

Stefanie Louise Krautter
Dr. med.

Klinische Untersuchung zur Wechselwirkung zwischen dem Schmerzmedikament Tilidin/Naloxon und dem Breitbandantimykotikum Voriconazol

Geboren am 29. Oktober 1982 in München
Staatsexamen am 3. Dezember 2009 an der Universität Heidelberg.

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dipl. Phys. Gerd Mikus

Tilidin/Naloxon, ein Opioid der WHO-Klasse II, wurde 1970 als Valoron[®]N zur Therapie mittelstarker bis starker, akuter sowie prolongierter Schmerzen zugelassen. Allerdings wurde der Metabolismus des Prodrugs Tilidin zum analgetisch aktiven, an den μ -Rezeptoren wirksamen Metaboliten Nortilidin seitdem noch nicht in vivo untersucht. Durch eine kürzlich erst durchgeführte in-vitro Studie ist bekannt, dass Tilidin über CYP3A4 und CYP2C19 zu Nortilidin metabolisiert wird, dieser Schritt war nahezu vollständig durch den potenten CYP3A4 und CYP2C19-Inhibitor Voriconazol hemmbar.

Ziele der vorliegenden Studie über die Interaktion zwischen dem Opioid Tilidin und dem Triazol Voriconazol waren die Überprüfung der in vitro-Ergebnisse in vivo, die Messung der Pharmakokinetik von Tilidin und Nortilidin sowie die Messung des Einflusses des Triazols auf die analgetische Wirkung von Tilidin/Naloxon anhand des Cold Pressor Tests.

Dazu wurde im Universitätsklinikum Heidelberg eine doppelblinde, randomisierte Placebo-kontrollierte Cross-over-Studie mit 16 gesunden Probanden im durchschnittlichen Alter von 28 Jahren durchgeführt. Die Probanden erhielten 100 mg Tilidin/Naloxon-Lösung oral, entweder in Kombination mit 400 mg Voriconazol oder mit Placebo mit einer 14-tägigen Washout-Phase dazwischen. Der erste Cold Pressor Test wurde vor der Tilidin/Naloxon-Einnahme durchgeführt, im stündlichen Rhythmus wurde dieser Test noch weitere drei Male durchgeführt. Für 24 Stunden wurde in definierten Abständen Blut abgenommen und Urin gesammelt. Die Konzentrationen von Tilidin und Nortilidin in Plasma und Urin wurden mittels Flüssigkeitschromatographie und Tandem-Massenspektroskopie ermittelt, woraufhin die Berechnung der pharmakokinetischen Parameter mit Hilfe der Software

WinNonlin 5.2 (Pharsight) erfolgte. Aufgetretene unerwünschte Wirkungen wurden dokumentiert.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigten eine Hemmung des Tilidinmetabolismus zu Nortilidin durch Voriconazol. Für diese Inhibition spricht die 20-fache Erhöhung der AUC Tilidins ($61.7 \pm 36 \text{ hr} \cdot \text{ng/mL}$ versus $1250.9 \pm 326.6 \text{ hr} \cdot \text{ng/mL}$, $p < 0.0001$), die erhöhte Maximalkonzentration von Tilidin nach Voriconazoleinnahme sowie die Verringerung der scheinbaren oralen Clearance auf 3.3 % des gemessenen Wertes nach Placebo ($39775 \pm 28264 \text{ mL/min}$ vs $1410 \pm 322 \text{ mL/min}$, $p < 0.0001$). Des Weiteren wurde nach Voriconazol eine 2.5-fache Erhöhung der AUC von Nortilidin beobachtet ($759 \pm 214 \text{ h} \cdot \text{ng/mL}$ vs $1910 \pm 297 \text{ h} \cdot \text{ng/mL}$, $p < 0.0001$). Dieser Aspekt und die niedrigeren Bisnortilidin-Plasmakonzentrationen lassen eine weitere Inhibition des Metabolismus von Nortilidin zu Bisnortilidin vermuten.

Bei den Cold Pressor Test-Ergebnissen wurde eine bedeutende Verringerung der AUC des maximal tolerierbaren Schmerzes nach Voriconazol sichtbar, d. h. die Schmerztoleranz der Probanden verringerte sich ($66 \pm 51 \text{ h} \cdot \text{s}$ versus $36 \pm 61 \text{ h} \cdot \text{s}$, $p < 0.0001$). Dieser Unterschied kam vor allem durch die deutlich verminderte Schmerztoleranz zum Zeitpunkt 0.75 h nach Tilidineinnahme zustande, da zu den späteren Messzeitpunkten (1.75 h und 2.75 h) kein signifikanter Unterschied zwischen Voriconazol und Placebo mehr festgestellt werden konnte. Diese pharmakodynamische Beobachtung entspricht dem Verlauf der Plasmakonzentration von Nortilidin, deren Maximalkonzentration nach Voriconazol verzögert erreicht wird, aber wegen der vermuteten weiteren Inhibition des Nortilidinabbaus zu Bisnortilidin kontinuierlich erhöht bleibt.

Hinsichtlich der unerwünschten Wirkungen wurden vor allem opioid-typische unerwünschte Wirkungen wie Schwindel, Übelkeit und Erbrechen, Juckreiz sowie Kopfschmerzen von den Studienteilnehmern berichtet. Es traten bei sämtlichen Probanden sowohl nach der Kombination von Tilidin/Naloxon mit Voriconazol als auch mit Placebo unerwünschte Wirkungen auf. Nach Voriconazol intensivierten sich die unerwünschten Wirkungen hinsichtlich der Dauer und der Häufigkeit des Auftretens, es wurden zahlenmäßig doppelt so viele unerwünschte Wirkungen wie nach Placebo berichtet (79 vs 40 , $p < 0.0001$).