



Clearance: Wie Substanzen eliminiert werden

Die Clearance ist ein Maß für die Fähigkeit des Organismus, eine bestimmte Substanz zu eliminieren. Genauer gesagt, die Clearance beschreibt dasjenige Blutvolumen, welches pro Zeiteinheit von dem Arzneistoff befreit wird. Ursprünglich wurde der Begriff in der Nierenphysiologie zur Beschreibung der Exkretionsleistung verwendet (renale Clearance). Da auch andere Organe zur Exkretion befähigt sind, gibt es neben der renalen Clearance auch die extrarenale Clearance. Die extrarenale Clearance umfasst unter anderem den Metabolismus in der Leber (hepatische Clearance) und den mit der Galle (biliäre Clearance), aber auch die Elimination über die Lunge und die Fäzes. Wird ein Arzneistoff ausschließlich durch ein Organ eliminiert, entspricht die totale Clearance (CL_t) gleich der jeweiligen Organclearance. Im Regelfall setzt sich die Gesamtclearance aus mehreren Organclearances zusammen. Es gilt die Gleichung:

$$CL_t = CL_R + CL_H + CL_X$$

(R= renal, H= hepatisch, X= sonstige Organclearance).

Die Gesamtkörperclearance kann bestimmt werden mittels einer einfachen pharmakokinetischen Beziehung. Dabei wird die Dosis multipliziert mit der Bioverfügbarkeit (F), dividiert durch die Fläche unter der Kurve (AUC):

$$CL = D \times F / AUC$$

Die Einheit der Clearance stellt eine Geschwindigkeit pro Zeit dar (ml/min). Die renale Clearance entspricht definitionsgemäß dem Blutvolumen, welches pro Zeiteinheit durch die Niere von dem jeweiligen Arzneistoff geklärt wird. Die Bestimmung der Kreatinin-Clearance gibt Aufschluss über die Funktionsleistung der Nieren durch relativ genauen Rückschluss auf die glomeruläre Filtrationsrate. Für deren Berechnung wird die AUC (Konzentration x Zeit) ersetzt durch das Serumkreatinin x 24 h.

Hepatische Clearance – der Extraktionsquotient

Des Weiteren spielen für die Bestimmung der jeweiligen Organclearance der

Extraktionsquotient (E) und die Organdurchblutung (Q) eine wichtige Rolle:

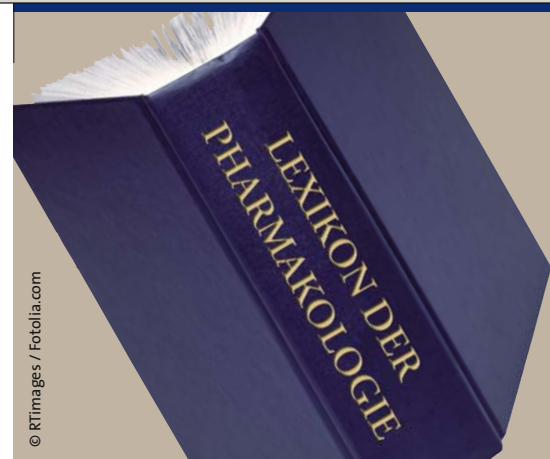
$$CL_{\text{Organ}} = Q \times E$$

Diese Formel wird vor allem bei der Berechnung der hepatischen Clearance (CL_H) verwendet. Sie setzt sich zusammen aus der Leberdurchblutung (Q_H) und dem Extraktionsquotienten der Leber (E_H): $CL_H = Q_H \times E_H$

Der Extraktionsquotient kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen. Dabei ist er umso höher, je mehr Arzneistoff bei der Passage in die Leber aufgenommen wird. Wird die Substanz nicht aufgenommen, so ist der Extraktionsquotient 0. Wichtig ist diese Beziehung beim First-pass-Effekt in der Leber. Ein Arzneistoff, der stark von der Leber extrahiert wird, ist systemisch wenig verfügbar.

Man unterscheidet Arzneistoffe, die vorwiegend hepatisch eliminiert werden hinsichtlich ihrer Clearance in „perfusionslimitiert“ und „kapazitätslimitiert“ eliminierte Substanzen: „Perfusionslimitiert“ sind so genannte „high clearance drugs“, deren Ausscheidung nahezu ausschließlich von der Leberdurchblutung abhängt. Der Extraktionsquotient der Leber liegt hierbei über 0,8; das bedeutet, dass nahezu der gesamte Arzneistoff bei der Leberpassage aus dem Blut extrahiert wird. Als Beispiele sind hier Propranolol und Lidocain zu nennen.

Benzodiazepine, Phenytoin und Phenprocoumon dagegen gehören zu den „low clearance drugs“ mit einem Extraktionsquotienten < 0,2. Dies besagt, dass die Arzneistoffkonzentration bei der Leberpassage um weniger als 20 Prozent gesenkt wird. Die Clearance wird nur durch die Stoffwechselkapazität (Enzymaktivität) und die Proteinbindung bestimmt, je nachdem, wie die mikrosomalen Enzyme in der Leber beeinflusst werden, kann die Clearance verlangsamt oder beschleunigt werden. Erhöht sich der Anteil des freien Arzneistoffes (nur der freie Anteil ist für die Elimination entscheidend), so nimmt die Clearance zu. Die Gesamtkonzentration der Substanz verändert sich, da vermehrt Arzneistoff metabolisiert wird. Der Anteil des



SERIE

Interaktionslexikon

Mit der Serie **Interaktionslexikon** können Sie Ihr pharmakologisches Basiswissen wieder auffrischen. Unsere Autorin Dr. Christine Greiner, Neuss, erläutert für Sie die wichtigsten Grundlagen der Pharmakainteraktionen.

Teil 1: Pharmakodynamik und Pharmakokinetik

NT 10/2009

Teil 2: Interaktionen

NT 11/2009

Teil 3: CYP-Isoenzyme – Teil 1

NT 12/2009

Teil 4: CYP-Isoenzyme – Teil 2

NT 1/2010

Teil 5: Therapeutisches Drug-Monitoring – die Grundlagen

NT 2/2010

Teil 6: Therapeutisches Drug-Monitoring – die Kenngrößen

NT 5/2010

Teil 7: P-Glykoprotein – Bedeutung für den Arzneistoffmetabolismus

NT 9/2010

Teil 8: Clearance: Wie Substanzen eliminiert werden

NT 12/2010



Diese Reihe entsteht in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Arzneimitteltherapie bei psychiatrischen Erkrankungen (AGATE) unter Leitung von Prof. Dr. Dr. Ekkehard Haen, Regensburg www.amuep-agate.de

freien Arzneistoffes bleibt dabei unverändert. Für die Therapie mit einem solchen Arzneistoff bedeutet das, dass bei einer Veränderung der Proteinbindung keine Dosisanpassung notwendig wird, da sich die Konzentration an ungebundener Substanz nicht ändert.

Dosisindividualisierung

Die Clearance kann als Proportionalitätsfaktor zwischen der verabreichten Dosis und der gemessenen Konzentration angegeben werden ($D = c \times Cl$).

Die Gesamtkörperclearance ist ein entscheidender Parameter für die Höhe der mittleren Plasmakonzentration im pharmakokinetischen Gleichgewicht bei Dauermedikation. Man geht dabei von der Tatsache aus, dass die Zufuhr des Arzneistoffes gleich der Ausscheidung ist. Dies lässt sich mit folgender Formel beschreiben: $c_{ss} = F \times D / Cl \times \tau$ (css: Konzentration im pharmakokinetischen Gleichgewicht; F: Bioverfügbarkeit; Cl: Clearance; τ : Dosierintervall)

Aus der Gleichung wird ersichtlich, dass eine Reduktion der Clearance eine Erhöhung der Plasmakonzentration bedingt. Dem kann entgegengesteuert werden, indem entweder die Dosis verringert wird oder das Dosierintervall verlängert wird. Mit einer Reduktion der Clearance steigt gleichzeitig das Risiko von Intoxikationen, besonders bei Substanzen mit geringer therapeutischer Breite.

Störung der Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion muss zunächst die Einschränkung mittels Serumkreatinin abgeschätzt werden anhand der Formel nach Cockcroft:

$$Cl_{Kr} \text{ (ml/min)} = [150 - \text{Alter (Jahre)}] \times \text{Körpergewicht (kg)} / \text{Serumkreatinin (}\mu\text{mol/l)}$$

Des Weiteren muss der Q_0 -Wert des Arzneistoffes abgeschätzt werden. Dieser stellt diejenige Fraktion dar, welche metabolisiert oder unmetabolisiert nichtrenal ausgeschieden wird. Der Term: $1 - Q_0$ stellt demnach die Fraktion dar, die unverändert renal eliminiert wird. Je niedriger der Q_0 -Wert des Arzneistoffes ist, desto eher wird dieser vorwiegend renal ausgeschieden. Ein hoher Q_0 -Wert beschreibt so einen Arzneistoff, der vorwiegend nichtrenal eliminiert wird.

Bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz ($Cl_{Kr} < 50 \text{ ml/min}$), die einen Arzneistoff mit einem niedrigen Q_0 -Wert erhalten ($Q_0 < 0,5$; z.B.: ACE-Hemmer, Antibiotika, antivirale Arzneistoffe), sollte eine Dosisanpassung erfolgen.

Störung der Leberfunktion

Für die Doseinstellung bei Patienten mit Leberfunktionseinschränkungen ist das Wissen um die Einteilung der Arzneistoffe in „low extraction drugs“ und „high extraction drugs“ wichtig. Werden „high extraction drugs“ an Patienten mit Leberfunktionsstörung verabreicht, dann erhöht sich im Vergleich zu Lebergesunden die Bioverfügbarkeit dieser Medikamente. Je nach Medikament muss daher die initiale, wie auch die Erhaltungsdosis bei oraler Therapie um die Hälfte oder weniger reduziert werden. Gleiches gilt für die parenterale Verabreichung, da der Blutfluss bei diesen Patienten ebenfalls erniedrigt ist, wodurch die hepatische Clearance reduziert wird.

Bei den „low extraction drugs“ ist die Bioverfügbarkeit gut und selbst bei unzureichender Leberfunktion unverändert. Jedoch kann deren Clearance im Rahmen einer Leberfunktionseinschränkung reduziert sein, da die Enzymkapazität abnimmt. Für stark proteingebundene Arzneistoffe gilt, dass die freie Fraktion des Arzneistoffes (z. B. bei Leberzirrhose) erhöht werden kann, da es im Verlauf zu einer Hypalbuminämie kommt. Für die Therapie bedeutet das, dass die Initialtherapie mit diesen Arzneistoffen unverändert erfolgen kann, die Erhaltungstherapie aber zur Vorsicht auf ungefähr die Hälfte reduziert werden sollte. □

LITERATUR

bei der Verfasserin

Dr. Christine Greiner

Apothekerin und Mitglied der Arbeitsgemeinschaft Arzneimitteltherapie bei psychiatrischen Erkrankungen
Pinienweg 9, 41470 Neuss

VORSCHAU

Teil 9 des Interaktionslexikons behandelt das Thema „Verteilungsvolumen“.