

Jahrgang 18

Nummer 11/1996

**Propacetamol** (T. Kappeler) ..... 41

Ein intravenös verabreichbares «Prodrug» von Paracetamol, das z.B. anstelle von Lysin-Acetylsalicylat verwendet werden kann. Sinnvoll ist die Anwendung von Propacetamol nur in den relativ seltenen Fällen, in denen als injizierbares Mittel weder ein Opiat noch ein nicht-steroidaler Entzündungshemmer in Frage kommt.

**Verteilungsvolumen und Clearance** (E. Gysling & R.L. Galeazzi) ..... 43

Dritte Folge unserer Reihe «Pharmakokinetik für die Praxis»

## Synopsis

### Propacetamol

T. Kappeler

Propacetamol (Pro-Dafalgan®) wird zur Behandlung von leichten bis mittelschweren Schmerzen empfohlen, wenn eine perorale Anwendung nicht möglich ist (z.B. unmittelbar nach Operationen).

#### Chemie/Pharmakologie

Paracetamol ist bei physiologischen pH-Werten nur beschränkt löslich. Aus diesem Grund waren in der Schweiz bis vor kurzem nur orale und rektale Formen von Paracetamol erhältlich. Um die Löslichkeit zu erhöhen und die Substanz damit auch parenteral nutzbar zu machen, wurde sie mit der Karbonsäure Diethylglycin verestert. Der als Propacetamol bezeichnete Ester ist leicht protonierbar und als Hydrochlorid-Salz gut wasserlöslich. Propacetamol ist ein klassisches «Prodrug», das im Blut zum pharmakologisch wirksamen Paracetamol hydrolysiert wird.

Paracetamol wirkt schmerzlindernd und fiebersenkend. Auf welchen Wirkmechanismen diese Eigenschaften beruhen, ist auch heute noch nicht völlig geklärt. Sicher ist, dass Paracetamol die Prostaglandinbiosynthese hemmt und dass seine Affinität zur zentralen Zykllooxygenase grösser ist als zu den Zykllooxygenasen in der Peripherie.<sup>1</sup> In kontrollierten Studien ist sowohl eine zentral als auch eine peripher vermittelte Analgesie von Paracetamol nachgewiesen worden.<sup>2,3</sup> Da es peripher nur sehr schwach antiphlogistisch wirkt, dürften neben der Zykllooxygenasehemmung noch andere Mechanismen zu seiner analgetischen Wirksamkeit beitragen.

#### Pharmakokinetik

Propacetamol wird im Blut rasch zu Paracetamol und zu Diethylglycin hydrolysiert. Bei gesunden Probanden wurden maximale Paracetamol-Konzentrationen unmittelbar nach Beendigung einer

15minütigen Infusion von 1 g Propacetamol gemessen. Vergleich man die Plasmakonzentrationen von Paracetamol nach der Infusion von 1 g Propacetamol und nach der peroralen Gabe einer 500-mg-Tablette, so ergaben sich nach der Infusion anfänglich signifikant höhere Werte, nach 1-2 Stunden waren die Kurven jedoch identisch.<sup>4</sup> In der Zerebrospinalflüssigkeit wurden durchschnittlich 4 Stunden nach der Applikation von 2 g Propacetamol maximale Paracetamol-Konzentrationen gemessen.<sup>5</sup>

Paracetamol wird gemäss einem offenen Zweikompartiment-Modell schnell in die Gewebe verteilt. Die Metabolisierung findet hauptsächlich in der Leber statt: Etwa 80% von Paracetamol werden mit Glukuron- oder Schwefelsäure konjugiert. 10% werden durch Zytochrom-P450-Enzyme zu einem toxischen Intermediärprodukt oxidiert, das normalerweise durch Glutathion rasch inaktiviert wird. Die Plasma-Eliminationshalbwertszeit von Paracetamol beträgt ungefähr zwei Stunden. Die Ausscheidung der Metaboliten und einer kleinen Menge von unverändertem Paracetamol erfolgt mit dem Urin.<sup>1</sup> Die Diethylglycin-Fraktion wird nach Firmenangaben unverändert über die Nieren ausgeschieden.

#### Klinische Studien

Propacetamol ist in Frankreich, Belgien und Luxemburg schon in den 80er Jahren zugelassen worden. In Frankreich darf es auch zur symptomatischen Therapie von Fieber verwendet werden. Kontrollierte Studien sind allerdings fast ausschliesslich bei Schmerzpatienten durchgeführt worden. Dabei wurden insgesamt rund 400 Patienten mit Propacetamol behandelt. In der folgenden Auswahl sind nur publizierte Arbeiten berücksichtigt.

#### Vergleich mit Placebo

Im Rahmen einer einfachblinden Studie erhielten 130 Patienten nach gynäkologischen oder orthopädischen Operationen oder nach einer Cholezystektomie Propacetamol (1 g i.m.) oder eine Placeboinjektion. Die Beurteilung der Schmerzen erfolgte nach einer verbalen, 5punktigen Skala. In der ersten Stunde nach der Verabreichung wurde unter Propacetamol und unter Placebo eine ähnliche Reduktion der Schmerzintensität registriert, innerhalb der

zweiten Stunde ergaben sich unter Propacetamol signifikant bessere Resultate. Eine maximale Schmerzlinderung wurde 2 bis 4 Stunden nach der Injektion von Propacetamol verzeichnet.<sup>6</sup>

#### *Vergleich mit anderen Schmerzmitteln*

In einem einfachblinden Vergleich zwischen *Lysinacetylsalicylat* (Aspégic<sup>®</sup>, 900 mg i.m.) und Propacetamol (1 g i.m.) ergaben sich bei Patienten mit postoperativen Schmerzen *keine Unterschiede* zwischen den zwei Substanzen.<sup>7</sup>

Propacetamol wurde in einer Doppelblindstudie auch mit einem *Metamizol-haltigen Schmerzmittel* (Baralgin<sup>®</sup>, in der Schweiz nicht mehr erhältlich) verglichen. Dazu erhielten 90 Patienten kurz nach einer Operation an der Aorta abdominalis entweder Propacetamol (2 g i.v.) oder Baralgin<sup>®</sup> (entsprechend 2,5 g Metamizol-Natrium, i.v.) oder eine Placeboinjektion. Innerhalb der ersten 6 Stunden waren beide aktiven Behandlungen gleichwertig und der Placebo-Behandlung signifikant überlegen. Tendenziell ergab sich für das Metamizol-haltige Schmerzmittel nach ungefähr 3 Stunden allerdings eine länger anhaltende und eine wirksamere Analgesie.<sup>8</sup>

In einer einfachblinden Vergleichsstudie mit *Pentazocin* (Fortalgesic<sup>®</sup>) erhielten 60 Patienten nach orthopädischen Operationen Propacetamol (2 g i.m.) oder Pentazocin (30 mg i.m.) oder eine Placebobehandlung. Die Intensität der Schmerzen wurde anhand einer verbalen Skala beurteilt. Die beste Analgesie wurde unter allen drei Behandlungen 1 Stunde nach der Applikation erzielt. Die aktiven Therapien waren im Zeitraum von 30 Minuten bis 6 Stunden nach der Applikation immer signifikant wirksamer als Placebo; zwischen der Propacetamol- und der Pentazocin-Gruppe wurden in bezug auf die Schmerzintensität keine Unterschiede festgestellt. In den zwei aktiven Behandlungsgruppen wurde ähnlich häufig nach der erlaubten Zusatzmedikation verlangt (in der Placebogruppe früher und öfter).<sup>9</sup>

#### *Zentrale Analgetika plus Propacetamol*

123 Patientinnen wurden unmittelbar nach einer gynäkologischen Operation oder nach einem Kaiserschnitt randomisiert und einfachblind einer Monotherapie mit *Nalbuphin* (Nubain<sup>®</sup>, 20 mg i.v.) oder einer Kombinationsbehandlung mit der halben Dosis Nalbuphin (10 mg) plus Propacetamol (2 g, Infusion über 10 Min.) zugeteilt. Innerhalb der ersten 2 Stunden wurden die zwei Behandlungen aufgrund einer visuellen Schmerzskala als gleichwertig beurteilt, später ergab sich für die Kombinationsbehandlung sogar ein signifikant besseres Resultat. Die Möglichkeit einer Zusatzmedikation wurden in beiden Gruppen von je 5 Patientinnen genutzt.<sup>10</sup>

Dass zentrale Analgetika mit Propacetamol niedriger dosiert werden können, wurde auch für *Morphin* bestätigt: In einer Doppelblindstudie erhielten 60 Patienten nach einer Knieoperation alle 6 Stunden eine 15minütige Infusion mit Propacetamol (2 g) oder Placebo (Kochsalzlösung). Zudem erhielten die Patienten Bolusinjektionen von Morphin i.v. (initial 4 mg, dann nach Bedarf 1 mg alle 10 Minuten). Die Patienten, die Propacetamol erhalten hatten, benötigten Morphin signifikant weniger häufig. Bei der Gesamtbeurteilung durch die Patienten und auf der visuellen analogen Schmerzskala wurden trotz kleinerem Morphinverbrauch keine Unterschiede zwischen den zwei Behandlungen festgestellt.<sup>11</sup>

Nach einer Operation an der Lendenwirbelsäule erhielten 40 Patienten randomisiert eine 20minütige Infusion von Propacetamol (alle 6 Stunden 2 g) oder Placebo (Kochsalzlösung). Nach Bedarf konnte zusätzlich ein Opiat (Piritramid, in der Schweiz nicht

erhältlich) verlangt werden. In der Placebogruppe machten 15 Patienten von diesem Angebot Gebrauch, in der Propacetamolgruppe 11 Patienten (kein signifikanter Unterschied). Vergleich man die Linderung der Schmerzen in den zwei Gruppen mittels einer visuellen Analogskala, ergaben sich keine relevanten Unterschiede. Die Patienten der Placebogruppe nahmen 6 bis 9 Stunden nach der Operation zwar signifikant höhere Dosen des Opiates zu sich, kumuliert über 24 Stunden war der Opiatverbrauch in beiden Gruppen aber gleich hoch.<sup>12</sup>

#### **Unerwünschte Wirkungen**

In Frankreich ist Propacetamol auch zur tiefen intramuskulären oder intravenösen Injektion innerhalb von 2 Minuten zugelassen. Bei diesen Methoden klagen bis zu 20% der Patienten über Schmerzen im Bereich der Injektion. Führt man Propacetamol mittels einer 15minütigen Miniinfusion zu, lassen sich derartige lokale Nebenwirkungen weitgehend vermeiden. Gemäss Herstellerangaben wird nach der Verabreichung von Propacetamol am häufigsten über *Schwindel, Übelkeit und Hitzewallungen* geklagt. Verschiedentlich ist über allergisch bedingte *Kontaktexzeme* beim Pflegepersonal berichtet worden. Die Betroffenen reagierten nur auf Propacetamol, nicht aber auf Paracetamol oder Diethylglycin allergisch.<sup>13</sup>

Im übrigen entsprechen die unerwünschten Wirkungen denjenigen von *Paracetamol*. Das gleiche gilt für Interaktionen mit anderen Medikamenten oder mit Alkohol.

#### **Dosierung, Verabreichung, Kosten**

Propacetamol-Hydrochlorid ist in Trockenampullen zu 1 oder 2 g erhältlich. Mitgeliefert wird ein Citrat-haltiges Lösungsmittel (5 bzw. 10 ml). Die Applikation hat *sofort* nach dem Auflösen als Miniinfusion (0,9% NaCl oder 5% Glukose) von maximal 125 ml Volumen *innert 10-15 Minuten* zu erfolgen. Die Notwendigkeit der relativ kurzen Infusionszeit hat zwei Gründe: In Lösung wird Propacetamol schnell in das beschränkt lösliche Paracetamol und Diethylglycin gespalten. Ferner konnte unter einer Dauerinfusion (8 g/24 h) keine analgetische Wirkung von Propacetamol nachgewiesen werden.<sup>14</sup> Bei Erwachsenen und Kindern über 13 Jahre wird Propacetamol in einer Dosierung von 1 bis 2 g empfohlen. Nach Bedarf können täglich bis zu 4 Infusionen verabreicht werden. Die Herstellerin empfiehlt, die Anwendung auf 2 Tage zu beschränken. Bei schwerer Leber- oder Niereninsuffizienz, Glukose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangel und Morbus Meulengracht ist Propacetamol kontraindiziert. Da Propacetamol Kontaktallergien verursachen kann, empfehlen verschiedene Autoren, beim Umgang mit dieser Substanz *Handschuhe* zu tragen.<sup>15</sup> Propacetamol ist zur Zeit nicht kassenpflichtig. Die Kosten einer 1-g-Dosis Propacetamol betragen 7 Franken, 2 g kosten 11 Franken. Das injizierbare Lysin-Acetylsalicylat (Aspégic<sup>®</sup>) kostet nur die Hälfte (CHF 3.50 für eine 900-mg-Ampulle). Im Herkunftsland Frankreich ist Propacetamol viel billiger (umgerechnet 2 bis 3 Franken pro Dosis).

#### **Kommentar**

*Dass Paracetamol nun auch in einer parenteral applizierbaren Form zur Verfügung steht, ist begrüssenswert. Propacetamol ist aber weder stärker noch schneller wirksam als perorales Paracetamol. Die offizielle Einschränkung «bei leichten bis mittelschweren Schmerzen, wenn eine perorale Anwendung nicht möglich ist» ist also durchaus sinn-*

voll. Auch wenn die Dokumentation 15 Jahre nach der Zulassung in Frankreich noch immer bedenklich mager ist, kann Propacetamol zur Behandlung postoperativer Schmerzen wohl in all jenen Fällen in Erwägung gezogen werden, in denen nichtsteroidale Entzündungshemmer nicht bedenkenlos eingesetzt werden können oder – mit Vorbehalten – in denen mit Opiaten gespart werden soll. In welchen Situationen für die eine oder andere Dosierung entschieden werden soll und ob die höhere Dosierung der niedrigen wirklich überlegen ist, bleibt leider unklar.

#### Literatur

- 1 Clissold SP. Drugs 1986; 32 (Suppl 4): 46-59
- 2 Piletta P et al. Clin Pharmacol Ther 1991; 49: 350-4
- 3 Moore UJ et al. Clin Pharmacol Ther 1992; 52: 292-6
- 4 Depré M et al. Fundam Clin Pharmacol 1992; 6: 259-62
- 5 Bannwarth B et al. Br J Clin Pharmacol 1992; 34: 79-81
- 6 Delacroix P et al. Sem Hôp Paris 1985; 61: 2739-42
- 7 De Marnaffe R, Mokassa L. Comptes Rendues Théor Pharmacol Clin 1985; 3: 23-7
- 8 Farkas JC et al. Curr Ther Res 1992; 51: 19-27
- 9 Ang ET et al. Eur J Pain 1990; 11: 137-42
- 10 Monrighal C et al. Ann Fr Anesth Réanim 1994; 13: 153-7
- 11 Delbos A, Boccard E. J Pain Symptom Manag 1995; 10: 279-86
- 12 Hans P et al. Acta Anaesth Belg 1993; 44: 129-33
- 13 Barbaud A et al. Lancet 1995; 346: 902
- 14 Luthy CS et al. Clin Pharmacol Ther 1993; 53: 171 (Abstract)

## Kinetik für die Praxis III

### Verteilungsvolumen und Clearance

E. Gysling & R.L. Galeazzi

Es gibt Begriffe der Pharmakokinetik, die man scheinbar in der Praxis nicht benötigt, denen man aber doch immer wieder begegnet. Dazu gehören die beiden Grössen «Verteilungsvolumen» und «Clearance», die zu den Basisinformationen gehören, die uns zur Pharmakokinetik eines Medikamentes geliefert werden. Im folgenden Text sollen Definition und Bedeutung dieser beiden grundlegenden kinetischen Grössen näher erläutert werden.

#### Verteilungsvolumen

Das Verteilungsvolumen ( $V_D$ ) entspricht nicht einem realen Volumen. Vielmehr ist es diejenige kinetische Grösse, welche den Blut- oder Plasmaspiegel mit der im Körper vorhandenen Gesamtmenge des Medikamentes in Zusammenhang bringt. Die entsprechende Gleichung lautet:

$$V_D = \frac{\text{Gesamtmenge des Medikamentes im Körper}}{\text{Blut- oder Plasmakonzentration}}$$

Ein Beispiel: Wenn ein Medikament einen Plasmaspiegel von 10 mg/l aufweist und sich 2000 mg des Arzneimittels im Körper befinden, so beträgt das Verteilungsvolumen 200 l. Manchmal wird das Verteilungsvolumen auch als «Liter pro kg Körpergewicht» ausgedrückt, beispielsweise 200 l/70 kg = 2,86 l/kg.

Das Verteilungsvolumen hängt in erster Linie davon ab, in welchem Ausmass Gewebe (im Vergleich zu Blut) ein Medikament zu binden vermögen. Wenn eine Substanz sehr stark in den Geweben gebunden wird, weniger stark dagegen von Plasmaeiweissen, so findet sich ein grosser Teil der Gesamtmenge in den Geweben. Dies bewirkt, dass das Medikament in einem grossen Volumen gelöst erscheint – das Verteilungsvolumen ist gross. Beispiele von Substanzen mit sehr grossem Verteilungsvolumen sind lipidlösliche Medikamente wie Amiodaron (Cordarone®) und die trizyklischen Antidepressiva sowie verschiedene Umweltgifte wie DDT. Substanzen dagegen, die in hohem Masse an Plasmaproteine gebunden und nur wenig von Geweben aufgenommen werden, haben ein kleines Verteilungsvolumen. So haben zum Beispiel orale Antikoagulantien ein Verteilungsvolumen, das nur wenig grösser ist als das Blutvolumen. Ethylalkohol, der sich an keine Strukturen bindet und nur in Wasser gelöst wird, hat ein dem Gesamtkörperwasser entsprechendes Verteilungsvolumen.

Berechnen lässt sich das Verteilungsvolumen, indem nach dem Einbringen einer bestimmten Menge Arzneimittel in den grossen Kreislauf die Plasmaspiegel wiederholt bestimmt werden. Aus diesen Daten lässt sich extrapolieren, wie gross die Plasmakonzentration initial ist (zur Zeit «null», bevor auch nur die geringste Substanzmenge wieder ausgeschieden ist). Es ist anzumerken, dass die beschriebene Berechnung nur Gültigkeit hat, wenn die Pharmakokinetik einer Substanz weitgehend durch ein Einkompartiment-Modell wiedergegeben werden kann. Für Mehrkompartiment-Situationen können verschiedene «Volumina» bestimmt werden, wobei das  $V_{D_{ss}}$  (Verteilungsvolumen im «steady state») wohl das wichtigste ist.

#### Wozu dient das Verteilungsvolumen?

Praktisch wichtig ist das Verteilungsvolumen dann, wenn man die Dosis bestimmen will, mit der man möglichst rasch einen gewünschten Wirkspiegel erreichen kann. Diese initial zu verabreichende Dosis (Sättigungsdosis  $D$ , «loading dose») ist unter anderem vom Verteilungsvolumen gegeben.

Um zum Beispiel von einem Medikament mit einem Verteilungsvolumen ( $V_D$ ) von 20 l rasch einen Plasmaspiegel ( $C$ ) von 10 mg/l zu erhalten, muss soviel Medikament verabreicht werden, dass sich diese Konzentration durch «Verteilung» auf 20 l ergibt. Nach der Formel

$$D = V_D \times C$$

lässt sich für das Beispiel eine Sättigungsdosis von 200 mg errechnen. Eine Sättigungsdosis kann dann von Nutzen sein, wenn ein Medikament eine lange Halbwertszeit besitzt, da es 4 bis 5 Halbwertszeiten dauert, bis ein Fließgleichgewicht (der «steady-state-Spiegel») erreicht ist. Beispiele: Amiodaron, Teicoplanin (Targocid®), Theophyllin. Andererseits sollten errechnete Sättigungsdosen im allgemeinen mit grosser Vorsicht angewandt werden. Oft ist es vorzuziehen, den gewünschten Plasmaspiegel langsam, unter sorgfältiger Beobachtung allfälliger Nebenwirkungen, anzustreben.

Im übrigen ist das Verteilungsvolumen auch von Bedeutung, da es zusammen mit der Clearance (siehe unten) die Eliminationshalbwertszeit determiniert.

#### Tempo der Verteilung vom Blut in die Gewebe

Kurz nach der Verabreichung ist ein Arzneimittel praktisch nur im Blutvolumen verteilt. Die Geschwindigkeit und das Ausmass der Verteilung in andere Gewebe hängt von der Durchblutung der verschiedenen Gewebe ab sowie von den Bindungskraften, mit

denen ein bestimmtes Gewebe das Arzneimittel festzuhalten vermag. So ist beispielsweise das Gehirn sehr gut durchblutet, weshalb Medikamente sehr rasch auch im Gehirn verteilt werden. In weniger intensiv durchbluteten bzw. weniger gut zugänglichen Geweben wie Muskel- oder Fettgewebe erfolgt die Verteilung langsamer.

Je nachdem, in welchen Geweben sich die Wirkungen eines Arzneimittels manifestieren, können diese Mechanismen zu unterschiedlichen Effekten führen:

Bei der Anwendung von Diazepam (Valium® u.a.) bei Status epilepticus ist die Kinetik der Plasmaspiegel und der antikonvulsiven Wirkung weitgehend synchron: dank einer raschen Verteilung im Gehirn verlaufen die Konzentrationen im Hirngewebe und damit der Wirkung den Plasmaspiegeln parallel. Infolge Umverteilung kommt es jedoch anschliessend zu einem deutlichen Abfall der Plasma- und Gehirnspiegel (und einer Abnahme der antiepileptischen Wirkung). Trotz der langen Plasmahalbwertszeit von Diazepam ist deshalb eine zuverlässige antikonvulsive Wirkung schon nach 3 bis 4 Stunden nicht mehr gewährleistet.

Im Gegensatz dazu wird nach einer Digoxin-Injektion erst relativ spät eine wirksame Konzentration im Herzmuskelgewebe erreicht. Mit anderen Worten: die Wirkung am Herzen nimmt zu einer Zeit zu, zu der die Plasmakonzentrationen wieder abnehmen. In den ersten sechs Stunden nach der Digoxin-Verabreichung (parenteral oder oral) besteht dagegen keine sinnvolle Relation zwischen Plasmaspiegel und kardialer Wirkung.

## Clearance

Die Clearance eines Arzneimittels gibt Auskunft darüber, wie effizient das Arzneimittel irreversibel aus dem Körper ausgeschieden wird. Unter Ausscheidung wird dabei die Exkretion des unveränderten Medikamentes via Urin, Stuhl, Atemluft usw. oder die metabolische Umwandlung des Medikamentes in andere chemische Verbindungen verstanden. Der Metabolismus erfolgt in den meisten Fällen in der Leber, manchmal aber auch in anderen Organen. Der Begriff Clearance bezieht sich grundsätzlich auf eine einzelne Substanz und berücksichtigt nicht, ob der untersuchten Substanz oder allenfalls den Metaboliten pharmakologische Aktivität zukommt.

Wie bei der Kreatininclearance wird die Arzneimittel-Clearance durch das Blutvolumen definiert, das pro Zeiteinheit von der Substanz «gereinigt» wird. Man kann die Clearance auf ein bestimmtes Organ beziehen («renale» oder «hepatische» Clearance). In der Regel wird die Gesamtkörper-Clearance angegeben.

Ein Beispiel: Wenn die Leberdurchblutung 1500 ml/min beträgt und die hepatische Clearance eines Arzneimittels 500 ml/min, so bedeutet dies, dass bei *einer* Leberpassage jeweils ein Drittel der «zufließenden» Arzneimittelmenge aus dem Blut entfernt wird.

Die hepatische Clearance  $Cl_H$  lässt sich folgendermassen berechnen:

$$Cl_H = Q \times \frac{(a - v)}{a}$$

In dieser Formel bedeutet Q die Leberdurchblutung, a die Arzneimittelkonzentration in der Leberarterie und Pfortader und v die Arzneimittelkonzentration in den hepatischen Venen.

Der Quotient aus dem Konzentrationsunterschied und der zugeführten Konzentration,

also  $\frac{(a - v)}{a}$ , wird als hepatische Extraktion bezeichnet.

## Bedeutung der Clearance

Die Clearance Cl ist die kinetische Grösse, welche die Erhaltungsdosis im Fließgleichgewicht (Dauertherapie) bestimmt. Die pro Zeiteinheit notwendige Dosis kann nach der folgenden Formel berechnet werden:

$$\text{Dosisrate (mg/Zeiteinheit)} = C \text{ (mg/l)} \times Cl \text{ (l/Zeiteinheit)}$$

Unter Plasmakonzentration C ist hier der gewünschte mittlere Plasmaspiegel im Fließgleichgewicht zu verstehen. Wie leicht zu erkennen, ist also für eine bestimmte Dosisrate die Plasmakonzentration der Clearance umgekehrt proportional: wenn z.B. die Clearance auf die Hälfte reduziert wird, verdoppelt sich die Plasmakonzentration. Der hier beschriebene Zusammenhang gilt allerdings nur für Substanzen, die im praktisch bedeutsamen Bereich eine lineare Kinetik aufweisen.

Die Clearance kann auch nach einer einzigen intravenösen Dosis berechnet werden, indem nach der Verabreichung mittels häufiger Plasmaspiegel-Bestimmungen die «Area Under the Curve» (AUC) bestimmt wird. Die Clearance entspricht dann dem Quotienten aus Dosis und AUC:

$$Cl = \frac{\text{Dosis}}{\text{AUC}}$$

## Zusammenhang mit der Eliminationshalbwertszeit

Aus Clearance und Verteilungsvolumen lässt sich die Eliminationshalbwertszeit  $t_{1/2}$  approximativ ausrechnen:

$$t_{1/2} = \frac{0,693 \times V_D}{Cl}$$

Die Formel macht deutlich, dass die Eliminationshalbwertszeit keine Konstante darstellt, sondern von alters- oder krankheitsbedingten Veränderungen der beiden Grundgrössen Verteilungsvolumen und Clearance beeinflusst wird. Wenn z.B. die Clearance infolge einer Krankheit abnimmt, so lässt sich vermuten, die Eliminationshalbwertszeit  $t_{1/2}$  nehme zu. Dies trifft jedoch nur zu, wenn das Verteilungsvolumen nicht auch krankheitsbedingt ändert.

Anregungen zu diesem Artikel fanden wir in:

Galeazzi RL, Voze S. Pharmakokinetische Grundlagen in: Biollaz J et al., eds., Grundlagen der Arzneimitteltherapie. Basel, Documed, 1996: 1-9

Benet LZ et al. Pharmacokinetics in: Hardman JG, Limbird LE, eds., Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York, McGraw-Hill, 1996: 3-27

Birkett DJ. Clearance. Austr Prescr 1988; 11: 12-3

Birkett DJ. Volume of distribution. Austr Prescr 1988; 11: 36-7

Diese Nummer wurde am 3. März 1997 redaktionell abgeschlossen.

# pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)

unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)

Redaktion: Thomas Kappeler, Beat Staub

Externe redaktionelle Mitarbeiter: Benedikt Holzer, Michael M. Kochen, Peter Koller, Eva Maurer, Johannes Schmidt

Verlagsmitarbeiterin: Judith Künzler

Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 94.- (Studierende Fr. 47.-),

Zweijahresabonnement Fr. 158.-, Einzelnummer Fr. 7.-

Infomed-Verlags-AG, Postfach 528, 9501 Wil

Telefon (071) 910 08 66, Telefax (071) 910 08 77, e-mail: infomed@infomed.org

Unsere Adresse im INTERNET: <http://www.infomed.org>

© 1997 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.