

Aus dem Zentrum für Pharmakologie  
der Universität zu Köln  
Institut I für Pharmakologie  
Direktor: Universitätsprofessor Dr. Dietmar Fischer

# **Populationspharmakokinetische Datenanalyse von Ethanol**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von  
Sören Büsker  
aus Borken

promoviert am 12. Dezember 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln  
2023

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. U. Fuhr
2. Gutachterin: Privatdozentin Dr. rer. nat. H. Andresen-Streichert

## Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:  
Univ.-Prof. Dr. Uwe Fuhr, Dr. Max Taubert, Prof. Dr. Alan Wayne Jones, Prof. Dr. Robert G. Hahn, Prof. Dr. Ulrich Klotz, Univ.-Prof. Dr. Matthias Schwab

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

## **Beschreibung des eigenen Anteils und des Anteils anderer an der vorliegenden Arbeit:**

Die vorliegende Arbeit basiert auf der retrospektiven Auswertung publizierter Daten aus den folgenden drei klinischen Studien zur Pharmakokinetik von Ethanol:

1. Jones AW. Interindividual variations in the disposition and metabolism of ethanol in healthy men. Alcohol. 1984; 1(5): 385-391.
2. Hahn R, Norberg A, Gabrielsson J, Danielsson A, Jones AW. Eating a meal increases the clearance of ethanol given by intravenous infusion. Alcohol Alcohol. 1994; 29: 673-677.
3. Ammon E, Schäfer C, Hofmann U, Klotz U. Disposition and first-pass metabolism of ethanol in humans: Is it gastric or hepatic and does it depend on gender? Clin Pharmacol Ther. 1996; 59(5): 503-513.

Die Daten der Studien von Jones und Hahn et al. wurden von Herrn Prof. Dr. Alan Wayne Jones und Herrn Prof. Dr. Robert G. Hahn zur Verfügung gestellt. Für die Studie von Ammon et al. lagen keine Primärdaten vor. Die beobachteten Konzentrations-Zeit-Profile von Ethanol wurden von mir in eigenständiger Arbeit mithilfe des Softwareprogrammes „GetData Graph Digitizer 2.26“ aus Abbildungen der Originalarbeit entnommen. Herr Prof. Dr. Ulrich Klotz und Herr Univ.-Prof. Dr. Matthias Schwab haben der Verwendung der entnommenen Daten in der vorliegenden Arbeit zugestimmt.

Die Vorbereitung der Datensätze für die pharmakokinetischen Analysen erfolgte durch mich. Die Durchführung der populationspharmakokinetischen Analysen und modellbasierten Simulationen mithilfe des Softwareprogrammes „NONMEM 7.5.0“ (Icon

Development Solutions, Ellicott City, MD, USA) erfolgte durch mich in eigenständiger Arbeit unter Supervision von Herrn Univ.-Prof. Dr. Uwe Fuhr und Herrn Dr. Max Taubert.

Ein erster Entwurf des später publizierten Manuskriptes wurde von mir erstellt. Alle Koautoren waren an der Überarbeitung des initialen Manuskriptentwurfes beteiligt. Zur finalen Version des Manuskriptes „Population Pharmacokinetics as a Tool to Reevaluate the Complex Disposition of Ethanol in the Fed and Fasted States“, welches in der Fachzeitschrift “The Journal of Clinical Pharmacology” veröffentlicht wurde, haben neben meiner Person Herr Univ.-Prof. Dr. Uwe Fuhr, Herr Prof. Dr. Alan Wayne Jones und Herr Prof. Dr. Robert G. Hahn mit eigenen Textabschnitten beigetragen. Alle Abbildungen und Tabellen der Publikation wurden von mir in eigenständiger Arbeit entwickelt und erstellt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 12.06.2023

Unterschrift:  .....

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mich bei der Anfertigung meiner Promotion unterstützt haben.

Zuallererst möchte ich mich besonders bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Uwe Fuhr für die Überlassung des Themas sowie die großartige Betreuung und unermüdliche Unterstützung während der Erstellung dieser Arbeit bedanken.

Mein weiterer Dank gilt Herrn Dr. Max Taubert für seinen stets guten Rat bei Fragen während der Durchführung der pharmakokinetischen Analysen im Rahmen dieser Arbeit.

Außerdem möchte ich mich sehr bei Herrn Prof. Dr. Alan Wayne Jones, Herrn Prof. Dr. Robert G. Hahn, Herrn Prof. Dr. Ulrich Klotz und Herrn Univ.-Prof. Dr. Matthias Schwab für die ausgezeichnete Zusammenarbeit während der Erstellung der Publikation und für die Überlassung der Datensätze bedanken, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Abschließend möchte ich mich besonders bei meinen Eltern und bei meiner Freundin bedanken, die mich jederzeit unterstützten und mir viel Verständnis und Geduld entgegengebracht haben.

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>6</b>
<b>1. ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>7</b>
<b>2. EINLEITUNG .....</b>	<b>8</b>
2.1 Pharmakokinetik von Ethanol.....	9
2.1.1. Resorption .....	9
2.1.2. Verteilung.....	9
2.1.3. Metabolisierung und Elimination .....	10
2.1.4. Nichtlineare Pharmakokinetik von Ethanol .....	12
2.2 Pharmakokinetische Datenanalyse.....	13
2.2.1. Kompartimentelle vs. nicht-kompartimentelle Methoden.....	13
2.2.2. Populationspharmakokinetische Datenanalyse .....	15
2.3 Fragestellung und Ziel der Arbeit.....	20
<b>3. PUBLIKATION .....</b>	<b>21</b>
<b>4. DISKUSSION .....</b>	<b>60</b>
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse .....	60
4.2 Diskussion der Ergebnisse.....	60
4.2.1. Kompartimentelle vs. nicht-kompartimentelle Datenanalyse .....	60
4.2.2. Extraktion von Daten aus publizierten Originalarbeiten.....	60
4.2.3. Einfluss von Nahrungsaufnahme auf die Pharmakokinetik von Ethanol .....	61
4.2.4. First-Pass-Metabolismus von Ethanol.....	64
4.2.5. Kovariatenanalyse .....	66
4.2.6. Umgang mit kapillären und venösen Blutalkoholkonzentrationen im kombinierten Modell .....	67
4.3 Limitationen.....	68
4.4 Fazit .....	69
<b>5. LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>71</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ADH	Alkoholdehydrogenase
AIC	Akaike Information Criterion; Akaike-Informationskriterium
ALDH	Aldehyddehydrogenase
AUC	Area under the curve; Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
BMI	Body-Mass-Index
$C_{\max}$	Maximale Blut- bzw. Plasmakonzentration einer Substanz
CYP2E1	Cytochrom-P450-Enzym 2E1
CWRES	Conditional weighted residuals; Konditionell gewichtete Residuen
FE	Food Effect; Effekt der Einnahme einer Mahlzeit auf die Eliminationsgeschwindigkeit von Ethanol
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
IPRED	Individual predicted concentration; Individuell vorhergesagte Konzentration
$K_{a, \text{oral}}$	Resorptionskonstante von Ethanol nach oraler Gabe
$K_{a, \text{duodenal}}$	Resorptionskonstante von Ethanol nach intraduodenaler Gabe
$K_m$	Michaelis-Menten-Konstante
NAD <sup>+</sup>	Nicotinamidadenindinukleotid, oxidierte Form
NADH	Nicotinamidadenindinukleotid, reduzierte Form
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
OFV	Objective function value; Wert der Zielfunktion
PRED	Predicted concentration; vorhergesagte typische Konzentration
$t_{\max}$	Zeit bis zum Erreichen der maximalen Blut- bzw. Plasmakonzentration
$t_{1/2}$	Eliminationshalbwertszeit
$V_{\max}$	Maximale Reaktions- bzw. Eliminationsgeschwindigkeit
95% KI	95% Konfidenzintervall

# 1. Zusammenfassung

Ethanol zählt zu den weltweit am weitesten verbreiteten Genuss- bzw. Rauschmitteln. Trotz eingehender Forschung seit den 1930er Jahren sind einige Aspekte der Pharmakokinetik von Ethanol weiterhin unklar. Hierzu zählt unter anderem die Frage nach dem Ausmaß des First-Pass-Metabolismus, insbesondere im Zusammenhang mit den verschiedenen Auswirkungen von Nahrungsaufnahme auf die Pharmakokinetik von Ethanol.

In der vorliegenden Arbeit wurden Konzentrations-Zeit-Profile von Ethanol aus drei publizierten klinischen Studien retrospektiv mithilfe der Modellierungssoftware NONMEM 7.5.0 (Icon Development Solutions, Ellicott City, MD, USA) neu ausgewertet. Insgesamt standen 1.510 Blutalkoholkonzentrationen von 72 gesunden ProbandInnen (60 männlich, 12 weiblich) zwischen 20 und 60 Jahren nach oraler, intraduodener und intravenöser Applikation von Ethanol zur Verfügung, wobei die Gabe von Ethanol in den jeweiligen Studien teils mit und teils ohne begleitende Nahrungsaufnahme erfolgte.

Die Konzentrations-Zeit-Profile von Ethanol ließen sich am besten anhand von Zwei-Kompartiment-Modellen mit nichtlinearer Michaelis-Menten Eliminationskinetik beschreiben. Die Einnahme einer Mahlzeit vor dem Konsum von Ethanol führte zu einer Verlangsamung der Resorptionsgeschwindigkeit und zu einer Erhöhung der maximalen Eliminationsgeschwindigkeit ( $V_{max}$ ). In einem kombinierten Modell aller Datensätze betrug der Populationsschätzwert für  $V_{max}$  im nüchternen Zustand 6.31 g/h (95% KI: 6.04-6.59). Nach Nahrungsaufnahme war eine Steigerung von  $V_{max}$  um den Faktor 1.39 (95% KI: 1.33-1.46) zu beobachten. Die Bioverfügbarkeit nach oraler und intraduodener Applikation von Ethanol wurde auf 94.4 % (95% KI: 91.8-97.2) bzw. 98.2 % (95.1-100) geschätzt.

In modellbasierten Simulationen führten Reduktionen der Infusionsrate oder Resorptionsgeschwindigkeit von Ethanol unabhängig von einem etwaigen First-Pass-Metabolismus zu einer abnehmenden Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC). Die simulierte  $AUC_{0-10h}$  lag für eine 75 kg schwere Standardperson nach oraler Gabe von 45 g Ethanol im nüchternen Zustand bei 3.83 g/L\*h. Die Einnahme einer Mahlzeit unmittelbar vor dem Konsum von Ethanol reduzierte die simulierte  $AUC_{0-10h}$  auf 2.34 g/L\*h. Für die Abnahme der Exposition zu Ethanol nach Nahrungsaufnahme war die beobachtete Steigerung von  $V_{max}$  bedeutender als die verlangsamte Resorptionsgeschwindigkeit.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit tragen zu einem genaueren Verständnis der Pharmakokinetik von Ethanol im menschlichen Körper bei, welches etwa bei der Bewertung von Wechselwirkungen zwischen Ethanol und Arzneimitteln oder bei der rechtsmedizinischen Untersuchung alkoholbedingter Straftaten von großer Bedeutung ist.



## 2. Einleitung

Ethanol (auch: Ethylalkohol, umgangssprachlich: Alkohol) ist ein einwertiger, aliphatischer Alkohol, der zu Trinkzwecken durch die alkoholische Gärung kohlenhydrathaltiger Ausgangsstoffe wie Getreide, Kartoffeln oder Obst gewonnen wird. Ethanol kann in Form von Bier, Wein oder Spirituosen konsumiert werden und ist eines der weltweit am weitesten verbreiteten Genuss- bzw. Rauschmittel.<sup>1,2</sup> Ist im allgemeinen Sprachgebrauch von Alkohol bzw. Alkoholkonsum die Rede, ist hiermit nahezu ausnahmslos der Konsum von Ethanol gemeint.<sup>1</sup> Im Folgenden werden beide Begriffe daher synonym verwendet.

Generell wirkt Ethanol in geringen bis moderaten Dosen angstlösend, stimmungsverbessernd und enthemmend. Der Konsum höherer Dosen führt zu einer zunehmenden Dämpfung des zentralen Nervensystems und in Abhängigkeit der individuellen Gewöhnung an Ethanol zu Koordinationsstörungen, einem eingeschränkten Urteilsvermögen sowie zu Verhaltens- und Bewusstseinsstörungen (akute Alkoholintoxikation).<sup>3,4</sup>

Auf Ebene des zentralen Nervensystems interagiert Ethanol mit einer Vielzahl von Rezeptoren und Transmittersystemen. Für die akuten Effekte scheinen eine aktivitätsfördernde Wirkung auf inhibitorische GABA-A-Rezeptoren sowie eine hemmende Wirkung auf exzitatorische NMDA-Rezeptoren von besonderer Bedeutung zu sein.<sup>1,3</sup> Ethanol vermittelt darüber hinaus eine Ausschüttung von Dopamin und Endorphinen im mesolimbischen System, was eine Verhaltensverstärkung zur Folge hat und für die Entstehung von Suchtverhalten eine Rolle spielt.<sup>5,6</sup>

Der durchschnittliche Pro-Kopf-Verbrauch alkoholhaltiger Getränke in Deutschland lag im Jahr 2021 bei etwa 120.7 Litern.<sup>7</sup> In einer bevölkerungsrepräsentativen Studie aus dem Jahr 2021 gaben 70.5% der befragten 18- bis 64-jährigen an, in den letzten 30 Tagen Alkohol konsumiert zu haben. Alkohol ist damit die mit Abstand am häufigsten konsumierte psychoaktive Substanz in Deutschland.<sup>8</sup> Etwa 11% der weiblichen und 16% der männlichen Bevölkerung konsumieren Alkohol in gesundheitlich riskanten Mengen, wobei übermäßiger Alkoholkonsum als mitverursachend für mehr als 200 Erkrankungen angesehen wird.<sup>9</sup> Als gesundheitlich riskant wird eine durchschnittliche tägliche Trinkmenge von mehr als 10-12 g Reinalkohol für Frauen und 20-24 g Reinalkohol für Männer angesehen. Eine Menge von 10-12 g Reinalkohol entspricht dabei etwa 0.25 L Bier, 0.125 L Wein oder 0.03 L hochprozentiger Spirituosen.<sup>9,10</sup> Die direkten und indirekten gesamtgesellschaftlichen Kosten durch alkoholbedingte Erkrankungen, Arbeitsausfälle, Unfälle und Straftaten werden allein in Deutschland auf bis zu 57 Milliarden Euro im Jahr geschätzt.<sup>11</sup>

## 2.1 Pharmakokinetik von Ethanol

### 2.1.1. Resorption

Nach oraler Gabe erfolgt die Resorption von Ethanol über die Schleimhäute des oberen Gastrointestinaltraktes durch passive Diffusion.<sup>12</sup> Die Aufnahme von Ethanol in den Blutkreislauf findet dabei größtenteils im Dünndarm statt. Bis zu 20% des eingenommenen Ethanols sollen darüber hinaus bereits über die Magenschleimhaut resorbiert werden können. Geringe Mengen Ethanol werden zusätzlich über die Mundschleimhaut und den Ösophagus resorbiert.<sup>13,14</sup> Maximale Blutalkoholkonzentrationen werden durchschnittlich etwa 30-60 Minuten nach Trinkende erreicht, wenngleich in Abhängigkeit vieler Faktoren große interindividuelle Unterschiede in der Resorptionsgeschwindigkeit von Ethanol zu beobachten sind.<sup>13,15</sup>

Da die Resorption von Ethanol hauptsächlich aus dem Dünndarm erfolgt, ist die Geschwindigkeit der Magenentleerung für die Resorptionsgeschwindigkeit von oral verabreichtem Ethanol von großer Bedeutung.<sup>12,16,17</sup> Die Geschwindigkeit der Magenentleerung wird insbesondere durch den Füllungszustand des Magens zum Zeitpunkt des Alkoholkonsums beeinflusst. So führt die Einnahme einer Mahlzeit vor dem Konsum alkoholhaltiger Getränke durch eine Verzögerung der Magenentleerung zu einer verlangsamten Resorptionsgeschwindigkeit von Ethanol mit geringeren und später auftretenden maximalen Blutalkoholkonzentrationen.<sup>18-20</sup> Darüber hinaus können einige Medikamente,<sup>21-24</sup> der Konsum von Nikotin,<sup>25</sup> stattgehabte operative Eingriffe am Gastrointestinaltrakt,<sup>26,27</sup> die Trinkgeschwindigkeit sowie der Ethanolgehalt und die Zusammensetzung des konsumierten Getränks die Resorptionsgeschwindigkeit von Ethanol beeinflussen.<sup>28-32</sup>

Vielfach wird angenommen, dass Ethanol einem First-Pass-Metabolismus im Magen und/oder der Leber unterliegt, dessen Ausmaß und Relevanz insbesondere von der aufgenommenen Dosis und Resorptionsgeschwindigkeit abhängen sollen.<sup>16,23</sup> Angaben zur Bioverfügbarkeit von Ethanol nach oraler Einnahme schwanken stark und liegen zwischen 17 und 100%.<sup>33,34</sup>

### 2.1.2. Verteilung

Nach erfolgter Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt und Aufnahme in den Blutkreislauf verteilt sich Ethanol rasch im Gesamtkörperwasser. In stark durchbluteten Organen wie dem Gehirn oder der Niere stellt sich dabei schneller ein Verteilungsgleichgewicht ein als in schwächer durchbluteten Organen wie der Skelettmuskulatur.<sup>13,35,36</sup>

Nach Erreichen des Verteilungsgleichgewichtes hängt die Ethanolkonzentration in Geweben und Körperflüssigkeiten von ihrem relativen Wassergehalt ab.<sup>12</sup> Eine Bindung an Plasmaproteine findet nicht statt.<sup>15</sup>

Frauen weisen im Vergleich zu Männern einen höheren Anteil an wasserarmem Fettgewebe auf. Der Anteil des Gesamtkörperwassers am Körpergewicht macht daher bei normalgewichtigen Frauen etwa 50-55 % aus, bei normalgewichtigen Männern ist er höher und beträgt 55-60 %.<sup>16</sup> Das durchschnittliche Verteilungsvolumen von Ethanol wird mit etwa 0.6 Litern pro Kilogramm Körpergewicht (L/kg) für Frauen und 0.7 L/kg für Männer angegeben.<sup>13</sup> Das individuelle Verteilungsvolumen einer Person nimmt unmittelbar Einfluss auf die erzielten Blutalkoholkonzentrationen. Allgemein gilt, dass Personen mit geringem Körpergewicht bei Einnahme gleicher Mengen Ethanol höhere Blutalkoholkonzentrationen erreichen als schwerere Personen mit größerem Verteilungsvolumen.

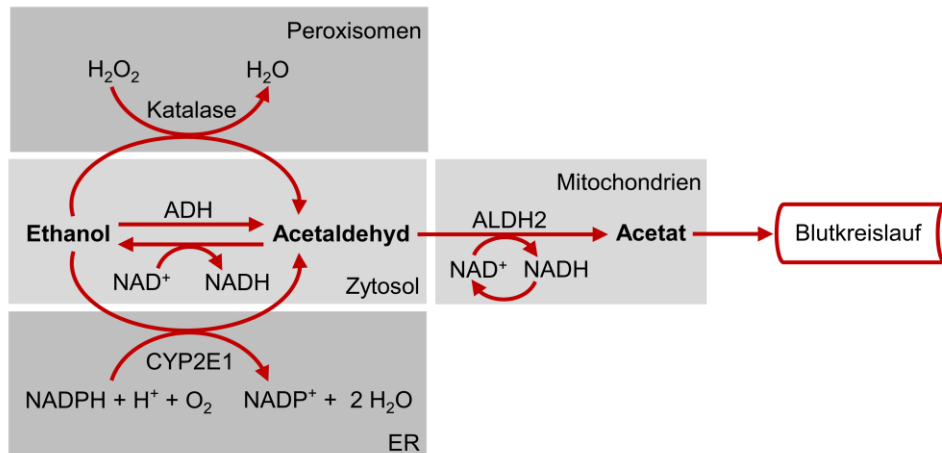
Neben dem Geschlecht wird das Verteilungsvolumen von Ethanol durch das Alter beeinflusst, da der Anteil des Gesamtkörperwassers am Körpergewicht im Laufe des Lebens durch natürliche Alterungsprozesse abnimmt.<sup>37</sup> Ältere Menschen erreichen daher nach Gabe der gleichen Menge Ethanol höhere Blutalkoholkonzentrationen als jüngere Personen.<sup>38-40</sup>

### **2.1.3. Metabolisierung und Elimination**

Die Elimination von Ethanol erfolgt größtenteils (> 90 %) in der Leber durch Oxidation zu Acetaldehyd.<sup>13</sup> In den Hepatozyten stehen drei Enzymsysteme für den oxidativen Abbau von Ethanol zur Verfügung (Abbildung 1).

Die mit Abstand wichtigste Rolle spielen im Zytosol der Hepatozyten lokalisierte Alkoholdehydrogenasen (ADH), die unter Beteiligung des Koenzyms NAD<sup>+</sup> Ethanol zu Acetaldehyd oxidieren.<sup>16,41</sup> Innerhalb der Alkoholdehydrogenasen unterscheidet man mehrere Isoenzyme, die von verschiedenen Genen kodiert werden. Basierend auf strukturellen und kinetischen Eigenschaften werden die existierenden Isoenzyme in fünf Klassen eingeteilt, wobei insbesondere Alkoholdehydrogenasen der Klasse 1 für den Abbau von Ethanol in der Leber relevant sind.<sup>42</sup> Alle Isoenzyme der Alkoholdehydrogenase sind Dimere aus zwei Polypeptidketten. Drei auf Chromosom 4 lokalisierte Gene (ADH1A, ADH1B und ADH1C) kodieren für alpha-, beta- und gamma-Untereinheiten der Klasse-1-ADH, aus denen sich Homo- und Heterodimere formen können.<sup>41,43</sup> Genetische Polymorphismen der Gene ADH1B und ADH1C nehmen Einfluss auf die Abbaugeschwindigkeit von Ethanol.

Beispielsweise führen die Allele ADH1B\*2 und ADH1B\*3 zu einer erhöhten Abbaugeschwindigkeit von Ethanol, wohingegen das Allel ADH1C\*2 mit einer herabgesetzten Eliminationskapazität assoziiert ist.<sup>43,44</sup>



**Abbildung 1.** Übersicht über die oxidativen Stoffwechselwege von Ethanol in der Leber. Neben den Alkoholdehydrogenasen (ADH) tragen sowohl das Cytochrom-P450-Enzym 2E1 (CYP2E1) und mit untergeordneter Bedeutung auch die in den Peroxisomen lokalisierte Katalase zum Abbau von Ethanol zu Acetaldehyd bei. Der Abbau von Acetaldehyd zu Acetat wird vornehmlich durch mitochondriale Aldehyddehydrogenasen der Klasse 2 (ALDH2) vermittelt. NAD, Nicotinamadenindinukleotid;  $H_2O_2$ , Wasserstoffperoxid; NADP, Nicotinamadenindinukleotidphosphat; ER, endoplasmatisches Retikulum. Angelehnt an Zakhari.<sup>41</sup>

Isoenzyme der Alkoholdehydrogenase finden sich darüber hinaus unter anderem in der Magenschleimhaut, wo sie von einigen Autoren für einen Teil des etwaigen First-Pass-Metabolismus von Ethanol verantwortlich gemacht werden.<sup>42,45</sup>

Zusätzlich zu den Alkoholdehydrogenasen sind nachrangig das Cytochrom-P450-Enzym 2E1 (CYP2E1) und mit geringer Bedeutung auch die in Peroxisomen vorkommende Katalase an der hepatischen Metabolisierung von Ethanol zu Acetaldehyd beteiligt.<sup>16,41</sup> CYP2E1 ist in der Membran des endoplasmatischen Retikulums der Hepatozyten lokalisiert und trägt bei niedrigen bis moderaten Blutalkoholkonzentrationen zu etwa 10% zum Abbau von Ethanol in der Leber bei. Im Vergleich zu den Alkoholdehydrogenasen der Klasse 1 ( $K_m$  0.05-0.1 g/L) weist CYP2E1 ( $K_m$  0.6-0.8 g/L) eine geringere Affinität zu Ethanol auf. Mit steigenden Blutalkoholkonzentrationen nimmt die Bedeutung des CYP2E1 Enzymsystems am Alkoholabbau daher zu.<sup>16,46</sup> Darüber hinaus führt chronischer Alkoholkonsum zu einer Induktion von CYP2E1. Nach Zeiten andauernden Konsums können 10- bis 20-fache Aktivitätssteigerung von CYP2E1 beobachtet werden.<sup>46-48</sup>

Das bei der Oxidation von Ethanol erzeugte toxische Acetaldehyd wird in der Leber durch Aldehyddehydrogenasen (ALDH) weiter zu Acetat oxidiert, welches in peripheren Organen und Geweben über den Citratzyklus in die Endprodukte Wasser und Kohlendioxid verstoffwechselt wird.<sup>16,42</sup> In Analogie zu den Alkoholdehydrogenasen sind auch für die Aldehyddehydrogenasen verschiedene Isoenzyme beschrieben, die in Klassen eingeteilt werden. Für den Metabolismus von Ethanol sind vor allem die in Mitochondrien vorkommenden Aldehyddehydrogenasen der Klasse 2 (ALDH2) relevant.<sup>41</sup>

Weniger als 10 % des aufgenommenen Ethanols werden unverändert über die Atemluft, den Urin und den Schweiß ausgeschieden.<sup>16</sup> Etwa 0.1-0.2 % der aufgenommenen Dosis durchlaufen nicht-oxidative Phase-II-Konjugationsreaktionen. Ergebnis dieser Reaktionen sind vornehmlich Ethylglucuronid und Ethylsulfat, die über den Urin ausgeschieden werden. Weitere Metaboliten sind Fettsäureethylester sowie Phosphatidylethanol. Die Endprodukte des nicht-oxidativen Stoffwechsels von Ethanol werden in der klinischen und forensischen Toxikologie als direkte Marker für Alkoholkonsum verwendet.<sup>13,16</sup>

Der Abbau von Ethanol wird durch viele Faktoren beeinflusst. Hierzu zählen insbesondere die Einnahme einer Mahlzeit vor oder während des Konsums von Ethanol,<sup>19,20,49</sup> genetische Polymorphismen der Alkohol- und Aldehyddehydrogenasen<sup>43,44,50</sup> sowie das Geschlecht und die Trinkgewohnheiten der konsumierenden Person.<sup>14,51-54</sup>

#### **2.1.4. Nichtlineare Pharmakokinetik von Ethanol**

Insgesamt betrachtet folgt die hepatische Elimination von Ethanol einer dosisabhängigen Kinetik, die sich mithilfe der Michaelis-Menten-Gleichung beschreiben lässt:

$$-\frac{\Delta C}{\Delta t} = \frac{V_{max} \times C}{K_m + C}$$

Der Konzentrationsabfall von Ethanol ergibt sich demnach aus der maximalen Reaktions- bzw. Eliminationsgeschwindigkeit ( $V_{max}$ ), der Michaelis-Menten-Konstante ( $K_m$ ), sowie der jeweiligen Konzentration von Ethanol ( $C$ ).  $K_m$  gibt die Blutalkoholkonzentration an, bei der die Elimination von Ethanol mit halbmaximaler Geschwindigkeit abläuft.<sup>13,55</sup>

Bereits nach Einnahme üblicher Dosen kommt es ab Blutalkoholkonzentrationen von 0.1 bis 0.2 g/L zur Sättigung eines Großteils der für den Abbau von Ethanol verantwortlichen hepatischen Alkoholdehydrogenasen der Klasse I ( $K_m$  0.05-0.1 g/L). Dies führt dazu, dass pro Zeiteinheit eine konstante, von der jeweiligen Blutalkoholkonzentration unabhängige, Menge Ethanol eliminiert wird (Eliminationskinetik 0. Ordnung).<sup>13,16</sup>

Innerhalb einer Stunde können von einer erwachsenen Person maximal etwa 7-10 g Ethanol abgebaut werden.<sup>15,56</sup> Pro Stunde sinkt die Blutalkoholkonzentration dabei um etwa 0.1 bis 0.2 g/L ab.<sup>16</sup> Steigerungen (Senkungen) der Dosis führen bei geltender Kinetik 0. Ordnung zu einem überproportionalen Anstieg (Abfall) der Exposition zu Ethanol, bzw. der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (Area under the curve, AUC). Ab Blutalkoholkonzentrationen von 0.1-0.2 g/L besteht somit ein nichtlineares Verhältnis zwischen der applizierten Menge Ethanol und der AUC. Infolgedessen führen Änderungen der Resorptionsgeschwindigkeit und Infusionsrate von Ethanol bei konstanter Bioverfügbarkeit ebenfalls zu Veränderungen der AUC.<sup>57,58</sup>

Nach Erreichen von Blutalkoholkonzentrationen unter 0.1 bis 0.2 g/L liegt keine Sättigung der hepatischen Alkoholdehydrogenasen mehr vor. Die Eliminationsgeschwindigkeit von Ethanol hängt nun direkt von der jeweiligen Blutalkoholkonzentration ab (Eliminationskinetik 1. Ordnung).<sup>13</sup>

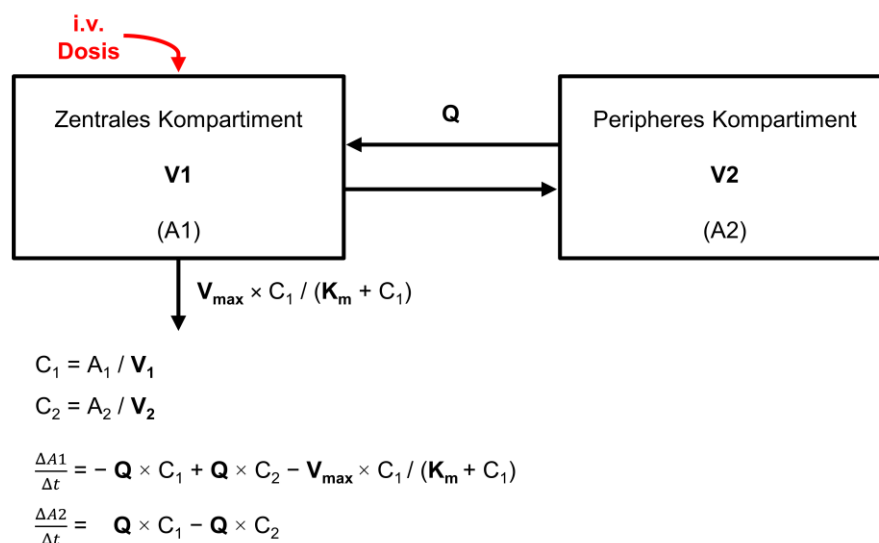
## **2.2 Pharmakokinetische Datenanalyse**

### **2.2.1. Kompartimentelle vs. nicht-kompartimentelle Methoden**

Ziel der pharmakokinetischen Datenanalyse ist es, aus beobachteten Konzentrations-Zeit-Profilen einer Substanz pharmakokinetische Parameter abzuleiten, anhand derer sich die Prozesse der Resorption, Verteilung, Metabolisierung und Elimination quantitativ beschreiben lassen. Hierfür können verschiedene Methoden angewendet werden, wobei grundsätzlich zwischen kompartimentellen und nicht-kompartimentellen Analysemethoden unterschieden werden kann:

Bei der nicht-kompartimentellen Datenanalyse handelt es sich um eine primär beschreibende Auswertung individueller Konzentration-Zeit-Profile. Zunächst werden einzelne Kenngrößen wie die maximal erreichte Blut- bzw. Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ), die Zeit bis zum Erreichen der Maximalkonzentration ( $t_{max}$ ), die Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) sowie die AUC direkt aus beobachteten Konzentrations-Zeit-Profilen entnommen oder durch einfache Berechnungen bestimmt. Anschließend lassen sich mithilfe von Formeln weitere individuelle pharmakokinetische Parameter ermitteln. Für die jeweiligen Parameter können darüber hinaus Mittelwerte und Standardabweichungen innerhalb der Studienpopulation bestimmt werden. Nicht-kompartimentelle Analysemethoden werden hauptsächlich zur Auswertung pharmakokinetischer Studien angewendet, bei denen nach einem festgelegten Schema eine größere Anzahl an Proben pro Individuum entnommen wurde.<sup>59,60</sup>

Die kompartmentelle Datenanalyse beschreibt beobachtete Konzentrations-Zeit-Profile auf Grundlage eines mathematisch-statistischen Modells. Der menschliche Körper wird dabei in verschiedene Verteilungsräume (=Kompartimente) eingeteilt, die miteinander in Verbindung stehen und in denen die betrachtete Substanz jeweils homogen verteilt vorliegt. Kompartimente sind kinetisch einheitliche Verteilungsräume, die nicht notwendigerweise ein physiologisches Korrelat aufweisen müssen. Mithilfe von in Differentialgleichungen implementierten pharmakokinetischen Parametern wird der Transfer der betrachteten Substanz zwischen den einzelnen Kompartimenten und der Umgebung als Funktion der Zeit beschrieben. Abbildung 2 zeigt beispielhaft den Aufbau eines typischen Zwei-Kompartiment-Modells mit dazugehörigem Differentialgleichungssystem nach intravenöser Applikation einer Substanz mit nichtlinearer Eliminationskinetik. Die kompartmentelle Datenanalyse kommt insbesondere dann zum Einsatz, wenn nur eine geringe Anzahl an Proben pro Individuum vorliegt oder Daten mehrerer Studien mit unterschiedlichen Studiendesigns gemeinsam ausgewertet werden sollen. Verglichen mit einer rein deskriptiven Analyse kann durch die kompartmentelle Datenanalyse darüber hinaus ein besseres Verständnis über die zugrundeliegenden pharmakokinetischen Prozesse gewonnen werden.<sup>61,62</sup>



**Abbildung 2.** Struktur eines Zwei-Kompartiment-Modells einer Substanz mit nichtlinearer Eliminationskinetik und dazugehörigem Differentialgleichungssystem. Nach intravenöser Applikation in das zentrale Kompartiment (=Kompartiment 1) wird die Substanz in ein peripheres Kompartiment (=Kompartiment 2) verteilt. A1 und A2 beschreiben die Mengen der Substanz, die sich zum Zeitpunkt t in Kompartiment 1 bzw. Kompartiment 2 befinden. Die Elimination der Substanz erfolgt aus dem zentralen Kompartiment. Mithilfe pharmakokinetischer Parameter (V1, V2, Q, Vmax, Km) wird der Transport der verabreichten Substanz zwischen den Kompartimenten als Funktion der Zeit beschrieben. V1, Verteilungsvolumen im zentralen Kompartiment; C1, Konzentration der Substanz in Kompartiment 1 zum Zeitpunkt t; V2, Verteilungsvolumen im peripheren Kompartiment; C2, Konzentration der Substanz in Kompartiment 2 zum Zeitpunkt t; Q, interkompartimentelle Clearance; Vmax, maximale Eliminationsgeschwindigkeit; Km, Michaelis-Menten-Konstante.

## 2.2.2. Populationspharmakokinetische Datenanalyse

Populationspharmakokinetische Methoden lassen sich der kompartmentellen Datenanalyse zuordnen. Nach Gabe einer Substanz und Aufnahme in den menschlichen Körper unterscheiden sich die beobachteten Konzentrations-Zeit-Profile teilweise erheblich zwischen den Individuen einer Studienpopulation. Die populationspharmakokinetische Datenanalyse erlaubt es, die dabei beobachtete Variabilität mithilfe mathematisch-statistischer Methoden zu quantifizieren. Darüber hinaus können probanden- bzw. studienspezifische Faktoren (Kovariaten) untersucht werden, die Einfluss auf die Pharmakokinetik der betrachteten Substanz nehmen und damit einen Teil der beobachteten Variabilität innerhalb der Studienpopulation erklären können. Zu den untersuchten Kovariaten zählen beispielsweise das Geschlecht, Körpergewicht und Alter der StudienteilnehmerInnen oder genetische Polymorphismen der metabolisierenden Enzyme.<sup>63</sup>

Als Goldstandard zur Bestimmung pharmakokinetischer Parameter im Rahmen der populationspharmakokinetischen Datenanalyse haben sich nichtlineare Regressionsmethoden unter Berücksichtigung gemischter Effekte („non-linear mixed effects modeling“) etabliert. Dabei können für die Population typische pharmakokinetische Parameter („fixed effects“, z.B. die mittlere maximale Eliminationsgeschwindigkeit oder das mittlere Verteilungsvolumen) mitsamt ihrer Variabilität („random effects“, z.B. die interindividuelle Variabilität der maximalen Eliminationsgeschwindigkeit oder des Verteilungsvolumens) bzw. ihrer Verteilung innerhalb der Studienpopulation ohne vorherige Kenntnis der individuellen pharmakokinetischen Parameter geschätzt werden. Aus den so gewonnenen typischen Populationsparametern können im Anschluss individuelle pharmakokinetische Parameter berechnet werden.<sup>63,64</sup>

Populationspharmakokinetische Modelle setzen sich im Allgemeinen aus drei Komponenten zusammen.<sup>63,65</sup>

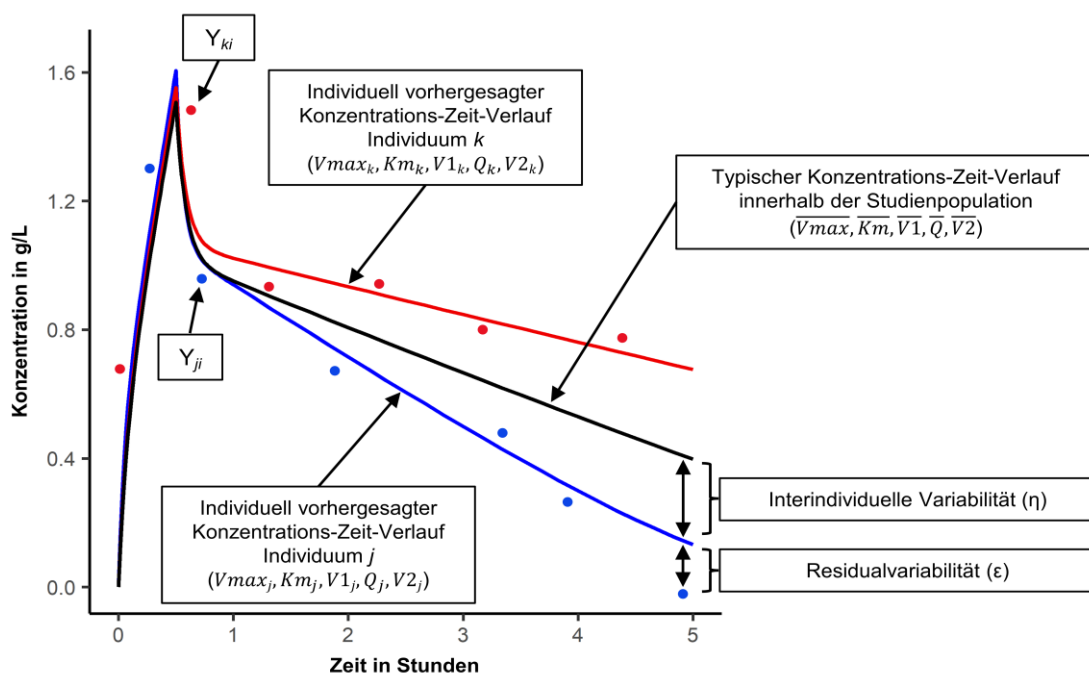
1. Das Strukturmodell beschreibt den typischen Zeitverlauf der beobachteten Konzentrationen innerhalb der Population als Funktion der pharmakokinetischen Parameter (z.B. der maximalen Eliminationsgeschwindigkeit, der Michaelis-Menten-Konstante und des Verteilungsvolumens).
2. Das statistische Modell beschreibt die Variabilität der beobachteten Konzentrations-Zeit-Profile durch Schätzung der zufälligen Effekte („random effects“), wobei zwischen drei Arten zufälliger Effekte unterschieden wird:



*Interindividuelle Variabilität:* Die interindividuelle Variabilität beschreibt die Variabilität zwischen Individuen einer Studienpopulation.

*Interoccasion Variabilität:* Die interoccasion Variabilität beschreibt die Variabilität zwischen verschiedenen Studienphasen („occasions“) bzw. Applikationen.

*Residualvariabilität:* Als Residualvariabilität (auch: intraindividuelle Variabilität) wird der Anteil der Gesamtvariabilität zusammengefasst, der sich nicht durch die interindividuelle oder interoccasion Variabilität erklären lässt. Die Residualvariabilität ergibt sich aus der Differenz der durch das Modell vorhergesagten und tatsächlich beobachteten Konzentrationen für das einzelne Individuum. Als Ursache der Abweichungen kommen beispielsweise Ungenauigkeiten bei der Blutentnahme, falsche Dokumentation, analytische Messfehler oder Missspezifikationen des pharmakokinetischen Modells in Betracht (siehe Abbildung 3).



**Abbildung 3.** Grafische Illustration des statistischen Modells im Falle eines Zwei-Kompartiment-Modells nach einmaliger intravenöser Applikation einer Substanz mit nichtlinearer Eliminationskinetik für die Individuen k und j.  $Y_{ki}$  bzw.  $Y_{ji}$  bezeichnen die i-te beobachtete Konzentration des Individuums k bzw. j. Die Schätzwerte der typischen pharmakokinetischen Parameter bestimmen den Verlauf des typischen Konzentrations-Zeit-Profiles innerhalb der Studienpopulation. Die individuell vorhergesagten Konzentrations-Zeit-Profile ergeben sich als Funktion der individuellen pharmakokinetischen Parameter.  $V_{max}$ , maximale Eliminationsgeschwindigkeit;  $K_m$ , Michaelis-Menten-Konstante;  $V_1$ , Verteilungsvolumen im zentralen Kompartiment;  $Q$ , interkompartimentelle Clearance;  $V_2$ , Verteilungsvolumen im peripheren Kompartiment. Angelehnt an Yin et al.<sup>63</sup>

3. Das Kovariatenmodell (optional) beschreibt den Effekt probanden- und studienspezifischer Einflussfaktoren (z.B. Geschlecht, Körpergewicht, Alter oder genetische Polymorphismen) auf die pharmakokinetischen Parameter. Hierdurch lässt sich ein Teil der beobachteten interindividuellen Variabilität erklären.

Aus den typischen Populationsschätzwerten können unter Berücksichtigung der interindividuellen Variabilität individuelle pharmakokinetische Parameter gewonnen werden:

$$Vmax_j = \overline{Vmax} \times e^{\eta_j^{Vmax}}$$

Die maximale Eliminationsgeschwindigkeit für Individuum j ( $Vmax_j$ ) ergibt sich demnach aus dem typischen Populationsschätzwert für  $V_{max}$  ( $\overline{Vmax}$ ; auch als  $\theta_{Vmax}$  bezeichnet) und der interindividuellen Variabilität ( $\eta_j^{Vmax}$ ), wobei angenommen wird, dass  $\eta_j$  normalverteilt mit einem Mittelwert von 0 und einer Varianz von  $\omega^2$  vorliegt.

Die Residualvariabilität quantifiziert die Abweichungen zwischen den individuell vorhergesagten und tatsächlich beobachteten Konzentrationen. Sie kann auf verschiedene Weisen modelliert werden:

1. Additives Fehlermodell:  $Y_{ji} = F_{ji} + \varepsilon_{ji}$
2. Proportionales Fehlermodell:  $Y_{ji} = F_{ji} \times (1 + \varepsilon_{ji})$
3. Kombiniertes Fehlermodell:  $Y_{ji} = F_{ji} \times (1 + \varepsilon_{ji}^1) + \varepsilon_{ji}^2$

$Y_{ji}$  bezeichnet die i-te beobachtete Konzentration des j-ten Individuums, während  $F_{ji}$  die korrespondierende Modellvorhersage darstellt und  $\varepsilon_{ji}$  die dazugehörige Residualvariabilität beschreibt. Die Residualvariabilität  $\varepsilon$  ist normalverteilt mit einem Mittelwert von 0 und einer Varianz von  $\sigma^2$ .<sup>63,65</sup>

Zusammenfassend ergibt sich die i-te beobachtete Konzentration des j-ten Individuums unter Annahme eines additiven Fehlermodells als Funktion der unabhängigen Variablen  $x_{ji}$  (z.B. Zeit und verabreichte Dosis), der typischen Populationsschätzwerte ( $\theta$ ), der interindividuellen Variabilität ( $\eta_j$ ) sowie der Residualvariabilität ( $\varepsilon_{ji}$ ):<sup>66,67</sup>

$$Y_{ji} = f(x_{ji}, \theta, \eta_j) + \varepsilon_{ji}$$

Zur Bestimmung der Modellparameter wird die Maximum-Likelihood-Methode angewendet. Als finale Schätzwerte der Modellparameter werden aus der Menge aller möglichen Parameterwerte diejenigen ausgewählt, welche die beobachteten Konzentrations-Zeit-Profile am plausibelsten erscheinen lassen. In der vorliegenden Arbeit wurde zur populationspharmakokinetischen Datenanalyse das Softwarepaket NONMEM 7.5.0 (Icon Development Solutions, Ellicott City, MD, USA) eingesetzt. NONMEM verwendet als Zielfunktion zur Schätzung der Modellparameter den mit minus 2 multiplizierten Logarithmus der Likelihood-Funktion:

$$-2 \times \text{Log} [\text{Likelihood}]$$

Eine Minimierung des Wertes der Zielfunktion in NONMEM (OFV, „Objective function value“) entspricht somit einer Maximierung der Likelihood-Funktion.<sup>62,63</sup>

Zur Beschreibung der beobachteten Daten werden im Verlauf der Modellentwicklung verschiedene Modelle getestet. Zum Vergleich der Anpassungsgüte unterschiedlicher Modelle und zur Auswahl des besten Modells werden folgende Evaluationskriterien verwendet:

1. In einem ersten Schritt werden die finalen Schätzwerte aller Modelle auf ihre klinische und physiologische Plausibilität überprüft.
2. Geschachtelte Modelle („nested models“) werden anhand des OFV verglichen. Beim Vergleich zweier geschachtelter Modelle wird ein um mindestens 3.84 Punkte geringerer OFV als statistisch signifikant besser angesehen ( $p < 0.05$ ). Nicht geschachtelte Modelle („non-nested models“) werden anhand des Akaike-Informationskriteriums (AIC) verglichen, das sich wie folgt berechnen lässt:  $AIC = OFV + 2 \cdot N_p$ , wobei  $N_p$  die Anzahl der verwendeten Modellparameter angibt.<sup>65</sup>
3. Nichtparametrische Bootstrapping-Verfahren werden genutzt, um 95%-Konfidenzintervalle und Standardfehler der Modellparameter zu bestimmen. Dabei werden durch Ziehen mit Zurücklegen neue Datensätze in der Größe des Originaldatensatzes erzeugt. Die so generierten Datensätze enthalten insgesamt die gleiche Anzahl an Individuen wie der Originaldatensatz, allerdings ist es möglich, dass bestimmte Individuen in den einzelnen Replikaten gar nicht, oder aber mehrfach vertreten sind. Für jeden der meist 500-2000 neu generierten Datensätze wird die Parameterschätzung auf Basis des zu evaluierenden Modells wiederholt. Große Abweichungen zwischen den finalen Schätzwerten des Modells und dem jeweiligen Median der Bootstrap-Schätzwerte und sehr breite 95%-

Konfidenzintervalle sprechen für eine Missspezifikation bzw. Überparametrisierung des evaluierten Modells.<sup>68</sup>

4. „Goodness-of-fit“-Plots dienen der grafischen Beurteilung der Anpassungsgüte mithilfe von Streudiagrammen. Die beobachteten Konzentrationen werden gegen die durch das Modell vorhergesagten individuellen (IPRED, „individual predicted concentrations“) und typischen Konzentrationen (PRED, „population predicted concentrations“) abgetragen. Darüber hinaus werden gewichtete Residuen (CWRES, „conditional weighted residuals“) gegen die vorhergesagten typischen Konzentrationen und die Zeit abgetragen. Für eine gute Anpassungsgüte sprechen Konzentrationen bzw. gewichtete Residuen, die gleichmäßig und zufällig um die Identitätslinie (Ursprungsgeraden mit der Steigung 1) bzw. um null verteilt sind.<sup>69</sup>
5. Als weiteres Instrument der grafischen Modellevaluierung stehen sogenannte „Visual predictive checks“ zur Verfügung, die insbesondere zur Beurteilung der Vorhersagekraft von Modellen angewendet werden. Basierend auf den finalen Schätzwerten des populationspharmakokinetischen Modells werden für jedes Individuum der Studienpopulation weitere Konzentrations-Zeit-Profile simuliert. Die simulierten Datensätze werden anschließend aggregiert, grafisch aufbereitet und mit den beobachteten Daten verglichen.<sup>70</sup>

### 2.3 Fragestellung und Ziel der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit sollen bestimmte Aspekte der Pharmakokinetik von Ethanol mithilfe populationspharmakokinetischer Methoden untersucht bzw. reevaluiert werden. Zu diesem Zweck wurden retrospektiv Daten aus drei publizierten Studien von Jones,<sup>71</sup> Hahn et al.<sup>72</sup> und Ammon et al.<sup>73</sup> nach oraler, intravenöser und intraduodener Applikation von Ethanol erhoben.


Im Einzelnen sollen folgende Fragestellungen und Ziele verfolgt werden:

- Zunächst soll für jede Studie ein separates populationspharmakokinetisches Modell zur Beschreibung der beobachteten Blutalkoholkonzentrationen entwickelt werden. So sollen Schätzwerte für typische pharmakokinetische Parameter von Ethanol mitsamt ihrer Variabilität innerhalb der Studienpopulation gewonnen werden. Darüber hinaus sollen vorhandene Kovariaten hinsichtlich ihres Effektes auf die typischen pharmakokinetischen Parameter von Ethanol untersucht und quantifiziert werden.
- In vielen Studien konnte gezeigt werden, dass die Einnahme einer Mahlzeit vor oder während des Konsums von Ethanol zu geringeren maximalen Blutalkoholkonzentrationen und zu einer schnelleren Elimination von Ethanol aus dem Körper führt.<sup>18-20,49,74</sup> Zum Großteil befassten sich diese Studien dabei mit einem einzelnen Aspekt der Wirkung von Nahrungsaufnahme auf die Pharmakokinetik von Ethanol. In einer gemeinsamen Auswertung aller Studien soll daher anschließend der Effekt von Nahrungsaufnahme auf die Resorptions- und Eliminationsgeschwindigkeit von Ethanol in einem kombinierten Modell gemeinsam dargestellt und quantifiziert werden.
- Angaben zum Ausmaß und zur Relevanz des First-Pass-Metabolismus von Ethanol schwanken stark (vgl. Kapitel 2.1). Anhand modellbasierter Simulationen soll untersucht werden, in welchem Ausmaß Veränderungen der Exposition zu Ethanol allein auf einer Änderung der Resorptionsgeschwindigkeit bzw. Infusionsrate bei geltender Eliminationskinetik 0. Ordnung beruhen. Hierdurch sollen Anhaltspunkte dafür gewonnen werden, ob der First-Pass-Metabolismus von Ethanol relevant ist, oder ob Ergebnisse früherer Studien, die auf einen ausgeprägten First-Pass-Metabolismus von Ethanol hindeuten, hauptsächlich auf eine inkorrekte Verwendung von AUC-Vergleichen zur Bestimmung der Bioverfügbarkeit von Ethanol bei geltender Eliminationskinetik 0. Ordnung zurückzuführen sein könnten.

### **3. Publikation**

# Population Pharmacokinetics as a Tool to Reevaluate the Complex Disposition of Ethanol in the Fed and Fasted States

The Journal of Clinical Pharmacology  
 2023, 63(6) 681–694  
 © 2023 The Authors. *The Journal of Clinical Pharmacology* published by Wiley Periodicals LLC on behalf of American College of Clinical Pharmacology.  
 DOI: 10.1002/jcph.2205

Sören Büsker<sup>1</sup> , Alan Wayne Jones, PhD<sup>2</sup>, Robert G. Hahn, MD, PhD<sup>3</sup>, Max Taubert, MD<sup>1</sup>, Ulrich Klotz, PhD<sup>4</sup>, Matthias Schwab, MD<sup>4,5</sup>, and Uwe Fuhr, MD<sup>1</sup>

## Abstract

The pharmacokinetics (PK) of ethanol are important in pharmacology and therapeutics because of potential drug-alcohol interactions as well as in forensic science when alcohol-related crimes are investigated. The PK of ethanol have been extensively studied since the 1930s, although some issues remain unresolved, such as the significance of first-pass metabolism, whether zero-order kinetics apply, and the effects of food on bioavailability. We took advantage of nonlinear mixed-effects modeling to describe blood-alcohol concentration (BAC) profiles derived from 3 published clinical studies involving oral, intraduodenal, and intravenous administration of ethanol with and without food. The overall data set included 1510 BACs derived from 72 healthy subjects (60 men, 12 women) aged between 20 and 60 years. Two-compartment models with first-order absorption and Michaelis-Menten elimination kinetics adequately described the BAC profiles. Food intake had 2 separate effects: It reduced the absorption rate constant and accelerated the maximum elimination rate. Estimates of the maximum elimination rate (fasted) and the food effect (as a factor) were 6.31 g/h (95%CI, 6.04–6.59 g/h) and 1.39-fold (95%CI, 1.33–1.46-fold), respectively. Simulations showed that the area under the BAC-time curve (AUC) was smaller with lower input rate of ethanol, irrespective of any first-pass metabolism. The AUC from time 0 to 10 hours for a 75-kg subject was 2.34 g • h/L (fed) and 3.83 g • h/L (fasted) after an oral dose of 45 g ethanol. This difference was mainly attributable to the food effect on ethanol elimination and depended less on the absorption rate. Our new approach to explain the complex human PK of ethanol may help when BAC predictions are made in clinical pharmacology and forensic medicine.

## Keywords

covariate analysis, ethanol, food effect, modeling and simulation, pharmacokinetics and drug metabolism, population pharmacokinetics

Ethanol (alcohol) is one of the most widely used recreational drugs in the world, and excessive drinking and drunkenness have a major impact on public health and human behavior.<sup>1,2</sup> The pharmacokinetics (PK) of ethanol are important to understand from both theoretical and practical viewpoints, especially in forensic science and legal medicine, because many crimes are committed when people are under the influence of alcohol.

After oral intake, ethanol is rapidly and completely absorbed from the gastrointestinal tract, and the maximum blood alcohol concentration (BAC) is usually reached by 30–60 minutes after intake.<sup>3</sup> Thereafter, absorbed ethanol is distributed into the total body water (TBW) compartment, and the average volume of distribution ( $V_d$ ) for men is  $\approx 0.7$  L/kg, compared with  $\approx 0.6$  L/kg for women.<sup>4</sup>

Ethanol is presumed to undergo some first-pass metabolism in the stomach and/or the liver, with extent and relevance depending on the ingested dose, fed-fasted state, and the rate of absorption.<sup>5,6</sup> Reported bioavailability of oral ethanol ranges between 17% and 100%.<sup>7,8</sup>

Ethanol is primarily eliminated by hepatic oxidative metabolism to acetaldehyde (>90%), mainly mediated

<sup>1</sup>Department I of Pharmacology, Center for Pharmacology, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, University of Cologne, Cologne, Germany

<sup>2</sup>Department of Clinical Chemistry and Pharmacology, Linköping University, Linköping, Sweden

<sup>3</sup>Research Unit, Södertälje Hospital, Södertälje, and Karolinska Institutet at Danderyds Hospital (KIDS), Stockholm, Sweden

<sup>4</sup>Dr. Margarete Fischer-Bosch-Institute of Clinical Pharmacology, Stuttgart, Baden-Württemberg, Germany

<sup>5</sup>Departments of Clinical Pharmacology, and of Pharmacy and Biochemistry, University Hospital Tübingen, Tübingen, Baden-Württemberg, Germany

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

Submitted for publication 24 October 2022; accepted 8 January 2023.

## Corresponding Author:

Sören Büsker, Department I of Pharmacology, Center for Pharmacology, Faculty of Medicine, and University Hospital Cologne, Gleueler Str 24, 50931 Cologne, Germany  
 Email: sbueske3@smail.uni-koeln.de

by class I alcohol dehydrogenases (ADHs). The cytochrome P450 (CYP) enzyme CYP2E1 also contributes to the hepatic metabolism of ethanol to acetaldehyde, especially after periods of chronic drinking and when high BACs are reached.<sup>4,9</sup>

Less than 10% of the dose gets excreted unchanged in breath, urine, and sweat.<sup>4</sup> There is a general consensus that overall hepatic metabolism of ethanol in humans is reflected by dose-dependent mixed-order Michaelis-Menten elimination kinetics, because the ADH enzyme is saturated at BAC >0.15–0.2 g/L.<sup>3,4</sup> The maximum elimination rate ( $V_{\max}$ ) of ethanol is reported to reach about 8.5 g/h in a typical White adult.<sup>3</sup>

There are both inter- and intraindividual variations in rates of ethanol metabolism and other PK parameters. Respective covariates reported in the literature include sex, descriptors of body mass such as body weight (BW) or body mass index (BMI), route of ethanol administration, the dose ingested, the person's drinking habits (habituation), and speed of drinking, as well as the intake of food.<sup>4,6,10–15</sup> Finally, polymorphisms in the genes encoding the various ADHs and aldehyde dehydrogenases lead to different kinetic properties of the enzymes and hence to differences in the PK of ethanol.<sup>12,15</sup>

It has been known since the 1930s that drinking alcohol after a meal has a major influence on the shape of BAC profiles.<sup>16</sup> Food intake leads to a lower peak BAC and a later occurring maximum BAC ( $C_{\max}$ ) compared with drinking the same dose on an empty stomach.<sup>6,17,18</sup> The area under the BAC-time curve (AUC) is smaller in the fed state, and the time to eliminate the administered dose is shorter when ethanol is consumed after a meal.<sup>19–21</sup>

In the present analysis, we took advantage of non-linear mixed-effects modeling and applied this to the evaluation of BAC profiles derived from 3 published clinical studies. Our aim was to develop a population PK model for use in evaluating BAC profiles of ethanol and important covariates, with special emphasis on the effect of food intake.

We have updated the traditional method of evaluating BAC profiles, which assumes zero-order kinetics, to include a consideration of mixed-order kinetics and enzyme saturation. This new PK model of ethanol allows making quantitative estimates of the underlying PK parameters and simulation of BAC versus time profiles depending on covariates, such as mode of administration and fed versus fasted state.

## Methods

### Data Sets and Study Design

BAC profiles derived from 3 published clinical studies performed by Jones,<sup>22</sup> Hahn et al,<sup>23</sup> and Ammon et al<sup>24</sup>

were reevaluated using population PK modeling. The studies were conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and the local regulatory and ethical requirements. Informed consent was obtained from all volunteers.

Primary data were still available for all 3 clinical trials, which allowed for the retrospective population PK analysis. The studies were performed under strictly controlled drinking conditions in a sufficiently large number of volunteers. In all studies, ethanol was administered at doses with relevant pharmacodynamic effects ( $\geq 0.3$  g/kg) to healthy subjects who were classified as moderate drinkers. The studies used different routes of ethanol administration (oral, intravenous, and intraduodenal) with or without prior intake of food and after eating a meal during the time course of the study. Blood sampling schedules were appropriate to cover the absorption, distribution, and elimination phases of ethanol metabolism. A summary of the different study designs and demographic characteristics of the subjects included in each study is shown in Table 1.

In contrast to the studies performed by Jones<sup>22</sup> and Hahn et al,<sup>23</sup> numerical data were no longer available for the study performed by Ammon et al.<sup>24</sup> GetData Graph Digitizer 2.26 (<http://getdata-graph-digitizer.com/>) was used to extract observed BAC profiles from graphs in the original publication. Extracted molar concentrations for unlabeled ( $d_0$ ) and deuterium ( $d_3$ )-labeled ethanol were both converted to g/L  $d_0$ -ethanol to ensure comparability between the data sets. Information on administered ethanol doses, BW, and sex were also taken directly from the original publication.

Pooling the data resulted in a combined data set of 1510 ethanol concentrations (432 capillary and 1078 venous samples) from 72 healthy subjects (60 men, 12 women) between 20 and 60 years after oral, intraduodenal, and intravenous administration of ethanol in the fed and fasted state.

### Population PK Analysis

**Software.** NONMEM 7.5.0 (ICON plc, Dublin, Ireland), Perl speaks NONMEM (PsN 5.2.6), Pirana 2.9.9 (Certara, Princeton, New Jersey), and R version 4.0.3 (<https://www.r-project.org/>) were used for data analysis and presentation. The first-order conditional estimation method with interaction was used throughout model building.

**Pharmacokinetic Model Development.** Separate population PK models were built for each study, followed by a joint analysis of the combined data set. Structural 1-, 2-, and 3-compartment models with first-order, zero-order, and Michaelis-Menten elimination kinetics were evaluated. To describe the absorption process, first-, zero-, and parallel zero- and



**Table 1.** Study Designs and Demographic Characteristics

	Jones	Hahn et al	Ammon et al
No. of subjects (male/female)	48 (48/0)	12 (6/6)	12 (6/6)
No. of samples	432	456	622
Route of administration	PO	IV	First occasion: IV + PO/ID Second occasion: IV+ ID/PO <sup>b</sup>
Ethanol dose	0.68 g/kg in equally divided portions within 20 minutes	2 × 0.4 g/kg over 45 minutes	0.3 g/kg d <sub>0</sub> - and 0.3 g/kg d <sub>3</sub> -ethanol concomitantly on each occasion <sup>c</sup> IV infusion over 60 minutes; ID infusion over 30 min; oral administration over 20 min
Food intake during the study	Administration in the fasted state; a meal was served after 5 h	Subjects received 2 infusions of the same dose on the same day, of which 1 was preceded by a meal	Administration on both occasions in the fed state 30 min after intake of a standardized lunch
Sample type	Capillary blood	Venous blood	Venous blood
Ethanol quantification (LLOQ)	Automated enzymatic method using ADH and NAD <sup>+</sup> (NA)	Headspace gas chromatography (NA)	Gas chromatography/mass spectrometry (0.0023 g/L)
Sampling times after start of administration	0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, and 7 h	0 (before dosing), 5, 10, 15, 30, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, and 90 min, and at 1.75, 2, 2.25, 2.5, 2.75, 3, 3.67 <sup>d</sup> , 4 <sup>d</sup> h	0 (before dosing), 10, 20, 30, 45, 60, 75, and 90 min, and at 2, 2.5, 3, 4, 5, 6 h
Demographic characteristics <sup>a</sup>			
Age (y)	39 (20-60)	36 (21-50)	NA (24-52)
Weight (kg)	80.25 (61-100)	75.95 (59-97)	68 (47-87)
Height (cm)	182 (170-191)	172 (157-194)	NA

ADH, alcohol dehydrogenase; LLOQ, lower limit of quantification; NA, not available; NAD<sup>+</sup>, nicotinamide adenine dinucleotide.

<sup>a</sup>Demographic characteristics are given as median (range).

<sup>b</sup>On both occasions, all subjects received an intravenous infusion of unlabeled (d<sub>0</sub>)-ethanol. Concomitantly, an equimolar dose of deuterium (d<sub>3</sub>)-labeled ethanol was administered either orally (PO) or intraduodenally (ID).

<sup>c</sup>Study periods were separated by 1 week.

<sup>d</sup>If breath-ethanol analysis indicated that the ethanol concentration in blood exceeded 0.2 g/L.

first-order absorption models with and without lag times or additional transit compartments were explored. Ethanol bioavailability was estimated if intestinal administration data was modeled together with intravenous administration and was otherwise assumed to be 100%. Different approaches were tested to model capillary and venous ethanol concentrations simultaneously in the combined analysis (Figure S1).

Separate absorption rates were estimated for oral ethanol administration in the fed and fasted states. The influence of food intake on ethanol elimination was incorporated into the models using a factor changing the elimination rate of ethanol in the fed state. Time-dependent linear or exponential changes in this food effect (FE) on ethanol elimination were investigated.

PK parameters were assumed to follow a log-normal distribution. Interindividual variability was tested on all PK parameters using an exponential model. Shrinkage <30% was considered acceptable.<sup>25</sup> Interoccasion variability was explored in the study performed by Ammon et al<sup>24</sup> using an additional exponential random-effects term. Additive, proportional, and combined (additive and proportional) error models were evaluated to describe the residual unexplained variability.

Model selection was performed according to standard criteria based on the objective function value (OFV) and the Akaike information criterion for nested and nonnested models, respectively; goodness-of-fit plots; nonparametric bootstrap analyses (n = 1000)<sup>26</sup>; and prediction-corrected visual predictive checks (n = 1000).<sup>27</sup>

**Covariate Analysis.** If available for the respective study and the combined data set, the effect of sex, age, BW, TBW,<sup>28</sup> and BMI on PK parameters of ethanol was evaluated. No information on individual age, height, TBW, and BMI was available for the study performed by Ammon et al.<sup>24</sup>

Continuous covariates were normalized by the respective median value and modeled using a power model. A proportional model was used for categorical covariates. First, all covariates were added separately to the respective base model to establish a ranking of significant ( $\Delta\text{OFV} \geq 3.84$ ;  $P < .05$ ) covariates. Respective covariates were then added sequentially in the ranking order to the base model and were retained in the model if the addition caused a significant model improvement. The various descriptors of body mass

(BW, TBW, and BMI) were not added simultaneously on the same PK parameter, and only the one with the largest improvement of the model was considered. Any covariate was finally retained in the final model if the removal caused an increase in the OFV of at least 10.8 points (backward elimination;  $P < .001$ ).

### Model-Based Simulations

BAC profiles were predicted based on population estimates of the combined model for a typical subject weighing 75 kg after receiving an ethanol dose of 45 g (0.6 g/kg) to illustrate the effect of different absorption rate constant ( $K_a$ ) values (scenario 1), food intake (scenario 2), oral administration schemes (scenario 3), and intravenous infusion times (scenario 4) on the AUC from time 0 to 10 hours ( $AUC_{0-10h}$ ) and  $C_{max}$ . Venous sampling was assumed in all scenarios. AUCs were determined by simulation using NONMEM 7.5.0.

In scenario 1, oral ethanol administration over 20 minutes was simulated in the fasted state. Besides the population estimate for  $K_a$  in the fasted state obtained from the combined model, 2  $K_a$  values ( $K_a = 1$  and 8 per hour) were taken from the literature to cover a range of reported values in the fasted state.<sup>29,30</sup>

Scenario 2 assumed oral ethanol administration over 20 minutes in the fasted state, either without food intake during the entire profile or with food intake after 2 and 4 hours, respectively. In scenario 3, ethanol was administered orally in the fed state either as a bolus dose, over 20 minutes' drinking time, or in 7 equally divided portions within 1 hour. Intravenous administration of ethanol in the fasted state with infusion times of 10, 30, and 60 minutes was simulated in scenario 4.

## Results

### Population PK Analysis

**Individual Studies.** BAC profiles were best described by a 2-compartment model (1, central; 2, peripheral) with first-order absorption and saturable Michaelis-Menten elimination kinetics in all 3 studies. In the study performed by Ammon et al,<sup>24</sup> concentrations of  $d_0$ - and  $d_3$ -ethanol were modeled simultaneously in separate compartments. PK parameters were set to be equal for  $d_0$ - and  $d_3$ -ethanol, and mutual competitive inhibition of  $d_0$ - and  $d_3$ -ethanol was assumed for the elimination process (Figure S7). The Michaelis-Menten constant ( $K_m$ ) could not be estimated in the study performed by Hahn et al<sup>23</sup> and was fixed to 0.0821 g/L according to the literature.<sup>31</sup> In the studies performed by Jones<sup>22</sup> and Hahn et al,<sup>23</sup>  $V_{max}$  was defined as:

$$V_{max, fed} = \theta_{V_{max, fasted}} \times \theta_{FE}$$

The implementation of an FE describing a change in  $V_{max}$  after intake of food considerably improved both

models ( $\Delta OFV$  Jones<sup>22</sup>:  $-169.6$ ,  $\Delta OFV$  Hahn et al<sup>23</sup>:  $-372.6$ ).

Population estimates for  $V_{max, fasted}$  and the FE were 6.24 g/h (95%CI, 5.87-6.63 g/h) and 1.45-fold (95%CI, 1.37-1.53-fold) in the study performed by Jones,<sup>22</sup> and 6.84 g/h (95%CI, 6.25-7.44 g/h) and 1.36-fold (95%CI, 1.26-1.48-fold) in the study performed by Hahn et al.<sup>23</sup>  $V_{max}$  was estimated to be 8.3 g/h (95%CI, 7.85-8.72) in the study performed by Ammon et al,<sup>24</sup> where all samples were collected in the fed state.

Adding a linear time decrease in the FE significantly improved the model in the study performed by Hahn et al.<sup>23</sup> The time decrease was estimated to be 0.093-fold per hour ( $\Delta OFV -5.8$ ). However, the model got unstable after the implementation and the estimate was obtained with a relative standard error  $>60\%$ . The linear time decrease was therefore not included into the final model. No significant OFV improvements were observed when a linear or exponential time decrease in the FE was implemented in the studies performed by Jones<sup>22</sup> or Ammon et al.<sup>24</sup>

Ethanol bioavailability could be estimated in the study performed by Ammon et al<sup>24</sup> and was 95.3% (95%CI, 92.7-97.7) and 98.4% (95%CI, 95.3-100) after oral and intraduodenal administration, respectively. All results of the separated population PK analyses are shown in Table 2. Detailed results of the covariate analyses for the individual studies are provided in Table 3.

The following covariates were retained in the final models after stepwise covariate model building: TBW on the volume of distribution in the peripheral compartment ( $V_{per}$ ) in the study performed by Jones,<sup>22</sup> TBW on the volume of distribution in the central compartment ( $V_{cen}$ ) and BW on  $V_{per}$  in the study performed by Hahn et al,<sup>23</sup> and sex and BW on  $V_{per}$  in the study performed by Ammon et al.<sup>24</sup>

**Combined Analysis.** All dynamic approaches to fit capillary and venous BAC simultaneously were not supported by the data. An overview of the tested models with a description of why they failed is shown in Figure S1. Therefore, separate values for  $V_d$ , the intercompartmental clearance, and  $K_m$  were estimated for capillary and venous BAC. This allowed a joint estimation of  $V_{max}$  and the FE, and a combined covariate analysis could be performed. Capillary and venous BAC profiles were both best described by a 2-compartment model (1, central; 2, peripheral). The model structure of the joint analysis is shown in Figure 1.  $V_{max}$  was defined as:

$$V_{max, fed} = \theta_{V_{max, fasted}} \times \theta_{FE}$$

The implementation of an FE improved the OFV by 600 points.  $V_{max, fasted}$  and the FE were estimated

**Table 2.** Parameter Estimates of the Final Population PK Models for the Individual Studies (Bootstrap n = 1000)

Parameter	Jones		Hahn et al		Ammon et al	
	Estimate [RSE%] (Shrinkage)	Bootstrap Median [95%CI]	Estimate [RSE%] (Shrinkage)	Bootstrap Median [95%CI]	Estimate [RSE%] (Shrinkage)	Bootstrap Median [95%CI]
<b>Fixed effects</b>						
$V_{max}$ (g/h) <sup>a</sup>	6.24 [2]	6.24 [5.87-6.63]	6.84 [5]	6.81 [6.25-7.44]	8.3 [4]	8.32 [7.85-8.72]
$K_m$ (g/L)	0.0142 [14]	0.0145 [0.004-0.027]	0.0821 FIX	–	0.0853 [9]	0.0854 [0.0714-0.103]
$K_{a,oral}$ (per hour)	3.79 [13]	3.81 [3.08-4.83]	–	–	1.38 [9]	1.39 [1.16-1.65]
$K_{a,duodenal}$ (per hour)	–	–	–	–	10.4 [10]	10.2 [6.45-18.8]
$V_{cen}$ (L)	33.7 [5]	33.8 [31.1-36.8]	14.6 [9]	14.7 [12.3-18.3]	5.87 [12]	5.92 [2.57-9.51]
Q (L/h)	44.8 [10]	44.3 [35.0-52.9]	95.7 [12]	94.6 [73.7-116.7]	120 [5]	118.5 [100.2-148.0]
$V_{per}$ (L)	23.4 [6]	23.3 [20.3-26.2]	26.3 [2]	26.2 [24.2-27.5]	27.7 [3]	27.6 [24.0-31.1]
$F_{oral}$	–	–	–	–	0.953 [1]	0.951 [0.927-0.977]
$F_{duodenal}$	–	–	–	–	0.984 [1]	0.983 [0.953-1.0]
Food effect $V_{max}^b$	1.45 [2]	1.45 [1.37-1.53]	1.36 [4]	1.36 [1.26-1.48]	–	–
TBW $V_{cen}$ (power)	–	–	1.84 [24]	1.91 [0.8-3.0]	–	–
TBW $V_{per}$ (power)	3.38 [9]	3.4 [2.76-4.26]	–	–	–	–
BW $V_{per}$ (power)	–	–	1.26 [10]	1.25 [0.6-1.7]	0.86 [17]	0.86 [0.56-1.2]
Sex $V_{per}^c$	–	–	–	–	0.24 [25]	0.24 [0.14-0.36]
<b>Interindividual variability (CV%)</b>						
$V_{max}$	13.2 [12] (1)	12.8 [10.0-16.4]	15.4 [16] (2)	14.2 [8.8-19.3]	11.7 [19] (1)	11.4 [6.2-15.6]
$K_{a,oral}$	101.9 [10] (6)	101.4 [78.6-133.4]	–	–	27.2 [18] (0)	25.5 [15.4-34.8]
$K_{a,duodenal}$	–	–	–	–	131.1 [26] (6)	116.7 [51.8-296.5]
$V_{cen}$	–	–	26.2 [16] (1)	23.1 [7.7-31.4]	–	–
Q	37.4 [15] (15)	37.1 [25.3-49.2]	38.5 [23] (5)	33.9 [12.2-57.3]	–	–
$V_{per}$	12.6 [15] (7)	12.2 [8.5-16.6]	–	–	4.9 [19] (8)	4.2 [1.7-5.5]
Food effect $V_{max}$	–	–	14.6 [24] (1)	13.9 [6.2-20.1]	–	–
IOV $V_{max}$ (CV%)	–	–	–	–	5.4 [19] (24)	5.2 [3.1-7.3]
<b>Residual variability (SD)</b>						
Additive error	0.019 [6]	0.019 [0.016-0.021]	0.0356 [6]	0.0356 [0.0317-0.0395]	0.0037 [25]	0.0036 [0.0026-0.0077]
Proportional error	–	–	–	–	0.109 [6]	0.108 [0.094-0.116]

BW, body weight; CI, confidence interval; CV%, coefficient of variation in percent calculated as  $100 \times \sqrt{\exp(\omega^2) - 1}$ ;  $F_{duodenal}$ , bioavailability following intraduodenal administration;  $F_{oral}$ , bioavailability following oral administration; IOV, interoccasion variability;  $K_{a,duodenal}$ , absorption rate constant following intraduodenal administration;  $K_{a,oral}$ , absorption rate constant following oral administration;  $K_m$ , Michaelis-Menten constant; PK, pharmacokinetic; Q, intercompartmental clearance; RSE%, relative standard error in percent; SD, standard deviation; TBW, total body water;  $V_{cen}$ , volume of distribution in the central compartment;  $V_{max}$ , maximum elimination rate of ethanol;  $V_{per}$ , volume of distribution in the peripheral compartment.

<sup>a</sup>Jones and Hahn et al: estimate obtained in the fasted state ( $V_{max,fasted}$ ), Ammon et al: estimate obtained in the fed state ( $V_{max,fed}$ ).

<sup>b</sup>Jones and Hahn et al:  $V_{max,fed} = V_{max,fasted} \times \text{Food effect}$ .

<sup>c</sup>Ammon et al  $V_{per} = 27.7 \times (\text{BW}/68)^{0.86} * (1 + \text{sex} \times 0.24)$ , where sex = 0 if female and sex = 1 if male.

to be 6.31 g/h (95%CI, 6.04-6.59 g/h) and 1.39-fold (95%CI, 1.33-1.46-fold), respectively. Neither a linear or exponential decrease nor an increase in the FE over time significantly improved the combined model.

Ethanol bioavailability was estimated to be 94.4% (95%CI, 91.8-97.2) and 98.2% (95%CI, 95.1-100.0) after oral and intraduodenal administration, respectively. Separate estimates were obtained to describe the residual unexplained variability for each study. All results of the joint population pharmacokinetic analysis are shown in Table 4.

Information on sex and BW were available for all subjects in the combined data set and were therefore tested as covariates on PK parameters of ethanol (Table 3). After stepwise covariate model building, BW

on  $V_{per}$  was the only covariate retained in the combined model.

### Model Evaluation

Standard goodness-of-fit plots indicated that the combined model (Figure 2) and the individual models (Figure S8) were able to describe observed BAC profiles reasonably without significant trends. Prediction-corrected visual predictive checks showed that the final models adequately described both the central tendency and spread of the observed data (Figures 3 and S9). However, a slight underprediction for low BACs following oral administration was visible in the combined model (Figure 3).

Plots depicting observed BAC profiles for every individual together with individual model predictions also

**Table 3.** Results of the Covariate Analysis

$\Delta$ OFV Compared to Base Model Without Covariates	Jones	Hahn et al	Ammon et al	Combined Model
Food effect on $V_{\max}$ <sup>a</sup>	-169.6	-372.6	NA	-599.5
Sex on $K_{a,oral}$	NA	NA	-0.029	-0.059 <sup>b</sup>
Sex on $K_{a,duodenal}$	NA	NA	-0.007	-0.192
Age on $K_{a,oral}$	-0.447	NA	NA	NA
Age on $V_{\max}$	-0.72	-0.19	NA	NA
Sex on $V_{\max}$	NA	-3.6	-4.6	-1.7
BW on $V_{cen}$	-22.8	-5.7	-2.1	-27.4
TBW on $V_{cen}$	-27.7	-10.3	NA	NA
BMI on $V_{cen}$	-15.2	-0.05	NA	NA
Age on $V_{cen}$	0.34	0.01	NA	NA
Sex on $V_{cen}$	NA	-6.5	-0.47	-5.2
BW on $V_{per}$	-49.9	-93.3	-13.7	-56.4
TBW on $V_{per}$	-57.4	-78.8	NA	NA
BMI on $V_{per}$	-21.7	-9.5	NA	NA
Age on $V_{per}$	-3.25	0.37	NA	NA
Sex on $V_{per}$	NA	-33.2	-10.9	-9.7

BMI, body mass index; BW, body weight;  $K_{a,duodenal}$ , absorption rate constant following intraduodenal administration;  $K_{a,oral}$ , absorption rate constant following oral administration; NA, covariate could not be tested or was not available; OFV, objective function value; TBW, total body water;  $V_{cen}$ , volume of distribution in the central compartment;  $V_{\max}$ , maximum elimination rate;  $V_{per}$ , volume of distribution in the peripheral compartment.

Decrease in the OFV of at least 3.84 points was considered significant ( $P < .05$ ).

<sup>a</sup>  $V_{\max, fed} = V_{\max, fasted} \times \text{Food effect}$ .

<sup>b</sup> Could be tested only on  $K_{a,oral, fed}$ .

demonstrated good fit (Figures S2-S6 and S10-S14). Median parameter estimates and 95% CIs obtained from bootstrap analyses for the individual models and the combined analysis are shown in Tables 2 and 4, respectively. Shrinkage did not exceed 29% in any of the models.

### Model-Based Simulations

Figure 4 shows simulated BAC curves with obtained  $AUC_{0-10h}$  and  $C_{\max}$  values for scenarios 1-4. A lower  $K_a$  and slower intravenous infusion rates were related to reduced  $AUC_{0-10h}$  and  $C_{\max}$  values (scenarios 1 and 4).  $AUC_{0-10h}$  reductions of 17% and 8% were observed when food was ingested 2 or 4 hours after the start of oral ethanol administration as compared to a simulated curve with no food intake (scenario 2).

Similar  $AUC_{0-10h}$  and  $C_{\max}$  values were obtained when ethanol was administered either orally as a bolus dose or over 20 minutes' drinking time in the fed state, while the fractionated administration of 7 single doses over 1 hour resulted in lower  $AUC_{0-10h}$  and  $C_{\max}$  values (scenario 3).

### Discussion

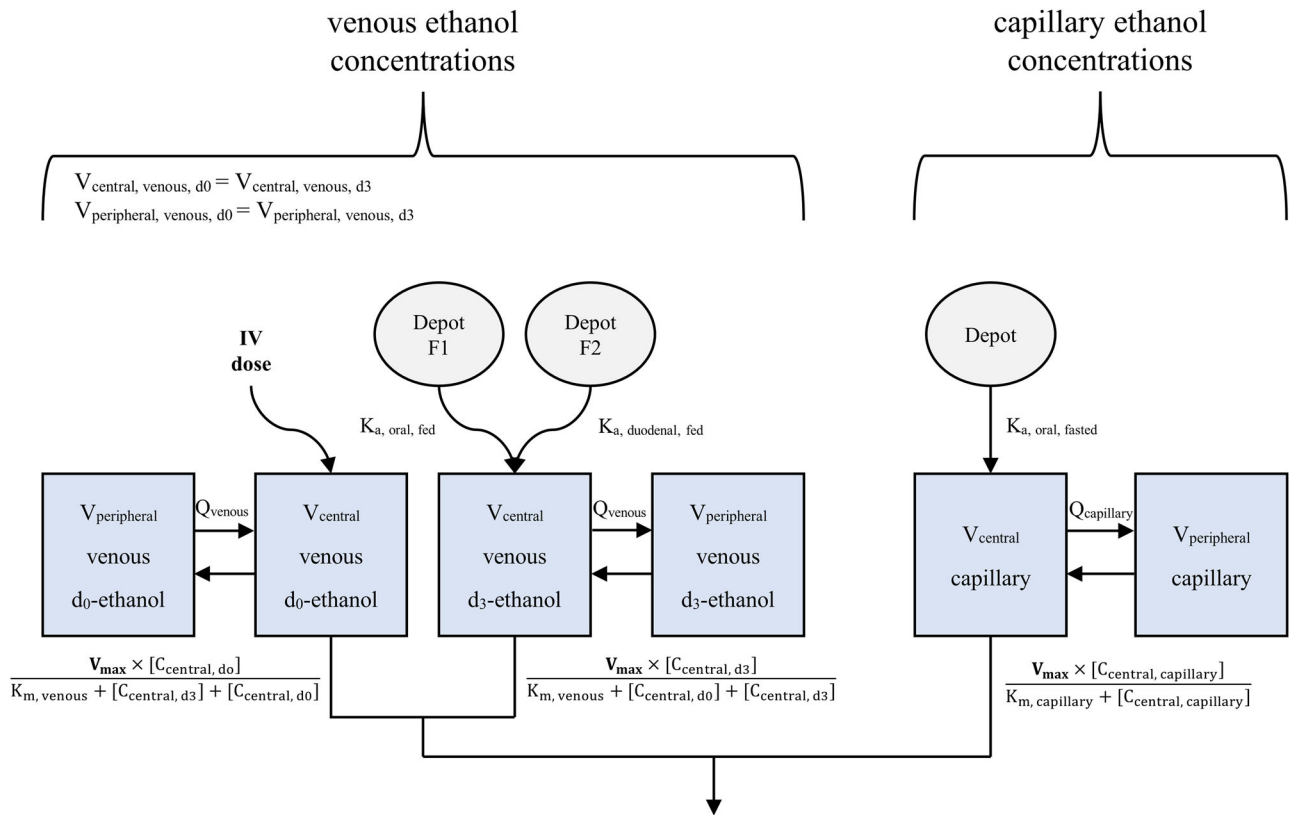
The present population PK analysis of published BAC profiles showed that the effect of food on the PK of oral ethanol is mainly caused by the effect on ethanol elimination and less so by the effect on absorption rate, and that first-pass metabolism of ethanol was

essentially negligible at the doses used. Simulations illustrated that AUC does not reflect bioavailability when elimination is saturated.

Previously, structural 1-,<sup>30,32-34</sup> 2-,<sup>35-37</sup> and 3-compartment<sup>38,39</sup> models with first-order absorption and Michaelis-Menten elimination kinetics were used to describe the PK of ethanol. In our analysis, BAC profiles from 3 published clinical studies were best described by 2-compartment models with first-order absorption and Michaelis-Menten elimination kinetics.

Population estimates for  $V_{cen}$  and  $V_{per}$  differed significantly between the individual studies. Taking into account differences in median BW (Table 1), the combined consideration of individual estimates for  $V_{cen}$  and  $V_{per}$  leads to more uniform results for the average  $V_d$ : 0.72 L/kg for men (Jones<sup>22</sup>), 0.62 L/kg for men and 0.49 L/kg for women (Hahn et al<sup>23</sup>), and 0.59 L/kg for men and 0.5 L/kg for women (Ammon et al<sup>24</sup>). These results are in accordance with reports in the literature.<sup>3,6</sup>

Population estimates for  $K_m$  differed considerably between the studies performed by Jones<sup>22</sup> (0.0142 g/L) and Ammon et al<sup>24</sup> (0.0853 g/L). This deviation was also evident in the combined model, where  $K_m$  was estimated to be 0.0121 g/L and 0.0849 g/L for capillary and venous BAC, respectively. However, estimates for  $K_m$  in our analyses are consistent with results from previous studies and reflect the wide range of reported  $K_m$  values (0.01-1.3 g/L) in the literature.<sup>3,31,34</sup> This may be attributable to both the small number of data



**Figure 1.** Model structure of the combined model. Separate estimates for the volumes of distribution ( $V_{\text{central}}$ ,  $V_{\text{peripheral}}$ ), the intercompartmental clearance ( $Q$ ), and the Michaelis-Menten constant ( $K_m$ ) were obtained for capillary and venous ethanol concentrations, respectively. capillary, estimate was obtained for capillary ethanol concentrations; d<sub>0</sub>-ethanol, unlabeled ethanol; d<sub>3</sub>-ethanol, deuterium (d3)-labeled ethanol;  $K_a$ , absorption rate constant;  $V_{\text{max}}$ , maximum elimination rate of ethanol; venous, estimate was obtained for venous ethanol concentrations.

points with low ethanol concentrations and to the fact that many individual enzymes (including different heterodimers of ADHs) with different  $K_m$  values contribute to ethanol metabolism, which cannot be separated by empirical estimation of  $K_m$  values from in vivo data.

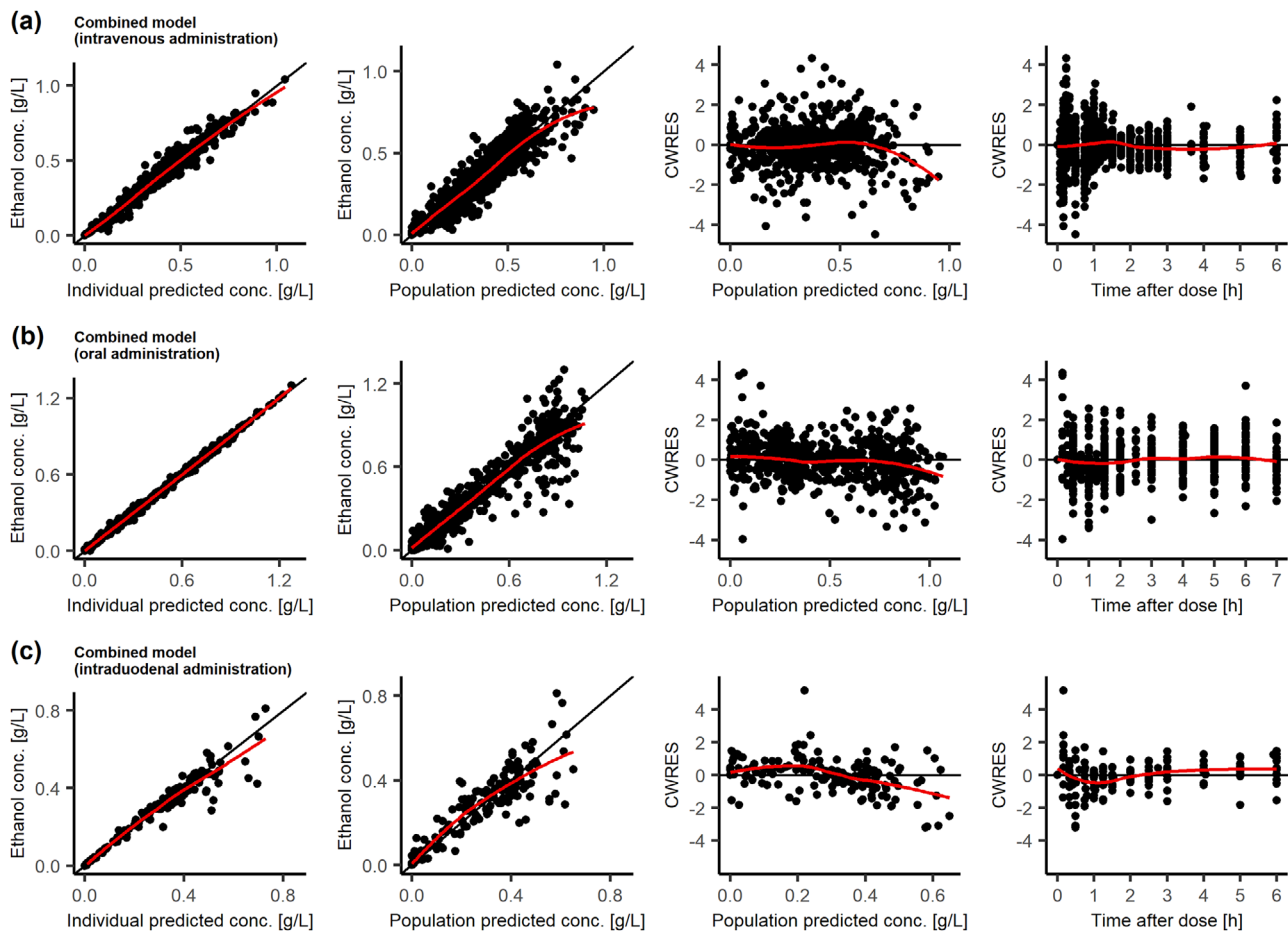
The intake of food together with ethanol delays gastric emptying and prolongs ethanol absorption.<sup>6,17,18</sup> Consistently, food intake tripled the observed absorption half-time of ethanol with estimated  $K_{a, \text{oral}}$  values of 1.38 per hour in the fed state (Ammon et al<sup>24</sup>) and 3.79 per hour in the fasted state (Jones<sup>22</sup>). Similar values were obtained in the combined analysis.  $K_{a, \text{oral}}$  in the fed state was reported to be 4.4 per hour and 4.6 per hour in 2 studies.<sup>32,34</sup>  $K_{a, \text{oral}}$  values observed in the fasted state range from 1 to 8 per hour.<sup>29,30,33,38</sup> Considering the observed variability concerning this parameter, our estimates for  $K_{a, \text{oral}}$  are in line with results from the literature. Population estimates for  $K_{a, \text{duodenal}}$  were up to 8-fold higher than the values obtained for  $K_{a, \text{oral}}$ . The rate of ethanol absorption does not depend on gastric emptying when ethanol is administered directly into the duodenum, in which the majority of ingested ethanol is absorbed.<sup>6</sup>

This leads to a considerably accelerated absorption process.

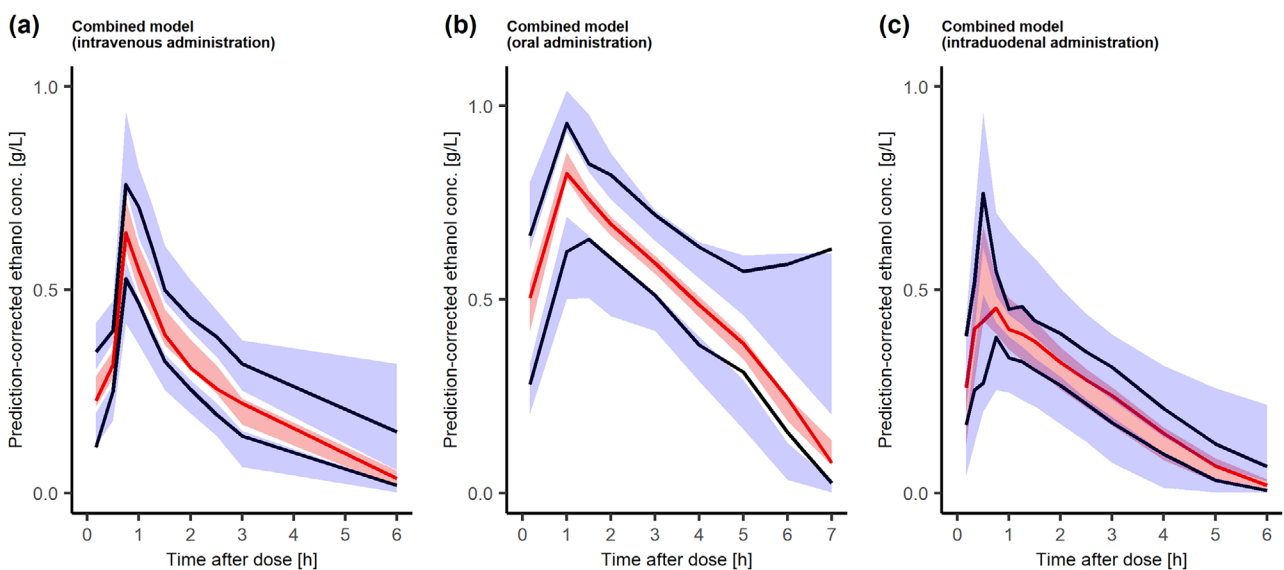
Obtained values for  $V_{\text{max, fed}}$  were similar in the 3 individual studies (Jones<sup>22</sup>:  $V_{\text{max, fasted}}$  of 6.24 g/h  $\times$  1.45 =  $V_{\text{max, fed}}$  of 9.05 g/h; Hahn et al<sup>23</sup>:  $V_{\text{max, fasted}}$  of 6.84 g/h  $\times$  1.36 =  $V_{\text{max, fed}}$  of 9.3 g/h; Ammon et al<sup>24</sup>:  $V_{\text{max, fed}}$  of 8.3 g/h). These results are consistent with those of the combined analysis:  $V_{\text{max, fasted}}$  of 6.31 g/h  $\times$  1.39 =  $V_{\text{max, fed}}$  of 8.77 g/h. Our finding that food intake increases the elimination rate of ethanol by about 40% is in line with reported results in the literature.<sup>19,21</sup>

Several studies have shown that the elimination rate of ethanol from blood is increased after eating a meal and also when nutrients were administered intravenously, compared to the fasting state.<sup>19–21,23,40,41</sup> These effects were independent of any effect of food intake on the rate of ethanol absorption from the gut. However, the underlying mechanisms remain unclear. It appears that meals rich in amino acids are more efficient in boosting rate of ethanol clearance from blood compared with other dietary components, such as carbohydrates.<sup>20</sup>

Ramchandani et al<sup>21</sup> found that elimination rates of ethanol were increased regardless of the meal



**Figure 2.** Goodness-of-fit (GOF) plots for the combined analysis stratified by administration site. (a) Intravenous administration, (b) oral administration, and (c) intraduodenal administration. Black lines represent lines of identity or lines of 0 residuals. Red lines indicate locally weighted smoothing lines. CWRES, conditional weighted residuals.



**Figure 3.** Prediction-corrected visual predictive checks ( $n = 1000$ ) for the combined analysis stratified by administration site. (a) Intravenous administration, (b) oral administration, and (c) intraduodenal administration. Solid lines represent the median (red) and the 10th and 90th percentiles (black) of prediction-corrected observations. Shaded areas indicate the 95% confidence intervals around the median (red) and the 10th and 90th percentiles (blue) of prediction-corrected simulated data.

**Table 4.** Parameter Estimates of the Combined Model (Bootstrap n = 1000)

Parameter	Estimate	RSE% (Shrinkage)	Bootstrap Median [95%CI]
<b>Fixed effects</b>			
$V_{\max}$ (g/h) <sup>a</sup>	6.31	2	6.3 [6.04-6.59]
$K_{m,venous}$ (g/L)	0.0849	10	0.0842 [0.069-0.105]
$K_{m,capillary}$ (g/L)	0.0121	25	0.0115 [0.0037-0.022]
$K_{a,oral,fed}$ (per hour)	1.45	10	1.44 [1.2-1.77]
$K_{a,oral,fasted}$ (per hour)	3.64	12	3.67 [2.95-4.68]
$K_{a,duodenal}$ (per hour)	11.2	16	11.4 [6.9-21.0]
$V_{cen,venous}$ (L)	11.1	13	11.1 [8.1-13.6]
$V_{cen,capillary}$ (L)	32.6	5	32.7 [30.2-36.0]
$Q_{venous}$ (L/h)	96.8	7	96.8 [84.5-110.3]
$Q_{capillary}$ (L/h)	47.7	10	47.0 [37.1-56.5]
$V_{per,venous}$ (L)	28.2	4	28.2 [26.6-29.8]
$V_{per,capillary}$ (L)	24.4	6	24.2 [21.1-27.0]
$F_{oral,venous}$	0.944	1	0.944 [0.918-0.972]
$F_{duodenal,venous}$	0.982	2	0.982 [0.951-1.0]
Food effect $V_{\max}$	1.39	2	1.39 [1.33-1.46]
BW $V_{per}$ (power)	1.49	9	1.5 [1.16-1.88]
<b>Interindividual variability (CV%)</b>			
$V_{\max}$	13.5	11 (7)	13.3 [10.5-16.4]
$K_{a,oral,fed}$	31.9	14 (0)	29.8 [19.9-38.7]
$K_{a,oral,fasted}$	97.1	9 (5)	97.1 [74.0-125.5]
$K_{a,duodenal}$	105.8	23 (6)	95.1 [45.8-247.9]
$V_{cen,venous}$	57.9	23 (6)	56.1 [33.9-107.3]
$Q_{venous}$	26.4	28 (20)	25.3 [7.7-40.0]
$Q_{capillary}$	38.5	15 (14)	38.0 [26.2-48.5]
$V_{per,venous}$	17.1	16 (7)	16.5 [11.5-22.7]
$V_{per,capillary}$	14.1	14 (7)	13.7 [10.4-18.3]
Food effect $V_{\max}$	10.6	17 (29)	10.3 [5.9-13.7]
IOV $V_{\max}$ (CV%) <sup>b</sup>	5.5	19 (27)	5.2 [3.2-7.5]
<b>Residual variability (SD)</b>			
Additive error, Jones	0.018	7	0.018 [0.0154-0.02]
Additive error, Hahn et al	0.036	6	0.035 [0.031-0.039]
Additive error, Ammon et al	0.102	6	0.1 [0.086-0.113]
Proportional error, Ammon et al	0.0038	8	0.0038 [0.0026-0.0069]

BW, body weight; CI, confidence interval; CV%, coefficient of variation in percent calculated as  $100 \times \sqrt{\exp(\omega^2) - 1}$ ;  $F_{duodenal}$ , bioavailability following intraduodenal administration;  $F_{oral}$ , bioavailability following oral administration; IOV, interoccasion variability;  $K_{a,duodenal}$ , absorption rate constant following intraduodenal administration;  $K_{a,oral}$ , absorption rate constant following oral administration;  $K_m$ , Michaelis-Menten constant;  $Q$ , intercompartmental clearance; RSE%, relative standard error in percent; SD, standard deviation;  $V_{\max}$ , maximum elimination rate of ethanol;  $V_{cen}$ , volume of distribution in the central compartment;  $V_{per}$ , volume of distribution in the peripheral compartment.

Venous, estimate obtained for venous measurements (Hahn et al and Ammon et al); capillary, estimate obtained for capillary measurements (Jones).

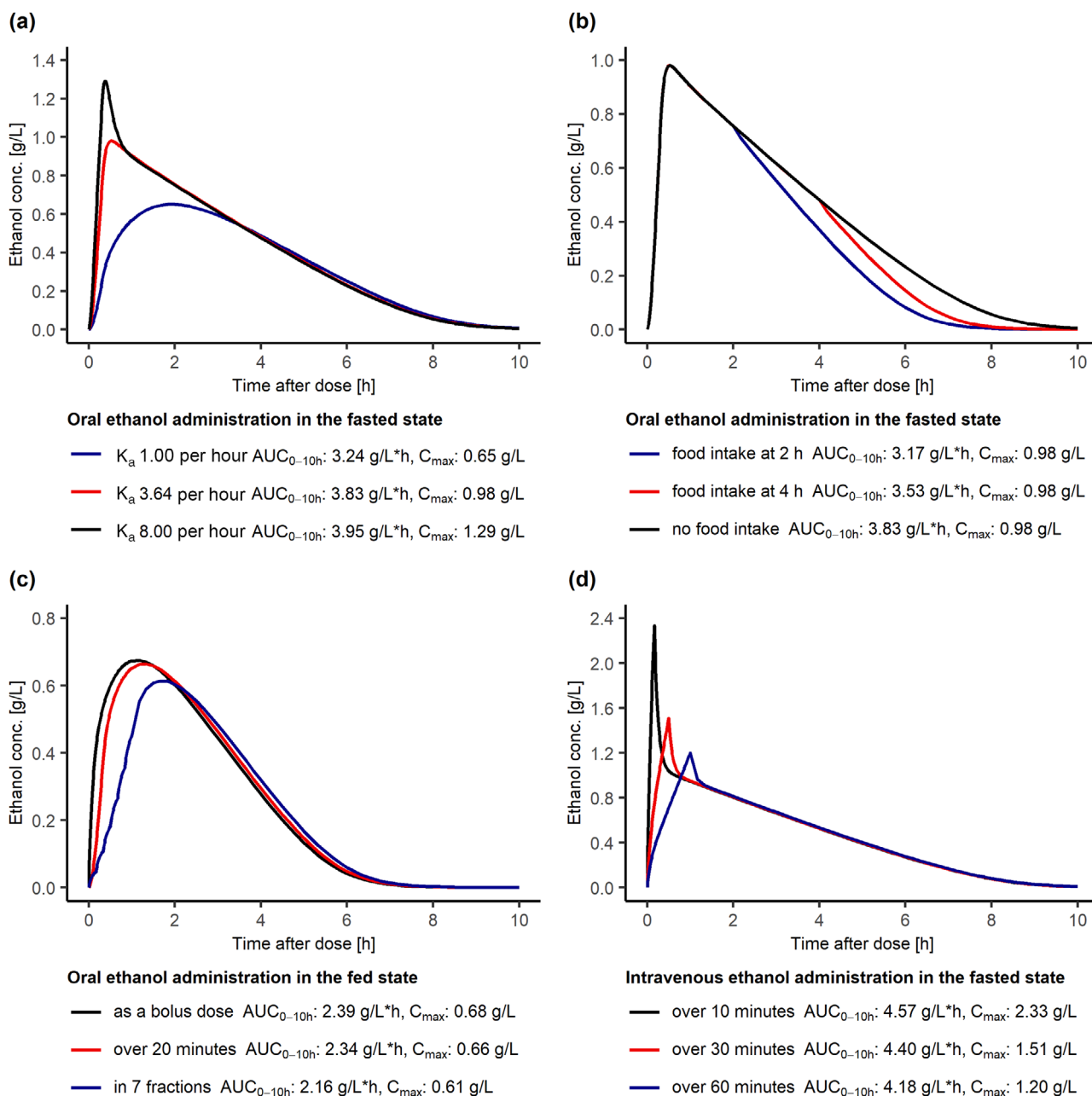
<sup>a</sup> Estimate obtained for the fasted state,  $V_{\max,fed} = V_{\max,fasted} \times \text{Food effect}$ .

<sup>b</sup> Estimate obtained for the study performed by Ammon et al.

composition, with high-carbohydrate, high-protein, or high-fat meals being equally effective. The authors mention that previous studies<sup>42</sup> indicated an increased liver blood flow after food intake.

After intravenous administration of ethanol, the rate of elimination from blood showed a statistically significant increase after treatment with amino acids as compared to equicaloric glucose or Ringer's acetate.<sup>20</sup> The authors suggested that this finding might be explained by an increased hepatic mitochondrial respiratory activity after treatment with amino acids and hence a more effective reoxidation of NADH to NAD<sup>+</sup> (reduced and oxidized forms, respectively, of nicotinamide adenine dinucleotide).<sup>43</sup> The reoxidation of NADH

to NAD<sup>+</sup> has previously been proposed as the rate-limiting step in the hepatic oxidation of ethanol.<sup>44</sup> In this case, a more effective regeneration of NAD<sup>+</sup> would result in an increased ethanol elimination rate.<sup>20</sup> In another study, high-carbohydrate meals caused a significant increase in the elimination rate of ethanol as compared to the fasted state, while no significant effect was observed for high-protein or high-fat meals.<sup>40</sup> It could also be shown that both glucose and fructose accelerate ethanol metabolism, whereas potential mechanisms remain controversial.<sup>45-47</sup> A recent study indicates that the effect of fructose on ethanol elimination is mediated by an increased NADH consumption of hepatocytes after fructose administration.<sup>48</sup> In the present analysis,



**Figure 4.** Simulations for a typical subject (75 kg, ethanol dose: 0.6 g/kg) based on the population estimates of the combined model. (a) Scenario 1: oral administration with different absorption rate constants ( $K_a$ ). (b) Scenario 2: oral administration in the fasted state ( $K_a = 3.64$  per hour) with either no food or food intake at 2 and 4 hours after start of administration. (c) Scenario 3: oral administration in the fed state ( $K_a = 1.45$  per hour) as a bolus dose, over 20 minutes, and divided into 7 fractions over 1 hour. (d) Scenario 4: intravenous administration over 10, 30, and 60 minutes in the fasted state.  $AUC_{0-10h}$ , area under the concentration-time curve from time 0 to 10 hours.

the composition of administered meals is known only for the study performed by Ammon et al,<sup>24</sup> where all subjects received chicken with rice (27 g fat, 5 g protein, 57 g carbohydrates, 381 kcal) 30 minutes before ethanol administration.

Lower peak BAC and smaller AUCs are observed when ethanol is consumed together with food. Food affects the PK of ethanol in 2 ways: It slows down ethanol absorption by delayed gastric emptying, and it

increases the elimination rate of ethanol.<sup>6,18,20,21</sup> In case of saturable elimination, the AUC is not linear to the administered dose and/or the input rate. Accordingly, lower  $K_a$  values or prolonged intravenous infusion rates reduce observed BAC and lead to lower AUCs (Figure 4), irrespective of any first-pass metabolism.

The combined effect of food intake on ethanol absorption and elimination is difficult to illustrate given the large variability of reported  $K_{a,oral}$  values in the



literature, which also partially overlap between the fed and fasted states.<sup>29,30,32,34</sup> However, our model-based simulations resulted in an  $AUC_{0-10h}$  value of 2.34 g • h/L when 45 g ethanol was administered orally over 20 minutes in a typical subject weighing 75 kg in the fed state. A 64% higher  $AUC_{0-10h}$  (3.83 g • h/L) was simulated when the same dose was administered in the fasted state without additional food intake over time. This difference was mainly explained by an increased ethanol elimination rate after intake of food. Slower ethanol absorption in the fed state contributed to a lesser extent.

Based on mechanistic considerations, unless very low doses are used, in most situations it is not reasonable to expect any relevant first-pass metabolism of ethanol.<sup>8</sup> Upon oral ethanol intake in the social drinking range, ethanol is rapidly absorbed and distributed in the entire body and results in BACs at which the major eliminating enzymes are saturated, at least in individuals without a history of heavy drinking and pronounced induction of low-affinity CYP2E1. At saturation conditions, providing additional ethanol from the intestine directly to the liver or the gastric mucosa cannot increase ethanol turnover, which excludes that first-pass metabolism may reduce BACs. For the elimination of a given dose in terms of grams per hour, at saturation it should not matter whether part of the dose is kept outside the body and drunk later, stored in the stomach in the case of delayed emptying, or is systemically available, while these scenarios would affect initial BACs.

The extent to which ethanol undergoes first-pass metabolism is reported to depend on the ingested dose and the rate of absorption, with increased first-pass metabolism after food intake when gastric emptying is slow.<sup>5,6</sup> These reports, however, need to be scrutinized because the nonlinear relationship between AUC and dose/rate of absorption in case of saturable elimination (see above) precludes a valid assessment of bioavailability and hence first-pass metabolism based on AUC comparisons.<sup>7,49-51</sup>

Ammon et al<sup>24</sup> were aware of this problem and addressed it by different ethanol administration rates to account for the effect of different absorption rates but still used AUC to assess bioavailability. Our analysis essentially confirms their results of the noncompartmental analysis that ethanol bioavailability, even when given in the fed state, is close to 100%.

In summary, our results along with mechanistic PK considerations confirm that first-pass metabolism of ethanol is essentially negligible, at least for doses with relevant pharmacodynamic effects and for individuals without major CYP2E1 induction. Contradictory results also relating to food effects may mainly be based on delayed absorption and the in-

appropriate use of AUC values to estimate first-pass metabolism.

The influence of BW could be tested as a covariate on PK parameters of ethanol in all individual analyses and in the combined data set. Except for  $V_{cen}$  in the individual analysis of the study performed by Ammon et al,<sup>24</sup> BW had a significant influence on  $V_{cen}$  and  $V_{per}$  in all evaluations during forward inclusion (Table 3).

In addition to BW, TBW and BMI were included as covariates on PK parameters of ethanol in the individual analyses of the studies reported by Jones<sup>22</sup> and Hahn et al.<sup>23</sup>  $V_{cen}$  and  $V_{per}$  were significantly affected by TBW in both evaluations when it was added separately to the respective base model. BMI had a significant influence on  $V_{cen}$  and  $V_{per}$  in the study performed by Jones, and a significant influence on  $V_{per}$  in the study performed by Hahn et al.

After absorption into the bloodstream, ethanol does not bind to plasma proteins or other macromolecules and is rapidly distributed into the TBW compartment.<sup>3,4</sup> Accordingly, our evaluations show that, based on the extent of OFV reduction and retained covariates in the final models, TBW alone was superior to BW alone in explaining interindividual variability in  $V_{cen}$  and  $V_{per}$  in the studies performed by Jones<sup>22</sup> and Hahn et al.<sup>23</sup> BW considered together with sex was equivalent to TBW. Both TBW and BW performed better than BMI.

The  $V_d$  of ethanol varies between men, women, and age groups because of differences in body fat content and a decrease in body fluid volumes with age.<sup>6</sup> Besides BW, sex was retained as a covariate on  $V_{per}$  in the final model of the study performed by Ammon et al.<sup>24</sup> No significant effect of age on  $V_{cen}$  or  $V_{per}$  was observed in the studies performed by Jones<sup>22</sup> and Hahn et al,<sup>23</sup> where this covariate could be tested. This might be explained by the inclusion of relatively young subjects in both studies, with the oldest volunteers being 60 (Jones) and 50 years old (Hahn et al). In contrast to previous evaluations, we observed no significant relationship between age and  $V_{max}$  or  $K_{a,oral}$ .<sup>32</sup>

The present analysis has some limitations. All evaluated studies were conducted in White populations, which limits the extrapolation of our results to other populations. Crossover data including both oral and intravenous ethanol administration was available only for subjects in the study performed by Ammon et al<sup>24</sup> (n = 12). Attempts to obtain further crossover data from previously published studies were unsuccessful, since primary data were no longer available.

The combined data set included both capillary and venous BAC. It is well known that there are time-dependent differences between capillary and venous BAC that must be considered during the model-building process.<sup>52</sup> Dynamic approaches to cope with

these capillary-venous BAC differences were unsuccessful, but common estimates of  $V_{\max}$  in the fasted state and the FE could be obtained.

There were indications for a linear decrease in the FE over time in the study performed by Hahn et al.<sup>23</sup> However, a reliable estimate for this decrease could not be obtained in the present analysis, and further studies are required to reveal time dependencies in the FE.

For the subjects included in the study reported by Ammon et al,<sup>24</sup> only information on BW and sex was available. Thus, only BW and sex were evaluated as covariates in the individual analysis of the study performed by Ammon et al and in the combined data set. A comparison of the influence of body mass descriptors (BW, TBW, and BMI) on PK parameters of ethanol was possible only in the individual analyses of the studies reported by Jones<sup>22</sup> and Hahn et al.<sup>23</sup> In the studies performed by Jones and Hahn et al, regression equations incorporating sex, age, height, and BW were used to calculate TBW.<sup>28</sup> However, the  $V_d$  of ethanol ( $V_{\text{cen}} + V_{\text{per}}$ ) can itself serve as an estimate of TBW if the database is of good quality.<sup>53</sup> Another limitation was the unavailability of ADH and aldehyde dehydrogenase genotypes in all 3 studies, which therefore could not be tested as covariates on PK parameters of ethanol.

## Conclusion

The PK model we present here has allowed us to differentiate the effects of food intake on the rate of absorption and metabolism of ethanol and to combine these into a single kinetic model. The lower AUC observed in the fed state was mainly accounted for by an increased rate of ethanol elimination from the bloodstream more so than by a decreased rate of ethanol absorption. Further studies are required to investigate the underlying mechanisms of the effect of food on the elimination rate of ethanol. First-pass metabolism of orally or intraduodenally administered ethanol was essentially negligible at the doses used in the evaluated studies. Because of the existence of saturation kinetics, the bioavailability of ethanol should not be determined by comparison of AUC after oral and intravenous administration.

Our PK model might be useful in clinical pharmacology when individual BAC predictions are made in relation to covariates, such as food intake, mode of administration, or body mass descriptors. The PK model we describe might also have applications in forensic and legal medicine, such as when alcohol-related crimes are investigated. Predicting a person's BAC on the basis of a given consumption pattern and also back-extrapolating BAC at the time of sampling to an earlier time, are often required in forensic casework.

## Acknowledgments

Open access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

## Author Contributions

All authors contributed to the conception and design of the research. A.W.J., R.G.H., M.S., and U.K. provided the data. S.B. organized the database and performed the analyses. U.F. supervised the project. S.B. wrote the first draft of the manuscript. A.W.J., R.G.H., and U.F. wrote sections of the manuscript. All authors reviewed and approved the submitted version of the manuscript.

## Conflicts of Interest

The authors declare no conflicts of interest.

## Funding Information

M.S. and U.K. were in part supported by the Robert Bosch Stiftung, Stuttgart, Germany.

## Data Availability Statement

The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author.

## Pharmacometric Studies

The NONMEM control streams for the individual PK analyses and the combined analysis are provided in the Supplemental Information.

## References

1. World Health Organization. Global status report on alcohol and health. 2018.
2. Degenhardt L, Charlson F, Ferrari A, et al. The global burden of disease attributable to alcohol and drug use in 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Psychiatry*. 2018;5(12):987-1012.
3. Holford NH. Clinical pharmacokinetics of ethanol. *Clin Pharmacokinet*. 1987;13(5):273-292.
4. Jones AW. Alcohol, its absorption, distribution, metabolism, and excretion in the body and pharmacokinetic calculations. *WIREs Forensic Sci*. 2019;1(5):e1340.
5. Oneta CM, Simanowski UA, Martinez M, et al. First pass metabolism of ethanol is strikingly influenced by the speed of gastric emptying. *Gut*. 1998;43(5):612-619.
6. Norberg Å, Jones AW, Hahn RG, Gabrielsson JL. Role of variability in explaining ethanol pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42(1):1-31.
7. Caballeria J, Frezza M, Hernández-Muñoz R, et al. Gastric origin of the first-pass metabolism of ethanol in humans: Effect of gastrectomy. *Gastroenterology*. 1989;97(5):1205-1209.
8. Wagner JG. Lack of first-pass metabolism of ethanol at blood concentrations in the social drinking range. *Life Sci*. 1986;39(5):407-414.
9. Cederbaum AI. Alcohol metabolism. *Clin Liver Dis*. 2012;16(4):667-685.

10. Baraona E, Abittan CS, Dohmen K, et al. Gender differences in pharmacokinetics of alcohol. *Alcohol Clin Exp Res*. 2001;25(4):502-507.
11. Bosron WF, Ehrig T, Li T-K. Genetic factors in alcohol metabolism and alcoholism. *Semin Liver Dis*. 1993;13(02):126-135.
12. Edenberg HJ. The genetics of alcohol metabolism: role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase variants. *Alcohol Res Health*. 2007;30(1):5-13.
13. Kalant H. Effects of food and body composition on blood alcohol curves. *Alcohol Clin Exp Res*. 2000;24(4):413-414.
14. Roine RP, Gentry RT, Lim Jr RT, Helkkonen E, Salaspuro M, Lieber CS. Comparison of blood alcohol concentrations after beer and whiskey. *Alcohol Clin Exp Res*. 1993;17(3):709-711.
15. Hurley TD, Edenberg HJ. Genes encoding enzymes involved in ethanol metabolism. *Alcohol Res*. 2012;34(3):339-344.
16. Widmark EMP. *Die theoretischen Grundlagen und die praktische Verwendbarkeit der gerichtlich-medizinischen Alkoholbestimmung*. Urban & Schwarzenberg; 1932.
17. Levitt MD, Li R, DeMaster EG, Elson M, Furne J, Levitt DG. Use of measurements of ethanol absorption from stomach and intestine to assess human ethanol metabolism. *Am J Physiol*. 1997;273(4):G951-7.
18. Holt S. Observations on the relation between alcohol absorption and the rate of gastric emptying. *Can Med Assoc J*. 1981;124(3):267-77, 297.
19. Jones AW, Jönsson KA. Food-induced lowering of blood-ethanol profiles and increased rate of elimination immediately after a meal. *J Forensic Sci*. 1994;39(4):1084-93.
20. Lisander B, Lundvall O, Tomner J, Jones AW. Enhanced rate of ethanol elimination from blood after intravenous administration of amino acids compared with equicaloric glucose. *Alcohol Alcohol*. 2006;41(1):39-43.
21. Ramchandani VA, Kwo PY, Li T-K. Effect of food and food composition on alcohol elimination rates in healthy men and women. *J Clin Pharmacol*. 2001;41(12):1345-1350.
22. Jones AW. Interindividual variations in the disposition and metabolism of ethanol in healthy men. *Alcohol*. 1984;1(5):385-91.
23. Hahn R, Norberg A, Gabrielsson J, Danielsson A, Jones AW. Eating a meal increases the clearance of ethanol given by intravenous infusion. *Alcohol Alcohol*. 1994;29:673-7.
24. Ammon E, Schäfer C, Hofmann U, Klotz U. Disposition and first-pass metabolism of ethanol in humans: Is it gastric or hepatic and does it depend on gender? *Clin Pharmacol Ther*. 1996;59(5):503-513.
25. Savic RM, Karlsson MO. Importance of shrinkage in empirical Bayes estimates for diagnostics: problems and solutions. *AAPS J*. 2009;11(3):558-69.
26. Ette EI. Stability and performance of a population pharmacokinetic model. *J Clin Pharmacol*. 1997;37(6):486-495.
27. Bergstrand M, Hooker AC, Wallin JE, Karlsson MO. Prediction-corrected visual predictive checks for diagnosing nonlinear mixed-effects models. *AAPS J*. 2011;13(2):143-151.
28. Watson PE, Watson ID, Batt RD. Total body water volumes for adult males and females estimated from simple anthropometric measurements. *Am J Clin Nutr*. 1980;33(1):27-39.
29. Martin E, Moll W, Schmid P, Dettli L. The pharmacokinetics of alcohol in human breath, venous and arterial blood after oral ingestion. *Eur J Clin Pharmacol*. 1984;26(5):619-626.
30. Uemura K, Fujimiya T, Ohbora Y, Yasuhara M, Yoshida K-I. Individual differences in the kinetics of alcohol absorption and elimination. *Forensic Sci Med Pathol*. 2005;1(1):27-30.
31. Wilkinson PK, Sedman AJ, Sakmar E, Earhart RH, Weidler DJ, Wagner JG. Blood ethanol concentrations during and following constant-rate intravenous infusion of alcohol. *Clin Pharmacol Ther*. 1976;19(2):213-223.
32. Lee B-Y, Yoon H-K, Baek I-H, Kwon K-I. Population pharmacokinetics of multiple alcohol intake in humans. *Alcohol*. 2013;47(2):159-165.
33. Nemoto A, Masaaki M, Yamaoka K. A bayesian approach for population pharmacokinetic modeling of alcohol in japanese individuals. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2017;84:42-49.
34. Seng KY, Limenta LMG, Heng D, Lee EJD. Population pharmacokinetics and pharmacogenetics of alcohol in Chinese and Indians in Singapore. *J Clin Pharm Ther*. 2013;38(2):141-149.
35. Clardy DO. Population pharmacokinetics of ethanol in drinking drivers using breath measures. *Ther Drug Monit*. 2004;26(4):391-400.
36. Levitt MD, Levitt DG. Use of a two-compartment model to assess the pharmacokinetics of human ethanol metabolism. *Alcohol Clin Exp Res*. 1998;22(8):1680-1688.
37. Norberg Å, Gabrielsson J, Jones AW, Hahn RG. Within- and between-subject variations in pharmacokinetic parameters of ethanol by analysis of breath, venous blood and urine. *Br J Clin Pharmacol*. 2000;49(5):399-408.
38. Pieters JE, Wedel M, Schaafsma G. Parameter estimation in a three-compartment model for blood alcohol curves. *Alcohol Alcohol*. 1990;25(1):17-24.
39. Wedel M, Pieters JE, Pikaar NA, Ockhuizen T. Application of a three-compartment model to a study of the effects of sex, alcohol dose and concentration, exercise and food consumption on the pharmacokinetics of ethanol in healthy volunteers. *Alcohol Alcohol*. 1991;26(3):329-36.
40. Rogers J, Smith J, Starmer GA, Whitfield JB. Differing effects of carbohydrate, fat and protein on the rate of ethanol metabolism. *Alcohol Alcohol*. 1987;22(4):345-53.
41. Jones AW, Jönsson KÅ, Kechagias S. Effect of high-fat, high-protein, and high-carbohydrate meals on the pharmacokinetics of a small dose of ethanol. *Br J Clin Pharmacol*. 1997;44(6):521-526.
42. Svensson CK, Edwards DJ, Mauriello PM, et al. Effect of food on hepatic blood flow: Implications in the "food effect" phenomenon. *Clin Pharmacol Ther*. 1983;34(3):316-323.
43. Brundin T, Wahren J. Effects of i.v. amino acids on human splanchnic and whole body oxygen consumption, blood flow, and blood temperatures. *Am J Physiol*. 1994;266(3):E396-E402.
44. Bosron WF, Crabb DW, Ting-Kai L. Relationship between kinetics of liver alcohol dehydrogenase and alcohol metabolism. *Pharmacol Biochem Behav*. 1983;18:223-227.
45. Mascord D, Smith J, Starmer GA, Whitfield JB. The effect of fructose on alcohol metabolism and on the [lactate]/[pyruvate] ratio in man. *Alcohol Alcohol*. 1991;26(1):53-59.
46. Mascord D, Smith J, Starmer GA, Whitfield JB. Effect of oral glucose on the rate of metabolism of ethanol in humans. *Alcohol Alcohol*. 1988;23(5):365-370.
47. Berman PAM, Baumgarten I, Viljoen DL. Effect of oral fructose on ethanol elimination from the bloodstream. *S Afr J Sci*. 2003;99:47-50.
48. Villalobos-García D, Ayhllon-Osorio CA, Hernández-Muñoz R. The fructose-dependent acceleration of ethanol metabolism. *Biochem Pharmacol*. 2021;188:114498.
49. DiPadova C, Worner TM, Julkunen RJK, Lieber CS. Effects of fasting and chronic alcohol consumption on the first-pass metabolism of ethanol. *Gastroenterology*. 1987;92(5, Part 1):1169-1173.

50. Julkunen RJK, Di Padova C, Lieber CS. First pass metabolism of ethanol - A gastrointestinal barrier against the systematic toxicity of ethanol. *Life Sci.* 1985;37(6):567-573.
51. Brown AS, Fiaterone JR, Day CP, Bennett MK, Kelly PJ, James OF. Ranitidine increases the bioavailability of postprandial ethanol by the reduction of first pass metabolism. *Gut.* 1995;37(3):413-7.
52. Jones AW, Jönsson KA, Jorfeldt L. Differences between capillary and venous blood-alcohol concentrations as a function of time after drinking, with emphasis on sampling variations in left vs right arm. *Clin Chem.* 1989;35(3):400-404.
53. Norberg Å, Sandhagen B, Bratteby L-E, et al. Do ethanol and deuterium oxide distribute into the same water space in healthy volunteers? *Alcohol Clin Exp Res.* 2001;25(10):1423-1430.

### Supplemental Information

Additional supplemental information can be found by clicking the Supplements link in the PDF toolbar or the Supplemental Information section at the end of web-based version of this article.

## Supplementary Material

### Population pharmacokinetics as a tool to re-evaluate the complex disposition of ethanol in the fed and fasted state

Sören Büsker<sup>1</sup>, Alan Wayne Jones<sup>2</sup>, Robert G. Hahn<sup>3</sup>, Max Taubert<sup>1</sup>, Ulrich Klotz<sup>4</sup>, Matthias Schwab<sup>4,5</sup>, Uwe Fuhr<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department I of Pharmacology, Center for Pharmacology, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, University of Cologne, Cologne, Germany

<sup>2</sup>Department of Clinical Chemistry and Pharmacology, Linköping University, Linköping, Sweden

<sup>3</sup>Research Unit, Södertälje Hospital, Södertälje, and Karolinska Institutet at Danderyds Hospital (KIDS), Stockholm, Sweden

<sup>4</sup>Dr. Margarete Fischer-Bosch-Institute of Clinical Pharmacology, Stuttgart, Germany

<sup>5</sup>Departments of Clinical Pharmacology, and of Pharmacy and Biochemistry, University Hospital Tübingen, Tübingen, Germany

**Corresponding author:** Sören Büsker; Department I of Pharmacology, Center for Pharmacology, Faculty of Medicine, and University Hospital Cologne, Gleueler Str 24, 50931 Cologne, Germany; e-mail: [sbueske3@smail.uni-koeln.de](mailto:sbueske3@smail.uni-koeln.de)

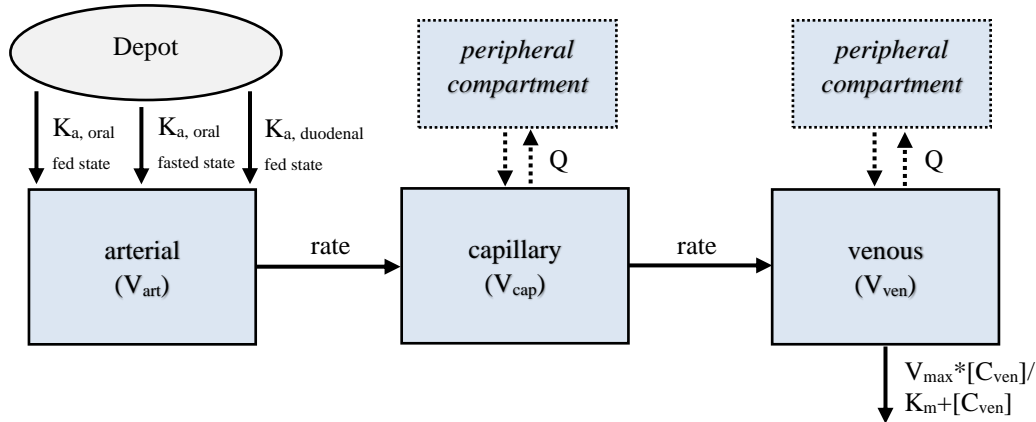
- 1 Supplementary Figures for the combined analysis (Figure S1-S6)
- 2 Supplementary Figures for the individual analyses (Figure S7-S14)
- 3 Model code: Combined analysis
- 4 Model code: Individual model for the study performed by Jones
- 5 Model code: Individual model for the study performed by Hahn et al.
- 6 Model code: Individual model for the study performed by Ammon et al.

# 1 Supplementary Figures for the combined analysis (Figure S1-S6)

**Figure S1.** Schematic overview of the tested approaches to fit capillary and venous ethanol concentrations simultaneously

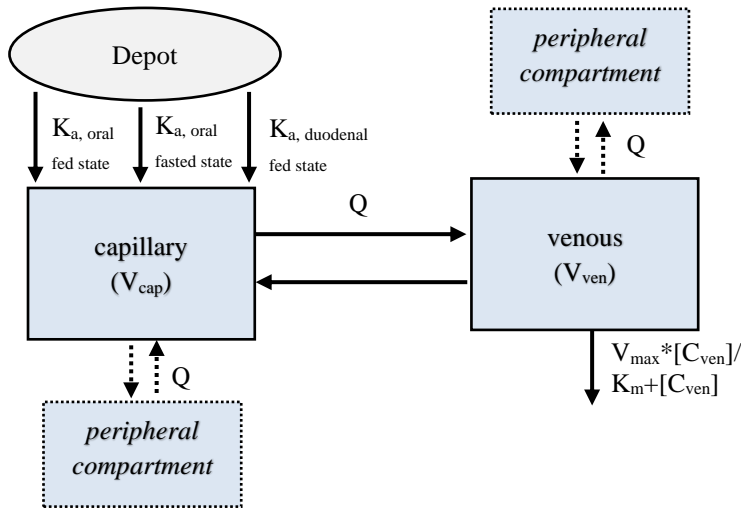
In all approaches, PK parameters were set to be equal for concentrations of d0- and d3-ethanol originating from the study performed by Ammon et al., and mutual competitive inhibition of d0- and d3-ethanol was assumed for the elimination process.

## **(A) Implementation of an arterial, capillary, and venous compartment**



It was assumed that transfer from the arterial to the capillary, and from the capillary to the venous compartment occurred at the same rate.  $V_{art}$  was fixed to 1 L.  $V_{cap}$  was either fixed to 1 L or estimated. The implementation of additional peripheral compartments was evaluated. All variations resulted in unstable models with terminated minimizations or unplausible estimates for PK parameters of ethanol. One reason might be the lack of arterial samples in the combined dataset.

## **(B) Implementation of a capillary and a venous compartment**



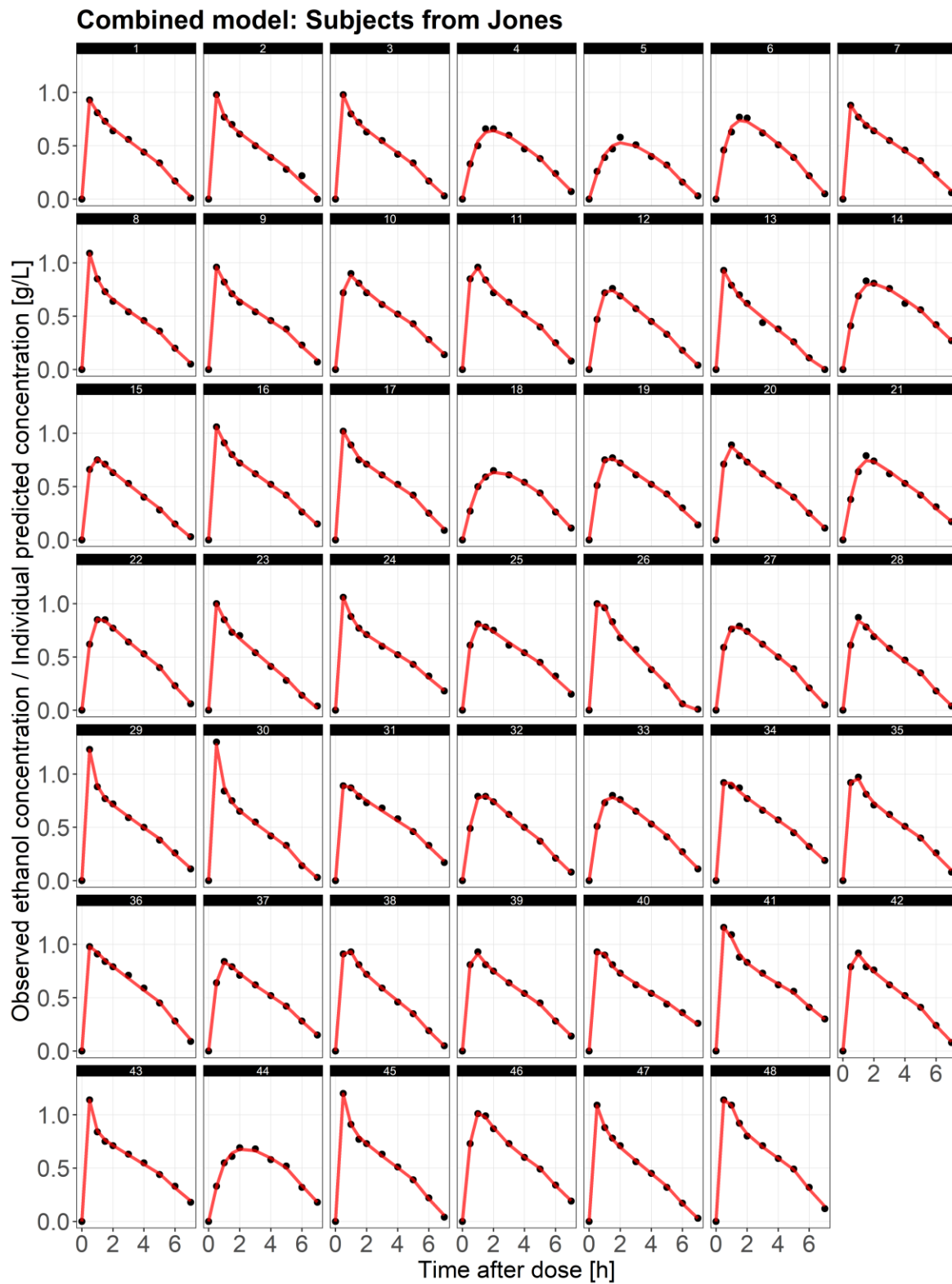
Distribution of ethanol between a capillary and a venous compartment was assumed. The implementation of additional peripheral compartments was evaluated. Models converged successfully, however, GOF plots indicated that none of the tested approaches was able to adequately describe both the observed capillary and venous BAC at the same time.

## **(C) Estimation of a conversion factor ( $\theta_{Conv}$ ) to describe differences between capillary and venous BAC**

There are time dependent differences between capillary and venous BAC. During the first hour after start of oral ethanol administration, capillary BAC exceed venous BAC. Thereafter, venous BAC exceed capillary BAC in the postabsorptive phase.<sup>1</sup> To reflect this relationship, the following approaches were tested:  $IPRED_{cap} = IPRED_{ven} * \theta_{Conv}$  or  $IPRED_{cap} = IPRED_{ven} + \theta_{Conv} * IPRED_{ven}$  or  $IPRED_{cap} = IPRED_{ven} + \theta_{Conv}$ . To account for time dependent differences in capillary and venous BAC,  $\theta_{Conv}$  was estimated separately for time points below and above 60 (or 90) minutes, respectively.

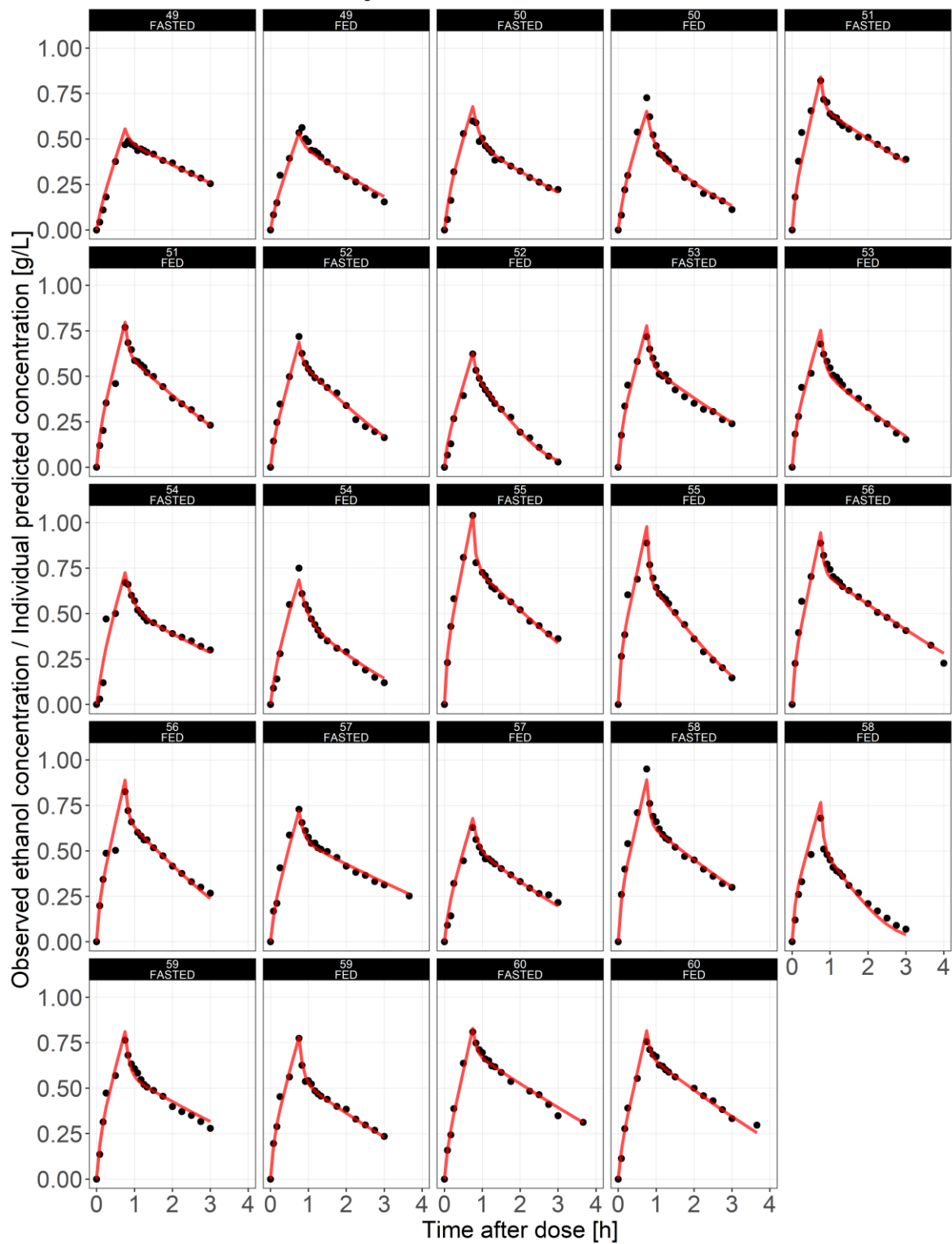
$\theta_{Conv}$  below 60 (or 90) minutes was not identifiable or resulted in unplausible estimates.  $\theta_{Conv}$  above 60 (or 90) was estimated with high RSEs > 60%. Moreover, resulting models were unstable and GOF indicated that observed BAC were not adequately described by this approach.

<sup>1</sup>Jones, A.W., Jönsson, K.A., and Jorfeldt, L. (1989). Differences between capillary and venous blood-alcohol concentrations as a function of time after drinking, with emphasis on sampling variations in left vs right arm. Clin. Chem. 35(3), 400-404. doi: 10.1093/clinchem/35.3.400.



**Figure S2.** Observed ethanol concentrations (black) versus individual predicted concentrations (red) based on the combined model for subjects from the study performed by Jones.

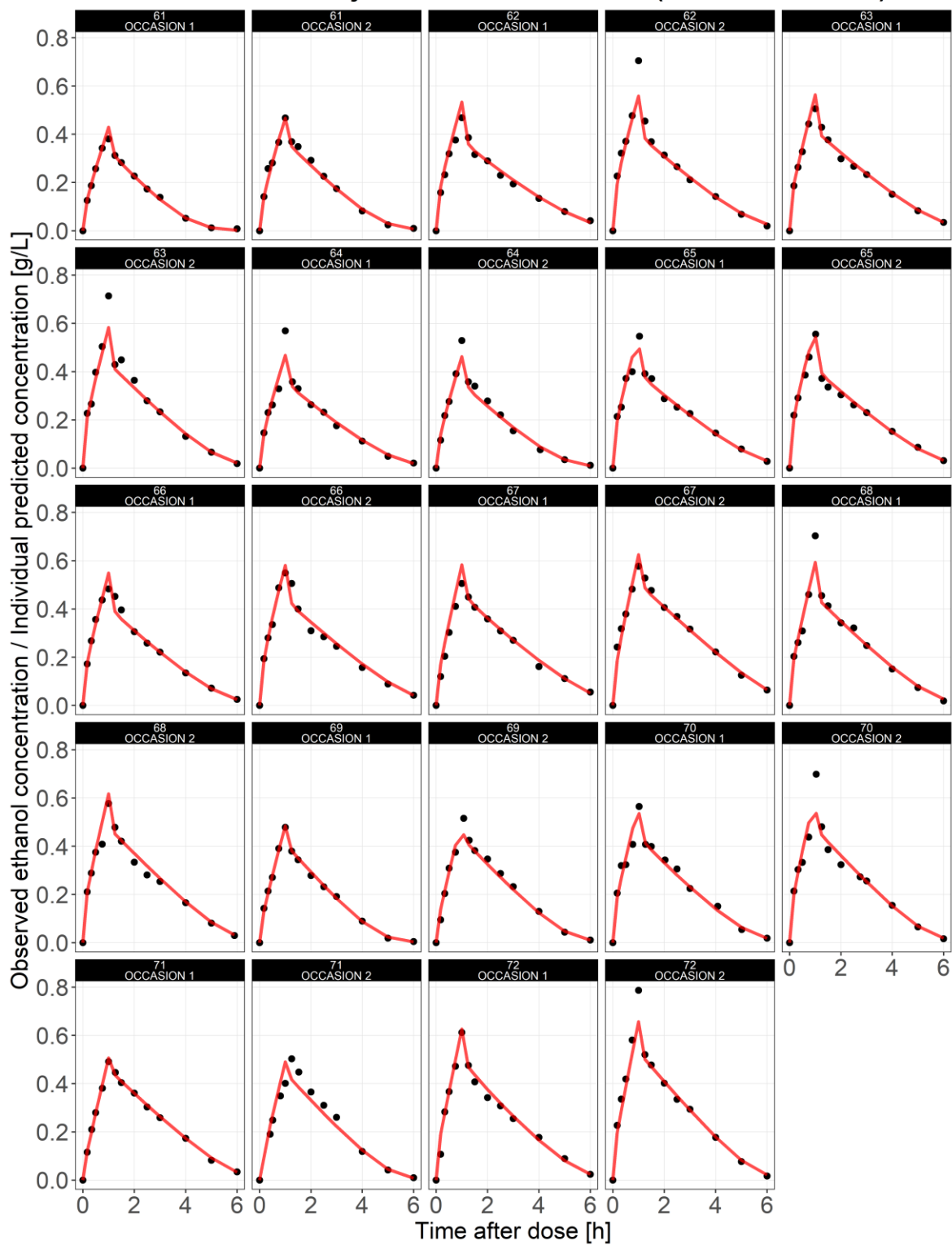
### Combined model: Subjects from Hahn et al.



**Figure S3.** Observed ethanol concentrations (black) versus individual predicted concentrations (red) based on the combined model for subjects from the study performed by Hahn et al.

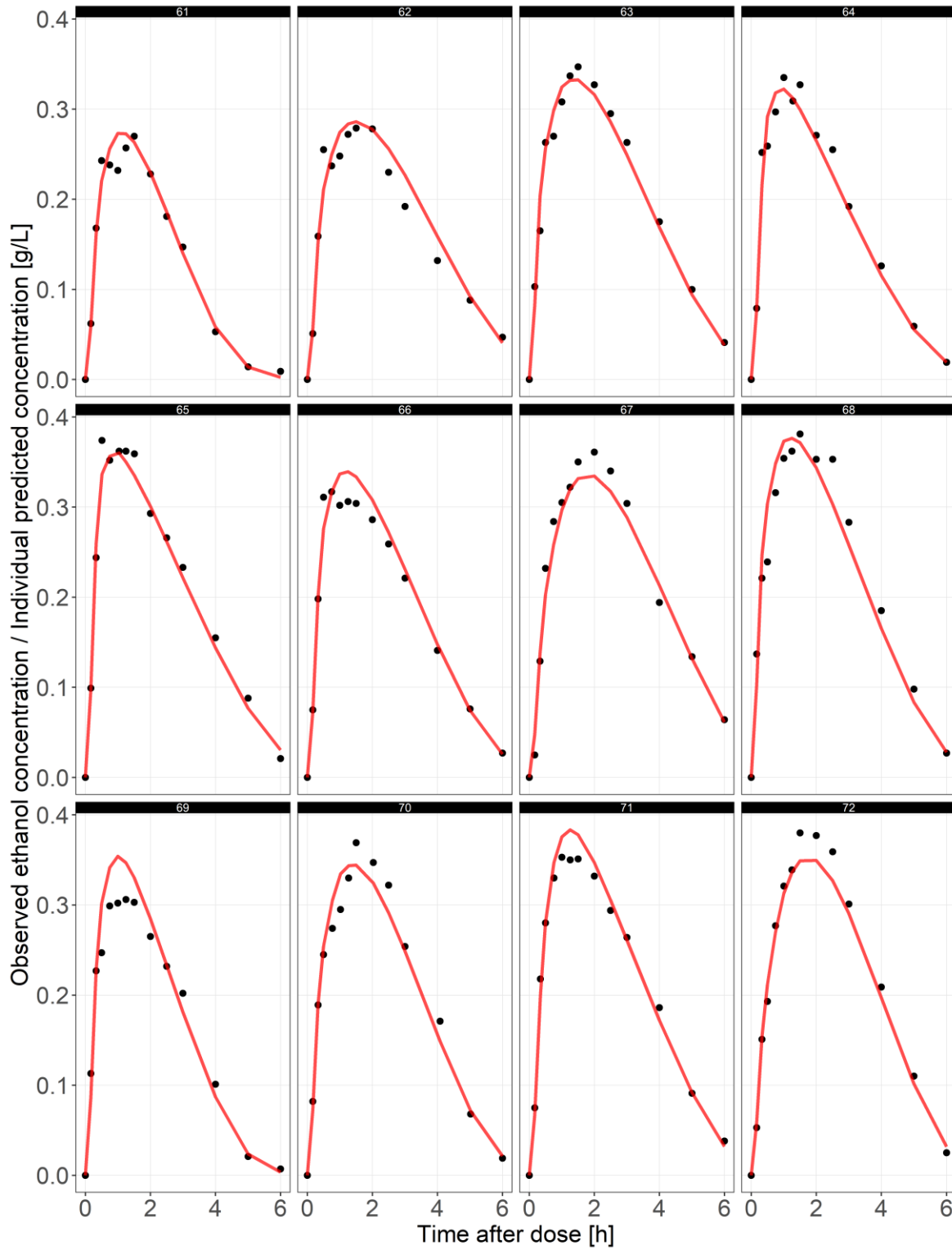


### Combined model: Subjects from Ammon et al. (intravenous adm.)



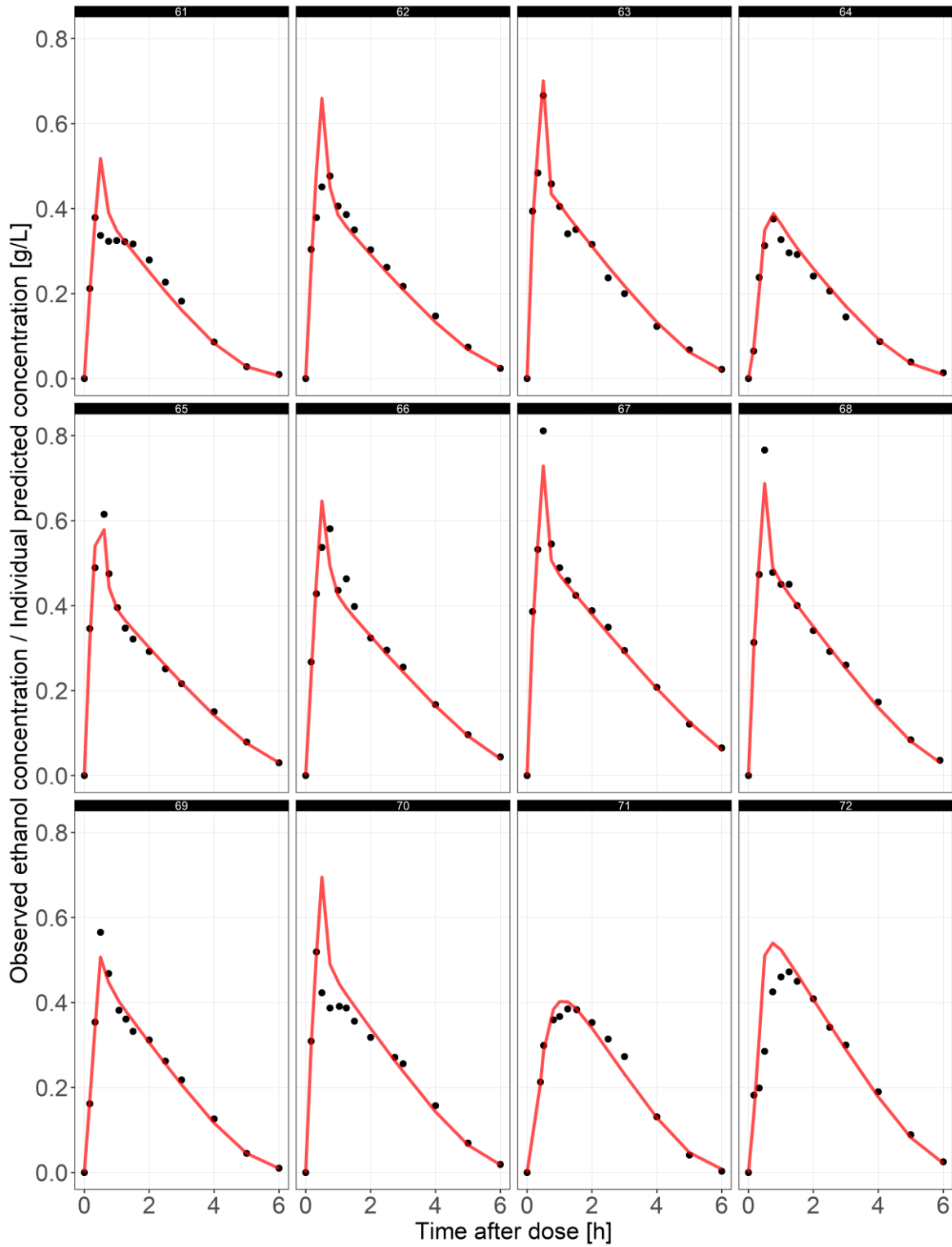
**Figure S4.** Observed ethanol concentrations (black) versus individual predicted concentrations (red) based on the combined model for subjects from the study performed by Ammon et al. after intravenous administration.

Combined model: Subjects from Ammon et al. (oral adm.)



**Figure S5.** Observed ethanol concentrations (black) versus individual predicted concentrations (red) based on the combined model for subjects from the study performed by Ammon et al. after oral administration.

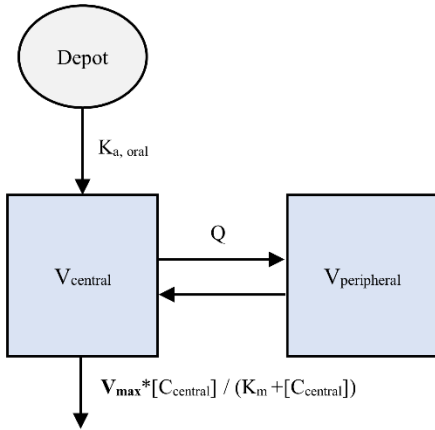
Combined model: Subjects from Ammon et al. (intraduodenal adm.)



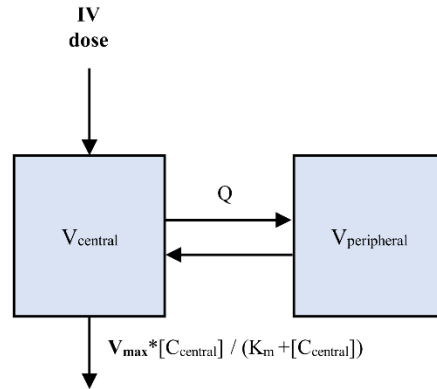
**Figure S6.** Observed ethanol concentrations (black) versus individual predicted concentrations (red) based on the combined model for subjects from the study performed by Ammon et al. after intraduodenal administration.

## 2 Supplementary Figures for the individual analyses (Figure S7-S14)

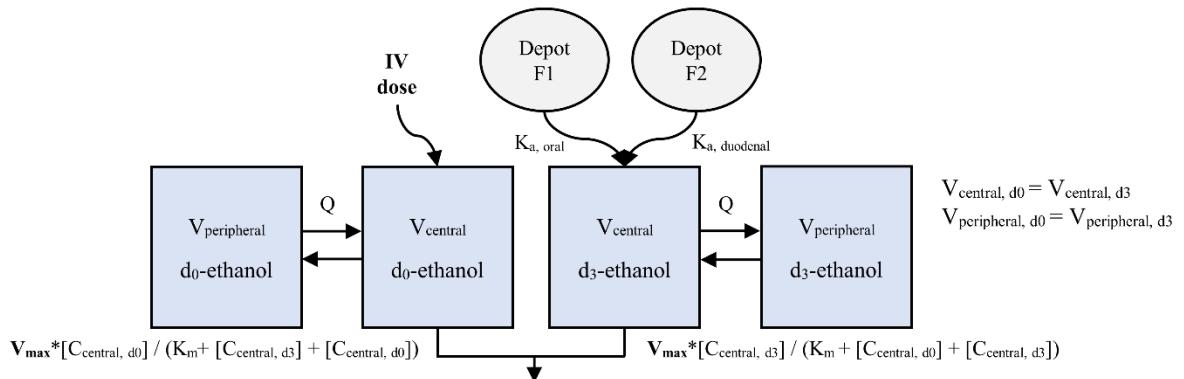
(A) Model for the study performed by Jones



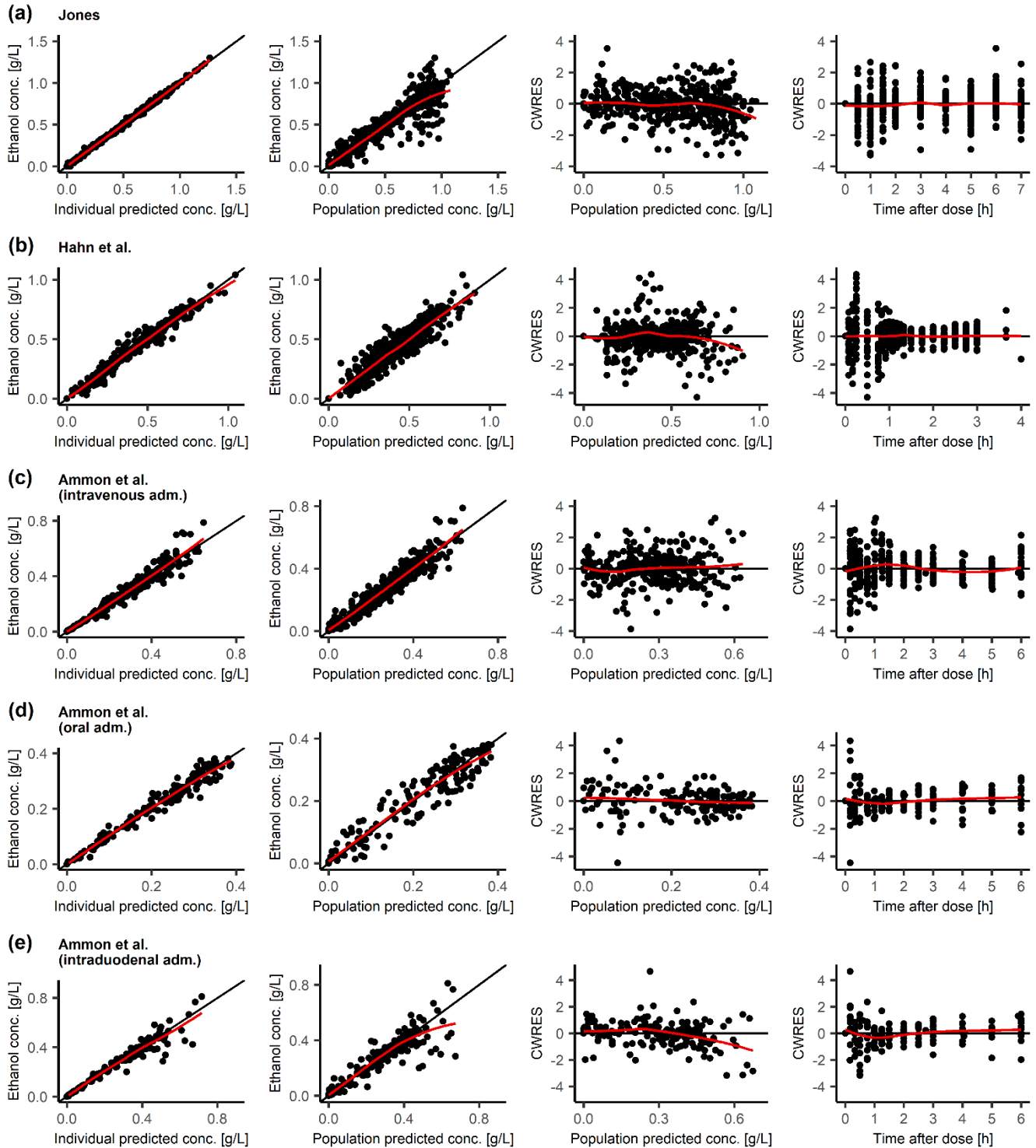
(B) Model for the study performed by Hahn et al.



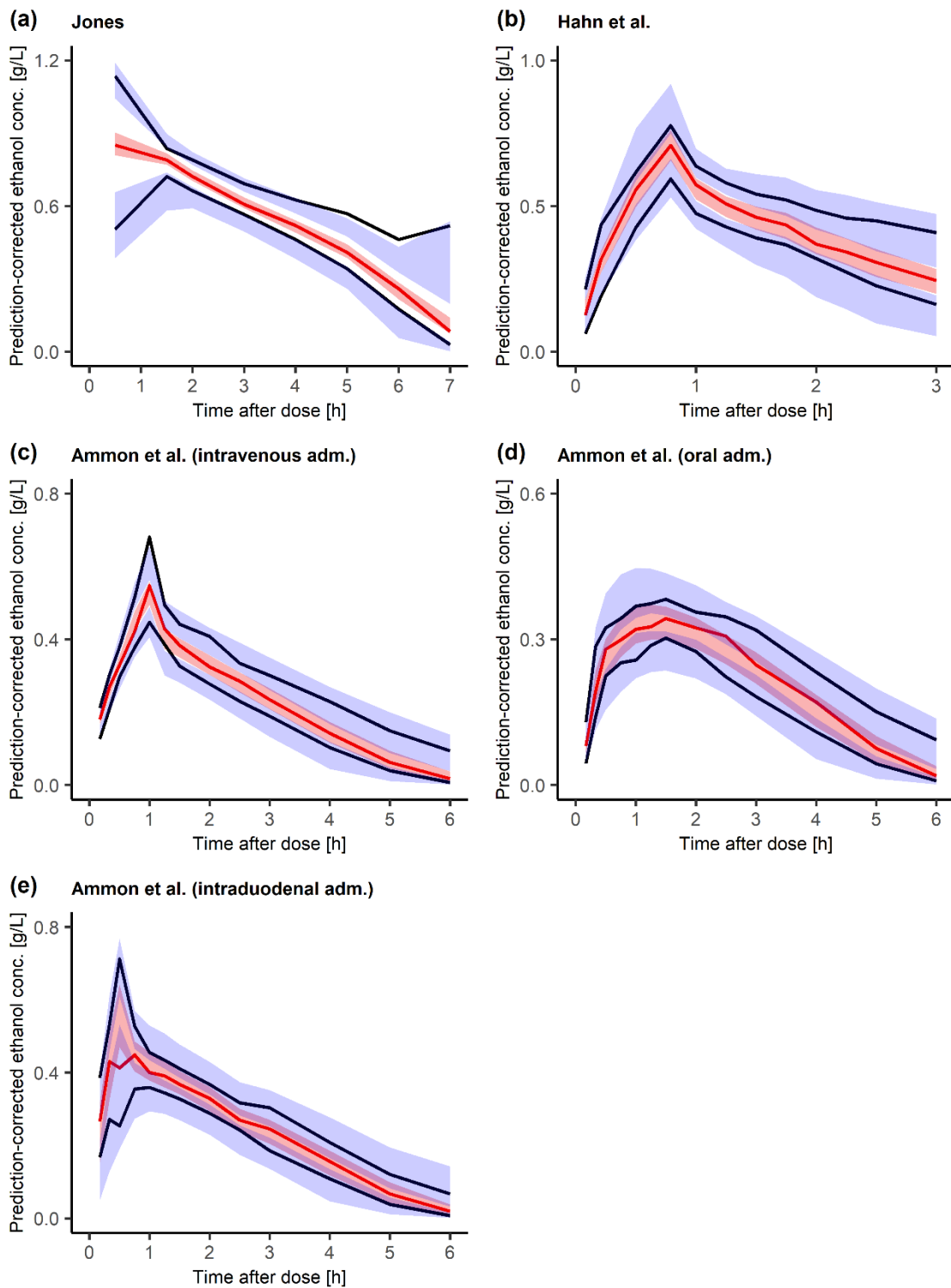
(C) Model for the study performed by Ammon et al.



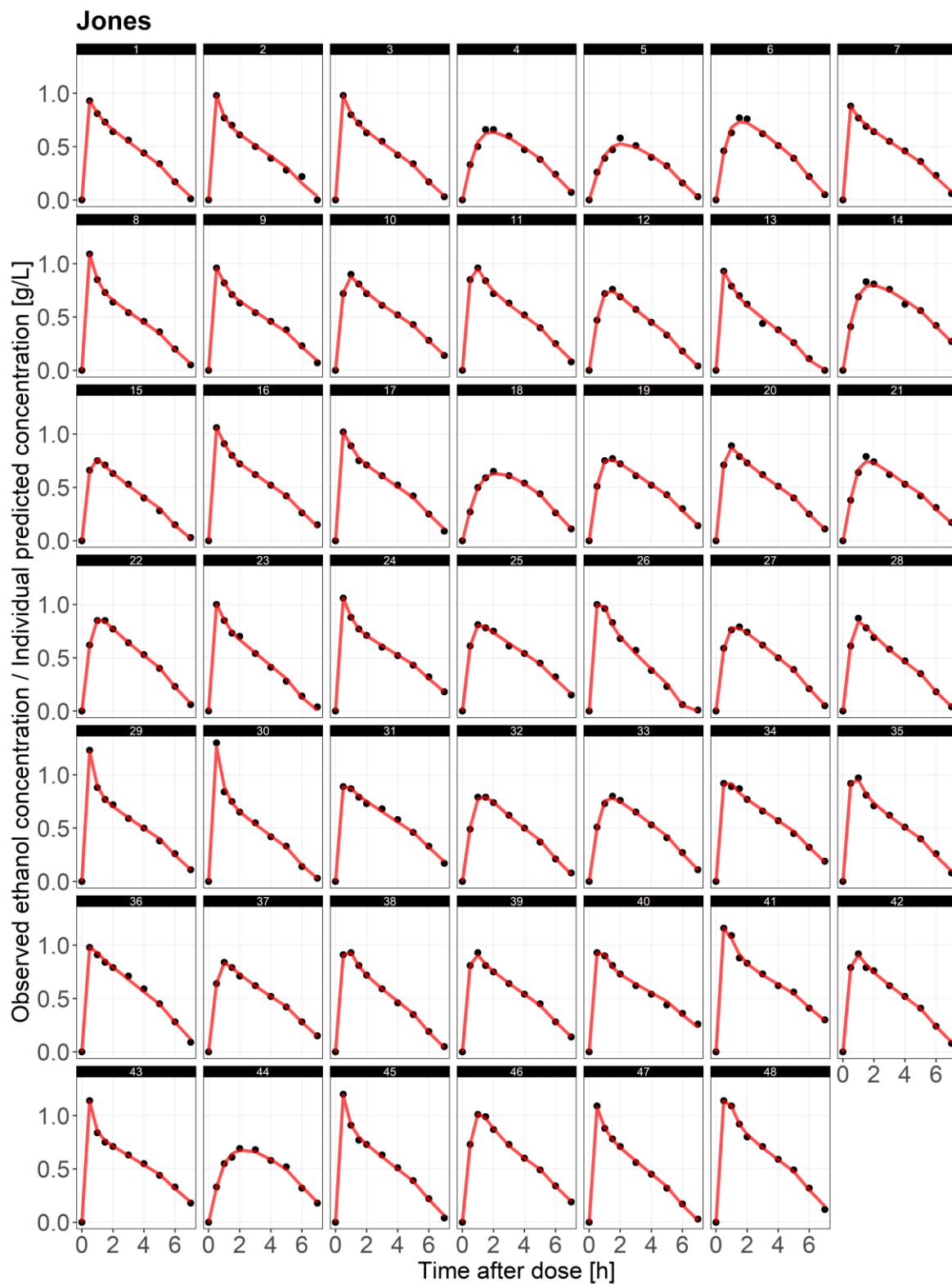
**Figure S7.** Model structures of the individual analyses. (A) Individual model for the study performed by Jones. (B) Individual model for the study performed by Hahn et al. (C) Individual model for the study performed by Ammon et al.  $K_a$ , absorption rate constant;  $V$ , volume of distribution;  $Q$ , intercompartmental clearance;  $V_{max}$ , maximum elimination rate of ethanol;  $K_m$ , Michaelis-Menten constant;  $d_0$ -ethanol, unlabeled ethanol;  $d_3$ -ethanol, deuterium ( $d_3$ )-labeled ethanol.



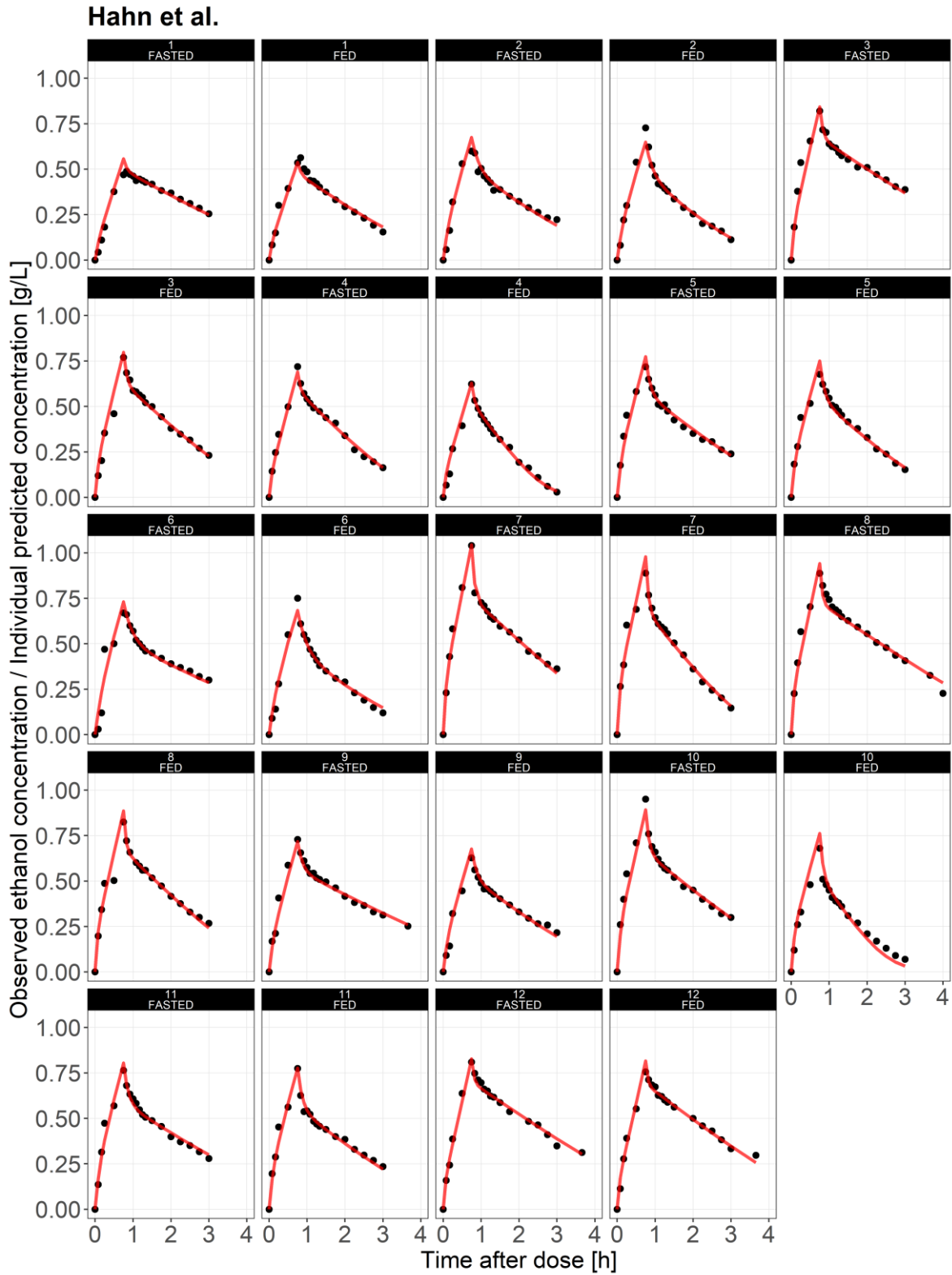
**Figure S8.** Goodness-of-fit (GOF) plots for the individual analyses. **(a)** Individual model for the study performed by Jones. **(b)** Individual model for the study performed by Hahn et al. **(c)** Individual model for the study performed by Ammon et al., intravenous administration data. **(d)** Individual model for the study performed by Ammon et al., oral administration data. **(e)** Individual model for the study performed by Ammon et al., intraduodenal administration data. Black lines represent lines of identity or lines of zero residuals. Red lines indicate locally weighted smoothing lines. CWRES, conditional weighted residuals.



**Figure S9.** Prediction-corrected visual predictive checks (pcVPC,  $n=1000$ ) for the individual analyses. **(a)** Individual model for the study performed by Jones. **(b)** Individual model for the study performed by Hahn et al. **(c)-(e)** Individual model for the study performed by Ammon et al., stratified by administration site. Solid lines represent the median (red) and the 10th and 90th percentiles (black) of prediction-corrected observations. Shaded areas indicate the 95% confidence intervals around the median (red) and the 10th and 90th percentiles (blue) of prediction-corrected simulated data.



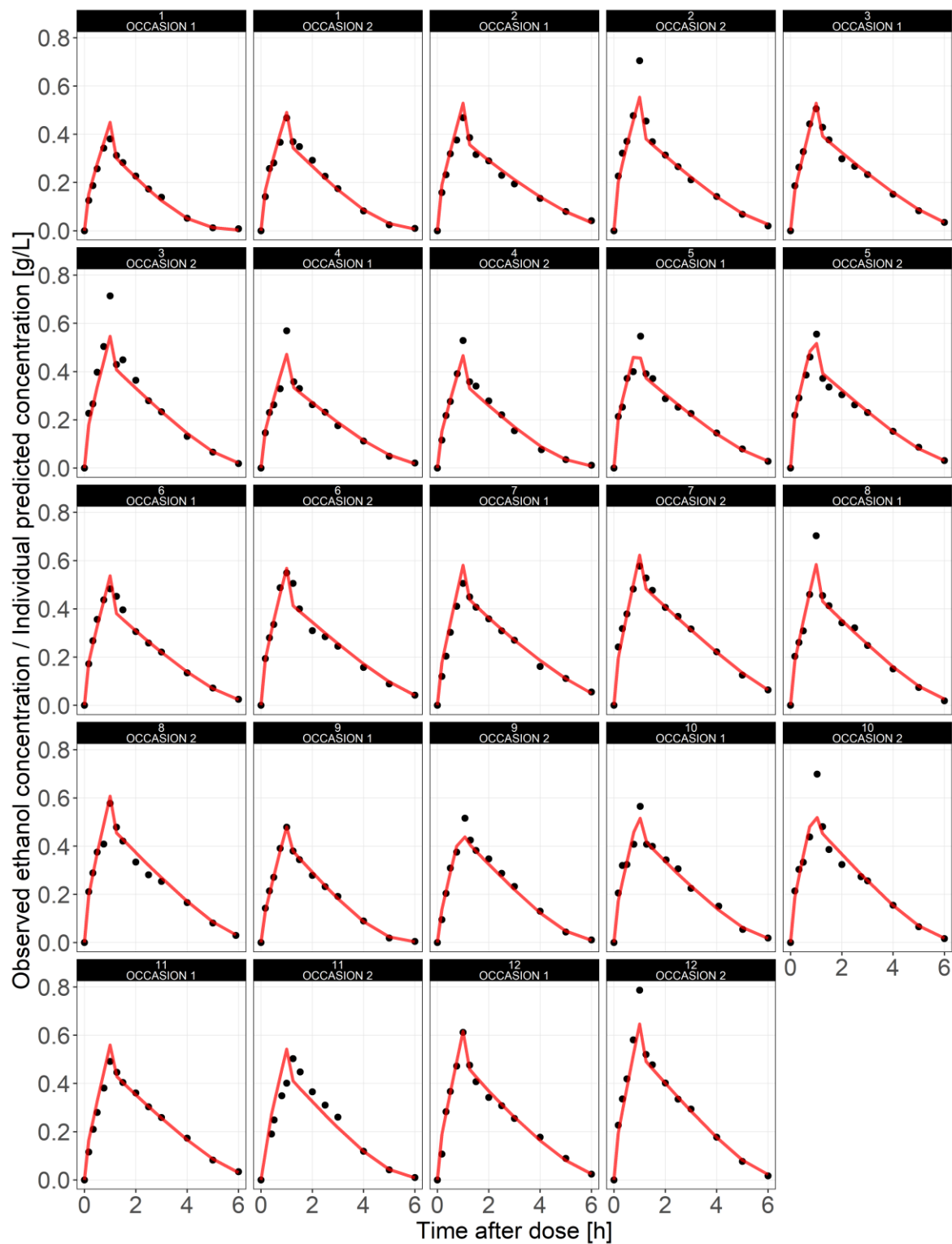
**Figure S10.** Observed ethanol concentrations (black) versus individual predicted concentrations (red) based on the final population pharmacokinetic model for the study performed by Jones.



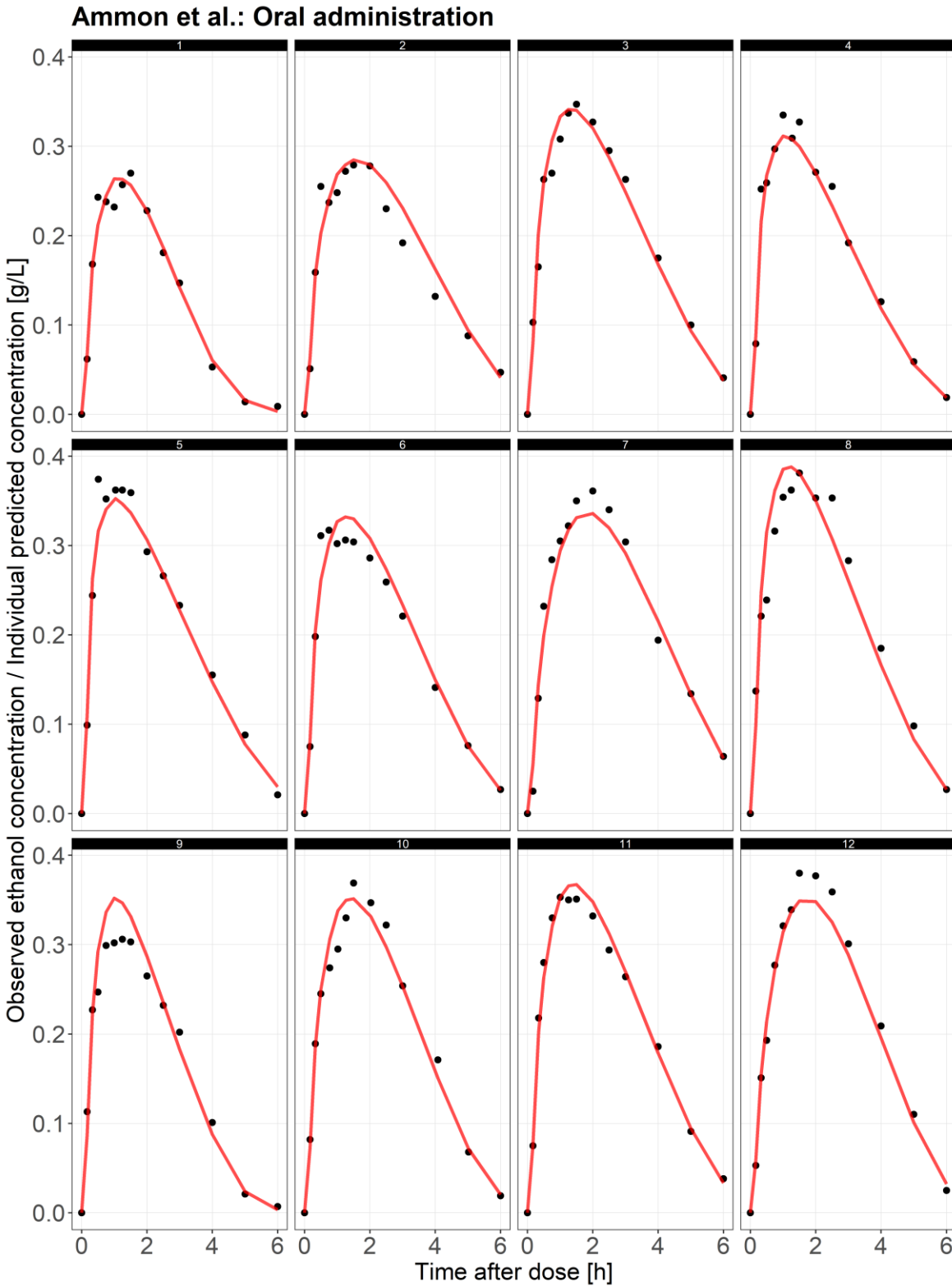
**Figure S11.** Observed ethanol concentrations (black) versus individual predicted concentrations (red) based on the final population pharmacokinetic model for the study performed by Hahn et al.



### Ammon et al.: Intravenous administration

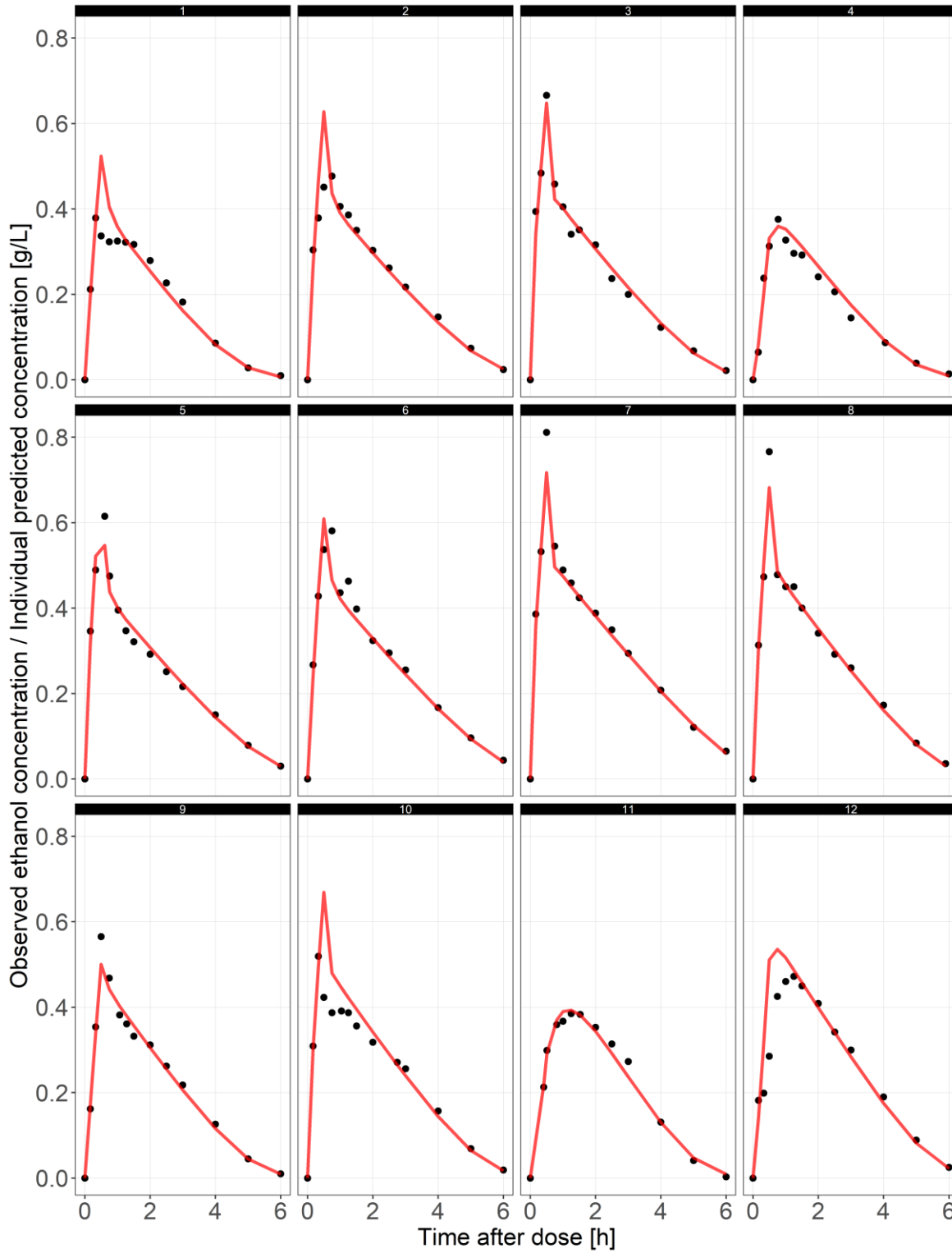


**Figure S12.** Observed ethanol concentrations (black) versus individual predicted concentrations (red) based on the final population pharmacokinetic model for the study performed by Ammon et al. after intravenous administration.



**Figure S13.** Observed ethanol concentrations (black) versus individual predicted concentrations (red) based on the final population pharmacokinetic model for the study performed by Ammon et al. after oral administration.

### Ammon et al.: Intraduodenal administration



**Figure S14.** Observed ethanol concentrations (black) versus individual predicted concentrations (red) based on the final population pharmacokinetic model for the study performed by Ammon et al. after intraduodenal administration.

### 3 Model code: Combined analysis

\$PROBLEM PK analysis of ethanol\_combined analysis

\$INPUT ID OCC TIME TASOM FED DV MDV EVID AMT CMT RATE WEIGHT SEX STUDY ADM  
\$DATA jha\_data.csv IGNORE=@  
\$SUBROUTINE ADVAN13 TOL=6

\$MODEL

COMP=(DEPOT) ; oral fed (Ammon et al.)  
COMP=(DEPOTduodenal) ; duodenal fed (Ammon et al.)  
COMP=(DEPOTjones) ; oral fasted (Jones)  
COMP=(CENTRALD3) ; central cmt for d3-ethanol  
COMP=(CENTRALD0) ; central cmt for d0-ethanol  
COMP=(PERIPHERALD3) ; peripheral cmt for d3-ethanol  
COMP=(PERIPHERALD0) ; peripheral cmt for d0-ethanol  
COMP=(CAPILLARYcentral) ; central cmt for capillary samples  
COMP=(CAPILLARYperipheral) ; peripheral cmt for capillary samples

\$PK

FLAG\_FE=0  
IF (STUDY.EQ.1.AND.TIME.GT.5) FLAG\_FE=1 ;STUDY=1=Jones  
IF (STUDY.EQ.2.AND.FED.EQ.1) FLAG\_FE=1 ;STUDY=2=Hahn et al.  
IF (STUDY.EQ.3) FLAG\_FE=1 ;STUDY=3=Ammon et al.  
IF (FLAG\_FE.EQ.1) THEN  
FE=THETA(1)\*EXP(ETA(1))  
ELSE  
FE=1  
ENDIF

IOV\_VM=0

IF (STUDY.EQ.3.AND.OCC.EQ.1) THEN  
IOV\_VM = ETA(11)  
ENDIF  
IF (STUDY.EQ.3.AND.OCC.EQ.2) THEN  
IOV\_VM = ETA(12)  
ENDIF

TVVM = THETA(2)

VM = TVVM\*EXP(ETA(2)+IOV\_VM)\*FE

TVKMven=THETA(3)

KMven = TVKMven

TVKMcap=THETA(4)

KMcap = TVKMcap

TVKAfed=THETA(5)

KAfed = TVKAfed\*EXP(ETA(3))

TVKDUO=THETA(6)

$$KDUO = TVKDUO * EXP(ETA(4))$$

$$TVKA_{fasted} = THETA(7)$$

$$KA_{fasted} = TVKA_{fasted} * EXP(ETA(5))$$

$$TVV5 = THETA(8)$$

$$V5 = TVV5 * EXP(ETA(6))$$

$$TVQ2 = THETA(9)$$

$$Q2 = TVQ2 * EXP(ETA(7))$$

$$TVV7 = THETA(10)$$

$$V7 = TVV7 * EXP(ETA(8)) * ((WEIGHT/73.7)**THETA(20))$$

$$TVV8 = THETA(11)$$

$$V8 = TVV8$$

$$TVQ3 = THETA(12)$$

$$Q3 = TVQ3 * EXP(ETA(9))$$

$$TVV9 = THETA(13)$$

$$V9 = TVV9 * EXP(ETA(10)) * ((WEIGHT/80.25)**THETA(20))$$

$$F1 = THETA(14)$$

$$F2 = THETA(15)$$

$$V4 = V5$$

$$V6 = V7$$

$$Q1 = Q2$$

\$DES

$$Cd3 = A(4)/V4 \quad ; \text{Concentration in central cmt for d3}$$

$$Cd0 = A(5)/V5 \quad ; \text{Concentration in central cmt for d0}$$

$$Ccap = A(8)/V8 \quad ; \text{Concentration in central cmt for capillary concentrations}$$

$$K46 = Q1/V4$$

$$K64 = Q1/V6$$

$$K57 = Q2/V5$$

$$K75 = Q2/V7$$

$$K89 = Q3/V8$$

$$K98 = Q3/V9$$

$$DADT(1) = -KA_{fed} * A(1)$$

$$DADT(2) = -KDUO * A(2)$$

$$DADT(3) = -KA_{fasted} * A(3)$$

$$DADT(4) = KA_{fed} * A(1) + KDUO * A(2) - K46 * A(4) + K64 * A(6) - ((VM/(KM_{ven} + Cd0 + Cd3))/V4) * A(4)$$

$$DADT(5) = -K57 * A(5) + K75 * A(7) - ((VM/(KM_{ven} + Cd3 + Cd0))/V5) * A(5)$$

$$DADT(6) = K46 * A(4) - K64 * A(6)$$

$$DADT(7) = K57 * A(5) - K75 * A(7)$$

$$DADT(8) = KA_{fasted} * A(3) - K89 * A(8) + K98 * A(9) - ((VM/(KM_{cap} + Ccap))/V8) * A(8)$$

$$DADT(9) = K89 * A(8) - K98 * A(9)$$

\$ERROR

IF(CMT.EQ.4) IPRED = A(4)/V4

IF(CMT.EQ.5) IPRED = A(5)/V5

IF(CMT.EQ.8) IPRED = A(8)/V8

IF (STUDY.EQ.1) W = THETA(16)

IF (STUDY.EQ.2) W = THETA(17)

IF (STUDY.EQ.3) W = SQRT(THETA(18)\*\*2\*IPRED\*\*2 + THETA(19)\*\*2)

Y = IPRED + W\*EPS(1)

IRES = DV-IPRED

IWRES = IRES/W

\$THETA

0, 1.4 ;FE

0, 6.3 ;VM

0, 0.08 ;KMven

0, 0.012 ;KMcap

0, 1.4 ;KAfed

0, 10.9 ;KDuo

0, 3.6 ;KAfasted

0, 10.5 ;Vcentral\_ven

0, 100 ;Q\_ven

0, 27.5 ;Vperipheral\_ven

0, 32 ;Vcentral\_cap

0, 45 ;Q\_cap

0, 25 ;Vperipheral\_cap

0, 0.95 ;F1

0, 0.98 ;F2

(0, 0.015) ;Jones\_Add.RE sd

(0, 0.03) ;Hahn et al.\_Add.RE sd

(0, 0.1) ;Ammon et al.\_Prop.RE sd

(0, 0.004) ;Ammon et al.\_Add.RE sd

0, 1.5 ;Weight Vperipheral

\$OMEGA

0.012 ;IIV FE

0.02 ;IIV VM

0.09 ;IIV KAfed

0.75 ;IIV KDuo

0.79 ;IIV KAfasted

0.35 ;IIV Vcentral\_ven

0.07 ;IIV Q\_ven

0.03 ;IIV Vperipheral\_ven

0.08 ;IIV Q\_cap

0.02 ;IIV Vperipheral\_cap

\$OMEGA BLOCK(1) 0.003 ; IOV VM for Ammon et al.

\$OMEGA BLOCK(1) SAME

\$SIGMA 1 FIX

\$ESTIMATION METHOD=1 INTERACTION SIGL=6 NSIG=2 MAXEVALS=9999 PRINT=1

\$COVARIANCE

#### 4 Model code: Individual model for the study performed by Jones

\$PROBLEM PK analysis of ethanol\_ study performed by Jones

\$INPUT ID TIME DV MDV EVID AMT CMT RATE WEIGHT TBW AGE  
\$DATA Jones\_data.csv IGNORE=@  
\$SUBROUTINE ADVAN13 TOL=6

\$MODEL  
COMP=(DEPOT)  
COMP=(CENTRAL)  
COMP=(PERIPHERAL)

\$PK  
IF (TIME.GT.5) THEN ; FE=Food effect on ethanol elimination  
FE=THETA(7)  
ELSE  
FE=1  
ENDIF

TVVM=THETA(1)  
VM=TVVM\*EXP(ETA(1))\*FE

TVKM=THETA(2)  
KM = TVKM

TVKA=THETA(3)  
KA = TVKA\*EXP(ETA(2))

TVV2=THETA(4)  
V2=TVV2

TVQ=THETA(5)  
Q=TVQ\*EXP(ETA(3))

TVV3=THETA(6)  
V3=TVV3\*EXP(ETA(4))\*((TBW/45.19)\*\*THETA(8))

\$DES  
CP = A(2)/V2 ; Ethanol concentration in the central cmt  
CL = VM/(KM+CP)  
K=CL/V2  
K23 = Q/V2  
K32 = Q/V3

DADT(1) = -KA\*A(1)  
DADT(2) = KA\*A(1)- K\*A(2) - K23\*A(2) + K32\*A(3)  
DADT(3) = K23\*A(2)-K32\*A(3)

\$ERROR  
IPRED = A(2)/V2

W = THETA(9)  
Y = IPRED + W\*EPS(1)  
IRES = DV-IPRED  
IWRES = IRES/W

\$THETA

0, 6.3 ; VM  
0, 0.0142 ; KM  
0, 3.79 ; KA  
0, 33.7 ; Vcentral  
0, 44.8 ; Q  
0, 23.4 ; Vperipheral  
0, 1.45 ; FE  
0, 3.38 ; TBW Vperipheral  
0, 0.019 ;Add.RE sd

\$OMEGA

0.0173 ; IIV VM  
0.713 ; IIV KA  
0.131 ; IIV Q  
0.01658 ; IIV Vperipheral

\$SIGMA

1 FIX

\$ESTIMATION METHOD=1 INTERACTION SIGL=6 NSIG=2 MAXEVALS=9999 PRINT=1  
\$COVARIANCE



## 5 Model code: Individual model for the study performed by Hahn et al.

\$PROBLEM PK analysis of ethanol\_ study performed by Hahn et al.

```
$INPUT ID TIME DV MDV EVID AMT RATE CMT WEIGHT TBW SEX AGE FED
$DATA Hahn_data.csv IGNORE=@
$SUBROUTINE ADVAN13 TOL=6
```

```
$MODEL
COMP=(CENTRAL)
COMP=(PERIPHERAL)
```

```
$PK
IF(FED.EQ.1) THEN
FE= THETA(6)*EXP(ETA(4))
ELSE
FE=1
ENDIF
```

```
TVVM=THETA(1)
VM = TVVM*EXP(ETA(1))*FE
```

```
TVKM=THETA(2)
KM = TVKM
```

```
TVV1=THETA(3)
V1 = TVV1*EXP(ETA(2))*((TBW/39)**THETA(7))
```

```
TVQ=THETA(4)
Q = TVQ*EXP(ETA(3))
```

```
TVV2=THETA(5)
V2 = TVV2*((WEIGHT/76)**THETA(8))
```

```
$DES
Cc = A(1)/V1 ; Ethanol concentration in central compartment
CL = VM/(KM+Cc)
K = CL/V1
K12 = Q/V1
K21 = Q/V2
```

```
DADT(1)=-K12*A(1)+ K21*A(2)- K*A(1)
DADT(2)= K12*A(1)- K21*A(2)
```

```
$ERROR
IPRED = A(1)/V1
W = THETA(9)
Y = IPRED + W*EPS(1)
IRES = DV-IPRED
IWRES = IRES/W
```

\$THETA  
(0,6.84) ;VM  
0.0821 FIX ;KM  
(0,14.6) ;Vcentral  
(0,95.7) ;Q  
(0,26.3) ;Vperipheral  
(0,1.36) ;FE  
(0, 1.84) ;TBW Vcentral  
(0, 1.26) ;Weight Vperipheral  
0, 0.0356 ;Add.RE sd

\$OMEGA  
0.0234 ;IIV VM  
0.0665 ;IIV Vcentral  
0.138 ;IIV Q  
0.0211 ;IIV FE

\$SIGMA  
1 FIX

\$ESTIMATION METHOD=1 INTERACTION SIGL=6 NSIG=2 MAXEVALS=9999 PRINT=1  
\$COVARIANCE

## 6 Model code: Individual model for the study performed by Ammon et al.

\$PROBLEM PK analysis of ethanol\_ study performed by Ammon et al.

```
$INPUT ID OCC TIME DV MDV EVID AMT CMT RATE WEIGHT SEX ADM
$DATA Ammon_data.csv IGNORE=@
$SUBROUTINE ADVAN13 TOL=6
```

```
$MODEL
COMP=(DEPOT)           ;oral adm. depot
COMP=(DUODENAL)        ;duodenal adm. depot
COMP=(CENTRALD3)       ;central cmt for d3-ethanol
COMP=(CENTRALD0)       ;central cmt for d0-ethanol
COMP=(PERIPHERALD3)    ;peripheral cmt for d3-ethanol
COMP=(PERIPHERALD0)    ;peripheral cmt for d0-ethanol
```

```
$PK
IF (OCC.EQ.1) THEN
IOV_VM = ETA(5)
ENDIF
IF (OCC.EQ.2) THEN
IOV_VM = ETA(6)
ENDIF
```

```
TVVM = THETA(1)
VM = TVVM*EXP(ETA(1)+IOV_VM)
```

```
TVKM=THETA(2)
KM = TVKM
```

```
TVKA=THETA(3)
KA = TVKA*EXP(ETA(2))
```

```
TVKDUO=THETA(4)
KDUO = TVKDUO*EXP(ETA(3))
```

```
TVV4=THETA(5)
V4 = TVV4
```

```
TVV6=THETA(6)
V6 = TVV6*EXP(ETA(4))*((WEIGHT/68)**THETA(12))*(1+SEX*THETA(13))
```

```
TVQ2=THETA(7)
Q2 = TVQ2
```

```
F1 = THETA(8)
F2 = THETA(9)
```

```
V3 = V4
V5 = V6
Q1 = Q2
```

\$DES

Cd3 = A(3)/V3 ; Concentration in central cmt for d3-ethanol  
Cd0 = A(4)/V4 ; Concentration in central cmt for d0-ethanol  
K35 = Q1/V3  
K53 = Q1/V5  
K46 = Q2/V4  
K64 = Q2/V6

DADT(1) = -KA\*A(1)  
DADT(2) = -KDUO\*A(2)  
DADT(3) = KA\*A(1)+KDUO\*A(2)- K35\*A(3) + K53\*A(5)- ((VM/(KM+Cd0+Cd3))/V3)\*A(3)  
DADT(4) = -K46\*A(4) + K64\*A(6)- ((VM/(KM+Cd3+Cd0))/V4)\*A(4)  
DADT(5) = K35\*A(3) - K53\*A(5)  
DADT(6) = K46\*A(4) - K64\*A(6)

\$ERROR

IF(CMT.EQ.3) IPRED = A(3)/V3  
IF(CMT.EQ.4) IPRED = A(4)/V4  
W = SQRT(THETA(10)\*\*2\*IPRED\*\*2 + THETA(11)\*\*2)  
Y = IPRED + W\*EPS(1)  
IRES = DV-IPRED  
IWRES = IRES/W

\$THETA

0, 8.3 ; VM  
0, 0.0852 ; KM  
0, 1.38 ; KA  
0, 10.42 ; KDUO  
0, 5.87 ; Vcentral  
0, 27.7 ; Vperipheral  
0, 120 ; Q  
0, 0.953 ; F1 oral  
0, 0.984 ; F2 duodenal  
(0, 0.109) ; Prop.RE sd  
(0, 0.0037) ; Add.RE sd  
0, 0.865 ; Weight Vperipheral  
0, 0.241 ; Sex Vperipheral

\$OMEGA

0.0137 ; IIV VM  
0.0715 ; IIV KA  
1 ; IIV KDUO  
0.00239 ; IIV Vper  
\$OMEGA BLOCK(1) 0.00287 ; IOV VM  
\$OMEGA BLOCK(1) SAME

\$SIGMA

1 FIX

\$ESTIMATION METHOD=1 INTERACTION SIGL=6 NSIG=2 MAXEVALS=9999 PRINT=1  
\$COVARIANCE

## 4. Diskussion

### 4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In individuellen populationspharmakokinetischen Analysen aller drei Studien und in einer gemeinsamen Betrachtung der zur Verfügung stehenden Datensätze eigneten sich Zwei-Kompartiment-Modelle mit nichtlinearer Michaelis-Menten Eliminationskinetik am besten zur Beschreibung der Konzentrations-Zeit-Profile von Ethanol.

Im kombinierten Modell führte die Einnahme einer Mahlzeit vor der oralen Gabe von Ethanol zu einer Verdreifachung der beobachteten Resorptionshalbwertszeit. Unabhängig davon beschleunigte sich  $V_{\max}$  nach Nahrungsaufnahme um etwa 40 %. Für die Reduktion der beobachteten Blutalkoholkonzentrationen nach der Einnahme einer Mahlzeit war der Effekt von Nahrung auf  $V_{\max}$  bedeutender als die durch Nahrungsaufnahme verlangsamte Resorptionsgeschwindigkeit von Ethanol.

Schätzwerte zur Bioverfügbarkeit von oral und intraduodenal verabreichtem Ethanol weisen auf einen nur sehr geringfügigen First-Pass-Metabolismus in den analysierten Studien hin. Abschließend konnte anhand modellbasierter Simulationen gezeigt werden, dass die Bioverfügbarkeit von Ethanol nicht auf Grundlage von AUC-Vergleichen nach oraler und intravenöser Applikation bestimmt werden sollte.

### 4.2 Diskussion der Ergebnisse

#### 4.2.1. Kompartimentelle vs. nicht-kompartimentelle Datenanalyse

Zur pharmakokinetischen Datenanalyse wurden in den Originalarbeiten nicht-kompartimentelle Analysemethoden angewendet. Die nicht-kompartimentelle Datenanalyse ist gegenüber der in der vorliegenden Arbeit verwendeten kompartimentellen Datenanalyse nicht als nachrangig anzusehen. Dennoch erlaubt die Anwendung kompartimenteller bzw. populationspharmakokinetischer Methoden eine genauere Beschreibung und Quantifizierung individueller pharmakokinetischer Prozesse, woraus neue Erkenntnisse gewonnen werden können.<sup>61</sup>

#### 4.2.2. Extraktion von Daten aus publizierten Originalarbeiten

Im Gegensatz zu den Studien von Jones und Hahn et al. lagen für die Studie von Ammon et al. keine Primärdaten vor. Die Datenpunkte der beobachteten Konzentrations-Zeit-Profile von Ethanol wurden daher mithilfe des Softwareprogramms GetData Graph Digitizer 2.26 direkt aus den entsprechenden Abbildungen der Originalarbeit entnommen. Das

individuelle Körpergewicht und Geschlecht der ProbandInnen ergab sich ebenfalls aus Angaben in der Originalarbeit. Studien konnten zeigen, dass die Extraktion von Datenpunkten aus Abbildungen in Originalarbeiten bei Verwendung entsprechender Software mit großer Präzision und Genauigkeit möglich ist. Relevante nutzer- oder softwarespezifische Störfaktoren, die zu einer ungenauen Datenentnahme führen könnten, wurden nicht identifiziert.<sup>75</sup>

#### **4.2.3. Einfluss von Nahrungsaufnahme auf die Pharmakokinetik von Ethanol**

Verglichen zum Konsum auf nüchternen Magen führt die Einnahme einer Mahlzeit vor oder während des Konsums von Ethanol zu einer insgesamt verkleinerten AUC mit geringeren und später auftretenden maximalen Blutalkoholkonzentrationen.<sup>13</sup> In früheren Studien konnten zwei voneinander unabhängige Effekte der Nahrungsaufnahme auf die Pharmakokinetik von Ethanol nachgewiesen werden:

1. Nahrungsaufnahme führt durch eine Verzögerung der Magenentleerung zu einer verlangsamten Resorption von oral verabreichtem Ethanol.<sup>18-20</sup>
2. Nahrungsaufnahme beschleunigt die Eliminationsgeschwindigkeit von Ethanol.<sup>19,72</sup>

#### **Verlangsamte Resorption von Ethanol nach Nahrungsaufnahme**

Ethanol wird nach oraler Gabe primär aus dem Dünndarm und zu deutlich geringeren Anteilen aus dem Magen in den Blutkreislauf aufgenommen. Ein wesentlicher Grund hierfür ist die im Vergleich zum Magen deutlich größere Resorptionsfläche des Dünndarms.<sup>14,17</sup> Folglich nimmt die Geschwindigkeit der Magenentleerung bedeutenden Einfluss auf die Resorptionsgeschwindigkeit von Ethanol.<sup>21,76,77</sup> Im Allgemeinen wird die Geschwindigkeit der Magenentleerung über ein Zusammenspiel komplexer humoraler, neuronaler und myogener Mechanismen reguliert.<sup>78,79</sup> Verglichen zum Konsum auf nüchternen Magen führt die Einnahme einer Mahlzeit vor oder während des Konsums von Ethanol zu einer Verzögerung der Magenentleerung und somit zu einer verlangsamten Resorptionsgeschwindigkeit.<sup>17,18,76,80</sup> In einer Studie von Levitt et al. wurden durchschnittlich etwa 85 % einer im nüchternen Zustand verabreichten Ethanoldosis innerhalb von 23 Minuten aus dem Magen in den Dünndarm entleert, während bei Gabe der gleichen Menge Ethanol in Kombination mit Nahrung im selben Zeitraum nur etwa 30 % der Dosis in den Dünndarm weitergeleitet wurden.<sup>81</sup>

Für die verlangsamte Resorption von Ethanol nach Nahrungsaufnahme scheint die insgesamt aufgenommene Nahrungsmenge bzw. der Kaloriengehalt der zugeführten

Nahrung wichtiger zu sein als die Zusammensetzung der Mahlzeit bezogen auf ihren Protein-, Fett- oder Kohlenhydratgehalt.<sup>13,76,82</sup>

Insgesamt zeigt die Resorptionsgeschwindigkeit von Ethanol eine große inter- und intraindividuelle Variabilität.<sup>18,82</sup> Die in der vorliegenden Arbeit geschätzten Populationsparameter für die typische Resorptionskonstante von Ethanol nach oraler Gabe ( $K_{a, \text{oral}}$ ) bilden die verlangsamte Resorption von Ethanol nach der Einnahme einer Mahlzeit ab.

Im kombinierten Modell wurde  $K_{a, \text{oral}}$  im nüchternen Zustand auf  $3.64 \text{ h}^{-1}$  geschätzt. Der entsprechende Populationsschätzwert für  $K_{a, \text{oral}}$  nach Nahrungsaufnahme lag bei  $1.45 \text{ h}^{-1}$ . Populationsschätzwerte für  $K_{a, \text{oral}}$  in den individuellen Analysen der Studien von Jones ( $3.79 \text{ h}^{-1}$ , nüchtern) und Ammon et al. ( $1.38 \text{ h}^{-1}$ , nicht nüchtern) bestätigten die Ergebnisse des kombinierten Modells. Die Einnahme einer Mahlzeit führte somit in etwa zu einer Verdreifachung der Resorptionshalbwertszeit von oral verabreichtem Ethanol.

In der Literatur sind für  $K_{a, \text{oral}}$  im nüchternen Zustand Werte zwischen  $1 \text{ h}^{-1}$  und  $8 \text{ h}^{-1}$  berichtet.<sup>83-86</sup> Schätzwerte für  $K_{a, \text{oral}}$  nach Nahrungsaufnahme werden mit  $4.4 \text{ h}^{-1}$  bzw.  $4.6 \text{ h}^{-1}$  angegeben.<sup>87,88</sup> Sie liegen damit deutlich höher als die Schätzwerte für  $K_{a, \text{oral}}$  nach Nahrungsaufnahme in der vorliegenden Arbeit. Teilweise könnte dies auf die hohe Variabilität berichteter  $K_{a, \text{oral}}$  Werte mit Überschneidung im nüchternen und nicht-nüchternen Zustand sowie die Verwendung von Alkoholatemtests zur Bestimmung der Blutalkoholkonzentrationen in den jeweiligen Studien zurückzuführen sein, wobei es insbesondere in der Absorptionsphase zu größeren Abweichungen zwischen den auf Grundlage von Alkoholatemtests bestimmten und tatsächlichen Blutalkoholkonzentrationen kommen kann.<sup>89-91</sup>

Die typische Resorptionskonstante von Ethanol nach intraduodenaler Gabe ( $K_{a, \text{duodenal}}$ ) wurde im kombinierten Modell auf  $11.2 \text{ h}^{-1}$  geschätzt. Im Vergleich zur oralen Gabe war die Resorptionsgeschwindigkeit von intraduodenal appliziertem Ethanol damit deutlich erhöht. Dies erklärt sich aus einer von der Magenentleerung unabhängigen Resorption von Ethanol aus dem Dünndarm.<sup>14</sup>

### **Beschleunigte Elimination von Ethanol nach Nahrungsaufnahme**

Verglichen zum Konsum auf nüchternen Magen führt die Einnahme einer Mahlzeit bzw. die parenterale Applikation von Nährstoffen vor oder während des Alkoholkonsums zu einer gesteigerten Eliminationsgeschwindigkeit von Ethanol.<sup>19,74</sup> Verschiedene Studien konnten zeigen, dass dieser Effekt auch nach intravenöser Applikation von Ethanol zu beobachten

ist und somit unabhängig von den Auswirkungen der Nahrungsaufnahme auf die Resorptionsgeschwindigkeit von Ethanol auftritt.<sup>49,72,74</sup>

Der Effekt von Nahrungsaufnahme auf die Eliminationsgeschwindigkeit von Ethanol wurde im kombinierten Modell sowie in den individuellen Analysen der Studien von Jones und Hahn et al. wie folgt abgebildet:

$$V_{max, \text{ postprandial}} = \theta_{V_{max, \text{ nüchtern}}} \times \theta_{FE}$$

Die maximale Eliminationsgeschwindigkeit von Ethanol nach der Einnahme einer Mahlzeit ( $V_{max, \text{ postprandial}}$ ) ergibt sich demnach aus der maximalen Eliminationsgeschwindigkeit im nüchternen Zustand ( $\theta_{V_{max, \text{ nüchtern}}}$ ) und einem Faktor ( $\theta_{FE}$ ), der die Steigerung der Eliminationsgeschwindigkeit von Ethanol nach Nahrungsaufnahme beschreibt (Food Effect, FE). Nach der Einführung von  $\theta_{FE}$  verbesserte sich die Anpassungsgüte der Modelle jeweils erheblich. Das kombinierte Modell ergab einen Populationsschätzwert für  $\theta_{V_{max, \text{ nüchtern}}}$  von 6.31 g/h (95% KI: 6.04-6.59) sowie eine 1.39-fache (95% KI: 1.33-1.46) Erhöhung dieses Wertes nach der Einnahme einer Mahlzeit. Die individuellen Analysen aller drei Studien bestätigten die Ergebnisse des kombinierten Modells. Die in der vorliegenden Arbeit geschätzte Erhöhung von  $V_{max}$  nach Nahrungsaufnahme um etwa 40 % deckt sich mit Ergebnissen aus der Literatur.<sup>19,49</sup>

Neben den zugrunde liegenden Mechanismen bleibt allerdings weiterhin unklar, welche Nahrungsbestandteile für die gesteigerte Eliminationsgeschwindigkeit von Ethanol nach Nahrungsaufnahme verantwortlich sind, wobei diesbezügliche Studien zu teilweise uneinheitlichen Ergebnissen kommen.

In einer Studie von Ramchandani et al. erwiesen sich Mahlzeiten mit hohem Fett-, Protein-, oder Kohlenhydratanteil bezogen auf die Steigerung der Eliminationsgeschwindigkeit von Ethanol als gleichwertig effektiv. Nach Ansicht der Autoren könnte eine verstärkte Leberperfusion für die erhöhten Eliminationsraten von Ethanol nach Nahrungsaufnahme verantwortlich sein.<sup>49</sup>

Demgegenüber führte in einer Studie von Rogers et al. einzig eine kohlenhydratreiche Mahlzeit zu einer signifikanten Steigerung der Eliminationsgeschwindigkeit von Ethanol, während fett- und proteinreiche Mahlzeiten keine signifikanten Auswirkungen auf die Eliminationsgeschwindigkeit von Ethanol hatten.<sup>92</sup>

Im Vergleich zur parenteralen Gabe einer Glucose- oder Ringer-Acetat-Lösung als Kontrollbehandlung beobachteten Lisander et al. eine statistisch signifikante Steigerung der Eliminationsgeschwindigkeit von Ethanol nach intravenöser Applikation von



Aminosäuren.<sup>74</sup> Die Autoren führen dies auf eine gesteigerte Re-oxidation von NADH zu NAD<sup>+</sup> nach Zufuhr von Aminosäuren zurück. NAD<sup>+</sup> dient der Alkoholdehydrogenase als Koenzym bei der Oxidation von Ethanol zu Acetaldehyd. Unter der Annahme, dass die Re-oxidation von NADH zu NAD<sup>+</sup> den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt während der Oxidation von Ethanol zu Acetaldehyd darstellt,<sup>42,93</sup> hätte eine größere Verfügbarkeit von NAD<sup>+</sup> eine gesteigerte Eliminationsgeschwindigkeit von Ethanol zur Folge.<sup>74</sup>

In weiteren Studien konnte gezeigt werden, dass sowohl Fruktose als auch Glukose die Eliminationsgeschwindigkeit von Ethanol steigern.<sup>94-96</sup> Im Falle von Fruktose scheint dies durch einen erhöhten NADH-Verbrauch der Hepatozyten nach Aufnahme von Fruktose bedingt zu sein.<sup>97</sup>

In der vorliegenden Arbeit ist die exakte Zusammensetzung der eingenommenen Mahlzeit ausschließlich für die Studie von Ammon et al. bekannt, in der alle ProbandInnen an beiden Studientagen jeweils Hähnchen und Reis (27 g Fett, 5 g Proteine, 57 g Kohlenhydrate) mit einer Gesamtkalorienanzahl von 381 Kilokalorien erhielten.<sup>73</sup>

Die kombinierte Analyse aller Studien erlaubte es, die Effekte der Nahrungsaufnahme auf die Resorptions- und Eliminationsgeschwindigkeit von Ethanol in einem einzelnen pharmakokinetischen Modell gemeinsam darzustellen und zu quantifizieren. Modellbasierte Simulationen auf Basis des kombinierten Modells ergaben für eine 75 Kilogramm schwere Standardperson nach oraler Gabe von 45 g Ethanol im nüchternen Zustand über eine Trinkdauer von 20 Minuten eine Exposition zu Ethanol (gemessen als AUC<sub>0-10h</sub>) von 3.83 g/L\*h. Nach der Einnahme einer Mahlzeit reduzierte sich die simulierte AUC<sub>0-10h</sub> bei Verabreichung der gleichen Dosis Ethanol um etwa 40 % (2.34 g/L\*h). Insgesamt zeigte sich, dass der Effekt von Nahrung auf die Eliminationsgeschwindigkeit von Ethanol für die Reduktion der beobachteten Blutalkoholkonzentrationen von größerer Bedeutung war als die durch Nahrungsaufnahme verlangsamte Resorptionsgeschwindigkeit.

#### **4.2.4. First-Pass-Metabolismus von Ethanol**

Viele Forschungsarbeiten befassen sich mit der präsystemischen Elimination von Ethanol, wobei insbesondere der Ort und das Ausmaß eines etwaigen First-Pass-Metabolismus kontrovers diskutiert werden.

Während in einigen Arbeiten ein bedeutender First-Pass-Metabolismus von Ethanol im Magen beschrieben wird,<sup>33,98-100</sup> kommen andere Autoren zu dem Ergebnis eines nur gering ausgeprägten First-Pass-Metabolismus, der vornehmlich in der Leber zu verorten ist.<sup>73,81,101,102</sup> Derzeit wird zumeist davon ausgegangen, dass, falls ein relevanter First-Pass-

Metabolismus von Ethanol besteht, dieser überwiegend in der Leber zu lokalisieren ist.<sup>20,58,103</sup> Quantitative Angaben zum Ausmaß des First-Pass-Metabolismus von Ethanol variieren sehr stark. So berichten einige Autoren eine orale Bioverfügbarkeit von unter 20%,<sup>22,33</sup> wohingegen andere Autoren das Ausmaß des First-Pass-Metabolismus von Ethanol als deutlich geringer einstufen und teilweise von einer nahezu kompletten systemischen Verfügbarkeit nach oraler Gabe ausgehen.<sup>34,81</sup> Das Ausmaß des First-Pass-Metabolismus von Ethanol hängt demnach vor allem von der eingenommenen Dosis und der Resorptionsgeschwindigkeit ab, mit stärkerer Ausprägung nach Einnahme geringer Dosen und bei langsamer Resorptionsgeschwindigkeit, zu der beispielsweise die Einnahme einer Mahlzeit vor dem Alkoholkonsum führt.<sup>20,23,104</sup>

Für gewöhnlich wird die Bioverfügbarkeit einer Substanz durch den Vergleich beobachteter AUCs nach oraler und intravenöser Applikation bestimmt, wobei die Bioverfügbarkeit nach intravenöser Gabe definitionsgemäß 100 % beträgt. Bedingung für die korrekte Anwendung von AUC-Vergleichen zur Bestimmung der Bioverfügbarkeit ist eine geltende Eliminationskinetik 1. Ordnung, bei der ein linearer Zusammenhang zwischen applizierter Dosis und AUC besteht.<sup>58</sup> Im Falle von Ethanol ist allerdings schon nach Einnahme üblicher Dosen eine Sättigung der hepatischen Alkoholdehydrogenasen der Klasse I zu beobachten, die für den Großteil des Abbaus von Ethanol in der Leber verantwortlich sind. Die Elimination von Ethanol folgt daher ab Blutalkoholkonzentrationen von 0.1 bis 0.2 g/L einer Eliminationskinetik 0. Ordnung, bei der kein linearer Zusammenhang zwischen Dosis und AUC besteht. Folglich kann die Bioverfügbarkeit und damit auch das Ausmaß des First-Pass-Metabolismus von Ethanol korrekterweise nicht anhand von AUC-Vergleichen nach oraler und intravenöser Applikation bestimmt werden.<sup>20,58</sup> Dennoch wurden in früheren Studien, und hierbei insbesondere auch in solchen, die einen hohen First-Pass-Metabolismus berichten, AUC-Vergleiche nach oraler und intravenöser Applikation von Ethanol zur Bestimmung der Bioverfügbarkeit herangezogen.<sup>22,33,99,100,105,106</sup>

In der vorliegenden Arbeit wurde anhand modellbasierter Simulationen illustriert, wie sich Änderungen der Resorptionsgeschwindigkeit oder Infusionsrate von Ethanol auf die AUC auswirken. Eine Reduktion der Resorptionsgeschwindigkeit von Ethanol, wie sie beispielsweise nach der Einnahme einer Mahlzeit zu beobachten ist, führte unabhängig von einem etwaigen First-Pass-Metabolismus zu einer Reduktion der AUC. Ergebnisse früherer Studien, die auf einen ausgeprägten First-Pass-Metabolismus von Ethanol hindeuten, könnten somit auf die inkorrekte Verwendung von AUC-Vergleichen zur Bestimmung der Bioverfügbarkeit von Ethanol bei geltender Eliminationskinetik 0. Ordnung zurückzuführen sein.

In der individuellen Analyse der Studie von Ammon et al. und im kombinierten Modell wurde die orale Bioverfügbarkeit von Ethanol auf 95.3 % (95% KI: 92.7-97.7) bzw. 94.4 % (95% KI: 91.8-97.2) geschätzt. Nach intraduodenaler Gabe lag die Bioverfügbarkeit von Ethanol in der individuellen Analyse der Studie von Ammon et al. bei 98.4 % (95% KI: 95.3-100) und im kombinierten Modell bei 98.2 % (95% KI: 95.1-100). Die Ergebnisse der populationspharmakokinetischen Auswertung bestätigen damit die entsprechenden Resultate der nicht-kompartimentellen Analyse in der Originalarbeit.<sup>73</sup>

Zusammenfassend liefert die vorliegende Arbeit starke Hinweise darauf, dass der First-Pass-Metabolismus von Ethanol beim Konsum pharmakodynamisch relevanter Dosen, die zu einer raschen Sättigung der hepatischen Alkoholdehydrogenasen führen, sowohl im nüchternen Zustand als auch nach der Einnahme einer Mahlzeit nur geringfügig ausgeprägt ist. Abschließend bleibt festzuhalten, dass sich die obigen Überlegungen zum First-Pass-Metabolismus von Ethanol auf Personen mit moderatem Alkoholkonsum beziehen. Chronischer Alkoholkonsum kann über eine Induktion von CYP2E1 zu einer erheblich gesteigerten Eliminationskapazität von Ethanol in der Leber führen,<sup>46-48</sup> die einen relevanten First-Pass-Metabolismus zur Folge haben kann.

#### **4.2.5. Kovariatenanalyse**

Informationen zum Körpergewicht, Gesamtkörperwasser und BMI aller ProbandInnen standen für die Studien von Jones und Hahn et al. zur Verfügung. Innerhalb der individuellen Analysen dieser Studien war das Gesamtkörperwasser sowohl dem Körpergewicht als auch dem BMI als Kovariate zur Erklärung von interindividueller Variabilität im Verteilungsvolumen von Ethanol überlegen. Wurde zusätzlich zum Körpergewicht auch das Geschlecht der StudienteilnehmerInnen als Kovariate berücksichtigt, zeigten sich bezogen auf die Erklärung von interindividueller Variabilität im Verteilungsvolumen von Ethanol keine relevanten Unterschiede zum Gesamtkörperwasser.

Durchschnittlich weisen Frauen im Vergleich zu Männern ein geringeres Verteilungsvolumen für Ethanol auf.<sup>13,16</sup> Frühere Studien konnten zudem geschlechtsabhängige Unterschiede in der Eliminationsgeschwindigkeit von Ethanol zeigen.<sup>51-54</sup> In den vorliegenden Analysen hatte das Geschlecht einen signifikanten Einfluss auf das Verteilungsvolumen von Ethanol. Neben dem Körpergewicht diente das Geschlecht im finalen Modell der Studie von Ammon et al. als Kovariate zur Erklärung von interindividueller Variabilität im Verteilungsvolumen des peripheren Kompartiments. Insgesamt zeigte sich in den finalen populationspharmakokinetischen Modellen kein signifikanter Effekt des Geschlechts auf  $V_{max}$ .

Der Einfluss des Alters auf die pharmakokinetischen Parameter von Ethanol konnte in den individuellen Analysen der Studien von Jones und Hahn et al. untersucht werden. Einzelne Studien legen einen statistisch signifikanten Effekt des Alters auf die Eliminationsgeschwindigkeit von Ethanol nahe,<sup>88,107</sup> der in anderen Studien allerdings nicht bestätigt werden konnte.<sup>38,108-110</sup> In den individuellen Analysen der Studien von Jones und Hahn et al. zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter der ProbandInnen und  $V_{max}$ . Darüber hinaus konnte in beiden Studien kein signifikanter Einfluss des Alters auf das Verteilungsvolumen von Ethanol beobachtet werden, was durch das junge Alter der ProbandInnen in beiden Studien erklärbar ist.

#### **4.2.6. Umgang mit kapillären und venösen Blutalkoholkonzentrationen im kombinierten Modell**

In den Studien von Hahn et al. und Ammon et al. erfolgte die Messung der Blutalkoholkonzentrationen auf Basis venöser Proben. Im Gegensatz dazu dienten in der Studie von Jones kapilläre Proben als Untersuchungsmaterial zur Bestimmung der Blutalkoholkonzentrationen. Hieraus ergab sich, dass während der Entwicklung des kombinierten Modells zeitabhängige Unterschiede zwischen venösen und kapillären Blutalkoholkonzentrationen berücksichtigt werden mussten.

Nach oraler Gabe von Ethanol kommt es während der Resorptionsphase im kapillären Blut zu höheren Ethanolkonzentrationen als im venösen Blut. Das Ausmaß der zu beobachtenden Konzentrationsunterschiede hängt dabei insbesondere von der Resorptionsgeschwindigkeit ab, mit stärkerer Ausprägung bei schneller Resorption von Ethanol aus dem oberen Gastrointestinaltrakt. Nach abgeschlossener Resorption kehren sich die kapillär-venösen Konzentrationsunterschiede um. In der Postresorptionsphase sind im venösen Blut höhere Konzentrationen von Ethanol nachweisbar als im kapillären Blut.<sup>111,112</sup>

Zur dynamischen Darstellung dieses Zusammenhangs wurden während der Modellbildung verschiedene Ansätze getestet. In einem ersten Modell wurde angenommen, dass Ethanol nach Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt aus einem arteriellen Kompartiment in ein kapilläres Kompartiment verteilt wird, von wo aus anschließend eine weitere Verteilung in ein venöses Kompartiment erfolgte. Der Transfer von Ethanol aus dem arteriellen in das kapilläre Kompartiment und aus dem kapillären in das venöse Kompartiment erfolgte hierbei mit einer einheitlichen Geschwindigkeitskonstante. In einem weiteren Modell wurde eine Verteilung von Ethanol zwischen einem kapillären und einem venösen Kompartiment angenommen. In beiden Ansätzen wurde darüber hinaus die Einführung verschiedener

peripherer Kompartimente evaluiert. Abschließend wurde die Etablierung eines zeitabhängigen Umrechnungsfaktors zwischen kapillären und venösen Blutalkoholkonzentrationen geprüft. Eine detaillierte Beschreibung der einzelnen Ansätze findet sich im ergänzenden Material zur Publikation. Es zeigte sich, dass keines der getesteten Modelle in der Lage war, die beobachteten Daten stabil und mit einer hinreichenden Anpassungsgüte abzubilden.

Im weiteren Verlauf wurden kapilläre und venöse Blutalkoholkonzentrationen daher in voneinander getrennten Kompartimenten modelliert. Ein Transfer von Ethanol zwischen den kapillären und venösen Kompartimenten wurde nicht angenommen. Auf diese Weise konnten gemeinsame Schätzwerte für  $V_{\max}$  und den Effekt der Nahrungsaufnahme auf die Eliminationsgeschwindigkeit von Ethanol ( $\theta_{FE}$ ) für alle drei Studien gewonnen werden. Darüber hinaus wurde so die Durchführung einer gemeinsamen Kovariatenanalyse ermöglicht.

### 4.3 Limitationen

Alle evaluierten Studien wurden in europäischen Bevölkerungsgruppen durchgeführt. Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Populationen ist daher nur eingeschränkt möglich.

In den analysierten Datensätzen standen darüber hinaus keine Informationen zu Genotypen der Alkohol- und Aldehyddehydrogenasen zur Verfügung. Der Einfluss genetischer Polymorphismen dieser Enzyme auf die Pharmakokinetik von Ethanol konnte somit nicht untersucht werden.

Insgesamt standen im kombinierten Datensatz für zwölf der 70 ProbandInnen Konzentrations-Zeit-Profile sowohl nach oraler als auch nach intravenöser Applikation von Ethanol zur Verfügung. Versuche, weitere Cross-Over Daten zu gewinnen, waren nicht erfolgreich, da entsprechende Primärdaten aus früheren Studien oftmals nicht mehr vorhanden waren.

Zur Bestimmung des Gesamtkörperwassers wurde in der vorliegenden Arbeit die Formel nach Watson et al. verwendet,<sup>113</sup> wenngleich das Verteilungsvolumen von Ethanol bei guter Datenbasis selbst als Schätzwert für das Gesamtkörperwasser dienen kann.<sup>35,36</sup> Zur näherungsweise Berechnung des individuellen Gesamtkörperwassers nach Watson et al. werden Informationen zum Geschlecht, Körpergewicht, Alter sowie zur Körpergröße benötigt. Im Datensatz zur Studie von Ammon et al. lagen hingegen lediglich Informationen zum Geschlecht und Körpergewicht der ProbandInnen vor. Folglich konnte das

Gesamtkörperwasser in der individuellen Analyse der Studie von Ammon et al. und im kombinierten Modell nicht als Kovariate getestet werden.

In der Literatur finden sich keine Angaben zum zeitlichen Verlauf des Effekts der Nahrungsaufnahme auf die Eliminationsgeschwindigkeit von Ethanol. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit deuten darauf hin, dass eine Zunahme der Eliminationsgeschwindigkeit in engem zeitlichem Zusammenhang zur Nahrungsaufnahme einsetzt, ein zeitlicher Verlauf dieses Effekts konnte allerdings nicht dargestellt werden. Insbesondere in der individuellen Analyse der Studie von Hahn et al. ergaben sich Hinweise auf eine lineare Abnahme des Effekts der Nahrungsaufnahme auf die Eliminationsgeschwindigkeit von Ethanol über die Zeit. Ein verlässlicher Schätzwert zur Beschreibung dieses Zusammenhangs konnte jedoch nicht gewonnen werden.

Die interne Validität der populationspharmakokinetischen Modelle wurde mithilfe nichtparametrischer Bootstrapping-Verfahren und Methoden der grafischen Modellvalidierung (Goodness-of-fit Plots und Visual Predictive Checks) bestätigt. Eine externe Validierung der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit durch prospektive Studien steht aus.

#### **4.4 Fazit**

In der vorliegenden Arbeit konnten die Effekte der Nahrungsaufnahme auf die Resorptions- und Eliminationsgeschwindigkeit von Ethanol in einem einzelnen pharmakokinetischen Modell gemeinsam dargestellt und quantifiziert werden. Die Einnahme einer Mahlzeit vor der Gabe von Ethanol verdreifachte die Resorptionshalbwertszeit von oral verabreichtem Ethanol. Unabhängig davon führte die Aufnahme von Nahrung zu einer Beschleunigung von  $V_{\max}$  um etwa 40%. Für die Reduktion der beobachteten Blutalkoholkonzentrationen nach Nahrungsaufnahme war insbesondere der Effekt von Nahrung auf die Eliminationsgeschwindigkeit von Ethanol relevant, wobei weitere Studien notwendig sind, um ein besseres Verständnis über die zugrunde liegenden Mechanismen zu gewinnen.

Der First-Pass-Metabolismus von Ethanol war in den analysierten Studien nur sehr geringfügig ausgeprägt. Anhand modellbasierter Simulationen konnte gezeigt werden, dass AUC-Vergleiche nach oraler und intravenöser Applikation von Ethanol aufgrund der geltenden nichtlinearen Eliminationskinetik zur Bestimmung der Bioverfügbarkeit von Ethanol ungeeignet sind.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit tragen zu einem besseren Verständnis der Pharmakokinetik von Ethanol im menschlichen Körper bei. Genaue Kenntnisse über die

Pharmakokinetik von Ethanol sind beispielsweise bei der Beurteilung von Wechselwirkungen zwischen Ethanol und Arzneimitteln von großer Bedeutung. Darüber hinaus ist das vorliegende pharmakokinetische Modell unter Beachtung der zuvor aufgeführten Limitationen prinzipiell dazu geeignet, etwa im Rahmen rechtsmedizinischer Untersuchungen Blutalkoholkonzentrationen auf Basis individueller Kovariaten, zu denen beispielsweise die Einnahme einer Mahlzeit vor oder während des Konsums von Ethanol zählt, vorherzusagen.

## 5. Literaturverzeichnis

1. Batra A, Mann K, Singer MV. Alkohol und Tabak, Grundlagen und Folgeerkrankungen. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2011.
2. Madea B, Brinkmann B. Handbuch gerichtliche Medizin Band 2. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2003.
3. Jones AW. Toxicology of Specific Substances. In: Madea B (Hrsg.) Handbook of Forensic Medicine. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2022.
4. Brady KT. The Effects of Alcohol on the Human Nervous System. In: Madras B, Kuhar M (Hrsg.) The Effects of Drug Abuse on the Human Nervous System. Boston: Academic Press; 2014.
5. Gonzales RA, Job MO, Doyon WM. The role of mesolimbic dopamine in the development and maintenance of ethanol reinforcement. *Pharmacol Ther.* 2004; **103**(2): 121-146.
6. Olive MF, Koenig HN, Nannini MA, Hodge CW. Stimulation of endorphin neurotransmission in the nucleus accumbens by ethanol, cocaine, and amphetamine. *J Neurosci.* 2001; **21**(23): Rc184.
7. Bundesverband der Deutschen Spirituosen-Industrie und -Importeure e. V. Daten aus der Alkoholwirtschaft 2022. [https://www.spirituosenverband.de/fileadmin/introduction/downloads/BSI-Datenbroschuere\\_2022.pdf](https://www.spirituosenverband.de/fileadmin/introduction/downloads/BSI-Datenbroschuere_2022.pdf) (Zuletzt abgerufen am 17.11 2022).
8. Rauschert C, Möckl J, Seitz NN, Wilms N, Olderbak S, Kraus L. The use of psychoactive substances in Germany—findings from the Epidemiological Survey of Substance Abuse 2021. *Dtsch Arztebl Int.* 2022; **119**(31-32): 527-534.
9. World Health Organization. Global status report on alcohol and health. Geneva, Switzerland; 2018.
10. Schaller K, Kahnert S, Garcia-Verdugo R, Treede I, Graen L, Ouédraogo N. Alkoholatlas Deutschland 2022. Lengerich: Pabst Science Publishers; 2022.
11. Effertz T. Die volkswirtschaftlichen Kosten von Alkohol- und Tabakkonsum in Deutschland. In: Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen (Hrsg.) DHS Jahrbuch Sucht 2020. Lengerich: Pabst Science Publishers; 2020.
12. Kalant H. Pharmacokinetics of ethanol: Absorption, distribution, and elimination. In: Begleiter H, Kissin B (Hrsg.) The pharmacology of alcohol and alcohol dependence. New York, NY: Oxford University Press; 1996.
13. Levine BS, Caplan YH, Jones AW. Alcohol. In: Levine BS, Kerrigan S (Hrsg.) Principles of Forensic Toxicology. Cham: Springer International Publishing; 2020.



14. Norberg Å, Jones AW, Hahn RG, Gabrielsson JL. Role of variability in explaining ethanol pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet.* 2003; **42**(1): 1-31.
15. Holford NH. Clinical pharmacokinetics of ethanol. *Clin Pharmacokinet.* 1987; **13**(5): 273-292.
16. Jones AW. Alcohol, its absorption, distribution, metabolism, and excretion in the body and pharmacokinetic calculations. *WIREs Forensic Sci.* 2019; **1**(5): e1340.
17. Holt S. Observations on the relation between alcohol absorption and the rate of gastric emptying. *Can Med Assoc J.* 1981; **124**(3): 267-277, 297.
18. Fraser AG, Rosalki SB, Gamble GD, Pounder RE. Inter-individual and intra-individual variability of ethanol concentration-time profiles: comparison of ethanol ingestion before or after an evening meal. *Br J Clin Pharmacol.* 1995; **40**(4): 387-392.
19. Jones AW, Jönsson KA. Food-induced lowering of blood-ethanol profiles and increased rate of elimination immediately after a meal. *J Forensic Sci.* 1994; **39**(4): 1084-1093.
20. Kalant H. Effects of Food and Body Composition on Blood Alcohol Levels. In: Preedy VR, Watson RR (Hrsg.) *Comprehensive Handbook of Alcohol Related Pathology.* Oxford: Academic Press; 2005.
21. Kechagias S, Jönsson KA, Jones AW. Impact of gastric emptying on the pharmacokinetics of ethanol as influenced by cisapride. *Br J Clin Pharmacol.* 1999; **48**(5): 728-732.
22. Brown AS, Fiaterone JR, Day CP, Bennett MK, Kelly PJ, James OF. Ranitidine increases the bioavailability of postprandial ethanol by the reduction of first pass metabolism. *Gut.* 1995; **37**(3): 413-417.
23. Oneta CM, Simanowski UA, Martinez M, et al. First pass metabolism of ethanol is strikingly influenced by the speed of gastric emptying. *Gut.* 1998; **43**(5): 612-619.
24. Edelbroek MAL, Horowitz M, Wishart JM, Akkermans LMA. Effects of erythromycin on gastric emptying, alcohol absorption and small intestinal transit in normal subjects. *J Nucl Med.* 1993; **34**(4): 582-588.
25. Johnson RD, Horowitz M, Maddox AF, Wishart JM, Shearman DJ. Cigarette smoking and rate of gastric emptying: effect on alcohol absorption. *Br Med J.* 1991; **302**(6767): 20-23.
26. Klockhoff H, Näslund I, Jones AW. Faster absorption of ethanol and higher peak concentration in women after gastric bypass surgery. *Br J Clin Pharmacol.* 2002; **54**(6): 587-591.
27. Woodard GA, Downey J, Hernandez-Boussard T, Morton JM. Impaired Alcohol Metabolism after Gastric Bypass Surgery: A Case-Crossover Trial. *J Am Coll Surg.* 2011; **212**(2): 209-214.

28. Mitchell Jr MC, Teigen EL, Ramchandani VA. Absorption and peak blood alcohol concentration after drinking Beer, Wine, or Spirits. *Alcohol Clin Exp Res.* 2014; **38**(5): 1200-1204.
29. Marczynski CA, Stamatatos AL. Artificial sweeteners versus regular mixers increase breath alcohol concentrations in male and female social drinkers. *Alcohol Clin Exp Res.* 2013; **37**(4): 696-702.
30. Roberts C, Robinson SP. Alcohol concentration and carbonation of drinks: The effect on blood alcohol levels. *J Forensic Leg Med.* 2007; **14**(7): 398-405.
31. Wu K-L, Chaikomin R, Doran S, Jones KL, Horowitz M, Rayner CK. Artificially sweetened versus regular mixers increase gastric emptying and alcohol absorption. *Am J Med.* 2006; **119**(9): 802-804.
32. Roine R. Interaction of prandial state and beverage concentration on alcohol absorption. *Alcohol Clin Exp Res.* 2000; **24**(4): 411-412.
33. Caballeria J, Frezza M, Hernández-Muñoz R, et al. Gastric origin of the first-pass metabolism of ethanol in humans: Effect of gastrectomy. *Gastroenterology.* 1989; **97**(5): 1205-1209.
34. Wagner JG. Lack of first-pass metabolism of ethanol at blood concentrations in the social drinking range. *Life Sci.* 1986; **39**(5): 407-414.
35. Endres HGE, Grüner O. Comparison of D2O and ethanol dilutions in total body water measurements in humans. *Clin Investig.* 1994; **72**(11): 830-837.
36. Norberg Å, Sandhagen B, Bratteby L-E, et al. Do Ethanol and Deuterium Oxide Distribute Into the Same Water Space in Healthy Volunteers? *Alcohol Clin Exp Res.* 2001; **25**(10): 1423-1430.
37. Chumlea WC, Guo SS, Zeller CM, et al. Total body water reference values and prediction equations for adults. *Kidney Int.* 2001; **59**(6): 2250-2258.
38. Jones AW, Neri A. Age-related differences in blood ethanol parameters and subjective feelings of intoxication in healthy men. *Alcohol Alcohol.* 1985; **20**(1): 45-52.
39. Dufour MC, Archer L, Gordis E. Alcohol and the elderly. *Clin Geriatr Med.* 1992; **8**(1): 127-141.
40. Vogel-Sprott M, Barrett P. Age, drinking habits and the effects of alcohol. *J Stud Alcohol.* 1984; **45**(6): 517-521.
41. Zakhari S. Overview: how is alcohol metabolized by the body? *Alcohol Res Health.* 2006; **29**(4): 245-254.
42. Cederbaum AI. Alcohol metabolism. *Clin Liver Dis.* 2012; **16**(4): 667-685.
43. Edenberg HJ. The genetics of alcohol metabolism: role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase variants. *Alcohol Res Health.* 2007; **30**(1): 5-13.

44. Hurley TD, Edenberg HJ. Genes encoding enzymes involved in ethanol metabolism. *Alcohol Res.* 2012; **34**(3): 339-344.
45. Parlesak A, Billinger MH, Bode C, Bode JC. Gastric alcohol dehydrogenase activity in man: influence of gender, age, alcohol consumption and smoking in a caucasian population. *Alcohol Alcohol.* 2002; **37**(4): 388-393.
46. Tanaka E, Terada M, Misawa S. Cytochrome P450 2E1: its clinical and toxicological role. *J Clin Pharm Ther.* 2000; **25**(3): 165-175.
47. Tsutsumi M, Lasker JM, Takahashi T, Lieber CS. In vivo induction of hepatic P4502E1 by ethanol: Role of increased enzyme synthesis. *Arch Biochem Biophys.* 1993; **304**(1): 209-218.
48. Ingelman-Sundberg M, Johansson I, Yin H, et al. Ethanol-inducible cytochrome P4502E1: Genetic polymorphism, regulation, and possible role in the etiology of alcohol-induced liver disease. *Alcohol.* 1993; **10**(6): 447-452.
49. Ramchandani VA, Kwo PY, Li T-K. Effect of food and food composition on alcohol elimination rates in healthy men and women. *J Clin Pharmacol.* 2001; **41**(12): 1345-1350.
50. Bosron WF, Ehrig T, Li T-K. Genetic factors in alcohol metabolism and alcoholism. *Semin Liver Dis.* 1993; **13**(02): 126-135.
51. Thomasson HR. Gender Differences in Alcohol Metabolism. In: Galanter M, Begleiter H, Deitrich R, et al. (Hrsg.) Recent Developments in Alcoholism: Alcoholism and Women. Boston, MA: Springer US; 1995: 163-179.
52. Mumenthaler MS, Taylor JL, O'Hara R, Yesavage JA. Gender differences in moderate drinking effects. *Alcohol Res Health.* 1999; **23**(1): 55-64.
53. Kwo PY, Ramchandani VA, O'Connor S, et al. Gender differences in alcohol metabolism: Relationship to liver volume and effect of adjusting for body mass. *Gastroenterology.* 1998; **115**(6): 1552-1557.
54. Dettling A, Fischer F, Böhler S, et al. Ethanol elimination rates in men and women in consideration of the calculated liver weight. *Alcohol.* 2007; **41**(6): 415-420.
55. Wagner JG, Wilkinson PK, Ganes DA. Parameters  $V_m'$  and  $K_m$  for elimination of alcohol in young male subjects following low doses of alcohol. *Alcohol Alcohol.* 1989; **24**(6): 555-564.
56. Ketha H, Garg U. Toxicology Cases for the Clinical and Forensic Laboratory: Academic Press; 2020.
57. Rietbrock N, Staib H, Loew D. Klinische Pharmakologie: Ein Leitfaden für die Praxis. Darmstadt: Steinkopff Verlag; 1996.

58. Levitt MD, Levitt DG. Appropriate use and misuse of blood concentration measurements to quantitate first-pass metabolism. *J Lab Clin Med.* 2000; **136**(4): 275-280.
59. Gabrielsson J, Weiner D. Non-compartmental Analysis. In: Reisfeld B, Mayeno AN (Hrsg.) *Computational Toxicology Methods in Molecular Biology.* Totowa, NJ: Humana Press; 2012: 377-389.
60. Bulitta JB, Holford NHG. Noncompartmental Analysis. In: Balakrishnan N (Hrsg.) *Methods and Applications of Statistics in Clinical Trials: John Wiley & Sons;* 2014: 457-482.
61. Foster DM, Vicini P. Chapter 8 - Noncompartmental and compartmental approaches to pharmacokinetic data analysis. In: Huang S-M, Lertora JLL, Vicini P, Atkinson AJ (Hrsg.) *Atkinson's Principles of Clinical Pharmacology (Fourth Edition).* Boston: Academic Press; 2022: 113-135.
62. Mould DR, Upton RN. Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2012; **1**(9): e6.
63. Yin O, Miller R. Chapter 9 - Population pharmacokinetics. In: Huang S-M, Lertora JLL, Vicini P, Atkinson AJ (Hrsg.) *Atkinson's Principles of Clinical Pharmacology (Fourth Edition).* Boston: Academic Press; 2022.
64. Ette EI, Williams PJ. Population pharmacokinetics I: background, concepts, and models. *Ann Pharmacother.* 2004; **38**(10): 1702-1706.
65. Mould DR, Upton RN. Basic Concepts in Population Modeling, Simulation, and Model-Based Drug Development—Part 2: Introduction to Pharmacokinetic Modeling Methods. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2013; **2**(4): 38.
66. Pillai G, Mentré F, Steimer J-L. Non-Linear Mixed Effects Modeling – From Methodology and Software Development to Driving Implementation in Drug Development Science. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2005; **32**(2): 161-183.
67. Sheiner L, Wakefield J. Population modelling in drug development. *Stat Methods Med Res.* 1999; **8**(3): 183-193.
68. Ette EI. Stability and performance of a population pharmacokinetic model. *J Clin Pharmacol.* 1997; **37**(6): 486-495.
69. Sherwin CMT, Kiang TKL, Spigarelli MG, Ensom MHH. Fundamentals of Population Pharmacokinetic Modelling. *Clin Pharmacokinet.* 2012; **51**(9): 573-590.
70. Bergstrand M, Hooker AC, Wallin JE, Karlsson MO. Prediction-corrected visual predictive checks for diagnosing nonlinear mixed-effects models. *AAPS J.* 2011; **13**(2): 143-151.
71. Jones AW. Interindividual variations in the disposition and metabolism of ethanol in healthy men. *Alcohol.* 1984; **1**(5): 385-391.

72. Hahn R, Norberg A, Gabrielsson J, Danielsson A, Jones AW. Eating a meal increases the clearance of ethanol given by intravenous infusion. *Alcohol Alcohol*. 1994; **29**: 673-677.
73. Ammon E, Schäfer C, Hofmann U, Klotz U. Disposition and first-pass metabolism of ethanol in humans: Is it gastric or hepatic and does it depend on gender? *Clin Pharmacol Ther*. 1996; **59**(5): 503-513.
74. Lisander B, Lundvall O, Tomner J, Jones AW. Enhanced rate of ethanol elimination from blood after intravenous administration of amino acids compared with equicaloric glucose. *Alcohol Alcohol*. 2006; **41**(1): 39-43.
75. Wojtyniak J-G, Britz H, Selzer D, Schwab M, Lehr T. Data Digitizing: Accurate and Precise Data Extraction for Quantitative Systems Pharmacology and Physiologically-Based Pharmacokinetic Modeling. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2020; **9**(6): 322-331.
76. Horowitz M, Maddox A, Bochner M, et al. Relationships between gastric emptying of solid and caloric liquid meals and alcohol absorption. *Am J Physiol*. 1989; **257**(2): G291-G298.
77. Chaikomin R, Russo A, Rayner CK, et al. Effects of lipase inhibition on gastric emptying and alcohol absorption in healthy subjects. *Br J Nutr*. 2006; **96**(5): 883-887.
78. Camilleri M. Gastrointestinal hormones and regulation of gastric emptying. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2019; **26**(1): 3-10.
79. Goyal RK, Guo Y, Mashimo H. Advances in the physiology of gastric emptying. *Neurogastroenterol Motil*. 2019; **31**(4): e13546.
80. Gentry RT. Effect of Food on the Pharmacokinetics of Alcohol Absorption. *Alcohol Clin Exp Res*. 2000; **24**(4): 403-404.
81. Levitt MD, Li R, DeMaster EG, Elson M, Furne J, Levitt DG. Use of measurements of ethanol absorption from stomach and intestine to assess human ethanol metabolism. *Am J Physiol*. 1997; **273**(4): G951-957.
82. Jones AW, Jönsson KÅ, Kechagias S. Effect of high-fat, high-protein, and high-carbohydrate meals on the pharmacokinetics of a small dose of ethanol. *Br J Clin Pharmacol*. 1997; **44**(6): 521-526.
83. Martin E, Moll W, Schmid P, Dettli L. The pharmacokinetics of alcohol in human breath, venous and arterial blood after oral ingestion. *Eur J Clin Pharmacol*. 1984; **26**(5): 619-626.
84. Uemura K, Fujimiya T, Ohbora Y, Yasuhara M, Yoshida K-I. Individual differences in the kinetics of alcohol absorption and elimination. *Forensic Sci Med Pathol*. 2005; **1**(1): 27-30.

85. Nemoto A, Masaaki M, Yamaoka K. A bayesian approach for population pharmacokinetic modeling of alcohol in japanese individuals. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2017; **84**: 42-49.
86. Pieters JE, Wedel M, Schaafsma G. Parameter estimation in a three-compartment model for blood alcohol curves. *Alcohol Alcohol.* 1990; **25**(1): 17-24.
87. Seng KY, Limonta LMG, Heng D, Lee EJD. Population pharmacokinetics and pharmacogenetics of alcohol in Chinese and Indians in Singapore. *J Clin Pharm Ther.* 2013; **38**(2): 141-149.
88. Lee B-Y, Yoon H-K, Baek I-H, Kwon K-I. Population pharmacokinetics of multiple alcohol intake in humans. *Alcohol.* 2013; **47**(2): 159-165.
89. Simpson G. Accuracy and precision of breath alcohol measurements for subjects in the absorptive state. *Clin Chem.* 1987; **33**(6): 753-756.
90. Jones AW, Andersson L. Comparison of ethanol concentrations in venous blood and end-expired breath during a controlled drinking study. *Forensic Sci Int.* 2003; **132**(1): 18-25.
91. Jaffe DH, Siman-Tov M, Gopher A, Peleg K. Variability in the blood/breath alcohol ratio and implications for evidentiary purposes. *J Forensic Sci.* 2013; **58**(5): 1233-1237.
92. Rogers J, Smith J, Starmer GA, Whitfield JB. Differing effects of carbohydrate, fat and protein on the rate of ethanol metabolism. *Alcohol Alcohol.* 1987; **22**(4): 345-353.
93. Bosron WF, Crabb DW, Ting-Kai L. Relationship between kinetics of liver alcohol dehydrogenase and alcohol metabolism. *Pharmacol Biochem Behav.* 1983; **18**: 223-227.
94. Mascord D, Smith J, Starmer GA, Whitfield JB. The effect of fructose on alcohol metabolism and on the [lactate]/[pyruvate] ratio in man. *Alcohol Alcohol.* 1991; **26**(1): 53-59.
95. Mascord D, Smith J, Starmer GA, Whitfield JB. Effect of oral glucose on the rate of metabolism of ethanol in humans. *Alcohol Alcohol.* 1988; **23**(5): 365-370.
96. Berman PAM, Baumgarten I, Viljoen DL. Effect of oral fructose on ethanol elimination from the bloodstream. *S Afr J Sci.* 2003; **99**: 47-50.
97. Villalobos-García D, Ayhllon-Osorio CA, Hernández-Muñoz R. The fructose-dependent acceleration of ethanol metabolism. *Biochem Pharmacol.* 2021; **188**: 114498.
98. Gentry RT, Baraona E, Lieber CS. Agonist: gastric first pass metabolism of alcohol. *J Lab Clin Med.* 1994; **123**(1): 21-26.

99. Julkunen RJK, Di Padova C, Lieber CS. First pass metabolism of ethanol - A gastrointestinal barrier against the systematic toxicity of ethanol. *Life Sci.* 1985; **37**(6): 567-573.
100. Frezza M, di Padova C, Pozzato G, Terpin M, Baraona E, Lieber CS. High Blood Alcohol Levels in Women. The role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism. *N Engl J Med.* 1990; **322**(2): 95-99.
101. Levitt MD. Antagonist: the case against first-pass metabolism of ethanol in the stomach. *J Lab Clin Med.* 1994; **123**(1): 28-31.
102. Levitt MD, Levitt DG. The critical role of the rate of ethanol absorption in the interpretation of studies purporting to demonstrate gastric metabolism of ethanol. *J Pharmacol Exp Ther.* 1994; **269**(1): 297.
103. Lee S-L, Chau G-Y, Yao C-T, Wu C-W, Yin S-J. Functional Assessment of Human Alcohol Dehydrogenase Family in Ethanol Metabolism: Significance of First-Pass Metabolism. *Alcohol Clin Exp Res.* 2006; **30**(7): 1132-1142.
104. Levitt MD, Levitt DG. Use of a two-compartment model to predict ethanol metabolism. *Alcohol Clin Exp Res.* 2000; **24**(4): 409-410.
105. DiPadova C, Worner TM, Julkunen RJK, Lieber CS. Effects of fasting and chronic alcohol consumption on the first-pass metabolism of ethanol. *Gastroenterology.* 1987; **92**(5, Part 1): 1169-1173.
106. DiPadova C, Roine R, Frezza M, Gentry RT, Baraona E, Lieber CS. Effects of Ranitidine on Blood Alcohol Levels After Ethanol Ingestion: Comparison With Other H<sub>2</sub>-Receptor Antagonists. *JAMA.* 1992; **267**(1): 83-86.
107. Fiorentino DD, Moskowitz H. Breath alcohol elimination rate as a function of age, gender, and drinking practice. *Forensic Sci Int.* 2013; **233**(1): 278-282.
108. Wynne HA, Wood P, Herd B, Wright P, Rawlins MD, James OFW. The association of age with the activity of alcohol dehydrogenase in human liver. *Age Ageing.* 1992; **21**(6): 417-420.
109. Vestal RE, McGuire EA, Tobin JD, Andres R, Norris AH, Mezey E. Aging and ethanol metabolism. *Clin Pharmacol Ther.* 1977; **21**(3): 343-354.
110. Jones AW, Andersson L. Influence of age, gender, and blood-alcohol concentration on the disappearance rate of alcohol from blood in drinking drivers. *J Forensic Sci.* 1996; **41**(6): 922-926.
111. Jones AW, Jönsson KA, Jorfeldt L. Differences between capillary and venous blood-alcohol concentrations as a function of time after drinking, with emphasis on sampling variations in left vs right arm. *Clin Chem.* 1989; **35**(3): 400-404.

112. Taylor L, Remeškevičius V, Saskoy L, et al. Determination of ethanol in micro-volumes of blood by headspace gas chromatography: Statistical comparison between capillary and venous sampling sites. *Med Sci Law*. 2020; **61**(2): 86-96.
113. Watson PE, Watson ID, Batt RD. Total body water volumes for adult males and females estimated from simple anthropometric measurements. *Am J Clin Nutr*. 1980; **33**(1): 27-39.