

6

Pharmakokinetik

6.1 Allgemeine Grundlagen

W. E. Müller, C. Hiemke und P. Baumann

6.1.1. Grundlegende Aspekte

Die Entscheidung zum Einsatz eines bestimmten Medikaments wird zunächst von seinen pharmakodynamischen Eigenschaften bestimmt, d. h. der qualitative Aspekt der erwünschten Wirkung steht initial im Vordergrund. Quantitative

Fragen schließen sich an, denn die Substanz sollte in genau richtiger Konzentration an den Wirkort, im Falle der Psychopharmaka in das zentrale Nervensystem (ZNS), gebracht werden. Ist die Konzentration am Wirkort zu hoch, können unerwünschte Arzneimittelwirkungen dominieren, ist die Konzentration zu niedrig,

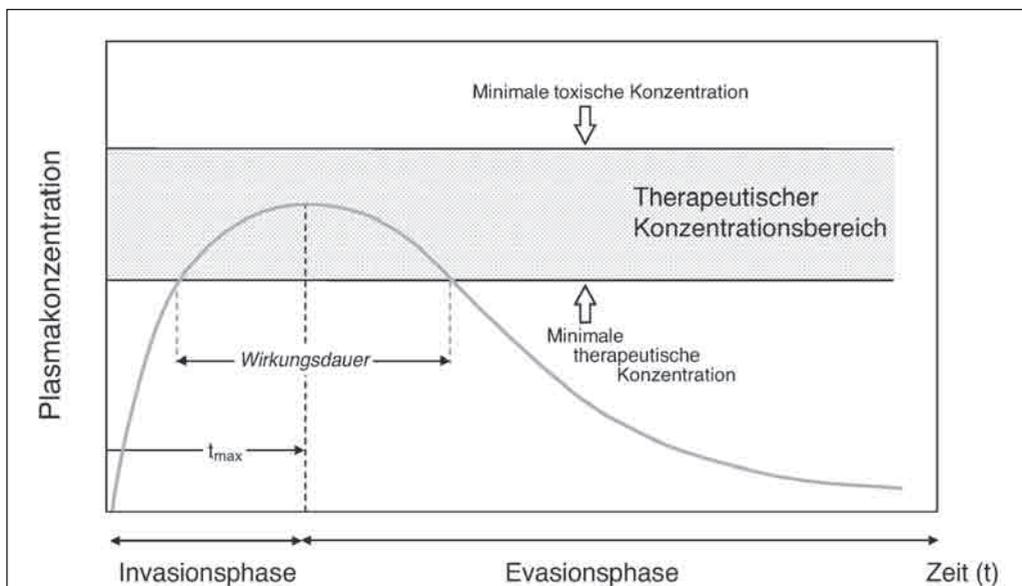


Abbildung 6.1.1: Schematische Darstellung eines Plasmaspiegelverlaufes nach oraler Applikation

wird die therapeutische Wirkung nicht ausreichend sein (Abb. 6.1.1). Die Pharmakokinetik beschreibt und erklärt diese Zusammenhänge, insbesondere den zeitlichen Konzentrationsverlauf der Medikamente und ihrer Metabolite in Flüssigkeiten und Geweben des Körpers. Sie versucht auch zu erklären, welche biologischen Mechanismen für diese Vorgänge verantwortlich sind. Gute Kenntnisse der pharmakokinetischen Kerndaten einer eingesetzten Substanz sind die Voraussetzung dafür, dass der richtige Medikamenteneffekt in richtiger Intensität zur richtigen Zeit in ausreichender Wirkdauer mit einem Minimum an unerwünschten Wirkungen erreicht wird.

Die Pharmakokinetik eines Medikaments wird hauptsächlich durch dessen physikochemische Eigenschaften wie Struktur, Fettlöslichkeit oder Ionisierbarkeit bestimmt, nicht durch dessen pharmakologische Eigenschaften. Pharmakologisch identisch wirksame Substanzen können sehr unterschiedliche pharmakokinetische Eigenschaften haben. Aber auch durch die individuelle Disposition kann die Pharmakokinetik eines Medikaments von Patient zu Patient sehr unterschiedlich sein. Dies wird zum einen durch die genetisch determinierte Ausstattung der Leber mit arzneimittelabbauenden Enzy-

men und der Darmmukosa oder der Blut-Hirnschranke mit Transportproteinen bestimmt. Modulierend sind auch Alter, Lebensgewohnheiten oder Krankheit, die auch die arzneimittelabbauenden Enzymaktivitäten aber auch praktisch alle anderen Aspekte des pharmakokinetischen Phänotyps ausmachen (Abb. 6.1.2). Wegen der interindividuellen Variabilität des pharmakokinetischen Phänotyps sind pharmakokinetische Kenngrößen, die für psychotrope oder andere Medikamente in den Herstellerinformationen oder in Lehrbüchern angegeben werden, keine Materialkonstanten, sondern Mittelwertangaben. Der individuelle pharmakokinetische Phänotyp und seine Abweichungen von der „Norm“ sind daher bei der Wahl des Medikaments und der Dosierung zu berücksichtigen. Dabei ist auch zu beachten, dass pharmakokinetische Kenngrößen oft nicht normal verteilt sind.

Die Pharmakokinetik beschreibt den Zeitverlauf der Wirkstoffkonzentration im Organismus (Abb. 6.1.1). Bei Psychopharmaka wäre die Kenntnis der Wirkstoffkonzentration am Wirkort (ZNS) wünschenswert. Dies ist beim Menschen nicht möglich; die Wirkstoffkonzentration kann nur im Blut ermittelt werden. Trotz dieser Limitierung sind pharmakokinetische Informationen möglich und können für eine The-

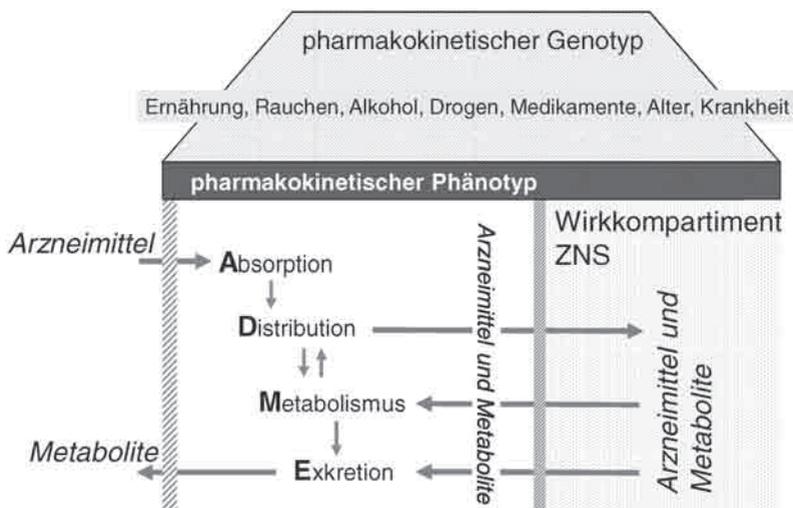


Abbildung 6.1.2: Phasen der Pharmakokinetik und deren Abhängigkeiten von der genetischen Grundausstattung (pharmakokinetischer Genotyp) und von weiteren, meist externen Faktoren. Der pharmakokinetische Phänotyp bestimmt, welche Konzentrationen einer verabreichten Dosis den Wirkort erreichen und wie lange das Arzneimittel wirkt.

rapie mit Psychopharmaka dienlich sein, denn die Grundannahme bei der klinischen Pharmakokinetik geht davon aus, dass es zwischen erwünschten und unerwünschten Wirkungen eines Arzneimittels und seiner Konzentration im Blut eine Beziehung gibt (Abb. 6.1.1). Dies ist für viele Medikamente nachgewiesen. Für viele Psychopharmaka fehlt allerdings ein solcher Nachweis. Dieser ist insbesondere dann schwer zu führen, wenn eine zeitliche Latenz zwischen Konzentration und Effekt besteht, z. B. bei einer antidepressiven oder antipsychotischen Wirkung.

Eine weitere Annahme bei der klinischen Pharmakokinetik geht davon aus, dass die Konzentrationen der Arzneimittel in der systemischen Zirkulation mit den Konzentrationen im Wirkkompartiment (meist ZNS) korrelieren. Dies ist für viele Psychopharmaka aus der Gruppe der Antidepressiva, Antipsychotika, Antidementiva und Anxiolytika tierexperimentell nachgewiesen worden.

Ein typischer Blutspiegelverlauf nach oraler Applikation ist in Abbildung 6.1.1 gezeigt. Nach oraler Einnahme nimmt der Blutspiegel der Substanz mit der Zeit langsam zu, erreicht bei ausreichender Dosis den minimalen therapeutischen Bereich (Invasionsphase), liegt dann für

eine bestimmte Zeit im therapeutisch benötigten Plasmakonzentrationsbereich und wird danach durch Eliminationsprozesse langsam abgebaut (Evasionsphase). Die Evasionsphase ist somit für die Dauer, in der sich das Medikament in einem therapeutisch erwünschten Plasmakonzentrationsbereich befindet, von essentieller Bedeutung. Bei vielen Substanzen kann sich die Evasionsphase aus verschiedenen Prozessen zusammensetzen (Abb. 6.1.3). Wie hier am Beispiel einer intravenösen Applikation gezeigt, kann in der halblogarithmischen Darstellung der Abbau der Plasmakonzentration in 2 lineare Prozesse zerlegt werden, eine α -Phase mit kurzer und eine β -Phase mit längerer Zeitkonstante.

Die α -Phase, die im gewählten Beispiel sehr deutlich ausgeprägt ist, wird meist von Umverteilungsphänomenen bestimmt. Der Wirkstoff erscheint zunächst in sehr hoher Konzentration im Blut und wird dann in Abhängigkeit von der Durchblutung und der vorhandenen Gewebemenge in die einzelnen Organe verteilt (Abb. 6.1.4, 6.1.5). Dies bedeutet, dass in der initialen Phase der sehr hohen Plasmakonzentration der Wirkstoff v. a. in den Organen, die sehr stark durchblutet werden, angereichert wird. Dies gilt besonders für das ZNS.

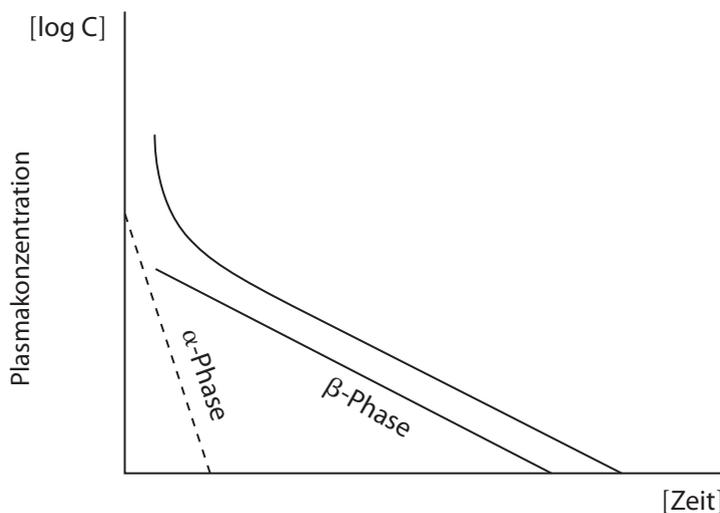


Abbildung 6.1.3: Plasmakonzentrationsverlauf nach i.v.-Applikation in halblogarithmischer Auftragung. Die Plasmakonzentrationsverlaufskurve kann in 2 lineare Phasen zerlegt werden: α -Phase, bei der die Abnahme des Plasmakonzentrations durch Verteilung ins Gewebe bestimmt ist, k und β -Phase, die die terminale Elimination beschreibt. Die Zeit, in der in der β -Phase der Plasmakonzentrations um die Hälfte abnimmt, wird als Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) bezeichnet.

Bei oraler Gabe eines Arzneimittels im Organismus ablaufende Vorgänge

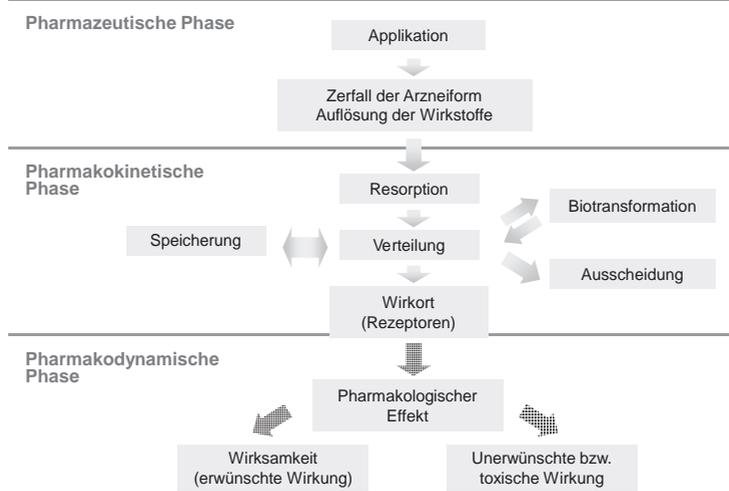


Abbildung 6.1.4: Die pharmakokinetischen Schritte von der Einnahme einer oralen Arzneiform (z. B. Tablette) über Resorption, Verteilung und Elimination. Alle Prozesse stehen in einem dynamischen Gleichgewicht zueinander.

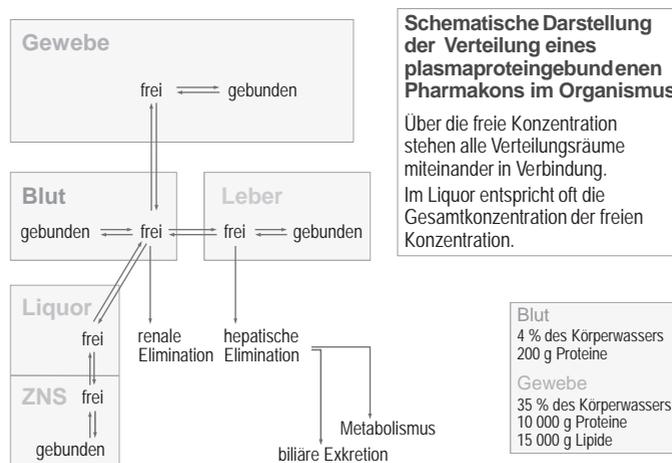


Abbildung 6.1.5: Schematische Darstellung der Verteilung eines an Plasmaproteine gebundenen Pharmakons im Organismus. Über die freie Konzentration stehen alle Verteilungsräume miteinander in Verbindung. Im Liquor entspricht oft die Gesamtkonzentration der freien Konzentration.

Da in den Organen die Substanzkonzentration mit abfallendem Plasmaspiegel wieder abnimmt, verhält sich hier der Konzentrationsverlauf ähnlich wie der Plasmaverlauf. Dieses Phänomen nutzt man z. B. bei der i.v.-Narkose aus (Propofol oder Benzodiazepine), wo die Determinierung der Bewusstseinsausschaltung ausschließlich von Rückverteilungsphänome-

nen (aus dem Gehirn in periphere Gewebe) bestimmt wird und nicht etwa von einer terminalen Eliminationsgeschwindigkeit (β -Phase), die z. B. beim Diazepam mehrere Tage betragen kann. Solche Umverteilungsphänomene spielen bei der Terminierung der Wirkung vieler Psychopharmaka eine Rolle. Sie äußern sich immer dann, wenn nach akuter (parenteraler aber auch

oralen) Applikation initial sehr ausgeprägte, zentrale erwünschte oder auch unerwünschte Wirkungen gesehen werden, die sehr viel schneller sistieren, als man es von der pharmakokinetischen Eliminationsgeschwindigkeit her erwarten würde. Die eigentliche terminale Eliminationsphase (β -Phase, vgl. Abb. 6.1.3) wird nur bei wenigen Psychopharmaka durch eine direkte renale Elimination bestimmt (z. B. Lithium). Bei den meisten Substanzen ist eine Metabolisierung in der Leber (s. u.) der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Elimination.

Medikamente und auch Psychopharmaka werden vom Organismus in der Regel als Fremdstoffe erkannt, die weder als Brennstoff noch als Baustoff, noch als essenzieller Nahrungsbestandteil verwertbar sind. Der Mensch hat im Verlauf der Evolution den Umgang mit solchen Fremdstoffen gelernt, die häufig potenziell toxische Abkömmlinge von Pflanzeninhaltsstoffen sind. Viele Mechanismen sorgen dafür, dass unser Körper mit diesen Fremdstoffen nicht oder nur wenig belastet wird. Gegenüber diesen Abwehrmechanismen muss das Medikament bestehen, um eine Wirkung zu erzielen. Psychopharmaka haben es dabei besonders schwer. Sie müssen nach meist oraler Einnahme im Magen oder Darm freigesetzt werden (Liberation), während der Passage durch den Magen-Darm-Trakt resorbiert werden (Absorption), die Biotransformation in der Leber überstehen (Metabolismus) und schließlich während der Verteilung im Körper (Distribution) die Blut-Hirn-Schranke überwinden, um im Gehirn wirksam zu werden, bevor sie dann wieder ausgeschieden werden (Exkretion). Eine Zusammenfassung der pharmakokinetischen Phasen Resorption, Distribution, Metabolisierung und Exkretion ist in Abbildung 6.1.4 dargestellt.

6.1.2 Resorption

Die erste pharmakokinetische Phase im engeren Sinne ist die Resorption (Abb. 6.1.4), bei oraler Einnahme die enterale Resorption. Diese hängt ab von der Größe und von physikochemischen Eigenschaften des Pharmakons, insbesondere Ionisierbarkeit und Fettlöslichkeit.

Die meisten Psychopharmaka haben ein Molekulargewicht zwischen 200–500 Da und viele sind amphiphiler Natur meist durch eine basische (Antidepressiva, Antipsychotika), seltener durch eine saure (Valproinsäure, Barbiturate) funktionelle Gruppe, die geladen oder ungeladen sein kann. Sie passieren die Magen-Darm-Wand und müssen dabei, ebenso wie bei der späteren Wanderung zum Erfolgsorgan, viele biologische Membranen überwinden. Zellmembranen bestehen aus einer Lipiddoppelschicht mit eingelagerten Proteinmolekülen.

Die Aufnahme eines Medikaments kann durch verschiedene Mechanismen erfolgen, durch

- Diffusion durch die Lipidschicht oder Poren,
- erleichterte Diffusion über nicht aktiven Transport,
- aktiven Transport unter Verbrauch von Energie,
- Endozytose,
- Diffusion oder Filtration via interzelluläre Spalten.

Für die meisten Psychopharmaka ist nach derzeitigem Wissen die Diffusion durch die Lipiddoppelschicht der Membran der bevorzugt beschrittene Weg, wobei der Konzentrationsgradient die treibende Kraft darstellt. Dabei spielt auch der Ionisierungsgrad der Substanz eine Rolle. Die Lipidmembran wird bevorzugt im nichtionisierten Zustand durchwandert. Der saure pH-Wert im Magen verzögert bei den meist basischen Psychopharmaka die Resorption. Liegt intrazellulär ein saurer pH-Wert vor, dann kann es zum so genannten ion trapping kommen. Dabei wird das basische Medikament in ungeladener Form aufgenommen und intrazellulär protoniert. In geladener Form ist der Wiederaustransport erschwert. Begünstigt wird die Resorption von Psychopharmaka durch die meist gute Fettlöslichkeit, die durch Messungen der Verteilung (in ungeladener Form) z. B. zwischen n-Oktanol und Wasser gemessen werden kann.

Hauptresortionsort für orale Psychopharmaka ist der Dünndarm. Die große Oberfläche der Darmmukosa begünstigt die Resorption.

Befunde der letzten Jahre haben allerdings gezeigt, dass das Intestinum auch eine aktive Barrierefunktion ausüben kann (Kivistö et al. 2004; Zhang und Benet 2001), indem in der Darmmukosa metabolisiert wird und indem die durch Diffusion aufgenommenen Arzneimittel durch aktive Transportvorgänge wieder in das Darmlumen exportiert werden.

6.1.3 Verteilung

Nach Erscheinen in der Blutbahn verteilt sich der Wirkstoff über den Organismus (Abb. 6.1.4). Während in der Initialphase die Durchblutung der einzelnen Gewebe eine wichtige determinierende Größe ist (s. o.), bestimmen im Weiteren die Größe des jeweiligen Gewebekompartiments und die Fettlöslichkeit des Arzneimittels (Lipophilie) die Verteilung. Dies ist schematisch in Abbildung 6.1.5 gezeigt. Hat der Wirkstoff eine ausreichende Affinität zu Gewebestrukturen (das gilt für die meisten gut fettlöslichen Arzneistoffe), wird er sich nicht nur gleichmäßig in alle Kompartimente verteilen, sondern sich auch in Gewebestrukturen anreichern. Hierbei spielen quantitativ gesehen die Plasmaproteine nur eine geringe Rolle. Aus dem Verteilungsschema wird ersichtlich, dass der Wirkstoff zum größten Teil in dem großen Kompartiment der Gewebeproteine gebunden sein wird. Während dieses Verteilungsprozesses steht die freie Konzentration im Plasma mit den freien Konzentrationen des Wirkstoffs in anderen Kompartimenten im Gleichgewicht. In Kompartimenten, in denen anreichernde Proteine fehlen (z. B. Liquor), kann die Gesamtkonzentration der freien Konzentration in anderen Geweben entsprechen. Wichtig an dem Verteilungsschema (vgl. Abb. 6.1.5) ist die Tatsache, dass bezogen auf den Gesamtorganismus das Plasma nur ein sehr kleines Kompartiment darstellt. Besitzt der Wirkstoff zudem eine hohe Affinität zu Gewebekomponenten, erklärt das Verteilungsschema sehr deutlich, warum für Wirkstoffe mit hoher Gewebepbindung und meist hoher Lipophilie nur der geringste Teil der verabreichten Dosis im Plasma als Plasmaspiegel nachweisbar ist.

Lipophile Arzneistoffe haben als pharmakokinetische Kenngröße ein sehr großes Verteilungsvolumen (Tab. 6.1.1). Je größer das Verteilungsvolumen, desto kleiner ist der Anteil der applizierten Dosis, der sich im Plasma befindet. Die Tabelle zeigt, dass sehr viele Psychopharmaka extrem große Verteilungsvolumina haben, d. h. bei diesen Substanzen liegt nur ein Bruchteil der verabreichten Dosis im Plasma in freier oder gebundener Form vor.

Das Verteilungsvolumen (V) ist damit ein Maß für die Verteilung der Plasmakonzentration (C) und der im Organismus vorhandenen Gesamtmenge (M) des Pharmakons:

$$V = M / C$$

In der Praxis wird das Verteilungsvolumen nach der folgenden Gleichung aus der Clearance (CL) und der Eliminationskonstante (k_e , Kap. 6.4) berechnet:

$$V = CL / k_e$$

Die meisten Psychopharmaka weisen wegen ihrer guten Fettlöslichkeit hohe Verteilungsvolumina auf (Tab. 6.1.1). Für Amitriptylin beträgt beispielsweise das Verteilungsvolumen 14. Daraus ist abzulesen, dass Amitriptylin bevorzugt im Gewebe gebunden wird. Aus dem Verteilungsvolumen kann allerdings nicht geschlossen werden, wie hoch die Konzentrationen im Gehirn oder in anderen Organen sind. Das Verteilungsvolumen ist primär ein theoretischer Wert.

Das Gehirn ist besonders gut durchblutet, und ein dichtes Netzwerk feinsten Kapillaren sorgt für einen raschen Stoffaustausch zwischen Blut- und Hirnmilieu. Die meisten Psychopharmaka sind lipophil, daher gelangen sie rasch in ihr Zielgewebe, wahrscheinlich über passive Diffusion. Der Übertritt in das Zentralnervensystem ist allerdings ein Problem, da das Gehirn durch sehr effektive Barrieren – die Blut-Hirn-Schranke und die Blut-Liquor-Schranke – vor Fremdstoffen geschützt ist. Eine Abdichtung des interzellulären Spalts durch so genannte tight junctions und eine verminderte vesikuläre Transzytose sorgen für eine geringe transendo-

Tabelle 6.1.1: Verteilungsvolumina (VD) und terminale Eliminationshalbwertszeiten ($t_{1/2}$) wichtiger Psychopharmaka beim Menschen

	VD (l /kg)	$t_{1/2}$ (h)
Amisulprid	5	12
Amitriptylin	14	16
Carbamazepin	1,4	15
Chlorpromazin	21	30
Citalopram	14	33
Clonazepam	3	23
Desipramin	34	18
Diazepam	1,1	43
Doxepin	20	17
Haloperidol	18	18
Imipramin	23	18
Lithium	0,8	22
Lorazepam	1,3	14
Nitrazepam	1,9	26
Nortriptylin	18	31
Olanzapin	15	7
Oxazepam	1,0	8
Phenytoin	0,6	6–24
Quetiapin	10	4
Sertralin	25	30
Reboxetin	32	12
Risperidon	1	4
Temazepam	1,1	8
Triazolam	1,1	2,3
Venlafaxin	6	4

VD errechnet sich aus der Formel $V_D = D/C_0$, wobei D die gegebene Dosis (i.v.) ist und C, die fiktive Ausgangskonzentration im Plasma (unter der Annahme einer vollständigen Verteilung der Dosis ohne schon stattfindende Elimination). Eine Substanz, die sich nur im Blutwasserraum verteilen würde, hätte in diesem System ein Verteilungsvolumen von 0,06. Das Verteilungsvolumen von Phenytoin (0,6) entspricht ungefähr dem Körperwasserraum. Verteilungsvolumina > 1 sind nur möglich, wenn sich die Substanz in bestimmten Organen in wesentlich höherer Konzentration befindet als im Plasma.

theliale Permeabilität. Nur in neurosekretorisch aktiven Hirnregionen, wie im hypothalamisch-hypophysären System, sind die Gefäße durchlässig. Hier wird die Schrankenfunktion durch spezialisierte Gliazellen übernommen. Ähnliches gilt für den Plexus choroideus, der aus Blutplasma den Liquor cerebrospinalis abscheidet. Plexusepithelzellen, die ebenfalls durch tight junctions abgedichtet sind, bilden die Blut-Liquor-Schranke (Gherzi-Egea und Strazielle 2001; Graff und Pollack 2004).

Für die Verteilung von Psychopharmaka in ihr Wirkkompartiment ist die Blut-Hirn-Schranke die quantitativ wichtigste Barriere.

Ob die Blut-Liquor-Schranke von pharmakologischer Bedeutung ist, ist derzeit unklar. In der Blut-Hirn-Schranke erfolgt der Stoffaustausch zwischen Blut und Gehirn zunächst über Endothelzellen, welche die Blutkapillaren eng umschließen (Abb. 6.1.6). Die Endothelzellen sind reichlich mit Perizyten ausgestattet, die ihrerseits von Gliazellen (Astrozyten) umgeben sind, über die dann schließlich die Nervenzellen versorgt werden. Endothelzellen, Perizyten und Gliazellen stehen über die Extrazellulärmatrix in engem Kontakt und tragen gemeinsam zur dynamischen Aufrechterhaltung der Schrankenfunktion bei. Distinkte Transportproteine, die in

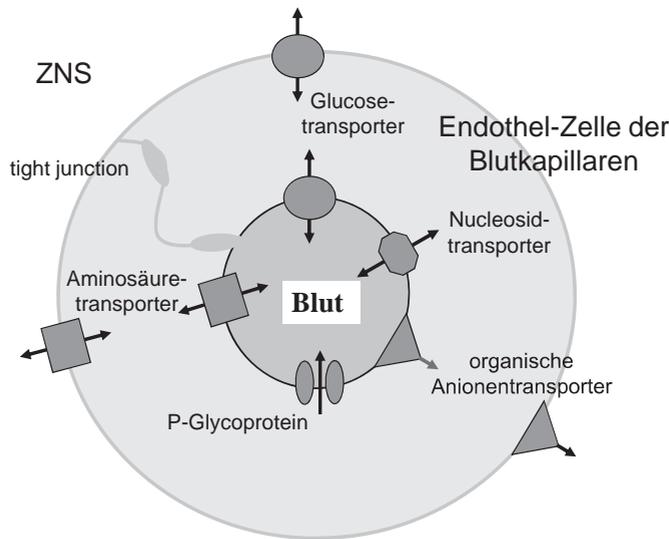


Abbildung 6.1.6: Endothelzelle der Blut-Hirn-Schranke und deren Ausstattung mit Transportproteinen, die für einen gerichteten Transport niedermolekularer Stoffe sorgen. Für Arzneimittel, darunter auch Psychopharmaka, ist der ABC-Effluxtransporter P-Glykoprotein besonders wichtig. Über Pgp werden sie aus dem Hirnkompartiment von apikal nach luminal in den Blutkapillarraum transportiert. Endothelzellen sind durch tight junctions fest verbunden, um einen parazellulären Transport zu verhindern. (Nach Lee et al. 2001; Schinkel und Jonker 2003)

den Endothelzellen exprimiert werden, sorgen für einen gerichteten Stoffaustausch (Abb. 6.1.6).

Glucose kann in beide Richtungen transportiert werden. Der Eintransport ist allerdings bevorzugt, da Glucosetransporter in höherer Konzentration auf der apikalen Seite als auf der luminalen Seite exprimiert werden. Für die Kontrolle der Passage von Medikamenten in das Gehirn scheint Pgp, das auch als Effluxtransporter der Darmmukoszellen vorkommt (Kap. 6.1.2), von besonders großer Bedeutung zu sein. Auch Psychopharmaka wurden als Substrate von Pgp identifiziert (Doan et al. 2002; Doran et al. 2005). Medikamente, die Substrate von Pgp sind, werden nach Passage der Blut-Hirn-Schranke unter Aufwand von Energie wieder exportiert (Fromm 2004). Sie werden demnach im Gehirn nicht oder nur beschränkt akkumuliert. Das Antiemetikum Domperidon ist z. B. ein effektiver Blocker von Dopamin-D₂-Rezeptoren. Es ist ähnlich lipophil wie Haloperidol, wirkt jedoch nicht als Antipsychotikum, weil es Substrat von Pgp ist und deshalb im Gehirn keine ausreichenden Konzentrationen eingestellt werden. Für eine Reihe von An-

tidepressiva ist an Mausmutanten, die kein aktives Pgp besitzen, nachgewiesen worden, dass die Konzentrationen im Gehirn dieser Tiere höher sind als in Tieren mit intaktem Pgp (Uhr et al. 2003). Es ist anzunehmen, dass Pgp für die Kinetik und Dynamik von einigen Psychopharmaka bedeutsam ist. Es ist jedoch noch unklar, inwieweit solche Tiermodelle für den Menschen Gültigkeit haben und inwiefern Pgp für die praktische Psychopharmakotherapie relevant ist. Unklar ist dabei auch, ob Pgp bei Wechselwirkungen von Arzneimitteln eine Rolle spielt (Lin 2003; Liu und Hu 2000; Pal und Mitra 2006). Die Aufklärung der funktionellen Bedeutung von Pgp und anderen Transportproteinen ist in der pharmakologischen Grundlagenforschung derzeit hochaktuell.

6.1.4 Elimination

Sind die Umverteilungsprozesse abgeschlossen, wird die Abnahme des Plasmaspiegels ausschließlich von den Eliminationsprozessen getragen. Aus der linearen Komponente der β -Phase lässt

sich die terminale Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) errechnen (Abb. 6.1.3). Sie gibt an, in welcher Zeit sich eine vorhandene Plasmakonzentration in der β -Phase (Eliminationsphase) um die Hälfte reduziert. Die terminale Eliminationshalbwertszeit ist unabhängig von der tatsächlich vorliegenden Plasmakonzentration. Sie ist die wichtigste pharmakokinetische Kenngröße eines bestimmten Arzneimittelstoffes (vgl. Tab. 6.1.1) beim Menschen. Sie gibt Auskunft darüber, wie schnell der Wirkstoff aus dem Organismus eliminiert wird. Sie kann natürlich von Individuum zu Individuum schwanken und sich vor allen Dingen bei pathologischen Veränderungen der Eliminationsorgane deutlich verlängern. Zusammen mit der Dosis ist sie die wesentliche Determinante für die Höhe des zu erreichenden Arzneistoffspiegels bei einer Dauermedikation (s. Kap. 6.2.4).

Die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$), auch terminale oder dominierende Halbwertszeit genannt, ergibt sich aus dem zeitlichen Verlauf der Konzentration im Plasma nach Abschluss einer Verteilungsphase aus der Eliminationskonstante k_e :

$$k_e = \ln 2 / t_{1/2}$$

Demnach ist

$$t_{1/2} = \ln 2 / k_e = 0,693 / k_e$$

Sind Clearance und Verteilungsvolumen bekannt, so lässt sich auch daraus die Eliminationskonstante (k_e) berechnen:

$$k_e = CL / V$$

Demnach nimmt die Plasmakonzentration eines Pharmakons umso rascher ab, je größer die Clearance, d. h. die Eliminationsfähigkeit, ist. Die Plasmakonzentration nimmt langsam ab, wenn das Volumen, aus dem das Pharmakon entfernt werden muss, groß ist.

Die Clearance ist ein Maß für die Fähigkeit des Organismus, ein Pharmakon zu eliminieren. Die Clearance umfasst die Exkretionsleistung der Niere und andere Prozesse, etwa die Metabolisierung in der Leber oder die Ausscheidung über die Galle. Die totale Clearance

(CL) ist die Summe aus renaler Clearance (CL_R) und extrarenaler Clearance (CL_{NR}) und lässt sich nach i.v.-Gabe einer Einzeldosis eines Medikaments durch Messung der Plasmakonzentrationen nach folgender Beziehung ermitteln:

$$CL = M / AUC$$

Dabei ist M die in den systemischen Kreislauf gelangte Menge des Pharmakons und AUC die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve. In der Praxis wird die Clearance unter Einbeziehung der Bioverfügbarkeit (F) berechnet:

$$CL = F \cdot \text{Dosis} / AUC$$

Die Clearance kann interindividuell variieren, da sie vom individuell variablen Metabolismus abhängig ist. Sie kann im Extremfall gegen Null gehen, z. B. genetisch bedingt durch das Fehlen eines für den Abbau wesentlichen Enzyms oder durch Enzymhemmung bei Arzneimittelwechselwirkungen.

Es muss davor gewarnt werden, die pharmakokinetische Eliminationshalbwertszeit mit einer biologischen Halbwertszeit oder einer Halbwertszeit der therapeutischen Wirkung zu verwechseln. Diese pharmakodynamischen Größen können, müssen aber nicht mit der pharmakokinetischen Eliminationshalbwertszeit übereinstimmen.

Ein Sonderfall der Elimination ist die sog. präsystemische Elimination oder auch „first-pass“-Metabolismus bezeichnet. Hierunter versteht man das Phänomen, dass der venöse Abfluss des Magen-Darm-Trakts zunächst über die Pfortader in die Leber gelangt (Abb. 6.1.7). Haben die Mukosa des Dünndarms oder die Leber nun eine besonders hohe Kapazität einen bestimmten Wirkstoff zu metabolisieren, so wird schon bei der ersten Passage ein Großteil des aus dem Magen-Darm-Trakt resorbierten Wirkstoffs metabolisiert und damit eliminiert. Dies bedeutet, dass nur ein kleiner Teil der oral applizierten Dosis systemisch zur Verfügung steht bzw. bioverfügbar ist.

Ein ausgeprägter First-pass-Metabolismus ist der wichtigste Grund für eine geringe orale Bioverfügbarkeit. Er erklärt, dass eine Substanz

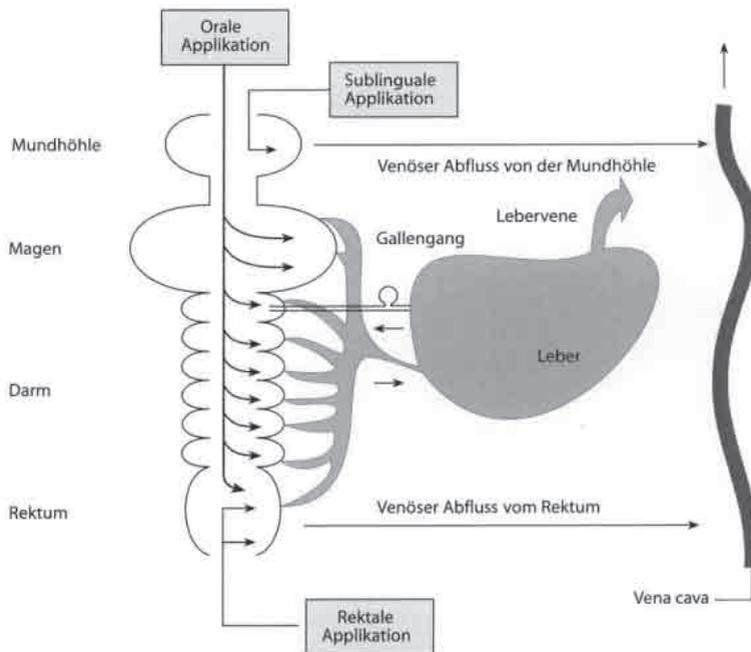


Abbildung 6.1.7: Venöser Abfluss aus Mundhöhle und Gastrointestinaltrakt. Ein hoher First-Pass-Metabolismus nach oraler Applikation ist immer dann zu sehen, wenn der Wirkstoff schon während der Resorption in der Dünndarmwand oder bei der 1. Passage durch die Leber (Pfortader) zu einem hohen Prozentsatz metabolisiert wird. Neben ungenügender Resorption ist der First-pass-Metabolismus der Hauptgrund für schlechte orale Bioverfügbarkeit

trotz 100iger Resorption nur eine orale Bioverfügbarkeit von wenigen Prozent aufweisen kann. Viele Psychopharmaka, besonders Antidepressiva und Neuroleptika weisen einen ausgeprägten First-pass-Metabolismus und eine schlechte orale Bioverfügbarkeit auf. Natürlich kann eine niedrige Bioverfügbarkeit durch eine entsprechend höhere orale Dosis ausgeglichen werden. Da aber die Bioverfügbarkeit direkt von interindividuellen oder auch alters- bzw. krankheitsbedingten Schwankungen der hepatischen Elimination beeinflusst wird, ist die interindividuelle Varianz der Plasmaspiegel bei Substanzen mit schlechter Bioverfügbarkeit besonders ausgeprägt. Die Pfortader wird bei der Resorption aus der Mundhöhle oder aus dem Rektum umgangen (vgl. Abb. 6.1.7). Da aber die Resorption bei diesen Applikationsformen aus anderen Gründen unsicher ist, sind bukkale bzw. rektale Arzneiformen für Verabreichung der meisten Psychopharmaka keine allgemein gängige Alternative.

Hepatischer Metabolismus: Da lipophile Substanzen wie die meisten Psychopharmaka nach der glomerulären Filtration in den Nierentubuli weitgehend wieder rückresorbiert werden (Faustregel: bei guter Resorption im Darm eher geringe direkte renale Elimination), können diese nicht direkt renal ausgeschieden werden. Ausnahmen sind z. B. Lithium und Benzamidneuroleptika wie Amisulprid. Um die Elimination fettlöslicher Stoffe zu beschleunigen, verwendet der Körper Enzymsysteme, die diese Stoffe in hydrophilere und somit leichter renal ausscheidbare Substanzen umwandeln. Die Metabolisierung von Fremdstoffen erfolgt vor allen Dingen in der Leber und nur in untergeordnetem Maße in anderen Organen (z. B. Darm, Niere, Lunge). Die an der Biotransformation beteiligten Enzyme sind weitgehend substratspezifisch. Man unterscheidet

- die strukturgebundenen Enzyme, die hauptsächlich in der Membran des endoplasmatischen

Tabelle 6.1.2: Unterteilung der hepatischen Eliminationsprozesse und ihre Veränderung im Alter

Phase-1-Reaktionen	Phase-2-Reaktionen
Hydroxylierung	Glukuronidierung
N-Desalkylierung	Sulfatierung
Nitro-Reduktion	Acetylierung
Sulfoxidierung	
Hydrolyse	
Oft im Alter	Meist im Alter
Relevant	nicht relevant
Verlangsamt	verändert

Phase-I-Reaktionen beinhalten direkte chemische Veränderungen am Wirkstoffmolekül und erfordern andere metabolisierende Enzyme als die Phase-2-Reaktionen, bei denen gut wasserlösliche Moleküle an aktive Gruppen des Wirkstoffmoleküls angekoppelt werden.

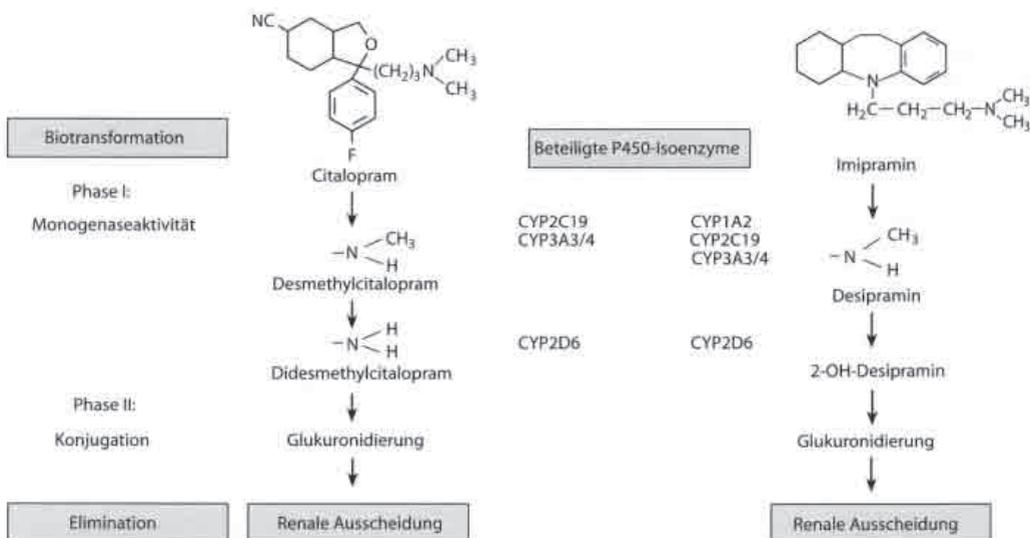
schen Retikulum (z. B. Monooxygenasen, Glukonyltransferasen) vorkommen, und

- die strukturungebundenen Enzyme, die als lösliche Enzyme im Zytosol vorliegen (z. B. Esterasen, Amidasen).

Die enzymatischen Prozesse können auf der Basis der durchgeführten Strukturveränderungen in Phase-I- und Phase-II-Reaktionen unterteilt werden (Tab. 6.1.2).

Als Phase-I-Reaktionen werden Biotransformationsmechanismen bezeichnet, die eine

oxidative, reduktive und hydrolytische Veränderung der Pharmakonmoleküle bewirken. Dagegen erfolgt bei Phase-II-Reaktionen eine Konjugation eines Arzneistoffmoleküls bzw. eines aus Phase I entstandenen Metaboliten an körpereigene Substanzen (z. B. aktivierte Glukuronsäure, Glyzin, S-Adenosylmethionin). Somit schafft in vielen Fällen die Biotransformation in Phase I oft erst die Voraussetzung für die Konjugation in Phase II und für die nachfolgende Elimination des Pharmakons (vgl. Abb. 6.1.8).

**Abbildung 6.1.8:** Schema der wesentlichen hepatischen Eliminationsschritte von Citalopram und Imipramin (nach Eckert et al. 1998)

In der Phase I sind v. a. Oxidationsreaktionen besonders wichtig. Die weitaus größte Bedeutung für die oxidative Biotransformation von Pharmaka kommt den mikrosomalen Monooxygenasen zu, welche die Hämproteine Cytochrom P-450 enthalten. Die Grundfunktion der Monooxygenasen vom P450-Typ besteht in der Einführung von molekularem Sauerstoff in das Zielmolekül. Beim Cytochrom P-450 handelt es sich nicht um ein einzelnes Enzym, sondern um eine durch eine Supergenfamilie kodierte Gruppe von Enzymen (CYP-Enzyme; Tab. 6.1.9). Um eine sichere Zuordnung dieser Enzyme zu ermöglichen, wurde eine Nomenklatur entwickelt, die die Enzyme auf der Basis von Homologien der Aminosäuresequenzen in Familien und Subfamilien unterteilt (vgl. Abb. 6.1.9). Die CYP-Isoenzyme können in 2 Klassen eingeteilt werden: mitochondriale und mikrosomale Enzyme. Die CYP-Enzyme der inneren Mitochondrienmembran sind bei der Steroidsynthese von Bedeutung (Familien 7, 11, 19, 21, 27),

während die Enzyme in den mikrosomalen Membranen (Familien 1, 2, 3, 4) Xenobiotika wie z. B. die Arzneistoffe metabolisieren. In der letzten Gruppe zählen CYP1A2, CYP2C9/10, CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A3/4 zu den wichtigsten Isoenzymen (Nebert et al. 1991), die sich allerdings in ihrer Substratspezifität erheblich unterscheiden (vgl. Abb. 6.1.9).

Die P450-Enzyme werden zu 90–95 % in der Leber exprimiert, aber auch in Lunge, Darmmukosa, Niere und sogar im Gehirn finden sich CYP-Isoenzyme. Das in der menschlichen Leber am stärksten exprimierte Isoenzym ist CYP3A4. Es macht im Durchschnitt 30 % der CYP-Isoenzyme aus. CYP2D6 ist das am besten untersuchte Isoenzym, allerdings spielt es quantitativ in der Leber eine untergeordnete Rolle. Die Expression der einzelnen CYP-Isoenzyme kann inter- und intraindividuell stark variieren. Dies hängt einerseits vom Genotyp des Patienten ab (s. u.), variiert aber auch in Abhängigkeit von Alter, Lebensgewohnheiten, Erkrankung, Me-

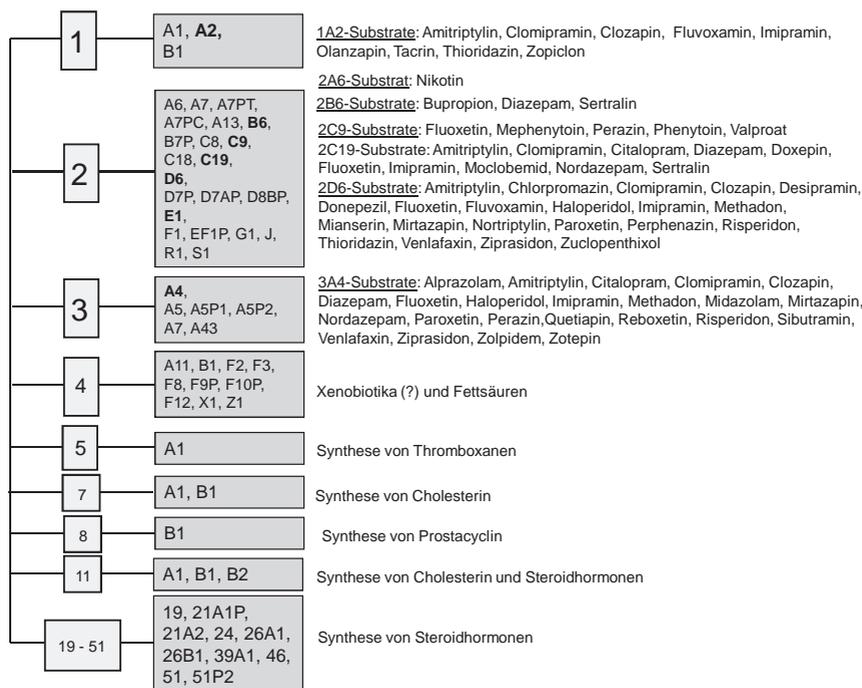


Abbildung 6.1.9: Die Familie der humanen Cytochrom-P450-Isoenzyme mit dazugehörigen Substraten. Die Isoenzyme CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4/5 sind für den Abbau vieler Psychopharmaka bedeutsam; für die Isoenzyme CYP2C9, CYP2C19 und CYP2D6 sind genetische Varianten bekannt.

dikation oder anderen Faktoren (s. Abb. 6.1.2). Raucher können beispielsweise eine höhere CYP1A2-Aktivität in der Leber besitzen als Nichtraucher.

Die meisten Psychopharmaka werden von mehr als einem Isoenzym abgebaut, denn CYP-Enzyme besitzen eine breite und überlappende Substratspezifität, und die Rolle der einzelnen Isoenzyme kann mit der Konzentration variieren. Es gibt allerdings auch Beispiele, bei denen Medikamente so gut wie ausschließlich über ein einziges Isoenzym abgebaut werden, beispielsweise Nortriptylin über CYP2D6 (Abb. 6.1.9).

Arzneimittelinteraktionen. Die Zuordnung der Substrate zu den Enzymen hat erhebliche Konsequenzen für das Interaktionspotential des Arzneistoffes: Wenn 2 Arzneistoffe über dasselbe Enzym verstoffwechselt werden, besteht die Möglichkeit einer metabolischen Interaktion. Insbesondere die Kombination eines Substrates mit einem Enzyminhibitor bzw. -induktor führt zu erheblichen Veränderungen der Plasmaspiegelkonzentration des Substrates: Im Falle des Inhibitors erhöht sich der Substratplasmaspiegel infolge eines verringerten Metabolismus; im Falle des Induktors wird das Substrat schneller abgebaut und die Substratplasmaspiegel können unter den therapeutischen Bereich absinken. Es sollte ferner nicht außer acht gelassen werden, dass auch Nahrungsmittel solche Interaktionen bewirken können, so ist z. B. Grapefruitsaft ein Inhibitor des CYP3A4. Viele andere Nahrungsmittelinteraktionen sind allerdings bisher nur sehr wenig untersucht. Abbildung 6.1.9 zeigt die wichtigsten am Stoffwechsel von Arzneimitteln beteiligten CYP-Enzyme und ihre Substrate.

Heute ist es Standard, Substanzen vor ihrer Anwendung am Patienten bezüglich ihres Potenzials pharmakokinetischer Wechselwirkungen *in vitro* zu testen (Rodrigues und Lin 2001). Viele alte Arzneimittel sind jedoch bezüglich ihres Interaktionspotenzials nicht geprüft. Um die Vorhersage von Wechselwirkungen zu erleichtern, sind Computerprogramme hilfreich. Über das Internet verfügbar sind z. B. die Programme PsiacOnline (<http://www.psiac.de/>) oder MediQ (<http://www.mediq.ch/>). Hilfreich sind auch Tabellenwerke, die Daten über die

CYP-Substrat- und Inhibitoreigenschaften von vielen Medikamenten enthalten (z. B. Benkert und Hippus 2007). In der Regel fehlt allerdings den Tabellenwerken eine klinische Bewertung der zu erwartenden Interaktionen.

Aufgrund genetisch bedingter Variabilität spielen die CYP-Enzyme eine große Rolle bei den interindividuellen Unterschieden von Ausmaß und Geschwindigkeit der Elimination von Psychopharmaka.

CYP2C9 ist bei wenigen Psychopharmaka am Abbau beteiligt (Abb. 6.1.9). Derzeit sind zwölf Allelvarianten bekannt. Klinische Relevanz besitzen zwei Varianten, die zu einem Funktionsverlust führen. Langsame CYP2C9-Metabolisierer kommen bei 1–3 % der Europäer vor. Wesentlich häufiger (35 %) sind intermediäre Metabolisierer (Wormhoudt et al. 1999). Bei langsamen Metabolisierern und heterozygoten Defekträgern wurden eine verminderte Clearance bzw. erhöhte Plasmakonzentrationen von Phenytoin gemessen (Ninomiya et al. 2000). Ähnliches ist für Fluoxetin zu erwarten, das ebenfalls Substrat von CYP2C9 ist.

CYP2C19 ist u. a. am Metabolismus von Citalopram und Escitalopram, Doxepin, Moclobemid, Sertralin und einigen Benzodiazepinen beteiligt (Abb. 6.1.9). Bislang sind neun Allelvarianten mit fehlender oder verminderter Enzymaktivität bekannt (Xie et al. 1999). Zwei Varianten (*2 und *3) kommen häufig vor, während die anderen sehr selten auftreten. Dabei bestehen im Vorkommen ausgeprägte ethnische Unterschiede: Gefunden werden 12–23 % homozygote Defekträger bei der orientalischen Bevölkerung gegenüber lediglich 2–5 % bei Europäern. Heterozygot defiziente Allelträger treten in Deutschland mit einer Frequenz von etwa 25 % auf, also deutlich häufiger als langsame Metabolisierer (Xie et al. 1999). Bei Patienten mit defektem CYP2C19, die Diazepam einnahmen, wurde über eine verlängerte Sedierung berichtet. Besonders relevant ist der CYP2C19-Polymorphismus bei Verabreichung des chiralen Protonenpumpenhemmers Omeprazol, der stereoselektiv zu 80 % über dieses Enzym abgebaut wird.

Bei CYP2D6 sind die Träger des Wildtypgens CYP2D6 extensive metabolizers (EM) mit intaktem Gen und normaler Enzymaktivität.

Mutanten ohne intaktes CYP2D6-Enzym sind poor metabolizers (PM). Es konnten bisher mehr als 50 Mutationen identifiziert werden, von denen wenigstens 15 für ein CYP2D6-Defizit verantwortlich sind (Griese et al. 1998). PM sind entweder homozygote Träger einer Mutation auf beiden Allelen oder heterozygote Träger verschiedener defekter CYP2D6-Allele. Individuen mit einem defekten und einem funktionellen CYP2D6-Allel sind mittelstarke Metabolisierer (IM). Sie haben eine eingeschränkte CYP2D6-Aktivität. Ähnliches gilt für Träger teilfunktioneller CYP2D6-Allele. Es gibt auch Mutanten mit überaktivem Enzym durch Genduplikation; diese sind ultrarapid metabolizers (UM). Etwa 5–10 % der europäischen Bevölkerung sind PM; UM finden sich in einer Häufigkeit von 1–10 %. Untersuchungen an Patienten, die mit CYP2D6-Substraten behandelt worden waren, haben gezeigt, dass in dieser Gruppe die Patienten in 20–25 % der Fälle phänotypische UM waren (Griese et al. 1998). Bei UM ist daher gehäuft mit Therapieversagen zu rechnen. Bei Individuen mit einer vollständigen CYP2D6-Defizienz sind nach Verabreichung des CYP2D6-Substrats Desipramin ein eingeschränkter Metabolismus, erhöhte Plasmaspiegel und dadurch bedingte Nebenwirkungen nachgewiesen worden (Spina et al. 1997). Neuere Untersuchungen haben gezeigt, dass bei Patienten, die mit den CYP2D6-Substraten Venlafaxin (Shams et al. 2006) oder Risperidon (de Leon et al. 2005) behandelt werden und langsame Metabolisierer sind, Nebenwirkungen häufiger auftreten als bei normalen Metabolisierern.

CYP1A2 ist ein wichtiges Enzym für eine Reihe von Psychopharmaka (Abb. 6.1.9). Genetische Defektvarianten wurden bisher nicht gefunden. Es gibt Mutationen in der Promotorregion, die Auswirkungen auf die Induzierbarkeit von CYP1A2 haben. Nach ersten Beobachtungen könnte bei Mutationen das Risiko für das Auftreten von Dyskinesien unter typischen Antipsychotika erhöht sein. Nur wenige Psychopharmaka sind Substrat von CYP2B6 (Abb.

6.1.9). Berichte, nach denen klinische Auffälligkeiten durch einen Ausfall des CYP2B6-Gens zu erklären waren, liegen bisher nicht vor.

Für das quantitativ wichtigste CYP-Enzym der Leber, CYP3A4, findet man eine 50-fache interindividuelle Variabilität, durch die die Clearance von Arzneimitteln, die bevorzugt über CYP3A4 abgebaut werden, 20-fach unterschiedlich sein kann. Ein genetischer Polymorphismus konnte für CYP3A4 noch nicht nachgewiesen werden, wohl aber für das mit ihm verwandte CYP3A5, das – genetisch bedingt – bei nur 10 % der mitteleuropäischen Bevölkerung nachweisbar ist (Quaranta et al. 2006; Xie et al. 2004). Die hohe interindividuelle Variabilität der Enzymaktivität wird durch endogen und auch exogen bedingte Schwankungen der Enzymexpression erklärt.

Über die Genvarianten im CYP-System hinaus gibt es weitere Polymorphismen von arzneimittelmetabolisierenden Enzymen, von

- N-Acetyltransferasen,
- Thiomethyltransferasen,
- einer Katechol-O-methyltransferase,
- einer Butyrylcholinesterase oder
- einer Monoaminoxidase (MAO).

Langsame Acetylierer mit verminderter oder fehlender Acetyltransferaseaktivität sind mit einer Frequenz von 10–20 % in der europäischen Bevölkerung durchaus häufig. Dies hat allerdings keine offensichtlichen Konsequenzen für Behandlungen mit Psychopharmaka. Jedoch scheint bei Allelträgern mit defekter N-Acetyltransferase das Risiko des Auftretens von Tumoren der Blase oder der Kolorektalregion erhöht zu sein. Katechol-O-methyltransferase spielt mit Ausnahme des Abbaus von Paroxetin für die Metabolisierung von Psychopharmaka keine Rolle; für Thiomethyltransferase ist bislang nur eine Beteiligung am Abbau von Ziprasidon bekannt. Für keines der Enzyme ist derzeit eine Assoziation zwischen polymorphen Genen und der Pharmakokinetik von Psychopharmaka gezeigt worden.

Literatur

- BENKERT O, HIPPIUS H (2007) *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie*, 6. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York
- DE LEON J, SUSCE MT, PAN RM et al. (2005) The CYP2D6 poor metabolizer phenotype may be associated with risperidone adverse drug reaction and discontinuation. *J Clin Psychiatry* 66: 15–27
- DOAN KM, HUMPHREYS JE, WEBSTER LO et al. (2002) Passive permeability and P-glycoprotein-mediated efflux differentiate central nervous system (CNS) and non-CNS marketed drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 303: 1029–1037
- DORAN A, OBACH RS, SMITH BJ et al. (2005) The impact of P-glycoprotein on the disposition of drugs targeted for indications of the central nervous system: evaluation using the MDR1A/1B knockout mouse model. *Drug Metab Dispos* 33: 165–174
- ECKERT A, REIFF J, MÜLLER WE (1998) Arzneimittelinteraktionen mit Antidepressiva. *Psychopharmakotherapie* 5: 8–18
- FROMM MF (2004) Importance of P-glycoprotein at blood-tissue barriers. *Trends Pharmacol Sci* 25: 423–429
- GHERSI-EGEA JF, STRAZIELLE N (2001) Brain drug delivery, drug metabolism, and multidrug resistance at the choroid plexus. *Microscopy Res Technique* 52: 83–88
- GRAFF CL, POLLACK (2004) Drug transport at the blood-brain barrier and the choroid plexus. *Curr Drug Metab* 5: 95–108
- GRIESE EU, ZANGER UM, BRUDERMANN U et al. (1998) Assessment of the predictive power of genotypes for the in-vivo catalytic function of CYP2D6 in a German population. *Pharmacogenetics* 8: 15–26
- KIVISTÖ KT, NIEMI M, FROMM MF (2004) Functional interaction of intestinal CYP3A4 and P-glycoprotein. *Fundam Clin Pharmacol* 18: 621–626
- LEE G, DALLAS S, HONG M et al. (2001) Drug transporters in the central nervous system: brain barriers and brain parenchyma considerations. *Pharmacol Rev* 53: 569–596
- LIN JH (2003) Drug-drug interaction mediated by inhibition and induction of P-glycoprotein. *Adv Drug Deliv Rev* 55: 53–81
- LIU Y, HU M (2000) P-glycoprotein and bioavailability – implication of polymorphism. *Clin Chem Lab Med* 38: 877–881
- NERBERT DW, NELSON DR, COON MJ et al. (1991) The P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, and recommended nomenclature. *DNA Cell Biol* 1–14
- NINOMIYA H, MAMIYA K, MATSUI S et al. (2000). Genetic polymorphism of the CYP2C subfamily and excessive serum phenytoin concentration with central nervous system intoxication. *Ther Drug Monit* 22: 230–232
- PAL D, MITRA AK (2006) MDR- and CYP3A4-mediated drug-herbal interaction. *Life Sci* 78: 2131–2145
- QUARANTA S, CHEVALIER D, ALLORGE D et al. (2006) Ethnic differences in the distribution of CYP3A5 gene polymorphisms. *Xenobiotica* 36: 1191–200
- RODRIGUES AD, LIN JH (2001) Screening of drug candidates for their drug-drug interaction potential. *Curr Opin Chem Biol* 5: 396–401
- SCHINKEL AH, JONKER JW (2003) Mammalian drug efflux transporters of the ATP binding cassette (ABC) family: an overview. *Adv Drug Deliv Rev* 55: 3–29
- SHAMS EL HOUSENY M, ARNETH B, HIEMKE C et al. (2006) CYP2D6 polymorphism and clinical effect of the antidepressant venlafaxine. *J Clin Pharm Ther* 31: 493–502
- SPINA E, GITTO C, AVENOSO A et al. (1997) Relationship between plasma desipramine levels, CYP2D6 phenotype and clinical response to desipramine: a prospective study. *Eur J Clin Pharmacol* 51: 395–398
- UHR M, GRAUER MT, HOLSBOER F (2003) Differential enhancement of antidepressant penetration into the brain in mice with *abcb1ab* (*mdr1ab*) P-glycoprotein gene disruption. *Biol Psychiatry* 54: 840–846
- WORMHOUDT LW, COMMANDEUR JN, VERMEIJEN NP (1999) Genetic polymorphisms of human N-acetyltransferase, cytochrome P450, glutathione-S-transferase, and epoxide hydrolase enzymes: relevance to xenobiotic metabolism and toxicity. *Crit Rev Toxicol* 29: 59–124
- XIE HG, STEIN CM, KIM RB et al. (1999) Allelic, genotypic and phenotypic distributions of 5-mephydroxylase (CYP2C19) in healthy Causasian populations of European descent throughout the world. *Pharmacogenetics* 9: 539–549
- XIE HG, WOOD AJ, KIM RB et al. (2004) Genetic variability in CYP3A5 and its possible consequences. *Pharmacogenomics* 5: 243–272
- ZHANG Y, BENET LZ (2001) The gut as a barrier to drug absorption – combined role of cytochrome P450 3A and P-glycoprotein. *Clin Pharmacokinet* 40: 159–168