

Verena Jennifer Johanna Schöwel
Dr. med.

Interaktionsstudie zwischen Voriconazol und Ritonavir im Menschen unter Berücksichtigung des P450 Cytochrom 2C19 Genotyps

Geboren am 04.02.1981 in Heidelberg
Staatsexamen am 13 Dezember 2007 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Klinische Pharmakologie
Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Gerd Mikus

Das Antimykotikum Voriconazol wird in erster Linie von dem Enzym CYP2C19 und in geringerem Ausmaß auch vom CYP2C9 und CYP3A4 metabolisiert. Hemmer bzw. Induktoren der für die Metabolisierung von Voriconazol nötigen Cytochrom-P450-Isoenzyme können die Plasmakonzentrationen von Voriconazol beeinflussen, gleichwie Voriconazol die Aktivität der Isoenzyme CYP2C19, CYP2C9 und CYP3A4 hemmen kann. Das vor allem an der Metabolisierung beteiligte CYP2C19 zeigt einen genetischen Polymorphismus.

Da Ritonavir, ein Aspartylprotease-Inhibitor ein potenter CYP3A4-Hemmstoff ist und Voriconazol auch mittels dieses Cytochroms metabolisiert wird, kann man erwarten, dass unter Ritonavir die Konzentration von Voriconazol ansteigt und zwar in unterschiedlichem Ausmaß in Abhängigkeit vom CYP2C19 Genotyp.

Um die Auswirkungen der Verabreichung von Ritonavir (4*300mg Norvir®) auf die Pharmakokinetik von Voriconazol nach einer einmaligen Einnahme von 400mg VFEND® im Menschen zu untersuchen, wurden die Studienteilnehmer in dieser randomisierten, Placebo kontrollierten, doppelblinden Crossover-Studie vorher in 3 nach ihrem Genotyp für das P450 Cytochrom 2C19 festgelegten Gruppen eingeteilt. Hierzu wurden am Studientag 1 und 8 Blutproben zu den Zeitpunkten 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8, 10, 24, 25, 33, 36 und 48 Stunden nach Einnahme von Voriconazol entnommen. Der Urin wurde in Intervallen von jeweils 24 Stunden gesammelt. Die Konzentrationen von Voriconazol im Plasma und Urin der Studienteilnehmer konnten dann mittels der Flüssigkeitschromatographie und der Massenspektrometrie ermittelt werden. Die Berechnung der pharmakokinetischen Parameter von Voriconazol erfolgte anhand der Benutzung der WinNonlin 4.0 software (Pharsight).

Im Gegensatz zu den Gegebenheiten bei Placebogabe hatte die gleichzeitige Verabreichung von Ritonavir einen Anstieg der Plasmakonzentrationen von Voriconazol bei allen Studienteilnehmern zur Folge. Dementsprechend verlängerte

sich dadurch die Eliminationshalbwertszeit bei einem gleichbleibenden Verteilungsvolumen. Dieser Effekt zeigte sich bei solchen Probanden, die der Gruppe der Poor Metaboliser angehörten, wesentlich deutlicher.

Bei allen Individuen ergab sich, dass sich die apparente orale Clearance verringerte, wenn gleichzeitig Ritonavir verabreicht wurde, da dadurch der Metabolismus von Voriconazol bei den jeweiligen Probanden abhängig von ihrem Genotyp für das CYP2C19 in unterschiedlichem Ausmaß gehemmt wurde. Das absolute Ausmaß der Reduktion der Clearance während der Einnahme von Ritonavir war jedoch bei allen drei Gruppen unabhängig von dem Genotyp für das CYP2C19 gleich. Dies legt die Annahme nahe, dass derjenige Anteil, der während der Verabreichung von Placebo von den CYP3A4 und CYP2C9 umgesetzt wurde, bei allen Studienteilnehmern ähnlich war.

Hinsichtlich der unerwünschten Wirkungen von Voriconazol konnte in dieser Studie kein Zusammenhang zwischen der Plasmakonzentration und dem Auftreten, bzw. dem Schweregrad der Ausprägung der Symptome nachgewiesen werden. Allerdings wurden innerhalb der Studie aufgrund der niedrigen Dosierung nicht die in der Klinik relevanten Plasmakonzentrationen erreicht.

Letztlich sollte allerdings aufgrund der stark erhöhten steady-state-Konzentrationen von Voriconazol zumindest bei Individuen, die der Gruppe der Poor Metaboliser angehören, die gemeinsame Einnahme von diesen beiden Arzneimitteln oder von Voriconazol mit einem anderen starken Inhibitor bezüglich des CYP3A4 vermieden werden.

Die wesentlichen Ergebnisse dieser Untersuchung wurden auf dem 6. Jahreskongress der klinischen Pharmakologie in Stuttgart im Jahr 2004 in Form eines Posters und eines Kurzvortrages [40] vorgestellt. Des Weiteren wurden Teilergebnisse der Studie auf dem europäischen Kongress für Klinische Pharmakologie (EACPT) im Jahr 2005 in Posen (Polen) als Poster präsentiert.

Das Manuskript mit den Ergebnissen dieser Untersuchung wurde zur Publikation bei Clinical Pharmacology & Therapeutics eingereicht und zur Publikation angenommen.