

Leonie Katharina Fetzner  
Dr. med.

## **Untersuchung zur potentiellen Induktion des Enzyms CYP3A4 unter Honiggabe durch Bestimmung der Midazolamkinetik**

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

CYP3A ist bekannt als wichtigstes Enzym des Cytochrom P450-Systems, das eine Großzahl an endogenen und exogenen Stoffen verstoffwechselt und durch Induktion oder Inhibition in seiner Aktivität beeinflussbar ist.

Nach Hinweisen auf einen induzierenden Effekt von Honig auf dieses Enzym, wurde diese Studie mit dem Ziel durchgeführt, den Einfluss einer längerfristigen Einnahme von Honig in alltagsrelevanten Dosen auf das menschliche CYP3A zu untersuchen. Midazolam diente hierbei als Markersubstanz für die Aktivität von intestinalem und hepatischem CYP3A.

20 gesunde Freiwillige wurden in eine randomisierte, einfach-blinde, Parallelgruppen-Studie im Klinisch-Pharmakologischen Studienzentrum der Universitätsklinik Heidelberg eingeschlossen. Die Studienteilnehmer wurden in eine Honig- (n=10) und eine Kunsthoniggruppe (n=10) randomisiert, um auf diese Weise dem Honig eine Kontrollsubstanz gegenüberzustellen. An insgesamt 5 Studientagen wurde jeweils vor und nach einer 10-tägigen Einnahmedauer von Honig bzw. Kunsthonig (2 x 20 g / Tag), sowie einen, sechs und 10 Tage nach der letzten Honigeinnahme die Pharmakokinetik von Midazolam nach oraler und intravenöser Gabe bestimmt.

Die Gabe von Honig über 10 Tage sollte einem eventuell induzierenden Effekt ausreichend Zeit geben sich zu entwickeln, zudem konnte durch die wiederholten Studientage nach Ende der Honigeinnahme der zeitliche Verlauf einer Aktivitätsänderung dokumentiert werden.

Als Applikationsschema wurde die semisimultane Gabe von Midazolam gewählt, bei der die Studienteilnehmer zunächst 4 mg Midazolam oral erhielten und sechs Stunden später 2 mg Midazolam intravenös. Im Anschluss an die Medikamentengabe erfolgten multiple Blutentnahmen zu festgelegten Zeitpunkten, sowie die Sammlung des Urins über 24 h.

Die Konzentrationen von Midazolam und dessen Metaboliten 1-OH-Midazolam in Plasma und Urin wurden mittels Flüssigkeitschromatographie und Tandem-Massenspektrometrie ermittelt. Anschließend erfolgte die Berechnung der pharmakokinetischen Parameter mit Hilfe der Software WinNonlin 5.2 (Pharsight). Die statistische Auswertung wurde mit InStat 3 (GraphPad Software Inc.) durchgeführt.

Die Bestimmung der CYP3A-Basisaktivität vor Honig- bzw. Kunsthoniggabe anhand der metabolischen Clearance ergab keine Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen. (Honig:  $917.8 \pm 234.6$  ml/min vs. Kunsthonig:  $973.5 \pm 373.8$  ml/min). Nach Beendigung der Honig- bzw. Kunsthoniggabe zeigten sich keine signifikanten Änderungen. Die metabolische Clearance betrug in der Honiggruppe  $1016 \pm 268$  ml/min und in der Kunsthoniggruppe  $1043 \pm 450$  ml/min). Nach intravenöser Gabe von Midazolam konnten ebenfalls keine Unterschiede über die Zeit und zwischen den beiden Studiengruppen ausgemacht werden. Die Bioverfügbarkeit lag konstant bei  $28 \pm 5$  %.

Somit lässt sich auf Grundlage der erhobenen Daten schlussfolgern, dass Honig in alltagsrelevanten Dosen, über einen Zeitraum von 10 Tagen konsumiert, keinen Einfluss auf die intestinale oder hepatische CYP3A-Aktivität des Menschen hat.