

Anna-Lena Kersting  
Dr. med.

## **Etablierung und Validierung eines aus 5 Medikamenten bestehenden Cocktails zur Phänotypisierung von arzneimittelabbauenden Enzymen**

Geboren am 29.04.1981 in Hannover

Staatsexamen am 14.11.2007 an der Ruprecht-Karls-Universität (Heidelberg)

Promotionsfach: Klinische Pharmakologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Gerd Mikus

Die Zytochrom-P450-Enzyme sowie Nat-2 und XO bilden ein wichtiges Metabolisierungssystem für Arzneimittel im menschlichen Körper. Unterschiede in der Expression und in der Aktivität der Zytochrom-P450-Enzyme führen zu Variabilitäten in der Pharmakokinetik und damit auch der Pharmakodynamik. Dies ist einer der wichtigsten Gründe der Variabilität der Therapieeffekte und der unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei Patienten, die mit dem gleichen Arzneimittel in gleicher Dosierung behandelt werden.

Um die Aktivität der wichtigsten Enzyme zu messen, wurde ein neuer Phänotypisierungs-Cocktail untersucht. In zwei Studienphasen wurde zum einen überprüft, ob die Cocktail-Substanzen untereinander agieren. Zum anderen sollte das Ansprechen des Cocktails auf Änderungen der metabolischen Kapazität unter sequentieller Comedikation mit Ritonavir und Johanniskraut untersucht werden. Damit sollte die Grundlage geschaffen werden, diesen Cocktail in klinischen Studien auch bei Patienten einzusetzen.

In Teil 1 wurden 7 verschiedene Kombinationen der 5 verwendeten Substanzen (Koffein, Dextromethorphan, Midazolam, Omeprazol, Losartan) untersucht. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den bestimmten metabolischen Ratios für die Enzyme CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4, NAT-2 und XO. Damit konnten Interaktionen zwischen den Substanzen ausgeschlossen werden. Ein urinbasiertes Testsystem mit einer 12-h-Urinsammlung über Nacht sowie die orale Einnahme der Substanzen vereinfacht die Durchführung und kann für eine zuverlässige Phänotypisierung verwendet werden. Aufgrund aufwendiger Einzelanalytik der verwendeten Substanzen und deren Metabolite wurde auf die Bestimmung von Losartan und Omeprazol verzichtet, so dass zu CYP2C9 und CYP2C19 keine Ergebnisse vorliegen.

Im zweiten Teil dieser Untersuchung wurde das Ansprechen der metabolischen Ratios auf einen bekannten Inhibitor (Ritonavir) und einen bekannten Induktor (Johanniskraut) geprüft. Dabei zeigten sich die erwarteten Effekte von Johanniskraut auf die Induktion von CYP3A4 und Ritonavir auf die Inhibition von CYP3A4 und CYP2D6. Unerwarteterweise zeigte sich ein deutlich induzierender Effekt von Ritonavir auf CYP1A2, bisher wurde dies nur nach Gabe der Kombination Lopinavir/Ritonavir beobachtet. Dies hat z.B. klinische Bedeutung bei der Behandlung von HIV-infizierten Patienten, die häufig mit einer Kombination aus Proteaseinhibitoren und Antidepressiva bzw. Antipsychotika behandelt werden. Verschiedene Psychopharmaka (z.B. Haloperidol, Clozapin) werden über CYP1A2 verstoffwechselt und können durch Enzyminduktion durch die Proteaseinhibitoren ihre Wirkung bei normalen Dosen verlieren.

Insgesamt stellt die Entwicklung dieses Phänotypisierungscocktails eine valide, reproduzierbare Methode dar, mehrere wichtige Enzyme in ihrer Aktivität verlässlich zu bestimmen. Eine auf die Enzymaktivität (auf den Phänotypen) eines einzelnen Patienten abgestimmte Medikation unter Berücksichtigung von Interaktionen bzw. Induktion oder Inhibition wird in Zukunft möglich sein.