

# Pharmakokinetik

## 2.1 Die Halbwertszeit und die Eliminationskonstante – Berechnung anhand zweier Plasmaspiegel

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_e} \iff k_e = \frac{\ln 2}{t_{1/2}} \quad (\text{A})$$

$$k_e = \frac{\ln C(1) - \ln C(2)}{\Delta t} \quad (\text{B})$$

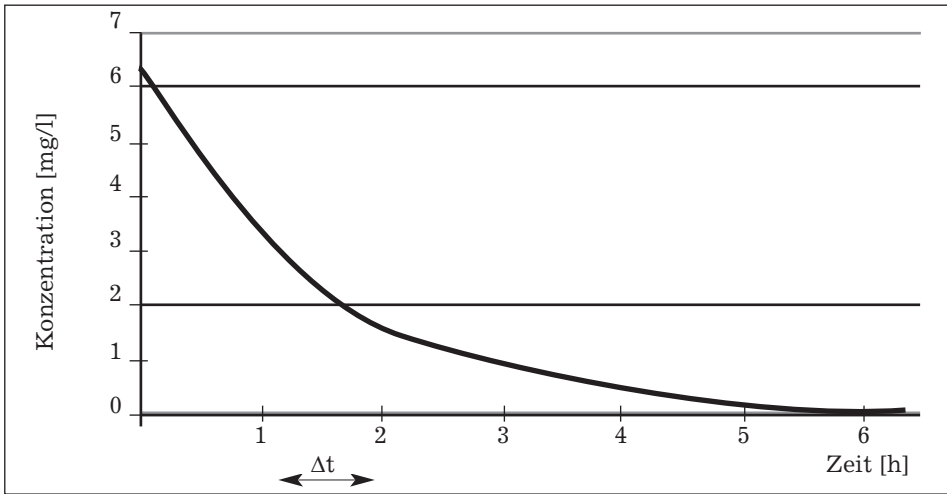


Abb. 1: Die Gleichungen A und B beschreiben den Abfall der Plasmakonzentration nach einer Kinetik 1. Ordnung

Die Halbwertszeit eines Arzneistoffs ( $t_{1/2}$ , Eliminationshalbwertszeit) gibt die Zeitspanne an, in der die Plasmakonzentration um die Hälfte abnimmt. Folgt der Abbau einer Kinetik 1. Ordnung, so lässt sich die Geschwindigkeit mit der Eliminationskonstanten ( $k_e$ ) beschreiben, die sich umgekehrt proportional zur Halbwertszeit verhält nach Gleichung A. Die Eliminationskonstante ergibt sich rechnerisch aus dem logarithmischen Abfall der Konzentrationskurve von einer Plasmakonzentration  $C(1)$  auf  $C(2)$  innerhalb eines Zeitintervalls  $\Delta t$  (Delta) (Gleichung B) (Abb. 1).

### Beispiel 1: Errechnung der Halbwertszeit bei bekannter Eliminationskonstante

Wird Diazepam mit einer Eliminationskonstanten von  $0,0144 \text{ h}^{-1}$  abgebaut, so ergibt sich für die Halbwertszeit:

$$t_{1/2} = \ln 2 : 0,0144 \text{ h}^{-1} \rightarrow t_{1/2} = 48 \text{ h}$$

**Beispiel 2:** Errechnung der Eliminationskonstanten bei bekannter Halbwertszeit

Amoxicillin hat eine Halbwertszeit von 1 Stunde, die entsprechende Eliminationskonstante liegt bei

$$\ln 2 : 1 \text{ h, somit bei } 0,693 \text{ h}^{-1}.$$

**Beispiel 3:** Errechnung der Eliminationskonstanten und der Halbwertszeit bei bekanntem Serumspiegel

Bei einer Patientin werden im Abstand von 36 Stunden zwei Lamotrigin-Serumspiegel gemessen:  $C(1) = 23 \text{ mg/l}$ ,  $C(2) = 8,1 \text{ mg/l}$ . Daraus errechnet sich eine Eliminationskonstante von:

$$k_e = (\ln 23 - \ln 8,1) : 36 \text{ h} \rightarrow k_e = 0,0289 \text{ h}^{-1}.$$

Für die Halbwertszeit ergibt sich 23,9 h nach Gleichung B:

$$t_{1/2} = \ln 2 : 0,0289 \text{ h}^{-1}.$$

*Übungsaufgaben*

- 2.1.1 Welche Halbwertszeit hat Lidocain, wenn  $k_e = 0,385 \text{ h}^{-1}$  ist?
- 2.1.2 Welche Halbwertszeit hat Piroxicam, wenn  $k_e = 0,0173 \text{ h}^{-1}$  ist?
- 2.1.3 Für Phenprocoumon ist in der Literatur eine Halbwertszeit von 160 Stunden angegeben. Berechnen Sie die entsprechende Eliminationskonstante.
- 2.1.4 Furosemid wird mit einer Halbwertszeit von 51 Minuten abgebaut, wie lautet die Eliminationskonstante?
- 2.1.5 Der Theophyllin-Serumspiegel von M.B. ist über Nacht von abends 18 Uhr bis morgens 8:30 Uhr von 28 mg/l auf 16,9 mg/l abgefallen. Berechnen Sie die Eliminationskonstante und die sich daraus ergebende Halbwertszeit.
- 2.1.6 Ein Metoprolol-Serumspiegel fällt innerhalb von 8 Stunden von 90 ng/ml auf 14 ng/ml ab. Berechnen Sie die Eliminationskonstante und die entsprechende Halbwertszeit.
- 2.1.7 Ein Diclofenac-Serumspiegel fällt innerhalb von 3 Stunden von 2000 nmol/l auf 250 nmol/l ab. Berechnen Sie die Eliminationskonstante und die entsprechende Halbwertszeit.
- 2.1.8 Wie lange dauert es, bis ein toxischer Amitriptylin-Serumspiegel von 590 ng/ml in den therapeutischen Bereich von ca. 150 ng/ml abgefallen ist? Gehen Sie von einer Halbwertszeit von 35 Stunden aus, schätzen Sie die Zeitspanne zunächst im Kopf ab und bestätigen Sie anschließend das Ergebnis mittels genauer Rechnung.

## 2.2 Berechnung eines Plasmaspiegels – Pharmakokinetik 1. Ordnung

$$C(2) = C(1) \cdot e^{-k_e \cdot (\Delta t)} \quad (C)$$

Bei den meisten Arzneistoffen fällt die Plasmakonzentration logarithmisch ab (Kinetik 1. Ordnung). Diesen Vorgang beschreibt Gleichung C (s. auch Abb.1). Sie ermöglicht unter Kenntnis der Halbwertszeit eines Arzneistoffs ( $t_{1/2}$  bzw.  $k_e$ ) und einer Plasmakonzentration ( $C(1)$ ) die Berechnung weiterer Konzentrationen ( $C(2)$ ). Gleichung C lässt sich durch Auflösen nach  $C(2)$  aus der Gleichung B ableiten.

Durch Auflösen der Gleichung C nach  $C(1)$  gelingt es, die Plasmakonzentrations-Zeitkurve zurück zu verfolgen und bei bekannter Halbwertszeit von der niedrigeren auf die höhere Konzentration zurückzurechnen.

### Beispiel 1: Berechnung der Plasmakonzentration 10 Stunden nach i.v.-Injektion

Nach Gabe von Tramadol als intravenöse Injektion wird eine Spitzenkonzentration von 280 ng/ml erreicht. Bei einer  $k_e$  von  $0,1155 \text{ h}^{-1}$  für Tramadol (entspricht einer Halbwertszeit von 6 Stunden) ist 10 Stunden später die Konzentration abgefallen auf  $C(2) = 88,2 \text{ ng/ml}$ , berechnet aus:

$$C(2) = 280 \text{ ng/ml} \cdot e^{-0,1155 \text{ h}^{-1} \cdot 10 \text{ h}}$$

### Beispiel 2: Berechnung von zurückliegenden Plasmaspiegeln

Eine Patientin wird in die Klinik eingeliefert und hat eine Digoxin-Plasmakonzentration von  $2,0 \text{ } \mu\text{g/l}$  (therapeutischer Bereich:  $0,8 - 2,0 \text{ } \mu\text{g/l}$ ). Die letzte Einnahme von Digoxin liegt ca. 2 Tage zurück. Es soll berechnet werden, wie hoch der Serumspiegel 36 Stunden vor der Messung gewesen sein dürfte, wenn Digoxin mit einer Halbwertszeit von 40 Stunden ( $k_e = 0,0173 \text{ h}^{-1}$ ) abgebaut wurde?

Hierzu wird Gleichung C nach  $C(1)$  aufgelöst. Es ergibt sich:

$$C(1) = \frac{C(2)}{e^{-k_e \cdot \Delta t}}$$

$$C(1) = \frac{2,0 \text{ } \mu\text{g/l}}{e^{-0,0173 \text{ h}^{-1} \cdot 36 \text{ h}}}$$

$$C(1) = 3,7 \text{ } \mu\text{g/l}$$

## Übungsaufgaben

- 2.2.1 Auf welchen Wert ist die Diclofenac-Konzentration von 3 mg/l nach 6 Stunden abgefallen? ( $t_{1/2} = 1,5$  h;  $k_e = 0,462$ .)
- 2.2.2 Auf welchen Wert ist die Digitoxin-Konzentration von 30 µg/l nach 48 Stunden abgefallen? ( $t_{1/2} = 7$  d.)
- 2.2.3 Auf welchen Wert ist die Carbamazepin-Konzentration von 20 mg/l nach 8 Stunden abgefallen? ( $t_{1/2} = 15$  h.)
- 2.2.4 Nach einer übermäßigen Einnahme von Lithium wird ein Serumspiegel von 1,8 mmol/l gemessen. Welche Serumspiegel erwarten Sie bei einer weiteren Kontrolle 10 Stunden später, wenn Sie eine Halbwertszeit von 22 Stunden zu Grunde legen?
- 2.2.5 Bei P.A. wird bei Aufnahme in die Klinik ein Carbamazepinwert von 14 mg/l gemessen. P.A. hatte am Vortag eine Überdosis von Carbamazepin zu sich genommen. Wie hoch lag die Carbamazepinkonzentration 12 Stunden vor der Messung? ( $t_{1/2} = 15$  h.)
- 2.2.6 Bei V.A. wird bei Aufnahme in die Klinik ein Valproinsäurewert von 26,5 mg/l gemessen. Die letzte Einnahme des Saftes liegt 12 Stunden zurück. Wie hoch war 4 Stunden vor der Messung die Valproinsäurekonzentration? ( $t_{1/2} = 14$  h.)

### 2.3 Das Verteilungsvolumen

$$V = \frac{D}{C} \quad (D) \quad \Leftrightarrow \quad C = \frac{D}{V} \quad (E)$$

Arzneistoffe verteilen sich im steady state je nach ihren physikochemischen Eigenschaften unterschiedlich stark im Blut, anderen Körperflüssigkeiten und verschiedenen Geweben. Eine ermittelte Plasmakonzentration eines Arzneistoffs ist somit nur ein Hilfsparameter, der sich allein auf den Verteilungsraum Blut beschränkt. Trotzdem ist dieser Parameter die Grundlage aller praktischen pharmakokinetischen Berechnungen. Dabei wird von der Vorstellung ausgegangen, dass der Arzneistoff im ganzen Körper in der Konzentration vorliegen würde wie im Blut. Daraus ergibt sich ein rechnerisches fiktives Volumen, welches das tatsächliche Volumen des menschlichen Körpers um ein Vielfaches übersteigen kann, wenn sich ein Arzneistoff z.B. in tieferen Kompartimenten anreichert. Es wird als »scheinbares« Verteilungsvolumen (V) bezeichnet und ist neben der Halbwertszeit ein weiterer entscheidender Parameter zur Dosierung eines Arzneistoffes.

Das Verteilungsvolumen kann bestimmt werden aus dem Quotienten einer als intravenöser Bolus verabreichten Arzneistoffdosis (D) und dem daraus resultierenden Serumspiegel (C) (Gleichung D). Es wird angegeben als absolutes Volumen in Liter oder relativ zum Körpergewicht in Liter/kg Körpergewicht.

Andersherum kann bei bekanntem Verteilungsvolumen und bekannter Dosis der resultierende Serumspiegel nach Gleichung E berechnet werden.

#### Beispiel 1: Berechnung des Verteilungsvolumens

Wird für eine Patientin (78 Jahre, Körpergewicht 65 kg), behandelt mit Gentamicin 120 mg pro Einzeldosis, nach der ersten Gabe eine theoretische Spitzenkonzentration von 8,4 mg/l ermittelt, kann hieraus das individuelle absolute Verteilungsvolumen wie folgt berechnet werden:

$$V = 120 \text{ mg} : 8,4 \text{ mg/l} \rightarrow V = 14,3 \text{ l.}$$

Unter Division durch das Körpergewicht erhält man die relative Größe von 0,22 l/kg Körpergewicht.

**Beispiel 2:** Berechnung der Plasmakonzentration

Bekommt ein Asthmapatient (95 kg) eine intravenöse Bolusgabe von 600 mg Theophyllin, ergibt sich bei einem Verteilungsvolumen von 0,5 l/kg für die Plasmakonzentration folgender Wert:

$$C = 600 \text{ mg} : (0,5 \text{ l/kg} \cdot 95 \text{ kg}) \rightarrow C = 12,6 \text{ mg/l}$$

*Übungsaufgaben*

- 2.3.1 Berechnen Sie das Verteilungsvolumen für Phenytoin, wenn die i.v.-Injektion von 500 mg einen Plasmaspiegel von 12,8 mg/l ergibt.
- 2.3.2 Berechnen Sie das Verteilungsvolumen für Digoxin, wenn die i.v.-Injektion von 0,75 mg einen Plasmaspiegel von 1,2 µg/l ergibt.
- 2.3.3 Berechnen Sie das relative Verteilungsvolumen für Lidocain bezogen auf das Körpergewicht, wenn bei K.L. mit einem Körpergewicht von 75 kg die Injektion von 100 mg einen Serumspiegel von 2,67 mg/l ergibt.
- 2.3.4 Welcher Plasmaspiegel ist zu erwarten, wenn 750 mg Phenytoin bei P.H. (KG = 80 kg) injiziert werden? ( $V = 0,65 \text{ l/kg}$ )
- 2.3.5 A.S. wiegt nur 50 kg, welcher Plasmaspiegel ist zu erwarten, wenn sie die gleiche Dosis (750 mg) Phenytoin bekommt?
- 2.3.6 U.J. (KG = 90 kg) erhält eine Injektion von 2 mg Clonazepam. Wie hoch ist der Plasmaspiegel? ( $V = 3,2 \text{ l/kg}$ )

## 2.4 Die Initialdosis

$$DL = V \cdot C \quad (F)$$

Bei bekanntem Verteilungsvolumen und definiertem Plasmaspiegel eines Arzneistoffs kann über Gleichung F eine Initialdosis (DL, Initial-»Loading«-Dosis) abgeschätzt werden. Diese Fragestellung ergibt sich z.B., wenn zu Beginn einer Therapie rasch ein wirksamer Plasmaspiegel eines Arzneistoffs angestrebt wird. Sie wird dann auch Aufsättigungsdosis genannt.

### Beispiel 1: Dosierung von Phenobarbital bei Neugeborenen

Zum Schutz vor Krampfanfällen werden gefährdete Früh- und Neugeborene mit Phenobarbital so aufdosiert, dass möglichst rasch therapeutisch wirksame Plasmaspiegel von 10 bis 40 mg/l sichergestellt werden.

Beträgt das scheinbare Verteilungsvolumen von Phenobarbital bei einem Früh- und Neugeborenen z.B. 1,8 Liter und wird ein Plasmaspiegel von 20 mg/l angestrebt, dann lässt sich die Initialdosis wie folgt berechnen:

$$DL = 1,8 \text{ l} \cdot 20 \text{ mg/l},$$

$$DL = 36 \text{ mg}.$$

Diese Dosis wird in praxi wegen der besseren Verträglichkeit auf mehrere Dosen am ersten Tag aufgeteilt.



### Übungsaufgaben

- 2.4.1 Berechnen Sie eine Initialdosis Clonazepam für R.R. Er hat ein scheinbares Verteilungsvolumen von 240 Liter. Der angestrebte Plasmaspiegel soll bei 10  $\mu\text{g/l}$  liegen.
- 2.4.2 Berechnen Sie eine Initialdosis Phenytoin für P.T. (Körpergewicht 20 kg), wenn der angestrebte Plasmaspiegel bei 12 mg/l liegen soll. ( $V = 0,65 \text{ l/kg}$ )
- 2.4.3 Welche Initialdosis ergibt sich bei Digoxin für einen Standardpatienten (75 kg), um einen therapeutischen Plasmaspiegel von 1,2  $\mu\text{g/l}$  möglichst rasch zu erreichen? ( $V = 8,4 \text{ l/kg}$ )
- 2.4.4 H.G. (89 kg, 188 cm) erleidet einen akuten Asthmaanfall. Durch eine intravenöse Bolusgabe Theophyllin soll rasch ein therapeutischer Plasmaspiegel von 12 mg/l erreicht werden. Wie lautet Ihre Dosisempfehlung? ( $V = 0,5 \text{ l/kg}$ )
- 2.4.5 H.G. (s. Aufgabe 2.4.4) hat bei Aufnahme in der Klinik bereits einen Theophyllin-Plasmaspiegel von 2,4 mg/l. Welche Dosis ist jetzt noch zu injizieren um einen Plasmaspiegel von 12 mg/l zu erreichen?

## 2.5 Die Clearance

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2 \cdot V}{CL} \quad \text{bzw.} \quad k_e = \frac{CL}{V} \quad (G)$$

Die Clearance charakterisiert die Fähigkeit des Organismus, sich von einem Arzneistoff oder einem körpereigenen Stoff zu befreien. Sie wird angegeben als Volumen von Blut oder Plasma, welches pro Zeiteinheit komplett von diesem Stoff befreit bzw. »geklärt« wird. Die Angabe der Einheit erfolgt absolut in l/h, ml/min oder relativ zum Körpergewicht.

Die Clearance ist neben dem Verteilungsvolumen der zweite bestimmende Faktor für die resultierende Halbwertszeit bzw. Eliminationskonstante eines Arzneistoffs. Ihr Verhältnis beschreibt die Gleichung G. Clearance und Verteilungsvolumen sind zwei von einander unabhängige Parameter und unterliegen interindividuellen Schwankungen. Wichtige Einflussfaktoren sind das Alter des Patienten, Erkrankungen von Leber und Niere sowie Wechselwirkungen mit anderen Arzneistoffen.

Rechnerisch lässt sich die Clearance als Produkt aus der Eliminationskonstanten und dem Verteilungsvolumen ermitteln.

**Beispiel 1:** Berechnung des absoluten Verteilungsvolumens und der Halbwertszeit

Für Tramadol finden sich in der Literatur folgende Angaben:

$CL = 440 \text{ ml/min}$ ;  $V = 3 \text{ l/kg}$ .

Für einen Standardpatienten von 75 kg ergibt sich ein absolutes Tramadol-Verteilungsvolumen von ( $75 \text{ kg} \cdot 3 \text{ l/kg} =$ ) 225 l. Um gleiche Einheiten zu erhalten, wird die Clearance umgerechnet in l/h. Es ergibt sich:

$440 \text{ ml/min} \cdot 60 : 1000 = 26,4 \text{ l/h}$

Für die Halbwertszeit gilt dann:

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2 \cdot 225 \text{ l}}{26,4 \text{ l/h}} \quad \rightarrow \quad t_{1/2} = 5,9 \text{ h}$$

**Beispiel 2:** Errechnung der Clearance aus Verteilungsvolumen und Halbwertszeit

Ein Patient bekommt Amikacin. Sein individuelles Verteilungsvolumen liegt bei 19 Liter, die Halbwertszeit bei 5 Stunden. Für die Eliminationskonstante ergibt sich:

$k_e = \ln 2 : 5 \rightarrow k_e = 0,1386 \text{ h}^{-1}$

Die Clearance lässt sich jetzt wie folgt berechnen:

$$CL = 0,1386 \text{ h}^{-1} \cdot 19 \text{ l} \rightarrow CL = 2,63 \text{ l/h}$$

### *Übungsaufgaben*

Berechnen Sie die Halbwertszeit der jeweiligen Arzneistoffe für die folgenden Patienten:

- 2.5.1 T.J. (53 Jahre, 75 kg) bekommt Lithium.  $V = 64 \text{ l}$ ;  $CL = 1,7 \text{ l/h}$ .
- 2.5.2 B.L. (73 Jahre, 60 kg, Raucher) bekommt Theophyllin.  
 $V = 30 \text{ l}$ ;  $CL = 2,6 \text{ l/h}$ .
- 2.5.3 J.M. (1 Jahr, 10 kg) bekommt Theophyllin.  $V = 5,5 \text{ l}$ ;  $CL = 1,1 \text{ l/h}$ .

Berechnen Sie die Clearance der jeweiligen Arzneistoffe für die folgenden Patienten:

- 2.5.4 T.O. (3 Jahre, 15 kg) bekommt Amikacin.  $V = 5,25 \text{ l}$ ;  $t_{1/2} = 2 \text{ h}$ .
- 2.5.5 G.D. (78 Jahre, 55 kg) bekommt Ofloxacin.  $V = 94 \text{ l}$ ;  $t_{1/2} = 10 \text{ h}$ .
- 2.5.6 S.S. (51 Jahre, 75 kg) bekommt Ofloxacin.  $V = 135 \text{ l}$ ;  $t_{1/2} = 6 \text{ h}$ .

## 2.6 Die mittlere Plasmakonzentration, die Erhaltungsdosis und die Clearance

$$C_{av}^{ss} = \frac{S \cdot f \cdot DM}{CL \cdot \tau} \quad (H)$$

Gleichung H beschreibt den Verlauf der mittleren Plasmakonzentration im steady state ( $C_{av}^{ss}$ ), vgl. auch Abbildung 5, S. 84.

Die Plasmakonzentration eines Arzneistoffs verhält sich proportional zur Clearance. Wird ein Arzneistoff mehrfach hintereinander regelmäßig verabreicht, so errechnet sich im Fließgleichgewicht (steady state) die mittlere Plasmakonzentration ( $C_{av}^{ss}$ ) aus der zugefügten Stoffmenge geteilt durch die Clearance (Gleichung H). Die Stoffmenge ist dabei die Menge, die systemisch dem Organismus pro Stunde zur Verfügung steht, kalkuliert aus dem Salzfaktor S, der Bioverfügbarkeit f, der verabreichten Dosis DM (Erhaltungs-»Maintenance«-Dosis), dividiert durch das Dosierungsintervall  $\tau$  (tau). Der Salzfaktor S gibt den Anteil der wirksamen Substanz (Base oder Säure) an, wenn die Dosis sich auf ein Salz oder auch einen Ester bezieht (z.B. Natriumvalproat, Morphinsulfat, Cefuroximaxetil). Die Bioverfügbarkeit f ist zu berücksichtigen, wenn der Arzneistoff nicht intravasal, sondern z.B. oral, rektal, sublingual oder intramuskulär verabreicht wird. Es ist der Anteil einer Arzneistoffdosis, welcher letztendlich die systemische Blutzirkulation erreicht.

Wird die Gleichung H nach der Dosis DM aufgelöst, kann bei bekannter Clearance eine Erhaltungsdosis abgeschätzt werden, die notwendig ist, um im Mittel einen anvisierten Plasmaspiegel zu halten ( $C_{av}^{ss}$ ).

### Beispiel 1: Errechnung des mittleren Plasmaspiegels im steady state

Ein Patient erhält alle 8 Stunden Morphinsulfat-Tabletten 10 mg. Der Salzfaktor S liegt bei 0,75, da 10 mg Morphinsulfat 7,5 mg reine wirksame Morphinbase enthalten. Die Bioverfügbarkeit f ist 0,3, da die absolute Bioverfügbarkeit für diese Tabletten mit 30 % angegeben ist (hoher First-pass-Effekt). Die Clearance von Morphin ist mit 1050 ml/min angegeben. Dies entspricht 63 l/h ( $1050 \text{ ml/min} \cdot 60 : 1000 = 63 \text{ l/h}$ ). Der mittlere Plasmaspiegel im steady state errechnet sich wie folgt:

$$C_{av}^{ss} = \frac{0,75 \cdot 0,3 \cdot 10 \text{ mg}}{63 \text{ l/h} \cdot 8 \text{ h}} \rightarrow C_{av}^{ss} = 0,0045 \text{ mg/l} \rightarrow C_{av}^{ss} = 4,5 \text{ } \mu\text{g/l}$$

**Beispiel 2:** Berechnung der Erhaltungsdosis

Es ist eine Erhaltungsdosis zu berechnen für ein 12-jähriges Kind, welches auf Valproinsäure eingestellt werden soll. Als mittlerer Plasmaspiegel ist ein Wert von 70 mg/l anvisiert. Das ausgewählte Präparat enthält Valproat-Calcium  $\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , wobei 333 mg des Stoffes 265 mg reiner Valproinsäure entsprechen ( $S = 0,79$ ). Die absolute Bioverfügbarkeit liegt bei 90 % ( $f = 0,9$ ). Die Gabe soll 2-mal täglich erfolgen ( $\tau = 12 \text{ h}$ ). Die Clearance beträgt 0,31 l/h. Gleichung H wird zunächst nach DM aufgelöst und dann die Parameter wie folgt eingesetzt:

$$DM = \frac{C_{av}^{ss} \cdot CL \cdot \tau}{f \cdot S} \rightarrow DM = \frac{70 \text{ mg/l} \cdot 0,31 \text{ l/h} \cdot 12 \text{ h}}{0,79 \cdot 0,9} \rightarrow DM = 366 \text{ mg}$$

Die Erhaltungsdosis liegt somit bei 366 mg alle 12 Stunden.

*Übungsaufgaben*

- 2.6.1 Carbamazepin ( $S = 1$ ) zeigt unter Dauertherapie eine Clearance von 90 ml/min (entspricht 5,4 l/h). Eine häufig anzutreffende Dosierung ist die 2-malige Gabe von 400 mg eines Retardpräparates ( $f = 0,9$ ). Welche mittleren Plasmaspiegel sind im steady state zu erwarten?
- 2.6.2 Welche mittleren Plasmaspiegel erwarten Sie bei der sublingualen Gabe von 3 Tabletten Buprenorphin (je 0,2 mg) im Abstand von 8 Stunden bei einem Normalpatienten? ( $f = 0,5$ ;  $CL = 1\,275 \text{ ml/min}$ ;  $S = 0,93$ .)
- 2.6.3 Vergleichen Sie den Buprenorphin-Plasmaspiegel von Aufgabe 2.6.2 mit dem Plasmaspiegel, der sich bei einer 8-stündlichen intramuskulären Gabe einer Ampulle à 0,3 mg ergibt ( $f = 0,9$ ,  $S = 0,93$ ).
- 2.6.4 Errechnen Sie eine Valproinsäure-Erhaltungsdosis für einen erwachsenen Normalpatienten, um mittlere Plasmaspiegel von 80 mg/l zu erhalten. ( $CL = 0,51 \text{ l/h}$ ;  $S = 0,87$ ,  $f = 0,9$ ,  $\tau = 6 \text{ h}$ .)
- 2.6.5 Die Theophyllin-Clearance beträgt bei Rauchern 0,063 l/h/kg (um Faktor 1,6 erhöht gegenüber Nichtrauchern). Welche Theophyllin-Erhaltungsdosis schlagen Sie für einen 85 kg schweren Raucher vor, um einen mittleren Plasmaspiegel von 12 mg/l zu erreichen? Das Ihnen zur Verfügung stehende Theophyllin-Retardpräparat hat eine Bioverfügbarkeit von 90 %, der Salzfaktor liegt bei 1.

2.7 Absorptionskonstante  $k_a$ 

$$t_{\max} = \frac{\ln(k_a/k_e)}{(k_a - k_e)} \quad (\text{I})$$

$$k_a = \frac{\ln 2}{t_{1/2a}} \quad (\text{J})$$

Anders als bei der direkten Injektion eines Arzneistoffs in die Blutbahn erfolgt etwa bei oraler, sublingualer, intramuskulärer Verabreichung zunächst eine Absorptionsphase, bei der der Arzneistoff meist nach einer Kinetik 1. Ordnung ins Blut übergeht. Die Zeit bis zum Erreichen des maximalen Serumspiegels ( $t_{\max}$ ) wird dabei bestimmt von zwei Parametern: der Geschwindigkeit der Absorption (Absorptionskonstante  $k_a$ ) und der Elimination (Eliminationskonstante  $k_e$ ) (Gleichung I). Die Absorptionskonstante kann umgekehrt aus den beiden Parametern  $k_e$  und  $t_{\max}$  durch Iteration abgeschätzt werden.  $k_e$  und  $t_{\max}$  sind hauptsächlich in der Literatur zu finden,  $k_a$  wird hingegen für zahlreiche weitere kinetische Berechnungen benötigt. Die Frey'sche Tabelle (Tab. 1; S. 83) erleichtert annäherungsweise das Abschätzen von  $k_a$  bei bekanntem  $t_{\max}$  und  $k_e$ ; ihr zu Grunde liegt die Gleichung I.

Bei oraler Gabe kann die Absorptionskonstante auch als Elimination für den Arzneistoff aus dem Magen-Darm-Trakt beschrieben werden. Sie ist nach Gleichung J umgekehrt proportional zur Resorptionshalbwertszeit  $t_{1/2a}$ . Je stärker die Retardierung eines Arzneistoffs, desto länger dauert die Elimination aus dem Magen-Darm-Trakt und desto kleiner ist die Absorptionskonstante.

**Beispiel 1:** Ermittlung von  $k_a$  mit Hilfe der Frey'sche Tabelle

Sind für ein retardiertes Valproinsäure-Präparat die mittleren Werte  $t_{\max}$  mit 6,6 h und  $t_{1/2}$  mit 12–16 h angegeben, so kann  $k_a$  folgendermaßen mithilfe der Frey'schen Tabelle (Tab. 1) abgeschätzt werden: In der linken Spalte wird die Halbwertszeit von 14 h gesucht und dann diese Zeile nach rechts verfolgt. Der angegebene  $t_{\max}$ -Wert von 6,6 h liegt zwischen den Werten 9,28 und 5,96. Entsprechend kann dieser Position in der obersten Zeile eine  $k_a$  von 0,2 bis 0,4  $\text{h}^{-1}$  zugeordnet werden. Der genaue Wert dürfte eher nahe 0,4  $\text{h}^{-1}$  liegen. Durch Ausprobieren kann man sich diesem Wert weiter annähern. Wird in Gleichung I  $k_e$  gleich 0,05 und  $k_a$  versuchsweise gleich 0,36  $\text{h}^{-1}$  gesetzt, ergibt sich für  $t_{\max}$  ein Wert von 6,37 h. Bei  $k_a$  gleich 0,34  $\text{h}^{-1}$  erhält man fast den angegebenen Wert von 6,6 h für  $t_{\max}$ . Diese letzte Berechnung lautet:

$$t_{\max} = \frac{\ln(0,34 \text{ h}^{-1}; 0,05 \text{ h}^{-1})}{0,34 \text{ h}^{-1} - 0,05 \text{ h}^{-1}} \quad \rightarrow \quad t_{\max} = 6,61 \text{ h}$$

**Beispiel 2:** Errechnen von  $k_a$  bei Kenntnis der Resorptionshalbwertszeit  $t_{1/2a}$ 

Nimmt ein Patient eine Lösung mit 500 mg Theophyllin ein, wird die Hälfte dieser Menge innerhalb von ca. 15 Minuten resorbiert, d.h. die Resorptionshalbwertszeit ist 0,25 h. Die Absorptionskonstante  $k_a$  für eine Theophyllin-Lösung ist dann entsprechend Gleichung J  $\ln 2$  dividiert durch 0,25 h, d.h.

$$k_a = 2,77 \text{ h}^{-1}.$$

### Übungsaufgaben

Wie lautet jeweils die Absorptionskonstante  $k_a$  für folgende Arzneistoffe:

- 2.7.1 Buprenorphin mit einer Halbwertszeit von 3 Stunden,  $t_{\max}$  nach sublingualer Gabe 130 Minuten?
- 2.7.2 Paracetamol mit einer Halbwertszeit von 2 Stunden,  $t_{\max}$  nach oraler Gabe 1 Stunde?
- 2.7.3 Pethidin mit einer Halbwertszeit von 3 Stunden,  $t_{\max}$  nach intramuskulärer Injektion 25 Minuten?
- 2.7.4 Pharmakokinetische Untersuchungen zeigen für ein Theophyllin-Retardpräparat, dass 8 Stunden nach einer Gabe von 800 mg der maximale Plasmaspiegel erreicht ist, die Halbwertszeit wird mit 7–9 Stunden angegeben. Schätzen Sie die Absorptionskonstante zunächst grob mit Hilfe der Frey'schen Tabelle ab und errechnen Sie dann mit Gleichung I den genauen Wert für  $k_a$ .

Wie lautet jeweils die Absorptionskonstante  $k_a$  für folgende Arzneimittel:

- 2.7.5 Theophyllin-Retardpräparat 500 mg, bei dem die Hälfte nach 2,5 Stunden in das Blut abgegeben ist?
- 2.7.6 Metoprolol-Tabletten bei einer Resorptionshalbwertszeit von 12 Minuten?
- 2.7.7 Nitrendipin-Tabletten bei einer Resorptionshalbwertszeit von 25 Minuten?

## 2.8 Plasmakonzentrationen bei wiederholter Injektion

$$C = \frac{S \cdot D}{V} \cdot \frac{e^{-k_e \cdot t}}{(1 - e^{-k_e \cdot \tau})} \quad (\text{K})$$

Die Gleichung beschreibt den Verlauf der Plasmakonzentration nach wiederholter Injektion.

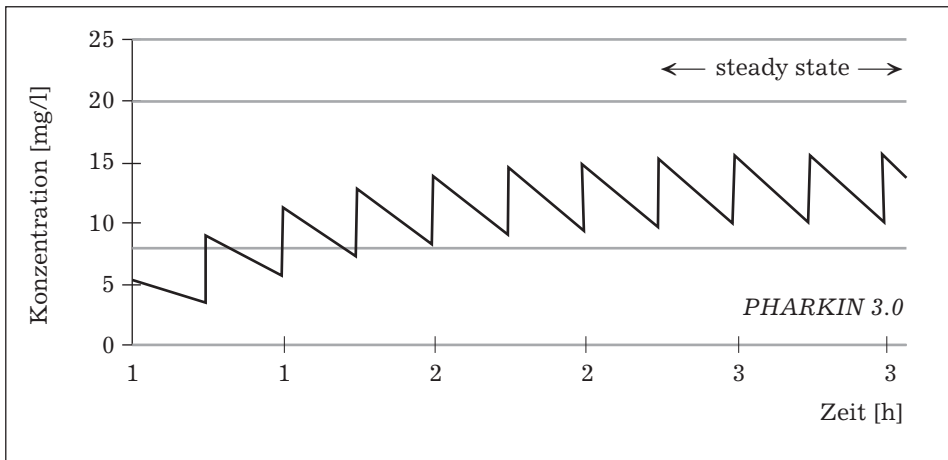


Abb. 2: Verlauf der Plasmakonzentration nach wiederholter Injektion

Wird in regelmäßigen Abständen (Dosierungsintervall  $\tau$ ) eine Dosis ( $D$ ) als Bolus intravenös injiziert, kann nach Gleichung K die Plasma-Konzentration ( $C$ ) zu jeder Zeit ( $t$ ) berechnet werden, sobald das Fließgleichgewicht (steady state) erreicht ist.

### Beispiel 1: Berechnung der Talspiegel bei wiederholter Injektion

Erhält ein Patient mit 80 kg Körpergewicht alle 8 Stunden eine Injektion von 200 mg Theophyllin, lassen sich die Talspiegel, d.h. die Plasmaspiegel 8 Stunden nach der Injektion, wie folgt berechnen:

(Salzfaktor: 1; Halbwertszeit: 10 h, d.h.  $k_e = 0,0693 \text{ h}^{-1}$ ; Verteilungsvolumen: 0,5 l/kg, d.h.  $V = 0,5 \text{ l/kg} \cdot 80 \text{ kg} \rightarrow V = 40 \text{ l}$ )

$$C = \frac{1 \cdot 200 \text{ mg}}{40 \text{ l}} \cdot \frac{e^{-0,0693 \text{ h}^{-1} \cdot 8 \text{ h}}}{(1 - e^{-0,0693 \text{ h}^{-1} \cdot 8 \text{ h}})} \rightarrow C = 6,75 \text{ mg/l}$$



*Übungsaufgaben*

- 2.8.1 Errechnen Sie den Plasmaspiegel von Theophyllin entsprechend der Beispielaufgabe, der 1 Stunde nach der Injektion zu erwarten ist.
- 2.8.2 Wie hoch ist der Talspiegel von Tobramycin bei I.T. (48 Jahre, 86 kg) unter regelmäßiger Injektion von 80 mg alle 8 Stunden? ( $S = 1$ ;  $V = 0,25 \text{ l/kg}$ ;  $t_{1/2} = 2,3 \text{ h}$ , d.h.  $k_e = 0,3 \text{ h}^{-1}$ ).
- 2.8.3 Wie hoch ist nach Verabreichung in Aufgabe 2.8.2 die Plasmakonzentration 1,5 Stunden nach der Injektion?
- 2.8.4 B.B. (65 Jahre, 65 kg) erhält regelmäßig alle 12 Stunden eine Dosis von 1 000 mg Vancomycin intravenös. Wie hoch ist die Plasma-Konzentration 11 Stunden nach der Gabe?  $V = 0,4 \text{ l/kg}$ ;  $t_{1/2} = 7 \text{ h}$ .

2.9 Plasmakonzentrationen bei Infusion

$$C = \frac{S \cdot R_0}{k_e \cdot V} \cdot (1 - e^{-k_e \cdot t}) \tag{L}$$

$$C_{av}^{ss} = \frac{S \cdot R_0}{k_e \cdot V} \tag{M}$$

Die Gleichung beschreibt den Verlauf der Plasmakonzentration bei einer Dauerinfusion.

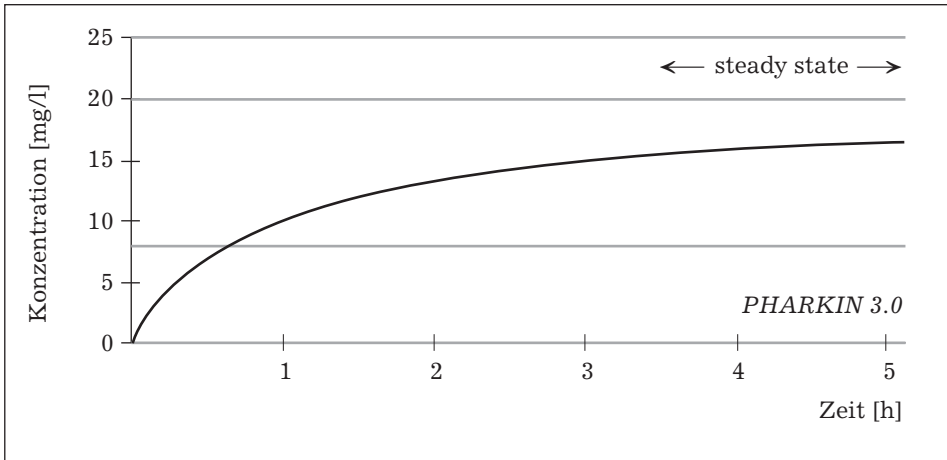


Abb. 3: Verlauf der Plasmakonzentration bei einer Dauerinfusion

Plasma-Konzentrationen von Arzneistoffen während einer Dauerinfusion können für jeden beliebigen Zeitpunkt  $t$  nach Gleichung L berechnet werden. Die infundierte Arzneistoffmenge berechnet sich aus dem Produkt aus Salzfaktor  $S$  und Infusionsrate  $R_0$ .  $R_0$  bezieht sich auf eine gleichmäßige Infusionsgeschwindigkeit nach einer Kinetik nullter Ordnung und wird angegeben in mg-Dosis pro Stunde.

Ist das Fließgleichgewicht (steady state) erreicht (nach ca. 4,5-mal die Halbwertszeit), vereinfacht sich die Gleichung L zu Gleichung M.

**Beispiel 1:** Berechnung der Plasmakonzentration zwei Stunden nach Infusionsbeginn

Ein Schmerzpatient (35 Jahre, 75 kg) wird umgestellt auf eine Therapie mit Tramadol-Dauerinfusion. Dabei werden 2 Ampullen Tramadol à 100 mg einer Infusionsflasche von 500 ml 0,9-prozentiger NaCl-Lösung zugesetzt und über 12 Stunden infundiert. Im Folgenden werden die Tra-

madol Plasmaspiegel berechnet, die 2 Stunden nach Infusionsbeginn zu erwarten sind.  $V = 3 \text{ l/kg}$ , d.h.  $V = 225 \text{ l}$ ;  $t_{1/2} = 6 \text{ h}$ , d.h.  $k_e = 0,1155 \text{ h}^{-1}$ ;  $S = 1$ .

Für die Infusionsrate ergibt sich:

$$R_0 = 200 \text{ mg} : 12 \text{ h} \rightarrow R_0 = 16,67 \text{ mg/h}$$

$$C = \frac{1 \cdot 16,67 \text{ mg/h}}{0,1155 \text{ h}^{-1} \cdot 225 \text{ l}} \cdot (1 - e^{-0,1155 \cdot 2 \text{ h}}) \rightarrow C = 0,132 \text{ mg/l}$$

Nach einer Zeit, die etwa dem 4,5-fachen der Halbwertszeit entspricht, ist das Fließgleichgewicht erreicht. Für Tramadol heißt das nach 27 Stunden ( $4,5 \cdot 6 \text{ h} = 27 \text{ h}$ ). Das bedeutet, dass nach einem guten Tag die Plasmakonzentration von Tramadol konstant bleibt. Sie berechnet sich wie folgt nach Gleichung M:

$$C_{av}^{ss} = \frac{1 \cdot 16,67 \text{ mg/h}}{0,1155 \text{ h}^{-1} \cdot 225 \text{ l}} \rightarrow C_{av}^{ss} = 0,640 \text{ mg/l}$$

## Übungsaufgaben

- 2.9.1 Die minimal-wirksame Plasma-Konzentration liegt für Tramadol etwa bei  $0,1 \text{ mg/l}$ . Werden diese unter der in Beispiel 1 beschriebenen Infusion innerhalb der 1. Stunde erreicht? Berechnen Sie die Plasma-Konzentration 1 Stunde nach Infusionsbeginn.
- 2.9.2 Welcher Plasmaspiegel lässt eine Dauerinfusion von 2 Ampullen Butylscopolamin (1 Ampulle enthält  $20 \text{ mg}$  Butylscopolaminiumbromid) nach 1 und nach 5 Stunden bei einem Normalpatienten ( $75 \text{ kg}$ ) erwarten, wenn sie in  $500 \text{ ml}$  Trägerlösung über  $12 \text{ h}$  verabreicht wird? ( $t_{1/2} = 5,1 \text{ h}$ ;  $V = 3,5 \text{ l/kg}$ ;  $S = 0,82$ .)
- 2.9.3 Welche Plasmaspiegel sind in Aufgabe 2.9.2 am Ende der 2. Infusion, d.h.  $24 \text{ Stunden}$  nach Infusionsbeginn zu erwarten?
- 2.9.4 W.E. ( $55 \text{ Jahre}$ ,  $75 \text{ kg}$ ) ist komatös und soll Valproinsäure intravenös verabreicht bekommen. Errechnen Sie die Steady-state-Konzentration von Valproinsäure unter einer Dauerinfusion von  $800 \text{ mg}$  in  $50 \text{ ml}$   $0,9$ -prozentiger  $\text{NaCl}$ -Lösung mit einer Infusionsgeschwindigkeit von  $2 \text{ ml/h}$ . ( $t_{1/2} = 14 \text{ h}$ ,  $V = 0,12 \text{ l/kg}$ ,  $S = 0,87$ .)
- 2.9.5 F.P. ( $24 \text{ Jahre}$ ,  $75 \text{ kg}$ ) erhält zur Krampfpfrophylaxe über einige Tage Clonazepam als Dauerinfusion.  $3 \text{ mg}$  (entsprechen  $3 \text{ Ampullen}$ ) werden  $250 \text{ ml}$  einer  $0,9$ -prozentigen  $\text{NaCl}$ -Lösung zugesetzt und jeweils über  $24 \text{ Stunden}$  infundiert. Wie hoch ist die Clonazepam-Konzentration, wenn das Fließgleichgewicht erreicht ist? ( $V = 3,2 \text{ l/kg}$ ;  $t_{1/2} = 35 \text{ h}$ ;  $S = 1$ .)

### 2.10 Plasmakonzentrationen nach einmaliger oraler Gabe

$$C = \frac{S \cdot f \cdot D \cdot k_a}{V (k_a - k_e)} (e^{-k_e \cdot t} - e^{-k_a \cdot t}) \quad (\text{N})$$

Wird ein Arzneistoff einmalig oral verabreicht, kann die Plasma-Konzentration  $C$  zu jeder Zeit  $t$  nach Gleichung N berechnet werden.

#### Beispiel 1: Berechnung der Plasmakonzentration von Mefloquin

Mefloquin erreicht nach einmaliger oraler Gabe einer Tablette (= 250 mg) seine Spitzenkonzentration ( $t_{\max}$ ) nach 12 Stunden. Die Halbwertszeit liegt bei 20 Tagen (= 480 Stunden), dies entspricht einer  $k_e$  von  $0,00144 \text{ h}^{-1}$ . Daraus ergibt sich eine  $k_a$  von  $0,49 \text{ h}^{-1}$ .  $V = 1425 \text{ l}$ ;  $f = 0,85$ ;  $S = 1$ .

Die Plasmakonzentration 12 Stunden nach der 1. Einnahme lässt sich wie folgt berechnen:

$$C = \frac{1 \cdot 0,85 \cdot 250 \text{ mg} \cdot 0,49 \text{ h}^{-1}}{1425 \text{ l} \cdot (0,49 \text{ h}^{-1} - 0,00144 \text{ h}^{-1})} \cdot (e^{-0,00144 \cdot 12 \text{ h}} - e^{-0,49 \cdot 12 \text{ h}})$$

$$C = 0,1466 \text{ mg/l}$$

*Übungsaufgaben*

- 2.10.1 Welche Plasma-Konzentration ist für Mefloquin 7 Tage nach der einmaligen Einnahme noch zu erwarten? (Pharmakokinetische Parameter s. Beispiel 1.)
- 2.10.2 Welche Plasma-Konzentration ist für Metoprolol 8 Stunden nach der einmaligen Gabe einer schnell freisetzenden Metoprololtartrat-Tablette (à 50 mg) zu erwarten?  $V = 420$  l, Halbwertszeit: 3 h, d.h.  $k_e = 0,231$  h<sup>-1</sup>;  $k_a = 3,465$  h<sup>-1</sup>;  $f = 0,5$ ;  $S = 0,39$ .
- 2.10.3. Eine retardierte Metoprololtartrat-Tablette enthält 200 mg, hat eine  $k_a$  von 0,45 h<sup>-1</sup> und eine Bioverfügbarkeit von 65 %. Welche Plasma-Konzentration ist für diese Tablette 8 Stunden nach einmaliger Gabe zu erwarten?
- 2.10.4 Berechnen Sie die Plasmakonzentrationen von Valproinsäure 1 Stunde nach der Einnahme von 600 mg Natriumvalproat als Saft und als Retard-Tablette.  $V = 9,75$  l;  $t_{1/2} = 14$  h;  $f = 0,9$ ,  $k_a$  Saft = 4,5 h<sup>-1</sup>,  $k_a$  Retard-Tablette = 0,25 h<sup>-1</sup>;  $S = 0,87$ .

2.11 Plasmakonzentrationen nach mehrfacher oraler Gabe im steady state

$$C = \frac{S \cdot f \cdot D \cdot k_a}{V(k_a - k_e)} \cdot \left( \frac{e^{-k_e \cdot t}}{(1 - e^{-k_e \cdot \tau})} - \frac{e^{-k_a \cdot t}}{(1 - e^{-k_a \cdot \tau})} \right) \quad (O)$$

Die Gleichung beschreibt den Plasmakonzentrationsverlauf bei regelmäßiger oraler Einnahme.

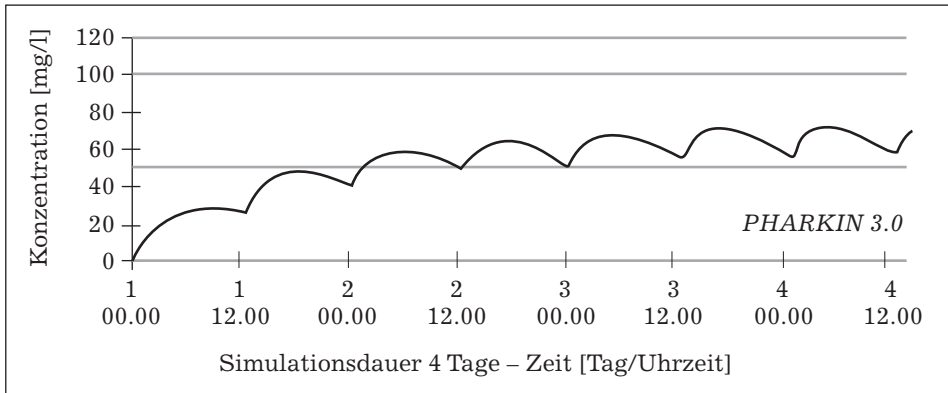


Abb. 4: Plasmakonzentrationsverlauf bei regelmäßiger oraler Gabe

Wird ein Arzneistoff regelmäßig mit festem Dosierungsintervall  $\tau$  oral verabreicht, kann die Plasmakonzentration für jeden beliebigen Zeitpunkt  $t$  nach Gleichung O berechnet werden.

**Beispiel 1:** Errechnung des Talspiegels im steady state

Einem 12-jährigem Kind (35 kg) werden morgens und abends jeweils 300 mg Natriumvalproat als Saft verabreicht. Ist das steady state erreicht, kann der Talspiegel, der sich nach jeweils 12 Stunden ergibt wie folgt berechnet werden:  $V = 4,3 \text{ l}$ ;  $k_e = 0,0577 \text{ h}^{-1}$ ;  $k_a = 4,5 \text{ h}^{-1}$ ;  $f = 0,9$ ;  $S = 0,87$ .

$$C = \frac{0,87 \cdot 0,9 \cdot 300 \text{ mg} \cdot 4,5 \text{ h}^{-1}}{4,3 \text{ l} \cdot (4,5 \text{ h}^{-1} - 0,0577 \text{ h}^{-1})} \left( \frac{e^{-0,0577 \cdot 12 \text{ h}}}{(1 - e^{-0,0577 \cdot 12 \text{ h}})} - \frac{e^{-4,5 \cdot 12 \text{ h}}}{(1 - e^{-4,5 \cdot 12 \text{ h}})} \right)$$

$$C = 55,42 \text{ mg/l}$$

*Übungsaufgaben*

- 2.11.1 Errechnen Sie die Talspiegel für den Fall, dass das Natriumvalproat als Retard-Tablette verabreicht wird. Die Absorptionskonstante liegt bei  $0,25 \text{ h}^{-1}$ , alle anderen Parameter sind unverändert.
- 2.11.2 Welche Spitzenwerte (nach 3 Stunden) und welche Plasmaspiegel nach 12 Stunden sind im steady state bei der einmal täglichen Gabe von Metoprololtartrat in Form von Retard-Tabletten (à 200 mg) zu erwarten?  $V = 420 \text{ l}$ ,  $t_{1/2} = 3 \text{ h}$ , d.h.  $k_e = 0,231 \text{ h}^{-1}$ ;  $k_a = 0,45 \text{ h}^{-1}$ ;  $f = 0,65$ ;  $S = 0,39$ .

## 2.12 Das ideale Körpergewicht

Die Gleichungen dienen der Berechnung des idealen Körpergewichts (IKG).

$$\text{IKG}_{\text{Mann}} = 50 + (\text{Größe [cm]} - 152,4) \cdot 0,89 \text{ [kg]}$$

$$\text{IKG}_{\text{Frau}} = 45,5 + (\text{Größe [cm]} - 152,4) \cdot 0,89 \text{ [kg]}$$

Bei stark übergewichtigen Patienten (> 20 %) ist das aktuelle Körpergewicht aufgrund des überproportional hohen Fettanteils nicht für pharmakokinetische Berechnungen geeignet. Das relative Verteilungsvolumen ist je nach Verteilungscharakteristik des Arzneistoffs verändert. Wird bei diesen Patienten auf der Basis von Populationsdaten und des aktuellen Körpergewichts dosiert, sind klinisch relevante Überdosierungen zu beobachten. Außerdem trägt das Fettgewebe nicht zur Produktion von Kreatinin bei. Dies führt bei der Berechnung der Kreatinin-Clearance zu einer Überschätzung der aktuellen Nierenfunktion und damit zu einer Verstärkung der Überdosierung.

Deshalb wird für die Berechnung (Abschätzung) der Kreatinin-Clearance und zur Dosisberechnung (z.B. Gentamicin, Theophyllin) häufig das ideale Körpergewicht herangezogen.

### Beispiel 1:

Das ideale Körpergewicht eines Mannes mit einem aktuellen Körpergewicht von 100 kg und einer Größe von 182 cm beträgt demnach

$$\text{IKG}_{\text{Mann}} = 50 + (182 \text{ [cm]} - 152,4) \cdot 0,89$$

$$\text{IKG}_{\text{Mann}} = 76,3 \text{ [kg]}$$

Das ideale Körpergewicht einer Frau von 100 kg/KG und einer Größe von 182 cm beträgt demnach

$$\text{IKG}_{\text{Frau}} = 45,5 + (182 \text{ [cm]} - 152,4) \cdot 0,89$$

$$\text{IKG}_{\text{Frau}} = 71,8 \text{ [kg]}$$



### *Übungsaufgaben*

Errechnen Sie das ideale Körpergewicht (IKG) für folgende Patienten:

- 2.12.1 M.L., 166 cm, weiblich, (aktuell 78 kg/KG).
- 2.12.2 R.S., 198 cm, männlich, (aktuell 88 kg/KG).
- 2.12.3 M.S., 175 cm, männlich, (aktuell 120 kg/KG).
- 2.12.4 Berechnen Sie ihr eigenes ideales Körpergewicht.



### 2.13 Die Kreatinin-Clearance

$$CL_{KR}Mann = \frac{(140 - \text{Alter [Jahre]}) \cdot KG[kg]}{72 \cdot \text{Serumkreatinin [mg/dl]}} \text{ [ml/min]}$$

$$CL_{KR}Frau = 0,85 \cdot CL_{KR}Mann \text{ [ml/min]}$$

Die Gleichungen zeigen die Berechnung (Abschätzung) der Kreatinin-Clearance ( $CL_{KR}$ ) nach Cockcroft und Gault auf der Basis von Geschlecht, Alter, Körpergewicht (KG) und Serumkreatinin. In die Formel eingesetzt wird bei folgenden Patienten:

- Untergewichtige: aktuelles Körpergewicht,
- Normalgewichtige: aktuelles oder ideales Körpergewicht,
- Übergewichtige: ideales Körpergewicht.

Die Kreatinin-Clearance ist der in praxi wichtigste Parameter zur Charakterisierung der aktuellen Nierenfunktion eines Patienten. Kreatinin entsteht im Muskel aus Kreatin und Kreatinphosphat. Es wird bei Patienten mit normaler Nierenfunktion fast vollständig durch glomeruläre Filtration ausgeschieden. Neben der aufwändigen experimentellen Bestimmung (Sammelurin) kann die Kreatinin-Clearance auch auf Basis eines stabilen Kreatinin-Serumwerts und des Körpergewichts berechnet werden. Bei Übergewichtigen (> 20 %) sollte das ideale, bei Normalgewichtigen das aktuelle oder das ideale und bei Untergewichtigen das aktuelle Körpergewicht zugrunde gelegt werden. Die Berechnung (Abschätzung) nach Cockcroft und Gault ist relativ zuverlässig. Jedoch müssen die Ergebnisse bei Übergewichtigen, Kachektischen und Patienten mit instabiler Nierenfunktion sehr vorsichtig interpretiert werden. Die Kreatinin-Clearance eignet sich auch zur individuellen Dosisanpassung von Arzneimitteln. Der Normalwert liegt bei ca. 80–120 ml/min.

#### Beispiel 1: Berechnung der Kreatinin-Clearance nach Cockcroft und Gault

Die Kreatinin-Clearance eines Mannes mit 75 kg, 182 cm, 78 Jahre und einem Serumkreatinin 1,4 mg/dl beträgt demnach

$$CL_{KR}Mann = \frac{(140 - 78 \text{ [Jahre]}) \cdot 75 \text{ [kg]}}{72 \cdot 1,4 \text{ [mg/dl]}} \text{ [ml/min]}$$

$$CL_{KR}Mann = 46 \text{ [ml/min]}$$

Die Kreatinin-Clearance einer Frau mit 75 kg, 182 cm, 78 Jahre und einem Serumkreatinin 1,4 mg/dl beträgt demnach

$$CL_{KR}Frau = 0,85 \cdot 46$$

$$CL_{KR}Frau = 39 \text{ [ml/min]}$$

### *Übungsaufgaben*

Errechnen Sie die Kreatinin-Clearance nach Cockcroft und Gault für folgende Patienten:

- 2.13.1 M.L., weiblich, 166 cm Körpergröße, 66 kg Körpergewicht, 82 Jahre und Serumkreatinin 1,2 mg/dl.
- 2.13.2 R.S., männlich, 198 cm Körpergröße, 88 kg Körpergewicht, 34 Jahre und Serumkreatinin 1,2 mg/dl.
- 2.13.3 M.S., männlich, 175 cm Körpergröße, 120 kg aktuelles Körpergewicht, 64 Jahre und Serumkreatinin 1,8 mg/dl.
- 2.13.4 A.L., männlich, 175 cm Körpergröße, 50 kg aktuelles Körpergewicht, 64 Jahre und Serumkreatinin 1,8 mg/dl.
- 2.13.5 Berechnen Sie ihre eigene Kreatinin-Clearance (Serumkreatinin 1,0 mg/dl).

### 2.14 Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz

$$Q = (1 - Q_0) \cdot \frac{CL_{KR} \text{ [ml/min]}}{100} + Q_0$$

Die Gleichung dient der Berechnung der individuellen Ausscheidungskapazität  $Q$  für ein Arzneimittel aufgrund von  $Q_0$  (extrarenal ausgeschiedener bioverfügbarer Anteil eines Arzneistoffs) und der individuellen Kreatinin-Clearance.

Die totale Arzneimittel-Clearance entspricht meist der Summe der renalen und hepatischen Clearance. Der Anteil der Niere an der Gesamt-Clearance ist substanzspezifisch, wobei  $1 - Q_0$  den bioverfügbaren Dosisanteil bei normaler Nierenfunktion, welcher in aktiver Form renal eliminiert wird, ausdrückt.  $Q_0$  ist als extrarenal ausgeschiedener bioverfügbarer Dosisanteil bei normaler Nierenfunktion definiert. Die renale Clearance eines Arzneistoffs korreliert mit der Kreatinin-Clearance. Die Kreatinin-Clearance, und damit die renale Clearance von Arzneistoffen, kann mit zunehmendem Alter oder bei Nierenschädigung abnehmen. Um die aktuelle Nierenfunktion eines Patienten zu charakterisieren, kann die Kreatinin-Clearance mittels Serum-Kreatinin, Alter, Gewicht und Geschlecht abgeschätzt werden.

Für alle Arzneistoffe mit einem  $Q_0$ -Wert  $< 0,7$  (= renale Elimination  $> 30\%$ ) wird bei eingeschränkter Nierenfunktion eine Dosisanpassung empfohlen. Dazu wird die Normdosis für nierengesunde Patienten mit der berechneten individuellen Ausscheidungskapazität  $Q$  multipliziert.

#### Beispiel 1: Berechnung der individuelle Ausscheidungskapazität und Dosisanpassung

Die individuelle Ausscheidungskapazität für Aciclovir ( $Q_0 = 0,1$ ) bei einem Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 25 ml/min beträgt

$$Q = (1 - 0,1) \cdot \frac{25 \text{ [ml/min]}}{100} + 0,1$$

$$Q = 0,33$$

Die adäquate Dosis für diesen Patienten wäre die Standarddosis multipliziert mit 0,33. Eine Dosis von 1 050 mg/24 h, verabreicht in 3 Einzeldosen, wäre auf 350 mg/24 h, verabreicht in 1–3 Einzeldosen zu reduzieren.  $1\,050 \text{ mg/24 h} \cdot 0,33 = 350 \text{ mg/24 h}$ .

### Übungsaufgaben

Errechnen Sie die individuelle Ausscheidungskapazität und eine geeignete Tagesdosis für folgende Patienten:

- 2.14.1 O.F., Kreatinin-Clearance 40 ml/min  
Amoxicillin,  $Q_0 = 0,06$  (Standarddosis 3-mal 1000 mg).
- 2.14.2 R.S., Kreatinin-Clearance 30 ml/min  
Cefaclor,  $Q_0 = 0,25$  (Standarddosis 3-mal 1000 mg).
- 2.14.3 R.K., Kreatinin-Clearance 20 ml/min  
Ofloxacin,  $Q_0 = 0,1$  (Standarddosis 2-mal 200 mg).
- 2.14.4 R.K., Kreatinin-Clearance 20 ml/min  
Ciprofloxacin,  $Q_0 = 0,5$  (Standarddosis 2-mal 250 mg).

### 2.15 *Therapeutisches Drug Monitoring am Beispiel von Theophyllin: Halbwertszeit*

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2 \cdot \Delta t \text{ [h]}}{\ln \left( \frac{C(1)}{C(2)} \right)}$$

Mit Hilfe der Gleichung kann die individuelle Halbwertszeit aufgrund von zwei im Abstand von der Zeit  $\Delta t$  [h] gemessenen Plasmaspiegeln  $C(1)$  und  $C(2)$  nach intravenöser Bolusgabe errechnet werden.

Grundsätzlich können auf der Basis von zwei nach intravenöser Gabe gemessenen Plasmaspiegeln die individuellen pharmakokinetischen Parameter eines Patienten berechnet werden. Die Halbwertszeit eines Arzneistoffs gibt dabei die Zeitspanne an, die notwendig ist, um eine initiale Arzneistoffkonzentration  $C(1)$  um die Hälfte zu reduzieren. Die Halbwertszeit ist die bekannteste und verbreitetste pharmakokinetische Größe zur Charakterisierung der Ausscheidungsgeschwindigkeit eines Arzneistoffs. Die individuelle Halbwertszeit von Theophyllin kann sich im Bereich von 3–30 Stunden bewegen.

Die Eliminationsgeschwindigkeit lässt sich auch mit der Eliminationskonstanten  $k_e$  beschreiben. Die beiden Größen  $t_{1/2}$  und  $k_e$  sind umgekehrt proportional zueinander und können parallel verwendet werden.

#### Beispiel 1: Halbwertszeit

Die Halbwertszeit von Theophyllin bei einem Patienten, dessen Plasmaspiegel  $C(1)$  eine Stunde nach Gabe 12 mg/l und  $C(2)$  4 Stunden nach Gabe 9 mg/l beträgt, ist

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2 \cdot 3 \text{ [h]}}{\ln \left( \frac{12 \text{ [mg/l]}}{9 \text{ [mg/l]}} \right)}$$

$$t_{1/2} = 7,2 \text{ [h]}$$

### *Übungsaufgaben*

Errechnen Sie die Halbwertszeit von Theophyllin nach i.v.-Bolus-Gabe für folgende Patienten:

- 2.15.1 M.L., weiblich,  
C(1) 2 Stunden nach Gabe 12 mg/l und C(2) 6 Stunden nach Gabe  
7 mg/l.
- 2.15.2 R.S., männlich,  
C(1) 1 Stunde nach Gabe 8 mg/l und C(2) 4 Stunden nach Gabe  
4 mg/l.
- 2.15.3 A.L., männlich,  
C(1) 1 Stunde nach Gabe 16 mg/l und C(2) 6 Stunden nach Gabe  
13 mg/l.
- 2.15.4 S.A., weiblich,  
C(1) 1 Stunde nach Gabe 10 mg/l und C(2) 8 Stunden nach Gabe  
8 mg/l.

## 2.16 Therapeutisches Drug Monitoring am Beispiel von Theophyllin: Verteilungsvolumen

$$V = \frac{D \text{ [mg]} \cdot e^{-k_e \cdot t}}{C(1) \text{ [mg/l]}} \quad [l]$$

Die Gleichung dient der Berechnung des individuellen Verteilungsvolumens (V) aufgrund eines gemessenen Plasmaspiegels C(1) zum Zeitpunkt t [h] nach intravenöser Bolusgabe, der Halbwertszeit  $t_{1/2}$  bzw. Eliminationskonstante  $k_e$  und der applizierten Dosis D.

Aufgrund von zwei gemessenen Plasmaspiegeln nach intravenöser Gabe eines Arzneistoffs können die individuellen pharmakokinetischen Parameter eines Patienten berechnet werden. Im ersten Schritt wird die Halbwertszeit bzw.  $k_e$  berechnet. Während die Halbwertszeit die Ausscheidungsgeschwindigkeit des Arzneistoffs charakterisiert, repräsentiert das Verteilungsvolumen das scheinbare Volumen, in dem sich der Arzneistoff verteilt. Das individuelle Verteilungsvolumen von Theophyllin liegt ungefähr zwischen 0,4–0,8 l/kg.

Für den individuellen Patienten ist das Verteilungsvolumen die entscheidende Größe, um die geeignete Einzeldosis oder eine Initialdosis zu berechnen.

### Beispiel 1: Berechnung des Verteilungsvolumens

Ein 70 kg schwerer Patient erhält 400 mg Theophyllin als i.v.-Bolus. Der Plasmaspiegel (C1) beträgt eine Stunde nach der Gabe 12 mg/l, die Halbwertszeit für Theophyllin liegt bei 7,2 Stunden ( $k_e = 0,0963 \text{ h}^{-1}$ ). Das Verteilungsvolumen beträgt

$$V = \frac{400 \text{ [mg]} \cdot e^{-0,0963 \cdot 1}}{12 \text{ [mg/l]}}$$

$$V = 30,3 \text{ [l]}$$

$$V = 0,43 \text{ [l/kg]}$$



### Übungsaufgaben

Errechnen Sie das Verteilungsvolumen von Theophyllin nach i.v.-Bolus-Gabe für folgende Patienten:

- 2.16.1 M.L., weiblich, 60 kg Körpergewicht, Theophyllindosis 400 mg als i.v.-Bolus, C(1) 2 Stunden nach Gabe 12 mg/l, Halbwertszeit 5,1 Stunden ( $k_e = 0,1359 \text{ h}^{-1}$ ).
- 2.16.2 R.S., männlich, 88 kg Körpergewicht, Theophyllindosis 400 mg als i.v.-Bolus, C(1) 1 Stunde nach Gabe 8 mg/l, Halbwertszeit 3 Stunden ( $k_e = 0,2310 \text{ h}^{-1}$ ).
- 2.16.3 A.L., männlich, 50 kg Körpergewicht, Theophyllindosis 600 mg als i.v.-Bolus, C(1) 1 Stunde nach Gabe 16 mg/l Halbwertszeit 16,7 Stunden ( $k_e = 0,0415 \text{ h}^{-1}$ ).
- 2.16.4 S.A., weiblich, 1 kg Körpergewicht, Theophyllindosis 8 mg als i.v.-Bolus, C(1) 1 Stunde nach Gabe 10 mg/l, Halbwertszeit 21,7 Stunden ( $k_e = 0,0319 \text{ h}^{-1}$ ).

### 2.17 Therapeutisches Drug Monitoring am Beispiel von Theophyllin: Erhaltungsdosis

$$DM = \frac{\ln 2 \cdot V [l] \cdot C_{av}^{ss} [mg/l] \cdot \tau [h]}{t_{1/2} [h] \cdot f} \quad [mg]$$

Die Gleichung dient der Berechnung der individuellen Erhaltungsdosis pro Zeiteinheit aufgrund der ermittelten pharmakokinetischen Parameter, der gewünschten mittleren Plasmaspiegel  $C_{av}^{ss}$  und der Bioverfügbarkeit  $f$ . ( $\tau$  = Dosisintervall bzw. Infusionsdauer bei Dauerinfusion [h])

Auf Basis der ermittelten individuellen pharmakokinetischen Parameter Verteilungsvolumen ( $V$ ), Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) sowie der Bioverfügbarkeit ( $f$ ) eines Arzneistoffs kann eine geeignete Erhaltungsdosis für jeden Patienten berechnet werden. Die Bioverfügbarkeit ist von der jeweiligen Arzneiform abhängig, bei i.v.-Gabe liegt sie in der Regel bei 100 % = 1. Bei oraler Gabe liegt die Bioverfügbarkeit von Theophyllin zwischen 80% (Retardformen) und 90 % (orale Lösung). Angestrebte Theophyllinplasmaspiegel liegen bei Erwachsenen im Bereich von 8–20 mg/l und bei Frühgeborenen im Bereich von 5–12 mg/l. Nach Erreichen des Fließgleichgewichts sollte die gewählte Dosis durch eine weitere Plasmaspiegelkontrolle überprüft werden.

#### Beispiel 1: Erhaltungsdosis

Die Erhaltungsdosis einer Theophyllin-Dauerinfusion über 24 Stunden eines Patienten männlich, 175 cm Körpergröße, 70 kg Körpergewicht, Halbwertszeit 7,2 Stunden ( $k_e = 0,0963 \text{ h}^{-1}$ ), Verteilungsvolumen 30,3 l, Bioverfügbarkeit  $f = 1,0$  beträgt bei einem angestrebten Plasmaspiegel  $C_{av}^{ss} = 10 \text{ mg/l}$

$$DM/24 \text{ h} = \frac{\ln 2 \cdot 30,3 [l] \cdot 10 [mg/l] \cdot 24 [h]}{7,2 [h] \cdot 1,0}$$

$$DM = 700 [mg]$$

### Übungsaufgaben

Errechnen Sie die Erhaltungsdosis von Theophyllin pro 24 Stunden für folgende Patienten:

- 2.17.1 M.L., weiblich, 60 kg Körpergewicht, Halbwertszeit 5,1 Stunden ( $k_e = 0,1359 \text{ h}^{-1}$ ), Verteilungsvolumen 43 l,  $f = 1$  (Infusion);  $C_{av}^{ss} = 10 \text{ mg/l}$ .
- 2.17.2 R.S., männlich, 88 kg Körpergewicht, Halbwertszeit 3 Stunden ( $k_e = 0,2310 \text{ h}^{-1}$ ), Verteilungsvolumen 40 l,  $f = 1$  (Infusion),  $C_{av}^{ss} = 15 \text{ mg/l}$ .
- 2.17.3 A.L., männlich, 50 kg Körpergewicht, Halbwertszeit 16,7 Stunden ( $k_e = 0,0415 \text{ h}^{-1}$ ), Verteilungsvolumen 36 l,  $f = 0,8$  (Bronchoretard Kapseln),  $C_{av}^{ss} = 8 \text{ mg/l}$ .
- 2.17.4 S.A., weiblich, 1 kg Körpergewicht, Halbwertszeit 21,7 Stunden ( $k_e = 0,0319 \text{ h}^{-1}$ ) Verteilungsvolumen 0,8 l,  $f = 0,9$  (Tropfen),  $C_{av}^{ss} = 8 \text{ mg/l}$ .

### 2.18 *Therapeutisches Drug Monitoring am Beispiel von Gentamicin: Berechnung einer geeigneten Initialdosis*

$$DL = \frac{V [l] \cdot C_{\max} [mg/l]}{e^{-k_e \cdot t}} [mg]$$

Die geeignete Dosis DL (»Loading«-Dosis), um einen angestrebten Spitzenspiegel  $C_{\max}$  eine Stunde nach Gabe ( $t = 1 \text{ h}$ ) zu erreichen, kann mit dieser Gleichung errechnet werden.

Im Gegensatz zu den meisten anderen Arzneistoffen werden bei der Therapie mit Aminoglykosiden (z.B. Gentamicin) keine gleichmäßigen Plasmaspiegelverläufe angestrebt. Vielmehr soll, um eine optimale Wirksamkeit zu gewährleisten, der Spitzenwert nach Gabe auf ca. das 8fache der minimalen Hemmkonzentration (MHK) ansteigen. Eine adäquate Initialdosis kann aus den Populationsdaten für das Verteilungsvolumen, dem Körpergewicht und der Halbwertszeit berechnet werden. Das Verteilungsvolumen bewegt sich im Bereich von ca. 0,1–0,6 l/kg, die Halbwertszeit kann je nach Nierenfunktion zwischen 2–48 Stunden liegen. Allgemein angestrebte Spitzenwerte 1 Stunde nach Gabe sind bei konventioneller Dosierung z.B. ca. 4–6 mg/l bei Harnwegsinfekt oder 8–12 mg/l bei Pneumonie. Bei der Einmaldosierung (die Tagesdosis wird als einmalige Dosis appliziert) werden Spitzenspiegel von ca. 20 mg/l erreicht.

#### Beispiel 1: Berechnung der Initialdosis Gentamicin

Die Initialdosis für einen Patienten mit einem Verteilungsvolumen  $V$  von 25 l und einer Halbwertszeit von 6 Stunden ( $k_e = 0,1155 \text{ h}^{-1}$ ) bei einem angestrebten Spitzenspiegel von 8 mg/l eine Stunde nach Gabe beträgt

$$DL = \frac{25 [l] \cdot 8 [mg/l]}{e^{-0,1155 \text{ h}^{-1} \cdot 1 \text{ h}}}$$

$$DL = 225 [mg]$$

In der Praxis werden diese Dosen in der Regel auf halbe Ampullen auf- oder abgerundet, hier z.B. auf 240 mg entsprechend 3 Ampullen à 80 mg.

### *Übungsaufgaben*

Errechnen Sie eine geeignete Erstdosis von Gentamicin für folgende Patienten:

- 2.18.1 I.K., weiblich, Halbwertszeit 4 Stunden ( $k_e = 0,1733 \text{ h}^{-1}$ ), Verteilungsvolumen 12 l, angestrebter Spitzenwert 1 Stunde nach Gabe 10 mg/l.
- 2.18.2 R.M., männlich, Halbwertszeit 48 Stunden ( $k_e = 0,0144 \text{ h}^{-1}$ ), Verteilungsvolumen 30 l, angestrebter Spitzenwert 1 Stunde nach Gabe 4 mg/l.
- 2.18.3 S.K., weiblich, Halbwertszeit 2 Stunden ( $k_e = 0,3466 \text{ h}^{-1}$ ), Verteilungsvolumen 7 l, angestrebter Spitzenwert 1 Stunde nach Gabe 6 mg/l.
- 2.18.4 F.G., weiblich, Halbwertszeit 12 Stunden ( $k_e = 0,0578 \text{ h}^{-1}$ ), Verteilungsvolumen 0,5 l, angestrebter Spitzenwert 1 Stunde nach Gabe 8 mg/l.

*2.19 Therapeutisches Drug Monitoring  
am Beispiel von Gentamicin:  
Berechnung eines geeigneten Dosisintervalls*

$$t = \frac{\ln(C_{\min}/C_{\max})}{-k_e} \text{ [h]}$$

Die Gleichung dient der Berechnung der Zeit  $t$  bis ein erreichter Plasmaspiegel  $C_{\max}$  auf einen angestrebten Talspiegel  $C_{\min}$  vor der nächsten Gabe abfällt.

Im Gegensatz zu den meisten Arzneistoffen werden bei der Therapie mit Aminoglykosiden (z.B. Gentamicin) keine gleichmäßigen Plasmaspiegelverläufe angestrebt. Vielmehr soll, um eine optimale Wirksamkeit zu gewährleisten, der Spitzenwert nach Gabe auf ca. das 8fache der minimalen Hemmkonzentration (MHK) ansteigen. Auf der anderen Seite muss, um die Toxizität möglichst gering zu halten, vor der nächsten Dosis die Elimination des Arzneistoffs abgewartet werden. Bei der konventionellen Dosierung werden z.B. Gentamicin-Talwerte vor Gabe von ca. 0,5–2,0 mg/l, bei der Einmaldosierung Werte < 1 mg/l angestrebt. Je nach Indikation, angestrebten Plasmaspiegeln und pharmakokinetischen Parametern ist bei Gentamicin ein Dosisintervall im Bereich von ca. 6–48 Stunden angemessen.

**Beispiel 1:** Berechnung des Dosisintervalls für Gentamicin

Die Zeit, bis ein Plasmaspiegel von 8 mg/l bei einem Patienten mit einem Verteilungsvolumen  $V$  von 25 l und einer Halbwertszeit von 6 Stunden ( $k_e = 0,1155 \text{ h}^{-1}$ ) auf 1,0 mg/l abfällt, beträgt

$$t = \frac{\ln\left(\frac{1,0 \text{ [mg/l]}}{8,0 \text{ [mg/l]}}\right)}{-0,1155 \text{ [h}^{-1}\text{]}}$$

$$t = 18 \text{ [h]}$$

Theoretisch wäre also ein Dosisintervall von 19 Stunden (18 h + 1 h Differenz zwischen Gabe und gemessenem Spitzenwert) zu empfehlen, in der Praxis wird man je nach Klinik entweder ein 18-stündliches oder 24-stündliches Dosisintervall wählen.

### *Übungsaufgaben*

Errechnen Sie ein geeignetes Dosisintervall von Gentamicin für folgende Patienten. Der angestrebte Talwert liegt bei 1,0 mg/l:

- 2.19.1 I.K., weiblich, Halbwertszeit 4 Stunden ( $k_e = 0,1733 \text{ h}^{-1}$ ), Spitzenwert 1 Stunde nach Gabe 10 mg/l.
- 2.19.2 R.M., männlich, Halbwertszeit 48 Stunden ( $k_e = 0,0144 \text{ h}^{-1}$ ) Spitzenwert 1 Stunde nach Gabe 4 mg/l.
- 2.19.3 S.K., weiblich, Halbwertszeit 2 Stunden ( $k_e = 0,3466 \text{ h}^{-1}$ ), Spitzenwert 1 Stunde nach Gabe 6 mg/l.
- 2.19.4 F.G., weiblich, Halbwertszeit 12 Stunden ( $k_e = 0,0578 \text{ h}^{-1}$ ), Spitzenwert 1 Stunde nach Gabe 8 mg/l.

2.20 *Therapeutisches Drug Monitoring am Beispiel von Gentamicin:  
Berechnung einer geeigneten Folgedosis*

$$DM = \frac{V [l] \cdot C_{\max} [mg/l]}{e^{-k_e \cdot t}} - (V [l] \cdot C_{\min} [mg/l]) [mg]$$

Die Gleichung dient der Berechnung der geeigneten Folgedosis DM (»Maintenance«-Dosis), um einen angestrebten Spitzenspiegel  $C_{\max}$  eine Stunde nach Gabe ( $t = 1 \text{ h}$ ) zu erreichen.

Im Gegensatz zur Erstdosis ist bei den Folgedosen die noch im Patienten verbliebene Menge Arzneistoff zu berücksichtigen. Talwerte vor Gabe liegen bei Gentamicin in der Regel im Bereich von 0,5–2,0 mg/l. Diese von der vorherigen Dosis noch vorhandene Arzneistoffmenge muss bei der Berechnung abgezogen werden.

**Beispiel 1:** Berechnung der Folgedosis Gentamicin

Die Folgedosis für einen Patienten mit einem Verteilungsvolumen  $V$  von 25 l und einer Halbwertszeit von 6 Stunden ( $k_e = 0,1155 \text{ h}^{-1}$ ) bei einem angestrebten Spitzenspiegel von 8 mg/l und einem Talspiegel vor Gabe von 1 mg/ml beträgt

$$DM = \frac{25 [l] \cdot 8 [mg/l]}{e^{-0,1155 \text{ h}^{-1} \cdot 1 \text{ h}}} - (25 [l] \cdot 1 [mg/l])$$

$$DM = 199 [mg]$$

In der Praxis werden diese Dosen in der Regel auf halbe Ampullen auf- oder abgerundet, hier z.B. auf 200 mg entsprechend 2½ Ampullen à 80 mg.



### *Übungsaufgaben*

Errechnen Sie eine geeignete Folgedosis von Gentamicin für folgende Patienten:

- 2.20.1. I.K., weiblich, Halbwertszeit 4 Stunden ( $k_e = 0,1733 \text{ h}^{-1}$ ), Verteilungsvolumen 12 l, angestrebter Spitzenwert 10 mg/l, Talwert vor Gabe 1 mg/l.
- 2.20.2 R.M., männlich, Halbwertszeit 48 Stunden ( $k_e = 0,0144 \text{ h}^{-1}$ ), Verteilungsvolumen 30 l, angestrebter Spitzenwert 4 mg/l, Talwert vor Gabe 1 mg/l.
- 2.20.3 S.K., weiblich, Halbwertszeit 2 Stunden ( $k_e = 0,3466 \text{ h}^{-1}$ ), Verteilungsvolumen 7 l angestrebter Spitzenwert 6 mg/l, Talwert vor Gabe 1 mg/l.
- 2.20.4 F.G., weiblich, Halbwertszeit 12 Stunden ( $k_e = 0,0578 \text{ h}^{-1}$ ), Verteilungsvolumen 0,5 l, angestrebter Spitzenwert 8 mg/l, Talwert vor Gabe 1 mg/l.

## 2.21 *Therapeutisches Drug Monitoring am Beispiel von Gentamicin: Halbwertszeit*

$$t_{1/2} = - \frac{\ln 2 \cdot (\tau[h] - t[h])}{\ln \left( \frac{C_{\min}}{C(1)} \right)} [h]$$

Die Gleichung dient der Berechnung der individuellen Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) aufgrund eines gemessenen Talwerts  $C_{\min}$  vor Gabe und eines gemessenen Plasmaspiegels  $C(1)$  zum Zeitpunkt  $t$  [h] nach intravenöser Bolusgabe mit dem Dosisintervall  $\tau$  im steady state.

Aufgrund von zwei gemessenen Plasmaspiegeln nach intravenöser Gabe können die individuellen pharmakokinetischen Parameter eines Patienten berechnet werden (siehe Errechnung der Halbwertszeit am Beispiel Theophyllin). In der Praxis werden im Rahmen des TDM der Aminoglykoside häufig nur ein Talwert und ein Spitzenwert bestimmt. Ist das steady state erreicht (Therapiedauer > 4–5 Halbwertszeiten) und ist die Nierenfunktion stabil, kann auch mit einem Talwert und einem Spitzenwert die individuelle Halbwertszeit berechnet werden. Die Eliminationsgeschwindigkeit lässt sich auch mit der Eliminationskonstante  $k_e$  beschreiben. Die beiden Größen  $t_{1/2}$  und  $k_e$  sind umgekehrt proportional zueinander und können parallel verwendet werden.

### Beispiel 1: Berechnung der Halbwertszeit

Ein Patient, 175 cm groß und 70 kg schwer, bekommt seit 3 Tagen ( $\tau = 24$  h) 240 mg Gentamicin als i.v.-Bolus.  $C_{\min}$  betrug vor der Gabe 3 mg/l und  $C(1)$ , gemessen eine Stunde nach der Gabe, 14 mg/l. Die Halbwertszeit von Gentamicin beträgt demnach

$$t_{1/2} = - \frac{\ln 2 \cdot (24 [h] - 1 [h])}{\ln \frac{3 [mg/l]}{14 [mg/l]}}$$

$$t_{1/2} = 10,3 [h]$$

### *Übungsaufgaben*

Errechnen Sie die Halbwertszeit von Gentamicin nach i.v.-Bolus-Gabe für folgende Patienten:

- 2.21.1 M.L., weiblich, 60 kg Körpergewicht, Gentamicin 400 mg als i.v.-Bolus alle 24 Stunden seit 3 Tagen,  $C_{\min}$  4 mg/l und C(1) 2 Stunden nach Gabe 20 mg/l.
- 2.21.2 O.K., weiblich, 80 kg Körpergewicht, Gentamicin 160 mg als i.v.-Bolus alle 12 Stunden seit 3 Tagen,  $C_{\min}$  0,5 mg/l und C(1) 1 Stunde nach Gabe 8 mg/l.
- 2.21.3 I.T., männlich, 120 kg Körpergewicht, Gentamicin 720 mg als i.v.-Bolus alle 24 Stunden seit 3 Tagen,  $C_{\min}$  4,0 mg/l und C(1) 1 Stunde nach Gabe 28 mg/l.
- 2.21.4 N.G., weiblich, 2 kg Körpergewicht, Gentamicin 5 mg als i.v.-Bolus alle 24 Stunden seit 3 Tagen,  $C_{\min}$  1,5 mg/l und C(1) 1 Stunde nach Gabe 6 mg/l.

## 2.22 Therapeutisches Drug Monitoring am Beispiel von Gentamicin: Verteilungsvolumen

$$V = \frac{D \text{ [mg]}}{\frac{C(1) \text{ [mg/l]}}{e^{-k_e \cdot t}} - C_{\min} \text{ [mg/l]}} \quad [l]$$

Die Gleichung beschreibt die Berechnung des individuellen Verteilungsvolumens ( $V$ ) aufgrund eines gemessenen Talwerts  $C_{\min}$  vor Gabe und eines gemessenen Plasmaspiegels  $C(1)$  zum Zeitpunkt  $t$  [h] nach intravenöser Bolusgabe bei bekannter Halbwertszeit.

Aufgrund von zwei gemessenen Plasmaspiegeln vor und nach intravenöser Gabe kann bei bekannter Halbwertszeit das individuelle Verteilungsvolumen eines Arzneistoffs berechnet werden. Während die Halbwertszeit die Ausscheidung des Arzneistoffs charakterisiert, repräsentiert das Verteilungsvolumen das scheinbare Volumen, in dem sich der Arzneistoff verteilt. Für den individuellen Patienten ist das Verteilungsvolumen die entscheidende Größe, um die geeignete Einzeldosis zu berechnen.

### Beispiel 1: Berechnung des Verteilungsvolumens

Ein Patient, 175 cm groß und 70 kg schwer, erhält 240 mg Gentamicin als i.v.-Bolus. Die Halbwertszeit beträgt 10,3 Stunden ( $k_e = 0,0673 \text{ h}^{-1}$ ).  $C_{\min}$ , gemessen vor der Gabe, betrug 3 mg/l und  $C(1)$ , bestimmt eine Stunde nach Gabe, 14 mg/l. Das Verteilungsvolumen beträgt somit

$$V = \frac{240 \text{ [mg]}}{\frac{14 \text{ [mg/l]}}{e^{-0,0673 \text{ h}^{-1} \cdot 1 \text{ h}}} - 3 \text{ [mg/l]}} \quad [l]$$

$$V = 20 \text{ [l]}$$

### Übungsaufgaben

Errechnen Sie das Verteilungsvolumen von Gentamicin nach i.v.-Bolus-Gabe für folgende Patienten:

- 2.22.1 M.L., weiblich, 60 kg Körpergewicht, Gentamicin 400 mg als i.v.-Bolus alle 24 Stunden seit 3 Tagen,  $C_{\min}$  4 mg/l und  $C(1)$  2 Stunden nach Gabe 20 mg/l;  $t_{1/2} = 9,5$  h ( $k_e = 0,0730$  h<sup>-1</sup>).
- 2.22.2 O.K., weiblich, 80 kg Körpergewicht, Gentamicin 160 mg als i.v.-Bolus alle 12 Stunden seit 3 Tagen,  $C_{\min}$  0,5 mg/l und  $C(1)$  1 Stunde nach Gabe 8 mg/l,  $t_{1/2} = 2,75$  h ( $k_e = 0,2520$  h<sup>-1</sup>).
- 2.22.3 I.T., männlich, 120 kg Körpergewicht, Gentamicin 720 mg als i.v.-Bolus alle 24 Stunden seit 3 Tagen,  $C_{\min}$  4,0 mg/l und  $C(1)$  1 Stunde nach Gabe 28 mg/l,  $t_{1/2} = 8,2$  h ( $k_e = 0,0845$  h<sup>-1</sup>).
- 2.22.4 N.G., weiblich, 2 kg Körpergewicht, Gentamicin 5 mg als i.v.-Bolus alle 24 Stunden seit 3 Tagen,  $C_{\min}$  1,5 mg/l und  $C(1)$  1 Stunde nach Gabe 6 mg/l,  $t_{1/2} = 11,5$  h ( $k_e = 0,0603$  h<sup>-1</sup>).

*Weiterführende Literatur*

- Gugeler, N.; Klotz, U.: Einführung in die Pharmakokinetik, 2. Auflage. Govi-Verlag Eschborn 2000
- Frey, O. R.; Probst, W.: Pharmakokinetik in der täglichen Praxis - eine Einführung mit Übungen. PZ Prisma 6 (1), 5-21 (1999)
- Forth, W.; Henschler, D.; Rummel, W.; Starke K.: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 7. Auflage. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg 1996
- Mutschler, E.; Geisslinger, G.; Kroemer, H. K.; Schäfer-Korting, M.: Arzneimittelwirkungen, 8. Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 2001
- Winter, M. E.: Clinical Pharmacokinetics in Young, in: Young LY, Koda-Kimble MA, Applied therapeutics, 6. Auflage, Applied Therapeutics Vancouver 1995
- Winter, M. E.: Basic Clinical Pharmacokinetics, 2. Auflage, Applied Therapeutics, Vancouver 1988
- Murphy, J. E.: Clinical Pharmacokinetics Pocket Reference, American Society of Hospital Pharmacists. Bethesda 1993
- Felis, W.; Frey, O. R.; Probst, W.: PHARKIN 3.0 (Software zur Darstellung von Plasmaspiegelkurven), Heidenheim 2000

---

*Erläuterung zur nachfolgenden Tabelle*

$$t_{\max}[\text{h}] = \frac{\ln k_a - \ln k_e}{k_a - k_e}$$

Tab. 1: Bestimmung von  $k_a$  aus  $t_{1/2}$  (bzw.  $k_e$ ) und  $t_{\max}$  [nach Otto Frey]

$t_{1/2}$ [h]	$k_a$ [ $h^{-1}$ ]																
	$t_{\max}$ [h]																
	0,2	0,4	0,6	0,8	1	1,25	1,5	1,75	2	2,5	3	3,5	4	5	7,5	10	
<b>0,5</b>	1,63	1,26	1,07	0,94	0,85	0,76	0,69	0,64	0,60	0,53	0,48	0,44	0,41	0,35	0,28	0,23	
<b>1</b>	2,52	1,88	1,55	1,34	1,19	1,06	0,96	0,88	0,81	0,71	0,64	0,58	0,53	0,46	0,35	0,29	
<b>1,5</b>	3,20	2,32	1,89	1,62	1,44	1,26	1,13	1,03	0,95	0,83	0,74	0,67	0,61	0,52	0,40	0,32	
<b>2</b>	3,75	2,68	2,17	1,84	1,62	1,42	1,27	1,15	1,06	0,92	0,81	0,73	0,67	0,57	0,43	0,35	
<b>2,5</b>	4,23	2,99	2,39	2,03	1,77	1,55	1,38	1,25	1,15	0,99	0,87	0,79	0,72	0,61	0,46	0,37	
<b>3</b>	4,65	3,25	2,59	2,18	1,91	1,66	1,47	1,33	1,22	1,05	0,93	0,83	0,76	0,64	0,48	0,39	
<b>3,5</b>	5,02	3,48	2,76	2,32	2,02	1,75	1,56	1,40	1,28	1,10	0,97	0,87	0,79	0,67	0,50	0,40	
<b>4</b>	5,37	3,69	2,91	2,44	2,12	1,84	1,63	1,47	1,34	1,15	1,01	0,90	0,82	0,70	0,51	0,41	
<b>4,5</b>	5,68	3,88	3,05	2,55	2,21	1,91	1,69	1,52	1,39	1,19	1,04	0,93	0,85	0,72	0,53	0,42	
<b>5</b>	5,97	4,05	3,18	2,65	2,29	1,98	1,75	1,57	1,43	1,22	1,07	0,96	0,87	0,74	0,54	0,43	
<b>6</b>	6,50	4,37	3,40	2,83	2,44	2,10	1,85	1,66	1,51	1,29	1,13	1,01	0,91	0,77	0,57	0,45	
<b>7</b>	6,96	4,64	3,60	2,98	2,57	2,20	1,94	1,74	1,58	1,34	1,18	1,05	0,95	0,80	0,58	0,47	
<b>8</b>	7,38	4,88	3,77	3,12	2,68	2,29	2,02	1,81	1,64	1,39	1,22	1,08	0,98	0,83	0,60	0,48	
<b>9</b>	7,76	5,10	3,93	3,24	2,78	2,38	2,09	1,87	1,69	1,44	1,25	1,11	1,01	0,85	0,62	0,49	
<b>10</b>	8,11	5,30	4,07	3,35	2,87	2,45	2,15	1,92	1,74	1,48	1,29	1,14	1,03	0,87	0,63	0,50	
<b>12</b>	8,73	5,65	4,32	3,54	3,03	2,58	2,26	2,02	1,82	1,54	1,34	1,19	1,07	0,90	0,65	0,52	
<b>14</b>	9,28	5,96	4,53	3,71	3,16	2,69	2,35	2,10	1,90	1,60	1,39	1,23	1,11	0,93	0,67	0,53	
<b>16</b>	9,76	6,23	4,72	3,85	3,28	2,79	2,43	2,17	1,96	1,65	1,43	1,27	1,14	0,96	0,69	0,55	
<b>18</b>	10,20	6,47	4,89	3,98	3,39	2,87	2,51	2,23	2,01	1,70	1,47	1,30	1,17	0,98	0,71	0,56	
<b>20</b>	10,60	6,69	5,04	4,10	3,48	2,95	2,57	2,29	2,06	1,74	1,50	1,33	1,20	1,00	0,72	0,57	
<b>25</b>	11,47	7,17	5,37	4,35	3,69	3,12	2,71	2,41	2,17	1,82	1,58	1,39	1,25	1,04	0,75	0,59	
<b>30</b>	12,20	7,57	5,65	4,56	3,86	3,25	2,83	2,51	2,26	1,89	1,63	1,44	1,30	1,08	0,77	0,61	
<b>35</b>	12,83	7,91	5,88	4,74	4,00	3,37	2,92	2,59	2,33	1,95	1,68	1,49	1,33	1,11	0,79	0,62	
<b>40</b>	13,39	8,20	6,08	4,90	4,13	3,47	3,01	2,66	2,40	2,00	1,73	1,52	1,37	1,14	0,81	0,64	
<b>45</b>	13,89	8,47	6,26	5,03	4,24	3,56	3,08	2,73	2,45	2,05	1,77	1,56	1,40	1,16	0,83	0,65	
<b>50</b>	14,34	8,71	6,43	5,16	4,34	3,64	3,15	2,79	2,50	2,09	1,80	1,59	1,42	1,18	0,84	0,66	
<b>75</b>	16,12	9,64	7,06	5,64	4,73	3,95	3,41	3,01	2,70	2,25	1,93	1,70	1,52	1,26	0,89	0,70	
<b>100</b>	17,41	10,32	7,52	5,99	5,01	4,18	3,60	3,17	2,84	2,36	2,03	1,78	1,59	1,32	0,93	0,73	
<b>150</b>	19,28	11,28	8,17	6,48	5,40	4,50	3,87	3,40	3,04	2,52	2,16	1,90	1,69	1,40	0,99	0,77	

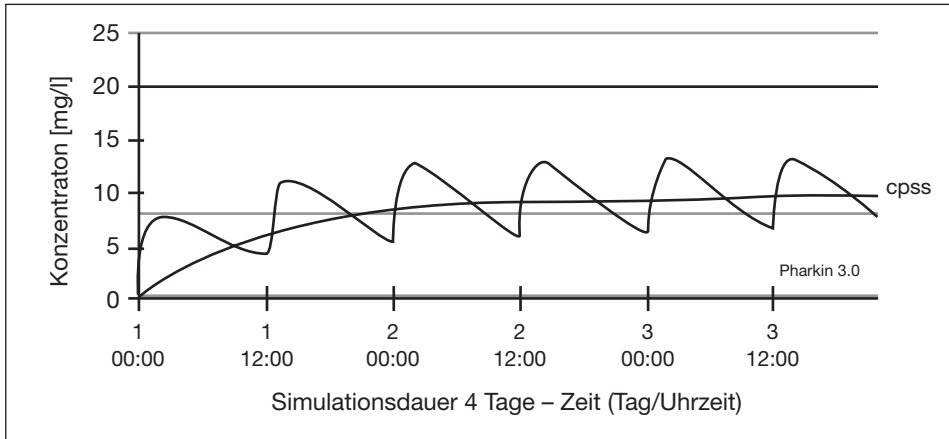


Abb. 5: Verlauf der mittleren Plasmakonzentration im steady state ( $c_{av}^{ss}$ )