

Victoria Chantal Ziesenitz

Dr. med.

Pharmakokinetik des Opioid-Analgetikums Fentanyl unter Inhibition von CYP3A und OATP in Abhängigkeit vom OATP1B1-Genotyp

Promotionsfach: Klinische Pharmakologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Gerd Mikus

Fentanyl ist ein hoch potentes Analgetikum aus der Substanzklasse der Opiode, welches in der Anästhesie zur intraoperativen Analgesie und in der Therapie von chronischen Schmerzen in verschiedenen Darreichungsformen eingesetzt wird.

Basierend auf *in vitro*-Daten wurde vermutet, dass Fentanyl von organischen Anionen-transportierenden Polypeptiden (OATP) 1B1 und 1B3 in die Hepatozyten aufgenommen wird. Einzelnukleotid-Polymorphismen des *Solute Carrier Organic Anion Transporter (SLCO) 1B1*-Gens, wie *SLCO1B1* c.388A>G und c.521T>C, gehen mit einer reduzierten Aktivität dieses Transportproteins einher. Fentanyl wird durch Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) zu pharmakologisch inaktiven Metaboliten abgebaut.

Mehrere Fallberichte zeigten, dass die gleichzeitige Gabe von Fentanyl und CYP3A-Inhibitoren fatale Arzneimittel-Interaktionen ausgelöst und zu schwerwiegenden Nebenwirkungen von Fentanyl, wie Atemdepression, Delir und Tod geführt hatte. Fentanyl selbst wird auch als ein möglicher Hemmstoff von CYP3A diskutiert.

In dieser klinisch-pharmakologischen Studie sollte daher untersucht werden, welchen Einfluss die simultane Applikation von OATP-Inhibitoren (Rifampicin) sowie von CYP3A-Inhibitoren (Ketoconazol) auf die Pharmakokinetik von intravenös verabreichtem Fentanyl hat und ob Fentanyl selbst eine CYP3A-Inhibition auslösen kann.

Eine prospektive, offene, randomisierte, monozentrische cross-over Studie wurde mit 16 gesunden männlichen und weiblichen Probanden, die homozygot entweder für *SLCO1B1* c.388A und c.521T (genetischer Wildtyp, n=11) oder *SLCO1B1* c.388G und c.521C (defiziente Variante mit reduzierter Transportaktivität, n=5) waren, durchgeführt. Die Studie war vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, der Bundesopiumstelle und der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg genehmigt worden. Das schriftliche Einverständnis der Probanden lag vor.

Die Studienteilnehmer erhielten Fentanyl (Studienphase A), Fentanyl mit Rifampicin (Studienphase C), Fentanyl mit Ketoconazol (Studienphase B) sowie Fentanyl mit Ketoconazol und Rifampicin (Studienphase D). Der Opioid-Rezeptor-Antagonist Naloxon wurde simultan zum Opioid verabreicht, um die Nebenwirkungen von Fentanyl, vor allem die Atemdepression, abzumildern. Zusätzlich wurde das Benzodiazepin Midazolam als CYP3A *probe drug* verabreicht, um in allen Studienphasen die Aktivität des Enzyms CYP3A zu bestimmen. Die Ausgangsaktivität von CYP3A wurde vorab (Baseline-Tag) ermittelt.

Fentanyl hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die CYP3A-Aktivität, gemessen an der partiellen metabolischen Clearance von Midazolam zu 1-Hydroxy-Midazolam, was ein Indiz dafür ist, dass Fentanyl kein CYP3A-Inhibitor ist (Studienphase A).

Die gleichzeitige Verabreichung von Fentanyl und dem CYP3A-Inhibitor Ketoconazol führte zu klinisch relevanten Arzneimittelinteraktionen (Studienphase B). Ketoconazol reduzierte und verzögerte die Bildung des Hauptmetaboliten Norfentanyl statistisch signifikant (Verringerung der metabolischen Clearance auf 18 %) und reduzierte die Ausscheidung von Norfentanyl und Hydroxynorfentanyl. Es kam zu einer signifikant gesteigerten Exposition von Fentanyl (Erhöhung der $AUC_{0-\infty}$ auf 133 %) aufgrund einer reduzierten Clearance (Verringerung der totalen Clearance auf 78 %).

Die Pharmakokinetik von Fentanyl war zwischen beiden *SLCO1B1*-Genotypen nicht statistisch signifikant verschieden (Wildtyp und die defiziente Variante *SLCO1B1* c.388GG und c.521CC). Die Hemmung von OATP durch Rifampicin hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Fentanyl, weder beim *SLCO1B1* Wildtyp noch bei der Variante *SLCO1B1* c.388GG und c.521CC (Studienphasen A und C). Dies deutet darauf hin, dass die Aufnahme von Fentanyl in die Hepatozyten via OATP1B1 und 1B3 nicht von Relevanz für die Disposition von Fentanyl ist. Auch die Pharmakokinetik der CYP3A *probe drug* Midazolam war von dem *SLCO1B1*-Polymorphismus und der Rifampicin-Gabe nicht beeinflusst (Baseline-Tag und Studienphase C).

Die Pharmakokinetik von Fentanyl während der simultanen Verabreichung von Rifampicin und Ketoconazol unterschied sich nicht statistisch signifikant von den pharmakokinetischen Daten von Fentanyl während der Hemmung durch Ketoconazol allein (Studienphase D).

Erstmals wurden in einer Studie mit gesunden Probanden neben Norfentanyl weitere Metabolite von Fentanyl im Urin nachgewiesen und quantifiziert. Die Metabolite Despropionylfentanyl und Hydroxynorfentanyl machten nur einen geringen Anteil an der Fentanyl-Ausscheidung aus.

Die Ergebnisse dieser Interaktionsstudie sind für zukünftige Dosierungsempfehlungen von Fentanyl von Bedeutung. Die Dosierung von Fentanyl sollte angepasst und kontrolliert werden, wenn gleichzeitig CYP3A-Inhibitoren verabreicht werden, um lebensbedrohliche Nebenwirkungen von Fentanyl, wie z.B. Atemdepression, zu vermeiden. Eine Anpassung der Fentanyl-Dosis ist nicht notwendig, wenn Fentanyl gleichzeitig mit Hemmstoffen von Organischen Anionen-transportierenden Polypeptiden verabreicht wird.