

Ina Maria Scholz

Dr. med.

Klinische Untersuchung der Pharmakokinetik, der Bioverfügbarkeit und des Metabolismus des Antimykotikums Voriconazol

Geboren am 05.11.1980 in Hechingen

Staatsexamen am 24.04.2007 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Klinische Pharmakologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Dipl. Phys. G. Mikus

Voriconazol ist ein synthetisches Derivat des Triazol Antimykotikums Fluconazol. Es wurde 2002 zugelassen zur Therapie systemischer Mykosen. Im Vergleich zu anderen, älteren Antimykotika zeichnet es sich nicht nur durch ein größeres Wirkspektrum aus, sondern auch durch die Möglichkeit des Applikationswechsels von parenteral auf oral. Der Metabolismus von Voriconazol wird zum größten Teil über die mikrosomalen P450 Cytochrome 2C19 und 3A4 der Leber katalysiert. Das CYP2C19 Isoenzym, welches hauptsächlich an der Elimination beteiligt ist, zeichnet sich durch einen genetischen Polymorphismus aus. Durch diese Polymorphismen kommt es zu interindividuellen Unterschieden in der Pharmakokinetik und des Metabolismus von Voriconazol. Frühere Studien zeigen, dass das homozygote Fehlen des Enzyms nur bei 2% der Kaukasier, aber bei 20% der asiatischen Bevölkerung vorkommt. Bei diesen Menschen können damit höhere Plasmakonzentrationen und in Folge dessen mehr Nebenwirkungen und unerwünschte Interaktionen auftreten.

Um die Auswirkungen des CYP2C19 Genotyps auf die Pharmakokinetik, die Bioverfügbarkeit und den Metabolismus des Voriconazols nach einmaliger oraler beziehungsweise parenteraler Applikation von 400 mg VFEND[®] zu analysieren, wurden 20 Studienteilnehmer vor Beginn der Studie entsprechend ihres CYP2C19 Genotyps stratifiziert. Bei der Studie handelte es sich um eine offene, randomisierte, cross-over Studie der Phase I, die im Klinisch-Pharmakologischen Studienzentrum der Universität Heidelberg durchgeführt wurde. Vor Studienbeginn wurden die gesunden Probanden in 2 Behandlungsgruppen randomisiert. Zur Beschreibung des Plasmakonzentrations-Zeit-Verlaufs wurden über 4 Tage

regelmäßige Blutabnahmen durchgeführt. Zur Bestimmung der ausgeschiedenen Metabolite wurde auch der Urin in Intervallen von jeweils 24 Stunden gesammelt. Die Konzentrationen von Voriconazol und dessen Metabolite im Plasma und Urin wurden dann mit Hilfe der Flüssigkeitschromatographie und Tandem-Massenspektrometrie (LC/MS/MS) bestimmt. Die Berechnung der pharmakokinetischen Parameter von Voriconazol und dessen Metabolite erfolgte mit Hilfe der WinNonlin Software 5.2 (Pharsight). Die während der Studiendurchführung aufgetretenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurden dokumentiert. Bei Betrachtung der Pharmakokinetik des Voriconazols zeigte sich eine C_{max} von 11.32 ± 3.89 nmol/ml nach oraler, sowie eine C_{max} von 14.73 ± 2.85 nmol/ml nach parenteraler Applikation von 400 mg VFEND®. Die absolute Bioverfügbarkeit lag dabei bei durchschnittlich 86%. Werden die Untersuchungsergebnisse entsprechend des CYP2C19 Genotyps analysiert, zeigen sich zum Teil charakteristische Unterschiede. So konnte bei den PMs („poor metabolizer“) eine Bioverfügbarkeit von 94% und bei den EMs („extensive metabolizer“) eine auf 75% reduzierte Bioverfügbarkeit gemessen werden. Dies lässt vermuten, dass enterales CYP2C19 für diese verminderte Bioverfügbarkeit verantwortlich sein könnte, da in der Darmwand bereits ein Metabolismus des Voriconazols erfolgen muss. Die gemessenen Werte für C_{max} und AUC des Voriconazol N-Oxids stellten dieses als den im Plasma quantitativ wichtigsten Metaboliten heraus. Die beiden Folgemetabolite Hydroxy- und Di-Hydroxy-Voriconazol sind nur in geringen Plasmakonzentrationen messbar. Diese beiden zeigen allerdings einen sehr auffälligen, 2gipfligen Plasmakonzentrations-Zeit-Verlauf. Mögliche Ursache hierfür könnte ein enterohepatischer Kreislauf sein. Welche Auswirkungen dies auf das Nebenwirkungspotential und Arzneimittelinteraktionen hat, ist allerdings noch unklar. Bei Betrachtung der metabolischen Clearance zeigt sich, dass nur ein geringer Teil des Voriconazols durch die N-Oxidation eliminiert wurde. Dabei konnten bei den PMs und HEMs um mehr als 50% reduzierte Werte gemessen werden. Dabei zeigten sich keine Unterschiede nach oraler beziehungsweise intravenöser Applikation. Im Gegensatz zu der Elimination durch die N-Oxidation steht die Elimination des Voriconazols durch Hydroxylierung. Die gemessenen Werte für den Abbau zum Hydroxy- und Di-Hydroxy-Voriconazol waren dabei, sowohl nach oraler als auch intravenöser Applikation, 7- bis 9-fach höher. Dabei zeigten sich erneut Unterschiede bei der Betrachtung entsprechend des CYP2C19 Genotyps. Auch hier wiesen sowohl die PMs als auch die HEMs um mehr als 50% niedrigere Clearance-Werte auf. Beim Vergleich der Daten nach oraler Gabe konnte zwischen der Cl_{met} der PMs und EMs ein signifikanter Unterschied erhoben werden.

Wie in früheren Untersuchungen beschrieben, konnte auch in unserer Studie bei allen Studienteilnehmern eine minimale Cl_{ren} des Voriconazols gezeigt werden (Cl_{ren} zwischen 1.0 und 1.9 ml/min). Entsprechend niedrige Werte konnten auch beim Voriconazol-N-Oxid berechnet werden (Cl_{ren} zwischen 4.1 und 9.7 ml/min). Als Hauptmetabolit im Urin konnte das Di-Hydroxy-Voriconazol nachgewiesen werden.

Bei der Elimination von Voriconazol stellt die renale Clearance einen zu vernachlässigenden Anteil an der Gesamtelimination dar. Als wichtiger Eliminationsschritt wurde in unserer Studie die Hydroxylierungsreaktion identifiziert und nicht, wie bisher angenommen, die N-Oxidation. Beide metabolischen Schritte sind abhängig vom CYP2C19 Enzym und sind damit nur von geringem Ausmaß, wenn kein funktionelles CYP2C19 vorhanden ist.

Diese Daten tragen zum Verständnis der Pharmakokinetik und der Elimination bei. Sie sind daher wichtig für die Erhöhung der Sicherheit in der klinischen Anwendung des Antimykotikums Voriconazol.