

## SERIE

## Interaktionslexikon

Frischen Sie Ihr pharmakologisches Basiswissen wieder auf! Dr. Christine Greiner, Neuss, erläutert Ihnen die wichtigsten Grundlagen.

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

Teil 9: Verteilungsvolumen – Wie sich Substanzen im Körper verteilen  
NT 3/2011

Teil 10: Eliminationshalbwertszeit – wie schnell die Plasmakonzentration einer Substanz sinkt  
NT 5/2011



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



## Eliminationshalbwertszeit – wie schnell die Plasmakonzentration einer Substanz sinkt

Der Begriff Eliminationshalbwertszeit ist gleichzusetzen mit der Plasmahalbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) einer Substanz. Es handelt sich dabei um diejenige Zeit, innerhalb der die Plasmakonzentration eines Arzneistoffes um die Hälfte des ursprünglichen Wertes absinkt. Die Eliminationshalbwertszeit bezieht sich dabei nur auf die Elimination der Substanz aus einem Kompartiment des Körpers. Hingegen spricht man von der biologischen Halbwertszeit, wenn die Elimination aus dem gesamten Körper beschrieben werden soll. Die im folgenden genannten Ausführungen beziehen sich auf die genannte Eliminations- sowie Plasmahalbwertszeit.

Nach Applikation eines Stoffes laufen gleichzeitig mehrere Verteilungs- und Eliminationsprozesse in den einzelnen Körperkompartimenten ab, so dass man mehrere Plasmahalbwertszeiten ermitteln kann. In der Regel wird die längste (terminale) Halbwertszeit als Plasmahalbwertszeit angegeben. Die Eliminationshalbwertszeit kann auf unterschiedlichen Wegen ermittelt werden. Bei einer Kinetik erster Ordnung ist die Geschwindigkeit der Elimination einer Substanz ab-

hängig von der Plasmakonzentration (Abbildung 1). Sie wird geringer mit abnehmender Plasmakonzentration. Nachdem die Kurve also anfänglich einen steilen Verlauf nimmt, sinkt diese mit der Zeit immer langsamer ab. Dabei gilt die Gleichung:

$$t_{1/2} = \ln 2 / k_{el} = 0,693 / k_{el}$$

$k_{el}$  ist dabei die Eliminationsgeschwindigkeitskonstante, die wiederum bestimmt wird durch die Clearance (Cl) und das Verteilungsvolumen (V) des Arzneistoffes:

$$k_{el} = Cl / V$$

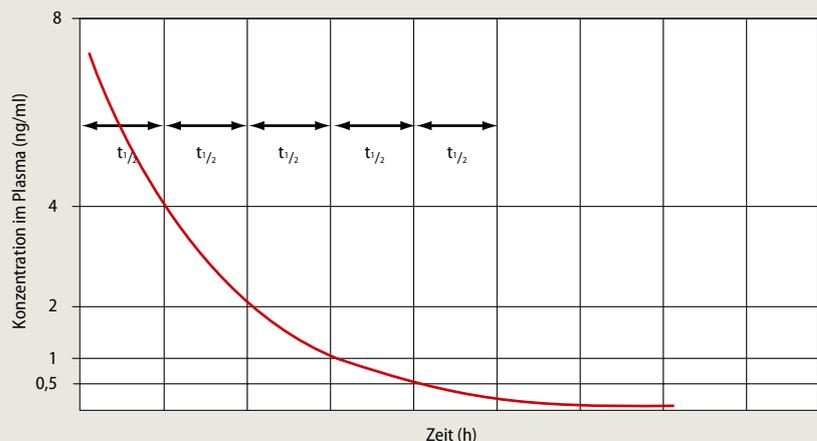
Es gibt aber auch andere Kinetiken, mit denen Stoffe eliminiert werden. Von einer Kinetik nullter Ordnung spricht man, wenn die verbleibende Plasmakonzentration keinen Einfluss auf die Geschwindigkeit der Elimination nimmt (Abbildung 2). Dies tritt etwa bei Ethanol auf oder bei hohen Dosen von Phenytoin.

### Eliminationshalbwertszeit hängt von Clearance und Verteilungsvolumen ab

Bei der Eliminationshalbwertszeit handelt es sich um einen abgeleiteten Parameter, der von der Clearance und dem Verteilungsvolumen bestimmt wird. Da-

Lineare Darstellung einer Elimination erster Ordnung

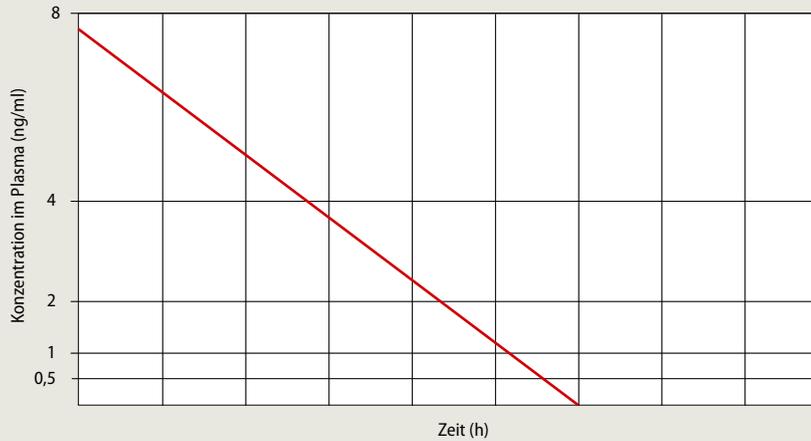
Abbildung 1



Die Geschwindigkeit der Elimination sinkt mit abnehmender Plasmakonzentration

**Lineare Darstellung einer Elimination nullter Ordnung**

Abbildung 2



Die Geschwindigkeit der Elimination bleibt konstant – unabhängig von der verbleibenden Plasmakonzentration

her spricht man auch von einem „hybriden“ pharmakokinetischen Parameter. Dies wird anschaulich durch eine Modifizierung der erwähnten Gleichung:

$$t_{1/2} = \ln 2 \times V / Cl$$

Die Eliminationshalbwertszeit nimmt also im Falle einer verminderten Clearance einen hohen Wert an. Liegt ein niedriges Verteilungsvolumen und eine hohe Clearance vor, wird der Arzneistoff eine kurze Halbwertszeit haben. Diese Zusammenhänge werden besonders dann wichtig, wenn Alterungs- und Krankheitsprozesse betrachtet werden, wie sie bereits bei den Beiträgen zu „Clearance“ (Teil 8) und „Verteilungsvolumen“ (Teil 9) besprochen wurden.

**Fünf Halbwertszeiten bis zur vollständigen Elimination**

Praktische Relevanz erlangt die Eliminationshalbwertszeit beim Abschätzen des Aufenthaltes der Substanz im Organismus. Aus Abbildung 1 wird ersichtlich, dass bei einer Kinetik erster Ordnung nach einer Halbwertszeit die Hälfte des Arzneistoffes aus dem Plasma eliminiert wurde. Mit jeder weiteren Halbwertszeit sinkt die verbleibende Plasmakonzentration, so dass nach fünf Halbwertszeiten nahezu die gesamte Substanz eliminiert wird. Die gleiche Überlegung kann man anstellen, wenn es um das Erreichen des pharmakokinetischen Gleichgewichtes geht („steady state“). Das pharmakokine-

tische Gleichgewicht wird bestimmt durch die Balance von Arzneistoffaufnahme und Arzneistoffelimination. Nach einer Halbwertszeit eines Medikamentes wird eine Konzentration von 50 Prozent des pharmakokinetischen Gleichgewichtes erreicht, nach der zweiten Halbwertszeit 75 Prozent, nach der dritten Halbwertszeit 87,5 Prozent. Nach jedem Eingriff in die Arzneimitteltherapie, sei es Dosisänderung oder Absetzen des Medikamentes oder Hinzufügen einer neuen Substanz, muss sich das pharmakokinetische

Gleichgewicht neu einstellen. Handelt es sich dabei um Arzneistoffe mit sehr langer Halbwertszeit, etwa Digitalis-Glykoside oder trizyklische Antidepressiva, so muss man mit mehreren Wochen rechnen, bis das pharmakokinetische Gleichgewicht erreicht ist oder bis die Substanz vollständig aus dem Organismus entfernt ist. Auch muss man dies bedenken, wenn die Blutkonzentration eines Stoffes im Rahmen des therapeutischen Drug-Monitorings gemessen werden soll. Solange das Gleichgewicht nicht erreicht ist, kann keine verlässliche Aussage über die tatsächliche Arzneistoffkonzentration gemacht werden. □

**LITERATUR**

bei der Verfasserin

**Dr. Christine Greiner**

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

**VORSCHAU auf den NT 7–8/2011**

In Teil 11 des Interaktionslexikons geht es um die „Chronopharmakologie“.

Anzeige