

Philip Rybol
Dr. med.

Evaluation eines Cocktails aus 5 Arzneimitteln zur Phänotypisierung von CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, NAT-2 und Xanthinoxidase

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

Das Enzymsystem Zytochrom P450 sowie die Enzyme NAT-2 und XO sind ein wesentlicher Faktor für die Verstoffwechslung der meisten Arzneimittel und exogener Stoffe im menschlichen Organismus. Durch die individuelle Ausprägung dieser Enzyme sind teilweise erhebliche Unterschiede in der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik zu verzeichnen. Dies kann zu ausgeprägten Unterschieden in der Wirkung von Arzneimitteln führen und ist einer der elementaren Gründe für die individuelle Empfänglichkeit einer erwünschten bzw. einer unerwünschten Arzneimittelwirkung.

Zur Optimierung der individuellen Pharmakotherapie ist daher eine weitere Erforschung der Methoden zur Messung der Enzymaktivität von großer Bedeutung. Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine klinische Phase I Studie, bei der anhand von 30 Probanden eventuelle Unterschiede im Arzneimittelabbau zwischen Tag und Nacht dargestellt werden sollten. Des Weiteren sollte ein Vergleich der Substanzen im Urin und im Blut künftig einen möglichen Verzicht auf aufwendige Blutentnahmen ermöglichen.

In einem ersten Schritt wurde den Probanden ein Arzneimittel-Cocktail, bestehend aus fünf Arzneimitteln (Koffein, Losartan, Omeprazol, Dextromethorphan und Midazolam), verabreicht. Die tagsüber gemessenen Konzentrationen im Urin sowie im Plasma ermöglichten einen Rückschluß auf die Aktivität der wichtigsten Zytochrom-Enzyme: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 sowie NAT-2 und Xanthinoxidase. In einem zweiten Schritt wurden die gleichen Arzneimittel abends verabreicht, sodass sich die Sammelperiode über Nacht erstreckte. In den anschließenden Messungen konnte gezeigt werden, dass eine Sammelperiode von zwölf Stunden nicht notwendig ist und acht Stunden zur validen Aussage über eine Zytochromaktivität ausreichend sind. Da hinsichtlich der Tages bzw. Nachtzeit keine signifikanten Unterschiede im Abbau der Testsubstanzen gezeigt werden konnte, ist eine künftige Sammelperiode über Nacht ausreichend. Dies ist vor allem für die Praktikabilität von Nutzen und sollte in künftigen Studien berücksichtigt werden. Eine vergleichende Darstellung der Konzentrationen im Blut und im Urin wurde trotz intensivsten Bemühungen aufgrund der fehlenden Meßmöglichkeiten nicht durchgeführt.

Zusammenfassend steht mit dem Phänotypisierungs-Cocktail eine valide und einfach durchzuführende Methode zur Verfügung, um die Aktivität der wichtigsten Zytochrom-Enzyme zu messen und somit in Zukunft die Arzneimitteltherapie durch

genauere Dosierungsempfehlungen individuell anpassen zu können und unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu reduzieren.