

Ines Fuchs

Dr. med.

## **Der Effekt von Ketoconazol bzw. Fluconazol auf die PXR-Rezeptor-vermittelte Induktion der CYP3A4-Aktivität**

Promotionsfach: Klinische Pharmakologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Gerd Mikus

Cytochrom P 450-Enzyme werden für die Biosynthese und den Abbau endogener Verbindungen benötigt. Sie sind in annähernd 80% des oxidativen Metabolismus involviert. Interaktionen von Medikamenten kommen sowohl durch Inhibierung als auch durch Induktion der Cytochrome zu Stande. Der induzierende Effekt des Johanniskrautes, welcher sich erst nach mehreren Tagen einstellt, ist in vielen Studien beschrieben worden. PXR ist als Liganden-aktivierter Transkriptionsfaktor für die Induktion von CYP3A4 von Bedeutung. Ein potenter Inhibitor des CYP3A4-Enzyms ist das Ketoconazol. *In vitro* konnte gezeigt werden, dass Ketoconazol auch auf Transkriptionsebene auf die PXR-vermittelte Induktion einen hemmenden Einfluss hat. Dieser potentielle duale Hemm-Mechanismus auf Enzym- und Transkriptionsebene sollte in dieser Studie untersucht werden.

Als Marker-Substanz für die CYP3A4-Aktivität wurde Midazolam verwendet und nach der Limited Sampling Strategie über die  $AUC_{2-4h}$  die partielle metabolische Clearance bestimmt.

In die Ketoconazol-Studie wurden 12 Probanden eingeschlossen. Die Studie wurde als randomisierte, offene, Cross-Over Studie, bestehend aus zwei Phasen, durchgeführt. Phase A stellte den Studienteil dar, in dem gezeigt werden sollte, dass durch das Ketoconazol eine durch Johanniskraut verursachte Induktion von CYP3A4 unterdrückt werden kann. Hierzu wurde den Probanden über acht Tage gleichzeitig Johanniskraut 3x300 mg und Ketoconazol 1x400 mg verabreicht. Phase B wurde im Gegensatz so konzipiert, dass hier die Enzymhemmung sichtbar gemacht werden sollte. Es sollte gezeigt werden, dass die einmalige Gabe von Ketoconazol 1x400 mg an dem letzten Tag der achttägigen Gabe von Johanniskraut 3x300 mg keinen Einfluss auf die induzierende Wirkung des Johanniskrautes hat, sondern nur zu einem kurzfristigen Abfall der Midazolam-Clearance führt.

An pharmakokinetischen Parametern wurden die Flächen unter den Plasma-Konzentrationskurven ( $AUC_{2-4h}$ ) von Midazolam und 1-Hydroxy-Midazolam bestimmt und

die metabolische Clearance von Midazolam errechnet.

Bei der gleichzeitigen Gabe von Ketoconazol und Johanniskraut (Teil A) konnte man einen Anstieg der AUC um das 5.5fache des Ausgangswertes feststellen. Die Clearance ist im Mittel auf 19% des Ausgangswertes reduziert worden. Dieser Anstieg der AUC bzw. Abfall der Clearance war durch die inhibierende Wirkung des Ketoconazols zu erklären, die gegenüber dem induzierenden Effekt des Johanniskrautes zu überwiegen schien. Nach Absetzen der Medikation fiel die AUC um 78% unter das Ausgangsniveau, was auf dem anhaltenden induzierenden Einfluss des Johanniskrautes beruhte.

Bei der einmaligen Gabe des Ketoconazols (Teil B) stieg die AUC auf das fast 35fache des Wertes vom Vortag an. Dieser Anstieg war durch die stark inhibierende Wirkung des Ketoconazols zu erklären. Nach Absetzen fiel die AUC wieder zurück auf den Wert vor Gabe des Ketoconazols.

Das Studiendesign war so gewählt worden, dass die beiden Phasen direkt miteinander verglichen werden konnten. Die Tage 10, 11 und 12 stellten in beiden Phasen die Tage nach Absetzen der Substanzen dar. Der Midazolam-Metabolismus blieb in beiden Phasen nach Absetzen von Johanniskraut und Ketoconazol, in einem induziertem Zustand, sodass sich alle Vergleiche zwischen den beiden Phasen als nicht signifikant darstellten.

Somit konnte gezeigt werden, dass Ketoconazol als starker Inhibitor das CYP3A4-Enzym hemmt, eine Induktion durch Johanniskraut konnte durch die gleichzeitige Gabe von Ketoconazol nicht verhindert werden. Folglich muss man davon ausgehen, dass Ketoconazol auf die PXR-vermittelte Transkription, wie sie *in vitro* gezeigt wurde, *in vivo* keinen Einfluss hat. Dies liegt wahrscheinlich an den zu niedrigen intrazellulären Ketoconazol-Konzentrationen. Die im Menschen beobachtete starke Inhibition von Ketoconazol, die zu klinisch relevanter Interaktion mit anderen Arzneimitteln führt, kann somit ausschließlich einer kompetitiven Hemmung von CYP3A4 zugeschrieben werden.