

Übungsbuch PHARKIN 4.0 in der antiinfektiven Therapie

Ausgabe September 2016

Anschriften der Autoren

Ute Blassmann Apotheke Klinikum der Universität München Marchioninistraße 15 81377 München

Dr. Otto Frey Apotheke der Kliniken des Landkreises Heidenheim Schloßhaustraße 100 89522 Heidenheim

Wichtige Hinweise

Die in diesem Buch aufgeführten Angaben zur Medikation wurden sorgfältig geprüft. Dennoch können die Autoren keine Gewähr für die Richtigkeit der Angaben übernehmen. Sie haften weder für Rechenfehler noch für Schäden, die sich direkt oder indirekt aus der Nutzung dieses Programmes ergeben.

Ein Warenzeichen kann warenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf bestehende Schutzrechte fehlt.

Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und der Übersetzung, sind vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der Autoren reproduziert werden.

Copyright: 2016 Ute Blassmann, Dr. Otto Frey

Inhaltsverzeichnis

VORWORT	7
VERTEILUNGSVOLUMEN	8
BEISPIEL 1: GENTAMICIN	8
BERECHNUNG	8
SIMULATION DER BLUTSPIEGELKURVE MIT PHARKIN 4.0	g
INITIALDOSIS	11
BEISPIEL 1: GENTAMICIN	11
BERECHNUNG	11
SIMULATION DER BLUTSPIEGELKURVE MIT PHARKIN 4.0	11
BEISPIEL 2: GENTAMICIN	13
BERECHNUNG	13
SIMULATION DER BLUTSPIEGELKURVE MIT PHARKIN 4.0	14
BEISPIEL 3: VANCOMYCIN	16
BERECHNUNG	16
SIMULATION DER BLUTSPIEGELKURVE MIT PHARKIN 4.0	16
DIE CLEARANCE	19
BEISPIEL 1: PIPERACILLIN	19
Berechnung	19
SIMULATION DER BLUTSPIEGELKURVE MIT PHARKIN 4.0	20
BEISPIEL 2: PIPERACILLIN	22
Berechnung	22
SIMULATION DER BLUTSPIEGELKURVE MIT PHARKIN 4.0	22

	2/
BEISPIEL 1: MEROPENEM	2/
Berechnung	2/
SIMULATION DER BLUTSPIEGELKURVE MIT PHARKIN 4.0	25
Berechnung	26
SIMULATION DER BLUTSPIEGELKURVE MIT PHARKIN 4.0	26
BEISPIEL 2: GENTAMICIN	27
Berechnung	27
SIMULATION DER BLUTSPIEGELKURVE MIT PHARKIN 4.0	28
EINFLUSS DER APPLIKATIONSART AUF PKPD	30
BEISPIEL 1: CEFTAZIDIM	30
SIMULATION DER BLUTSPIEGELKURVE MIT PHARKIN 4.0	30
BEISPIEL 2: AMPICILLIN	32
MULATION DER BLUTSPIEGELKURVE MIT PHARKIN 4.0	32
BEISPIEL 3: MEROPENEM	34
SIMULATION DER BLUTSPIEGELKURVE MIT PHARKIN 4.0	34
BEISPIEL 4: PIPERACILLIN	36
SIMULATION DER BLUTSPIEGELKURVE MIT PHARKIN 4.0	37
EINFLUSS DER NIERENFUNKTION AUF DIE AUSSCHEIDUNGSKAPAZITÄT	40
BEISPIEL : PIPERACILLIN	40
Berechnung	41
SIMULATION DER BLUTSPIEGELKURVE MIT PHARKIN 4.0	41

BEISPIEL 2: PIPERACILLIN	43
Berechnung	43
SIMULATION DER BLUTSPIEGELKURVE MIT PHARKIN 4.0	43
BEISPIEL 3: PIPERACILLIN	45
Berechnung	46
SIMULATION DER BLUTSPIEGELKURVE MIT PHARKIN 4.0	46

EINFLUSS DER KONTINUIERLICHEN HÄMOFILTRATION AUF DIE

ARZNEISTOFFCLEARANCE	49
BEISPIEL 1: FLUCONAZOL	49
Berechnung:	49
SIMULATION DER BLUTSPIEGELKURVE MIT PHARKIN 4.0	50
BERECHNUNG:	52
SIMULATION DER BLUTSPIEGELKURVE MIT PHARKIN 4.0	52
BEISPIEL 2: MEROPENEM	53
BERECHNUNG:	53
SIMULATION DER BLUTSPIEGELKURVE MIT PHARKIN 4.0	54
BERECHNUNG:	55
SIMULATION DER BLUTSPIEGELKURVE MIT PHARKIN 4.0	56
BEISPIEL 3: VANCOMYCIN	57
BERECHNUNG:	57
SIMULATION DER BLUTSPIEGELKURVE MIT PHARKIN 4.0	58
BERECHNUNG:	59
SIMULATION DER BLUTSPIEGELKURVE MIT PHARKIN 4.0	60
ABSORPTIONSKONSTANTE	62

BEISPIEL 1: LINEZOLID	62
SIMULATION DER BLUTSPIEGELKURVE MIT PHARKIN 4.0	63
BEISPIEL 2: CEFUROXIM	64
SIMULATION DER BLUTSPIEGELKURVE MIT PHARKIN 4.0	65
BEISPIEL 3: CIPROFLOXACIN	66
SIMULATION DER BLUTSPIEGELKURVE MIT PHARKIN 4.0	67
BEISPIEL 4: FLUCLOXACILLIN	68
SIMULATION DER BLUTSPIEGELKURVE MIT PHARKIN 4.0	68
BEISPIEL 5: CLINDAMYCIN	70
SIMULATION DER BLUTSPIEGELKURVE MIT PHARKIN 4.0	70
FORMELSAMMLUNG ANGEWANDTE BIOPHARMAZIE	73
ÜBERSICHT SYMBOLE IN DER PHARMAKOKINETIK	74

Vorwort

Nach vielen Jahren einer "one size fits all" Strategie in der Dosierung und Applikation von Antiinfektiva gibt es heute zahlreiche Hinweise, die eine individualisierte Dosierung und eine optimierte Applikation sinnvoll erscheinen lassen. Dosisempfehlungen in Fachinformationen und Beipackzetteln beruhen in aller Regel auf den Daten von überwiegend gesunden, männlichen Versuchspersonen. Insbesondere bei Intensivpatienten können aber erhebliche Veränderungen der substanzspezifischen Pharmakokinetik von antiinfektiven Substanzen auftreten: Störungen der Arzneistoffaufnahme, Verteilung, Metabolisierung, Ausscheidung können zu unwägbaren Konzentrationen am Wirkort führen. Auch Alter und Körpergewicht werden in den Standardempfehlungen zur Dosierung nicht berücksichtigt.

Die Bedeutung einer individuellen Dosierung gestützt durch gemessene Serumspiegel und der optimierten Applikation hat auch Eingang in die aktuellen Leitlinien gefunden. So fasst die S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie e.V. (http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/o92-oo1l_S3_Antibiotika_Anwendung_im_Krankenhaus_2013-12.pdf) zum Thema Dosierung und Applikation von Antibiotika zusammen:

"Adäquate Anpassung und Optimierung der Dosierung und des Dosierungsintervalls sind bei der Therapie mit Antiinfektiva wesentliche Voraussetzungen für eine wirksame, sichere und verträgliche Anwendung und damit ein wichtiger Bestandteil von ABS-Programmen. Optimale Dosierung von Antiinfektiva soll neben den individuellen Charakteristika des Patienten, die Art und Schwere der Erkrankung, die verursachenden Erreger, die Begleitmedikation sowie die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der verordneten Substanzen berücksichtigen. Dosierungsoptimierungsstrategien in ABS-Programmen sollen Dosisanpassungen an Organfunktionen zur Vermeidung unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) und das Vermeiden von unerwünschten Arzneimittelinteraktionen einschließen (A).

Daneben wird die Optimierung der Dosierungsintervalle und Infusionsdauer insbesondere bei kritisch kranken Patienten empfohlen, am besten unter Nutzung eines therapeutischen Drug-Monitorings (TDM); entsprechende lokal konsentierte Leitlinien sollten verfügbar und aktuell sein (B)."

Ziel dieses Übungsbuches ist eine Einführung in pharmakokinetische Formeln und Zusammenhänge und deren Visualisierung mittels Pharkin 4.0. Durch zahlreiche Beispiele aus der klinischen Praxis wird die Anwendung des Programms im Rahmen der Dosisoptimierung und Auswahl der geeigneten Darreichungsform vorgestellt. Die Simulation von Arzneistoffspiegeln stellt dabei die optimale Ergänzung für das Therapeutische Drug Monitoring dar und unterstützt bei der Auswahl individueller Dosierungen, der richtigen Dosisintervalle sowie der optimalen Applikationsform.

Verteilungsvolumen

Arzneistoffe verteilen sich im Steady-state je nach ihren physikochemischen Eigenschaften unterschiedlich stark im Blut, anderen Körperflüssigkeiten und verschiedenen Geweben. Eine ermittelte Plasmakonzentration eines Arzneistoffes ist somit nur ein Hilfsparameter, der sich allein auf den Verteilungsraum Blut beschränkt. Trotzdem ist dieser Parameter die Grundlage aller praktischen pharmakokinetischer 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 (Vd) bezeichnet und ist neben der Halbwertszeit ein entscheidender Parameter zur Dosierung eines Arzneistoffes.

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

(A)
$$Vd = \frac{D}{c}$$

Andersherum kann bei bekanntem Verteilungsvolumen und bekannter Dosis der resultierende Plasmaspiegel berechnet werden (Gleichung B).

(B)
$$c = \frac{D}{Vd}$$

Beispiel 1: Gentamicin

Eine Patientin L.O. (78 Jahre, 65 kg, 158 cm) wird mit 120 mg Gentamicin i.v. pro Einzeldosis wegen eines Harnwegsinfekts behandelt. Nach der ersten Gabe wird eine theoretische Spitzenkonzentration im Blut von 8,4 mg/l ermittelt. Berechnen Sie das individuelle absolute Verteilungsvolumen und das Verteilungsvolumen relativ zum Körpergewicht (KG).

Berechnung

$$Vd = \frac{D}{c} = \frac{120 \ mg}{8,4 \ \frac{mg}{l}} = 14,3 \ l$$
$$Vd = \frac{Vd}{KG} = \frac{14,3 \ l}{65 \ kg} = 0,22 \frac{l}{kg}$$

Für Patientin L.O. errechnet sich ein individuelles absolutes Verteilungsvolumen von 14,3 l und ein Verteilungsvolumen relativ zum Körpergewicht von 0,22 l/kg.

Simulation der Blutspiegelkurve mit Pharkin 4.0

Mit Hilfe der <u>Leitmaske</u> werden Patient und Arzneimittel ausgewählt sowie Darreichungsform und Dosierung festgelegt.

1. Patient

Durch Anwahl des Befehlsfeldes **Patienten** wird die <u>Maske Patienten</u> aufgerufen. Nach Anklicken des Befehlsfeldes **Neu** erscheint eine leere <u>Maske Patienten</u>. Ausgefüllt werden nun mindestens Name, Geburtstag (z.B. 01.01.1938) und Gewicht (65 kg). Das Alter wird von Pharkin 4.0 berechnet, eingesetzt und automatisch aktualisiert. Mit dem Befehl **Speichern** wird der Patient in der Datenbank gespeichert. Mit dem Befehl **Übernehmen** wird der angezeigte Patient mit seinen persönlichen Daten in die <u>Leitmaske</u> übernommen.

2. Arzneimittel

Durch Anwahl des Befehlsfeldes Arzneimittel wird eine Maske Arzneimittel aufgerufen. Nach Anklicken des Feldes Neu erscheint eine leere Maske Arzneimittel, in welche die patientenindividuellen Daten von Gentamicin eingegeben werden. Die Felder rechts sind alle auszufüllen, da alle Daten zur Berechnung der Simulationskurve benötigt werden. Für den Fertigarzneimittelnamen wird Gentamicin LO und für den Wirkstoff Gentamicin eingegeben. Für die Darreichungsform wird Infusion/Injektion ausgewählt. Durch Anwahl der Darreichungsform wird daher die Maske Werte der Darreichungsformen aufgerufen, für die Bioverfügbarkeit bei intravasaler Applikation 1 eingetragen und die Werte übernommen. Für die minimale Wirkstoffkonzentration wird 8 mg/l, für die kritische Schwellkonzentration 1 mg/l festgelegt. Für das Verteilungsvolumen wird das patientenindividuelle Verteilungsvolumen 0,22 l/kg eingesetzt. Als Halbwertszeit kann ein beliebiger Wert verwendet werden, da die Halbwertszeit für die Berechnung der Spitzenkonzentration initial nicht relevant ist. In diesem Beispiel wird für die Halbwertszeit der Populationswert von 3 h verwendet. Die Eliminationskonstante ke wird durch Pharkin 4.0 automatisch berechnet. Mit dem Befehl Speichern wird das Arzneimittel in der Datenbank gespeichert. Mit dem Befehl Übernehmen wird das angezeigte Arzneimittel in die Leitmaske zur Simulation der Blutspiegelkurve übernommen.

3. Festlegung der Dosierung

Nach Anklicken von **Bearbeiten** in der **unteren** Knopfreihe in der <u>Leitmaske</u> erscheint eine <u>Maske Dosierungsübersicht</u>. Dort wird die Arzneimitteldosis von Gentamicin in mg eingegeben. Geben Sie für die **Initialdosis** 120 mg an Tag 1 um 0:00 als Injektion ein. Mit **Übernehmen** werden die Dosierungsdaten insgesamt aus der <u>Maske Dosierungsübersicht</u> in das **rechte** Feld der <u>Leitmaske</u> übertragen.

4. Simulation

Mit dem Befehl **Simulieren** in der **unteren** Knopfreihe werden die Daten des in der <u>Leitmaske</u> angezeigten Patienten mit den Daten des angezeigten Arzneimittels und der vorgegebenen Dosierung verknüpft.



Abbildung 1 Verteilungsvolumen Beispiel 1 Patientin L.O. – 120 mg Gentamicin als Bolus (schwarz), minimale Wirkstoffkonzentration nach Gabe 8 mg/l (grün), kritische Schwellenkonzentration vor der nächsten Gabe 1 mg/l (rot) (Zielwerte > 8mg/l nach Gabe, < 1 mg/l vor der nächsten Gabe).

Initialdosis

Bei bekanntem Verteilungsvolumen und definiertem Plasmaspiegel eines Arzneistoffes kann über Gleichung C eine Initialdosis abgeschätzt werden. Diese Fragestellung ergibt sich zum Beispiel, wenn zu Beginn einer Therapie rasch ein wirksamer Plasmaspiegel eines Arzneistoffes angestrebt wird. Sie wird dann auch Aufsättigungsdosis genannt.

(C) $D = Vd \cdot cp$

Beispiel 1: Gentamicin

Einer Patientin S.C. (80 Jahre, 54 kg, 161 cm) wird aufgrund einer Endokarditis Gentamicin i.v. verordnet. Zielwert nach der ersten Gabe sind 4 mg/l. Berechnen Sie die Initialdosis Populationswert für das Verteilungsvolumen ist 0,3 l/kg, die normale Halbwertszeit sind 3 h. Berechnen Sie als Vergleich die Initialdosis für Patient R.M. (44 Jahre, 92 kg, 188 cm).

Berechnung

Patientin S.C.: $Vd = Vd \cdot KG = 0.3 \frac{l}{kg} \cdot 54 kg = 16.2 l$ $D = Vd \cdot c = 16.2 l \cdot 4 \frac{mg}{l} = 65 mg$

Für Patientin S.C. errechnet sich eine Initialdosis von 65 mg Gentamicin. In der klinischen Praxis wäre es üblich eine Ampulle mit 80 mg Gentamicin als Initialdosis zu empfehlen.

Patient R.M.:

$$Vd = Vd \cdot KG = 0.3 \frac{l}{kg} \cdot 92 kg = 27.6 l$$
$$D = Vd \cdot cp = 27.6 l \cdot 4 \frac{mg}{l} = 110 mg$$

Für Patient R.M. errechnet sich eine Initialdosis von 110 mg Gentamicin. In der klinischen Praxis wäre es üblich 120 mg (1,5 Ampullen) Gentamicin als Initialdosis zu empfehlen.

Simulation der Blutspiegelkurve mit Pharkin 4.0

Mit Hilfe der <u>Leitmaske</u> werden Patient und Arzneimittel ausgewählt sowie Darreichungsform und Dosierung festgelegt.

1. Patient

Durch Anwahl des Befehlsfeldes **Patienten** wird die <u>Maske Patienten</u> aufgerufen. Nach Anklicken des Befehlsfeldes **Neu** erscheint eine leere <u>Maske Patienten</u>. Ausgefüllt werden nun mindestens Name, Geburtstag (z.B. 01.01.1936) und Gewicht (54 kg). Das Alter wird von Pharkin 4.0 berechnet, eingesetzt und automatisch aktualisiert. Mit dem Befehl **Speichern** wird der Patient in der Datenbank gespeichert. Mit dem Befehl **Übernehmen** wird der angezeigte Patient mit seinen persönlichen Daten in die <u>Leitmaske</u> übernommen.

2. Arzneimittel

Durch Anwahl des Befehlsfeldes **Arzneimittel** wird eine <u>Maske Arzneimittel</u> aufgerufen. Nach Anklicken des Feldes **Neu** erscheint eine leere <u>Maske Arzneimittel</u>, in welche die patientenindividuellen Daten von Gentamicin eingegeben werden. Die Felder rechts sind **alle** auszufüllen, da alle Daten zur Berechnung der Simulationskurve benötigt werden. Für die Darreichungsform wird Infusion/Injektion ausgewählt. Die Bioverfügbarkeit bei intravasaler Applikation ist 1. Für die minimale Wirkstoffkonzentration wird 4 mg/l, für die kritische Schwellkonzentration 1 mg/l festgelegt. Für das Verteilungsvolumen wird o,3 l/kg eingesetzt. Als Halbwertszeit kann ein beliebiger Wert verwendet werden, da die Halbwertszeit für die Berechnung der Initialdosis nicht verwendet wird. In diesem Beispiel wird für die Halbwertszeit der Populationswert von 3 h verwendet. Die Eliminationskonstante ke wird durch Pharkin 4.0 automatisch berechnet. Mit dem Befehl **Speichern** wird das Arzneimittel in die Leitmaske zur Simulation der Blutspiegelkurve übernommen.

3. Festlegung der Dosierung

Nach Anklicken von **Bearbeiten** in der **unteren** Knopfreihe in der <u>Leitmaske</u> erscheint eine <u>Maske Dosierungsübersicht</u>. Dort wird die Arzneimitteldosis von Gentamicin in mg eingegeben. Geben Sie für die **Initialdosis** 65 mg an Tag 1 um o:oo als Injektion ein. Mit **Übernehmen** werden die Dosierungsdaten insgesamt aus der <u>Maske Dosierungsübersicht</u> in das **rechte** Feld der <u>Leitmaske</u> übertragen.

4. Simulation

Mit dem Befehl **Simulieren** in der **unteren** Knopfreihe werden die Daten des in der <u>Leitmaske</u> angezeigten Patienten mit den Daten des angezeigten Arzneimittels und der vorgegebenen Dosierung verknüpft.

5. Vergleich mehrerer Blutspiegelkurven

Unter Vergleich (obere Menüleiste) befindet sich die Auswahl 1. bis 5. Simulation. Mit dem Befehl 1. Simulation kann eine neue Blutspiegelkurve bei anderer Dosierung simuliert werden. Die aktuelle Simulation wird benannt z.B. mit Datum und gespeichert. Anschließend wird die Dosierung geändert. Durch Anklicken von Bearbeiten in der unteren Knopfreihe in der Leitmaske erscheint die Maske Dosierungsübersicht. Dort wird die Arzneimitteldosis von Gentamicin auf 80 mg erhöht. Mit Übernehmen werden die Dosierungsdaten insgesamt aus der Maske Dosierungsübersicht in das rechte Feld der Leitmaske übertragen.

Achtung: Die im Vergleich "festgehaltenen" Kurven sind vor der nächsten Aufgabe einzeln zu löschen, unter **Vergleich** (obere Menüleiste), **1. -5. Simulation.**



Abbildung 2 Initialdosis Beispiel 1 Patientin S.C. – 65 mg Gentamicin als Bolus (blau), 80 mg Gentamicin als Bolus (schwarz), minimale Wirkstoffkonzentration nach Gabe 4 mg/l (grün), kritische Schwellkonzentration vor der nächsten Gabe 1 mg/l (rot) (Zielwerte Endokaritis ca. 4 mg/l nach Gabe, ca. 1mg/l vor Gabe).



Abbildung 3 Initialdosis Beispiel 1 Patient R.M. – 110 mg als Injektion (blau), 120 mg als Bolus (schwarz), minimale Wirkstoffkonzentration nach Gabe 4 mg/l (grün), kritische Schwellkonzentration vor der nächsten Gabe 1 mg/l (rot) (Zielwerte Endokarditis ca. 4 mg/l nach Gabe, ca. 1mg/l vor Gabe).

Beispiel 2: Gentamicin

Einer Patientin G.H. (72 Jahre, 68 kg, 172 cm) wird auf Intensivstation aufgrund einer Sepsis mit Lungenfokus Gentamicin i.v. verordnet. Zielwert nach der ersten Gabe sind daher 20 mg/l. Durch ein erhöhtes Herz-Zeit-Volumen, sowie Cappilar Leakage zeigen Intensivpatienten in der Regel ein erhöhtes Verteilungsvolumen (Populationswert für das Verteilungsvolumen 0,45 l/kg). Durch das erhöhte Verteilungsvolumen ist die Halbwertszeit auf 5 h verlängert. Berechnen Sie die Initialdosis.

Berechnen Sie als Vergleich die Initialdosis für den Patienten U.L. (56 Jahre, 155 kg, 184 cm).

Berechnung

Patientin G.H.: $Vd = Vd \cdot KG = 0.45 \frac{l}{kg} \cdot 68 kg = 30.6 l$ $D = Vd \cdot c = 30.6 l \cdot 20 \frac{mg}{l} = 612 mg$

Für Patientin G.H. errechnet sich eine Initialdosis von 612 mg Gentamicin. In der klinischen Praxis wäre es üblich 640 mg (8 Ampullen) Gentamicin als Initialdosis zu empfehlen. Patient U.L.:

Die Clearance

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

Die Clearance (Cl) ist neben dem Verteilungsvolumen (Vd) der zweite bestimmende Faktor für die resultierende Halbwertszeit ($t_{1/2}$) bzw. Eliminationskonstante (ke) eines Arzneistoffes. Ihr Verhältnis beschreibt die Gleichung G. Clearance und Verteilungsvolumen sind zwei voneinander unabhängige Parameter und unterliegen interindividuellen Schwankungen. Wichtige Einflussfaktoren sind das Alter des Patienten, Erkrankungen von Leber und Niere sowie Wechselwirkungen mit anderen Arzneistoffen.

(D)
$$t_{1/2} = \frac{ln2 \cdot Vd}{Cl} \leftrightarrow ke = \frac{Cl}{Vd}$$

Rechnerisch lässt sich die Clearance auch als Produkt aus der Eliminationskonstante und dem Verteilungsvolumen ermitteln (Gleichung H).

(E)
$$Cl = ke \cdot Vd$$

Die mittlere Plasmakonzentration (css) im Steady-State ist abhängig von Dosis (D), Bioverfügbarkeit (F), Dosisintervall (τ) und der Clearance (Gleichung I). Sie ist unabhängig vom Verteilungsvolumen.

(F)
$$css = \frac{D \cdot F}{\tau \cdot Cl}$$

Beispiel 1: Piperacillin

Patient G.B. (25 Jahre, 70 kg, 180 cm) hat eine Kreatininclearance von 150 ml/min. Aufgrund einer Pneumonie mit Pseudomonasverdacht soll mit Piperacillin/Tazobactam i.v. therapiert werden. Populationswert für das Verteilungsvolumen ist 0,25 l/kg, die normale Halbwertszeit ist 1 h. Berechnen Sie die Populationsclearance für Piperacillin. Aufgrund der "Augmented Renal Clearance" (ARC) ist die Piperacillin-Clearance bei dem Patienten auf 16,9 l/h erhöht. Berechnen Sie die individuelle Halbwertszeit für den Patienten.

Simulieren Sie Piperacillin 4000 mg als Kurzinfusion (30 min) alle 6 h bei normaler Clearance (über 1 Tag) und vergleichen Sie die gleiche Dosierung bei ARC.

Berechnung

$$Vd = Vd \cdot KG = 0.25 \frac{l}{kg} \cdot 70 \ kg = 17.5 \ l$$
$$Cl_{pop} = \frac{ln2 \cdot Vd}{t_{1/2}} = \frac{ln2 \cdot 17.5 \ l}{1 \ h} = 12.1 \frac{l}{h}$$

Ist bei gleichem Verteilungsvolumen die Clearance um den Faktor 1,4 erhöht, so ist die Halbwertszeit aufgrund des mathematischen Zusammenhangs um den Faktor 1,4 verringert.

$$t_{1/2indiv} = \frac{Cl_{pop} \cdot t_{1/2pop}}{Cl_{indiv}} = \frac{12.1\frac{l}{h} \cdot 1h}{16.9\frac{l}{h}} = 0.7h$$

Für Patient G.B. ist die Halbwertszeit ist auf 0,7 h reduziert.

Simulation der Blutspiegelkurve mit Pharkin 4.0

Mit Hilfe der <u>Leitmaske</u> werden Patient und Arzneimittel ausgewählt sowie Darreichungsform und Dosierung festgelegt.

1. Patient

Durch Anwahl des Befehlsfeldes **Patienten** wird die <u>Maske Patienten</u> aufgerufen. Nach Anklicken des Befehlsfeldes **Neu** erscheint eine leere <u>Maske Patienten</u>. Ausgefüllt werden nun mindestens Name, Geburtstag (01.01.1991) und Gewicht (70 kg). Das Alter wird von Pharkin 4.0 berechnet, eingesetzt und automatisch aktualisiert. Mit dem Befehl **Speichern** wird der Patient in der Datenbank gespeichert. Mit dem Befehl **Übernehmen** wird der angezeigte Patient mit seinen persönlichen Daten in die <u>Leitmaske</u> übernommen.

2. Arzneimittel

Durch Anwahl des Befehlsfeldes **Arzneimittel** wird eine <u>Maske Arzneimittel</u> aufgerufen. Nach Anklicken des Feldes **Neu** erscheint eine leere <u>Maske Arzneimittel</u>, in welche die patientenindividuellen Daten von Piperacillin eingegeben werden. Die Felder rechts sind **alle** auszufüllen, da alle Daten zur Berechnung der Simulationskurve benötigt werden. Für die Darreichungsform wird Infusion/Injektion ausgewählt. Die Bioverfügbarkeit bei intravasaler Applikation ist 1. Für die minimale Wirkstoffkonzentration werden 16 mg/l (MHK), für die kritische Schwellenkonzentration 64 mg/l (vierfache MHK) festgelegt. Für das Verteilungsvolumen wird 0,25 l/kg eingesetzt. Als Halbwertszeit wird zunächst der Populationswert 1 h verwendet. Die Eliminationskonstante ke wird durch Pharkin 4.0 automatisch berechnet. Mit dem Befehl **Speichern** wird das Arzneimittel in der Datenbank gespeichert. Mit dem Befehl **Übernehmen** wird das angezeigte Arzneimittel in die <u>Leitmaske</u> zur Simulation der Blutspiegelkurve übernommen.

3. Festlegung der Dosierung

Nach Anklicken von **Bearbeiten** in der **unteren** Knopfreihe in der <u>Leitmaske</u> erscheint eine <u>Maske Dosierungsübersicht</u>. Dort wird die Arzneimitteldosis von Piperacillin in mg eingegeben. Geben Sie für die **Initialdosis** 4000 mg an Tag 1 um 0:00 als Infusion über 0,5 h ein und für **Dosis 2** 4000 mg an Tag 1 um 6:00, 3 Dosen (**Anzahl der Dosen**) im **Intervall** von 6 h als Infusion über 0,5 h. Mit **Übernehmen** werden die Dosierungsdaten insgesamt aus der <u>Maske Dosierungsübersicht</u> in das **rechte** Feld der <u>Leitmaske</u> übertragen.

4. Simulation

Mit dem Befehl **Simulieren** in der **unteren** Knopfreihe werden die Daten des in der <u>Leitmaske</u> angezeigten Patienten mit den Daten des angezeigten Arzneimittels und der vorgegebenen Dosierung verknüpft.

5. Vergleich mehrerer Blutspiegelkurven

Unter **Vergleich** (obere Menüleiste) befindet sich die Auswahl **1. bis 5. Simulation**. Mit dem Befehl **1. Simulation** kann eine neue Blutspiegelkurve mit einer anderen Clearance simuliert werden. Die aktuelle Simulation wird benannt z.B. normale Clearance und gespeichert. Anschließend wird ein neues Arzneimittel angelegt. Durch Anwahl des Befehlsfeldes **Arzneimittel** wird eine <u>Maske Arzneimittel</u> aufgerufen. Nach Anklicken des Feldes **Neu** erscheint eine leere <u>Maske Arzneimittel</u>, in welche die patientenindividuellen Daten von Piperacillin eingegeben werden. Die Felder rechts müssen **alle** ausgefüllt werden, da alle Daten zur Berechnung der Simulationskurve benötigt werden. Für die minimale Wirkstoffkonzentration werden 16 mg/l, für die kritische Schwellenkonzentration 64 mg/l festgelegt. Die Bioverfügbarkeit bei i.v. Applikation ist 1. Für das Verteilungsvolumen wird o,25 l/kg eingesetzt. Als Halbwertszeit wird jetzt die individuelle Halbwertszeit o,7 h verwendet. Die Eliminationskonstante ke wird durch Pharkin 4.0 automatisch berechnet. Mit dem Befehl **Speichern** wird das Arzneimittel in der Datenbank gespeichert. Mit dem Befehl **Übernehmen** wird das angezeigte Arzneimittel in die <u>Leitmaske</u> zur Simulation der Blutspiegelkurve übernommen.

Durch Anklicken von **Bearbeiten** in der **unteren** Knopfreihe in der <u>Leitmaske</u> erscheint die <u>Maske</u> <u>Dosierungsübersicht</u>. Die Arzneimitteldosis von Piperacillin wird nicht verändert. Mit **Übernehmen** werden die Dosierungsdaten insgesamt aus der <u>Maske Dosierungsübersicht</u> in das **rechte** Feld der <u>Leitmaske</u> übertragen. Mit dem Befehl **Simulieren** in der **unteren** Knopfreihe werden die Daten des in der <u>Leitmaske</u> angezeigten Patienten mit den Daten des angezeigten Arzneimittels und der vorgegebenen Dosierung verknüpft.

Achtung: Die im Vergleich "festgehaltenen" Kurven sind vor der nächsten Aufgabe einzeln zu löschen, unter **Vergleich** (obere Menüleiste), **1. -5. Simulation.**



Abbildung 8 Clearance Beispiel 1 G.B. – 4000 mg Piperacillin alle 6 h als 0,5 h Infusion bei 1 h Halbwertszeit (blau), 4000 mg Piperacillin alle 6 h als 0,5 h Infusion bei 0,7 h Halbwertszeit (schwarz), minimale Wirkstoffkonzentration vor der nächsten Gabe 16 mg/l (grün), kritische Schwellenkonzentration (vierfache MHK sensibler Keime) 64 mg/l (rot).

Die Halbwertszeit und die Eliminationskonstante – Berechnung anhand zweier Plasmaspiegel

Die Halbwertszeit eines Arzneistoffes (t1/2, 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 Eliminationskonstante (ke) beschreiben. Die beiden Größen sind umgekehrt proportional zueinander und können parallel verwendet werden (Gleichung G).

(G)
$$t_{1/2} = \frac{ln2}{ke} \leftrightarrow ke = \frac{ln2}{t_{1/2}}$$

Die Eliminationskonstante ergibt sich rechnerisch aus dem logarithmischen Abfall der Konzentrationskurve von einer Plasmakonzentration C_1 auf C_2 innerhalb eines Zeitintervalls (Δ t) (Gleichung H, Gleichung I).

(H)
$$ke = \frac{lnc_1 - lnc_2}{\Delta t}$$

(I) $c_2 = c_1 \cdot e^{-k \cdot \Delta t}$

Beispiel 1: Meropenem

Patient G.D. (44 Jahre, 70 kg, 170 cm) wird mit Meropenem 1000 mg i.v. alle 8 h therapiert. Nach einer versehentlichen Gabe von einmalig 3000 mg Meropenem, wird 1 h später eine Plasmakonzentration von 120 mg/l gemessen. Vier Stunden später ist die Plasmakonzentration auf 50 mg/l abgefallen. Berechnen Sie die Eliminationskonstante, Halbwertszeit und das individuelle Verteilungsvolumen des Patienten. Wann ist der Plasmaspiegel auf 2 mg/l abgefallen?

Berechnung

$$ke = \frac{\ln c_1 - \ln c_5}{\Delta t} = \frac{\ln 120 \frac{mg}{l} - \ln 50 \frac{mg}{l}}{4 h} = 0,2189 \frac{1}{h}$$

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{ke} = \frac{\ln 2}{0,2189} = 3,2 h$$

$$c_0 = \frac{c_1}{e^{-k \cdot \Delta t}} = \frac{120 \frac{mg}{l}}{e^{-0,2189 \frac{1}{h} \cdot 1 h}} = 149,4 \frac{mg}{l}$$

$$Vd = \frac{D}{c_0} = \frac{3000 mg}{149,4 \frac{mg}{l}} = 20,1 l$$

$$Vd = \frac{Vd}{KG} = \frac{20,1 l}{70 kg} = 0,29 \frac{l}{kg}$$

$$\Delta t = \frac{\ln c_5 - \ln c_t}{\Delta t} = \frac{\ln 50 \frac{mg}{l} - \ln 2 \frac{mg}{l}}{0,2189 \frac{1}{h}} = 14,7 h$$

Ca. 19 h nach der versehentlichen Gabe ist die Konzentration auf 2 mg/l abgefallen und die nächste Dosis sollte appliziert werden.

Simulation der Blutspiegelkurve mit Pharkin 4.0

Mit Hilfe der <u>Leitmaske</u> werden Patient und Arzneimittel ausgewählt sowie Darreichungsform und Dosierung festgelegt.

1. Patient

Durch Anwahl des Befehlsfeldes **Patienten** wird die <u>Maske Patienten</u> aufgerufen. Nach Anklicken des Befehlsfeldes **Neu** erscheint eine leere <u>Maske Patienten</u>. Ausgefüllt werden nun mindestens Name, Geburtstag (01.01.1972), und Gewicht (70 kg). Das Alter wird von Pharkin 4.0 berechnet, eingesetzt und automatisch aktualisiert. Mit dem Befehl **Speichern** wird der Patient in der Datenbank gespeichert. Mit dem Befehl **Übernehmen** wird der angezeigte Patient mit seinen persönlichen Daten in die <u>Leitmaske</u> übernommen.

2. Arzneimittel

Durch Anwahl des Befehlsfeldes **Arzneimittel** wird eine <u>Maske Arzneimittel</u> aufgerufen. Nach Anklicken des Feldes **Neu** erscheint eine leere <u>Maske Arzneimittel</u>, in welche die patientenindividuellen Daten von Meropenem eingegeben werden. Die Felder rechts sind **alle** auszufüllen, da alle Daten zur Berechnung der Simulationskurve benötigt werden. Für die Darreichungsform wird Infusion/Injektion ausgewählt. Die Bioverfügbarkeit bei intravasaler Applikation ist 1. Für die minimale Wirkstoffkonzentration werden 2 mg/l, für die kritische Schwellenkonzentration 8 mg/l festgelegt. Für das Verteilungsvolumen wird das patientenindividuelle Verteilungsvolumen o,29 l/kg eingesetzt. Als Halbwertszeit wird 3,2 h verwendet. Die Eliminationskonstante ke wird durch Pharkin 4.0 automatisch berechnet. Mit dem Befehl **Speichern** wird das Arzneimittel in der Datenbank gespeichert. Mit dem Befehl **Übernehmen** wird das angezeigte Arzneimittel in die <u>Leitmaske</u> zur Simulation der Blutspiegelkurve übernommen.

3. Festlegung der Dosierung

Nach Anklicken von **Bearbeiten** in der **unteren** Knopfreihe in der <u>Leitmaske</u> erscheint eine <u>Maske Dosierungsübersicht</u>. Dort wird die Arzneimitteldosis von Meropenem in mg eingegeben. Geben Sie für die **Initialdosis** 3000 mg an Tag 1 um 0:00 als Injektion ein. Tag und Uhrzeit werden automatisch im richtigen Intervall vorgegeben. Mit **Übernehmen** werden die Dosierungsdaten insgesamt aus der <u>Maske Dosierungsübersicht</u> in das **rechte** Feld der <u>Leitmaske</u> übertragen.

4. Simulation

Mit dem Befehl **Simulieren** in der **unteren** Knopfreihe werden die Daten des in der <u>Leitmaske</u> angezeigten Patienten mit den Daten des angezeigten Arzneimittels und der vorgegebenen Dosierung verknüpft.



Abbildung 10 Halbwertszeit und die Eliminationskonstante Beispiel 1 Patient G.D. – 3000 mg Meropenem als Bolus (schwarz), minimale Wirkstoffkonzentration vor der nächsten Gabe 2 mg/l (grün), kritische Schwellenkonzentration (vierfache MHK sensibler Keime) 8 mg/l (rot).

Welcher Plasmaspiegel ist zu erwarten, wenn man dann wieder 1000 mg Meropenem gibt? Aufgrund der verlängerten Halbwertszeit wurde das Dosisintervall auf 12 h verlängert. Welcher Talspiegel ist vor der nächsten Dosis zu erwarten?

Berechnung

$$\Delta c = \frac{D}{Vd} = \frac{1000 \ mg}{20,1 \ l} = 50 \ mg/l$$

$$c = 2 \frac{mg}{l} + 50 \frac{mg}{l} = 52 \ mg/l$$

$$c_{12} = c_0 \cdot e^{-k \cdot \Delta t} = 52 \frac{mg}{l} \cdot e^{-0.2189 \frac{1}{h} \cdot 12 \ h} = 3.8 \ mg/l$$

Bei einer weiteren Gabe von 1000 mg Meropenem wird ein Plasmaspiegel von 52 mg/l erreicht. Bei Verlängerung des Dosisintervalls auf 12 h ist ein Talspiegel von 3,8 mg/l zu erwarten.

Simulation der Blutspiegelkurve mit Pharkin 4.0

Mit Hilfe der Leitmaske wird die neue Dosierung eingegeben.

1. Festlegung der Dosierung

Nach Anklicken von **Bearbeiten** in der **unteren** Knopfreihe in der <u>Leitmaske</u> erscheint eine <u>Maske Dosierungsübersicht</u>. Dort wird die Arzneimitteldosis von Meropenem in mg eingegeben. Für die **Initialdosis** sind bereits 3000 mg an Tag 1 um 0:00 als Injektion festgelegt. Geben Sie für die **2. Dosis** 1000 mg an Tag 1 um 19:00 Uhr, 3 Dosen (Anzahl der Dosen) im Intervall von 12 h als Injektion ein. Mit **Übernehmen** werden die Dosierungsdaten insgesamt aus der <u>Maske</u> <u>Dosierungsübersicht</u> in das **rechte** Feld der <u>Leitmaske</u> übertragen.

2. Simulation

Mit dem Befehl **Simulieren** in der **unteren** Knopfreihe werden die Daten des in der <u>Leitmaske</u> angezeigten Patienten mit den Daten des angezeigten Arzneimittels und der vorgegebenen Dosierung verknüpft.

Einfluss der Applikationsart auf PKPD

Die Tötungskinetik des Antibiotikums beschreibt die Korrelation zwischen Pharmakokinetik (PK) und Pharmakodynamik (PD). In Abhängigkeit von der Tötungskinetik des Antibiotikums werden unterschiedliche PK/PD Zielparameter angestrebt. Primäres Ziel für Betalactame ist beispielsweise die dauerhafte Überschreitung der minimalen Hemmkonzentration (MHK) oder sogar des vierfachen der MHK. Durch die Applikationsart des Antibiotikums, also Injektion, Kurzinfusion, verlängerte Infusion oder Dauerinfusion, kann der Plasmaspiegelverlauf und damit das Erreichen der PK/PD Ziele beeinflusst werden.

Beispiel 1: Ceftazidim

Patient A.B. (40 Jahre, 175 cm, 75 kg) bekommt Ceftazidim i.v. wegen einer Pseudomonasinfektion. Populationswert für das Verteilungsvolumen ist 0,3 l/kg, die normale Halbwertszeit sind 2 h. Angestrebtes PK/PD Ziel für Ceftazidim sind Plasmakonzentrationen 100 % der Zeit über MHK oder mindestens 50 % der Zeit vierfach über MHK. Vergleichen Sie bei einer MHK von 8 mg/l folgende Dosierungen: 2000 mg alle 8 h als Bolus, 2000 mg alle 8 h als 4 h Infusion und 6000 mg alle 24 h als Dauerinfusion mit einer Initialdosis von 1000 mg.

Simulation der Blutspiegelkurve mit Pharkin 4.0

Mit Hilfe der <u>Leitmaske</u> werden Patient und Arzneimittel ausgewählt sowie Darreichungsform und Dosierung festgelegt.

1. Patient

Durch Anwahl des Befehlsfeldes **Patienten** wird die <u>Maske Patienten</u> aufgerufen. Nach Anklicken des Befehlsfeldes **Neu** erscheint eine leere <u>Maske Patienten</u>. Ausgefüllt werden nun mindestens Name, Geburtstag (01.01.1976), und Gewicht (75 kg). Das Alter wird von Pharkin 4.0 berechnet, eingesetzt und automatisch aktualisiert. Mit dem Befehl **Speichern** wird der Patient in der Datenbank gespeichert. Mit dem Befehl **Übernehmen** wird der angezeigte Patient mit seinen persönlichen Daten in die <u>Leitmaske</u> übernommen.

2. Arzneimittel

Durch Anwahl des Befehlsfeldes **Arzneimittel** wird eine <u>Maske Arzneimittel</u> aufgerufen. Nach Anklicken des Feldes **Neu** erscheint eine leere <u>Maske Arzneimittel</u>, in welche die patientenindividuellen Daten von Ceftazidim eingegeben werden. Die Felder rechts sind **alle** auszufüllen, da alle Daten zur Berechnung der Simulationskurve benötigt werden. Für die Darreichungsform wird Infusion/Injektion ausgewählt. Die Bioverfügbarkeit bei intravasaler Applikation ist 1. Für die minimale Wirkstoffkonzentration werden 8 mg/l, für die kritische Schwellenkonzentration 32 mg/l festgelegt. Für das Verteilungsvolumen wird o,3 l/kg eingesetzt. Als Halbwertszeit wird 2 h verwendet. Die Eliminationskonstante ke wird durch Pharkin 4.0 automatisch berechnet. Mit dem Befehl **Speichern** wird das Arzneimittel in die <u>Leitmaske</u> zur Simulation der Blutspiegelkurve übernommen.

3. Festlegung der Dosierung

Nach Anklicken von **Bearbeiten** in der **unteren** Knopfreihe in der <u>Leitmaske</u> erscheint eine <u>Maske Dosierungsübersicht</u>. Dort wird die Arzneimitteldosis von Ceftazidim in mg eingegeben.

Geben Sie für die **Initialdosis** 2000 mg an Tag 1 um 0:00 als Injektion ein und für die **Dosis 2** 2000 mg an Tag 1 um 8:00, 2 Dosen (**Anzahl der Dosen**) im **Intervall** von 8 h als Injektion. Tag und Uhrzeit werden automatisch im richtigen Intervall vorgegeben. Mit **Übernehmen** werden die Dosierungsdaten insgesamt aus der <u>Maske Dosierungsübersicht</u> in das **rechte** Feld der <u>Leitmaske</u> übertragen.

4. Simulation

Mit dem Befehl **Simulieren** in der **unteren** Knopfreihe werden die Daten des in der <u>Leitmaske</u> angezeigten Patienten mit den Daten des angezeigten Arzneimittels und der vorgegebenen Dosierung verknüpft.

5. Vergleich mehrerer Blutspiegelkurven

Unter Vergleich (obere Menüleiste) befindet sich die Auswahl 1. bis 5. Simulation. Mit dem Befehl 1. Simulation kann eine andere Dosierung simuliert werden. Die aktuelle Simulation wird benannt z.B. 2000 mg q8 und gespeichert. Anschließend wird die Dosierung geändert. Durch Anklicken von Bearbeiten in der unteren Knopfreihe in der Leitmaske erscheint die Maske Dosierungsübersicht. Geben Sie für die Initialdosis 2000 mg an Tag 1 um 0:00 als Infusion über 4h ein und für die Dosis 2 2000 mg an Tag 1 um 8:00, 2 Dosen (Anzahl der Dosen) im Intervall von 8 h als Infusion über 4h ein. Mit Übernehmen werden die Dosierungsdaten insgesamt aus der Maske Dosierungsübersicht in das rechte Feld der Leitmaske übertragen.

Mit dem Befehl **2. Simulation** unter **Vergleich** (obere Menüleiste) kann die nächste Dosierung simuliert werden. Die aktuelle Simulation wird benannt z.B. 2000 mg q8 über 4h und gespeichert. Anschließend wird die Dosierung geändert. Durch Anklicken von **Bearbeiten** in der **unteren** Knopfreihe in der <u>Leitmaske</u> erscheint die <u>Maske Dosierungsübersicht</u>. Geben Sie für die **Initialdosis** 1000 mg an Tag 1 um 0:00 als Injektion ein und für die **Dosis 2** 6000 mg an Tag 1 um 0:00, 2 Dosen (**Anzahl der Dosen**) im **Intervall** von 24 h als Infusion über 24h. Mit **Übernehmen** werden die Dosierungsdaten insgesamt aus der <u>Maske Dosierungsübersicht</u> in das **rechte** Feld der <u>Leitmaske</u> übertragen.

Achtung: Die im Vergleich "festgehaltenen" Kurven sind vor der nächsten Aufgabe einzeln zu löschen, unter **Vergleich** (obere Menüleiste), **1. -5. Simulation.**



Abbildung 13 Einfluss der Applikationsart Beispiel 1 - 2000 mg Ceftazidim alle 8 h als Bolus (blau), 2000 mg Ceftazidim alle 8 h als 4 h Infusion (violett), 6000 mg Ceftazidim alle 24 h als Dauerinfusion mit einer Initialdosis von 1000 mg (schwarz), minimale Wirkstoffkonzentration vor der nächsten Gabe 8 mg/l (rot), kritische Schwellenkonzentration (vierfache MHK sensibler Keime) 32 mg/l (grün).

Anmerkung: Bei intermittierender Bolusgabe von 2000 mg Ceftazidim wird die vierfache MHK nach ca. 3 h unterschritten. Die MHK wird nach ca. 7 unterschritten. Bei Verlängerung der Infusionsdauer auf 4 h bleibt man 100 % der Zeit über der MHK und ca. 50 % der Zeit vierfach über der MHK. Bei Dauerinfusion nach Initialdosis werden über das gesamte Dosisintervall sowohl die MHK als auch die vierfache MHK überschritten.

Beispiel 2: Ampicillin

Patient A.B. (40 Jahre, 175 cm, 75 kg) bekommt Ampicillin i.v. wegen einer Pneumonie mit E. Coli. Populationswert für das Verteilungsvolumen ist 0,25 l/kg, die normale Halbwertszeit ist 1 h. Angestrebtes PK/PD Ziel für Ampicillin sind Plasmakonzentrationen 100 % der Zeit über MHK oder mindestens 50 % der Zeit vierfach über MHK. Vergleichen Sie bei einer MHK von 8 mg/l folgende Dosierungen: 2000 mg alle 8 h als Bolus, 2000 mg als 4 h Infusion, 5000 mg alle 8 h als Bolus und 15000 mg als Dauerinfusion mit einer Initialdosis von 2000 mg.

Simulation der Blutspiegelkurve mit Pharkin 4.0

Mit Hilfe der <u>Leitmaske</u> werden Patient und Arzneimittel ausgewählt sowie Darreichungsform und Dosierung festgelegt.

1. Patient

Durch Anwahl des Befehlsfeldes **Patienten** wird die <u>Maske Patienten</u> aufgerufen. Wählen Sie den Patient A.B. aus Beispiel 1 aus. Mit dem Befehl **Übernehmen** wird der angezeigte Patient mit seinen persönlichen Daten in die <u>Leitmaske</u> übernommen.

2. Arzneimittel

Durch Anwahl des Befehlsfeldes **Arzneimittel** wird eine <u>Maske Arzneimittel</u> aufgerufen. Nach Anklicken des Feldes **Neu** erscheint eine leere <u>Maske Arzneimittel</u>, in welche die patientenindividuellen Daten von Ampicillin eingegeben werden. Die Felder rechts sind **alle** auszufüllen, da alle Daten zur Berechnung der Simulationskurve benötigt werden. Für die Darreichungsform wird Infusion/Injektion ausgewählt. Die Bioverfügbarkeit bei intravasaler

Einfluss der kontinuierlichen Hämofiltration auf die Arzneistoffclearance

Mit Beginn des Nierenersatzverfahrens muss die zusätzliche Elimination der verabreichten Arzneistoffe über das Dialysat/Filtrat in der Dosierungsstrategie mitberücksichtigt werden. Zur hepatischen und renalen Rest-Clearance addiert sich daher die Clearance der Nierenersatztherapie als eigenständiger Eliminationsweg. Besonders hydrophile Substanzen mit geringem Verteilungsvolumen (Vd) und geringer Proteinbindung (PB) werden in relevantem Ausmaß aus dem Blut entfernt. Aber auch die Dialysedauer/Filtrationsdauer und die Geräteeinstellungen wir der Dialysat- oder Filtratfluss (FF) spielen eine bedeutsame Rolle. Um Unter- und Überdosierungen zu vermeiden muss die Erhaltungsdosis unter Berücksichtigung der Restnierenfunktion, der zu erwartenden Keime und des eingesetzten Nierenersatzverfahrens angepasst werden.

Beispiel 1: Fluconazol

Patient A.B. (40 Jahre, 175 cm, 75 kg) bekommt initial 800 mg und dann 400 mg Fluconazol i.v. alle 24 h aufgrund einer Pilzinfektion mit Candida albicans. Populationswert für das Verteilungsvolumen ist 0,65 l/kg, die normale Halbwertszeit ist 30 h. Die durchschnittliche Plasmaproteinbindung beträgt etwa 10 %. Der Plasmaspiegel sollte im Tagesverlauf > 8 mg/l liegen und 32 mg/l nicht überschreiten. Die extrarenale Dosisfraktion von Fluconazol bei normaler Nierenfunktion ist 0,30. Aufgrund eines akuten Nierenversagens mit Anurie erhält der Patient eine kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration (CVVHF) mit einer Filtrationsrate (FF) von 3 l/h.

Vergleichen Sie die Fluconazolspiegel unter CVVHF mit den Fluconazolspiegeln unter Annahme der Populationsclearance.

Berechnung:

$$\begin{aligned} Vd &= Vd \cdot KG = 70 \ kg \cdot 0.65 \frac{l}{kg} = 45.5 \ l \\ CL_{pop} &= \frac{ln2 \cdot Vd}{t_{1/2pop}} = \frac{ln2 \cdot 45.5 \ l}{30 \ h} = 1.1 \ \frac{l}{h} \\ Q &= Q_0 + \frac{eGFR}{100 \ ml/min} \cdot (1 - Q_0) = 0.30 + \frac{0 \ \frac{ml}{min}}{100 \ \frac{ml}{min}} \cdot (1 - 0.30) = 0.30 \\ Cl_{indiv} &= Q \cdot Cl_{pop} = 0.30 \cdot 1.1 \ \frac{l}{h} = 0.3 \ \frac{l}{h} \\ Cl_{CVVHF} &= (1 - PB) \cdot FF = 0.90 \cdot 3 \ \frac{l}{h} = 2.7 \ \frac{l}{h} \\ Cl_{Gesamt} &= Cl_{CVVHF} + Cl_{indiv} = 2.7 \ \frac{l}{h} + 0.3 \ \frac{l}{h} = 3.0 \ \frac{l}{h} \\ t_{1/2} &= \frac{ln2 \cdot Vd}{Cl_{gesamt}} = \frac{ln2 \cdot 45.5 \ l}{3.0 \ \frac{l}{h}} = 10.5 \ h \end{aligned}$$

Die individuelle Fluconazolclearance reduziert sich abhängig von der Restnierenfunktion über die individuelle Ausscheidungskapazität Q. Bei Anurie werden daher nur noch 30 % der Populationsclearance erreicht. Die Clearance ist auf 0,3 l/h reduziert.

Bei einer kontinuierlichen Filtrationsrate von 3 l/h, steht nur der freie nicht proteingebunden Anteil von Fluconazol für die Filtration zur Verfügung. Daraus ergibt sich eine Filtrationsclearance von 2,7 l/h die sich zu einer Gesamtclearance von 3 l/h addiert und damit zu einer Halbwertszeit von Fluconazol unter CVVHF von 10,5 h führt.

Simulation der Blutspiegelkurve mit Pharkin 4.0

Mit Hilfe der <u>Leitmaske</u> werden Patient und Arzneimittel ausgewählt sowie Darreichungsform und Dosierung festgelegt.

1. Patient

Durch Anwahl des Befehlsfeldes **Patienten** wird die <u>Maske Patienten</u> aufgerufen. Nach Anklicken des Befehlsfeldes **Neu** erscheint eine leere <u>Maske Patienten</u>. Ausgefüllt werden nun mindestens Name, Geburtstag (01.01.1976), und Gewicht (75 kg). Das Alter wird von Pharkin 4.0 berechnet, eingesetzt und automatisch aktualisiert. Mit dem Befehl **Speichern** wird der Patient in der Datenbank gespeichert. Mit dem Befehl **Übernehmen** wird der angezeigte Patient mit seinen persönlichen Daten in die <u>Leitmaske</u> übernommen.

2. Arzneimittel

Durch Anwahl des Befehlsfeldes **Arzneimittel** wird eine <u>Maske Arzneimittel</u> aufgerufen. Nach Anklicken des Feldes **Neu** erscheint eine leere <u>Maske Arzneimittel</u>, in welche die patientenindividuellen Daten von Fluconazol eingegeben werden. Empfehlenswert ist eine Bezeichnung mit Fluconazol CVVHF zur Unterscheidung. Die Felder rechts sind **alle** auszufüllen, da alle Daten zur Berechnung der Simulationskurve benötigt werden. Für die Darreichungsform wird Infusion/Injektion ausgewählt. Die Bioverfügbarkeit bei intravasaler Applikation ist 1. Für die minimale Wirkstoffkonzentration werden 8 mg/l, für die kritische Schwellenkonzentration 32 mg/l festgelegt. Für das Verteilungsvolumen wird 0,65 l/kg eingesetzt. Als Halbwertszeit wird 10,5 h verwendet. Die Eliminationskonstante ke wird durch Pharkin 4.0 automatisch berechnet. Mit dem Befehl **Speichern** wird das Arzneimittel in der Datenbank gespeichert. Mit dem Befehl **Übernehmen** wird das angezeigte Arzneimittel in die <u>Leitmaske</u> zur Simulation der Blutspiegelkurve übernommen.

3. Festlegung der Dosierung

Nach Anklicken von **Bearbeiten** in der **unteren** Knopfreihe in der <u>Leitmaske</u> erscheint eine <u>Maske Dosierungsübersicht</u>. Dort wird die Arzneimitteldosis von Fluconazol in mg eingegeben. Geben Sie für die **Initialdosis** 800 mg an Tag 1 um 0:00 als Injektion ein und für die **Dosis 2** 400 mg an Tag 2 um 00:00, 5 Dosen (**Anzahl der Dosen**) im **Intervall** von 24 h als Injektion. Tag und Uhrzeit werden automatisch im richtigen Intervall vorgegeben. Mit **Übernehmen** werden die Dosierungsdaten insgesamt aus der <u>Maske Dosierungsübersicht</u> in das **rechte** Feld der <u>Leitmaske</u> übertragen.

4. Simulation

Mit dem Befehl **Simulieren** in der **unteren** Knopfreihe werden die Daten des in der <u>Leitmaske</u> angezeigten Patienten mit den Daten des angezeigten Arzneimittels und der vorgegebenen Dosierung verknüpft.

5. Simulationsdauer

Unter **Simulationsdauer** (obere Menüleiste) kann die Dauer auf 7 Tage erhöht werden um die gesamte Blutspiegelkurve darstellen

6. Vergleich mehrerer Blutspiegelkurven

Unter Vergleich (obere Menüleiste) befindet sich die Auswahl 1. bis 5. Simulation.

Mit dem Befehl **1. Simulation** unter **Vergleich** (obere Menüleiste) kann Fluconazol mit der Populationsclearance simuliert werden. Die aktuelle Simulation wird benannt z.B. initial 800 dann 400 mg q24 CVVHF und gespeichert. Zuerst wird Fluconazol als Arzneimittel angelegt wie unter Punkt 2 Arzneimittel, nur für die Halbwertszeit wird jetzt der Populationswert 30 h eingetragen. Mit dem Befehl **Speichern** wird das Arzneimittel in der Datenbank gespeichert. Mit dem Befehl **Übernehmen** wird das angezeigte Arzneimittel in die <u>Leitmaske</u> zur Simulation der Blutspiegelkurve übernommen. Jetzt kann die Dosierung für Fluconazol eingegeben werden. Durch Anklicken von **Bearbeiten** in der **unteren** Knopfreihe in der <u>Leitmaske</u> erscheint die <u>Maske</u> <u>Dosierungsübersicht</u>. Mit **Übernehmen** werden die vorherigen Dosierungsdaten insgesamt aus der <u>Maske Dosierungsübersicht</u> in das **rechte** Feld der <u>Leitmaske</u> übertragen.



Abbildung 23 Einfluss der kontinuierlichen Hämofiltration Beispiel 1 – Initial 800 mg, dann 400 mg Fluconazol alle 24 h als Bolus unter CVHHF (blau), und bei normaler Nierenfunktion (schwarz), minimale Wirkstoffkonzentration vor Gabe 8 mg/l (grün), kritische Schwellenkonzentration, die nicht überschritten werden sollte 32 mg/l (rot).

Absorptionskonstante

Anders als bei der direkten Injektion eines Arzneistoffes in die Blutbahn erfolgt etwa bei oraler, rektaler oder intramuskulärer Verabreichung zunächst eine Absorptionsphase, bei der der Arzneistoff meist nach einer Kinetik erster Ordnung ins Blut übergeht. Die Bioverfügbarkeit (F) beschreibt den Anteil der oralen, rektalen oder auch intramuskulären Dosis, der den systemischen Kreislauf erreicht. Bei intravasaler Gabe setzt man eine Bioverfügbarkeit von 100% = 1 voraus. Wird nach oraler Gabe nur die Hälfte resorbiert, ist die Bioverfügbarkeit 50 % = 0,5, wird dieser Arzneistoff noch bei der ersten Leberpassage zu 50% verstoffwechselt (First-Pass-Effekt), ist die Bioverfügbarkeit nur noch 25%.

Die Zeit bis zum Erreichen des maximalen Plasmaspiegels (tmax) wird dabei bestimmt von zwei Parametern: der Geschwindigkeit der Absorption (Absorptionskonstante ka) und der Elimination (Eliminationskonstante ke) (Gleichung L). Die Absorptionskonstante ka kann umgekehrt aus den beiden Parametern ke und tmax durch Iteration abgeschätzt werden. Ke und tmax lassen sich eher in der Literatur auffinden, ka wird hingegen für zahlreiche weitere kinetische Berechnungen benötigt.

(L)
$$tmax = \frac{\ln ka - \ln ke}{ka - ke}$$

Die Absorptionskonstante ist sowohl vom Arzneistoff als auch von der Galenik abhängig. Bei vielen Fertigarzneimitteln ist die Absorptionskonstante allerdings nicht beschrieben. Annährungsweise kann die Absorptionskonstante jedoch aus Angaben der Fachinformation bestimmt werden, wenn dort Plasmaspiegelkurven abgebildet sind oder die Zeit bis zum Erreichen des maximalen Plasmaspiegels angegeben und die Halbwertszeit bekannt ist. Die Frey'sche Tabelle erleichtert annäherungsweise das Abschätzen der Absorptionskonstante bei bekannter Zeit bis zum Erreichen des maximalen Plasmaspiegels des Abschätzen der Absorptionskonstante bei bekannter Zeit bis zum Erreichen des maximalen Plasmaspiegels und bekannter Eliminationskonstante; ihr zu Grunde liegt die Gleichung L. Die Tabelle ist in Pharkin 4.0 in der <u>Maske Arzneimittel</u> unter dem Befehlsfeld **Absorptionskonstante** hinterlegt sowie im Anhang des Handbuchs zu finden.

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

$$(\mathsf{M}) ka = \frac{ln2}{t_{1/2a}}$$

Beispiel 1: Linezolid

Patient A.B. (40 Jahre, 175 cm, 75 kg) bekommt 600 mg Linezolid alle 12 h als Bolus wegen einer Weichteilinfektion. Populationswert für das Verteilungsvolumen ist 0,6 l/kg, die normale Halbwertszeit ist 6 h. Der Patient soll oralisiert werden. Linezolid wird nach oraler Einnahme vollständig resorbiert und zeigt keinen First-Pass-Effekt. Der maximale Plasmaspiegel ist in 0,75 h erreicht. Vergleichen Sie die Bolusgabe mit der oralen Gabe von 600 mg Linezolid alle 12 h.

Simulation der Blutspiegelkurve mit Pharkin 4.0

Mit Hilfe der <u>Leitmaske</u> werden Patient und Arzneimittel ausgewählt sowie Darreichungsform und Dosierung festgelegt.

1. Patient

Durch Anwahl des Befehlsfeldes **Patienten** wird die <u>Maske Patienten</u> aufgerufen. Nach Anklicken des Befehlsfeldes **Neu** erscheint eine leere <u>Maske Patienten</u>. Ausgefüllt werden nun mindestens Name, Geburtstag (01.01.1976), und Gewicht (75 kg). Das Alter wird von Pharkin 4.0 berechnet, eingesetzt und automatisch aktualisiert. Mit dem Befehl **Speichern** wird der Patient in der Datenbank gespeichert. Mit dem Befehl **Übernehmen** wird der angezeigte Patient mit seinen persönlichen Daten in die <u>Leitmaske</u> übernommen.

2. Arzneimittel

Durch Anwahl des Befehlsfeldes Arzneimittel wird eine Maske Arzneimittel aufgerufen. Nach Anklicken des Feldes Neu erscheint eine leere Maske Arzneimittel, in welche die patientenindividuellen Daten von Linezolid eingegeben werden. Die Felder rechts sind alle auszufüllen, da alle Daten zur Berechnung der Simulationskurve benötigt werden. Für die Darreichungsform sind Infusion/Injektion und Tabletten/Kapsel auszuwählen. Durch Anwahl der Darreichungsform wird daher die Maske Werte der Darreichungsformen aufgerufen, für die Bioverfügbarkeit bei beiden Darreichungsformen 1 eingetragen und die Werte übernommen. Anschließend wird als Darreichungsform Tablette/Kapseln ausgewählt und über die Anwahl des Befehlsfeldes Absorbtionskonstante die Frey'sche Tabelle aufgerufen und ka ermittelt. Nach Auswahl der Darreichungsform Tabletten/Kapseln in der Maske Arzneimittel wird in diesem Beispiel für ka 7,5 h⁻¹ eingesetzt. Für die minimale Wirkstoffkonzentration werden 2 mg/l, für die kritische Schwellenkonzentration 4 mg/l festgelegt. Für das Verteilungsvolumen wird o,6 l/kg eingesetzt. Als Halbwertszeit wird 6 h verwendet. Die Eliminationskonstante ke wird durch Pharkin 4.0 automatisch berechnet. Mit dem Befehl Speichern wird das Arzneimittel in der Datenbank gespeichert. Mit dem Befehl Übernehmen wird das angezeigte Arzneimittel in die Leitmaske zur Simulation der Blutspiegelkurve übernommen.

3. Festlegung der Dosierung

Nach Anklicken von **Bearbeiten** in der **unteren** Knopfreihe in der <u>Leitmaske</u> erscheint eine <u>Maske Dosierungsübersicht</u>. Dort wird die Arzneimitteldosis von Linezolid in mg eingegeben. Geben Sie für die **Initialdosis** 600 mg an Tag 1 um 0:00 als Injektion ein und für die **Dosis 2** 600 mg an Tag 1 um 12:00, 3 Dosen (**Anzahl der Dosen**) im **Intervall** von 12 h als Injektion. Tag und Uhrzeit werden automatisch im richtigen Intervall vorgegeben. Mit **Übernehmen** werden die Dosierungsdaten insgesamt aus der <u>Maske Dosierungsübersicht</u> in das **rechte** Feld der <u>Leitmaske</u> übertragen.

4. Simulation

Mit dem Befehl **Simulieren** in der **unteren** Knopfreihe werden die Daten des in der <u>Leitmaske</u> angezeigten Patienten mit den Daten des angezeigten Arzneimittels und der vorgegebenen Dosierung verknüpft.

5. Simulationsdauer

Unter **Simulationsdauer** (obere Menüleiste) kann die Dauer auf 2 Tage erhöht werden um die gesamte Blutspiegelkurve darstellen.

6. Vergleich mehrerer Blutspiegelkurven

Unter Vergleich (obere Menüleiste) befindet sich die Auswahl 1. bis 5. Simulation.

Mit dem Befehl **1. Simulation** unter **Vergleich** (obere Menüleiste) kann die nächste Dosierung simuliert werden. Die aktuelle Simulation wird benannt z.B. 600 mg q12 iv und gespeichert. Anschließend wird die Dosierung geändert. Durch Anklicken von **Bearbeiten** in der **unteren** Knopfreihe in der <u>Leitmaske</u> erscheint die <u>Maske Dosierungsübersicht</u>. Geben Sie für die **Initialdosis** 600 mg an Tag 1 um 0:00 als Tablette/Kapsel ein und für die **Dosis 2** 600 mg an Tag 1 um 12:00, 3 Dosen (**Anzahl der Dosen**) im **Intervall** von 12 h als Tablette/Kapsel. Mit **Übernehmen** werden die Dosierungsdaten insgesamt aus der <u>Maske Dosierungsübersicht</u> in das **rechte** Feld der <u>Leitmaske</u> übertragen.

Achtung: Die im Vergleich "festgehaltenen" Kurven sind vor der nächsten Aufgabe einzeln zu löschen, unter **Vergleich** (obere Menüleiste), **1. -5. Simulation.**



Abbildung 29 Absorptionskonstante Beispiel 1 - 600 mg Linezolid alle 12 h als Bolus (blau), 600 mg Linezolid alle 12 h oral (schwarz), minimale Wirkstoffkonzentration 2 mg/l (grün), kritische Schwellenkonzentration 4 mg/l (rot) (angestrebte Talwerte vor Gabe >2 mg/l besser >4 mg/l).

Anmerkung: Bei Linezolid werden bei oraler Gabe identische Plasmaspiegel wie bei intravenöser Gabe erreicht.

Beispiel 2: Cefuroxim

Patient A.B. (40 Jahre, 175 cm, 75 kg) bekommt 1500 mg Cefuroxim alle 6 h als 1 h Infusion wegen einer Pneumonie mit Haemophilus influenza. Populationswert für das Verteilungsvolumen ist 0,15 l/kg, die normale Halbwertszeit ist 1,2 h. Der Patient soll oralisiert werden. Nach oraler