

Andreas Hellmut Reinhard Semnut Hirschfeld-Warneken

Dr. med.

**Doppelblinde, randomisierte, Placebo kontrollierte, zweifach crossover Studie zur Untersuchung der Pharmakodynamik, Pharmakokinetik und Sicherheit einer oralen Einzelgabe von 20 mg Warfarin als Tabletten, als alleiniger Gabe oder in Kombination mit einer oralen Mehrfachgabe von 100 mg HMR1766 als Weichkapsel bei gesunden männlichen Probanden**

Geboren am 29.01.1982 in Heidelberg

Staatsexamen am 15.11.2007 an der Universität Heidelberg, Fakultät für Klinische Medizin Mannheim

Promotionsfach: Klinische Pharmakologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. G. Mikus

HMR1766 ist ein neuer Wirkstoff, der die lösliche Guanylatzyklase NO-unabhängig aktivieren kann. Er soll in der Zukunft bei Patienten mit chronischem Herzversagen und kardiovaskulären Erkrankungen zum Einsatz kommen. Man geht davon aus, dass ein großer Teil des für die Behandlung mit HMR1766 in Frage kommenden Patientenkollektivs gleichzeitig mit Warfarin behandelt werden muss. Von HMR1766 ist bereits bekannt, dass es das polymorphe Enzym CYP2C9 in seiner Funktion hemmt. Warfarin – ein Medikament mit geringer therapeutischer Breite und potentiell gefährlichen und lebensbedrohlichen Nebenwirkungen wie Blutungen – ist ein Substrat dieses Enzyms. Daher sollte in dieser Studie geprüft werden, ob HMR1766 die Pharmakokinetik und -dynamik von Warfarin beeinflussen kann. In dieser doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie erhielten unter steady-state Bedingungen für HMR1766 oder Placebo 17 gesunde männliche Probanden eine orale Einzeldosis von 20 mg Warfarin. Zur Bestimmung der Pharmakokinetik wurden die Plasmakonzentrationen von HMR1766, (S)-Warfarin und (R)-Warfarin sowie ihre Metaboliten (S)-7-Hydroxy-Warfarin und (R)-7-Hydroxy-Warfarin mit Hilfe von HPLC-Methoden gemessen. Für die Pharmakodynamik wurden die Blutgerinnungsparameter INR, der Quick-Wert und die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) mit Hilfe der nephelometrischen Methode bestimmt.

Die Substanzbelastung und die Halbwertszeit von (S)-Warfarin waren bei gleichzeitiger Verabreichung von HMR1766 mit  $107743,7 \text{ h} \cdot \mu\text{g/L}$  und  $83 \text{ h}$  im Vergleich zu  $33730,6 \text{ h} \cdot \mu\text{g/L}$  und  $32 \text{ h}$  unter Verabreichung von Placebo deutlich erhöht und verlängert. Parallel dazu kam es zu einem Abfall der Quick-Werte um  $61,7 \%$  bei Verabreichen von HMR1766 im Vergleich mit  $38,7 \%$  bei Gabe von Placebo und zu einem Anstieg der Werte der INR um  $96,9 \%$  bei gleichzeitiger Verabreichung von HMR1766 und Warfarin im Vergleich mit  $45,5 \%$  in der Placebogruppe.

Insgesamt zeigen unsere Daten eine deutliche pharmakokinetische Interaktion, die auf einer metabolischen Inhibition der CYP2C9 katalysierten Hydroxylierung von (S)-Warfarin beruht. Diese Ergebnisse zeigen, dass eine mögliche Reduktion der Dosis von Warfarin unter gleichzeitiger Einnahme von HMR1766 erforderlich sein wird. Daneben sollten engmaschige Kontrollen der Gerinnungsparameter durchgeführt werden, um die Sicherheit für die Patienten zu gewährleisten.