

Stephanie Katharina Katzenmaier
Dr. med.

Zeitlicher Verlauf der Inhibition der Cytochrom P450 3A4-Aktivität in Abhängigkeit vom Typ der Enzymhemmung mit einer neu entwickelten Methode für limitierte Probenentnahme

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

Arzneimittelinteraktionen sind für drei bis fünf Prozent aller unerwünschten Arzneimittelwirkungen verantwortlich und stellen eine bedeutende Ursache für Krankenhauseinweisungen bis hin zu intensivmedizinischer Behandlungsnotwendigkeit dar. Insbesondere Wechselwirkungen, die auf der Ebene von Enzymen des Arzneistoffmetabolismus oder an Arzneimitteltransportern entstehen, nehmen einen progredienten Stellenwert in der Erforschung von Wirkstoffen und ihren Wechselwirkungen ein. Die Eruiierung pharmakokinetischer Interaktionen gibt dabei Aufschluss über notwendige Dosisanpassungen mit dem Ziel, toxische Wirkspiegel zu vermeiden und zugleich die für einen pharmakodynamischen Effekt erforderlichen Plasmakonzentrationen aufrechtzuerhalten.

Vor diesem Hintergrund wurden in der Vergangenheit zahlreiche Interaktionsstudien durchgeführt. Die Struktur und das Design der meisten Studien sahen vor, das maximale Wechselwirkungspotenzial von Kombinationstherapien zu untersuchen; der zeitliche Verlauf der gegenseitigen Beeinflussung wurde jedoch außer Acht gelassen. Mögliche Auswirkungen einer Komedikation zum Zeitpunkt des Therapiebeginns oder in der Phase nach Absetzen der Wirkstoffe wurden nicht berücksichtigt. Jedoch sind diese Aspekte insbesondere für potenzielle Interaktionen bei Einzelapplikationen oder kurzzeitigen Therapien relevant. Notwendige Konsequenzen wurden durch bisherige Studiendesigns unzureichend evaluiert und somit über- oder unterschätzt.

Die Determinierung des zeitlichen Verlaufs von Arzneimittelinteraktionen erfordert sowohl einen hohen zeitlichen als auch finanziellen Aufwand. Dies stellte bereits vor vielen Jahren den Ansatzpunkt für die Entwicklung und Anwendung von Limited Sampling Strategien dar, um Wechselwirkungen einfach und zuverlässig sowohl qualitativ als auch quantitativ prognostizieren zu können.

In der Vergangenheit konnte vielfach gezeigt werden, dass die Möglichkeit besteht, mit geeigneten Methoden zur limitierten Probenentnahme Interaktionen vorherzusagen. Die bisher publizierten Strategien weisen jedoch zumeist eine für einen bestimmten Enzymstatus limitierte Gültigkeit auf und sind demnach nur eingeschränkt anwendbar.

Im Rahmen dieser Dissertation ist es gelungen, eine neue Methode zur limitierten Probenentnahme zu etablieren, die es erlaubt durch Determinierung der partiellen AUC von 2-4 Stunden nach oraler Midazolamgabe die metabolische Clearance von Midazolam zu 1'-Hydroxymidazolam und somit die CYP3A-Aktivität einfach und zuverlässig zu bestimmen. Diese neue Strategie wurde zunächst mit Hilfe von retrospektiv analysierten Daten einer Induktionsstudie entwickelt und konnte nach der Anwendung am inhibierten Enzym für den gesamten metabolischen Aktivitätsbereich von CYP3A validiert werden.

Der Gebrauch der LSS in der prospektiven Inhibitionsstudie dieser Arbeit ermöglichte es, den zeitlichen Verlauf der Inhibition der CYP3A-Aktivität in Abhängigkeit vom Typ der

Enzymhemmung einfach und zuverlässig zu analysieren. Besondere Aufmerksamkeit wurde diesbezüglich dem Beginn und dem Maximum der Hemmung, der Wirkung im Steady State-Bereich sowie dem prolongierten inhibitorischen Effekt nach Absetzen der Substanzen gewidmet. Der Vergleich eines reversiblen mit einem irreversiblen Inhibitor zeigte, dass sowohl Unterschiede als auch Gemeinsamkeiten im zeitlichen Verlauf der CYP3A-Hemmung zu verzeichnen sind. Beide Wirkstoffe bildeten zwei Tage nach der jeweiligen Erstgabe ihren maximalen inhibitorischen Effekt aus. Während unter der kontinuierlichen Applikation der Enzymmodulatoren eine weitgehend konstante Hemmung zu beobachten war, manifestierten sich nach Absetzen der Substanzen maximale Unterschiede. Unter Voriconazol als reversiblen Inhibitor war die CYP3A-Aktivität drei Tage nach Absetzen der Substanz in ihrer Funktion weitgehend regeneriert. Ritonavir als irreversibler Inhibitor bewirkte zeitgleich eine prolongierte Reduktion der Enzymaktivität auf nahezu 27 % ihrer Ausgangsfunktion.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass diese neue Methode zur limitierten Probenentnahme den Anforderungen an eine universelle Anwendbarkeit nachkommt und somit gegenüber den bisher publizierten Strategien durch die Besonderheit charakterisiert ist, die CYP3A-Aktivität im gesamten metabolischen Aktivitätsbereich einfach und präzise vorherzusagen. Mit dieser Limited Sampling Strategie ist es möglich, den zeitlichen Verlauf von Arzneimittelinteraktionen sowohl in klinischen Studien einfach und zuverlässig zu erforschen als auch Wechselwirkungen im klinischen Alltag am Patienten zu detektieren. Sie stellt eine ideale Option für die Anwendung in der klinischen CYP3A-Phänotypisierung dar, zumal die verwendete Midazolamdosierung mit 3 mg gut tolerierbar ist und weit unterhalb der therapeutischen Dosierung liegt.

Zugleich sind die im Rahmen dieser Dissertation gewonnenen Ergebnisse hinsichtlich des zeitlichen Verlaufs der Inhibition von CYP3A für zukünftige Arzneimittelinteraktionsstudien essentiell. Der sowohl unter einem reversiblen als auch unter einem irreversiblen Inhibitor verzögert eintretende maximale inhibitorische Effekt stellt ein bemerkenswertes Phänomen dar und beeinflusst die Planung und Durchführung zukünftiger Interaktionsstudien. Entsprechende Resultate besitzen auch für die Komedikation von Medikamenten im klinischen Alltag eine große Relevanz. Auf Grund der prolongierten inhibitorischen Wirkung von Ritonavir muss nach Absetzen der Substanz mit erheblichen Arzneimittelinteraktionen gerechnet werden, die in toxischen Plasmakonzentrationen und ausgeprägten Nebenwirkungen resultieren können.