

Chronopharmakologie

Arzneimittel zur richtigen Zeit geben

Björn Lemmer

Fast alle physiologischen Funktionen des Menschen weisen tagesrhythmische Schwankungen auf. Es überrascht daher nicht, dass sowohl die erwünschten als auch die unerwünschten Wirkungen von Pharmaka sich nach einer „inneren Uhr“ richten. Der Faktor „Einnahmezeit“ ist daher in die Beurteilung der Wirksamkeit und der therapeutischen Breite eines Arzneimittels mit einzubeziehen.



Mauritius

teltransportern nachgewiesen werden [6]. Und die Durchblutung des Magen-Darm-Traktes ist nachts und am frühen Morgen am höchsten, um die Mittagszeit am geringsten [7].

Für Geschwindigkeit und Ausmaß der Arzneimittelresorption spielen die Geschwindigkeit der Magenentleerung und vor allem das Ausmaß der gastrointestinalen Durchblutung eine besondere Rolle. Beim Menschen ist für zahlreiche lipophile Arzneimittel – vor allem bei nicht-retardierten Formen – bei morgendlicher oraler Applikation eine

raschere bzw. vollständigere Resorption nachgewiesen worden. Morgendlich höhere Plasmakonzentrationen können zu verstärkten unerwünschten Wirkungen führen, wie für NSAR, Diazepam, Nitrate und Amitriptylin nachgewiesen wurde.

Zirkadiane Rhythmen und Ausscheidung

Da die verschiedensten Funktionen der Niere ausgeprägten Tagesrhythmen unterliegen, wird auch die renale Ausscheidung von Arzneimitteln durch diese physiologischen Rhythmen beeinflusst. So verändern sich beim Menschen die renale Elimination leicht basischer oder saurer Arzneimittel wie Amphetamin, Sulfonamide sowie die Salicylatausschei-

Zirkadiane Rhythmen sind von ihrer Natur her endogen und werden durch biologische Uhren („innere Uhren“) angetrieben. Der jüngste Zweig dieser Forschungsrichtung ist die Chronopharmakologie, die die Pharmakokinetik von Arzneimitteln unter dem Aspekt der zeitlichen Strukturierung des Organismus untersucht und Folgerungen für die Arzneimitteltherapie zieht. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft hat in ihrem Buch „Arzneiverordnungen“ [2] an mehreren Stellen auf die Bedeutung zirkadianer Rhythmen für eine tageszeitabhängige Gabe von Arzneimitteln hingewiesen (Tabelle 1).

Zirkadiane Rhythmen und Resorption

Zahlreiche Untersuchungen haben gezeigt, dass auch die die Pharmakokinetik bestimmenden Körperfunktionen biologischen Rhythmen unterliegen [3, 4]. Da sehr viele Arzneistoffe vor allem im Dünndarm resorbiert werden, ist die Magenentleerungszeit ein wichtiger Faktor. Goo et al. [5] konnten nachweisen, dass die Entleerung fester Bestandteile aus dem Magen morgens signifikant schneller erfolgt als abends, was auch für Arzneimittel gelten sollte. Um eingedrungene Fremdstoffe wieder zu eliminieren, existieren Transportproteine in der Zellmembran. In jüngster Zeit konnte nun auch eine Rhythmik in diesen Arzneimit-

Hinweise auf tageszeitabhängige Gaben von Arzneimitteln in den „Arzneiverordnungen“

S. 259 S. 288	Rheumatische Erkrankungen <ul style="list-style-type: none"> • Abendliche Einnahme von NSAR bei Morgensteifigkeit • Morgendliche Einnahme von Glukokortikoiden
S. 452	Depressionen <ul style="list-style-type: none"> • Lithium verlängert zirkadiane Rhythmik physiologischer Funktionen
S. 651 S. 655 S. 685	Hypertonie <ul style="list-style-type: none"> • 24-Stunden-Blutdruckmessung • Antihypertensiva morgens wg. zirkadianen Blutdruckschwankungen • Bei Schwangerschaft veränderter zirkadianer Rhythmus im Blutdruck, hoher Druck v. a. abends und nachts
S. 852 S. 853 S. 862 S. 870	Asthma bronchiale <ul style="list-style-type: none"> • Symptome v. a. nachts und am frühen Morgen • Tag-Nacht-Rhythmik in FEV₁ bei Einteilung des Schweregrades • Langwirkende Betamimetika bei nächtlichem Asthma • Theophyllin-Einmaldosis abends bei nächtlichem Asthma
S. 925	Peptisches Ulkus <ul style="list-style-type: none"> • H₂-Blocker abends (nocte)
S. 1116–1117	Fettstoffwechselstörungen <ul style="list-style-type: none"> • Statine abends geben
S. 1214 S. 1216 S. 1227	M. Addison <ul style="list-style-type: none"> • Bei Kortikoid-Substitution Kortisol-Rhythmik beachten • Hydrokortison zirkadian dosieren • Zirkadiane Dosierungsschemata
S. 1178	Hypophysenvorderlappeninsuffizienz <ul style="list-style-type: none"> • Hydrokortison zirkadian dosieren

2006 hrsg. v. der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft [2]. Zusammengestellt von Björn Lemmer.

Tabelle 1

derung durch Veränderung des Dissoziationsgrades der Pharmaka aufgrund zirkadianer Variation im pH-Wert des Urins mit der Tageszeit.

Chronopharmakologie des Asthmas

Asthmaanfälle pflegen bekanntlich besonders häufig nachts aufzutreten [8, 9]. Tagesrhythmen in Lungenfunktionen, in der Empfindlichkeit der Schleimhaut der Atemwege und der Haut auf Allergene und bronchokonstriktorische Substanzen sind wichtige Befunde zur Symptomatik und Pathogenese des Asthma bronchiale. Sowohl die Kinetik und/oder die Wirksamkeit von Antiasthmatica wie Theophyllin, Beta-2-Sympathikomimetika, Anticholinergika, Glukokortikoiden und Antileukotrienen können tageszeitab-

hängigen Variationen unterliegen. Beim nächtlichen Asthma ist vor allem die abendliche Gabe von Antiasthmatica – entweder als höhere Dosis oder als Einmaldosis – therapeutisch sinnvoll (vgl. Tabelle 1), wie dies für Theophyllin, einzelne kurzwirkende Beta-2-Sympathikomimetika und Anticholinergika nachgewiesen wurde.

Für die verschiedensten Theophyllinpräparate einschließlich ihrer unterschiedlichsten galenischen Formulierungen zeigten chronopharmakokinetische Studien, dass in der Regel bei morgendlicher Gabe die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) größer und/oder die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Konzentration (t_{max}) kleiner ist als bei abendlicher Einnahme. In der Nacht sind darüber hinaus oft höhere Dosen an Theophyllin notwendig als tagsüber, um einen ausreichend therapeutischen Effekt zu erzielen.

Die Bedeutung der Chronotherapie mit Glukokortikoiden (z. B. größere Dosis morgens, kleinere Dosis abends; nur morgendliche Dosis bzw. eine morgendliche

Dosis nur jeden zweiten Tag), um die unerwünschten Wirkungen zu vermindern, gilt vor allem für ihre orale Anwendung, wobei beim Asthma die frühnachmittägliche Gabe die beste Wirkung zu haben scheint. Heutzutage ist jedoch die inhalative Applikation von Glukokortikoiden die erste Wahl. Untersuchungen zu einer möglichen Chronopharmakokinetik inhalativer Glukokortikoide stehen noch aus.

Chronopharmakologie des Herz-Kreislauf-Systems

Praktisch alle Funktionen des Herz-Kreislauf-Systems wie Blutdruck, Herzfrequenz, Schlagvolumen, Durchblutung und peripherer Widerstand sowie EKG-Parameter unterliegen einem zirkadianen Rhythmus [3, 13, 14]. Es ist daher nicht verwunderlich, dass auch Symptome kardiovaskulärer Erkrankungen eine ausgesprochene Tagesrhythmik aufweisen. So treten z. B. koronarspastisch bedingte Angina-pectoris-Anfälle vermehrt frühmorgens zwischen vier und sechs Uhr auf. Eine stabile Belastungsangina ist dagegen häufiger tagsüber zu beobachten, da sie auf einer verringerten Koronarreserve beruht und durch körperliche Belastung getriggert wird. Gut dokumentiert ist die erhöhte Inzidenz von Myokardinfarkten und plötzlichen kardial bedingten Todesfällen morgens zwischen acht und zwölf Uhr [3, 13]. Gleiches gilt auch für ischämische Schlaganfälle. Hirninfarkte ohne Embolien haben wiederum ein Maximum in den Nachtstunden um drei Uhr.

Vom hämodynamischen Standpunkt her spielen für die morgendliche Häufung kardialer Ereignisse vor allem die Erhöhung des Blutdrucks und der Herzfrequenz sowie der dadurch gesteigerte myokardiale Sauerstoffverbrauch eine Rolle.

Blutdruck-Rhythmik

Die ambulante 24-Stunden-Blutdruckmessung (ABPM) erlaubt auch eine Beurteilung der tageszeitlichen Blutdruckschwankungen. So ist die inzwischen auch klinisch übliche Einteilung in *Dipper* (d. h. mit nächtlichem Blutdruckabfall um ca. 15 %) und *Non-Dipper* (fehlender/unzulänglicher nächtlicher Blutdruckabfall), welche ein erhöhtes Risiko von Endorgan-

Nicht nur die richtige Menge der richtigen Substanz muss an das richtige Zielorgan gelangen, dies muss auch zur richtigen Zeit geschehen.

schäden haben, nur auf der Basis von Langzeitmessungen des Blutdrucks möglich.

Chronopharmakologie der Hypertonie

Die Frage, ob und in welcher Weise Antihypertensiva das zirkadiane Blutdruckprofil beeinflussen, ist aus zwei Gründen wichtig: Erstens ist es durch die Analyse tageszeitabhängiger Wirkungen möglich, den Beitrag verschiedener neurohumoraler Systeme zur zirkadianen Blutdruckregulation abzuleiten, und zweitens könnte eine unterschiedliche Beeinflussung des Blutdruckprofils das Auftreten von Endorganschäden vermindern und damit prognostische Konsequenzen nach sich ziehen. Um derartige Aussagen treffen zu können, müssen Daten in chronopharmakologischen Studien erhoben werden, in denen die jeweiligen Pharmaka zu unterschiedlichen Tageszeiten verabreicht werden. Nur durch solche Untersuchungen lässt sich der Einfluss des Einnahmezeitpunktes sicher beurteilen.

In Tabelle 2 sind Ergebnisse zusammengefasst, die zeigen, dass Kalziumkanal-Blocker vom Dihydropyridin-Typ (langwirkende) und AT₁-Rezeptor-Antagonisten unabhängig von der morgendlichen/abendlichen Gabe den Blutdruck senken und das 24-Stunden-Profil sowohl bei Dippnern als auch bei Non-Dippnern nicht verändern. Dagegen führen ACE-Hemmer bei abendlicher Gabe bei Dippnern zu einer verstärkten nächtlichen Blutdrucksenkung, die ein Risiko für einen pharmakoinduzierten Apoplex sein könnte [13, 17]). Von Bedeutung ist, dass bei Non-Dippnern die abendliche Gabe eines Kalziumkanalblockers – wie für Isradipin

Beeinflussung des zirkadianen Blutdruckprofils durch Kalziumkanalblocker, AT₁-Rezeptor-Antagonisten und ACE-Hemmer nach morgendlicher oder abendlicher Einnahme (nach: [13, 17, 18])

Substanz	Einnahmezeitpunkt	Blutdrucksenkung		
		Tag	Nacht	24 h-Profil
Primäre Hypertoniker (Dipper)				
Amlodipin (5 mg)	morgens	↘↘	↘↘	erhalten
	abends	↘↘	↘↘	erhalten
Isradipin (5 mg)	morgens	↘↘	↘↘	erhalten
	abends	↘↘	↘↘	erhalten
Nifedipin (30 mg)	morgens	↘↘	↘↘	erhalten
	abends	↘↘	↘↘	erhalten
Nitrendipin (20 mg)	morgens	↘	↘	erhalten
	abends	↘	↘	erhalten
Nitrendipin (10 mg)	morgens	↘↘	↘↘	erhalten
	abends	↘	↘↘	verändert
Sekundäre Hypertoniker (Non-Dipper)				
Amlodipin (5 mg)	morgens	↘	↘↘	normalisiert
	abends	↘	↘↘	normalisiert
Isradipin (5 mg)	morgens	↘↘	↘↘	gestört
	abends	↘	↘↘↘	normalisiert
AT₁-Rezeptor-Antagonisten (Dipper)				
Valsartan (160 mg)	morgens	↘↘	↘↘	erhalten
	abends	↘↘	↘↘	erhalten
Irbesartan (100 mg)	morgens	↘↘	↘↘	erhalten
	abends	↘↘	↘↘	erhalten
Olmesartan (20/40 mg)	morgens	↘↘	↘↘	erhalten
	abends	↘↘	↘↘	erhalten
Telmisartan (80 mg)	morgens	↘↘	↘↘	erhalten
	abends	↘↘	↘↘(↘)	erhalten
AT₁-Rezeptor-Antagonisten (Non-Dipper)				
Valsartan (160 mg)	morgens	↘↘	↘↘	erhalten
	abends	↘↘	↘↘↘	erhalten
ACE-Hemmer (Dipper)				
Benazepril (10 mg)	morgens	↘↘↘	↘↘	erhalten
	abends	↘	↘↘↘	verändert
Enalapril (10 mg)	morgens	↘↘	↘	erhalten
	abends	↘	↘↘↘	verändert
Quinapril (20 mg)	morgens	↘↘	↘	erhalten
	abends	↘↘	↘↘↘	verändert
Ramipril (2,5 mg)	morgens	↘	(↘)	erhalten
	abends	(↘)	↘	verändert

Tabelle 2: Beeinflussung des zirkadianen Blutdruckprofils durch verschiedene Substanzen. ↘↘↘ stärkste Senkung, ↘↘ deutliche Senkung, ↘ geringe Senkung, die Spalte 24 h-Profil gibt an, ob unter Behandlung das physiologische Profil erhalten oder verändert war bzw. ob bei sekundärer Hypertonie eine Normalisierung erreicht wurde.

und Amlodipin nachgewiesen – nicht nur den Blutdruck senkte, sondern auch zu einer Normalisierung des 24-Stunden-Blutdruckprofils führte.

Zusammenfassung

Die Ergebnisse der Grundlagenforschung zu Mechanismen und Regulation innerer

Uhren und epidemiologischer und klinisch-chronopharmakologischer Studien zeigen, dass biologische Rhythmen das Leben und Überleben aller Lebewesen ganz wesentlich steuern und dass der Faktor „Tageszeit“ eine zunehmende Rolle in der Pharmakotherapie spielt. Sowohl die tageszeitlich unterschiedliche Applikation von Arzneimitteln als auch die tageszeitlich unterschiedliche Empfindlichkeit der Zielorgane auf Arzneimittel sind dabei zu berücksichtigen. Ebenfalls kann eine Tageszeitabhängigkeit in der Dosis-Wirkungs-Beziehung vorhanden sein. Für einige Erkrankungen lassen sich bevorzugte Tageszeitpunkte der Arzneimittelapplikation angeben, z. B. für Asthma bronchiale und Hypertonie.

Es gilt das, was Reil schon vor über 200 Jahren sagte: „Wir würden unendlich mehr Gutes stiften, wenn wir mit diesen Veränderungen des Körpers die Zeit und die Dose der Medicamente in ein harmonisches Verhältnis bringen würden.“

Interessenkonflikte: keine deklariert

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Björn Lemmer
Institut für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie
Universität Heidelberg
68169 Mannheim

