

Chronopharmakotherapie

Rhythm 'n' Drugs


Mal einschläfernd, mal belebend – jeder kennt die unterschiedlichen Effekte eines Gläschens Sekt. Je nach Tageszeit. Doch was für Sekt gilt, gilt auch für Medikamente – Wirkung und Verträglichkeit ändern sich mit dem Zeitpunkt der Einnahme. Verantwortlich dafür sind biologische Rhythmen, hat A&W-Autor Günter Löffelmann recherchiert.

Biologische Rhythmen begegnen uns in der Natur eigentlich auf Schritt und Tritt, man muß sie sich nur bewußt machen. Manche Autofahrer haben gerade wieder den schlüpfrigen Eiertanz über liebestrunkene Frösche und Kröten auf ihrer nächtliche Laichwanderung hinter sich gebracht. Pflanzen öffnen und schließen ihre Blüten im 24-Stunden-Takt. Und beim Menschen ist uns der Wechsel von Schlaf- und Wachphasen am geläufigsten. Genaueres Hinsehen enthüllt jedoch eine Vielzahl weiterer Funktionen, die

ebenfalls einem Rhythmus gehorchen. So zeigen beispielsweise Blutdruck, Pulsfrequenz und Körpertemperatur deutliche Schwankungen im Tagesverlauf, und auch Leber, Lungen und Nieren haben Phasen unterschiedlicher Leistungsfähigkeit. Da diese letztgenannten Funktionen einen Aktivitätszyklus nach 24 Stunden abschließen, spricht man von einem circadianen Profil.

Neben den normalen physiologischen Funktionen weist auch die Symptomatik von Erkrankungen eine tageszeitliche Struktur auf. Asthmaanfälle



stellen sich überwiegend nachts ein, Angina-pectoris-Attacken häufen sich zwischen vier und sechs Uhr morgens und Herzinfarkte bevorzugen den Vormittag zwischen acht und zwölf Uhr. Was aber bedeutet dies für den Einsatz von Arzneimitteln zur Therapie dieser Erkrankungen? „Hier müssen drei ineinandergreifende Mechanismen berücksichtigt werden“, erläutert Dr. Björn Lemmer, Professor für Pharmakologie und Toxikologie der Universität Heidelberg. „Zum einen stellen wir tageszeitliche Schwankungen bei der Bioverfügbarkeit eines Wirkstoffs fest. In der Regel wird bei morgendlicher Gabe in kürzerer Zeit ein höherer Plasmaspiegel erreicht als abends. Die Gründe dafür liegen unter anderem in der morgens rascheren Magenentleerung und besseren Durchblutung des Gastrointestinaltrakts. Zum anderen ist die Rezeptorsensitivität über den Tag verteilt nicht identisch, was das Ansprechverhalten gegenüber einem Medikament beeinflusst. Und schließlich unterliegen die Erkrankungen selbst einer tageszeitlichen Rhythmik.“ Konsequenz für die Therapie mit Arzneimitteln: Die einstige Forderung „the flatter the better“ für die Verlaufskurve einer Wirk- 

Für folgende Indikationen und Arzneien sind chronopharmakologische Effekte nachgewiesen

Indikation	Aktivitätsspitzen der Erkrankung	Arzneimittel	Applikation
Asthma bronchiale	Frühe Morgenstunden	Theophyllin Terbutalin p.o. Bambuterol p.o. Formoterol p.inh. Salmeterol p.inh. Kortikoide p.o.	Abendliche Einzel- oder 2/3-Dosis Höhere Dosis abends Abends Morgens und abends od. einmal abends Ca. um 15 Uhr
Allergische Rhinitis	Aufstehphase	H1-Antihistaminika	Abends
Schmerztherapie Lokalanästhesie Haut Rheumatoide Arthritis	Morgens	Lokalanästhetika Nichtsteroidale Antirheumatika	Am wirksamsten: mittags Abends
Osteoarthritis	Früher nachmittag	Nichtsteroidale Antirheumatika	Morgens
Magen-Darm-Ulcera	Abendstunden, erste Nachthälfte	H2-Blocker Protonenpumpen- hemmer	Abends Morgens
Hypertonie Dipper	Normales 24-Stunden- Profil mit nächtlichem Blutdruckabfall	ACE-Hemmer (Enalapril) Kalziumkanal-Blocker (Amlodipin) Beta-Blocker (z.B. Atenolol)	Morgens Morgens Morgens
Non-Dipper	Abnormes Profil, nächtlicher Blutdruck- abfall unterbleibt	Kalziumkanal-Blocker (Isradipin)	Abends

stoffkonzentration im Plasma kann nicht mehr als Faustregel für alle Erkrankungen gelten. Wirkstoffe sollen dann in therapeutischer Konzentration im Plasma vorliegen, wenn sie am meisten nützen.

Mittlerweile gibt es einige Indikationen, bei denen eine Verbesserung der Behandlungsergebnisse durch tageszeitlich angepaßte Medikamentengabe gut dokumentiert ist (siehe Kasten). Hierzu gehört klassischerweise die Therapie von Asthma bronchiale oder die Ulcusbehandlung. Noch nicht so etabliert ist die Chronopharmakotherapie nach Auskunft von Björn Lemmer dagegen bei der Behandlung der Hypertonie. Dort hofft man, das bei Non-Dippem gestörte circadiane Rhythmus-

Menge, Substanz, Organ und Zeit richtig.

profil durch eine zeitoptimierte Gabe von Medikamenten wiederherstellen zu können. Bislang liegen nur für den Kalziumkanal-Blocker Isradipin Studienergebnisse vor: Mit der abendlichen Gabe gelang es, speziell die nächtlichen Druckwerte abzusenken.

Ein Beispiel, wie eine tageszeitlich unpassende Gabe von Arzneimitteln Schaden anrichten kann, liefert das Antibiotikum Gentamicin. Nach einem Bericht in der Wissenschaftspresse konnte Professor Gaston Labrecque von der Universität Laval in Quebec zeigen, daß die Nierentoxizität in der Mitte der Schlafphase 60 Prozent höher ist als tagsüber. Um bei der Mannigfaltigkeit verschiedener Antibiotika Empfehlungen aus chronopharmakologischer Sicht auszusprechen reicht die derzeitige Studienlage jedoch nicht aus.

In Zukunft wird sich das Indikationsspektrum der Chronopharmakotherapie sicherlich noch erweitern. Denn, „es ist nicht nur wichtig, daß die richtige Menge der richtigen Substanz an das richtige Zielorgan gelangt – es muß dies auch zur richtigen Zeit geschehen“, faßt Björn Lemmer zusammen. AW

Rheuma

Wehret den Zytokinen!

Rheuma: Ein Name, viele Krankheiten. Die Hauptbösewichte sind ausgemacht. Vor allem bei der rheumatoiden Arthritis: Die Zytokine Interleukin 1 und TNF-Alpha. Den perfekten Therapieansatz gibt es noch nicht, bedauert A&W-Autor Maximilian Kohr. Wohl aber Substanzen, die Hoffnung auf interessante Lösungen machen.



Rheuma ist bekanntlich keine Erkrankung mit einer eigenen ICD-Nummer. Hinter diesem Sammelbegriff verbergen sich vielmehr eine Vielzahl verschiedenartiger Krankheitsbilder mit einem gleichartigen Symptombild: Schmerzen und Funktionsstörungen im Bewegungsapparat.

Zu den wichtigsten rheumatischen Erscheinungsformen gehört die rheumatoide Arthritis. Man geht davon aus, daß „eine chronische kooperative Aktivierung des lymphozytären Immunsystems und Monozyten/Granulozyten-Entzündungssystems gewebsschädigende Faktoren freisetzen, die als Ausdruck einer autoimmunologischen Störung betrachtet werden“ (Internist 1998, 39:368-372).

Als wichtigste inflammatorische Substanzen sieht man heute das Interleukin 1 und den Tumor-Nekrose-Fak-

tor Alpha (TNF-Alpha) an. In den vergangenen Jahren kamen biologische Produkte in den klinischen Einsatz, die diese Faktoren neutralisieren können. Zum Beispiel monoklonale Antikörper, lösliche Rezeptoren oder Fusionsproteine, die den zuständigen Rezeptor an der Zielzelle besetzen, ohne die intrazelluläre Signaltransduktion auszulösen. Am eindrucksvollsten wa-

ren bislang die Erfolge mit monoklonalen Antikörpern gegen TNF-Alpha.

Positive Effekte auf Interleukin-1-Beta und TNF Alpha soll der Brennesselblätter-Extrakt IDS 23 (Rheuma-Hek®, Strathmann) haben. Nach Auskunft von Dr. Corinna Hansen, Strathmann AG, führt die aktive wasserlösliche Extraktfraktion IDS 23/1 zu einer dosisabhängigen Reaktion der beiden proinflammatorischen Zytokine IL-1-Beta und TNF-Alpha. Eine humanpharmakologische Studie habe diese in-vitro-Befunde erhärtet.

Eine dreiwöchige, multizentrische Anwendungsbeobachtung an rund 8.000 Patienten mit Arthrose und rheumatoider Arthritis hat offensichtlich ermutigende Ergebnisse erbracht. Bei 82 Prozent der Patienten konnten die Beschwerden durch die Gabe des Brennesselblätter-Extraktes gelindert werden. AW