

Julia Jedamzik  
Dr. med.

## **Untersuchung einer Arzneimittelinteraktion durch topisches Erythromycin anhand der Cytochrom P450 3A Markersubstanz Midazolam**

Abteilung: Klinische Pharmakologie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Gerd Mikus

**Zielsetzung:** Die Substanz Erythromycin ist ein Makrolidantibiotikum, welches klinisch zur Behandlung von Infektionen der oberen Atemwege sowie in der lokalen Therapie milder Formen der Akne vulgaris angewandt wird. Daneben ist es ein moderater Inhibitor des Cytochrom P450-Isoenzymes 3A (CYP3A) und wird auch über dieses abgebaut. Es findet sich in v.a. Dünndarm und Leber und ist für den Metabolismus von mehr als 50% aller zugelassenen Medikamente zuständig. Eine Hemmung des Enzyms führt daher zu einem vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen einer über CYP3A abzubauenden Substanz. Midazolam (MDZ) wird als Markersubstanz für die Enzymaktivität verwendet.

Beurteilungen der systemischen Aufnahme von topisch appliziertem Erythromycin wurden bisher nur sehr zurückhaltend gemacht. Zwei Studien aus dem Jahr 1983 verneinten eine systemische Aufnahme, führten den Beweis aber mit einer wenig sensitiven Methode.

Ziel dieser Studie war es, eine systemische Aufnahme von topisch appliziertem Erythromycin zu evaluieren. Es sollte beurteilt werden, ob Substanz in den Blutkreislauf gelangt und ob die Menge an Substanz ausreicht, um eine Hemmung des CYP3A-Enzyms zu bewirken. Um eine Aussage zum Ausmaß der Exposition mit topischem Erythromycin (Menge des systemisch verfügbar gewordenen Erythromycin) treffen zu können, wurden zusätzlich zwei verschiedene orale Dosierungen gegeben.

Als Nebenfragestellung wurde versucht eine Methode zu entwickeln um anhand einer zu einem einzigen Zeitpunkt gemessenen MDZ-Plasmakonzentration die MDZ-Clearance zu berechnen (Ein-Punkt-Methodik).

**Studiendesign:** In dieser Studie wurde 16 gesunden Freiwilligen an zwei aufeinanderfolgenden Tagen je 20 g Erythromycin-Gel (entspricht je 800 mg Erythromycin) auf die Haut der Oberschenkel aufgetragen. Zur Kontrolle erhielten sie an einem weiteren Studientag 250 mg (n=8) bzw. 1000 mg (n=8) Erythromycin oral. Die CYP3A-Aktivität wurde mit einer Dosis von 3µg MDZ oral an den drei Studientagen „Basisaktivität“, „topische Erythromycingabe“ und „orale Erythromycingabe“ überwacht und bewertet.

Zur Entwicklung der neuen Ein-Punkt-Methodik wurde aus Daten älterer Studien die MDZ-Clearance mit der MDZ-Plasmakonzentration zu verschiedenen Zeitpunkten korreliert.

**Ergebnisse:** Nach topischer Gabe von Erythromycin konnte bei allen Probanden zu mindestens einem Zeitpunkt eine Plasmakonzentration an Erythromycin gemessen werden. Bei 6 Probanden konnten an 5 oder mehr (bis zu 8) Zeitpunkten Konzentrationen gemessen werden. Diese lagen stets unterhalb von 40 ng/mL. Eine topische Gabe von Erythromycin führte zu keiner statistisch signifikanten Veränderung der CYP3A-Aktivität im Vergleich zu einer vorher bestimmten Basisaktivität ohne zusätzliche Behandlung.

Nach einer oralen Gabe von Erythromycin (250 mg und 1000 mg) konnten volle Kinetiken aller Probanden beschrieben werden. Nach mathematischer Dosiskorrektur der 250 mg Dosis, ergab sich

eine  $AUC_{0-\infty}$  von 5507 h\*ng/mL (4\*250 mg Erythromycin) bzw. 16353 h\*ng/mL (1000 mg Erythromycin). Dieser Unterschied um einen Faktor 3 kann durch eine nicht-lineare Kinetik des Erythromycin erklärt werden. Beide oralen Dosierungen übten eine Hemmung auf die CYP3A-Aktivität aus. Dabei verringerte sich die MDZ-Clearance auf 65% (mit 250 mg Erythromycin), respektive 21% (mit 1000 mg Erythromycin) der vorher gemessenen Basisaktivität. Mittels der Hill-Gleichung wurde eine Beziehung zwischen der Exposition an Erythromycin und der MDZ-Clearance aufgestellt. Damit führt eine  $AUC_{0-\infty}$  von 2106 h\*ng/mL zu einer Reduktion der MDZ-Clearance auf 50%.

Die neu entwickelte Ein-Punkt-Methodik zeigt bei einem Methodenvergleich durch einen Bland-Altman-Plot einen Bias von 0.8148 mit Übereinstimmungsgrenzen von 0.4639 und 1.166.

**Schlussfolgerungen:** Trotz einer nachweisbaren Aufnahme topischen Erythromycins über die Haut, führte die sehr geringe Plasmakonzentration nicht zu einer klinisch relevanten Veränderung in der Aktivität des CYP3A-Enzymes. Dies unterstützt die aktuelle Meinung über die Sicherheit topischen Erythromycins, widerlegt aber die Aussage, dass keine Substanz in den Systemkreislauf aufgenommen wird.

Nach einer oralen Gabe von Erythromycin wurde eine nicht-lineare Kinetik beobachtet. Dies beschrieben einige Studien bereits früher, führten es aber auf eine Enzymsättigung zurück. Eine weitere Erklärung wäre der Mechanismus einer Autoinhibition, bei der Erythromycin seinen eigenen Abbau hemmt.

Eine Aussage über die Clearance von MDZ kann anhand einer einzelnen Konzentrationsmessung zum Zeitpunkt 1.5 h getroffen werden. Diese schätzt zwar den ungefähren Aktivitätsstatus von CYP3A (induziert, ungehemmt, gehemmt, stark gehemmt) korrekt, ist aber nicht exakt genug, um zur Verwendung in pharmakokinetischen Studien zu kommen.