

© RTimages / Fotolia.com

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 Arzneistoff-metabolismus
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



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



Verteilungsvolumen – Wie sich Substanzen im Körper verteilen

Das Verteilungsvolumen V beschreibt das Ausmaß der Verteilung eines Arzneistoffes im Körper, genauer: die Verteilung einer Substanz vom Blutkompartiment in die Gewebe. Bei der Berechnung des Verteilungsvolumens wird angenommen, dass sich der Arzneistoff unmittelbar und vollständig verteilt. Damit ergibt sich das Verteilungsvolumen als Quotient aus der applizierten Dosis und der resultierenden Konzentration im Blut:

$$V = D / c$$

V wird meist auf das Körpergewicht bezogen. Wichtig zu wissen ist dabei, dass es sich um eine fiktive Größe handelt, die mit anatomischen Verhältnissen nicht korrespondiert. Man spricht daher auch vom scheinbaren (apparenten) Verteilungsvolumen.

Das Verteilungsvolumen ist eine für das jeweilige Pharmakon charakteristische Größe (siehe Tabelle), die direkt die Plasmakonzentration beeinflusst. Eine möglichst eindeutige Beschreibung der Verteilung eines Arzneistoffes im Körper ist durch Einteilung in homogene Verteilungsräume oder Kompartimente näherungsweise möglich. Beispiele für Kompartimente sind Plasmaeiproteine, Fettgewebe, Knochengewebe, Nervengewebe, Plasma, Blut, Liquor und die Intrazellulärflüssigkeit. Die Verteilung erfolgt zunächst ausgehend vom Zentralkomparti-

ment; dieses kann etwa das Blut sein. Die Substanz verteilt sich dann vom Zentralkompartiment aus in periphere Kompartimente wie Fettgewebe und Intrazellulärflüssigkeit.

Ein hohes Verteilungsvolumen, wie es etwa Antidepressiva und Neuroleptika aufweisen, bedeutet, dass die entsprechenden Substanzen das Blutgefäßsystem verlassen, sich in andere Gewebe umverteilen und dort überproportional anreichern. Da Arzneistoffe häufig im Fettgewebe oder in der Skelettmuskulatur akkumulieren, bestimmen der Anteil dieser Gewebe und der relative Anteil der verschiedenen Körperwasserräume in Wesentlichen das Verteilungsvolumen. Generell weisen lipophile Arzneistoffe ein höheres Verteilungsvolumen auf, als hydrophile Substanzen. Aber auch die Bindung einer Substanz an Plasmaproteine trägt zur Höhe ihres Verteilungsvolumens bei. Orale Antikoagulantien sind stark an Plasmaeiproteine gebunden. Daraus ergibt sich ein großes Verteilungsvolumen – der freie Anteil an Arzneistoff, also die freie Konzentration, ist gering.

Klinische Bedeutung

Anhand der Beziehung zwischen der verabreichten Dosis einer Substanz und deren erzielter Plasmakonzentration kann bereits erahnt werden, ob sich die Sub-

Verteilungsvolumina (V) wichtiger Arzneistoffe

V	Beispiele
100 l/kg	Chloroquin
10 – 100 l/kg	Amilorid, Amiodaron, tri- und tetrazyklische Antidepressiva, SSRIs, Doxepin, Flunitrazepam, Itraconazol, Neuroleptika (Phenothiazine, Butyrophenone), Spironolacton, Tamoxifen
1 – 10 l/kg	Carbamazepin, Clarithromycin, Codein, Cyclosporin, Diazepam, Digoxin, Diphenhydramin, Enalapril, Felodipin, Ketoconazol, Lorazepam, Methadon, Metoprolol, Midazolam, Morphin, Propranolol, Risperidon, Triazolam, Verapamil
0,5 – 1 l/kg	Atenolol, Ciprofloxacin, Erythromycin, Fluconazol, Isoniazid, Nifedipin, Oxazepam, Phenobarbital, Phenytoin, Prednison, Sulpirid, Tacrolimus, Theophyllin
< 0,5 l/kg	Aminoglycoside, Cephalosporine, Furosemid, Kumarine, NSAIDs, Penicilline, Sulfonamide

stanz vorwiegend im Blutkreislauf aufhält, oder in tieferen (peripheren) Kompartimenten des Körpers gebunden wird. Handelt es sich um einen Arzneistoff mit nahezu vollständiger Resorption und nur einem geringen First-Pass-Effekt, der aber nur eine sehr geringe Blutkonzentration hervorruft, so kann man davon ausgehen, dass dieser Stoff in periphere Kompartimente transportiert wurde und von dort aus mit erheblicher Verzögerung ins Blut abgegeben wird. Damit kommt diesen tiefen Kompartimenten eine Depotfunktion zu. Zusammen mit der Clearance lässt sich aus dem Verteilungsvolumen einer Substanz die Halbwertszeit (HWZ) bestimmen.

Das Verteilungsvolumen wird dann wichtig, wenn eine bestimmte therapeutische Plasmakonzentration mit einem Arzneistoff erreicht werden soll. Man spricht von der Sättigungsdosis („loading dose“). Die Menge einer Substanz, die man benötigt, um eine bestimmte Plasmakonzentration zu erzielen muss umso größer sein, je größer das Verteilungsvolumen der Substanz ist. Weiterhin ist diese Initialdosis noch von der Bioverfügbarkeit der Substanz abhängig, dies spielt besonders bei extravasaler Gabe eine Rolle. Eine Sättigungsdosis ist vor allem dann beabsichtigt, wenn eine Substanz mit langer HWZ verabreicht werden soll. Das pharmakokinetische Gleichgewicht („Steady-state“) ist frühestens nach fünf HWZ erreicht. Ist aber ein schneller Wirkungseintritt erwünscht, dann muss eine ausreichende Initialdosis gegeben werden

(etwa bei Amiodaron, Phenytoin oder oralen Antikoagulanzen). Eine Sättigungsdosis wird auch für Methylphenidat benötigt, um Verteilungsräume beim hyperkinetischen Syndrom/ADHS zügig aufzufüllen. Im Gegensatz zur Erhaltungsdosis, die beim Begriff Clearance besprochen wurde (NT 2010; 12: 37), ist die Sättigungsdosis unabhängig von der Elimination der Substanz.

Des Weiteren kann das Verteilungsvolumen zur Abschätzung herangezogen werden, ob eine Substanz mittels Hämodialyse oder Hämofiltration (etwa bei Überdosierung, Intoxikation) aus dem Körper entfernt werden kann. Bei Arzneistoffen mit einem Verteilungsvolumen von $V > 1 \text{ l/kg}$ ist dies meist nicht mehr möglich.

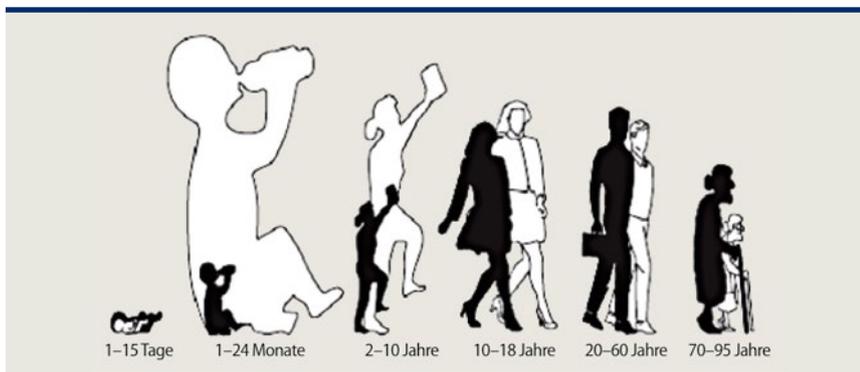
Altersbedingte Veränderungen

Die Körperzusammensetzung unterliegt einer altersbedingten Veränderung, die auch das Verteilungsvolumen von Pharmaka beeinflussen kann. So reduziert sich das Gesamtkörperwasser von etwa 80 Prozent bei Neugeborenen auf etwa 60 Prozent bei Erwachsenen (siehe Abbildung). Für Neugeborene gilt, dass die überwiegende Zahl der eingesetzten Arzneistoffe wasserlöslich ist und sich im (relativ großen) Extrazellulärraum verteilt. Um hier therapeutische Plasmaspiegel, etwa von β -Laktamantibiotika, Aminoglykosiden und Sulfonamiden zu erreichen, müssen entsprechende Arzneien bezogen auf das Körpergewicht bei Therapiebeginn hö-

her als bei Erwachsenen dosiert werden. Das relativ große Verteilungsvolumen führt außerdem zu einer Verlängerung der Plasma-HWZ. Hier muss also in der Therapie zusätzlich auf lange Dosierungsintervalle geachtet werden. Gleichzeitig ist die Gesamtkörperclearance bei Neugeborenen stark erniedrigt. Daraus leiten sich in den ersten Lebenswochen höhere Sättigungsdosen bei deutlich niedrigeren Erhaltungsdosen ab.

Das Verteilungsvolumen von Arzneistoffen bei älteren Patienten unterliegt ebenfalls einer Veränderung, und zwar durch Erhöhung des Körperfettanteils (um 50 bis 100 Prozent), eine Erniedrigung der Muskelmasse (um bis zu 20 Prozent), eine Reduktion des Gesamtkörperwassers und des Serumalbumins (um jeweils bis zu 20 Prozent). Diese Angaben beruhen auf dem Vergleich zu jungen Erwachsenen. Für einige lipophile Arzneistoffe bedeutet das also eine Zunahme des Verteilungsvolumens im Alter (etwa Benzodiazepine). Eine Bolusgabe wasserlöslicher Arzneimittel hat einen hohen Konzentrationsanstieg zur Folge, da durch Reduktion des Gesamtkörperwassers das Verteilungsvolumen stark sinkt.

In der Schwangerschaft ist eine Zunahme des Körperfettes und besonders im dritten Trimenon eine Zunahme des Gesamtkörperwassers und des Extrazellulärwassers zu erwarten, was ebenfalls eine Dosis-Individualisierung notwendig macht. □



Gesamtkörperclearance (GKC, weiß) und Gesamtkörpervolumen (GKV, schwarz) in unterschiedlichem Lebensalter. GKC und GKV sind relativ zu denen des Erwachsenen (10–18, 20–60 Jahre) dargestellt. Das Verteilungsvolumen übersteigt die GKC im Neugeborenenalter (1–15 Tage, Verteilungsvolumen für die meisten Arzneistoffe groß!) und dann wieder im höheren Alter (70–95 Jahre).

LITERATUR

bei der Verfasserin

Dr. Christine Greiner

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

VORSCHAU auf den NT 5/2011

In Teil 10 des Interaktionslexikons geht es um die „Eliminationshalbwertszeit“.