

Ulrike Hannah Merkel
Dr. med.

Klinische Untersuchung zur Wechselwirkung zwischen dem Schmerzmedikament Tilidin/Naloxon und dem Proteaseninhibitor Ritonavir

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

Obwohl Tilidin als Präparat Valoron[®] N bereits seit 1978 in Deutschland vermarktet wird und zu den meistverschriebenen Analgetika in Deutschland gehört, ist nur wenig über seinen Metabolismus bekannt. Diese Studie hatte zum Ziel die quantitative Beteiligung von CYP3A4 und CYP2C19 am Tilidinmetabolismus und den Einfluss des CYP2C19-Polymorphismus auf den Tilidinmetabolismus zu untersuchen.

Die analgetische Wirkung des Prodrugs Tilidin wird durch dessen aktiven Metaboliten Nortilidin an cerebralen μ -Opiatrezeptoren herbeigeführt. Nortilidin entsteht durch N-Demethylierung, welche von CYP3A4 und CYP2C19 katalysiert wird. Eine weitere N-Demethylierung führt zum Metaboliten Bisnortilidin. Durch den raschen hepatischen Metabolismus Tilidins steht lediglich ein Drittel der applizierten Tilidindosis systemisch als Nortilidin zur Verfügung.

CYP3A4 und CYP2C19 gehören zu den wichtigsten Arzneimittel-metabolisierenden Cytochromenzymen und weisen mit ihrer Vielzahl an Substraten, Inhibitoren und Induktoren ein breites Spektrum an Arzneimittelinteraktionen untereinander auf. CYP2C19 ist mit den bisher bekannten Genotypen Poor-, Extensive- und Ultrarapid Metabolizern ein wichtiges polymorphes Enzym. Phänotypisch führen diese Mutationen zu einer veränderten Stoffwechselaktivität des Enzyms: gesteigerte Aktivität bis hin zum vollständigen Fehlen enzymatischer Aktivität sind möglich. Für eine Reihe der von CYP2C19 metabolisierten Medikamente konnte bereits gezeigt werden, dass sich Polymorphismus-bedingt Unterschiede in der Pharmakokinetik des entsprechenden Medikamentes mit klinischer Relevanz ergeben.

Bei der vorliegenden Untersuchung handelte es sich um eine randomisierte, doppelblinde Crossover-Studie mit 14 gesunden Probanden. Die Studienpopulation setzte sich hälftig aus homozygoten CYP2C19-Ultrarapid Metabolizern und homozygoten Poor Metabolizern zusammen. Die Studie bestand aus zwei fünftägigen Studienteilen mit einer zehntägigen Washout-Phase dazwischen. Bei einem Studienteil nahmen die Probanden 100 mg Tilidin und sechs mal Placebo ein. Während des anderen Studienteils wurde 100 mg Tilidin mit insgesamt sechs mal 300 mg Ritonavir oral verabreicht. Mit der Software WinNonlin 5.2 wurden die pharmakokinetischen Parameter berechnet. Die statistische Datenanalyse fand unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests und des Wilcoxon-Rangsummentests statt.

Erstmalig konnte die Pharmakokinetik und der Metabolismus von Tilidin und seinen bekannten Metaboliten vollständig quantifiziert werden. Mit wenigen Ausnahmen ließen sich bei der Pharmakokinetik von Tilidin und seinen zwei Metaboliten keine signifikanten Unterschiede zwischen CYP2C19-Poor und Ultrarapid Metabolizern feststellen. Nach Inhibition von CYP3A4 durch Ritonavir kam es hingegen zum signifikanten Anstieg der Tilidin-AUC um den Faktor 7 und der Nortilidin-AUC um den Faktor 2. Die Bisnortilidin-AUC stieg bei Ultrarapid Metabolizern signifikant um den Faktor 1.3 an. Die metabolische Tilidinclearance sank signifikant um etwa 80 % ab, die Nortilidinclearance

um etwa 55 %. Die Gesamtausscheidung von Tilidin und seinen Metaboliten im Urin betrug nach Placeboeinnahme etwa 18 %. Nach Ritonavireinnahme kam es zu einem leichten Anstieg um den Faktor 1.4 auf 25 % bei Poor Metabolizern bzw. um den Faktor 1.6 auf 28 % bei Ultrarapid Metabolizern. Zudem stieg die Anzahl der Nebenwirkungen nach Ritonavireinnahme an.

Aus früheren Untersuchungen ist bekannt, dass Tilidin in-vitro von CYP3A4 und CYP2C19 metabolisiert wird. Da aber bei dieser klinischen Studie sowohl nach Placebo- als auch nach Ritonavireinnahme kein signifikanter Unterschied zwischen den CYP2C19-Genotypen auftrat, kann man eine Beteiligung von CYP2C19 am Tilidinmetabolismus in-vivo ausschließen. Somit hat der CYP2C19-Polymorphismus keine Auswirkung auf den Tilidinmetabolismus.

Nach CYP3A4-Inhibition traten viele signifikante Unterschiede bei der Pharmakokinetik von Tilidin und seinen Metaboliten auf. Somit muss CYP3A4 am Tilidinmetabolismus in vivo die entscheidende Rolle haben. Da, verglichen mit der Einnahme eines gleichzeitigen Inhibitors von CYP3A4, CYP2C19, CYP2B6 und CYP2C9, die zum 20-fachen Anstieg der Tilidin-AUC führt (Voriconazol), die hier beobachteten Veränderungen geringer ausgeprägt waren, könnte man über die Beteiligung weiterer Cytochromenzyme am Tilidinmetabolismus spekulieren.

Die nach CYP3A4-Inhibition aufgetretene Nortilidinakkumulation unterstützt die bereits von anderen Autoren aufgestellte These, dass CYP3A4 nicht nur für den Abbau von Tilidin zu Nortilidin, sondern auch für den von Nortilidin zu Bisnortilidin verantwortlich sei. Zudem kann die Vermutung angestellt werden, dass neben Nortilidin und Bisnortilidin noch weitere, bisher nicht identifizierte Metabolite gebildet werden, denn die Gesamtausscheidung von Tilidin und seinen Metaboliten fiel deutlich geringer aus als bisher aus Radioaktivdaten bekannt war .

Von der Kombination eines starken CYP3A4-Inhibitors mit Tilidin sollte man aufgrund der auftretenden Arzneimittelinteraktion und der wahrscheinlichen Zunahme an Nebenwirkungen abraten. Falls diese Kombination unumgänglich ist, kann über eine Dosisreduktion von Tilidin nachgedacht werden. Da CYP2C19 keinen Einfluss auf den Tilidinmetabolismus hat, ist eine Genotypisierung von CYP2C19 vor Beginn einer Analgesie mit Tilidin nicht sinnvoll.