

# WIE WIRKSTOFFE AN IHR ZIEL GELANGEN

Welches sind die Vorgänge, die dafür sorgen, dass ein Arzneistoff an sein Ziel gelangt, um dort die erwünschte und benötigte Wirkung auszulösen? Um diese Frage zu klären, muss zuerst das Ziel definiert werden: Das Ziel ist der Wirkort. Dort muss der Wirkstoff auftauchen, damit eine medikamentöse Therapie erfolgversprechend ist.

Wie schnell und in welcher quantitativen Grössenordnung ein Arzneistoff am Wirkort auftaucht, damit befasst sich die Bioverfügbarkeit. Im vorliegenden Fachdossier geht es darum, welche Prozesse und Abläufe, welche pharmakokinetischen Parameter die Bioverfügbarkeit eines Stoffes beeinflussen.

<u>Der Wirkort</u>	2
<u>Die Bioverfügbarkeit</u>	5
<u>Abhängigkeit/ Beeinflussung der Bioverfügbarkeit</u>	6
<u>Glossar/ Literaturhinweise</u>	8

# Der Wirkort

Im Normalfall muss ein Wirkstoff an den Wirkort gelangen, um wirken zu können. Dies ist jedoch beispielsweise bei reflektorischen Wirkungen nicht erforderlich, da dort eine Fernwirkung via Nerven auftritt. Dieser Aspekt soll allerdings an dieser Stelle nicht weiter vertieft werden. Das Ziel des Wirkstoffs ist also der Wirkort. Aus dieser Erkenntnis ergeben sich zwangsläufig verschiedene Fragen:

- Wo ist der Wirkort?
- Wie muss appliziert werden, um möglichst gut/schnell an den Wirkort zu gelangen?
- Welche galenischen Formen sind dazu notwendig?
- Welche Wege gibt es, um an den Wirkort zu gelangen?

In diesem Zusammenhang verschmelzen pharmakokinetische mit pharmakodynamischen Aspekten. Während sich die Pharmakodynamik mit den Wirkungen am Wirkort (wo, wie, warum kommt die Wirkung zustande) auseinandersetzt, kümmert sich die Pharmakokinetik unter anderem darum, wie (wie schnell, wie umfangreich) der Stoff an den Wirkort gelangt.

## DEFINITIONEN

Die Pharmakodynamik befasst sich mit den Pharmawirkungen am Wirkort.

Aus Sicht der Pharmakodynamik ist es komplett unerheblich, wie lange es gedauert hat, den Wirkstoff nach der Applikation an den Wirkort zu bringen. Auch kümmert sich die Pharmakodynamik nicht darum, ob viel oder wenig vom ursprünglich angewendeten Stoff auf der Strecke geblieben ist. Die Pharmakodynamik stellt die Wirkstoffkonzentration am Wirkort der Wirkungsintensität gegenüber und klärt Fragen rund um den Wirkungsmechanismus. Es geht also darum, herauszufinden, welche Vorgänge und Abläufe am Wirkort passieren müssen, damit letztlich eine Wirkung zu verzeichnen ist.

Die Pharmakokinetik befasst sich mit Konzentrationsveränderungen im Organismus in Abhängigkeit der Zeit.

Wenn von Konzentrationsveränderungen die Rede ist, so ist festzuhalten, dass es davon nur zwei Arten gibt: Entweder steigt die Konzentration, oder sie sinkt (siehe Abbildung über die Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve auf Seite 5).

Für das Ansteigen der Konzentration ist einerseits die Resorption zuständig. Andererseits ist es möglich, dass ein Prodrug appliziert wird. In diesem Fall ist neben der Resorption die Bioaktivierung für den Anstieg der Konzentration an aktivem Wirkstoff verantwortlich. Für den Abfall der Konzentration ist einerseits die Ausscheidung zuständig. Andererseits wird die Konzentration des aktiven Wirkstoffs durch einen Bioinaktivierungsprozess vermindert.

Es ist Sache der Pharmakokinetik, sich damit auseinanderzusetzen, wie der Weg zwischen Applikation und Ankunft am

Wirkort aussieht. Die Pharmakokinetik setzt sich daher mit Fragen auseinander wie:

- Wo und wie wird appliziert? (Applikationsort, Applikationsart, Galenik)
- Findet eine Resorption statt? Falls ja, wo, wie schnell, wie umfangreich? Falls nein, was sind die Konsequenzen daraus?
- Wie und in welchen Phasen läuft die Verteilung ab?
- Was passiert auf Stufe Biotransformation und was hat das für die Wirkstoffkonzentration für Konsequenzen?
- Wo, wie und wie rasch verlässt der Stoff den Körper? (Fragen rund um Elimination und Ausscheidung)

## APPLIKATION

Im Fall der Applikation (Anwendung, Verabreichung) muss man grundsätzlich zwischen lokal, systemisch und lokalsystemisch unterscheiden, wobei wir in diesem Zusammenhang wieder bei der Frage sind: Wo ist der Wirkort?

### Drei unterschiedliche Applikationsarten

Applikationsart	Wirkstoff wo?	Wirkung wo?
Lokal	Am Applikationsort	Am Applikationsort
Systemisch	Überall im Organismus	Überall im Organismus
Lokalsystemisch	Überall im Organismus	Am Applikationsort

Je nachdem, wo der Wirkort liegt, braucht es keine Resorption. Bei einem Antacidum beispielsweise reicht es, wenn der Wirkstoff lokal im Magen seine neutralisierende Wirkung auslöst. Eine Resorption des Wirkstoffs ist unnötig bzw. unerwünscht. Der Wirkort entspricht dem Applikationsort!

Im Falle der systemischen Applikation ist eine Resorption oder aber eine intravasale Applikation zwingend, damit der Wirkort erreicht werden kann. Der Wirkort entspricht nicht dem Applikationsort, was einen Transport des Wirkstoffs notwendig macht. Beispielsweise muss ein peroral appliziertes Ginkgo-Präparat letztlich im gesamten arteriellen Gefäßsystem eine Wirkung auslösen können.

Bei der Zwischenform der lokalsystemischen Verabreichung entspricht der Wirkort wiederum dem Applikationsort. Es reicht demnach, wenn der Wirkstoff lokal appliziert wird und vor Ort wirkt. Allerdings kann in diesem Fall eine gewisse Resorption nicht ausgeschlossen werden, auch wenn diese nicht erwünscht bzw. problematisch ist. So kann

beispielsweise nicht verhindert werden, dass ein Teil des Wirkstoffs Xylometazolin bei Applikation auf die entzündete Nasenschleimhaut im Rahmen einer Rhinitis acuta von der nicht intakten Schleimhaut resorbiert wird. Die Wirkung bleibt an Ort, der Stoff ist hingegen im Gesamtorganismus nachweisbar. Sollte – aus welchen Gründen auch immer – die Resorptionsquote bei lokalsystemischer Applikation ein unerwartet grosses Ausmass annehmen, so muss mit systemischen Wirkungen bzw. unerwünschten Arzneimittelwirkungen gerechnet werden, wodurch die Applikation eine systemische wird.

Auf der anderen Seite muss man die Applikation unterteilen in die enterale und die parenterale Form. Die enterale Applikation schaltet gezielt den Darm (konkret den Dünndarm) als Resorptionsfläche ein. Die Anwendung muss also durch Einnahme (perorale Applikation) erfolgen. Folgerichtig benützt die parenterale Verabreichung den Dünndarm nicht (para enteral = am Darm vorbei). Dieser Kategorie lassen sich alle anderen Varianten subsumieren wie beispielsweise nasal, rektal, transdermal oder intravenös. Teilweise wird die parenterale Form auch mit der Begrifflichkeit «unter Gewebeerletzung» umschrieben. Kommt diese Definition des Begriffs zur Anwendung, so fallen darunter dann nur Applikationen wie intravenös, intraarteriell, intrakardial (alle ohne Resorption) bzw. intrakutan, subkutan oder intramuskulär (alle mit Einschaltung eines Resorptionsprozesses).

## RESORPTION

Unter Resorption versteht man die Aufnahme eines Stoffes ins Blut, und zwar von einer Körperoberfläche oder von örtlich begrenzten Stellen im Körperinnern aus. Es existieren zwei Arten von Körperoberflächen:

- eine äussere → die Haut,
- mehrere innere → die verschiedenen Schleimhäute, auf die appliziert werden kann.

Mit örtlich begrenzten Stellen im Körperinnern ist das Gewebe (also das Kompartiment Interstitium) gemeint. Wird ein Impfstoff intramuskulär oder wird Insulin subkutan appliziert, so sind die Stoffe noch nicht im Blut, sondern müssen vom zwischenzelligen Raum eine Reise bis ins Innere der Blutgefässe antreten, also resorbiert werden.

Eine Resorption ist nicht nötig bzw. unerwünscht bei lokaler oder lokalsystemischer Applikation. Die Resorption wird unnötig gemacht, wenn man intravasal (meist intravenös) appliziert, weil auf diese Weise der Wirkstoff mittels Instrument von aussen direkt in den Intravasalraum verbracht wird.

Interessant in Bezug auf die Resorption ist unter anderem auch, welche Energieform dazu aufgewendet wird. Die häufigste

Resorptionsart ist die Diffusion, die auf der selbstständigen Durchmischung von Stoffen aufgrund der Teilchenbewegung (Brown'sche Molekularbewegung, Wärmebewegung) basiert. Man spricht von passiver Resorption. Die aktive Form hingegen umfasst alle Resorptionsarten, die sich der Stoffwechselenergie (ATP) bedienen wie beispielsweise die Resorption über Pumpen (ATPasen), Pino- und Phagozytose oder Carrier-vermittelte aktive Resorption.

## VERTEILUNG

Die Verteilung oder Distribution passiert einerseits über die Blutgefässe (schnelle, aber grobe Verteilung) und andererseits durch den Übertritt des Wirkstoffs aus den Blutgefässen ins Interstitium und von dort allenfalls in den Intrazellulärraum (langsame, aber feine Verteilung).

Angesichts der Tatsache, dass sowohl Blut als auch interstitielle Flüssigkeit wässrige, also hydrophile Medien darstellen, ist es für den Transport lipophiler Stoffe unabdingbar, dass sie für den Transport an Proteine (Transportproteine) gebunden werden. Proteine haben den Vorteil, dass sie einerseits aufgrund ihrer Grösse, also durch die Anzahl Kohlenstoffatome, einen lipophilen Charakter zeigen. Auf der anderen Seite weisen sie eine grosse Zahl an hydrophilen funktionellen Gruppen auf, sodass sie sich in den oben erwähnten wässrigen Medien problemlos verteilen können.

## BIOTRANSFORMATION

Die Biotransformation, die auch Metabolismus oder Stoffwechsel genannt wird, stellt den durch Enzyme gewährleisteten Stoffumbau im Organismus dar.

In diesem Zusammenhang ist einerseits zwischen zwei Phasen (Phase-I- und Phase-II-Reaktionen) und andererseits zwischen drei Subtypen (Bioaktivierung, Bioinaktivierung und Biotoxifizierung) zu unterscheiden.

**Phase-I-Reaktionen: Oxidationen, Reduktionen, Hydrolysen**  
Reaktionen wie Oxidationen oder Reduktionen können je nach Stoff beispielsweise deren Grad an Hydrophilie erhöhen, damit der daraus entstehende Metabolit im Anschluss renal oder auch biliär (via Galle) ausgeschieden werden kann. Eine Hydrolyse als Beispiel der Phase-I-Reaktionen spielt unter anderem bei Glykosiden eine wichtige Rolle, um den eigentlichen Wirkstoff, nämlich das Aglykon, aus dem Glykosid freizusetzen. Das Glykosid ist üblicherweise nicht wirksam und wird in diesem Zusammenhang als Prodrug bezeichnet. Sollte das Aglykon nach der Hydrolyse noch nicht wirksam sein, so bedarf es weiterer Biotransformationsschritte.

## DER WIRKORT

### Phase-II-Reaktionen: Konjugationen mit unterschiedlichen Stoffen, wie z. B.

- mit aktivierter Glucuronsäure
- mit aktivierter Schwefelsäure
- mit aktivierter Essigsäure
- mit Aminosäuren

Unter Konjugation versteht man in diesem Kontext die Koppelung zweier oder mehrerer Stoffe. Auch in diesem Fall geht es um die Präparation eines Stoffes für dessen Ausscheidung. Die Koppelung an hochhydrophile Stoffe wie beispielsweise Glucuronsäure sorgt für eine Verbesserung der Ausscheidung über Niere oder Galle und Darm.

### Die drei Subtypen der Biotransformation

Typ	Bedeutung
Bioaktivierung	Die Metaboliten sind im Gegensatz zu den Substraten wirksam bzw. wirksamer.
Bioinaktivierung	Die Metaboliten sind im Gegensatz zu den Substraten weniger wirksam bzw. unwirksam.
Biotoxifizierung	Die Metaboliten sind im Gegensatz zu den Substraten giftig.

## AUSSCHIEDUNG

Die Ausscheidung ist als Gegenstück zur Resorption aufzufassen. Das bedeutet, dass im Gegensatz zur Resorption Startpunkt und Ziel vertauscht sind. Ausgangsort ist bei der Ausscheidung demnach das Blut, und das Ziel der Ausscheidung ist eine innere oder äussere Körperoberfläche.

Die Ausscheidung von Arzneistoffen bzw. deren Metaboliten erfolgt in erster Linie über die zwei wichtigsten Ausscheidungsorgane Leber und Niere. Die Ausscheidung über die Haut wird gemeinhin überbewertet. Ausscheidungen über die Muttermilch oder die Plazenta verdienen diesen Namen eigentlich nicht und sind eher als unerwünschte und meist problematische Vorgänge in Schwangerschaft und Stillzeit zu betrachten, die es zu vermeiden gilt, wenngleich die Konzentration an Stoff bei der (werdenden) Mutter tatsächlich absinkt.

Der limitierende Faktor für die renale Ausscheidung ist der Durchmesser der Filterporen im einzelnen Glomerulus. Glomerulär filtriert wird alles, was kleiner als die Poren ist – unabhängig von der Löslichkeit. Aufgrund einer möglichen tubulären Rückresorption spielt die Löslichkeit letztlich doch eine wichtige Rolle: Hydrophile Stoffe verbleiben eher im Harn und verlassen den

Körper auf diese Weise, während lipophile Substanzen gut rückresorbiert werden und so den Weg zurück ins Blut finden.

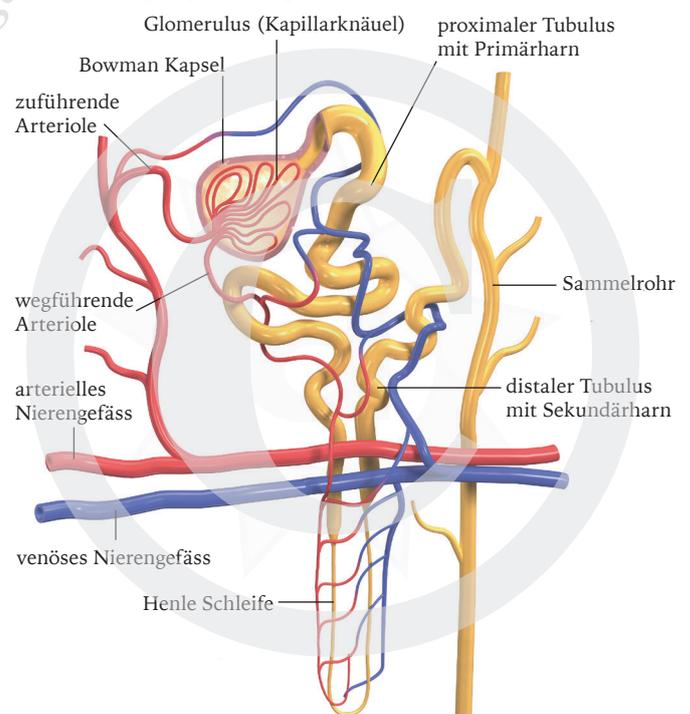
Eine Vorbereitung des Stoffes im Sinne eines Ausbaus der Hydrophilie (siehe Biotransformation) ist daher für die Ausscheidung von eminenter Wichtigkeit.

Die Leber hat Kapazitäten, auch Stoffe, die für die glomeruläre Filtration in der Niere zu gross sind, aus dem Blut zu entfernen. Dazu werden Arznei- oder Giftstoffe in den einzelnen Leberzellen über Phase-II-Reaktionen (siehe Biotransformation) umgebaut und dem Gallensaft übergeben, der sich letztlich mit dem Darminhalt vermischt. Im Rahmen einer Darmentleerung kommt es so zur Ausstossung dieser Stoffe.

Die Vorgänge der Bioinaktivierung und der Ausscheidung werden zum Begriff Elimination zusammengefasst, denn die Elimination umschreibt definitionsgemäss alle Vorgänge, die zu einer Abnahme der Konzentration an wirksamer Substanz im Organismus führen.

Alle erwähnten Prozesse – von der Applikation bis zur Geschwindigkeit der Ausscheidung – haben einen Einfluss auf die sogenannte Bioverfügbarkeit.

### Gefässversorgung des Nephrons



Die Abbildung zeigt den Weg des Blutes durch den Glomerulus, wo die Filtration stattfindet. Die filtrierten Stoffe fallen in die Bowman-Kapsel und fliessen von dort in den proximalen Tubulus ab. Dieser sogenannte Primärharn verändert sich auf dem Weg zum Sammellohr in quantitativer und qualitativer Hinsicht, indem Stoffe aus dem Tubulus ins Blut rückresorbiert werden. Der sogenannte Sekundärharn macht mengenmässig noch rund 1 Prozent des Primärharns aus.

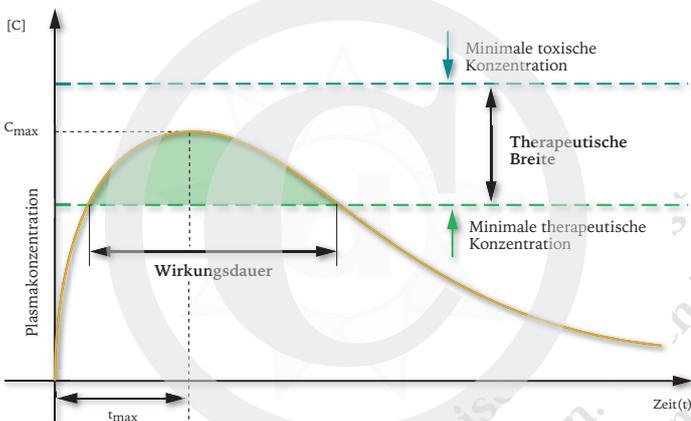
© SDV, Illustration stock.adobe.com/Axel Kock

# Die Bioverfügbarkeit

Unter Bioverfügbarkeit versteht man die Menge und die Geschwindigkeit, mit der ein Wirkstoff am Wirkort erscheint.

Ist der Wirkort gleichzeitig der Applikationsort, so dürfte der Faktor Geschwindigkeit erfreulich aussehen. Wie gut die Substanz (z. B. aus einer Salbe bei stumpfen Verletzungen) bei kutaner Applikation im Gewebe auftritt, ist einerseits stoffspezifisch, andererseits aber auch von den Parametern rund um das betreffende Körpergewebe abhängig.

## Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve



Quelle: Careum Lehrmittel für Drogistinnen und Drogisten, Band C, Seite 26

Das pharmakokinetische Diagramm, welches auch Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve genannt wird, zeigt den Verlauf des Plasmaspiegels eines bestimmten Stoffes über einen gewissen Zeitraum hinweg. Eine solche Kurve kann beispielsweise auch für Glukose im Verlaufe eines Tages aufgezeichnet werden. Sie steigt dann einige Zeit nach der Nahrungsaufnahme an und sinkt ab, wenn der Traubenzucker die Blutbahn in Richtung Zellen verlässt.

Was in der Grafik allerdings typisch ist für Arzneistoffe, ist der Hinweis auf die minimal therapeutische und die minimal toxische Konzentration. Der Bereich, der zwischen diesen zwei Parametern liegt, wird als therapeutischer Bereich (darunter unwirksam, darüber gefährlich) oder als therapeutische Breite (Sicherheitsabstand zwischen Wirkung und Schädigung) bezeichnet.

Um die Bioverfügbarkeit (biologische Verfügbarkeit) erfassen zu können, werden die drei Parameter AUC,  $C_{max}$  und  $t_{max}$  beigezogen. Die Bedeutungen dieser drei Größen sind wie folgt definiert:

Parameter	Bedeutung
AUC	Area under the curve (Fläche unter der Kurve). Mit Kurve ist die Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve gemeint. Die AUC umschreibt die gesamte bioverfügbare Stoffmenge, unabhängig davon, wie stark die Wirkung ausfällt. Im Extremfall (Fehler in der Dosierungsberechnung, mangelhafte Compliance des Anwenders etc.) verläuft die gesamte Kurve im subtherapeutischen Bereich, also unterhalb der minimal therapeutischen Konzentration. Nichtsdestotrotz lässt sich eine AUC, also eine bioverfügbare Stoffmenge, darstellen
$C_{max}$	Höchste im Blutplasma messbare Konzentration des applizierten Stoffs
$t_{max}$	Zeitdauer zwischen Anwendung und Auftreten von $C_{max}$

Steigt die AUC über die minimal therapeutische Konzentration, so zeigt sich ein Feld aus bioverfügbarem Stoff, der tatsächlich eine Wirkung zeigt (in der Grafik grün dargestellt).

Wie hoch die Bioverfügbarkeit ausfällt – also wie viel vom ursprünglich applizierten Stoff tatsächlich am Wirkort ankommt, um den gewünschten Effekt auszulösen – ist von einer Reihe ganz unterschiedlicher Faktoren abhängig. Im Wesentlichen sind dies die im folgenden Kapitel aufgeführten pharmakokinetischen Parameter Applikation, Resorption, Verteilung, Bio-transformation und Ausscheidung. In diese Thematik spielen Vorgänge der Interaktionen (Arzneistoffwechselwirkungen) massgeblich hinein. Interaktionen sind praktisch auf allen Ebenen möglich und haben unterschiedlich starken Einfluss auf die biologisch verfügbare Stoffmenge.

## BIOÄQUIVALENZ

Unter Bioäquivalenz versteht man die Gleichwertigkeit zweier oder mehrerer Präparate hinsichtlich ihrer Bioverfügbarkeit. Echte Bioäquivalenz ist dann gegeben, wenn die Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven kongruent verlaufen (deckungsgleich → gleiche Grösse, gleiche Form), also identisch sind in Bezug auf die drei Parameter AUC,  $C_{max}$  und  $t_{max}$ .

# Abhängigkeit/ Beeinflussung der Bioverfügbarkeit

## APPLIKATION

Je nach galenischer Form, die appliziert wird, stellt sich letztendlich eine andere Bioverfügbarkeit ein. In direktem Zusammenhang mit der Galenik stehen die Faktoren Applikationsort und Applikationsart. Auf die Begriffe enteral und parenteral wurde im ersten Kapitel eingegangen. Unter dem Aspekt, dass der Dünndarm mit rund 200m<sup>2</sup> Oberfläche unserer grösstes und damit wichtigstes Resorptionsorgan ist, kommt der enteralen (und somit peroralen) Applikationsart und dem Applikationsort Darm grosse Bedeutung zu. Auch die Gesamtoberfläche aller Lungenalveolen mit rund 100m<sup>2</sup> zeigt für Stoffe, die pulmonal resorbiert werden können, hohe Resorptionsquoten und rasche Resorptionsvorgänge (siehe unruhiger Raucher, der sich nach zwei tiefen Zügen rasch beruhigt). In diesem Zusammenhang kann man drei Phasen unterscheiden: die pharmazeutische, die pharmakokinetische und die pharmakodynamische.

Die pharmazeutische Phase umschreibt den Einfluss, den der Hersteller des Arzneimittels (Pharmazeut) nimmt. Je nach gewählter Galenik steht der Wirkstoff der Resorptionsfläche rasch oder verzögert (Retardformen) zur Verfügung. Man spricht von der pharmazeutischen Verfügbarkeit, die auf diesem Weg auf die biologische Verfügbarkeit Einfluss nimmt.

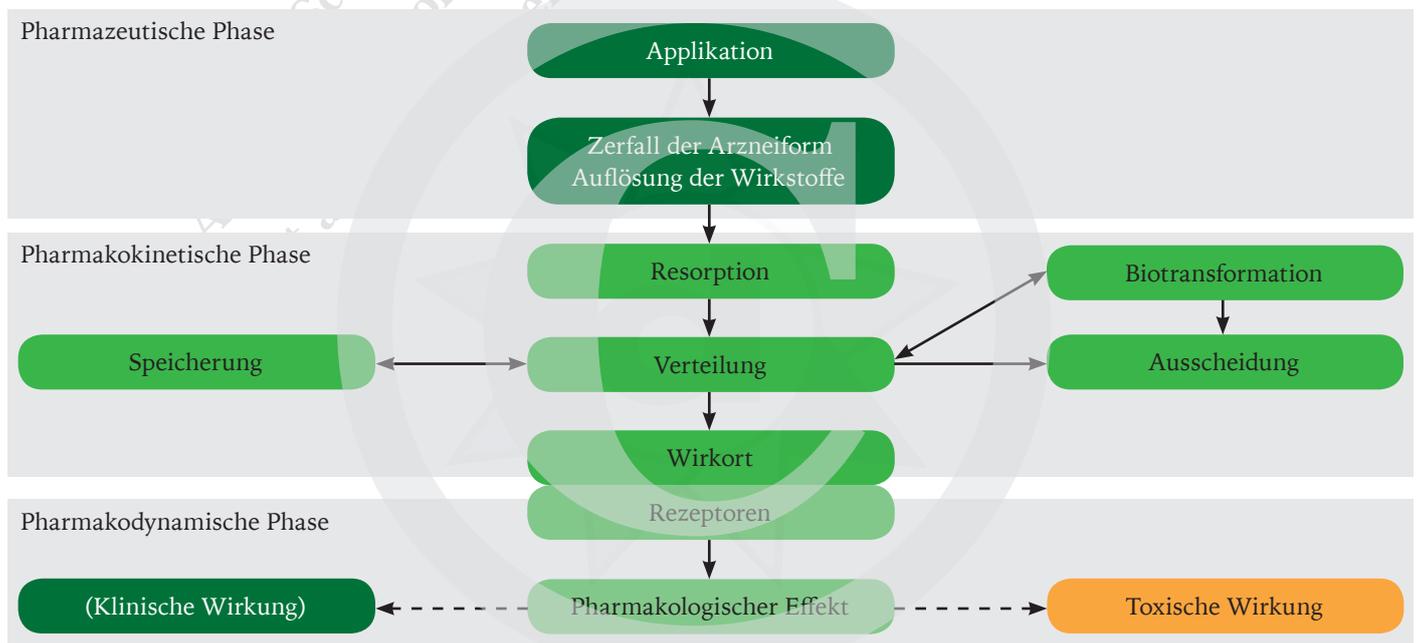
## MICELLEN

Eine Möglichkeit ist beispielsweise die Verpackung von Wirkstoffen in Micellen. Bei Micellen handelt es sich um kugelförmige Gebilde, die aus amphiphilen (sowohl lipophilen als auch hydrophilen) Substanzen bestehen. Micellen spielen beispielsweise bei der Fettresorption im Darm eine wichtige Rolle und werden im Verlaufe dieses Prozesses vom Körper gebildet. Von Micellen spricht man auch im technischen Bereich, dann nämlich, wenn mithilfe eines Tensids lipophiler Schmutz von einer zu reinigenden Oberfläche entfernt werden soll. Die Lipide werden in Micellenform eingepackt und können mittels Wasser abgespült werden.

Im pharmazeutischen Bereich kann man Micellen gezielt konzipieren, indem die nach innen gerichtete Seite der Micellenmembran lipophil ist, während die Micelle nach aussen hydrophil erscheint. Ähnlich den Nanopartikeln kann man solche Micellen mit lipophilen Wirkstoffen füllen und diese dadurch gut in den Körper einschleusen. In der Schmerztherapie bei stumpfen Verletzungen setzt man diese Technologie insbesondere für die kutane Anwendung mit Erfolg ein.

Derartige Nanopartikel setzt man auch für den Transport (also die Verteilung) im Organismus ein und kann so zielgerichtet Stoffe an den gewünschten Orten im Organismus platzieren. Dies ist eine Art des sogenannten Drug Targeting, also der Möglichkeit, den Transport eines Arzneistoffs sehr genau an ein definiertes Ziel zu gewährleisten.

## Überblick über die pharmazeutische, pharmakokinetische und pharmakodynamische Phase



Quelle: Careum Lehrmittel für Drogistinnen und Drogisten, Band C, Seite 11

## RESORPTION

Eine Beeinflussung der Bioverfügbarkeit auf Stufe Resorption ergibt sich beispielsweise durch den Fist-Pass-Effekt (FPE), wie er ausschliesslich bei enteraler Resorption vorkommen kann. Alle parenteralen Varianten umgehen den FPE. Der FPE gilt als eine Form der sogenannten präsystemischen Elimination, also der Ausscheidung eines Stoffes, bevor dieser das Gesamtsystem erreicht.

Im Rahmen von Interaktionen lässt sich die Resorption positiv (steigernd) oder negativ (absenkend) beeinflussen. Ein zeitgleich applizierter Stoff kann beispielsweise mit der ersten Substanz in Konkurrenz um Transportkapazitäten treten. Andere Möglichkeiten liegen beispielsweise in einer medikamentös induzierten Beschleunigung oder Verzögerung der Magen-Darm-Passage, was für die enterale Resorption eines Arzneistoffs unterschiedliche Konsequenzen haben kann. Komplexbildungen hinwiederum nehmen Einfluss auf die Löslichkeit und somit auf die Resorbierbarkeit eines Stoffes.

## VERTEILUNG

Gerade auf Stufe Verteilung kann durch Drug Targeting Einfluss auf die Bioverfügbarkeit des entsprechenden Stoffes genommen werden. Dieser Aspekt wird an dieser Stelle nicht weiter vertieft. Aufgrund der Tatsache, dass viele Stoffe sowohl für die Verteilung im Blut als auch im Interstitium auf Transportproteine angewiesen sind, spielen sich auf dieser Ebene häufig Interaktionen ab, die unter Umständen schwerwiegende Folgen haben. Zu beachten ist in diesem Zusammenhang, dass der an Proteine gebundene Anteil

- nicht wirksam ist,
- aufgrund seiner Grösse (ganzer Komplex) keine Biomembranen durchdringen kann und sich somit der Biotransformation und der Ausscheidung entzieht.

Wenn nun eine zweite Substanz appliziert wird, die eine grössere Affinität zum Transportprotein zeigt als der Stoff, der bereits proteingebunden ist, dann wird der erste Stoff bis zu einem gewissen Mass aus der Proteinbindung verdrängt. Das kann einerseits eine erschwerende Auswirkung auf seine Verteilung haben, andererseits jedoch kann eine Verdrängung aus der Proteinbindung gerade im Umfeld des Wirkortes zu einer massiven Erhöhung des freien Anteils und so zu einer (zu) starken Wirkungszunahme oder zur Auslösung von UAW führen. Dieser Umstand wird insbesondere dann verschärft, wenn der aus der Proteinbindung verdrängte Stoff eine geringe therapeutische Breite hat. In einem solchen Fall besteht das Risiko, dass die minimal toxische Konzentration überschritten wird und der Patient möglicherweise grosse Gesundheitsstörungen zu gewärtigen hat.

## METABOLISMUS

Die Beeinflussung der Bioverfügbarkeit zeigt insbesondere auf Stufe Metabolismus ein facettenreiches Bild. Stoffwechsel findet üblicherweise aufgrund der Einwirkung von Enzymen (Biokatalysatoren) statt. Dabei weist gerade die Leber viele substratun-spezifische Enzyme auf, die als eigentliche Multifunktionswerkzeuge eine breite Palette von Stoffen biotransformieren können. Es handelt sich um die Cytochrom-P450-Enzyme. So praktisch diese Art der Enzyme ist, so anfällig macht sie diese Multifunktionalität aber auch für Interaktionen.

Wenn beispielsweise ein Arzneistoff über ein bestimmtes Cytochrom-Enzym verstoffwechselt wird und eine zweite Substanz ins Spiel kommt, die über den gleichen Typ Enzym umgebaut wird, so besteht automatisch eine Konkurrenz. Die Folge ist, dass der eine oder andere Stoff in eine Art Warteschleife gerät und verzögert metabolisiert wird. Dass die Konsequenzen aus einem solchen Mechanismus auf Stufe Bioinaktivierung komplett konträr verlaufen als im Falle einer Bioaktivierung, versteht sich von selbst.

Auf der anderen Seite ist es möglich, dass die Zahl der Enzyme, die eine Biotransformation vornehmen, erhöht oder erniedrigt wird. Man spricht von Enzyminduktion (Erhöhung der Enzymzahl) und von Enzyminhibition (Senkung der Enzymzahl). Sowohl die Induktion als auch die Inhibition kann durch den zu metabolisierenden Stoff selbst (Eigeninduktion/Eigeninhibition) oder durch einen anderen Stoff im Sinne einer Interaktion (Fremdinduktion/Fremdinhibition) provoziert werden.

Die Bioverfügbarkeit eines Stoffes wird über die geschilderten Mechanismen erhöht oder vermindert, wobei beide Situationen erwünscht oder unerwünscht sein können.

## AUSSCHIEDUNG

Selbst auf Stufe Ausscheidung ist eine Beeinflussung der Bioverfügbarkeit denkbar, und zwar in dem Sinne, dass die Ausscheidung über unterschiedliche Prozesse verlangsamt oder beschleunigt werden kann. Dies kann beispielsweise über Interaktionsmechanismen mit zeitgleich applizierten Stoffen geschehen. So ist es möglich, dass auf Stufe Ausscheidung Konkurrenzsituationen zwischen verschiedenen Substanzen auftreten, wodurch ein Arzneimittel erst verzögert ausgeschieden wird und dadurch eine erhöhte bzw. verlängerte Bioverfügbarkeit aufweist. Auf der anderen Seite ist es auch möglich, dass ein Stoff die Ausscheidung einer anderen Substanz beschleunigt, wodurch deren Bioverfügbarkeit absinkt.

# Glossar/ Literaturhinweise

**AFFINITÄT** Passgenauigkeit (Schlüssel-Schloss-Prinzip); je nach Kontext kann Affinität auch mit «zu etwas zugezogen sein» übersetzt werden.

**CARRIER** Träger; ein Carrier ist ein Membranprotein und sorgt im Rahmen der Resorption für den Stofftransport von einer Seite zur anderen Seite der Membran. Die dafür notwendige Energie ist entweder die Wärmebewegung oder aber sie stammt vom Stoffwechsel.

**COMPLIANCE** Bereitschaft zur therapeutischen Mitarbeit; damit ist gemeint, wie hoch die sogenannte Therapietreue des Patienten ist, wie gut er sich also an die Vorgaben hält. Auf die Compliance haben unterschiedlichste Faktoren einen mehr oder weniger grossen Einfluss. Sehr bedeutsam in diesem Zusammenhang ist der sogenannte Leidensdruck. Je höher dieser ist, desto besser fällt im Allgemeinen auch die Compliance aus und vice versa.

**ENTERAL** Den Darm (meist den Dünndarm) betreffend.

**ENZYM** Biokatalysator; Stoff, der eine biochemische Reaktion (chemische Reaktion im lebenden Organismus) ermöglicht und/oder beschleunigt (vgl. Katalysator).

**FILTRATION, GLOMERULÄRE** Physikalisches Trennverfahren (Filtration) aufgrund der Partikelgrösse; im Glomerulus (Kapillarknäuel) der Niere werden Stoffe, die im Blut vorhanden sind, aufgrund ihrer Grösse entweder filtriert (verlassen das Blut in Richtung Tubulus) oder nicht (verbleiben im Blut).

**FIRST-PASS-EFFEKT** Phänomen, dass ein gewisser Anteil eines enteral resorbierten Stoffes durch Darm und Leber metabolisiert bzw. von der Leber gleich wieder über die Galle an den Darm ausgeschieden wird. Gerade im letzten Fall wird deutlich, dass ein Stoffanteil, der bereits ins Pfortaderblut resorbiert wurde, gleich wieder ausgeschieden wird, bevor er in den Gesamtorganismus übergehen kann.

**GRUPPE, FUNKTIONELLE** Strukturmerkmal einer organischen Verbindung, welche diese Verbindung einer bestimmten Stoffklasse (z. B. Alkohol, Amin, Carbonsäure) zuordnet.

**INTERSTITIUM** Flüssigkeitsgefüllter Raum zwischen den Zellen; zwischenzelliger Raum, interzellulärer Raum, interstitieller Raum.

**INTRAVASALRAUM** Raum in den Gefässen; Raum der sich aus dem Gesamtlumen aller Blutgefässe ergibt.

**INTRAZELLULÄRRaum** Raum in den Zellen; Raum, der sich aus der Gesamtzahl der Körperzellen ergibt.

**KATALYSATOR** Stoff, der eine chemische Reaktion ermöglicht und/oder beschleunigt (vgl. Enzym).

**METABOLIT** Produkt einer Biotransformation, also eines Stoffwechsel- oder Metabolismusvorgangs (vgl. Substrat).

**PARENTERAL** Unter Umgehung des Magen-Darm-Traktes; je nach Literatur auch «unter Gewebeerletzung»; der Gesetzgeber meint mit parenteral häufig «intravenös».

**PHAGOZYTULOSE/PINOZYTULOSE** Transport eines festen (Phagozytose) bzw. flüssigen Stoffes (Pinozytose) in die Zelle, wobei die Membran vom aufzunehmenden Stoff nicht

durchdrungen werden muss. Die Zelle fliesst um den Stoff herum und nimmt ihn so ins Innere auf.

**PRODRUG** Inaktive Vorstufe eines Arzneimittels. Damit ein Prodrug zur Wirkung gelangen kann, ist zwingend eine Bioaktivierung notwendig.

**RETARDFORM** Spezielle galenische Form, die nicht den gesamten Wirkstoff auf einmal freisetzt, sondern verzögert (frz. le retard = die Verzögerung, die Verspätung) freigibt und auf diese Weise dafür sorgt, dass der Organismus trotz Einmalapplikation über einen gewissen Zeitraum hinweg versorgt wird, was u. a. die Dosierung vereinfacht und so die Compliance fördert.

**RÜCKRESORPTION, TUBULÄRE** Stoffe, die glomerulär filtriert wurden (siehe Filtration, glomeruläre) befinden sich im Tubulus (Schlauch) wie er in der Niere in grosser Anzahl vorkommt. Aus diesem Tubulus können Stoffe ins Blut resorbiert werden. Da es sich um einen Prozess für Stoffe handelt, die früher schon mal im Blut waren, ist es eine Rückresorption. Die Tubulusinnenseite stellt dabei eine innere Körperoberfläche dar, von wo aus ein Resorptionsprozess stattfinden kann.

**SUBSTRAT** Ausgangsstoff (Edukt) einer Biotransformation, also eines Stoffwechsel- oder Metabolismusvorgangs (vgl. Metabolit).

**SUBSTRATSPEZIFISCH** Ein Enzym ist substratspezifisch, wenn es nur einen oder sehr wenige verschiedene Stoffe umbauen kann. Beispiel: Laktase kann nur Laktose spalten.

**SUBSTRATUNSPECIFISCH** Ein Enzym ist substratunspezifisch, wenn es sehr viele verschiedene Stoffe umbauen kann. Beispiel: CYP2D6 metabolisiert u. a. Codein, aber auch Dextromethorphan.

**UAW** Unerwünschte Arzneimittelwirkungen; Nebenwirkungen, die ausschliesslich als unerwünscht beurteilt werden müssen.

## QUELLEN UND FACHLITERATUR

- E. Mutschler et al., Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen, 6. Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 2007
- E. Mutschler et al., Mutschler Arzneimittelwirkungen, 8. Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 2001
- Lehrmittel Drogistin / Drogist EFZ, Band C. Careum Verlag Zürich, 2014

## IMPRESSUM

Dieses Fachdossier ist eine Themenbeilage des Verlages zur Fachzeitschrift *Wirkstoff*. © 2020 – Schweizerischer Drogistenverband SDV, 2502 Biel, Schweiz. Alle Rechte vorbehalten. Nachdruck und Weiterverbreitung, auch in elektronischer Form, nur mit ausdrücklicher Genehmigung des SDV.

**Herausgeber und Verlag** Schweizerischer Drogistenverband, Nidaugasse 15, 2502 Biel, Telefon 032 328 50 30, Fax 032 328 50 41, info@drogistenverband.ch, www.drogistenverband.ch. **Geschäftsführung** Frank Storrer.

**Redaktion** Lukas Fuhrer. **Autor** Bernhard Kunz, eidg. dipl. Drogist/  
dipl. Berufsfachschullehrer. **Fachprüfung** Wissenschaftliche Fachstelle SDV.

**Layout** Claudia Luginbühl. **Anzeigen** Tamara Freiburghaus, printed in inserate@drogistenverband.ch. **Druck** W. Gassmann AG, Biel. **switzerland**