

Institut für Biochemische Pharmakologie
Universität Innsbruck



Pharmakokinetik

2. Auflage, April 1994

Als **Pharmakokinetik** wird ein Teilgebiet der Pharmakologie bezeichnet, das sich mit der Absorption, Verteilung, Biotransformation und Exkretion von Pharmaka im Organismus beschäftigt. Diese Prozesse bestimmen, gemeinsam mit der verabreichten Dosis, die Konzentration eines Arzneimittels am Wirkort - und somit das Ausmaß der Wirkung - als Funktion der Zeit. **Die Pharmakokinetik beschreibt was der Organismus mit einem Arzneimittel tut.** Im Gegensatz dazu beschreibt die **Pharmakodynamik** was ein Arzneimittel mit dem Körper tut, also seine molekularen Wirkungsmechanismen, biochemischen und physiologischen Effekte.

Der Weg eines Pharmakons an den Wirkort sei an einem einfachen Beispiel demonstriert: Ein Patient mit Vorhofflimmern und Kammertachykardie (rasche Überleitung) wird zur Senkung der Kammerfrequenz mit dem Herzglykosid *Digitoxin* behandelt. Digitoxin wird oral verabreicht. Voraussetzung für seine Wirkung am Herzen ist seine *Resorption* im Magen-Darmtrakt. Aufgrund der hohen Hydrophobizität werden mehr als 90% resorbiert. Über den Pfortaderkreislauf und den großen Kreislauf gelangt es durch *Verteilung* im Organismus einerseits zum Wirkort (dem Herzen), gleichzeitig aber auch an seinen *Eliminationsort*, der Leber (Metabolismus durch microsomale Enzyme).

Therapie-relevante pharmakokinetische Fragen, die sich aus diesem Beispiel ergeben sind in Tabelle 1 aufgezeigt. Sie sollen illustrieren, daß die Kenntnis pharmakokinetischer Grundbegriffe für eine rationale Arzneitherapie erforderlich ist. In den folgenden Kapiteln diskutieren wir die für die quantitative Beschreibung der Prozesse der Resorption, Verteilung und Elimination wichtigen Grundlagen.

Tabelle 1

Fragestellung	Bestimmender Faktor	Pharmakokinetik
Ist Standard-Erhaltungsdosis angebracht?	Alter, Organfunktionen, Begleiterkrankungen	Veränderung von Resorption, Verteilungsvolumen oder Elimination
Wie erklären wir Therapieversager?	Evtl. zu niedriger Plasmaspiegel	Niedrige Bioverfügbarkeit, beschleunigte Elimination
Wie erklären wir toxische Wirkungen?	(Kurzfristig) zu hohe Plasmaspiegel	Verminderte Elimination; zu hohe Erhaltungsdosis, falsches Dosierungsintervall
Wie rasch erfolgt Wirkungseintritt?	Art der Applikation, physikochemische Eigenschaften des Arzneimittels, Galenik	Ist die Gabe einer Loading Dose erforderlich?
Bei Überdosierung: Ist bei Intoxikation eine Beschleunigung der Elimination möglich?	Verteilungsvolumen, Plasmahalbwertszeit, Clearance, Dialyse	Verzögerung der Resorption, Beschleunigung der Elimination, Hämodialyse/Hämo-perfusion

Für unsere pharmakokinetischen Betrachtungen treffen wir folgende Vereinbarungen:

1. Das Ausmaß der Wirkung eines Arzneimittels wird im Regelfall von seiner Konzentration am Wirkort bestimmt. Üblicherweise ist jedoch die Konzentration am Wirkort einer einfachen Messung nicht zugänglich¹. Wir gehen daher davon aus, daß die (leicht meßbare) Plasmakonzentration eines Pharmakons der Konzentration am Wirkort *proportional* ist. Dies erlaubt uns, die Plasmakonzentration als Maß für die zu erwartenden therapeutische (oder toxische) Wirkung heranzuziehen.
2. Im Organismus kann sich ein Pharmakon in verschiedene, durch Diffusionsbarrieren getrennte, Kompartimente unterschiedlicher Lipophilie verteilen (z.B. physiologische Flüssigkeitsräume, Fettgewebe, Muskel). Für viele praktische Betrachtungen ist jedoch eine Unterscheidung verschiedener Kompartimente (mathematisch) zu kompliziert und unnötig. Wir vereinfachen daher den menschlichen Körper zu einem singulären

¹ Wie etwa jener von Beta-Adrenozeptorblockern an Betarezeptoren eines Kardiomyozyten.

Kompartiment mit homogener Struktur. In diesem Fall sprechen wir von einem Ein-Kompartiment-Modell (One-Compartment-Modell).

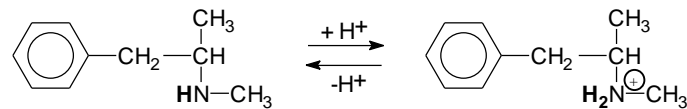
1. Resorption

Definition: Eine Substanz wird **resorbiert**, wenn sie auf einem beliebigen Weg aus dem *Körperaußenraum* (dazu gehören auch die nach außen offenen Körperhöhlen) in das Blut gelangt.

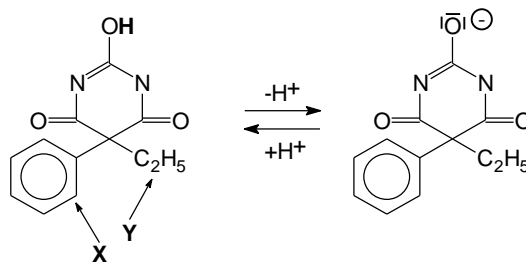
Mechanismen: Um resorbiert zu werden, muß eine nicht direkt in das Blut injizierte Substanz Zellmembranen (Biomembranen) passieren. Ausmaß und Geschwindigkeit dieses *passiven Diffusionsprozesses* werden durch die physikochemischen Eigenschaften der Substanz bestimmt: Löslichkeit am Ort der Resorption (z.B. im Darminhalt), Molekulargewicht, Ionisationsgrad und Lipidlöslichkeit.

Ungeladene Pharmaka sind meistens lipidlöslich und können so - im Gegensatz zu geladenen Substanzen - Membranen rasch überqueren. Pharmaka wie Digoxin oder Chloramphenicol sind *nicht ionisierbar* und existieren daher nur in der ungeladenen Form. Viele Pharmaka sind *ionisierbar* und können daher sowohl in geladener als auch neutraler Form bestehen. Das Verhältnis beider Formen wird durch den jeweiligen pH bestimmt.

Eine basische Verbindung (Beispiel: Amphetamin) mit einem pK_a -Wert von 8.5 liegt bei einem pH-Wert von 8.5 zu je 50% in der geladenen und ungeladenen Form vor (Gleichung von Henderson-Hasselbalch). Dieses Gleichgewicht wird bei schwachen Basen durch *pH-Erniedrigung* (also Erhöhung der H^+ -Ionenkonzentration) zugunsten der geladenen Form verschoben. Bei einem pH von 7.5 liegen 90%, bei pH 6.5 99% in der geladenen Form vor:



Entsprechend wird die Tendenz einer schwachen Säure (Beispiel: Phenobarbital, $pK_a = 7.3$), Protonen abzugeben bei zunehmender H^+ -Ionenkonzentration vermindert, der Anteil der geladenen Form nimmt ab. Bei pH-Werten von 6.3 und 5.3 liegen 90% bzw. 99% in der ungeladenen Form vor.



Nur die ungeladene Form kann Biomembranen durch passive Diffusion rasch überqueren. Die Lipophilie der ungeladenen Form verschiedener Barbiturate wird wiederum von der Hydrophobizität der Substituenten X und Y bestimmt.

Einige Pharmaka sind *permanent geladen* und liegen pH-unabhängig immer geladen vor (z.B.: Heparin [sauer, negative Ladung]; Suxamethonium [basisch, positive Ladung]).

Seltener erfolgt *aktiver Transport* (energieverbrauchend, sättigbar, auch gegen elektrochemischen Gradienten) oder *erleichterte Diffusion* (nicht energieverbrauchend, nicht gegen elektrochemischen Gradienten) durch Carrier-Systeme. Solche Systeme sind vor allem bei der Exkretion von Pharmaka (Hepatozyten, Nierentubuluszellen) von Bedeutung. In

manchen Fällen kann Diffusion durch **interzelluläre** Poren erfolgen, wie z.B. bei der Passage von Pharmaka durch Kapillarendothel (Ausnahme: *keine* Poren im ZNS; wichtig: *Filtration* durch Poren im Glomerulus der Niere).

Bioverfügbarkeit: Für die klinische Praxis relevant ist der Begriff der Bioverfügbarkeit. **Unter Bioverfügbarkeit versteht man jenen Anteil der verabreichten Dosis eines Pharmakons, der systemisch verfügbar wird.** Definitionsgemäß ist die Bioverfügbarkeit bei intravasaler (z.B. i.v.) Gabe 100% (Bioverfügbarkeitsfaktor $F = 1$). Bioverfügbarkeitswerte können entsprechenden Tabellen entnommen werden.

Die Bioverfügbarkeit ist abhängig von:

1. der galenischen Zubereitung. Pharmazeutische Faktoren (wie z.B. Partikelgröße, Lösungsvermittler, Tablettengröße, Tablettendichte, usw.) bestimmen Geschwindigkeit und Ausmaß der Freisetzung des Wirkstoffs aus einer Zubereitung

Diese Tatsache wurde schon vor 100 Jahren vom berühmten Arzt Sir Lauder Brunton erkannt. Er soll folgendes gelehrt haben: " A very unfortunate case occurred some time ago in a doctor who had prescribed aconitine (Anm: Aconitine ist ein therapeutisch nicht mehr verwendetes Pflanzenalkaloid) to a patient and gradually increased the dose. He thought he was quite certain that he knew what he was doing. The druggist's supply of acotinine ran out, and he procured some new aconitine from a different maker. This turned out to be many times stronger than the other and the patient unfortunately became very ill. The doctor said, ' It cannot be the medicine', and to show that he was true, he drank off a dose himself with the result that he died. So you must remember the difference in the different preparations of acotinine."

Ein gut dokumentiertes Beispiel ist für Digoxin in Abbildung 1 illustriert.

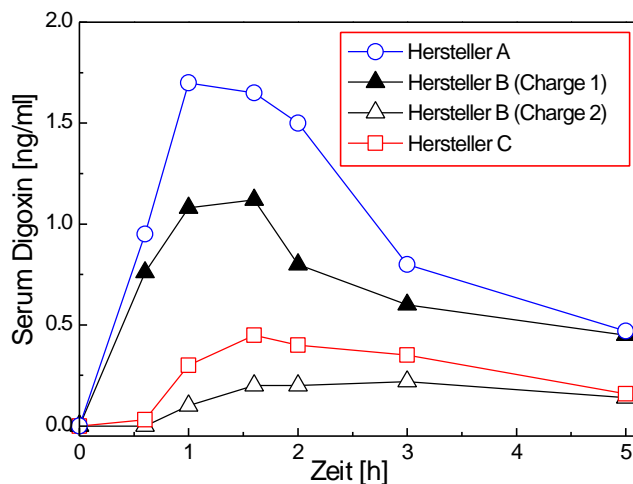


Abbildung 1: Abhängigkeit der oralen Bioverfügbarkeit von der galenischen Zubereitung: Digoxin-Präparate verschiedener Hersteller bzw. verschiedene Chargen desselben Herstellers wurden an gesunde Versuchspersonen verabreicht. Trotz Gabe derselben Dosis von Digoxin wurden aufgrund unterschiedlicher Wirkstoff-Freisetzung verschiedene Plasmaspiegel erhalten. Als Maß für die Bioverfügbarkeit kann die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve herangezogen werden (sh. Text). Beachte, daß toxische Wirkungen ab Konzentrationen von 1.7 ng/ml beobachtet werden. Nach: Lindenbaum et al., *New Engl. J. Med.* 285: 1344 (1971).

2. der Applikationsform: meist < 100% bei oraler Applikation.
3. lokalen Faktoren: Erbrechen oder Diarrhoe können die Kontaktzeit mit der Resorptionsoberfläche des Darms verkürzen; gleichzeitige Verabreichung anderer Pharmaka oder von Speisen können die Resorption begünstigen oder verzögern.

Kaziumionen in Kalzium-haltigen Speisen (Milchprodukte) oder Arzneimitteln (z.B. Antazida) führen zur Bildung unlöslicher Komplexe mit Tetracyclin-Antibiotika. Der Lipidsenker Colestyramin (sh. Kapitel Lipidstoffwechsel) ist ein unlöslicher Anionenaustauscher, der bei gleichzeitiger oraler Gabe die Resorption von Digitalisglykosiden, Cumarinderivaten, Thiazid-Diuretika und Schilddrüsenhormonen vermindert.

4. "First-Pass-Effekt": Unter First-Pass-Effekt versteht man die substanzielle Erniedrigung der Bioverfügbarkeit eines Pharmakons durch die metabolische Funktion der Leber (und/oder des gastrointestinalen Epithels) vor Erreichen der systemischen Zirkulation.

Damit kann die niedrige orale Bioverfügbarkeit vieler Arzneimittel erklärt werden. Nitroglycerin besitzt aufgrund des hohen First-Pass-Effekts nur eine orale Bioverfügbarkeit von 5% ($F=0.05$) und muß daher unter Umgehung des Pfortaderkreislaufs appliziert werden (meist sublingual: $F=0.55$). Propranolol und Verapamil unterliegen ebenfalls starkem First-Pass-Metabolismus ($F=0.25$). Das Fehlen toxischer Metaboliten ermöglicht trotzdem eine orale Therapie mit diesen Pharmaka. Entstehung toxischer Metaboliten macht hingegen eine orale Therapie mit dem Antiarrhythmikum Lidocain ($F=0.35$) unmöglich.

Bestimmung der Bioverfügbarkeit: Die Bioverfügbarkeit kann wie folgt relativ einfach bestimmt werden.

1. Bei Substanzen, die quantitativ renal eliminiert werden kann die ausgeschiedene Menge, z.B. nach einmaliger Gabe, im Harn bestimmt werden. Die Bioverfügbarkeit entspricht:

$$F = \frac{\text{Menge}_{\text{ausgeschieden}}}{\text{Menge}_{\text{zugeführt}}}$$

2. Die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC, area under curve) dient als Maß für die Bioverfügbarkeit (Abbildung 1). Für i.v. Gabe gilt $F=1$. F kann damit als Verhältnis der AUC nach z.B. oraler Gabe (AUC_{Or}) und i.v. Gabe berechnet werden

$$F = \frac{AUC_{\text{Or}}}{AUC_{\text{iv}}}$$

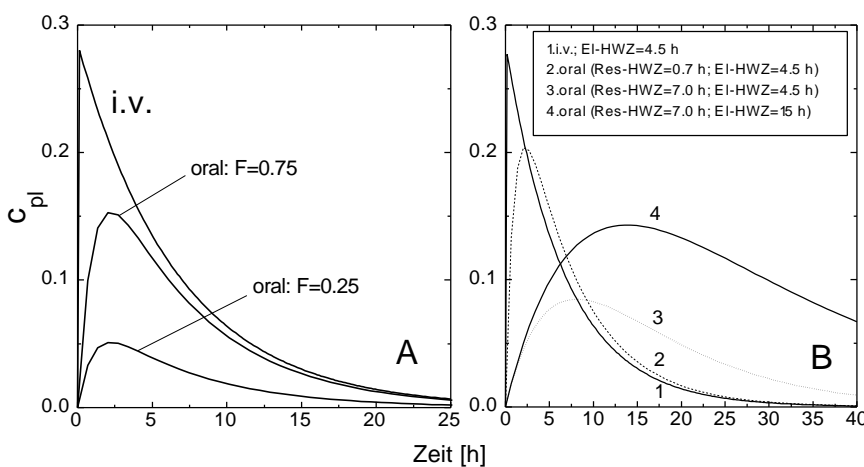


Abbildung 2: Plasma-Konzentrations-Zeit-Kurven. **A.** Unterschiedliche orale Bioverfügbarkeit. Die AUC's bei oraler Gabe einer Substanz entsprechen 75% bzw. 25% der AUC nach i.v. Gabe derselben Dosis. **B.** Abhängigkeit des Plasmakonzentrationsverlauf von der Resorptions- und Eliminationshalbwertszeit (EI-HWZ). Die Kurven wurden mit Hilfe der angegebenen Halbwertszeiten berechnet. Beachte: Protrahierter Verlauf mit späterem und niedrigerem Maximum bei langsamer Resorption. späteres und höheres Maximum bei Verlangsamung der Elimination. c_{pl} Plasmakonzentration.

Bioverfügbarkeitswerte werden in pharmakokinetischen Studien an gesunden Probanden erhoben und sind nicht immer auf den Patienten übertragbar. Schlechte Bioverfügbarkeit kann für Therapieversagen verantwortlich sein. Die Bestimmung ist in speziellen Situationen angezeigt.

Abbildung 2B verdeutlicht die Abhängigkeit des nach einmaliger Applikation erreichten maximalen Plasmaspiegels von Resorptions- und Eliminationsgeschwindigkeit. Rasche Anflutung des Pharmakons im Körper (kleine Resorptions-HWZ z.B. bei i.v. Applikation) bewirkt hohe Plasmaspiegel, das Maximum wird früh erreicht. Langsamere Resorptionsgeschwindigkeit bewirkt niedrigere Plasmaspiegel, die Zeit bis zum Erreichen des Maximums wird verlängert. Diese Effekte können sowohl erwünscht als auch unerwünscht sein: In der Intensivmedizin ist ein rascher Wirkungseintritt bei i.v. Injektion oft erwünscht. Rasche Anflutung kann jedoch auch das Eintreten unerwünschter Wirkungen begünstigen

(z.B. Bradykardie bei zu rascher i.v. Gabe von Beta-Adrenozeptorenblockern, Atemdepression bei Morphin - Injektion). Ein protrahierter Plasmaspiegelverlauf durch verzögerte Resorption kann durch eine entsprechende galenische Zubereitung erreicht werden (Retard-Präparate).

Retard-Präparate werden vor allem für Pharmaka mit kurzer Wirkdauer entwickelt, die zur Erhaltung eines therapeutisch wirksamen Spiegels mehrmals täglich (> 3-4 mal) verabreicht werden müssen. Mehrere Nachteile von Retard-Präparaten sind jedoch grundsätzlich zu beachten. So wurden starke individuelle Schwankungen in der Bioverfügbarkeit für einige Retard-Präparate beschrieben (z.B. für Nifedipin). Lange Wirkdauer kann in besonderen Fällen unerwünscht sein (Therapie mit Langzeit-Nitrat).

Gefährlich kann sich eine Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit auswirken (verursacht z.B. durch eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion). Bei gleicher Resorptionsgeschwindigkeit werden höhere Plasmamaximalspiegel erreicht.

Tabelle 2: Wichtige Applikationsformen für die systemische Verabreichung

Applikationsform	Resorption	Bedeutung	Kommentar
i.v.	Umgehung von Resorption (F= 1)	Genaue Dosierung möglich; auch große Applikationsvolumina; rascher Wirkungseintritt	Nicht geeignet für wasserunlösliche Substanzen Rasche Anflutung im Körper mit erhöhter Gefahr unerwünschter Wirkungen
s.c.	Resorptionsgeschwindigkeit abh. von Zubereitung (vgl. Insulin-Präparate)	Auch für wasserunlösliche Suspensionen; Applikation durch Patienten selbst möglich	Ungeeignet für größere Volumina und irritable Substanzen
i.m.	Verlässlichere und raschere Resorption als bei s.c. Gabe	Evtl. auch für irritable Substanzen	Nicht bei antikoagulierten Patienten; Freisetzung von Muskelenzymen kann mit diagnostischen Tests (Kreatinkinase) interferieren
rektal	Z.T. Umgehung des Pfortader-Kreislaufs	Bei Erbrechen, Schluckstörungen, mangelnder Kooperation (Kinder)	Variable Resorption
sublingual	Umgehung des Pfortader-Kreislaufs	Bei hohem First-Pass Effekt; rascher Wirkungseintritt	
oral	Pfortader-Kreislauf	Nicht-invasiv	Orale Bioverfügbarkeit variabel; First-Pass-Effekt

2. Verteilung

Nach Resorption oder Injektion eines Pharmakons erfolgt seine Verteilung im Organismus. Das Volumen, in dem sich ein Pharmakon verteilt (als Verteilungsvolumen, V_d , volume of distribution, bezeichnet), bestimmt letztlich seine Konzentration im Plasma. Verteilt sich ein Pharmakon ausschließlich im Blutgefäßsystem, so wird seine Plasmakonzentration hoch sein. Mit zunehmender Tendenz einer Substanz, das Blutgefäßsystem zu verlassen, sinkt auch ihre Plasmakonzentration.

$$\text{Es gilt: Konzentration im Plasma} = \frac{\text{injizierte Dosis}}{\text{Volumen}}; c_{pl} = \frac{D}{V_d} \quad (1)$$

Das V_d stellt eine Beziehung zwischen Plasmakonzentration und der applizierten Menge eines Pharmakons her und ist damit von praktischer Bedeutung. Die aus Tabellen zu entnehmenden Werte für V_d stellen meistens nur ein scheinbares Volumen dar.

Das V_d eines Pharmakons wird maßgeblich von seinen physikochemischen Eigenschaften bestimmt. Heparin ist ein komplexes lineares Polysaccharid. Sein hohes Molekulargewicht (10.000-20.000) erlaubt keinen effizienten Durchtritt zwischen Kapillarendothelien (interzelluläre Diffusion, s.o.), seine negative Ladung hindert es an der Diffusion durch biologische Membranen. Daher verteilt es sich ausschließlich im Plasma.

Dies können wir sehr einfach wie folgt objektivieren: Einem 70 kg schweren Patienten wird eine definierte Menge Heparin injiziert. Wir warten kurz die Verteilung ab, vernachlässigen zwischenzeitlich erfolgte Elimination, und bestimmen die Plasmakonzentration.

$$V_d \text{ läßt sich daher berechnen als: } V_d = \frac{D}{c_{pl}} \quad (2)$$

Wie zu erwarten entspricht im Fall von Heparin der errechnete Wert des Verteilungsvolumens (0.058 l/kg KG, 4.1 l/70 kg KG, sh. Tabelle 3) etwa dem des Plasmavolumens (0.04 l/kg KG, 2.8 l/70 kg KG).

Diesselbe Berechnung können wir mit Amikacin nach i.v. Applikation durchführen. Dieses kationische Aminoglykosidantibiotikum besitzt eine polare Struktur (Polykation), dies ein Eindringen in Zellen verhindert. Aufgrund seines kleinen Molekulargewichts kann es das Gefäßsystem aber verlassen. Das wie oben errechnete V_d (sh. auch Tabelle 3) entspricht daher etwa dem Extrazellulärraum (0.2 l/kg KG, 14l/70 kg KG). Ethanol ist ungeladen, membranpermeabel und verteilt sich gleichmäßig in hydrophilen Kompartimenten. Sein Verteilungsvolumen entspricht daher dem Gesamtkörperwasser (0.54 l/kg KG).

In diesen Beispielen korreliert der Wert des Verteilungsvolumens mit einem physiologischen Flüssigkeitskompartiment. Die meisten Pharmaka sind jedoch ausreichend hydrophob, um Membranbarrieren leicht zu überwinden, und sich auch in hydrophoben Kompartimenten (Biomembranen, Fettgewebe) zu verteilen und sogar **anzureichern**. Nach erfolgter Verteilung ist ihre Plasmakonzentration daher **klein**. Berechnen wir nun wie oben (Gleichung (2)) das Verteilungsvolumen, so erhalten wir unphysiologisch hohe Werte (z.B. für Amiodarone, Propranolol, Tabelle 3). Dies beruht auf der Tatsache, daß wir den Körper als Ein-Kompartiment-Modell betrachten, also annehmen, daß im gesamten Verteilungsvolumen die Konzentration des Pharmakons der Plasmakonzentration entspricht.

Das Verteilungsvolumen ist jenes Volumen, welches nötig wäre, um die applizierte Menge eines Pharmakons in einer Konzentration wie im Plasma zu enthalten. Es ist als fiktives Volumen anzusehen, das für jedes Pharmakon in pharmakokinetischen

Untersuchungen bestimmt werden kann. Seine praktische Bedeutung liegt darin, daß es uns ermöglicht, eine einfache Beziehung zwischen Plasmakonzentration und applizierter Menge herzustellen.

Faktoren, die ein *großes* Verteilungsvolumen begünstigen sind

- hohe Lipophilie
- ausgeprägte Gewebsbindung

Faktoren, die ein *kleines* Verteilungsvolumen begünstigen sind

- geringe Lipophilie
- hohe Plasmaeiweißbindung
- großes Molekulargewicht

Dies sei am Beispiel der Digitalisglykoside Digoxin und Digitoxin illustriert. Digoxin ist etwas hydrophiler als Digitoxin. Es besitzt daher eine etwas geringere orale Bioverfügbarkeit ($F=0.70$ vs. $F=0.95$). Für Digoxin würde man daher auch ein kleineres Verteilungsvolumen erwarten. Tatsächlich ist jedoch das Verteilungsvolumen für Digoxin *größer* als für Digitoxin. Dies erklärt sich durch die hohe Plasmaeiweißbindung von Digitoxin (nur die freie Form unterliegt der Verteilung außerhalb des Gefäßsystems) und die ausgeprägte Gewebsbindung von Digoxin.

Tabelle 3: Verteilungsvolumina verschiedener Wirkstoffe

Pharmakon	Vd in [l]	
	pro kg KG	pro 70 kg KG
Heparin	0.058	4.06
Azetylsalizylsäure	0.15	10.5
Ceftriaxon	0.16	11.2
Amikacin	0.27	18.9
Digitoxin	0.54	37.8
Ethanol	0.54	37.8
Phenobarbital	0.54	37.8
Caffeine	0.61	42.7
Captopril	0.81	56.7
Diazepam	1.1	77
Lidocain	1.1	77
Morphin	3.3	231
Propranolol	4.3	301
Verapamil	5.0	406
Imipramin	23	1610
Amiodarone	66	4620

Das Verteilungsvolumen ist wichtig

1. zur Berechnung einer **Loading Dose (Sättigungsdosis)**. Wir verwenden Vd um aus Gleichung (1) die Dosis eines Pharmakons zu berechnen, die wir applizieren müssen, um einen gewünschten (therapeutischen) Plasmaspiegel einzustellen:²

$$D = C_{pl} \times Vd$$

Ein Patient (70 kg KG) mit akutem Myokardinfarkt soll aufgrund plötzlich auftretender lebensbedrohlicher Kammertachykardie mit dem Klasse I Antiarrhythmikum Lidocain behandelt werden. Um rasch den therapeutischen Spiegel von 1.5 mg/l zu erreichen soll eine Loading-Dose (D) i.v. injiziert werden. Zu ihrer Berechnung entnehmen wir

²Bei oraler Gabe ist um den Bioverfügbarkeitsfaktor F zu korrigieren: $D = \frac{C_{pl} \times Vd}{F}$

aus einer Tabelle (Tabelle 3) ein Verteilungsvolumen von Lidocain von 1.1 l/kg KG (77 l/70 kg KG):

$$D \text{ (mg)} = c_{pl} \left(\frac{\text{mg}}{\text{l}} \right) \times V_d \text{ (l)}$$
$$D = 1.5 \times 77 \text{ mg} = 115,5 \text{ mg} (\equiv 1.6 \text{ mg/kg KG})$$

Der therapeutische Spiegel kann anschließend durch Gabe einer oralen oder - wie im vorliegenden Beispiel - einer parenteralen Erhaltungsdosis (sh. Abschnitt Elimination) aufrecht erhalten werden.

2. zur Berechnung der im Körper vorhandenen Pharmakonmenge (gemäß Gleichung (1))
3. zur Abschätzung des Nutzens extrakorporaler Elimination (Hämodialyse und Hämo-perfusion; sh. Abschnitt "extrakorporale Elimination")
4. zur Abschätzung der Eliminationshalbwertszeit bei bekannter Clearance (sh. Abschnitt "Elimination")

3. Elimination

Mit seiner Verteilung im Organismus gelangt das Pharmakon in Organe, in denen es eliminiert wird.

Elimination erfolgt durch

- Metabolismus (hs. in Leber, Niere, Lunge, Gastrointestinaltrakt)
und
- Exkretion (Niere, Leber)

Polare Pharmaka können bei Fehlen eines aktiven Transportmechanismus intrazelluläre Enzymsysteme (z.B. in der Leber) nur langsam erreichen. Wegen ihrer schlechten Membranpermeabilität werden sie nach glomerulärer Filtration kaum rückresorbiert und können daher renal meist effizient eliminiert werden (Beispiel: Penicillin, Aminoglykoside). Rückdiffusion aus dem Primärharn erschwert hingegen die renale Elimination *hydrophober* Pharmaka. Diese erreichen jedoch leicht intrazelluläre Enzymsysteme, wo sie in hydrophilere, durch Exkretion eliminierbare Metaboliten umgewandelt werden.

Hydrophobe Pharmaka (z.B. Phenytoin, Digitoxin, Rifampicin) werden auch nach Sekretion in die Galle wieder rückresorbiert. Man spricht von einem "entero-hepatischen Kreislauf"³.

Metabolismus (Biotransformation): Die Biotransformation körperfremder Stoffe (Xenobiotika) bewirkt:

- Inaktivierung von Pharmaka oder Toxinen ("Entgiftung"; "Giftung" zu toxisch wirksamen Formen oder Kanzerogenen ist möglich)
- Aktivierung von Pharmaka (Konversion sog. Prodrugs zur aktiven Form)

Als **Prodrugs** werden Pharmaka bezeichnet, aus welchen nach Resorption im Organismus durch Metabolismus die eigentliche Wirksubstanz freigesetzt wird. Damit kann zum Beispiel eine höhere orale Bioverfügbarkeit erreicht werden. So wird durch eine Serumesterase Enalaprilat (Wirkform) aus Enalapril (Prodrug) freigesetzt. Während Enalaprilat nicht resorbiert wird (freie Carboxylgruppe!), besitzt Enalapril eine gute orale Bioverfügbarkeit (F=0.5). Enalaprilat wird auch bei i.v. Gabe verwendet. Weitere Beispiele für Prodrugs sind Nitrate, Lovastatin und Molsidomin.

³ Entero-hepatischer Kreislauf wird auch für körpereigene Substanzen beobachtet, wie z.B. Gallensalze (=Salze der Glyzin oder Taurin-Konjugate der Gallensäuren), Östrogene, Thyroxin, Vitamin A.

- Konversion hydrophober Substanzen zu hydrophileren Metaboliten (geringeres Verteilungsvolumen, leichtere renale Elimination).

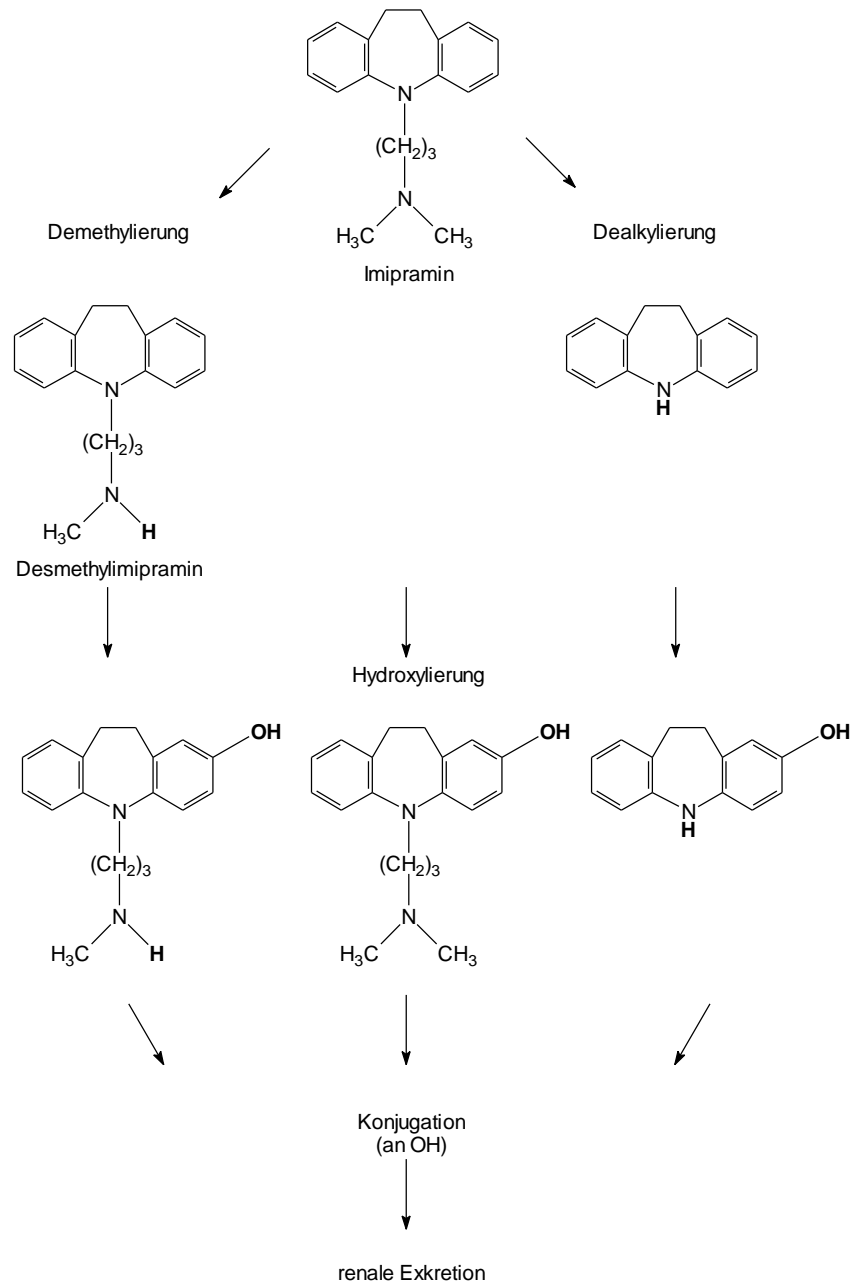


Abbildung 3: Beispiel für Arzneimittelmetabolismus. Phase I und Phase II-Reaktionen.

Die für die Biotransformation vieler Pharmaka wichtigen Enzyme sind im glatten endoplasmatischen Retikulum der Leber (in geringerem Ausmaß auch in Niere, Lunge und gastrointestinalem Epithel) lokalisiert ("mikrosomale Enzyme"). Die chemischen Reaktionen werden in zwei Klassen, sog. Phase I und Phase II-Reaktionen, eingeteilt.

- Phase I-Reaktionen: Dazu gehören vor allem Oxidation (hs. durch das Cytochrom P450 Monooxygenase System), Reduktion und Hydrolyse (z.B. Esterasen, Abbildung 3).
- Phase II-Reaktionen werden auch als Konjugationsreaktionen bezeichnet. Dazu zählen Konjugation von Pharmaka oder ihren Metaboliten mit endogenen (wasserlöslichen) Substraten, wie Glukuronsäure (Glukuronidierung), Sulfat, Azetat oder Aminosäuren (Glyzin,

Taurin). Konjugierung führt meist zum völligen Verlust biologischer Aktivität. Häufig erfolgt die Konjugierung an durch Phase I-Reaktionen entstandene aktive Gruppen (Abbildung 3).

Clearance: Der zum Verständnis der Elimination wichtige Begriff ist der Begriff der Clearance. **Unter (Plasma-)Clearance verstehen wir jenes (Plasma-)Volumen, das pro Zeiteinheit vollständig von Pharmakon befreit wird.** Die Clearance wird daher in der Einheit [l/min] oder [l/min pro kg KG)] angegeben⁴. Jede Form der Elimination (Biotransformation, Exkretion) bewirkt Clearance einer Substanz aus dem Organismus. Die Gesamtkörper-Clearance setzt sich aus der Summe der Clearance der verschiedenen Organe zusammen:

$$Cl_{ges} = Cl_{renal} + Cl_{hepatisch} + Cl_{sonstwo}$$

Ein Eliminationsorgan (z.B. die Leber) kann wie ein Filter für ein Pharmakon betrachtet werden: Im einströmenden Plasma ist die Pharmakonzentration höher als im Ausstromteil. Tabelle 4 soll dies verdeutlichen.

Tabelle 4

Konzentration Einstrom [mg/l]	Konzentration Ausstrom [mg/l]	Durchfluß [l/min]	Clearance [l/min]
5	0	1	1
0.05	0	1	1
5	0	5	5
1	0	5	5
5	2.5	5	2.5

Man sieht, daß Clearance auch ausgedrückt werden kann als:

$$Cl = E \times \Phi$$

E ist die Extraktion ("Filtereffekt"), definiert ist als $E = \frac{C_{Einstrom} - C_{Ausstrom}}{C_{Einstrom}}$ und Φ die Durchflußgeschwindigkeit.

Clearance gibt also ein gereinigtes **Volumen** an und nicht die entfernte Menge! Die Clearance beträgt 50% des Durchflußvolumens, wenn die Konzentration auf die Hälfte sinkt, *unabhängig von der Ausgangskonzentration. Wir erkennen, daß Clearance nie größer sein kann, als der Durchfluß durch den Filter.*

Die Clearance von Pharmaka (meist hydrophobe Substanzen, wie z.B. Propranolol, Morphin, Diltiazem), die bei einer Leberpassage annähernd komplett aus dem Plasmastrom entfernt werden, nähert sich daher dem hepatischen Plasmafluß (12 ml/min/kg KG) kann ihn jedoch nicht überschreiten. Die Clearance renal eliminerter Pharmaka (Beispiel: Aminoglykosidantibiotika) kann die glomeruläre Filtrationsrate (2 ml/min/kg KG) nur überschreiten wenn das Pharmakon zusätzlich tubulär sezerniert wird (wie z.B. bei einigen Cephalosporinen).

Elimination nach einer Reaktion 1. Ordnung: Auf der Basis des Begriffs der Clearance betrachten wir nun in Tabelle 5 die Elimination als Funktion der Zeit. Wir verfolgen die Elimination eines Pharmakons nach i.v. Injektion. Gewicht des Patienten (70 kg), Clearance (1 l/min/70 kg) und Verteilungsvolumen (100 l/70 kg) sind bekannt. Aus der applizierten Menge und dem Verteilungsvolumen läßt sich nach Gleichung (1) die initiale Plasmakonzentration (c_{p1}) berechnen. Die Clearance gibt uns das pro Zeit gereinigte Plasmavolumen an, woraus sich die pro Zeit *eliminierte* Menge errechnen läßt.⁵ Die im Körper verbliebene Menge verteilt sich wieder im selben Verteilungsvolumen, die

⁴ Wir kennen den Begriff Clearance bereits aus der Nierenphysiologie. Die Kreatinin-Clearance gibt das von Kreatinin befreite Plasmavolumen (entspricht der glomerulären Filtrationsrate) an und ist ein Maß für die Nierenfunktion. Beachte jedoch, daß die Pharmakon-Clearance sich nicht nur auf die renale Elimination beschränkt.

⁵ Wir ignorieren hier zur einfacheren Berechnung, daß im gewählten Zeitintervall von 10 min c_{p1} konstant abnimmt.

Plasmakonzentration nimmt ab. Dadurch sinkt bei konstanter Clearance die pro Zeit eliminierte *Menge*.

Tabelle 5:

Zeit	eliminierte Menge [mg]	Menge im Körper [mg]	Vd [l]	c _{pl} [mg/l]	Cl [l/min]	eliminiert pro 10 min
0		500	100	500/100=5	1 (=10l/10 min)	50
10	50	450	100	450/100=4.5	1	45
20	50+45=95	405	100	405/100=4.05	1	40.5
30	95+40.5=135.5	364.5	100	364/100=3.64	1	36.4
40	135.5+36.4=171.9	328.1	100	328/100=3.28	1	32.8
50	171.9+32.8=204.7	295.3	100	295.3/100=2.95	1	29.5
60	204.7+29.5=234.2	265.8	100	265.8/100=2.66	1	26.6
70	234.2+26.6=260.8	239.2	100	239/100=2.39	1	23.9
usw.

Die Darstellung der Daten als Plasmakonzentrations-Zeitkurve (Abbildung 4) zeigt, daß der Abfall exponentiell, mit einer bestimmten *Eliminationshalbwertszeit* (HWZ) erfolgt. Man spricht von einer Reaktion 1. Ordnung. Beachte, daß pro Zeiteinheit nicht eine konstante Menge, sondern ein konstanter Anteil (etwa 10% in diesem Beispiel) eliminiert wird. Bei hohen Plasmakonzentrationen wird daher eine größere Menge pro Zeit eliminiert als bei niedriger Plasmakonzentration. Elimination 1. Ordnung setzt voraus, daß Enzymsysteme nicht gesättigt sind. Die Elimination der meisten, aber nicht aller Pharmaka erfolgt im therapeutischen Konzentrationsbereich nach einer Reaktion 1. Ordnung. Aus dem exponentiellen Kurvenverlauf kann abgeleitet werden, daß 97% einer Substanz *nach 5 Eliminationshalbwertszeiten* ausgeschieden sind.

Bei Sättigung der Enzymsysteme erfolgt Elimination nach einer Reaktion 0. Ordnung. Hier wird pro Zeiteinheit eine konstante Menge ausgeschieden. Ein bekanntes Beispiel dafür ist Ethanol. Eine Elimination 1. Ordnung kann bei sehr hohen Plasmaspiegeln durch Enzymsättigung in 0. Ordnung übergehen (Beispiel: Phenytoin).

Plasmahalbwertszeit: Die Eliminationshalbwertszeit (Plasmahalbwertszeit) korreliert meistens mit der Wirkhalbwertszeit. Es gibt jedoch Ausnahmen. So kann bei irreversibler Inhibition eines Enzyms (Protonen-Pumpe durch Omeprazol, Cyclooxygenase durch Acetylsalizylsäure) die Wirkhalbwertszeit im Vergleich zur Plasmahalbwertszeit deutlich verlängert sein ("Hit and Run"- drugs).

Statt der Eliminationshalbwertszeit kann auch die Eliminationskonstante, k_{el} , angegeben werden. HWZ und k_{el} stehen wie folgt in Beziehung :

$$k_{el} = \frac{0.7}{HWZ} \text{ oder } HWZ = \frac{0.7}{k_{el}} \quad (3)$$

Aus Tabelle 5 geht hervor, daß die eliminierte Menge bei konstanter Clearance abhängig ist von der Plasmakonzentration. Ein Extremfall wäre gegeben, wenn ein theoretisch gut in der Leber metabolisierbares Pharmakon sich zu 100% im Fettgewebe verteilen würde. Hier wäre gem. Gleichungen (1) und (2) das Verteilungsvolumen unendlich groß, die Plasmakonzentration unendlich klein und somit eine Elimination unmöglich. Dieses Beispiel soll illustrieren, daß Substanzen mit großem Verteilungsvolumen (also geringer Tendenz, sich im Plasma zu verteilen) langsamer eliminiert werden können. Die Eliminationshalbwertszeit bzw.

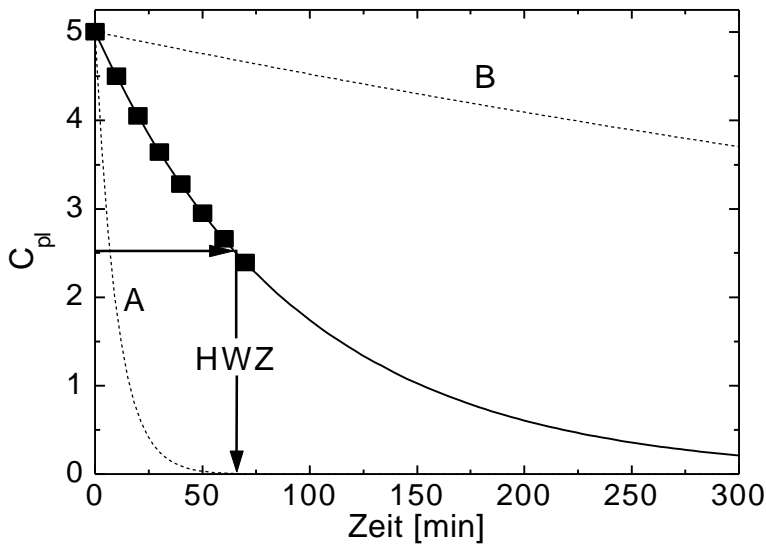


Abbildung 4: Elimination nach einer Reaktion 1. Ordnung. Der Kurvenverlauf ist exponentiell. Die Steilheit der e-Funktion wird durch die Eliminationskonstante bestimmt. In unserem Beispiel beträgt $k_{el}=0.01 \text{ min}^{-1}$. Die Kurven A und B illustrieren den Kurvenverlauf für $k_{el}=0.1 \text{ min}^{-1}$ (A, rasch) und $k_{el}=0.001 \text{ min}^{-1}$ (B, langsam). HWZ kennzeichnet die Plasmahalbwertszeit. Die Plasmakonzentration ($C_{pl, t}$) zum Zeitpunkt t kann wie folgt aus der Ausgangskonzentration (C_{Beginn} zum Zeitpunkt 0) berechnet werden:

$$C_{Pl} = C_{\text{Beginn}} \times e^{-k_{el} \times t}$$

k_{el} werden also nicht nur von der Clearance, sondern auch vom Verteilungsvolumen bestimmt. Folgender praktischer Zusammenhang kann abgeleitet werden:

$$k_{el} = \frac{Cl}{Vd} \text{ oder } HWZ = \frac{0,7 \times Vd}{Cl} \quad (4)$$

Steady-State und Erhaltungsdosis: Bei einer Dauertherapie mit einem Pharmakon werden gleichbleibende Dosen in einem konstanten *Dosisintervall* (T) verabreicht, um einen therapeutisch wirksamen Spiegel aufrecht zu erhalten. Man spricht von einer Therapie mit der *Erhaltungsdosis*. Der zu erwartende Plasmaspiegelverlauf ist in Abbildung 5 illustriert.

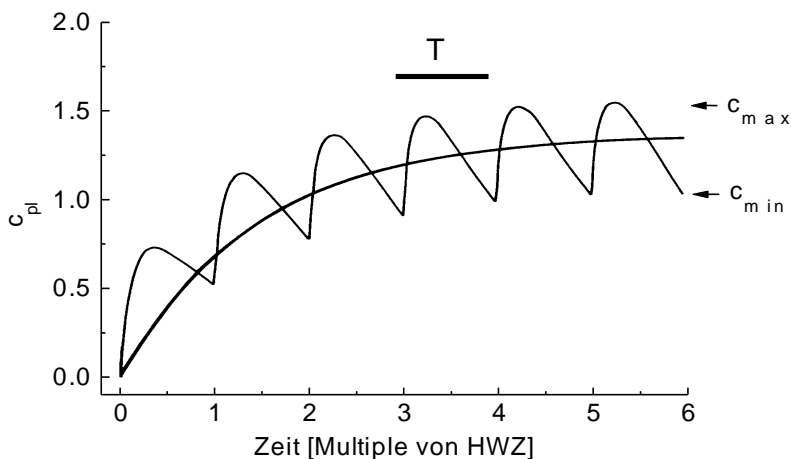


Abbildung 5: Plasmaspiegel-verlauf bei kontinuierlicher (glatte Kurve) und diskontinuierlicher Gabe einer Erhaltungsdosis. In diesem Beispiel entspricht das Dosierungsintervall, T, der Eliminationshalbwertszeit des Pharmakons. Bei diskontinuierlicher Gabe schwankt der Plasmaspiegel um einen gedachten Mittelwert zwischen einem Maximal- (c_{max}) und Minimalwert (c_{min})

In diesem Beispiel wurde als Dosierungsintervall, T, die Eliminationshalbwertszeit gewählt. Nach Erreichen eines Maximums sinkt die Konzentration vor Gabe der nächsten Dosis auf ein Minimum. Die nächste Dosis wird vor vollständiger Elimination verabreicht. Es kommt daher zur stetigen Zunahme des Plasmaspiegels, wodurch bei konstanter Clearance und Elimination 1. Ordnung die pro Zeiteinheit ausgeschiedene Menge zunimmt (vgl. Tabelle 5). Ein Gleichgewicht (Steady-State) ist erreicht, wenn die pro Zeiteinheit zugeführte Menge (D/T) der ausgeschiedenen Menge entspricht (Gleichung (5), s.u.).

Für die Therapie mit der Erhaltungsdosis bei Reaktion 1. Ordnung gilt:

1. Ein Steady-State wird immer erreicht. Die im Steady-State erreichten Konzentrationen sind proportional zur resorbierten Dosis und umgekehrt proportional zur Clearance (Gleichung 6, s.u.).

Beachte: Kein Gleichgewicht wird bei einer Reaktion 0. Ordnung erreicht. Da die ausgeschiedene Menge nicht mit der Plasmakonzentration zunimmt, kann es hier rasch zur *Kumulation* des Pharmakons mit kontinuierlicher Zunahme der Plasmakonzentration kommen.

2. Die Zeit zum Erreichen des Steady-States wird von der *Eliminationshalbwertszeit* bestimmt. 97% des Steady-State Spiegels werden **nach 5 Eliminationshalbwertszeiten** erreicht. Dasselbe gilt für Störungen des Steady-States durch Veränderung der Dosierung oder der Eliminationshalbwertszeit (z.B. durch zunehmende Einschränkung der Nierenfunktion). Es dauert erneut 5 Eliminationshalbwertszeiten bis ein **neues** Gleichgewicht erreicht ist. Nach Korrektur der Erhaltungsdosis ist daher 5 Eliminationshalbwertszeiten abzuwarten bis eine Aussage über eine veränderte Wirkung getroffen werden kann. Ebenso ist die Bestimmung des neuen Plasmaspiegels erst nach diesem Zeitraum aussagekräftig.

Ein Patient erhält eine tägliche Erhaltungsdosis von Digoxin. Die Eliminationshalbwertszeit von Digoxin beträgt beim Nierengesunden 1.5 Tage, das Steady-State wird nach etwa 7.5 Tagen erreicht. Bei unserem Patienten ist die Nierenfunktion deutlich eingeschränkt, die Eliminationshalbwertszeit steigt auf das Doppelte (3 Tage). Ein Steady-State wird sich bei ihm daher erst nach 15 Tagen einstellen. Eine Plasmaspiegel-Kontrolle nach 7 Tagen wäre daher unsinnig und würde den Steady-State Spiegel deutlich unterschätzen.

3. Kontinuierliche Zufuhr der Erhaltungsdosis in Form einer Dauertropfinfusion verhindert Plasmaspiegelschwankungen. Bei diskontinuierlicher Zufuhr (z.B. mehrmals tägliche i.v., i.m., s.c. oder orale Gabe) kommt es innerhalb eines Dosierungsintervalls zu Schwankungen um einen mittleren Spiegel zwischen einer minimalen und maximalen Plasmakonzentration.

Berechnung der Erhaltungsdosis: Die im Steady-State die pro Zeiteinheit eliminierte Menge (M_{el}) kann leicht errechnet werden (sh. auch Tabelle 5):

$$M_{el} = c_{ss} \times Cl \quad (c_{ss}, \text{Plasmakonzentration im Steady-State})$$

Im Steady-State muß M_{el} der zugeführten Menge D/T entsprechen. Daher gilt:

$$\frac{D}{T} = c_{ss} \times Cl \quad (5)$$

Diese Gleichung⁶ ist von praktischer Bedeutung. Sie ermöglicht die Berechnung der zur Einstellung eines gewünschten Steady-State Plasmaspiegels nötigen Erhaltungsdosis (c_{ss} und Cl bekannt). Umgekehrt kann bei bekannter Erhaltungsdosis der zu erwartende mittlere c_{ss} errechnet werden.

$$c_{ss} = \frac{D}{T \times Cl} \quad (6)$$

⁶Bei oraler Gabe ist der Bioverfügbarkeitsfaktor (F) entsprechend zu berücksichtigen:

$$\frac{D}{T} = \frac{c_{ss} \times Cl}{F} \quad c_{ss} = \frac{D \times F}{T \times Cl}$$

Wir wenden uns wieder unserem Myokardinfarktpatienten zu, der durch eine Loading-Dosis von Lidocain erfolgreich behandelt wurde. Wir wollen den therapeutischen Plasmaspiegel (1.5 mg/l) jetzt durch kontinuierliche Zufuhr (Dauertropfinfusion) einer Erhaltungsdosis stabilisieren. Die Clearance für Lidocain beträgt laut Tabelle $Cl=9.2$ ml/min pro kg KG (0.644 l/min bei 70 kg KG). Wir berechnen daher

$$\frac{D}{T} = c_{ss} \times Cl = 1.5 \times 0.644 = 0.966 \quad (\text{in mg/min})$$

Die Erhaltungsdosis beträgt also (gerundet) 1 mg/min.

Abschätzung der Plasmaspiegelschwankungen bei diskontinuierlicher Gabe: Bei diskontinuierlicher Gabe schwankt der Plasmaspiegel zwischen einer maximalen (c_{max}) und einer minimalen (c_{min}) Plasmakonzentration (Abbildung 6). Bei ausgeprägten Schwankungen kann c_{max} dabei den toxischen Plasmaspiegel überschreiten oder c_{min} den therapeutischen Spiegel unterschreiten. Eine grobe Abschätzung der Schwankungen ist daher u. U. sinnvoll.

Das Verhältnis von c_{max}/c_{min} , also die Amplitude der Schwankungen, nimmt abnehmendem Dosierungsintervall ab und nähert sich bei kontinuierlicher Zufuhr (Dauertropfinfusion) 1 (Schwankungen unendlich klein). Die maximal zu erwartende Schwankung wird durch das Verhältnis des Dosierungsintervalls (T) zur Eliminationshalbwertszeit (HWZ) bestimmt und lässt sich aus folgendem Zusammenhang berechnen:

$$\frac{c_{max}}{c_{min}} = 2^{\frac{T}{HWZ}} \quad (6)$$

Wenn das Dosierungsintervall der Eliminationshalbwertszeit des Pharmakons entspricht, kann c_{max}/c_{min} nicht größer als 2 sein. Dies gilt bei rascher Resorptionsgeschwindigkeit (z.B. i.v. Gabe). Bei langsamer Resorption ist durch den kleineren maximalen Plasmaspiegel (sh. Abbildung 1) mit geringerer Schwankung zu rechnen.

Tabelle 6: Plasmaspiegelschwankung und Dosierungsintervall

T/HWZ	Maximal zu erwartendes Verhältnis c_{max}/c_{min}
1/4	1.3
1/2	1.6
1/1	2
2/1	4

4. Beschleunigung der Elimination toxischer Substanzen - Abschätzung des Nutzens extrakorporaler Elimination

Unser pharmakokinetisches Grundverständnis wollen wir nun an folgenden Überlegungen zur beschleunigten Elimination von Substanzen anwenden.

Bei Intoxikation mit Pharmaka oder Toxinen ist es das Ziel der Therapie, die Konzentration des Wirkstoffs im Körper möglichst gering zu halten. Damit können irreversible Organschäden minimiert und die Überforderung körpereigener Kompensationsmechanismen verhindert werden. Die Liegezeiten auf Intensivstationen (Herz-Kreislauf-Monitoring, künstliche Beatmung, parenterale Ernährung) wird verkürzt und das Risiko gefährlicher Begleiterkrankungen (z.B. Pneumonie, Sepsis) vermindert.

Tabelle 7: Häufigste Intoxikationen mit Todesfolge

Antidepressiva
Analgetika
Stimulantien und "Street Drugs"
Kardiovaskulär wirksame Pharmaka
Sedativa/Hypnotika
Gase und Dämpfe

Grundsätzlich kann versucht werden, die *Resorption* einer Substanz zu vermindern oder ihre *Elimination* zu beschleunigen:

- Verhinderung/Verzögerung der Resorption: Entfernung benetzter Kleider, Magenspülung.
- Beschleunigung des Metabolismus: Dies wird klinisch nicht genutzt. Hingegen kann die Verzögerung von Metabolismus die Entstehung toxischer Metabolite verhindern. So wird bei Methanolvergiftung durch Ethanolgabe die Produktion von Ameisensäure (metabolische Azidose !) verzögert.
- Erhöhung pulmonaler Elimination: Erhöhung des Atemvolumens (z.B. Abatmung von Lösungsmitteln)
- Erhöhung intestinaler Elimination: forcierte Diarrhoe.
- Beschleunigung der renalen Exkretion: Erhöhung des Harnflusses (z.B. durch Furosemid oder osmotische Diuretika) vermindert die tubuläre Rückresorption glomerulär filtrierter Substanzen (Substanzen mit geringer Plasmaeiweißbindung und einem Molekulargewicht unter 15.000). Die renale Elimination schwacher Säuren (Phenobarbital, Salizylate) kann durch Alkalisierung, jene schwacher Basen (z.B. Amphetamine) durch Ansäuerung beschleunigt werden⁷ (sh. Abschnitt Resorption, Abbildung 6).
- Eine zusätzliche Möglichkeit zur Beschleunigung der Elimination besteht im Einsatz **extrakorporaler Elimination** in Form von *Hämodialyse und Hämo-perfusion*. Vor Einsatz dieser Verfahren muß jedoch eine Nutzen-Risiko Abwägung getroffen werden. Zur Abschätzung des Nutzens müssen die entsprechenden pharmakokinetischen Gegebenheiten verstanden werden.

Abschätzung des Nutzens von Hämodialyse und Hämo-perfusion: Bei der **Hämodialyse** wird das physikalische Prinzip der *Diffusion* genutzt. Der zu entfernende Stoff wird über eine semipermeable Membran in eine Referenzlösung entlang seines Konzentrationsgradienten ab dialysiert. Stoffe mit starker Plasmaeiweißbindung sind nicht für Diffusion verfügbar und daher nur sehr langsam durch Hämodialyse entfernbar. **Hämo-perfusion** erfolgt nach dem physikalischen Prinzip der *Adsorption*. Die zu reinigende Flüssigkeit (Blutplasma) wird über ein adsorbierendes Bett (z.B. aus Harz- oder Kohlekörnchen) geleitet. Neben Toxinen

⁷ Alkalisierung z.B. durch i.v. Gabe von Natriumbicarbonat, Ansäuerung z.B. durch die Gabe von Ascorbinsäure.

adsorbieren auch körpereigene Substanzen (z.B. Blutgerinnungsfaktoren). Die Entfernung stark Plasmaprotein-gebundener Stoffe ist möglich.

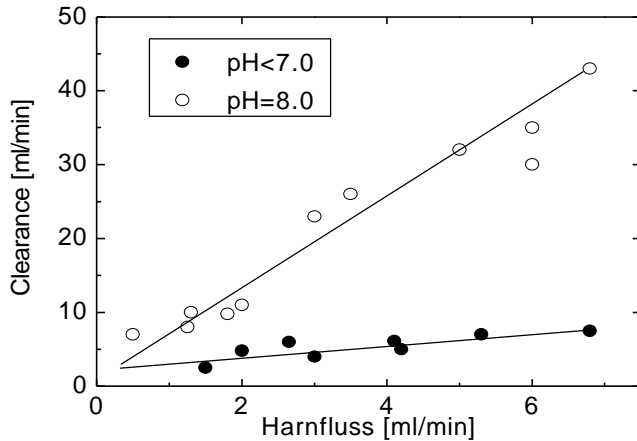


Abbildung 6: Abhängigkeit der renalen Clearance von Phenobarbital beim Hund von Harnfluß und pH. Alkalisierung wurde durch die i.v. Gabe von Natriumbikarbonat erreicht. Der Harnfluß wurde durch die Gabe eines osmotischen Diuretikums erhöht. Nach: Waddell and Butler, J. Clin. Invest. (1957).

Durch extrakorporale Elimination soll die Clearance für eine Substanz erhöht werden. Die zusätzliche externe Clearance der Reinigungseinheit wird als **Dialysance (DI)** bezeichnet. Die gesamte Clearance wird daher:

$$Cl_{ges} = Cl_{renal} + Cl_{hepatisch} + Cl_{sonstwo} + DI$$

Wie für die Clearance gilt, daß die *Dialysance nicht größer sein kann als der Durchfluß durch die Reinigungseinheit*. Maximal mögliche Flußgeschwindigkeiten bewegen sich bei etwa 115 ml Plasma/min (7 l Plasma/Stunde). Die Plasmadialysance wird daher auch bei quantitativer Entfernung des Stoffes in einem Durchlauf (100% Extraktion) nicht höher als 115 ml/min. Wird ein Stoff in der Reinigungseinheit bei einem Durchlauf nicht quantitativ extrahiert, dann ist DI entsprechend kleiner (vgl. Tabelle 4).

Wir kennen den Zusammenhang zwischen Cl und k_{el} bzw. HWZ (Gleichung 3). Somit können wir mit Hilfe der Dialysance die zu erwartende k_{el} oder HWZ bei zusätzlicher extrakorporaler Elimination ($k_{el, mit}$) berechnen:

$$k_{el, mit} = \frac{Cl + DI}{V_d} \text{ oder } HWZ_{mit} = \frac{0.7 \times V_d}{Cl + DI} \quad (7)$$

Wir leiten daher unschwer ab, daß der Einsatz extrakorporaler Elimination nicht zweckmäßig ist, wenn:

- die natürliche Clearance im Vergleich zur maximal erreichbaren Dialysance bereits hoch ist (etwa > 100 ml/min [pro 70 kg KG])

Polare Pharmaka, die renal eliminiert werden besitzen häufig eine Clearance die in etwa der glomerulären Filtrationsrate entspricht (120-140 ml/min bei 70 kg KG). Eine zusätzliche maximale DI von 115 ml/min kann die Elimination daher maximal verdoppeln. Bei einem Pharmakon mit einer hohen Clearance (z.B. Amitriptylin: 805 ml/min bei 70 kg KG) kann durch extrakorporale Maßnahmen wenig zusätzliche Elimination erreicht werden. Phenobarbital besitzt bei leicht saurem pH (sh. Abbildung 6) eine geringe Clearance (etwa 5-10 ml/min bei 70 kg KG). Dementsprechend kann eine signifikante Beschleunigung durch Hämodialyse/Hämoperfusion erreicht werden.

- die natürliche Eliminationsgeschwindigkeit sehr groß ist und bis zum Einsatz extrakorporaler Methoden ein Großteil der Substanz bereits eliminiert ist.

- **das Verteilungsvolumen sehr groß ist.** Als Maß für den Nutzen extrakorporaler Elimination wird nämlich üblicherweise der Effekt auf den Plasmaspiegel (oder die eliminierte Menge) **nach 4-stündiger Behandlung** im Vergleich zur natürlichen Elimination herangezogen. Bei sehr großem Verteilungsvolumen wird die Eliminationshalbwertszeit trotz hoher Cl groß, sodaß die in den ersten 4 Stunden eliminierte Menge bzw. der Abfall des Plasmaspiegels im Vergleich zum Ausgangswert gering sind. Eine Vervielfachung der Eliminationsleistung durch extrakorporale Maßnahmen wird unter diesen Umständen nutzlos.

Beispiel: Das Verteilungsvolumen von Amitriptylin beträgt 1400 l/70 kg KG. Bei Intoxikation mit 1 g errechnet sich daraus ein Plasmaspiegel von 0.0007 g/l (1g/1400 l), also 0.7 mg/l. Bei maximaler Cl von 0.115 l/min entspräche dies einer eliminierten Menge von 0.08 mg/min (0.7 mg/l x 0.115 l/min) oder etwa 20 mg/4 Stunden. Die zusätzliche Elimination dieser Menge (2% der Gesamtdosis) ist klinisch irrelevant. Bei einem Verteilungsvolumen von nur 50 l/70kg KG würden hingegen nach derselben Rechnung etwa 560 mg nach 4 Stunden extrakorporal eliminiert werden, also mehr als die Hälfte der Dosis.