkungen zwischen den verschiedenen Arzneimitteln möglich. Vielleicht werden sie heute zu stark gefürchtet, möglicherweise als Folge der viel genaueren Erfäßbarkeit der Pharmakokinetik beim einzelnen Patienten.

Trotzdem muß der Arzt beim Einsatz der modernen, stark wirksamen Arzneimittel daran denken, daß sie möglich sind.

Sicher gilt die alte therapeutische Regel, den Patienten mit möglichst wenigen Medikamenten gleichzeitig zu belasten. Auch die Reinheit der Präparate ist wichtig, da Begleitstoffe, oft auch in kleinen Mengen, nicht nur Nebenwirkungen, sondern auch Interaktionen auslösen können. Wenige reine Stoffe vermindern daher das Risiko (Tabelle IX).

Es gibt heute zahlreiche Spezialbücher mit endlosen Tabellen, aus denen alle möglichen Interaktionen vorausgesagt werden können. Über die Mechanismen ist auch heute nicht alles bekannt, aber viele längst erkannte Gefahren sind pathophysiologisch verständlich geworden. So kann die Resorption durch Antacida (pH-Verschiebung) vermindert sein für Tetracycline und Eisensalze, durch Eisensalze (Chelate) für Tetracycline, durch Colestyramin (Bindung am Ionenaustauscher) nicht nur für Cholesterin und Gallensäuren, sondern auch für Digitoxin,

Tabelle IX

Häufigkeit von schädlichen Medikamentenwirkungen bei hospitalisierten Patienten in Relation zur Medikamentenzahl

USA-Studie (SMITH 1966)		UK-Studie (HURWITZ 1969)	
Medikamentenzahl	Häufigkeit der Nebenwirkungen (%)	Medikamentenzahl	Häufigkeit der Nebenwirkungen (%)
0-5	4,2	1-5	3,3
6-10	7,4	> 5	19,8
11-15	24,2		
16-20	40,0		
> 20	45,0		

Tabelle X

Interaktionen durch Medikamentenresorption

Medikament 1	Medikament 2	Wirkung
Antacida	Tetracycline Eisensalz	Verminderung der Resorption von Medikament 2
Kaolin-Pektin Kombinationen	Lincomycin	Verminderung der Resorption von Medikament 2
Eisensulfat	Tetracycline	Verminderung der Resorption von Medikament 2
Colestyramin Resin	Levothyroxin, Liothyronin Orale Antikoagulantien Thiazid-Diuretica Digitoxin	Verminderung der Resorption von Medikament 2
Phenobarbital	Griseofulvin	Verminderung der Resorption von Medikament 2
Anticholinergische Medikamente Ganglionblocker	verschiedene andere Pharmaka	Resorptionsverzögerung oder zunehmende Bioverfügbarkeit des Medikamentes 2
Phenytoin	Folsäure	Leichte Megaloblastenanämie

Thyroxin, Thiazide und Antikoagulantien (Tabelle X). Anticholinergica hemmen die Resorption vieler anderer Pharmaka durch Beeinflussung der Darmfunktionen.

Der Medikamentenmetabolismus wird aktiviert durch microsomale Induktion nach Phenobarbital und anderen Barbituraten, Rifampicin, Glutethimid, Phenytoin, Phenylbutazon, Carbamazepin und vielen anderen Stoffen (Tabelle XI). Gegenüber anderen Medikamenten wird er gehemmt durch Dicumarol, Chloramphenicol, Phenylbutazon, Methylphenidate, Allopurinol etc. (Tabelle XII). Auch die Ausscheidung durch die Niere kann durch Interaktionen an den tubulären Transportsystemen beeinflusst werden (Tabelle XIII).

Die Bindung an Plasmaproteine wird vermindert durch Verdrängung, vor allem mit Phenylbutazon, Sulfaphenazol, Cotrimoxazol, Sulfafurazol, Etacrin-

säure, Salicylate, und damit die freie Konzentration und die Wirkung des verdrängten Pharmakons erhöht.

Kompetition am pharmakologischen Rezeptor sowie Hemmung oder Förderung einer Funktion desselben physiologischen Systems sind weitere Möglichkeiten der Interaktion.

Nebenwirkungen bei chronischem Gebrauch

Die toxischen Wirkungen eines Medikamentes sind unerwünschte Begleiterscheinungen, die den Heilerfolg beeinträchtigen und das Leben eines Patienten gefährden. Jeder Arzneistoff ist potentiell ein Gift, also gefährlich, und der Arzt muß diese Gefahr kennen. Pharmakotherapie ist immer ein kalkuliertes Risiko wie eine Operation. Sie soll nie ein Abenteuer sein, das Ärzte ohne Überlegen und viele Patienten durch Selbstmedikation eingehen. Der Arzt

Tabelle XI

Interaktionen durch Erhöhung des Medikamentenmetabolismus (Enzyminduktion)

Medikament 1 (induzierend)	Medikament 2 (Metabolismus erhöhend)
Phenobarbital und eventuell andere Barbiturate	Cumarin Antikoagulantien
	Hydrocortison
	Doxycyclin
	Digitoxin
	Phenytoin
	Chlorpromazin
	Tricyclische Antidepressiva
	Testosteron
	Orale Kontrazeptiva (Minidosen Oestrogen)
	Cumarin Antikoagulantien
Rifampicin	Orale Kontrazeptiva (Minidosen Oestrogen)
	Warfarin
Glutethimid	Novaminsulfat
Ethchlorvynol	Warfarin
	Hydrocortison
Phenytoin	Dexamethason
	Doxycyclin
	Digitoxin
	Orale Kontrazeptiva (Minidosen Oestrogen)
	Hydrocortison
	Digitoxin
Phenylbutazon	Cumarin Antikoagulantien
Carbamazepin	Phenytoin

muß die Gefahren seiner Therapie gegenüber der Schwere des Krankheitsbildes abwägen und dann seine Medikamente gezielt einsetzen. Er muß sich einen strategischen Plan zur Erreichung des Heilungszieles ohne Schädigung des Patienten zurechtlegen und diesen Plan beharrlich verfolgen. Nebenwirkungen oder unerwartete Entwicklungen der Krankheit verändern die Situation, der er sich immer wieder anpassen muß. Diese Kunst kann nur durch eigene Erfahrung gelernt werden.

Tabelle XII

Interaktion durch Hemmung des Medikamentenmetabolismus

Medikament 1	Medikament 2 (Metabolismus Hemmung)
Dicumarol	Tolbutamid
Chloramphenicol	
Phenylbutazon	
Dicumarol	Chlorpropamid
Isoniazid	Phenytoin
Dicumarol	
Chloramphenicol	
Disulfiram	
Methylphenidat	
Chloramphenicol	Cumarin Antikoagulantien
Methylphenidat	
Disulfiram	Warfarin
Phenylbutazon	
Methylphenidat	Tricyclische Antidepressiva
Allopurinol	Mercaptopurin
	Azathioprin
	Cyclophosphamid
Chloral-Hydrat	Alkohol
Methandrostenolon	Oxyphenbutazon

Bei der Langzeit-Behandlung chronischer Krankheiten spielen neben den bereits erwähnten Faktoren eine entscheidende Rolle: die differenzierte Empfindlichkeit der verschiedenen Organsysteme, der Ernährungszustand, das Alter, das Geschlecht, interkurrente Erkrankungen, klimatische und andere Umweltseinflüsse.

Eine der häufigsten Nebenwirkungen ist die *allergische Reaktion*, die verschiedene Organe (Bronchien, Lunge, Kreislauf) und besonders reaktionsfähige Gewebe (Blutbildungssystem, Haut, Schleimhäute) betrifft. Pharmaka oder ihre Metaboliten können als Haptene Antikörper bilden und den Körper allergisieren. Dazu braucht es immer eine gewisse Zeit, bis die Empfindlichkeit so

Tabelle XIII

Interaktionen verursacht durch Konkurrenz um aktives Transportsystem in den Nierentubuli

Medikament 1	Medikament 2	Wirkung
Probenecid	Pyrazinamid	Verminderung des hyperuricämischen Effekts von Medikament 2
	Aminosalicylsäure	Vermehrung der Blutkonzentration von Medikament 2
	Cefalotin	
	Indometacin	
Penicillin	Diaphenylsulfon	
	Probenecid	Erhöhung der Halbwertszeit von Penicillin
	Phenylbutazon	
	Aspirin	
Indometacin		
Orale Antidiabetica	Sulfapyrazon	
	Dicumarol	Verstärkung der Hypoglykämiewirkung
Salicylate	Phenylbutazon	
	Probenecid	Hemmung der Harnsäureausscheidung
Sulfapyrazon		

groß ist, daß schon kleine Dosen die Reaktion auslösen. Besonders deutlich und auch für den Patienten auffällig sind die Haut- und Schleimhautveränderungen (verschiedene Exantheme, Enantheme). Bedrohlicher sind jedoch Blutveränderungen, wie Thrombocytopenie und Agranulocytose, die zu tödlicher Sepsis führen können. Neben dem altbekannten Aminophenazon sind heute verschiedene Antibiotica, Analgetica und Antiseptica, Sulfonamide, Phenothiazine, Chinidin, Phenylbutazon usw. für diese toxischen Nebenwirkungen bekannt. Ähnlich sind auch hämolytische Anaemien durch viele Pharmaka mit Amin- oder Nitrogruppen, sogenannte Methämoglobinbildner, ausgelöst (Phenacetin, Aminophenazon, Sulfonamide, Chinidin etc.). Aplastische Anaemie mit Untergang des blutbildenden Knochenmarks wird bei Chloramphenicol gefürchtet. Häufig tritt auch Fieber als allergische Reaktion ein (Penicillin, Phenytoin, Chinidin).

Die Schleimhaut des Magen-Darmtraktes reagiert besonders deutlich auf Antirheumatica (Phenylbutazon, Salicylate, Indometacin, Cortison) durch Magenblutungen und Ulzeration. Es wird vermutet, daß die Mucopolysaccharidsynthese gehemmt und so die Magenschleimhaut, ihrer Schutzstoffe beraubt, durch den Magensaft ulzeriert wird. Andere Pharmaka beeinträchtigen die Regeneration der Schleimhäute. Cytostatica verursachen Veränderungen in der Mundschleimhaut und parallel dazu hemmen sie andere, sich rasch teilende Gewebe (Knochenmark, Haarfollikel, Spermio-genese).

Neurotoxische Wirkungen durch Streptomycin und andere Antibiotica (Neomycin, Viomycin, Gentamicin, Kanamycin), Isoniazid oder Chinin zeigen sich oft als ototoxische Schädigungen (N. cochlearis oder vestibularis) mit entsprechender Leistungsverminderung (Tabelle XIV). Gehirntoxisch sind die meisten Neuroleptica, da sie in den Basalgang-

lien einen medikamentösen Parkinsonismus auslösen können. Psychische Schäden durch Neuro- und Psychopharmaka werden vor allem durch Analgetica, Hypnotica, Tranquilizer und Psychotonica in der Form einer Abhängigkeit verursacht. Das Wesen der Süchtigkeit ist bisher nicht bekannt, doch dürfte Rezeptorbindung und veränderter Hirnstoffwechsel eine wesentliche Rolle spielen. Kombination von verschiedenen Neuro- und Psychopharmaka sind besonders gefährlich, da sie ein ausgedehntes euphorisierendes Empfindungssystem im Gehirn aktivieren.

Cardiotoxische Störungen werden durch Herzglykoside in ungeeigneter Dosierung verursacht. Neuerdings sind die tricyclischen Antidepressiva bei Überdosierung für die Auslösung verschiedenartiger Arrhythmien bekannt geworden. β -Blocker bremsen die Muskelkontraktion. Die Cytostatica Daunorubicin und Doxorubicin führen ebenfalls zur Herzinsuffizienz.

Hepatotoxische Reaktionen durch Medikamente sind relativ selten. Schon lange bekannt sind die zentrale Läppchennekrose durch halogenierte Koh-

lenwasserstoffe (Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform, ev. Halothan) und die entzündlich-degenerativen Veränderungen durch die Monoaminoxidaseblocker der Hydrazidreihe (Isoniazid, Isocarboxazid). Allergisch toxische Leberschäden mit Ikterus entstehen bei individueller Überempfindlichkeit nach Chlortetracyclin, Erythromycin, Thiourazil, Cholestase mit Ikterus ist bekannt durch C-17 substituierte anabole Steroide und Ovulationshemmer sowie Chlorpromazin. Einige Medikamente, wie Isoniazid, Ethionamid, Paracetamol, Phenazetin, Methotrexat, Methyldopa verursachen eine Hepatitis ähnliche, oft cirrhotische Leberzellnekrose, die tödlich sein kann.

Nephrotoxisch sind außer den kaum mehr verwendeten Quecksilberdiuretica vor allem die meisten Analgetica (Phenacetin, Salicylate, Aminophenazon), die Papillennekrosen verursachen. Einige wichtige Aminoglykosid-Antibiotica (Kanamycin, Gentamicin, Streptomycin) Polymyxin B und Cephaloridin verursachen schwere Nierentubulusschäden, Tetracycline, außer Doxocyclin, Nierenrinden-Nekrosen, Sulfonamide gelegentlich Kristallurie mit Blutungen und Koliken (Tabelle XIV).

Tabelle XIV

Dosisabhängige nephrotoxische Antibiotica und Chemotherapeutica

Amphotericin B	Polymyxin B
Capreomycin*	Polymyxin E (Colistin)
Cefaloridin	Streptomycine*
Gentamicin*	Sulfonamide (Kristalle)
Griseofulvin	Tobramycin*
Kanamycin*	Tetracycline (nach Lagerung!)
Neomycin*	Vancomycin*
PAS	Viomycin*

* Ototoxisch, besonders bei reduzierter Elimination!

Beispiele erfolgreicher Langzeittherapie

Nach der Besprechung schwerer toxischer Nebenwirkungen scheint es mir richtig zu sein, am Schluß auf einige erfolgreiche neue Möglichkeiten der Langzeittherapie chronischer Krankheiten hinzuweisen. Aus den vielen positiven Beispielen mit eindeutiger Verlängerung der Lebenserwartung bei schweren Krankheiten einige Beispiele:

Kreislauf

Bei der Herzinsuffizienz werden die altbekannten Herzglykoside und einige neue Derivate weiterhin gebraucht. Es besteht eindeutig der Trend von den Drogen zu den Reinpräparaten, die weniger unangenehme Begleiterscheinungen haben und einfacher dosierbar sind. Digoxin ist heute das wichtigste Glykosid, weil es gut resorbiert wird und rasch wirkt. Es kann analytisch im Plasma sehr genau bestimmt werden (Radioimmuno-assay), was die Kliniker und viele Praktiker schätzen. Digitoxin wird weniger verwendet als früher, obwohl seine lange Halbwertszeit gerade bei alten Patienten eine konstante Plasmakonzentration garantiert und auch bei versehentlicher Nichteinnahme – bei Gedächtnisstörungen oder Nachlässigkeit im Senium – durch die starke Bindung an den Herzmuskel keine Unterdosierung eintritt. Wir wünschen uns eine Slow-release-Tablette mit Digoxin oder eine Depotform, bei der Digoxin oder Digitoxin nur alle 7–14 Tage verabreicht werden müßte. *Proscillaridin* ist als orales Präparat in der Praxis wichtig geworden. *Medigoxin* verdrängt das nur i. v. anwendbare rasch wirkende k-Strophanthosid.

Während bei den *Antiarrhythmica* keine neuen Präparate außer dem Phenytoin für die langfristige Arrhythmieprophylaxe gefunden wurden, ist die Behandlung der Angina pectoris mit den verschiedenen neuen β -Blockern äußerst erfolgreich. Nachteilige Wirkungen auf den Herzmuskel werden mit Herzglykosiden kompensiert, also durch Kombinationstherapie!

Die *Hochdrucktherapie* ist ebenfalls erfolgreich ausgebaut worden. Je nach Schweregrad der Hypertonie genügt eine

Basistherapie mit Saluretica oder bei Jugendlichen mit β -Blockern. Schwerere Grade der Hypertonie werden kombiniert mit Reserpin, Dihydralazin, α -Methyldopa, Clonidin, Debrisoquin und anderen Antihypertensiva behandelt. Für jeden Schweregrad und zusätzliche Komplikation (verminderte Nierenfunktion oder Herzleistung) gibt es Vorzugspräparate.

Die Überlebensdauer der Hypertoniker ist gegenüber früher um ein Vielfaches verlängert worden, besonders bei der jugendlichen, malignen Hypertonie. Gegen *Arteriosklerose*, prophylaktisch oder therapeutisch, gibt es leider nur Mittel (Clofibrat, Colestyramin) mit zweifelhafter, d. h. schwer nachweisbarer Wirkung.

Carcinom

Auch die Therapie der Tumoren und Leukämien mit Cytostatica hat Fortschritte gemacht. Wenn auch hier keine Wunderheilmittel in der nächsten Zeit zu erwarten sind, werden durch unsere Onkologen doch erstaunliche Resultate beim Lymphogranulom, bei chronischen Leukämien oder bei den relativ häufigen Mamma- und Prostatacarcinomen erreicht. Die meist toxischen Mittel werden entsprechend großer, internationaler Erfolgsstatistiken, bei denen viele Kliniken nach einem festgelegten Therapieplan mitarbeiten, in Kombinationen eingesetzt. Dazu gehören heute die verschiedenen Antimitotica (Vincaalkaloide), alkylierenden Substanzen (Cyclophosphamid, u. a.), Antimetabolica (Methotrexat, Mercaptopurin), Antibiotica (Dactinomycin, Daunorubicin, Bleomycin) und Hormone (Oestrogene, Androgene, Corticosteroide).

Infektionskrankheiten

Auch die Chemotherapie der Infektionskrankheiten hat weitere Fortschritte gemacht. Nicht nur sind viele neue Antibiotica und neue oral verwendbare Derivate des Penicillins gegen resistente Keime entwickelt worden, sondern auch ihre Toxizität wurde vermindert. Eine der interessantesten Kombinationen, wirksam auf ein breites Erregerspektrum, ist heute Cotrimoxazol, eine Mischung aus einem Sulfonamid (Sulfamethoxazol) und einem Hemmstoff der Dihydrofolsäure-Reduktase (Trimethoprim). Die gemeinsame, potenzierte sequentielle Hemmwirkung auf das Bakterienwachstum ist derjenigen des Ampicillins mindestens ebenbürtig. Die Tuberkulose ist heute eine seltenere Krankheit bei uns geworden. Dazu haben die neuen, hochwirksamen Tuberculostatica (Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol, Streptomycin, Ethionamid, Protionamid, PAS, etc.) beigetragen, die nach optimalem Plan kombiniert und wegen der Resistenzbildung immer wieder gegeneinander ausgewechselt werden.

Psychosen

Vor 2–3 Jahrzehnten hätte wohl niemand geglaubt, daß es möglich sei, Psychosen medikamentös wesentlich zu bessern, Anfallsfreiheit zu erreichen und diese bedauerlichen Menschen trotz ihres Grundleidens aus der Abgeschlossenheit der Anstalten in die Familien und die Gesellschaft zurückzuführen. Nach der Einführung der Antipsychotica (oder Neuroleptica, wie Chlorpromazin, Reserpin) sind heute neue Wirkstoffe (Butyrophenone) und vor allem auch nebenwirkungärmere Phenothiazine (Clozapin) gefunden worden, die oft während

Jahren eingenommen werden. Depot-Neuroleptica haben nach einer Injektion eine Wirkungsdauer von 7–21 Tagen. Das erleichtert die kontrollierte und gesicherte Abgabe an den Patienten und ermöglicht eine viel konstantere Plasmakonzentration. Auch bei den Anxiolytica (Tranquilizer) haben sich die Benzodiazepine (Diazepam, Oxazepam, Chlordiazepoxid) zur Behandlung von Psychoneurosen mit Angst, emotionalen und affektiven Störungen dank ihrer langen Wirkung und geringen Toxizität durchgesetzt.

Bei den Antidepressiva, die auch über lange Zeit wirken müssen, fehlen bis heute Depotpräparate. Mit Lithiumsalzen kann eine Langzeittherapie prophylaktisch Schübe verhindern. So sind wir heute in der Lage, auch psychische Erkrankungen ganz wesentlich mit Medikamenten zu bessern.

Die Therapie der *Epilepsie*, oft schon in früher Jugend notwendig, versucht durch geschickte Kombination verschiedener Antiepileptica möglichst Anfallsfreiheit zu erzielen. Oft ist dazu eine Überwachung der optimal wirksamen Plasmakonzentration (z. B. von Phenytoin) notwendig. Neue Antiepileptica mit breitem Wirkungsspektrum auf verschiedene Epilepsieformen sind in Entwicklung.

Schluß

Wenn wir überlegen, warum bei den neuen Therapieformen Pflanzenstoffe kaum eingesetzt werden, ist eine Erklärung rasch gefunden. Die neuen Medikamente sind meistens hochwirksame synthetische Verbindungen, die individuell verabreicht oder kombiniert werden können. Drogen enthalten demge-

genüber feste Arzneimittelkombinationen, deren Einzelkomponenten unterschiedliche Wirkungsdauer, biologische Verfügbarkeit und durch Nebenstoffe verursachte Wechselwirkungen besitzen. Die einzelnen Wirkungskomponenten können auch nicht individuell dosiert werden. Aus diesen Gründen hat der Weg oft vom Pflanzenextrakt bis zum reinen Wirkstoff geführt. Die Aufgabe neue Wirkungsprinzipien in die medikamentöse Therapie einzuführen, ist riesengroß, komplex, langwierig und voller Schwierigkeiten. Sie kann nur erfolgreich gelöst werden bei bester Zusammenarbeit aller Beteiligten, die miteinander Informationen, Ideen und therapeutische Erfahrungen austauschen. Gerade hier scheint mir die Zusammenarbeit zwischen Apothekern und Arzt besonders sinnvoll und erfolgsversprechend zu sein.

Literatur

Allgemeine Artikel

1. AMA Drug Evaluations, Publishing Sciences Group. Inc. Littleton, Massachusetts 3. Ed. 1977, by American Medical Association.
2. Avery, G. S.: Drug Treatment Principles and Practice of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Sydney, Australia 1976, ADIS-Press.
3. Brodie, B. B. and W. M. Heller: Bioavailability of Drugs, Proceedings of the Conference on Bioavailability of Drugs Washington 1971, Basel 1972, S. Karger.

4. Curry, S. H.: Drug Disposition and Pharmacokinetics with a Consideration of Pharmacological and Clinical Relationships, Oxford 2. Ed. 1977, Blackwell Scientific Publications.
5. Dost, F. H.: Grundlagen der Pharmakokinetik, 2. Auflage, Stuttgart 1968, Thieme Verlag.
6. Forth, W., D. Henschler und W. Rummel: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 2. Auflage, Bibliographisches Institut Mannheim, Wien, Zürich, 1977.
7. Gladtko, E. und H. M. von Hattingberg: Pharmakokinetik, 2. Auflage, Berlin 1977, Springer.
8. Grahame-Smith, D. G.: Drug Interactions, London 1977, Macmillan Press Ltd.
9. Griffin, J. P. and D. F. D'Arcy: A Manual of Adverse Drug Interactions, Bristol 1975, Wright and Sons Ltd.
10. Hansten, P. D.: Drug Interactions, Clinical Significance of Drug-Drug Interactions and Drug Effects on Clinical Laboratory Results 2. Ed. Philadelphia 1973, Lea and Febiger.
11. Kummerle, H. P., E. R. Garrett und K. H. Spitzky: Klinische Pharmakologie und Pharmakotherapie, 3. Auflage, München 1976, Urban und Schwarzenberg.
12. Löhr, G. W. und H. D. Waller: Pharmakogenetik und Präventivmedizin, Stuttgart 1966, Thieme.
13. Rescigno, A. and G. Segre: Drug and Tracer Kinetics, Waltham Massachusetts 1966, Blaisdell Publishing Company.
14. Swidler, G.: Handbook of Drug Interactions, New York 1971, Wiley Interscience.

Spezielle Literatur auf Anfrage.

*Adresse: Prof. Dr. P. G. Waser,
Pharmakologisches Institut
der Universität Zürich,
Gloriastr. 32, Zürich 8006, Schweiz*