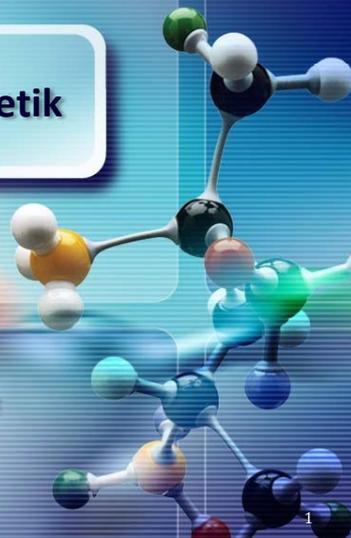
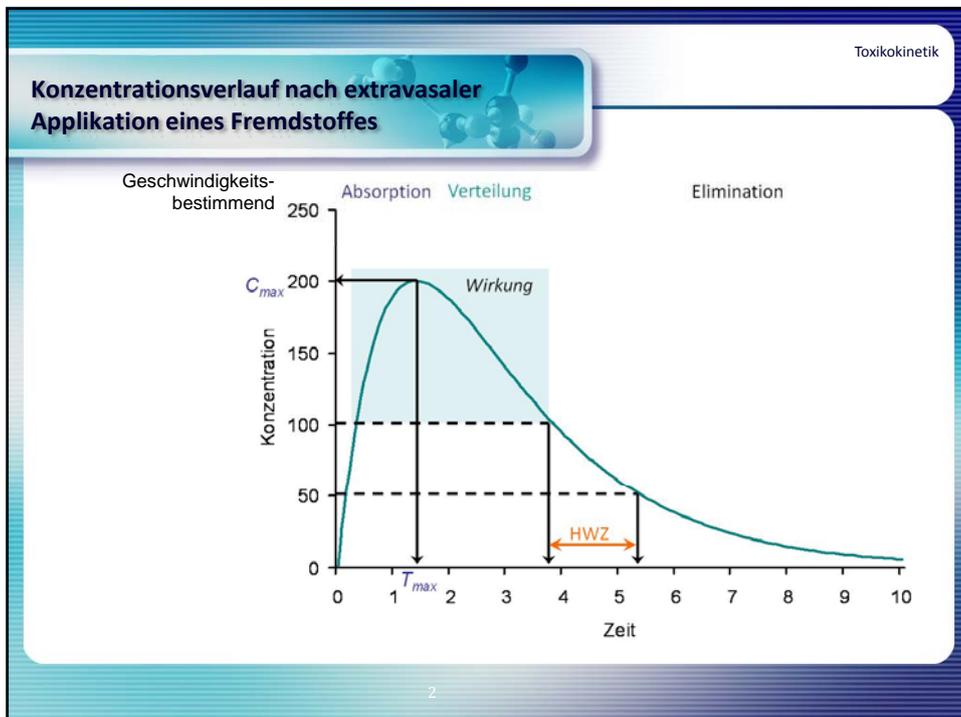


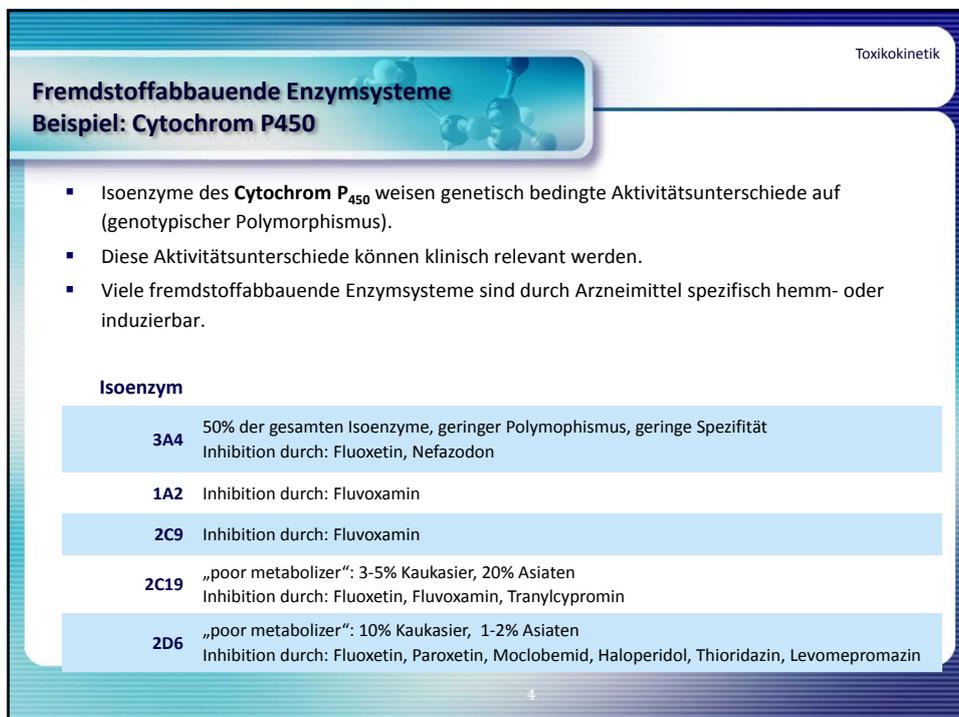
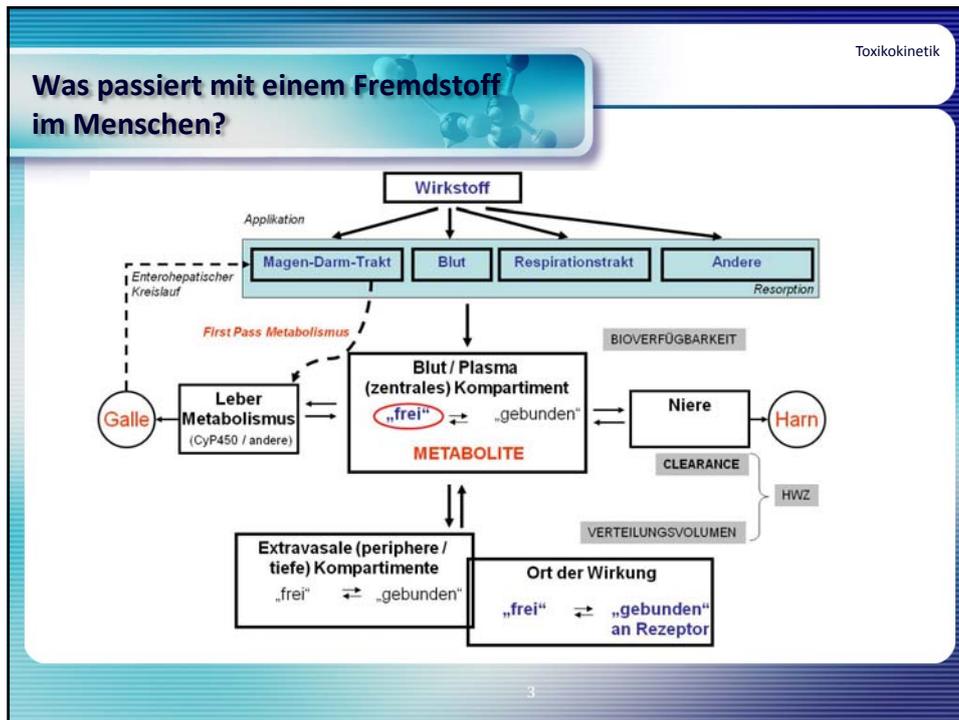
**BBGes**  
Berlin

Institut für Toxikologie des BBGes  
Kursus „Klinische Toxikologie“ zur Weiterbildung Fachtoxikologe/in (DGPT)  
vom 28. September bis 2. Oktober 2009 in Berlin.

# Toxikokinetik

Torsten Binscheck  
und  
Dagmar Lampe



## Pharmakokinetische Unterschiede

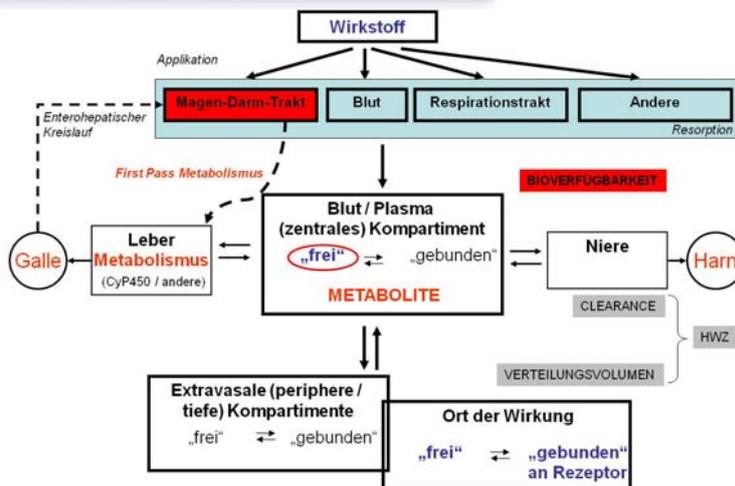
- Pharmakokinetische Unterschiede können (genotypisch oder) phänotypisch/pathophysiologisch bedingt sein.



5

## Änderung der oralen Bioverfügbarkeit

Toxikokinetik



6

Toxikokinetik

## Toxikokinetik nach oraler Applikation

Mögliche Veränderungen der oralen Bioverfügbarkeit

<p><u>Bestimmungsgröße</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Galenik</li> <li>• Resorption</li> </ul>	<p><u>Einflußgrößen bei Vergiftungen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Konglomeratbildung im Magen-Darmtrakt (z.B. Carbamazepin)</li> <li>• Herabgesetzte Motilität des Magen-Darmtraktes (z.B. trizyklische Antidepressiva)</li> <li>• Herabgesetzte Durchblutung des Magen-Darmtraktes (z.B. Herzglykoside)</li> </ul>
--	---

Konsequenz:  
Verzögerte Resorption über Stunden bis Tage

7

Toxikokinetik

## Beispiel: Verzögerte Resorption von Verapamil

Akute Vergiftung mit **Verapamil**

- Eliminationshalbwertszeit: 7:02 Std.
- Extrapolierte bioverfügbare Dosis:
  - ① 1.761,8 mg
  - ② 3.989,9 mg
  - ③ 5.984,5 mg
  - final: 8.779,7 mg

- Die Patientin resorbierte nach Aufnahme über 48 Std. ca. 4/5 der Gesamtmenge nach.
- Sie musste in dieser Zeit mehrfach reanimiert werden, konnte aber schließlich gesund entlassen werden.

8

Toxikokinetik

## Toxikokinetik nach oraler Applikation

Mögliche Veränderungen der oralen Bioverfügbarkeit

First pass-Effekt

- Metabolismus in der Darmwand
- Metabolismus in der Leber
- Sättigung des Metabolismus

Konsequenz:  
Der bioverfügbare Anteil des Fremdstoffs steigt an.

9

Toxikokinetik

## Die Clearance bei Vergiftungen

Das Diagramm zeigt den Stoffkreislauf eines Wirkstoffs:

- Wirkstoff** wird über **Applikation** in den **Magen-Darm-Trakt**, **Blut**, **Respirationstrakt** oder **Andere** (Resorption) eingebracht.
- Ein **Erstpassmetabolismus** (First Pass Metabolismus) führt von der Applikation zum **Blut / Plasma (zentrales) Kompartiment**.
- Im zentralen Kompartiment existiert der Wirkstoff als **„frei“** oder **„gebunden“** **METABOLITE**.
- Die **Leber Metabolismus** (CyP450 / andere) führt zur **Galle**.
- Die **Niere** führt zur **Clearance** und **Harn**.
- Die **Extravasale (periphere / tiefe) Kompartimente** und der **Ort der Wirkung** sind ebenfalls verbunden, wobei dort ebenfalls **„frei“** und **„gebunden“** Zustände existieren.
- Die **BIOVERFÜGBARKEIT** ist ein zentraler Parameter, der die Clearance und das **VERTEILUNGSVOLUMEN** (HWZ) beeinflusst.

10

## Toxikokinetik nach oraler Applikation

### Mögliche Veränderungen der Clearance

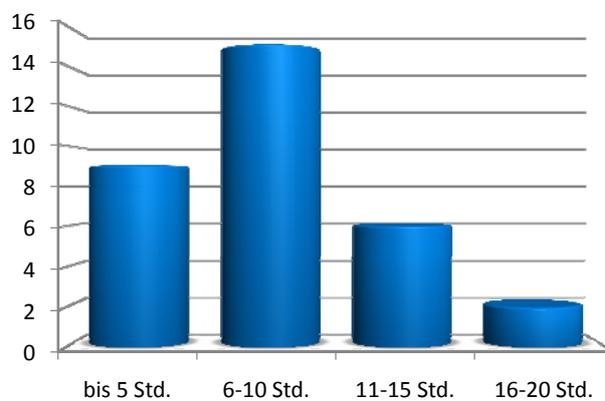
1. Hepatische Clearance
  - Durchblutung reduziert
  - Enzymaktivität gehemmt (z.B. Fluoxetin, Azolantimykotika)
  - Enzymkapazität gesättigt (z.B. Paracetamol)
2. Renale Clearance
  - Durchblutung reduziert (z.B. Analgetika)
  - Tubuläre Sekretion gesättigt

Konsequenz:  
Reduzierte Clearance bedeutet eine verlängerte Eliminationshalbwertszeit

11

## Verteilung der Halbwertszeiten: Diphenhydramin

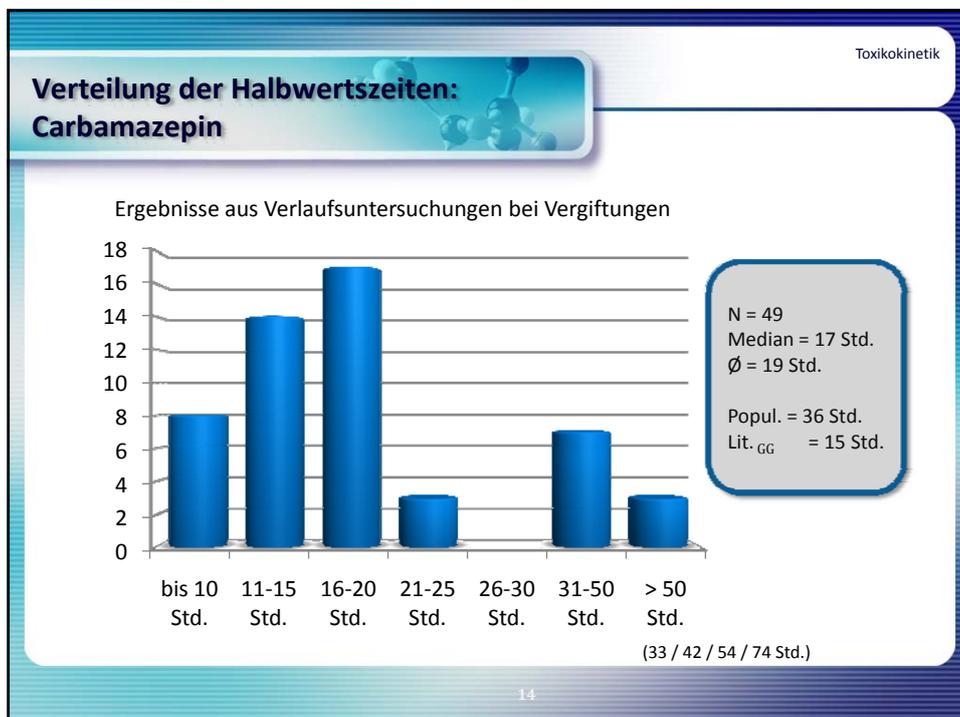
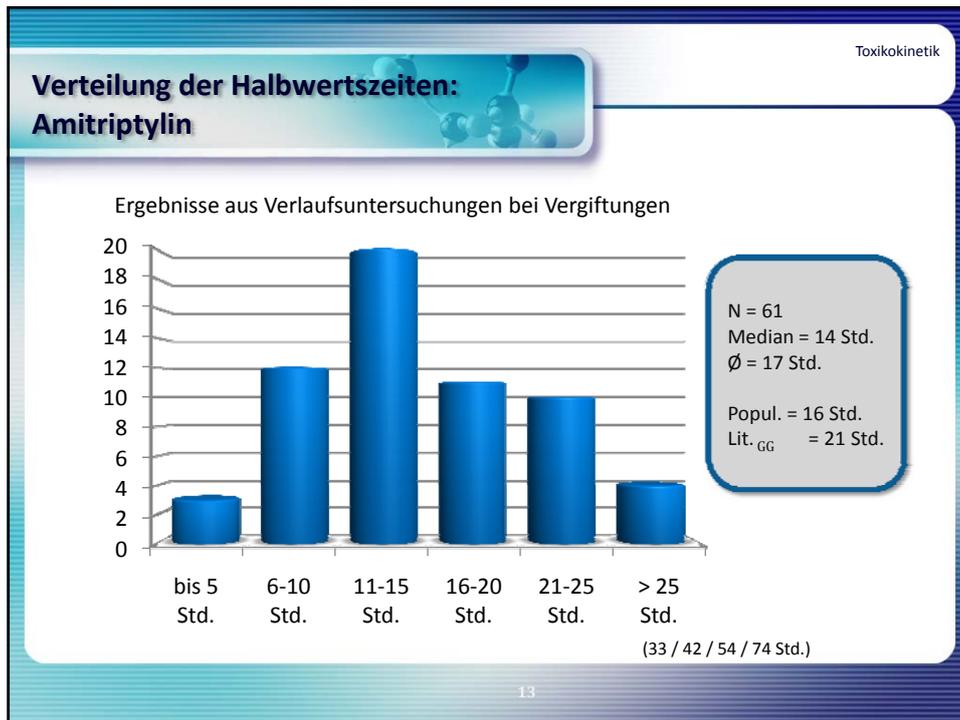
Ergebnisse aus Verlaufsuntersuchungen bei Vergiftungen

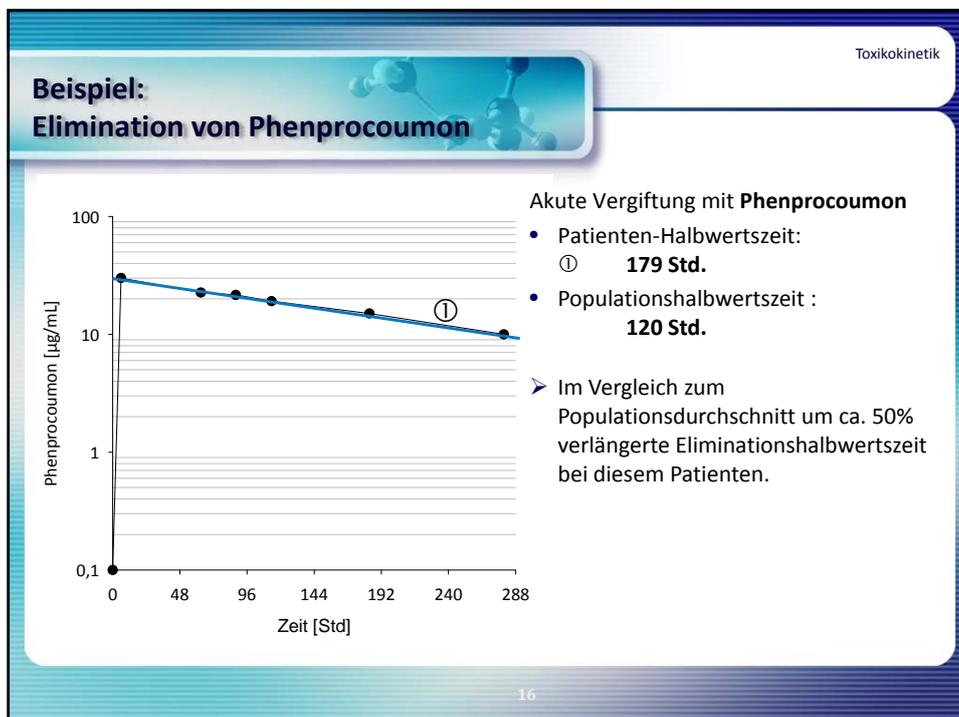
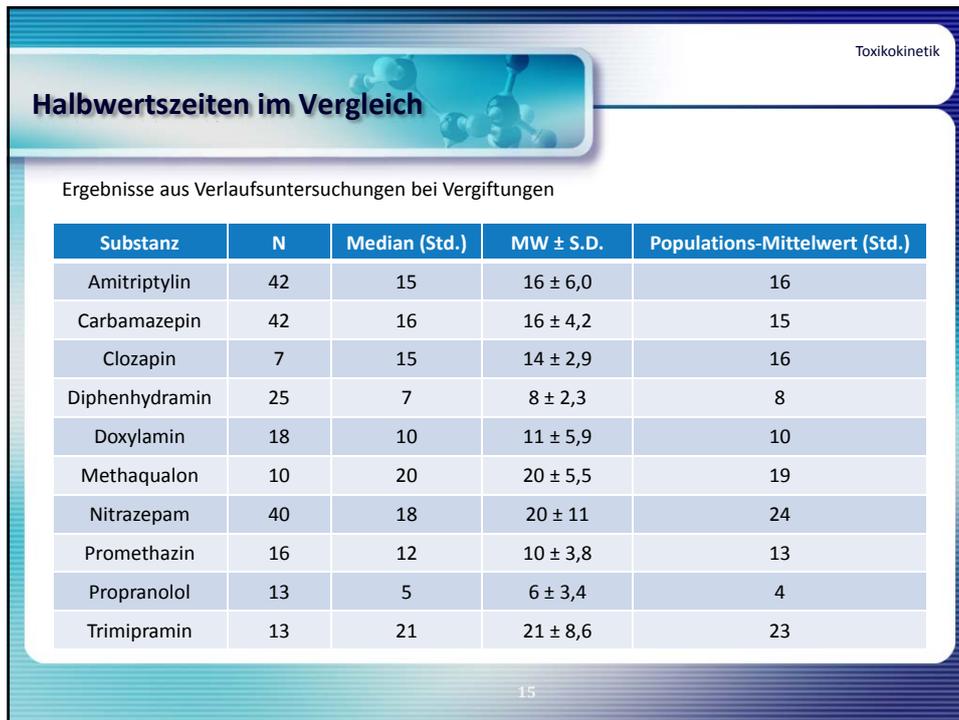


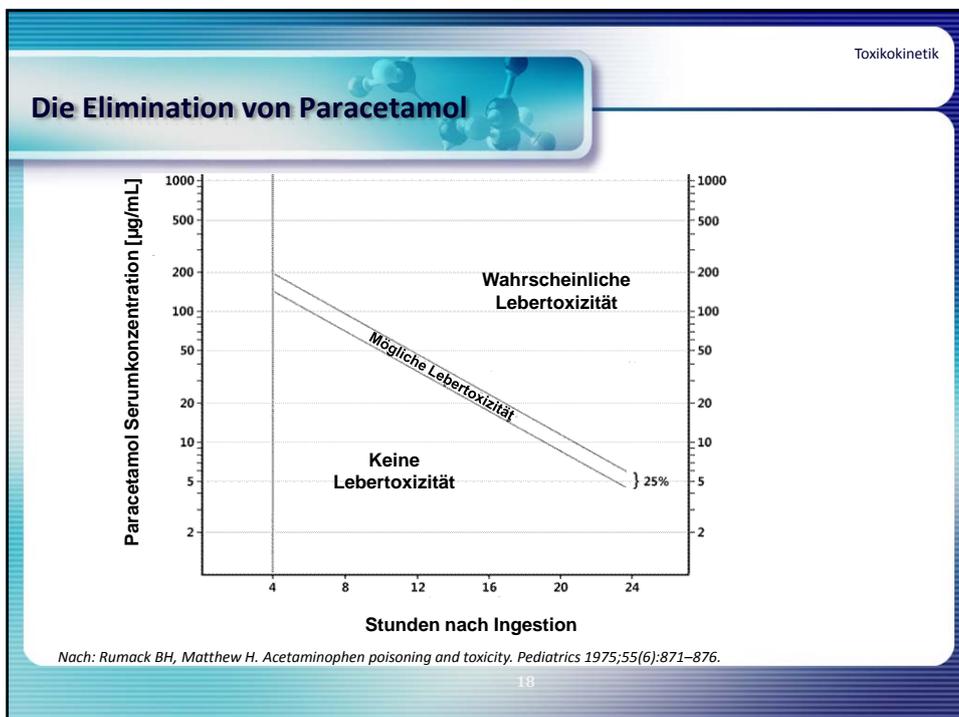
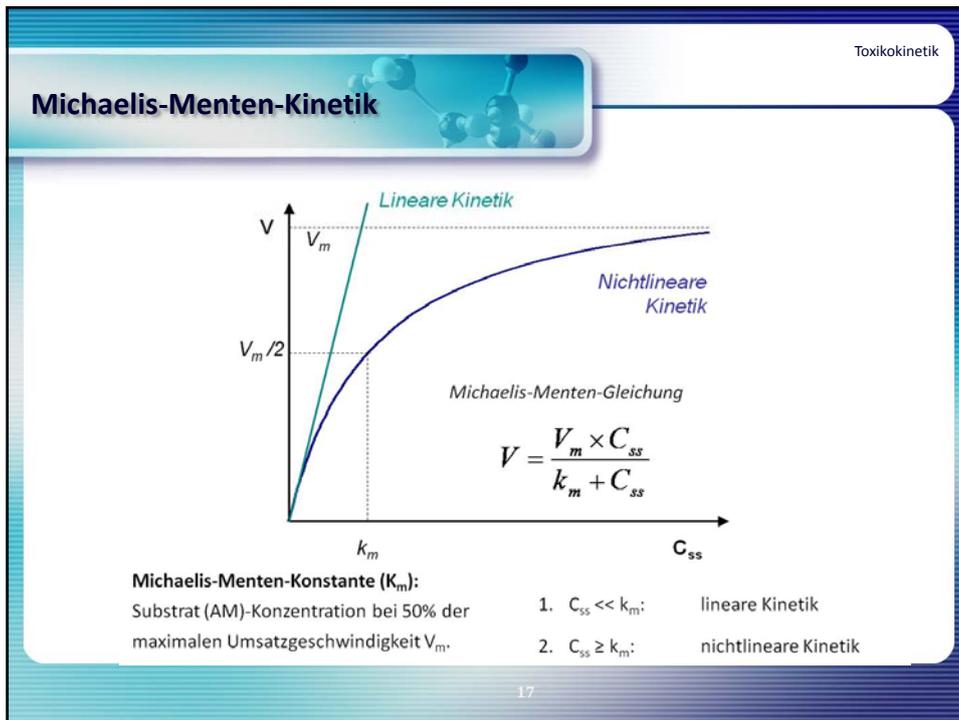
N = 25  
Median = 7 Std.  
 $\phi$  = 8 Std.

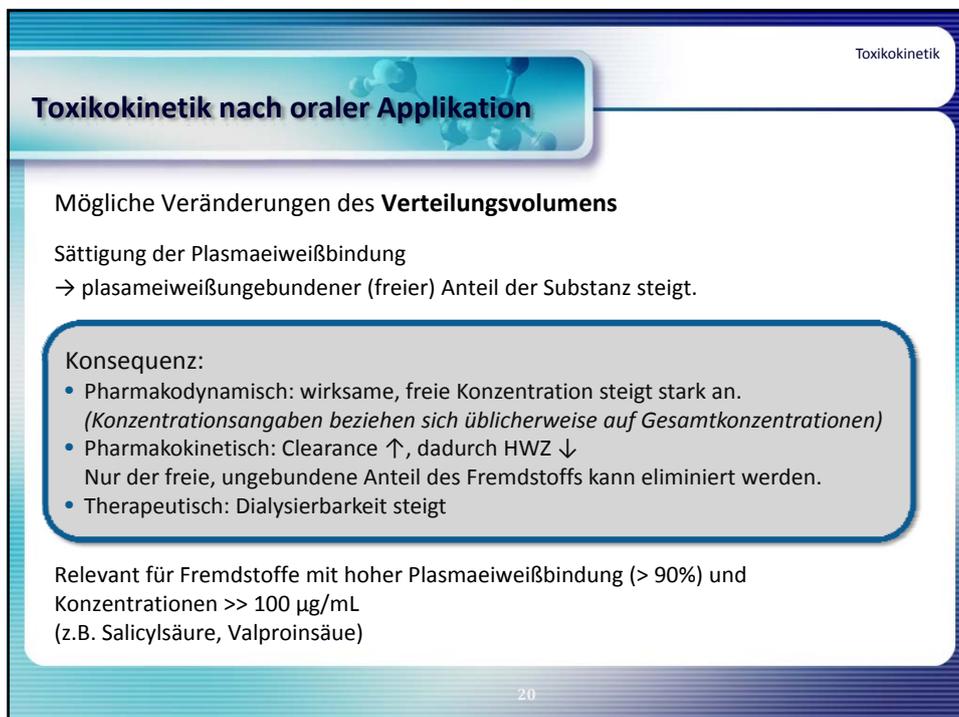
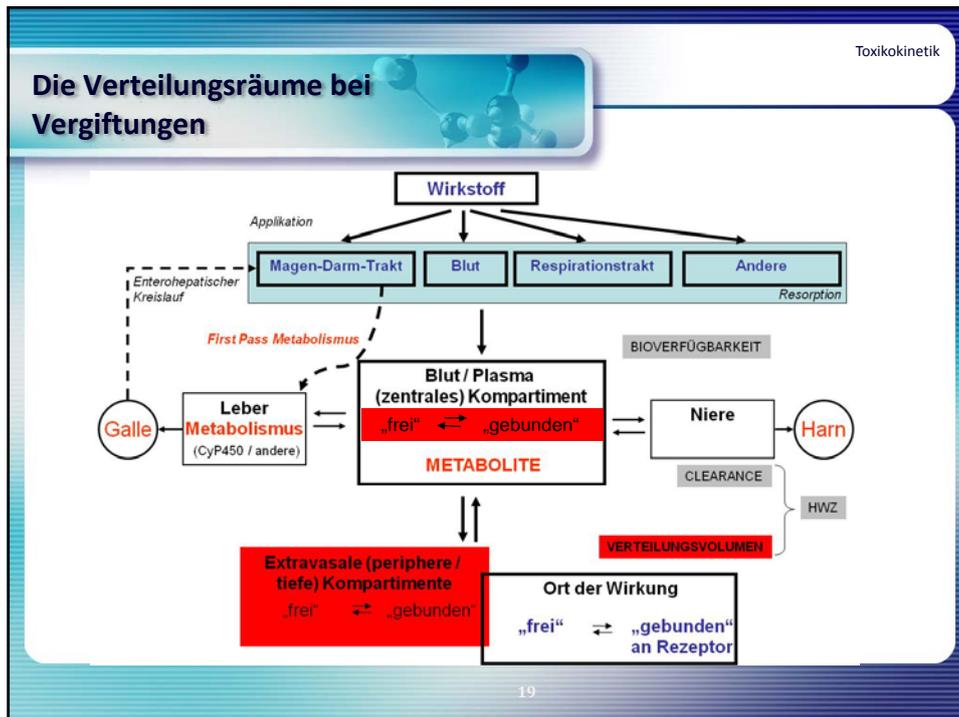
Popul. = 8,5 Std.  
Lit.<sub>GG</sub> = 8,5 Std.

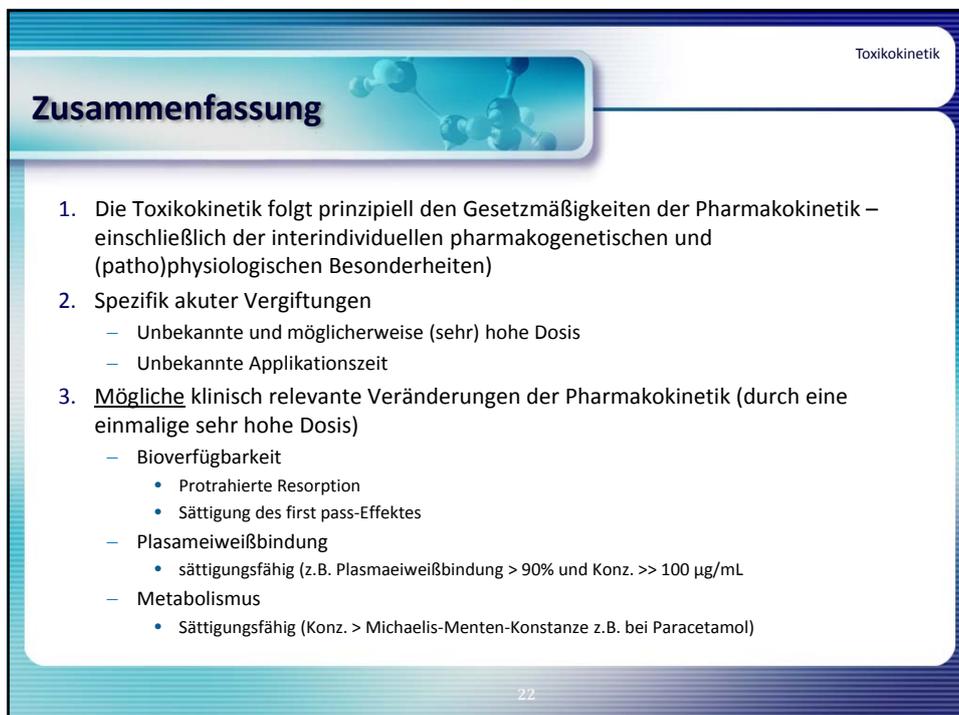
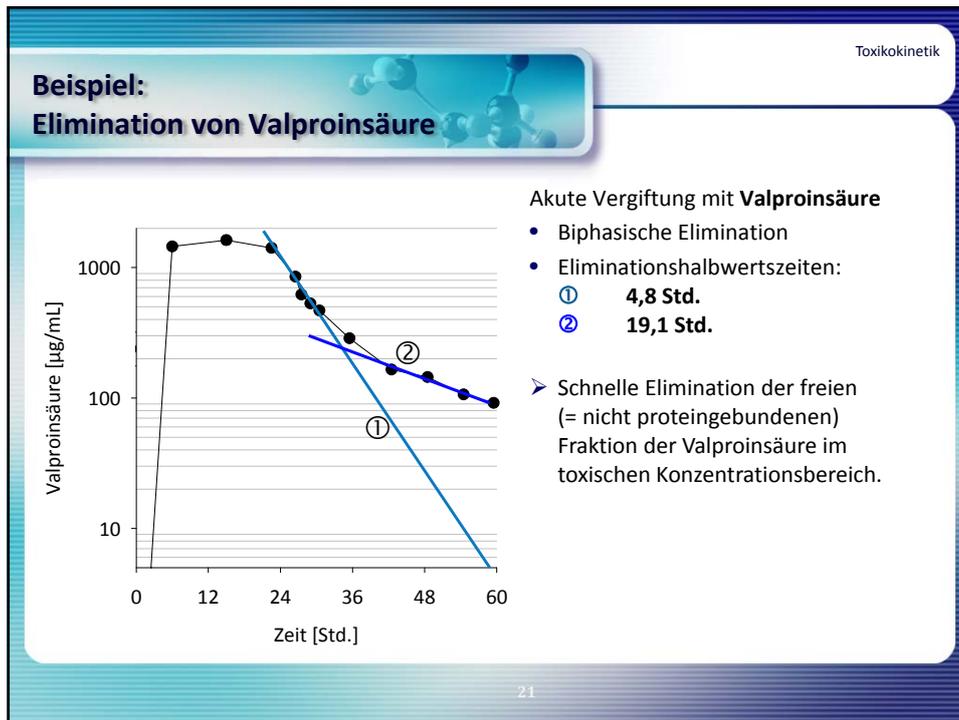
12











## Zusammenfassung

Populationspharmakokinetische Daten sind (meistens) sehr gut geeignet, um eine Prognose für die Entgiftung zu erstellen bzw. Abweichungen bei Verlaufskontrollen zu identifizieren.