

# 8

## Chronopharmakologie des Magen-Darm-Traktes

- **Einleitung** Der Magen-Darm-Trakt ist in allen seinen Funktionen ausgeprägt tagesrhythmisch organisiert. Dies betrifft die Motilität, die Magenentleerungsgeschwindigkeit, den pH-Wert des Magens, die Magen-Darm-Durchblutung, so dass auch Pharmaka in ihrer Kinetik und ihren Wirkungen davon beeinflusst werden.

### 8.1 Chronobiologie des Magen-Darm-Traktes

Bereits vor 79 Jahren wurden von Henning und Norpoth [314] tageszeitliche Unterschiede in der Magensekretion beschrieben (siehe Abb. 8.1), der Nachweis einer circadianen Rhythmik gelang dann Moore und Englert [315] 38 Jahre später (siehe Abb. 8.5).

Auch gastrointestinale Enzyme arbeiten „rhythmisch“, wie im Kapitel 3 dargelegt. Die Magenentleerungszeit ist bei Ratte [75] und Mensch [71, 316] ebenfalls tagesrhythmisch organisiert, mit bedeutsamen Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Arzneimitteln. Untersuchungen zeigen dies auch für die Sekretion von pankreatischen Enzymen, dargestellt in Abbildung 8.4 [63].

(Aus der Medizinischen Universitätsklinik Leipzig. – Direktor:  
Prof. Dr. Morawitz.)

### Die Magensekretion während des Schlafes.

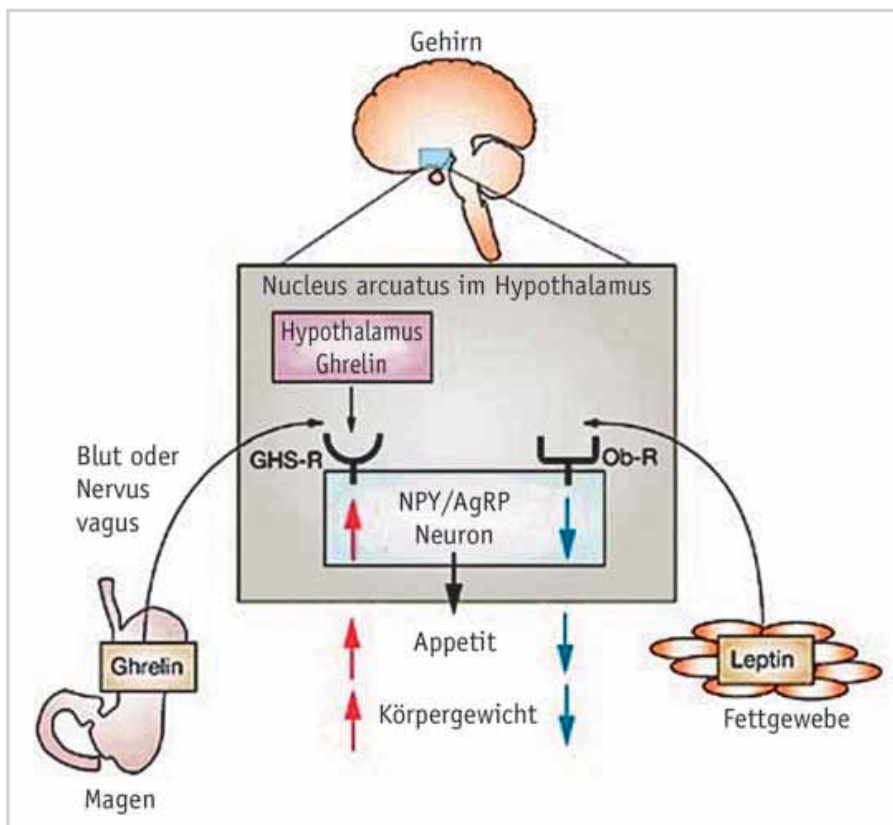
Von

Norbert Henning und Leo Norpoth.

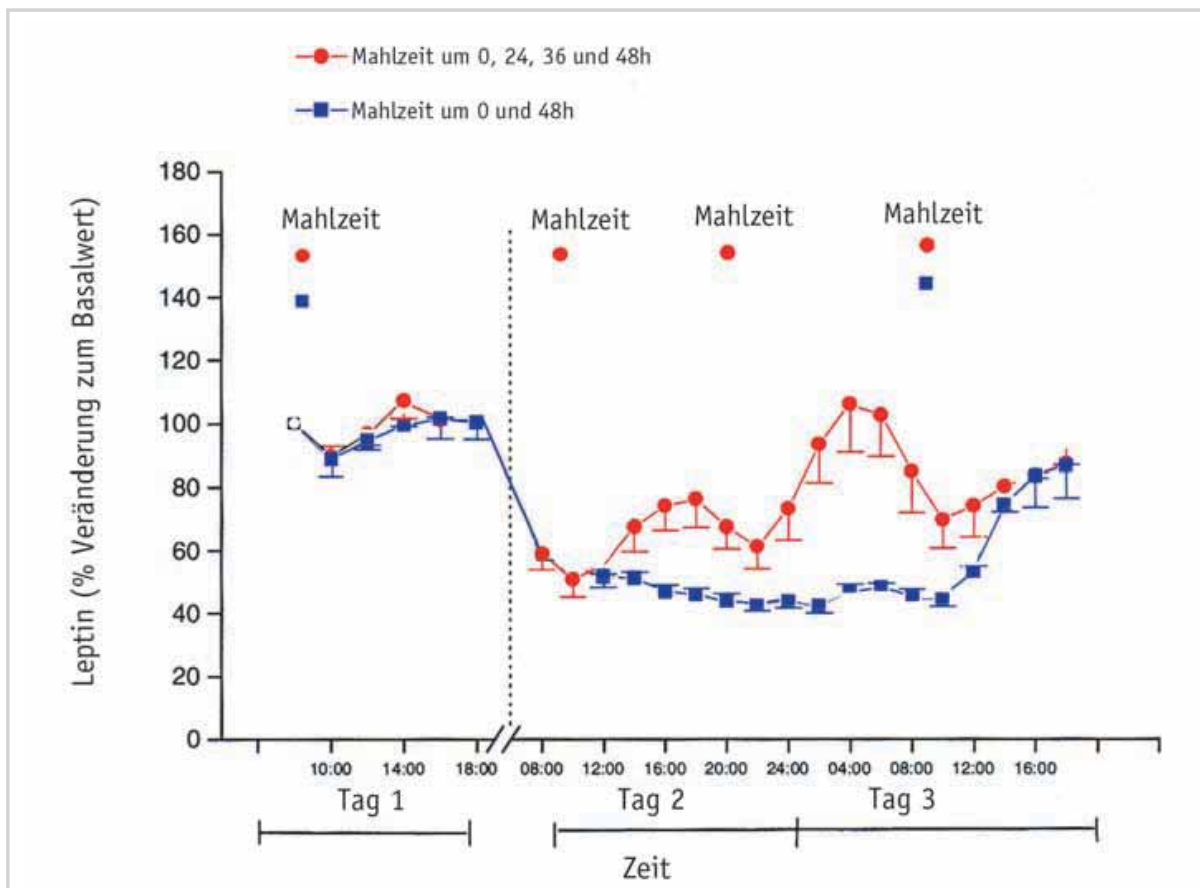
Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 30. Dezember 1931.)

**Abb. 8.1:** Titelseite der Publikation über die Magensekretion in der Nacht. Aus [314]



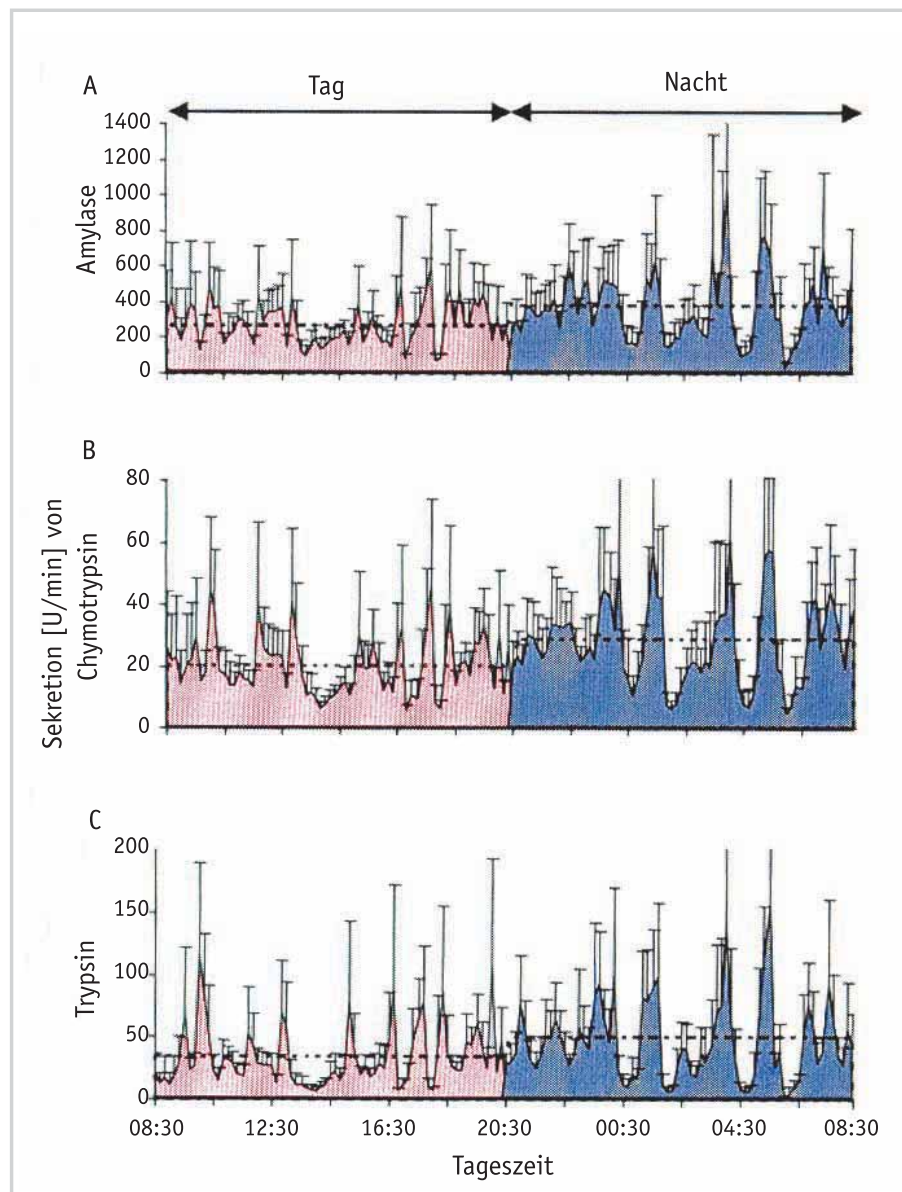
**Abb. 8.2:** Regulation des Appetits durch Ghrelin und Leptin. NPY= Neuropeptide Y, Peptid, das an der physiologischen Steuerung von Hunger und Appetit beteiligt ist; AgRP=Agouti-related Peptide, Protein, das den Appetit stimuliert. [394]



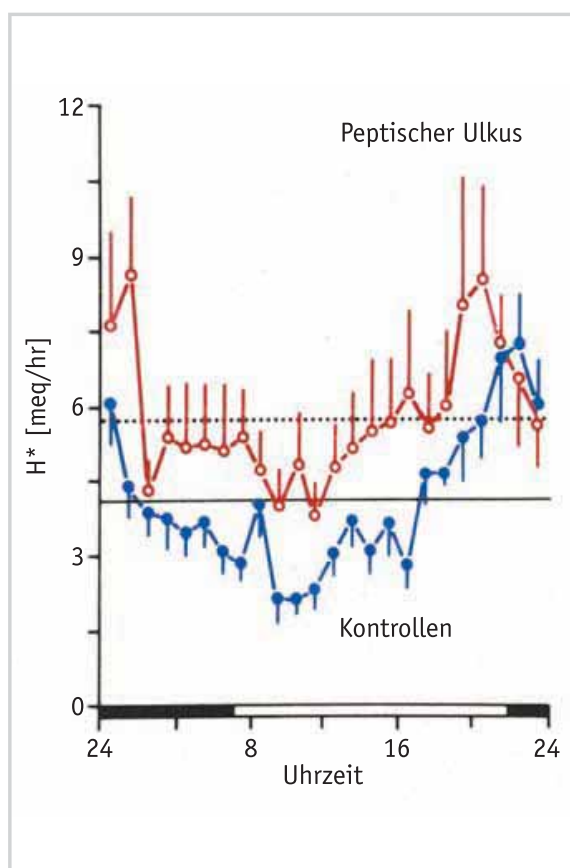
**Abb. 8.3:** Tagesrhythmik von Leptin in Abhängigkeit von Mahlzeiten für 3 Tage. Nach [319]

### 8.1.1 Hunger und Sättigung

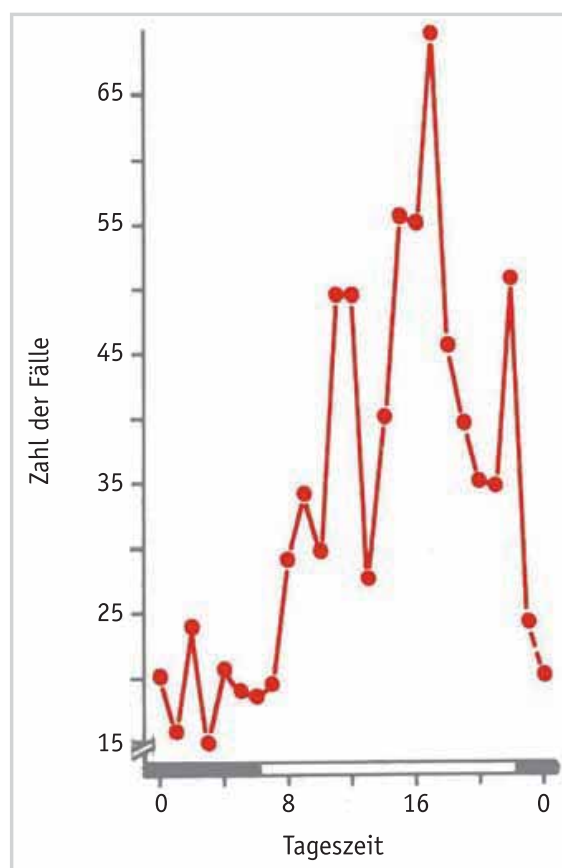
Jüngste Studien weisen auch darauf hin, dass periphere Uhrengene – so im Magen-Darm-Trakt – durch Nahrung gesteuert werden und für Funktion, Stoffwechsel und mucosale Abwehrmechanismen von Bedeutung sein könnten [317]. Diese „Nahrungs-antizipatorische Aktivität“ (food anticipatory activity) hängt von Nahrung-gekoppelten Oszillatoren ab. Es bestehen ausgeprägte Rhythmen in Steuerungssystemen, die Hunger und Sättigung regulieren [318], die Appetitregulation durch Leptin und Ghrelin ist in der Abbildung 8.2 dargestellt. Die meisten gastrointestinalen Mediatoren wirken anorexinogen, sie werden nach der Nahrungsaufnahme sezerniert und unterdrücken damit Hungergefühl und Nahrungsaufnahme, dies ist in Abbildung 8.3 für Leptin dargestellt [319]. Leptin wird in den Fettzellen gebildet und vermittelt dem Gehirn, dass es den Appetit vermindern und vermehrt Kalorien verbrennen soll. Ähnliches gilt für Neuropeptid Y und Orexine. Ghrelin hingegen ist als Gegenspieler ein orexigenes (appetitanregendes) Neuropeptid, das in der Magenschleimhaut gebil-



**Abb. 8.4:** Tagesrhythmische Sekretion von pankreatischen Enzymen bei 7 Probanden (ohne Nahrung), Mittelwerte  $\pm$  SEM. Aus [63]



**Abb. 8.5:** Circadianer Rhythmus in der Magensäuresekretion bei Gesunden (blau) und Patienten mit Ulkus (rot). Nach [315, 321]



**Abb. 8.6:** Tagesrhythmik in der Häufigkeit von Magendurchbrüchen. Nach [324]

det wird sowie in einer Vorstufe im Hypothalamus und Hypophyse, es ist (bei Unterdrückung) in die Entwicklung der Adipositas involviert. Zusammen mit dem im Magen-Darm-Trakt exprimierten Uhrengenen unterstützen diese neueren Befunde die Beobachtung von Aschoff, dass unter Freilaufbedingungen im Bunker, auch bei einer extremen Verlängerung der Periode, die gleiche Anzahl und Menge an Mahlzeiten keine Änderungen im Körpergewicht nachsichzogen [320].

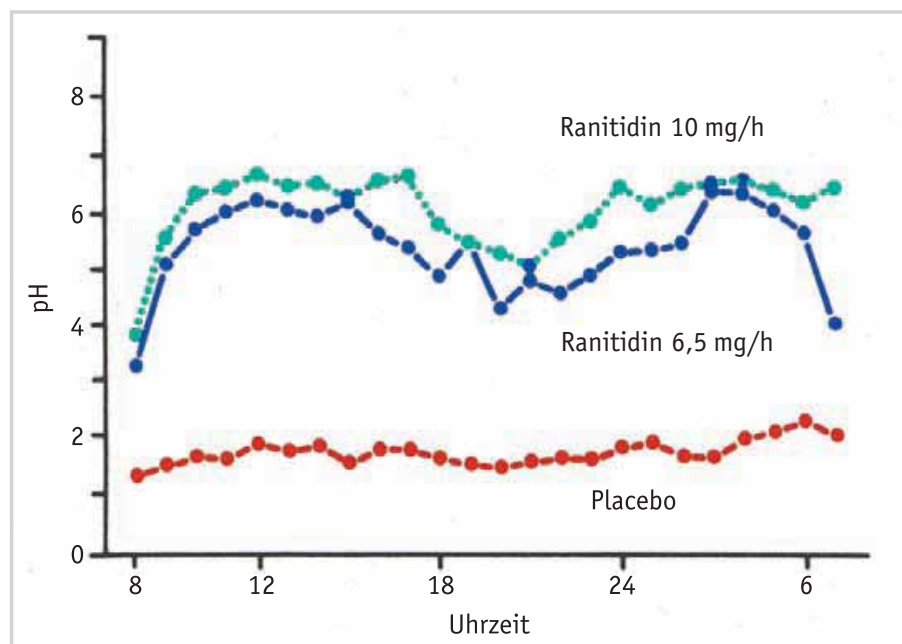
## 8.2 Chronopharmakologie der H<sub>2</sub>-Blocker

H<sub>2</sub>-Blocker (H<sub>2</sub>-Antihistaminika), die über eine kompetitive Blockade der H<sub>2</sub>-Rezeptoren an den Belegzellen der Magenschleimhaut die basale und Histamin-stimulierte Säuresekretion hemmen, sind heute nur Mittel der zweiten Wahl bei der Behandlung des Ulkus-Leidens, es gibt auch Hinweise auf eine Toleranzentwicklung [322, 323]. Ausgehend von der circadianen Rhythmik in der Magensäuresekretion haben nun umfangreiche klinische Untersuchungen für eine Vielzahl von H<sub>2</sub>-Blockern (z. B. Cimetidin, Ranitidin, Famotidin, Roxatidin, u. a. [435-441]) nachweisen können, dass

in der Regel eine einzelne abendliche Dosis ausreichend therapeutisch wirksam sein kann, unabhängig von der Halbwertszeit der H<sub>2</sub>-Blocker, dies spiegelt sich auch in den Empfehlungen der Hersteller und der Arzneimittelkommission (siehe Abb. 1.18) wider. Ob diese Dosis zum Abendessen oder später gegeben werden sollte, ist nicht definitiv entschieden, auf jeden Fall kann auf eine mehrmalige, über den Tag verteilte Gabe zu Gunsten der einmaligen abendlichen verzichtet werden, was u. a. zu einer besseren Compliance der Patienten beiträgt. Heute weisen alle Arzneimittelhersteller von H<sub>2</sub>-Blockern darauf hin, dass diese „nocte“ eingenommen werden sollten. Somit haben diese chronobiologischen Befunde Eingang in die Beipackzettel dieser Arzneimittel gefunden. Allerdings kann nach der abendlichen Gabe eine kleine Mahlzeit die Hemmung der Säuresekretion verhindern, so dass nach der abendlichen Einnahme der H<sub>2</sub>-Blocker keine Mahlzeit eingenommen werden sollte.

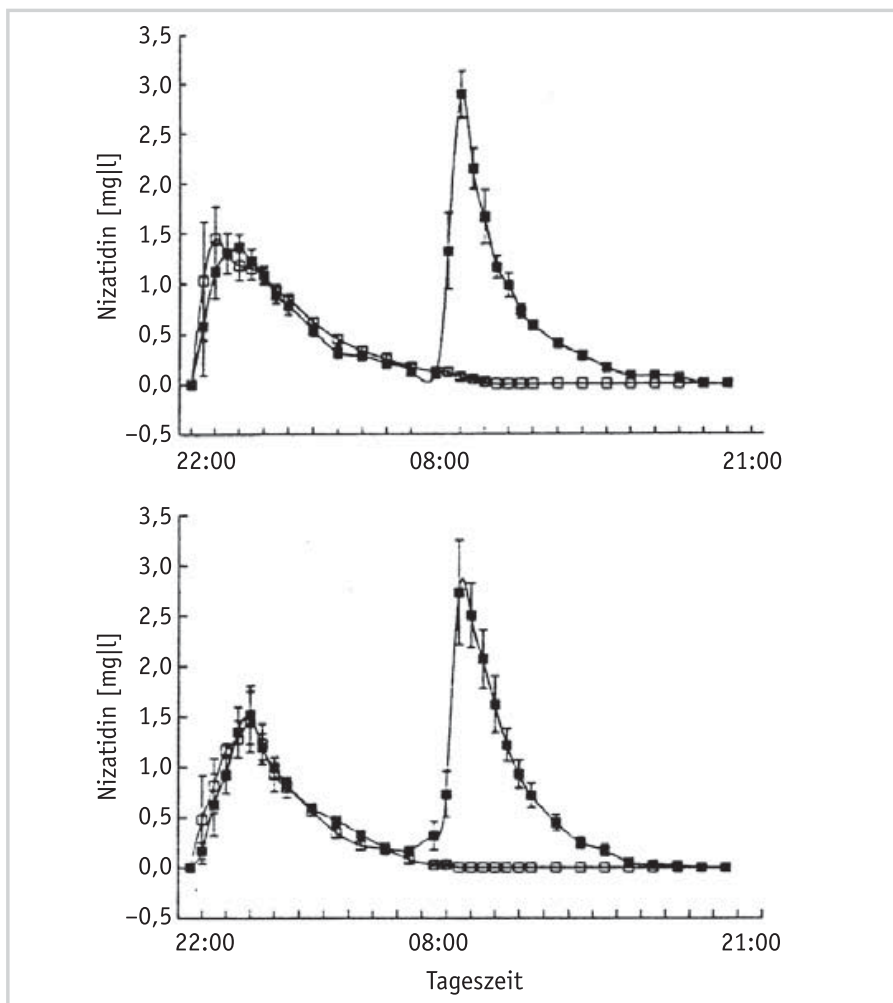
Bereits vor 60 Jahren berichteten Illingworth [324], dass Magendurchbrüche eine Tagesrhythmik aufweisen mit erhöhter Gefährdung in den frühen Abendstunden (siehe Abb. 8.6), eine Rhythmik, die mit der in der Säuresekretion einhergeht.

Die Beschäftigung mit der circadianen Rhythmik der Magensäuresekretion und die Verwendung von intragastrischen pH-Messsonden hat aber auch weitere interessante Ergebnisse geliefert, die therapeutisch bedeutsam sein können (Übersicht siehe [316, 325]). So ist offensichtlich die Hemmung der Säuresekretion durch die gleiche Dosis von Ranitidin, das in verschiedenen Dosierungen intravenös konstant über 24 Stunden infundiert wurde, nachts geringer als am Tage (siehe Abb. 8.7), obwohl die Plasmakonzentrationen konstant waren [326]. Dies weist erstens auf eine tageszeitabhängig unterschiedliche Dosis-Wirkungs-Beziehung hin – wie bereits für andere Arzneimittel dargestellt – und andererseits, dass nachts die Säuresekretion partiell resistent gegenüber einer H<sub>2</sub>-Blockade sein muss. Merki et al. [323] konnten zeigen, dass bei nüchternen Probanden abends höhere Dosen an Ranitidin notwendig waren, um den intragastralen pH-Wert über 4 zu halten. Unter Nahrungseinnahme hingegen, sind sogar höhere Dosen an H<sub>2</sub>-Blockern nicht in der Lage die abendliche partielle Resistenz zu überwinden [323]. Die Mechanismen dieses „Mahlzeiten“-Effektes sind bisher unklar.

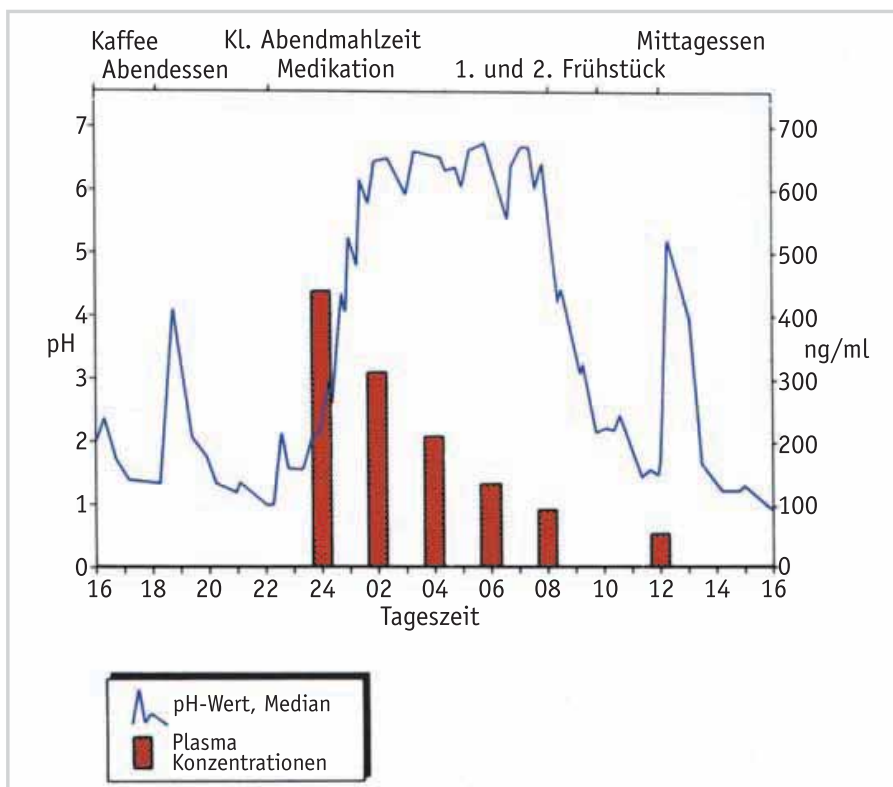


**Abb. 8.7:** Median-Werte in den intragastrischen pH-Werten bei 15 Ulkus-Patienten (ohne Nahrung), die eine kontinuierliche Infusion von Ranitidin erhielten (6,25 bzw. 10 mg/h), dargestellt im Vergleich zu Placebo. Nach [326]





**Abb. 8.8:** Chronokinetik von Nizatidin nach Gabe um 22 Uhr bzw. um 8 Uhr. Obere Abb. gesunde Probanden, untere Abb. Patienten mit Duodenalulcus. Offene Symbole = einmal täglich; geschlossene Symbole = zweimal täglich. Aus [328]



**Abb. 8.9:** Wirkung von Ranitidin auf den pH-Wert des Magens im Vergleich zu den Plasmakonzentrationen von Ranitidin. Aus [329]

Für Cimetidin konnte auch eine Chronopharmakokinetik mit kürzerer  $t_{\max}$  und höherer  $C_{\max}$  bei morgendlicher als abendlicher Einnahme nachgewiesen werden [327], ebenso für Nizatidin [328], mit jeweils höheren  $C_{\max}$  und kürzerem  $t_{\max}$  bei morgendlicher Gabe, wobei keine Unterschiede zwischen Gesunden und Duodenalulkus-Patienten bestanden. (siehe Abb. 8.8).

Auch  $H_2$ -Blocker, die zur Behandlung des Magen-Darm-Ulcus eingesetzt werden, weisen somit nach morgendlicher Gabe höhere Plasmakonzentrationen ( $C_{\max}$ ) auf als nach abendlicher Applikation, die maximalen Konzentrationen treten auch früher – kürzeres  $t_{\max}$  –, wie auch schon für zahlreiche andere (lipophile) Pharmaka in Kapitel 3 beschrieben.

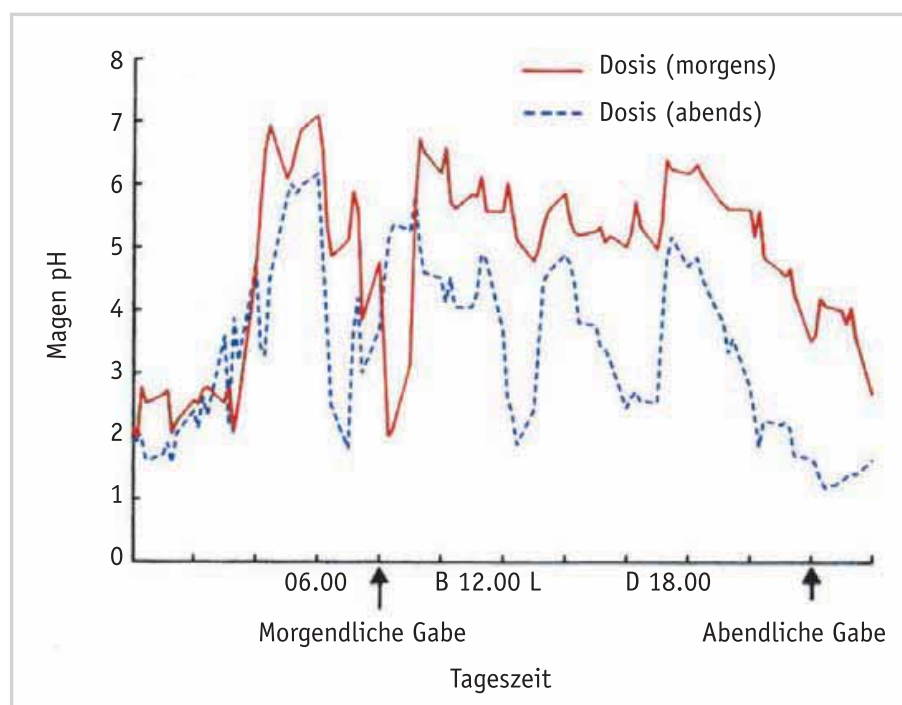
Interessanterweise ist der Effekt einer  $H_2$ -Blockade wesentlich länger anhaltend (siehe Abb. 8.9) als es den Plasmakonzentrationen entspricht [329].

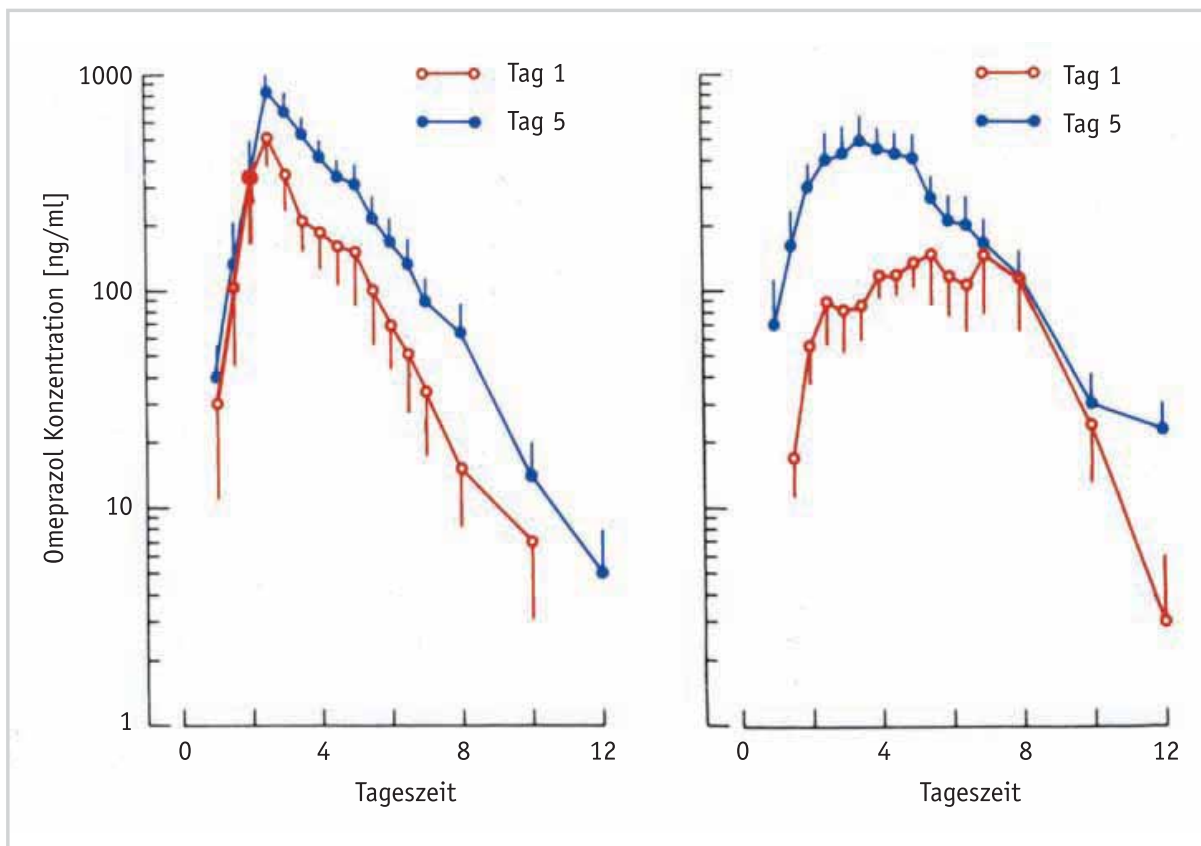
Bedeutsam ist, dass sich relativ schnell eine Toleranz gegenüber  $H_2$ -Blockern entwickeln kann, sowohl nach oraler als auch intravenöser Applikation. Auch hier sind die Mechanismen nicht bekannt.

### 8.3 Chronopharmakologie der Protonenpumpenhemmer

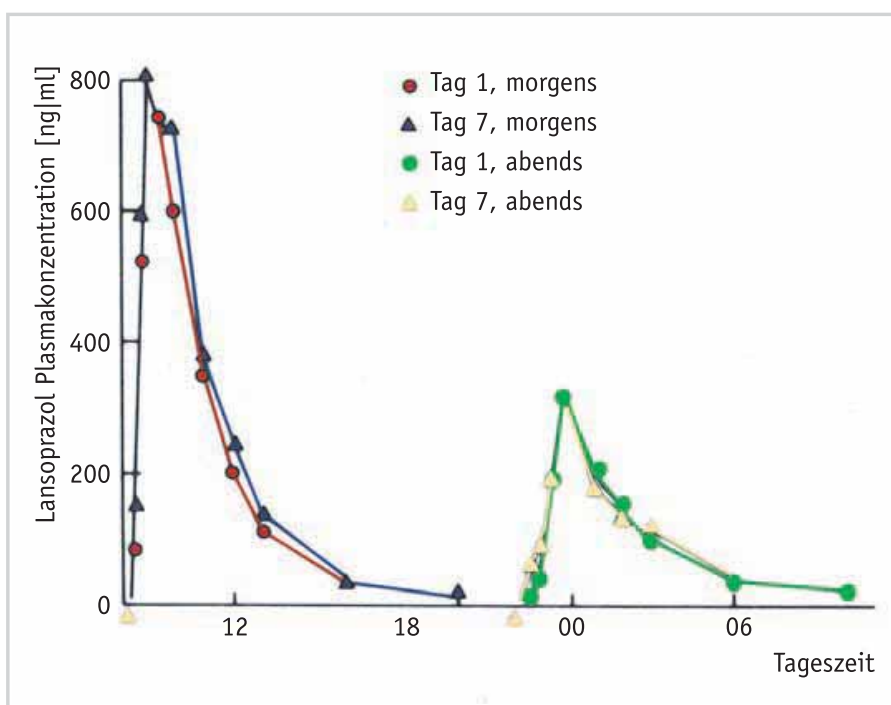
Protonenpumpenhemmer (PPI = proton pump inhibitor) haben in den letzten Jahren die  $H_2$ -Blocker bei der Behandlung des Ulcusleidens verdrängt, da sie wirksamer sind als  $H_2$ -Blocker. Protonenpumpenhemmer entwickeln – im Gegensatz zu  $H_2$ -Blockern – keine Toleranz, was ein entscheidender Vorteil bei ihrem Einsatz ist. Es werden sogar unter chronischer Gabe von PPIs niedrigere Dosen benötigt, um den pH-Wert über 4 zu halten.

**Abb. 8.10:** Intragastrale pH-Werte bei 9 gesunden Probanden, die 30 mg Lansoprazol entweder um 8 Uhr oder 22 Uhr in einer randomisierten, cross-over-Studie erhielten. B (Frühstück), L (Mittagessen) und D (Abendessen), beachte den geringeren Effekt nach abendlicher Gabe. Nach [332]





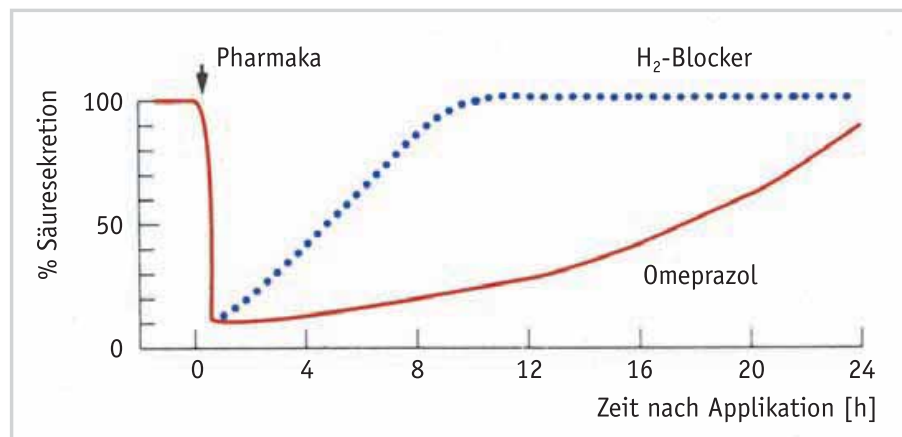
**Abb. 8.11:** Chronokinetik von Omeprazol (40 mg) bei Einnahme am Morgen (links) oder am Abend (rechts), sowohl nach akuter als auch chronischer Gabe. Nach [333]



**Abb. 8.12:** Lansoprazolkonzentrationen nach oraler Einmal- bzw. Mehrfachgabe von Lansoprazol (30 mg) entweder am Morgen (8 h) oder am Abend (22 h). Aus [333]



**Abb. 8.13:** Vergleichende Wirkungsprofile von  $H_2$ -Blockern und Protonenpumpenhemmern. Nach [325]



PPIs erhöhen den intragastralen pH-Wert nach morgendlicher Gabe stärker als nach abendlicher Applikation (siehe Abb. 8.10), im Gegensatz zu den  $H_2$ -Blockern [330, 331]. Alle PPIs sind Prodrugs, die erst im Körper aktiviert werden müssen.

Auch für PPIs wurde gezeigt, dass ihre Pharmakokinetik durch den Einnahmezeitpunkt innerhalb des Tages beeinflusst wird, wie in Abbildungen 8.10 und 8.11 dargestellt [332, 333].

Wie auch schon für viele andere Pharmaka gezeigt (siehe Kap. 3) waren nach Einnahme von Omeprazol (40 mg) am Morgen die maximal erreichten Konzentrationen ( $C_{max}$ ) höher und  $t_{max}$  kleiner (siehe Abb. 8.11) als nach Einnahme am Abend [332], gleiches wurde auch für Lansoprazol gezeigt (siehe Abb. 8.12). Für Lansoprazol wurde darüber hinaus auch eine starke Verminderung der Bioverfügbarkeit nach abendlicher Gabe gefunden, d.h. eine Verminderung der AUC wie Abbildung 8.12 zeigt [333]. Diese könnte möglicherweise durch eine erhöhte Zerstörung von Lansoprazol durch die abendliche höhere Säuresekretion bedingt sein [322, 325].

### ■ Fazit für die Therapie

Zusammengefasst zeigen die chronopharmakologischen Untersuchungen mit  $H_2$ -Blockern und Protonenpumpenhemmern, die wichtige Pharmaka bei säurebedingten Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes sind, dass diese Pharmaka unterschiedliche Tagesprofile aufweisen. Aufgrund ihres unterschiedlichen Angriffspunktes und ihrer unterschiedlichen Kinetik sollten  $H_2$ -Blocker vor allem abends (nocte) eingesetzt werden, während PPIs morgens eingenommen werden sollten (siehe Abb. 8.13). Darauf weist auch die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft beim Einsatz bei Refluxerkrankungen hin [334]. Für  $H_2$ -Blocker wurde eine Toleranzentwicklung nachgewiesen, nicht für PPIs, letztere sind den  $H_2$ -Blockern therapeutisch in der Therapie des Ulcus überlegen.

## 8.4 Chronopharmakologie der Statine

Statine sind Hemmstoffe der 3-Hydroxy-3-Methyl-Glutarat-CoA-Reduktase (HMG-CoA-Reduktase), sie werden als auch CSE-Hemmstoffe bezeichnet. Sie triggern indirekt die Expression von LDL-Rezeptoren in der Leber. Da die Expression der HMG-CoA-Reduktase einem circadianen Rhythmus mit einem mitternächtlichem Maximum unterliegt, sollen sie abends eingenommen werden. Die abendliche Gabe von Lovastatin und Simvastatin senken die LDL-Konzentration stärker als eine morgendliche Gabe (siehe Tab. 8.1). Bei Atorvastatin, das eine lange Halbwertszeit hat, waren tageszeitliche Unterschiede im Hemmeffekt auf die LDL-Konzentration nicht festzustellen [335]. Für Atorvastatin und Pravastatin sind auch eine tageszeitabhängige Kinetik nachgewiesen worden mit höherer C<sub>max</sub>-Werten am Morgen als am Abend [335, 336], die allerdings für die stärkeren Effekte auf die Synthese der HMG-CoA-Reduktase abends nicht verantwortlich sind.

**Tab. 8.1:** Wirkung der CSE-Hemmstoffe Lovastatin, Simvastatin und Atorvastatin auf die Lipidkonzentration bei morgendlicher (a. m.) vs. abendlicher (p. m.) Gabe, Lovastatin und Simvastatin waren nach abendlicher Gabe wirksamer. Nach [337, 338, 335]

Pharmakon	Dosis (mg/d)	Cholesterol	LDL	HDL	Triglyceride
<b>Lovastatin</b>					
a. m. (n=12)	20-40	-21,4	-26,9	(+1,1)	(-15,0)
p. m. (n=12)	20-40	-27,0	-32,2	(±0,0)	(-15,0)
<b>Simvastatin</b>					
a. m. (n=32)	5	-13,7	-19,3	(+2,8)	(+1,7)
p. m. (n=29)	5	-20,7	-28,5	(+5,4)	(-4,9)
<b>Atorvastatin</b>					
a. m. (n=15)	40	-33,1	-47,2	+1,3	-22,8
p. m. (n=15)	40	-34,3	-48,2	+2,3	-26,4

### ■ Fazit für die Therapie

Zusammengefasst unterstreichen diese Befunde, dass Statine generell abends eingenommen werden sollten, um die LDL-Synthese in der Leber optimal zu hemmen. Diese Empfehlung sprechen inzwischen auch alle Arzneimittelhersteller von Statinen aus. Damit hat die Chronopharmakologie der Statine einen weiteren Beitrag zur Verbesserung einer Pharmakotherapie beigetragen.