

Marcus Julian Peter Geist

Dr. med.

Klinische Untersuchung der Pharmakokinetik und des Metabolismus von Voriconazol bei Patienten unter Dauertherapie in Abhängigkeit von der Begleitmedikation und vom Cytochrom P450 2C19-Genotyp

Geboren am 15.10.1981 in Kaiserslautern

Staatsexamen am 05.06.2008 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Klinische Pharmakologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Gerd Mikus

Voriconazol ist ein seit 2002 in Europa zugelassener Wirkstoff zur Behandlung systemischer Pilzinfektionen, dessen Pharmakokinetik bei Erwachsenen als nicht linear beschrieben wird. Wie sich die Kinetik im Steady-state bei Patienten unter realen Therapiebedingungen mit Begleitmedikation verhält, wurde bisher nicht untersucht. Voriconazol wird hauptsächlich über das Enzym CYP2C19 in der Leber metabolisiert. Bisherige Studien beschreiben N-Oxid als Hauptmetabolit. Daten dazu und zu zwei weiteren beim Menschen relevanten Abbauprodukten des Antimykotikums, Hydroxy- und Dihydroxy-Voriconazol, wurden bislang nicht bzw. nur unvollständig erhoben.

Um die Pharmakokinetik und den Metabolismus von Voriconazol bei Patienten im Steady-state zu untersuchen, wurden im Universitätsklinikum Heidelberg 31 Patienten, die Voriconazol (VFEND®) als reguläre medikamentöse Therapie während eines stationären Klinikaufenthaltes einnahmen, in eine prospektive Studie eingeschlossen. Nach Einnahme der ersten Dosis (400 mg) oder (sofern möglich und) nach Einnahme einer Erhaltungsdosis (200 mg) nach mindestens 14 Therapietagen wurde ein dem normalen Dosierungsintervall entsprechendes zwölfstündiges Pharmakokinetikprofil erstellt. Dazu wurden mehrere Blutproben zu bestimmten Zeitpunkten entnommen und Urin gesammelt. Die Konzentrationen von Voriconazol und dessen Metaboliten in Plasma und Urin wurden mittels Flüssigkeitschromatographie und Tandem-Massenspektrometrie ermittelt, woraufhin die Berechnung der pharmakokinetischen Parameter mit Hilfe der Software WinNonlin 5.2 (Pharsight) erfolgte. Um eine eventuelle Abhängigkeit der Ergebnisse von der

Begleitmedikation der Patienten und vom CYP2C19-Genotyp zu untersuchen, wurde dieser mittels Echtzeit-Fluoreszenz-PCR mit aus Leukozyten isolierter DNA bestimmt und die Begleitmedikation eruiert. Aufgetretene unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden dokumentiert.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigten eine gegenüber der ersten Dosis erhöhte systemischen Exposition von Voriconazol im Steady-state (C_{\max} $12,5 \pm 6,0$ nmol/ml; AUC $92,0 \pm 65,3$ nmol/ml) mit geringer Gesamtkörperclearance (162 ± 118 ml/min). Die festgestellte enorme interindividuelle Variabilität der Voriconazol-Exposition von 82 % nach der ersten Dosis und 71 % im Steady-state stellen die Verlässlichkeit des Wirkstoffes im klinischen Alltag zur Diskussion. Darüber hinaus sollte geklärt werden, ob die steady-state Dosierung nicht erhöht werden muss, da sich bei knapp drei Viertel der im Steady-state untersuchten Patienten sehr niedrige, zur Krankheitsprogression führende Talspiegel fanden. Die Werte für C_{\max} und AUC der drei untersuchten Metaboliten stellten N-Oxid als den quantitativ wichtigsten heraus, gefolgt von Dihydroxy- und Hydroxy-Voriconazol. Auch in diesem Zusammenhang zeigte sich sowohl nach der ersten Dosis als auch im Steady-state eine sehr hohe interindividuelle Variabilität der Kinetikparameter. Voriconazol wird nicht wie bislang angenommen zum größten Teil über eine N-Oxidation zu Voriconazol-N-Oxid metabolisiert, hingegen spielen Hydroxylierungen zu Hydroxy-Voriconazol und Dihydroxy-Voriconazol die weitaus bedeutendere Rolle im Metabolismus des Antimykotikums. Aufgrund konstant bleibender Plasmakonzentrationen von N-Oxid im Steady-state könnte eine Reduktion dieses Abbauproduktes von Voriconazol zurück zum Ausgangsstoff, wie sie bei Hunden und Ratten in einer früheren Studie beobachtet wurde, auch beim Menschen möglich sein. Unter den eingeschlossenen Patienten fand sich kein homozygoter Defektallel-Träger der CYP2C19 kodierenden Allele, weshalb der Vergleich von Pharmakokinetik und Metabolismus in Abhängigkeit vom CYP2C19-Genotyp nicht erfolgen konnte. Trotz der komplexen Begleitmedikationen des untersuchten Patientengutes wurden keine offensichtlichen Einflüsse der mit Voriconazol gemeinsam eingenommenen Substanzen auf die Pharmakokinetik und den Metabolismus des Antimykotikums festgestellt. Die bei den Patienten am häufigsten aufgetretenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren visuelle Störungen und Erhöhungen der Leberparameter.