

Müller WE, Hiemke, C., Baumann, P. Spezielle Pharmakokinetik. In: Riederer, P. and Laux, G., editors, Grundlagen der Neuro-Psychopharmakologie. Ein Therapiehandbuch. Wien: Springer; 2010. p. 305 - 312.

6.2 Spezielle Pharmakokinetik

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

Einmalanwendung

Der in Abbildung 6.1.1 gezeigte Plasmaspiegelverlauf einer Substanz nach oraler Applikation und die damit verbundene Wirkungsdauer gilt nur für den kleinen Teil der therapeutischen Anwendungen von Psychopharmaka, bei denen eine Einmalwirkung ausgenutzt werden soll. Wichtigstes Beispiel ist der Einsatz eines Medikaments als Schlafmittel. Die Bedeutung von Dosis und Eliminationshalbwertszeit bei einer solchen Einmalanwendung ist in Abbildung 6.2.1 für verschiedene Benzodiazepinhypnotika gezeigt (Breimer 1984). Im Fall der Substanz Temazepam wird kurz nach abendlicher Einnahme ein ausreichender substanzspezifischer Plasmaspiegel aufgebaut, der sich zunächst durch Umverteilungsphänomene, dann aber determiniert durch die β -Phase der Elimination ($t_{1/2} = 8$ h) langsam wieder abbaut. 24 h nach der Einnahme von Temazepam ist nur noch ein minimaler Plasmaspiegel vorhanden, sodass eine neue Einnahme in den folgenden Nächten nicht zu wesentlich anderen Plasmaspiegelverläufen führt. Etwas anders sieht es beim Nitrazepam aus, wo bedingt durch die wesentlich längere Eliminationshalbwertszeit von ($t_{1/2} = 26$ h) 24 h nach Einnahme der ersten

Dosis der Plasmaspiegel nicht vollständig gesunken ist. Deshalb kommt es bei weiterer Einnahme in den folgenden Nächten zu einer deutlichen Kumulation, d. h. es bildet sich mit der Zeit ein zunehmender Nitrazepamplasmaspiegel tagsüber aus; nach etwa 5 Eliminationshalbwertszeiten (ca. 5 Tagen) wird ein Fließgleichgewicht („steady state“) erreicht. Diese Kumulation ist bei der Substanz N-Desalkylflurazepam (einer der hypnotisch wirksamen Metaboliten des Flurazepams) infolge einer sehr langen Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2} = 50$ h) sehr stark ausgeprägt. Das Fließgleichgewicht wird hier erst nach ca. 10 Tagen erreicht, mit problematisch hohem Plasmakonzentrationen.

6.2.1 Dauermedikation

Bei den meisten Psychopharmaka ist das Erreichen eines ausreichend stabilen Wirkstoffspiegels Ziel der Dauermedikation. Dabei sind Dosierungsintervall, Dosis und Eliminationshalbwertszeit zu beachten.

Die Auswirkung unterschiedlicher Dosierungsintervalle ist in Abbildung 6.2.2 dargestellt. Hierbei wird in beiden Fällen die gleiche Dosis gegeben; das Medikament hat eine $t_{1/2}$ von 20 h.

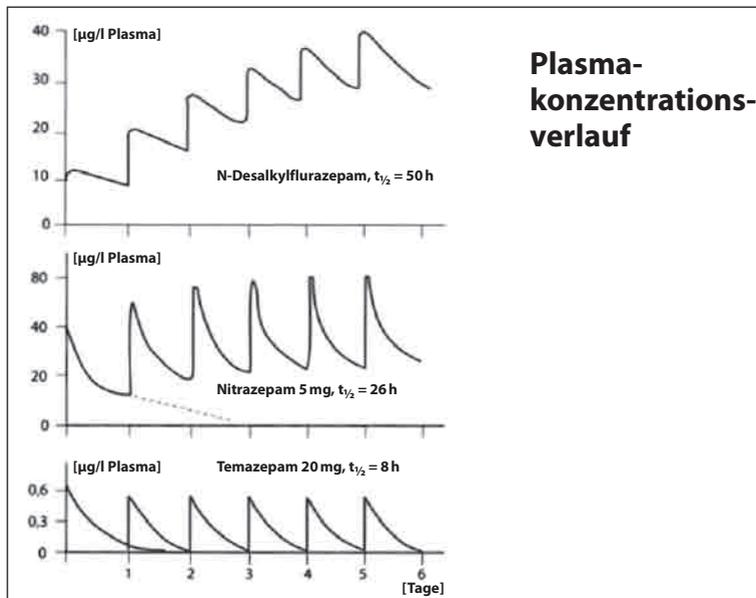


Abbildung 6.2.1: Plasmakonzentrationsverlauf von Desalkylflurazepam (aktiver Metabolit von Flurazepam), Nitrazepam und Temazepam bei abendlicher Verabreichung als Hypnotikum. Bedingt durch die unterschiedliche Halbwertszeit kommt es bei täglicher Einnahme zu einer unterschiedlich ausgeprägten Kumulation (nach Breimer 1984).

Im Fall der gestrichelten Kurve wird die Gesamtdosis auf einmal genommen, und im Fall der durchgezogenen Kurve wird die Gesamtdosis aufgeteilt in 3 gleiche Einzeldosen. Das Dosierungsintervall beträgt damit im ersten Fall 24 h, im zweiten Fall 8 h. Bei Mehrfachdosierung mit der gleichen Dosis wird das Fließgleichgewicht der Plasmakonzentration nach ungefähr 5 Eliminationshalbwertszeiten erreicht. Dies trifft im vorliegenden Fall für beide Dosierungsschemata zu, Maxima und Minima bleiben nach ca. 5 Tagen konstant. Der wesentliche Unterschied beider Applikationsarten sind aber die Schwankungen zwischen maximalen und minimalen Plasmaspiegeln innerhalb des Dosierungsintervalls. Die mittleren Plasmaspiegel im Fließgleichgewicht unterscheiden sich bei beiden Dosierungsschemata, bei denen ja die gleiche tägliche Dosis gegeben wurde, nicht.

Die Höhe des im Fließgleichgewicht zu erreichenden mittleren Plasmaspiegels wird direkt determiniert von der Dosis. In Abbildung 6.2.3 wird ein Medikament bei gleichem Dosierungsintervall in einem Fall in der doppelten Dosierung (gestrichelte Linie) im anderen Fall in

einfacher Dosierung (durchgezogene Linie) appliziert. Der Zeitverlauf bei Erreichen des Fließgleichgewichts ist identisch, aber wie zu erwarten, führte die doppelte Dosis zu einem doppelt so hohen Fließgleichgewicht.

Nimmt man eine reziproke Dosisänderung vor, erhöht man die niedrige Dosis bzw. erniedrigt die hohe Dosis, dauert es wiederum 5 Eliminationshalbwertszeiten, bis sich in beiden Fällen das neue Fließgleichgewicht eingestellt hat. Nach Absetzen der Dosis fällt in beiden Fällen der Plasmaspiegel mit der Eliminationshalbwertszeit der Substanz von 36 h ab.

Dieses Beispiel macht deutlich, dass über die Dosis einer bestimmten Substanz am individuellen Patienten eine Veränderung des Plasmaspiegels erreicht werden kann und nach jeder Dosisänderung wiederum 5 Eliminationshalbwertszeiten benötigt werden, bis sich ein neues Fließgleichgewicht eingestellt hat.

Im interindividuellen Vergleich wird für das gleiche Medikament die Höhe des im Fließgleichgewicht zu erreichenden Plasmaspiegels auch sehr stark von der individuellen Eliminationshalbwertszeit bestimmt. Dies wird in Ab-

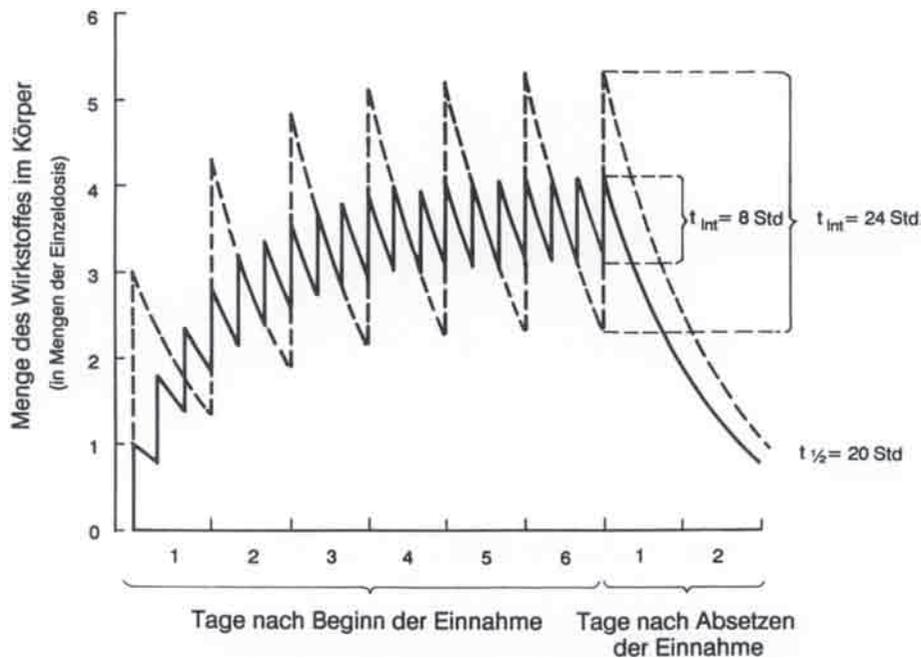


Abbildung 6.2.2: Zeitverlauf der Plasmaspiegel bei Mehrfachdosierung im unterschiedlichen Intervall. In beiden Fällen wird die gleiche orale Tagesdosis eines Medikamentes mit einer Eliminationshalbwertszeit von 20 h gegeben, im Fall der gestrichelten Kurve als Einmaldosis (Dosisintervall $t_{int} = 24$ h) und im Fall der durchgezogenen Linie aufgeteilt in 3 Einzeldosen ($t_{int} = 8$ h).

bildung 6.2.4 dargestellt. Hier wurde die gleiche Dosis eines Medikaments einem jungen und einem alten Patienten verabreicht. Aufgrund einer Einschränkung der metabolischen Kapazität der Leber ist beim alten Patienten die Eliminationshalbwertszeit des Medikaments verdoppelt. Obwohl die gleiche Dosis gegeben wird, wird beim alten Patienten ungefähr der doppelte Plasmaspiegel im Fließgleichgewicht erreicht. Darüber hinaus benötigt der alte Patient ebenfalls 5 Eliminationshalbwertszeiten zur Erreichung des Fließgleichgewichts, was im vorliegenden Fall bedeutet, dass der maximale bei dieser Dosis zu erreichende Plasmaspiegel beim älteren Patienten erst nach 10 Tagen erreicht wird im Vergleich zu 5 Tagen beim jungen Patienten. Der möglicherweise zu hohe Plasmaspiegel beim alten Patienten kann problemlos durch Gabe einer geringeren Dosis reduziert werden (vgl. Abb. 6.2.4). Keinen Einfluss hat der Therapeut aber auf den Zeitverlauf bis zum Eintreten des Fließgleichgewichts, welches

sich bei jeder Dosisänderung neu einstellen muss. Hier ist wichtig sich zu merken, dass im interindividuellen Vergleich die Höhe des Plasmaspiegels wesentlich von der Eliminationshalbwertszeit determiniert wird.

6.2.2 Depotarzneiformen

Wie gezeigt, können mehr oder weniger gleichmäßige Plasmaspiegel über längere Zeit durch eine regelmäßige tägliche Dauermedikation aufrechterhalten werden. Ist die Compliance der Patienten schlecht, stellt sich oft die Frage nach einer Depotarzneiform, die einen gleichmäßigen Wirkstoffspiegel im Organismus über viele Tage mit einer einmaligen Applikation gewährleisten soll. Dieses Problem stellt sich in der Psychiatrie besonders bei der Rezidivprophylaxe schizophrener Psychosen mit Antipsychotika. Hier werden besondere galenische Darreichungsformen eingesetzt, wie in Abbildung 6.2.5 veran-

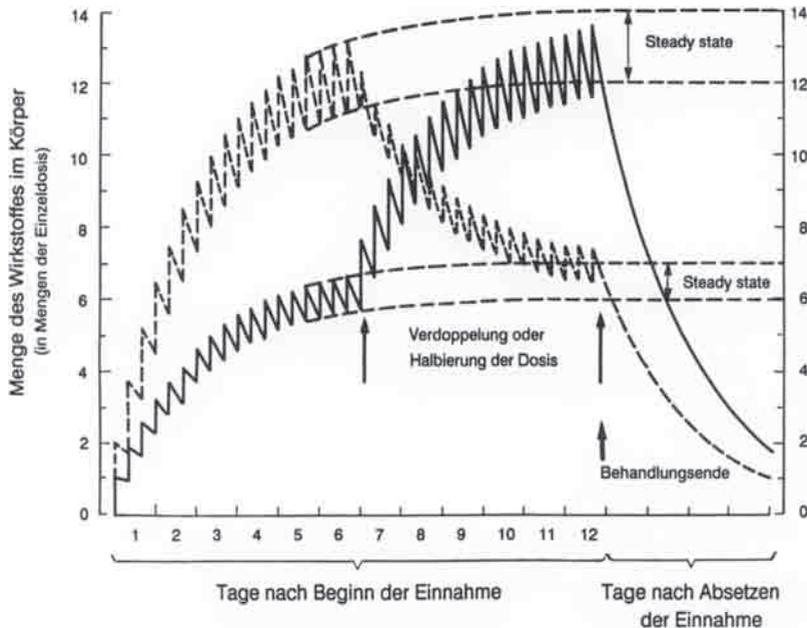


Abbildung 6.2.3: Plasmaspiegelverlauf eines Medikaments ($t_{int} = 36$ h) nach oraler Applikation im Dosierungsintervall von 8 h bei Gabe zweier unterschiedlicher Dosen: einfache Dosis (durchgezogene Linie) und doppelte Dosis (gestrichelte Linie). Nach 6 Tagen wird das Dosisschema gerade getauscht.

schaulich. Die gleiche Dosis des Neuroleptikums Fluphenazin wurde in 3 unterschiedlichen Zubereitungsformen verabreicht. Im einfachsten Falle wird das Fluphenazin als Dihydrochlorid (also nicht als Depot) intramuskulös appliziert. Wie zu erwarten, findet man hier gleich nach Applikation sehr hohe Plasmaspiegel von fast 50 ng/ml, die dann in guter Übereinstimmung mit der Eliminationshalbwertszeit der Substanz ($t_{1/2} = 15$ h) exponentiell abfallen. Ein therapeutisch erwünschter Plasmaspiegel im Bereich von 0,5–1 ng/ml wird bei dieser Applikationsform praktisch nur am letzten Tag erreicht. In den ersten Tagen wäre bei dieser Applikationsform aufgrund des sehr hohen Plasmaspiegels mit extremen Nebenwirkungen zu rechnen. Gibt man die gleiche Dosis des Fluphenazins als Depotform (entweder als Önanthat oder als Dekanoat), so wird aus beiden Zubereitungsformen der Wirkstoff langsam freigegeben. Man erhält einen wesentlich gleichmäßigeren Plasmaspiegel über die Zeit. Dieser schwankt beim Önanthat aber immer noch erheblich zwischen einem Wert von ungefähr

3 ng/ml am Tag 3, der dann am Tag 14 auf unter 0,5 ng/ml abfällt. Im Falle des Dekanoats bleibt der Plasmaspiegel wesentlich konstanter und bewegt sich zwischen Tag 1 und Tag 14 sehr eng im Bereich um 0,7 ng/ml. Der steile Anstieg des Fluphenazin-Plasmaspiegels am ersten Tag auch bei der Gabe von Dekanoat ist in diesem Fall wahrscheinlich auf eine Verunreinigung des Dekanoats mit freiem Fluphenazin zurückzuführen und ist bei heutigen Präparaten nicht mehr zu sehen. Von den neueren atypischen Neuroleptika steht bis heute nur das Risperidon als parenterales (i. m.) Depot-Neuroleptikum zur Verfügung. Die 14-tägigen Dosierungsintervalle werden hier durch eine verzögerte Freisetzung des Wirkstoffs aus Micropellets erreicht. Bei den meisten anderen Atypika ist wegen der hohen benötigten Tagesdosen eine Depot-Form nicht realisierbar.

Methylphenidat, das heute als Standardtherapie der ADHS gilt, hat eine kurze Halbwertszeit und muss daher meist 2–3 mal täglich eingenommen werden. Für die Kinder und Jugendlichen bedeutet dies mindestens eine Ein-

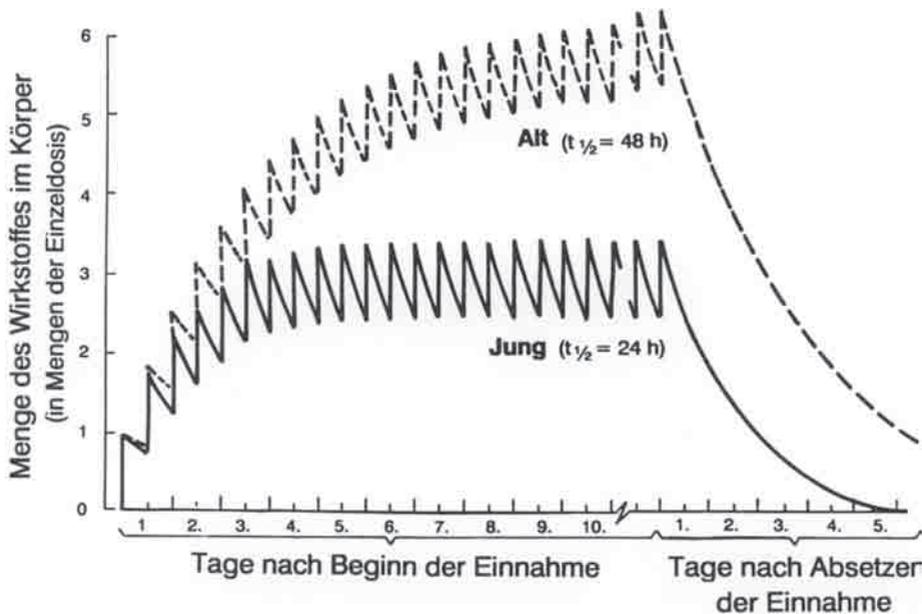


Abbildung 6.2.4: Verlauf des Plasmaspiegels eines Medikamentes nach Beginn der Einnahme einer fixen Tagesdosis (2 x täglich, 12 h Intervall) bei einem jungen Patienten mit einer hepatischen Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) des Medikamentes von 24 Stunden und bei einem alten Patienten mit einer Verlängerung von $t_{1/2}$ auf 48 Stunden. Beim alten Patienten wird durch diese Dosierung ein doppelt so hoher Plasmaspiegel als beim jungen Patienten erreicht. Darüber hinaus ist beim alten Patienten noch die Zeit bis zur Einstellung des „steady state“ (Fließgleichgewicht) verdoppelt (ca. 10 Tage im Vergleich zu 5 Tagen beim jungen Patienten) und auch die Zeit verlängert, die nach Absetzen der Einnahme benötigt wird, bis der Plasmaspiegel sich auf annähernd 0 eingestellt hat.

nahme während der Schulzeit, was mit einer erheblichen Stigmatisierung verbunden sein kann. Dies wird bei oralen Depot-Arzneiformen (Abb. 6.2.6) umgangen, die eine kontinuierliche Freigabe vom Morgen bis in den Nachmittag gewährleisten.

6.2.3 Pharmakokinetische Interaktionen

Bei der Behandlung mit Arzneimitteln fallen immer wieder Patienten auf, die nach Gabe von Standarddosierungen ungewöhnlich in Hinblick auf erwünschte oder unerwünschte Wirkungen reagieren. Dieses Phänomen beruht teilweise auf den erheblichen interindividuellen Unterschieden des Arzneimittelstoffwechsels. Hierbei ist häufig das Cytochrom P-450-System involviert. Ursachen der Variabilität von Patient zu Patient

können darüber hinaus, wie im Kapitel 10 ausführlich beschrieben, einer Interaktion mit gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln oder Nahrungsbestandteilen liegen. Es tritt häufig eine erwartete Response bei einer ungewöhnlichen Dosis auf. So kann z. B. bei einem Patienten die Wirkung bei einer Dosis ausbleiben, die normalerweise therapeutisch wirksam ist. Umgekehrt kann ein Patient eine dosisabhängige Nebenwirkung bei einer Dosis entwickeln, die sonst gut toleriert wird. Pharmakokinetische Interaktionen werden oft fälschlicherweise dem Patienten zugeschrieben, der als „resistent“ oder „sensibel“ eingestuft wird, und haben ein ähnliches Resultat wie eine Dosisveränderung.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen sind in allen Phasen möglich, während

- der Resorption,
- der Verteilung,

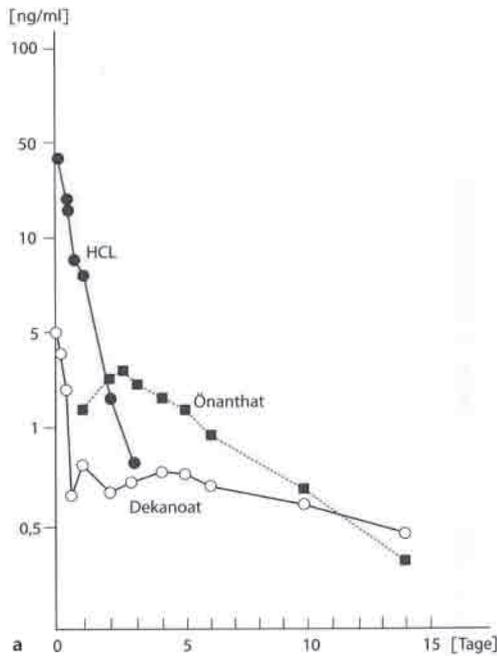


Abbildung 6.2.5: Plasmaspiegelverlauf von Fluphenazin nach i.m. Gabe von jeweils 25 mg unterschiedlicher Fluphenazinzubereitungen (nach Kapfhammer u. Rütger 1987).

- der Metabolisierung oder
- der Exkretion.

Die meisten pharmakokinetischen Interaktionen von Psychopharmaka betreffen nach derzeitiger Kenntnis die Metabolisierung in der Leber (Leucuta und Vlase 2006). Enzyme der Biotransformation werden gehemmt oder induziert. Dadurch steigen oder fallen die Wirkspiegel des Medikaments ab. Wenn das Medikament einen engen therapeutischen Bereich hat und die Hemm- oder Induktionseffekte ausgeprägt sind, kann es bei therapeutisch üblichen Dosen zu einer Intoxikation oder zum Wirkverlust kommen. Ohne klinische Relevanz sind bei Psychopharmaka Wechselwirkungen durch Verdrängung aus der Plasmaproteinbindung (de Vane et al. 2002). Ob P-Glycoproteinabhängige Wechselwirkungen bei Psychopharmaka von klinischer Bedeutung sind, ist derzeit unklar (Lin 2003; Liu und Hu 2000; Pal und Mitra 2006). Auch für pharmakokinetische In-

teraktionen gilt, dass sie von der Molekülstruktur abhängen und nicht von den pharmakodynamischen Eigenschaften (s. a. Kap. 10). Das Risiko eines Serotonin-Syndroms z. B. in Kombination mit MAO-Inhibitoren als wichtige pharmakodynamische Interaktion gilt dagegen für alle SSRI gleichermaßen.

6.2.4 Pharmakokinetik im Alter

Im Alter können praktisch alle Einzelparameter der Pharmakokinetik von Psychopharmaka verändert sein (Müller 2003). Von Praxisrelevanz sind für Psychopharmaka Veränderungen der Elimination im Sinne einer verlängerten Eliminationshalbwertszeit. Dies gilt für das einzige primär renal eliminierte Psychopharmakon (Lithium), aber ganz besonders für alle anderen Psychopharmaka, die hepatisch eliminiert werden. Betroffen sind v. a. Psychopharmaka, die in einer Phase-I-Reaktion metabolisch verändert werden müssen (vgl. Tab. 6.1.2). Weniger stark betroffen von altersabhängigen Veränderungen der Pharmakokinetik sind Psychopharmaka, die nur über eine Phase-II-Reaktion (z. B. Glukoronidierung) eliminiert werden. Wie differenziert das Alter die Elimination auch innerhalb einer Substanzklasse beeinflussen kann, ist am Beispiel einiger Benzodiazepine in Tabelle 6.2.1 gezeigt. Die Herabsetzung der metabolischen Aktivität der Leber im Alter kann 2 wichtige pharmakokinetische Parameter beeinflussen. Zum einen wird, wie Abbildung 6.2.4 zeigt, durch eine Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit bei beibehaltener Dosis der im Fließgleichgewicht zu erreichende Plasmaspiegel erhöht. Zum anderen wird durch eine Reduktion der hepatischen Metabolisierung der First-pass-Metabolismus verringert, was zu einer Verbesserung der Bioverfügbarkeit führt (vgl. Abb. 6.1.7). Beide Prozesse führen aber letztlich dazu, dass bei gleicher Dosierung die Plasmaspiegel bei älteren Patienten deutlich höher sein können als bei jungen Patienten. Dies impliziert immer die Gefahr einer relativen Überdosierung. Man sollte auch festhalten, dass durch Reduktion der Dosis beim älteren Patienten zwar die Höhe des Plasmaspiegels im Fließgleichgewicht angepasst

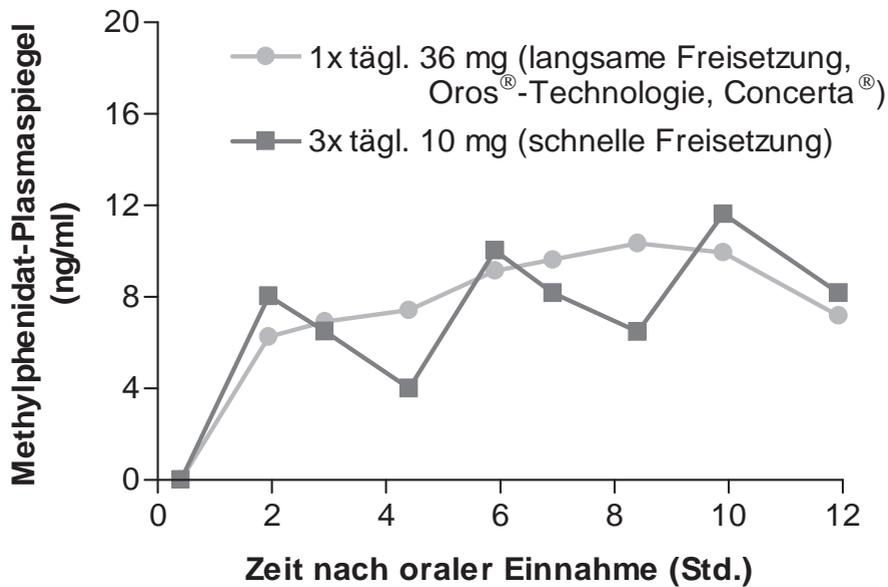


Abbildung 6.2.6: Plasmaspiegelverläufe von Methyphenidat nach Einnahme (3 x tägl.) einer schnell freisetzenden Tablette oder nach Einmaleinnahme einer Retard-Kapsel (Concerta®). Die Retardierung wird hier durch eine spezielle Kapsel erreicht (Oros®-Technologie), wo der Wirkstoff langsam aus der Kapsel durch Osmose freigesetzt wird (nach Vulkow und Swanson 2003).

Tabelle 6.2.1: Prozentuale Zunahme der Eliminationshalbwertszeit bei älteren (> 65 J.) im Vergleich zu jungen (> 30 J.) Probanden von verschiedenen als Schlafmittel bzw. Tranquillizer benutzten Benzodiazepinen. (Nach Klotz und Laux 1996)

| | % Zunahme von $t_{1/2}$ |
|------------------------|----------------------------|
| Hypnotika | |
| Brotizolam | + 35–95 |
| Flunitrazepam | ± 0 |
| Flurazepam | + 35–135 |
| Lorazepam | ± 0 |
| Lormetazepam | ± 0 |
| Nitrazepam | + 40 |
| Temazepam | ± 0 |
| Triazolam | ± 0 |
| Tranquillanzien | |
| Alprazolam | + 40 |
| Bromazepam | + 75 |
| Chlordiazepoxid | + 80–370 |
| Diazepam | + 125–200 |
| Lorazepam | ± 0 |
| Oxazepam | ± 0 |

werden kann, nicht aber das verlängerte Zeitintervall, bis das Fließgleichgewicht erreicht wird. Das heißt, Dosisveränderungen sollten beim älteren Patienten erst nach längeren Zeitintervallen vorgenommen werden als bei jüngeren Patienten.

Über die Besonderheiten der Pharmakokinetik hinaus kann sich die Therapie mit Psychopharmaka bei älteren Patienten dadurch komplizieren, dass selbst bei Substanzen, deren Pharmakokinetik im Alter nicht verändert ist (z. B. einige Benzodiazepinderivate, vgl. Tab. 6.2.1), aufgrund einer Erhöhung der pharmakodynamischen Empfindlichkeit älterer Patienten eine Dosisreduktion angebracht ist. Allerdings benötigt nicht jeder ältere Patient eine geringere Dosis als jüngere Patienten, so dass im Einzelfall auch bei älteren Patienten der zur Verfügung stehende Dosisbereich ausgeschöpft werden muss. Die Eingangs- oder Initialdosis sollte aber stets niedriger sein als bei jüngeren Patienten.

Literatur

- BREIMER DD (1984) Die Pharmakokinetik der Benzodiazepine. In: Kubicki S (Hrsg.) Schlafstörungen in Abhängigkeit vom Lebensalter. Med. Wiss. Buchreihe der Schering AG Berlin, Bergkamen, 13–22
- DE VANE CL (2002) Clinical significance of drug binding, protein binding, and binding displacement drug interactions. *Psychopharmacol Bull* 36: 5–12
- KAPFFHAMMER HP, RÜTHER E (1988) Depot-Neuroleptika. Springer, Berlin
- KLOTZ U (1984) Clinical pharmacology of benzodiazepines. *Progr Clin Biochem Med* 1: 117–167
- LEUCUTA SE, VLASE L (2006) Pharmacokinetics and metabolism drug interactions. *Curr Clin Pharmacol* 1: 5–20
- 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
- MÜLLER WE (2003) Besonderheiten der Psychopharmakotherapie im Alter. In: Förstl H (Hrsg.) Lehrbuch der Gerontopsychiatrie. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 2. Aufl., 220–226
- PAL D, MITRA AK (2006) MDR- and CYP3A4-mediated drug-herbal interaction. *Life Sci* 78: 2131–2145
- VOLKOW ND, SWANSON JM (2003) Variables that affect the clinical use and abuse of methylphenidate in the treatment of ADHD. *Am J Psychiatry* 160: 1909–1918