

Oh, meine Pille!

Was geschieht mit den Arzneimitteln in meinem Körper?

Die alte Medizin

Verletzungen und Krankheiten sind in der Welt des Lebendigen allgegenwärtig. Sie führen zu Schmerzen und Behinderungen und oft zum Tod. Zu heilen, ist ein natürliches Bestreben. Auch Tiere kennen Wege zur Heilung. (Der Hund frisst Gras, um Erbrechen hervorzurufen.)

Aus fernster Frühzeit der Menschheitsgeschichte finden wir schon Zeugnisse von Heilern und Heilmitteln. Die geschichtliche Zeit der Ägypter, Griechen, Römer und Araber brachte berühmte Ärzte hervor. In Medizinschulen haben sie ihre Natur-Philosophie, ihre Krankheits-Erfahrungen und ihr Heil-Wissen weitergegeben. (besonders berühmt sind Hippokrates 460 – 370 v.Chr., und Galen 129- -199 n. Ch) **(Abb. 1)**

Dieses Heilwissen wurde über Jahrhunderte weitergegeben. Die Heilmöglichkeiten waren aus heutiger Sicht sehr begrenzt. Man fügte sich in das von der Natur Gegebene. Noch war man weit davon entfernt, die Natur übertrumpfen zu wollen durch Organtransplantate und Stammzell-züchtungen.

Die Heilmittel waren Wirkstoffe aus Pflanzen oder Mineralien. Sie wurden als Auszüge geschluckt oder als Salben oder Auflagen auf Wunden aufgebracht. Die Kunst des Apothekers war hoch angesehen. Er hatte durchaus arzneilich wirksame Naturstoffe, die auch, je nach Dosis, als Gifte wirken konnten.

Auch heute noch werden viele pflanzliche Arzneimittel verschrieben und eingenommen. Hochwirksam sind etwa das Chinin aus der südamerikanischen Rinde des China-Baumes gegen Malaria oder das Digitalisglykosid aus der Fingerhutpflanze gegen Herzschwäche.

Die neue Medizin

Die gewaltigsten Fortschritte an lebenserhaltenden Maßnahmen wurden in den letzten 150 Jahren durch die experimentelle Medizin erarbeitet. Die Funktionen unserer Organe, ihrer Feinstrukturen, ihre krankhaften Veränderungen wurden immer besser erkannt und die chemischen Abläufe dabei.

Den größten Gewinn an Lebensjahren verdanken wir Menschen der **Bakteriologie**. Mit der Erfindung des Mikroskopes wurde eine neue Größenordnung der Beobachtung zugänglich. Ausgangs des 19.Jh. wurden in rascher Folge Bakterien als Krankheitserreger (Tuberkulose, Syphilis und viele andere) erkannt. Man konnte nun gezielt vorgehen durch Desinfektion und bald auch chemische Heilmittel entwickeln.

Vor etwa 70 Jahren gelang es dem englischen Bakteriologen Alexander Fleming aus einem Schimmelpilz einen Bakterien-Hemmstoff zu isolieren, **das Penicillin**.

Es begann die Antibiotica-Ära. Man konnte bald zahlreiche Naturstoffe, die Bakterienwuchs hemmen oder auch Bakterien abtöten.

Ihnen vor allem verdanken wir die Abwehr eines frühen Todes. Die die mittlere Lebenserwartung stieg in 100 Jahren von knapp 40 Jahren auf heute über 70 Jahre.

Damit kam es zu einem Überwiegen von Alterskrankheiten, er kommt zum Kollaps von Kranken- und Rentenkassen. Nicht zuletzt führen diese Fortschritte zu einer Übervölkerung der Erde. Das wiederum bringt den Raubbau an der Natur mit ungünstiger Klimaänderung. Nun kämpfen wir mit diesen Problemen.

Der Hunger nach Rohstoffen und ebenso der leibliche Hunger nimmt überall auf der Welt zu.

Die modernen Methoden in der Medizin

Die rationale Medizin ließ viele neue und wirksamere Arzneimittel entwickeln. Vom alten Apotheker ging die Arzneimittelbereitung auf die Pharmaindustrie über. Sie forscht und produziert. Auf dem Pharmamarkt gibt es in Deutschland heute um die 40.000 Spezialpräparate.

Die Pharmafirmen liegen im harten Konkurrenzkampf untereinander, wie andere Industrien auch. Es gedeiht nur, wer ständig neue begehrte Produkte auf den Markt bringt. Gelingt dies, winken Milliarden Gewinne. Fällt ein geplantes Medikament bei den umfangreichen Prüfungen durch, brechen die Aktienkurse gewaltig ein. (so bei Schering, Novartis u.a.).

Der Arzneimittelmarkt brachte es im Jahre 2006 in Deutschland allein auf 40 Milliarden Euro Umsatz. Das bedeutet, daß jeder Mensch vom Säugling bis zum Greis in Deutschland jährlich für etwa 500 € Arzneimittel kauft. Die gesamten Ausgaben für Arzthonorare betragen dagegen nur 35 Milliarden Euro im Jahr. (**Abb. 2** zeigt ein paar Zahlen aus dem Gesundheitsmarkt)

Das neue Medikament

Der Weg für ein neues Medikament beginnt mit seiner Testung im Tierversuch. Dort wird erprobt, ob es die erwartete Wirkung zeigt, den Blutdruck senkt oder Schmerzen lindert. Dann geht es an Menschenversuche, die von den Behörden vorgeschrieben sind. Es wird die Arznei-Wirkung zunächst an einer kleinen Gruppe von Gesunden intensiv getestet. Dann folgt in Feldversuchen die Erprobung an Kranken in großer Zahl. Es gilt die Wirkung zu belegen und den Umfang von Nebenwirkungen nach Möglichkeit kennen zu lernen.

Die Vorarbeiten kosten Millionen und viel Zeit. Die Ergebnisse sind auf viel Papier niedergelegt, die Akten füllen Lastwagen. Die Behörde muß alles durchsehen und prüfen. Es braucht viel Zeit bis die Genehmigung für die Vermarktung erteilt ist.

Die Bluspiegel

Erstaunlich spät hat sich die Forschung Gedanken gemacht über den Weg, den die Medikamente im Körper nehmen. Erst etwa um 1960 wurde begonnen den Weg der Medikamente im Körper zu verfolgen.

Der Gießener Kinderkliniker Hartmut Dost hat um 1950 als erster mit solchen Untersuchungen begonnen und die Halbwertszeit (HWZ) der Ausscheidung über die Niere von einigen Medikamenten bestimmt. Bald konnte man mit empfindlichen Methoden auch im Blut die Medikamente aufspüren.

Mit der Bestimmung des Blutspiegels gewann man ein Maß für Konzentration und die Verweildauer des Medikamentes.

Rasch wurde dies Forschungsgebiet aktuell. Es erhielt den Namen Pharmakokinetik (Medikamentenbewegung) und nach kurzem entstand eine neues medizinisches Spezial-Fach, die Klinische Pharmakologie.

Nun aber zum Thema.

Was passiert im Körper mit meiner Arznei ?

(Abb. 3)

Die Einnahme

Ich habe vom Arzt ein Medikament verschrieben bekommen, es von der Apotheke geholt und schlucke die Pille mit einem kräftigen Schluck Wasser, Tee oder Kaffee.

Das ist nicht ganz unwichtig, denn gerade bei älteren Menschen ist oft die Schleimhaut trocken und die Tabletten können in der Speiseröhre hängen bleiben und dort Entzündungen verursachen.

Wenn der Medikamenten-Stoff bitter ist, wird er mit Zucker überzogen (Dragees). Bittere Arznei wird nicht gerne geschluckt. Hier ist die Apothekerkunst am Werk. Wie eine Tablette am besten bekömmlich und auch im Körper verfügbar gemacht wird, nennt sich ***Galenik*** nach dem römischen Arzt Galen.

Die Tablette kommt durch den Schluckakt in den Magen und löst sich dort auf.

Am besten erfolgt die Aufnahme bei leerem Magen. Beigemischtes Essen bindet die Wirksubstanz und setzt sie dann spät oder nur zu Teilen frei.

Andererseits kann der Wirkstoff den Magen reizen. Dann wird empfohlen, die Tablette nicht auf nüchternen Magen zu nehmen.

Wenn Gefahr besteht, daß der Magen bis zu einem Geschwür gereizt werden kann, dann, macht man die Tablette magen-unlöslich und erst dünn darm-löslich. So ist das bei den Antirheumatica. (z.B. Voltaren) meist üblich.

Die Resorption

Ist die Tablette im Magen aufgelöst, so folgt die Resorption ebenso, wie dies mit den Nahrungsmitteln geschieht. Dies erfolgt über die Magen- und besonders die Dünndarmschleimhaut. Von dort geht es in jedem Fall über die Pfortader zur Leber und erst von dort in die Blutbahn.

Die Leber ist das führende Stoffwechselorgan in der die meisten chemischen Umbauten erfolgen. Dieser sog. **First-Pass-Effect**, kann manche Medikamente schon teilweise vorzeitig abbauen (Biotransformation) und damit arzneilich unwirksam machen.

Erst danach kommt das Medikament in den großen Blutkreislauf. Von dort gelangt der Stoff mehr oder weniger in alle Organe und alle Gewebe und soll hier nun seine Wirkung tun.

Hier messen wir jetzt die **Blutspiegel**. (**Abb.4**) Machen wir das wiederholt in kurzen Zeitabständen, so ergibt sich eine Kurve. Die steigt mehr oder weniger steil an, erreicht ein Maximum und fällt dann wieder deutlich flacher ab. (Abb. Xxx). Es zeigt sich daran das Verschwinden des Medikamentes aus dem Blut und in der Regel auch aus dem Körper.

Wir können bei den Blutspiegel-Werten nur **ganz geringe Konzentrationen** des Medikamentes erwarten. Es müssen daher sehr empfindliche Meßmethoden verwendet werden. Zur Anwendung kommen Gaschromatographie und Radio- Immunoessays.

Jeder kann selbst einmal rechnen, wieviel Arzneisubstanz in einem Gramm seines Körpers oder in einem Gramm Blut zu finden ist, wenn er die Milligramme der Arznei durch sein Körpergewicht teilt. Das sind bestenfalls millionstel Gramm, meist weit darunter.

Trägt man die Werte des Blutspiegels im halb-logarithmischen Netz auf, läßt sich leicht die **mittlere biologische Eliminations-fHalbwerts-Zeit (HWZ)** bestimmen. **Abb. 5**
Diese ist ein Characteristicum jedes Medikamentes.

| Hier einige Beispiele | <u>an HWZ:</u> und | <u>Ausscheidungs-Organ</u> | Niere |
|-----------------------|--------------------|----------------------------|--------------|
| PenicillinG | 0,5 h | 60 – 85 % | |
| Ampicillin | 1,5 h | 30 – 50 % als Metabolit | |
| Tetracyclin | 8,5 h | 40 – 70 % | + Leber |
| Digoxin (Novodigal) | 24-46 h | 85 % | |
| Digitoxin | 60-250 h | 25 % | + Leber |
| Aspirin | 4,0 | 10 % | + Leber 90 % |

Aus diesen Halbwertszeiten ergeben sich die Zeitabstände, nach denen die Einnahme des Medikamentes zu wiederholen ist.

Die Verteilung

Abb. 6

Wie aus der Abbildung zu ersehen ist, geht mit der Verteilung aus der Blutbahn eine Abzweigung zu einer Speicherung so z.B im Fettgewebe.

Rauschgiftbenutzern und der Polizei ist der 'secund flush wohlbekannt. Es ist der Nachhalleffekt, oft Tage später, nach einem Rauschgiftgebrauch. Besonders beim Hungern wird das Fettgewebe mit Rauschgift mobilisiert.

Die andere Abzweigung führt zu dem arzneilichen Erfolgsorgan (die sog. Pharmakodynamische Phase).

Hier ist wichtig, daß es Orte im Gewebe gibt, wo der Arzneistoff angereichert wird. Bestimmte Eiweißstrukturen fangen ihn ab. Man nennt sie Rezeptoren. Bekannt geworden ist das Wort mit den Beta-Blockern als Blutdruckmittel. Dies Medikament besetzt Rezeptorstellen von den Gefäß-muskelzellen und blockiert die Signale, die sie zur Kontraktion bekommen. Der Blutdruck sinkt.

Eine weiterer Weg führt zur Ausscheidung. Bei wasserlöslichen Stoffen ist dies überwiegend die Niere. Sind die Stoffe wasserunlöslich, müssen sie wasserlöslich gemacht werden. Dies ist die lebenswichtige Aufgabe der Biotransformation.

Die Biotransformation

Ich möchte mit der Abb. 7 nur einen kleinen Eindruck vermitteln welches biochemische Arsenal notwendig ist, damit wir von all den Stoffen befreit werden, die uns ständig zugeführt werden, ob mit der Nahrung oder als Arzneimittel.

Nur eine besonders wichtige Reaktion möchte ich herausgreifen. Das ist die enzymatische Oxydationsreaktion, zu deren Vermittlung das Cofermert Cytochrom p-450 notwendig ist.

Durch Anlagerung eines Sauerstoff-Moleküles werden viele Stoffe wasserlöslich gemacht und können dann über die Niere ausgeschieden werden.

Reicht das zur Löslichkeit nicht aus, wird noch ein gut löslicher Körperstoff, z. B ein Zucker angelagert (konjugiert), mit dem dann die Ausschleusung durch die Niere oder über die Leber mit der Galle erfolgen kann.

Eine Ausnahme machte lange Zeit das höchst beliebte Schlafmittel Contergan. Es wird durch die Biotransformation weniger löslich. Dadurch hat es sich im Gewebe angereichert, war aber für den Erwachsenen kein Gift, nicht toxisch. Allein die Aussprossung neuer Blutgefäße hat es verhindert. Dadurch wurden heranwachsende Embryonen geschädigt.

Heute gebraucht man es wieder bei Lepra und in der Tumorthherapie.

Die gestörte Biotransformation – die Enzymhemmung (Abb. 8)

Es sah alles so schön aus und schien so glatt zu gehen. Doch gibt es einen Haken.

Die Leistungsfähigkeit auch des oxydierenden Enzymsystems ist begrenzt.

Steht noch ein anderer Stoff zum Abbau an, das kann ein anderes Medikament oder auch ein Pestizid oder einer der vielen Nahrungsbeistoffe sein, dann gibt es einen Engpaß. Man nennt das kompetitive Enzymhemmung, wenn zu viele Moleküle zur Verarbeitung Schlange stehen.

Damit wird die Halbwertszeit verlängert, der Blutspiegel des Medikamentes steigt an. Es kommt zu toxischen Erscheinungen einer Überdosis. Das kann auch zu ganz anderen Erkrankungen führen. Toxische Leberentzündungen (Hepatitis) und Nierenschädigungen sind nicht ganz selten.

Die Beipackzettel in der Medikamentenschachtel geben Hinweise auf Medikamente, die bei gleichzeitiger Einnahme solche Enzymhemmungen mit ihren Folgen erwarten lassen.

Die gestörte Biotransformation – die Enzyminduktion

Aber auch das Gegenteil ist möglich.

Einige Medikamente (und andere Fremdstoffe) bringen das oxydierende Enzymsystem zu gesteigerter Leistung. Enzyminduktion nennt man dies Veränderung. Die Halbwertszeit der Blutspiegel sinkt, das Medikament wird so schnell ausgeschieden, daß es kaum oder gar nicht wirken kann.

Auch darüber informieren die Beipackzettel.

Wir sehen, daß der Mensch - und noch mehr die höheren Tiere – über ein hervorragendes Entgiftungs-System verfügen. Aber, wie überall, auch dieses System kann überlastet werden.

Die Leber, das Wunderwerk

Die Hauptlast bei der Entgiftung trägt die Leber, die daneben noch sehr viele andere Aufgaben erfüllen muß. Einen Überblick gibt die **Abb. 9**)

Alles auf einen Blick Abb. 10

Auf dieser letzten Abbildung kann noch einmal der Weg der Pille verfolgt werden. Auch bevorzugte Nebenwege, abhängig von den physikalischen Eigenschaften des Arzneistoffes, sind aufgezeichnet.

Fazit und Schlußfolgerung

Ich glaube, ich konnte aufzeigen, welch ein verzweigtes System zur Entsorgung von Fremdstoffen die Natur uns mitgegeben hat. Dies System ist leistungsfähig und anpassungsfähig. Aber dieses System kann auch überfordert werden.

Ich möchte ein paar Sätze aus Pharmakologenmund hier noch zitieren.

*Die Leistungsfähigkeit des Arzneimittel abbauenden Systems wird durch zahlreiche Parameter beeinflusst, wie z.B Art, Geschlecht, Alter und genetische Disposition eines Lebewesens, seine Ernährung und seine Vorbelastung mit anderen Fremdstoffen. Alle diese Faktoren können das Schicksal einer Fremdschubstanz im Organismus mitbestimmen. Damit wird verständlich, daß im Stoffwechsel einer bestimmten Substanz häufig beträchtliche Unterschiede zwischen Labortier und Mensch, zwischen verschiedenen Menschen und auch beim gleichen Individuum nach wiederholter Gabe des gleichen Stoffes beobachtet werden. Beobachtet man noch mögliche Unterschiede in der Resorption, in den Verteilungsräumen, in der Galleausscheidung u.a., so wird es nicht verwundern, daß die Menge und Bildungsgeschwindigkeit der einzelnen Metabolite einer Fremd-schubstanz in einem bestimmten Organismus **nicht vorhergesagt werden können.***

(nach G. Bonse u.M. Metzler. Biotransformation organischer Fremdschubstanzen)

Wir leben in einer Zeit, in der auch die Medizin sich den Anschein gibt, sie könne alles sicher vorausbestimmen. Der Arzt bekommt vorgeschrieben, wie und in welcher Dosis er zu behandeln habe. Es nennt sich dies zwar 'Leitlinien', dennoch sind diese Leitlinien Gesetze, denn, wer sie nicht befolgt, fürchtet sich vor Bestrafung durch den Kadi.

Wir leben in einer Zeit, in der Gleichheit auf allen Gebieten gefordert wird. Niemand wird mehr gewahrt, daß Gleichheit ein menschliches Hirngespinnst ist. Sie ist nicht existent. Es gibt sie in der Natur nicht, nicht im Kleinen – auf der atomaren Ebene – noch im Großen - der lebendigen Natur, noch im ganz Großen – in der Bewegung unserer Gestirne. Nur der Mensch will Gleichheit und möchte sie ideologisch erzwingen.

Bleiben wir bei dem, was wir in der Natur vorfinden. Der Arzt muß seinen Patienten mit allen Sinnen beobachten. Er darf sich nicht beeinflussen, was ein bürokratisches Papier vorschreibt! Schon Hippokrates wußte: **Es gibt keine Krankheiten, nur kranke Menschen.**

Biotransformation organischer Fremdstoffe

A Reaktionen der Phase I

- Oxidation**
 - 1.1. Typen oxidativer Umwandlungen
 - 1.1.1. von Alkanen
 - 1.1.2. von Aromaten
 - 1.1.3. von Alkenen
 - 1.1.4. von Heteroatomen
 - 1.1.5. unter Dealkylierung
 - 1.1.6. von Alkoholen und Aldehyden
 - 1.2. Oxidierende Enzyme
 - 1.2.1. Cytochrom P-450 abhängige Monooxygenasen
 - 1.2.2. Weitere oxidierende Enzyme
- Reduktion**
 - 2.1. Typen reduktiver Umwandlungen
 - 2.1.1. von Aldehyden und Ketonen
 - 2.1.2. von Alkenen
 - 2.1.3. von Arzneibindungen
 - 2.1.4. von Epoxiden (Oxuranen)
 - 2.1.5. von Nitroverbindungen
 - 2.1.6. von N-Oxiden
 - 2.1.7. unter Dehalogenierung
 - 2.2. Reduzierende Enzyme
 - 2.2.1. von Carboxyverbindungen
 - 2.2.2. von Azo- und Nitroverbindungen
- Hydrolyse**
 - 3.1. Typen hydrolytischer Veränderungen
 - 3.1.1. von Carbonsäureestern
 - 3.1.2. von Carbonsäureamiden
 - 3.1.3. von inaktiven Phosphaten und Carbamaten
 - 3.2. Hydrolysierende Enzyme
 - 3.2.1. Esterasen und Amidasen
 - 3.2.2. Epoxidhydratase

B Reaktionen der Phase II

- Typen von Konjugationen**
 - 1.1. Glucuronsäurekonjugation
 - 1.2. Glucosidkonjugation
 - 1.3. Glyeinkonjugation
 - 1.4. Mercaptursäuresynthese
 - 1.5. Methylierungsreaktionen
 - 1.6. Acetylierungsreaktionen
 - 1.7. Schwefelsäurekonjugation
- Konjugierende Enzyme**
 - 2.1. Glucuronosyltransferasen
 - 2.2. Glycin konjugierende Enzyme
 - 2.3. Glutathion-S-transferasen
 - 2.4. Methylierende Enzyme
 - 2.5. Acetylierende Enzyme
 - 2.6. Sulfatierende Enzyme

Literatur zu A
Literatur zu B
Sachverzeichnis
nach G. Bonse u. H. Metzler

Abb. 10 Alles auf einen Blick

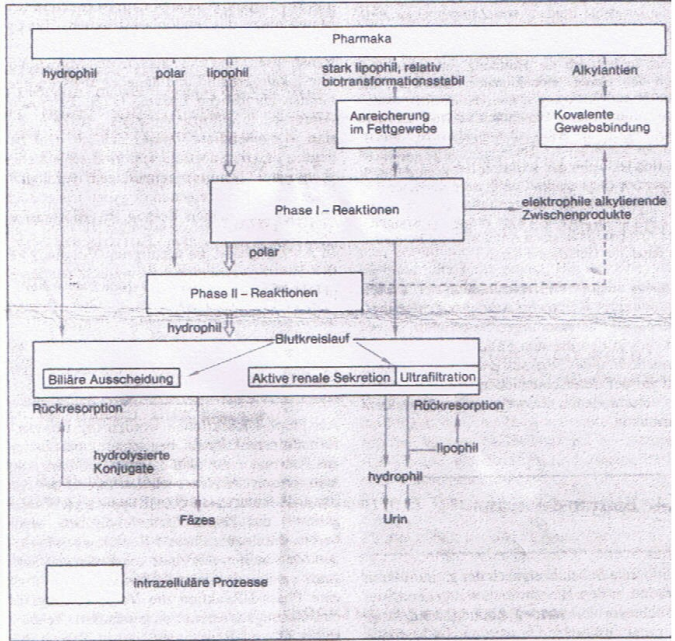


Abb. A 2-6. Schematische Darstellung der wichtigsten Vorgänge bei der Biotransformation

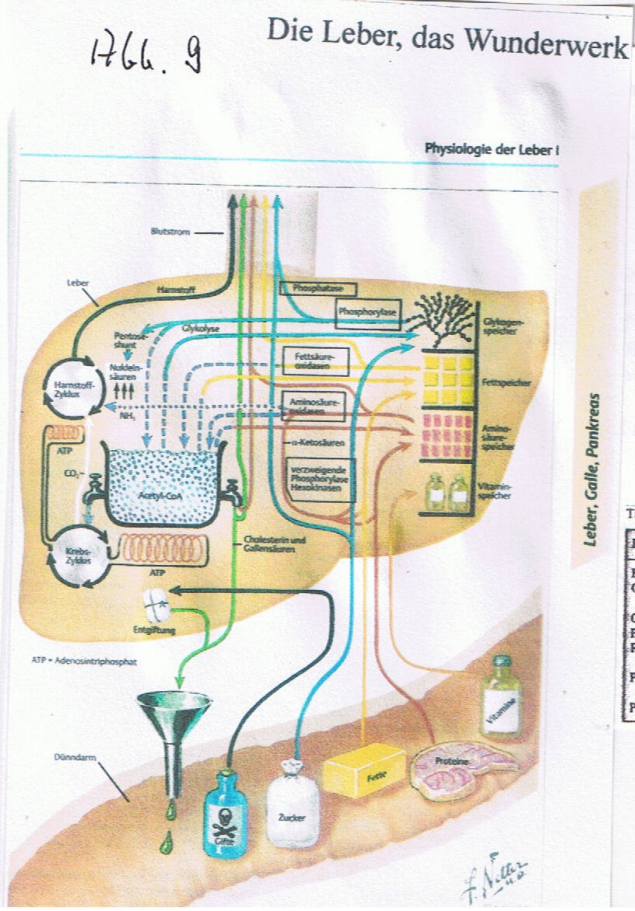


Abb. 8 Biotransformation gehemmt / beschleunigt

Tab. A 6-2. Wechselwirkungen durch Hemmung der Biotransformation

| Hemmstoff | Gehemmter Abbau von | Wirkung |
|--|---------------------------------------|---------------------------------|
| Chloramphenicol Cimetidin | Cumarin-Derivaten | Blutungsgefahr |
| Chloramphenicol Cumarin-Derivate Sulfaphenazol | Tolbutamid | Hypoglykämie |
| Cumarin-Derivate | Chlorpropamid | Hypoglykämie |
| Chloramphenicol Cimetidin Cumarin-Derivate Isoniazid Sultiam | Diphenylhydantoin | Ataxie, Verwirrtheit |
| Cimetidin | Diazepam Propranolol Metoprolol | verstärkter und verlä Effekt |

Tab. A 6-3. Wechselwirkungen durch Enzyminduktion

| Induktor | Beschleunigter Abbau von | Wirkung |
|---|--------------------------|--|
| Phenobarbital Griseofulvin | Cumarin-Derivaten | Unzureichende Anti- koagulation |
| Carbamazepin Phenobarbital Rifampicin | oralen Kontrazeptiva | Unzuverlässige Wirkung „Pillenversager“ |
| Phenobarbital | Griseofulvin | Unzureichende Wirkung |
| Phenobarbital | Vitamin D | Rachitis |