

Julia Bödigeimer

Dr.med.

## **Einfluss einer einmaligen Applikation von Efavirenz auf die CYP3A-Aktivität über drei Wochen**

Promotionsfach: Klinische Pharmakologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Gerd Mikus

Mit dieser, an zwölf gesunden Probanden durchgeführten Studie, wurde der Einfluss einer einmaligen Gabe Efavirenz auf die CYP3A4 Aktivität untersucht. Aus vorhergehenden Studien gab es Hinweise auf eine rasche Aktivitätssteigerung nach einmaliger Applikation eines Induktors. In vivo Daten über eine schnelle Aktivierung von CYP-Enzymen sind rar. Ziel dieser Studie war es daher zu untersuchen, ob es zu einer signifikanten Aktivitätssteigerung von CYP3A4 nach Einmalgabe des Induktors Efavirenz kommt. Die CYP3A4 Aktivität wurde mittels Midazolam-Kinetik, gemäß den Empfehlungen der FDA, bestimmt. Da Midazolam durch die intestinale und hepatische CYP3A4 metabolisiert wird war es durch ein entsprechendes Studiendesign möglich, eine unterschiedlich starke Aktivierung der hepatischen und intestinalen CYP3A4 zu zeigen. Durch die orale als auch intravenöse Applikation von MDZ gemäß unserem Studienprotokoll wurde sowohl anhand der systemischen bzw. oralen Clearance von MDZ als auch anhand der AUC die hepatische sowie die intestinale CYP3A4 Aktivität bestimmt.

Durch die signifikant kleinere  $AUC_{MDZ}$ ,  $t_{1/2 MDZ}$  und den signifikanten Anstieg der Midazolam Clearance am Studientag 8, 13h nach einmaliger, oraler Applikation von Efavirenz konnten wir die Möglichkeit der schnellen Aktivitätssteigerung von CYP-Enzymen bestätigen. Unsere Ergebnisse zeigen jedoch nach intravenöser Applikation von Midazolam nicht die gleiche, signifikante Aktivierung. Nach intravenöser Applikation von Midazolam zeigte sich ein signifikanter Abfall der Metabolischen Ratio ( $MR_{Urin}$ ). Ein Anstieg der hepatischen als auch gastrointestinalen Extraktionsratio konnte ebenso gezeigt werden. Mangels der Signifikanz des

Anstieges der intestinalen Extraktionsratio lässt sich jedoch keine sichere Aussage über die Aktivierung der intestinalen CYP3A4 treffen.

Zusammenfassend zeigt diese Studie eine signifikante Aktivierung der hepatischen CYP3A4 schon 13h nach Einmalgabe von Efavirenz. Die weniger ausgeprägte, nicht signifikante Aktivitätssteigerung der intestinalen CYP3A4 lässt jedoch den Raum zu weiteren Studien, die diesem Hinweis nachgehen.

Therapeutisch als auch forschungsbezogen sollte die einmalige Einnahme von Medikamenten nicht unterschätzt werden. Diese Aktivitätssteigerung wird womöglich keine praktische, klinische Relevanz haben, jedoch sind diese messbaren Veränderungen in der Aktivität von CYP-Enzymen bei der Durchführung von klinischen Studien zu beachten, um mögliche Fehlerquellen auszuschließen.