

Klinische Anwendung der Michaelis-Menten-Pharmakokinetik am praktischen Beispiel Phenytoin

H. J. Koch

Zusammenfassung

In der klinischen Praxis arbeiten wir mit linearen dosisabhängigen Größen oder dosisunabhängigen Begriffen wie Halbwertszeit oder Clearance. Wird die Dosis verdoppelt, verdoppelt sich auch die Konzentration C im Blut. Die Michaelis-Menten-(MM-)Kinetik wird dadurch charakterisiert, dass Dosis und Konzentration nicht in einem linearen Zusammenhang stehen, sondern die Konzentration schon bei geringer Dosiserhöhung unverhältnismäßig zunehmen kann. Am bekannten klinischen Beispiel des Phenytoins wird aufgezeigt, wie man mit Routinedaten die basalen Konstanten der MM-Kinetik (K_m , V_{max}) schätzen und für die Therapiesteuerung einsetzen kann. Die Bedeutung der nichtlinearen Kinetik wird anhand weiterer klinischer Beispiele diskutiert.

HELIOS Klinikum Aue, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Schlüsselwörter: Nichtlineare Pharmakokinetik, Michaelis-Menten-Kinetik, V_{max} , K_m , Phenytoin

Einleitung

Wenn wir uns Medikamentenkonzentrationen im Zeitverlauf vorstellen, denken wir meist linear im Sinne einer Kinetik 1. Ordnung. In den meisten Fällen ist das auch ganz vernünftig und entspricht der klinischen Realität (siehe z. B. [15]). Wird die Dosis verdoppelt, steigt die maximale Konzentration (C_{max}) um das Zweifache oder die Fläche unter der Kurve (AUC), die ein Maß für die resorbierte Arzneimittelmenge darstellt, verdoppelt sich ebenfalls. Wir können uns Halbwertszeiten (HWZ) visualisieren und mit Daumenregeln – z. B. nach fünf Halbwertszeiten ist die Substanz weitgehend eliminiert – im klinischen Alltag gut umgehen. Auch die Clearance Cl , das pro Zeiteinheit »gereinigte« Verteilungsvolumen V_d , ist linear über die HWZ mit diesem verbunden ($Cl = V_d \cdot \ln^2 / HWZ$). Die Kinetik 1. Ordnung besagt also vereinfacht, dass eine Proportionalität zwischen der Dosis und dem Plasmaspiegel besteht und die Kenngrößen, quasi als Konstanten, nicht von der Dosis abhängen.

Formal kann man sich die »Ordnung« einer Reaktion oder kinetischen Modells aus dem Exponenten der zugrundeliegenden Differentialgleichung herleiten (v = Reaktionsgeschwindigkeit, c = Konzentration, C^0 = Initialkonzentration, k = Reaktionsgeschwindigkeitskonstante, t = Zeit):

- 0. Ordnung: $v = -d_c / d_t = k \cdot c^0$, nach Integration: $c = C^0 + k \cdot t$
- 1. Ordnung: $v = -d_c / d_t = k \cdot c^1$, nach Integration: $c = C^0 \cdot \exp(-k \cdot t)$
- 2. Ordnung: $v = -d_c / d_t = k \cdot c^2$, nach Integration: $c = 1 / (k \cdot t + 1 / C^0)$

In der Pharmakokinetik spielen meist nur Reaktionsmodelle 0. und vor allem 1. Ordnung eine praktische Rolle. Wichtig ist bei diesen Betrachtungen die Tatsache, dass sich die Halbwertszeiten (HWZ) je nach Reaktionsordnung unterschiedlich berechnen, für die 0. Ordnung zu $HWZ = C^0 / 2 + k$, für die 1. Ordnung – für die praktische Anwendung am wichtigsten – $HWZ = \ln^2 / k$ und für die 2. Ordnung zu $HWZ = 1 / k \cdot C^0$ [4, 5, 13]. Wie schon gesagt, werden die meisten Pharmaka nach einer Kinetik 1. Ordnung eliminiert und oral resorbiert. Die 0. Ordnung hat besonders für forensische Fragestellungen große praktische Bedeutung, da Alkohol nach einer Kinetik 1. Ordnung resorbiert und nach einer Kinetik 0. Ordnung eliminiert wird, wenn die Enzymkapazität der Dehydrogenase – und das ist bei üblichen Trinkmengen meist der Fall – überschritten wird. Formal kann man auch eine Dauerinfusion als Resorption 0. Ordnung auffassen, ebenso wie Freisetzung des Pharmakons aus einer Depotinjektionen (Kristallsuspensionen) oder einer speziellen »Zero-order-Kinetics«-Formulierung (»ZOK«). Letztlich würde jede Substanz, die enzymatisch metabolisiert wird, in sehr hoher Dosierung auf eine Sättigungskinetik 0. Ordnung zusteuern, was im Hinblick auf toxikokinetische Analysen Bedeutung gewinnt.

Grundlagen der nichtlinearen Kinetik

Bei einer nichtlinearen Kinetik folgt die Beziehung zwischen der Konzentration und der Dosis keiner linearen Beziehung, sondern wird vielmehr durch einen limitierenden Prozess charakterisiert. Meist handelt es sich um Stoffwechsellenzyme, deren Kapazität überschritten

Phenytoin pharmacokinetics as an example of the non-linear Michaelis-Menten application in clinical practice

H. J. Koch

Abstract

In clinical practice we are used to deal with linear dose-dependent characteristics or dose-independent terms such as half-life or clearance. If the dose is doubled, the drug concentration in blood doubles as well. The Michaelis-Menten-Kinetics (MM) signifies that dose and concentration do not follow a linear relation. On the contrary, already small doses can cause relatively high concentrations. Antiepileptic treatment with phenytoin is a well-known example, how routine drug monitoring data can help to estimate basic MM-kinetic constants (K_m , V_{max}) and to control therapy. The relevance of non-linear kinetics is discussed with the aid of additional clinical examples.

Key words: non-linear pharmacokinetics, Michaelis-Menten-Kinetics, V_{max} , K_m , phenytoin

NeuroGeriatric 2012; 9 (4): 171–174
© Hippocampus Verlag 2012

wird, prinzipiell können aber auch die Resorption, die renale Elimination, Eiweißbindung oder die Verteilung einer Substanz einer nichtlinearen Gesetzmäßigkeit folgen. Die aus der Biochemie bekannte Grundgleichung der Michaelis-Menten-Kinetik beschreibt diesen nichtlinearen Zusammenhang zwischen Konzentration und Prozessgeschwindigkeit:

$$V = d_c / d_t = V_{max} * C / K_m + C$$

Unter den Bedingungen des Fließgleichgewichts (C_{ss} »steady state«-Konzentration) wird ja genau die Menge an Stoff eliminiert, die über die Tagesdosis (T_D) aufgenommen wird. In diesem Fall besteht folglich ein anschaulicher formaler Zusammenhang zwischen T_D und C_{ss} :

$$T_D = V_{max} * C_{ss} / K_m + C_{ss}$$

Trägt man die Reaktionsgeschwindigkeit als Funktion der Pharmakonzentration auf, zeigt sich eine ansteigende Kurve, die einer maximalen Geschwindigkeit V_{max} zustrebt. K_m (MM-Konstante) wird als die Konzentration, bei der die halbmaximale Geschwindigkeit, $V_{max}/2$, erreicht wird, definiert. Um ein Gefühl für die Konstanten V_{max} und K_m und deren praktischen Umgang zu bekommen, wollen wir an einem Beispiel aus dem klinischen Alltag aufzeigen, wie man ohne großen mathematischen Aufwand vorgehen kann. Für ausführliche theoretische Darstellungen und Ableitungen dürfen wir auf die entsprechende Fachliteratur verweisen [4, 5, 15].

Praktische Anwendung

Eine 70-jährige Patientin mit vorbekannter Demenz und Epilepsie wurde wegen des Verdachts auf eine organisch-wahnhaftige Störung auf unsere offene psychiatrische

Station aufgenommen. Die Epilepsie wurde seit über 20 Jahren mit Phenytoin behandelt und nach Rücksprache mit dem Betreuer und dem behandelnden Neurologen haben wir die Behandlung fortgesetzt und im Verlauf die Dosis adjustiert. Darüber hinaus erhielt die Patientin Donepezil (10 mg), Trospiumchlorid (5 mg) und L-Thyroxin (75 µg) als Dauermedikation. Da der Plasmaspiegel mit 25 mg/l außerhalb des therapeutischen Fensters lag, haben wir zunächst die Tagesdosis von 300 auf 250 mg verringert. Wegen der wahnhaften Symptomatik verordnete man Risperidon bis 1 mg h.s. Mögliche Arzneimittelinteraktionen wurden mittels internationaler Datenbanken (z.B. Drugs Interaction Checker – Drugs.com) überprüft. Die Patientin konnte die Tragweite der Behandlung einschätzen und stimmte ausdrücklich dieser Vorgehensweise zu. Sie gab ihr schriftliches informiertes Einverständnis dafür, ihre klinischen Daten für heuristische Zwecke zu nutzen.

Ziel der Analyse war primär, einen Eindruck über die Stoffwechsellkapazität der Patientin in Bezug auf Phenytoin zu erhalten. Dies kann man tun, wenn mindestens zwei verlässliche Plasmakonzentrationen im »steady state« (C_{ss}) bei bekannter Tagesdosis (T_D) vorliegen:

$$T_D \text{ [mg/Tag]} = V_{max} \text{ [mg/Tag]} * C_{ss} \text{ [mg/l]} / K_m \text{ [mg/L]} + C_{ss} \text{ [mg/l]}$$

V_{max} entspricht quasi der pro Tag maximal metabolisierten Stoffmenge und K_m der Konzentration von Phenytoin, bei der V_{max} den halbmaximalen Wert annimmt. Die obige Gleichung hat deswegen Gültigkeit, weil im Gleichgewichtszustand die Elimination, Metabolisierung und Tagesdosis (»Dosisrate«) übereinstimmen. Durch Umformen der Gleichung erhalten wir eine Gerade der allgemeinen Form $Y = m * x + b$, in der wir die Parameter durch lineare Regression bestimmen können:

$$T_D \text{ [mg/Tag]} = -K_m \text{ [mg/L]} * T_D \text{ [mg/Tag]} / C_{ss} \text{ [mg/l]} + V_{max} \text{ [mg/Tag]}$$

In der Abbildung 1 ist die Gerade, die sich aus den »steady state«-Konzentrationen der Patientin ergibt, aufgetragen. V_{max} (b) errechnet sich zu 330 mg/Tag und K_m zu 2,3 mg/l. Der K_m -Wert liegt etwas unterhalb des in der Literatur angegebenen Mittelwertes von 4 mg/l, was aber mit dem fortgeschrittenen Alter der Betroffenen gut vereinbar ist [1].

Exkurs: Kategorien der nichtlinearen Kinetik und pharmakologische Beispiele

Die Konstante K_m ist nicht nur für den formalen Zusammenhang zwischen Metabolisierungsrate und Konzentration bedeutsam, sie kann auch dazu dienen, drei wichtige und in der Praxis hilfreiche Grenzfälle der nichtlinearen Kinetik zu unterscheiden. Beim klassischen Antiepileptikum Phenytoin lagen wir mit den Plasmaspiegeln im Bereich der K_m -Konstante oder knapp darüber,

also um 4 mg/l. Unter diesen Voraussetzungen gelten die klassischen Bedingungen der Michaelis-Menten-Kinetik.

Wenn wir weit unterhalb der von K_m definierten Konzentration liegen, also $C \ll K_m$, dann reduziert sich die MM-Gleichung zu $d_c/d_t = v = -(V_{max}/K_m) * C$, womit wir eine Art Kinetik 1. Ordnung (»pseudoerste Ordnung«) erhalten mit der Geschwindigkeitskonstanten V_{max}/K_m und entsprechend eine »Pseudo-Halbwertszeit« $HWZ = \ln^2 / (V_{max}/K_m)$. Dies gilt annähernd für viele Pharmaka, u. a. für niedrig dosiertes ASS im Dosisbereich zwischen 100 und 500 mg [14]. Mit anderen Worten ausgedrückt, verfügt man in diesem Fall über ausreichend Enzymkapazität im Vergleich zu einer relativ geringen zu verstoffwechselnden Substratmenge.

Die Konstellation, wie wir sie beim Alkohol vorfinden, wurde bereits angesprochen. Hier ist die Substratkonzentration $C \gg K_m$. Damit vereinfacht sich die MM-Gleichung zu $d_c/d_t = v = -V_{max}$, d. h. die Elimination folgt einer Kinetik 0. Ordnung. Es wird pro Zeiteinheit die gleiche Menge an Substrat umgesetzt – pro Stunde sinkt die Alkoholkonzentration konstant um 0,1 bis 0,2 Promille, je nach maximaler Enzymkapazität. Dabei beträgt der K_m -Wert zirka 0,1 Promille und V_{max} 10 g/h. Wir überschreiten also schon bei geringen »Dosen« unsere Enzymkapazität (Alkoholdehydrogenase) mächtig [7].

In der Tabelle 1 sind einige Verbindungen, die nach einer nichtlinearen Kinetik eliminiert werden, zusammengestellt. Um ein Gefühl für V_{max} bzw. K_m zu erhalten, sind zusätzlich therapeutische Plasmaspiegel oder Konzentrationsbereiche angegeben. So lange man diese Pharmaka kurz anwendet, ist man auf einer relativ sicheren Seite. Langfristig können aber, wie wir im nächsten Abschnitt sehen werden, potenziell gefährliche Kumulationen auftreten, wenn die Enzyme frühzeitig gesättigt sind, d. h. im Vergleich zum therapeutischen Bereich ein niedriger K_m -Wert vorliegt.

Nutzen der Parameterbestimmung für Dosierung

Welchen Vorteil können wir aus dem Wissen um die Kinetikkonstanten für die klinische Praxis und damit für den Patienten ziehen? V_{max} und K_m können dazu dienen, die Dosis für eine gewünschte Zielkonzentration abzuschätzen. Kommen wir auf unser klinisches Beispiel zurück und streben einen Plasmaspiegel von 15 mg/l an: In diesem Fall kann man wie folgt – der Übersicht halber ohne Einheiten – vorgehen:

$$T_D = V_{max} * C_{ss} / K_m + C_{ss} = 330 * 5 / 2,3 + 15 = 286 \text{ mg/Tag}$$

Alternativ kann für eine bestimmte Tagesdosis T_D , z. B. 300 mg/Tag, die »steady state«-Konzentration C_{ss} geschätzt werden:

$$C_{ss} = K_m * T_D / V_{max} * T_D = 2,3 * 300 / 330 - 300 = 23 \text{ mg/l}$$

Die Frage, wie lange es dauert, bis sich ein Fließgleichgewicht einstellt, hängt naturgemäß bei der MM-Kinetik

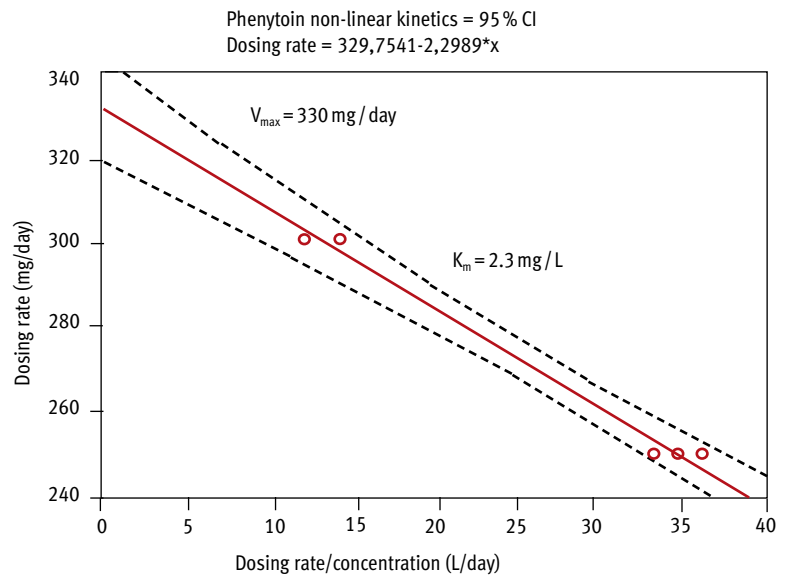


Abb. 1: Regressionsgrade zur Bestimmung von V_{max} und K_m anhand klinischer Konzentrationsdaten einer 70-jährigen Patientin (Berechnung mittels Statistica, Statsoft, Tulsa, USA).

Substanz	V_{max}	K_m	Literatur
Alkohol	10 g/h	0,1 Promille	Galeazzi u. Gysling, 1997
Phenytoin (70 kg)	490 mg/24 h	4 mg/l [TB 10-20]	Luong, 2012
ASS (sd)	34,6 mg/h	14,2 mg/l [TB 20-300]	Owen et al., 1989
Theophyllin	89,0 mg/h	3,96 mg/l [TB 8-20]	Creger et al., 1983
Koffein (Kleinkind Intoxikation)	27,6 ug/ml/h	0,29 mg/ml [TB 5-20]	Jarboe et al., 1986
Cyclophosphamide	1,47 uM/min	575 uM [TB 500-600 umol]	Chen et al., 1995
5-FU (70 kg)	141,4 uM/min	10,9 uM [C _{ss} 2,9 uM - venös]	Wagner et al., 1986
Mezlocillin	4,3 mg/min	27,5 ug/ml [2 g iv. Dosis: 36,3 ug/ml]	Gundert-Remy et al., 1983, Smith et al., 1988
Verapamil (70 kg)	38,5 mg/h	730 ug/l [TB 30-350]	Toffoli et al. 1997

Tab.1: Substanzen mit nichtlinearen Kinetikeigenschaften und entsprechenden geschätzten K_m - und V_{max} -Werten (s_d Einmalgabe, T_B therapeutischer Bereich, C_{ss} Konszentration im »steady state«)

von der Dosis ab. Die einfache Daumenregel »fünfmal Halbwertszeit« – obwohl eine Pseudohalbwertszeit berechnet werden kann – führt zu wenig verwertbaren Ergebnissen. Tozer und Winter [18] geben eine Näherungsformel an, die sich eignet, das Zeitintervall, bis zu dem die Plasmaspiegel 90 % des »steady state« (t_{c90}) erreicht haben sollten, abzuschätzen. Dabei nehmen wir ein Verteilungsvolumen V von etwa 50 l für Phenytoin an.

$$t_{C_{90}} = K_m * V * (2,3 * V_{max} - 0,9 * T_D) / (V_{max} - T_D)^2$$

Versuchen wir die Beziehung auf eine Standarddosis von 300 mg/Tag anzuwenden, erhält man folgende Werte:

$$T_{C_{90}} = 2,3 * 50 * (2,3 * 330 - 270) / (330 - 300)^2 = 115 * 489 / 900 = 60 \text{ Tage}$$

Auf jeden Fall dauert es einige Wochen, bis 90% der Plasmakonzentration und damit quasi ein »steady state« erreicht wird. Man kann auch die Pseudohalbwertszeit unter der Voraussetzung einer MM-Kinetik ($t_{mm1/2}$) berechnen [2]. Die »Pseudo-Halbwertszeit« hängt von dem Verteilungsvolumen V , K_m , der Konzentration C und V_{max} ab:

$$t_{mm1/2} = 0,693 * V * (K_m + C_p) / V_m = 0,693 * 50 * (2,3 + 15) / 330 = 1,8 \text{ Tage}$$

Diese Information kann dazu nützlich sein, um das Dosisintervall in dem gewählten Konzentrationsbereich (15 mg/l) auf mindestens 24 Stunden zu verlängern, mit dem Ziel, Akkumulationen – bei höherer Dosierung – zu vermeiden. Bei einem Plasmaspiegel um 30 mg/l läge die Pseudohalbwertszeit schon bei fast vier Tagen. Dabei basiert die Berechnung, und das muss man sich bei der Interpretation klar machen, auf einer Schätzung des Verteilungsvolumens. Dennoch kann es, und das hat auch das klinische Beispiel gezeigt, von Vorteil sein, klinische Drug-Monitoring-Daten zu verwenden, um die Therapie, wenn nichtlineare Kinetik vorliegt, zu steuern. In diesem Zusammenhang sei abschließend darauf hingewiesen, dass einfache Online-Rechner (z.B. [10]) die tägliche Arbeit auf Station sehr erleichtern.

Literatur

- Birkitt DJ. Non-linear pharmacokinetics. *Austr Prescr* 1994; 17: 36-38.
- Bourne DWA. Non-linear pharmacokinetic models. In: *Phar* 7633, Chapter 21. <http://www.boomer.org/c/p4/c21/c2103.html>. 07.07.2012.
- Chen T-L, Passos-Coelho JL, Noe DA et al. Nonlinear pharmacokinetics of cyclophosphamide in patients with metastatic breast cancer receiving high-dose chemotherapy followed by autologous bone marrow transplantation. *Cancer Res* 1995; 55: 810-816.
- Gibaldi M, Perrier D. *Pharmacokinetics*. 2nd ed. Marcel Dekker, New York 1982.
- Gillies HC, Rogers HJ, Spector RG, Trounce JR. *A textbook of clinical pharmacology*. 2nd ed., Edward Arnold, London 1986, 1-190.
- Creger RJ, Ball WD, Bahntge MF. Dose-dependent theophylline elimination in an adult. *Drug Intell Clin Pharm* 1983; 17: 202-205.
- Galleazi RL, Gysling E. Nicht-lineare Zusammenhänge. *Pharma-Kritik* 1997; 18.
- Gundert-Remy U, Hildebrandt R, Stiehl A, Weber E. Nonlinear mezlocillin kinetics due to dose-dependent metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 33: 656-662.
- Jarboe CH, Hurst HE, Rodgers GC, Metaxas JM. Toxokinetics of caffeine elimination in an infant. *J Toxicol Clin Toxicol* 1986; 24: 415-428.
- Luong KD. *Pharm Tools. Phenytoin pharmacokinetics*. <http://www.oocities.org/tmhrx/index.html>. 06.07.2012.
- Mehavar R. Principles of nonlinear pharmacokinetics. *Am J Pharm Education* 2001; 65: 179-184.
- Owen SG, Roberts MS, Friesen WT, Francis HW. Salicylate pharmacokinetics in patients with rheumatoid arthritis. *Brit J Clin Pharmacol* 1989; 28: 449-461.
- Pilling MJ, Seakins PW. *Reaction Kinetics*. Oxford University Press, Oxford 1995.
- Raschka C, Koch HJ. Pharmacokinetics after oral and intravenous administration of d,l-monolysine acetylsalicylate and an oral dose of acetylsalicylic acid in healthy volunteers. *Thérapie* 2001; 56: 669-674.
- Rowland M, Tozer Th N: *Clinical Pharmacokinetics: Concepts and applications*. 4th ed., Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2011
- Smith RP, Wilbur HJ, Baassey C, Baltch AL. Azlocillin and mezlocillin concentration in human prostatic human prostatic tissue. *Chemotherapy* 1988; 34: 267-271.
- Toffoli G, Robieux K, Fantin D et al. Non-linear pharmacokinetics of high dose intravenous verapamil. *Brit J Clin Pharmacol* 1997; 44: 255-260.
- Tozer TN, Winter MG. Phenytoin. In: Evans WE et al. (eds). *Applied drug monitoring*. Chapter 25. Applied Therapeutics Inc., Vancouver 1992, 1-44.
- Wagner JG, Gyves JW, Stetson PL et al. Steady-state nonlinear pharmacokinetics of 5-Fluorouracil during hepatic arterial and intravenous infusions in cancer patients. *Cancer Res* 1986; 46: 1499-1506.

Interessenvermerk:

Es besteht kein Interessenkonflikt.

Korrespondenzadresse:

Horst J. Koch MD PhD MFPM DCPSA
 HELIOS Klinikum Aue
 Gartenstraße 6
 D-08280 Aue
 E-Mail: horst.koch@helios-kliniken.de