

Franziska Kocheise  
Dr. med.

## **Autoinhibition der Voriconazol-Elimination unter Messung der hepatischen und gesamten CYP3A4-Aktivität mit einer Midazolam-Mikrodosis**

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

Im Zeitalter der modernen Pharmakotherapie stellen Wirksamkeit und Sicherheit nach wie vor die Grundlage einer jeder Arzneimitteltherapie dar. Die CYP3A-Familie spielt in diesem Zusammenhang eine zentrale Rolle, da sie an der Verstoffwechslung von 50% aller handelsüblichen Medikamente beteiligt ist und Angriffsfläche inhibitorischer oder induktorischer Einflüsse bei Arzneimittelwechselwirkungen ist. Eine erhöhte Enzymaktivität kann die Wirksamkeit und somit den Therapieerfolg gefährden, wohingegen eine mangelnde oder inhibierte Enzymaktivität mit einem höheren Maß an Nebenwirkungen und Überdosierungen in Zusammenhang gebracht wird. Ein Ziel dieser Arbeit war es, eine Methode zur Erfassung der systemischen und präsystemischen CYP3A-Aktivität mit Hilfe niedrigster Midazolam-Mikrodosen zu etablieren, die keinerlei Wirkung oder Nebenwirkung verursachen. Im ersten Teil der Studie wurden hierfür bei 16 freiwilligen und gesunden Probanden Standard Pharmakokinetik Parameter einer oralen und intravenösen Midazolam-Mikrodosis (1µg und 3µg) mit denen einer entsprechenden Milligramm-Dosis verglichen. Die Pharmakokinetik der oralen und intravenösen Midazolam-Mikrodosis verhielt sich dosisproportional zur applizierten Midazolam-Milligramm-Dosis und kann somit als sichere und zuverlässige Methode in der Erfassung der systemischen und präsystemischen (bei oralem Applikationsweg) CYP3A-Aktivitätsbestimmung eingesetzt werden.

Beim Antimykotikum Voriconazol handelt es sich um ein Substrat von CYP3A und CYP2C19 mit einer hohen Bioverfügbarkeit und einer nicht linearen Pharmakokinetik. Zudem ist Voriconazol ein starker Inhibitor von CYP3A. Bisherige Erklärungsversuche der nicht linearen Kinetik führten eine Enzymsättigung im therapeutischen Dosisbereich an, ein Beweis konnte hierfür jedoch bis heute nicht geliefert werden. Da es sich bei Voriconazol sowohl um ein Substrat als auch um einen Inhibitor von CYP3A handelt, postulierte diese Arbeit den, für andere Medikamente bereits bekannten, Mechanismus der Autoinhibition. Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war es somit, eine mögliche Autoinhibition von Voriconazol als Ursache der nicht linearen Kinetik und der sehr hohen Bioverfügbarkeit zu untersuchen. Hierfür wurde die Pharmakokinetik einer subtherapeutischen Voriconazol-Dosis (50mg) mit der einer therapeutischen Dosis (400 mg), sowohl nach oraler, als auch nach intravenöser Gabe, verglichen und die jeweilige Bioverfügbarkeit bestimmt.

Gleichzeitig wurde der Effekt beider Dosisstufen auf die systemische und präsystemische CYP3A-Aktivität durch simultane Gabe einer Midazolam-Mikrodosis gemessen. Diese Fragestellung wurde mit Hilfe eines „cross-over“-Studiendesigns und der Probanden aus dem vorangegangenen Studienteil untersucht. Es zeigte sich unter niedriger Voriconazol-Dosis eine hohe präsystemische und systemische Clearance und damit einhergehend eine niedrige Bioverfügbarkeit (< 50%) mit schneller Elimination. Die Inhibition stieg dosisabhängig an, ebenso wie die Bioverfügbarkeit, die bei 400 mg im Mittel 86% betrug. Anhand der Midazolam-Mikrodosis konnte auch eine Dosisabhängigkeit der metabolischen Clearance ( $Cl_{met}$ ) von Midazolam mit abfallender Clearance unter höheren Dosen Voriconazol nachgewiesen werden. So sank die  $Cl_{met}$  einer oralen Midazolam-Mikrodosis von 1422 ml/min ohne Voriconazol-Therapie auf jeweils 826 ml/min bzw. 161 ml/min nach oraler 50

mg bzw. 400 mg Voriconazol-Gabe. Dieser Effekt war nach oraler Voriconazol-Gabe stärker ausgeprägt als nach intravenöser Applikation und wirkte sich auf die orale Midazolam-Dosis ebenfalls stärker aus als auf die intravenöse Dosis. Voriconazol hemmt somit dosisabhängig seinen eigenen von CYP3A-katalysierten Metabolismus im Sinne einer Autoinhibition, so dass für den Therapieerfolg ein therapeutisches Drug Monitoring dringend zu empfehlen ist.