

Marion Barbara Jäger
Dr. med.

Bestimmung der CYP3A4 Enzymaktivität im Menschen unter gleichzeitiger Verabreichung eines CYP3A4-Induktors und eines potenten CYP3A4-Inhibitors

Geboren am 09.01.1983 in Villingen-Schwenningen
Staatsexamen am 11.11.2008 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Klinische Pharmakologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Gerd Mikus

Bei Patienten, die mehrere Medikamente einnehmen, kommt es vermehrt zu unerwünschten Wirkungen durch Wechselwirkungen zwischen den unterschiedlichen Substanzen. Von CYP3A4 ist bekannt, dass es am Metabolismus der Hälfte der zugelassenen Arzneimittel beteiligt ist und somit eine wichtige Rolle in der Frage der Wechselwirkungen spielt. Es gibt zwei wesentliche Mechanismen, die die Aktivität des Enzyms beeinflussen: Inhibition (z. B. durch Ritonavir) und Induktion (z. B. durch Johanniskraut). Unbekannt ist bisher der Effekt der gleichzeitigen Gabe eines Inhibitors und eines Induktors. Es gibt sowohl Studien, die die Inhibition mit verschiedenen Wirkstoffen untersuchen, als auch Studien, die die Mechanismen der Induktion und ihre Auswirkungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach Beginn und Ende der Therapie untersuchen. Wir untersuchten daher die Aktivität von CYP3A4 nach 13 Tagen gleichzeitiger Gabe eines Inhibitors (Ritonavir) und eines Induktors (Johanniskraut). Zwei Tage nach Absetzen der Kombination wurde ebenfalls die CYP3A4-Aktivität bestimmt. Als Probedrug wurde das CYP3A4-Substrat Midazolam eingesetzt, die metabolische Clearance diente dabei als sensitiver Parameter für die metabolische Aktivität von CYP3A4. Es nahmen 12 gesunde Probanden an der Studie teil.

An vier stationären Studientagen wurde jeweils die Midazolam-Kinetik nach oraler (4 mg) und intravenöser Gabe (2 mg über 30 min) am selben Tag mit sechs Stunden Abstand bestimmt. Zusätzlich wurden an den Studientagen Ritonavir und Johanniskraut in unterschiedlichen Kombinationen verabreicht:

- Tag 1: Midazolam: Bestimmung der Baseline-Aktivität von CYP3A4
- Tag 5: Midazolam + 300 mg Ritonavir oder 300 mg Johanniskraut (jeweils n = 6): akuter Effekt der Inhibition bzw. Induktion
- Tag 6-18: täglich 2 x 300 mg Ritonavir + 3 x 300 mg Johanniskraut
- Tag 19: Midazolam + 300 mg Ritonavir + 300 mg Johanniskraut: CYP3A4- Aktivität nach 13 Tagen gleichzeitiger Gabe eines Inhibitors und eines Induktors
- Tag 21: Midazolam: Aktivität 48 h nach der letzten Einnahme von Ritonavir und Johanniskraut

Die akute Gabe von Ritonavir führte zu einer 3.8-fachen Erhöhung der Exposition von Midazolam nach oraler Gabe, Johanniskraut zeigte keinerlei Einfluss. Nach 13-tägiger gemeinsamer Gabe von Ritonavir und Johanniskraut erhöhte sich die AUC_{MDZ} um den Faktor 4.1 gegenüber dem Ausgangswert. Die metabolische Clearance zu 1-Hydroxy-Midazolam zeigte entsprechend eine massive Hemmung durch die Reduktion auf 6.1 % des Ausgangswerts. Zwei Tage nach Absetzen von Ritonavir und Johanniskraut war die AUC von Midazolam deutlich reduziert, sie lag sogar 74.7 % unter dem Ausgangswert von Tag 1, was für eine starke Induktion von CYP3A4 spricht. Dies ließ sich durch den Anstieg der metabolischen Clearance auf 396 % des Ausgangswerts von Tag 1 bestätigen.

Diese Ergebnisse konnten in ähnlicher Weise auch nach intravenöser Gabe von Midazolam erzielt werden. Durch Berechnung der hepatischen und intestinalen Extraktionsratio (ER_{hep} und ER_{int}) ließ sich zeigen, dass annähernd ähnliche Reduktionen für beide an der Extraktion beteiligten Organe (Leber, Dünndarm) resultierten, also eine Netto-Hemmung des Metabolismus vorlag. Nach 13-tägiger Verabreichung von Ritonavir und Johanniskraut war die ER_{hep} im Vergleich zum Ausgangswert um 57.81 %, die ER_{int} um 42.07 % reduziert. Nach Absetzen beider Substanzen war die Inhibition aufgehoben (sowohl ER_{hep} als auch ER_{int}), es zeigte sich dann eine deutliche Induktion vor allem des hepatischen Metabolismus (Steigerung um 88.87 % gegenüber Tag 1).

Bei gleichzeitiger langandauernder Gabe eines Inhibitors und eines Induktors von CYP3A4 resultiert im Falle von Ritonavir Hemmung des Midazolam-Metabolismus, die Induktion bedeutet eine Vermehrung des Enzyms, welches dann aber durch den potenten Inhibitor in seiner Funktion eingeschränkt wird. Gerade das Absetzen dieser Kombination aus Inhibitor und Induktor ist dann mit beträchtlichen Änderungen in der Pharmakokinetik eines CYP3A4 Substrats verbunden, da in Abwesenheit des Inhibitors die Induktion plötzlich voll zum Tragen kommt. Dies äußert sich in erheblichen pharmakokinetischen und pharmakodynamische Änderungen des CYP3A4-Substrates.