

Pharmakokinetik

Prof. Dr. med. Alexander Jetter

Tox Info Suisse und

Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Universitätsspital Zürich

alexander.jetter@usz.ch

Lernziele

- Sie können erläutern, was der menschliche Körper mit Arzneimitteln macht.
- Sie können die Grundbegriffe der Aufnahme, Verteilung, Verstoffwechselung und Ausscheidung eines Arzneistoffs erklären.
- Sie können die pharmakokinetischen Angaben in den Fachinformationen verstehen und einordnen.

Gliederung

Einführung

Pharmakokinetische Begriffe

Resorption

Verteilung

Metabolismus

Ausscheidung

Zusammenfassung

Was ist Pharmakokinetik?

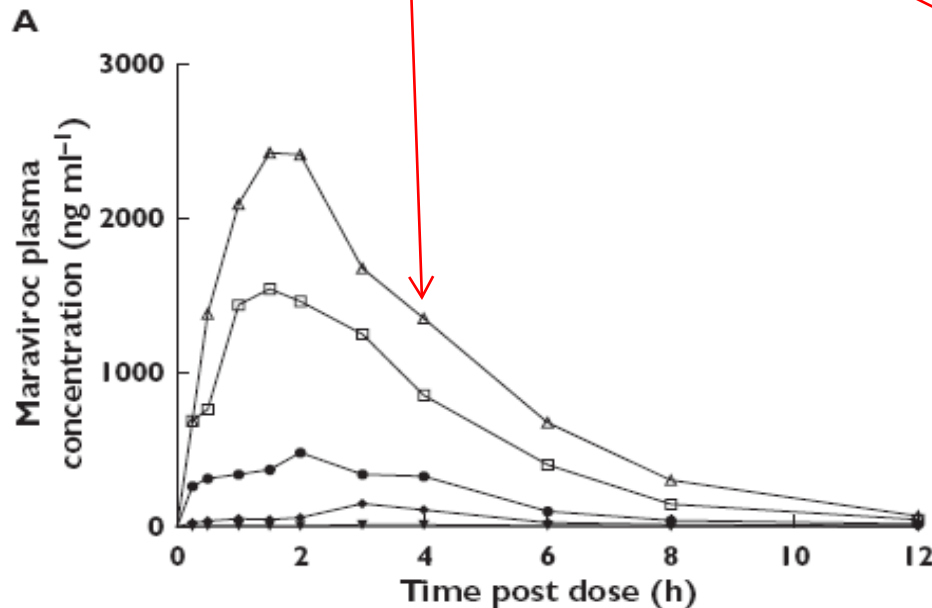
Die Pharmakokinetik beschreibt, was der **Körper** mit einem **Arzneistoff** macht.

Pharmakokinetische Prozesse dienen der Erklärung der **Exposition** des Körpers gegenüber einem Arzneistoff.

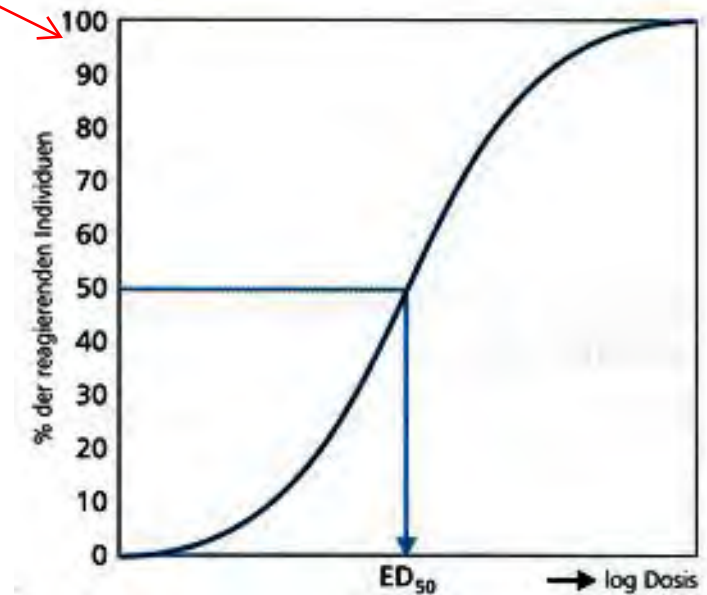
Pharmakokinetik – Pharmakodynamik

Pharmakokinetik: Dosis-Konzentrations-Beziehung.

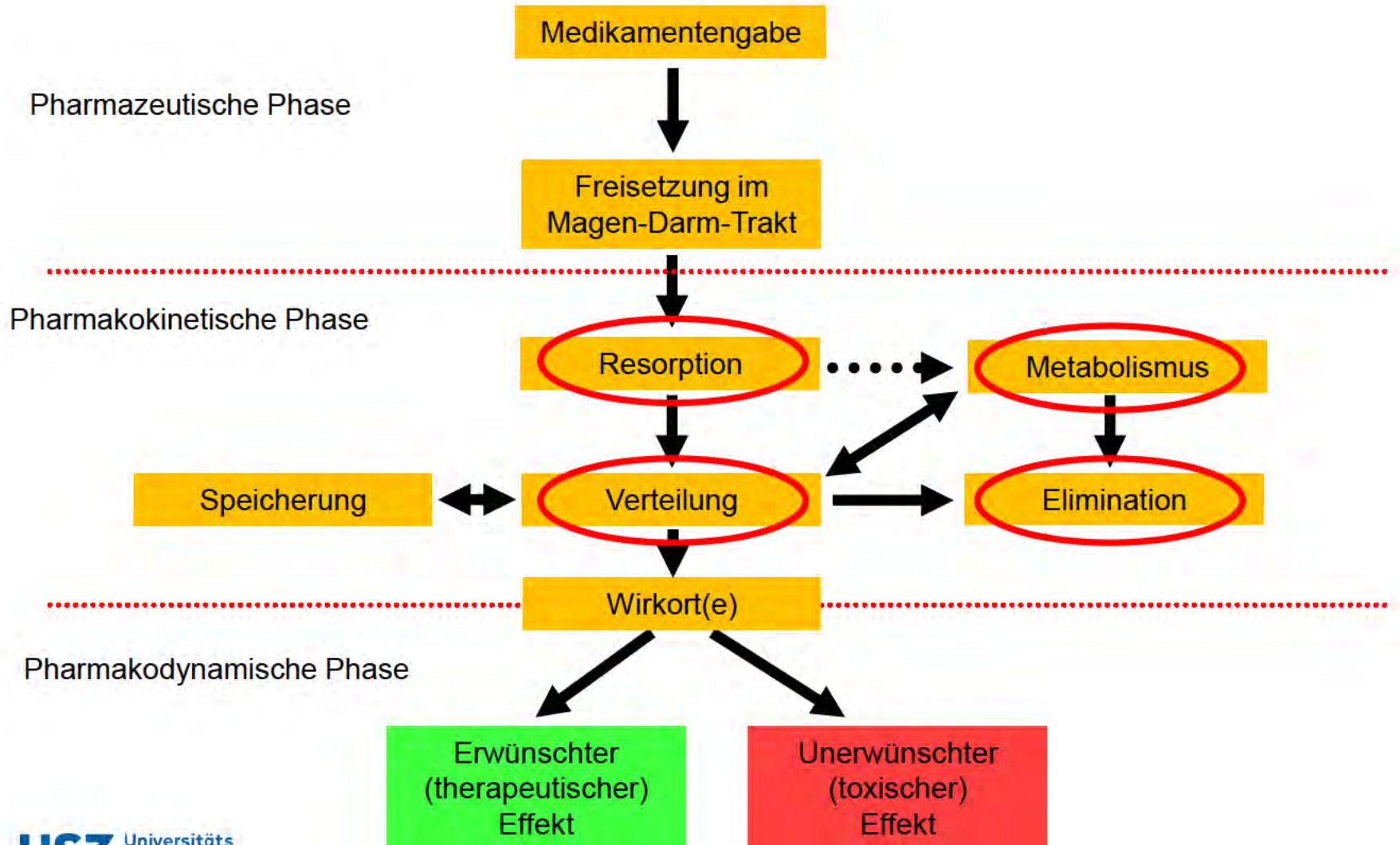
Pharmakodynamik: Dosis-Wirkungs-Beziehung.



Abel et al., Br J Clin Pharmacol 2008



Pharmakologische Vorgänge nach oraler Gabe



„Hürden“ bis zur Wirkung

Pharmakokinetische Determinanten

- **Aufnahme** **A**
- **Verteilung** **D**
- **Metabolismus** **M**
- **Ausscheidung** **E**

Pharmakodynamische Determinanten

- **Bindung am Rezeptor**
- **Konzentration im Erfolgsorgan**
- **Eingreifen in einen Regelkreis**

Gliederung

Einführung

Pharmakokinetische Begriffe

Resorption

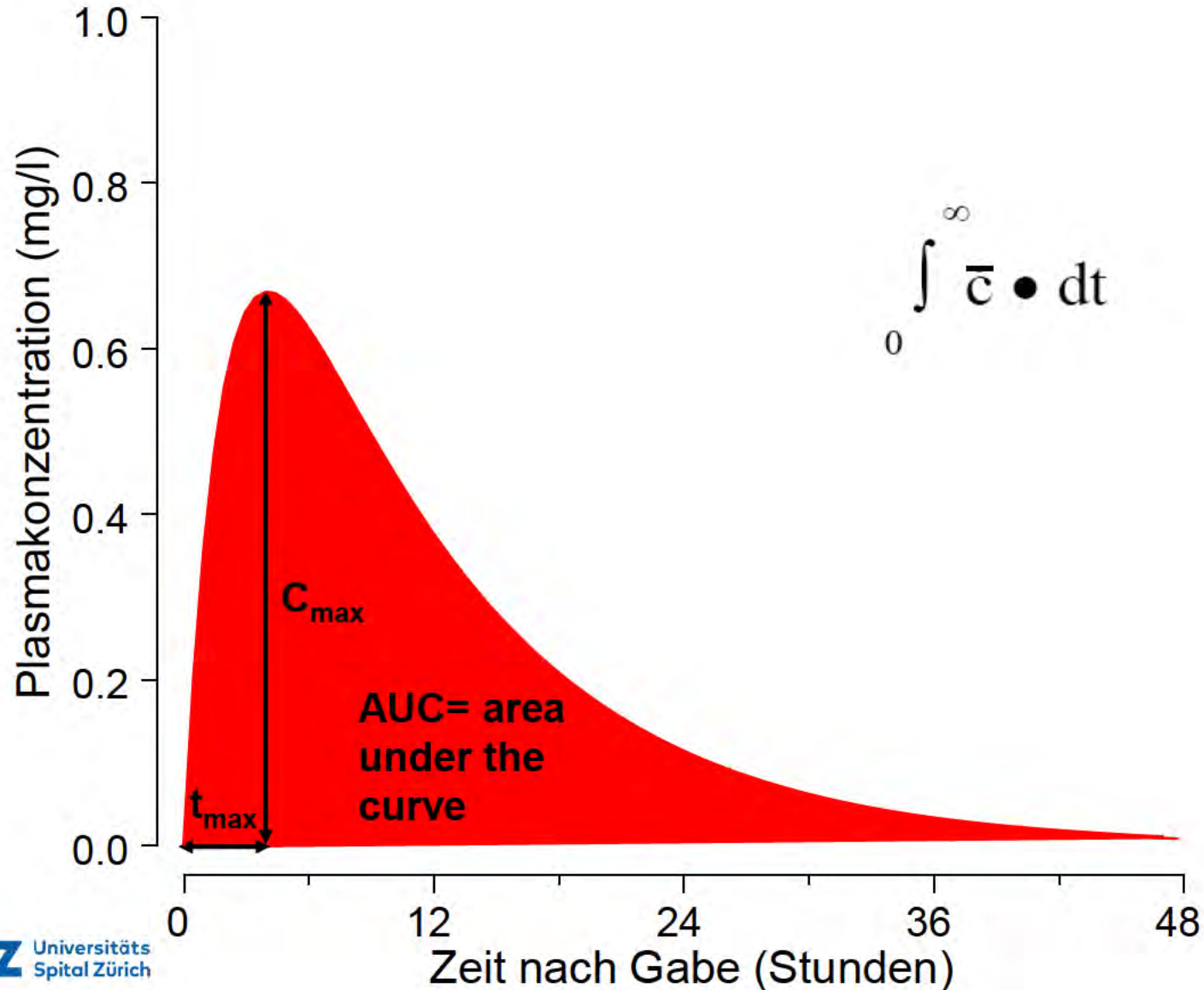
Verteilung

Metabolismus

Ausscheidung

Zusammenfassung

Konzentrations-Zeitverlauf im Plasma



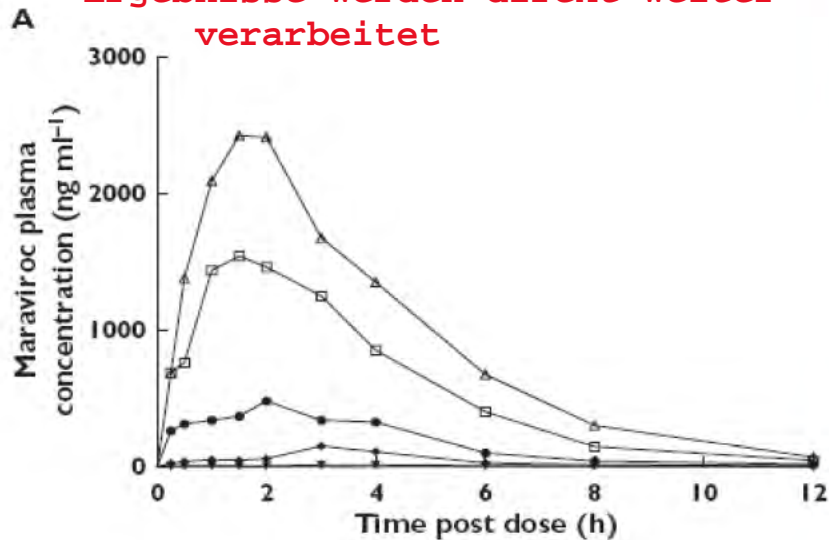
Pharmakokinetische Modelle

Nichtkompartimentell

Kenngrossen:

AUC , C_{max} , t_{max} , $t_{1/2}$

Es werden keine Annahmen gemacht
Ergebnisse werden direkt weiter-
verarbeitet



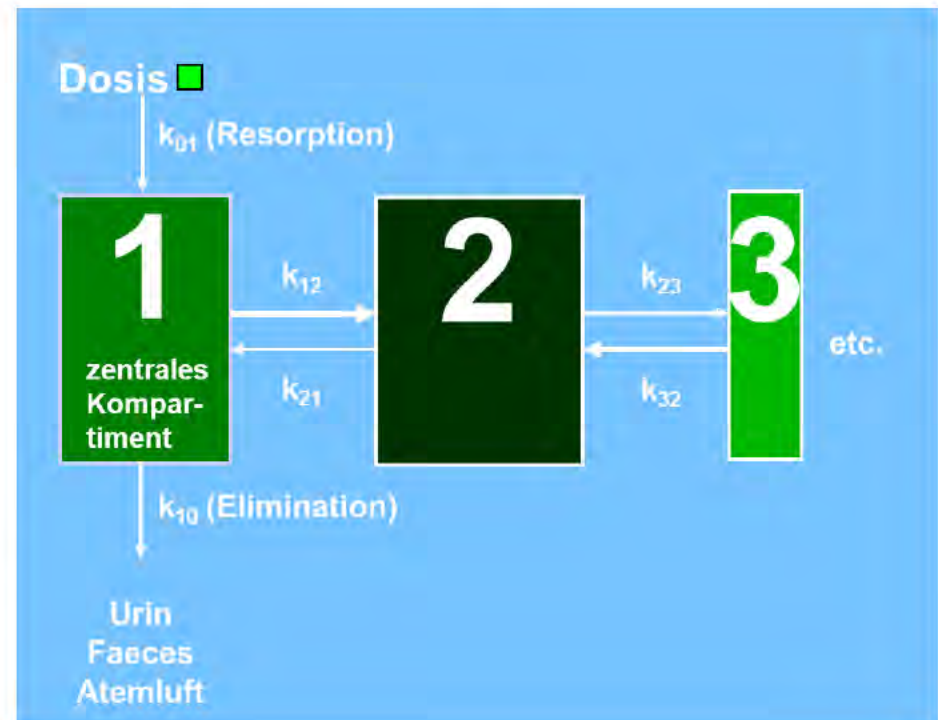
Abel et al., Br J Clin Pharmacol 2008

Kompartimentell

Es werden Annahmen gemacht
-> Math-Modelle des Körpers

Cl , V_d , Konstanten

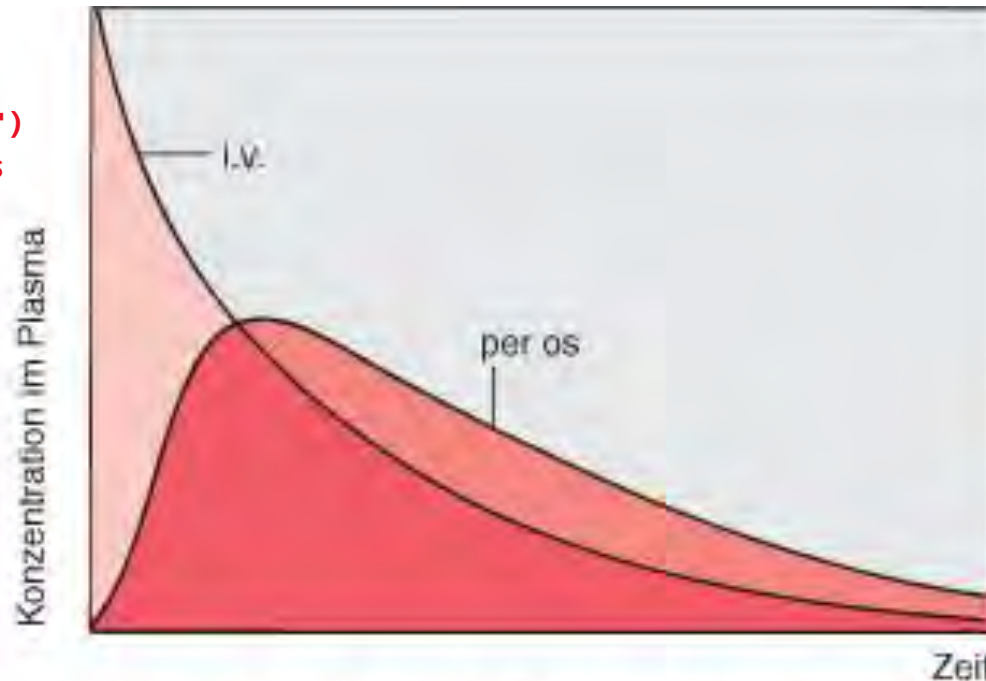
Cl = Clearance



Was bedeutet Bioverfügbarkeit?

Absolute
Bioverfügbarkeit (F)
zwischen 0 und 100%

Je höher desto
besser wird die
orale Form
aufgenommen



Aktories et al.: Pharmakologie, 9.A. © Elsevier GmbH. www.studentconsult.de

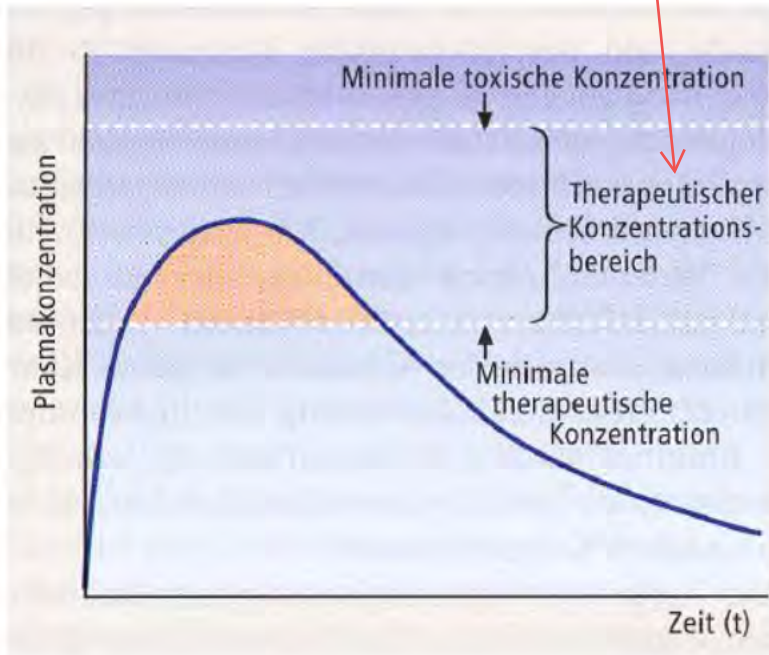
$$F = \text{AUC}(\text{p.o.}) / \text{AUC}(\text{i.v.})$$

Absolute Bioverfügbarkeit: i.v. als Referenz

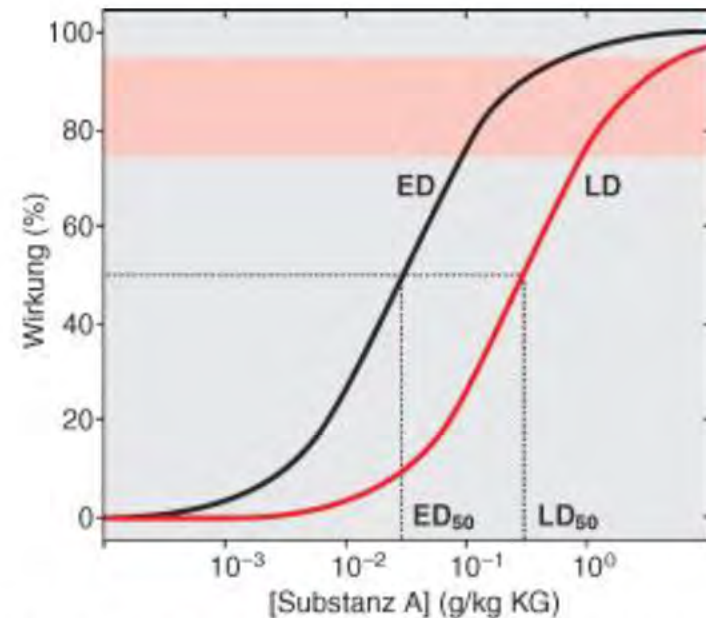
Therapeutische Breite

Abstand zwischen Konzentrationen, die für den therapeutischen Effekt nötig sind, und Konzentrationen, bei denen UAWs auftreten.

Unerwünscht Arzneimittelwirkungen



Pharmakokinetisch



Aktories et al.: Pharmakologie, 9.A. © Elsevier GmbH. www.studentconsult.de

Pharmakodynamisch

Gliederung

Einführung

Pharmakokinetische Begriffe

Resorption

Verteilung

Metabolismus

Ausscheidung

Zusammenfassung

Intravenöse Gabe

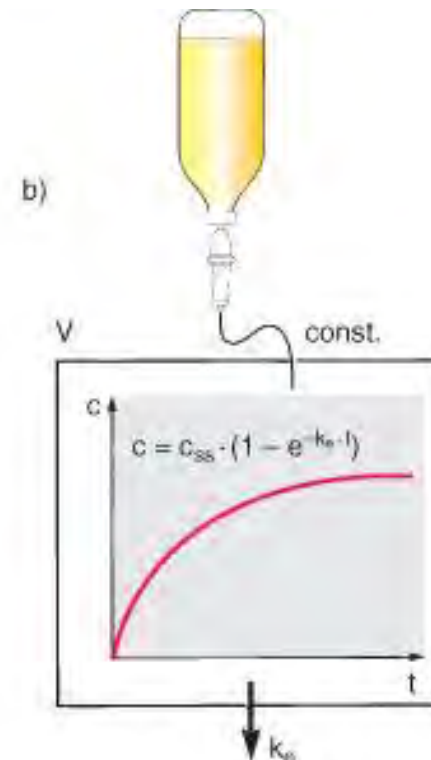
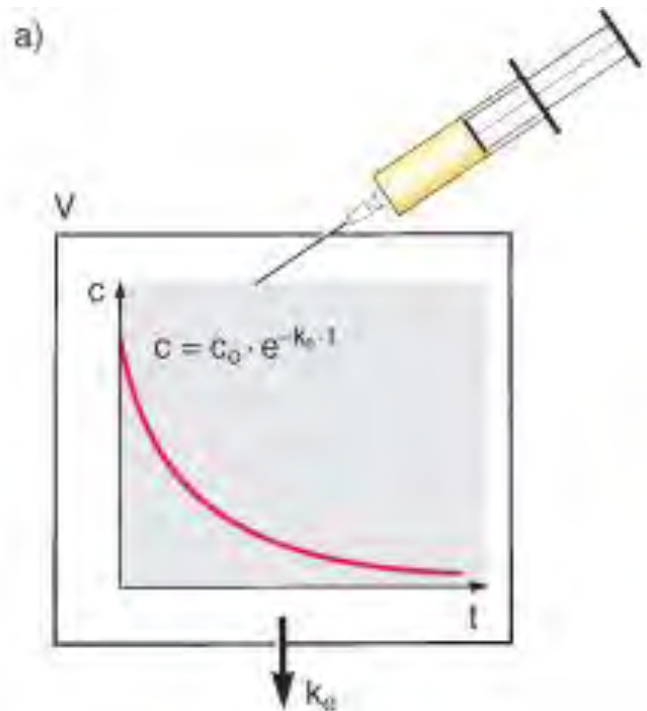
Keine Resorption, 100% bioverfügbar

Sog. „parenterale“ Gabe

üblicherweise i.v.

Elimination 0. Ordnung:
Bsp. Ethanol

1. Ordnung:
70% aller Medikamente



Gastrointestinale Resorption

Resorptionsflächen im Vergleich

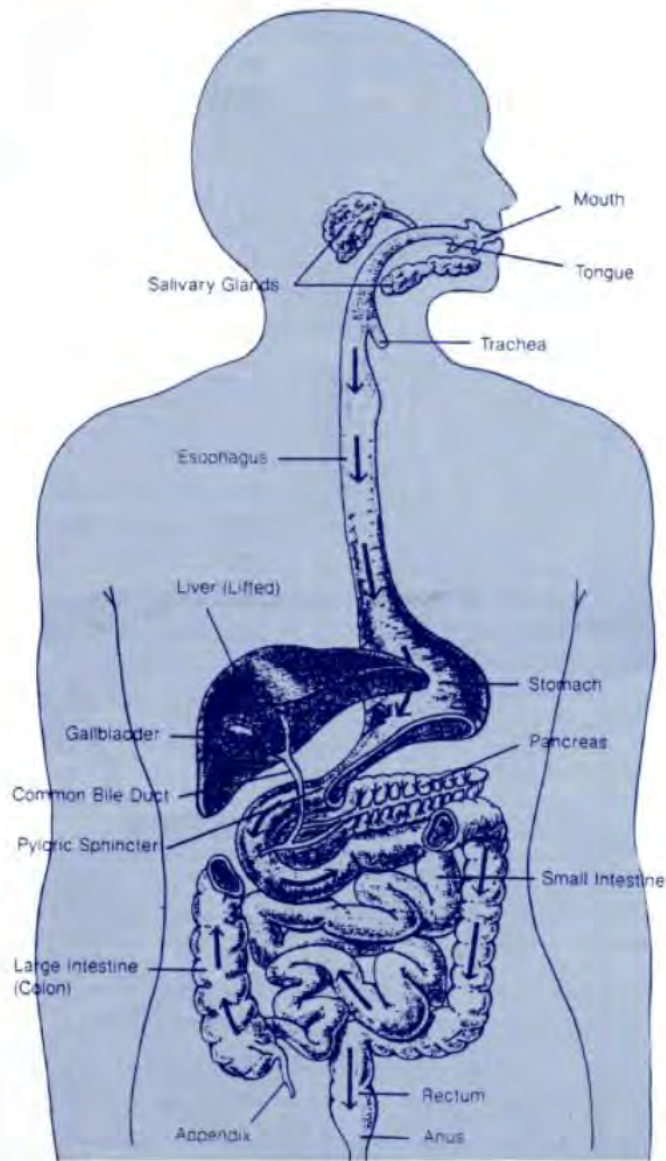
■ Mundhöhle: 0,02 m²

■ Magen: 0,1 - 0,2 m²

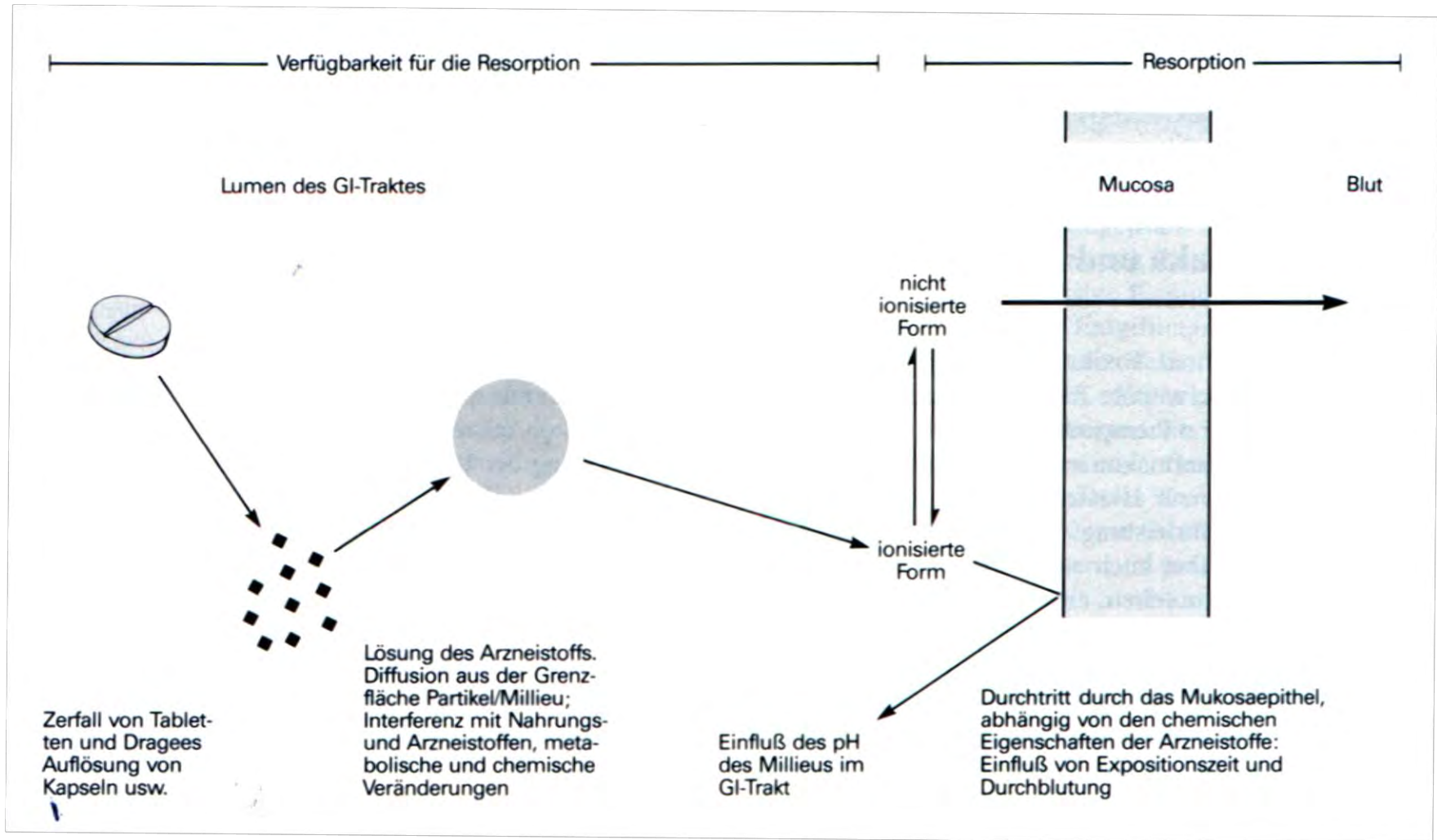
■ Dünndarm: 100 - 200 m²

■ Dickdarm: 0,5 - 1,0 m²

■ Rektum: 0,04 - 0,07 m²



Vorgänge bei der enteralen Resorption



Forth, Henschler, Rummel, Starke: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 7. Aufl. 1996

Faktoren, die die Resorption beeinflussen

- **Substanzeigenschaften**
 - Wasserlöslichkeit
 - Lipophilie
 - Molekülmasse
 - Säure- / Base-Charakter, pK_a
- **Galenische Faktoren**
 - Desintegrationszeit (Retardierung!)
 - Löslichkeit, Lösungsgeschwindigkeit
 - Art und Menge der galenischen Hilfsstoffe
- **Patientencharakteristika**
 - Oberfläche des Magen-Darm-Traktes
 - Durchblutung des Magen-Darm-Traktes
 - pH-Verhältnisse im Magen-Darm-Trakt
 - Magenentleerungszeit
 - Darmpassagezeit
 - Darmflora
 - „präsystemischer“ Metabolismus in Darm und Leber

Gliederung

Einführung

Pharmakokinetische Begriffe

Resorption

Verteilung

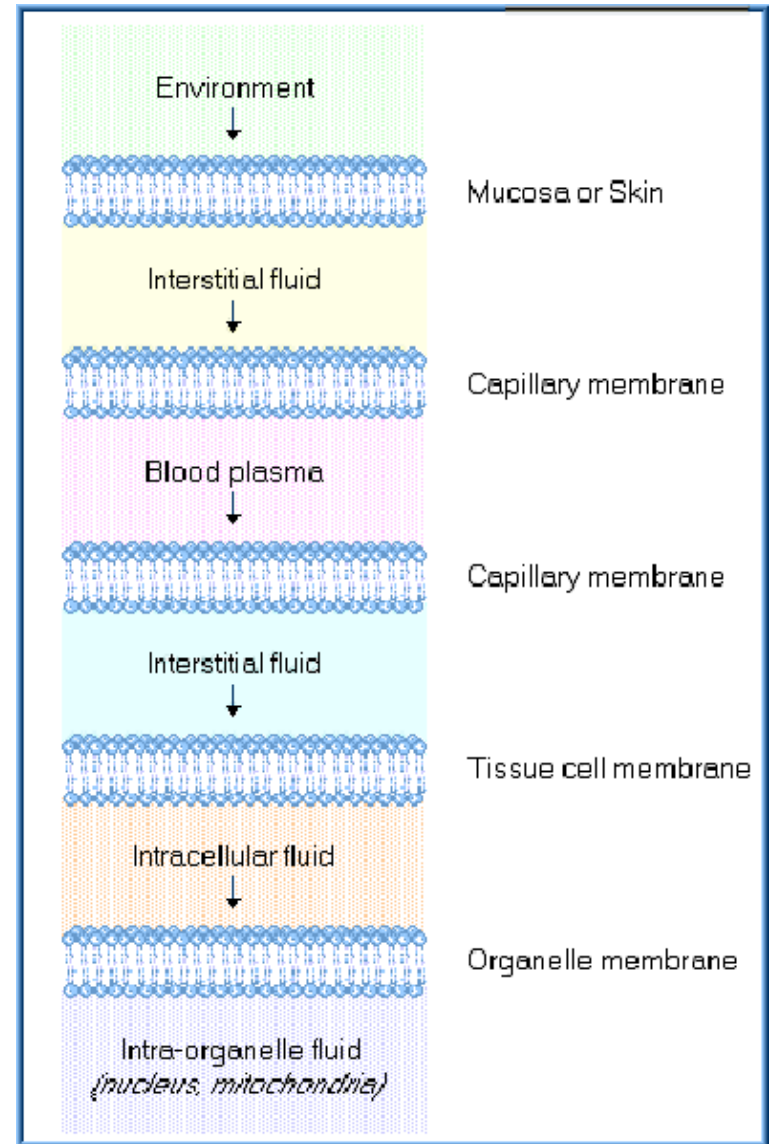
Metabolismus

Ausscheidung

Zusammenfassung

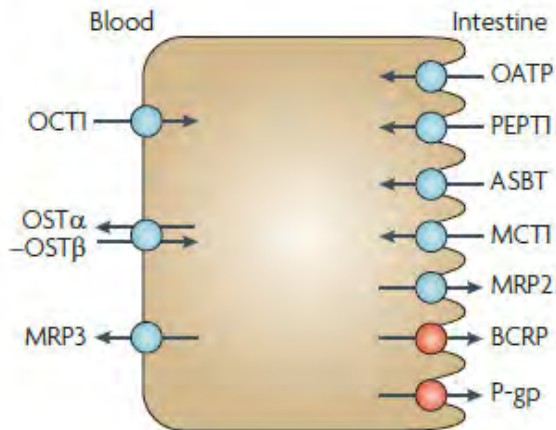
Verteilung

- Verteilung im Blut rasch nach i.v. Gabe
- Gewebeverteilung schlecht untersucht / untersuchbar
- Aktive Transportprozesse in beide Richtungen
- Oft Überlagerung von Prozessen

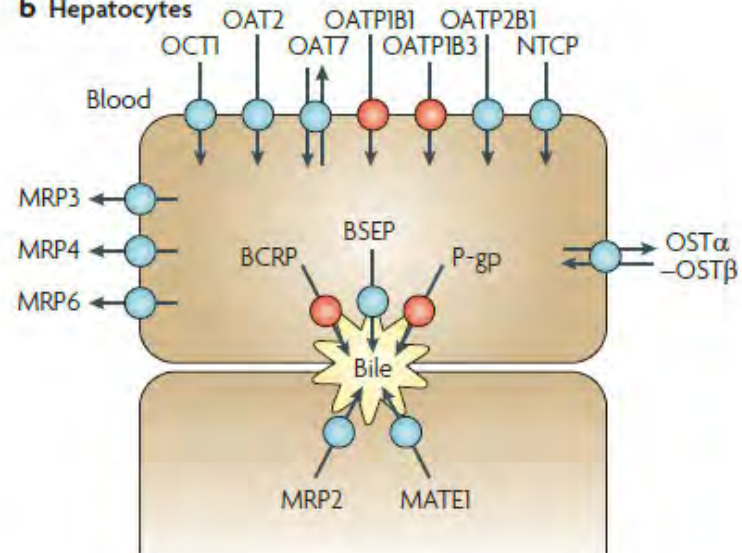


Arzneistofftransporter

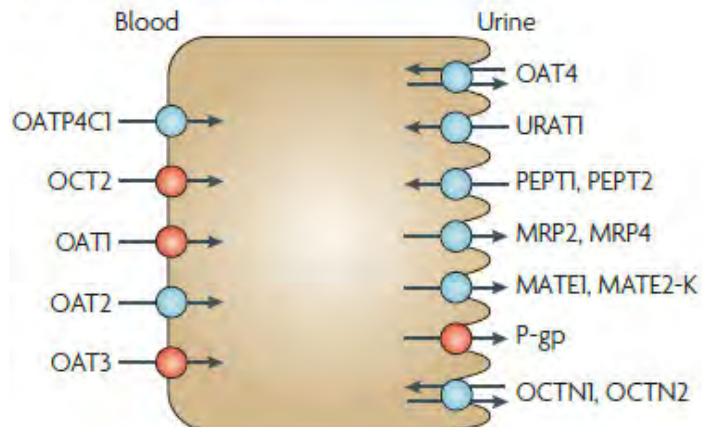
a Intestinal epithelia



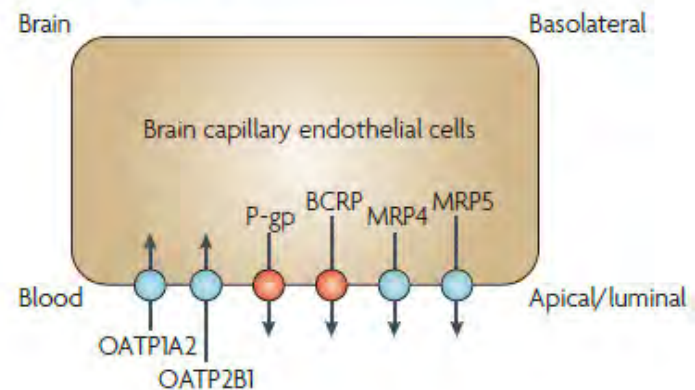
b Hepatocytes



c Kidney proximal tubules



d Blood-brain barrier



International Transporter Consortium, Nat Rev Drug Discov 2010; 9:215-236.

Das Verteilungsvolumen: Eine virtuelle Grösse

Wenn sich das Medikament homogen im Körper verteilen würde, hätte es ein Verteilungsvolumen von 70 Litern (Mensch hat etwa 70 Liter Volumen)

Eimer

Dosis 



Volumen

Konzentration =
Dosis / Volumen

Volumen =
Dosis / Konzentration

Mensch

Dosis 



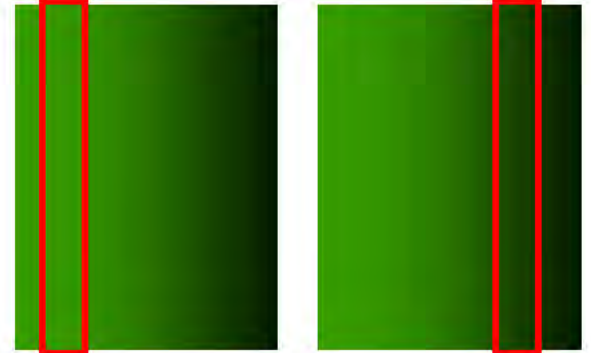
Volumen

mittlere Konzentration =
Dosis / Volumen

Volumen =
Dosis / **mittlere** Konzentration

Mensch

Dosis 



Plasmakonzentration =
Dosis / Verteilungsvolumen

Verteilungsvolumen =
Dosis / Plasmakonzentration

$$c = \frac{D}{V_d} \quad V_d = \frac{D}{c}$$

Verteilungsvolumen: Beispiele

- Amoxicillin (z. B. Clamoxyl®) 0.4 l/kg Hydrophil -> verteilt sich vorallem im Blut
- Amiodaron (Cordarone®) 66 l/kg Sehr Lipophil Wird im Fett gespeichert
- Heparin (z. B. Liquemin®) 0.06 l/kg

Verteilungsvolumen eine virtuelle Grösse

Proteinbindung

Meistens nicht relevant

- Bindung an Plasmaproteine variabel.
- Saure Pharmaka: Albumin
- Basische Pharmaka: α 1-Glykoprotein
- Gebundene Fraktion unwirksam
- Bindung löst sich sehr schnell
- Einfluss: Leberinsuffizienz, auch Niereninsuffizienz.
- Pharmakokinetisch relevant nur bei
Proteinbindung > ca. 95%

Gliederung

Einführung

Pharmakokinetische Begriffe

Resorption

Verteilung

Metabolismus

Ausscheidung

Zusammenfassung

Arzneimittelmetabolismus

Phase I-Reaktionen

Phase II-Reaktionen

Arzneistoff



**Phase-I-
Metabolit**



**Phase-II-
Metabolit**

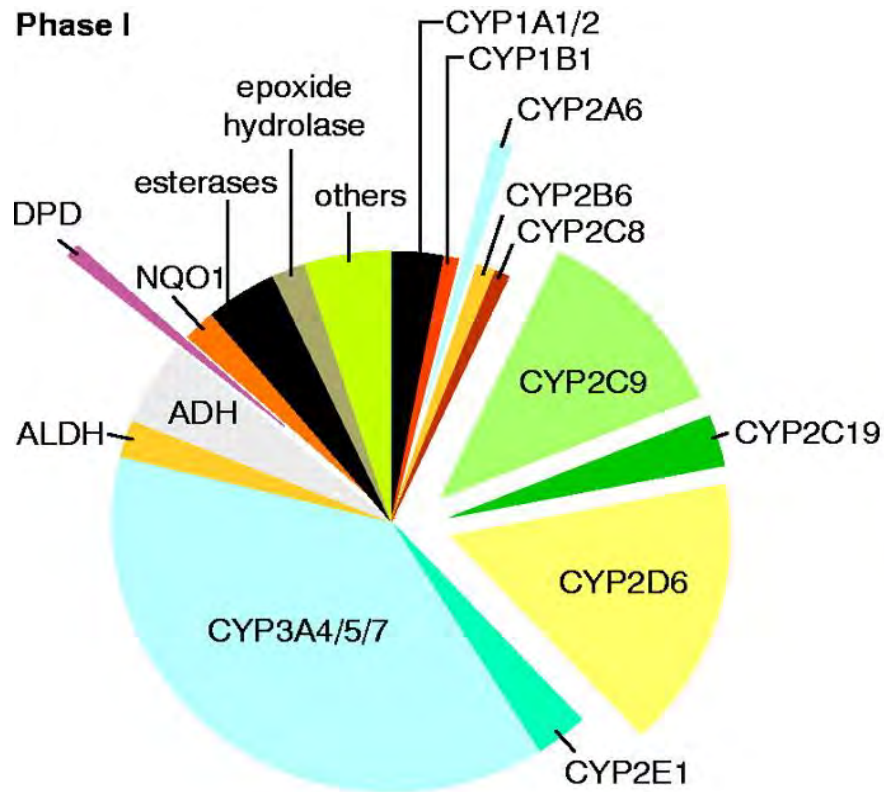


- Deaktivierung
- Aktivierung (Prodrug)
- Aktiver Metabolit (!)
- Toxischer Metabolit (!)

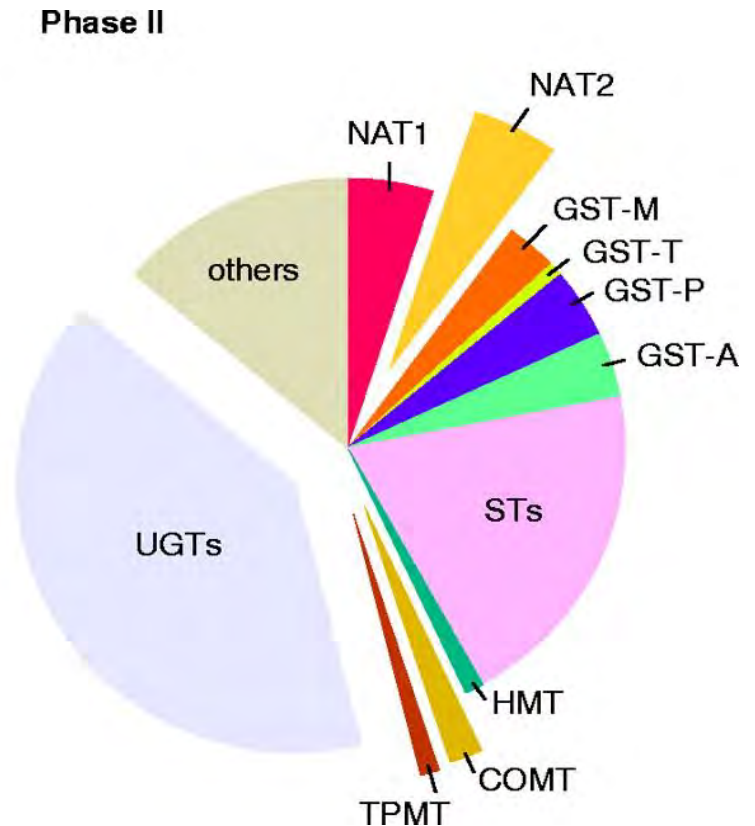


- Wasserlöslichkeit
- Ausscheidung (Niere, Galle)

USZ Universitäts
Spital Zürich

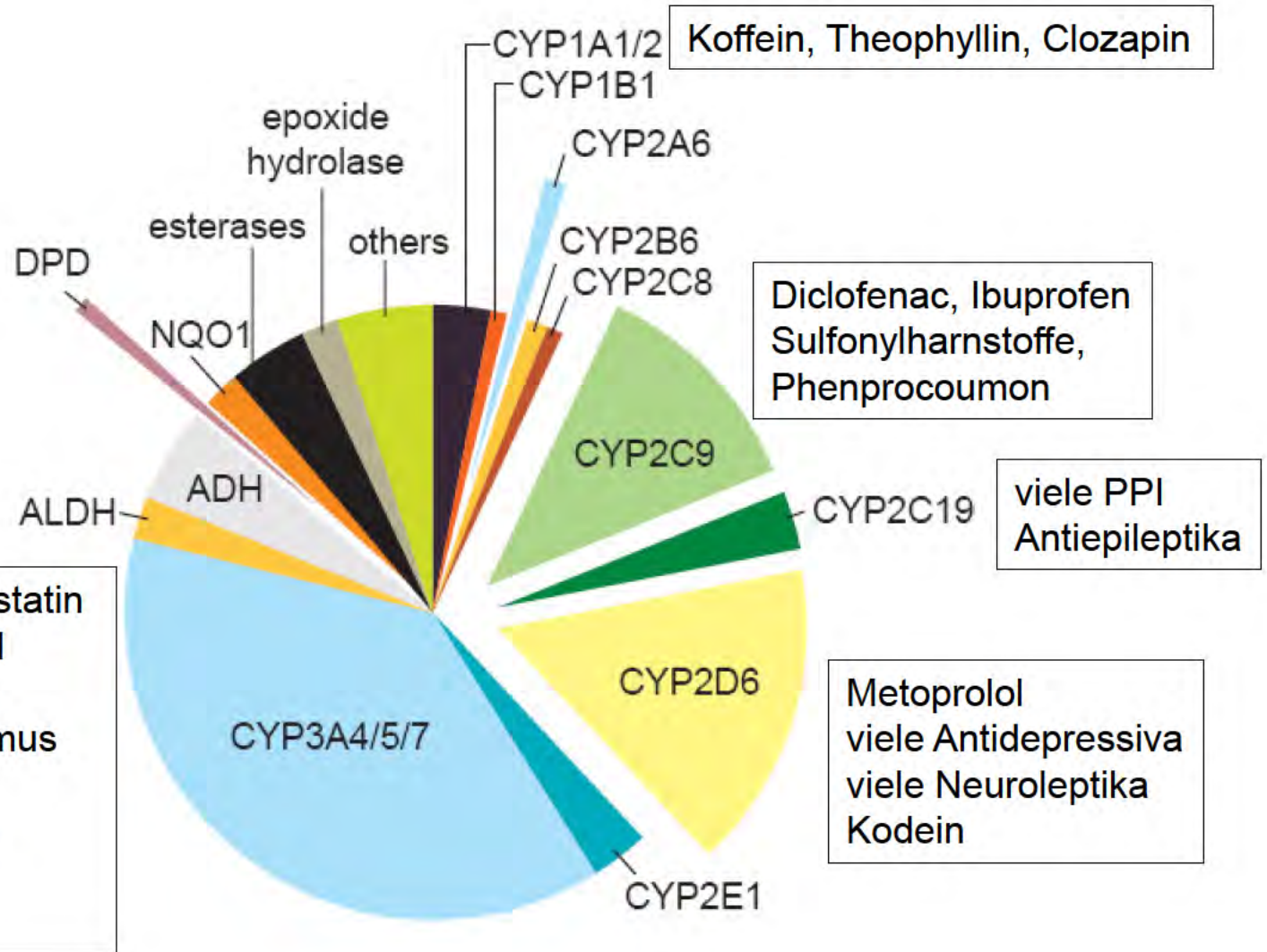


CYP: Cytochrom P450 Enzym



Evans & Relling, Science 1999; 286: 487-491.

Substratspezifität von Enzymen



Variable Enzymaktivität

Interindividuelle Variabilität

Intraindividuelle Variabilität

Ursachen:

- Genetische Faktoren:

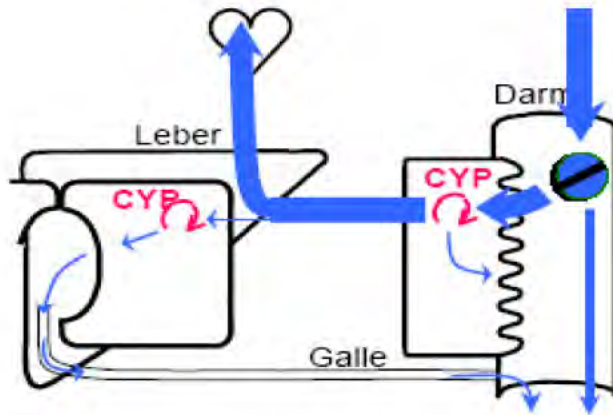
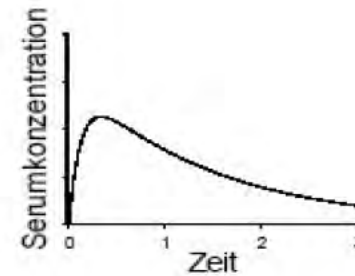
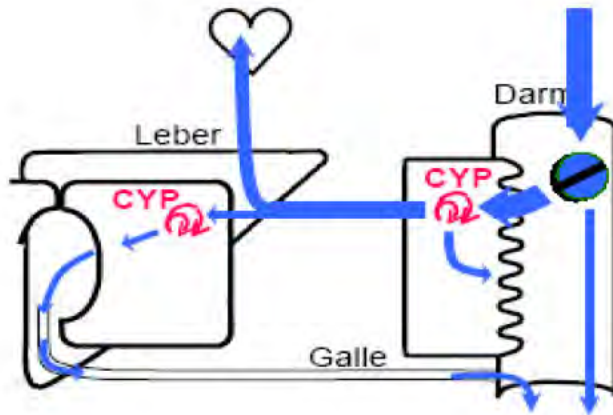
Verminderte Aktivität – erhöhte Aktivität

- Umwelteinflüsse:

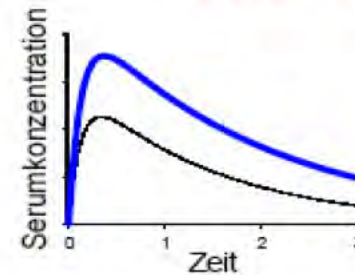
Hemmung der Aktivität – Steigerung der Aktivität

Hemmung des Arzneimittelmetabolismus

Enzymaktivität vermindert



Serumkonzentration
nimmt zu



Wichtige CYP3A4-Hemmstoffe

- Makrolid-Antibiotika (Erythromycin, Clarithromycin)
 - Ausnahme: Azithromycin
- Azol-Antimykotika (Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol)
- Proteaseinhibitoren, insbesondere Ritonavir
- Calciumantagonisten: Diltiazem, Verapamil
- Amiodaron
- Manche Tyrosinkinaseinhibitoren
- *Grapefruitsaft!* (Nur 3A4 im Darm)

Grapefruit

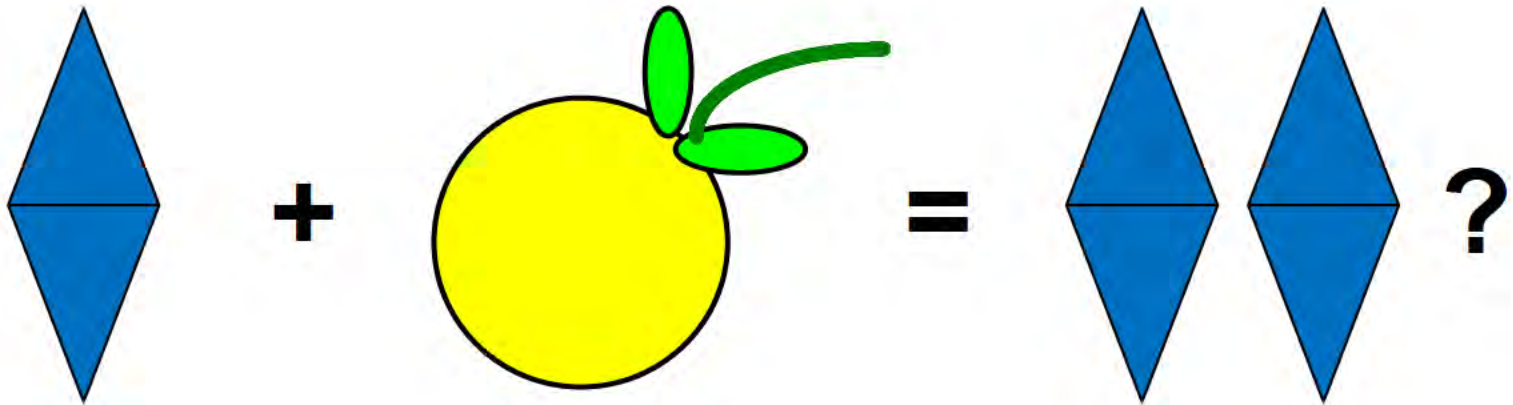


Furanocoumarine
(Dihydroxybergamottin,
Bergamottin)

hauptsächlich in der
Schale der Grapefruit
inhibieren

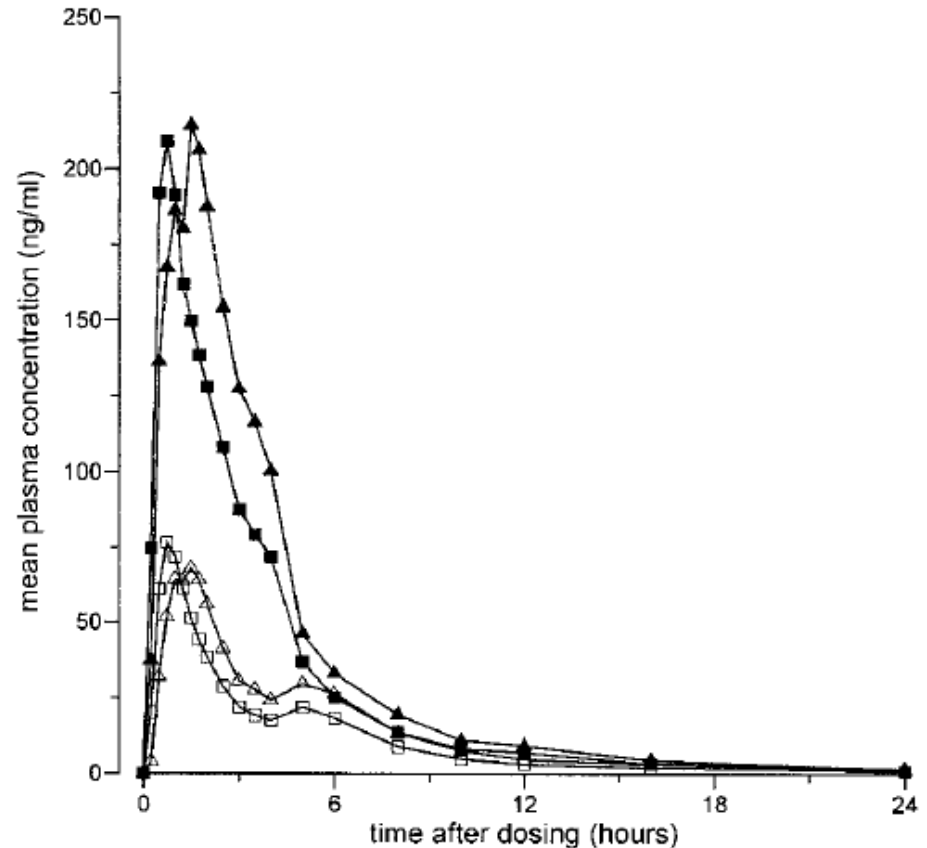
intestinales CYP3A4

Viagra[®] sparen?



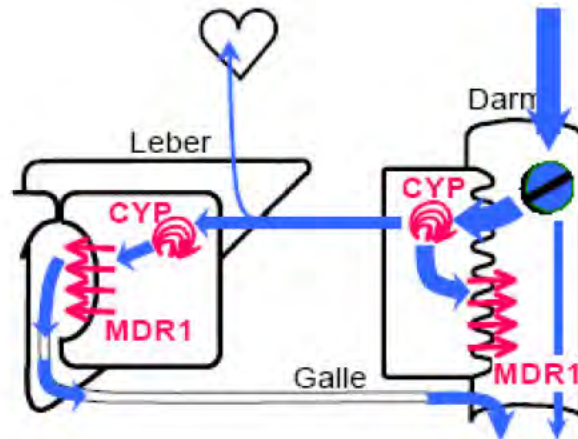
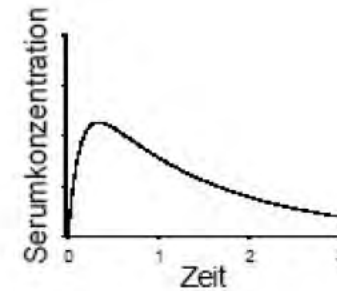
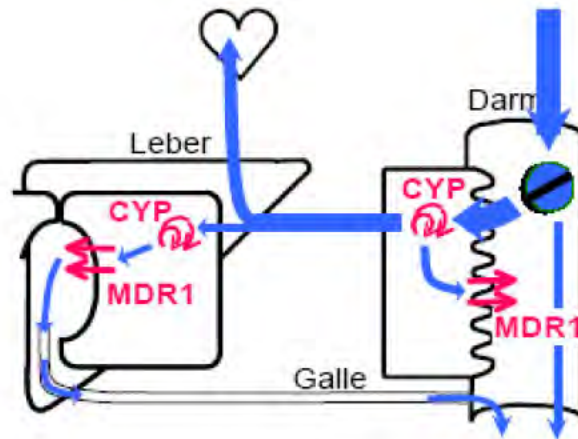
Interaktion Sildenafil-Grapefruitsaft

- 24 gesunde Probanden:
- 2 Gläser Grapefruitsaft oder Wasser
- Sildenafil 50 mg
- AUC: + 23 %
- Resorptionsverzögerung
- Grosse Variabilität
- Fazit: Nicht geeignet.



Jetter et al., Clin Pharmacol Ther 2002; 71: 21-29.

Induktion des Arzneimittelmetabolismus



Klinisch bedeutsame CYP3A4-Induktoren

- Rifampicin (schwächer: Rifabutin)
- Johanniskraut
- Carbamazepin
- Phenytoin
- Barbiturate (Phenobarbital)
- Nevirapin, Efavirenz (NNRTIs)
- Methylprednisolon

Rebound-Effekt nach Absetzen eines Induktors

→ **Dosisanpassung** der entsprechenden Substrate nötig!

N.B.

27-jährige Frau (60 kg, 175 cm):

- seit 6 Monaten depressive Verstimmung, selbst behandelt mit Jarsin® 3x300 mg tgl.
- seit 3 Monaten Einnahme einer oralen Kontrazeption mit Trinovum®
- aktuell: positiver Schwangerschaftstest

Induktion von CYP3A durch Johanniskraut

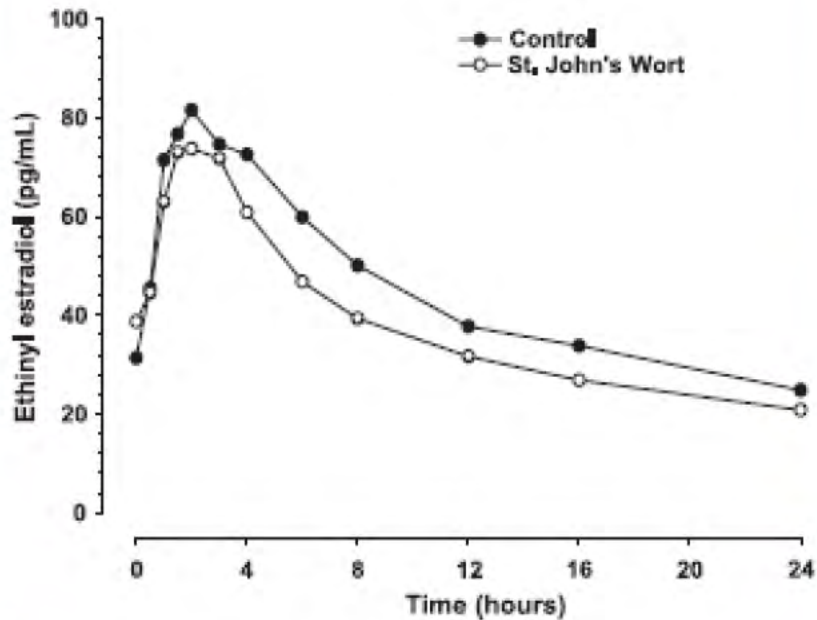


Fig. 2. Average serum concentrations for ethinyl estradiol for the control and St. John's Wort dosing session.

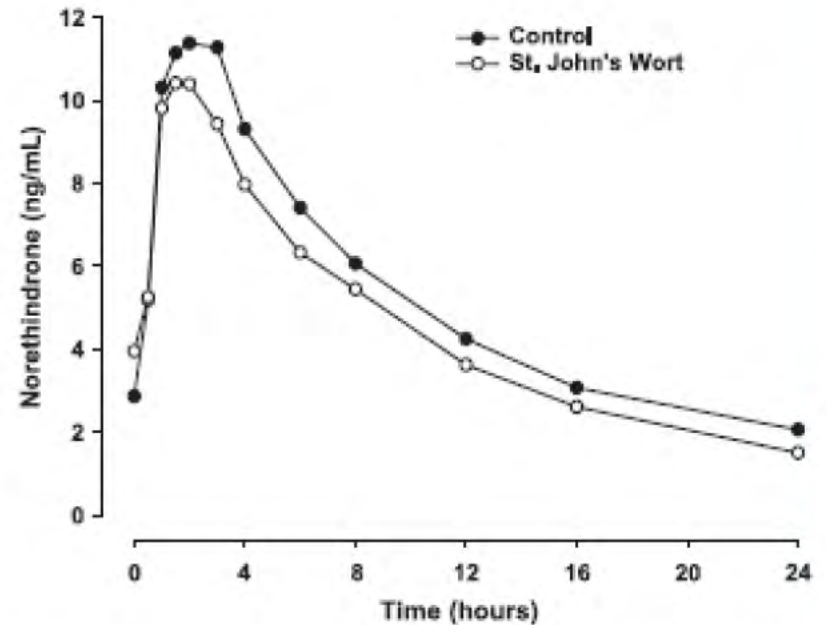


Fig. 1. Average serum concentration of norethindrone for the control and St. John's Wort dosing sessions.

...führt zu einer Abnahme der Exposition gegenüber Ethinylöstradiol (links) und Norethisteron (rechts)

Gliederung

Einführung

Pharmakokinetische Begriffe

Resorption

Verteilung

Metabolismus

Ausscheidung

Zusammenfassung

Renale Ausscheidung von Arzneimitteln

Mechanismen, die an der renalen Clearance beteiligt sind:

- **Glomeruläre Filtration**

- effektiver Molekülradius von 1.5 (max 4.5) nm
- MW bis 5000 Da uneingeschränkt filtrierbar
- „elektrisches Filter“ insbes. für anionische Moleküle
- nur freie Fraktion filtrierbar

- **Tubuläre Sekretion**

- aktiver Prozess, oft energieverbrauchend
- indirekt Elimination eiweissgebundener Pharmaka
- auch grössere Moleküle

- **Tubuläre Reabsorption**

- passive Rückdiffusion

Was bedeutet Halbwertszeit?

Halbwertszeit: die Zeit, in der die Konzentration auf die Hälfte der Ausgangskonzentration abfällt

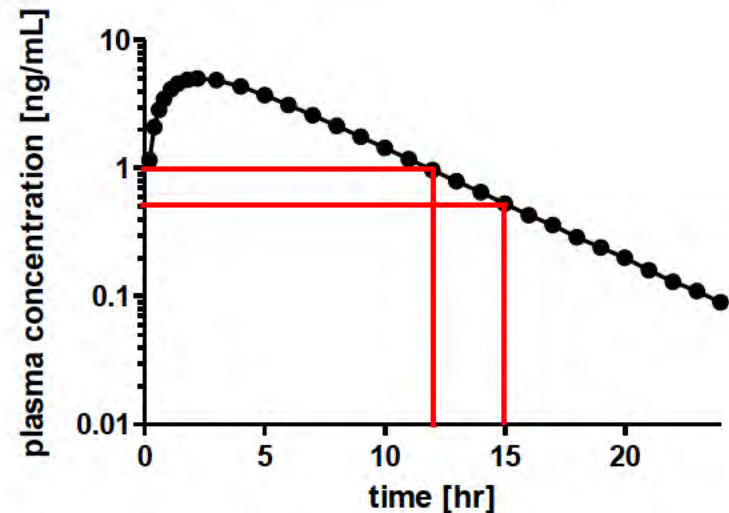
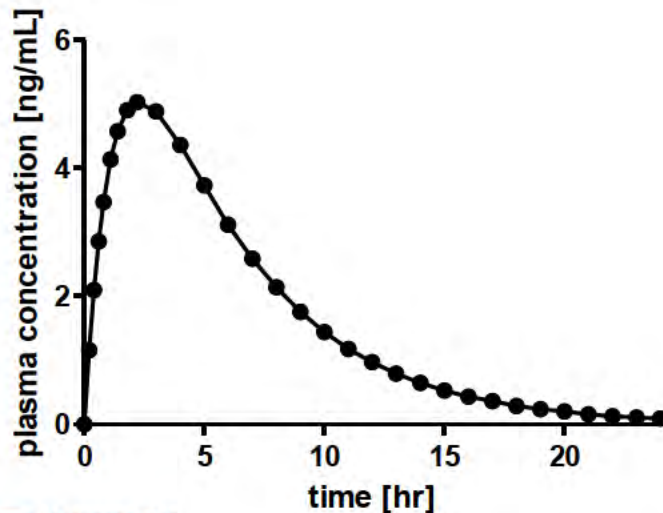
Berechnung: $t_{1/2} = \ln(2) / k_{el}$

$\ln(2) = 0.6931471805599...$

k_{el} = Eliminationskonstante oder λ_z (lambda Zett, «Zerfallskonstante»)

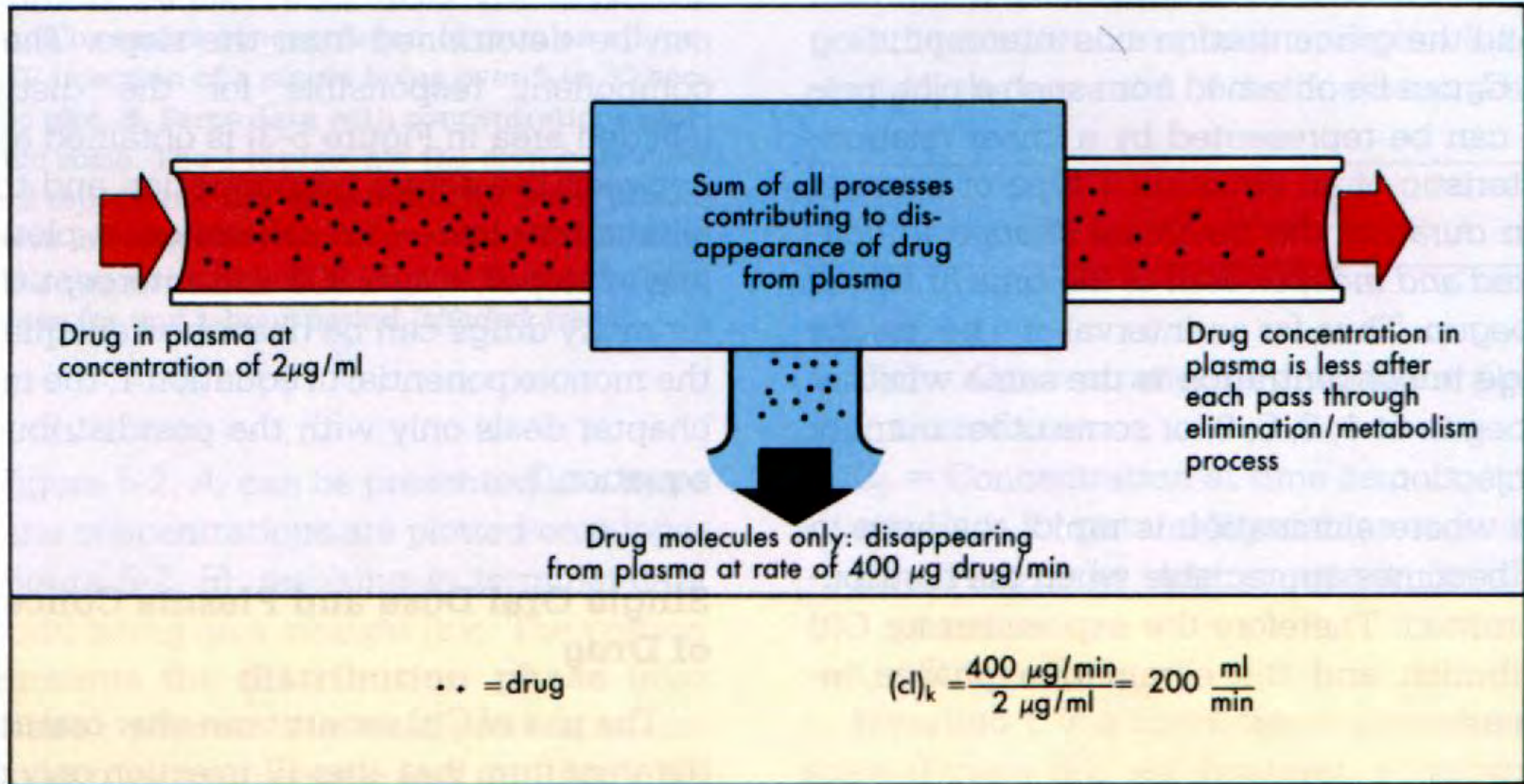
Meist Eliminationskinetik 1. Ordnung (exponentielle Kinetik)

Seltener Eliminationskinetik 0. Ordnung (zeitabhängige Kinetik)



Was bedeutet Clearance?

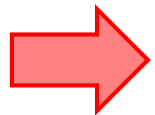
Kompartimentelle Elimination



Clearance = virtuelles Volumen, das pro Zeiteinheit vollständig von einer Substanz befreit wird.

Einflussfaktoren auf die renale Elimination

- Alter
- Kochsalzzufuhr
- progressive Niereninsuffizienz
- Urin-pH
- kompetitive Hemmung durch andere AM
- verminderte Eiweissbindung durch Hypoproteinämie
oder Hypalbuminämie verschiedener Ursache
- Albuminurie



*Niereninsuffizienz erfordert Dosisanpassung
oder Medikamenten-Umstellung*

Gliederung

Einführung

Pharmakokinetische Begriffe

Resorption

Verteilung

Metabolismus

Ausscheidung

Zusammenfassung

Zusammenfassung

- Pharmakokinetik: Aufnahme, Verteilung, Verstoffwechselung und Ausscheidung eines Stoffes.
- AUC: Mass für die Exposition.
- Verteilungsvolumen: virtuell, Fettgewebeverteilung.
- Cytochrom P450 Enzyme wichtig im Arzneistoffwechsel.
- Clearance: virtuelles Mass für die Elimination.
- Pharmakokinetische Interaktionen betreffen oft den Arzneistoffmetabolismus oder –transport.
- Neben- und Wechselwirkungen lassen sich in manchen Fällen pharmakokinetisch erklären.
- Dosisanpassungen bei Einschränkungen der Nieren- und Leberfunktion beachten.