

Kristin Mathes

Dr. med.

Einfluss von Grapefruitsaft und Efavirenz auf die Pharmakokinetik des Analgetikums Tilidin

Promotionsfach: Klinische Pharmakologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Dipl. Phys. Gerd Mikus

Das Analgetikum Tilidin (in Kombination mit Naloxon als Valoron® N) wird bereits seit 1978 in Deutschland vermarktet. Obwohl es zu den meist verschriebenen Analgetika in Deutschland gehört, ist sein Metabolismus auch nach vielen vorangegangenen Studien noch nicht vollständig geklärt. Diese Studie hatte zum Ziel, die Pharmakokinetik und den Einfluss von CYP3A4-Aktivatoren und –Inhibitoren am Tilidinmetabolismus zu untersuchen.

Tilidin ist ein zentral wirksames Analgetikum, welches durch die Aktivierung von sogenannten μ -Rezeptoren im zentralen Nervensystem Schmerzen unterdrückt. Jedoch löst nicht Tilidin selbst die schmerzlindernde Wirkung an den zentralen Rezeptoren aus, sondern sein aktiver Metabolit Nortilidin. Das Prodrug Tilidin wird in der Leber über zwei sequentielle Demethylierungsreaktionen zu Nortilidin und Bisnortilidin metabolisiert. Obwohl 2/3 der Tilidindosis durch N-Demethylierung zum aktiven Metaboliten Nortilidin verstoffwechselt werden, ist nur 1/3 in Form von Nortilidin systemisch verfügbar, da der restliche Teil durch Demethylierung weiter zu Bisnortilidin verstoffwechselt wird.

Cytochrome P450 (CYP) sind körpereigene Enzyme, die für die Verstoffwechslung von Arzneimitteln von zentraler Bedeutung sind. Etwa 80 % aller Medikamente werden über diesen Mechanismus verstoffwechselt. Da diese Cytochrome sowohl inhibiert als auch induziert werden können, weisen sie ein breites Spektrum an Arzneimittelinteraktionen untereinander auf.

Um den Einfluss von Grapefruitsaft (ein bekannter CYP3A4 Inhibitor) und Efavirenz (ein bekannter CYP3A4 Induktor) auf den präsystemischen Metabolismus von Tilidin, Nortilidin und Bisnortilidin zu untersuchen, wurde eine randomisierte, placebo-kontrollierte, cross-over-Studie mit 12 gesunden Probanden durchgeführt. Die Studie bestand aus drei Studienteilen. Den Probanden wurde 100 mg Tilidin p.o. gegeben.

Je nach Randomisierung und Studienteil wurde es ihnen mit entweder 250 ml Wasser (Placebo), 250 ml Grapefruitsaft oder 400 mg Efavirenz verabreicht. In definierten Abständen wurde Blut abgenommen und Urin gesammelt.

Die Konzentrationen von Tilidin, Nortilidin und Bisnortilidin wurden mit einer validierten LC/MS/MS Methode bestimmt, woraufhin die Berechnung der pharmakokinetischen Parameter mit der Software Kinetica erfolgte. Die statistische Datenanalyse fand mithilfe des Statistikprogramms GraphPad Prism statt.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass mit wenigen Ausnahmen sich bei der Pharmakokinetik von Tilidin und seinen Metaboliten keine signifikanten Unterschiede feststellen ließen. Die Halbwertszeit von Nortilidin betrug mit Placebo 5.92 ± 1.27 h, sie wurde mit GFJ auf 5.97 ± 1.08 h verlängert und mit EFV im Vergleich zum Placebo-Wert signifikant auf 5.07 ± 1.11 h verringert. Mit Placebo wurde eine Fläche unter der Substratkonzentrationskurve von Bisnortilidin von 1018 ± 442 ng/mL*h errechnet ($AUC_{0-\infty}$). Im Vergleich zum Placebo sank mit EFV die Substratkonzentrationskurve signifikant auf 901 ± 341 ng/mL*h. Diese Ergebnisse sprechen für eine stärkere Aktivierung der ersten N-Demethylierung von Tilidin zu Nortilidin und eine weniger stark ausgeprägte zweite N-Demethylierung von Nortilidin zu Bisnortilidin.

Aufgetretene unerwünschte Nebenwirkungen wurden dokumentiert. Die Anzahl der Nebenwirkungen während der Studie hielt sich bei Placebo und GFJ die Waage (28 UAW vs. 29 UAW) und fiel mit Efavirenz fast um die Hälfte ab (17 UAW).

Aus früheren Studien ist bekannt, dass Tilidin in vitro sowohl von CYP3A4 als auch CYP2C19 verstoffwechselt wird. Eine darauffolgende In-vivo-Studie kann eine Beteiligung von CYP2C19 am Tilidinmetabolismus ausschließen. Die entscheidende Rolle spielt CYP3A4, wobei eine Beteiligung anderer Cytochromenzyme am Tilidinmetabolismus vermutet wird.

Von einer Kombination mit Tilidin und Efavirenz ist nicht grundsätzlich abzuraten, da es etwa nur halb so viele Nebenwirkungen gab und diese auch im gesamten weniger stark ausgeprägt waren als mit Placeboeinnahme. Auch einer Kombination mit GFJ ist nicht grundsätzlich abzuraten, aufgrund der stärkeren Ausprägung der Nebenwirkungen sollte dies jedoch vermieden werden. Des Weiteren könnte auch über eine Dosisreduktion von Tilidin nachgedacht werden.