

Aus dem Institut für Physiologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Vergleichende theoriebasierte Analyse der Wirksamkeit und  
Sicherheit oral verabreichter Medikamente  
mit kurzer Halbwertszeit

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Nicole Schröder  
aus Berlin

Datum der Promotion: 23.06.2019

## Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	IV
Tabellenverzeichnis.....	VI
Abkürzungsverzeichnis .....	VII
Zusammenfassung .....	IX
Abstract.....	X
1. Einleitung.....	1
1.1. Pharmakologie.....	1
1.1.1. Pharmakokinetik.....	1
1.2. Pharmakokinetische Eigenschaften von Medikamenten .....	4
1.2.1. Bioverfügbarkeit .....	4
1.2.2. Halbwertszeit.....	5
1.2.3. Proteinbindung.....	5
1.2.4. Therapeutisches Fenster.....	5
1.2.5. Verteilungsvolumen.....	6
1.2.6. Time-to-Peak-Wert.....	6
2. Methoden.....	6
2.1. Fragestellung und Zielsetzung.....	6
2.2. Modell zur Simulation des Wirkstoffkonzentrationsverlaufes von Arzneimitteln..	8
2.2.1. Mathematischer Hintergrund des Simulationsmodells .....	8
2.2.2. Parameter zur Simulation des Wirkstoffkonzentrationsverlaufes .....	14
2.2.3. Medikamente, deren Berechnung der Parameter nicht möglich war....	21
2.2.4. Anwendung des Modells zur Simulation des Wirkstoffkonzentrationsverlaufes.....	25
2.3. Recherche der pharmakologischen Parameter und Datenbanken .....	27
2.4. Medikamentendatensatz.....	29
3. Ergebnisse.....	32
3.1. Agomelatin.....	33
3.2. Atenolol .....	34
3.3. Celiprolol .....	36
3.4. Cetirizin .....	37
3.5. Omeprazol.....	38
3.6. Roxatidin acetat.....	39

3.7. Zaleplon.....	40
3.8. Brotizolam.....	41
3.9. Chlorambucil.....	43
3.10. Doxylamin.....	46
3.11. Finasterid.....	48
3.12. Flurazepam.....	50
3.13. Losartan .....	51
3.14. Naltrexon .....	54
3.15. Ropinirol .....	57
3.16. Sildenafil .....	59
3.17. Valsartan .....	60
3.18. Zopiclon.....	64
3.19. Almotriptan .....	65
3.20. Sumatriptan .....	68
3.21. Triazolam.....	72
3.22. Zolpidem.....	74
4. Diskussion .....	76
4.1. Bewertung des Modells zur Simulation des Wirkstoffkonzentrationsverlaufes von Arzneimitteln .....	76
4.1.1. Einfluss geschlechtsspezifischer Aspekte .....	78
4.1.2. Einfluss zirkadianer Rhythmen, Chronobiologie und Chronomedizin ...	82
4.1.3. Einfluss von Körpergröße und Körpergewicht .....	85
4.1.4. Einfluss der Ernährung.....	89
4.1.5. Einfluss des Alters.....	92
4.1.5.1. Medikation bei pädiatrischen Patienten .....	92
4.1.5.2. Medikation bei geriatrischen Patienten.....	94
4.1.6. Einfluss von Polymedikation.....	98
4.1.7. Einfluss genetischer Polymorphismen.....	100
4.1.8. Einfluss ethnischer Herkunft.....	101
4.1.9. Einfluss von Vorerkrankungen.....	104
4.1.10. Einfluss der Darreichungsform des Pharmakons.....	108
4.1.11. Einfluss aktiver Metabolite.....	108
4.1.12. Einfluss der Affinität des Arzneistoffes zu Zielstrukturen .....	110
4.1.13. Zeitaufwand für die Recherche der notwendigen Parameter .....	110

4.1.14. Einfluss von Fehlerquellen durch theoretische Bestimmung fehlender Werte .....	111
4.1.15. Einfluss von Fehlerquellen durch unterschiedliche Angaben von Parametern in der Fachliteratur .....	112
4.1.16. Einfluss von Fehlerquellen durch Verwendung von Albumin als einziges Bindungsprotein .....	113
4.1.17. Limitierte Berechnung der Medikamentenparameter .....	114
4.1.18. Stärken des Modells zur Simulation des Wirkstoffkonzentrationsverlaufes von Arzneimitteln.....	115
4.2. Zusammenhang zwischen Plasmaspiegel und Wirksamkeit eines Medikamentes.....	116
4.3. Einfluss der pharmazeutischen Unternehmen.....	116
4.4. Medikamentenüberwachung durch Therapeutisches Drug Monitoring .....	117
4.5. Bewertung der Umsetzung der Ziel- und Fragestellungen .....	120
Literaturverzeichnis .....	123
Eidesstaatliche Versicherung .....	150
Lebenslauf .....	151
Danksagung.....	152

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung des therapeutischen Fensters (nach PharmaWiki [9]) .....	5
Abbildung 2: Darstellung des Multikompartimentmodells.....	9
Abbildung 3: Ausschnitt aus der theoretischen Bestimmung fehlender Parameter am Beispiel des Medikamentes Losartan .....	17
Abbildung 4: Berechnung der bioverfügbaren Dosis im Zentralen Kompartiment und Darstellung des Time-to-Peak-Wertes am Beispiel des Medikamentes Losartan .....	18
Abbildung 5: Veranschaulichung des Modells zur Simulation des Wirkstoffkonzentrationsverlaufes von Arzneimitteln in Anlehnung an das LADME-Konzept .....	20
Abbildung 6: Ausschnitt aus dem Tabellenkalkulationsprogramm .....	25
Abbildung 7: Grafische Darstellung der Wirkstoffkonzentration im Blutplasma in Abhängigkeit von der Zeit und unter Integration des therapeutischen Fensters am Beispiel des Medikamentes Losartan .....	26
Abbildung 8: Simulation der Einnahme von Agomelatin 25 und 50 mg pro Tag.....	33
Abbildung 9: Simulation der Einnahme von Atenolol 25, 50 und 100 mg pro Tag.....	35
Abbildung 10: Simulation der Einnahme von Celiprolol 200 und 400 mg pro Tag.....	36
Abbildung 11: Simulation der Einnahme von Cetirizin 5 und 10 mg pro Tag.....	37
Abbildung 12: Simulation der Einnahme von Omeprazol 10, 20 bis 40 mg pro Tag.....	39
Abbildung 13: Simulation der Einnahme von Roxatidin acetat 150 mg pro Tag vor dem Zubettgehen .....	40
Abbildung 14: Simulation der Einnahme von Zaleplon 5, 10 und 20 mg pro Tag vor dem Zubettgehen .....	41
Abbildung 15: Simulation der Einnahme von Brotizolam 0,125,0,25 und 0,5 mg pro Tag vor dem Zubettgehen .....	42
Abbildung 16: Simulation der kontinuierlichen Einnahme von Chlorambucil 7 mg pro Tag.....	44
Abbildung 17: Simulation der intermittierenden Einnahme von Chlorambucil 21 mg täglich für sieben Tage .....	45
Abbildung 18: Simulation der intermittierenden Einnahme von Chlorambucil 14 mg täglich für sieben Tage .....	46

Abbildung 19: Simulation der Einnahme von Doxylamin 25 und 50 mg vor dem Zubettgehen .....	47
Abbildung 20: Simulation der Einnahme von Finasterid 5 mg pro Tag.....	48
Abbildung 21: Simulation der Einnahme von Finasterid 1,5 und 2,5 mg pro Tag.....	49
Abbildung 22: Simulation der Einnahme von Flurazepam 15 und 30 mg vor dem Zubettgehen .....	50
Abbildung 23: Simulation der Einnahme von Losartan 12,5; 50 und 100 mg pro Tag...	52
Abbildung 24: Simulation der Einnahme von Losartan 100 mg verteilt auf zwei Dosen à 50 mg pro Tag.....	53
Abbildung 25: Simulation der Einnahme von Naltrexon 25 und 50 mg pro Tag .....	55
Abbildung 26: Simulation der Einnahme von Naltrexon 150 und 300 mg pro Tag .....	56
Abbildung 27: Simulation der Einnahme von Ropinirol 0,25 bis 6 mg pro Tag.....	58
Abbildung 28: Simulation der Einnahme von Sildenafil 25, 50 und 100 mg pro Tag.....	60
Abbildung 29: Simulation der Einnahme von Valsartan 80, 160 und 320 mg pro Tag...	61
Abbildung 30: Simulation der Einnahme von Valsartan 320 mg verteilt auf zwei Dosen à 160 mg pro Tag.....	63
Abbildung 31: Simulation der Einnahme von Zopiclon 3,75; 5 und 7,5 mg pro Tag vor dem Schlafengehen .....	64
Abbildung 32: Simulation der Einnahme von Almotriptan 6,25 und 12,5 mg pro Tag....	66
Abbildung 33: Simulation der Einnahme von Almotriptan 5, 10 und 25 mg pro Tag.....	67
Abbildung 34: Simulation der Einnahme von Sumatriptan 25, 50, 100 und 200 mg pro Tag.....	69
Abbildung 35: Simulation der Einnahme von Sumatriptan 25, 50, 100 und 200 mg pro Tag mit geänderten therapeutischen Bereich .....	70
Abbildung 36: Simulation der Einnahme von Triazolam 0,125; 0,25 und 0,5 mg vor dem Zubettgehen .....	72
Abbildung 37: Simulation der Einnahme von Zolpidem 5 und 10 mg vor dem Zubettgehen.. .....	74
Abbildung 38: Unterschiedliche Proliferationszeiten von Tumor- und Nicht-Tumorzellen [167].....	83

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Berechnete und aus der Fachliteratur entnommene Verteilungsvolumina....	24
Tabelle 2: Zusammenfassung des bearbeiteten Datensatzes .....	30
Tabelle 3: Simulierte Medikamente, deren Anwendungsgebiet und pharmakokinetischen Parameter.....	31
Tabelle 4: Zusammenfassung der Auswertung der Simulationen .....	32
Tabelle 5: Zusammenfassung der gemessenen $C_{max}$ der Studie und der berechneten $C_{max}$ der Simulation von Almotriptan .....	67
Tabelle 6: Zusammenfassung der gemessenen $C_{max}$ der Studien und der berechneten $C_{max}$ der Simulation von Sumatriptan .....	70
Tabelle 7: Zusammenfassung der gemessenen $C_{max}$ der Studien und der berechneten $C_{max}$ der Simulation von Zolpidem .....	75
Tabelle 8: Übersicht der Schwächen und Stärken des Modells zur Simulation des Wirkstoffkonzentrationsverlaufes von Arzneimitteln .....	77

## Abkürzungsverzeichnis

ACE	-	Angiotensin-Converting-Enzyme/ Angiotensinkonversionsenzym
AAG	-	Alpha-1-acid-glycoprotein/ Alpha-1-saures-Glykoprotein
AGNP	-	Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie
ATP	-	Adenosintriphosphat
AT-1-Rezeptor	-	Angiotensin-1-Rezeptor (auch: Angiotensin-II-Rezeptor Subtyp 1)
AUC	-	Area under the curve - Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve eines Medikamentes im Blut
BMI	-	Body-Mass-Index
Biov.	-	Bioverfügbarkeit
BPH	-	Benigne Prostatahyperplasie
ca.	-	circa - ungefähr, etwa
cGMP	-	cyclisches Guanosinmonophosphat
C <sub>max</sub>	-	maximale Wirkstoffkonzentration im Blutplasma
CYP	-	Cytochrom-P <sub>450</sub> -Enzyme
DHT	-	Dihydrotestosteron
DNA	-	deoxyribonucleic acid/ Desoxyribonukleinsäure
et al.	-	lateinische Abkürzung für „et alii“ / „et aliae“ entspricht „und andere“
etc.	-	lateinische Abkürzung „et cetera“ entspricht „und die übrigen“
Exkr.	-	Exkretion
FDA	-	Food and Drug Administration
GABA	-	gamma-aminobutyric acid/ Gamma-Aminobuttersäure
GIT	-	Gastrointestinaltrakt
HbA <sub>1c</sub> - Wert	-	Glykohämoglobin
HWZ	-	Halbwertszeit
g/mol	-	Gramm pro Mol
h	-	Stunde
IgM	-	Immunglobulin M

kDa	-	Kilodalton
kg	-	Kilogramm
LADME	-	Liberation, Administration, Distribution, Metabolisierung, Exkretion
l/kg	-	Liter pro Kilogramm
µg/l	-	Mikrogramm pro Liter
µmol/l	-	Mikromol pro Liter
mg	-	Milligramm
Mol.M.	-	Molare Masse
ng/ml	-	Nanogramm pro Milliliter
PB	-	Proteinbindung
TDM	-	Therapeutic drug monitoring/ Medikamentenspiegelbestimmung
TF	-	Therapeutisches Fenster
tgl.	-	täglich
RAAS	-	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
V	-	Volumen
v.a.	-	vor allem
V <sub>d</sub>	-	Verteilungsvolumen
vs.	-	versus - im Gegensatz zu, gegenüber
ZNS	-	Zentrales Nervensystem

## Zusammenfassung

Jedes eingenommene Medikament durchläuft im menschlichen Organismus pharmakologische Prozesse, die zu einer Wirkung führen. Dabei weist jedes Arzneimittel individuelle Eigenschaften auf, die diesen Wirkmechanismus beeinflussen. Medikamente mit geringer Halbwertszeit verlassen den Organismus demzufolge nach kurzer Zeit. Doch sind solche Substanzen trotz kurzer Aufenthaltsdauer im Körper, in der Lage ausreichend und sicher zu wirken, insbesondere bei nur einmaliger Applikation pro Tag? Besteht zudem eine Möglichkeit diese Wirkung und die im Blutplasma erreichten Wirkstoffkonzentrationen theoretisch zu ermitteln, ohne aufwendige Blutuntersuchungen durchführen zu müssen?

Diese Zusammenhänge sollen mit einem entwickelten Modell zur Simulation von Wirkstoffkonzentrationsverläufen von Arzneimitteln geprüft werden. Dieses in Form eines Tabellenblatt (Microsoft Excel) vorliegende Modell ermöglicht, die Wirkung eines Medikamentes zu bewerten, indem dessen Wirkstoffkonzentration nach oraler Verabreichung im Blut berechnet und grafisch dargestellt wird. Dazu wurde ein Datensatz von 1023 Arzneimitteln bearbeitet, von denen 22 Medikamente die für eine Simulation notwendigen Kriterien erfüllten. Diese wurden simuliert, hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und Sicherheit analysiert und mit klinischen Studienergebnissen verglichen, um die Anwendbarkeit des Modells beurteilen zu können.

Bei 18 der 22 analysierten Substanzen stimmten die simulierten Wirkstoffkonzentrationsverläufe mit den Ergebnissen durchgeführter Studien überein. Dadurch konnte den Medikamenten trotz kurzer Halbwertszeit eine ausreichende Wirkung nachgewiesen und die Aussagekraft des Modells positiv bewertet werden. Jedoch wurde festgestellt, dass es bei 11 dieser Arzneimittel bei spezifischen Patientengruppen zu einem nicht ausreichenden Effekt oder Nebenwirkungen durch Unter- oder Überschreitung des therapeutischen Bereiches kommen könnte. Hier wurden die Einnahmeschemata überarbeitet, um den Wirkeffekt zu optimieren. Bei vier der 22 Medikamente bestanden Diskrepanzen zwischen den Ergebnissen der Simulation und Studien, wodurch Defizite des Modells offen gelegt werden konnten.

Mit diesem Projekt wurde bewiesen, dass Medikamente trotz kurzer Halbwertszeit fähig sind, effektiv zu wirken. Der Effekt wird jedoch nicht ausschließlich durch die Eliminationszeit beeinflusst, sondern ebenso durch individuelle Patienteneigenschaften,

die zu Wirkungsänderungen führen können. Die Dosisanpassung an diese Individualität findet im klinischen Alltag häufig keine Berücksichtigung, sondern erfolgt meist anhand der von den Pharmaherstellern empfohlenen Mengen und anschließender Beobachtung der Dosis-Wirkung-Beziehung. Eine Möglichkeit die Medikamentendosis auf die Bedürfnisse des Patienten abzustimmen, bietet die Medikamentenspiegelbestimmung, die jedoch nur bei ausgewählten Medikamenten routiniert Anwendung findet. Das Simulationsmodell bietet in seiner aktuellen Form einen Ansatzpunkt, um die Wirkung und Sicherheit eines Medikamentes theoretisch abzuschätzen, obwohl Defizite hinsichtlich der Integration der individuellen Patienteneigenschaften bestehen. Durch Weiterentwicklung könnten genauere Simulationen möglich sein und das Modell als Hilfestellung bei der individuellen Dosisfindung dienen.

## **Abstract**

Each taken drug passes through certain pharmacological processes in the human organism, leading to an effect. Though, each drug has individual properties influencing this mechanism of action. Therefore medications with a low half-life are eliminated after a short time. But are these substances despite the short stay in the body able to act effectively, especially when given only once a day? Furthermore is there a possibility to estimate the effect and the blood-plasma concentrations theoretically without doing expensive blood examinations?

These correlations should be solved with a designed model for the simulation of the blood concentration of pharmaceuticals. The model, available in a file of the spreadsheet program Microsoft Excel, offers the possibility to evaluate the drug effect by simulating its use. Though the blood concentration is calculated after oral administration and illustrated graphically. A data set of 1023 medications was available for processing and 22 of these fulfil the criteria which are necessary for simulation. The achieved results were tested for efficacy and safety and compared with clinical studies to check the precision of the model. In 18 of the 22 analyzed substances the outcomes of the simulated blood concentrations matched with the results of present studies. So it could be proved, that pharmaceuticals are able to act effective, despite a short half-life. Also the use of the simulation program could be valued positive. However, in 11 of these drugs the efficacy and safety maybe

could not be reached because the blood concentrations underrun or exceed the therapeutic window in certain groups of patients. In these cases, dose optimizations were designed. There were discrepancies between the results of the simulation and studies in four of the 22 pharmaceuticals, which offer deficits of the program.

This project proved that drugs with short half-lives are able to act effectively. However, the effect not only depends on the half-life itself, also on the individual characteristics of the patient, which can change the mechanism of action. Often an adaption of these individualities is not considered and the substances are given by the recommended doses of the pharmaceutical industry. The therapeutic drug monitoring provides a way to adapt the dose to the patient, but does not belong to the standard procedure. The current model provides a starting-point to value previously the efficacy and safety of drugs theoretically, although it still has deficits regarding the integration of individual patient characteristics. By further development, more exact simulations could be possible and the model a realistic help in dose-findings.

# 1. Einleitung

## 1.1. Pharmakologie

Die Pharmakologie ist die Wissenschaft von den Wechselwirkungen zwischen Lebewesen und Stoffen. Sie beschäftigt sich zum einen mit der Aufklärung der Wirkung einer Substanz auf den Organismus, um die Eignung dieser Substanz für therapeutische Zwecke abschätzen zu können. Zum anderen ist es ihr Ziel, den Wirkmechanismus des Stoffes zu erforschen, um nach Möglichkeit Verbesserungen hinsichtlich der Verträglichkeit und der Wirksamkeit eines Arzneimittels zu entwickeln.

Die Wechselwirkungen zwischen dem Arzneistoff und dem Organismus unterteilt man in zwei Bereiche. Alle Einflüsse eines Pharmakons auf den Körper werden zum Bereich der Pharmakodynamik gezählt, die die Wirkung und Wirkmechanismen einer Substanz auf Zielstrukturen im Körper untersucht. Die Wirkung des Körpers auf das Pharmakon hingegen gehört zum Bereich der Pharmakokinetik und umfasst all diejenigen Vorgänge, die nach Applikation eines Arzneimittels im Organismus ablaufen [1–3].

Der Fokus dieser Arbeit liegt auf den Bereich der Pharmakokinetik.

### 1.1.1. Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik beschreibt alle Reaktionen des Körpers auf ein Arzneimittel: Die Freisetzung des Pharmakons aus der Arzneiform (Liberation), die Aufnahme des Arzneistoffes (Absorption) und dessen Verteilung (Distribution) im Körper, sowie den biochemischen Um- und Abbau (Metabolisierung) und anschließender Ausscheidung (Exkretion). Die genannten Mechanismen werden zum LADME-Konzept zusammengefasst.

Um ein Medikament zu applizieren, stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung, wobei sich hier nur auf die perorale Verabreichung (in Form von Tabletten, Kapseln, Dragees) bezogen wird. Nach oraler Zufuhr des Arzneimittels erfolgt die Freisetzung des Arzneistoffes aus seiner Arzneiform (Desintegration) und die anschließende Lösung des Stoffes (Dissolution). Die Zeit, die für diese Freisetzung benötigt wird, ist unter anderem abhängig von der Art des Überzuges des Arzneistoffes. So ermöglichen beispielsweise Retard-Präparate mit speziellen Ummantelungen den Arzneistoff verlangsamt freizusetzen und dementsprechend die Wirkdauer zu verlängern (pharmazeutische Technologie, Galenik).

Nach der Freisetzung schließt sich die Absorption (Resorption), also der Transport des Pharmakons in den Blutkreislauf an. Dieser erfolgt über die Diffusion durch Membranlipide oder Wasserporen, Carrier-vermittelten Transport oder durch Pinozytose über die gastrointestinale Schleimhaut. Der Hauptresorptionsort der meisten oral applizierten Pharmaka ist der Dünndarm, der aufgrund seiner Schleimhautmorphologie (Zotten, Mikrovilli, Falten) eine große resorptive Fläche darstellt. Ein wesentlich geringerer Anteil erfolgt oberhalb im Magen oder unterhalb im Dickdarm. Die Resorptionsgeschwindigkeit wird dabei von verschiedenen Faktoren beeinflusst. Dazu zählen chemische und physikalische Eigenschaften, wie die Molekülgröße des Pharmakons und die Art der Formulierung des Medikamentes. Formulierungen, die das Pharmakon in Pulver- oder minimierter Form enthalten, werden schneller absorbiert als solche mit größeren Partikeln. Ebenso können Nahrungsmittel die Resorptionsgeschwindigkeit beeinflussen, wenn sie zeitgleich mit Arzneimitteln eingenommen werden.

Bei der Resorption von oral eingenommenen Medikamenten muss beachtet werden, dass ein Teil der Pharmakonmenge bereits vor Erreichen des großen Blutkreislaufes verändert werden kann. Dieser Mechanismus wird als präsystemische Elimination oder „first pass effect“ bezeichnet. Der über die enterale Schleimhaut aufgenommene Arzneistoff erreicht über den Pfortaderkreislauf die Leber. Hier erfolgt ein intensiver Stoffaustausch mit den Leberzellen, sodass ein Teil des Arzneimittels bereits abgefangen wird. Eine weitere Elimination kann über das anschließend durch das Blut erreichte Lungengewebe erfolgen. Besonders amphiphile und lipophile Substanzen bleiben hier durch die hohe Bindungskapazität der Lunge haften. Erst nach Passieren der Lunge gelangt der Rest der Pharmakonmenge in den Körperkreislauf.

Das nun in der Blutbahn vorhandene Pharmakon kann als freie oder gebundene Form vorliegen. Die Bindung erfolgt reversibel (umkehrbar) an einer Vielzahl von Proteinen, wobei zu den Wichtigsten das Albumin (bindet bevorzugt saure Pharmaka) und das saure Alpha-1-Glykoprotein (AAG; v.a. Bindungsstelle für basische Pharmaka) gehören. Je höher und affiner die Proteinbindung eines Medikamentes, desto langsamer die Verteilung. Denn nur in freier Form kann der Arzneistoff die Blutbahn (Zentrales Kompartiment) verlassen und sich zu seinem Wirkort (Peripheres Kompartiment) begeben.

Die freie Form des Pharmakons wird nun zu seinen Zielorten transportiert und verteilt, wo die gleichen Verteilungsmechanismen (Diffusion, Carrier-vermittelter Transport etc.) wie bei der enteralen Resorption zur Verfügung stehen. Die Verteilung erfolgt jedoch nicht gleichmäßig in den verschiedenen Räumen (Kompartimenten) des Körpers. Die Organe und Gewebe variieren erheblich in ihrer Durchblutung, sodass das Arzneimittel zunächst in die am stärksten durchbluteten Organe (allen voran die Nieren, gefolgt von Herz, Leber und Hirn) gelangt. Der jetzt vorherrschende Konzentrationsunterschied zu den weniger gut durchbluteten Organen, wird erst in einer späteren Phase durch Umverteilung wieder aufgelöst. Im Peripheren Kompartiment angekommen, wird die Substanz nicht nur an Plasmaproteine, sondern auch zu großen Anteilen an Gewebestrukturen gebunden. Dazu gehören Gewebeproteine wie die kontraktile Proteine der Muskulatur oder Membranphospholipide, welche besonders für lipophile Substanzen anziehend wirken. Am Zielort angekommen, soll nun die Wirkung des Medikamentes erfolgen. Die Dauer der Wirkung ist neben den pharmakokinetischen Eigenschaften des Arzneimittels auch abhängig von der Art und Weise der Interaktion des Stoffes mit seiner Zielstruktur. Durch Bindung des Wirkstoffes an diese Zielstruktur, kann es zu deren Änderung und damit zur Abweichung ihrer Funktion kommen. Diese Veränderung kann reversibel erfolgen, sodass nach gewisser Zeit wieder der Ursprungszustand erreicht wird. Die Zeit die dafür benötigt wird, ist abhängig von der Bindungsaffinität, die der Arzneistoff zur Zielstruktur aufweist. Medikamente mit hoher Affinität führen zu einer verlängerten, jene mit geringer Bindungsstärke zu einer geringeren Wirkdauer. Eine irreversible, nicht mehr rückgängig zu machende Veränderung an der Zielstruktur, kann erst durch deren Neusynthese aufgehoben werden, was in einigen Fällen bis hin zu Tagen in Anspruch nehmen kann. Nach der Verteilung im Körper erfolgt die Elimination des Pharmakons. Dies erfolgt mithilfe der Metabolisierung (Biotransformation) und der Ausscheidung (Exkretion). Die in der Leber stattfindende Metabolisierung dient vorrangig dazu lipophile Substanzen zu eliminieren, da diese Stoffe aufgrund ihrer Eigenschaften nicht in der Lage sind, den Körper durch Ausscheidung über die Nieren zu verlassen. Die Elimination erfolgt in zwei Teilschritten. Der erste Schritt, die Phase-I-Reaktion, sorgt durch Veränderung der Struktur (Oxidation, Reduktion, Hydrolyse) für die Überführung vom lipophilen in den hydrophilen Zustand. In der anschließenden Phase-II-Reaktion erfolgt die Konjugation (Verbindung) der hydrophilen Substanzen mit körpereigenen Molekülen, die anschließend in die Galle sezerniert und per Faeces ausgeschieden werden. Diese

Mechanismen werden durch spezielle Proteine, den Cytochrom-P<sub>450</sub>-Enzymen (CYP), in den Leberzellen katalysiert. Bei diesen Enzymen kann es aufgrund von Mutationen innerhalb der Gensequenzen zu erheblichen Variationen der Funktionsweise und damit zu unterschiedlichen Metabolisierungsgeschwindigkeiten kommen (4.1.7. Einfluss genetischer Polymorphismen).

Die Elimination von hydrophilen Pharmaka erfolgt vorrangig durch Exkretion. Generell gilt, dass Substanzen mit großem Molekulargewicht (> 400 - 500 kDa) vornehmlich biliär und solche mit kleinem Molekulargewicht (< 400 - 500 kDa) renal ausgeschieden werden. Die Ausscheidung über die Nieren erfolgt durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion mit anschließender Abgabe in den Urin. Die glomeruläre Filtration hängt entscheidend von der Plasmabindung der Proteine ab, denn nur ungebundene Substanzen können filtriert werden. Der Anteil der Pharmaka, der nicht der glomerulären Filtration unterliegt (ca. 80 % der Pharmakonmenge), gelangt in die peritubulären Gefäße des proximalen Tubulus und anschließend per Transporter in das Tubuluslumen. Im Gegensatz zur glomerulären Filtration werden hier nicht nur freie, sondern auch gebundene Stoffe tubulär sezerniert.

Die intestinale Sekretion ist der Rücktransport von zuvor in den Enterozyten aufgenommenen Substanzen, zurück ins Darmlumen mit anschließender Ausscheidung [1,2,4–6].

## 1.2. Pharmakokinetische Eigenschaften von Medikamenten

Jedes Medikament weist charakteristische, pharmakokinetische Eigenschaften auf, die von entscheidender Bedeutung für dessen Wirkungsweise und Wirkungsdauer im menschlichen Körper sind. Die Kenntnis über diese Eigenschaften ist essentiell, um die Wirkung von Arzneimitteln einschätzen, bewerten und Dosisoptimierungen entwickeln zu können und somit Voraussetzung für eine effektive und sichere Therapie [7].

### 1.2.1. Bioverfügbarkeit

Die Bioverfügbarkeit beschreibt, in welchem Umfang und in welcher Geschwindigkeit ein Pharmakon resorbiert wird, im systemischen Körperkreislauf zur Verfügung steht und letztendlich zur Wirkung kommen kann. Das Ausmaß der Bioverfügbarkeit wird maßgeblich von der Applikationsform des Medikamentes bestimmt. So ist ein Arzneimittel nach intravenöser Gabe zu 100 % bioverfügbar, bei oraler Verabreichung liegt dieser

Wert bei unter 100 %, da es nach Passage von Darm und Leber durch Resorption und präsystemischer Elimination zum Verlust von Teilen der verabreichten Dosis kommt. Das Maß der Bioverfügbarkeit wird in Prozent angegeben [4,7].

### 1.2.2. Halbwertszeit

Die Halbwertszeit ist definiert als diejenige Zeitspanne, innerhalb welcher die Plasmakonzentration eines Arzneistoffes um die Hälfte der ursprünglichen Konzentration absinkt. Sie gibt Aufschluss über die Verweildauer eines Medikaments im Körper und damit über seine Wirkdauer. Die jeweilige Zeitspanne wird in Stunden angegeben [3].

### 1.2.3. Proteinbindung

Die Proteinbindung (PB) gibt Auskunft darüber, wie hoch der Anteil von gebundener zu ungebundener Substanz ist. Der ungebundene, freie Anteil kann zum Zielort gelangen und seine Wirkung entfalten. Die gebundene Form hingegen ist inaktiv. Die Proteinbindung wird prozentual beschrieben [8].

### 1.2.4. Therapeutisches Fenster

Das therapeutische Fenster ist definiert als Bereich zwischen der minimalen therapeutischen und der minimalen toxischen Plasmakonzentration eines Wirkstoffes und dient als Maß für die Sicherheit eines Medikamentes (Abb. 1).

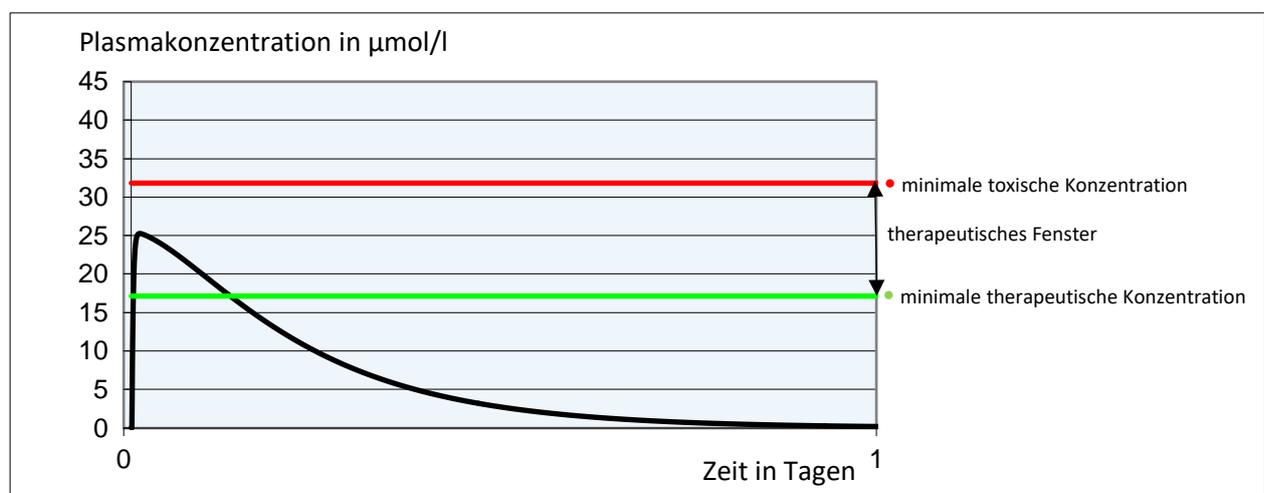


Abbildung 1: Darstellung des therapeutischen Fensters (nach PharmaWiki [9])

Um den gewünschten Effekt eines Arzneimittels zu erzielen, sollte die Wirkstoffkonzentration innerhalb dieses Bereiches liegen. Unterhalb dessen wird die

Wirkung nicht oder nur teilweise erreicht, wohingegen das Überschreiten eine Gefahr für toxische Nebenwirkungen darstellt. Die Einheit des therapeutischen Fensters wird hier mit Mikromol pro Liter ( $\mu\text{mol/l}$ ) angegeben [1].

#### 1.2.5. Verteilungsvolumen

Laut Definition ist das Verteilungsvolumen ein Proportionalitätsfaktor zwischen der im Organismus vorhandenen Menge eines Pharmakons und seiner Plasmakonzentration. Dieses errechnete Volumen ist eine fiktive Größe, die als Maß für die Verteilung eines Pharmakons im Gewebe dient. So weist eine polare, hydrophile, vorwiegend auf das Blutplasma verteilte Substanz ein kleines Verteilungsvolumen auf. Ein apolarer, lipophiler in Lipidstrukturen angereicherter Stoff ist hingegen durch ein großes Verteilungsvolumen charakterisiert. Die Einheit wird in dieser Arbeit mit Liter pro Kilogramm (l/kg) angegeben [10,11].

#### 1.2.6. Time-to-Peak-Wert

Der Time-to-Peak-Wert gibt an, wie viel Zeit benötigt wird, bis ein Medikament seine maximale Wirkstoffkonzentration ( $C_{\text{max}}$ ) im Blut erreicht hat. Die Angabe dieses Parameters erfolgt in Stunden [12].

## 2. Methoden

### 2.1. Fragestellung und Zielsetzung

Die regelmäßige Einnahme von Arzneimitteln ist weit verbreitet. Laut einer Forsa Studie von 2011 nahmen insgesamt 1002 befragte Personen täglich Medikamente ein, davon 39 % ein Medikament einmal pro Tag [13]. Die 2013 veröffentlichte Analyse des wissenschaftlichen Institutes der Krankenkasse AOK gibt an, dass 70 Millionen Versicherte im Durchschnitt 1,5 Arzneimittel pro Tag verwenden [14]. Eine der wichtigsten Voraussetzungen für die Wirksamkeit von Arzneimitteln ist die korrekte Einnahme. Dieser Zustand wird als Patiententreue oder Compliance bezeichnet und laut WHO als „das Ausmaß, in dem das Verhalten eines Patienten in Bezug auf die Arzneimittelaufnahme mit den Empfehlungen des Heilberufers übereinstimmt“ [15] definiert. Laut Studienergebnissen der WHO nehmen jedoch durchschnittlich 50 % der Patienten ihre Arzneimittel nicht wie angeordnet ein, insbesondere dann, wenn das

Medikament mehrmals täglich oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln eingenommen werden soll. Diese Non-Compliance kann durch eine Vereinfachung des Therapieschemas gezielt verbessert werden [15]. So wird die Einnahmefrequenz herabgesetzt und in vielen Fällen mit der nur einmal täglichen Einnahme eines Medikamentes geworben [16].

Doch sind diese nur einmal täglich angewendeten Arzneimittel in der Lage, die gewünschte Wirkung zu erzielen, insbesondere dann, wenn sie durch eine nur geringe Halbwertszeit charakterisiert sind und sich dementsprechend nur für kurze Zeit im menschlichen Organismus aufhalten?

Und kann diese Wirkung, falls notwendig, über einen Zeitraum von 24 Stunden bis zur darauffolgenden Einnahme gewährleistet werden?

Wie stellt sich zudem das Sicherheitsprofil dieser Medikamente dar? Geht die einmalige Einnahme mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen einher und wenn ja, in welcher Form?

Aus diesen Fragestellungen ergibt sich die Hypothese, dass einmal täglich eingenommene Medikamente aufgrund ihrer kurzen Halbwertszeit und dementsprechend nur geringen Aufenthaltsdauer im Körper, zu einer nicht ausreichenden Wirkdauer führen und sich somit als potenziell unwirksam erweisen könnten.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, diese Zusammenhänge mit einem entwickelten Modell zur Simulation von Wirkstoffkonzentrationsverläufen von Arzneimitteln zu analysieren und die erzielten Ergebnisse mit klinisch durchgeführten Studien zu vergleichen. Im Falle von potenziell unwirksamen oder unsicheren Medikamenten sollen Vorschläge zur Optimierung des Einnahmeschemas ausgearbeitet werden.

Diese vergleichende theoriebasierte Analyse dient zudem der Prüfung des entwickelten Simulationsmodells, um Rückschlüsse zu dessen Genauigkeit, Aussagekraft und Anwendung im klinischen Alltag ziehen zu können. So können möglicherweise Dosisanpassungen einfacher und ohne aufwendige Bestimmungen von

Wirkstoffkonzentrationen durch Blutuntersuchungen erfolgen und somit der Vorhersage des Arzneimittleffektes dienen.

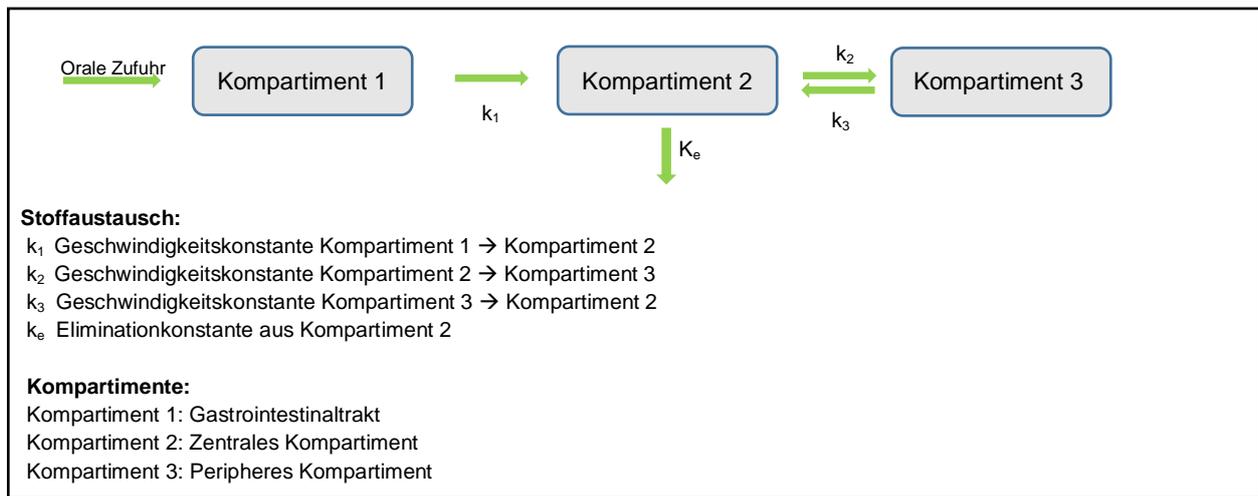
## 2.2. Modell zur Simulation des Wirkstoffkonzentrationsverlaufes von Arzneimitteln

Die Grundlage dieser Arbeit bildete ein Simulationsmodell, das als Tabellenblatt innerhalb des Tabellenkalkulationsprogrammes Microsoft Excel vorlag. Mit diesem Modell war es möglich, die pharmakologischen Mechanismen (LADME), die ein oral eingenommenes Arzneimittel im menschlichen Körper durchläuft, zu simulieren, seine Wirkstoffkonzentration im Blutplasma zu berechnen und diese anschließend grafisch in Form eines Diagrammes darzustellen.

Die Entwicklung dieses Simulationsmodells sowie die Umsetzung und Überführung des vorliegenden und im einleitenden Teil beschriebenen LADME-Konzeptes in das Microsoft Excel Programm erfolgte durch den Bioinformatiker Dr. Andrean Goede der Structural Bioinformatics Group der Charité Berlin.

### 2.2.1. Mathematischer Hintergrund des Simulationsmodells

Eine Möglichkeit Arzneimittelkonzentrationen berechnen zu können, bieten die bereits im einleitenden Abschnitt erwähnten Kompartimente des Körpers. Ein Kompartiment ist ein fiktiver, aus verschiedenen Körperflüssigkeiten, Geweben und Organen zusammengesetzter Raum, in dem ein Arzneistoff homogen verteilt vorliegt und eine einheitliche Kinetik aufweist [17]. Der Körper kann in verschiedene Kompartimente unterteilt werden, um Resorptions-, Verteilungs- und Eliminationsvorgänge darstellen und berechnen zu können [18]. Bei dieser Methodik bezog man sich auf ein Multikompartimentmodell. Diese Art von Modell beschreibt die Kinetik einer Substanz in mehreren sich unterschiedlich verhaltenden Organen beziehungsweise Organsystemen. Dazu zählten in diesem Modell der Gastrointestinaltrakt, die gut durchbluteten (Zentrales Kompartiment) und die weniger gut durchbluteten Organe (Peripheres Kompartiment). Zwischen diesen Systemen findet ein Austausch des Arzneistoffes statt, der durch Geschwindigkeitskonstanten beschrieben werden kann (Abb.2) [19].



**Abbildung 2: Darstellung des Multikompartimentmodells**

Die durch den Stoffaustausch resultierende Mengenänderung des Arzneimittels im jeweiligen Kompartiment kann mittels Differentialgleichungen dargestellt werden [19].

Die Standarddifferentialgleichung (1) lautet:

$$\begin{aligned} (1) \quad x_1'(t) &= a \cdot \Delta_{2,1} [x^f(t)] \\ &= a \cdot ([x_2^f(t)] - [x_1^f(t)]) \end{aligned}$$

$x_1'(t)$  ist die Änderung der Gesamtmenge des Arzneistoffes im Kompartiment 1 in Abhängigkeit von der Zeit  $t$ .  $a$  ist eine Geschwindigkeitskonstante, die beschreibt mit welcher Geschwindigkeit ein Stoff in das Kompartiment hinein diffundiert oder transportiert wird, oder es aber verlässt (je nach Konzentrationsunterschied zwischen den Kompartimenten).  $\Delta_{2,1} [x^f(t)]$  stellt den Konzentrationsunterschied des ungebundenen (freien) Arzneimittels zwischen Kompartiment 2 und Kompartiment 1 in Abhängigkeit von der Zeit  $t$  dar. Berechnen lässt sich dieser aus der Differenz der freien Stoffkonzentrationen im Kompartiment 2  $[x_2^f(t)]$  und der aus Kompartiment 1  $[x_1^f(t)]$ . Der gebundene Anteil des Wirkstoffes kann nicht diffundieren und hat demzufolge keinen Einfluss.

Die oben beschriebene Differentialgleichung (1) enthält zwei unterschiedliche Bezugsgrößen: die Stoffmenge  $x_1(t)$  einerseits und die Stoffkonzentration  $[x_1^f(t)]$  andererseits. Um die Rechnung mit identischen Bezugsgrößen weiterführen zu können, wurde die Stoffkonzentration  $[x_1^f(t)]$  in die Stoffmenge  $x_1^f(t)$  umgewandelt.

Definitionsgemäß ist die Stoffkonzentration  $[x^f]$  der Quotient aus der Stoffmenge  $x^f$  und dem Gesamtvolumen des Kompartiments  $V$  [20]:  $[x^f] = \frac{x^f}{V}$

Demnach lautet die Standarddifferentialgleichung (1) nach der Umwandlung von Stoffkonzentration in Stoffmenge wie folgt (2):

$$(2) x_1'(t) = a \cdot \left( \frac{x_2^f(t)}{V_2} - \frac{x_1^f(t)}{V_1} \right)$$

$x_2^f(t)$  stellt die Menge an freien, nicht gebundenen Arzneistoff im Kompartiment 2,  $V_2$  das Volumen von Kompartiment 2,  $x_1^f(t)$  die freie Menge des Stoffes im Kompartiment 1 und  $V_1$  das Volumen von Kompartiment 1 dar.

Diese Gleichung (2) wird im folgenden Schritt nochmals umgestellt und anschließend vereinfacht mithilfe des Faktors  $b$  dargestellt (3):

$$(3) x_1'(t) = \left( \frac{a}{V_2} \cdot x_2^f(t) \right) - \left( \frac{a}{V_1} \cdot x_1^f(t) \right) \\ = b_2 \cdot x_2^f(t) - b_1 \cdot x_1^f(t)$$

$b_2$  stellt den Quotienten aus  $a$  (Geschwindigkeitskonstante) und  $V_2$  (Volumen des Kompartiments 2) und  $b_1$  den Quotienten aus  $a$  (Geschwindigkeitskonstante) und  $V_1$  (Volumen des Kompartiments 1) dar. Demzufolge entspricht der Quotient  $\frac{b_2}{b_1}$  dem Quotienten der beiden Volumina  $\frac{V_1}{V_2}$ .

Der Term  $\frac{a}{V_2}$  wird im nächsten Schritt mit den Koeffizienten  $p_2$  und  $\frac{a}{V_1}$  mit den Koeffizienten  $p_1$  multipliziert.  $p_2$  stellt dabei den Anteil an freier Arzneisubstanz in Bezug auf das gesamte Medikament im Kompartiment 2 ( $x_2(t)$ ) und  $p_1$  den freien Anteil bezogen auf das gesamte Medikament im Kompartiment 1 ( $x_1(t)$ ) dar (4).

$$(4) x_1'(t) = \left( \frac{a}{V_2} \cdot p_2 \right) \cdot x_2(t) - \left( \frac{a}{V_1} \cdot p_1 \right) \cdot x_1(t) \\ = (b_2 \cdot p_2) \cdot x_2(t) - (b_1 \cdot p_1) \cdot x_1(t)$$

Dieser freie, ungebundene Anteil  $p$  wird im Zentralen Kompartiment aus dem proteingebundenen Anteil des Arzneimittels ( $PB$ ) und der Gesamtmenge ( $x$ ) des Arzneistoffes berechnet:  $x^f = (1 - PB) \cdot x$ . Im Peripheren Kompartiment wird zusätzlich zu der Proteinbindung noch die Lipidbindung hinzu gezählt. Der Anteil von gebundenen

Medikament am Gesamtmedikament ist in den Kompartimenten relativ konstant, solange das bindende Protein in wesentlich höherer molarer Konzentration vorliegt als das Medikament. Übersteigt die Konzentration des Arzneistoffes die der bindenden Proteine, so tritt ein Sättigungseffekt ein (Michalis-Menten-Gesetz), sodass die Berechnung der Wirkstoffkonzentration dementsprechend modifiziert werden müsste. Dieser Sättigungseffekt hat zur Folge, dass sich der freie Anteil des Medikamentes im Blut erhöht, die Transportrate steigt und somit eine erhöhte Wirksamkeit bis hin zur Toxizität resultieren kann. In Bezug auf die Elimination des Arzneimittels bewirkt der Sättigungseffekt einen verringerten Abbau des Wirkstoffes (linearer Abbau).

Im folgenden Schritt werden die Terme  $(b_2 \cdot p_2)$  und  $(b_1 \cdot p_1)$  zur vereinfachten Darstellung durch den Koeffizienten  $c_2$  und  $c_1$  ersetzt (5).

$$(5) \quad x_1'(t) = c_2 \cdot x_2(t) - c_1 \cdot x_1(t)$$

Mithilfe dieses linearen Differentialgleichungssystems kann die Veränderung der Menge eines Medikamentes in einem Kompartiment in Abhängigkeit von der Zeit dargestellt werden.

Durch Lösung der Differentialgleichungen ergeben sich für jedes Kompartiment jeweils eine Exponentialfunktion und eine Konstante, die die exponentielle Abnahme der Menge des Arzneistoffes im Kompartiment beschreibt. Die Lösung dieser Funktionen ergibt dann die gesamte Menge des Medikamentes im jeweiligen Kompartiment in Abhängigkeit von der Zeit.

$$(6) \quad x_1(t) = u \cdot e^{-vt} + w$$

$$(7) \quad x_2(t) = -u \cdot e^{-vt} + y$$

$x_1(t)$  beschreibt dabei die gesamte Menge des Arzneistoffes im Kompartiment 1 und  $x_2(t)$  die im Kompartiment 2. Der Anteil, der aus dem einen Kompartiment in das andere übergeht, wird durch den Koeffizienten  $-u$  dargestellt. Um die Konstanten  $u$ ,  $w$ ,  $y$  zu bestimmen, setzt man als Startwert die Zeit gleich null ( $t = 0$ ). So ergeben sich aus den Anfangswerten von  $x_1(0)$  und  $x_2(0)$  die Gleichungen  $u + w = x_1(0)$  und  $-u + y = x_2(0)$  und aus den Endzustand  $\left(\frac{x_1(\infty)}{V_1} = \frac{w}{V_1} = \frac{x_2(\infty)}{V_2} = \frac{y}{V_2}\right)$  die Gleichung  $\frac{w}{V_1} = \frac{y}{V_2}$ .  $V$  steht für die Volumina in den jeweiligen Kompartimenten. Die Geschwindigkeit des Stoffaustausches zwischen den Kompartimenten bestimmt zusätzlich den Faktor im Exponenten  $v$ .

Bezogen auf das beschriebene Multikompartimentmodell lauten die Differentialgleichungen zur Berechnung der Gesamtstoffmenge des Arzneimittels im Gastrointestinaltrakt, im Zentralen und Peripheren Kompartiment (1-3) wie folgt:

$$(1) \quad x_1'(t) = -a_1 \cdot x_1^f(t)$$

$$(2) \quad x_2'(t) = a_1 \cdot x_1^f(t) - (a_2 + a_3) \cdot x_2^f(t) + a_4 \cdot x_3^f(t)$$

$$(3) \quad x_3'(t) = a_3 \cdot x_2^f(t) - a_4 \cdot x_3^f(t)$$

$x_1'(t)$  Änderung der Gesamtmenge des Arzneistoffes im Gastrointestinaltrakt in Abhängigkeit von der Zeit

$x_2'(t)$  Änderung der Gesamtmenge des Arzneistoffes im Zentralen Kompartiment in Abhängigkeit von der Zeit

$x_3'(t)$  Änderung der Gesamtmenge des Arzneistoffes im Peripheren Kompartiment in Abhängigkeit von der Zeit

$a_1$  Geschwindigkeitskonstante vom Übergang des Stoffes vom GIT in das Zentrale Kompartiment

$a_2$  Eliminationskonstante aus dem Zentralen Kompartiment

$a_3$  Geschwindigkeitskonstante vom Übergang Zentrales  $\rightarrow$  Peripheres Kompartiment

$a_4$  Geschwindigkeitskonstante vom Übergang Peripheres  $\rightarrow$  Zentrales Kompartiment

$x_1^f(t)$  freier Anteil der Stoffmenge im Gastrointestinaltrakt

$x_2^f(t)$  freier Anteil der Stoffmenge im Zentralen Kompartiment

$x_3^f(t)$  freier Anteil der Stoffmenge im Peripheren Kompartiment

Gleichung (1) beschreibt die Änderung der Gesamtmenge des Arzneistoffes im Gastrointestinaltrakt  $x_1'(t)$  in Abhängigkeit von der Zeit  $t$ . Berechnen lässt sich diese Menge zum einem aus der Geschwindigkeitskonstante  $-a_1$ , die den Anteil des Medikamentes darstellt, der den GIT verlässt und in das Zentrale Kompartiment übergeht. Zum anderen aus dem Koeffizienten  $x_1^f(t)$ , der für die freie Stoffmenge der Arzneisubstanz im GIT steht.

Mit Gleichung (2) kann die Änderung der Gesamtmenge der Arzneisubstanz im Zentralen Kompartiment  $x_2'(t)$  in Abhängigkeit von der Zeit  $t$  errechnet werden. Als Koeffizienten dienen  $a_1$ ,  $x_1^f(t)$  (Erläuterung siehe oben),  $-a_2$ ,  $-a_3$ ,  $x_2^f(t)$ ,  $a_4$  und  $x_3^f(t)$ .  $-a_2$  gibt die Geschwindigkeit an, mit der die Arzneisubstanz das Zentrale Kompartiment verlässt und aus dem Körper ausgeschieden wird.  $-a_3$  beschreibt mit welcher Geschwindigkeit die Substanz das Zentrale Kompartiment verlässt und in das Periphere Kompartiment diffundiert oder transportiert wird. Die Geschwindigkeitskonstante  $a_4$  gibt an, wie schnell dieser Stoff aus dem Peripheren wieder zurück ins das Zentrale Kompartiment gelangt. Diese beiden Konstanten bestimmen die Geschwindigkeit mit der der Stoffaustausch stattfindet und stehen in Abhängigkeit zueinander.  $-a_2$  bestimmt zusätzlich das Konzentrationsgefälle in Abhängigkeit von der Größe der beiden Konstanten  $a_3$  und  $a_4$ . Wenn  $a_2$  beispielsweise sehr groß ist, und  $a_3$  und  $a_4$  sehr klein sind, resultiert ein großes Konzentrationsgefälle, was einen sehr schnellen Abbau des Medikamentes und eine sehr langsame Diffusion zur Folge hat.

Der Koeffizient  $x_2^f(t)$  stellt die Menge des freien Anteils des Arzneimittels im Zentralen Kompartiment und  $x_3^f(t)$  die Menge des frei verfügbaren Wirkstoffes im Peripheren Kompartiment in Abhängigkeit von der Zeit  $t$  dar.

Mit Differentialgleichung (3) lässt sich die Änderung der gesamten Menge des Medikamentes im Peripheren Kompartiment  $x_3^f(t)$  in Abhängigkeit von der Zeit  $t$  errechnen. Dazu benötigt man die bereits oben beschriebenen Koeffizienten  $a_3$ ,  $x_2^f(t)$ ,  $-a_4$  und  $x_3^f(t)$ .

Der ermittelte freie Anteil des Wirkstoffes  $x^f(t)$  wird im Zentralen Kompartiment anschließend durch  $(1 - PB) \cdot x$  und im Peripheren Kompartiment durch  $(1 - \text{Protein- und Lipidbindung}) \cdot x$  ersetzt, um letztendlich die Gesamtmenge des Medikamentes zu erhalten und den zusätzlichen Faktor der Proteinbindung zu integrieren.  $x$  steht dabei wieder für die Gesamtmenge des Wirkstoffes im jeweiligen Kompartiment.

Die Lösung des linearen Differentialgleichungssystems ergibt schließlich eine Summe von Exponentialfunktionen, die der Stoffmenge der Arzneisubstanz im jeweiligen Kompartiment entspricht. Da in der grafischen Darstellung jedoch die Stoffkonzentration des Medikamentes abgebildet werden soll, wird die Stoffmenge wieder in die Einheit der Konzentration umgerechnet.

### 2.2.2. Parameter zur Simulation des Wirkstoffkonzentrationsverlaufes

Um das lineare Differentialgleichungssystem lösen und die Arzneimittelkonzentrationen in den drei unterschiedlichen Kompartimenten berechnen zu können, war die Kenntnis spezieller Parameter erforderlich. Die folgenden Parameter 1. - 15. konnten aus der Fachliteratur extrahiert werden (siehe Abschnitt 2.3.). Für die Parameter 16. - 27. waren keine Werte verfügbar. Jedoch war es möglich, diese Werte aus den bereits vorliegenden Parametern (1. - 15.) zu berechnen und abzuleiten. Bei insgesamt fünf Parameter (23. - 27.) standen keinerlei Werte zur Verfügung, sodass diese auf theoretischen Wege ermittelt werden mussten.

#### **Verfügbare Medikamentenparameter:**

1. Bioverfügbarkeit in Prozent
2. Dosis in Milligramm/ Tag
3. Exkretion in Prozent
4. Halbwertszeit in Stunden
5. Molare Masse in Gramm/ Mol
6. Proteinbindung in Prozent
7. Therapeutisches Fenster in Mikrogramm/ Milliliter
8. Verteilungsvolumen in Kilogramm/ Liter
9. Time-to-Peak-Wert in Stunden

#### **Verfügbare Patientenparameter:**

10. Körpergröße in Zentimeter (cm)

Die Körpergröße wurde mit 180 cm festgelegt und entspricht damit der Größe eines männlichen Standardpatienten [21].

11. Körpergewicht in Kilogramm (kg)

Das Körpergewicht wurde mit 70 kg festgelegt und entspricht ebenfalls diesem Standardpatienten [21].

12. Albuminanteil in Prozent

Der Proteinanteil (dabei lag der Fokus ausschließlich auf Albumin) wurde mit 50 % im Zentralen und mit 30 % im Peripheren Kompartiment festgelegt [22].

13. Wasseranteil in Prozent

Der Wasseranteil wurde mit 60 % definiert [23].

#### 14. Blutvolumen in Prozent

Der Anteil des Blutvolumens wurde mit 8 % des Gesamtkörpergewichtes festgelegt [24].

#### 15. Volumen des Zentralen Kompartiments in Prozent

Der Anteil dieses Volumens wurde entsprechend der Fachliteratur mit 5,7 - 8 Liter (Mittelwert 6,85 l; entspricht ca. 7 kg) festgelegt. Bezogen auf das Gewicht von 70 kg macht dies circa 10 % des Gesamtkörpergewichtes aus [25].

### Abgeleitete Medikamentenparameter:

#### 16. Medikamentendosis in mmol

$$= \frac{\text{Dosis}_{in\ mg}}{\text{Molare\ Masse}_{in\ g/mol}}$$

#### 17. Effektive Dosis des Medikamentes in mmol

$$= \text{Dosis}_{in\ mmol} \cdot \text{Bioverfügbarkeit}_{in\ \%}$$

### Abgeleitete Patientenparameter:

#### 18. Anteil des Volumen des Peripheren Kompartiments am Gesamtvolumen des Körpers

$$= \text{Volumen}_{\text{Wasser}} (42\ l\ \text{von}\ 70\ \text{kg}) - \text{Volumen}_{\text{Zentrales\ Kompartiment}} (7\ l\ \text{von}\ 70\ \text{kg})$$

$$= 60\% - 10\%$$

$$= 50\% \text{ ist der Anteil des Volumens des Peripheren Kompartiments am Gesamtvolumen}$$

#### 19. Proteinbindung im Peripheren Kompartiment in Prozent

$$= \frac{\left( \frac{\text{Albumin}_{\text{Peripheres\ Komp.}}}{\text{Albumin}_{\text{Zentrales\ Komp.}}} \right) \cdot \text{Proteinbindung}}{\left( \frac{\text{Albumin}_{\text{Peripheres\ Komp.}}}{\text{Albumin}_{\text{Zentrales\ Komp.}}} \right) \cdot \text{Proteinbindung} + \left( \frac{\text{Vol.}_{\text{Peripheres\ Komp.}}}{\text{Vol.}_{\text{Zentrales\ Komp.}}} \right) \cdot (1 - \text{Proteinbindung})}$$

#### 20. Freier Arzneimittelanteil im Zentralen Kompartiment in Prozent

$$= 1 - \text{Proteinbindung}$$

#### 21. Eliminationsgeschwindigkeit ( $k_e$ )

$$= \frac{\ln 2}{\text{Halbwertszeit} \cdot (1 - \text{Proteinbindung})} \cdot \frac{\text{Volumen}_{\text{Zentrales\ Komp.}}}{\text{Verteilungsvolumen}}$$

### Theoretisch bestimmte Parameter:

#### 22. Geschwindigkeitskonstante Übergang GIT zum Zentralen Kompartiment

#### 23. Geschwindigkeitskonstante Übergang Zentrales zum Peripheren Kompartiment

#### 24. Geschwindigkeitskonstante Übergang Peripheres zum Zentralen Kompartiment

25. Lipidbindung in Prozent

26. Konzentrationsgefälle zwischen den Kompartimenten

27. Freier Arzneimittelanteil im Peripheren Kompartiment in Prozent

28. Freie Arzneimittelmenge im Peripheren Kompartiment in mol

Bei den Werten der Geschwindigkeitskonstanten (22. - 24.), der Lipidbindung (25.) und des Konzentrationsgefälles zwischen den Kompartimenten (26.) war es nicht möglich entsprechende Zahlenwerte aus der Fachliteratur zu extrahieren, sodass diese theoretisch ermittelt und berechnet werden mussten.

Als Ausgangspunkt und zur Vereinfachung dieser Berechnungen wählte man zunächst die Situation der intravenösen Applikation des Medikamentes, sodass das Kompartiment des Gastrointestinaltraktes und die dazu gehörige Übergangsgeschwindigkeit (22.) in das Zentrale Kompartiment nicht berücksichtigt wurden. Die nun zu ermittelnden Werte waren die Lipidbindung, das Konzentrationsgefälle und die Übergangsgeschwindigkeit vom Zentralen in das Periphere Kompartiment und umgekehrt. Zur Berechnung zog man die bereits vorliegenden Parameter der Halbwertszeit, der Proteinbindung, des Verteilungsvolumens und den Wert der Eliminationsgeschwindigkeit (21.) des jeweiligen Arzneimittels hinzu.

Die Berechnung der fehlenden Werte erfolgte in mehreren Teilschritten. Der erste Schritt umfasste die Ermittlung der Lipidbindung. Dazu nutzte man das Wissen, dass man aus dem Konzentrationsgefälle zwischen zwei Kompartimenten, dem proteingebundenen und dem freien Anteil des Wirkstoffes im Zentralen und Peripheren Kompartiment, dem Volumen dieser beiden Kompartimente und der Lipidbindung, das Verteilungsvolumen eines Medikamentes berechnen kann. Alle Werte bis auf das Konzentrationsgefälle und die Lipidbindung waren bereits gegeben. Daher wurde für den Parameter des Konzentrationsgefälles ein beliebiger Startwert festgelegt, mithilfe dessen dann die Rechnung gelöst und die Lipidbindung berechnet wurde. Dieser Wert der Lipidbindung war für den zweiten Schritt der Berechnungen notwendig. Dieser umfasste die Lösung des bereits beschriebenen Differentialgleichungssystems (2.1.1. Mathematischer Hintergrund). Auch hier waren alle Parameter bekannt, bis auf die der Geschwindigkeitskonstanten vom Zentralen ins Periphere Kompartiment und umgekehrt. Für diese fehlenden Parameter wurden ebenfalls Werte festgesetzt und das Differentialgleichungssystem gelöst, wodurch der freie Anteil des Wirkstoffes im

Zentralen und Peripheren Kompartiment in Abhängigkeit von der Zeit berechnet und daraus ein neues, vom ursprünglichen Startwert abweichendes Konzentrationsgefälle ermittelt werden konnte. Dieses Konzentrationsgefälle diente nun wiederum ebenfalls als Startwert für die Wiederholung der Berechnung der Lipidbindung und anschließender Lösung des Differentialgleichungssystems und Ermittlung eines nächsten Konzentrationsgefälles. Dieser Zyklus wurde solange fortgeführt, bis die Abweichungen zwischen dem aktuellen Startwert und dem berechneten Wert des Konzentrationsgefälles minimal wurden und letztendlich den Wert null annahmen. Durch diese Berechnungen erhielt man für die unterschiedlichen Werte der Geschwindigkeitskonstanten vom Zentralen zum Peripheren Kompartiment (23.) und umgekehrt (24.) und dem Konzentrationsgefälle (26.) unterschiedliche Werte für die Lipidbindung (25.) und damit verschiedene Varianten für die Parameter des Simulationsmodells.

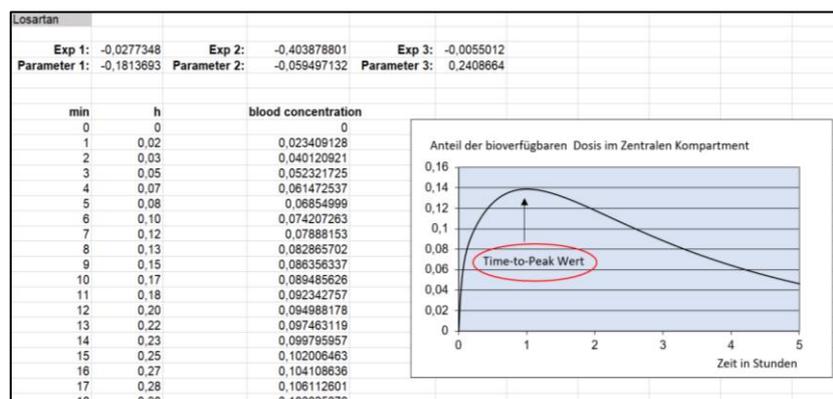
Im nächsten Schritt wurde der Gastrointestinaltrakt als drittes Kompartiment wieder integriert, um den noch fehlenden Wert der Übergangsgeschwindigkeit ins Zentrale Kompartiment (22.) zu bestimmen. Zur Ermittlung dieses Parameters zog man den aus der Fachliteratur extrahierten Time-to-Peak-Wert hinzu. Auch hier wurde für die Geschwindigkeitskonstante vom Gastrointestinaltrakt zum Zentralen Kompartiment ein Wert festgelegt, der Verlauf der Wirkstoffkonzentration im Blutplasma berechnet und der Time-to-Peak-Wert mit dem aus der Literatur stammenden Wert verglichen. Die Geschwindigkeitskonstante wurde anschließend so lange modifiziert, bis der berechnete und der aus der Fachliteratur entnommene Time-to-Peak-Wert identisch waren. Abbildung 3 (Abb. 3) zeigt einen Ausschnitt aus der theoretischen Bestimmung aller unbekannt Parameter des Medikamentes Losartan (3.12.).

TTP	LB	GIT - Zentr.	K. Zentr.	-Perip.	K Perip.	- Zentr.	K. Elimination	Exp 1	Exp 2	Exp 3	Parm 1	Parm 2	Parm 3	Konzentrationsgefälle	Peak Value
1	0,62167	0,00799	0,3	0,1	1,34779	-0,007988	-0,034494	-0,005501	0,114954	-0,285386	0,170432	4,575759	0,15768		
1	0,78780	0,00770	0,4	0,1	1,34779	-0,007697	-0,037007	-0,005501	0,017255	-0,245498	0,228242	3,681819	0,14830		
1	0,84660	0,00748	0,5	0,1	1,34779	-0,007475	-0,039520	-0,005501	-0,069733	-0,215691	0,285424	3,145456	0,14051		
1	0,87668	0,00731	0,6	0,1	1,34779	-0,007315	-0,042033	-0,005501	-0,146766	-0,192946	0,339711	2,787880	0,13409		
1	0,89496	0,00721	0,7	0,1	1,34779	-0,007207	-0,044545	-0,005501	-0,213081	-0,175284	0,388365	2,532468	0,12881		
1	0,90724	0,00715	0,8	0,2	1,34779	-0,007147	-0,047058	-0,005501	-0,267363	-0,161387	0,428750	2,340910	0,12450		
1	0,91606	0,00713	0,9	0,2	1,34779	-0,007127	-0,049571	-0,005501	-0,308673	-0,150338	0,459011	2,191920	0,12102		
1	0,92270	0,00714	1,0	0,2	1,34779	-0,007144	-0,052084	-0,005501	-0,337288	-0,141465	0,478753	2,072728	0,11824		
1	0,94068	0,00764	1,5	0,3	1,34779	-0,007635	-0,064648	-0,005501	-0,348823	-0,116502	0,465325	1,715152	0,11148		
1	0,94873	0,00856	2,0	0,4	1,34779	-0,008562	-0,077212	-0,005501	-0,293223	-0,106878	0,400100	1,536364	0,11115		
1	0,95623	0,01095	3,0	0,6	1,34779	-0,010948	-0,102340	-0,005501	-0,218565	-0,100759	0,319324	1,357576	0,11602		
1	0,95980	0,01344	4,0	0,8	1,34779	-0,013443	-0,127469	-0,005501	-0,186624	-0,098063	0,284687	1,268182	0,12130		
1	0,96188	0,01576	5,0	1,0	1,34779	-0,015755	-0,152597	-0,005501	-0,172769	-0,095065	0,267834	1,214546	0,12540		
1	0,96324	0,01781	6,0	1,2	1,34779	-0,017808	-0,177725	-0,005501	-0,167054	-0,091464	0,258518	1,178788	0,12845		
1	0,96421	0,01960	7,0	1,4	1,34779	-0,019601	-0,202853	-0,005501	-0,165361	-0,087505	0,252865	1,153247	0,13076		
1	0,96492	0,02116	8,0	1,6	1,34779	-0,021157	-0,227981	-0,005501	-0,165764	-0,083432	0,249196	1,134091	0,13256		
1	0,96548	0,02251	9,0	1,8	1,34779	-0,022509	-0,253110	-0,005501	-0,167276	-0,079414	0,246690	1,119192	0,13400		
1	0,96592	0,02368	10,0	2,0	1,34779	-0,023685	-0,278238	-0,005501	-0,169362	-0,075550	0,244912	1,107273	0,13517		
1	0,96723	0,02773	15,0	3,0	1,34779	-0,027735	-0,403879	-0,005501	-0,181369	-0,059497	0,240866	1,071515	0,13881		
1	0,96788	0,03003	20,0	4,0	1,34779	-0,030033	-0,529520	-0,005501	-0,191257	-0,048360	0,239616	1,053636	0,14070		
1	0,96853	0,03247	30,0	6,0	1,34779	-0,032467	-0,780802	-0,005501	-0,204140	-0,034776	0,238916	1,035758	0,14265		
1	0,96885	0,03372	40,0	8,0	1,34779	-0,033717	-1,032084	-0,005501	-0,211750	-0,027024	0,238774	1,026818	0,14364		
1	0,96904	0,03447	50,0	10,0	1,34779	-0,034472	-1,283366	-0,005501	-0,216694	-0,022063	0,238757	1,021455	0,14425		
1	0,96917	0,03498	60,0	12,0	1,34779	-0,034976	-1,534648	-0,005501	-0,220144	-0,018629	0,238774	1,017879	0,14465		
1	0,96926	0,03534	70,0	14,0	1,34779	-0,035335	-1,785930	-0,005501	-0,222685	-0,016115	0,238800	1,015325	0,14494		
1	0,96933	0,03561	80,0	16,0	1,34779	-0,035605	-2,037212	-0,005501	-0,224630	-0,014196	0,238826	1,013409	0,14516		
1	0,96938	0,03581	90,0	18,0	1,34779	-0,035815	-2,288498	-0,005501	-0,226167	-0,012685	0,238851	1,011919	0,14533		

Abbildung 3: Ausschnitt aus der theoretischen Bestimmung fehlender Parameter am Beispiel des Medikamentes Losartan

Die Abbildung zeigt die berechneten (vorher unbekannt) Parameter und die Lösungen des linearen Differentialgleichungssystems (Exp 1-3 und Parameter 1-3). Die rote Markierung zeigt den Bereich innerhalb dessen sich die Lipidbindung, die Peak-Höhe (Peak-Value) und das Konzentrationsgefälle erheblich verändern und nicht stabil sind. Diese Werte sind aufgrund dieser Änderungen für eine Simulation nicht geeignet, da sie mit großer Wahrscheinlichkeit nicht der physiologischen Realität des Medikamentes entsprechen. Innerhalb der grünen Markierung liegen die Werte der Lipidbindung und der Peak-Höhe in einem festen Bereich (Lipidbindung: ca. 96 % (0,96) und Peak-Value: ca. 14 % (0,14) der Ausgangsdosis im Zentralen Kompartiment). Bei diesen stabilen Werten erscheint auch das Konzentrationsgefälle realistisch und den pharmakokinetischen Gegebenheiten zu entsprechen.

Die Auswahl derjenigen Werte, die für die Simulation verwendet werden, richtet sich nach den Geschwindigkeitskonstanten. Liegen diese Konstanten wie beschrieben in einem physiologisch realistischen Bereich, sind die Verläufe der Funktionen der Wirkstoffkonzentrationen nahezu identisch. Werte die außerhalb dieses Fensters liegen, werden daher nicht für die Simulation verwendet. Vermutlich wird es jedoch auch vereinzelt Arzneimittel geben, deren physiologische Realität in den schwankenden Bereichen liegt und demzufolge aus therapeutischer Sicht streng überwacht werden müssen. Im Falle des Medikamentes Losartan sind die rot umkreisten die für die Simulation verwendeten Werte. Um zu überprüfen, ob die Anpassung des Time-to-Peak-Wertes korrekt erfolgte, können die Ergebnisse des gelösten Differentialgleichungssystems (siehe Exp 1-3 und Parameter 1-3) zur Berechnung des Blutplasmakonzentrationsverlaufes des Medikamentes genutzt werden. Abbildung 4 (Abb. 4) zeigt einen Ausschnitt aus dieser Berechnung und deren grafische Darstellung.



**Abbildung 4: Berechnung der bioverfügbaren Dosis im Zentralen Kompartiment und Darstellung des Time-to-Peak-Wertes am Beispiel des Medikamentes Losartan**

Nach diesen theoretischen Berechnungen standen nun Werte für die Lipidbindung und dem Konzentrationsgefälle zur Verfügung, die genutzt wurden, um den freien Arzneimittelanteil (in Prozent) (27.) und die freie Arzneimittelmenge (in mol) (28.) im Peripheren Kompartiment zu bestimmen. Folgende Formeln fanden dabei Anwendung:

$$27. = \frac{1}{\left(1 + \left(\frac{\text{Proteinbindung Peripheres Komp.}}{1 - \text{Proteinbindung Peripheres Komp.}}\right) + \left(\frac{\text{Lipidbindung}}{1 - \text{Lipidbindung}}\right)\right)}$$

$$28. = x_{\text{Zentr. Komp.}}^f(t) \cdot \frac{V_{\text{Periph. Komp.}}}{V_{\text{Zentr. Komp.}}} \cdot \text{Konzentrationsgefälle}$$

### Kontrollparameter:

Das Simulationsprogramm berechnete nach Eingabe aller notwendigen Parameter ebenfalls die Werte der Halbwertszeit und des Verteilungsvolumens aus, die mit den aus der Fachliteratur extrahierten Werten verglichen wurden und somit als Kontrollparameter für die Kalkulationen dienten (siehe 2.2.4. Anwendung des Modells zur Simulation des Wirkstoffkonzentrationsverlaufes).

#### 29. Halbwertszeit

Die Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) wurde durch das Programm wie folgt berechnet:

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{\text{Eliminationsgeschwindigkeit} \cdot (1 - PB) \cdot \frac{V_{\text{Zentr. Komp.}}}{V_d}}$$

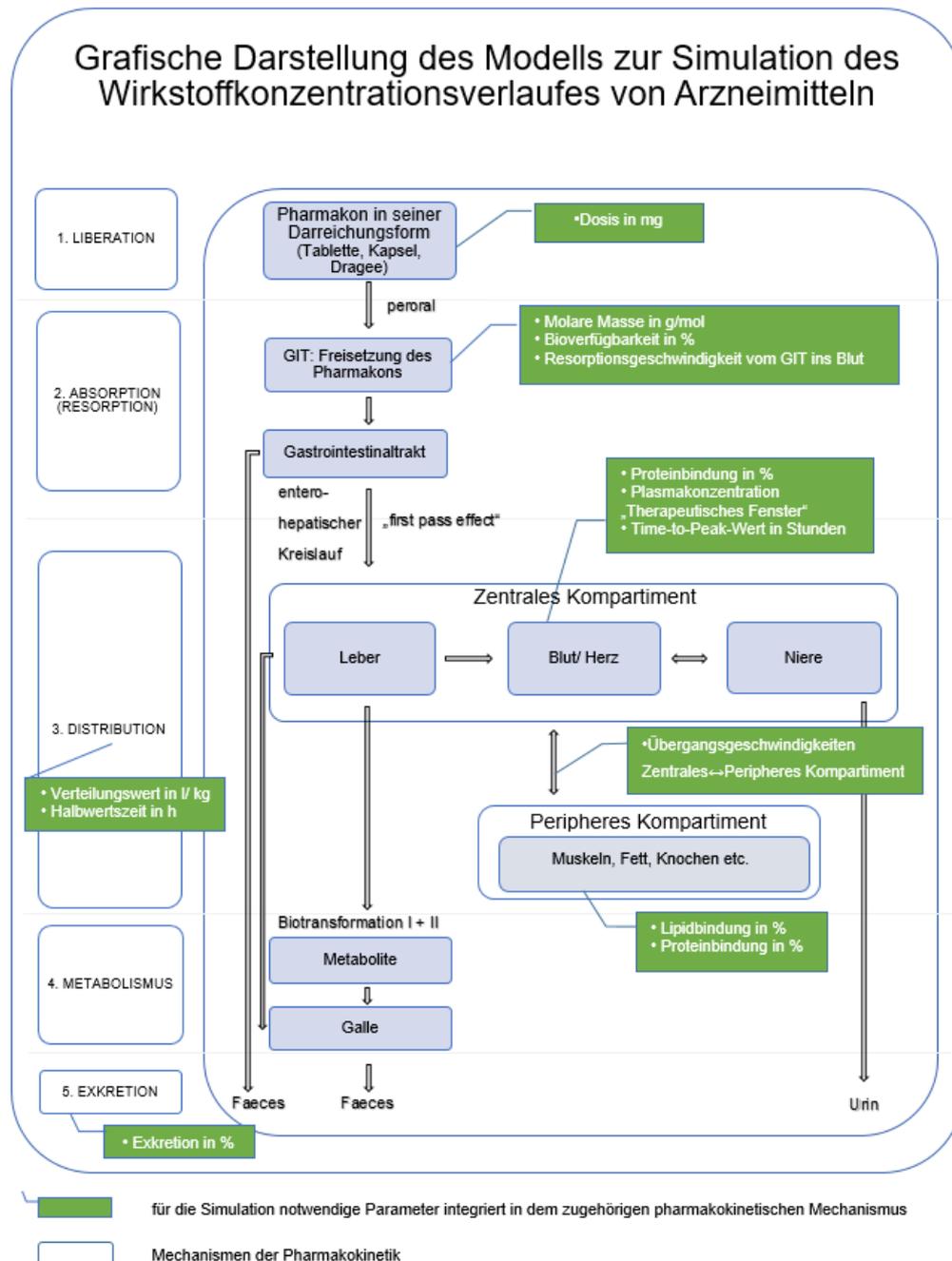
#### 30. Verteilungsvolumen

Das Verteilungsvolumen ( $V_d$ ) wurde aus dem Quotienten der Summe der Gesamtstoffmengen  $x(t)$  der drei Kompartimente (Gastrointestinaltrakt, Zentrales und Peripheres Kompartiment) zum Zeitpunkt  $t$  ( $t$  ist dabei ein großer Wert) und der Menge im Zentralen Kompartiment, multipliziert mit dem Volumen  $V$  des Zentralen Kompartiments berechnet:

$$V_d = \frac{x_{\text{GIT}}(t) + x_{\text{Zentr. Komp.}}(t) + x_{\text{Periph. Komp.}}(t)}{x_{\text{Zentr. Komp.}}(t)} \cdot V_{\text{Zentr. Komp.}}$$

Die festgelegten, medikamentenunabhängigen Parameter und alle beschriebenen Gleichungen zur Berechnung der erforderlichen Werte und letztendlich der Arzneimittelwirkstoffkonzentration wurden in das Tabellenkalkulationsprogramm

integriert und so miteinander verknüpft, dass nach Eingabe einer gewünschten Dosis eines bestimmten Medikamentes die Verarbeitung des Wirkstoffes analog zum menschlichen Organismus (LADME) erfolgte. Die ablaufenden Schritte dieser Medikamentenverarbeitung im menschlichen Körper mit den jeweils dazugehörigen, pharmakologischen Arzneimitteleigenschaften (1. - 9.) werden in Abbildung 5 (Abb. 5) dargestellt.



**Abbildung 5: Veranschaulichung des Modells zur Simulation des Wirkstoffkonzentrationsverlaufes von Arzneimitteln in Anlehnung an das LADME-Konzept**

### 2.2.3. Medikamente, deren Berechnung der Parameter nicht möglich war

Bei insgesamt fünf der 27 Medikamente war eine theoretische Bestimmung der Geschwindigkeitskonstanten (22. - 24.), der Lipidbindung (25.) und dem Konzentrationsgefälle (26.) nicht möglich. Zu diesen Medikamenten zählten Candesartan cilexetil, Perindopril, Glimepirid, Montelukast und Cefitbuten.

Grund dafür ist der Aufbau des Simulationsmodells. Die verschiedenen Volumina der Verteilungsräume, der Organe und Organsysteme des menschlichen Körpers wurden im Simulationsmodell zur Vereinfachung der Berechnung der Wirkstoffkonzentrationen in Kompartimente zusammengefasst. Der Anteil der Volumina dieser Räume (10 % Zentrales und 50 % Peripheres Kompartiment) in Bezug auf das Gesamtkörpergewicht sowie der Anteil des medikamentenbindenden Proteins (50 % Albumin im Zentralen und 30 % im Peripheren Kompartiment) sind durch fixe Werte definiert worden. Diese festgelegten Werte erlaubten keine Simulierung von Medikamenten mit hohen Proteinbindungsraten und gleichzeitig kleiner Verteilungsvolumina ( $\leq 0,2$  l/kg), da die Berechnungen des  $V_d$  in diesen Fällen immer größere Werte ergaben, als in der Fachliteratur angegeben. Alle oben genannten Arzneimittel sind durch ein geringes  $V_d$  von  $\leq 0,2$  l/kg und einer hohen Proteinbindungsrate charakterisiert.

Die genauen kausalen Zusammenhänge werden anhand der folgenden Beispielrechnung an dem Medikament Candesartan cilexetil erklärt.

#### a) Mathematischer Hintergrund:

Der Berechnung des kleinstmöglichen Verteilungsvolumens liegen folgende Gleichungen und Zusammenhänge zu Grunde:

$$1. X_{GIT}(t) = 0$$

$$2. X_{Zentr. Komp.}^f(t) = (1 - PB) \cdot X_{Zentr. Komp.}(t)$$

$$3. X_{Zentr. Komp.}^g(t) = PB \cdot X_{Zentr. Komp.}(t)$$

$$\begin{aligned} 4. X_{Zentr. Komp.}(t) &= X_{Zentr. Komp.}^f(t) + X_{Zentr. Komp.}^g(t) \\ &= X_{Zentr. Komp.}^f(t) + \frac{PB}{(1 - PB)} \cdot X_{Zentr. Komp.}^f(t) \\ &= \frac{1}{(1 - PB)} \cdot X_{Zentr. Komp.}^f(t) \end{aligned}$$

$$5. x_{\text{Periph. Komp.}}^f(t) = x_{\text{Zentr. Komp.}}^f(t) \cdot \frac{V_{\text{Periph. Komp.}}}{V_{\text{Zentr. Komp.}}} \cdot \text{Konzentrationsgefälle}$$

$$6. x_{\text{Periph. Komp.}}^{\text{pg+lg}}(t) = GB_{\text{Periph. Komp.}} \cdot x_{\text{Periph. Komp.}}(t)$$

$$\rightarrow x_{\text{Periph. Komp.}}^f(t) = (1 - GB_{\text{Periph. Komp.}}) \cdot x_{\text{Periph. Komp.}}(t)$$

$$7. x_{\text{Periph. Komp.}}^{\text{pg}}(t) = \frac{PB_{\text{Periph. Komp.}}}{1 - PB_{\text{Periph. Komp.}}} \cdot x_{\text{Periph. Komp.}}^f(t)$$

$$8. x_{\text{Periph. Komp.}}^{\text{lg}}(t) = \frac{LB_{\text{Periph. Komp.}}}{1 - LB_{\text{Periph. Komp.}}} \cdot x_{\text{Periph. Komp.}}^f(t)$$

$$9. x_{\text{Periph. Komp.}}(t) = x_{\text{Periph. Komp.}}^f(t) + x_{\text{Periph. Komp.}}^{\text{pg+lg}}(t)$$

$$= \left( \frac{LB_{\text{Periph. Komp.}}}{1 - LB_{\text{Periph. Komp.}}} + \frac{PB_{\text{Periph. Komp.}}}{1 - PB_{\text{Periph. Komp.}}} + 1 \right) \cdot x_{\text{Periph. Komp.}}^f(t)$$

$$\rightarrow x_{\text{Periph. Komp.}}^f(t) = x_{\text{Zentr. Komp.}}^f(t) \cdot \frac{V_{\text{Periph. Komp.}}}{V_{\text{Zentr. Komp.}}} \cdot \text{Konzentrationsgefälle}$$

$x^f(t)$ : freier Anteil des Wirkstoffes im jeweiligen Kompartiment in Abhängigkeit von der Zeit

$x^g(t)$ : proteingebundener Anteil des Wirkstoffes im Zentralen Kompartiment

$x(t)$ : gesamter Anteil des Wirkstoffes im jeweiligen Kompartiment

$x^{\text{pg}}(t)$ : proteingebundener Anteil des Wirkstoffes im Peripheren Kompartiment

$x^{\text{lg}}(t)$ : lipidgebundener Anteil des Wirkstoffes im Peripheren Kompartiment

Entsprechend dieser Zusammenhänge kann die Formel zur Berechnung des Verteilungsvolumens des Arzneimittels hergeleitet werden. Dabei geht man von der Situation aus, dass das Medikament intravenös verabreicht wird und somit das Kompartiment des Gastrointestinaltraktes entfällt.

$$V_d = \frac{x_{\text{Periph. Komp.}}(t) + x_{\text{Zentr. Komp.}}(t)}{x_{\text{Zentr. Komp.}}(t)} \cdot V_{\text{Zentr. Komp.}}$$

b) Anwendung und Beispielrechnung anhand des Medikamentes Candesartan cilexetil: Laut Fachinformationen besitzt das Arzneimittel eine Proteinbindungsrate von 99 % und ein  $V_d$  von 0,13 l/kg [26].

Die Berechnung setzt sich aus mehreren Teilschritten zusammen. Dabei wird von der Gesamtmenge  $x$  im Zentralen Kompartiment ausgegangen:  $x_{\text{Zentr. Komp.}}$

1. Proteingebundener Anteil des Medikamentes im Zentralen Kompartiment:

$$= \text{Proteinbindung} \cdot \text{Gesamtmenge des Medikamentes}$$

$$= 0,99 \cdot X_{\text{Zentr. Komp.}}$$

99 % des gesamten Wirkstoffes im Zentralen Kompartiment wird an Proteinen gebunden. Multipliziert mit der Gesamtmenge des Medikamentes im Zentralen Kompartiment  $X_{\text{Zentr. Komp.}}$  ergibt sich die proteingebundene Menge des Arzneimittels von  $0,99 \cdot X_{\text{Zentr. Komp.}}$ .

2. Freier Anteil des Medikamentes im Zentralen Kompartiment:

$$\begin{aligned} &= (1 - \text{Proteinbindung}) \cdot \text{Gesamtmenge des Medikamentes} \\ &= 1 - 0,99 \cdot X_{\text{Zentr. Komp.}} \\ &= 0,01 \cdot X_{\text{Zentr. Komp.}} \end{aligned}$$

1% des gesamten Wirkstoffes im Zentralen Kompartiment ist frei verfügbar, somit beträgt die freie Menge des Medikamentes  $0,01 \cdot X_{\text{Zentr. Komp.}}$ .

3. Proteingebunder Anteil des Medikamentes im Peripheren Kompartiment:

$$\begin{aligned} & \left( = \frac{\left( \frac{\text{Albumin Peripheres Komp.}}{\text{Albumin Zentrales Komp.}} \right) \cdot \text{Proteinbindung}}{\left( \frac{\text{Albumin Peripheres Komp.}}{\text{Albumin Zentrales Komp.}} \right) \cdot \text{Proteinbindung} + \left( \frac{\text{Vol. Peripheres Komp.}}{\text{Vol. Zentrales Komp.}} \right) \cdot (1 - \text{Proteinbindung})} \right) \cdot X_{\text{Zentr. Komp.}} \\ &= \frac{\left( \frac{30\%}{50\%} \right) \cdot 0,99}{\left( \frac{30\%}{50\%} \right) \cdot 0,99 + \left( \frac{50\%}{10\%} \right) \cdot (1 - 0,99)} \cdot X_{\text{Zentr. Komp.}} \\ &= \frac{0,6 \cdot 0,99}{0,6 \cdot 0,99 + 5 \cdot 0,01} \cdot X_{\text{Zentr. Komp.}} \\ &= \frac{0,594}{0,594 \cdot 0,99 + 0,05} \cdot X_{\text{Zentr. Komp.}} \\ &= \frac{0,594}{0,644} \cdot X_{\text{Zentr. Komp.}} \\ &= 0,92 \cdot X_{\text{Zentr. Komp.}} \end{aligned}$$

Insgesamt 92 % des Medikaments im Peripheren Kompartiment sind dort an Proteinen gebunden. Die proteingebundene Menge beträgt demnach  $0,92 \cdot X_{\text{Zentr. Komp.}}$ .

4. Berechnung der gesamten Menge des Medikaments im Peripheren Kompartiment zusätzlich zum Zentralen Kompartiment:

$$\begin{aligned} &= \frac{V_{\text{Periph. Komp.}}}{V_{\text{Zentr. Komp.}}} \cdot (1 - PB_{\text{Zentr. Komp.}}) \cdot \left( \frac{1}{1 - PB_{\text{Periph. Komp.}}} \right) \cdot X_{\text{Zentr. Komp.}} \\ &= \frac{50\%}{10\%} \cdot (1 - 0,99) \cdot \left( \frac{1}{1 - 0,92} \right) \cdot X_{\text{Zentr. Komp.}} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&= 5 \cdot 0,01 \cdot \left( \frac{1}{1-0,92} \right) \cdot X_{\text{Zentr. Komp.}} \\
&= 0,05 \cdot 12,5 \cdot X_{\text{Zentr. Komp.}} \\
&= 0,625 \cdot X_{\text{Zentr. Komp.}}
\end{aligned}$$

Alle notwendigen Parameter zur Berechnung des Verteilungsvolumens sind nun gegeben und können in die folgende Gleichung eingesetzt werden. Im Zentralen Kompartiment befinden sich 100 % des gesamten Wirkstoffes im Blut (99 % gebunden und ein Prozent frei). Im Peripheren Kompartiment wie berechnet 64 %.

$$\begin{aligned}
V_d &= \frac{X_{\text{Zentr. Komp.}}(t) + X_{\text{Periph. Komp.}}(t)}{X_{\text{Zentr. Komp.}}(t)} \cdot V_{\text{Zentr. Komp.}} \\
&= \frac{X_{\text{Zentr. Komp.}}(t) + 0,625 \cdot X_{\text{Zentr. Komp.}}(t)}{X_{\text{Zentr. Komp.}}(t)} \cdot 0,1 \text{ l/kg} \\
&= \frac{1 + 0,625}{1} \cdot 0,1 \text{ l/kg} \\
&= 0,163 \text{ l/kg}
\end{aligned}$$

Zusammenfassend ergibt diese Berechnung entsprechend dem Aufbau des Simulationsmodells für Candesartan cilexetil ein kleinstmögliches Verteilungsvolumen von 0,163 l/kg, bei einer Proteinbindung von 99 %. Dieses  $V_d$  weicht von dem in der Fachliteratur angegebenen  $V_d$  von 0,13 l/kg [26] ab, sodass eine Kalkulation des Wirkstoffkonzentrationsverlaufes unter diesen Umständen nicht möglich ist. Würde man zusätzlich noch die Lipidbindung und ein Konzentrationsgefälle mit in die Berechnung einbeziehen, so würde sich das  $V_d$  zusätzlich vergrößern und noch weiter vom  $V_d$  von 0,13 l/kg aus der Fachliteratur abweichen.

Die berechneten Mindestverteilungsvolumina der restlichen vier Medikamente und die aus der Fachliteratur extrahierten Volumina der oben genannten Arzneimittel sind zum Vergleich in Tabelle 1 (Tab. 1) aufgelistet.

**Tabelle 1: Berechnete und aus der Fachliteratur entnommene Verteilungsvolumina**

Medikament	Berechnetes $V_d$ in l/kg laut Modell	$V_d$ in l/kg aus der Fachliteratur
Perindopril	0,334	0,2
Glimepirid	0,15	0,13
Montelukast	0,163	0,14
Ceftibuten	0,313	0,21

Eine Berechnung der Wirkstoffkonzentration dieser Medikamente würde nur unter der Bedingung der Änderung der Volumina des Zentralen und Peripheren Kompartiments und der Verteilung des Albumins funktionieren. Die ausführliche Beschreibung und Diskussion dieses Problems erfolgt unter dem Abschnitt 4.1.17.

#### 2.2.4. Anwendung des Modells zur Simulation des Wirkstoffkonzentrationsverlaufes

Um den Wirkstoffkonzentrationsverlauf eines Medikamentes zu berechnen, erfolgte als erster Schritt die Eingabe der Parameter 1. - 8., 21. - 23. und 25. in den vorgesehenen Feldern des Tabellenkalkulationsprogrammes. Direkt im Anschluss folgte automatisch die Berechnung der weiteren erforderlichen Werte (16. - 20., 24., 26., 27., 29. und 30.) durch das Programm. Um kontrollieren zu können, ob die Berechnung fehlerfrei ablief, verglich man die vom Programm errechneten Werte der Halbwertszeit (29.) und des Verteilungsvolumens (30.) mit den aus der Fachliteratur entnommenen Werten (4. und 8.). Stimmt diese überein, war die Berechnung korrekt. Abbildung 6 (Abb. 6) zeigt einen Ausschnitt aus dem Tabellenkalkulationsprogramm.

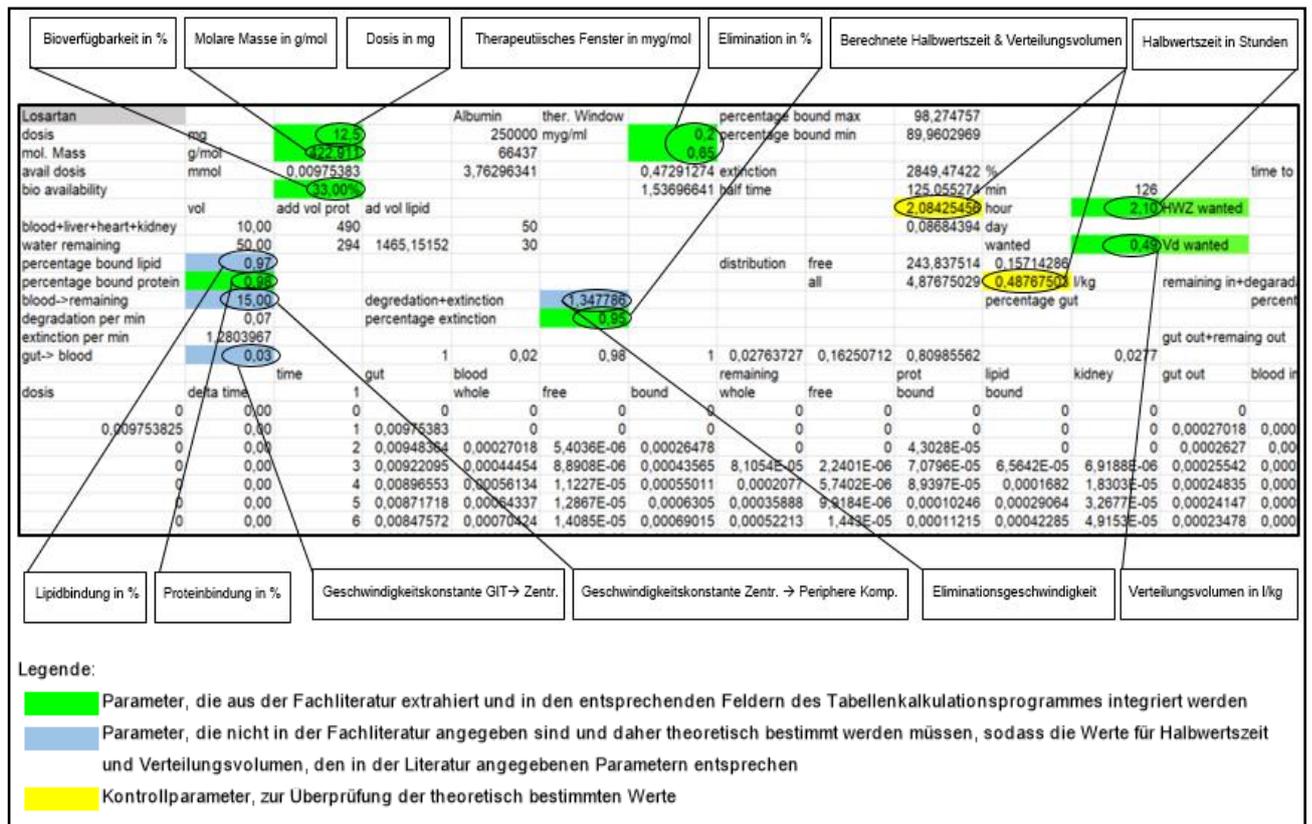
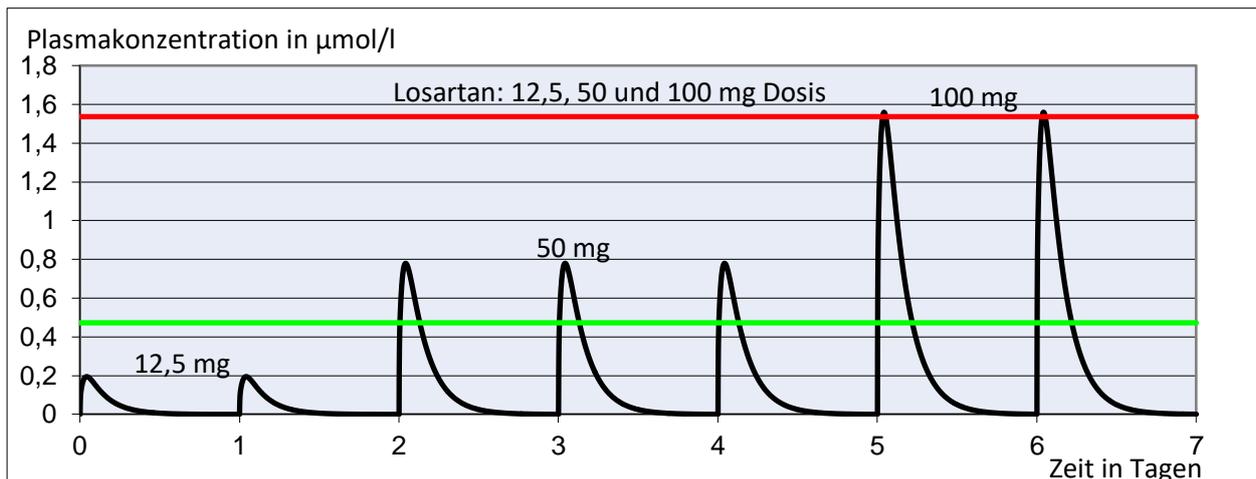


Abbildung 6: Ausschnitt aus dem Tabellenkalkulationsprogramm

In den grün markierten Feldern wurden die aus der Literatur entnommenen Parameter (1. - 8.) eingegeben, in den blau markierten Bereichen die theoretisch ermittelten Werte (21. - 23. und 25.). Die gelb markierten Felder zeigen die vom Programm errechneten Kontrollwerte für die Halbwertszeit (29.) und das Verteilungsvolumen (30.).

Nach der Eingabe der Parameter berechnete das Modell im nächsten Schritt automatisch die Wirkstoffkonzentration des entsprechenden Arzneimittels und stellte diesen Verlauf anschließend grafisch in Abhängigkeit von der Zeit und unter Integration des therapeutischen Fensters dar (Abb.7).



**Abbildung 7: Grafische Darstellung der Wirkstoffkonzentration im Blutplasma in Abhängigkeit von der Zeit und unter Integration des therapeutischen Fensters am Beispiel des Medikamentes Losartan**

Die obere rote Markierung stellte die minimale toxische und die untere grüne Markierung die minimale therapeutische Konzentration dar. Der Bereich zwischen diesen beiden Grenzen galt als therapeutisches Fenster. Die Applikation des Medikamentes erfolgte einmal täglich, immer zum gleichen Zeitpunkt und über einen Zeitraum von sieben Tagen. Ausnahmen bildeten Arzneimittel, bei denen laut Fachliteratur eine Dosissteigerung und Dosisanpassung über mehrere Tage oder Wochen erfolgen sollte. Hier wurde das Zeitfenster dementsprechend erweitert. Nach der Simulation erfolgte die Auswertung des Medikamentes hinsichtlich seines Wirkprofils und seiner Anwendungssicherheit. Dies bestand in der Analyse des zeitlichen Verlaufes der Wirkstoffkonzentration im Blutplasma in Bezug auf den therapeutischen Bereich und dem Vergleich dieses Simulationsergebnisses mit Ergebnissen klinisch durchgeführter Studien. Diese Gegenüberstellung war für die Bewertung des Simulationsmodells von großer

Wichtigkeit, um seine Genauigkeit und letztendlich Anwendbarkeit im klinischen Alltag abschätzen zu können. Stimmt die Resultate überein, so wurde anschließend analysiert, ob die Wirkstoffkonzentrationsverläufe ausreichend für einen gewünschten Effekt sind, insbesondere bei speziellen Patientengruppen (z.B. geriatrische, übergewichtige Patienten oder Patienten mit gestörten zirkadianen Rhythmus).

Verblieb die Wirkstoffkonzentration nach Simulation der empfohlenen Dosis unterhalb der minimalen therapeutischen Konzentration, bestand die Annahme einer nicht oder nicht ausreichenden Wirksamkeit des Medikamentes. Konnten auch klinische Studien einen möglicherweise nicht ausreichenden Effekt nachweisen, so wurde versucht, durch Änderung des Einnahmeschemas, die Wirkung zu optimieren.

Bei Überschreitung des therapeutischen Fensters wurde das Augenmerk auf die möglichen Nebenwirkungen des Medikamentes gerichtet und versucht ein Dosierungsschema zu entwickeln, welches zur Reduzierung dieser unerwünschten Wirkungen führt, ohne dabei an Wirksamkeit zu verlieren.

Lag die Kurve innerhalb des therapeutischen Fensters, wurde analysiert, wie lang sich der Wirkstoff in diesem Bereich aufhielt und ob diese Zeitspanne ausreichend für den gewünschten Effekt ist. Dafür war die Kenntnis über den detaillierten Wirkmechanismus des jeweiligen Medikamentes notwendig. War dieser bekannt, konnte bewertet werden, ob die empfohlenen Dosen ausreichend sind, um eine effektive Wirkung zu erzielen. Blieb der Wirkstoff jedoch nicht lang genug im therapeutischen Bereich, bestand auch hier die Annahme einer nicht ausreichenden Wirksamkeit. Daher wurde auch hier versucht, durch Dosisänderungen, die Wirkung gezielt zu verbessern. Dazu wurden Simulationen mit Dosissteigerungen oder mehrmaliger Applikation des Medikamentes pro Tag vorgenommen und wiederum auf Wirksamkeit und Sicherheit untersucht und beurteilt.

Kam es zu Diskrepanzen zwischen den simulierten und den in klinischen Studien ermittelten Ergebnissen, so musste nach Ursachen für diese Abweichungen gesucht werden.

### 2.3. Recherche der pharmakologischen Parameter und Datenbanken

Um die für die Simulation erforderlichen pharmakologischen Parameter (1. bis 9.) zu ermitteln, dienten die im Folgenden beschriebenen Datenbanken als Informationsquellen.

### 1. UpToDate

UpToDate® ist eine Datenbank, die über einen umfassenden Informationssatz aus verschiedenen medizinischen Fachgebieten verfügt. Dieser unterliegt einer ständigen Aktualisierung, basierend auf der kontinuierlichen Prüfung von über 460 medizinischen Fachblättern, klinischen Datenbanken und anderen Quellen. Medikamente und Angaben zu deren Dosierungen, Wechselwirkungen, Nebenwirkungen, Vorsichtsmaßnahmen etc. können hier je nach Bedarf extrahiert werden [27].

### 2. DrugBank

DrugBank ist eine Datenbank der Universität von Alberta und stellt eine umfassende Quelle für bioinformatische und chemische Informationen dar, die detaillierte Daten von Arzneimitteln (z.B. chemische, pharmakologische und pharmazeutische Daten) mit detaillierten Informationen zu Zielverbindungen verbindet [28].

### 3. Fachinfo-Service® der Roten Liste®

Der Fachinfo-Service® ist eine Datenbank, die vom Arzneimittelhersteller verfasste Dokumente mit detaillierten Informationen über Arzneimittel, deren Indikation, Darreichungsform, Dosierung, Wirkung, Nebenwirkung etc. enthält [29].

### 4. PubMed Central®

PubMed Central® ist eine Datenbank der nationalen medizinischen Bibliothek der Vereinigten Staaten (National Library of Medicine) und eine der Wichtigsten für die Suche nach medizinischer Forschungsliteratur. Sie enthält zahlreiche Informationen zu biomedizinischer Literatur aus Medline, Life-Science-Zeitschriften und Online-Büchern [30–32].

### 5. Food and Drug Administration (FDA)

Die Food and Drug Administration ist die amerikanische Behörde für Lebens- und Arzneimittel und unterliegt dem Gesundheitsministerium der Vereinigten Staaten. Sie kontrolliert unter anderem die Wirksamkeit und Sicherheit von Arzneimitteln und deren Zulassung und enthält dementsprechend umfassende Informationen zu spezifischen Medikamenten [33,34].

Die Recherche der benötigten Werte (1. - 9.) erfolgte zuerst in der Datenbank UpToDate® (1.). War es nicht möglich hier alle erforderlichen Werte zu extrahieren, wurde im zweiten Schritt die Datenbank DrugBank (2.) und anschließend der Fachinfo-Service® der Roten Liste® (3.) hinzugezogen. Fehlten weiterhin erforderliche Parameter, wurde auf die Datenbanken PubMed Central® (4.) und FDA (5.) oder andere Literatur ausgewichen. Die Literaturquellen aller Arzneimittel und deren Parameter sind der Tabelle 3 (Tab. 3) zu entnehmen.

Kam es bei den verschiedenen genutzten Quellen zu Diskrepanzen zwischen gleichen Parametern, wurde der Wert immer aus der Datenbank UpToDate® (1.) extrahiert. Stand der gesuchte Wert hier nicht zur Verfügung, wurde im nächsten Schritt auf DrugBank (2.) zurückgegriffen, anschließend auf den Fachinfo-Service® der Roten Liste® (3.) usw. (4. dann 5.).

War ein Parameter mittels einer Zeit- oder Zahlenspanne angegeben (z.B. die Halbwertszeit von Atenolol (3.2.) mit sechs bis sieben Stunden [26]), so wurde der Mittelwert errechnet (6,5 Stunden). Der Wert des Verteilungsvolumens war in den Datenbanken oftmals in der Einheit Liter angegeben und musste, um in der Simulation verwendet werden zu können, zuerst in Liter pro Kilogramm umgerechnet werden. Dies erfolgte durch Division des vorliegenden Verteilungsvolumens durch das in der Simulation verwendete Standardkörpergewicht von 70 Kilogramm.

#### 2.4. Medikamentendatensatz

Für die Bearbeitung stand ein Datensatz mit insgesamt 1023 Medikamenten zur Verfügung [35]. Der Datensatz wurde aus der Datenbank PubMed Central® extrahiert und enthielt bereits die erforderlichen Parameter der Halbwertszeit und des therapeutischen Fensters. Die Bearbeitung des Datensatzes erfolgte schrittweise anhand festgelegter Kriterien (Tab. 2).

Der Fokus der Arbeit richtete sich ausschließlich auf Pharmaka mit kurzer Aufenthaltsdauer im Körper. Arzneimittel mit einer Halbwertszeit von mehr als 10 Stunden wurden aus dem Datensatz eliminiert, sodass 618 Medikamente zur Bearbeitung zur Verfügung standen. Da in dem vorliegenden Datensatz obsolete, nicht mehr zugelassene Medikamente und Stoffe, die in der Medizin keine therapeutische Anwendung finden, aufgelistet wurden, mussten weitere 91 Substanzen entfernt werden. Im nächsten Schritt erfolgte die Recherche nach der Verabreichungsform der

verbleibenden 527 Arzneimittel, denn nur separat eingenommene Medikamente waren für die Simulation von Interesse. Daher wurden 19, in Form von Kombinationspräparaten verwendete Arzneimittel, eliminiert. Weitere Voraussetzungen waren die orale sowie einmalige Einnahme pro Tag. So wurde nach der Einnahmeart und -frequenz aller restlichen 508 Medikamente ermittelt und diejenigen entfernt, die diese Kriterien nicht erfüllten. Dies betraf insgesamt 409 Pharmaka. Nach dieser Bearbeitung verblieben noch 99 Arzneimittel im Datensatz. Um die Wirkstoffkonzentrationen dieser Medikamente simulieren zu können, war die Kenntnis aller im Abschnitt 2.1. beschriebenen, pharmakokinetischen Parameter erforderlich. Daher wurde im nächsten Schritt versucht, zu jedem der insgesamt 99 Arzneimittel die neun erforderlichen Werte (1. - 9.) zu ermitteln. Dies gelang in 27 Fällen. Eine Übersicht dieser Medikamente, deren Anwendung und pharmakokinetischen Parameter bietet Tabelle 3 (Tab. 3). Bei den restlichen 72 Medikamenten konnte aufgrund fehlender erforderlicher Parameter keine Simulation durchgeführt werden, sodass diese ebenfalls aus dem Datensatz entfernt wurden. Da es wie beschrieben bei fünf dieser 27 Arzneimittel nicht möglich war die fehlenden Parameter (22. - 28.) zu berechnen, konnten letztendlich insgesamt 22 Medikamente und deren Wirkstoffkonzentrationsverläufe simuliert werden.

**Tabelle 2: Zusammenfassung des bearbeiteten Datensatzes**

<b>Zu erfüllende Kriterien</b>	<b>Anzahl der Medikamente, die Kriterien nicht erfüllen</b>	<b>Anzahl der verbleibenden Medikamente</b>
<b>1. Halbwertszeit <math>\leq 10</math> h</b>	405	618
<b>2. Zugelassenes Medikament</b>	91	527
<b>3. Kein Kombinationspräparat</b>	19	508
<b>4. Applikation per oral</b>	104	404
<b>5. Applikation 1x/ tgl.</b>	305	99
<b>6. Verfügbarkeit aller notwendigen, pharmakokinetischen Parameter</b>	72	<u>27</u>

**Tabelle 3: Simulierte Medikamente, deren Anwendungsgebiet und pharmakokinetischen Parameter**

Medikament	Anwendungsgebiet	HWZ in h	Dosis in mg/ Tag	Biov. in %	PB in %	V <sub>d</sub> in l/kg	TF in µg/ml	Exkr. in %	Mol. M. in g/mol	TTP in h	Quellen
Agomelatin	Major Depression	1-2 Ø 1,5	25-50	5	95	35 l = 0,5 l/kg	0,007-0,3	80	243,301	2	[35-37]
Almotriptan	Migräne/ Kopfschmerz	3-5 Ø 4	6,25-12,5	70	35	180-200 l Ø 190 l = 2,71 l/kg	0,05-0,07	88	335,464	2	[26,35,37]
Atenolol	Hypertonie	6-7 Ø 6,5	25-100	40-50 Ø 45	6-16 Ø 11	0,7	0,1-2	90	266,336	3	[26,35-38]
Brotizolam	Schlafstörung	4,4	0,125-0,25	70	89-95 Ø 92	0,63	0,001-0,02	86,5	393,689	1	[35-37,39]
Candesartan cilexetil	Hypertonie	5-9 Ø <sup>1</sup> 7	8-32	15	99	0,13	0,08-0,18	100	440,454	3-4 Ø 3,5	[26,35-37]
Ceftibuten	Infektionen (Antibiotikum)	2,4	400	75-90 Ø 82,5	65	0,21	3-20	95	410,425	2-2,6 Ø 2,3	[26,35,37,38 ]
Celiprolol	Hypertonie	5	200-400	50	25-30 Ø 27,5	4,5	0,05-1	50	379,501	5	[26,35,37]
Cetirizin	allerg. Erkrankungen	8	5-10	70	93	0,56	0,02-0,3	80	388,888	1	[26,35,37,38 ]
Chlorambucil	Krebserkrankungen	1,5	0,1 mg/kg <sup>2</sup> / 0,3 mg/kg <sup>3</sup>	75	99	0,3	0,15-0,3	20-60 Ø 40	304,212	1	[26,35-37]
Doxylamin	Schlafstörung	10	25-50	50	84-89 Ø 87	177 l = 2,56 l/kg	0,05-0,2	100	270,369	2-4 Ø 3	[35- 37,40,41]
Finasterid	BPH	5-6 Ø 5,5	5	63	90	76 l = 1,09 l/kg	0,008-0,01	96	372,544	1,5	[26,35-37]
Flurazepam	Schlafstörung	2,3	15-30	83	97	3,4	0,02-0,1	22-55 Ø 38,5	387,878	10,6	[26,35- 37,42]
Glimepirid	Diabetes mellitus	5-9 Ø 7	1-8	100	99,5	8,8 l = 0,13 l/kg	0,09-0,5	100	490,62	2-3 Ø 2,5	[26,35-37]
Losartan	Hypertonie	2,1 ± 0,7 Ø 2,1	12,5-150	33	98	34 l = 0,49 l/kg	0,2-0,65	95	422,911	1	[26,35-37]
Montelukast	Asthma, allerg. Rhinitis	2,7-5,5 Ø 4,1	10	64	99	8-11 l Ø 9,5 l = 0,14 l/kg	0,05-0,3	86,2	686,183	3-4 Ø 3,5	[26,35-37]
Naltrexon	Entzugs- symptome	4	25-50	5-40 Ø 22,5	21	1350 l = 19,2 l/kg	0,003-0,05	66	341,401	1	[26,35-37]
Omeprazol	Magen-/ Darmgeschwür, Reflux	0,5-1 Ø 0,75	10-40	30-40 Ø 35	95	0,3	0,05-4	80	345,416	2	[26,35-37]
Perindopril	Hypertonie	1,5-3 Ø 2,25	2-16	75	60	0,2	0,08-0,15	75	368,468	1	[26,35- 37,43]
Ropinirol	Restless-Leg- Syndrom	6	0,25-4	45-55 Ø 50	40	7,5	0,0004-0,006	88	260,375	1,5	[26,35,37,44 ]
Roxatidin acetat	Magen-/ Darmgeschwür	5-6 Ø 5,5	150	80-90 Ø 85	5-7 Ø 6	3,2	0,1-0,8	66	348,437	3	[35,37,45,38 ,46]
Sumatriptan	Migräne/ Kopfschmerz	1-4 Ø 2,5	25-200	15	14-21 Ø 17,5	2,7	0,018-0,06	100	295,402	2,25	[26,35,37]
Triazolam	Schlafstörung	1,5-5,5 Ø 3,5	0,125-0,5	44	89	0,6-1,7 Ø 1,15	0,002-0,02	80	343,21	2	[26,35-37]
Valsartan	Hypertonie	6	80-320	25	95	17 l = 0,24 l/kg	0,8-6	96	435,519	3	[26,35-37]
Zaleplon	Schlafstörung	1	5-20	30	45-75 Ø 60	1,4	0,001-0,1	87	305,334	1	[26,35,37]
Zolpidem	Schlafstörung	2,95	5-10	70	93	0,54	0,08-0,2	93	307,39	1,6	[26,35,37]
Zopiclon	Schlafstörung	5	3,75-7,5	77	45	92-105 l Ø 98,4 l = 1,41 L/kg	0,01-0,05	91	388,808	2	[26,35-37]

<sup>1</sup> im Durchschnitt <sup>2</sup> kontinuierliche Anwendun <sup>3</sup> intermittierende Anwendun

### 3. Ergebnisse

Wie im Abschnitt 2.3. beschrieben, wurden insgesamt 22 Medikamente und deren Wirkstoffkonzentrationen im Blutplasma simuliert und anschließend analysiert. Die Ergebnisse dieser Simulationen, deren Auswertungen und falls notwendig, entwickelte Änderungen des Einnahmeschemas zur Optimierung der Wirksamkeit und Verträglichkeit folgen in den nächsten Abschnitten. Eine kurze Zusammenfassung dieser Ergebnisse ist der Tabelle (Tab. 4) zu entnehmen.

**Tabelle 4: Zusammenfassung der Auswertung der Simulationen**

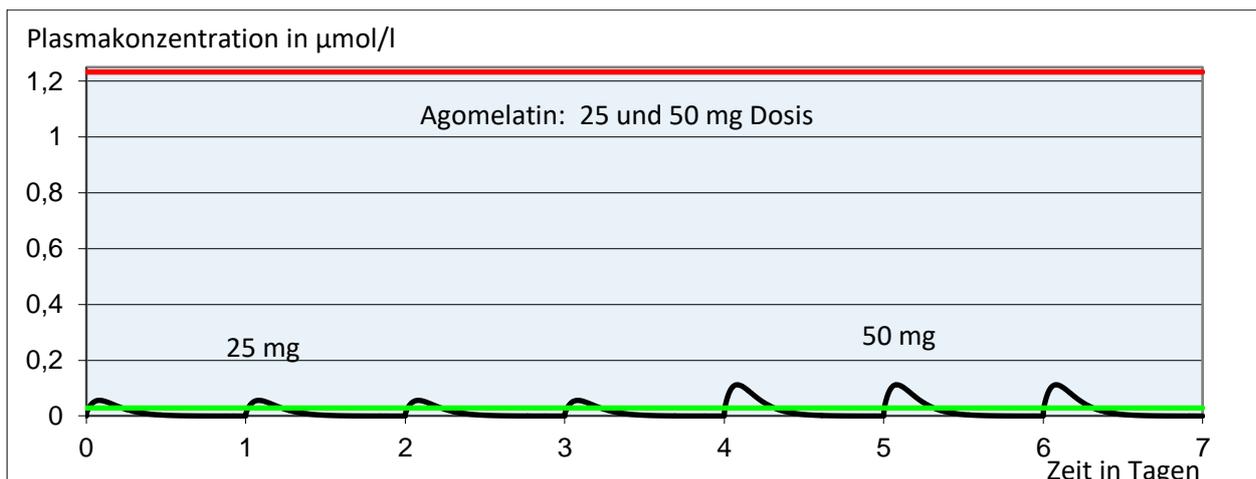
I. Medikamente, deren Wirkung und sichere Anwendung durch das Simulationsprogramm bestätigt werden konnten:
3.1. Agomelatin 3.2. Atenolol 3.3. Celiprolol 3.4. Cetirizin 3.5. Omeprazol 3.6. Roxatidin acetat 3.7. Zaleplon
II. Medikamente, deren Wirkung und sichere Anwendung bestätigt werden, aber durch Dosierungsänderungen noch optimiert werden könnten:
3.8. Brotizolam 3.9. Chlorambucil 3.10. Doxylamin 3.11. Finasterid 3.12. Flurazepam 3.13. Losartan 3.14. Naltrexon 3.15. Ropinirol 3.16. Sildenafil 3.17. Valsartan 3.18. Zopiclon
III. Medikamente, deren Simulation von der Studienlage abweicht:
3.19. Almotriptan 3.20. Sumatriptan 3.21. Triazolam 3.22. Zolpidem
IV. Medikamente, deren Simulation nicht möglich war:
1. Candesartan cilexetil 2. Perindopril 3. Glimepirid 4. Montelukast 5. Cefitbuten

### 3.1. Agomelatin

Agomelatin ist ein Medikament aus der Gruppe der Antidepressiva und wird zur Behandlung von Episoden der Major Depression bei Erwachsenen eingesetzt. Als Melatonin-Analogon wirkt es agonistisch auf die melatonergen  $MT_1$ - und  $MT_2$ -Rezeptoren und sorgt im Hypothalamus für die Wiederherstellung des für die Major Depression charakteristischen gestörten zirkadianen Rhythmus und führt zur Verbesserung des Tiefschlafes und der Schlafqualität. Durch antagonistische Wirkung auf die serotonergen  $5HT_{2C}$ -Rezeptoren kommt es zum Anstieg des Noradrenlin- und Dopaminlevels und damit zum antidepressiven Effekt.

Die empfohlene Einnahmemenge liegt bei 25 mg einmal täglich vor dem Zubettgehen. Sollte nach zwei Wochen keine Besserung der Symptome eintreten, ist es ratsam die Dosis auf 50 mg zu verdoppeln. Vor und während der Therapie sollten regelmäßige Kontrollen der Leberwerte durchgeführt werden, da das Arzneimittel, durch den Anstieg von Transaminasen, zu Leberschädigungen führen kann [26,36].

Die Simulation erfolgte mit den empfohlenen Dosen von 25 und 50 mg vor dem Zubettgehen (Abb. 8).



**Abbildung 8: Simulation der Einnahme von Agomelatin 25 und 50 mg pro Tag**

Beide Einnahmemengen sorgen für einen Aufenthalt der Wirkstoffkonzentrationen im gewünschten therapeutischen Bereich, der bis zu den frühen Morgenstunden anhält. Auffallend ist das sehr breite therapeutische Fenster, das zu keiner Zeit von einer der beiden Dosen überschritten wird und das Risiko toxischer Nebenwirkungen somit gering zu sein scheint. Die Wirkung des Medikamentes, welche vorrangig der Verbesserung der Schlafstörungen und des zirkadianen Rhythmus dient, kann durch beide Dosismengen

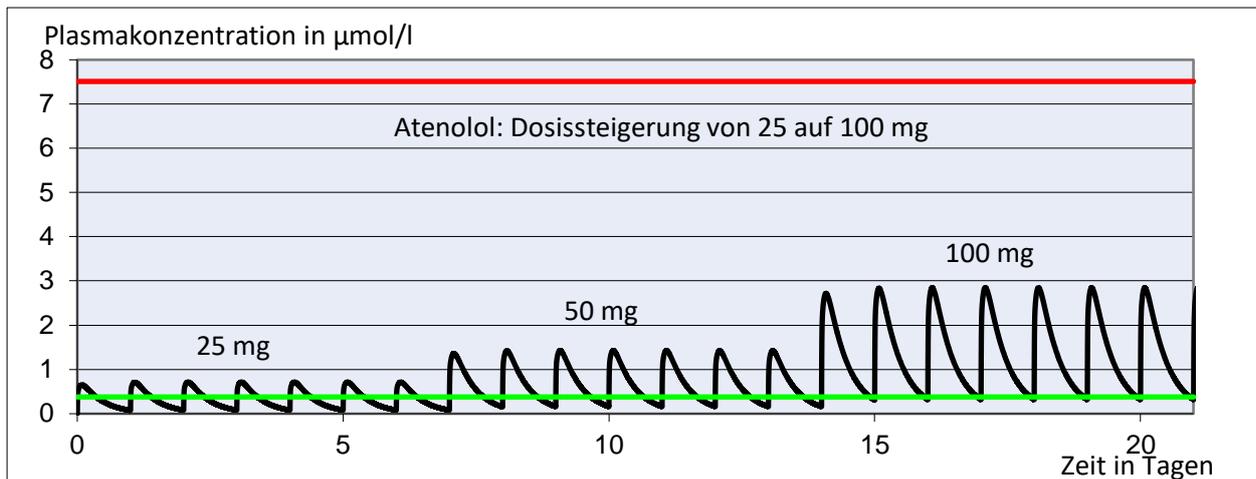
erreicht werden, da die Wirkstoffkonzentration nach Einnahme des Medikamentes am Abend bis zum darauffolgenden Morgen im Bereich des therapeutischen Fensters liegt. Durchgeführte Studien zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Agomelatin bestätigen das Ergebnis der Simulation. Kennedy SH und Eisfeld BS wiesen dem Medikament einen antidepressiven Effekt und eine gute Verträglichkeit bei Einnahmen von 25 bis 50 mg pro Tag nach [47]. Loo H et al. testeten das Medikament in geringeren Dosen von 1, 5 und 25 mg täglich und empfahlen letztlich 25 mg als effektive Dosis [48]. Eine weitere Studie von Kennedy SH et. al untersuchte Agomelatin als 10 mg, 25 mg und 25 mg Dosis mit anschließender Steigerung auf 50 mg pro Tag. Alle Einnahmemengen erwiesen sich als wirksam und gut verträglich, wobei sich die Wirkung bei den höheren Dosen signifikant stärker darstellte, als bei der geringen Dosis von 10 mg. Die Einnahmeempfehlung liegt somit bei 25 mg einmal täglich [49]. Sollte die gewünschte Wirkung nicht eintreten, so ist eine Dosissteigerung auf 50 mg pro Tag ohne Verlust der Verträglichkeit möglich [50]. Da das Ergebnis der Simulation durch die vorliegenden Studien bestätigt werden konnte, ist eine Änderung der Dosisempfehlungen nicht notwendig. Eine regelmäßige Überwachung der Leberwerte ist jedoch ratsam, um potenzielle Leberschäden zu vermeiden.

### 3.2. Atenolol

Atenolol ist ein Arzneimittel, das zur Behandlung von Hypertonie, Herz-Kreislauf-Beschwerden, Angina pectoris, supraventrikulären und ventrikulären Arrhythmien dient. Es gehört zur Gruppe der sogenannten Betablocker, bindet kompetitiv an selektive  $\beta_1$ -Adrenorezeptoren an Herz- und glatten Muskelzellen und hemmt damit die Wirkung von Neurotransmittern des Sympathikus. Die Folgen sind die Senkung der Herzfrequenz, der Herzkraft und des systolischen und diastolischen Blutdruckes.

Die Plasmahalbwertszeit beträgt sechs bis sieben Stunden. Die Dosis sollte zu Beginn der Behandlung bei 25 - 50 mg liegen und nach ein bis zwei Wochen auf 50 - 100 mg pro Tag erhöht werden [26,36].

Die Simulation erfolgte mit den Einnahmemengen von 25, 50 und 100 mg pro Tag (Abb.9).



**Abbildung 9: Simulation der Einnahme von Atenolol 25, 50 und 100 mg pro Tag**

Alle Wirkstoffkonzentrationen erreichen den gewünschten Bereich. Mit zunehmender Dosis verlängert sich der Aufenthalt im therapeutischen Fenster, sodass sich der Wirkstoff nach Einnahme der Maximaldosis von 100 mg nahezu 24 Stunden lang innerhalb dessen befindet. Auffällig ist zudem die massive Breite des therapeutischen Bereiches, die nur bis etwa zur Hälfte erreicht und zu keinem Zeitpunkt überschritten wird. Sowohl die 50 mg als auch die 100 mg Dosis scheinen gut verträglich und effektiv wirksam zu sein. Die 25 mg Einnahmemenge scheint als alleinige Einnahmemenge keinen ausreichenden therapeutischen Effekt zu erzielen, da der Wirkstoffspiegel nach weniger als der Hälfte des Tages unterhalb der minimalen therapeutischen Konzentration sinkt.

Die zu diesem Medikament durchgeführten Studien stehen im Einklang mit dem Simulationsergebnis. Ishizaki T und Oyama Y untersuchten Atenolol in den empfohlenen Dosen von 25, 50 und 100 mg und wiesen dem Arzneimittel eine langanhaltende Wirkung über einen Zeitraum von 24 Stunden nach, die es erlaubt das Medikament nur einmal täglich zu verabreichen [51]. Auch Gostick NK et al. konnten bei allen getesteten Dosen (50, 100, 200 mg) eine signifikante Reduzierung des systolischen und diastolischen Blutdruckes sowohl der Pulsrate feststellen. Bei der 200 mg Dosis traten jedoch häufiger unerwünschte Nebenwirkungen im Vergleich zu den niedrigeren Einnahmemengen auf. Die empfohlene Dosis liegt daher bei 100 mg pro Tag [52]. Van der Veur E et al. verglichen die 50 mg mit der 100 mg Atenolol und konnten hinsichtlich der Wirkung keinen Vorteil der höheren gegenüber der niedrigen Dosis feststellen [53].

Das Ergebnis der Simulation konnte durch die vorliegenden Studien bestätigt werden. Eine Änderung der Dosisempfehlungen ist daher nicht notwendig. Nochmals

hervorzuheben ist jedoch, dass die Einnahmemenge von 25 mg nur als initiale Dosis zu Beginn der Therapie in der Eingewöhnungsphase Anwendung finden sollte. Aufgrund des nur kurzen Aufenthalts im gewünschten Bereich, scheint diese geringe Dosis als alleinige Dosis nicht ausreichend um einen therapeutischen Effekt zu erzielen, dies betrifft insbesondere Patienten vom schnellen Metabolisierungstyp (siehe 4.1.7.) oder mit erhöhtem Körpergewicht (siehe 4.1.3.).

### 3.3. Celiprolol

Celiprolol ist ein Medikament, das ebenfalls zur Gruppe der Betablocker gehört und zur Behandlung der Hypertonie und Angina pectoris eingesetzt wird. Es wirkt als selektiver  $\beta_1$ -Adrenorezeptor-Antagonist und partieller  $\beta_2$ -Rezeptor-Agonist und sorgt somit unter anderem durch Vasodilatation für die Senkung des Bluthochdruckes.

Die empfohlenen Einnahmemengen betragen 200 und 400 mg einmal täglich. Die Halbwertszeit des Medikamentes liegt bei fünf Stunden [26,37].

Die Simulation erfolgte mit beiden oben genannten Dosierungen (Abb.10).

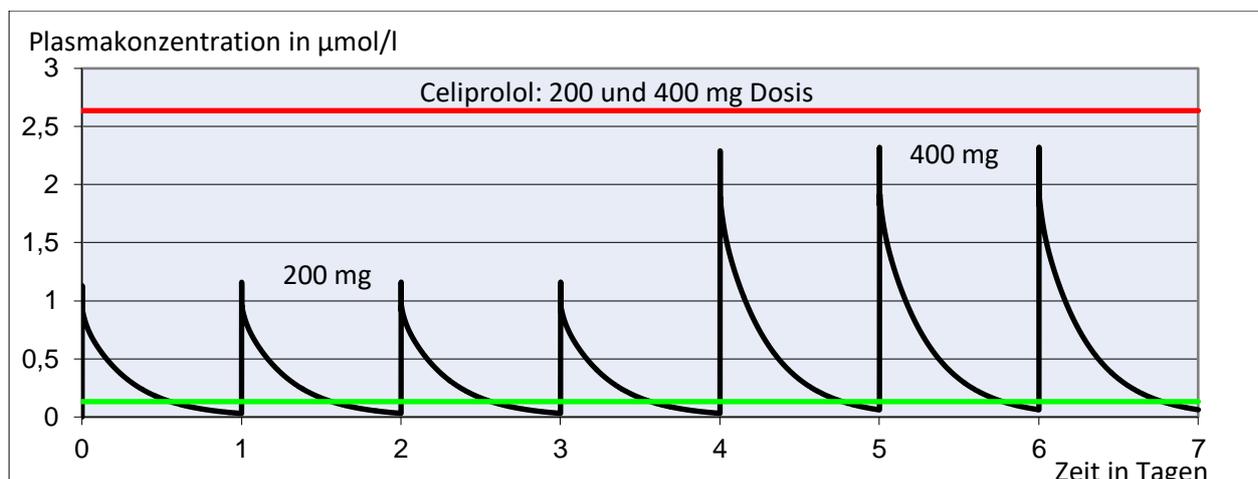


Abbildung 10: Simulation der Einnahme von Celiprolol 200 und 400 mg pro Tag

Die Simulationsgrafik zeigt einen langanhaltenden Aufenthalt beider Wirkstoffkonzentrationen im therapeutischen Bereich ohne Überschreitung der toxischen Konzentrationsschwelle. Der Aufenthalt verlängert sich mit zunehmender Dosis. Celiprolol dient zur Senkung des Bluthochdruckes. Laut Grafik scheint die Wirkung des Medikamentes jedoch in der Nacht und in den frühen Morgenstunden nachzulassen, da die Wirkstoffkonzentrationen unterhalb der minimalen wirksamen Konzentration abfallen, wodurch das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse am Morgen ansteigen könnte.

Bei Betrachtung der Studienlage wird jedoch ersichtlich, dass Celiprolol ein langes Wirkfenster hat, auch wenn der Blutplasmaspiegel bereits abfällt. So wiesen Parati G et al. nach, dass 200 bis 400 mg des Medikamentes für eine signifikante Reduktion des Blutdruckes sorgen, die auch in der Nacht anhält und bis zu 24 Stunden nach der Einnahme aufrechterhalten wird [54]. Auch Trafford JA et al. kamen zum identischen Ergebnis und bestätigten den antihypertensiven Effekt nach Einnahme von 200 und 400 mg des Medikamentes. Dabei wurde jedoch festgestellt, dass die Wirkung dosisunabhängig ist, da kein Vorteil durch die höhere Dosis von 400 mg ermittelt werden konnte [55]. Grund für die langanhaltende Wirkung ist die hohe Affinität des Medikaments zu den  $\beta_1$ -Adrenorezeptoren im Herzen [56]. Dies bestätigte auch Borchard U, sodass Celiprolol trotz kleiner Einnahmemengen effektiv wirkt [57].

Laut Studienlage sind aufgrund der hohen Affinität des Medikamentes zum Rezeptor, die empfohlenen Mengen ausreichend um eine antihypertensive Wirkung zu erzielen. Eine Dosisänderung ist daher nicht notwendig.

### 3.4. Cetirizin

Cetirizin ist ein Medikament, das bei allergischen Erkrankungen wie allergischer Rhinitis oder Asthma angewendet wird. Als  $H_1$ - (Histamin-1-) Antagonist konkurriert es mit Histamin um die  $H_1$ -Zellrezeptoren und hemmt somit die durch das Histamin ausgelösten Symptome wie Brenn- oder Juckreiz.

Die Halbwertszeit beträgt acht Stunden. Die Einnahmeempfehlung liegt bei 5 oder 10 mg einmal täglich [26,37]. Die Simulation erfolgte mit der 5 und 10 mg Dosis (Abb.11).

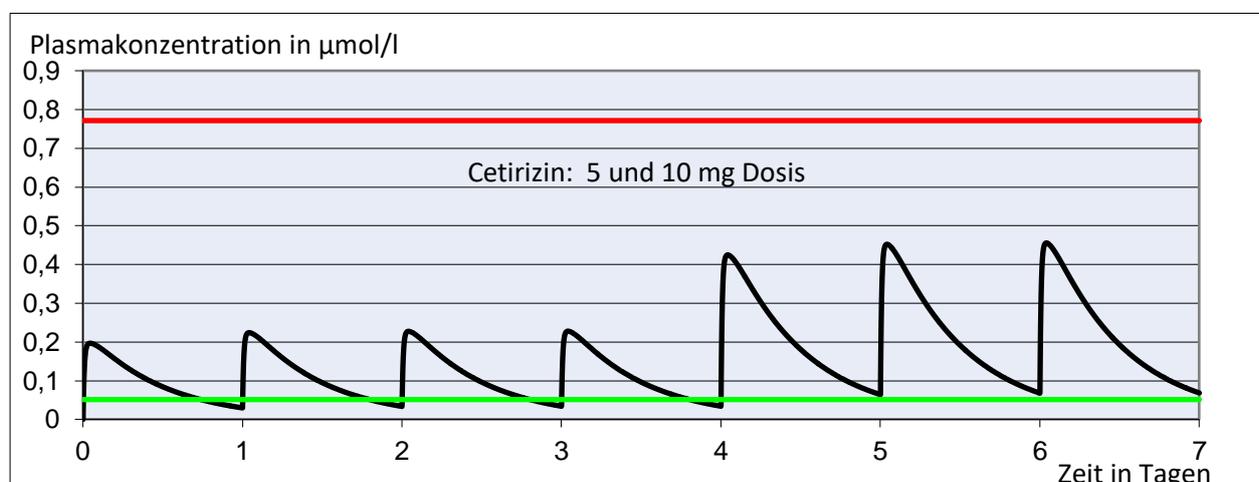


Abbildung 11: Simulation der Einnahme von Cetirizin 5 und 10 mg pro Tag

Beide Wirkstoffkonzentrationen erreichen den gewünschten Bereich. Die niedrigere Dosis fällt etwa 20 Stunden nach der Einnahme wieder unterhalb der minimalen therapeutischen Grenze ab, die 10 mg Dosis hingegen verbleibt den gesamten Zeitraum von 24 Stunden im Bereich des therapeutischen Fensters. Laut Grafik scheinen beide Einnahmemengen die gewünschte Wirkung zu erzielen, wobei von der maximalen Dosis ein Vorteil hinsichtlich der Wirkdauer auszugehen scheint. Zur Wirksamkeit und Sicherheit von Cetirizin durchgeführte Studien bestätigten das Medikament als ein effektiv wirksames und sicheres Antihistaminikum [58]. Das Arzneimittel besitzt eine höhere Affinität für H<sub>1</sub>-Rezeptoren als andere Medikamente dieser Arzneigruppe, sodass der gewünschte Effekt schneller einsetzt und länger anhält. Daher sind sowohl die 5 als auch die 10 mg Dosis gleichermaßen bis zu 24 Stunden nach der ersten Einnahme wirksam [59].

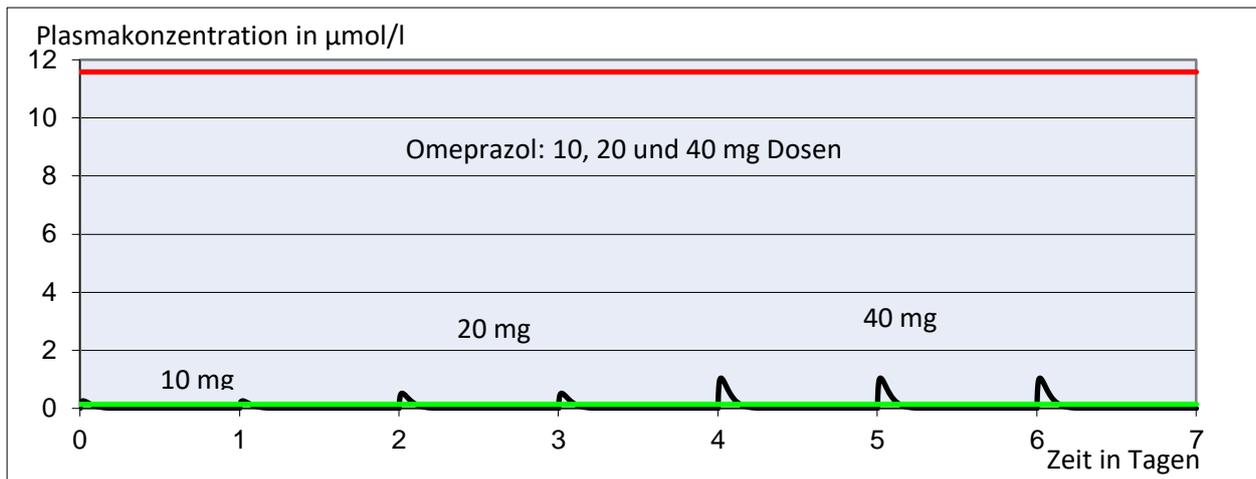
Die Ergebnisse der Untersuchungen stimmen mit denen der Simulation überein, sodass eine Veränderung des Dosisschemas nicht nötig ist.

### 3.5. Omeprazol

Omeprazol ist ein Arzneistoff aus der Gruppe der Protonenpumpenhemmer, der zur Behandlung von Ulcera im Magen-Darm-Bereich, der Refluxösophagitis und dem Zollinger-Ellison-Syndrom angewendet wird. Die Wirkung von Omeprazol beruht auf der irreversiblen Hemmung der H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase (Protonenpumpe) in den Belegzellen des Magens, die zur Verhinderung der Säureproduktion und zum Anstieg des pH-Wertes führt.

Omeprazol wird in einer Menge von 20 mg einmal täglich eingenommen. Bei Nichtansprechen kann die Dosis auf 40 mg pro Tag erhöht werden. In einigen Fällen ist die Einnahme von 10 mg einmal täglich ausreichend. Die Halbwertszeit des Medikamentes beträgt eine Stunde [36,60].

Die Simulation erfolgte mit den oben genannten Dosierungen (Abb. 12). Die Simulation zeigt einen auffällig großen therapeutisch wirksamen Bereich, der von allen Wirkstoffkonzentrationen nur im unteren Drittel erreicht und zu keiner Zeit überschritten wird. Mit zunehmender Dosis verlängert sich der Aufenthalt des Wirkstoffes in diesem Fenster. Aufgrund der Kenntnis der irreversiblen Hemmung der H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase scheint die kurze Aufenthaltsdauer aller Dosen ausreichend für die gewünschte Wirkung zu sein.



**Abbildung 12: Simulation der Einnahme von Omeprazol 10, 20 bis 40 mg pro Tag**

Laut Shin JM und Sachs G bindet der Wirkstoff kovalent an die  $H^+/K^+$ -ATPase und inhibiert somit die Säureproduktion im Magen. Diese Bindung ist irreversibel und hält bis zu 48 Stunden trotz niedrigen Wirkstofflevels im Blut an. Um die Inhibition der Protonenpumpe aufzuheben ist entweder das Auflösen der Disulfidbrücke zwischen Protein und Wirkstoff (Halbwertszeit für diese Regeneration beträgt etwa 20 Stunden [61]) oder eine Neusynthese der Protonenpumpe notwendig [60]. Eine einmalige Dosis Omeprazol pro Tag ist also ausreichend, um eine gewünschte Wirkung über einen Zeitraum von 24 Stunden zu erzielen und Omeprazol als effektives Medikament zur Behandlung von duodenalen Ulcera und Refluxösophagitis zu klassifizieren [62].

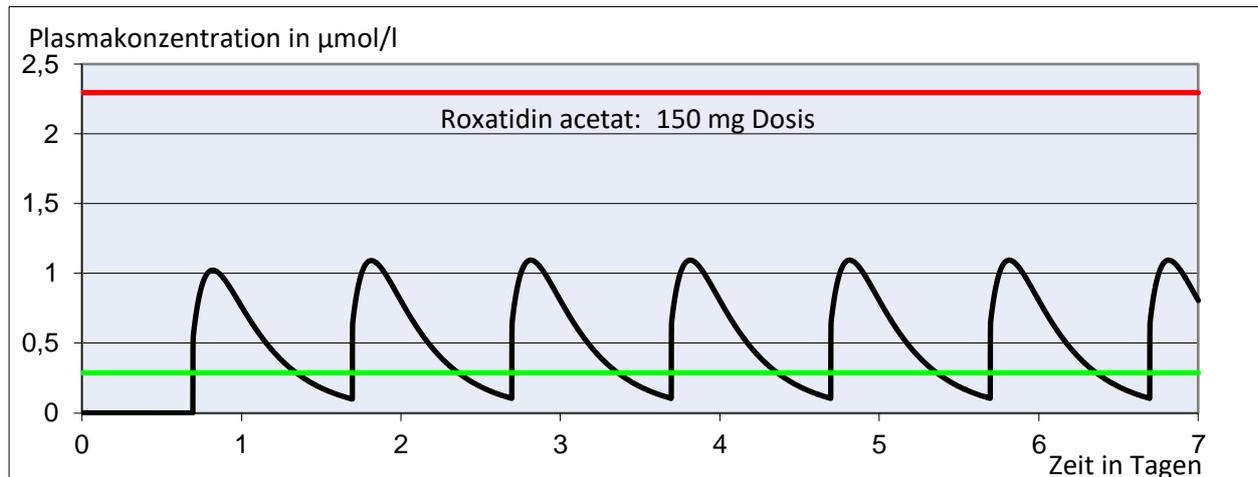
Das Ergebnis der Simulation konnte durch die vorliegenden Studien bestätigt werden und eine Änderung der Dosisempfehlungen daher nicht notwendig.

### 3.6. Roxatidin acetat

Roxatidin acetat ist ein Medikament aus der Gruppe der  $H_2$ - (Histamin-2-) Antagonisten und wird zur Therapie von Ulzera des Magens und Dünndarms, Gastritis, Oesophagitis und gastrooesophagealen Reflux eingesetzt. Die Substanz hemmt kompetitiv die Säureproduktion des Magens, indem es durch Bindung an die  $H_2$ -Rezeptoren der Belegzellen die durch Histamin vermittelte Säuresekretion unterdrückt und somit zum Anstieg des pH-Wertes führt.

Roxatidin acetat soll einmal täglich vor dem Zubettgehen in einer Dosis von 150 mg eingenommen werden. Das Medikament weist eine Plasmahalbwertszeit von etwa fünf bis sechs Stunden auf [26,37].

Die Simulation von Roxatidin acetat wurde mit der empfohlenen Einzeldosis von 150 mg durchgeführt (Abb. 13).



**Abbildung 13: Simulation der Einnahme von Roxatidin acetat 150 mg pro Tag vor dem Zubettgehen**

Die Wirkstoffkonzentration erreicht den therapeutischen Bereich und fällt nach etwa zwei Drittel des Zeitraumes von 24 Stunden wieder ab. Die toxische Grenze wird zu keiner Zeit überschritten. Die Grafik lässt vermuten, dass die Wirkung von Roxatidin acetat eingenommen vor dem Zubettgehen nicht bis zum darauffolgenden Abend und der erneuten Einnahme des Medikamentes anzuhalten scheint.

Zum Thema Roxatidin acetat durchgeführte Studien bewiesen jedoch das Gegenteil. Laut Murdoch D und McTavish D ist das Medikament ein potenter Inhibitor der Histamin-Rezeptoren, sodass die abendliche Dosis von 150 mg effektiv wirkt und gut verträglich ist [46]. Auch Dammann HG et al. empfehlen die 150 mg als optimale und hoch effektiv wirksame Dosis in der Heilung von duodenalen Ulzera und gastritischen Beschwerden [63,64].

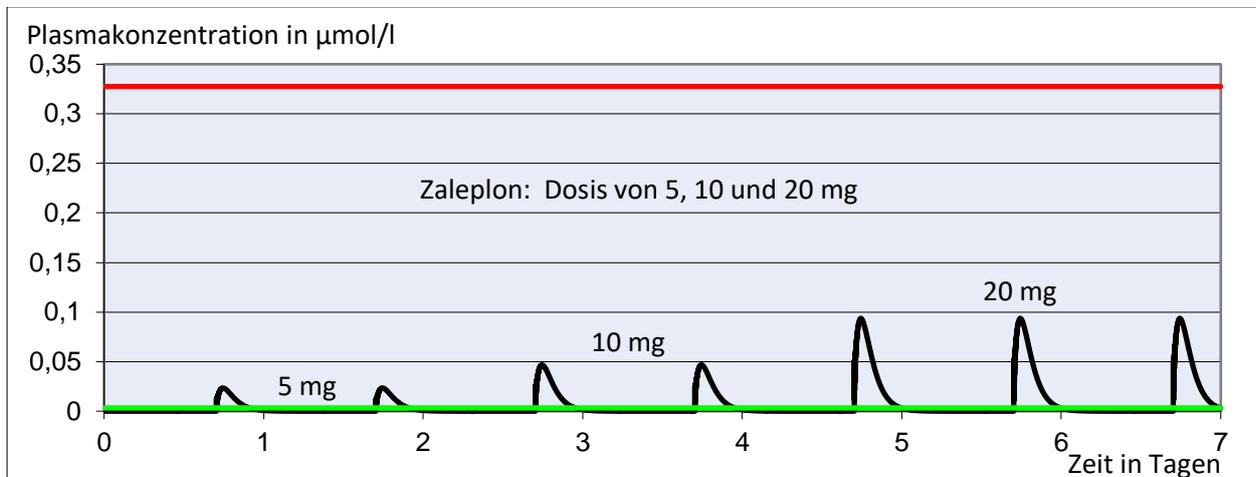
Die Ergebnisse der durchgeführten Studien zeigen eine effiziente Wirksamkeit der 150 mg Dosis, sodass keine Veränderung des Dosisschemas nötig ist.

### 3.7. Zaleplon

Zaleplon ist ein Medikament, das zur Gruppe der Pyrazolopyrimidine gehört und zur Kurzzeittherapie von Ein- und Durchschlafstörungen angewendet wird. Es bindet selektiv an den GABA-Rezeptoren im Zentralen Nervensystem (ZNS), verstärkt deren Wirkung und führt somit zum schlaffördernden Effekt. Die übliche Dosis beträgt 10 mg vor dem

Zubettgehen, wobei die Dosierspanne von 5 - 20 mg noch Dosisänderungen ermöglicht. Die Halbwertszeit beträgt eine Stunde [26,36,37].

Die Simulation erfolgte mit den Einnahmemengen von 5, 10 und 20 mg vor dem Zubettgehen (Abb. 14).



**Abbildung 14: Simulation der Einnahme von Zaleplon 5, 10 und 20 mg pro Tag vor dem Zubettgehen**

Die grafische Darstellung zeigt, dass alle Wirkstoffkonzentrationen das therapeutische Fenster erreichen und dieses zu keiner Zeit überschreiten. Der Aufenthalt ist sowohl bei der niedrigsten als auch bei der höchsten Dosis ausreichend lang, um über ein Zeitfenster von etwa sieben bis acht Stunden (entspricht der üblichen Schlafdauer) effektiv zu wirken. Die zu dem Medikament durchgeführten Studien entsprechen den Ergebnissen der Simulation. Laut Dooley M und Plosker GL verbessert Zaleplon (5 - 20 mg) signifikant die Schlafqualität und die Schlafdauer [65]. Auch Ebbens MM und Verster JC kamen zu identischen Ergebnissen und hoben zusätzlich die gute Verträglichkeit des Medikamentes hervor. So kommt es nicht wie bei anderen Schlafmitteln zu den sogenannten Residualeffekten (Schläfrigkeit oder Koordinationsstörungen) am nächsten Tag [66].

Das Simulationsergebnis konnte durch die vorliegenden Studien bestätigt werden, sodass keine Änderungen der Dosisempfehlungen vorgenommen werden müssen.

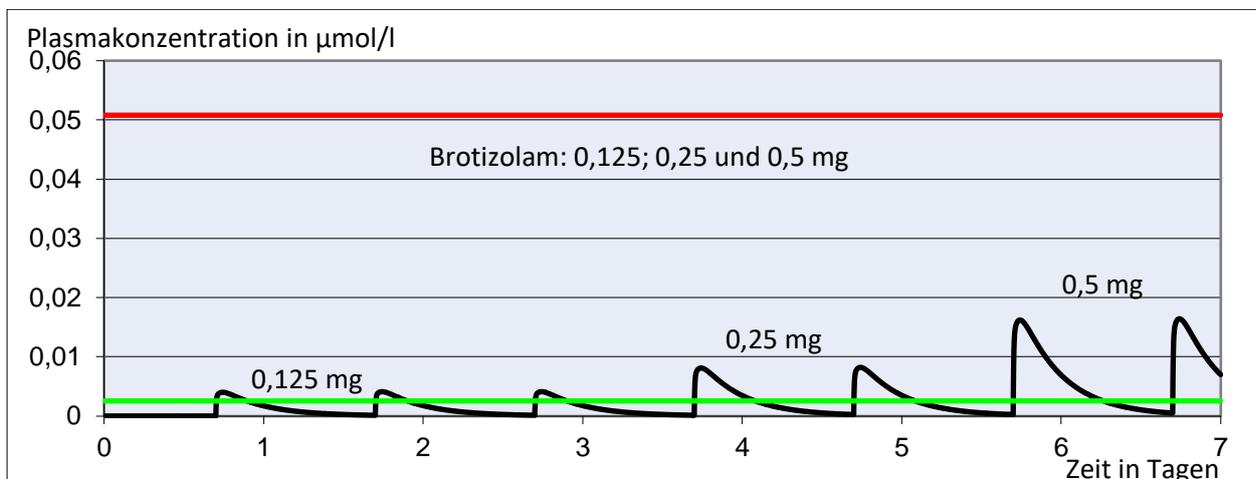
### 3.8. Brotizolam

Brotizolam ist ein zu den Benzodiazepinen gehörendes Arzneimittel, das zur Kurzzeittherapie (maximal zwei Wochen) von Schlafstörungen Anwendung findet. Es

bindet spezifisch und mit hoher Affinität an die Benzodiazepinrezeptoren des ZNS und wirkt somit unter anderem sedativ, anxiolytisch und muskelrelaxierend.

Die empfohlenen Einnahmemengen liegen bei 0,125 und 0,25 mg einmal täglich vor dem Zubettgehen. Die maximale Dosis von 0,5 mg sollte aufgrund erhöhter Gefahr unerwünschter zentralnervöser Nebenwirkungen nicht überschritten werden. Wie bei allen Benzodiazepinen kann mehrere Stunden nach Einnahme eine anterogaden Amnesie (Form einer Gedächtnisstörung, mit massiver Reduzierung der Merkfähigkeit neuer Bewusstseinsinhalte [67]) ausgelöst werden. Die Halbwertszeit beträgt in etwa vier Stunden [36,37].

Die Simulation erfolgte mit den empfohlenen Dosen von 0,125 und 0,25 mg und der Maximaldosis von 0,5 mg vor dem Zubettgehen (Abb. 15).



**Abbildung 15: Simulation der Einnahme von Brotizolam 0,125, 0,25 und 0,5 mg pro Tag vor dem Zubettgehen**

Die Grafik zeigt einen kurzen Aufenthalt der Minimaldosis und einen etwas längeren bis zu den Morgenstunden reichenden Aufenthalt der 0,25 mg Dosis im gewünschten Bereich. Die Wirkstoffkonzentration nach Einnahme von 0,5 mg am Abend verbleibt noch deutlich länger im therapeutischen Fenster und fällt erst zur Mittagszeit des nächsten Tages wieder unterhalb der therapeutisch wirksamen Grenze ab. Laut Grafik scheinen die 0,125 und die 0,25 mg Menge für die Verbesserung der Schlafqualität völlig ausreichend zu sein, da hier die Wirkung über einen Zeitraum von etwa sieben bis acht Stunden anzuhalten scheint. Die Maximaldosis von 0,5 mg reicht bis zu den Mittagsstunden, also über das Zeitfenster des Schlafes hinaus. Somit scheint eine

Gefahr der Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens und der Konzentrationsfähigkeit am darauffolgenden Tag zu bestehen [36].

Durchgeführte Studien entsprechen dem Ergebnis der Simulation. Fritz-Osner A et al. untersuchten 0,125; 0,25 und 0,5 mg des Medikamentes und konnten bei allen Probanden eine signifikante Verbesserung der Schlafproblematik nachweisen. Dosisabhängige Nebenwirkungen wurden dabei nicht festgestellt. Um einen sedativen Effekt zu erzielen, sind jedoch die Dosen von 0,125 oder 0,25 mg ausreichend und werden daher als Einnahmeschema empfohlen [68]. Weitere Studien berichten ebenfalls über eine Verbesserung des Schlafes bei Applikation von 0,125; 0,25 und 0,5 mg Dosen. Bei niedrigeren Mengen unter 0,5 mg traten am Morgen nur eine minimale Schläfrigkeit und keine psychomotorischen Effekte auf, sodass diese Dosen empfohlen werden [69]. Das Ergebnis der Simulation konnte durch die vorliegenden Studien bestätigt werden. Die zu empfehlende Dosierspanne liegt bei 0,125 - 0,25 mg, auf die maximale Dosis von 0,5 mg sollte nur bei unzureichender Wirkung zurückgegriffen werden, um das Risiko von Konzentrationsschwierigkeiten und Schläfrigkeit am Tag nach der Einnahme zu minimieren. Dies könnte Patienten mit schnellen Um- und Abbau des Medikamentes (siehe 4.1.7.) oder aber auch mit erhöhtem Körpergewicht (siehe 4.1.3.) betreffen.

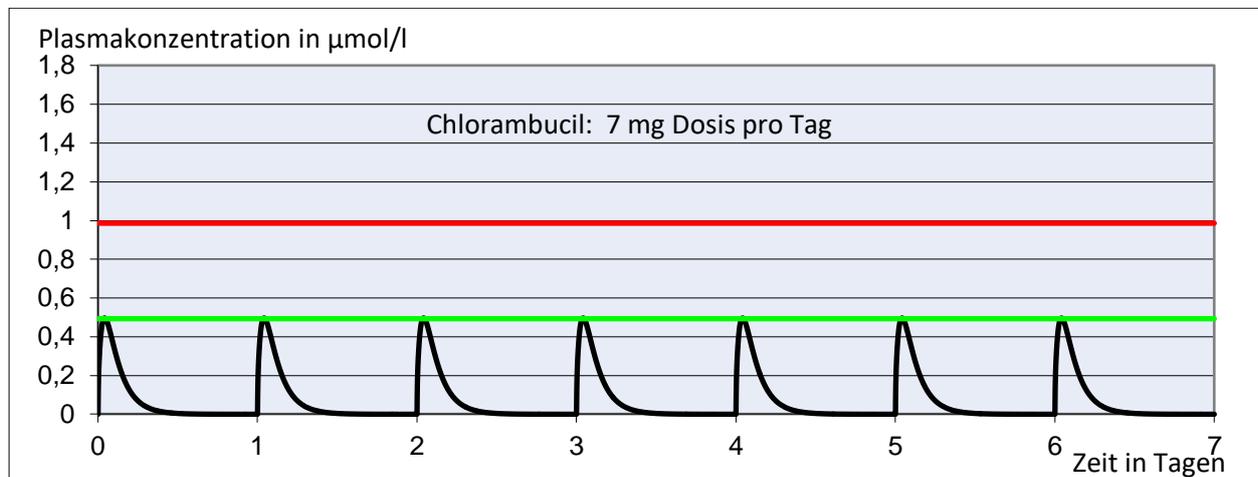
### 3.9. Chlorambucil

Chlorambucil ist ein zytostatisch wirkendes Medikament, welches zur Therapie der Chronisch-Lymphatischen-Leukämie, des niedrig-malignen Non-Hodgkin-Lymphoms und der Waldenströms Makroglobulinämie verwendet wird. Das zur Gruppe der Alkylantien gehörende Arzneimittel greift in allen Phasen des Zellzyklus ein, indem es durch Einbau von Alkylgruppen die Zell-DNA so verändert, dass keine Teilung mehr stattfinden kann, der Zellzyklus zum Erliegen kommt und die Zellen schließlich durch Apoptose zu Grunde gehen. So wird die Bildung neuer maligner Zellen unterdrückt [36,37].

Chlorambucil wird als Monotherapie aber auch in Kombination mit anderen Zytostatika (Polytherapie) verwendet. Allein genutzt kann das Medikament kontinuierlich oder intermittierend eingenommen werden. Da dieses Einnahmeschema nur beim Morbus Waldenström Anwendung findet, wird der Fokus darauf gezielt. Die Erkrankung gehört zu den malignen Lymphomen und ist charakterisiert durch die abnorme Produktion von Immunglobulin M (IgM) durch die Lymphomzellen. Je nach Einnahmeschema wird

Chlorambucil entweder kontinuierlich mit 0,1 mg/kg/täglich oder intermittierend im Sechs-Wochen-Rhythmus mit 0,3 mg/kg/täglich sieben Tage lang eingenommen. Die Halbwertszeit des Medikamentes beträgt 1,5 Stunden [36,70].

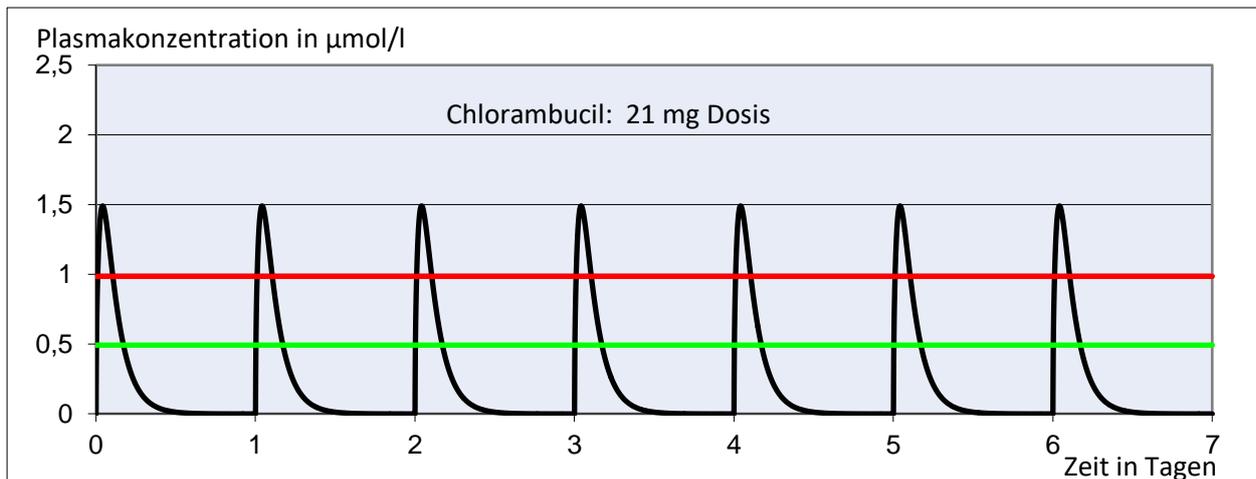
In der ersten Simulation wurde die kontinuierliche Einnahme mit der empfohlenen Dosis von 0,1 mg/kg/täglich getestet. Die Dosis multipliziert mit dem Standardkörpergewicht von 70 kg ergibt eine Einnahmemenge von 7 mg pro Tag (Abb. 16).



**Abbildung 16: Simulation der kontinuierlichen Einnahme von Chlorambucil 7 mg pro Tag**

Die Grafik zeigt, dass die Wirkstoffkonzentration nach Einnahme von 7 mg Chlorambucil nur einen sehr kurzen Aufenthalt im Bereich des therapeutischen Fensters hat und anschließend direkt wieder unterhalb dessen abfällt. Die minimale toxische Konzentration wird zu keiner Zeit überschritten.

Die Simulation der intermittierenden Anwendung (Abb. 17) mit 0,3 mg/kg/täglich (entspricht bei 70 kg Körpergewicht 21 mg pro Tag) sieben Tage lang im Sechs-Wochen-Rhythmus zeigt, dass die minimale toxische Konzentration deutlich überschritten wird und dementsprechend ein hohes Risiko für Nebenwirkungen birgt. Zu den häufigsten und schwerwiegenden Nebenwirkungen gehört die Knochenmarksdepression, die durch eine Unterdrückung der Blutbildung charakterisiert ist. Dadurch kann ein Mangel von roten Blutkörperchen (Anämie), weißen Blutkörperchen (Leukopenie, Neutropenie) und der Blutplättchen (Thrombozytopenie) resultieren. Des Weiteren kommt es nicht selten zu bösartigen Neubildungen des blutbildenden Systems (z.B. Leukämien und myelodysplastisches Syndrom) besonders bei Langzeittherapie [71].

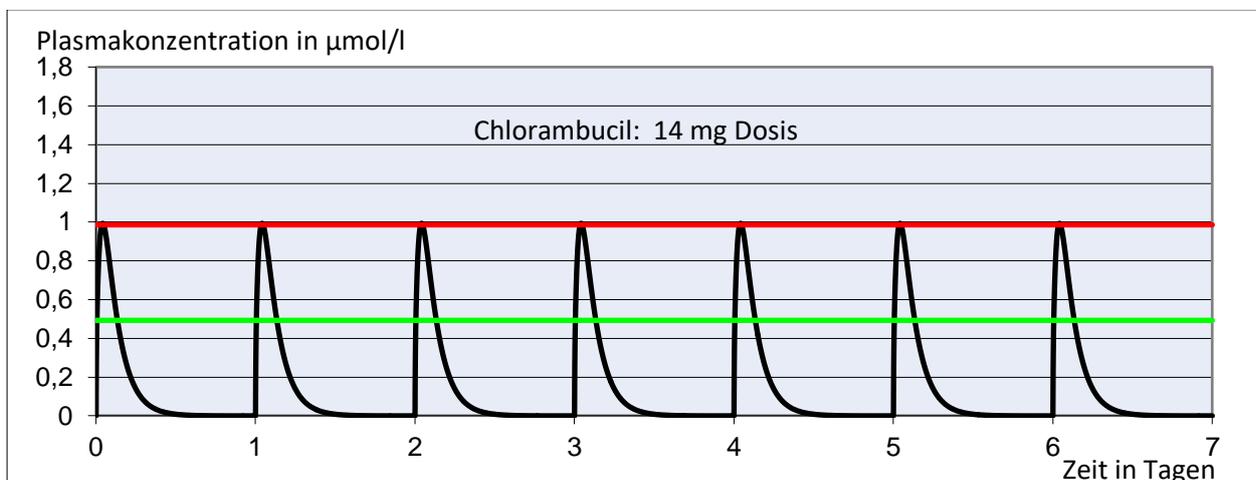


**Abbildung 17: Simulation der intermittierenden Einnahme von Chlorambucil 21 mg täglich für sieben Tage**

Die erste Simulation vermittelt den Eindruck einer unzureichenden Wirkung, da das gewünschte Wirkfenster nur kurzzeitig erreicht wird. Dies scheint insbesondere bei Patienten mit abweichender Körpergröße ( $> 180$  cm) und Körpergewicht ( $> 70$  kg) (siehe 4.1.3.) aber auch bei Patienten mit schnellem Metabolismus (siehe 4.1.7.) der Fall zu sein. Die zweite Simulation hingegen scheint effektiv zu wirken, kann jedoch aufgrund der Überschreitung der toxischen Konzentrationsschwelle mit einem hohen Risiko von Nebenwirkungen verbunden sein. Keine der beiden Dosierungen scheint demzufolge ideal zu sein.

Kyle RA et al. verglichen in ihrer Studie die tägliche (0,1 mg/kg/täglich) mit der intermittierenden Einnahme (0,3 mg/kg/täglich für sieben Tage im Sechs-Wochenabstand). Sie kamen zu dem Ergebnis, dass Chlorambucil über einen Zeitraum von sechs Monaten sowohl kontinuierlich als auch intermittierend angewendet eine effektive Wirkung aufweist. Bei beiden Einnahmeschemata konnte gleichermaßen eine Reduktion der IgM-Proteine erreicht werden. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Einnahmekonzepten hinsichtlich der Wirksamkeit besteht also nicht. Jedoch kam es bei einigen Patienten bei intermittierender Anwendung zum Auftreten des myelodysplastischen Syndrom und/oder einer Leukämie, sodass Kyle et al. die kontinuierliche Anwendung präferieren [72]. Chen CI beschäftigte sich ebenfalls intensiv mit der Therapie der Waldströms Makroglobulinämie und definierte Chlorambucil als meist verwendetes alkylierendes Agens in der Behandlung dieser Erkrankung, welches sowohl als kontinuierliche als auch als intermittierende Anwendung gut verträglich ist [73].

Die klinischen Studien widerlegen die anfänglichen Annahmen. Im Hinblick auf den Wirkmechanismus kann die Dosis von 0,1 mg/kg/täglich als Einnahmeschema empfohlen werden. Durch den Eingriff in allen Phasen des Zellzyklus ist die Wirkstoffkonzentration, trotz nur kurzzeitiger Aufenthaltsdauer im gewünschten therapeutischen Fenster, ausreichend um die Proliferation maligner Zellen zu hemmen. Um die oben genannten Nebenwirkungen zu vermeiden, sollte die kontinuierliche der intermittierenden Anwendung vorgezogen werden. Um das Medikament trotzdem intermittierend nutzen zu können, das höhere Risiko der Nebenwirkungen dabei möglichst zu umgehen, könnte die Dosis auf 0,2 mg/kg/täglich (entspricht 14 mg pro Tag bei 70 kg Körpergewicht) herabgesetzt werden (Abb. 18). So kann das Medikament für den Patienten als sicherer eingestuft und durch die reduzierten Einnahmezeiten gegenüber der kontinuierlichen Gabe die Compliance unterstützt werden. Bei diesem Medikament würde sich zusätzlich eine auf den zirkadianen Rhythmus abgestimmte Therapie anbieten (Chronotherapie), um die körpereigenen Zellen betreffenden Nebenwirkungen zu minimieren (siehe 4.1.2.)



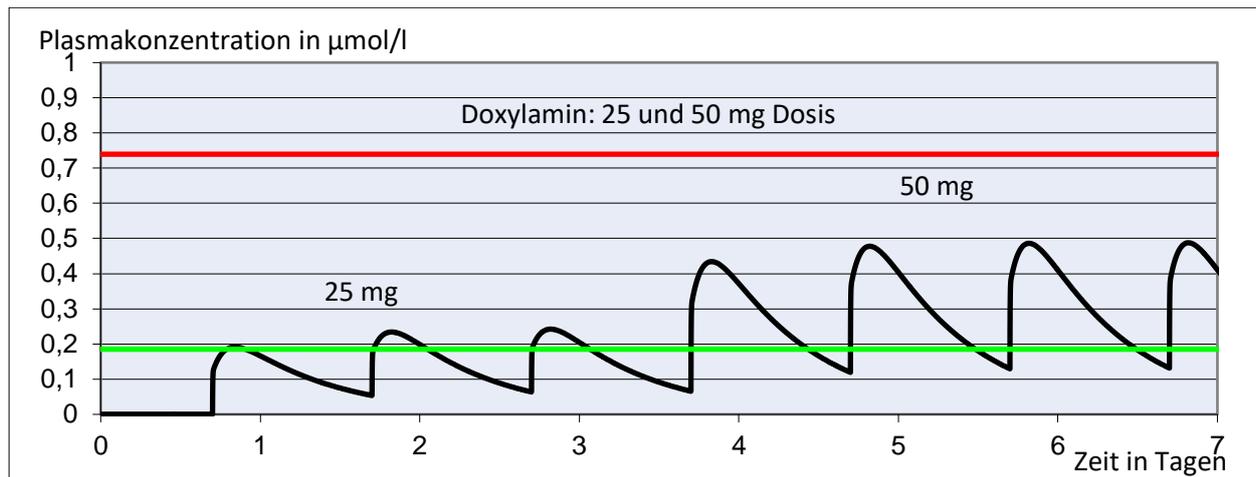
**Abbildung 18: Simulation der intermittierenden Einnahme von Chlorambucil 14 mg täglich für sieben Tage**

### 3.10. Doxylamin

Doxylamin ist ein zu den Antihistaminen gehörendes Ethanolaminderivat, das zur Kurzzeittherapie von Ein- und Durchschlafstörungen angewendet wird. Es blockiert die  $H_1$ -Histaminrezeptoren und hat einen stark sedierenden und schlaffördernden Effekt.

Die Halbwertszeit des Medikamentes beträgt zehn Stunden. Eingenommen werden soll Doxylamin in Dosen von 25 oder maximal 50 mg einmal täglich vor dem Zubettgehen [36].

Die Simulation erfolgte mit beiden empfohlenen Einnahmemengen (Abb. 19).



**Abbildung 19: Simulation der Einnahme von Doxylamin 25 und 50 mg vor dem Zubettgehen**

Die Simulationsgrafik zeigt, dass nach Einnahme beider Dosismengen das therapeutische Fenster erreicht wird. Die Wirkstoffkonzentration und die Dauer des Aufenthaltes im therapeutischen Bereich steigen mit zunehmender Dosis. Das Medikament erweist sich in beiden Mengen wirksam, jedoch scheint die Einnahmemenge von 25 mg aufgrund des kürzeren Aufenthaltes und der damit verbundenen kürzeren Wirkdauer einen Vorteil zu haben. Denn die Wirkung des Medikamentes soll nur etwa sechs bis acht Stunden (entspricht der normalen Schlafdauer) anhalten, was durch die geringere Dosis erreicht, von der 50 mg Dosis jedoch deutlich überschritten wird. Dadurch besteht das Risiko, dass der schlaffördernde Effekt noch bis zu den frühen Nachmittagsstunden des Folgetages anzuhalten scheint.

Studien zur Therapie von Schlafstörungen mit dem Medikament Doxylamin bestätigen das Simulationsergebnis. Die Untersuchung von Sjöqvist F und Lasagna L (1967) führte eine Studie an 22 Probanden durch, an denen sowohl die 25 als auch die 50 mg Dosis des Medikamentes als wirksam bewiesen werden konnte [74]. Eine Studie aus dem Jahr 2011 von Videla S et al. untersuchte das Arzneimittel in der 12,5 und 25 mg Dosis und konnte beiden Einnahmemengen eine gute Verträglichkeit nachweisen. Als übliche Dosis werden jedoch 25 mg empfohlen. Das Team fand zusätzlich heraus, dass typische Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Trägheit am Tag nach der Einnahme dosisabhängig sind und bei Auftreten dieser Zustände einer Dosisreduzierung erfolgen sollte [75].

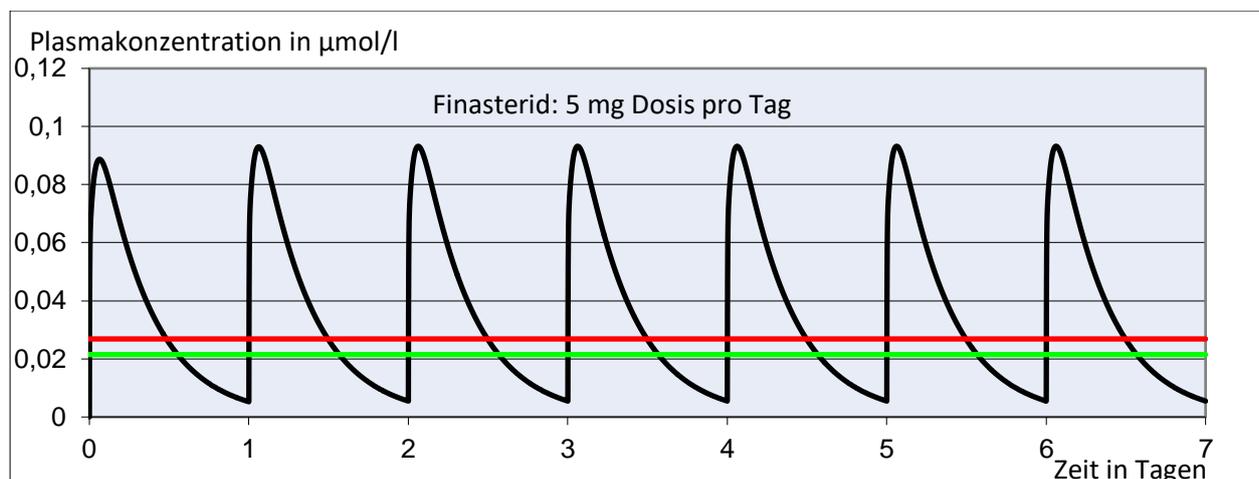
Zusammenfassend stimmen Studien- und Simulationsergebnis überein, in Anlehnung an die aktuellere Untersuchung sollte jedoch die empfohlene Dosis bei 25 mg pro Tag liegen,

um Nebenwirkungen wie Müdigkeit am Folgetag zu umgehen. Patienten, die von der höheren Einnahmemenge von 50 mg profitieren könnten, sind diejenigen, deren Körpergröße und Körpergewicht von der Norm abweichen ( $> 180$  cm und  $> 70$  kg) (siehe 4.1.3.) oder deren Metabolisierung des Medikamentes schneller als üblich abläuft (siehe 4.1.7.).

### 3.11. Finasterid

Zur Therapie der benignen Prostatahyperplasie (BPH) findet das Medikament Finasterid Anwendung. Die Wirkung beruht auf der Inhibition der Typ II-5- $\alpha$ -Reduktase, welche die Umwandlung von Testosteron in Dihydrotestosteron (DHT) in der Prostata katalysiert. Die Hemmung des Enzyms senkt den DHT-Level und damit das Wachstum des hyperplastischen Gewebes. Die empfohlene Dosis Finasterid liegt bei 5 mg einmal täglich. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 5,5 Stunden [36,70].

Nach Simulation der Einnahme von 5 mg Finasterid (Abb. 20), stellt sich das therapeutische Fenster als sehr kleiner Bereich dar.



**Abbildung 20: Simulation der Einnahme von Finasterid 5 mg pro Tag**

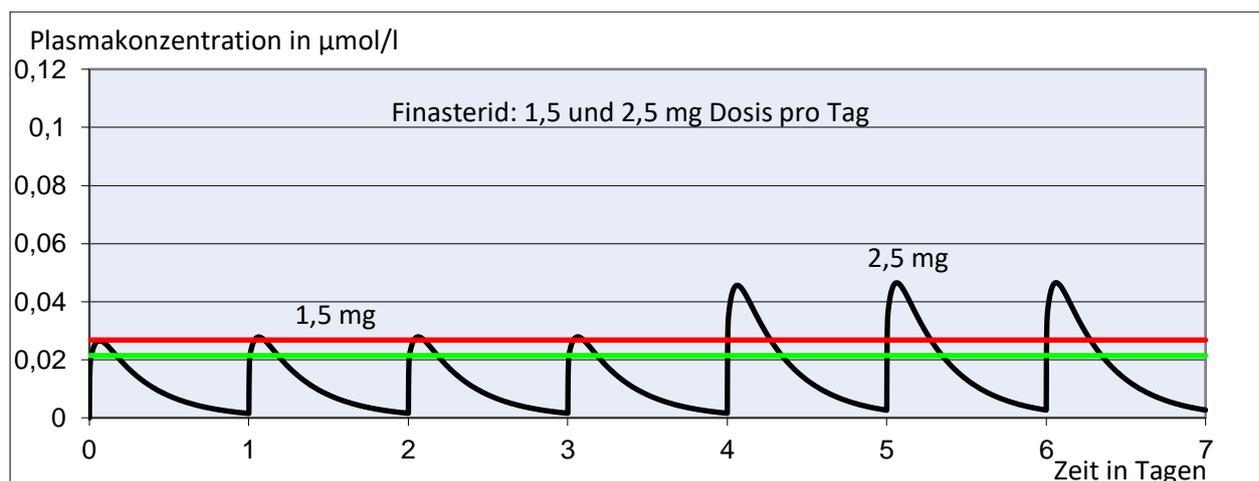
Zudem wird es von der Wirkstoffkonzentration deutlich überschritten, was ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen darstellt. Zu den häufigen in klinischen Studien nachgewiesenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen zählen die verminderte Libido, Impotenz und ein vermindertes Ejakulationsvolumen. Gelegentlich treten Hautausschlag und ein Spannungsgefühl in der Brust auf [36].

Die zur Wirksamkeit von Finasterid durchgeführten Studien ergaben einheitlich, dass bei täglicher Einnahme von 5 mg der DHT-Level und das Prostatavolumen signifikant

reduziert werden und somit zur Verbesserung der Symptome der BPH führt [76–78]. Die dabei am häufigsten zu verzeichnenden Nebenwirkungen waren die bereits oben aufgeführte verminderte Libido und Impotenz. In einigen Fällen kam es zum Auftreten von Hautauschlag und Brustspannung [79].

Da die minimale toxische Konzentration laut Simulationsgrafik deutlich überschritten wird, liegt die Überlegung nahe die Dosis von 5 mg zu reduzieren. Studien zur Senkung der Dosis wurden bereits durchgeführt. So wiesen Sullivan MJ und Geller J in ihren Untersuchungen nach, dass eine Dosis von 2,5 mg Finasterid einmal täglich ebenso zur Verminderung der Symptome der BPH führt, wie die Einnahme von 5 mg. Sie berichten zusätzlich von Studien in der mit Dosen von 1 mg und 1,5 mg eine vergleichbare Reduzierung des DHT-Levels erzielt wurde, wie mit 5 mg. So kam das Team zum Ergebnis, dass die Dosis des Medikaments bedenkenlos auf 2,5 mg reduziert werden kann [80]. Auch Anitha B et al. fanden heraus, dass eine Einnahme von 1 mg Finasterid die gleichen Effekte auf die Prostata ausübt, wie eine 5 mg Dosis [81].

In Anlehnung an die oben genannten Studien, wurde eine Simulation der Einnahme von 1,5 und 2,5 mg Finasterid (Abb. 21) durchgeführt.



**Abbildung 21: Simulation der Einnahme von Finasterid 1,5 und 2,5 mg pro Tag**

Diese zeigt, dass die Wirkstoffkonzentration bei Gabe der 1,5 mg Dosis das therapeutische Fenster erreicht ohne dieses merklich zu überschreiten. Die höhere Dosis hingegen liegt mit ihrem maximalen Wirkstoffspiegel ebenso über der toxischen Konzentrationsschwelle, wodurch ein erhöhtes Risiko unerwünschter Nebenwirkungen besteht.

Zusammenfassend ist zu empfehlen, die Dosis von 5 mg auf 1,5 mg zu reduzieren und zu präferieren, um die oben genannten unerwünschten Nebenwirkungen zu vermeiden.

### 3.12. Flurazepam

Auch Flurazepam ist ein zur Gruppe der Benzodiazepine gehörendes Medikament, das zur kurzzeitigen Behandlung von Ein- und Durchschlafstörungen genutzt wird. Über Bindung an GABA-Rezeptoren im ZNS verstärkt es die Wirkung des körpereigenen Neurotransmitters GABA und wirkt somit schlaffördernd.

15 - 30 mg des Arzneimittels sollen unmittelbar vor dem Schlafengehen eingenommen werden. Die Halbwertszeit beträgt etwa zwei Stunden [36,70,82].

Die Simulation erfolgte mit beiden oben genannten Dosen (Abb. 22).

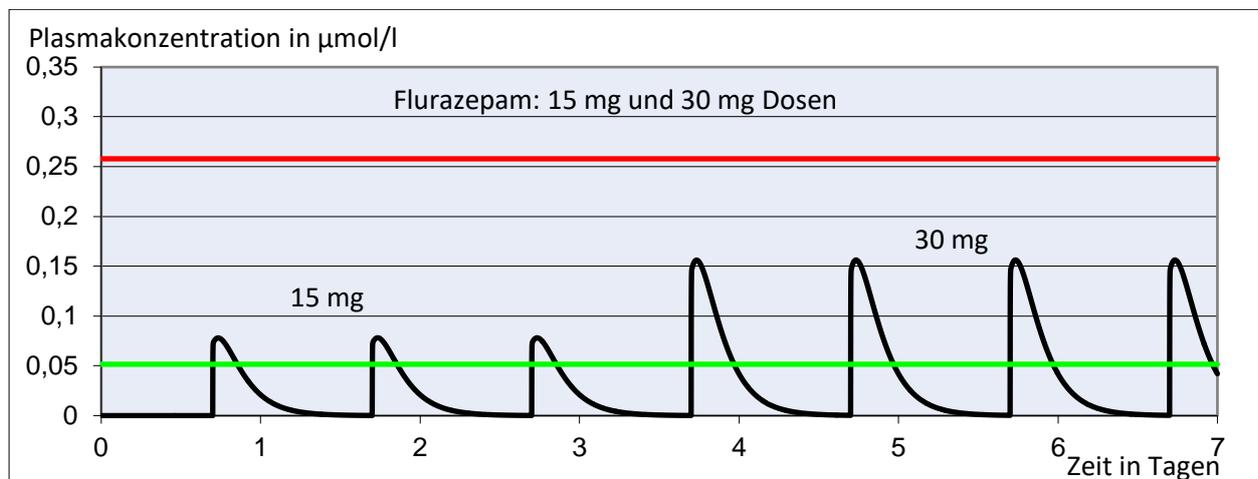


Abbildung 22: Simulation der Einnahme von Flurazepam 15 und 30 mg vor dem Zubettgehen

Die Plasmakonzentrationen erreichen in beiden Fällen den therapeutisch wirksamen Bereich und verbleiben je nach Dosis circa fünf bis acht Stunden innerhalb dessen. Zu keiner Zeit wird die toxische Konzentrationsschwelle überschritten. Daher scheint das Risiko unerwünschter Nebenwirkungen wie verringerte Aufmerksamkeit, Müdigkeit, Verwirrtheit, Kopfschmerzen, Ataxie und Bewegungsunsicherheit gering zu sein [36]. Laut Grafik scheinen sich beide Einnahmemengen als schlaffördernd und gut verträglich zu erweisen, da die Wirkstoffkonzentrationen das gewünschte Fenster erreichen ohne die toxische Konzentrationsschwelle zu überschreiten. Aufgrund der nur kurzen Notwendigkeit der Wirkdauer (Schlafdauer von sechs bis acht Stunden), scheint auch der kurze Aufenthalt der geringeren Dosis von 15 mg auszureichen, um den gewünschten Effekt zu erzielen.

Die Ergebnisse durchgeführter Untersuchungen zu Flurazepam stimmen hinsichtlich der Wirksamkeit mit der Simulationsgrafik überein, unterscheiden sich jedoch teilweise in puncto Nebenwirkungen. So wird Flurazepam (30 mg) von McClure DJ et al. als effektives und sicheres Medikament zur Behandlung von Schlafstörungen definiert [83]. Auch Vogel GW et al. konnten bei Einnahme von 30 mg Flurazepam keine erheblichen Nebenwirkungen oder toxischen Wirkungen feststellen [84]. Im Vergleich zu anderen schlaffördernden Medikamenten treten jedoch bei Einnahme von 30 mg Flurazepam häufiger unerwünschte Nebenwirkungen auf [85,86]. Dabei wird häufig von Residualeffekten gesprochen, die sich am nächsten Tag in Form von Schläfrigkeit oder Koordinationsstörungen manifestieren [85–87]. Salkind MR und Silverstone T wiesen nach, dass 15 und 30 mg Flurazepam die Schlafqualität und Schlafdauer signifikant verbessern, ein Vorteil hinsichtlich der Wirksamkeit durch Einnahme der höheren Dosis jedoch nicht besteht. Zudem wurden nach der Einnahme von 30 mg, nicht aber von 15 mg, Nebenwirkungen in Form der bereits erwähnten Residualeffekte festgestellt. Daher empfiehlt das Team 15 mg Flurazepam als optimale und vor allem effektiv wirksame Dosis in der Behandlung von Schlafstörungen [88].

Bezugnehmend auf die Ergebnisse der Studien und der Simulation sollten 15 mg des Medikamentes als optimale Dosis empfohlen werden und aus Sicherheitsgründen auf eine Einnahme der Menge von 30 mg verzichtet werden. Möglicherweise profitieren jedoch Patienten mit erhöhtem Körpergewicht (siehe 4.1.3.) oder schneller Um- und Abbaurate des Medikamentes (siehe 4.1.7.) von der Maximaldosis.

### 3.13. Losartan

Losartan, ein Medikament aus der Gruppe der Sartane, wird zur Behandlung von Hypertonie, diabetischer Nephropathie (Proteinurie), linksventrikulärer Hypertrophie und Herzinsuffizienz eingesetzt [36]. Wie bei allen Sartanen beruht auch bei Losartan der Wirkmechanismus auf die Blockierung des Angiotensin-II-Rezeptors vom Subtyp 1 (AT<sub>1</sub>-Rezeptor), wodurch die Bindung von Angiotensin II gehemmt wird. Die Bindung an diesen Rezeptor vermittelt unter anderem eine Vasokonstriktion und die Freisetzung von Aldosteron (Teil des RAAS). Durch die Blockierung wird eine Vasodilatation, eine Senkung des Gefäßwiderstandes und somit eine hypertensive Wirkung erzielt [89].

Die Halbwertszeit von Losartan beträgt etwa zwei Stunden, die seines aktiven Metaboliten E-3174, ein Karbonsäurederivat, etwa vier Stunden. Die erhöhte

Plasmahalbwertszeit ist auf eine 10- bis 40-mal größere Rezeptoraffinität als die der Muttersubstanz zurückführen und sorgt dementsprechend für eine längere Wirkdauer [37,90].

Die Dosisangaben für Losartan reichen je nach Indikationsstellung von 12,5 mg - 150 mg, wobei 50 bis 100 mg als übliche Dosis gelten. Als Maximaldosis werden 150 mg täglich angegeben [26,36]. Die Simulation der Einnahme von Losartan erfolgte mit den Dosen von 12,5; 50; 100 und 150 mg (Abb.23).

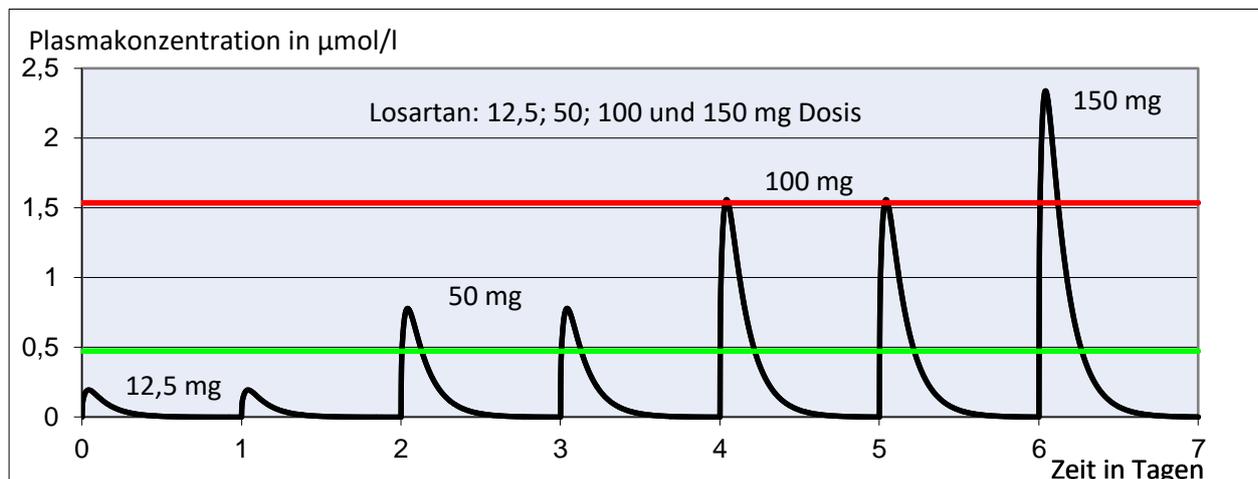


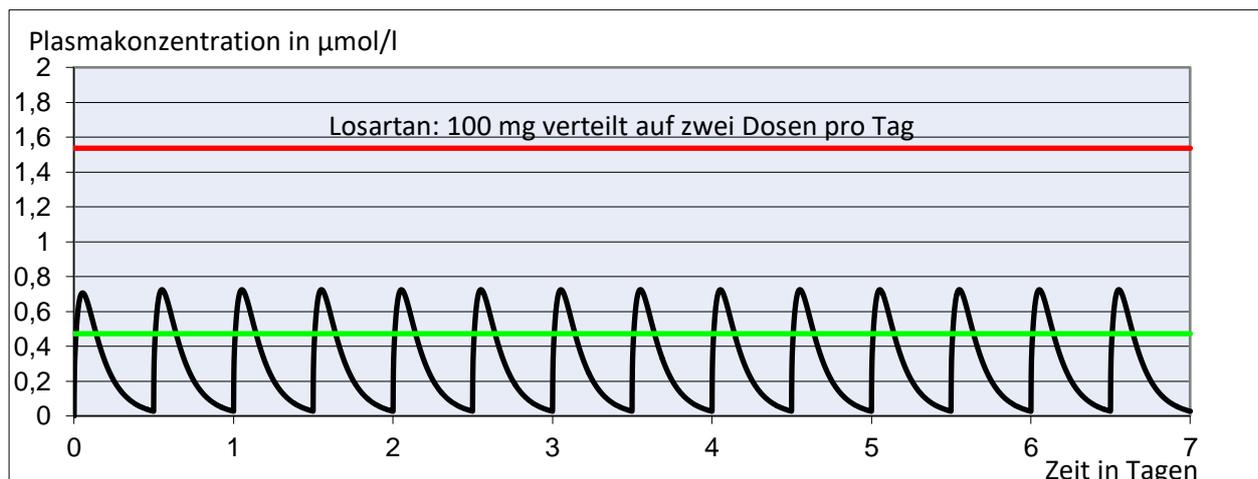
Abbildung 23: Simulation der Einnahme von Losartan 12,5; 50 und 100 mg pro Tag

Die Grafik zeigt, dass nach Einnahme der niedrigsten Dosis von 12,5 mg das therapeutische Fenster nicht erreicht wird. Die Wirkstoffkonzentrationen nach Gabe von 50, 100 und 150 mg liegen hingegen im therapeutisch wirksamen Bereich, verlassen diesen jedoch bereits nach kurzer Zeit. Eine Dosismenge von 100 mg führt geringfügig, eine Menge von 150 mg deutlich zur Überschreitung der minimalen toxischen Konzentration und stellt somit ein Risiko für unerwünschte Nebenwirkungen dar. Zu diesen zählen unter anderem häufig Schwindel, Müdigkeit und Kreislaufbeschwerden. Gelegentlich treten Magen-Darm-Beschwerden auf [36].

Die Simulationsgrafik lässt annehmen, dass bei einmaliger Einnahme von 12,5 mg Losartan eine antihypertensive Wirkung ausbleibt. Bei den Dosen von 50, 100 und 150 mg kann eine Blutdrucksenkung erwartet werden, welche wiederum nicht konstant über einen Zeitraum von 24 Stunden, bis zur nächsten Medikamenteneinnahme, anzuhalten scheint. Ab Dosen von 100 mg ist mit einem erhöhten Risiko von unerwünschten Nebenwirkungen zu rechnen.

Vergleicht man die Simulationsergebnisse mit denen klinischer Studien, so fällt auf, dass diese in einigen aber nicht in allen Fällen übereinstimmen. In einer Studie von Shobha JC et al. stellen sich 50 mg Losartan als effektiv blutdrucksenkend dar und weisen zudem weniger Nebenwirkungen als andere Antihypertensiva auf [91]. Das Projekt von Weber MJ et al. beschäftigte sich mit der Wirkung und vor allem der Wirkdauer von Losartan, eingenommen in Dosen von 50 mg einmal täglich, 100 mg einmal täglich und 50 mg zweimal täglich. Bei allen Dosierungsschemata konnte eine klinisch relevante Blutdrucksenkung über einen Zeitraum von 24 Stunden erreicht werden. Dabei stellte sich die Einnahme von 50 mg zweimal täglich als Wirksamste heraus [92]. In der Vergleichsstudie von Nishimura T et al. wurde das Wirkprofil von Losartan bei morgendlicher Einnahme von 25 bis 100 mg über einen Zeitraum von 24 Stunden geprüft. Dabei wurde festgestellt, dass die blutdrucksenkende Wirkung nicht bis zum darauffolgenden Morgen anhält. Ein antihypertensiver Effekt konnte jedoch noch am gleichen Abend, etwa 10 bis 16 Stunden nach der Einnahme nachgewiesen werden. Von der Dosismenge von 25 mg rät das Team aufgrund einer unzureichenden antihypertensiven Wirkung ab [93].

In Anlehnung an die oben beschriebene klinischen Studie wurde die zweimalige Einnahme von 50 mg [92] (Abb. 24) simuliert.



**Abbildung 24: Simulation der Einnahme von Losartan 100 mg verteilt auf zwei Dosen à 50 mg pro Tag**

Die Simulation der Einnahme von zweimal 50 mg täglich zeigt einen ausreichend langanhaltenden Aufenthalt des Wirkstoffes im therapeutischen Bereich, ohne diesen zu

überschreiten. Mit diesem Dosierungsschema scheint eine gewünschte Wirkung erreicht und unerwünschte Nebenwirkungen vermieden zu werden.

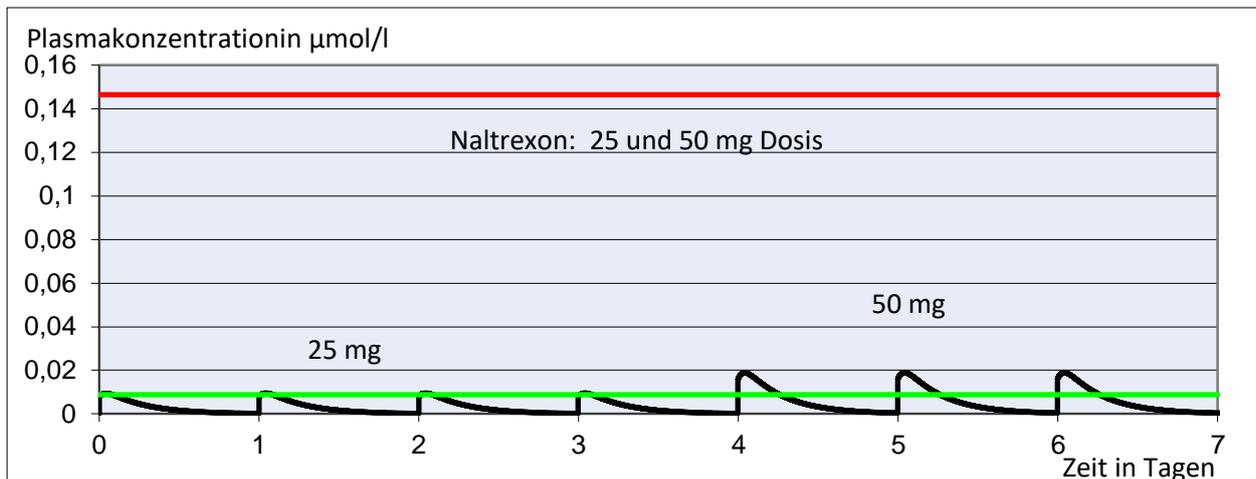
Die Simulationen ergaben unter Hinzuziehen der oben genannten Studien folgende Ergebnisse. Bei der minimalen Dosis von 12,5 mg scheint, bedingt durch das Nichterreichen des therapeutischen Fensters, die gewünschte Wirkung auszubleiben, sodass auf diese Einnahmemenge verzichtet werden sollte. Bei Einnahme der 50 mg Dosis verlässt die Wirkstoffkonzentration nach bereits kurzer Zeit den therapeutisch wirksamen Bereich. Jedoch kann diese Dosis durchaus ausreichend sein, um eine antihypertensive Wirkung zu erzielen. Denn laut Studienergebnissen konnte nach einmaliger morgendlicher Einnahme des Medikamentes eine Blutdrucksenkung noch am Abend (10 bis 16 Stunden nach Einnahme) nachgewiesen werden [93]. Da der Blutdruck des Menschen einem zirkadianen Rhythmus unterliegt und es daher zu einem nächtlichen Blutdruckabfall kommt, scheint die nur bis zum Abend andauernde Wirkung des Medikamentes ausreichend zu sein, um einen korrekten Blutdruckwert einzustellen (siehe 4.1.2.). Dem anschließenden morgendlichen Anstieg des Blutdruckes wird dann durch Einnahme der nächsten Dosis entgegengewirkt. Kritisch anzusehen ist dieses Einnahmeschema jedoch bei Patienten, deren Um- und Abbau des Arzneimittels schneller als normal abläuft (fast metabolizer - siehe 4.1.7.), sodass eine ausreichend lange Wirkung des Medikamentes ausbleiben kann. Zudem ist es auch im Falle eines gestörten zirkadianen Rhythmus bedenklich, bei dem es zum nächtlichen Anstieg des Blutdruckes kommt. Das zu präferierende Dosisschema in diesen Fällen ist die Einnahme von 50 mg zweimal täglich.

### 3.14. Naltrexon

Naltrexon ist ein Medikament, das zur Gruppe der Opioidantagonisten zählt und zur Therapie von Abhängigkeitssyndromen insbesondere bei Alkohol- und Opioidabhängigkeit eingesetzt wird.

Die initiale Dosis beträgt 25 mg, die übliche Dosis 50 mg einmal täglich. Die Halbwertszeit des Medikamentes wird mit vier Stunden angegeben [36,37].

Die Simulation wurde mit beiden oben genannten Dosen durchgeführt (Abb. 25).



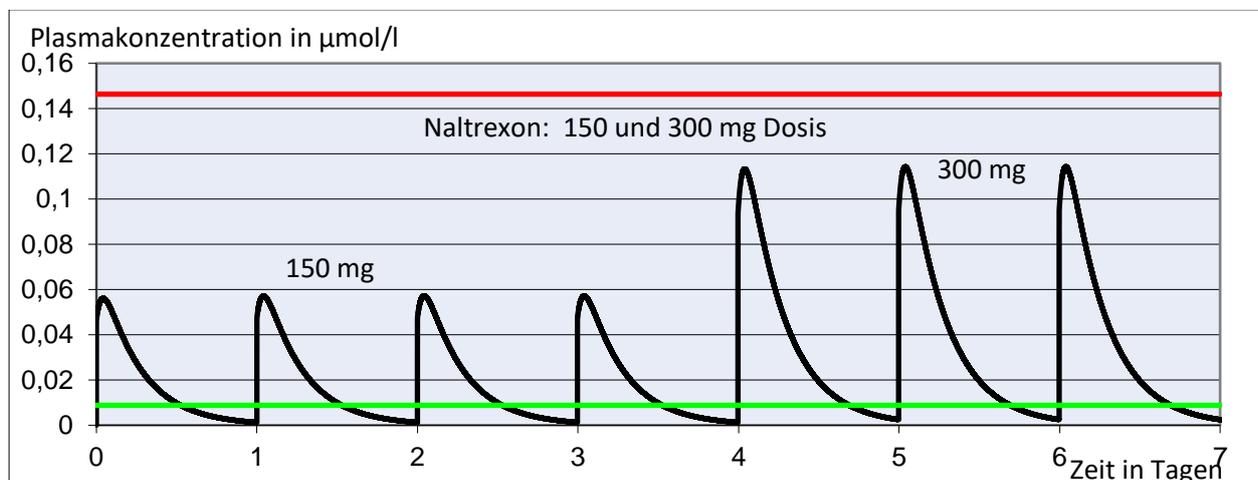
**Abbildung 25: Simulation der Einnahme von Naltrexon 25 und 50 mg pro Tag**

Die initiale Dosis von 25 mg erreicht nur kurzzeitig das therapeutische Fenster. Die höhere Dosis von 50 mg verbleibt für etwa ein Drittel des Zeitfensters im gewünschten Bereich und fällt anschließend wieder unterhalb dessen ab. Da die 25 mg Einnahmemenge nur als initiale Dosis zur Eingewöhnung gilt, wird noch kein ausreichend wirksamer Effekt erwartet. Die höhere Dosis macht durch ihren kurzen Aufenthalt jedoch den Eindruck, dass eine anhaltende Wirkung über 24 Stunden nicht erreicht zu werden scheint. Aufgrund des breiten therapeutischen Referenzbereiches scheint sogar eine Dosissteigerung ohne Bedenken und ohne Erhöhung des Risikos für unerwünschte Nebenwirkungen möglich zu sein.

Zu dem Medikament Naltrexon und dessen Wirkung sind zahlreiche Studien durchgeführt worden, deren Ergebnisse jedoch teilweise voneinander abweichen. Volpicelli JR et al. testeten das Medikament (50 mg einmal täglich) 12 Wochen lang an 70 männlichen alkoholabhängigen Patienten. Die Probanden berichteten über ein signifikant geringeres Verlangen nach Alkohol und insgesamt einem reduzierten Alkoholkonsum. 23 % erlitten trotz dessen einen Rückfall. Nach seinen Untersuchungen kam das Team zum Ergebnis, dass Naltrexon ein effektives und sicheres Medikament bei der Behandlung der Alkoholabhängigkeit sei, das teilweise Rückfälle verhindern kann [94]. Laut Garbutt J kann Naltrexon bei Alkoholabhängigen effektiv das Risiko eines Rückfalls sowie die Frequenz des Alkoholkonsums reduzieren, jedoch weniger effektiv die Abstinenz, also den kompletten Verzicht auf Alkohol, fördern [95]. Laut Sudakin D werden nach Einnahme einer 50 mg Dosis 95 % der Opioidrezeptoren besetzt. Bei kontinuierlicher Einnahme verlängert sich die Halbwertszeit nach dem siebten Einnahmetag auf etwa zehn Stunden und hat somit einen positiven Effekt bei alkohol- oder opioidabhängigen Patienten [96].

Krystal JH et al. sind in ihrer Studie zum gegenteiligen Ergebnis gekommen. Trotz dessen Naltrexon von der FDA für die Therapie der Alkoholabhängigkeit zugelassen wurde, ist laut Krystal JH et al. die Wirkung ungewiss. Ihre Untersuchung umfasste 627 alkoholabhängige Patienten, die in unterschiedlichen Gruppen unterteilt wurden: Gruppe 1: Einnahme von 50 mg pro Tag Naltrexon über 12 Monate, Gruppe 2: 3 Monate Naltrexon 50 mg pro Tag und 9 Monate Placebo, Gruppe 3: 12 Monate Placebo. Nach der 12-monatigen Testphase konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der Anzahl der eingenommen alkoholischen Getränke und der Anzahl der Tage, an denen konsumiert wurde, festgestellt werden. Da das Team keinen Effekt durch das Medikament (50 mg pro Tag) nachweisen konnte, befürworten sie Naltrexon bei der Therapie der Alkoholabhängigkeit nicht [97].

Das Ergebnis von Krystal JH et al. gibt den Anlass, die Dosis zu steigern, um einen wirksamen Effekt zu erzielen. Daher wurden Einnahmemengen von 150 mg und 300 mg simuliert (Abb. 26).



**Abbildung 26: Simulation der Einnahme von Naltrexon 150 und 300 mg pro Tag**

Die Wirkstoffkonzentration nach Gabe der 150 mg Dosis erreicht das therapeutische Fenster und fällt nach etwa 12 Stunden unterhalb der minimalen wirksamen Grenze ab. Die höhere Dosis von 300 mg führt zu einem noch längeren Aufenthalt des Wirkstoffes im gewünschten Bereich. Zu keinem Zeitpunkt wird die toxische Schwelle überschritten, sodass das Medikament trotz Dosissteigerung gut verträglich zu sein scheint. Eine Studie in denen eine höhere Dosis von 150 mg einmal täglich getestet wurde, konnte eine Reduzierung des täglichen Alkoholkonsums und eine gute Verträglichkeit nachweisen [98]. Insgesamt kommt es bei Einnahme des Medikamentes kaum zu unerwünschten

Nebenwirkungen. Diese treten nur bei Applikation von größeren Mengen von 300 mg pro Tag oder mehr auf [99].

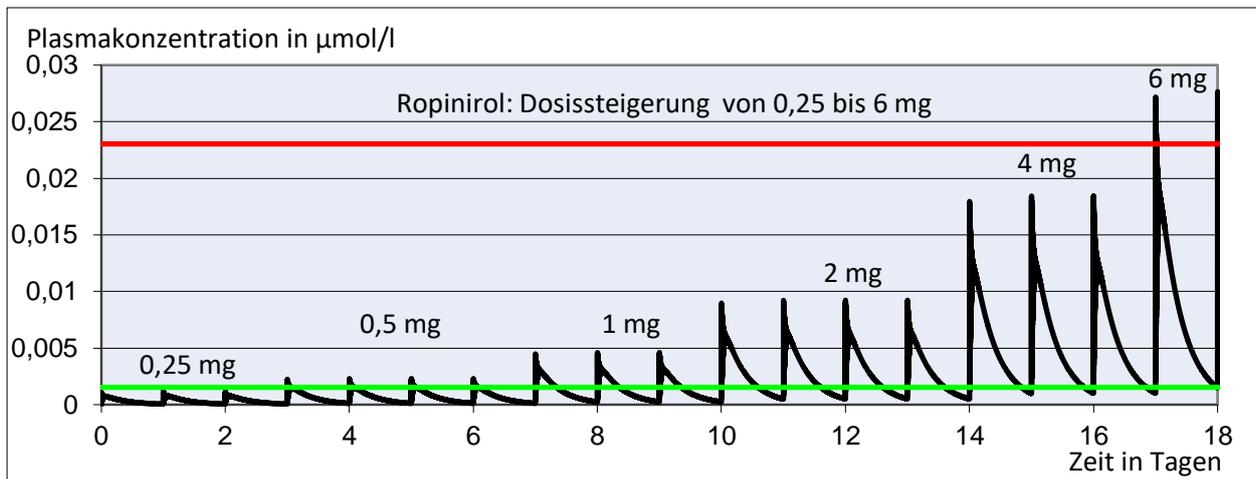
Fasst man die Ergebnisse der Untersuchungen zusammen, so kann mit Naltrexon (50 mg pro Tag) die gewünschte Wirkung erzielt werden, sofern das Medikament kontinuierlich eingenommen wird. Sollte dennoch der Effekt ausbleiben, wäre eine Dosissteigerung möglich, die laut Simulation bis zu 150 mg betragen kann, ohne dabei das Risiko unerwünschter Nebenwirkungen zu erhöhen. Man sollte jedoch bedenken, dass sich die Halbwertszeit bei regelmäßiger Einnahme verlängert und das Medikament daher länger wirksam sein kann [96]. Höhere Dosen (300 mg pro Tag oder mehr) sollten daher vermieden werden, da eine Gefahr hepatozellulärer Schäden besteht [99].

### 3.15. Ropinirol

Ropinirol ist ein Arzneimittel aus der Gruppe der Dopaminagonisten und wird in der Therapie von Morbus Parkinson und dem Restless-Leg-Syndrom (RLS) eingesetzt. Als Agonist der D<sub>2</sub>- und D<sub>3</sub>-Dopaminrezeptoren im Gehirn, stimuliert es die Dopaminfreisetzung und mildert somit die für die Parkinsonkrankheit und RLS charakteristischen Dopaminmangel. Bei Behandlung des RLS erfolgt eine einmal tägliche Einnahme des Medikamentes. Es handelt sich dabei um eine neurologische Erkrankung, die mit Missempfindungen wie Kribbeln, Spannen oder anderen unangenehmen Gefühlen in den Beinen und Füßen einhergeht, vorrangig am Abend oder in der Nacht. Die betroffenen Patienten haben aufgrund dieser Gefühlsstörungen den ständigen Drang nach Bewegung, um die Muskulatur zu entspannen oder zu dehnen, wodurch die Schlafqualität enorm leidet.

Die Therapie startet an den ersten beiden Tagen der ersten Woche mit der initialen Dosis von 0,25 mg, an den restlichen Tagen erfolgt eine Verdopplung auf 0,5 mg. In Woche zwei wird die Einnahmemenge weiter erhöht, bis die optimale Wirkung erreicht wird. Im Durchschnitt werden 2 mg einmal täglich eingenommen, eine Dosiserhöhung ist bis zu einem Maximalwert von 6 mg möglich. Die Einnahme erfolgt ein bis drei Stunden vor dem Zubettgehen. Die Halbwertszeit des Medikamentes beträgt circa sechs Stunden [26,37,36].

Die Simulation erfolgte anhand der oben beschriebenen Dosissteigerungen bis zum Höchstwert von 6 mg (Abb. 27).



**Abbildung 27: Simulation der Einnahme von Ropinirol 0,25 bis 6 mg pro Tag**

Die Wirkstoffkonzentrationen der Dosen 0,5 bis 6 mg erreichen den therapeutisch wirksamen Bereich. Die Einnahmemenge von 6 mg überschreitet die minimale toxische Grenze kurzzeitig, sodass das Risiko unerwünschter Nebenwirkungen steigen kann. Die initiale Dosis von 0,25 mg tangiert die minimale therapeutische Konzentration. Da diese Dosis zum Therapieeinstieg, Gewöhnung des Patienten an das Medikament und noch nicht als wirksame Konzentration angesehen wird, scheint der Verlauf der Plasmakonzentration gerechtfertigt. Laut grafischer Darstellung scheinen die Dosen von 1 bis 4 mg die gewünschte Wirkung zu erzielen, da sich die Wirkstoffkonzentrationen für ein Zeitfenster von mindestens acht Stunden (entspricht der normalen Schlafdauer) im therapeutischen Bereich befinden. Die geringere Einnahmemenge von 0,5 mg scheint nur kurzzeitig effektiv aber nicht ausreichend lang zu wirken.

Zur Therapie des RLS mit Ropinirol wurden zahlreiche Untersuchungen durchgeführt, deren Ergebnisse zum Großteil mit denen der Simulation übereinstimmen. Bogan RK et al. testeten das Medikament (0,25 - 4 mg vor dem Zubettgehen) und konnten signifikante Verbesserungen der RLS-Symptome und eine gute Verträglichkeit nachweisen [100]. Zum identischen Resultat kamen Allen R et al. [101]. Comella CL konnte ebenfalls eine Verbesserung der RLS-Symptome, der Schlaf- und dadurch auch der Lebensqualität der Betroffenen feststellen. Die übliche und effektive Dosierspanne liegt bei 1 - 5 mg vor dem Zubettgehen [102]. Laut Kushida CA ist das Arzneimittel auch bei Applikation höherer Dosen (6 mg pro Tag) gut verträglich. So musste nur einer von 14 Patienten die Einnahme aufgrund von Übelkeit, Erbrechen und Schwindel abbrechen [44].

Die Studienergebnisse können durch die Simulationsergebnisse im Großen und Ganzen bestätigt werden. Das empfohlene Einnahmeschema sollte mit einer initialen Dosis von 0,25 oder 0,5 mg begonnen und dann in kleinen Schritten, wenn notwendig bis auf 4 mg erhöht werden. Da sich das Medikament in Dosen bis zu 4 mg als wirksam erwiesen hat, sollte auf die Maximaldosis von 6 mg verzichtet und nur in Ausnahmefällen zurückgegriffen werden. Der Effekt der Wirkung sollte die möglichen Nebenwirkungen überwiegen. Patienten, die von der 6 mg Dosis positiv profitieren könnten, ohne von unerwünschten Nebenwirkungen betroffen zu sein, sind diejenigen mit schnellem Metabolismus des Medikamentes (siehe 4.1.7.) oder mit erhöhter Körpermasse (siehe 4.1.3.).

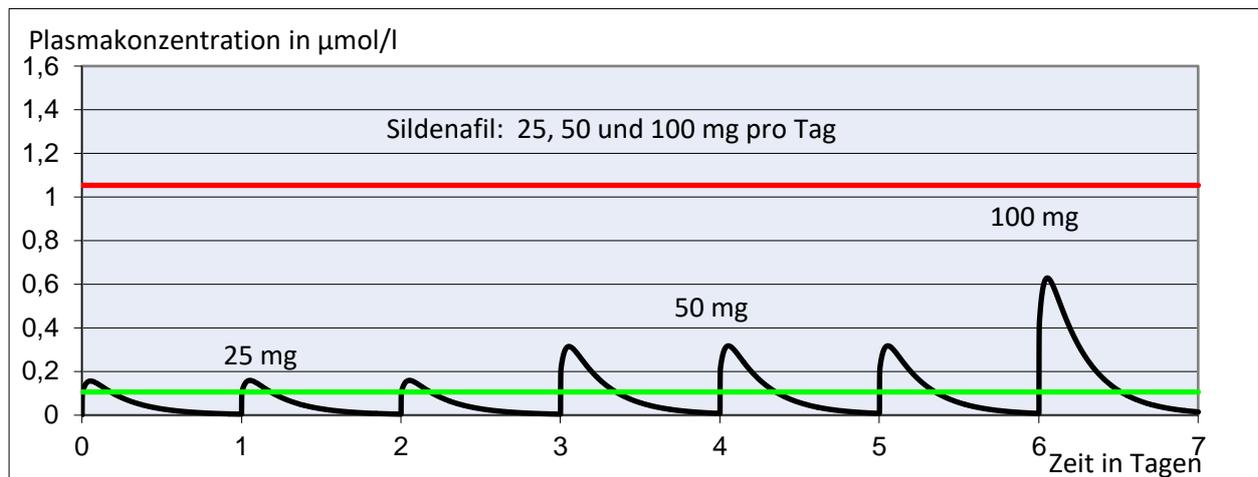
### 3.16. Sildenafil

Sildenafil ist ein Medikament, das bei erektiler Dysfunktion (gestörter Erektionsfähigkeit des Mannes) eingesetzt wird. Es gehört zur Gruppe der Phosphodiesterase-Typ 5-(PDE-5)-Hemmer mit gefäßerweiternder Funktion. Nach sexueller Stimulation kommt es im Corpus cavernosum (Penisschwellkörper) zur Freisetzung von Stickstoffmonoxid, wodurch eine Aktivierung der Guanylatcyclase und eine anschließende Erhöhung des zyklischen Guanosinmonophosphates (cGMP) ausgelöst wird. Das cGMP führt zu einer Vasodilatation der glatten Muskulatur des Corpus cavernosum und sorgt somit für einen Bluteinstrom. Durch die Phosphodiesterase vom Typ 5 wird das cGMP schließlich wieder abgebaut. Sildenafil als selektiver PDE-5-Inhibitor erhöht den cGMP-Spiegel, steigert damit den Bluteinstrom in den Penis und stellt somit die Erektionsfähigkeit wieder her [36].

Die Einnahme erfolgt einmal pro Tag, eine Stunde vor dem Geschlechtsverkehr. Die empfohlene Dosierspanne liegt bei 25 - 100 mg. Die übliche Dosis beträgt 50 mg, die maximale 100 mg. Die Halbwertszeit beläuft sich auf vier Stunden [70].

Die Simulation erfolgte mit den Dosen von 25, 50 und 100 mg (Abb. 28). Alle Wirkstoffkonzentrationen erreichen den gewünschten Bereich, je nach Dosis unterschiedlich lang, sodass sich alle Einnahmemengen als wirksam zu erweisen scheinen. Zu keiner Zeit wird die toxische Konzentrationsgrenze überschritten, sodass Nebenwirkungen vermutlich gering sind. Die am häufigsten in klinischen Studien beschriebenen Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen, Rötungen (Flush) und

Hitzegefühl des Oberkörpers, Magen-Darm-Beschwerden, Rhinitis, Schwindel, Übelkeit, Sehstörungen und Veränderung des Farbsehens (Blau) [36].



**Abbildung 28: Simulation der Einnahme von Sildenafil 25, 50 und 100 mg pro Tag**

Durchgeführte klinische Untersuchungen zum Sildenafil ergaben die folgenden Ergebnisse. Laut Eardley I et al. setzte nach der Einnahme des Medikamentes (50 und 100 mg) und visueller sexueller Stimulation die Wirkung im Durchschnitt nach etwa 30 Minuten ein und hielt bis zu vier Stunden an [103]. Gingell C et al. kamen zum Ergebnis, dass bei 100 mg Sildenafil die Wirkung länger als ursprünglich angenommen anhält und das Arzneimittel noch 12 Stunden nach Einnahme effektiv zu sein scheint [104]. Moreira SG Jr et al. fokussierten sich in ihrer Studie auf das Auftreten von Nebenwirkungen bei der Einnahme von Sildenafil. In ihren Untersuchungen traten am häufigsten Flush, Kopfschmerz und Rhinitis auf, die jedoch nur von kurzer Dauer und milder Form waren. Das Team kam jedoch zu der Erkenntnis, dass Nebenwirkungen häufiger auftreten, als ursprünglich angenommen und dass ein enger Zusammenhang zwischen dem Auftreten und der Einnahme höherer Dosen besteht [105].

Da die Wirkung des Medikamentes nur für einen kurzen Zeitraum (Phase des Geschlechtsverkehrs) erforderlich ist, sind die geringeren Dosen von 25 und 50 mg mehr als ausreichend, um die gewünschte Wirkung zu erzielen, sodass auf die Maximaldosis bedenkenlos verzichtet und so ein sicheres Wirkprofil erreicht werden kann.

### 3.17. Valsartan

Valsartan, ebenso zur Wirkstoffgruppe der Sartane gehörend, wird zur Therapie von Bluthochdruck, leichter bis mittelschwerer Herzinsuffizienz und vor kurzem

eingetretenem Herzinfarkt (12 Stunden bis 10 Tage) eingesetzt. Der Wirkmechanismus gleicht dem bereits oben beschriebenen Sartan.

Die Dosisangaben variieren je nach Anwendungsgebiet. Bei Therapie der Hypertonie beträgt die initiale Dosis 80 - 160 mg, die übliche Dosis 160 - 320 mg einmal täglich. Die maximale Dosis von 320 mg pro Tag sollte nicht überschritten werden. Die Halbwertszeit liegt bei sechs Stunden [36,70].

Die Simulation erfolgte anhand des Dosierungsschemas der Hypertonie mit den Mengen von 80, 160 und 320 mg einmal täglich (Abb. 29).

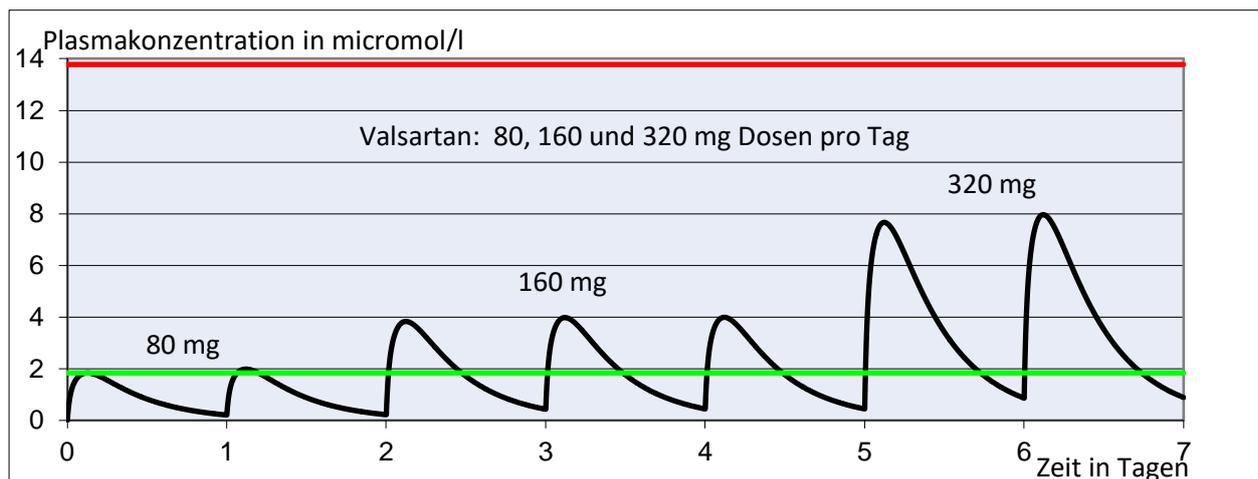


Abbildung 29: Simulation der Einnahme von Valsartan 80, 160 und 320 mg pro Tag

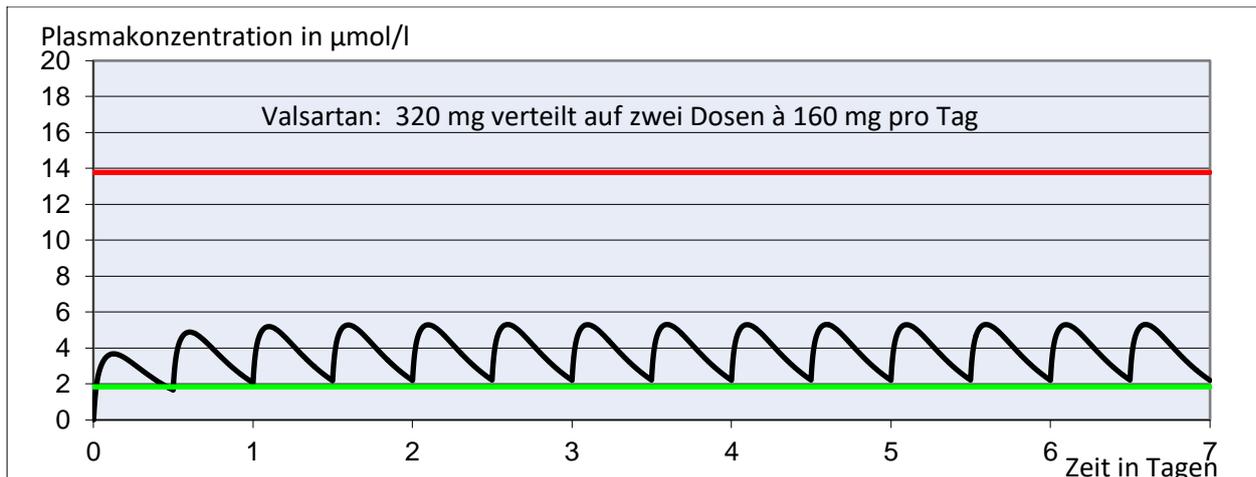
Alle Wirkstoffkonzentrationen erreichen den therapeutisch wirksamen Bereich, wobei die niedrigste Dosis von 80 mg die minimale therapeutische Konzentration nur kurzzeitig tangiert. Die Dosis von 160 mg erreicht den therapeutischen Bereich, verlässt diesen aber bereits nach etwa der Hälfte des Tages. Die maximale Einnahmemenge von 320 mg zeigt einen langanhaltenden Aufenthalt des Wirkstoffes im therapeutischen Fenster. Zu keiner Zeit wird die toxische Konzentrationsschwelle überschritten, sodass das Risiko unerwünschter Nebenwirkungen, zu denen häufig Schwindel und Hypotonie und gelegentlich unter anderem Husten, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erschöpfung zählen, gering zu sein scheint [36,106].

Laut Grafik scheint eine einmal tägliche Dosis von 80 mg als auch von 160 mg aufgrund der nur kurzen Aufenthaltsdauer des Wirkstoffes im therapeutischen Bereich nicht ausreichend, um über einen Zeitraum von 24 Stunden antihypertensiv zu wirken. Dies scheint insbesondere der Fall bei Patienten mit schnellen Um- und Abbau des Wirkstoffes (siehe 4.1.7.), mit abweichenden Körpergewicht und -größe (siehe 4.1.3.) oder aber auch

variierenden zirkadianen Rhythmus des Blutdruckes (siehe 4.1.2.) zu sein. Eine zufriedenstellende Wirkung scheint von der Maximaldosis von 320 mg auszugehen.

Die anfängliche Annahme der unzureichenden Wirkung bei einer Dosis von 80 und 160 mg einmal täglich, konnte jedoch durch die Ergebnisse zahlreicher klinischer Studien zumindest teilweise widerlegt werden. So stellte sich bei Untersuchung von Hedner T et al. heraus, dass sich bei initialer Dosis von 80 mg mit anschließender Steigerung auf 160 mg eine signifikante Reduzierung des Bluthochdruckes einstellte [107]. Black HR et al. testeten Valsartan ebenfalls in den Mengen von 80 mg und folgend 160 mg einmal täglich, als auch die zweimal tägliche Gabe von 80 mg. Alle Einnahmeschemata konnten eine ausreichende Reduktion des hypertonen Blutdruckes erreichen, wobei sich kein signifikanter Unterschied zwischen einmal oder zweimal täglicher Gabe nachweisen ließ [108]. Suzuki K und Aizawa Y verglichen in ihrer Studie die Einnahme von 320 mg des Medikamentes einmal täglich und zweimal täglich à 160 mg, konnten jedoch auch keine signifikanten Unterschiede feststellen [109]. Die Studie von Kjeldsen SE et al. demonstrierte, dass Valsartan eine hohe Affinität zum AT<sub>1</sub>-Rezeptor besitzt und nur sehr langsam von diesem dissoziiert. Obwohl der Wirkstoffspiegel nach 24 Stunden bereits um 90 % gefallen ist, reduzierte sich die Angiotensin-II-Inhibition nach der gleichen Zeit nur um 40 %. Die Messungen zeigten, dass die Blockade des Rezeptors bis zu 24 Stunden nach Einnahme einer Dosis anhält. In einer weiteren Studie konnte nachgewiesen werden, dass das Medikament dosisabhängig wirkt. Eine Steigerung der Dosis bewirkt jedoch eher eine Verlängerung der Wirkdauer als eine Steigerung der Wirkung. So stellte sich bei Einnahme von 320 mg Valsartan ein größerer antihypertensiver Effekt ein, als bei Gabe von 80 oder 160 mg. Dies machte sich besonders am Ende des Dosierungsintervalls bemerkbar, sodass kardiovaskuläre Ereignisse, die durch einen frühmorgendlichen Anstieg des Blutdruckes hervorgerufen werden, durch eine 360 mg Dosis minimiert werden konnten [110]. Auch Weir MR et al. testeten die tägliche Einnahme von 80, 160 und 320 mg Valsartan und stellten fest, dass sich 160 mg wirksamer als 80 mg erwiesen und kamen zu dem Ergebnis, dass die blutdrucksenkende Wirkung mit der Dosishöhe korreliert und höhere Dosen daher zu präferieren sind [111].

In Anlehnung an die Untersuchungen von Suzuki K und Aizawa Y wurde eine Simulation der Einnahme von 320 mg verteilt auf zwei Dosen à 160 mg zweimal täglich (morgens und nachmittags) durchgeführt (Abb. 30).



**Abbildung 30: Simulation der Einnahme von Valsartan 320 mg verteilt auf zwei Dosen à 160 mg pro Tag**

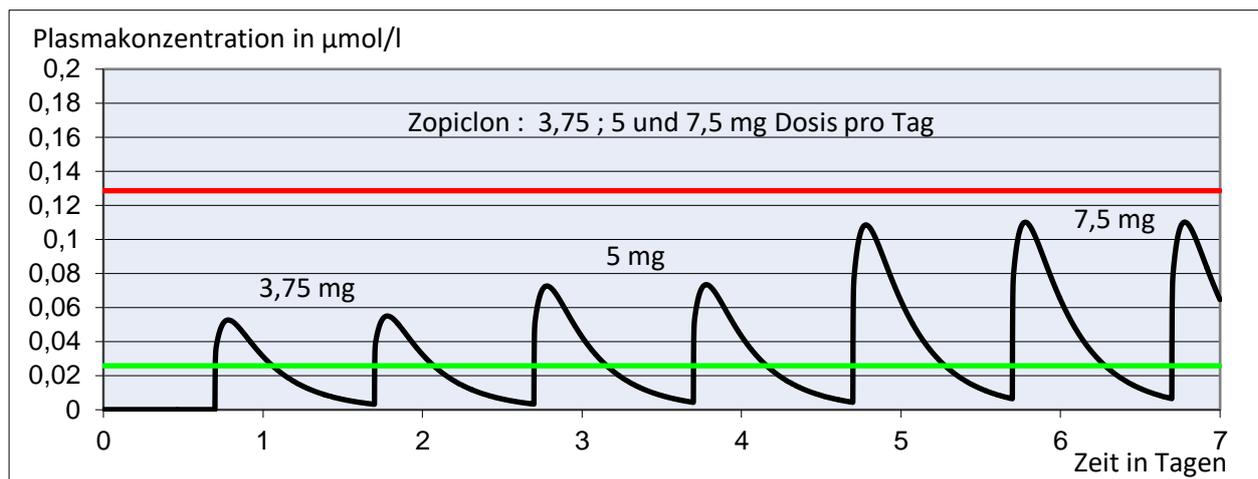
Die Grafik zeigt einen ununterbrochenen Aufenthalt des Wirkstoffes im gewünschten Bereich und vermittelt den Eindruck einer sehr effektiven und gut verträglichen Wirkung. Fasst man die Ergebnisse der klinischen Studien zusammen, so ist die minimale Dosis von 80 mg einmal täglich zu Beginn der Therapie als Einstieg mit anschließender Steigerung auf höhere Dosen empfehlenswert, um eine hypertensive Wirkung zu erzielen. Eine Therapie ohne Steigerung der 80 mg Dosis scheint jedoch nicht sinnvoll, da es beispielsweise im Falle eines schnellen Metabolisierungstypen (siehe 4.1.7.) aufgrund des nur kurzen Aufenthaltes im therapeutisch wirksamen Bereich, zum Verlust der Wirksamkeit bis hin zur Unwirksamkeit kommen oder aber auch das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse in den frühen Morgenstunden steigen könnte, insbesondere bei veränderten zirkadianen Rhythmus des Blutdruckes (siehe 4.1.2.). Die Dosen von 160 und 320 mg Valsartan täglich hingegen scheinen effizient wirksam und vor allem verträglich zu sein, da die Wirkstoffkonzentrationen im Bereich des therapeutischen Fensters verbleiben, ohne es zu überschreiten und gelten daher als zu präferierende Mengen. Einen Vorteil durch zweimalige Einnahme des Medikamentes scheint es jedoch nicht zu geben [109], auch wenn die Simulationsgrafik (Abb. 30) bei diesem Einnahmeschemata einen ununterbrochenen Aufenthalt des Wirkstoffes im gewünschten therapeutischen Bereich zeigt. Da Valsartan laut Studienuntersuchungen jedoch eine große Affinität zum AT<sub>1</sub>-Rezeptor besitzt, reicht die einmal tägliche Einnahme von 320 mg aus, um einen antihypertensiven Effekt zu bewirken und verbessert somit auch die Compliance der Patienten.

### 3.18. Zopiclon

Zopiclon wird ebenso zur Behandlung von Schlafstörungen eingesetzt, gehört zu den Non-Benzodiazepinen und besitzt sedierende, hypnotische und anxiolytische Eigenschaften, indem es über GABA-Rezeptoren im ZNS wirkt.

Die Einnahme erfolgt einmal täglich unmittelbar vor dem Schlafengehen, wird mit 3,75 mg begonnen und kann bei Bedarf auf 5 oder maximal 7,5 mg gesteigert werden. Die Halbwertszeit beträgt fünf Stunden [36,70].

Die Simulation (Abb. 31) wurde mit allen oben genannten Dosierungen durchgeführt.



**Abbildung 31: Simulation der Einnahme von Zopiclon 3,75; 5 und 7,5 mg pro Tag vor dem Schlafengehen**

Die Grafik zeigt, dass alle Mengen das therapeutische Fenster erreichen und es je nach Dosis erst nach einigen Stunden wieder verlassen. Auffällig ist, dass die Maximaldosis von 7,5 mg eine sehr lange Wirkdauer hat, die bis in den späten Morgenstunden des folgenden Tages anhält und vermutlich zur Schläfrigkeit oder Unkonzentriertheit am Folgetag führen kann.

Betrachtet man die Studienlage zu Zopiclon so fällt auf, dass die Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit des Medikamentes vergleichbar sind. Hajak G wies nach, dass Zopiclon in einer Dosis von 7,5 mg effektiv wirkt, gut verträglich ist und eine sehr gute Alternative zu Schlafmitteln aus der Gruppe der Benzodiazepine darstellt. Als Nebenwirkung zeigte sich vorrangig nur eine bittere Geschmacksveränderung im Mund [112]. Identische Resultate erzielten Fleming JA et al. bei Untersuchung der 7,5 mg Dosis [113]. Die Studie von Billiard M et al. hingegen wies nach Einnahme von 7,5 mg neben der Geschmacksveränderung auch noch Nebenwirkungen in Form von

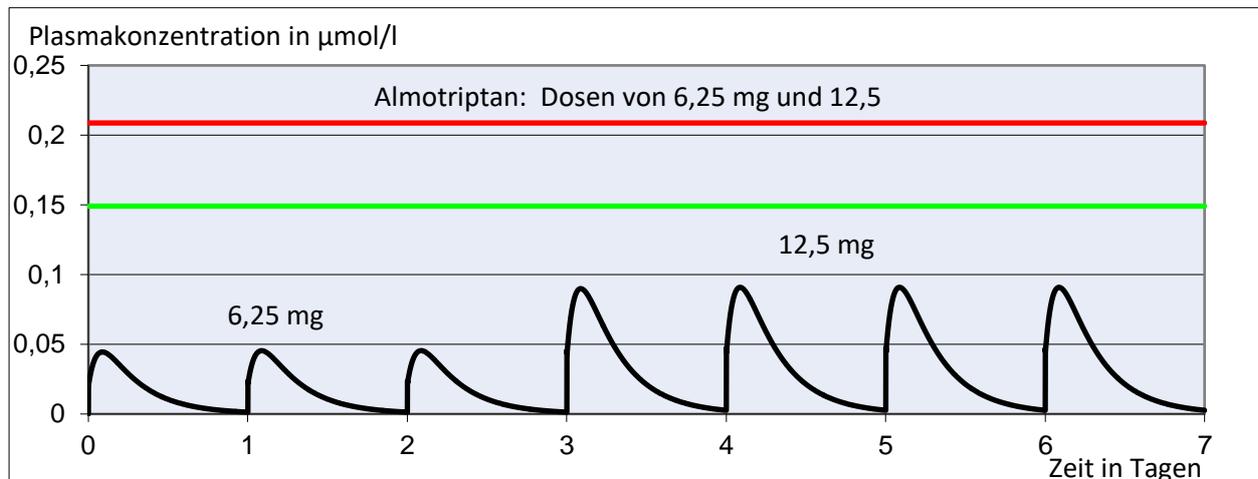
Konzentrationschwierigkeiten und Unruhe nach [114]. In den Untersuchungen von Nair NP et al. wurde Zopiclon in Dosen von 3,75; 7,5; 11,25 und 15 mg getestet. Eine Verbesserung der Schlafqualität konnte bei allen Einnahmemengen bewiesen werden, jedoch erhöhte sich das Risiko von Nebenwirkungen hier erst bei 11,25 und 15 mg. Daher präferiert das Team 7,5 mg als optimale Dosis [115].

In Anbetracht der Studienergebnisse ist die Dosis von 7,5 mg die favorisierte Einnahmemenge, jedoch konnten in einigen Untersuchungen hier unerwünschte Nebenwirkungen nachgewiesen werden. Auch die Simulation zeigt, dass die Wirkdauer bis in den späten Morgenstunden des Folgetages anhält und zu Konzentrationsproblemen führen könnte. Zopiclon hat die Aufgabe, die Schlafqualität nur für ein Zeitfenster von etwa sechs bis acht Stunden zu verbessern. Dieses Zeitfenster wird laut Simulationsgrafik auch bei Einnahme von 3,75 und 5 mg erreicht und der schlaffördernde Effekt durch Studien bestätigt [115], sodass diese Einnahmemengen als optimale und vor allem sichere Dosen zur Behandlung von Schlafstörungen empfohlen werden sollten.

### 3.19. Almotriptan

Almotriptan gehört zur Gruppe der Triptane und wird zur Behandlung von akuten Kopfschmerzen bei Migräneanfällen und damit verbundenen Symptomen angewendet. Der Pathomechanismus der Migräne konnte bislang noch nicht vollständig geklärt werden und stützt sich auf verschiedene Anhaltspunkte. Sicher ist, dass die Blutgefäße des Gehirnes während eines Migräneanfalls stark erweitert sind. Durch Aktivierung von Schmerz- und Dehnungsrezeptoren des Nervus trigeminus, die in den Wänden der Gefäße lokalisiert sind, wird der Reiz an die Großhirnrinde weitergeleitet und führt somit zu einem Schmerzempfinden. Almotriptan wirkt als selektiver Agonist an Serotonin-5-HT-Rezeptoragonisten, der zur Vasokonstriktion der Hirngefäße führt, die Weitergabe von Schmerzsignalen an das Gehirn stoppt und die Freisetzung von Mediatoren, die zu typischen Migränesymptomen wie Übelkeit oder Lichtempfindlichkeit führen, verhindert. Das Medikament hat eine Halbwertszeit von etwa vier Stunden. Die empfohlenen Dosen liegen bei 6,25 und 12,5 mg, einzunehmen bei Auftreten der ersten Migräneanzeichen [37,116].

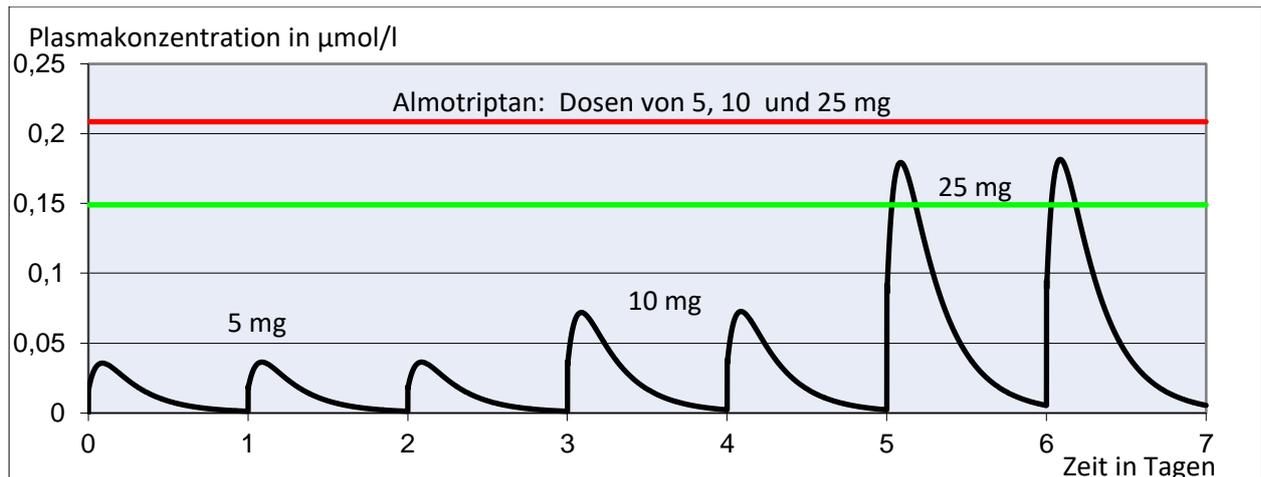
Die Simulation erfolgte mit den oben genannten Dosen (Abb. 32). Auffällig ist, dass keine der beiden Wirkstoffkonzentrationen das therapeutische Fenster erreicht und das Medikament in diesen Einnahmemengen nicht effektiv wirksam zu sein scheint.



**Abbildung 32: Simulation der Einnahme von Almotriptan 6,25 und 12,5 mg pro Tag**

Die aktuelle Studienlage beweist jedoch das Gegenteil. Seit dem das Medikament 2001 auf dem Markt erschienen ist, wurden zahlreiche Untersuchungen an Migränepatienten durchgeführt und die Effektivität und Sicherheit bestätigt. Dabei gilt das Arzneimittel als Triptan mit der geringsten Rate an auftretenden Nebenwirkungen und der besten Ansprechbarkeit hinsichtlich der Wirkung [116]. Dahlöf C et al. testeten Almotriptan in Dosen von 2; 6,25; 12,5 und 25 mg, eingenommen bei den ersten Anzeichen der Migräne. Dabei stellte sich die 6,25 mg Dosis als die minimal effektivste heraus, die 12,5 mg Dosis als zu präferierende Menge [117]. Auch Keam SJ et al. kamen zum identischen Ergebnis und konnten die Dosis von 12,5 mg als effektiv wirksam bestätigen [118].

Die effektive Wirkung der 6,25 und 12,5 mg wurde in zahlreichen Studien an Migränepatienten bewiesen, kann jedoch durch das Simulationsergebnis nicht bestätigt werden. Die Simulation scheint demzufolge fehlerhaft zu sein. Zur Fehleranalyse wurden in Studien gemessene maximale Wirkstoffkonzentrationen ( $C_{max}$ ) mit den simulierten Werten verglichen. McEwen J et al. testeten das Medikament in Dosen von 5 bis 200 mg an 23 männlichen Probanden. Nach Einnahme von 5 mg wurde eine  $C_{max}$  von 18 ng/ml nach 10 mg von 33,0 ng/ml und nach 25 mg von 103,0 ng/ml gemessen [119]. Um diese Werte mit den Plasmakonzentrationen dieser Arbeit vergleichen zu können, wurden die Dosen 5,10 und 25 mg simuliert (Abb. 33).



**Abbildung 33 : Simulation der Einnahme von Almotriptan 5, 10 und 25 mg pro Tag**

Anschließend wurden die Messwerte aus der Studie (angegeben in ng/ml) in der in dieser Arbeit verwendeten Einheit Micromol/ Liter ( $\mu\text{mol/l}$ ) umgerechnet (mithilfe der Molaren Masse des Stoffes (g/mol)), um die Werte in den direkten Vergleich stellen zu können.

Beispielrechnung anhand der 5 mg Dosis ( $C_{\text{max}} = 18 \text{ ng/ml}$ ):

$$18 \text{ ng/ml} = 18 \mu\text{g/l}$$

$$\frac{0,018 \mu\text{g/l}}{335,464 \text{ g/mol}} = 0,053 \mu\text{mol/l Blutplasmakonzentration nach Einnahme von 5 mg}$$

Tabelle 5 (Tab. 5) fasst die gemessenen Werte der Studie und die berechneten Werte aus der Simulation zusammen und gibt Auskunft zu deren Abweichungen.

**Tabelle 5: Zusammenfassung der gemessenen  $C_{\text{max}}$  der Studie und der berechneten  $C_{\text{max}}$  der Simulation von Almotriptan**

Dosis in mg	$C_{\text{max}}$ in $\mu\text{mol/l}$ Studie	$C_{\text{max}}$ in $\mu\text{mol/l}$ Simulation	Abweichung in %
5	0,053	0,036	32
10	0,098	0,071	28
25	0,307	0,178	42

Die Abweichungen zwischen den gemessenen Wirkstoffkonzentrationen der Studie und den berechneten Werten der Simulation können unterschiedliche Ursachen haben. So nahmen an der Studie 23 Probanden zwischen 19 und 46 Jahren teil. Laut Studien kommt es bei männlichen Probanden mit zunehmenden Alter zu Verlängerung der Halbwertszeit [26]. Dies könnte ein möglicher Grund für die abweichenden Werte sein. Weiterhin bekamen die Studienteilnehmer zwei Stunden nach der Einnahme des Medikamentes ein leichtes Frühstück, vier Stunden danach ein leichtes Mittagessen und neun Stunden

nach der Applikation ihr Abendessen. Die Simulation hingegen erfolgte ohne jeglichen Einfluss von Nahrungsmitteln, sodass hier Unterschiede bezüglich der LADME-Prozesse auftreten könnten. Laut einer Studie von Jansat JM et al. haben die nahrungsbedingten Schwankungen der pharmakokinetischen Parameter des Medikamentes jedoch keinen signifikanten Einfluss [120]. Zusätzlich weicht die gemessene Halbwertszeit von drei Stunden mit der in der Simulation verwendeten Zeit von vier Stunden ab und kann ebenfalls Grund für die unterschiedlichen Werte der Wirkstoffkonzentrationen sein [119]. Trotz dessen zwischen den Messwerten von McEwen J et al. und den berechneten Werten des Simulationsprogrammes diese Abweichungen bestehen, wird ersichtlich, dass nur die Wirkstoffkonzentrationen nach Applikation der 25 mg Dosis ( $C_{\max}$  Studie:  $0,307 \mu\text{mol/l}$  und  $C_{\max}$  Simulation:  $0,178 \mu\text{mol/l}$ ) in der Lage sind, die minimale wirksame Konzentration von  $0,15 \mu\text{mol/l}$  zu erreichen, was vermuten lässt, dass die Angabe des therapeutischen Fensters von Schulz M et al. [35] nicht korrekt ist. Da in den Fachinformationen kein anderer Wert für das therapeutische Fenster ermittelt werden konnte, kann die genaue Auswertung hinsichtlich der Wirkung des Medikamentes daher nicht erfolgen. Die empfohlenen Einnahmemengen von 6,25 und 12,5 mg wurden jedoch durch zahlreiche Studien als effektiv wirksam und gut verträglich bestätigt und sollten daher so beibehalten werden.

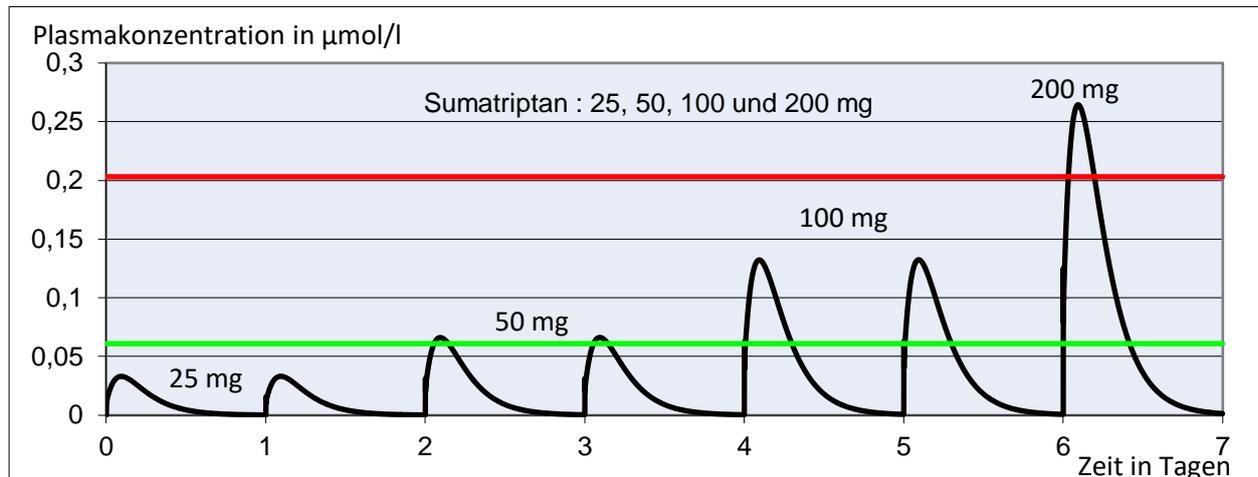
### 3.20. Sumatriptan

Sumatriptan gehört ebenso zur Gruppe der Triptane und wird zur Akutbehandlung von Migräneanfällen eingesetzt. Der Wirkmechanismus entspricht dem des oben beschriebenen Medikamentes Almotriptan.

Sumatriptan wird in Dosen von 25, 50 und 100 mg empfohlen. Die Höchstdosis von 200 mg sollte nicht überschritten werden. Die Plasmahalbwertszeit des Medikamentes beträgt 2,5 Stunden [26,36].

Die Simulation erfolgte anhand der empfohlenen Dosierungsvorschläge (Abb. 34). Die grafische Darstellung zeigt, dass nach Einnahme der 25 mg Dosis die minimale therapeutische Konzentration nicht erreicht wird und das Medikament daher unwirksam zu sein scheint. Die Wirkstoffkonzentration nach Applikation von 50 mg erreicht den gewünschten Bereich, jedoch nur kurzzeitig. 100 mg sorgen für einen längeren Aufenthalt von etwa acht Stunden im therapeutischen Fenster und können somit effektiv wirksam sein. Die Einnahme der Maximaldosis von 200 mg zeigt eine Überschreitung der

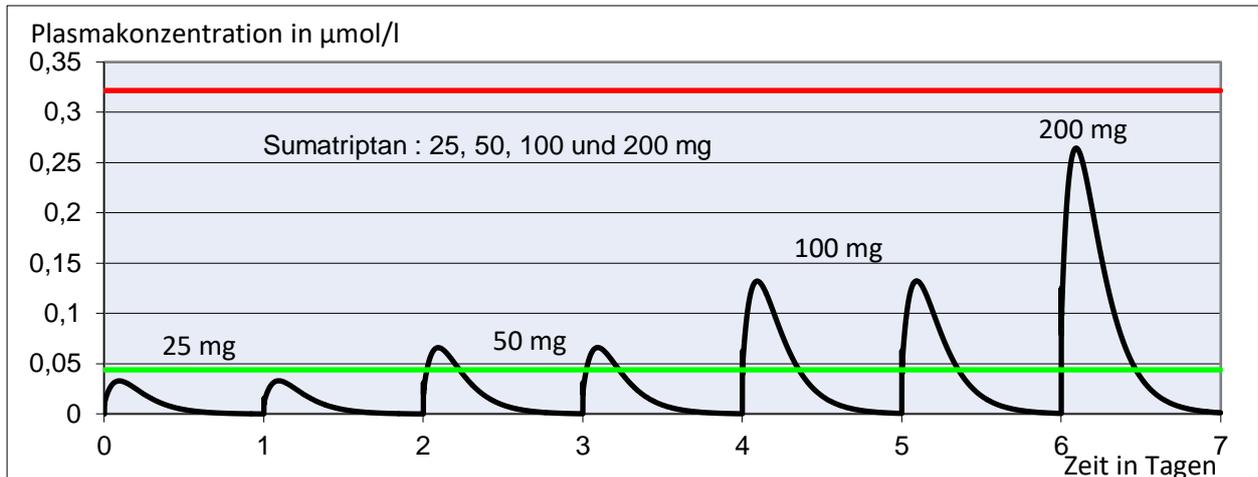
toxischen Konzentrationsschwelle, wodurch das Risiko unerwünschter Nebenwirkungen erhöht sein kann.



**Abbildung 34: Simulation der Einnahme von Sumatriptan 25, 50, 100 und 200 mg pro Tag**

Vergleicht man die Ergebnisse von durchgeführten Studien mit denen der Simulation sind diese nicht vollkommen identisch. McCrory DC und Gray RN untersuchten 25, 50 und 100 mg Dosen und konnten eine effektive Wirkung und eine gute Verträglichkeit bei allen Einnahmemengen nachweisen, wobei unerwünschte Nebenwirkungen mit der höheren Dosis von 100 mg in Verbindung gebracht wurden [121]. Auch Pfaffenrath et al. testeten die gleichen Einnahmeschemata. Alle Dosen konnten vier Stunden nach der Einnahme moderate bis schwere Kopfschmerzen mildern oder ganz beseitigen. Dabei erwiesen sich die höheren Dosen von 50 und 100 mg wirksamer als die minimale Dosis von 25 mg. Jedoch waren die niedrigeren Dosen weniger mit unerwünschten Nebenwirkungen assoziiert als die Höheren [122].

Die Resultate der Studien spiegeln hinsichtlich der Wirksamkeit niedriger Dosen nicht das Ergebnis der Simulation wieder, sodass der Eindruck einer fehlerhaften Simulation entsteht. Die Fehleranalyse ergab, dass das therapeutische Fenster laut der Studie von Brar Y und Saadabadi A bei 0,013 - 0,095 mg/l liegt [123] und nicht wie im Datensatz von Schulz M et al. angegeben bei 0,018 - 0,06 mg/l [35]. Hieraus wird ersichtlich, dass die therapeutischen Bereiche voneinander abweichen. Abbildung 35 (Abb. 35) zeigt die Simulation unter Verwendung des therapeutischen Fensters von 0,013 - 0,095 mg/l.



**Abbildung 35: Simulation der Einnahme von Sumatriptan 25, 50, 100 und 200 mg pro Tag mit geänderten therapeutischen Bereich**

Diese Simulation zeigt, dass die Wirkstoffkonzentration nach Einnahme der maximalen Dosis von 200 mg im Bereich des therapeutischen Fensters liegt, ohne dabei die toxische Konzentrationsschwelle zu überschreiten, entgegen der 200 mg Dosis in Abbildung 34 (Abb. 35). Die minimale Einnahmemenge von 25 mg bleibt jedoch trotz veränderten therapeutischen Bereiches unterhalb der minimalen gewünschten Wirkkonzentration. Die Annahme der fehlerhaften Simulierung bleibt demzufolge weiterhin bestehen.

Daher zog man gemessene maximale Plasmakonzentrationen aus klinischen Untersuchungen zum Vergleich heran. Tabelle 6 (Tab.6.) beinhaltet die Messwerte aus den verwendeten Studien (bereits in µmol/l umgerechnet) und die der durchgeführten Simulation.

**Tabelle 6: Zusammenfassung der gemessenen  $C_{max}$  der Studien und der berechneten  $C_{max}$  der Simulation von Sumatriptan**

Dosis in mg	$C_{max}$ in µmol/l Studie	$C_{max}$ in µmol/l Simulation	Abweichung in %
25	0,054 <sup>[124]</sup>	0,032	41
100	0,17 <sup>[125]</sup>	0,13	24
100	0,081-0,24 Ø 0,16 <sup>[36]</sup>	0,13	19

Es bestehen zwischen den Messwerten der Studien und der Simulation stets Abweichungen. Die Gründe für die Abweichungen können durch die unterschiedlichen Probandeneigenschaften hervorgerufen werden. So wiegen die Teilnehmer der Studie von Duquesnoy C et al. zwischen 70,8 und 97,3 kg (Mittelwert 82,1 kg) [124] und weichen vom Gewicht des Standardpatienten ab. In der Studie von Sternieri E et al. nehmen nicht nur

männliche sondern zusätzlich auch weibliche Probanden teil [125]. Bekanntlich bestehen zwischen dem weiblichen und dem männlichen Geschlecht pharmakokinetische Unterschiede (siehe 4.1.1.), die im Simulationsmodell keine Berücksichtigung finden. Das weibliche Geschlecht wird meist durch eine geringere Körpergröße und ein geringes Körpergewicht im Vergleich zum Männlichen charakterisiert, wodurch ein verändertes Blutvolumen und somit veränderte Verteilungsvolumina resultieren. Laut Fachinformationen sollen sich geschlechtsspezifische Aspekte jedoch nicht auf die Pharmakokinetik des Medikamentes auswirken [126].

Unabhängig von den Abweichungen ist jedoch auffällig, dass bei der Untersuchung von Duquesnoy C et al., nach Einnahme einer 25 mg Dosis eine maximale Serumkonzentration von 16,5 ng/ml (= 0,054 µmol/l) gemessen wurde [124]. Diese Konzentration erreicht die minimale therapeutische Grenze von 0,044 µmol/l jedoch nur knapp, sodass die gewünschte Wirkung ausbleiben oder nicht ausreichend sein könnte. Des Weiteren gibt der Fachinfo-Service® der Roten Liste nach Applikation von 100 mg des Medikamentes einen Wirkstoffkonzentrationsbereich von 24 - 71 ng/ml (= 0,081 - 0,24 µmol/l) an [36], wodurch deutlich wird, dass die Plasmaspiegel zwischen den Probanden, trotz Einnahme der gleichen Dosis (100 mg) stark variieren.

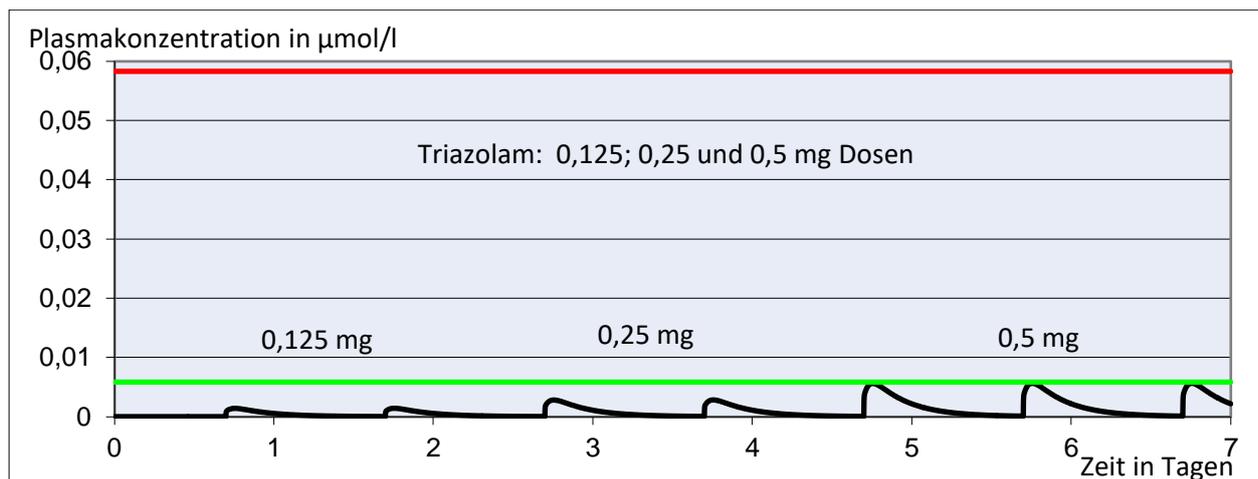
Zusammenfassend betrachtet, erweist sich das Medikament Sumatriptan laut Studienergebnissen in allen empfohlenen Einnahmemengen (25 - 200 mg pro Tag) als wirksam, wobei das Risiko des Auftretens von Nebenwirkungen mit zunehmender Dosis steigt. Ob die 200 mg Dosis nun die minimale toxische Konzentration übersteigt oder nicht, kann durch die zwei unterschiedlichen zur Verfügung stehenden therapeutischen Bereiche nicht abschließend geklärt werden, macht jedoch deutlich wie sehr sich das Ergebnis durch Änderung dieses Parameters verändert (siehe 4.1.15.). Die minimale Dosis von 25 mg könnte jedoch zu einer unzureichenden Wirkung führen, denn auch in klinischen Studien erreichte der Messwert nur sehr kurzzeitig den gewünschten Bereich. Im Falle eines fast metabolizer (siehe 4.1.7.) kann dies beispielsweise zum ausbleibenden Effekt führen. Eine ausreichende Wirksamkeit könnte jedoch bei älteren Patienten mit verlangsamten Metabolismus (siehe 4.1.5.2.), Kindern und Jugendlichen (siehe 4.1.5.1.) oder untergewichtigen Patienten (siehe 4.1.3.) erreicht werden. Die 50 und 100 mg Dosis scheinen bei klinisch gesunden Patienten als empfohlene Einnahmemengen angebracht.

### 3.21. Triazolam

Triazolam ist ein Medikament, das zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen genutzt wird. Im Durchschnitt wird es sieben bis zehn Tage lang angewendet. Es ist ein Benzodiazepinderivat, das im ZNS mit hoher Affinität an den Benzodiazepin-Bindungsstellen der GABA-Rezeptoren gebunden wird und allosterisch die inhibitorische Wirkung von GABA verstärkt. Dies hat unter anderem beruhigende, angstlösende, muskelentspannende und dementsprechend schlaffördernde Wirkungen [1].

Laut den amerikanischen Fachinformationen wie uptodate® wird das Medikament unmittelbar vor dem Zubettgehen in einer Dosis von 0,125 bis 0,25 mg eingenommen. Bei Nichtansprechen oder unzureichender Wirkung ist eine Dosiserhöhung bis maximal 0,5 mg möglich [70]. Deutschen Quellen wie dem Fachinfo-Service® der Roten Liste zufolge liegt die Dosierspanne nur bei 0,125 bis 0,25 mg. Die "Maximaldosis sollte wegen erhöhten Risikos inakzeptabler ZNS-Nebenwirkungen nicht überschritten werden" [36]. Zusätzlich sollte nach Einnahme eine ununterbrochene Schlafdauer von sieben bis acht Stunden gewährleistet werden [36]. Die Halbwertszeit beträgt etwa 5,5 Stunden [37].

Die Simulation erfolgte mit allen oben genannten Dosen (Abb. 36).



**Abbildung 36: Simulation der Einnahme von Triazolam 0,125; 0,25 und 0,5 mg vor dem Zubettgehen**

Besonders auffällig ist das sehr breite therapeutische Fenster, das von keiner der Einnahmemengen vollständig ausgefüllt wird. Die Dosen von 0,125 und 0,25 mg erreichen den gewünschten Bereich nicht, die Maximaldosis von 0,5 mg erreicht den Wirkbereich für einen Bruchteil des Zeitfensters von 24 Stunden. Die erstellte Simulation lässt vermuten, dass Triazolam nur in seiner Höchstdosis eine Wirkung erreichen kann,

die geringeren Einnahmemengen hingegen nicht. Toxische Wirkungen scheinen nicht aufzutreten. Aufgrund des sehr breiten therapeutischen Fensters könnte bei unzureichender Wirkung die Möglichkeit einer Dosiserhöhung ins Erwägung gezogen werden, ohne dabei ein erhöhtes Risiko von Nebenwirkungen einzugehen.

Bei Betrachtung der Studienlage wird man jedoch mit gegenteiligen Ergebnissen konfrontiert. Zwar konnte festgestellt werden, dass es bei Einnahme von 0,5 mg des Medikamentes zur Verbesserung des Schlafes und zum Anstieg der Schlafdauer kommt, jedoch die Dosis mit ernstzunehmenden Nebenwirkungen im Zusammenhang steht, wobei die am häufigsten diskutierte die anterograde Amnesie ist [127]. Auch Bixler EO et al. berichten sowohl bei 0,5 mg als auch 0,25 mg des Medikamentes von „Amnesie und anderen Merkfähigkeitsstörungen“ [128]. Eine Verringerung der Einnahmemenge auf 0,25 mg reduziert dabei weitaus stärker die Wirksamkeit, als die Häufigkeit unerwünschter Nebenwirkungen. Aus dem Bericht geht weiterhin hervor, dass aufgrund dieser Nebenwirkungen, die Zubereitung der 0,5 mg Dosis des Medikamentes in Deutschland, Frankreich und Italien eingestellt wurde und zu dessen Marktrücknahme führte. Das Team hält Triazolam „bedenklicher als andere Benzodiazepin-Schlafmittel“ [129].

Das Ergebnis der Simulation steht im Widerspruch mit den Ergebnissen der klinischen Studien. Dies vermittelt den Eindruck einer fehlerhaften Simulation. Eine mögliche Ursache dafür kann die Proteinbindung des Medikamentes sein. Das Simulationsmodell berücksichtigt als Bindungspartner nur das Albumin, nicht aber andere mögliche, bindende Proteine wie z.B. das Alpha-1-saure-Glykoprotein sind. Bei den meisten Benzodiazepinen gilt Albumin als primäres Bindungsprotein, bei Triazolam hingegen nicht. Untersuchungen von Kroboth PD et al. zeigten, dass keine Korrelation zwischen der Albuminkonzentration und der Triazolam-Bindungsrate besteht. Dies besagt, dass das Medikament an anderen Proteinen gebunden sein muss. Bewiesen werden konnte dies durch den Zusammenhang zwischen dem AAG-Level und der Bindungsrate von Triazolam: Stieg die AAG Konzentration, sank der Anteil an freien Triazolam im Blutplasma [130]. Dies kann begründen, weshalb sich die Simulierung von den Ergebnissen der klinischen Untersuchungen unterscheidet und muss daher als Kritikpunkt des Modells berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.1.16.).

Bezieht man sich auf die Ergebnisse der klinischen Studien so sollte man die Dosis des Medikamentes Triazolam so gering wie möglich halten, um das Risiko von

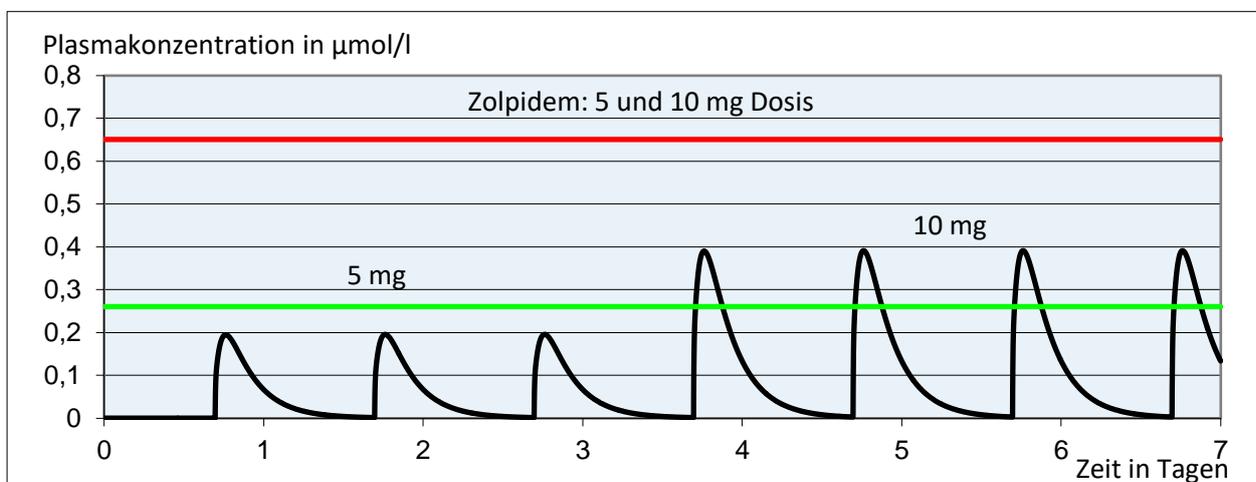
Nebenwirkungen, insbesondere die anterograden Amnesie niedrig zu halten. Auf eine Dosis von 0,5 mg sollte entgegen der amerikanischen Fachinformationen daher verzichtet werden. Zudem sollte der Patient sicher stellen, dass nach Einnahme von Triazolam eine ununterbrochene Schlafdauer von sieben bis acht Stunden gewährleistet wird, um das Risiko der Amnesie zu reduzieren. [36].

### 3.22. Zolpidem

Zolpidem, ein Imidazopyridin, ist ein zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen angewendetes Arzneimittel, dessen Wirkung durch Bindung an GABA-Rezeptoren im ZNS vermittelt wird. Die Einnahmedauer sollte vier Wochen nicht überschreiten.

Das Medikament wird unmittelbar vor dem Schlafengehen in einer 5 oder maximal 10 mg Dosis eingenommen. Die Halbwertszeit beträgt etwa drei Stunden [26,36].

Die Simulation erfolgte anhand des oben genannten Einnahmeschemas (Abb.37).



**Abbildung 37: Simulation der Einnahme von Zolpidem 5 und 10 mg vor dem Zubettgehen**

Die Simulation zeigt, dass nach Einnahme der 5 mg Dosis die Wirkstoffkonzentration das therapeutische Fenster nicht erreicht und daher keine effektive Wirkung zu erzielen scheint. Die Serumkonzentration nach Verabreichung von 10 mg erreicht hingegen den gewünschten Bereich für ein kurzes Zeitintervall von etwa fünf Stunden und scheint ausreichend, um Schlafstörungen effektiv behandeln zu können. Da das therapeutische Fenster nicht vollständig bis zur maximalen Grenze ausgefüllt wird, scheint bei Bedarf eine Dosiserhöhung zur Steigerung der Wirkung möglich zu sein.

Das Ergebnis der Simulation stimmt teilweise mit den Resultaten durchgeführter Studien überein. Laut Holm KJ und Goa KL ist Zolpidem effektiv wirksam und gut verträglich bei

Patienten mit Schlafstörungen. Das Team empfiehlt eine Dosis von 10 mg pro Tag [131]. Auch Priest et al. kommen zu identischen Resultaten und konnten nachweisen, dass das Medikament effektiv Schlafparameter wie die Schlafdauer oder die Einschlafzeit verbessert. Sie empfehlen ebenso eine Dosis von 10 mg, ältere Patienten sollten jedoch nur 5 mg einnehmen, um das Risiko möglicher Nebenwirkungen gering zu halten [132]. Die Ergebnisse der Studien und das Ergebnis der Simulation stimmen hinsichtlich der maximalen Dosis von 10 mg überein, nicht jedoch mit der 5 mg Einnahmemenge. Das gibt Grund zur Annahme, dass die Simulierung nicht korrekt ist. Zur Fehleranalyse wurden auch hier die maximalen Wirkstoffkonzentrationen aus der Simulation mit den in Studien gemessenen Werten (bereits in  $\mu\text{mol/l}$  umgerechnet) verglichen (Tab. 7).

**Tabelle 7: Zusammenfassung der gemessenen  $C_{\text{max}}$  der Studien und der berechneten  $C_{\text{max}}$  der Simulation von Zolpidem**

Dosis in mg	$C_{\text{max}}$ in $\mu\text{mol/l}$ Studie	$C_{\text{max}}$ in $\mu\text{mol/l}$ Simulation	Abweichung in %
5	0,13 [133]	0,19	46
5	0,19 [134]	0,19	0
10	0,55 [135]	0,39	29
10	0,41 [136]	0,39	4,8

Teilweise bestehen Abweichungen zwischen den gemessenen und den simulierten Werten. Gründe für diese Unterschiede liegen vermutlich in den individuellen Patientencharakteristika. Olubodun et al. testete in seiner Studie unter anderem acht männliche Probanden im Alter von 21 bis 42 Jahren, die ein Körpergewicht von 76 kg ( $\pm 5,9$ ) und eine Körpergröße von 1,84 m ( $\pm 0,11$ ) aufwiesen [133]. Hier besteht ein Unterschied zu dem im Simulationsprogramm verwendeten Standardpatienten (70 kg, 180 cm) und kann somit die Ursache für die Abweichungen der Wirkstoffkonzentration sein, da u.a. die Volumina der Verteilungsräume voneinander abweichen könnten. Die Untersuchungen von Guo T et al. wurden an fünf ethnischen Gruppen aus China durchgeführt [135]. Bekanntermaßen kann die ethnische Herkunft zu pharmakokinetischen Unterschieden führen (siehe 4.1.8.), laut Studienergebnisse scheint dies bei Zolpidem jedoch nicht der Fall zu sein [135]. Weiterhin wird aus den Studien nicht ersichtlich, ob die Einnahme des Medikamentes zu den Mahlzeiten erfolgte oder nicht. Denn die Wirkung des Medikamentes wird durch Nahrungsmittel herabgesetzt [33] und könnte die Abweichungen der Werte der Studien untereinander erklären.

Unabhängig von diesen Abweichungen wird jedoch ersichtlich, dass die gemessene Plasmakonzentrationen von 0,13 und die berechnete von 0,19  $\mu\text{mol/l}$  nach Einnahme einer 5 mg Dosis Zolpidem nicht in der Lage sind, die minimale therapeutische Konzentration von 0,26  $\mu\text{mol/l}$  und damit das therapeutische Fenster (0,26 - 0,65  $\mu\text{mol/l}$ ) zu erreichen. Die Wirkung scheint daher auszubleiben.

Die Wirkung sowohl der 5 als auch der 10 mg Dosis Zolpidem wurde in zahlreichen Studien bestätigt. Die in den Studien gemessenen Wirkstoffkonzentrationen nach Einnahme von 5 mg erreichen jedoch nicht das von Schulz M et al. [35] angegebene therapeutische Fenster, wodurch sich das Medikament als nicht ausreichend oder unwirksam herausstellen müsste. Da Studien jedoch das Gegenteil beweisen, scheint die Angabe des therapeutisch wirksamen Bereiches nicht korrekt zu sein. Es konnten jedoch keine vergleichbaren Angaben dieses Parameters ermittelt werden. Dadurch ist keine genaue Auswertung hinsichtlich der Wirkung des Medikamentes möglich. Bezieht man sich auf die Studien sind jedoch die empfohlenen Einnahmemengen (5 und 10 mg pro Tag) gut verträglich und in der Therapie von Schlafstörungen effektiv wirksam.

## **4. Diskussion**

### 4.1. Bewertung des Modells zur Simulation des Wirkstoffkonzentrationsverlaufes von Arzneimitteln

Mit dem Modell konnten insgesamt 22 Arzneimittel und deren Wirkstoffkonzentrationsverläufe simuliert werden. Die Ergebnisse dieser Simulationen entsprachen, unter Berücksichtigung des Wirkmechanismus, bei 18 der 22 analysierten Pharmaka den Ergebnissen klinisch durchgeführten Studien, sodass deren Wirksamkeit und Sicherheit bestätigt und die Genauigkeit und Anwendbarkeit des Modells positiv hervorgehoben werden konnte. Bei 11 dieser 18 Medikamente könnte sich bei bestimmten Patientengruppen bei Einnahme der minimalen Dosis eine unzureichende Wirkung oder bei der maximalen Dosis ein erhöhtes Risiko unerwünschter Nebenwirkungen ergeben. Durch Änderung des Dosisschemas ließen sich die Wirkung und Sicherheit der betroffenen Medikamente jedoch optimieren. Die restlichen vier der 22 Arzneimittel vermittelten den Eindruck bei bestimmten Einnahmemengen, keinen ausreichenden Wirkeffekt zu haben, da sich die Simulationsergebnisse von den Studienresultaten unterschieden. Bei genauerer Analyse konnten diese Abweichungen

jedoch begründet und Fehlerquellen offen gelegt werden.

Obwohl die korrekte Funktionsweise des Modells bestätigt werden konnte, wurden während der Anwendung des Programmes einige Defizite festgestellt, die eine realitätsgetreue Übertragung der Ergebnisse auf den individuellen, menschlichen Organismus einschränken. Tabelle 8 (Tab. 8) enthält eine Übersicht dieser Schwächen, aber auch der Stärken des Modells. Die detaillierte Beschreibung dieser Punkte erfolgt in den darauffolgenden Abschnitten.

**Tabelle 8: Übersicht der Schwächen und Stärken des Modells zur Simulation des Wirkstoffkonzentrationsverlaufes von Arzneimitteln**

Schwächen	Stärken
<p>I. Keine Einbeziehung von individuellen Patienteneigenschaften</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Einfluss geschlechtsspezifischer Aspekte</li> <li>2. Einfluss zirkadianer Rhythmen</li> <li>3. Einfluss von Körpergröße und -gewicht</li> <li>4. Einfluss der Ernährung</li> <li>5. Einfluss des Alters</li> <li>6. Einfluss von Polymedikation</li> <li>7. Einfluss genetischer Polymorphismen</li> <li>8. Einfluss ethnischer Herkunft</li> <li>9. Einfluss von Vorerkrankungen</li> </ol> <p>II. Keine Einbeziehung von individuellen Arzneimitteleigenschaften</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Einfluss der Darreichungsform</li> <li>2. Einfluss aktiver Metabolite</li> <li>3. Einfluss der Affinität des Arzneistoffes zu Zielstrukturen</li> </ol> <p>III. Hoher Zeitaufwand für Recherche der notwendigen Parameter</p> <p>IV. Mögliche Fehlerquellen</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. durch theoretische Bestimmung fehlender Parameter</li> <li>2. durch unterschiedliche Angaben von Parametern in der Fachliteratur</li> <li>3. durch Verwendung von Albumin als einziges Bindungsprotein</li> <li>4. Limitierte Berechnung von Medikamentenparametern</li> </ol>	<p>I. Einfache und schnelle Simulation von Wirkstoffkonzentrationen für eine schnelle theoretische Abschätzung der Wirkung eines Medikamentes</p> <p>II. Möglichkeit der schnellen Berechnung der Wirkstoffkonzentrationen unterschiedlicher Einnahmemengen eines Medikamentes</p> <p>III. Möglichkeit der schnellen auf den Patienten abgestimmten individuellen Dosisfindung sofern der BMI-Wert in das Simulationsmodell integriert werden kann</p> <p>IV. Möglichkeit der relativ genauen Bestimmung der Wirkstoffkonzentration sofern keine pharmakokinetischen Besonderheiten bestehen</p>

#### 4.1.1. Einfluss geschlechtsspezifischer Aspekte

Frauen und Männer unterscheiden sich nicht nur durch anatomische sondern auch durch pharmakokinetische und pharmakodynamische Faktoren voneinander [137]. Dies wird durch zahlreiche Studien belegt und die Wichtigkeit dieser geschlechtsspezifischen Unterschiede daher immer mehr in den Fokus der Arzneimitteltherapie gerückt [138]. Dabei war das weibliche Geschlecht in der Vergangenheit lange Zeit in klinischen Arzneimittelstudien unterrepräsentiert [139,140] oder teilweise sogar von ihnen ausgeschlossen [138]. Grund dafür war die Angst vor teratogenen Schäden, die durch Negativerfahrungen, beispielsweise mit Medikament Thalidomid und dessen Nebenwirkungen ausgelöst wurde. Die Dosierung und die Einnahmefrequenz vieler Arzneimittel sind daher auf den männlichen Körper ausgerichtet, werden aber gleichermaßen auf Frauen übertragen [140]. Ab den 1990er Jahren beschloss die FDA jedoch aufgrund der sich immer mehr in den Vordergrund drängenden geschlechtsspezifischen Unterschiede und der damit verbundenen unterschiedlichen Arzneimittelwirkungen, vermehrt Frauen in Medikamentenstudien zu integrieren [138,141]. Die seither durchgeführten Studien konnten eine Reihe von geschlechtsspezifischen Unterschieden auf verschiedenen Ebenen der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik nachweisen [142].

So ist das Ausmaß der Bioverfügbarkeit von geschlechtsspezifischen Aspekten beeinflusst [143]. Zu diesen zählt ein unterschiedlicher pH-Wert der Magensäure, der bei Frauen bei 2,59 und bei Männern bei 1,92 gemessen wurde. Ein geringerer pH-Wert führt zur verminderten Absorption schwacher saurer und zur gesteigerten Absorption schwacher basischer Substanzen. Die Bioverfügbarkeit ist neben dem pH-Wert unter anderem auch abhängig von der Darmmotilität und der Durchlaufzeit einer Substanz durch den Magendarmtrakt. So beträgt die durchschnittliche Durchlaufzeit beim Mann 44,8 und bei der Frau bei 91,7 Stunden [144]. Ebenso verlängert stellt sich bei der Frau die Magenentleerung dar, wodurch der Wirkungsbeginn eines Arzneimittels verzögert sein kann [145,146]. Die Darmbewegung wird durch Sexualhormone beeinflusst, so hemmt das Östrogen die Magenentleerung, das Progesteron in höheren Konzentrationen führt zur Steigerung und in niedrigeren Mengen zur Hemmung der Magenentleerung [147]. Beeinflusst wird der Hormonspiegel der Frau durch die Menstruation und insbesondere der Schwangerschaft.

Ebenso sind geschlechtsspezifische Unterschiede bei den gastrointestinalen Enzymen wie beispielsweise dem für den Transport zuständigen P-Glykoprotein zu verzeichnen [143]. So ist die Aktivität dieses Enzyms bei Frauen bis zu einem Drittel geringer als bei Männern. Dem gegenüber stehen jedoch auch Studien, die geschlechtsspezifische Unterschiede diesbezüglich ausschließen [145]. Zusammenfassend unterliegt die Bioverfügbarkeit eines Medikamentes einer Reihe von geschlechtsspezifischen Aspekten. Nach derzeitigem Wissenstand sind diese aber nicht von signifikanter klinischer Relevanz [143,147]. Weitere Studien zu der Thematik sind jedoch noch notwendig [145].

Die Verteilung eines Medikamentes weist ebenfalls geschlechtsspezifische Unterschiede auf. Diese wird unter anderem durch den Body-Mass-Index (BMI), das Plasmavolumen, die Organdurchblutung und die Proteinbindung beeinflusst [145,147]. Frauen unterscheiden sich von Männern durch ein geringeres Körpergewicht (68 kg Frauen vs. 78 kg Männer) und einen höheren Fettanteil (13,5 kg Männer vs. 16,5 kg Frauen) [144]. Der höhere Fettanteil bewirkt eine größere Verteilung lipophiler Substanzen, eine dadurch bedingte längere Eliminationshalbwertszeit, die mit einer längeren Wirkdauer und Nebenwirkungen einhergehen kann. Hydrophile Arzneimittel haben hingegen eine kürzere Verweildauer im weiblichen Körper [143,147]. Der männliche Körper zeichnet sich durch einen höheren Wasseranteil (42,0 vs. 29,0 Liter [144]), mehr Muskelmasse, eine höhere Organdurchblutung und ein höheres Plasmavolumen aus. Das Plasmavolumen wiederum variiert während der Schwangerschaft und der Menstruation [147]. Die Verteilung eines Medikamentes wird weiterhin durch Medikamente-bindende Enzyme beeinflusst. Während das vorrangig saure Substanzen bindende Albumin keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede aufweist, so ist das AAG bei Mann und Frau in unterschiedlicher Menge vorzufinden. Das AAG-Level im Blutplasma ist mit dem Östrogenspiegel assoziiert. Besonders in der Schwangerschaft oder bei Einnahme von oralen Kontrazeptiva kommt es zur Abnahme der AAG-Menge und damit zur Zunahme des ungebundenen, aktiven Anteils des eingenommenen Medikamentes [143,147].

Bei dem sich anschließenden Metabolismus sind die größten geschlechtsspezifischen Unterschiede zu verzeichnen [148]. Dabei spielen die in Phase I des in der Leber stattfindenden Arzneimittelabbaus vorkommenden CYP-Enzyme eine wichtige Rolle. Zahlreiche Studien konnten herausfinden, dass es hier geschlechtsspezifische

Unterschiede gibt. Demnach ist die Aktivität des CYP3A-Enzyms (Enzym das mehr als 50 % der meist verschriebenen Medikamente katalysiert [143]) bei Frauen höher als bei Männern [143,149]. Das in dieser Arbeit untersuchte Medikament Triazolam (3.21.) ist z.B. Substrat vom Enzym CYP3A [143] und scheint dementsprechend bei Frauen schneller abgebaut zu werden als bei Männern. In der Phase II des Abbaus spielen die Enzyme Glucoronyltransferase und Methyltransferase eine wichtige Rolle, die bei Männern schneller als bei Frauen wirken [143,148]. Auch die Enzyme des Metabolismus sind mit dem Hormonspiegel assoziiert und werden dementsprechend durch Schwangerschaft, orale Kontrazeptiva und Menopause beeinflusst [147,150].

Die im Anschluss stattfindende Ausscheidung des Medikamentes erfolgt vorrangig über die Nieren. Dabei konnten geschlechtsspezifische Unterschiede bei der glomerulären Filtration, tubulären Sekretion und tubulären Reabsorption nachgewiesen werden. Die renale Ausscheidung ist assoziiert mit dem Körpergewicht, direkt proportional zu diesem und demzufolge bei dem männlichen um 10 Prozent [145] größer als bei dem weiblichen Geschlecht [143].

Studien, die den Zusammenhang geschlechtsspezifischer Aspekte und deren Auswirkung auf die in dieser Arbeit bearbeiteten Medikamente (3.1. - 3.22.) untersuchten, kamen zu den im Folgenden beschriebenen Ergebnissen.

Während einer Schwangerschaft kommt es bei dem Arzneimittels Atenolol (3.2.) zum Anstieg der renalen Clearance (Maß für die Ausscheidung eines Stoffes aus dem Körper) und des hepatischen Metabolismus [151]. Das Medikament Cetirizin (3.4.) wurde hinsichtlich des geschlechtsspezifischen Einflusses noch nicht adäquat untersucht [152]. Omeprazol (3.5.) ist bei Frauen durch einen signifikanten Anstieg der maximalen Plasmakonzentration (2,0 Männer vs. 2,9 µg/ml Frauen) und einer längeren Eliminationszeit (1,05 vs. 2,1 h) gekennzeichnet [153]. Keine geschlechtsspezifischen Unterschiede konnten bei dem Arzneimittel Zaleplon (3.7.) nachgewiesen werden [154]. Brotizolam (3.8.) besitzt bei Männern eine höhere Clearance im Vergleich zu Frauen [155]. Das Team Carrasco-Portugal MdC und Flores-Murrieta FJ testete das Medikament Losartan (3.13.) an 26 Frauen und 26 Männern hinsichtlich geschlechtsspezifischer Unterschiede in der Pharmakokinetik. In den ersten vier Stunden nach Einnahme von 50 mg Losartan wurde bei den weiblichen eine höhere Wirkstoffkonzentration im Blutplasma nachgewiesen als bei den männlichen Probanden. Die Eliminationshalbwertszeit betrug bei den Frauen 3,89 und bei den Männern 3,15

Stunden. Das Verteilungsvolumen stellte sich bei den Männern größer dar als bei den Frauen (441,30 vs. 316,80 Liter). Zudem wurde Losartan bei Frauen schneller eliminiert als bei Männern. Die Clearance betrug 1,02 Liter/ Stunde bei den weiblichen und 0,91 Liter/ Stunde bei den männlichen Probanden [145]. Auch bei Naltrexon (3.14.) kam es bei Untersuchungen zu geschlechtsspezifischen Unterschieden, die sich durch ein häufigeres Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen bei Frauen manifestierten [156]. Bei Ropinirol (3.15.) [157], Valsartan (3.17.) [158], Zopiclon (3.18.) [159], Almotriptan (3.19.) [160], Sumatriptan (3.20.) [126] und Triazolam (3.21.) [161] konnten hingegen keinerlei geschlechtsspezifische Unterschiede nachgewiesen werden. Bei dem Medikament Zolpidem (3.22.) wurde bei Frauen ein höherer  $C_{max}$ - und AUC-Wert nachgewiesen als bei Männern, dafür liegt der Wert der Clearance der weiblichen unter denen der männlichen Probanden [26]. Für die hier nicht erwähnten Medikamente konnten keinerlei Studien zu dieser Thematik ausfindig gemacht werden.

Um das Ausmaß der beschriebenen geschlechtsspezifischen Unterschiede auf die Arzneimittelwirkung abschätzen zu können, sollten klinische Studien insbesondere Testungen neuer Arzneimittel daher gleichermaßen an Männern und Frauen durchgeführt werden, um dies bei der Verordnung von Medikamenten und deren Dosisfindung berücksichtigen zu können [137,141].

Eine Berücksichtigung geschlechtsspezifischer Aspekte im Simulationsprogramm ist jedoch bisher noch nicht möglich, könnte sich aber durch Weiterentwicklung des Programmes möglicherweise umsetzen lassen. Die Berechnung der Wirkstoffkonzentration ließe sich mehr an das Geschlecht anpassen, wenn man die Körpergröße und das Körpergewicht, die momentan noch konstant bei 180 cm und 70 kg stehen, entsprechend des Patienten ändert. Eine Möglichkeit wäre die Berechnung des BMI-Wertes und die Integration dieses Parameters in das Programm. Durch diese individuelle Anpassung würden sich die Volumina der Verteilungsräume, der Wert der Lipidbindung und demnach auch die Wirkstoffkonzentrationen in den verschiedenen Kompartimenten entsprechend der oben beschriebenen geschlechtsspezifischen Unterschiede ändern und so eine genauere Simulation ermöglichen. Jedoch können geschlechtsspezifische Unterschiede, die sich z.B. auf metabolisierende oder transportierende Enzyme beziehen, nicht im Modell integriert werden, da keine Zahlenwerte zur Verfügung stehen, die diese Parameter beschreiben können. Somit bleibt weiterhin ein Defizit bestehen.

#### 4.1.2. Einfluss zirkadianer Rhythmen, Chronobiologie und Chronomedizin

Forscher fanden heraus, dass das Auftreten von Erkrankungen häufig mit bestimmten Tageszeiten assoziiert ist. So kommt es beispielsweise meist in den Morgenstunden zu Herzinfarkten oder Schlaganfällen [162]. Chronobiologen befassten sich in den letzten Jahren mit dieser Thematik und konnten beweisen, dass der zirkadiane Rhythmus des Menschen dabei eine wesentliche Rolle spielt [163]. Dieser endogene Rhythmus wird maßgeblich durch den im vorderen Hypophysenlappen lokalisierten Nucleus suprachiasmaticus (SCN) [164] und den Schlüsselgenen BMAL1, CLOCK, Period 1, Period 2 und anderen [165] reguliert und durch photische (hell, dunkel) und non-photische (z.B. Nahrungsaufnahme) Reize beeinflusst [163]. Durch diesen sich etwa alle 24 Stunden wiederholenden Rhythmus werden Funktionen des Organismus gesteuert und so unter anderem die Herzfrequenz, der Blutdruck, Stoffwechselfvorgänge und der Hormonspiegel beeinflusst.

Die Chronomedizin hat das Ziel die Medikamententherapien an den zirkadianen Rhythmus anzupassen. Die Dosis soll genau zu dem Zeitpunkt verabreicht werden, an dem der Wirkstoff die effektivste Wirkung erreichen kann. So können hohe Maximaldosen vermieden und zusätzlich unerwünschte Nebenwirkungen reduziert werden [162]. Für einige Krankheitsbilder konnten bereits Konzepte der Chronotherapie entwickelt werden, die das Erzielen der Therapieziele erleichtern sollen. Die Beschreibung einiger Beispiele, die thematisch mit den in dieser Arbeit untersuchten Medikamenten zusammenhängen, erfolgt in den kommenden Abschnitten.

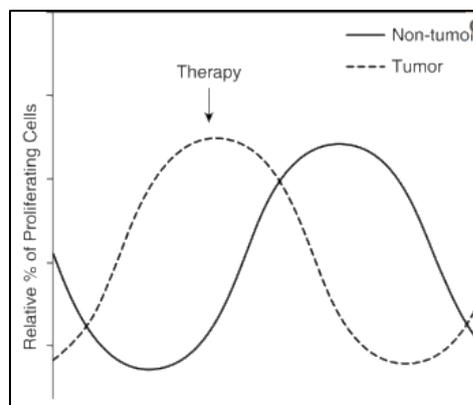
##### 1) Das Konzept der Chronotherapie bei Thrombozytenaggregationshemmern

Kardiovaskuläre Ereignisse wie Herzinfarkte und Schlaganfälle treten häufig zwischen acht und neun Uhr morgens auf. Die Ursache für das Auftreten in den frühen Morgenstunden hängt mit dem endogenen zirkadianen Rhythmus zusammen. So wurde festgestellt, dass zu dieser frühen Tageszeit die Thrombozytenaggregationsrate besonders hoch ist [166] und durch eine gesteigerte Aktivität der Glykoproteine IIb-IIIa, GPIIb und P-Selectin ausgelöst wird [167]. Zusätzlich ist der Fibrinolyse inhibierende Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI-1) gegen 6.30 Uhr besonders aktiv [168], wohingegen das Plasminogen-Aktivator-Level zu dieser Zeit reduziert ist [166]. Auch die Leistung des RAAS ist zwischen sechs und acht Uhr morgens gesteigert, wodurch eine höherer Blutdruck und eine höhere Herzschlagrate resultiert [166]. All diese Faktoren

zusammen begünstigen das Entstehen eines Thrombus und sind damit eine Erklärung für das vermehrte Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse am Morgen [168]. Die Chronotherapie macht sich dieses Wissen zu Nutze und setzt daher Thrombozytenaggregationshemmer in der Phase der größten Aggregationsrate (am Morgen) ein, um so der Entstehung eines Thrombus entgegenzuwirken. Zeitgleich hat dieses Therapieschema den Vorteil unerwünschte Nebenwirkungen wie hämorrhagische Komplikationen in Perioden, in denen die Thrombozytenaggregationsrate gering ist, zu minimieren [162].

## 2) Konzept der Chronotherapie bei Behandlung von Krebserkrankungen

Je nach Tumorart haben Krebszellen unterschiedlich intensive Wachstumsphasen. Die Regulation des Zellzyklus und anderer für die Tumorgenese relevanten Prozesse unterliegen dem zirkadianen Rhythmus [165]. Die zur Behandlung von Krebserkrankungen eingesetzten Chemotherapeutika greifen in die Phase der Zellteilung ein und sollen somit die Progression des Tumors stoppen. Besondere Bedeutung kommt dem genauen Zeitpunkt dieser Zellteilungsphase zu, denn appliziert man genau zu dieser Zeit das Therapeutikum, so ist die Wirkung sehr viel präziser. Da Tumorzellen und Nicht-Tumorzellen (gesunde Zellen) unterschiedliche Proliferationsperioden haben (Abb. 38), kann man zusätzlich durch die Chronotherapie die negative Wirkung der Chemotherapeutika auf normale, gesunde Zellen minimieren. So wurde beispielsweise nachgewiesen, dass die Applikation der zur Behandlung von Brustkrebs eingesetzten Medikamente um 17 Uhr am Nachmittag signifikant weniger Leukopenien auslöst als zu anderen Tageszeiten [165].



**Abbildung 38: Unterschiedliche Proliferationszeiten von Tumor- und Nicht-Tumorzellen [167]**

### 3) Konzept der Chronotherapie bei Behandlung von Hypertonie

Auch der Blutdruck ist ein Parameter, der dem zirkadianen Rhythmus unterliegt und durch Schwankungen innerhalb von 24 Stunden charakterisiert ist [169]. So kommt es beim gesunden Menschen am frühen Morgen zum Anstieg und am Abend, zur Nachtruhe, zum Abfall des Blutdruckes. Bei einigen Erkrankungen ist dieser Rhythmus jedoch gestört, sodass der nächtliche Blutdruckabfall ausbleibt [170], was mit einem erhöhten Risiko von kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität assoziiert ist [171]. Durch Erhebung eines 24-Stunden-Profiles kann der Abfall oder Anstieg des Blutdruckes gegenüber dem Tageswert bestimmt werden und die Patienten in verschiedene sogenannte Dipper-Typen eingeteilt werden. Der Dipper-Typ beschreibt den normalen Verlauf des Blutdruckprofils (Abfall in der Nacht um 10 - 20 % gegenüber dem Tageswert), wohingegen beispielsweise der Non-Dipper einen geringen nächtlichen Blutdruckabfall von weniger als 10 % des Tageswertes aufweist [170]. Trotz dieser Erkenntnisse wird die Einnahme der meisten Antihypertensiva von Ärzten oder Apothekern am Morgen gefordert. Dabei gibt es zahlreiche Studien die beweisen, dass durch Gabe von blutdrucksenkenden Arzneimitteln zu unterschiedlichen Tageszeiten, Unterschiede unter anderem in der Wirkung und Wirkdauer auftreten [169]. Die von Hermida RC et al. durchgeführte MAPEC-Studie befasste sich mit dieser Thematik und stellte die Hypothese auf, dass sich durch Einnahme von mindestens einem Antihypertensivum am Abend, der Bluthochdruck besser kontrollieren lässt und dadurch weniger kardiovaskuläre Risiken eintreten, als bei üblicher Einnahme aller Medikamente am Morgen. Die Studie erfolgte an 2156 Probanden, von denen 1084 alle blutdrucksenkenden Medikamente am Morgen, die anderen 1072 Probanden mindestens ein Arzneimittel am Abend einnahmen. Die über einen Zeitraum von durchschnittlich 5,6 Jahren durchgeführten Untersuchungen bestätigten die anfänglich aufgestellte Hypothese: Der Blutdruck ließ sich bei Einnahme mindestens eines Arzneimittels am Abend besser kontrollieren. Das spiegelte sich im 24-Stunden-Profil wieder, bei der es häufiger zur gewünschten Blutdruckabsenkung in der Nacht kam und sich so die Häufigkeit des Non-Dipper-Musters reduzierte. Dementsprechend traten weniger häufig kardiovaskuläre Komplikationen wie Herzinfarkte oder Schlaganfälle auf, sodass sich die Mortalitätsrate im Vergleich zur Vergleichsgruppe signifikant reduzierte [169]. Den Zusammenhang zwischen erhöhten Blutdruck in der Nacht und einem dadurch erhöhten Mortalitätsrisiko konnte auch das Team von Boggia J et al. bestätigen [171]. In einer

weiteren Studie von Hermida RC et al. wurde die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptor-Blockern in Bezug auf den zirkadianen Rhythmus untersucht. ACE-Hemmer, die am Abend eingenommen werden, wirken sich stärker auf den nächtlichen Blutdruck aus, als am Morgen verabreichte Medikamente. Bei Einnahme von Angiotensin-Rezeptor-Blockern (u.a. Valsartan 3.17.) am Abend wurde ebenfalls ein größerer blutdrucksenkender Effekt in der Nacht und in den frühen Morgenstunden nachgewiesen. Daraus resultierte eine Normalisierung des zirkadianen Blutdruckprofils hin zum Dipper-Muster [172]. Untersuchungen, die zu dem Medikament Atenolol (3.2) und dessen Einfluss auf den zirkadianen Rhythmus des Blutdruckes durchgeführt wurden, ergaben einen größeren  $C_{max}$ - und  $T_{max}$ -Wert bei Einnahme am Morgen (9 Uhr) als am Abend (21 Uhr). Jedoch waren diese Unterschiede nicht von signifikanter Relevanz, sodass bei beiden Einnahmeschemata eine hypertensive Wirkung über 24 Stunden erzielt werden konnte [173]. Szauder I et al. stellten fest, dass die zweimalige Gabe des Medikamentes Losartan (3.13.) bei der Behandlung von Non-Dipper-Typen effizienter ist als bei Verabreichung derselben Dosis nur einmal täglich [174]. In einer zu Valsartan (3.17.) durchgeführten Studie wurde bewiesen, dass bei Einnahme von 160 mg pro Tag des Medikamentes eine blutdrucksenkende Wirkung gleichermaßen sowohl bei Einnahme am Morgen als auch am Abend erzielt werden konnte. Jedoch reduzierte sich die Zahl der Non-Dipper-Patienten bei Gabe am Abend um 73 %, sodass sich die Einnahmezeit des Medikamentes nach dem Dipper-Typ richten sollte [175]. Bei der Therapie von Bluthochdruckerkrankungen ist es also von großer Wichtigkeit das Blutdruckprofil des jeweiligen Patienten zu kennen, um eine effiziente Kontrolle des Blutdruckes zu erreichen, um so das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse zu minimieren. Zusammenfassend kann die Berücksichtigung des zirkadianen Rhythmus bei der Therapie bestimmter Erkrankungen die Behandlungserfolge steigern und die Anwendungssicherheit verbessern. Die Integration chronobiologischer Aspekte in das Simulationsprogramm ist aufgrund der Komplexität dieser Thematik nicht möglich, sollte jedoch bei der Verordnung von Arzneimitteln möglichst beachtet werden.

#### 4.1.3. Einfluss von Körpergröße und Körpergewicht

Das Simulationsmodell ist für den sogenannten Standardpatienten mit einer Körpergröße von 180 cm und einem Körpergewicht von 70 kg ausgelegt. Doch nicht jeder Patient erfüllt diese Normwerte. So schätzt die WHO im Jahr 2005 die Zahl der übergewichtigen auf

1,6 Billionen und die der fettleibigen Erwachsenen auf 400 Millionen [176]. Definitionsgemäß gilt ein Mensch mit einem BMI von 25 - 29,9 kg/m<sup>2</sup> als übergewichtig, bei 30 kg/m<sup>2</sup> oder mehr spricht man von Fettleibigkeit. Fettleibigkeit ist ein weltweites Problem und noch immer erweist sich die Anpassung der Medikamentendosis an adipöse Patienten als schwierig, insbesondere bei Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite [177]. Informationen zum Einfluss der Fettleibigkeit auf die Pharmakokinetik und -dynamik vieler Arzneimittel fehlen, da diese Art der Patienten häufig von klinischen Medikamententests ausgeschlossen ist [176].

Die Hauptfaktoren, die zur Verteilung eines Medikamentes im Körper beitragen, sind die Körperzusammensetzung, die Durchblutung und die Affinität zu Plasmaproteine und/oder Gewebe. All diese Faktoren weisen bei übergewichtigen Patienten Veränderungen auf und haben daher Auswirkungen sowohl auf das Verteilungsvolumen, als auch auf die Medikamentenelimination. Die Absorption von oral eingenommenen Arzneimitteln bleibt nach derzeitigem Wissensstand hingegen unbeeinflusst [177].

Zu den Veränderungen gehören zum einen eine größere Körpermasse und ein höherer prozentualer Fettanteil im Vergleich zu normalgewichtigen Patienten [177]. Fettgewebe ist durch eine nur geringe Durchblutung charakterisiert und macht im Normalfall etwa fünf Prozent der gesamten Herzleistung bei Normalgewichtigen aus. Bei adipösen Patienten ist der Blutfluss im Gewebe somit reduziert und wirkt sich auf die Verteilung des Medikamentes aus. Zum anderen kommt es bei übergewichtigen Menschen zur Akkumulation von Fett in der Leber, die eine Veränderung der Leberaktivität und des Lebermetabolismus zur Folge hat. So fanden Forscher heraus, dass Medikamente, die beispielsweise über das Enzym CYP2E1 metabolisiert werden, eine geringere Effektivität als unter Normalbedingungen aufweisen und das Enzym CYP3A bei übergewichtigen Patienten reduziert ist. Aufgrund der Vielfalt der Studien ist ein genauer Überblick über den veränderten Metabolismus jedoch derzeit noch nicht möglich [177].

Weitere durch Adipositas bedingte Veränderungen wurden in der Herzstruktur und -funktion beobachtet, die sowohl die Verteilung als auch die Elimination des Medikamentes beeinflussen und zudem mit Erkrankungen wie Hypertonie, koronare Herzkrankheit, Schlaganfall u.a. assoziiert sind [176]. Auch die Bindung an Proteine wird durch ein erhöhtes Körpergewicht beeinflusst, konnte jedoch bis dato noch nicht abschließend geklärt werden [177]. Währenddessen die Bindung zum Albumin unverändert ist, so gibt es Studien die bei Fettleibigkeit einen erhöhten AAG-Spiegel

nachweisen konnten, der jedoch zum Beispiel im Falle des Medikamentes Triazolam (3.21.) keinen Einfluss auf die freie Wirkstoffkonzentration und dessen klinischen Effekt hatte [177]. Ein weiterer veränderter Faktor ist die in der Leber und den Nieren stattfindende Elimination von Arzneimitteln. Durch die bereits angesprochene Anhäufung von Fett und dem damit veränderten Metabolismus in der Leber, sind neben der veränderten Aktivität der CYP-Enzyme, unter anderem auch die in der Phase II des Metabolismus ablaufenden Reaktionen Glucoronidation und Sulfation gesteigert. Auch in der Niere wurden Änderungen hinsichtlich der glomerulären Filtration, tubulären Sekretion und Reabsorption festgestellt, die jedoch aufgrund unterschiedlicher Studienergebnisse noch nicht genau definiert werden können. Durch die veränderten Werte des Verteilungsvolumen und der Clearance resultiert ebenfalls eine Änderung der Halbwertszeit des jeweiligen Medikamentes [176].

Studien, die zu den in dieser Arbeit untersuchten Arzneimitteln und deren Wirkung bei abnormen Körpergewicht durchgeführt wurden, ergaben die folgenden Resultate. Eine Untersuchung zum Einfluss von Adipositas auf die pharmakokinetischen Eigenschaften des Medikamentes Atenolol 100 mg (3.2.), ergab eine geringere AUC,  $C_{max}$  und Clearance bei den übergewichtigen Patienten, die jedoch im Vergleich zu den normalgewichtigen Patienten ohne signifikanter klinischer Relevanz waren [178]. Viele zur Krebstherapie angewendete Chemotherapeutika (u.a. Chlorambucil 3.9.) sind fettunlöslich, wodurch die Verteilung des Medikamentes im Gewebe bei adipösen Patienten reduziert sein kann. Ebenso verändert scheint die Elimination des Arzneimittels zu sein. Aufgrund der jedoch bisher nur wenig zu diesem Thema durchgeführten Studien, ist die Aussagekraft limitiert [177]. Abernethy DR et al. untersuchten die Wirkung von Triazolam (3.21.) bei neun über- und neun normalgewichtigen Probanden. Das Verteilungsvolumen unterschied sich kaum merklich zwischen den Gruppen (117 vs. 116 l), wohingegen die Clearance bei den Übergewichtigen geringer ausfiel (340 vs. 531 ml/min). Aufgrund dessen verlängerte sich die Halbwertszeit von 2,6 auf 4,1 Stunden. Die Proteinbindungsrate blieb unverändert [179].

Weitere Studien zu den anderen in dieser Arbeit untersuchten Medikamenten waren nicht verfügbar. Grund dafür ist, dass der genaue Einfluss der Fettleibigkeit auf die Pharmakokinetik und -dynamik bis dato noch nicht vollständig geklärt ist und Informationen zur Dosierung von bestimmten Arzneimitteln bei adipösen Patienten daher limitiert sind [177]. Insgesamt scheinen jedoch bei dieser Patientengruppe Medikamente

schneller metabolisiert zu werden und dementsprechend eine kürzere Wirkdauer zu haben [180].

Den gegenteiligen Effekt konnte man bei untergewichtigen Patienten mit einem BMI von weniger als  $18,5 \text{ kg/m}^2$  [181] feststellen: verlängerte Wirkdauer und ein höheres Risiko von unerwünschten Nebenwirkungen [180]. Die Unterernährung wirkt sich ebenso wie das Übergewicht auf viele pharmakokinetische Prozesse wie Absorption, Protein- und Rezeptorbindung, Verteilung, Biotransformation und Elimination aus. Dadurch bedingte Veränderungen führen zu Änderungen des Magen-pH-Wertes, der Magenentleerung, der Darmmotilität und der Darmdurchblutung und somit zur verminderten Absorption des Medikamentes [180]. Weitere Folge der Unterernährung ist die qualitative und quantitative Veränderung von Blutplasma- und Gewebeproteinen. Dies führt insbesondere zum Abfall der Albuminkonzentration und somit zum Anstieg des freien, aktiven Anteils des Medikamentes, wodurch das Risiko unerwünschter Nebenwirkungen steigt [182]. Die geringe Proteinbindungsrate führt weiterhin zur Änderung des Verteilungsvolumens, der Halbwertszeit und der renalen und hepatischen Elimination. Der verminderte Metabolismus der Leber hat bei untergewichtigen Patienten daher häufig toxische Wirkungen zu Folge. Durch eine Reduzierung der Medikamentendosis, können unerwünschte Nebenwirkungen umgangen werden [180]. Daneben kommt es zur Verringerung der Enzymaktivität und dementsprechend zu Veränderungen der Biotransformation. Ebenso sind der renale Blutfluss, die glomeruläre Filtration, der tubuläre Transport und die tubuläre Reabsorption im Rahmen der Exkretion verändert [183].

Die Berechnung der Arzneimittelwirkstoffkonzentration bei über- oder untergewichtigen Patienten ist mit dem Simulationsmodell nicht möglich. Wie aus den vorangegangenen Abschnitten zu entnehmen, verändert sich durch Abweichung des Körpergewichtes vom Normalgewicht, die Parameter der Proteinbindung, der Elimination, der Halbwertszeit, die Volumina der verschiedenen Kompartimente, die Lipidbindung und somit auch das Verteilungsvolumen. Eine Möglichkeit diese Parameter zu individualisieren und an das Körpergewicht anzupassen, wäre wie bereits in den oberen Abschnitten beschrieben, das Berechnen des BMI-Wertes und das Integrieren dieses Faktors in das Simulationsmodell. So könnte man die Medikamentensimulation mehr an die Patienteneigenschaften anpassen, jedoch ist trotz dessen keine realitätsgenaue Wirkstoffkonzentration zu erwarten. Denn es ist nicht bekannt, in wie fern sich durch das Über- oder Untergewicht

unter anderem die Leberaktivität, der Leberstoffwechsel oder die metabolisierenden Enzyme verändern und somit die pharmakokinetischen Eigenschaften des jeweiligen Medikamentes beeinflussen.

Das Aufnehmen des BMI-Wertes in das Simulationsprogramm wäre jedoch zumindest ein Ansatzpunkt, die Berechnungen individueller zu gestalten und so genauere Ergebnisse zu erhalten. Da sich auch aktuell die Dosisanpassung an über- oder untergewichtigen Patienten immer noch als schwierig darstellt, sollten diese Patientengruppen zukünftig vermehrt in Medikamentenstudien integriert werden, um eine effektive und vor allem sichere Anwendung von Medikamente zu gewährleisten. Bis dahin gilt, dass beim Auftreten von Schwierigkeiten hinsichtlich der Dosisanpassung und Erreichen des Therapiezieles, die Plasmakonzentration und die Clearance bestimmt und besonderes Augenmerk auf Medikamente mit geringer therapeutischer Breite gelegt werden sollten [177].

#### 4.1.4. Einfluss der Ernährung

Der Einfluss von Nahrungsmittel auf die Wirkung von Arzneimittel ist ein weiterer Aspekt der im Simulationsmodell nicht berücksichtigt wird, jedoch von großer Bedeutung ist. Denn die Kombination von Speisen und Medikamente kann Wirkungen herbeiführen, die unter normalen Umständen nicht auftreten würden [184]. So können Nahrungsmittel zu Veränderungen der Absorption, der Verteilung, des Metabolismus und der Elimination eines Medikamentes führen, wobei die Auswirkungen in den Phasen der Absorption und des Metabolismus am größten sind [185].

Die Absorption kann durch die gleichzeitige Nahrungszufuhr reduziert, verzögert, gesteigert oder beschleunigt werden, in einigen Fällen aber auch unbeeinflusst bleiben [186]. Eine reduzierte Absorption eines Arzneimittels kann durch irreversible Komplexbildungen mit Bestandteilen der Nahrung (z.B. Metallkationen) ausgelöst werden, wodurch eine verminderte Wirkung des Medikamentes resultieren kann [182]. Ebenso gering absorbiert werden stark lipophile Medikamente, wenn sie zusammen mit fettreduzierten Speisen eingenommen werden. Ropinirol (3.15.) ist beispielsweise ein Medikament, dessen Absorption durch Nahrungsmittel negativ beeinflusst wird, indem u.a. die Magenentleerung verzögert und Transportmechanismen verändert sind [187]. Medikamente, die durch eine geringe Löslichkeit charakterisiert sind, werden bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme beschleunigt und/ oder gesteigert absorbiert. Denn

durch den Nahrungsbrei (besonders bei fettiger Konsistenz) ist die Magenentleerungsrate herabgesetzt, wodurch das Medikament dementsprechend länger im Magen verweilt. Durch die nahrungsbedingte Sekretion von Magensäure, Magenenzymen etc. wird die Dissolution und Desintegration des Arzneimittels gefördert und die Absorptionsrate somit erhöht [182].

Auch die sich anschließende Verteilung der Arzneimittel kann durch Nahrungsmittel beeinflusst werden. So können bestimmte Bestandteile der Speisen mit den pharmazeutischen Substanzen um freie Bindungsstellen an Transportproteinen wie z.B. Albumin konkurrieren. Besonders bei fetthaltiger Kost kann der Anteil der durch die Nahrungsbestandteile verdrängten Medikamente bis zu 30 % betragen [182].

Die Phase des Metabolismus wird maßgeblich durch die Art und Zusammensetzung der Ernährung beeinflusst. So sorgt proteinreiche und kalorienarme Kost für einen schnelleren Stoffwechsel als proteinarme und kalorienreiche Speisen. Die für den Metabolismus wichtigen CYP-Enzyme reagieren sehr sensibel auf Änderungen der Ernährungsweise. So wirken sich ein Vitamin C und E Mangel, ein Mineralienmangel und andere Defizite negativ auf den Stoffwechsel aus und verlangsamen diesen [182].

Die Exkretion von Arzneimittel wird maßgeblich durch den pH-Wert des Urins beeinflusst. Lebensmittel wie beispielsweise Zitrusfrüchte, Mandeln und Kokosnuss in großen Mengen führen zur Alkalisierung (Erhöhung des pH-Wertes) des Urins, wodurch basische Medikamente reabsorbiert werden, wieder in den Blutkreislauf aufgenommen werden und dadurch eine längere Wirkdauer aufweisen [182].

Auch Atenolol (3.2.) erfährt durch die gleichzeitige Einnahme mit Nahrungsmitteln Veränderungen. So kommt es zur signifikanten Abnahme der Zeit, die zum Erreichen des Time-to-Peak-Wertes benötigt wird (2,7 vs. 1,5 h), zur signifikanten Reduktion der AUC (Area under the curve: Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve [188]) um durchschnittlich 20 % und zur Verschlechterung der Absorption [189]. Wird Omeprazol (3.5.) mit Speisen kombiniert, so verlängert sich signifikant die Zeit der Absorption sowie die Zeit zum Erreichen des Time-to-Peak-Wertes und somit die Verweildauer des Medikaments im Körper [190]. Ebenfalls beeinflusst wird das Arzneimittel Zaleplon (3.7.), wenn es zeitgleich mit fetthaltiger Kost eingenommen wird. Dadurch steigt die benötigte Absorptionszeit, die  $T_{max}$  verzögert sich um etwa zwei Stunden und die  $C_{max}$  reduziert sich um circa 35 %, sodass die Wirkung des Medikamentes insgesamt nachlässt [191]. Wird Chlorambucil (3.9.) gleichzeitig mit Nahrungsmitteln eingenommen, resultiert eine

langsamere Absorption [192], eine signifikante Reduktion der maximalen Wirkstoffkonzentration, der AUC und Eliminationsrate [193]. Auch Losartan (3.13.) und sein aktiver Metabolit E-3147 zeigen bei gleichzeitiger Einnahme mit Speisen pharmakokinetische Veränderungen. So ist die AUC von E-3147 um 19,1 % und die maximale Wirkstoffkonzentration bei Losartan um 20 % und bei E-3147 um 41,4 % reduziert [194]. Wird Sildenafil (3.16.) mit Lebensmittel eingenommen, kommt es zur Verlangsamung der Absorptionsrate, zur Verlängerung der Halbwertszeit um 0,35 Stunden und zur Abnahme der maximalen Wirkstoffkonzentration von 514 auf 364 ng/ml. Die Eliminationskonstante reduziert sich von  $0,17 \text{ h}^{-1}$  auf  $0,16 \text{ h}^{-1}$ . All diese Veränderungen sind jedoch nicht klinisch relevant [195]. Hinsichtlich des Medikamentes Sumatriptan (3.20.) wurde nachgewiesen, dass sich Mahlzeiten nicht auf die Bioverfügbarkeit, jedoch auf die  $T_{\max}$  auswirken und diese um circa 30 Minuten verzögern [196]. Die Wirkung von Zolpidem (3.22.) wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme herabgesetzt [33].

Zu den Medikamenten, deren Wirkung durch nahrungsbedingte Schwankungen unbeeinflusst bleibt, gehören Agomelatin (3.1.) [197], Roxatidin acetat (3.6.) [198], Doxylamin (3.10.) [199], Finasterid (3.11.) [200], Valsartan (3.17) [201] und Almotriptan (3.18.) [120].

Aber nicht nur Nahrungsmittel sondern auch Getränke können zu einer veränderten Pharmakokinetik von Arzneimitteln führen. So können beispielsweise Softdrinks wie Cola zur verminderten Absorption eines Medikamentes beitragen. Denn diese Art der Getränke enthält häufig ein hohes Maß an Zucker, wodurch es zu einer Verzögerung der Magenentleerung kommt und einen Großteil an Kohlensäure, der eine veränderte Darmmotilität zur Folge hat. Die oftmals niedrige Temperatur dieser Getränke sorgt zusätzlich für eine verminderte Durchblutung des intestinalen Gewebes und wirkt sich so negativ auf die Absorption eines Medikamentes und dessen Wirkung aus [185]. Die Einnahme von Arzneimitteln in Kombination mit Fruchtsäften wie Orangen- oder Grapefruitsaft kann zur Steigerung der Bioverfügbarkeit führen. Ein Beispiel dafür ist das Medikament Triazolam (3.21.). Denn durch den Fruchtsaft kommt es zur Inhibition des intestinalen CYP3A4-Enzyms, wodurch die präsystemische Elimination reduziert und die Bioverfügbarkeit erhöht wird [185]. Celiprolol (3.3) wird ebenso durch Grapefruit- und Orangensaft negativ beeinflusst, wodurch es zur Abnahme der Absorption und Bioverfügbarkeit kommt [202]. Auch die Einnahme von Medikamenten in Kombination mit

Alkohol führt zur gesteigerten Absorption, denn dieser fördert die Dissolution und Desintegration von Arzneimitteln [182].

Die Integration des Einflusses von Nahrungsmitteln auf die Wirkung von Medikamenten im Simulationsmodell ist aus verschiedensten Gründen nicht möglich. Um Informationen zum Ess- und Trinkverhalten des Patienten zu erhalten, wäre ein Ernährungsprotokoll notwendig. Da es vom Patienten selbst erstellt wird, können Fehler und Ungenauigkeiten enthalten sein. Auch wenn ein fehlerfreies Protokoll zur Verfügung stehen würde, muss daraus die genaue Wirkung auf das Medikament ermittelt werden. Dies scheint nur mit speziellen Untersuchungen und damit verbundenen hohen Kosten möglich zu sein. Fraglich ist, inwiefern man diese Faktoren und Parameter dann in das Simulationsmodell integrieren könnte und ob sich daraus realitätsnahe Ergebnisse ergeben würden. Daher muss bei der Medikamentensimulation davon ausgegangen werden, dass das Arzneimittel mit stillem Wasser und nicht unmittelbar zu den Mahlzeiten eingenommen wird. Da jedoch nicht alle Patienten diesen Rat befolgen könnten, ist die Nahrungsaufnahme ein Faktor, der zu einer veränderten Wirkung des Medikamentes und damit zu Abweichungen der durch das Simulationsmodell ermittelten Arzneimittelwirkung führen kann.

#### 4.1.5. Einfluss des Alters

##### 4.1.5.1. Medikation bei pädiatrischen Patienten

Das Modell ist so konzipiert, dass Arzneimittelsimulationen für erwachsene Patienten erfolgen können. Kinder weisen jedoch eine große Anzahl pharmakokinetischer Unterschiede zum Erwachsenen auf, die je nach Kindesalter variieren [203]. Diese Unterschiede manifestieren sich in den Phasen der Absorption, der Distribution, des Metabolismus und der Elimination von Arzneimitteln.

Pädiatrische Patienten bis zum dritten Lebensjahr haben eine verminderte Magensäuresekretion, wodurch die Absorption und die Bioverfügbarkeit leicht säurelöslicher und basischer Medikamente gesteigert und die schwer säurelöslicher Medikamente gehemmt wird [203]. Die reduzierte Sekretion von Gallenflüssigkeit führt zur Verminderung der Bioverfügbarkeit lipophiler Arzneimittel [204]. Weiterhin sind die Magenentleerung und die intestinale Motilität vom sechsten bis achten Lebensmonat vermindert, wodurch die Zeit zum Erreichen maximaler Wirkstoffkonzentrationen im Blut

verzögert ist [203]. Zusätzlich haben Kinder einen kürzeren Magen-Darm-Trakt und dementsprechend weniger der Absorption zur Verfügung stehenden Oberfläche [204]. Das Verteilungsvolumen von Arzneimitteln ändert sich stets mit dem Alter des Kindes. Dies beruht auf Änderungen der Körperzusammensetzung (Gesamtwasseranteil etc.) und der Plasmaproteinbindung. Bei jüngeren Kindern macht der Wasseranteil 80 - 90 % des Gesamtkörpergewichtes aus, sodass wasserlösliche Medikamente durch ein hohes Verteilungsvolumen charakterisiert sind. Bei Heranwachsenden reduziert sich der Wasseranteil auf einen wesentlich geringeren Prozentsatz von 55 - 60 %. Die Konzentration und die Bindungskapazität von Albumin und anderen medikamentenbindenden Proteinen sind bei Neugeborenen reduziert, nähern sich jedoch ab dem ersten Lebensjahr dem Erwachsenenlevel an. Die verminderte Proteinmenge führt zu einem höheren Anteil der freien Wirkstoffkonzentration, höherer Verfügbarkeit und dementsprechend größerem Risiko von Nebenwirkungen. Des Weiteren ist bei Neugeborenen die Entwicklung der Blut-Hirn-Schranke noch nicht vollständig abgeschlossen, sodass Medikamente leichten Zugang zum ZNS haben und dadurch toxische Reaktionen auslösen können [203].

Auch der Metabolismus ändert sich mit dem Alter des Kindes. Die Phase I des Stoffwechsels ist bei Neugeborenen durch die verminderte Aktivität der CYP-Enzyme reduziert, erreicht bis zum zehnten Lebensjahr aber das Niveau von erwachsenen Patienten. Auch die Phase II ist durch beispielsweise einer gesenkten Aktivität der N-Methyltransferase reduziert [203].

Die glomeruläre Filtrationsrate, die tubuläre Sekretion und der renale Blutfluss sind in den ersten beiden Lebensjahren verändert. Der renale Plasmafluss erreicht erst im Alter von etwa zwei Jahren die Geschwindigkeit von Erwachsenen. Die glomeruläre Filtrationsrate erzielt erst nach dem sechsten Lebensmonat den Wert eines Erwachsenen, die tubuläre Sekretion erst nach dem siebten Monat [203].

Zusammenfassend sind die Absorption, die Plasmaproteinbindung, der Metabolismus und die Exkretion im Kindesalter reduziert, wohingegen das Verteilungsvolumen gesteigert ist. Jedoch können sich diese Parameter in Abhängigkeit von den Eigenschaften des Medikamentes ändern [203]. Entsprechend der oben genannten Faktoren, sollte sich die Dosierung von Arzneimitteln nach dem Alter, dem Gewicht des Kindes oder Beidem richten. Jedoch kann sich die Wirksamkeit eines Medikamentes bei Patienten des gleichen Alters und Gewichtes aufgrund unterschiedlicher Reifestadien

unterscheiden [204]. Insgesamt sind jedoch nur wenige Studien zur Wirkung von Medikamenten im Kindesalter verfügbar, da sich pädiatrische Studien aufgrund ethischer Aspekte als schwierig erweisen [203]. Daher ist es ratsam in der pädiatrischen Medizin die Einnahmemengen und -frequenzen von Arzneimitteln anhand von Plasmakonzentrationsbestimmungen festzulegen [204]. Einige Arzneimittelhersteller geben neben den empfohlenen Dosismengen für Erwachsene jedoch auch Angaben zur Verwendung des Medikamentes bei Kindern an.

Diese empfohlenen Einnahmemengen ermöglichen eine Simulation von Wirkstoffkonzentrationen pädiatrischer Patienten, jedoch können die im Modell auf den erwachsenen Organismus abgestimmten Werte, beispielsweise für die Volumina der verschiedenen Kompartimente zu Ungenauigkeiten führen. Daher wäre es sinnvoll, auch hier den BMI-Wert in den Simulationen zu integrieren und somit zumindest die Werte der Volumina der Verteilungsräume zu individualisieren. Trotz dessen ist mit Abweichungen zu rechnen, da keine Zahlenwerte zur Verfügung stehen, die beschreiben inwiefern sich die Parameter der Absorption, der Proteinbindung, des Metabolismus und der Exkretion im Vergleich zum Erwachsenen unterscheiden. Aus ethischen Gründen ist eine Einbeziehung von Kindern in Medikamentenstudien jedoch schwierig [203], sodass sich Dosisanpassungen stets als kompliziert erweisen werden.

#### 4.1.5.2. Medikation bei geriatrischen Patienten

Die geriatrische Medizin befasst sich mit Patienten, die ein chronologisches Alter von 65 Jahren oder mehr aufweisen [205]. Die Zahl dieser Patientengruppe steigt stetig, lag im Jahr 2010 bei 524 Millionen und wird im Jahr 2050 schätzungsweise auf 1,5 Billionen ansteigen [206]. Mit zunehmenden Alter entwickeln Menschen multiple Erkrankungen, die eine medizinische Therapie erforderlich machen [207]. Diese Therapie kann jedoch durch pharmakodynamische und pharmakokinetische Veränderungen des Körpers, die durch den Alterungsprozess hervorgerufen werden, erschwert sein. Denn den altersbedingten Änderungen können die Phasen der Absorption, der Verteilung, des Metabolismus und der Elimination eines Arzneimittels mehr oder weniger stark beeinflussen [205].

Mit zunehmenden Alter kommt es zur Abnahme der Magensäuresekretion, somit zu Erhöhung des Magen-pH-Wertes, zur Verzögerung der Magenentleerung und zur Reduktion des intestinalen Blutflusses sowie der Darmmotilität. Diese Änderungen haben

keinen Einfluss auf die passive Diffusion pharmazeutischer Substanzen, jedoch auf deren aktiven Transport. Dieser findet in nur reduzierter Form statt und sorgt damit für eine Abnahme der Bioverfügbarkeit. Zusammenfassend haben diese altersbedingten Veränderungen jedoch keine signifikante, klinische Relevanz auf die Absorption und somit auf die Wirkung von Arzneimitteln [207]

Die Verteilung eines Medikamentes wird im fortschreitenden Alter durch die Änderung der Körperzusammensetzung beeinflusst [205]. So nimmt der Fettanteil um 20 - 40 % zu, der Wasseranteil um 10 - 15 % ab, wodurch sich das Verteilungsvolumen und die Halbwertszeit lipophiler Substanzen vergrößern. Wasserlösliche Medikamente hingegen sind durch ein kleineres Verteilungsvolumen und dementsprechend höherer Plasmakonzentration charakterisiert, sodass diese möglicherweise niedriger dosiert werden sollten. Zusätzlich konnten mit zunehmenden Alter eine leichte Abnahme des Serumalbuminspiegels und eine Steigerung des AAG-Levels nachgewiesen werden. Diese auf die Proteinbindung auswirkenden Veränderungen werden jedoch als vernachlässigbar angesehen und sind scheinbar nur bei Medikamenten mit einem kleinen Verteilungsvolumen und eng begrenzten therapeutischem Fenster von klinischer Relevanz [207].

Bedingt durch den Alterungsprozess kommt es zur Abnahme des Lebervolumens um 20 - 30 %. Dadurch kann die Phase I des Lebermetabolismus bei einigen Medikamenten geringfügig beeinträchtigt sein. Ebenso wird der hepatische Blutfluss um 20 bis zu 50 % reduziert, was zu einer Abnahme des „first pass effects“ und zur Steigerung der Bioverfügbarkeit und der Plasmakonzentration einiger Medikamente führen kann. Der umgekehrte Effekt tritt bei Medikamenten ein, die erst durch den Metabolismus der Leber in ihre aktive Form überführt werden. In diesem Falle resultiert eine geringere Bioverfügbarkeit und dementsprechend geringere Wirkung [207]. Der Einfluss des zunehmenden Alters auf die metabolisierenden CYP-Enzyme ist derzeit noch kontrovers diskutiert. Kinirons MT und O'Mahony MS berichten von altersbedingter, abnehmender Aktivität einiger, aber nicht aller CYP<sub>450</sub>-Enzyme [208]. Andere Studien konnten keinerlei Unterschiede der Enzymaktivität (z.B. CYP3A) zwischen jüngeren und älteren Patienten feststellen. Andere hingegen berichten von einem langsameren Metabolismus von CYP2D6 verstoffwechselten Arzneimitteln im hohen Alter [207].

Zu den altersbedingten Veränderungen, die die renale Elimination betreffen, zählen die Abnahme der Nierenmasse um 25 - 30 %, die Reduktion des renalen Blutflusses ab dem

40. Lebensjahr um ein Prozent pro Jahr und die Senkung der glomerulären Filtrationsrate zwischen 0,75 und 1,05 ml/min pro Jahr [207]. Bei einem Drittel aller älteren Patienten konnte jedoch keine Abnahme der Nierenfunktion festgestellt werden. In einigen Fällen kam es sogar zur signifikanten Steigerung der Kreatinin-Clearance. Diese Ergebnisse führten zum Entschluss, dass eine Verschlechterung der Nierenfunktion weniger durch Altersveränderungen, sondern viel mehr durch Erkrankungen wie Hypertonie, koronare Herzkrankheit u.a. hervorgerufen wird. [205,207]. Diese reduzierte Nierenfunktion beträgt bei zwei Drittel aller älteren Betroffenen bis zu 50 % [205].

Den größten Effekt aller altersbedingten Veränderungen haben die Veränderungen der Leber und deren Funktion, die dazu führen, dass geriatrische Patienten unterschiedlich auf Medikamente ansprechen [209]. Dabei spielt es zusätzlich eine Rolle, ob diese Patienten nur alt aber gesund, oder aber alt und zusätzlich krank sind. Denn der Medikamentenstoffwechsel bei gesunden alten Patienten gleicht dem von jüngeren Erwachsenen, wohingegen der Metabolismus bei alten, kranken Menschen herabgesetzt ist [210]. Dadurch zeigt diese Patientengruppe eine geringere Toleranz gegenüber Überdosen [210] und leidet häufiger und an ernster zu nehmenden Nebenwirkungen [205].

Studien, die die Auswirkungen altersbedingter Veränderungen auf Arzneimittel dieser Arbeit (3.1. - 3.22.) untersuchten, kamen zu folgenden Ergebnissen. Bei den Medikamenten Agomelatin (3.1) [211], Celiprolol (3.3.) [212], Zaleplon (3.7.) [213], Losartan (3.13.) [214] und Sumatriptan (3.22.) [215] wurde nachgewiesen, dass das Alter des Patienten keinen signifikanten klinischen Einfluss auf deren pharmakokinetischen Eigenschaften und Wirkungen hat. Atenolol (3.2.) hingegen wird durch das Alter beeinflusst. So kommt es bei älteren Patienten zur gesteigerten AUC und zur leicht reduzierten Clearance gegenüber jungen Patienten [216]. Das Alter scheint ebenfalls Einfluss auf die pharmakokinetischen Parameter des Medikamentes Omeprazol (3.5.) zu nehmen, so konnte ein Abnahme der Clearance um 25 % festgestellt werden [217]. Mit zunehmenden Alter sinkt ebenfalls die Clearance von Roxatidin acetat (3.6.), was sich durch die altersbedingten Veränderungen der Nieren begründen lässt [212]. Auch bei den Untersuchungen zu Brotizolam (3.8.) zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen älteren und jüngeren Probanden. So erwies sich die Halbwertszeit bei den Älteren doppelt so lang (9,3 vs. 4,8 h) als bei den Jüngeren, was durch die verminderte hepatische Clearance zu begründen ist (40 vs. 109 ml/min). Des Weiteren gab es Veränderungen

hinsichtlich der Proteinbindungsrate (9 % ältere vs. 8,4% jüngere Probanden) und dem Verteilungsvolumen (0,56 l/kg ältere vs. 0,63 l/kg jüngere Probanden). Die Absorptionsrate erwies sich als reduziert und die Zeit bis zum Erreichen des Time-to-Peak-Wertes als verlängert (1,7 vs. 1,1 h) [218]. Auch bei Finasterid (3.11.) konnte bedingt durch das Alter ein Anstieg der AUC um 15 % ermittelt werden [26]. Altersbedingte Unterschiede in der Wirkung des Medikamentes Flurazepam (3.12.) konnte die Studie von Greenblatt et al. nachweisen. Hierbei stellte sich heraus, dass die Häufigkeit von toxischen Wirkungen mit dem Alter ansteigt. Während dessen diese bei nur 1,9 % der unter 60-Jährigen auftraten, so waren 7,1 % der über 80-Jährigen betroffen. Bei Einnahme von 15 mg pro Tag litten nur zwei Prozent der 70-Jährigen Probanden an unerwünschten Nebenwirkungen, währenddessen bei Steigerung der Dosis auf 30 mg pro Tag bereits 39 % damit zu kämpfen hatten [219]. Eine zweimal so hohe Plasmakonzentration von Losartan (3.13.) konnte bei weiblichen Patienten der älteren Generation im Gegensatz zu jüngeren Probanden nachgewiesen werden [26]. Bei Einnahme von Ropinirol (3.15.) wurde bei Patienten über 65 Jahren eine Abnahme der Elimination um 15 % ermittelt [26]. Auch bei Sildenafil (3.16.) konnten Studien Unterschiede zwischen Jüngeren und Älteren nachweisen. Muirhead GJ et al. stellten fest, dass die AUC bei der Gruppe der älteren Probanden zweimal so hoch war wie die der jüngeren Gruppe und die maximale Wirkstoffkonzentration um 60 - 70 % angestiegen ist. Die Halbwertszeit verlängerte sich bei der Gruppe der Älteren um eine Stunde und der freie Anteil an Arzneisubstanz im Blut stellte sich als 40-mal höher heraus [220]. Die Pharmakokinetik von Valsartan (3.17.) wird ebenfalls durch das Alter beeinflusst. Demnach sinkt die Clearance bei einem 70-Jährigen um 22 % gegenüber einem 55-Jährigen. Die AUC hingegen steigt um 52 % [158]. Die Halbwertszeit des Medikamentes Zopiclon (3.18.) verlängert sich bei älteren Probanden von 5,1 auf 8,1 Stunden und die Clearance sinkt [221]. Auch bei Almotriptan (3.19.) kommt es mit zunehmenden Alter zur Verlängerung der Halbwertszeit (3,2 vs. 3,7 h) und zur Zunahme der AUC um 25 % [26]. Bei Triazolam (3.21.) wurde nachgewiesen, dass das Alter bei Frauen keinen signifikanten Einfluss auf die AUC und die Clearance hat, es bei Männern mit zunehmenden Alter hingegen zum Anstieg der AUC und zum Abfall der Clearance kommt [161]. Untersuchungen zu Zolpidem (3.22.) ergaben, dass bei Patienten älterer Generation die AUC und  $C_{max}$  ansteigt und die Clearance sinkt. Bei den männlichen Probanden stellte sich zudem die Halbwertszeit als verlängert dar [133].

Die Einflüsse des Alters auf die Wirkung eines Medikamentes sind für jeden Patienten und für jedes Arzneimittel individuell. Eine Berücksichtigung dieser altersbedingten Veränderungen ist jedoch im Simulationsprogramm nicht möglich, da keine Parameter zu Verfügung stehen, die diese altersbedingten Veränderungen als Zahlenwert ausdrücken. Eine Simulation ist nur mit der an das Alter angepassten, meist reduzierten Dosis möglich, die neben den Standarddosierungen meist zusätzlich durch die Pharmahersteller empfohlen werden. Da die pharmakokinetischen Parameter im Simulationsmodell aber unverändert bleiben und weiterhin denen eines gesunden jungen Patienten entsprechen, kann man nicht von einer realitätsgetreuen Simulierung ausgehen und muss mit einer abweichenden Wirkstoffkonzentration rechnen.

Insgesamt sind nur wenige Informationen zu altersbedingten Veränderungen und deren genaue Wirkungen auf verschiedene Medikamentenklassen verfügbar. Um diesem Defizit entgegen zu wirken, sollte diese Population vermehrt in Medikamentenstudien einbezogen werden. Bis dahin sollten die Dosierungen initial niedrig begonnen werden, um hohe Dosen und damit verbundene Nebenwirkungen zu vermeiden, und anschließend, wenn notwendig gesteigert und durch Monitoring kontrolliert werden [205].

#### 4.1.6. Einfluss von Polymedikation

Wie bereits erwähnt, steigt mit zunehmenden Alter die Anzahl der Erkrankungen und somit auch die Anzahl der verordneten Medikamente [205]. Im Durchschnitt nehmen Patienten der älteren Generation ( $\geq 65$  Jahre) zwei bis fünf Arzneimittel ein [205]. In 40 % der Fällen sind es fünf oder mehr und in 12 % zehn oder mehr Therapeutika [222]. Die Menge der verordneten Medikamente wächst stetig. Laut einer schottischen Studie mit 300.000 Probanden erhöhte sich die Zahl der Patienten, die fünf oder mehr Arzneimittel einnahmen, von 12 % im Jahr 1995 auf 22 % im Jahr 2010 [223]. Mit zunehmender Anzahl an Medikamente steigt jedoch auch die Gefahr von unerwünschten Wirkungen, Non-Adhärenz und Medikamenteninteraktionen [207]. Zu den Medikamenteninteraktionen werden Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln gezählt, bei der die Wirkung oder der Effekt einer Substanz durch eine andere Substanz modifiziert wird und sich daraus eine reduzierte oder aber auch eine toxische Wirkung ergeben kann. Das Risiko einer Wechselwirkung liegt bei fünf oder mehr Medikamenten bei 80 % [224]. Die Interaktion zwischen den Medikamenten kann während der Absorption, der Verteilung, des Metabolismus oder der Exkretion auftreten, zu

veränderten Wirkstoffkonzentrationen im Blutspiegel und damit zu einem veränderten klinischen Effekt führen. Die am häufigsten vorkommende Medikamenteninteraktion mit einer Prävalenz von 80 % betrifft die CYP<sub>450</sub>-Enzyme (Inhibition oder Steigerung ihrer Aktivität) [225]. Wechselwirkungen können weiterhin auch zwischen einem für eine bestimmte Erkrankung verschriebenem Medikament und einer zweiten koexistierenden Krankheit bestehen, was beispielsweise zu deren Exazerbation (Verschlechterung) führen kann [226].

Weitere Konsequenz eines multiplen Dosisregimes sind die unerwünschten Nebenwirkungen [223], die mit der Anzahl der Medikamente exponentiell steigt [207]. So liegt das Risiko bei zwei Medikamenten bei 15 %, erhöht sich bei fünf auf 58 % und bei sieben Arzneimittel auf 82 %. Zu den häufig vorkommenden Nebenwirkungen zählen unter anderem Nephro- und Hepatotoxizität, Hypotonie, Hypoglykämie, Müdigkeit und/oder Schwindelgefühl [223].

Zusätzlicher negativer Aspekt der Polypharmazie ist deren Assoziation mit der Non-Compliance. 20 - 50 % der älteren Generation verhalten sich non-adhärenz bezüglich ihrer Medikamentenverordnungen. Die „Aged in Home Care“-Studie verglich die Compliance älterer Patienten in 11 europäischen Ländern und ermittelte, dass sich im Durchschnitt 12,5 % der Senioren, in Deutschland sogar 17 %, inkompliant verhielten [207]. Non-Adhärenz kann mit unerwünschten Nebenwirkungen, einer Progression der Erkrankungen oder einem Therapiemisserfolg verbunden sein [224].

Mithilfe des Modells kann derzeit nur die Simulation eines einzelnen Medikamentes erfolgen. Ist es aufgrund multipler Erkrankungen notwendig mehrere Therapeutika einzunehmen, so können die Wirkstoffkonzentrationsverläufe der Arzneimittel nur einzeln simuliert werden, jedoch keine Rückschlüsse auf Wechselwirkungen untereinander gezogen werden. Hilfe bieten dabei jedoch zahlreiche Informationstechnologien und Software Programme, die einen großen Datensatz an Medikamenten und deren Interaktionen verfügen, um unerwünschte Nebenwirkungen und Therapiemisserfolge bei der Notwendigkeit eines multiplen Dosisregimes zu vermeiden [225]. Derzeit gute Ergebnisse erzielt man mit Programmen wie Lexi-Interact und Micromedex, wobei die Kombination mehrerer Technologien weitere Vorteile bringt [227]. Insgesamt sollte bei der Verordnung von Medikamenten zur Therapie multipler Erkrankungen behutsam vorgegangen und nur notwendige Arzneimittel verschrieben werden. Häufig bekommen Patienten zur Reduzierung medikamenteninduzierter Nebenwirkungen weitere

Arzneimittel verordnet. Durch diese Verordnungs-Kaskade wird der Patient jedoch einem noch höheren Risiko an unerwünschten Wirkungen ausgesetzt [207]. Die Prävalenz dieser Verordnungen liegt in den USA und Europa bei 12 - 40 %, sodass viele ältere Patienten daher unnötige Medikamente einnehmen [207]. So besteht laut Studie von Zuckerman IH et al. ein um 31 % erhöhtes Risiko von Nebenwirkungen, ausgelöst durch unnötigerweise eingenommenen Arzneimitteln [228].

Möglichkeiten zur Verbesserung der Patientencompliance bestehen in der Reduzierung der Medikamentenanzahl auf ein notwendiges Minimum, die Verwendung von Tablettendispensern oder Erinnerungskarten und der Überwachung der Tabletteneinnahme durch klinisches Personal [207].

#### 4.1.7. Einfluss genetischer Polymorphismen

Genetische Polymorphismen sind Variationen in Genstrukturen, deren Produkte mit Enzymen, Rezeptoren und anderen notwendigen Proteinen des Medikamentenstoffwechsels interagieren können. Die durch den Polymorphismus bedingten Änderungen kommen in allen menschlichen Genen vor, aber nur einige von ihnen haben die Fähigkeit, die Funktion der Genprodukte zu verändern. Dabei kann sowohl die Pharmakokinetik (LADME), als auch die Pharmakodynamik betroffen sein. Klinisch zeigt sich eine Steigerung oder Reduzierung der Wirkintensität und der Wirkdauer des Medikamentes und kann somit eine Änderung des Dosisschemas erforderlich machen. Die Änderungen des Polymorphismus können den Metabolismus selbst, als auch Zielstrukturen betreffen. Wie bereits bekannt, erfolgt der Metabolismus durch oxidative Enzymsysteme (CYP<sub>450</sub>). Veränderungen speziell der zu diesem System gehörenden Enzyme CYP2C9, CYP2C19 und CYP2D6 sind von großer Bedeutung. Denn sie beeinflussen den Metabolismus vieler klinisch relevanter Medikamente und damit einen Großteil an Patienten. Bedingt durch den Polymorphismus kann es zur Reduzierung, Vermehrung oder Elimination dieser Enzyme und somit zu einem unterschiedlich schnellen Metabolismus führen. Dadurch entstehen verschiedene Phänotypen mit unterschiedlichen Eigenschaften. Unterschieden werden die schnellen von den langsamen Metabolisierern. Der langsame Phänotyp ist charakterisiert durch einen verlangsamten Stoffwechsel und einer reduzierten Elimination des Medikamentes, wodurch das Risiko einer Akkumulation und unerwünschter Nebenwirkungen aufgrund des erhöhten Plasmaspiegels steigt. Eine normale Arzneimitteldosis kann hier zu einer

mit einer Überdosis vergleichbaren Wirkung führen. Der schnelle Phänotyp zeichnet sich durch die gegenteiligen Effekte aus. Der Abbau des Medikamentes erfolgt rasanter, sodass bei Standarddosierung nur eine geringe oder keine therapeutische Wirkung erzielt wird. Im Falle eines Prodrugs (Medikament, welches erst durch Metabolisierung in die aktive Wirkform umgewandelt wird) kann es durch die vermehrte Bildung von aktiven Metaboliten zur Zunahme von Nebenwirkungen kommen [6,229].

Durch den Polymorphismus bedingte Änderungen können ebenfalls Strukturen wie Neurotransmitter, Transportproteine, Rezeptorenzyme oder Ionenkanäle betreffen, wodurch in den meisten Fällen die Sensitivität hinsichtlich der medizinischen Substanzen verändert wird. Daraus resultiert beispielsweise eine verminderte oder keine Bindung zur Zielstruktur, wodurch trotz Wirkstoff keine oder nur eine abgeschwächte Wirkung erzielt werden kann [229].

Die aufgeführten genetischen Veränderungen und deren Einfluss auf den Wirkmechanismus eines Medikamentes sind aufgrund der Individualität von Mensch zu Mensch unterschiedlich und erschweren somit den Therapieerfolg. Eine genaue Vorhersage zur Wirksamkeit und Verträglichkeit ist jedoch mit spezifischen molekulargenetischen Tests möglich und erlaubt die Erstellung eines auf jeden Patienten individuell abgestimmten Behandlungsplans [6].

Eine Integration dieses Aspektes in das Simulationsprogramm ist nicht möglich, da keine Parameter zur Verfügung stehen, die diese genetischen Veränderungen als Zahlenwert beschreiben und in das Modell integriert werden können.

#### 4.1.8. Einfluss ethnischer Herkunft

Der Einfluss der ethnischen Herkunft auf die Wirkung von Arzneimitteln war lange Zeit unbekannt, bis sich herausstellte, dass verschiedene, ethnische Populationen trotz identischer Dosis unterschiedlich auf ein Medikament reagierten [230]. So traten bei einigen Bevölkerungsgruppen trotz Einnahme der empfohlenen Menge des Therapeutikums unerwünschte Nebenwirkungen auf, bei anderen nicht [231]. Da die Kenntnis über diese ethnischen Unterschiede und deren Auswirkungen auf Arzneimittel bedeutend für eine optimale Therapie sind, wurden in den letzten Jahren dank den Fortschritten der molekularen Biologie viele Forschungen durchgeführt. Seither sind in der Literatur gut dokumentierte Beispiele von unterschiedlich wirkenden Arzneimitteln verschiedener, ethnischer Gruppen verfügbar [231]. So konnte bei einem Viertel aller im

Zeitraum zwischen 2008 und 2013 neu zugelassener Arzneimittel Variationen der Wirkung und der Sicherheit aufgrund ethnischer Unterschiede nachgewiesen werden [232]. Diese Unterschiede können sich sowohl in der Pharmakodynamik, als auch der Pharmakokinetik manifestieren [231]. Bezüglich der Pharmakokinetik betrifft dies die Kategorien der Bioverfügbarkeit, der Verteilung, des Metabolismus und der renalen Elimination. Laut Studienlage beziehen sich Änderungen der Bioverfügbarkeit nur auf Medikamente, die aktiv absorbiert werden oder dem hepatischen „first pass effect“ unterliegen, was durch eine unterschiedliche Aktivität der jeweiligen Enzyme bedingt wird. Auch die Verteilung der Medikamente variiert zwischen den Bevölkerungsgruppen, was auf eine unterschiedlich starke Affinität zu Bindungsproteinen zurückzuführen ist. Währenddessen bei ausschließlich an Albumin gebundenen Medikamenten keinerlei Unterschiede ermittelt werden konnten, so bewiesen zahlreiche Untersuchungen, dass bei Patienten kaukasischer Herkunft die Bindung von Arzneimitteln an das AAG signifikant höher und die Konzentration der freien Fraktion wesentlich geringer im Vergleich zu anderen Bevölkerungsgruppen ist. Der Metabolismus der Leber wird am stärksten durch ethnische Unterschiede beeinflusst. Sowohl die Phase I als auch die Phase II des Stoffwechsels können betroffen sein. Dabei kommt den bereits beschriebenen genetischen Polymorphismus (4.1.6.) eine wichtige Rolle zu, denn Forscher konnten nachweisen, dass auch hier ethnische Unterschiede einen wesentlichen Aspekt der Wirkung eines Medikamentes ausmachen [229]. So liegt die Prävalenz des CYP2D6 langsam metabolisierenden Phänotyps bei Kaukasier bei 7 - 10 %, bei Afroamerikanern bei 3 - 8 % und bei Asiaten bei unter 2 %. Auch der Anteil des CYP2C19 langsam metabolisierenden Phänotyps variiert zwischen den Bevölkerungsgruppen und macht bei Kaukasier und Afroamerikaner 3 - 5 % und bei Asiaten 8 - 20 % aus [231,232]. Dennoch ist keine generalisierte Übersicht über die verschiedenen Änderungen verfügbar, denn es gibt Medikamentenbeispiele bei denen Asiaten einen schnelleren Metabolismus aufweisen als Kaukasier oder umgekehrt oder aber auch kein Unterschied zwischen den Populationen vorliegt [233,234]. So konnte beispielsweise nachgewiesen werden, dass nach Einnahme des Medikamentes Nifedipin, welches durch das CYP3A4-Enzym metabolisiert wird, die Plasmakonzentration bei Südasiaten höher als bei Kaukasier ist und gab dementsprechend Grund zur Annahme dass dies generell für alle vom CYP3A4-Enzym verstoffwechselten Arzneimittel gilt. Diese Annahme wurde jedoch durch das Medikament Triazolam (3.21.), welches ebenso

Substrat vom CYP3A4-Enzym ist, widerlegt. Kinirons MT et al. testeten 0,375 mg des Medikamentes an jeweils 12 Asiaten und 12 Kaukasiern und untersuchten es hinsichtlich verschiedener Parameter. So konnte zwar festgestellt werden, dass Asiaten eine höhere maximale Plasmakonzentration und kürzere Zeit zum Erreichen dieses  $C_{max}$ -Wertes benötigen, was auf eine schnellere Absorption zurückzuführen ist, jedoch keine signifikante Änderung der Aktivität des CYP3A4-Enzyms vorliegt [235]. Wiederum konnten Unterschiede hinsichtlich der Enzymaktivität für das Medikament Omeprazol (3.5.) nachgewiesen werden. So haben 3 % der kaukasischen und 15 - 20 % der asiatischen Bevölkerung eine reduzierte CYP2C19-Enzym-Aktivität, sodass das Medikament in höheren Konzentrationen vorliegt [236] und die AUC um das Vierfache ansteigt [27]. Auch bei Zaleplon (3.7.) werden die pharmakokinetischen Parameter durch die ethnische Herkunft beeinflusst. So wurde bewiesen, dass es bei asiatischen Bevölkerungsgruppen zu einem Anstieg der  $C_{max}$  um 37 % und der AUC um 64 % kommt [27]. Die Wirkung von Sildenafil (3.16.) ist bei etwa einem Drittel der anwendenden Patienten des südasiatischen Raumes abgeschwächt, was auf die durch ethnische Aspekte hervorgerufene Veränderungen der Pharmakokinetik des Medikamentes zurückzuführen ist [237]. Nach der Einnahme des Therapeutikums Sumatriptan (3.20.) konnte eine geringe AUC bei nicht-weißen im Vergleich zu weißen Probanden nachgewiesen werden [238]. Bei Cetirizin (3.4.) [239], Losartan (3.13.) [214], Valsartan (3.17.) [240], Zopiclon (3.18.) [241], Almotriptan (3.19.) [236] und Zolpidem (3.22.) [135] gab es keine Hinweise auf pharmakokinetische Veränderungen durch ethnische Einflüsse.

Durch Studien stellten sich weiterhin Unterschiede bei der Hypertonie und deren Therapie zwischen Afroamerikanern und anderen ethnischen Populationen heraus [232]. Generell leidet die afroamerikanische Bevölkerung häufiger an Bluthochdruck als andere Bevölkerungsgruppen. Laut dem "Centre for Disease Control" lag der Anteil der an Hypertonie erkrankten dunkelhäutigen bei 40,5 % und der hellhäutigen Patienten bei 27,4 %. Gründe für diese Verteilung scheinen multifaktoriell bedingt zu sein und sind noch nicht abschließend geklärt [242]. Insgesamt erweisen sich ACE-Hemmer,  $\beta$ -Blocker und Angiotensin-Rezeptor-Blocker bei der afroamerikanischen Bevölkerung weniger effektiv als bei anderen Bevölkerungsgruppen [232]. So konnten Untersuchungen zum Medikament Atenolol (3.2.) Unterschiede zwischen kaukasischen und

afroamerikanischen Populationen feststellen, die die Wirkung des Arzneimittels beeinflussen [243].

Die renale Elimination eines Medikamentes ist laut Studienergebnisse nur im Bereich der tubulären Sekretion von ethnischen Unterschieden abhängig, wobei die glomeruläre Filtration und tubuläre Reabsorption scheinbar unbeeinflusst sind [233,234].

Zu den Medikamenten Agomelatin (3.1.) [244], Finasterid (3.11.) [245], Naltrexon (3.14.) [246] und Ropinirol (3.15.) [247] wurde der Einfluss der ethnischen Herkunft auf die Pharmakokinetik bisher noch nicht untersucht.

Unterschiede zwischen verschiedenen ethnischen Bevölkerungsgruppen stellen demzufolge einen wichtigen Faktor bei der Arzneimittelentwicklung dar. Um eine individuell auf den Patienten abgestimmte effektive und vor allem sicherere Behandlung zu gewährleisten, sollten ethnische Populationen in Medikamententestungen stets präsent sein, um Unterschiede, deren Ausmaß und Ursachen und ihren therapeutischen Einfluss zu ermitteln.

Eine Berücksichtigung ethnisch bedingter Veränderungen der pharmakokinetischen Eigenschaften eines Medikamentes im Simulationsprogramm ist aufgrund der Komplexität dieser Thematik, die unterschiedliche Beeinflussung der Medikamente und die fehlenden pharmakokinetischen Parameter, die diese Veränderungen ausdrücken, nicht möglich.

#### 4.1.9. Einfluss von Vorerkrankungen

Ein weiteres zu diskutierendes Defizit des Simulationsmodells ist die Nichtberücksichtigung von Vorerkrankungen. Denn Patienten mit Funktionseinschränkungen bestimmter Organe stellen eine besondere Herausforderung dar und erschweren die Entwicklung eines optimalen Dosierungsschemas.

Eine Leberinsuffizienz, hervorgerufen unter anderem durch Hepatitis oder Leberzirrhose [248] beeinträchtigt den hepatischen Blutfluss, führt zur reduzierten Aktivität der CYP-Enzyme und zur Verminderung des Medikamentenstoffwechsels [249,250]. Bedingt durch die verminderte Leberfunktion kommt es zur einer reduzierten Expression von Transportproteinen, medikamentenbindenden Plasmaproteinen oder anderen Enzymen und so zum veränderten Transport von Substanzen oder aber zur Steigerung der Konzentration des freien, aktiven Anteils des Wirkstoffes und demzufolge zu einem erhöhten Risiko einer Intoxikation. Der verminderte hepatische Blutfluss wirkt sich

besonders stark auf Medikamente mit hohem „first pass effect“ aus und führt insgesamt zu einer gesteigerten Bioverfügbarkeit. Besonders Prodrugs sind negativ von der veränderten Stoffwechsellage betroffen und erweisen sich demnach als weniger effektiv. Erkrankungen der Nieren führen zu einer reduzierten glomerulären Filtration und renalen Clearance, wodurch die Gefahr von Medikamentenakkumulationen steigt und den Patienten einem höheren Risiko unerwünschter Nebenwirkungen aussetzt [250]. Eine Niereninsuffizienz ändert aber nicht nur die renale Clearance, sondern auch den intestinalen und hepatischen Metabolismus [251].

Studien, die den Einfluss von Leber- und Nierenerkrankungen speziell auf Arzneimittel dieser Arbeit (3.1. bis 3.22.) untersuchten, kamen zu folgenden Ergebnissen. Laut Untersuchungen kommt es bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion und Einnahme des Medikamentes Agomelatin (3.1.) zu einer Verdopplung der freien Fraktion des Arzneistoffes. Eine Niereninsuffizienz hingegen hat keine Auswirkungen auf die Proteinbindungsrate [244]. Die Studie von Wan SH et al. testete Atenolol (3.2.) an sechs Probanden mit eingeschränkter Nierenfunktion und konnte bei insgesamt fünf Patienten eine verlängerte Halbwertszeit (10,13 - 28,0 h) nachweisen [252]. Auch McAinsh J et al. konnten Veränderungen in Form einer länger andauernden Eliminationshalbwertszeit, einer länger anhaltenden Plasmakonzentration und einem späteren Time-to-Peak-Wert feststellen [253]. Die Bioverfügbarkeit und die Halbwertszeit des Medikamentes Omeprazol (3.5.) sind bei lebergeschädigten Patienten erhöht, die Clearance ist reduziert [26]. Das Arzneimittel Zaleplon (3.7.) unterliegt einer signifikanten präsystemischen Elimination, sodass bei lebergeschädigten Patienten eine längere Wirkdauer und eine reduzierte Elimination des Medikamentes nachgewiesen werden konnte. Eine Niereninsuffizienz in milder und moderater Form hat hingegen keinerlei Auswirkungen [254]. Wird Brotizolam (3.8.) von Patienten mit Leberzirrhose eingenommen, so kommt es zu einer verlängerten Halbwertszeit, zu einer Abnahme der Clearance und Zunahme des Verteilungsvolumens. Nierenschäden beeinflussen die Wirkung des Medikamentes nicht, sodass in diesem Fall keine Dosisanpassungen notwendig sind [69]. Studien, die den Einfluss einer Leber- oder Niereninsuffizienz auf das Arzneimittel Chlorambucil (3.9.) untersuchen, wurden bisher nicht durchgeführt. Man geht jedoch davon aus, dass eine renale Erkrankung die Elimination von Chlorambucil nicht signifikant beeinflusst, denn das Medikament wird zu weniger als ein Prozent der verabreichten Dosis über die Nieren eliminiert. Größerer Einfluss wird bei Patienten mit Lebererkrankungen erwartet, denn

Chlorambucil wird primär hepatisch metabolisiert. Da auch hierzu keine Studien vorliegen, wird bei Verabreichung des Medikamentes eine strenge Überwachung und eine reduzierte Dosis angeraten, um toxische Wirkungen zu vermeiden [255]. Studien, die den Einfluss einer Leberinsuffizienz auf das Medikament Finasterid (3.11.) untersuchen, liegen nicht vor. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion benötigen keine Anpassung der Dosis, da nach Verabreichung von Finasterid die AUC, die maximale Plasmahalbwertszeit, die Halbwertszeit und die Proteinbindungsrate mit denen gesunder Probanden vergleichbar war [200,245]. Nach Einnahme des Medikamentes Losartan (3.13.) von Patienten mit Niereninsuffizienz konnte nur eine geringe Reduktion der renalen Clearance von Losartan und seinem aktiven Metaboliten E-3174 nachgewiesen werden. Die AUC änderte sich nicht signifikant. Eine Dosisanpassung ist daher nicht erforderlich [256]. Bei eingeschränkter Leberfunktion stellte sich eine Abnahme der Clearance um 50 % und eine Erhöhung der Bioverfügbarkeit heraus. Die Einnahme niedriger Dosen wird daher angeraten [33]. Im Falle einer Leberzirrhose kommt es bei Einnahme von Naltrexon (3.14.) zu einer Erhöhung der AUC um das Fünf- bis Zehnfache [26]. Der Zusammenhang zwischen der Einnahme von Ropinirol (3.15.) und einer Leberinsuffizienz wurde nicht ausreichend untersucht, vermutlich kommt es aber zu einem gesteigerten Plasmalevel und einer reduzierten Clearance gegenüber gesunden Patienten. Milde bis moderate Formen von Niereninsuffizienzen nehmen hingegen keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik des Medikamentes, sodass keine Dosisänderung erforderlich ist. Auswirkungen einer schweren Lebererkrankung wurden jedoch noch nicht untersucht [257]. Eine Einnahme von 50 mg des Medikamentes Sildenafil (3.16.) täglich, führt bei nierenerkrankten Patienten zu einer Steigerung der maximalen Wirkstoffkonzentration und der AUC. Im Falle von Lebererkrankungen konnten eine Reduktion der hepatischen Clearance um 46 % und ebenfalls ein Anstieg der maximalen Wirkstoffkonzentration um 47 % im Gegensatz zur gesunden Probandengruppe nachgewiesen werden. Eine Dosisminimierung auf 25 mg pro Tag wird daher angeraten [258]. Nach Einnahme von Valsartan (3.17.) konnte bei milder bis moderater Lebererkrankung eine Steigerung der AUC auf das Doppelte nachgewiesen werden [259]. Wird das Medikament Zopiclon (3.18.) von Patienten mit Leberinsuffizienz eingenommen, konnten höhere Wirkstoffkonzentrationen im Plasma, eine verlängerte Halbwertszeit von 8,4 Stunden und eine reduzierte metabolische Clearance der Leber nachgewiesen werden. Einschränkungen der Nierenfunktionen führten zum Anstieg der

Bioverfügbarkeit und ebenso der Halbwertszeit auf 8,1 Stunden. Eine Reduktion der empfohlenen Dosis von 7,5 auf 3,5 mg pro Tag wird daher empfohlen [221]. Das Medikament Sumatriptan (3.20.) unterliegt einem starken „first pass effect“, bei dem die Leber eine wichtige Rolle spielt. Eine Erkrankung dieses Organs führt zur Zunahme der Bioverfügbarkeit, zum Anstieg der AUC und  $C_{max}$  und einer um 40 Minuten früher eintretenden  $T_{max}$  im Vergleich zu gesunden Probanden. Die Auswirkungen einer Niereninsuffizienz wurden noch nicht ausreichend untersucht [260]. Auch das Medikament Almotriptan (3.19.) wird durch Erkrankungen von Leber und Niere beeinflusst. So kommt es zur Abnahme der renalen Clearance um circa 65 % bei einer Kreatinin-Clearance (CrCl) von 10 - 30 ml/min, um circa 40 % bei einer CrCl von 31 - 71 ml/min und zu einer Zunahme der  $C_{max}$  um etwa 80 %. Bei Leberinsuffizienz kommt es zu einer maximalen Clearance von bis zu 60 % [26]. Eine durchgeführte Studie zur Einnahme von Triazolam (3.21.) bei eingeschränkter Nierenfunktion zeigte eine Abnahme der Clearance von  $6,69 \pm 2,52$  (gesunde Probanden) auf  $4,99 \pm 3,14$  ml/min/kg bei Patienten mit Leberzirrhose. Keine signifikanten Veränderungen wurden bei der maximalen Wirkstoffkonzentration festgestellt ( $1,43 \pm 0,44$  gesunde vs.  $1,62 \pm 0,31$  ng/ml erkrankte Probanden) [261].

Funktionseinschränkungen von Leber und Nieren erfordern bei der Verschreibung von Medikamenten besondere Aufmerksamkeit, um mögliche Gefahrenquellen auszuschließen. Die Dosis des benötigten Arzneimittels sollte mit Bedacht ausgewählt, reduziert oder im Einzelfall auf die Verabreichung verzichtet werden.

Jedoch nicht nur Erkrankungen der Leber und Niere führen zu Veränderungen der Medikamentenwirkung, sondern auch Erkrankungen der Schilddrüse. So kann es bei der Hypothyreose zu einer Inhibition der CYP-Enzyme, demzufolge zum Anstieg des Konzentrationsspiegels und zur Verlängerung der Halbwertszeit, mit erhöhter Gefahr von toxischen Nebenwirkungen kommen. Die Hyperthyreose hingegen führt zur Abnahme des Wirkstofflevels im Serum, zur Verkürzung der Halbwertszeit und zum geringeren Risiko unerwünschter Wirkungen [250].

Erkrankungen des Herzens wie die kongestive Herzinsuffizienz sorgen für eine verminderte Gewebepfusion und ein geringeres Verteilungsvolumen [250]. Das Verteilungsvolumen ist häufig um bis zu 40 % gesenkt und führt zum Anstieg der Plasmakonzentration und des Risikos einer Intoxikation. Die Reduktion des Blutflusses

wirkt sich auf den renalen und hepatischen Metabolismus aus und führt zu einer insgesamt verminderten Clearance des Medikamentes [262].

Vorerkrankungen erschweren die Entwicklung eines effektiven und sicheren Therapiekonzeptes. Daher sollten in solchen Fällen immer Verfahren, wie das therapeutische Drugmonitoring hinzugezogen werden, um ein optimales, individuell auf den Patienten abgestimmtes Dosierungsschema zu finden [248,250].

Die Simulation zu den jeweiligen Medikamenten könnte mit den von den Arzneimittelherstellern empfohlenen, reduzierten Dosierungen erfolgen. Die durch die Organerkrankungen bedingten, veränderten Werte für beispielsweise die Proteinbindungsrate oder der Clearance sind jedoch unbekannt und können somit nicht in das Simulationsprogramm integriert werden. Eine Simulation mit den reduzierten Einnahmemengen spiegelt demnach keine realitätsgetreue Situation wieder und führt vermutlich zu abweichenden Werten. Die Berücksichtigung von Vorerkrankungen des Patienten im Simulationsprogramm ist ohne die Kenntnis der veränderten Parameter daher nicht möglich.

#### 4.1.10. Einfluss der Darreichungsform des Pharmakons

Weiterer zu diskutierender Aspekt ist die Art der Formulierung des Arzneimittels, die im Simulationsmodell keine Berücksichtigung findet. Wie bereits im einleitenden Teil dieser Arbeit beschrieben, gibt es eine Vielzahl von Möglichkeiten die Freigabe eines Medikamentes beispielsweise durch Modifikation seiner Hülle oder Zusammensetzung und Form der Partikel zu verlängern („extended release“) oder aber auch zu verkürzen [263]. Mit dem vorliegenden Modell kann die Zeitdauer, die benötigt wird um den gesamten Wirkstoff aus der Darreichungsform eines Medikamentes freizusetzen und schließlich zu absorbieren, nicht errechnet werden. Das simulierte Medikament befand sich immer direkt nach der „Einnahme“, also zum Zeitpunkt „Null“, im Darm. Daher können mit dem Modell nur Medikamente simuliert werden, bei denen der Wirkstoff sofort frei gesetzt wird („immediate release“).

#### 4.1.11. Einfluss aktiver Metabolite

Einige Medikamente liegen in Form von Prodrugs vor. Prodrugs sind Arzneistoffe, die biologisch wenig aktiv oder inaktiv sind und erst durch enzymatische und/ oder chemische Transformation in eine aktive Wirkform (aktive Metabolite) umgewandelt werden müssen,

um einen pharmakologischen Effekt erzielen zu können [264]. Etwa zehn Prozent aller Medikamente weltweit sind als Prodrugs klassifiziert. Sie wurden vorrangig zur Optimierung der Absorption, Verteilung, Metabolisierung, Ausscheidung und Toxizität der Muttersubstanz entwickelt [265].

Die in dieser Arbeit untersuchten Medikamente Omeprazol (3.5.), Roxatidin acetat (3.6.), Flurazepam (3.12.) und Losartan (3.12.) gehören der Klasse der Prodrugs an. Omeprazol (3.5.) wird erst in den Parietalzellen des Magens in seine aktive Form überführt [266]. Roxatidin acetat (3.6.) wird nach einer eingenommen Dosis fast vollständig (> 95 %) in seinen aktiven Metabolit Roxatidin umgewandelt. Die Muttersubstanz ist weder im Plasma noch im Urin detektierbar, sodass sich alle Untersuchungen und Messungen zur Pharmakokinetik auf Roxatidin beziehen [267]. Flurazepam (3.12.) wird durch die Enzyme CYP3A4 und CYP2C19 in seine aktiven Metabolite Hydroxyethyl-Flurazepam (Hauptmetabolit) und N-Desalkyl-Flurazepam umgewandelt [37]. N-Desalkyl-Flurazepam wird nur langsam aus dem Körper ausgeschieden und besitzt daher nach einmaliger Dosis eine Halbwertszeit von 74 - 90 und nach multipler Einnahme von 111 - 113 Stunden (im Vergleich zu Flurazepam mit 2,3 Stunden). Nicht nur die Halbwertszeit, sondern auch die Proteinbindung (98 %) und das Verteilungsvolumen (0,7 l/kg) unterscheiden sich von der Muttersubstanz (97 % und 3,4 l/kg) [26]. Auch Losartan (3.13.) ist ein Prodrug, dessen aktiver Metabolit E-3174 eine 10- bis 40-mal höhere Aktivität aufweist. Insgesamt werden 14 % des Arzneimittels in die aktive Form E-3174 umgewandelt, die den größten Anteil des pharmakologischen Effektes ausmacht. Es zeichnet sich durch eine verlängerte Wirkdauer aus, die sich durch eine höhere Halbwertszeit von etwa 7,4 Stunden (vs. Losartan mit ca. zwei Stunden) begründen lässt. Das Verteilungsvolumen beträgt 12 Liter und liegt deutlich unter dem seiner Muttersubstanz (34 Liter) [26,37].

Die Arzneimittelsimulationen wurden mit den Parametern der Ursprungssubstanzen durchgeführt. Ausnahme bildete das Medikament Roxatidin acetat (3.6.), bei dem nur die Werte des aktiven Metaboliten Roxatidin zur Verfügung standen und verwendet wurden. Zusammenfassend wäre eine Integration der aktiven Metabolite mit ihren unter anderem abweichenden Halbwertszeiten und Verteilungsvolumina sinnvoll, um eine genauere Wirkstoffkonzentration zu berechnen. Dies ist aus zweierlei Gründen nicht möglich. Zum einen erweist sich die Recherche aller notwendigen Parameter der aktiven Wirkform als schwierig, da diese häufig nicht vollständig verfügbar sind [268]. Eine Simulation wäre also aufgrund fehlender Werte nicht möglich. Nimmt man an, dass alle benötigten

Parameter vorliegen, so würde man zwei unterschiedliche Arzneimittelsimulationen und Wirkstoffkonzentration erhalten, die des Prodrugs und die des aktiven Metaboliten. Um eine gemeinsame Simulation zu erhalten, müssten beide Modelle zu einem einzelnen zusammengefügt werden, dies ist jedoch mit dem vorliegenden Simulationsmodell nicht möglich, da man nicht genau weiß, inwiefern sich diese beiden Substanzen gegenseitig beeinflussen und sich deren Wirkungen beispielsweise addieren oder nicht.

#### 4.1.12. Einfluss der Affinität des Arzneistoffes zu Zielstrukturen

Um wirken zu können müssen Arzneistoffe eine Verbindung mit ihren Zielstrukturen (z.B. Rezeptoren) eingehen. Diese Bindung kann unterschiedlich schwach oder stark sein. Je höher die Affinität zur Zielstruktur, desto länger die Wirkdauer. So besitzen beispielsweise Celiprolol (3.3.), Cetirizin (3.4.), Brotizolam (3.8.), Valsartan (3.17.) und Triazolam (3.21.) eine hohe Bindungskapazität zu ihren Zielstrukturen und damit eine lange Wirkzeit [269]. Diese Affinität ist im Simulationsmodell jedoch nicht berücksichtigt. Grund dafür ist, dass Informationen zum Ausmaß der Bindungskapazität fehlen und dadurch kein Zahlenwert zur Verfügung steht, der dieses Ausmaß beschreibt und in das Modell integriert werden kann.

#### 4.1.13. Zeitaufwand für die Recherche der notwendigen Parameter

Um die Wirkstoffkonzentration eines gewünschten Medikamentes simulieren zu können, müssen alle notwendigen Parameter vorliegen. Das ist nur durch zeitaufwendige Recherche möglich, denn oftmals sind nicht alle Werte in einer Datenbank verfügbar, sodass die Suche auf mehrere Datenbanken erweitert werden muss. Von Vorteil wäre es, wenn es eine einzige Datenbank gäbe, die alle benötigten Parameter zum gewünschten Medikament enthält, um den Zeitaufwand der Recherche zu minimieren. Es wäre daher sinnvoll eine Internetplattform zu entwickeln, die alle erforderlichen Werte bereitstellt. Positiv wäre es zusätzlich, das gesamte Simulationsmodell auf dieser Plattform in benutzerfreundlicher, vereinfachter Form zu implementieren, sodass die Wirkstoffkonzentration direkt und auf Knopfdruck berechnet werden kann. Der Nutzer wählt das gewünschte Arzneimittel und die Höhe der einzunehmenden Dosis aus und erhält im Anschluss das berechnete Ergebnis der Wirkstoffkonzentration mit der dazugehörigen grafischen Darstellung. So würde die zeitaufwendige Recherche aller benötigten Parameter in verschiedenen Datenbanken umgangen werden.

#### 4.1.14. Einfluss von Fehlerquellen durch theoretische Bestimmung fehlender Werte

Wie im Abschnitt Methoden beschrieben, konnten nicht alle notwendigen Parameter aus der Fachliteratur entnommen oder aus vorliegenden Werten ermittelt werden. Die Bestimmung der Werte der Lipidbindung, der Geschwindigkeitskonstanten und dem Konzentrationsgefälle zwischen den verschiedenen Kompartimenten erfolgte daher durch theoretische Berechnung.

Diese Werte sind durch die Einbeziehung der aus der Fachliteratur extrahierten pharmakokinetischer Parameter in die Berechnungen und die Durchführung mehrerer Berechnungszyklen relativ genau bestimmt worden (siehe 2.1.2.). Für die Simulation wurden nur Werte verwendet, die in einem stabilen Bereich lagen und nicht von Schwankungen betroffen waren. Berechnete Versionen, in denen die Lipidbindung ein negatives Vorzeichen hatte oder größer gleich eins (= 100 %) war, wurden kategorisch ausgeschlossen, da es nicht der physiologischen Realität entspricht. Ebenso wurden diejenigen Varianten eliminiert, bei denen die Geschwindigkeitskonstante vom GIT zum Zentralen Kompartiment zu hoch oder zu niedrig kalkuliert wurde und damit der vorgegebene Time-to-Peak-Wert nicht erreicht werden konnte. Auch Versionen, in denen die Berechnungen des Verteilungsvolumens nicht dem aus der Fachliteratur extrahierten Verteilungsvolumen entsprachen, wurden nicht akzeptiert.

Generell kann jedoch eine zu hoch kalkulierte Lipidbindung zu einem größeren Verteilungsvolumen, einer größeren Halbwertszeit und damit zu einer längeren Wirkdauer des Medikamentes führen und somit fälschlicherweise den Eindruck einer Überschreitung des therapeutischen Fensters, mit erhöhtem Risiko unerwünschter Nebenwirkungen vermitteln. Umgekehrt führt eine zu niedrige Lipidbindung zu einem kleineren Verteilungsvolumen, einer niedrigen Halbwertszeit und kürzeren Wirkdauer, sodass das Medikament als potenziell unwirksam eingestuft werden kann.

Auch falsch gewählte Übergangsgeschwindigkeiten zwischen den verschiedenen Kompartimenten können zu Fehlerquellen führen. Wird die Geschwindigkeitskonstante des Überganges vom GIT in das Zentrale Kompartiment zu schnell berechnet, so kommt es initial zu einer höheren Wirkstoffkonzentration im Blut und somit zu einem schnelleren Wirkeintritt des Medikamentes. Die Halbwertszeit und das Verteilungsvolumen bleiben von diesem Schritt jedoch weitestgehend unbeeinflusst. Wählt man die Übergangsgeschwindigkeit des Wirkstoffes vom Zentralen in das Periphere Kompartiment zu hoch aus, so nimmt das Wirkstofflevel im Zentralen Kompartiment

bedingt durch das kleine Konzentrationsgefälle schnell ab und das im Peripheren Kompartiment zu. Dadurch reduzieren sich das Verteilungsvolumen und die Halbwertszeit und können den Eindruck einer nicht ausreichenden Wirkdauer des Medikamentes vermitteln. Zum gegenteiligen Effekt führt die Auswahl einer langsamen Übergangsgeschwindigkeit, demzufolge einem großen Konzentrationsgefälle und der Zunahme des Verteilungsvolumens. Jedoch wurden bei den Berechnungen, die Geschwindigkeitskonstanten an die Halbwertszeit und das Verteilungsvolumen des jeweiligen Medikamentes angepasst, sodass fehlerhafte Werte kategorisch ausgeschlossen werden konnten.

Wird das Ausmaß der Elimination des Medikamentes zu hoch kalkuliert, so nimmt die Wirkstoffkonzentration im Blut schnell ab und die Halbwertszeit reduziert sich. So hat das Arzneimittel eine kürzere Wirkdauer als üblich und kann als potenziell unwirksam eingestuft werden. Umgekehrt führen ein geringer Abbau und eine geringe Ausscheidung zu einer erhöhten Konzentration im Blut, möglicherweise zu einer Akkumulation des Wirkstoffes, verbunden mit einer Intoxikation.

Insgesamt wurde jedoch versucht durch das kategorische Ausschließen unphysiologischer und unrealistischer Werte Fehlerquellen zu vermeiden. Die berechneten Werte gelten jedoch nur für Patienten mit Standardgewicht und -körpergröße. Bei abweichenden Gewicht kann beispielsweise die berechnete Lipidbindung fehlerhaft sein und so zu einem unwirksamen oder aber auch toxischen Effekt führen.

#### 4.1.15. Einfluss von Fehlerquellen durch unterschiedliche Angaben von Parametern in der Fachliteratur

In vielen Fällen wurden in der Fachliteratur für Medikamentenparameter Zahlenspannen angegeben (z.B. Halbwertszeit, Verteilungsvolumen). Um die Simulation eines Arzneimittels durchzuführen, wurde der Mittelwert dieser Zahlenspanne berechnet. Möglicherweise liegt die Plasmahalbwertszeit bei bestimmten Patienten jedoch oberhalb dieses Mittelwertes, sodass man von einem längeren Aufenthalt des Arzneistoffes im Körper und einer längeren Wirkdauer ausgehen muss. Das Risiko unerwünschter Nebenwirkungen oder sogar Intoxikationen kann somit steigen. Auch der gegenteilige Effekt ist möglich, wenn das Medikament bei einem Patienten eine geringere Halbwertszeit als die des Mittelwertes aufweist. Das Arzneimittel verlässt den Körper

dementsprechend schneller, wodurch die Wirksamkeit sinkt und der gewünschte Wirkeffekt ausbleiben kann. Gleiches gilt auch für das Verteilungsvolumen.

Des Weiteren bezog man sich bei dem Parameter des therapeutischen Fensters auf eine einzige Quelle: „Therapeutic and toxic blood concentrations of nearly 1.000 drugs and other xenobiotics“ aus dem Jahr 2012 [35]. Eine vergleichbare Quelle dieser Größenordnung war in der Fachliteratur nicht zu ermitteln. Wie bereits unter dem Abschnitt Ergebnisse diskutiert, wurden bei dem Medikament Sumatriptan (3.20.) zwei Werte für den therapeutischen Bereich ermittelt. Der Wert aus der aktuelleren Quelle von 2017 [123] unterscheidet sich deutlich von dem ersteren und sorgt demzufolge für widersprüchliche Resultate. Ebenso fraglich erschien zum Beispiel das angegebene therapeutische Fenster des Arzneimittels Zolpidem (3.22.). Laut Studienmesswerte erreichte die Wirkstoffkonzentration nach Einnahme von 5 mg täglich nicht die minimale wirksame Konzentrationsschwelle und müsste demzufolge potenziell unwirksam sein. Da Studienergebnisse jedoch das Gegenteil beweisen, muss man davon ausgehen, dass der gegebene Wert des therapeutischen Fensters nicht korrekt ist. Da jedoch in den meisten Fällen keine zum Vergleich vorliegenden Werte verfügbar sind, muss man sich auf die gegebenen Informationen beziehen und riskiert die Gefahr von Ungenauigkeiten.

#### 4.1.16. Einfluss von Fehlerquellen durch Verwendung von Albumin als einziges Bindungsprotein

Das wichtigste Bindungsprotein für Arzneimittel ist das Albumin [270]. Aus diesem Grund wurde ausschließlich dieses Protein im Simulationsmodell integriert und berücksichtigt. Einige Medikamente, vorrangig basische Substanzen, werden jedoch nicht nur an Albumin sondern auch an das AAG gebunden, wie beispielsweise Triazolam (3.21.) [130]. Die AAG-Konzentration im Blutplasma ist in etwa hundertmal geringer als die Albuminkonzentration und variiert zudem mit dem Gesundheitszustand des Patienten [270]. Da es sich bei dem AAG um ein Akute-Phase-Protein handelt, steigt der Anteil signifikant bei entzündlichen Erkrankungen oder Traumata. Durch die Plasmaspiegelabweichung ändert sich die freie Menge des Medikamentes im Blutplasma und demzufolge die pharmakokinetischen und -dynamischen Eigenschaften [271]. Laut Routledge PA befinden sich 60 - 70 % des AAG im zentralen und der restliche Anteil im peripheren Kompartiment [270].

Bindet ein Medikament vorrangig an AAG, so führt die Simulation zu einer fehlerhaften Berechnung der Wirkstoffkonzentration, da im Modell ausschließlich das Albumin berücksichtigt wird. Da es in anderen Konzentrationen vorliegt als das AAG, ändern sich die pharmakokinetischen Aspekte des jeweiligen Medikamentes und führen somit zu einem abweichenden Ergebnis. Eine Integration des AAG zusätzlich zum Albumin im Modell gestaltet sich als schwierig, da in den Literaturquellen immer nur der allgemeine Wert der Proteinbindung angegeben wird, der jedoch nicht explizit daraufhin weist, welche Bindung mit welchem Protein eingegangen wird.

#### 4.1.17. Limitierte Berechnung der Medikamentenparameter

Wie im Abschnitt Methoden (2.1.3.) beschrieben, war es für insgesamt fünf Arzneimittel nicht möglich, die fehlenden Parameter (23. - 27.) für die Simulation des Wirkstoffkonzentrationsverlaufes zu berechnen. Ursache dafür war die Diskrepanz zwischen den minimal berechneten und den in den Literaturquellen angegebenen Verteilungsvolumina der Arzneimittel (Tab. 1). Die minimal berechneten Verteilungsvolumina sind durch den Aufbau des Modells zu begründen, da die Volumina der Kompartimente und die Verteilung des Albumins zur Vereinfachung der Berechnungen mit festen Werten definiert wurden. Bei hohen Proteinbindungsraten in Kombination mit sehr geringen Verteilungsvolumina ( $\leq 0,2$  l/kg) war eine Verteilung der Medikamente entsprechend der in der Fachliteratur angegebenen Werte nicht möglich, da die Größen der Verteilungsräume und des bindenden Proteins Albumin dies nicht zuließen.

Um dieses Problem zu lösen und eine Distribution entsprechend dieser vorgegebenen Werte realisieren zu können, müssten Änderungen am Modell vorgenommen werden. Dies könnte einerseits durch eine Änderung bzw. Anpassung der Volumina der Kompartimente und der Verteilung des Albumins in den jeweiligen Kompartimenten an das Verteilungsvolumen des Medikamentes erreicht werden. Eine andere Möglichkeit würde darin bestehen, das Modell zu erweitern, in dem die bisher zur Vereinfachung zusammengefassten Zentralen und Peripheren Verteilungsräume in viele einzelne Kompartimente (Herz, Leber, Nieren usw.) unterteilt werden. Dies hätte zur Folge, dass noch weitere Parameter, wie beispielsweise die Übergangsgeschwindigkeiten zwischen diesen einzelnen Organen bzw. Organsystemen, für eine Berechnung des Wirkstoffkonzentrationsverlaufes erforderlich, jedoch nicht experimentell bestimmbar

sind. Eine weitere Variante der Verbesserung würde durch die Individualisierung des Modells erreicht werden. Dafür müssten jedoch charakteristische Eigenschaften des Patienten (Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen, Genetik, Ernährung etc.) in das Modell integriert werden, was jedoch aus den bereits genannten Grund (keine zur Verfügung stehenden Zahlenwerte, die diese individuellen Charakteristika ausdrücken) bis jetzt nicht möglich ist.

#### 4.1.18. Stärken des Modells zur Simulation des Wirkstoffkonzentrationsverlaufes von Arzneimitteln

Das Modell ermöglicht eine einfache und schnelle Simulation von Wirkstoffkonzentrationen eines gewünschten Medikamentes, sofern alle notwendigen Parameter zur Verfügung stehen. Zur Verbesserung der Anwendung des Programmes bietet sich die bereits beschriebene Idee der Plattform an, die einen Datensatz an Arzneimitteln und deren pharmakokinetischen Werten bereitstellt und auf Befehl die Wirkstoffkonzentration berechnet. Der Nutzer kann das gewünschte Medikament und die gewünschte Dosis auswählen und erhält innerhalb kürzester Zeit die dazugehörige Wirkstoffkonzentration im Blut mit grafischer Darstellung. Somit kann abgeschätzt werden, ob die verabreichte Dosis ausreichend für das geplante Therapieziel ist. Falls nicht, besteht die Möglichkeit die Einnahmemenge einfach zu reduzieren oder zu steigern und eine neue Simulierung vorzunehmen. So lassen sich innerhalb weniger Minuten mehrere Dosisschemata durchtesten und bewerten. Dadurch ließen sich eventuell zeitaufwendige Dosisanpassungen am Patienten vermeiden, da die Therapie direkt mit der korrekten Einnahmemenge begonnen werden könnte.

Noch genauere Ergebnisse könnte man durch Integration des BMI-Wertes erreichen und somit die pharmakokinetischen Gegebenheiten an die individuellen Patientencharakteristika anpassen. So wäre es beispielsweise auch möglich weibliche oder übergewichtige Patienten in die Simulierung mit einzubeziehen.

Sofern der Patient gesund ist und an keinerlei Vorerkrankungen leidet, das Medikament unabhängig von den Mahlzeiten und als einziges Arzneimittel einnimmt oder das Pharmakon keine pharmakokinetischen Besonderheiten (z.B. Prodrug, extended-release, starke Affinität zur Zielstruktur) aufweist, kann eine relativ genaue Simulation der Wirkstoffkonzentration erfolgen, die mit den Ergebnissen durchgeführter Studien vergleichbar ist. Dadurch kann das Programm als zusätzliche Hilfestellung bei

Dosisanpassungen dienen. Denn klassisch wird im klinischen Alltag die Wirkung eines Medikamentes nach Verabreichen der Dosis beobachtet und beurteilt (Dosis-Wirkung-Beziehung), ohne dabei Wirkstoffkonzentrationsverläufe zu kennen [272]. Durch das Simulationsprogramm ließe sich dieser Aspekt optimieren.

#### 4.2. Zusammenhang zwischen Plasmaspiegel und Wirksamkeit eines Medikamentes

Nach der Zufuhr eines Arzneistoffes steigt seine Konzentration im Blutplasma [273]. Mit steigender Dosis nimmt die Konzentration und somit auch die Wirkung des Medikamentes zu [274]. Dies geschieht linear und wird häufig im Bereich therapeutischer Dosierungen beobachtet [273]. Dieser lineare Zusammenhang besteht jedoch nur solange, bis ein Wirkungsmaximum erreicht wird. Das bedeutet, dass jede weitere Erhöhung der Einnahmemenge nicht zwingend zur Steigerung des Effektes führt (non-linearer Zusammenhang) [275]. Ursache dafür sind Sättigungsvorgänge im Körper. So können alle transportierenden Proteine oder Rezeptoren am Zielort bereits durch den Arzneistoff besetzt oder aber auch die für die Elimination notwendigen abbauenden Enzyme abgesättigt sein (Michaelis-Menten-Gleichung). Demnach geht nicht immer aus einer Dosissteigerung und Erhöhung der Wirkstoffkonzentration, beispielsweise um das Doppelte eine doppelte Wirkung hervor [274], sondern birgt eher das Risiko unerwünschter Nebenwirkungen durch die Steigerung des freien Arzneimittelanteils im Blut [276]. Aus diesem Grunde wurde das Konzept der therapeutischen Breite entwickelt, denn in diesem Dosisbereich werden optimale Wirkungen erzielt, während bei sehr niedrigen oder sehr hohen Plasmakonzentrationen nicht der gewünschte Effekt oder unerwünschte Wirkungen eintreten können [277]. Dieser Zusammenhang muss bei der Verabreichung von Medikamenten unbedingt berücksichtigt werden, um eine sichere Therapie zu gewährleisten.

#### 4.3. Einfluss der pharmazeutischen Unternehmen

Anhand der im Abschnitt 4.1. aufgeführten Punkte wird deutlich wie individuell unterschiedlich die Gegebenheiten in der Pharmakokinetik und -dynamik jedes einzelnen Patienten sind. Häufig bleibt diese Individualität vor Verschreibung eines Medikamentes ungeklärt. Eine genaue Vorhersage der Wirkung und Verträglichkeit des entsprechenden Pharmakons ist daher nicht möglich. Bei Auftreten von Nebenwirkungen wird entweder eine Begleitmedikation zur Unterdrückung der unerwünschten Arzneimittelereignisse

verordnet oder aber ein Alternativpräparat, in der Hoffnung, dass Nebenwirkungen ausbleiben, verschrieben. Der Patient muss sich bei der Auswahl des Mittels auf seinen behandelnden Arzt und dessen Erfahrung verlassen. Die Entscheidung des Arztes bezüglich der Medikamentenwahl ist wiederum abhängig von den herstellenden Pharmaunternehmen und deren Informationen zum jeweiligen Arzneimittel [278,279]. Hierbei ist bekannt, dass die Pharmaunternehmen manchmal Hinweise zu schweren unerwünschten Nebenwirkungen verschweigen und gleichzeitig den Nutzen des Medikamentes in übertriebener Weise hervorheben. Dies geht aus einem Forschungsbericht von Light D hervor [280]. Demnach geben die Unternehmen ein Vielfaches der Forschungsausgaben aus, um die Ärzte vom Nutzen der Medikamente zu überzeugen und somit eine hohe Quote an Verschreibungen zu erzielen. Die Pharmaunternehmen haben demnach nicht nur die Kontrolle über die wissenschaftlichen Forschungsprojekte, sondern auch über die, für neue Arzneimittel notwendigen Testreihen. Die Tests werden entsprechend so entworfen, dass mögliche Gefahren der Medikamente nicht zum Vorschein kommen. Zusätzlich haben die Unternehmen Einfluss darauf, ob und welche Forschungsergebnisse veröffentlicht werden [278,280]. Zusammenfassend kann demnach auch der verschreibende Arzt nicht ohne weiteres (Blutuntersuchungen etc.) eine genaue Vorhersage zur Wirkung und möglichen Nebenwirkungen eines Medikamentes treffen.

#### 4.4. Medikamentenüberwachung durch Therapeutisches Drug Monitoring

Das Therapeutische Drug Monitoring (TDM) ist ein klinisches Verfahren, bei dem die Wirkstoffkonzentrationen spezieller Medikamente im Blut oder Blutplasma gemessen werden [281]. Ziel dieses Verfahrens ist es, eine konstante Konzentration der Arzneimittelsubstanz im Bereich des gewünschten therapeutischen Fensters zu erreichen, um somit ein optimales und sicheres Dosierungsschema für den Patienten zu entwickeln [250]. Indikation für das TDM besteht immer dann, wenn ein Medikament einen sehr schmalen therapeutischen Bereich aufweist, bekannte pharmakokinetische Variationen besitzt oder sich die Zielkonzentration schwer einstellen lässt [281]. Zudem, wenn die gewünschte Wirkung nicht erzielt wird, wenn durch die Einnahme Nebenwirkungen oder toxische Effekte erwartet werden, wenn eine erhöhte Gefahr von Wechselwirkungen im Falle von Polymedikationen besteht oder die Komedikation des Patienten umgestellt werden soll [250,282]. Zu den Arzneimitteln, die regelmäßig durch

das TDM überwacht werden, gehören unter anderem Antibiotika, Antiepileptika, Antidepressiva, Immunsuppressiva, Digoxin und Methotrexat [283].

Ein erfolgreiches TDM besteht nicht nur aus der Messung des Wirkstoffspiegels sondern viel wichtiger auch aus der Interpretation der ermittelten Werte [250]. Dabei ist es notwendig die pharmakokinetischen Eigenschaften des Arzneimittels, die Medikationendosis, Einnahmefrequenz und -dauer, den Zeitpunkt der Medikamenteneinnahme und Blutentnahme sowie Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht, Komedikation, Begleiterkrankungen u.a.) zu kennen [282]. Die Interpretation der Wirkstoffkonzentration sollte dabei individuell an den Patienten und nicht strikt gebunden an den therapeutischen Bereich des jeweiligen Medikamentes erfolgen [284]. Denn die empfohlenen therapeutischen Fenster werden anhand von Testungen an Probanden ermittelt, gelten dementsprechend für einen Großteil der Patienten als effektiv und sicher, sind jedoch nicht ausnahmslos auf jeden Patienten übertragbar [285,250]. So kann es vorkommen, dass ein Patient bereits toxische Reaktionen zeigt, obwohl die Wirkstoffkonzentration im sonst bewährten therapeutischen Bereich liegt [250,285]. Ebenso kann ein Medikament bei einem Patienten wirksam sein, auch wenn der Wirkstoffspiegel unterhalb des empfohlenen therapeutischen Fensters liegt [284].

Insgesamt ist das „therapeutische Drug Monitoring ein vielversprechender Ansatz zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit“ [286], gehört jedoch nicht zum Standardprozedere und ist bisher nur in großen Kliniken etabliert [282]. Gründe für die geringe Anzahl durchgeführter TDM liegen zum einen in der Annahme der Entstehung hoher Kosten [286]. Zwar sind Medikamentenuntersuchungen durchaus eine finanzielle Mehrbelastung [284], jedoch können insgesamt betrachtet durch das TDM Kosten eingespart werden, indem Überdosierungen vermieden, Behandlungen von Nebenwirkungen oder durch Unterdosierungen zusätzlich notwendige Arztkonsultationen oder sogar stationäre Aufenthalte reduziert werden [282,287,288]. Zum anderen wird das TDM häufig als kompliziert durchzuführendes Verfahren angesehen und ist ein weiterer Grund dafür, dass das TDM bisher nicht routiniert Anwendung findet. Zudem mangelt es aktuell an kontrollierten Studien, die den Nutzen routinemäßig durchgeführter TDM prospektiv untersucht und bewiesen haben [283]. Bisher konnte der Anwendung des TDM nur bei Aminoglykosiden [289] und Antiepileptika [290] einen kosteneffektiven Nutzen nachgewiesen werden.

Zusammenfassend ist ein regulär durchgeführtes TDM für einen Großteil von Arzneimitteln nicht notwendig [282]. Der Einsatz sollte sich auf Medikamente begrenzen, die Schwierigkeiten bereiten ein wirksames und sicheres Dosierungsschema zu entwickeln. Zu diesen Arzneimitteln gehören die oben aufgeführten Medikamentengruppen, insbesondere Psychopharmaka. Im Bereich der Psychiatrie ist das TDM bereits als wichtige Methode zur Qualitätssicherung der Therapie etabliert und trägt daher entscheidend bei der Optimierung der Dosierung dieser Medikamente bei individuellen Patienten bei. Die TDM-Gruppe der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) veröffentlichte 2011 eine neue Konsensleitlinie, die 128 Medikamente hinsichtlich ihrer Notwendigkeit und Empfehlung zur Durchführung eines TDM in vier Kategorien eingliedert und so für eine „angemessene, fachgerechte und ressourcenschonende Anwendung des TDM“ [291] sorgen soll. Dieses Konsenspapier beinhaltet auch einige der in dieser Arbeit untersuchten Psychopharmaka. So zählt Naltrexon (3.14.) zur Kategorie zwei, die besagt, dass ein TDM „für die Dosisfindung und für spezielle Indikationen oder Problemlösungen empfohlen“ wird [291]. Das Medikament Ropinirol (3.15.) gehört zur dritten Kategorie, die beinhaltet, dass ein Wirkungsmonitoring nützlich sein könnte, um spezielle Indikationen oder spezifische Problemlösungen abzuklären. Agomelatin (3.1.), Brotizolam (3.8.), Zopiclon (3.18.), Triazolam (3.21.) und Zolpidem (3.22.) gehören zu den Arzneimitteln, die zu der letzten Kategorie Nummer vier zählen und der Einsatz eines TDM zur Dosisfindung nicht empfohlen wird, jedoch für besondere Indikationen oder Probleme potenziell nützlich sein könnte.

Unabhängig von diesen Einstufungen gilt ein TDM grundsätzlich bei pädiatrischen und geriatrischen Patienten mit abweichenden Medikamentenmetabolismus, Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz, Schwangeren und Stillenden als sinnvoll und sollte dringend bei Anwendung von Neuropsychopharmaka empfohlen werden [291]. So lassen sich ein optimales an den Patienten individuell angepasstes Dosierungsschema entwickeln, unerwünschte Nebenwirkungen und deren Behandlungskosten reduzieren, die Therapiedauer verkürzen und die Symptome des Patienten und dessen Befinden schnell verbessern [292]. Die restlichen, in dieser Arbeit untersuchten Medikamente benötigen in der Regel bei leitliniengerechtem Einsatz kein Wirkungsmonitoring, insbesondere bei klinisch stabilen Patienten [282].

#### 4.5. Bewertung der Umsetzung der Ziel- und Fragestellungen

Ziel dieser Arbeit war es einerseits mithilfe eines Modells zur Simulation von Wirkstoffkonzentrationsverläufen Arzneimittel ausfindig zu machen, die aufgrund ihrer kurzen Halbwertszeit bei einmaliger Einnahme pro Tag nicht oder nicht ausreichend wirken oder deren Anwendungssicherheit als kritisch anzusehen ist. In diesen Fällen sollte die Effektivität der betroffenen Medikamente durch Dosisänderungen optimiert werden. Andererseits war es das Ziel, das entwickelte Programm durch die Simulierung einer Vielzahl von Medikamente zu testen, um Rückschlüsse zu dessen Aussagekraft und Verwendung im klinischen Alltag ziehen zu können.

Die zu Beginn aufgestellte Hypothese, dass einmal täglich eingenommene Medikamente mit kurzen Halbwertszeiten nicht oder nicht ausreichend wirken, konnte in allen simulierten Fällen widerlegt werden. Die Analyse ergab, dass die Wirkung eines Medikamentes nicht direkt von der Halbwertszeit abhängig zu machen ist. Trotz kurzer Eliminationszeit und schnell sinkenden Wirkstoffspiegels unterhalb der wirksamen Konzentration, kann das Medikament beispielsweise durch langanhaltende Änderung oder irreversible Inhibition der Zielstruktur die Wirkung ausreichend lang aufrechterhalten und so zum therapeutischen Erfolg führen. So konnten 18 der insgesamt 22 durchgeführten Simulationen die Ergebnisse klinischer Studien widerspiegeln und die Wirksamkeit bestätigen. Bei sieben von diesen 18 Medikamenten wurden die empfohlenen Einnahmemengen ausnahmslos als korrekt bewertet, sodass Dosisoptimierungen nicht notwendig waren. Bei den anderen 11 dieser 18 Medikamente stimmten die Resultate im Grunde ebenfalls mit denen der klinischen Studien überein, jedoch stellte sich heraus, dass es bei bestimmten Patientengruppen bei Einnahme minimaler Dosen zu einer unzureichenden Wirkung oder bei maximalen Dosen zu einem erhöhten Risiko unerwünschter Nebenwirkungen kommen könnte. Durch Entwicklung neuer Dosisschemata war es möglich die Wirkung und die Sicherheit des jeweiligen Medikamentes zu verbessern. Bei vier der 22 Arzneimittel kam es zu Abweichungen zwischen den Ergebnissen der Simulationen und der klinischen Studien, die sich jedoch in allen Fällen begründen ließen. Insgesamt fünf Medikamente konnten wie bereits beschrieben, aufgrund limitierter Berechnungen fehlender, aber notwendiger Parameter, nicht simuliert werden.

Kritisch zu hinterfragen ist jedoch, wie repräsentativ die Anzahl der simulierten Medikamente ist. Denn nur weniger als ein Drittel der ursprünglich in Frage kommenden

99 Arzneimittel konnte simuliert werden. Unter den anderen zwei Dritteln könnten sich jedoch noch weitere Medikamente mit potenzieller Unwirksamkeit oder unerwünschten Nebenwirkungen, insbesondere bei bestimmten Patientengruppen, befinden. Ebenso möglich ist, dass sich zu diesen Arzneimitteln durchgeführte Studien von den Ergebnissen der Simulation unterscheiden und somit die Anwendbarkeit des Programmes im klinischen Alltag limitieren könnten. Andererseits besteht die Möglichkeit, dass sich alle Medikamente als sicher und wirksam erweisen und die Simulationsresultate mit den klinischen Studienergebnissen übereinstimmen. Alles Spekulationen, die sich derzeit weder als richtig oder falsch beweisen lassen.

Zusammenfassend erwies sich das Modell aber als praktikabel, um die Wirkstoffkonzentrationsverläufe der 22 Arzneimittel simulieren zu können. Jedoch zeigte das Programm Defizite auf, die sich unter anderem auf wichtige, individuelle Patientencharakteristika bezogen und bei der Simulation keine Berücksichtigung fanden. Die große Anzahl dieser Schwächen scheint die der Stärken des Modells zu überwiegen. Man muss sich jedoch vor Augen halten, dass im klinischen Alltag bei Verordnung der meisten Medikamente ebenfalls keine Rücksicht beispielsweise auf zirkadiane Rhythmen, geschlechts- oder ethnische Aspekte, genetische Polymorphismen u.a. genommen wird. Die Einnahmemengen richten sich oftmals nach den Dosierungen, die durch die pharmazeutischen Unternehmen und deren Medikamententestungen empfohlen wurden. Bei ausbleibenden Therapieerfolg wird dann eine Dosisänderung vorgenommen oder ein zusätzliches Medikament zur Unterdrückung der aufgetretenen Nebenwirkungen verschrieben [207]. Kann auch dann das gewünschte Behandlungsziel nicht erreicht werden, wird möglicherweise auf Verfahren wie das TDM zurückgegriffen. Insgesamt sollte die Individualität des Patienten mehr berücksichtigt und in den pharmakotherapeutischen Gesamtkontext einbezogen werden [293]. Verfahren wie das TDM sollten daher in Zukunft nicht nur beispielsweise in psychiatrischen Bereichen routiniert Anwendung finden [283], sondern auch dem normalen klinischen Alltag angehören, insbesondere bei Medikamenten mit geringer therapeutischer Breite und schwer einzustellenden Therapieerfolg [281]. So lässt sich eine optimale Dosis-Wirkung-Beziehung erzielen und Nebenwirkungen weitgehend vermeiden. Dieser Zusammenhang sollte zudem zukünftig vermehrt in klinischen Studien untersucht werden, um den ökonomischen Nutzen nachzuweisen.

Das Modell zur Simulation des Wirkstoffkonzentrationsverlaufes von Arzneimitteln bietet in seiner aktuellen Form zumindest einen Ansatzpunkt, um die Wirkung und Sicherheit eines Medikamentes in der Theorie abschätzen zu können. Durch eine Weiterentwicklung, bei der versucht werden sollte, individuelle Patienteneigenschaften zu integrieren, könnte das Modell durchaus zu genaueren Simulationen von Medikamenteneinnahmen führen. Voraussetzung ist jedoch eine zugängliche Datenbank, die über alle für eine Simulation erforderlichen pharmakokinetischen Parameter verfügt. Ist dies gegeben, bietet das Modell eine vielversprechende Möglichkeit, um bei der auf den Patienten individuell abgestimmten Dosisfindung von Arzneimitteln zu dienen. Denn eine individuelle Anpassung trägt zu einer wirkungsvollen und sicheren Anwendung eines Medikamentes bei.

## Literaturverzeichnis

1. Lüllmann H, Mohr K, Hein L, Wehling M. Pharmakologie und Toxikologie. 18th ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2016. 1705 p.
2. Graefe K-H, Lutz W, Bönisch H. Pharmakologie und Toxikologie. Stuttgart: Thieme; 2011. 841 p. (Duale Reihe).
3. Greiner C. Teil 10 Interaktionslexikon: Eliminationshalbwertszeit - wie schnell die Plasmakonzentration einer Substanz sinkt. Neurotransmitter (5):44 f. URL: <https://www.springermedizin.de/neurotransmitter-5-2011/10311822> [Stand: 2017 Apr 23].
4. Sandner F, Kuse M. Basics Allgemeine Pharmakologie. 1st ed.: Urban & Fischer Verlag; 2009. 128 p.
5. Ellegast J. Basics Klinische Pharmakologie. 1st ed. München: Urban & Fischer Verlag; 2008. 115 p. (Basics).
6. Thieme. Exkurs - Isoenzyme und Wirkung von Arzneistoffen: Vorhersagen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Arzneimitteln. URL: <http://dialogcenter.thieme.de/45/a/385> [Stand: 2016 Oct 12].
7. Wehling M, Diener H-C. Klinische Pharmakologie. Stuttgart: Thieme; 2005. 695 p.
8. Heinze A. Bestimmung des Ausmaßes der Proteinbindung von Arzneistoffen mittels automatisierter kontinuierlicher Ultrafiltration [Dissertation]. Würzburg: Julius-Maximilians-Universität; 2004. URL: [https://opus.bibliothek.uni-wuerzburg.de/files/970/Dissertation\\_Heinze2004.pdf](https://opus.bibliothek.uni-wuerzburg.de/files/970/Dissertation_Heinze2004.pdf).
9. PharmaWiki Medikamente und Gesundheit. Therapeutische Breite. 2016. URL: <http://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Therapeutische%20Breite> [2016 Nov 10; Stand: 2017 Apr 29].
10. Karow T, Lang-Roth R. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 20th ed. Pulheim; 2012. 1275 p.
11. Aktories K, Forth W, Allgaier C, Förstermann U, Hofmann BF, Starke K. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 9th ed. München u.a.: Urban & Fischer Verlag; 2005. 1189 p.
12. DocCheck Flexikon. CT-Perfusion. DocCheck Medical Services GmbH. 2018. URL: <http://flexikon.doccheck.com/de/CT-Perfusion> [2018 May 8; Stand: 2018 Jul 16].

13. forsa - Gesellschaft für Sozialforschung und statistische Analysen mbH. Medikamenteneinnahme. 2011; [5 p.]. URL: <https://www.big-direkt.de/download/4f030d46-a0d8/Medikamenteneinnahme.pdf> [Stand: 2017 Apr 23].
14. Augsburger Allgemeine. Täglich 1,5 Medikamente: Deutsche nehmen immer mehr Arzneimittel: AOK-Studie [Internet]. 2013. URL: <http://www.augsburger-allgemeine.de/wissenschaft/Taeglich-1-5-Medikamente-Deutsche-nehmen-immer-mehr-Arzneimittel-id25294776.html> [Stand: 2017 Apr 23].
15. Brown MT, Bussell JK. Medication Adherence: WHO Cares? Mayo Clin Proc. 2011;86(4):304–14. doi:10.4065/mcp.2010.0575
16. Wikipedia. Compliance (Medizin). 2017. URL: [https://de.wikipedia.org/w/index.php?oldid=1676799https://de.wikipedia.org/wiki/Compliance\\_\(Medizin\)](https://de.wikipedia.org/w/index.php?oldid=1676799https://de.wikipedia.org/wiki/Compliance_(Medizin)) [2017 Jul 28; Stand: 2017 Aug 2].
17. Karch R. Kompartimentmodelle in der Pharmakokinetik: SSM3 Praktikum Medizinische Informatik 2008. 2008; [28 p.]. URL: <http://www.meduniwien.ac.at/msi/biosim/ssm3/pk.pdf> [Stand: 2018 May 22].
18. Telgmann R. Computer unterstütztes Modellieren [Dissertation] Berlin. Freie Universität. 2008 [cited 2018 May 22]. URL: [http://www.diss.fu-berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS\\_derivate\\_000000003541/09\\_29modeling\\_pharmako.pdf;jsessionid=39EDDF562210305DA74D7C698F8BBB8B?hosts=.](http://www.diss.fu-berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS_derivate_000000003541/09_29modeling_pharmako.pdf;jsessionid=39EDDF562210305DA74D7C698F8BBB8B?hosts=)
19. Sayadian A, Frebel H, Geibel, Mirjam, Menacher, Moritz, Wolff, Steffen. Pharmakokinetik, mathematisch erfasst: Heidelberg. Ruprecht-Karls-Universität. URL: <https://wwwproxy.iwr.uni-heidelberg.de/~agbock/TEACHING/2003ss/BIO2/PROJEKTE/PharmakokinetikSS2002.pdf>.
20. Gugeler N, Klotz U. Einführung in die Pharmakokinetik: Teil I Pharmakokinetische Grundkenntnisse [pdf] 2., neubearbeitete Auflage, Govi-Verlag. 71 p.
21. Wikipedia. Körpergewicht. 2018. URL: <https://de.wikipedia.org/w/index.php?oldid=176212013> [2018 Jun 17; Stand: 2018 Jun 25].
22. Devaraj S. Albumin: Reference Range, Interpretation, Collection and Panels. 2015. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/2054430-overview> [2017 Jan 7; Stand: 2018 Jun 25].

23. Swain C. Distribution and plasma protein binding: Cambridge MedChem Consulting. 2018. URL: <https://www.cambridgemedchemconsulting.com/resources/ADME/distribution.html> [2018 Apr 26; Stand: 2018 Jun 8].
24. Sissons C. How much blood is in the human body? What to know. MedicalNewsToday. 2018. URL: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/321122.php> [Stand: 2018 Jun 25].
25. Bardenheuer HJ, Forst H, Larsen R, Rossaint R, Spahn DR. Der Anaesthesist Weiterbildung für Anästhesisten 1998: Ihre Basis für die Facharztprüfung. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1998. 158 p.
26. UpToDate Wolters Kluwer. Search. 2018. URL: <https://www.uptodate.com/contents/search> [2018 Apr 12; Stand: 2018 May 18].
27. UpToDate Wolters Kluwer. Produktmerkmale. URL: <http://www.uptodate.com/de/home/features> [Stand: 2017 Apr 23].
28. DrugBank. About DrugBank. URL: <https://www.drugbank.ca/about> [Stand: 2017 Apr 23].
29. Rote Liste® Service GmbH. Über den FachInfo-Service. 2017. URL: <https://www.fachinfo.de/ueber-fis> [2017; Stand: 2017 Apr 23].
30. Wikipedia. PubMed. URL: <https://de.wikipedia.org/w/index.php?oldid=162437471> [Stand: 2017 Apr 23].
31. Universität Heidelberg. Was ist PubMed? URL: [https://www.umm.uni-heidelberg.de/bibl/fitmedma/\\_was\\_ist\\_pubmed.html](https://www.umm.uni-heidelberg.de/bibl/fitmedma/_was_ist_pubmed.html) [Stand: 2017 Apr 23].
32. U.S. National Library of Medicine. PubMed. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> [Stand: 2017 Apr 23].
33. US FDA. U S Food and Drug Administration. URL: <https://www.fda.gov/> [Stand: 2017 Apr 23].
34. Wikipedia. Food and Drug Administration. URL: <https://de.wikipedia.org/w/index.php?oldid=163562977> [Stand: 2017 Apr 23].
35. Schulz M, Iwersen-Bergmann S, Andresen H, Schmoldt A. Therapeutic and toxic blood concentrations of nearly 1,000 drugs and other xenobiotics. Crit Care. 2012;16(4):R136. doi:10.1186/cc11441

36. Rote Liste® Service GmbH. FachInfo-Service. 2017. URL: <https://www.fachinfo.de/> [2017; Stand: 2017 Apr 23].
37. DrugBank. Search. URL: <https://www.drugbank.ca/drugs> [Stand: 2017 Apr 23].
38. Wikipedia. Wikipedia – Die freie Enzyklopädie. URL: <https://de.wikipedia.org/w/index.php?oldid=170599184> [Stand: 2018 Jun 9].
39. Bechtel WD. Pharmacokinetics and metabolism of brotizolam in humans. *Br J Clin Pharmacol.* 1983;16(S2):279S-283S. doi:10.1111/j.1365-2125.1983.tb02301.x
40. Friedman H, Greenblatt DJ, Scavone JM, Burstein ES, Ochs HR, Harmatz JS, Shader RI. Clearance of the antihistamine doxylamine. Reduced in elderly men but not in elderly women. *Clin Pharmacokinet.* 1989;16(5):312–6. doi:10.2165/00003088-198916050-00003
41. Scholz H, Schwabe U, Böger RH. Taschenbuch der Arzneibehandlung. 13th ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2005.
42. Wikipedia. Flurazepam. 2018. URL: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?oldid=841157378> [2018 Jun 8; Stand: 2018 Jun 9].
43. Frishman WH, Cheng-Lai A, Newarskas J. Current cardiovascular drugs. 4th ed. Philadelphia, Pa.: Current Medicine; 2005. 384 p.
44. Kushida CA. Ropinirole for the treatment of restless legs syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2006;2(4):407–19.
45. Schubert ML. H2-Receptor Antagonists. In: Johnson LR, editor. *Encyclopedia of gastroenterology*; Elsevier; 2004. p. 395–401.
46. Murdoch D, McTavish D. Roxatidine Acetate. *Drugs.* 1991;42(2):240–60. doi:10.2165/00003495-199142020-00006
47. Kennedy SH, Eisfeld BS. Agomelatine and its therapeutic potential in the depressed patient. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2007;3(4):423–8.
48. Lôo H, Hale A, D'haenen H. Determination of the dose of agomelatine, a melatonergic agonist and selective 5-HT(2C) antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2002;17(5):239–47.
49. Kennedy SH, Avedisova A, Giménez-Montesinos N, Belaïdi C, Bodinat C de. A placebo-controlled study of three agomelatine dose regimens (10 mg, 25 mg, 25-50

- mg) in patients with major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014;24(4):553–63. doi:10.1016/j.euroneuro.2014.01.006
50. Kennedy SH, Emsley R. Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2006;16(2):93–100. doi:10.1016/j.euroneuro.2005.09.002
  51. Ishizaki T, Oyama Y. Atenolol Dose-Finding Studies. *Drugs.* 1983;25(Supplement 2):42–9. doi:10.2165/00003495-198300252-00009
  52. Gostick NK, Mayhew SR, Million R, Sagar D, Suxena SR, Ingram DF, Barmer NP. A dose-response study of atenolol in mild to moderate hypertension in general practice. *Curr Med Res Opin.* 1977;5(2):179–84. doi:10.1185/03007997709110161
  53. van der Veur E, Berge BS ten, Donker AJ, May JF, Schuurman FH, Wesseling H. Comparison of atenolol 50 mg and 100 mg as initial treatment in uncomplicated mild to moderate hypertension. *Eur J Clin Pharmacol.* 1985;28(3):351–2.
  54. Parati G, Pomidossi G, Casadei R, Ravogoli A, Trazzi S, Mutti E, Mancina G. 24-h ambulatory non-invasive blood pressure monitoring in the assessment of the antihypertensive action of celiprolol. *J Int Med Res.* 1988;16 Suppl 152A-61A.
  55. Trafford JA, Latta D, Little PS, Parsley J, Ankier SI, Quail D. A multi-centre, placebo controlled comparative study between 200 mg and 400 mg celiprolol in patients with mild to moderate essential hypertension. *Curr Med Res Opin.* 1989;11(9):550–6. doi:10.1185/03007998909112671
  56. Hauck RW, Schulz C, Emslander HP, Böhm M. Pharmacological actions of the selective and non-selective beta-adrenoceptor antagonists celiprolol, bisoprolol and propranolol on human bronchi. *Br J Pharmacol.* 1994;113(3):1043–9.
  57. Borchard U. Pharmacological properties of beta-adrenoceptor blocking drugs. *Journal of Clinical and Basic Cardiology* [cited 2018 Jul 31];1998(1 (1), 5-9). URL: <https://www.kup.at/kup/pdf/10.pdf>.
  58. Zuberbier T, Henz BM. Use of cetirizine in dermatologic disorders. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1999;83(5):476–80. doi:10.1016/S1081-1206(10)62854-2
  59. Zhang L, Cheng L, Hong J. The clinical use of cetirizine in the treatment of allergic rhinitis. *Pharmacology.* 2013;92(1-2):14–25. doi:10.1159/000351843
  60. Shin JM, Sachs G. Pharmacology of Proton Pump Inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep.* 2008;10(6):528–34.

61. Im WB, Blakeman DP, Davis JP. Irreversible inactivation of rat gastric (H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>)-ATPase in vivo by omeprazole. *Biochem Biophys Res Commun*. 1985;126(1):78–82.
62. McArthur KE, Collen MJ, Maton PN, Cherner JA, Howard JM, Ciarleglio CA, Cornelius MJ, Jensen RT, Gardner JD. Omeprazole: effective, convenient therapy for Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology*. 1985;88(4):939–44.
63. Dammann HG, Looze SM de, Bender W, Labs R. Clinical characteristics of roxatidine acetate: a review. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1988;146:121–34.
64. Lazzaroni M, Canali A, Bianchi Porro G. Double-blind, randomized trial of roxatidine 150 mg in the early evening versus bedtime administration in the short-term treatment of duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther*. 1995;9(4):425–31.
65. Dooley M, Plosker GL. Zaleplon: a review of its use in the treatment of insomnia. *Drugs*. 2000;60(2):413–45.
66. Ebbens MM, Verster JC. Clinical evaluation of zaleplon in the treatment of insomnia. *Nat Sci Sleep*. 2010;2:115–26.
67. DocCheck Flexikon. Anterograde Amnesie: DocCheck Medical Services GmbH. URL: [http://flexikon.doccheck.com/de/Anterograde\\_Amnesie](http://flexikon.doccheck.com/de/Anterograde_Amnesie) [Stand: 2017 Apr 29]. de.
68. Fritz-Osner A, Arias-Ortiz JL, Dorantes JF, Rabago-Sánchez J, Rodríguez-Tenorio A, Sánchez-Martínez J. Brotizolam and chronic insomnia: A multi-centre study. *Br J Clin Pharmacol*. 1983;16(Suppl 2):413S-4S.
69. Langley MS, Clissold SP. Brotizolam. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy as an hypnotic. *Drugs*. 1988;35(2):104–22.
70. Wolters Kluwer UpToDate. UpToDate. URL: <https://www.uptodate.com/contents/search> [Stand: 2016 Oct 13].
71. medikamente-per-klick.de. Leukeran 2 mg Filmtabletten Chlorambucil: Gebrauchsinformation: Information für den Anwender. URL: [https://www.medikamente-per-klick.de/images/ecommerce/01/60/01604639\\_2008-06\\_de\\_o.pdf](https://www.medikamente-per-klick.de/images/ecommerce/01/60/01604639_2008-06_de_o.pdf) [Stand: 2017 Apr 23].

72. Kyle RA, Greipp PR, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Therneau TM. Waldenstrom's macroglobulinaemia: A prospective study comparing daily with intermittent oral chlorambucil. *Br J Haematol.* 2000;108(4):737–42.
73. Chen CI. Treatment for Waldenstrom's macroglobulinemia. *Annals of Oncology.* 2004;15(4):550–8. doi:10.1093/annonc/mdh128
74. Sjöqvist F, Lasagna L. The hypnotic efficacy of doxylamine. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 1967;8(1part1):48–54. doi:10.1002/cpt196781part148
75. Videla S, Cebrecos J, Lahjou M, Wagner F, Guibord P, Xu Z, Cabot A, Encabo M, Encina G, Sicard E, Sans A. Pharmacokinetic dose proportionality between two strengths (12.5 mg and 25 mg) of doxylamine hydrogen succinate film-coated tablets in fasting state: a single-dose, randomized, two-period crossover study in healthy volunteers. *Drugs R D.* 2013;13(2):129–35. doi:10.1007/s40268-013-0015-7
76. Marberger MJ. Long-term effects of finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia: A double-blind, placebo-controlled, multicenter study. PROWESS Study Group. *Urology.* 1998;51(5):677–86.
77. Lowe FC, McConnell JD, Hudson PB, Romas NA, Boake R, Lieber M, Elhilali M, Geller J, Imperto-McGinely J, Andriole GL, Bruskewitz RC, Walsh PC, Bartsch G, Nacey JN, Shah S, Pappas F, Ko A, Cook T, Stoner E, Waldstreicher J. Long-term 6-year experience with finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 2003;61(4):791–6.
78. Yu HJ, Chiu TY, Lai MK. Therapeutic effects of finasteride in benign prostatic hyperplasia: A randomized double-blind controlled trial. *J Formos Med Assoc.* 1995;94(1-2):37–41.
79. Dhingra N, Bhagwat D. Benign prostatic hyperplasia: An overview of existing treatment. *Indian J Pharmacol.* 2011;43(1):6–12. doi:10.4103/0253-7613.75657
80. Sullivan MJ, Geller J. The effectiveness of reducing the daily dose of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. *BMC Urol.* 2002;22. doi:10.1186/1471-2490-2-2
81. Anitha B, Inamadar AC, Ragunatha S. Finasteride-its impact on sexual function and prostate cancer. *J Cutan Aesthet Surg.* 2009;2(1):12–6. doi:10.4103/0974-2077.53093

82. Adler Apotheke. Dalmadorm Mite Tabletten 15 mg: Medizinische Fachinformationen zum Medikament. URL: <https://www.adlershop.ch/pexpert/2365/dalmadorm-mite-tabletten-15mg-10-stueck> [Stand: 2017 Jul 10].
83. McClure DJ, Walsh J, Chang H, Olah A, Wilson R, Pecknold JC. Comparison of lorazepam and flurazepam as hypnotic agents in chronic insomniacs. *J Clin Pharmacol.* 1988;28(1):52–63.
84. Vogel GW, Barker K, Gibbons P, Thurmond A. A comparison of the effects of flurazepam 30 mg and triazolam 0.5 mg on the sleep of insomniacs. *Psychopharmacology (Berl).* 1976;47(1):81–6.
85. Scharf MB, Roth PB, Dominguez RA, Ware JC. Estazolam and flurazepam: A multicenter, placebo-controlled comparative study in outpatients with insomnia. *J Clin Pharmacol.* 1990;30(5):461–7.
86. Boyle J, Wolford D, Gargano C, McCrea J, Cummings C, Cerchio K, Lines C. Next-day residual effects of gaboxadol and flurazepam administered at bedtime: A randomized double-blind study in healthy elderly subjects. *Hum Psychopharmacol.* 2009;24(1):61–71. doi:10.1002/hup.986
87. Langer G, Heimann H. *Psychopharmaka: Grundlagen und Therapie.* 1st ed. Wien: Springer Wien; 2014. 762 p. in 1 Teil.
88. Salkind MR, Silverstone T. A clinical and psychometric evaluation of flurazepam. *Br J Clin Pharmacol.* 1975;2(3):223–6.
89. Ammon HPT, Mutschler E, Scholz H. Losartan. *Deutsche Apothekerzeitschrift* (26). 2004:S. 76. URL: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2004/daz-26-2004/uid-12180> [2004; Stand: 2017 Apr 23].
90. Kappeler T. Synopsis Monoxidin und Losartan. *pharma-kritik* (17/03). 1995. URL: [https://www.infomed.ch/pk\\_template.php?pkid=416](https://www.infomed.ch/pk_template.php?pkid=416) [1995; Stand: 2017 Apr 23].
91. Shobha JC, Kumar TR, Raju BS, Kamath S, Rao M, Harwal, Babu A, Bhaduri J. Evaluation of efficacy and safety of losartan potassium in the treatment of mild to moderate hypertension as compared to enalapril maleate. *J Assoc Physicians India.* 2000;48(5):497–500.
92. Weber MA, Byyny RL, Pratt JH, Faison EP, Snavelly DB, Goldberg AI, Nelson EB. Blood pressure effects of the angiotensin II receptor blocker, losartan. *Arch Intern Med.* 1995;155(4):405–11.

93. Nishimura T, Hashimoto J, Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Asayama K, Totsune K, Imai Y. Efficacy and duration of action of the four selective angiotensin II subtype 1 receptor blockers, losartan, candesartan, valsartan and telmisartan, in patients with essential hypertension determined by home blood pressure measurements. *Clin Exp Hypertens*. 2005;27(6):477–89. doi:10.1081/CEH-200067668
94. Volpicelli JR, Alterman AI, Hayashida M, O'Brien CP. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49(11):876–80.
95. Garbutt JC. Efficacy and tolerability of naltrexone in the management of alcohol dependence. *Curr Pharm Des*. 2010;16(19):2091–7.
96. Sudakin D. Naltrexone: Not Just for Opioids Anymore. *J Med Toxicol*. 2015;12(1):71–5. doi:10.1007/s13181-015-0512-x
97. Krystal JH, Cramer JA, Krol WF, Kirk GF, Rosenheck RA. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *N Engl J Med*. 2001;345(24):1734–9. doi:10.1056/NEJMoa011127
98. Oslin DW, Pettinati HM, Volpicelli JR, Wolf AL, Kampman KM, O'Brien CP. The Effects of Naltrexone on Alcohol and Cocaine Use in Dually Addicted Patients. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 1999;16(2):163–7. doi:10.1016/S0740-5472(98)00039-7
99. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Treatment Improvement Protocols: Chapter 4-Oral Naltrexone. 2009 [cited 2018 Aug 6]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK64042/>.
100. Bogan RK, Fry JM, Schmidt MH, Carson SW, Ritchie SY. Ropinirole in the treatment of patients with restless legs syndrome: a US-based randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(1):17–27.
101. Allen R, Becker PM, Bogan R, Schmidt M, Kushida CA, Fry JM, Poceta JS, Winslow D. Ropinirole decreases periodic leg movements and improves sleep parameters in patients with restless legs syndrome. *Sleep*. 2004;27(5):907–14.
102. Comella CL. Treatment of Restless Legs Syndrome. *Neurotherapeutics*. 2013;11(1):177–87. doi:10.1007/s13311-013-0247-9
103. Eardley I, Ellis P, Boolell M, Wulff M. Onset and duration of action of sildenafil for the treatment of erectile dysfunction. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;53 Suppl 161S-65S.

104. Gingell C, Sultana SR, Wulff MB, Gepi-Attee S. Duration of action of sildenafil citrate in men with erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2004;1(2):179–84. doi:10.1111/j.1743-6109.2004.04026.x
105. Moreira SG JR, Brannigan RE, Spitz A, Orejuela FJ, Lipshultz LI, Kim ED. Side-effect profile of sildenafil citrate (Viagra) in clinical practice. *Urology.* 2000;56(3):474–6.
106. apotheken-umschau.de. Beipackzettel-Suche. 2015. URL: <http://www.apotheken-umschau.de/Medikamente/Beipackzettel> [2015 Nov 11; Stand: 2017 Apr 23].
107. Hedner T. A Comparison of the Angiotensin II Antagonists Valsartan and Losartan in the Treatment of Essential Hypertension. *Am J Hypertens.* 1999;12(4):414–7. doi:10.1016/S0895-7061(00)86968-X
108. Black HR, Graff A, Shute D, Stoltz R, Ruff D, Levine J, Shi Y, Mallows S. Valsartan, a new angiotensin II antagonist for the treatment of essential hypertension: efficacy, tolerability and safety compared to an angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril. *J Hum Hypertens.* 1997;11(8):483–9.
109. Suzuki K, Aizawa Y. Evaluation of dosing time-related anti-hypertensive efficacy of valsartan in patients with type 2 diabetes. *Clin Exp Hypertens.* 2011;33(1):56–62. doi:10.3109/10641963.2010.503306
110. Neutel J, Weber M, Pool J, Smith D, Fitzsimmons S, Chiang Y-T, Gatlin M. Valsartan, a new angiotensin II antagonist: antihypertensive effects over 24 hours. *Clin Ther.* 1997;19(3):447–58. doi:10.1016/S0149-2918(97)80129-4
111. Weir MR, Crikelair N, Levy D, Rocha R, Kuturu V, Glazer R. Evaluation of the dose response with valsartan and valsartan/hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2007;9(2):103–12.
112. Hajak G. A comparative assessment of the risks and benefits of zopiclone: A review of 15 years' clinical experience. *Drug Saf.* 1999;21(6):457–69.
113. Fleming JA, Bourgooin J, Hamilton P. A sleep laboratory evaluation of the long-term efficacy of zopiclone. *Can J Psychiatry.* 1988;33(2):103–7.
114. Billiard M, Besset A, Lustrac C de, Brissaud L. Dose-response effects of zopiclone on night sleep and on nighttime and daytime functioning. *Sleep.* 1987;10 Suppl 127–34.

115. Nair NP, Schwartz G, Dimitri R, Le Morvan P, Thavundayil JX. A dose-range finding study of zopiclone in insomniac patients. *Int Clin Psychopharmacol*. 1990;5 Suppl 21–10.
116. Sandrini G, Perrotta A, Arce Leal NL, Buscone S, Nappi G. Almotriptan in the treatment of migraine. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2007;3(6):799–809.
117. Dahlöf C, Tfelt-Hansen P, Massiou H, Fazekas A. Dose finding, placebo-controlled study of oral almotriptan in the acute treatment of migraine. *Neurology*. 2001;57(10):1811–7.
118. Keam SJ, Goa KL, Figgitt DP. Almotriptan: a review of its use in migraine. *Drugs*. 2002;62(2):387–414. doi:10.2165/00003495-200262020-00010
119. McEwen J, Salva M, Jansat JM, Cabarrocas X. Pharmacokinetics and safety of oral almotriptan in healthy male volunteers. *Biopharm Drug Dispos*. 2004;25(7):303–11. doi:10.1002/bdd.412
120. Jansat JM, Martinez-Tobed A, Garcia E, Cabarrocas X, Costa J. Effect of food intake on the bioavailability of almotriptan, an antimigraine compound, in healthy volunteers: an open, randomized, crossover, single-dose clinical trial. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2006;44(4):185–90.
121. McCrory DC, Gray RN. Oral sumatriptan for acute migraine. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD002915. doi:10.1002/14651858.CD002915
122. Pfaffenrath V, Cunin G, Sjonell G, Prendergast S. Efficacy and safety of sumatriptan tablets (25 mg, 50 mg, and 100 mg) in the acute treatment of migraine: defining the optimum doses of oral sumatriptan. *Headache*. 1998;38(3):184–90.
123. Yudhveer B, Abdolreza S. Sumatriptan. Western Iniversity/ Kawea Delta: StatPearls Publishing. 2017. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470206/> [2017 Nov 27; Stand: 2018 Aug 7].
124. Duquesnoy C, Mamet JP, Sumner D, Fuseau E. Comparative clinical pharmacokinetics of single doses of sumatriptan following subcutaneous, oral, rectal and intranasal administration. *Eur J Pharm Sci*. 1998;6(2):99–104.
125. Sternieri E, Pinetti D, Coccia CPR, Leone S, Bertolini A, Ferrari A. Pharmacokinetics of sumatriptan in non-respondent and in adverse drug reaction reporting migraine patients. *J Headache Pain*. 2005;6(4):319–21. doi:10.1007/s10194-005-0220-z

126. glaxosmithkline. Imitrex tablets [cited 2018 Aug 24]. URL: [https://www.gsksource.com/pharma/content/dam/GlaxoSmithKline/US/en/Prescribing\\_Information/Imitrex\\_Tablets/pdf/IMITREX-TABLETS-PI-PIL.PDF](https://www.gsksource.com/pharma/content/dam/GlaxoSmithKline/US/en/Prescribing_Information/Imitrex_Tablets/pdf/IMITREX-TABLETS-PI-PIL.PDF).
127. Spinweber CL, Johnson LC. Effects of triazolam (0.5 mg) on sleep, performance, memory, and arousal threshold. *Psychopharmacology (Berl)*. 1982;76(1):5–12.
128. Bixler, E.O. Erinnerungslücken nach Kurzzeitanwendung von Triazolam (Halcion). *arznei-telegramm* (5: 48). 1991. URL: [https://www.arznei-telegramm.de/html/1991\\_05/9105048\\_02.html](https://www.arznei-telegramm.de/html/1991_05/9105048_02.html) [1991; Stand: 2017 Aug 22].
129. Bixler EO, Kales A, Manfredi RL, Vgontzas AN. Triazolam and memory loss. *Lancet*. 1991;338(8779):1391–2.
130. Kroboth PD, Smith RB, Sorkin MI, Silver MR, Rault R, Garry M, Juhl RP. Triazolam protein binding and correlation with alpha-1 acid glycoprotein concentration. *Clin Pharmacol Ther*. 1984;36(3):379–83.
131. Holm KJ, Goa KL. Zolpidem: an update of its pharmacology, therapeutic efficacy and tolerability in the treatment of insomnia. *Drugs*. 2000;59(4):865–89.
132. Priest R, Terzano M, Parrino L, Boyer P. Efficacy of zolpidem in insomnia. *Eur Psychiatry*. 1997;12 Suppl 15–14.
133. Olubodun JO, Ochs HR, Moltke LL v., Roubenoff R, Hesse LM, Harmatz JS, Shader RI, Greenblatt DJ. Pharmacokinetic properties of zolpidem in elderly and young adults: possible modulation by testosterone in men. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;56(3):297–304. doi:10.1046/j.0306-5251.2003.01852.x
134. fda. Ambien® (zolpidem tartrate) tablets: prescribing information [cited 2018 Sep 3]. URL: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2008/019908s027lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/019908s027lbl.pdf).
135. Guo T, Mao G, Zhao L, Xia D, Yang L. Comparative pharmacokinetics of zolpidem tartrate in five ethnic populations of China. *Acta Pharm Sin B*. 2014;4(2):146–50. doi:10.1016/j.apsb.2014.02.001
136. Logan BK, Couper FJ. Zolpidem and Driving Impairment. *J. Forensic Sci*. 2001;46(1):14919J. doi:10.1520/JFS14919J
137. Xie CX, Piccoro LT, Wermeling DP. Gender-related considerations in clinical pharmacology and drug therapeutics. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 1997;9(4):459–68.

138. Fleisch J, Fleisch MC, Thürmann PA. Women in early-phase clinical drug trials: have things changed over the past 20 years? *Clin Pharmacol Ther.* 2005;78(5):445–52. doi:10.1016/j.clpt.2005.08.016
139. Labots G, Jones A, Visser SJ de, Rissmann R, Burggraaf J. Gender differences in clinical registration trials: is there a real problem? *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(4):700–7. doi:10.1111/bcp.13497
140. Vitale C, Fini M, Spoletini I, Lainscak M, Seferovic P, Rosano GM. Underrepresentation of elderly and women in clinical trials. *Int J Cardiol.* 2017;232:216–21. doi:10.1016/j.ijcard.2017.01.018
141. Thürmann PA, Hompesch BC. Influence of gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9849747> [Stand: 2018 Apr 23].
142. Blair ML. Sex-based differences in physiology: what should we teach in the medical curriculum?: American Physiological Society. 2007. URL: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/advan.00118.2006> [2007 Jan 1; Stand: 2018 Apr 23]. en.
143. Fadiran EO, Zhang L. Effects of Sex Differences in the Pharmacokinetics of Drugs and Their Impact on the Safety of Medicines in Women. In: Harrison-Woolrych M, editor. *Medicines For Women*. Cham, s.l.: Springer International Publishing; 2015. p. 41–68. [cited 2018 Apr 23]. URL: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-12406-3\\_2](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-12406-3_2).
144. Soldin OP, Mattison DR. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet.* 2009;48(3):143–57. doi:10.2165/00003088-200948030-00001
145. Carrasco-Portugal MdC, Flores-Murrieta FJ. Gender Differences in the Pharmacokinetics of Oral Drugs. *PP.* 2011;02(01):31–41. doi:10.4236/pp.2011.21004
146. Donovan MD. Sex and racial differences in pharmacological response: effect of route of administration and drug delivery system on pharmacokinetics. *Journal of women's health.* 2005 [cited 2018 Apr 23];14(1):30–7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15692275>.

147. Gandhi M, Aweeka F, Greenblatt RM, Blaschke TF. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2004;44:499–523. doi:10.1146/annurev.pharmtox.44.101802.121453
148. Franconi F, Raparelli V, Regitz-Zagrosek V. Sex and gender landscape in pharmacology. *Pharmacol Res.* 2017;123:93–4. doi:10.1016/j.phrs.2017.07.001
149. Harris RZ, Benet LZ, Schwartz JB. Gender effects in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Drugs.* 1995;50(2):222–39.
150. Tanaka E. Gender-related differences in pharmacokinetics and their clinical significance. *J Clin Pharm Ther.* 1999;24(5):339–46.
151. Tamargo J, Rosano G, Walther T, Duarte J, Niessner A, Kaski JC, Ceconi C, Drexel H, Kjeldsen K, Savarese G, Torp-Pedersen C, Atar D, Lewis BS, Agewall S. Gender differences in the effects of cardiovascular drugs. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2017;3(3):163–82. doi:10.1093/ehjcvp/pvw042
152. fda. label [cited 2018 Jul 9]. URL: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/020496s021lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020496s021lbl.pdf).
153. Nazir S, Iqbal Z, Ahmad L, Ahmad S. Variation in pharmacokinetics of omeprazole and its metabolites by gender and CYP2C19 genotype in Pakistani male and female subjects. *Pak J Pharm Sci.* 2016;29(3):887–94.
154. Verster JC, Roth T. Gender differences in highway driving performance after administration of sleep medication: a review of the literature. *Traffic Inj Prev.* 2012;13(3):286–92. doi:10.1080/15389588.2011.652751
155. Hosono T, Homma M, Satoh M, Kohda Y. Variables influencing patient satisfaction for hypnotics: difference between zolpidem and brotizolam. *J Clin Pharm Ther.* 2014;39(5):507–10. doi:10.1111/jcpt.12174
156. Herbeck DM, Jeter KE, Cousins SJ, Abdelmaksoud R, Crèvecoeur-MacPhail D. Gender differences in treatment and clinical characteristics among patients receiving extended release naltrexone. *J Addict Dis.* 2016;35(4):305–14. doi:10.1080/10550887.2016.1189659
157. Jost WH, Angersbach D. Ropinirole, a non-ergoline dopamine agonist. *CNS Drug Rev.* 2005;11(3):253–72.

158. Sioufi A, Marfil F, Jaouen A, Cardot JM, Godbillon J, Ezzet F, Lloyd P. The effect of age on the pharmacokinetics of valsartan. *Biopharm Drug Dispos.* 1998;19(4):237–44.
159. Gaillot J, Heusse D, Houghton GW, Marc Aurele J, Dreyfus JF. Pharmacokinetics and metabolism of zopiclone. *Pharmacology.* 1983;27,76–91. doi:10.1159/000137914
160. Keam SJ, Goa KL, Figgitt DP. Almotriptan. *Drugs.* 2002;62(2):387–414. doi:10.2165/00003495-200262020-00010
161. Greenblatt DJ, Harmatz JS, Moltke LL v., Wright CE, Shader RI. Age and gender effects on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of triazolam, a cytochrome P450 3A substrate. *Clin Pharmacol Ther.* 2004;76(5):467–79. doi:10.1016/j.clpt.2004.07.009
162. Litinski M, Scheer FA, Shea SA. Influence of the Circadian System on Disease Severity. *Sleep Med Clin.* 2009;4(2):143–63. doi:10.1016/j.jsmc.2009.02.005
163. Chen Z. What's next for chronobiology and drug discovery. *Expert Opin Drug Discov.* 2017;12(12):1181–5. doi:10.1080/17460441.2017.1378179
164. Morris CJ, Yang JN, Scheer FAJL. The impact of the circadian timing system on cardiovascular and metabolic function. *Prog Brain Res.* 2012;199:337–58. doi:10.1016/B978-0-444-59427-3.00019-8
165. Truong KK, Lam MT, Grandner MA, Sasso CS, Malhotra A. Timing Matters: Circadian Rhythm in Sepsis, Obstructive Lung Disease, Obstructive Sleep Apnea, and Cancer. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(7):1144–54. doi:10.1513/AnnalsATS.201602-125FR
166. Mahmoud KD, Lennon RJ, Ting HH, Rihal CS, Holmes DR. Circadian variation in coronary stent thrombosis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4(2):183–90. doi:10.1016/j.jcin.2010.09.025
167. Scheer FAJL, Michelson AD, Frelinger AL, Evoniuk H, Kelly EE, McCarthy M, Doamekpor LA, Barnard MR, Shea SA. The human endogenous circadian system causes greatest platelet activation during the biological morning independent of behaviors. *PLoS ONE.* 2011;6(9):e24549. doi:10.1371/journal.pone.0024549

168. Scheer FAJL, Shea SA. Human circadian system causes a morning peak in prothrombotic plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) independent of the sleep/wake cycle. *Blood*. 2014;123(4):590–3. doi:10.1182/blood-2013-07-517060
169. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study. *Chronobiol Int*. 2010;27(8):1629–51. doi:10.3109/07420528.2010.510230
170. Lindl- Fischer S. Blutdruckeinstellung: Tag-Nacht-Rhythmus beachten. *Der Allgemeinarzt*. 2012 [cited 2017 Apr 24];(19):18–22. URL: <http://www.allgemeinarzt-online.de/a/tag-nacht-rhythmus-beachten-1562568>.
171. Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Björklund-Bodegård K, Richart T, Ohkubo T, Kuznetsova T, Torp-Pedersen C, Lind L, Ibsen H, Imai Y, Wang J, Sandoya E, O'Brien E, Staessen JA. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Hypertension*. 2007;37(9):1219–29. doi:10.1016/S0140-6736(07)61538-4
172. Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, Portaluppi F, Fabbian F, Smolensky MH. Circadian rhythms in blood pressure regulation and optimization of hypertension treatment with ACE inhibitor and ARB medications. *Am J Hypertens*. 2011;24(4):383–91. doi:10.1038/ajh.2010.217
173. Shiga T, Fujimura A, Tateishi T, Ohashi K, Ebihara A. Differences of chronopharmacokinetic profiles between propranolol and atenolol in hypertensive subjects. *J Clin Pharmacol*. 1993;33(8):756–61.
174. Szauder I, Csajagi E, Major Z, Pavlik G, Ujhelyi G. Treatment of Hypertension: Favourable Effect of the Twice-Daily Compared to the Once-Daily (Evening) Administration of Perindopril and Losartan. *Kidney Blood Press Res*. 2015;40(4):374–85. doi:10.1159/000368513
175. Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, Domínguez MJ, Covelo M, Fernández JR, Mojón A, López JE. Administration time-dependent effects of valsartan on ambulatory blood pressure in hypertensive subjects. *Hypertension*. 2003;42(3):283–90. doi:10.1161/01.HYP.0000084855.32823.DA
176. Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49(2):71–87. doi:10.2165/11318100-000000000-00000

177. Cheymol G. Effects of obesity on pharmacokinetics implications for drug therapy. *Clin Pharmacokinet.* 2000;39(3):215–31. doi:10.2165/00003088-200039030-00004
178. Wójcicki J, Jaroszynska M, Drożdżik M, Pawlik A, Gawrońska-Szklarz B, Sterna R. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of propranolol and atenolol in normolipidaemic and hyperlipidaemic obese subjects. *Biopharm Drug Dispos.* 2003;24(5):211–8. doi:10.1002/bdd.357
179. Abernethy DR, Greenblatt DJ, Divoll M, Smith RB, Shader RI. The influence of obesity on the pharmacokinetics of oral alprazolam and triazolam. *Clin Pharmacokinet.* 1984;9(2):177–83. doi:10.2165/00003088-198409020-00005
180. Speerhas R. Drug metabolism in malnutrition and obesity: clinical concerns. *Cleve Clin J Med.* 1995;62(1):73–5.
181. Collaboration GBM, et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. - PubMed - NCBI. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27423262> [Stand: 2018 May 3].
182. Roberts J, Tumer N. Age and diet effects on drug action. *Pharmacology & Therapeutics.* 1988;37(1):111–49. doi:10.1016/0163-7258(88)90022-8
183. Krishnaswamy K. Drug metabolism and pharmacokinetics in malnutrition. *Trends in Pharmacological Sciences.* 1983;4:295–9. doi:10.1016/0165-6147(83)90411-X
184. Lamy PP. Effects of diet and nutrition on drug therapy. *J Am Geriatr Soc.* 1982;30(11 Suppl):S99-112.
185. Singh BN. Effects of food on clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet.* 1999;37(3):213–55. doi:10.2165/00003088-199937030-00003
186. Welling PG. Effects of food on drug absorption. *Annu Rev Nutr.* 1996;16:383–415. doi:10.1146/annurev.nu.16.070196.002123
187. Brefel C, Thalamas C, Rayet S, Lopez-Gil A, Fitzpatrick K, Bullman S, Citerone DR, Taylor AC, Montastruc JL, Rascol O. Effect of food on the pharmacokinetics of ropinirole in parkinsonian patients. *Br J Clin Pharmacol.* 1998;45(4):412–5. doi:10.1046/j.1365-2125.1998.t01-1-00704.x
188. Aktories K, Forth W, Allgaier C, Förstermann U, Hofmann BF, Starke K. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.* 10th ed. München: Urban & Fischer Verlag; 2009. 1224 p.

189. Melander A, Stenberg P, Liedholm H, Scherstén B, Wåhlin-Boll E. Food-induced reduction in bioavailability of atenolol. *Eur J Clin Pharmacol.* 1979;16(5):327–30.
190. Effect of food on the bioavailability of omeprazole | Request PDF. 2016. URL: [https://www.researchgate.net/publication/287856163\\_Effect\\_of\\_food\\_on\\_the\\_bioavailability\\_of\\_omeprazole](https://www.researchgate.net/publication/287856163_Effect_of_food_on_the_bioavailability_of_omeprazole) [2016 Oct 13; Stand: 2018 Aug 25].
191. fda. Sonate (zaleplon): prescribing information [cited 2018 Aug 25]. URL: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/020859s013lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/020859s013lbl.pdf).
192. Ehrsson H, Wallin I, Simonsson B, Hartvig P, Oberg G. Effect of food on pharmacokinetics of chlorambucil and its main metabolite, phenylacetic acid mustard. *Eur J Clin Pharmacol.* 1984;27(1):111–4.
193. Adair CG, Bridges JM, Desai ZR. Can food affect the bioavailability of chlorambucil in patients with haematological malignancies? *Cancer Chemother Pharmacol.* 1986;17(1):99–102.
194. Lv C, Wei C, Wang X, Yao H, Li R, Wang B, Guo R. The influence of food on the pharmacokinetics of amlodipine and losartan after single-dose of its compound tablets in healthy chinese subjects. *Drug Res (Stuttg).* 2014;64(5):229–35. doi:10.1055/s-0033-1357143
195. Nichols DJ, Muirhead GJ, Harness JA. Pharmacokinetics of sildenafil after single oral doses in healthy male subjects: absolute bioavailability, food effects and dose proportionality. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;53(Suppl 1):5S-12S. doi:10.1046/j.0306-5251.2001.00027.x
196. Jhee SS, Shiovitz T, Crawford AW, Cutler NR. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the triptan antimigraine agents: a comparative review. *Clin Pharmacokinet.* 2001;40(3):189–205. doi:10.2165/00003088-200140030-00004
197. Howland RH. Critical appraisal and update on the clinical utility of agomelatine, a melatonergic agonist, for the treatment of major depressive disease in adults. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2009;5563–76.
198. Labs RA. Interaction of roxatidine acetate with antacids, food and other drugs. *Drugs.* 1988;35 Suppl 382–9.
199. Videla S, Lahjou M, Guibord P, Xu Z, Tolrà C, Encina G, Sicard E, Sans A. Food effects on the pharmacokinetics of doxylamine hydrogen succinate 25 mg film-coated tablets: a single-dose, randomized, two-period crossover study in healthy

- volunteers. *Drugs R D*. 2012;12(4):217–25. doi:10.2165/11641640-000000000-00000
200. Steiner JF. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of finasteride. *Clin Pharmacokinet*. 1996;30(1):16–27.
201. Sunkara G, Jiang X, Reynolds C, Serra D, Zhang Y, Ligueros-Saylan M, Ayalasomayajula S, Winter S, Jarugula V. Effect of food on the oral bioavailability of amlodipine/valsartan and amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide fixed dose combination tablets in healthy subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2014;3(6):487–92. doi:10.1002/cpdd.131
202. Nawarskas JJ, Cheng-Lai A, Frishman WH. Celiprolol: A Unique Selective Adrenoceptor Modulator. *Cardiol Rev*. 2017;25(5):247–53. doi:10.1097/CRD.0000000000000159
203. Fernandez E, Perez R, Hernandez A, Tejada P, Arteta M, Ramos JT. Factors and Mechanisms for Pharmacokinetic Differences between Pediatric Population and Adults. *Pharmaceutics*. 2011;3(1):53–72. doi:10.3390/pharmaceutics3010053
204. CHESTON B. Pharmacokinetics in Children - Pediatrics - MSD Manual Professional Edition. URL: <https://www.msmanuals.com/professional/pediatrics/principles-of-drug-treatment-in-children/pharmacokinetics-in-children> [Stand: 2018 May 11].
205. Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev*. 2009;41(2):67–76. doi:10.1080/03602530902722679
206. Marengoni A, Onder G. Guidelines, polypharmacy, and drug-drug interactions in patients with multimorbidity. *BMJ*. 2015;350h1059. doi:10.1136/bmj.h1059
207. Shi S, Mörike K, Klotz U. The clinical implications of ageing for rational drug therapy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64(2):183–99. doi:10.1007/s00228-007-0422-1
208. Kinirons MT, O'Mahony MS. Drug metabolism and ageing. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;57(5):540–4. doi:10.1111/j.1365-2125.2004.02096.x
209. McLachlan AJ, Pont LG. Drug metabolism in older people--a key consideration in achieving optimal outcomes with medicines. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012;67(2):175–80. doi:10.1093/gerona/glr118
210. Waring RH, Harris RM, Mitchell SC. Drug metabolism in the elderly: A multifactorial problem? *Maturitas*. 2017;10027–32. doi:10.1016/j.maturitas.2017.03.004

211. Gahr M. Agomelatine in the Treatment of Major Depressive Disorder: An Assessment of Benefits and Risks. *Curr Neuropharmacol.* 20;12(5):287–398. doi:10.2174/1570159X12999140619122914
212. Lamon KD. Evaluation of celiprolol, a new cardioselective beta 1-adrenergic blocker with vasodilating properties, in the treatment of mild to moderate hypertension in the elderly. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1991;4 Suppl 61291–5.
213. Ancoli-Israel S, Walsh JK, Mangano RM, Fujimori M. Zaleplon, A Novel Nonbenzodiazepine Hypnotic, Effectively Treats Insomnia in Elderly Patients Without Causing Rebound Effects. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 1999;1(4):114–20.
214. Sica DA, Gehr TWB, Ghosh S. Clinical pharmacokinetics of losartan. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(8):797–814. doi:10.2165/00003088-200544080-00003
215. Scott AK. Sumatriptan clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet.* 1994;27(5):337–44. doi:10.2165/00003088-199427050-00002
216. Rigby JW, Scott AK, Hawksworth GM, Petrie JC. A comparison of the pharmacokinetics of atenolol, metoprolol, oxprenolol and propranolol in elderly hypertensive and young healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 1985;20(4):327–31.
217. Klotz U. Effect of Aging on the Pharmacokinetics of Gastrointestinal Drugs [cited 2018 Aug 25]. URL: <https://www.karger.com/Article/Pdf/72610>.
218. Jochemsen R, Nandi KL, Corless D, Wesselman JGJ, Breimer DD. Pharmacokinetics of brotizolam in the elderly. *Br J Clin Pharmacol.* 1983;16(Suppl 2):299S-307S.
219. Greenblatt DJ, Allen MD, Shader RI. Toxicity of high-dose flurazepam in the elderly. *Clin Pharmacol Ther.* 1977;21(3):355–61.
220. Muirhead GJ, Wilner K, Colburn W, Haug-Pihale G, Rouviex B. The effects of age and renal and hepatic impairment on the pharmacokinetics of sildenafil. - PubMed - NCBI. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11879256> [Stand: 2018 Jul 2].
221. Gaillot J, Le Roux Y, Houghton GW, Dreyfus JF. Critical factors for pharmacokinetics of zopiclone in the elderly and in patients with liver and renal insufficiency. *Sleep.* 1987;10 Suppl 17–21.

222. Rodrigues MCS, Oliveira C de. Drug-drug interactions and adverse drug reactions in polypharmacy among older adults: an integrative review<sup>1</sup>. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2016;24. doi:10.1590/1518-8345.1316.2800
223. Cantlay A, Glyn T, Barton N. *Polypharmacy in the elderly*: SAGE Publications Sage UK: London, England. 2016. URL: <http://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1755738015614038> [2016 Feb 5; Stand: 2018 May 7]. en.
224. Maher RL, Hanlon JT, Hajjar ER. Clinical Consequences of Polypharmacy in Elderly. *Expert Opin Drug Saf*. 2013;13(1). doi:10.1517/14740338.2013.827660
225. Mallet L, Spinewine A, Huang A. The challenge of managing drug interactions in elderly people. *The Lancet*. 2007;370(9582):185–91. doi:10.1016/S0140-6736(07)61092-7
226. Nwose EU, Yee KC. Drug-disease interactions: narrative review of aspirin in gastric ulcer. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016;12(9):1081–7. doi:10.1080/17425255.2016.1201064
227. Kheshti R, Aalipour M, Namazi S. A comparison of five common drug–drug interaction software programs regarding accuracy and comprehensiveness. *J Res Pharm Pract*. 2016;5(4):257–63. doi:10.4103/2279-042X.192461
228. Zuckerman IH, Langenberg P, Baumgarten M, Orwig D, Byrns PJ, Simoni-Wastila L, Magaziner J. Inappropriate drug use and risk of transition to nursing homes among community-dwelling older adults. *Med Care*. 2006;44(8):722–30. doi:10.1097/01.mlr.0000215849.15769.be
229. Burroughs VJ, Maxey RW, Levy RA. Racial and ethnic differences in response to medicines: towards individualized pharmaceutical treatment. *J Natl Med Assoc*. 2002;94(10 Suppl):1–26.
230. Wood AJ, Zhou HH. Ethnic differences in drug disposition and responsiveness. *Clin Pharmacokinet*. 1991;20(5):350–73. doi:10.2165/00003088-199120050-00002
231. Zhou HH, Liu ZQ. Ethnic differences in drug metabolism. *Clin Chem Lab Med*. 2000;38(9):899–903. doi:10.1515/CCLM.2000.131
232. Ramamoorthy A, Pacanowski MA, Bull J, Zhang L. Racial/ethnic differences in drug disposition and response: review of recently approved drugs. *Clin Pharmacol Ther*. 2015;97(3):263–73. doi:10.1002/cpt.61

233. Johnson JA. Influence of race or ethnicity on pharmacokinetics of drugs. *J Pharm Sci.* 1997;86(12):1328–33. doi:10.1021/js9702168
234. Johnson JA. Predictability of the effects of race or ethnicity on pharmacokinetics of drugs. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2000;38(2):53–60.
235. Kinirons MT, Lang CC, He HB, Ghebreselasie K, Shay S, Robin DW, Wood AJ. Triazolam pharmacokinetics and pharmacodynamics in Caucasians and Southern Asians: ethnicity and CYP3A activity. *Br J Clin Pharmacol.* 1996;41(1):69–72.
236. National Center for Biotechnology Information (US). Omeprazole Therapy and CYP2C19 Genotype. 2016. Dean L. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK100895/> [2016 Mar 8; Stand: 2018 Aug 26].
237. Tang W-H, Zhuang X-J, Ma L-L, Hong K, Zhao L-M, Liu D-F, Mao J-M, Zhang H-L, Jiang H. Effect of sildenafil on erectile dysfunction and improvement in the quality of sexual life in China: a multi-center study. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(7):11539–43.
238. Munjal S, Gautam A, Rapoport AM, Fisher DM. The effect of weight, body mass index, age, sex, and race on plasma concentrations of subcutaneous sumatriptan: a pooled analysis. *Clin Pharmacol.* 2016;8109–16. doi:10.2147/CPAA.S108966
239. fda: ZYRTEC-D 12 HOUR™ (cetirizine hydrochloride 5 mg and pseudoephedrine hydrochloride 120 mg) Extended Release Tablets [cited 2018 Aug 26]. URL: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2003/21150se8-002\\_zyrtec\\_lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2003/21150se8-002_zyrtec_lbl.pdf).
240. Sunkara G, Thangdittmann C, Yeh C, Liguerossaylan M, Prasad P, Masuda N, Koseki N, Fukui Y. Assessment of ethnic differences in the pharmacokinetics of valsartan. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 2005;77(2):P79-P79. doi:10.1016/j.clpt.2004.12.194
241. Lunesta E. Assessment of zopiclone - World Health Organisation. 2006 [cited 2018 Aug 26]. URL: [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/4.6ZopicloneCritReview.pdf](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/4.6ZopicloneCritReview.pdf).
242. Lindhorst J, Alexander N, Blignaut J, Rayner B. Differences in hypertension between blacks and whites: an overview. *Cardiovasc J Afr.* 2007;18(4):241–7.
243. Wikoff WR, Frye RF, Zhu H, Gong Y, Boyle S, Churchill E, Cooper-Dehoff RM, Beitelshees AL, Chapman AB, Fiehn O, Johnson JA, Kaddurah-Daouk R.

- Pharmacometabolomics Reveals Racial Differences in Response to Atenolol Treatment. PLoS ONE. 2013;8(3). doi:10.1371/journal.pone.0057639
244. Anurag Jhanjee, M.S. Bhatia, Shruti Srivastava, Pankaj Kumar. Agomelatine: A New Antidepressant with a Novel Mechanism of Action. DELHI PSYCHIATRY JOURNAL Vol. 13 No.1. 2010 [cited 2018 Aug 25]. URL: <http://medind.nic.in/daa/t10/i1/daat10i1p170.pdf>.
245. fda. Propecia (finasteride): prescribing information [cited 2018 Jul 9]. URL: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/020788s018lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/020788s018lbl.pdf).
246. fda. Vivitrol (naltrexone for extended-release injectable suspension): prescribing information [cited 2018 Aug 26]. URL: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/021897s005s010lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021897s005s010lbl.pdf).
247. fda. Requip (ropinirole hydrochloride): prescribing information [cited 2018 Aug 26]. URL: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2008/020658s018s020s021lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/020658s018s020s021lbl.pdf).
248. Paintaud G, Bechtel Y, Brientini MP, Miguet JP, Bechtel PR. Effects of liver diseases on drug metabolism. *Therapie*. 1996;51(4):384–9.
249. Rodighiero V. Effects of liver disease on pharmacokinetics. An update. *Clin Pharmacokinet*. 1999;37(5):399–431. doi:10.2165/00003088-199937050-00004
250. Nwobodo N. Therapeutic drug monitoring in a developing nation: a clinical guide. *JRSM Open*. 2014;5(8):2054270414531121. doi:10.1177/2054270414531121
251. Dreisbach AW, Lertora JJJ. The effect of chronic renal failure on drug metabolism and transport. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2008;4(8):1065–74. doi:10.1517/17425255.4.8.1065
252. Wan SH, Koda RT, Maronde RF. Pharmacokinetics, pharmacology of atenolol and effect of renal disease. *Br J Clin Pharmacol*. 1979;7(6):569–74.
253. McAinsh J, Holmes BF, Smith S, Hood D, Warren D. Atenolol kinetics in renal failure. *Clin Pharmacol Ther*. 1980;28(3):302–9.
254. Pandi-Perumal SR, Monti JM. *Clinical Pharmacology of Sleep*. 1st ed. Uruguay, editor. s.l.: Birkhäuser; 2006. 246 p. URL: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&scope=site&db=nlebk&db=nlabk&AN=163398>. eng.
255. fda. Leukeran (chlormabucil): prescribing information [cited 2018 Jul 9]. URL: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/010669s032lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/010669s032lbl.pdf).

256. Sica DA, Lo MW, Shaw WC, Keane WF, Gehr TW, Halstenson CE, Lipschutz K, Furtek CI, Ritter MA, Shahinfar S. The pharmacokinetics of losartan in renal insufficiency. *J Hypertens Suppl.* 1995;13(1):S49-52.
257. fda. label [cited 2018 Aug 25]. URL: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2008/020658s018s020s021lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/020658s018s020s021lbl.pdf).
258. Muirhead GJ, Wilner K, Colburn W, Haug-Pihale G, Rouviex B. The effects of age and renal and hepatic impairment on the pharmacokinetics of sildenafil. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;53 Suppl 121S-30S.
259. Brookman LJ, Rolan PE, Benjamin IS, Palmer KR, Wyld PJ, Lloyd P, Flesch G, Waldmeier F, Sioufi A, Mullins F. Pharmacokinetics of valsartan in patients with liver disease. *Clin Pharmacol Ther.* 1997;62(3):272–8. doi:10.1016/S0009-9236(97)90029-1
260. fda. Imitrex (sumatriptan succinate): prescribing information [cited 2018 Aug 25]. URL: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/020132s024s026lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/020132s024s026lbl.pdf).
261. Kroboth PD, Smith RB, van Thiel DH, Juhl RP. Nighttime dosing of triazolam in patients with liver disease and normal subjects: kinetics and daytime effects. *J Clin Pharmacol.* 1987;27(8):555–60.
262. Woosley RL, Echt DS, Roden DM. Effects of congestive heart failure on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of antiarrhythmic agents. *Am J Cardiol.* 1986;57(3):25B-33B.
263. Andrade C. Sustained-release, extended-release, and other time-release formulations in neuropsychiatry. *J Clin Psychiatry.* 2015;76(8):e995-9. doi:10.4088/JCP.15f10219
264. Rautio J, Kumpulainen H, Heimbach T, Oliyai R, Oh D, Järvinen T, Savolainen J. Prodrugs: design and clinical applications. *Nat Rev Drug Discov.* 2008;7(3):255–70. doi:10.1038/nrd2468
265. Zawilska JB, Wojcieszak J, Olejniczak AB. Prodrugs: a challenge for the drug development. *Pharmacol Rep.* 2013;65(1):1–14.
266. Oosterhuis B, Jonkman JH. Omeprazole: pharmacology, pharmacokinetics and interactions. *Digestion.* 1989;44 Suppl 19–17. doi:10.1159/000200098

267. Collins JD, Pidgen AW. Pharmacokinetics of roxatidine in healthy volunteers. *Drugs*. 1988;35 Suppl 341–7.
268. Campos ML de, Padilha EC, Peccinini RG. A review of pharmacokinetic parameters of metabolites and prodrugs. *Drug Metab Lett*. 2014;7(2):105–16.
269. Cockcroft JR. ACE inhibition in hypertension: Focus on perindopril. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2007;7(5):303–17.
270. Routledge PA. The plasma protein binding of basic drugs. *Br J Clin Pharmacol*. 1986;22(5):499–506. doi:10.1111/j.1365-2125.1986.tb02927.x
271. Huang Z, Ung T. Effect of alpha-1-acid glycoprotein binding on pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Curr Drug Metab*. 2013;14(2):226–38.
272. Schölmerich J, Burdach S, Drexler H, Hallek M, Hiddemann W, Hörl WH, Klein H, Landthaler M, Lenz K, Mann K, Mössner J, Müller-Ladner U, Reichen J, Schmiegel W, Schröder JO, Seeger W, Stremmel W, Suttorp N, Weilemann LS, Wöhrle JC. *Medizinische Therapie 2005|2006*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2005.
273. Lüllmann H, Mohr K, Hein L. *Taschenatlas Pharmakologie*. 7th ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2015. 414 p.
274. Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S. *Pharmakologie und Toxikologie*. Berlin Heidelberg: Springer [cited 2018 Sep 24]. 14 p.
275. Eichberger G. Pharmakokinetik. In: Stumm G, Pritz A, Voracek M, Gumhalter P, editors. *Wörterbuch der Psychotherapie*. Wien: Springer; 2009. p. 514–5.
276. Birkett, J D. Pharmacokinetics made easy 10 Pharmacodynamics - the concentration-effect relationship | Australian Prescriber: NPS MedicineWise. URL: <https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/pharmacokinetics-made-easy-10-pharmacodynamics-the-concentration-effect-relationship> [Stand: 2018 Sep 28]. en.
277. Möller H-J, Arolt V. *Therapie psychischer Erkrankungen*. 3rd ed. Stuttgart: Thieme; 2006. 1329 p.
278. Zentrum der Gesundheit. Nebenwirkungen - Krank durch Medikamente. 2017. URL: <https://www.zentrum-der-gesundheit.de/nebenwirkungen-von-medikamenten-ia.html> [2017 Apr 8; Stand: 2017 Apr 24].

279. Hiemke C, Weigmann H, Härtter S, Mann K. Therapeutisches Drug Monitoring von Psychopharmaka Evidence Based Medicine. Neurotransmitter. 2000 [cited 2017 May 1];(11):52–5. URL: <http://neuro24.de/>.pdf.
280. American Sociological Association. Pharmaceuticals: A market for producing 'lemons' and serious harm, analysis finds. 2010. URL: <https://www.sciencedaily.com/releases/2010/08/100817111825.htm> [2010 Aug 17; Stand: 2017 Apr 30].
281. Kang J-S, Lee M-H. Overview of Therapeutic Drug Monitoring. Korean J Intern Med. 2009;24(1):1–10. doi:10.3904/kjim.2009.24.1.1
282. Gross AS. Best practice in therapeutic drug monitoring. Br J Clin Pharmacol. 2001;52(Suppl 1):5S-10S. doi:10.1046/j.1365-2125.2001.0520s1005.x
283. Cremers S, Guha N, Shine B. Therapeutic drug monitoring in the era of precision medicine: opportunities! Br J Clin Pharmacol. 2016;82(4):900–2. doi:10.1111/bcp.13047
284. Ghiculesco RA. Abnormal laboratory results: Therapeutic drug monitoring: which drugs, why, when and how to do it. Aust Prescr. 2008;31(2):42–4. doi:10.18773/austprescr.2008.025
285. Watson ID, Thomson AH. The value of therapeutic drug monitoring to the practising physician--an hypothesis needing sensible application. Br J Clin Pharmacol. 1989;28(5):619–20.
286. Sihinevich I, Ortlund I, Jaehde U. Individuelle Dosisanpassung durch Therapeutisches Drug Monitoring: Pharmazeutisches Institut, Klinische Pharmazie, Universität Bonn. 2016. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11654-016-5270-y> [Stand: 2017 Apr 24].
287. Dasgupta A. Introduction to Therapeutic Drug Monitoring. In: Dasgupta A, editor. Therapeutic drug monitoring, Newer drugs and biomarkers. London: AcademicElsevier Science; 2012. p. 1–29.
288. Burke MJ, Preskorn SH. Therapeutic drug monitoring of antidepressants: cost implications and relevance to clinical practice. Clin Pharmacokinet. 1999;37(2):147–65. doi:10.2165/00003088-199937020-00004
289. Touw DJ, Neef C, Thomson AH, Vinks AA. Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring: a systematic review. Ther Drug Monit. 2005;27(1):10–7.

290. Rane CT, Dalvi SS, Gogtay NJ, Shah PU, Kshirsagar NA. A pharmacoeconomic analysis of the impact of therapeutic drug monitoring in adult patients with generalized tonic-clonic epilepsy. *Br J Clin Pharmacol.* 2001;52(2):193–5. doi:10.1046/j.0306-5251.2001.01436.x
291. Therapeutisches Drug-Monitoring in der Psychiatrie Therapeutic drug monitoring in psychiatry. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00115-013-3925-2> [Stand: 2018 Sep 17].
292. Vozeh S. Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring. *Clin Pharmacokinet.* 1987;13(3):131–40.
293. Greiner C. Teil 6 Interaktionslexikon: Therapeutisches Drug-Monitoring - die Grundlagen. Neurotransmitter. 2010;(2):42 f. URL: [http://www.root.webdestination.de/kunden/01extern/bdn\\_redaktion\\_ssl\\_neu/upload/42\\_43\\_0210.pdf](http://www.root.webdestination.de/kunden/01extern/bdn_redaktion_ssl_neu/upload/42_43_0210.pdf).

## **Eidesstattliche Versicherung**

Ich, Nicole Schröder, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Vergleichende theoriebasierte Analyse der Wirksamkeit und Sicherheit oral verabreichter Medikamente mit kurzer Halbwertszeit“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum

Unterschrift

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## **Danksagung**

Ein besonderer Dank geht an meinen Doktorvater Herrn PD Dr. Robert Preissner für die Überlassung des Themas, der Durchsicht dieser Arbeit und die Hinweise, die zur Vollendung derselben notwendig waren.

Danken möchte ich ebenfalls Vishal Siramshetty (Structural Bioinformatics Group der Charité), für seine Hilfestellung beim Recherchieren der Datensätze und notwendigen Parameter.

Ebenso großen Dank schulde ich Dr. Andrean Goede (Structural Bioinformatics Group der Charité), der mir zum Verständnis des Tabellenkalkulationsprogrammes Excel verhalf, mir eine problemlose Bearbeitung dessen ermöglichte und mir jederzeit bei Fragen zur Seite stand.

Zum Schluss möchte ich auch meiner Familie und meinem Freund danken, für Ihre Geduld, das mir entgegengebrachte Verständnis und die stets aufmunternden Worte, die zur Vollendung dieser Arbeit einen wesentlichen Beitrag geleistet haben.