

Laila Diana Schmidt
Dr. med.

Wechselseitige Beeinflussung der Pharmakokinetik von Saquinavir und Loperamid

Geboren am 16.12.1969 in Düsseldorf

Reifeprüfung am 10.05.1989 in Ehingen / Donau

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 96/97 bis WS 2003/2004

Physikum am 16.09.1999 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Mannheim (Klinikum), Walenstadt (CH), Sunderland (UK)

Staatsexamen am 19.11.2003 an der Universität Heidelberg / Mannheim

Promotionsfach: Klinische Pharmakologie

Doktorvater: Priv. -Doz. Dr. med. Dipl. Phys. G. Mikus

Saquinavir, ein HIV1 - Proteaseinhibitor, sorgt wie alle Proteaseinhibitoren dafür, dass die CD4 - Zellen nicht so schnell von HI - Viren inaktiviert und abgebaut werden, indem sie die Viruslast senken können. Dies erhöht sowohl die Lebensqualität – AIDS und seine Folgeerkrankungen brechen ca.10 Jahre später erst aus – als auch das Mortalitätsalter. Die Proteaseinhibitoren leisten einen entscheidenden Beitrag in der HIV - Therapie, da sie in der Lage sind, die Virusreplikation in jedem Stadium zu beeinflussen, nicht wie die Nukleosidanaloga, die lediglich auf die aktive Replikationsphase Einfluss nehmen können, jedoch nicht wenn sich die Viren in der Ruhephase befinden. Proteaseinhibitoren haben eine höhere Affinität zu der Virusprotease von cDNA - Viren als zu humaner Protease. Trotzdem haben Proteaseinhibitoren keine kurative Wirkung, sondern allenfalls Palliative. Hinzu kommt, dass Proteaseinhibitoren auch beeinträchtigende unerwünschte Wirkungen haben, wie schwere Übelkeit, Erbrechen und massive Diarrhöen. Ritonavir ist der potenteste aller HIV-Protease-Inhibitoren, hat jedoch auch die meisten Nebenwirkungen. Diese unerwünschten Reaktionen, die als außergewöhnlich unangenehm empfunden werden, haben Auswirkungen auf die Compliance der Patienten.

1995 wurde erstmals Saquinavir in den USA als Invirase® (Hartgel -Kapseln) zugelassen. Es ist nicht so potent wie alle anderen Proteaseinhibitoren und die Nebenwirkungen sind von ihrer Qualität her deutlich milder. Die empfohlene Dosis beträgt 1800 mg Saquinavir pro Tag, was bedeutet, dass die Patienten 3x/d jeweils 3x200 mg – Kapseln einnehmen müssen. Saquinavir hat nur eine geringe orale Bioverfügbarkeit, die durch eine neuere Darreichungsform, Gelatine – Weichkapseln (Fortovase®), zwar gesteigert werden konnte, jedoch nur von 0.7 auf 4%. Eine weitere Erhöhung der Verfügbarkeit gelingt durch postprandiale Einnahme. Diese geringe Bioverfügbarkeit wird durch einen hohen first - pass Metabolismus durch CYP3A4 bedingt, außerdem ist Saquinavir ein Pgp-Substrat.

Loperamid, ein synthetisches Opioid ohne typische Opioidwirkung wie Analgesie, Sedierung und Atemdepression, wird als effektives Antidiarrhoikum eingesetzt, sowohl bei Reisediarrhö, als auch HIV - induzierter Diarrhö bzw. auch bei Diarrhöen, die durch Proteaseinhibitoren ausgelöst werden. Es bindet an die μ -Rezeptoren im Darm und reduziert die Darmmotilität. Auch Loperamid ist ein Pgp-Substrat und wird wahrscheinlich ebenfalls von CYP3A4 metabolisiert. Die Hypothese für diese Untersuchung war, dass Loperamid und Saquinavir sich gegenseitig in ihrer Pharmakokinetik beeinflussen könnten. Es wurde eine randomisierte, doppelblinde, 3-fach Cross – over Studie mit Loperamid und Saquinavir und Placebo bei 12 gesunden Probanden (n=6 weiblich / n=6 männlich) durchgeführt. Die Studienteilnehmer erhielten randomisiert alle entweder 16mg Loperamid (Imodium®) mit

Saquinavir Placebo, 600mg Saquinavir (Fortovase®) mit Loperamid Placebo oder Loperamid mit Saquinavir. Es wurden 21 Blutentnahmen à 7.5ml pro Studientag pro Proband von 0-72h durchgeführt und Urinfraktionen in 3 Intervallen gesammelt. Eine selektive und sehr sensitive LC/MS/MS-Methode wurde angewandt zur Bestimmung von Saquinavir, Loperamid und seinen beiden demethylierten Metaboliten, Desmethylloperamid und Didesmethylloperamid sowohl im Plasma als auch im Urin.

Die AUC von Loperamid stieg unter gleichzeitiger Saquinavirgabe an, jedoch nicht so deutlich, wie es in der Loperamid – Ritonavir - Studie berichtet wurde. Die Plasmakonzentrationen waren bei alleiniger Gabe von Loperamid relativ niedrig (C_{max} 6.8 ± 2.4 pmol/ml, AUC 115.3 ± 36.5 pmol/ml). Bei zeitgleicher Verabreichung mit Saquinavir war sie ca. 1.4-fach höher (C_{max} 9.08 ± 3.0 pmol/ml, AUC 156.4 ± 36.0 pmol/ml) ($p < 0.05$), was durch eine Hemmung des Metabolismus erklärt werden kann.

Überraschenderweise sanken die Plasmakonzentrationen von Saquinavir während gleichzeitiger Loperamidgabe deutlich ab, C_{max} , AUC waren um 53% reduziert (C_{max} 248.95 ± 101.73 pmol/ml, AUC 653.54 ± 318.11 pmol/ml mit Loperamid; C_{max} 392.23 ± 179.38 pmol/ml, AUC 1134.34 ± 630.5 pmol/ml ohne Loperamid).

Dieses Ergebnis kann am ehesten auf eine eingeschränkte Resorption von Saquinavir zurückgeführt werden, verursacht durch eine reduzierte Darmmotilität durch Loperamid. Hierbei handelt es sich um ein potentielles Risiko, die klinische Effektivität bei einer Saquinavir – Monotherapie zu verlieren, insbesondere dann, wenn die Therapie mit Loperamid lange anhält.

Eine Beteiligung der Effluxpumpe Pgp an dieser Loperamid – Saquinavir – Interaktionen konnte entgegen den Erwartungen aufgrund der bisher publizierten Daten zu diesen beiden Substanzen und Pgp nicht gezeigt werden.

Die Ergebnisse dieser klinischen Studie wurden bei der Zeitschrift *Clinical Pharmacokinetics* zur Publikation eingereicht und die Publikation befindet sich im Druck (Mikus et al., 2004). Im Jahr 2002 wurden die Studienresultate auf dem 4. VkiPha Kongress (Verbund Klinische Pharmakologie) in Wiesbaden in Form eines Poster vorgestellt und als Abstract publiziert (Schmidt et al., 2002).