

Claudia Stephanie Röder

Dr. med.

## **Untersuchung zur Induktion des humanen CYP3A4 Enzyms durch Efavirenz mit Midazolam als Modellsubstrat**

Geboren am 02.02.1982 in Sindelfingen

Staatsexamen am 02.12.2008 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Klinische Pharmakologie

Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Gerd Mikus

Im Rahmen der Biotransformation von Arzneimitteln kommt es häufig zu Interaktionen, dabei spielt das CYP-P450 Enzymsystem eine essentielle Rolle. Viele Arzneimittel sind jedoch nicht „nur“ Substrate, sondern auch Modulatoren dieser Enzyme. Sie inhibieren oder/und induzieren viele CYP-Isoformen und beeinflussen so die Wirkung koapplizierter Arzneimittel im Sinne einer Interaktion. Efavirenz, ein NNRTI, der im Rahmen von HAART mit weiteren AIDS-Medikamenten kombiniert wird, wird vorwiegend über CYP2B6 und CYP3A4 metabolisiert. Es kann also als Substrat sowohl selbst CYP modulieren, als auch durch andere Xenobiotika in seiner Biotransformation durch CYP beeinflusst werden. Da es im Verlauf einer HIV-Infektion zu vielen Begleiterkrankungen kommt, die medikamentös behandelt werden, ist es hier besonders wichtig, die Wirksamkeit der Arzneimittel zur Behandlung zu gewährleisten. Um den Einfluss von Efavirenz auf die Funktion von CYP3A4 zu untersuchen, wurde Midazolam (MDZ) als Markersubstanz für die Aktivität von CYP3A4 gewählt.

Bei zwölf Studienteilnehmern wurde die Pharmakokinetik von 3 mg MDZ p.o. nach alleiniger Gabe, während gemeinsamer Gabe mit 400 mg EFV und nach 14-tägiger Gabe von EFV im steady state bestimmt. Nach Messung der Plasma- und Urinkonzentrationen von MDZ und seinem Hauptmetaboliten 1-OH-MDZ mittels Flüssigkeitschromatographie und anschließender Massenspektrometrie wurden die pharmakokinetischen Parameter mit WinNonlin 5.0.1 (Pharsight Corporation, Mountain View, CA, U.S.A.) mittels nicht-kompartimenteller Auswertung errechnet.

Dabei zeigte sich vor allem die metabolische Clearance von MDZ zu 1-OH-MDZ, als wichtigster Parameter zum Nachweis einer Induktion, nach 14-tägiger EFV-Gabe signifikant und klinisch relevant erhöht. Es muss von einer deutlichen Induktion von CYP3A4 durch EFV ausgegangen werden. Nach der ersten EFV Gabe war keine Enzyminhibition festzustellen, sondern eher eine schwach ausgeprägte Induktion, die durch die einmalige Gabe von EFV 14 Tage vorher hervorgerufen worden sein könnte. Durch die lange Halbwertszeit von EFV kommt es zu einer langandauernden Exposition mit dieser Substanz.

Die Compliance der Studienteilnehmer war sehr zufriedenstellend. Sie nahmen zuverlässig und regelmäßig an der Studie teil und nahmen verantwortungsbewusst ihre Medikamente ein. Das Nebenwirkungsspektrum beinhaltete die bekannten häufigen unerwünschten Wirkungen von Efavirenz wie Benommenheit, Kopfschmerz, Gleichgewichtstörungen, Schwindel, Leberenzymanstiegen, Konzentrations- und Aufmerksamkeitschwierigkeiten und Müdigkeit. Es kam ebenfalls selten zu Alpträumen und einem in der Fachinformation nicht beschriebenen Wärmegefühl v.a. in den Extremitäten.

Bei routinemäßig durchgeführten Drogentests während der Studie traten positive Ergebnisse für Benzodiazepine und THC auf. Die Ergebnisse waren reproduzierbar und waren Anlass für eine Untersuchung über das Auftreten von Kreuzreaktionen zwischen EFV und sechs handelsüblichen Immunoschnelltests. Fünf der sechs Tests waren bei allen Teilnehmern positiv für THC, ein Test war bei allen Teilnehmern ebenfalls positiv für Benzodiazepine, nur einer der Tests war negativ für sowohl BZD als auch THC. Die Ergebnisse dieser Untersuchung wurden publiziert in AIDS 2007.