

Jahrgang 18

Nummer 3/1996

<b>Alendronat</b> (E. Gysling).....	9
Ein neues Bisphosphonat, zugelassen zur Behandlung der Osteoporose bei Frauen nach der Menopause. Unter Alendronat treten signifikant weniger Wirbelfrakturen auf als unter Placebo.	
<b>Halbwertszeiten und Wirkungsdauer</b> (E. Gysling & R.L. Galeazzi) .....	11
Zweite Folge unserer Reihe «Pharmakokinetik für die Praxis»	

## Synopsis

### Alendronat

E. Gysling

Alendronat (Fosamax®) wird zur Behandlung der Osteoporose bei Frauen nach der Menopause empfohlen.

#### Chemie/Pharmakologie

Wie z.B. Etidronat (Didronel®) oder Pamidronat (Aredia®) ist Alendronat ein synthetisches Analogon von Pyrophosphat. Diese Medikamentengruppe, die *Bisphosphonate*, haben eine hohe Affinität zu Hydroxyapatitkristallen und sind biologisch stabiler als Pyrophosphat, das von Phosphatasen leicht abgebaut wird. Im Vergleich mit anderen Bisphosphonaten zeichnet sich Alendronat durch eine Aminosäuren-Seitenkette aus, die vermutlich für die verstärkte pharmakologische Aktivität des Moleküls verantwortlich ist.

In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass sich Alendronat in Zonen der Knochenresorption an Osteoklasten anlagert und diese hemmt. Obwohl die Hemmung der Knochenresorption auch eine Hemmung der Knochenneubildung zur Folge hat, überwiegt die Zunahme der Knochenmasse.<sup>1</sup>

#### Pharmakokinetik

Unter optimalen Verhältnissen – zwei Stunden vor dem Frühstück – werden nach oraler Einnahme von Alendronat durchschnittlich *etwa 0,7% der Dosis systemisch verfügbar*. Die inter- und intraindividuelle Variation ist beträchtlich. Frühstückt eine Person schon eine halbe bis eine Stunde nach der Einnahme, so reduziert sich die biologische Verfügbarkeit um 40%. Eine Reduktion der Verfügbarkeit um 60% tritt ein, wenn das Medikament statt mit gewöhnlichem Wasser mit Kaffee oder Orangensaft eingenommen wird. Wird Alendronat mit oder bis zwei Stunden nach dem Frühstück geschluckt, so wird es praktisch überhaupt nicht systemisch verfügbar.<sup>2</sup>

Alendronat wird nach der Resorption initial in die Weichteile verteilt und nach kurzem in das Skelett verlagert. Die nicht-ingelagerte Menge

(etwa 50% einer Dosis) wird innerhalb von drei Tagen über die Nieren ausgeschieden. Alendronat-Plasmaspiegel sinken innerhalb von 6 Stunden um 95%. Wie andere Bisphosphonate wird Alendronat *nicht* metabolisch verändert. Man schätzt, dass das in den Knochen eingebaute Alendronat mit einer *terminalen Halbwertszeit von mehr als 10 Jahren* aus dem Körper entfernt wird.<sup>2</sup>

Aufgrund von Tierversuchen lässt sich annehmen, dass es bei Niereninsuffizienz zu einer unerwünschten Akkumulation von Alendronat im Knochen kommen kann. Eine Abnahme der Leberfunktion sollte sich nicht auf die Kinetik von Alendronat auswirken.

#### Klinische Studien

##### *Osteoporose bei Frauen nach der Menopause*

Mehrere tausend postmenopausale Frauen haben Alendronat in kontrollierten Studien, deren Resultate allerdings zum Teil noch nicht veröffentlicht sind, erhalten.

Die bisher wichtigste Arbeit fasst zwei nach identischem Protokoll durchgeführte, drei Jahre dauernde *Doppelblindstudien* zusammen. Die eine Studie wurde in den USA, die andere in mehreren anderen Ländern durchgeführt. Die Daten von 881 Frauen konnten im Hinblick auf das Auftreten von Wirbelfrakturen analysiert werden. 355 Frauen erhielten nur Placebo und täglich 500 mg Calcium. Die mit Alendronat behandelten 526 Frauen erhielten neben derselben Calcium-Dosis drei Jahre lang täglich 5 oder 10 mg Alendronat oder zwei Jahre lang täglich 20 mg und das dritte Jahr noch 5 mg Alendronat. Voraussetzung zur Aufnahme in die Studie war eine (mittels Dualenergie-Röntgenabsorptiometrie gemessene) Knochendichte, die mindestens um 2,5 Standardabweichungen unter der durchschnittlichen Knochendichte prämenopausaler Frauen lag. Knochendichtemessungen nach drei Jahren zeigten für die mit 10 bzw. 20 mg behandelten Frauen eine gegenüber der Placebogruppe um 6 bis 9% (signifikant) höhere Knochendichte an der Wirbelsäule, am Femurhals und am Trochanter. Die 5-mg-Dosis war weniger wirksam. Mit Alendronat behandelte Frauen hatten signifikant weniger neue Wirbelfrakturen (3,2%) als die Frauen der Placebogruppe (6,2%). *Von 100 Frauen, die zu Beginn der Studie bereits Frakturen gehabt hatten, erlitten unter Alendronat jährlich rund 4, unter Placebo aber jährlich rund 6 eine*

*neue Wirbelfraktur.* Die Zahl nicht-vertebraler Frakturen (total 93 Frakturen, wovon insgesamt nur 4 Femurfrakturen) war unter Alendronat und unter Placebo ähnlich.<sup>3</sup>

Eine kleinere Doppelblindstudie umfasste 188 Frauen mit reduzierter Knochendichte. Alle erhielten Calcium; je nach Gruppe nahmen die Frauen zusätzlich Placebo oder verschiedene Alendronat-Dosen (zwischen 5 und 40 mg/Tag) während verschiedenen Zeitabschnitten (maximal 2 Jahre). Die besten Resultate wurden bei den Frauen erreicht, die während 2 Jahren täglich 10 mg Alendronat nahmen. Frauen, die nur anfänglich 20 oder 40 mg und später Placebo erhielten, hatten eine geringere Knochendichte.<sup>4</sup> In einer anderen randomisierten Studie wurden 286 Frauen, die ebenfalls eine reduzierte Knochendichte aufwiesen, während 2 Jahren mit Placebo oder Alendronat (10 oder 20 mg/Tag) oder intranasalem Calcitonin (Miacalcic®) behandelt. Am Schluss der Studie fand sich für die beiden Alendronat-Gruppen eine gegenüber Placebo signifikant höhere Knochendichte. Für Calcitonin konnte kein signifikanter Einfluss auf die Knochendichte nachgewiesen werden.<sup>5</sup>

Gemäss einem Kongress-Abstract fand sich in einer sehr grossen Doppelblindstudie («Fracture Intervention Trial») unter Alendronat auch eine signifikante Reduktion der *nicht-vertebralen Frakturen*. 2027 Frauen, die vor Studienbeginn bereits eine Wirbelfraktur erlitten hatten, erhielten Placebo oder Alendronat (5 bis 10 mg/Tag). Nach drei Jahren war *die Gesamtzahl der Frakturen* bei Alendronat-behandelten Frauen *nur halb so gross* wie bei den Frauen der Placebo-Gruppe.<sup>6</sup> Einzelheiten zu dieser Studie sind noch nicht veröffentlicht; insbesondere fehlen absolute Zahlen zur Frakturinzidenz. Auch eine von der Herstellerfirma zusammengestellte Metaanalyse von mehreren Doppelblindstudien soll eine knapp signifikante Senkung der Inzidenz nicht-vertebraler Frakturen aufzeigen. Diese firmeneigene Analyse ist aber ebenfalls unveröffentlicht.

#### *Andere Indikationen*

In den USA ist auch die *Paget'sche Krankheit* eine offizielle Indikation von Alendronat. Das Medikament verursacht aber in der wirksamen Dosis von 40 mg pro Tag per os verhältnismässig viel gastrointestinale Nebenwirkungen.<sup>7</sup> In anderen Studien ist es mit Erfolg auch i.v. verabreicht worden. (In der Schweiz ist keine parenterale Form erhältlich.)

Das Medikament ist ferner in mehreren Studien bei *tumorbedingter Hyperkalzämie* verwendet worden. Mit einer intravenösen Infusion von 5 bis 10 mg Alendronat lässt sich eine Normalisierung der Kalziumspiegel erreichen, die durchschnittlich drei Wochen anhält.<sup>8</sup>

#### **Unerwünschte Wirkungen**

In den erwähnten Studien verursachte Alendronat gelegentlich gastrointestinale Beschwerden: Bauchbeschwerden wurden von fast 7%, Verstopfung, Durchfall, Flatulenz, Muskelschmerzen und Kopfschmerzen je bei 3 bis 4% der Behandelten beobachtet. Seltener, aber ebenfalls häufiger als unter Placebo waren Dyspepsie, Ösophagusulzera, Dysphagie und Blähungen.

Seit das Medikament eingeführt worden ist, sind mindestens 36 Fälle von schwerer, spitalbedürftiger *Ösophagitis* bekannt geworden.<sup>9</sup> Exantheme und Hautrötungen sind selten. Unter Alendronat können gelegentlich die Kalzium- und Phosphat-Plasmaspiegel absinken.

#### *Interaktionen*

Um die Resorption von Alendronat nicht zu beeinträchtigen, soll das Medikament nie gleichzeitig mit anderen Medikamenten (aber

auch nicht mit dem Essen!) zusammen eingenommen werden. Dies gilt besonders für Calcium-, Eisen- oder Aluminium/Magnesium-haltige Präparate. Von der gleichzeitigen Behandlung mit Vitamin-D-Analoga wie Calcitriol (Rocaltrol®) oder mit Fluoriden wird abgeraten.

#### **Kontraindikationen**

Bei Frauen mit akuten Entzündungen im Bereich des Verdauungstraktes, Ösophaguserkrankungen mit Strikturen oder Achasie, klinisch manifester Osteomalazie, Hypokalzämie und fortgeschrittener Niereninsuffizienz (Kreatinin-clearance unter 30 ml/min) ist Alendronat kontraindiziert. Auch schwangere und stillende Frauen sollten kein Alendronat einnehmen.

#### **Dosierung, Verabreichung, Kosten**

Alendronat (Fosamax®) ist als Tabletten zu 10 mg erhältlich und in der Schweiz kassenzulässig. Die zur Behandlung der Osteoporose nach der Menopause empfohlene Dosis beträgt 10 mg pro Tag. Die Herstellerfirma empfiehlt, auf eine adäquate Calciumzufuhr zu achten.

Mit Rücksicht auf die Resorption und die möglichen Ösophagusprobleme müssen bei der Verabreichung die folgenden Richtlinien beachtet werden: Die Alendronat-Tablette soll frühmorgens *nach* dem Aufstehen mit einem *vollen* Glas gewöhnlichem Wasser geschluckt werden. Die Tablette darf nicht zerkaut oder im Mund aufgelöst werden. Die behandelte Frau soll sodann *frühestens nach einer halben Stunde* frühstücken und sich bis dahin *nicht wieder hinlegen*. Das Medikament darf nicht vor dem Schlafengehen oder vor dem Aufstehen eingenommen werden.

Bei Verwendung einer grossen Originalpackung verursacht diese Behandlung (10 mg/Tag) monatliche Kosten von rund 74 Franken. Da keine direkten Vergleiche vorliegen, können diese Kosten kaum mit denjenigen anderer Therapien der Osteoporose verglichen werden. Eine Hormonsubstitution mit Östrogenen und Gestagenen oder eine Vitamin-D-Behandlung ist allerdings viel billiger.

#### **Kommentar**

*Mit Alendronat kann eine Osteoporose nach der Menopause wirksam behandelt werden; dies zeigen die vorliegenden Daten recht eindeutig. Noch stehen genauere Resultate des grossen «Fracture Intervention Trial» aus. Diese werden jedoch vermutlich bestätigen, dass Alendronat auch nicht-vertebrale Frakturen vermeiden hilft. Unbewiesen, aber wahrscheinlich ist es, dass sich mit anderen hochwirksamen Bisphosphonaten wie z.B. Pamidronat ähnliche Resultate erreichen lassen.*

*Der Stellenwert dieser neuen therapeutischen Option zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose ist jedoch bei weitem noch nicht festgelegt. Insbesondere fehlen Vergleichsstudien mit Medikamenten (Östrogenen, Calcitriol), die eine ähnliche Wirkung auf die Knochenmasse gezeigt haben. Es gilt auch zu bedenken, dass der absolute Nutzen einer Alendronat-Therapie doch recht bescheiden ist: In den beschriebenen Studien konnte bei 100 Frauen mit reduzierter Knochenmasse (jedoch ohne vorbestehende Frakturen) im besten Fall eine einzige Fraktur pro Jahr vermieden werden. Nicht ganz unproblematisch ist schliesslich der komplizierte Einnahmemodus. Nur wenn die Vorschriften genau eingehalten werden, kann damit gerechnet werden, dass das Medikament erfolgreich und gefahrlos ist.*

## Literatur

- 1 Sato M et al. J Clin Invest 1991; 88: 2095-105
- 2 Gertz BJ et al. Clin Pharmacol Ther 1995; 58: 288-98
- 3 Liberman UA et al. N Engl J Med 1995; 333: 1437-43
- 4 Chesnut CH et al. Am J Med 1995; 99: 144-52
- 5 Adami S et al. Osteoporosis Int 1993; 3 (Suppl 3): S21-7
- 6 Black DM et al. Abstract. 1996 World Congress on Osteoporosis, 18-23 May, Amsterdam
- 7 Adami S et al. Bone 1994; 4: 415-7
- 8 Zysset E et al. Bone Miner 1992; 3: 237-49
- 9 Anon. Lancet 1996; 347: 959

## Kinetik für die Praxis II

### Halbwertszeiten und Wirkungsdauer

E. Gysling & R.L. Galeazzi

*Nach längerer Pause möchten wir mit dem folgenden Beitrag unsere Reihe «Kinetik für die Praxis» fortsetzen. Gute Kenntnisse pharmakokinetischer Vorgänge tragen wesentlich dazu bei, dass wir unseren Patienten eine optimale Therapie anbieten können.*

Wie jedermann weiss, hält die *schmerzlindernde* Wirkung einer Aspirin®-Tablette ungefähr vier bis höchstens sechs Stunden an. Dasselbe gilt für andere nicht-retardierte Formen der *Acetylsalicylsäure* - Alcacyl®, Aspégic® und viele weitere. Die Acetylsalicylsäure hat zwar im Körper kein langes Leben: sie wird sogleich hydrolysiert. Ihre Plasmahalbwertszeit beträgt daher nur etwa 20 Minuten. Ihr wichtigster Metabolit, die *Salicylsäure*, besitzt aber eine vergleichbare pharmakologische Aktivität. Da die Salicylsäure eine Plasmahalbwertszeit von etwa 2 bis 3 Stunden hat, trägt sie wohl wesentlich zur schmerzlindernden Wirkung bei. In diesem Fall passen also Plasmahalbwertszeit des hauptsächlichsten Wirkstoffes und Wirkungsdauer gut zusammen: eine Korrelation, die uns vertraut ist und auch einleuchtet.

Nun hat die Acetylsalicylsäure aber neben der analgetischen noch zwei andere wichtige Eigenschaften, nämlich eine entzündungshemmende und eine plättchenhemmende Wirkung. Die *entzündungshemmende* Wirkung der Salizylate wird ja trotz vielen «modernen» nicht-steroidalen Entzündungshemmern immer noch genutzt. Um die Entzündungshemmung zu bewirken, sind *hohe Acetylsalicylsäure-Dosen* notwendig. So eingesetzt weist das Medikament viel längere Plasmahalbwertszeiten – über 20 Stunden – auf. Dies hängt damit zusammen, dass die Salizylat-ausscheidenden Vorgänge in ihrer Kapazität limitiert sind, d.h. von hohen Dosen gewissermassen überfordert werden. Während niedrige (analgetische) Acetylsalicylsäure-Dosen zu Gesamtsalizylat-Plasmaspiegeln zwischen 30 und 100 µg/ml führen, steigen diese Spiegel unter entzündungshemmenden Dosen *überproportional*, oft über die Toxizitätsgrenze von etwa 300 µg/ml an. Auch in Vergiftungsfällen ist die limitierte Kapazität der Salizylatausscheidung dafür verantwortlich, dass der klinische Verlauf viel protrahierter verläuft, als man es von der Wirkungsdauer einer einfachen analgetischen Dosis ableiten könnte.

In der ärztlichen Praxis hat die Acetylsalicylsäure heute besonders wegen ihrer *plättchenhemmenden* Wirkung grosse Bedeutung er-

langt, wobei bemerkenswert *kleine Dosen benötigt* werden. Die Hemmung der Thrombozytenaggregation ist aber ein Effekt, der nicht 4 und auch nicht 20 Stunden, sondern rund eine Woche anhält! Zudem handelt es sich um eine für die Acetylsalicylsäure spezifische Eigenschaft, die sich bei anderen Salizylaten nicht findet. Diese Aktion des Medikamentes lässt sich deshalb schlagwortartig so umschreiben: *es kommt, verändert etwas und geht wieder*; die Wirkung bleibt bestehen. Die Tatsache, dass die Acetylsalicylsäure die Thrombozyten-Zyklusoxigenasen irreversibel blockiert, hat zur Folge, dass die Wirkungsdauer nicht von der Verweildauer des Medikamentes, sondern von der natürlichen Lebensdauer der Thrombozyten abhängt. Das eingangs erwähnte Konzept, dass die Wirkungsdauer in der Regel mit der Plasmahalbwertszeit zusammenhängt, wird hier ganz über den Haufen geworfen.

Das Beispiel der Acetylsalicylsäure steht keineswegs für ein besonders komplexes Geschehen. Wir sind in der modernen Pharmakotherapie ständig mit kinetischen Abläufen konfrontiert, die sich nicht mit dem einfachen Zusammenhang «Wirkungsdauer entspricht Halbwertszeit» erklären lassen.

Heute verwenden wir oft Wirkstoffe, für die sich nur verhältnismässig *kurze Plasmahalbwertszeiten* nachweisen lassen, die aber Wirkungen auslösen, deren Dauer weit über die scheinbare oder tatsächliche Plasmahalbwertszeit hinausgeht. Substanzen, die sich gezielt an einer bestimmten Struktur (Rezeptor, Enzym usw.) festsetzen, sind manchmal nur kurze Zeit im Plasma nachweisbar. Bindet sich ein Wirkstoff sehr stark an einen Rezeptor, so kann dies genügen, um eine Wirkung aufrechtzuerhalten, auch wenn keine nachweisbaren Plasmaspiegel mehr vorhanden sind. Mit anderen Worten: die biologische Halbwertszeit ist viel länger, als sie im Plasma normalerweise gemessen werden kann.

Omeprazol (Antra®) und andere *Protonenpumpenhemmer* funktionieren (wie die Acetylsalicylsäure, wenn sie als Plättchenhemmer eingesetzt wird) nach dem Prinzip «es kommt, verändert etwas und geht wieder». Protonenpumpenhemmer haben trotz relativ kurzen Halbwertszeiten von 1-2 Stunden eine Wirkung, die mindestens 24 Stunden anhält; sie hemmen die H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase in den Belegzellen des Magens zwar reversibel, aber doch sehr nachhaltig. Moderne *Antimykotika* sind gute Beispiele dafür, wie die Akkumulation in bestimmten Geweben zu einer langdauernden Wirkung führen kann. Sowohl Itraconazol (Sporanox®) als auch Terbinafin (Lamisil®) haben mit 1 bis 2 Tagen keine auffällig langen Plasmahalbwertszeiten; beide Substanzen lassen sich aber monatelang in therapeutisch aktiven Konzentrationen in den Finger- und Zehennägeln nachweisen.

Weniger krass ist der Gegensatz zwischen Plasmahalbwertszeit und Wirkungsdauer bei *ACE-Hemmern* und *Betablockern*. Es ist offensichtlich, dass diese Medikamente regelmässig länger wirken, als ihren Plasmahalbwertszeiten entspricht. Die Verweildauer des Medikamentes im Plasma ist zwar für die Wirkungsdauer nicht belanglos. Wirkstoffe mit starker Bindung an die Rezeptoren wirken aber auch hier viel länger, als die Plasmahalbwertszeit vermuten liesse. Man spricht in diesem Zusammenhang manchmal von klinisch relevanter Halbwertszeit. In Tabelle 1 sind einige Medikamente zusammengestellt, die trotz kurzer Halbwertszeit nur einmal täglich verabreicht werden können.

Es gibt ferner Medikamente mit scheinbar kurzer Plasmahalbwertszeit und *relativ* kurzer Wirkungsdauer, die ausserordentlich lange im Körper verbleiben. Das in dieser Nummer besprochene *Alen-*

dronat (Fosamax®) kann nach der Verabreichung nur während kurzer Zeit (einige Stunden lang) im Plasma nachgewiesen werden und innerhalb von drei Tagen wird etwa die Hälfte der Dosis ausgeschieden. Man schätzt jedoch, dass die terminale Halbwertszeit des Medikamentes mehr als zehn Jahre beträgt. Da der Wirkstoff im Knochen «begraben» wird, verliert er jedoch nach kurzer Zeit seine übliche pharmakologische Aktivität. Mit anderen Worten: wenn die Osteoporose-hemmende Wirkung erhalten bleiben soll, muss Alendronat dauernd gegeben werden. Es ist nicht gerade einfach, verbindliche Aussagen zur langfristigen Toxizität solcher Substanzen zu machen. Das Beispiel von *Chloroquin* (Resochin® u.a.), dessen jahrelanger Gebrauch zu irreversiblen Visusverlust infolge einer Retinitis pigmentosa führen kann, mahnt zu grosser Vorsicht.

Es stehen uns aber auch Medikamente zur Verfügung, die bekanntermassen eine *lange Halbwertszeit* aufweisen, aber für eine optimale Wirkung dennoch in relativ kurzen Abständen verabreicht werden müssen. Dies ist besonders dann notwendig, wenn die Plasmaspiegel in einem engen Rahmen gehalten werden müssen, um die Behandelten nicht toxischen Auswirkungen von zu hohen Spiegeln auszusetzen. Viele Medikamente mit *langer terminaler Halbwertszeit* üben ihre Wirkung noch aus, wenn sie schon seit Tagen bis Wochen abgesetzt worden sind. Für Krankheiten, die eine kontinuierliche Behandlung (und entsprechende Compliance) erfordern, haben Substanzen mit langer Halbwertszeit offensichtliche Vorteile. Es ist dann von untergeordneter Bedeutung, wenn einmal eine Dosis vergessen wird und die Wirkung sollte allgemein weniger Schwankungen aufweisen. Im Fliessgleichgewicht («steady state») geht es ja nur darum, einen wenig variierenden Plasmaspiegel wieder auf das Optimum «aufzufüllen». Eine ganz erstaunlich grosse Zahl von Medikamenten, die wir im Praxisalltag verwenden, hat eine lange Eliminationshalbwertszeit. Die Tabelle 2 zeigt eine Auswahl solcher Substanzen, wobei zu beachten ist, dass die biologische Halbwertszeit oft mehr durch Metaboliten als durch die «Mutter-substanz» determiniert ist.

Neben den Vorteilen der langen Halbwertszeit müssen wir aber auch ihre bedeutsamen *Nachteile* sehen. So ist die Digitalis-toxizität, ein klassisches iatrogenes Problem, wesentlich durch einen unsorgfältigen Umgang mit der «Langlebigkeit» der Digitalisglykoside erklärbar. Die Kombination von besonders langen Halbwertszeiten und gleichzeitig ausgeprägter Akkumulation in bestimmten Organen kann, wie das Beispiel Amiodaron (Cordarone®) zeigt, schwere toxische Folgen bewirken. In diesen Fällen ist der Zusammenhang zwischen Medikament und unerwünschtem Ereignis primär oft nicht offensichtlich.

Ungewöhnlich sind Substanzen, die ihren *eigenen Metabolismus induzieren* und so initial eine längere Halbwertszeit (und Wirkungs-

Tabelle 1: Medikamente, die trotz kurzer Plasma-halbwertszeit nur einmal täglich verabreicht werden können (Auswahl für die Praxis)

Medikamente (Beispiele)	Halbwertszeit
ACE-Hemmer (Benazepril, Captopril usw.)	2 bis 12 Stunden
Angiotensinrezeptorenhemmer (Losartan)	2 bis 4 Stunden
H <sub>2</sub> -Rezeptor-Antagonisten (Ranitidin usw.)	2 bis 3 Stunden
Protonenpumpenhemmer (Omeprazol usw.)	1 bis 2 Stunden
Statine* (Fluvastatin, Pravastatin, Simvastatin)	2 bis 3 Stunden

\* HMG-CoA-Reduktasehemmer

Tabelle 2: Medikamente, die trotz langer Halbwertszeit täglich verabreicht werden (Auswahl für die Praxis)

Medikamente [Markennamen]	Halbwertszeit*
Amiodaron [Cordarone®]	50 bis 100 Tage
Amitriptylin [Saroten®, Tryptizol®]	18 bis 60 Stunden
Chloroquin [Nivaquine®, Resochin®]	30 bis 60 Tage
Chlortalidon [Hygroton®]	50 bis 90 Stunden
Diazepam [Valium® u.a.]	30 bis 200 Stunden
Digoxin [Digoxin Sandoz, Lanoxin®]	20 bis 50 Stunden
Flunarizin [Sibelium®]	18 Tage
Haloperidol [Haldol® u.a.]	10 bis 40 Stunden
Levothyroxin [Eltroxin®]	7 Tage
Mefloquin [Lariam®, Mephaquin®]	15 bis 33 Tage
Phenprocoumon [Marcoumar®]	3 bis 12 Tage
Piroxicam [Felden® u.a.]	30 bis 80 Stunden
Tamoxifen [Nolvadex® u.a.]	7 bis 14 Tage

\* Diese Angabe berücksichtigt die aktiven Metaboliten.

dauer) aufweisen als nach einer gewissen Zeit regelmässiger Verabreichung. Dieses Phänomen lässt sich namentlich für den *Alkohol* beobachten. Ein anderes Beispiel ist *Carbamazepin* (Tegretol® u.a.), das deshalb anfänglich sehr zurückhaltend dosiert werden muss.

Komplex sind die Zusammenhänge zwischen scheinbarer Halbwertszeit und Wirkungs-dauer auch bei Medikamenten, die *verzögert resorbiert* werden. Die Wirkungs-dauer von Substanzen, die als *Depotinjektion* verabreicht werden (Hormone, Neuroleptika usw.) hängt einerseits davon ab, mit welcher Geschwindigkeit das subkutane oder intramuskuläre Depot resorbiert wird, andererseits natürlich auch von der substanz-eigenen Eliminationshalbwertszeit. In Einzelfällen lässt sich eine analoge Situation auch für Medikamente beobachten, die oral verabreicht werden. So beruht z.B. die für einen Kalziumantagonisten ungewöhnlich protrahierte Wirkung von *Amlodipin* (Norvasc®) wahrscheinlich auf einer stark verzögerten gastrointestinalen Resorption – Plasmaspitzenspiegel werden erst nach 6 bis 12 Stunden erreicht – und einer langen Eliminationshalbwertszeit. Es ist denkbar, dass diese kinetische Besonderheit von Amlodipin auch das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Substanz (vorteilhaft) beeinflusst; der langfristige Nutzen der Dihydropyridin-Kalziumantagonisten ist aber allgemein noch ungenügend determiniert.

Die Wirkungs-dauer ist also nicht nur von der Plasmahalbwertszeit, sondern auch von Dosis, Steilheit der Dosis-Wirkungskurve und dem Ausmass der Rezeptorbindung abhängig.

*Diese Nummer wurde am 26. September 1996 redaktionell abgeschlossen.*

## pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)

unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)

Redaktion: Thomas Kappeler, Peter Ritzmann, Beat Staub

Externe redaktionelle Mitarbeiter: Benedikt Holzer, Michael M. Kochen, Peter Koller, Eva Maurer, Johannes Schmidt

Verlagsmitarbeiterin: Judith Künzler

Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 94.- (Studierende Fr. 47.-),

Zweijahresabonnement Fr. 158.-, Einzelnummer Fr. 7.-

Infomed-Verlags-AG, Postfach 528, 9501 Wil

Telefon (071) 910 08 66, Telefax (071) 910 08 77, e-mail: infomed@ping.ch

Unsere Adresse im INTERNET: <http://www.infomed.org>

© 1996 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.