

Katja Walter
Dr. med.

Zur Aussagekraft des Metabolismus von Midazolam in humanen Lebermikrosomen für die Kinetik von Midazolam *in vivo*

Geboren am 13.07.1968 in Heidelberg

Reifeprüfung am 19.05.1988 in Heidelberg

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1990/1991 bis SS 1997

Physikum am 04.09.1992 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg

Staatsexamen am 14.05.1997 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Anaesthesiologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. H. Böhler

Zahlreiche Studien belegen die Bedeutung der Cytochrom-P450 3A-Aktivität für die *in vivo* Disposition von Midazolam. Neben den hepatomikrosomalen CYP3A-Enzymen gewinnen die intestinalen CYP3A-Enzyme nach oraler Applikation von Midazolam für die Disposition von Midazolam beim Menschen an Bedeutung. Die renale Ausscheidung von 6 β -Hydroxykortisol wird als nichtinvasiver Marker der hepatischen Cytochrom-P450 3A-Aktivität *in vivo* gesehen, wobei bisher 6 β -Hydroxykortisol nicht als Prädiktor der *in vivo* Kinetik von Midazolam nach oraler Gabe überprüft wurde.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Beziehung zwischen der hepatomikrosomalen Cytochrom-P450 3A-Aktivität und der *in vivo* Kinetik von Midazolam nach oraler Gabe von 7,5 mg Midazolam (Dormicum[®]) untersucht. Weiterhin wurde untersucht, ob 6 β -Hydroxykortisol als nichtinvasiver Marker der Cytochrom-P450 3A-Aktivität ohne

gezielte Induktion oder Inhibition der Cytochrom-P450-Enzyme herangezogen werden kann.

Die Aktivität der hepatomikrosomalen Cytochrom-P450 3A-Enzyme, ausgedrückt in V_{\max} und K_m , wurde in makroskopisch gesundem Leberresektatgewebe von 16 Patienten durch die Kinetik der α -Hydroxylierung von Midazolam und Dehydrogenierung von De-Nitronifedipin ermittelt. Die *in vivo* Kinetik von Midazolam wurde bei 16 Patienten nach oraler Applikation von 7,5 mg Midazolam (Dormicum®) über einen Zeitraum von 5 Stunden gaschromatographisch bestimmt. Zur Beschreibung der *in vivo* Kinetik wurden die Clearance/kg Körpergewicht, die "Area under the plasma concentration-time curve" für Midazolam und α -Hydroxymidazolam und die Eliminationshalbwertszeit von Midazolam herangezogen. Die renale Ausscheidung von Kortisol und 6 β -Hydroxykortisol wurde im Morgenurin mittels einer Immunoassaymethode bestimmt und der Quotient aus der 6 β -Hydroxykortisolausscheidung/Kortisolausscheidung gebildet.

Die Metabolisierung von Midazolam, katalysiert durch CYP3A4, führt nach oraler Gabe zu einem ausgeprägtem "First-pass-Effekt". Es zeigte sich in dieser Studie intraindividuell eine signifikante Korrelation zwischen der Cl/kg Körpergewicht *in vivo* und dem hepatischen Gehalt an Cytochrom-P450 3A4 ($r^2=0,29$, $P<0,05$), sowie zu V_{\max} der hepatomikrosomalen α -Hydroxylierung von Midazolam ($r^2=0,45$, $P<0,01$) nach oraler Gabe von 7,5 mg Midazolam. Es fand sich keine signifikante Korrelation zwischen dem hepatischen CYP3A-Gehalt und der Ratio der renalen 6 β -Hydroxykortisolausscheidung/ Kortisolausscheidung ($r^2=0,038$, $P=0,47$).

Die Korrelation der Disposition von Midazolam nach oraler Gabe *in vivo* und dem hepatischen CYP3A-Gehalt bzw. V_{\max} der α -Hydroxylierung von Midazolam ist geringer ausgeprägt als in der Literatur nach intravenöser Applikation berichtet. Diese Diskrepanz weist auf die Bedeutung der intestinalen CYP3A4-Aktivität für die Disposition von Midazolam nach oraler Applikation von Midazolam hin.

Das Fehlen einer Korrelation in der *in vivo* Kinetik verschiedener CYP3A-Substrate beispielsweise Dapson, 6 β -Hydroxykortisol oder Erythromycin ist in der Literatur bereits beschrieben. Die fehlende Korrelation der renalen 6 β -

Hydroxykortisolausscheidung und Cl/kg von oral appliziertem Midazolam könnte auch dadurch erklärt werden, daß die intestinale CYP3A-Aktivität für die 6 β -Hydroxykortisolausscheidung vermutlich keine, für die Bildung von α -Hydroxymidazolam von Midazolam nach oraler Gabe aber eine sehr wichtige Rolle spielt. Die Studie zeigt die Notwendigkeit auf, bei der Entwicklung eines *in vivo* Markers für CYP3A zwischen intestinaler und hepatischer CYP3A Aktivität zu unterscheiden.