

**Zeitschrift:** Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

**Herausgeber:** Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

**Band:** 29 (1973)

**Artikel:** Pharmakokinetische Grundlagen einer rationalen Arzneimitteldosierung : Eliminationskinetik und Arzneimittelkumulation

**Autor:** Dettli, L.

**DOI:** <https://doi.org/10.5169/seals-307944>

### **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. [Mehr erfahren](#)

### **Conditions d'utilisation**

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. [En savoir plus](#)

### **Terms of use**

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. [Find out more](#)

**Download PDF:** 30.04.2026

**ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>**

## **Pharmakokinetische Grundlagen einer rationalen Arzneimitteldosierung: Eliminationskinetik und Arzneimittelkumulation<sup>1</sup>**

L. DETTLI

Eine der wesentlichsten Erkenntnisse der experimentellen Pharmakologie lässt sich in der Aussage zusammenfassen, dass die Wirkung eines Pharmakons von dessen Konzentration am Wirkort abhängt. Auf diesen Sachverhalt gründet sich die fundamentale Bedeutung der *Pharmakokinetik* für die praktische Pharmakotherapie; denn die Pharmakokinetik ist als die Disziplin definiert, die Konzentrationsverläufe von Pharmaka im Organismus quantitativ beschreibt. Im Gegensatz zur *Pharmakodynamik*, welche Art und Ausmass der Pharmakonwirkung auf den Organismus untersucht, beschäftigt sich die Pharmakokinetik gewissermassen mit dem gegensätzlichen Aspekt, nämlich mit den Wirkungen des Organismus auf das Pharmakon [4]. Diese Wirkungen lassen sich unter den Begriffen *Absorption* (Aufnahme), *Distribution* (Verteilung) und *Elimination* (Ausscheidung und Stoffwechsel) des Pharmakons charakterisieren. Die Pharmakonkonzentration am Wirkort – und damit die Wirkungsstärke – hängt nur von diesen pharmakokinetischen Prozessen einerseits und von der vom Arzt gewählten Dosierung andererseits ab. Die praktische Fragestellung des Klinikers an die Pharmakokinetik wird demnach folgendermassen lauten: «*Wie ist die Dosierung eines Pharmakons an dessen pharmakokinetische Eigenschaften anzupassen, dass der therapeutisch erwünschte Konzentrationsverlauf im Organismus resultiert?*» Die folgenden Ausführungen sollen zeigen, dass die Pharmakokinetik tatsächlich einen wesentlichen Beitrag zur Lösung dieser praktisch wichtigen Frage leisten kann. Als Beispiel diskutieren wir die Zusammenhänge zwischen Dosierungsschema und Eliminationskinetik einerseits und der resultierenden *Arzneimittelkumulation* andererseits. Dabei ist stets vorausgesetzt, dass das Pharmakon entweder intravenös appliziert wird oder dass es sich um einen rasch und vollständig absorbierten Stoff handelt [2].

---

<sup>1</sup> Mit Unterstützung des Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung.

Die Pharmakokinetik ist definitionsgemäss eine mathematische Disziplin, die ihre Ergebnisse in Form von Gleichungen und Konstanten formuliert [10, 11]. Ganz abgesehen von mathematischen Schwierigkeiten ist es für den Kliniker oft nicht leicht, die *praktische Bedeutung* pharmakokinetischer Konstanten für die Pharmakotherapie zu erkennen. Einige Bemerkungen über das Wesen eliminationskinetischer Geschwindigkeitskonstanten scheinen deshalb angebracht: Man stelle sich ein mit der Wassermenge  $m$  gefülltes zylindrisches Gefäss vor, das sich durch eine feine Kapillare im Boden entleert. Die kinetische Aufgabe bestehe darin, eine Geschwindigkeitskonstante zu definieren, die den Entleerungsprozess quantitativ und eindeutig beschreibt. Der Gedankengang ist folgender [6]: Bekanntlich folgt die Strömung in einer Kapillare dem Poiseuilleschen Gesetz. Dieses sagt aus, dass die pro Zeiteinheit eliminierte Wassermenge ( $dm/dt$ ) proportional ist dem hydrostatischen Druck und damit der Wassermenge ( $m$ ) im Gefäss. Als Gleichung formuliert heisst das:

$$-dm/dt = k \cdot m \quad (1)$$

(Das Minuszeichen deutet an, dass  $m$  mit zunehmender Zeit  $t$  abnimmt).

Wenn – wie in Gleichung 1 ausgedrückt – die zeitliche Änderung einer Stoffmenge ( $dm/dt$ ) proportional ist der jeweils im System enthaltenen Stoffmenge ( $m$ ), spricht man in der Kinetik von einem *Prozess erster Ordnung*. Derartige Prozesse sind in der Natur weitverbreitet. So kann z. B. auch die Elimination zahlreicher Pharmaka mit genügender Genauigkeit durch einen Prozess erster Ordnung beschrieben werden. Folglich beschreibt Gleichung 1 die Elimination der Pharmakonmenge  $m$  aus dem Organismus. Entsprechend wird  $k$  in der Pharmakokinetik als *globale Eliminationskonstante* bezeichnet. Die Bedeutung von  $k$  wird klar, wenn man Gleichung 1 durch  $m$  dividiert:

$$\frac{-dm/dt}{m} = k \quad (2)$$

Nach Gleichung 2 bedeutet  $k$  denjenigen Bruchteil der im Organismus jeweils vorhandenen Arzneimittelmenge, der pro Zeiteinheit (z. B. pro Stunde) eliminiert wird. Trotz dieser anschaulichen Deutungsmöglichkeit wird  $k$  vom Kliniker praktisch nicht verwendet, sondern durch die sogenannte *biologische Halbwertszeit* (HWZ) ersetzt, deren Definition auf folgender Überlegung beruht: Nach Gleichung 1 sinkt während des gesamten Eliminationsvorganges der Arzneimittelgehalt  $m$  pro Zeiteinheit  $dt$  jeweils um den gleichen Bruchteil von  $m$  ab. Die HWZ ist als diejenige Zeit  $t_{1/2}$  definiert, während welcher der Arzneimittelgehalt im Organismus *um die Hälfte* absinkt.

Eine besonders einfache Formulierung der Eliminationsgeschwindigkeit ist bei repetierter Verabreichung des Pharmakons dann möglich, wenn für alle Patienten das gleiche Dosierungsintervall  $\tau$  gewählt wird. Man kann hier eine sogenannte *Abklingquote*  $a$  definieren, die angibt, um welchen Bruchteil der Arzneimittelgehalt *während eines Dosierungsintervalls* abnimmt. Das bekannteste Beispiel sind die Herzglykoside, wo bekanntlich fast immer ein Dosierungsintervall  $\tau = 24$  Std. eingehalten wird [1].

Es sei betont, dass  $k$ ,  $t_{1/2}$  und  $a$  denselben Prozess quantitativ charakterisieren, nämlich die Eliminationsgeschwindigkeit. Vom mathematischen Standpunkt aus gesehen ist  $k$  zweifellos die geeignetste Konstante, weil sie den umfassendsten Anwendungsbereich aufweist. Multipliziert man z. B. die Geschwindigkeitskonstante  $k$  (pro Stunde) mit einer Kapazitätskonstante  $V$  (Liter), resultiert eine weitere Konstante  $\dot{V}$  (Liter pro Stunde):

$$k \cdot V = \dot{V} \quad (3)$$

Die Kapazitätskonstante  $V$  bezeichnet man in der Pharmakokinetik als *Verteilungsvolumen*. Die Konstante  $\dot{V}$  ist eine *Leitfähigkeitskonstante* [6], die gewissermassen die «Leitfähigkeit» des Organismus für ein Pharmakon charakterisiert. Aus ihrer Dimension «Volumen pro Zeit» erkennt man, dass es sich dabei um nichts anderes handelt als um den in der klinischen Funktionsdiagnostik von Eliminationsorganen üblichen Begriff der *Clearance*. Der Unterschied besteht lediglich darin, dass  $\dot{V}$  in Gleichung 3 nicht eine *Organ-clearance*, sondern eine *globale Clearance* darstellt. Durch Umformung von Gleichung 3 erkennt man ausserdem, dass die Eliminationsgeschwindigkeit eines Pharmakons proportional ist seiner Clearance und umgekehrt proportional seinem Verteilungsvolumen:

$$k = \frac{\dot{V}}{V} \quad (4)$$

Wenn man sich um die Einführung pharmakokinetischen Gedankengutes in die Klinik bemüht, ist die Allgemeingültigkeit einer Konstante von zweitrangiger Bedeutung. In der Praxis ist meist nicht eine möglichst umfassende Formulierung der Kinetik eines Pharmakons erwünscht, sondern die möglichst *einfache* Beschreibung eines Teilaspekts. Für die Lösung eines pharmakotherapeutischen Problems sollte man deshalb stets diejenige Konstante wählen, die zur einfachsten Formulierung führt. Ohne auf mathematische Einzelheiten einzugehen, sei hier lediglich bemerkt, dass zwischen  $t_{1/2}$ ,  $k$  und  $a$  folgende Zusammenhänge bestehen [2]:

$$t_{1/2} = \ln 2/k \quad \text{oder} \quad k = \ln 2/t_{1/2} \quad (5)$$

$$a = 1 - e^{-k \cdot \tau} = 1 - 2^{-\tau/t_{1/2}} \quad (6)$$

### *Eliminationskinetik und Arzneimittelkumulation*

#### *a) Intermittierende Arzneimittelapplikation*

Die praktische Bedeutung der Eliminationskinetik für die Pharmakotherapie zeigt sich besonders dann, wenn eine Erhaltungsdosis  $D$  eines Pharmakons in gleichbleibenden Dosierungsintervallen  $\tau$  repetiert verabreicht wird, weil repetierte Verabreichung die Voraussetzung für die *Kumulation* des Arzneimittels im Organismus darstellt. Obwohl auf das Kumulationsproblem in den Lehrbüchern der Pharmakologie und der Pharmakotherapie immer wieder hingewiesen wird, findet sich dort merkwürdigerweise weder

eine qualitative noch eine quantitative Definition des Kumulationsbegriffs. Als qualitative Definition diene zunächst folgende banale Feststellung [3]: «Unter Kumulation versteht man die Tatsache, dass der Arzneimittelgehalt im Organismus nach repetierter Verabreichung höher liegt als nach der ersten Dosis.» Dies beruht offensichtlich darauf, dass die vorangegangene Dosis im Zeitpunkt der folgenden Dosis noch nicht vollständig ausgeschieden ist, so dass sich diese auf den im Organismus verbliebenen Arzneimittelrest superponiert. Der Arzneimittelgehalt  $m$  wird deshalb zunächst von Dosis zu Dosis zunehmen. Wird das Pharmakon jedoch nach einem Prozess erster Ordnung ausgeschieden, wird nach Gleichung 1 die pro Zeiteinheit eliminierte Arzneimittelmenge ebenfalls von Dosis zu Dosis ansteigen, bis der während eines Dosierungsintervalls  $\tau$  ausgeschiedene Bruchteil  $a$  der Arzneimittelmenge  $m_\infty$  gleich gross ist wie die Dosis:

$$m_\infty \cdot a = D \quad (7)$$

Daraus folgt die elementare Erkenntnis, dass der Arzneimittelgehalt im Organismus bei repetierter Dosierung nicht ins Unermessliche anwächst, sondern einem stationären Grenzwert  $m_\infty$  zustrebt, dem sogenannten *Kumulationsgrenzwert*, der zwischen einem Maximum am Anfang (*Kumulationsmaximum*) und einem Minimum am Ende (*Kumulationsminimum*) der Dosierungsintervalle fluktuiert [10, 11].

Umformung von Gleichung 7 ergibt eine sehr einfache Definition für das Ausmass der Kumulation:

$$\frac{m_\infty}{D} = \frac{1}{a} \quad (8)$$

Gleichung 8 besagt, dass das *Kumulationsausmass* umgekehrt proportional der Abklingquote des Pharmakons ist. Mit dieser Formulierung hat z. B. AUGSBERGER [1] eine Dosierungstheorie für Herzglykoside von unübertrefflicher Einfachheit formuliert. Da jedoch nicht für alle Pharmaka ein gleich langes Dosierungsintervall (z. B.  $\tau = 24$  h) angewendet werden kann, ist Gleichung 8 für die praktischen Bedürfnisse der Klinik meist ungeeignet. Wir ersetzen deshalb die Abklingquote  $a$  entsprechend Gleichung 6 durch die HWZ, wobei wir  $\tau/t_{1/2} = \varepsilon$  setzen und  $\varepsilon$  als «*relatives Dosierungsintervall*» bezeichnen. Man erhält:

$$R = \frac{m_\infty}{D} = \frac{1}{1-2^{-\varepsilon}} \quad (9)$$

Gleichung 9 ist eine *quantitative Definition des Kumulationsausmasses*, die den klinischen Bedürfnissen gerecht wird. Die als *Kumulationsfaktor* [2] bezeichnete Grösse  $R$  gibt nach Gleichung 9 an, wievielfach grösser als die Einzeldosis  $D$  der Arzneimittelgehalt  $m_\infty$  im Organismus nach Applikation «unendlich vieler» Dosen ist. Aus Gleichung 9 ergeben sich ausserdem folgende bemerkenswerte Feststellungen von praktischer Bedeutung [3]: Das Kumulationsausmass hängt von keiner anderen Grösse ab als von  $\varepsilon$ , und zwar ist die Kumulationstendenz um so ausgeprägter, je kleiner das relative Dosierungsintervall ist (d. h. je kürzer das Dosierungsintervall  $\tau$  im Vergleich zur HWZ gewählt wird) und umgekehrt. Daraus folgt aber, dass das

Kumulationsausmass nicht eine Eigenschaft des Pharmakons, sondern des gewählten Dosierungsschemas ist. Entgegen einer weitverbreiteten Usanz sollte man deshalb nicht von stark oder schwach kumulierenden Pharmaka, sondern von stark oder schwach kumulierenden Dosierungsschemata sprechen. Da  $\tau$  (und damit  $\varepsilon$ ) frei wählbar ist, bestimmt der Arzt und nicht das Pharmakon über das Ausmass der Kumulation. Vorausgesetzt ist, dass die HWZ des Pharmakons bekannt ist. In diesem Sinne wäre es in der Pharmakotherapie empfehlenswert, das Verb «kumulieren» transitiv zu gebrauchen: es ist der Arzt, der ein Arzneimittel im Organismus zur Kumulation bringt.

In Tabelle 1 sind einige nach Gleichung 9 berechnete Werte von R in Abhängigkeit von  $\varepsilon$  zusammengestellt.

Tabelle 1

Abhängigkeit des Kumulationsfaktors R vom relativen Dosierungsintervall  $\varepsilon$  bei intermittierender Arzneimitteldosierung. R charakterisiert quantitativ das Ausmass der Arzneimittelkumulation für ein gegebenes Dosierungsschema und gibt gleichzeitig an, wievielfach grösser als die Erhaltungsdosis D die Initialdosis D\* gewählt werden muss, damit der Kumulationsgrenzwert schon nach der ersten Dosis erreicht und während der gesamten Therapiedauer aufrechterhalten wird. Das relative Dosierungsintervall  $\varepsilon = \tau/t_{1/2}$  ist das Verhältnis zwischen dem gewählten Dosierungsintervall  $\tau$  und der Eliminationshalbwertszeit  $t_{1/2}$  des Pharmakons. Man ersieht aus der Tabelle, dass die Kumulationstendenz eines Dosierungsschemas mit abnehmenden Werten von  $\varepsilon$  zunimmt. Weitere Erläuterungen im Text.

$\varepsilon = \tau/t_{1/2}$	0,01	0,05	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0	2,0	3,0	4,0	5,0
$R = m_{\infty}/D$	145	29,4	14,9	7,7	5,3	4,1	3,4	2,9	2,6	2,3	2,15	2,00	1,33	1,14	1,07	1,03

*Die Initialdosis.* Wie oben dargelegt, wird bei repetierter Applikation der Erhaltungsdosis D der Kumulationsgrenzwert  $m_{\infty}$  nicht sofort, sondern allmählich erreicht. Wie wir an anderer Stelle gezeigt haben, geschieht dies in Form einer geometrischen Reihe, und zwar so, dass die für das Erreichen von  $m_{\infty}$  benötigte Zeit um so länger ist, je kleiner  $\varepsilon$  gewählt wird und umgekehrt [3]. Nun ist zu postulieren, dass  $m_{\infty}$  mit der therapeutisch optimalen Arzneimittelmenge im Organismus identisch ist. Bei der Behandlung akuter Krankheiten sollte deshalb  $m_{\infty}$  *sofort*, d. h. schon nach der ersten Dosis, erreicht werden. Dies ist möglich, wenn als erste Dosis eine Initialdosis D\* verabreicht wird, deren Grösse so bemessen sein muss, dass der Konzentrationsverlauf bei repetierter Dosierung weder kumulativ noch diminutiv, sondern stationär ist. Diese Bedingung ist dann erfüllt, wenn D\* gleich gross ist wie  $m_{\infty}$ . Nach Gleichung 9 findet man:

$$D^* = m_{\infty} = R \cdot D \text{ oder } D^*/D = R \quad (10)$$

Damit ergibt sich eine weitere Bedeutung von R [3]: Der Kumulationsfaktor ist nicht nur ein Mass für die Kumulationstendenz, sondern beschreibt

auch das korrekte Verhältnis zwischen Initialdosis  $D^*$  und Erhaltungsdosis  $D$  (vgl. Tab. 1).

### b) *Kontinuierliche Infusion*

Im Prinzip folgt die Kumulation bei kontinuierlicher Infusion des Pharmakons den gleichen Gesetzmässigkeiten wie bei intermittierender Applikation. Es ergeben sich jedoch einfachere Formulierungen, wenn man die Eliminationsgeschwindigkeit nicht durch die HWZ, sondern durch  $k$  ausdrückt. Es ist unmittelbar einzusehen, dass  $m_\infty$  proportional sein wird der pro Stunde infundierten Dosis  $D/\tau$  und umgekehrt proportional  $k$ , d. h. dem pro Stunde eliminierten Bruchteil von  $m_\infty$ :

$$m_\infty = \frac{D/\tau}{k} \quad (11)$$

Auch hier wird  $m_\infty$  sofort erreicht, wenn zu Beginn der Infusion eine Initialdosis  $D^*$  appliziert wird, welche die Bedingung  $D^* = m_\infty$  erfüllt. Demnach kann  $D^*$  nach Gleichung 11 berechnet werden [9].

In vielen Fällen ist die im Plasma messbare Arzneimittelkonzentration  $c$  proportional der Arzneimittelmenge  $m$  im Organismus. Der Proportionalitätsfaktor zwischen diesen beiden Grössen ist das Verteilungsvolumen  $V$ , d. h.:

$$m = V \cdot c \quad (12)$$

Demnach gelten die dargelegten Gesetzmässigkeiten der Arzneimittelkumulation nicht nur für die Arzneimittelmenge  $m$  im Organismus, sondern auch für die Arzneimittelkonzentration  $c$  im Plasma. Einsetzen von Gleichung 12 in Gleichung 1 ergibt nämlich

$$-dc/dt = k \cdot c \quad (1a)$$

### *«Abnorme» Arzneimittelkumulation*

Bei der repetierten Verabreichung eines Medikaments wendet der Arzt oft ein sogenanntes «fixiertes» Dosierungsschema an, d. h. Initialdosis, Erhaltungsdosis und Dosierungsintervall werden für alle (erwachsenen) Patienten gleich gewählt. Aus den vorstehenden Ausführungen über die Zusammenhänge zwischen Arzneimittelkumulation und Eliminationskinetik folgt, dass dieses Vorgehen nur unter der Voraussetzung richtig sein kann, dass die Eliminationsgeschwindigkeit des Pharmakons bei allen Patienten ungefähr gleich ist. In neuerer Zeit hat sich jedoch immer deutlicher gezeigt, dass diese Voraussetzung nur bedingt richtig ist, indem eine beträchtliche interindividuelle und intraindividuelle Variabilität der Arzneimittel elimination experimentell nachgewiesen wurde. Dabei handelt es sich nicht nur um sogenannte «biologische Streuung», sondern es wurde nachgewiesen, dass eine grosse Zahl innerer und äusserer Faktoren die Eliminationsgeschwindigkeit von Pharmaka beeinflussen [5, 7].

Die folgenden Beispiele mögen dies illustrieren: Die Eliminationsgeschwindigkeit saurer und basischer Pharmaka hängt nicht nur vom pH des Urins und anderer Körperflüssigkeiten ab, sondern auch vom Wachzustand des

Patienten. Die Bindung von Pharmaka an die Serumproteine wird durch die Körperstellung, durch Hypalbuminämie und durch die simultane Verabreichung anderer Medikamente beeinflusst. Dies führt zunächst zu einer Veränderung des Verteilungsvolumens. Aus Gleichung 4 folgt jedoch, dass jede Veränderung des Verteilungsvolumens auch die Eliminationsgeschwindigkeit beeinflussen muss. Am Beispiel des Isoniazids wurde erstmals gezeigt, dass die Metabolisierungsgeschwindigkeit eines Pharmakons genetisch determiniert sein kann, so dass sich unter den Patienten «Langsaminaktivatoren» und «Schnellinaktivatoren» finden. Zunehmend problematischer wird die simultane Applikation mehrerer Pharmaka: Neben der Verdrängung aus der Albuminbindung kommt es zu gegenseitiger Beschleunigung oder Verlangsamung der Elimination durch Enzyminduktion oder kompetitive Eliminationshemmung. Schliesslich hat sich die naheliegende Erwartung bestätigt, dass bei Krankheiten der Eliminationsorgane die Arzneimittelelimination verlangsamt sein kann. Dabei hat sich gezeigt, dass chronische Leberkrankheiten auch in schweren Fällen von relativ geringer Bedeutung sind (der Einfluss akuter Leberkrankheiten ist bisher kaum untersucht worden). Im Gegensatz dazu kann bei vorwiegend renal eliminierten Pharmaka die HWZ bei schwerer Niereninsuffizienz um mehr als eine Zehnerpotenz ansteigen. Es wurde nachgewiesen, dass zwischen der Eliminationskonstante  $k$  dieser Pharmaka und der endogenen Kreatininclearance  $\dot{V}_{cr}$  eine einfache lineare Beziehung folgender Art besteht [8]:

$$k = k_{nr} + \alpha \cdot \dot{V}_{cr} \quad (13)$$

In Gleichung 13 bedeutet  $k_{nr}$  die extrarenale Eliminationskonstante und  $\alpha$  eine für das Pharmakon spezifische Konstante. Beide Grössen können an einem Patientenkollektiv mit Niereninsuffizienz verschiedenen Grades experimentell bestimmt werden. Zur Zeit sind diese Werte für etwa vierzig Wirkstoffe bekannt. Bei diesen Pharmaka kann aufgrund der endogenen Kreatininclearance der individuelle Wert der Eliminationskonstante im nierenkranken Patienten nach Gleichung 13 berechnet werden. Für diesen Zweck sind einfache nomographische Methoden entwickelt worden, die für den praktischen Gebrauch am Krankenbett geeignet sind [9]. Das modifizierte Dosierungsschema für den nierenkranken Patienten wird entsprechend der oben dargestellten Kumulationstheorie berechnet, indem der nomographisch bestimmte individuelle Wert der Eliminationskonstante des Patienten in die Gleichungen eingesetzt wird. Wir sprechen deshalb von einem «individuellen» Dosierungsschema.

Eine weitere Voraussetzung für die Richtigkeit der oben diskutierten Kumulationstheorie ist die Annahme, dass die Arzneimittelelimination tatsächlich nach einer Reaktion erster Ordnung vor sich geht. Dies ist a priori nicht zu erwarten, wenn bei der Elimination Metabolisierungsprozesse beteiligt sind; denn enzymatische Reaktionen weisen bekanntlich eine sogenannte *Sättigungskinetik* auf, die man nach MICHAELIS und MENTEN folgendermassen formulieren kann:

$$-dc/dt = \frac{v_{\max}}{V} \cdot \frac{c}{K+c} \quad (14)$$

Hier bedeuten  $v_{\max}$  die maximal mögliche Metabolisierungsgeschwindigkeit bei Vollsättigung des Enzyms und  $K$  die Dissoziationskonstante des Enzym-Pharmakon-Komplexes.  $K$  ist als diejenige Pharmakonkonzentration definiert, bei der das Enzym zur Hälfte gesättigt ist.  $K$  ist deshalb umgekehrt proportional der Affinität des Pharmakons zum metabolisierenden Enzym. Eine Reaktionskinetik erster Ordnung ist nach Gleichung 14 nur unter der Bedingung  $c \ll K$  möglich. In diesem Falle gilt  $c+K \cong K$ . Die Konstanten  $K$ ,  $V$  und  $v_{\max}$  können damit in eine einzige Geschwindigkeitskonstante  $k$  zusammengefasst werden, so dass Gleichung 14 in Gleichung 1a übergeht und der Prozess einer «scheinbaren» Reaktion erster Ordnung folgt. Offenbar ist die Bedingung  $c \ll K$  in den meisten Fällen der therapeutischen Praxis erfüllt. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass bei ungewöhnlich hoher Dosierung (z. B. Salizylate bei rheumatischem Fieber oder Phenazetin bei Süchtigen) kinetische Sättigungserscheinungen auftreten können, die zu völlig abnormen Kumulationsverläufen führen, indem höhere Kumulationsgrenzwerte erreicht werden. Wenn  $c \gg K$ , resultiert eine *Eliminationskinetik nullter Ordnung*, wie sie z. B. der Äthylalkohol bei üblicher «Dosierung» aufweist. Im Extremfall kommt es nicht mehr zur Ausbildung eines Kumulationsgrenzwertes, sondern die Arzneimittelkonzentration nimmt bei fortgesetzter Dosierung unbegrenzt zu.

Schliesslich sei auf die kompetitive Abbauehemmung eines Pharmakons durch ein simultan verabreichtes zweites Pharmakon hingewiesen. Im einfachsten Fall ergibt sich folgende Formulierung:

$$-dc_1/dt = \frac{v_{\max 1}}{V_1} \cdot \frac{c_1}{K_1 \cdot (1 + \frac{c_2}{K_2}) + c_1} \quad (15)$$

Gleichung 15 beschreibt die Abbaugeschwindigkeit  $dc_1/dt$  eines durch die Konzentration  $c_1$  und die Enzymaffinität  $K_1$  charakterisierten Pharmakons unter dem Einfluss der Konzentration  $c_2$  eines zweiten Pharmakons mit der Enzymaffinität  $K_2$ . Wie man sieht, vergrössert das zweite Pharmakon den Wert des Nenners in Gleichung 15 und verkleinert dadurch die Abbaurate des ersten Pharmakons. Dies ist um so mehr der Fall, je höher Konzentration und Affinität zum metabolisierenden Enzym des zweiten Pharmakons sind. Als Folge wird die Kumulationstendenz verstärkt, und die Eliminationskinetik kann in komplexer Weise verändert sein.

### Zusammenfassung

Pharmakokinetik wird definiert als die mathematische Beschreibung von Konzentrationsverläufen von Pharmaka im Organismus. Die Diskussion beschränkt sich auf Probleme der Eliminationskinetik. Nach einer kurzen Erläuterung der gebräuchlichen eliminationskinetischen Geschwindigkeitskonstanten werden die Zusammenhänge zwischen Dosierungsschema und Elimination

nationskinetik einerseits und Arzneimittelkumulation andererseits dargelegt. Es wird eine quantitative Definition des Kumulationsausmasses formuliert und gezeigt, dass die Kumulationstendenz nicht vom Pharmakon, sondern vom gewählten Dosierungsschema abhängt, und zwar vom Verhältnis zwischen Dosierungsintervall und Halbwertszeit des Pharmakons. Bei Kenntnis der Eliminationskinetik eines Medikaments kann deshalb dessen Kumulationsausmass durch den Arzt beherrscht werden.

Es wird gezeigt, dass zahlreiche Faktoren die Eliminationskinetik quantitativ beeinflussen, so dass es zu «abnormer» Kumulation kommen kann. Ein derartiger Faktor, der durch individuelle Dosierung berücksichtigt werden muss, ist Niereninsuffizienz. Eine Dosierungstheorie für niereninsuffiziente Patienten wird kurz diskutiert. Zu «abnormer» Kumulation kommt es auch dann, wenn bei der Elimination nicht mehr ein Prozess erster Ordnung, sondern Sättigungskinetik vorliegt. Dies ist besonders bei Anwendung hoher Einzeldosen zu erwarten. Schliesslich wird auf die Möglichkeit hingewiesen, dass die Elimination eines Pharmakons durch simultane Applikation eines zweiten Pharmakons kompetitiv gehemmt wird.

### Résumé

On entend par pharmacokinésie la description mathématique de l'écoulement des concentrations d'un produit pharmaceutique dans l'organisme. Ce travail se borne à envisager les problèmes de la kinésie de l'élimination. Après une courte récapitulation des constantes habituelles de la vitesse d'élimination, l'auteur présente les rapports existant entre le dosage et le déroulement de l'élimination d'une part, et la cumulation d'un médicament d'autre part. Il donne une définition quantitative du degré d'accumulation et montre que la tendance à la cumulation ne dépend pas du remède seulement, mais du schéma de dosage qui a été choisi, c'est-à-dire qu'elle dépend du rapport entre l'intervalle entre les doses appliquées et la vitesse d'élimination moyenne du produit pharmaceutique. La connaissance de cette kinésie de l'élimination d'un médicament permet au médecin d'en régler le degré de cumulation.

L'auteur démontre enfin que plusieurs facteurs influencent quantitativement la kinésie de l'élimination, si bien que l'on peut aboutir à des cumulations dites «anormales». Un tel facteur est l'insuffisance rénale, et il faut en tenir compte par un dosage individuel. Suit une courte discussion sur les dosages théoriques chez des patients d'insuffisance rénale. Mais on peut aussi aboutir à une cumulation «anormale» lorsque ce n'est plus un trouble d'élimination d'importance primaire qui est en jeu, mais un processus de saturation. Ceci arrive surtout lors d'application de fortes doses, appliquées en une fois. L'auteur souligne enfin la possibilité que l'élimination d'un produit pharmaceutique peut être inhibée par l'application d'un second remède.

## Riassunto

La farmacocinetica viene definita come la descrizione matematica delle variazioni di concentrazione dei farmaci nell'organismo. La discussione si limita ai problemi della cinetica d'eliminazione. Dopo una breve descrizione delle costanti di velocità normalmente applicate a quest'ultima, vengono spiegate le relazioni tra schemi di dosaggio e cinetica di eliminazione da una parte e cumulazione dei farmaci dall'altra. Viene formulata una definizione quantitativa del grado di cumulazione e dimostrato che la tendenza alla cumulazione non dipende dal farmaco, ma dallo schema di dosaggio scelto, precisamente tra l'intervallo delle dosi ed il tempo di dimezzamento del farmaco. Conoscendo la cinetica di eliminazione di un prodotto medicinale, il medico potrà controllarne il grado di cumulazione.

Viene dimostrato che la cinetica d'eliminazione è influenzata quantitativamente da numerosi fattori, cosicchè sarà possibile avere una cumulazione «anormale». Uno di questi fattori, che dovrà venir tenuto in considerazione grazie ad un dosaggio individuale, è l'insufficienza renale. Viene discussa brevemente una teoria di dosaggio da applicare a pazienti sofferenti di uno scompenso renale. Una cumulazione «anormale» avrà pure luogo se, durante il processo di eliminazione, non ci sarà più un processo primario, ma una cinetica di saturazione. Ci si aspetterà che ciò avvenga nel caso in cui verranno usate dosi singole importanti. Infine si accenna alla possibilità che l'eliminazione di un farmaco venga impedita in modo competitivo dall'applicazione simultanea di un secondo farmaco.

## Summary

Pharmacokinetics is defined as the mathematical description of concentration changes of drugs in the organism. The discussion is restricted to elimination kinetics. After explaining the most commonly used elimination rate constants the relationships between elimination kinetics and dosage schedule on one hand and drug accumulation on the other are discussed. The term «drug accumulation» is defined quantitatively. It is shown that drug accumulation is not a property of the drug but depends on the relationship between the dosage interval chosen and the biological half-life of the drug. From this it follows that it is not the drug but rather the physician who decides on the extent of drug accumulation. As a prerequisite the biological half-life of the drug must be known.

It is shown that many factors may influence elimination kinetics in such a way that «abnormal» drug accumulation occurs. The most important factor of this kind is kidney disease. A theory of drug dosage in patients with renal impairment is outlined. Furthermore, «abnormal» drug accumulation must be expected when the process of drug elimination does not follow first order kinetics but rather saturation kinetics. This is possible when high doses of a drug are administered. Finally, the elimination of a drug may competitively be inhibited by the simultaneous administration of a second drug.

1. AUGSBERGER A.: Quantitatives zur Therapie mit Herzglykosiden, II. Kumulation und Abklingen der Wirkung. *Klin. Wschr.* 32, 945–951 (1954).
2. DETTLI L.: Multiple dose elimination kinetics and drug accumulation in patients with impaired kidney function, in: *Advances in the Biosciences* Vol. 5, 39–54 (1970) (hrsg. von G. RASPÉ). Pergamon Press & Vieweg, Oxford.
3. DETTLI L.: Pharmakokinetik bei repetierter Arzneimittelapplikation: Kumulationslehre, in: *Klinische Pharmakologie und Pharmakotherapie* (hrsg. von H. P. KUEMMERLE, E. R. GARRETT und K. H. SPITZY), S. 59–65. Urban & Schwarzenberg, München/Berlin/Wien 1971.
4. DETTLI L. und SPRING P.: Pharmacokinetics as a basic medical problem in: *Physico-chemical aspects of drug actions* Vol. 7, 5–32. Pergamon Press, Oxford/New York 1968.
5. DETTLI L. und SPRING P.: Factors influencing drug elimination in man. *Farmaco (Ed. sci.)* 23, 795–812 (1968).
6. DETTLI L. und SPRING P.: A hydrokinetic simulator as a teaching aid in pharmacokinetics. *Proc. 4th int. Congr. Pharmacol.* Vol. 1, 227–235, Basel/Stuttgart 1970.
7. DETTLI L. und SPRING P.: The modifying effects of physiological variables and diseases upon pharmacokinetics. *Proc. 5th int. Congr. Pharmacol. San Francisco 1972*, Vol. 3. Karger, Basel/New York 1973 (im Druck).
8. DETTLI L., SPRING P. und HABERSANG R.: Drug dosage in patients with impaired renal function. *Postgrad. med. J. Suppl. ad 46*, 32–35 (1970).
9. DETTLI L., SPRING P. und RYTER S.: Multiple dose kinetics and drug dosage in patients with kidney disease. *Acta pharmacol.* 29. Suppl. 3, 211–224 (1971).
10. DOST F. H.: *Grundlagen der Pharmakokinetik*, 2. Aufl. Thieme, Stuttgart 1968.
11. WAGNER J. G.: *Biopharmaceutics and relevant Pharmacokinetics*. Hamilton Press, Hamilton 1971.

Adresse des Autors: Prof. Dr L. Dettli, Medizinische Universitätsklinik II, Departement für Innere Medizin der Universität, Kantonsspital, CH-4056 Basel.