

Anna Sabina Maus

Dr. med.

## **Effekt steigender Dosierungen von Johanniskraut und gleichzeitiger Gabe von Rifampicin auf die CYP3A-Aktivität und den Glukosestoffwechsel im Menschen**

Einrichtung: Klinische Pharmakologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Dipl. Phys. Gerd Mikus

In einer Polymedikation können Arzneimittel aufeinander treffen, die Einfluss auf die Wirkweise und die Metabolisierung von anderen Medikamenten haben. Dabei ist häufig bei rezeptfrei erhältlichen Präparaten wie Johanniskraut die Einnahme dem behandelnden Arzt nicht bekannt und Interaktionspotentiale bleiben unerkannt. Besondere Rolle bei Arzneimittelinteraktionen spielt dabei das in der Phase I der Biotransformation beteiligte Enzym Cytochrom P450-Monooxygenase 3A, welches für die Metabolisierung eines Großteils der auf dem Markt erhältlichen Medikamente verantwortlich ist. Die Aktivität von CYP3A lässt sich mit dem selektiv metabolisierten Benzodiazepin Midazolam bestimmen. Durch Blutentnahmen zu definierten Zeitpunkten nach der oralen oder intravenösen Gabe einer Mikrodosis lassen sich Konzentrations-Zeit-Kurven bestimmen und metabolische Parameter berechnen. Bekannte Induktoren von CYP3A sind das pflanzliche Medikament Johanniskraut und das Antibiotikum und Antituberkulostatikum Rifampicin. Die Induktion des Enzymsystems geschieht über Transkriptionsfaktoren wie PXR, welche eine verstärkte Expression von CYP3A bewirken. Sowohl Johanniskraut als auch Rifampicin sind PXR-Agonisten.

Neben den induktiven Eigenschaften haben einige Medikamente zudem Einfluss auf Stoffwechselprozesse des Körpers. PXR scheint bedeutenden Einfluss auf den Glukose- und Lipidstoffwechsel zu haben.

Bezüglich der Anfälligkeit für Arzneimittelinteraktionen gibt es große interindividuelle Unterschiede, die zum Teil auf Polymorphismen in der Gensubstanz der beteiligten Enzyme und Co-Faktoren beruhen. Im PXR-Gen wurden einige Single-Nucleotide-Polymorphismen mit Einfluss auf die Induzierbarkeit von CYP3A gefunden.

Diese Studie wurde mit dem Ziel einer dosisabhängigen Induktion von CYP3A durch Johanniskraut an 12 gesunden Probanden durchgeführt. Über 6 Wochen wurden 3 steigende Dosierungen von Johanniskraut eingenommen und die CYP3A-Aktivität vor jeder Dosisstufe mittels MDZ-Kinetik nach der oralen Einnahme von 30µg Midazolam bestimmt. In einer siebten Woche wurde die Einnahme durch Rifampicin ergänzt und die CYP3A-Aktivität erneut bestimmt, um die weitere Steigerung der CYP3A-Aktivität durch einen zweiten Induktor zu prüfen. Zu Beginn der Studie, nach 6-wöchiger Einnahme von Johanniskraut sowie nach der zusätzlichen Einnahme von Rifampicin wurde Midazolam oral (30µg) und intravenös (10µg) verabreicht sowie am Folgetag ein Oraler Glukosetoleranztest

durchgeführt. Zu den genannten Zeitpunkten wurden zudem Lipidwerte im Blut bestimmt. Durch die orale und intravenöse Midazolam-Gabe sollte die Frage geklärt werden, ob eine stärkere Induktion von CYP3A in der Darmwand oder der Leber durch die beiden Induktoren vorliegt. Mittels Oralem Glukosetoleranztest und Bestimmung der Lipidkonzentrationen sollten Einflüsse auf verschiedene Stoffwechselsysteme untersucht werden. Zur genaueren Untersuchung der interindividuellen Variabilität wurden Polymorphismen im PXR-Gen mit möglichem Einfluss auf CYP3A bestimmt.

Johanniskraut kann CYP3A über mehrere Dosisstufen dosisabhängig induzieren. Die steigende Aktivität von CYP3A wurde durch die zunehmende Clearance von Midazolam sowohl nach oraler als auch nach intravenöser Gabe deutlich. Die orale Bioverfügbarkeit reduzierte sich durch die Einnahme von SJW von 32 % auf 16 %. Durch Johanniskraut wird also sowohl im Darm als auch in der Leber lokalisiertes CYP3A induziert. Durch Rifampicin konnte die Aktivität weiter gesteigert werden. Die orale AUC wurde durch Rifampicin auf 5.7 % des Ausgangswertes gesenkt. Dies bestätigt die Hypothese, dass es sich bei Rifampicin im Gegensatz zu Johanniskraut um einen starken Induktor von CYP3A handelt. Rifampicin zeigte eine stärkere Reduktion der Plasmakonzentrationen von Midazolam nach oraler Gabe im Vergleich zur intravenösen Gabe. Rifampicin scheint somit also einen verstärkten Effekt auf CYP3A im Darm zu haben.

Beide Studienmedikamente zeigten Einfluss auf den Glukose- und Lipidstoffwechsel der Probanden. Durch Johanniskraut konnten Glukosekonzentrationen signifikant gesenkt werden. Hierbei wurde der für die Diagnostik eines Diabetes Mellitus relevante 2h-Wert durch die Einnahme von Johanniskraut um 20 % gesenkt. Durch Rifampicin konnte dieser Effekt wieder aufgehoben werden. Durch Rifampicin kam es zudem zu einem signifikanten Abfall der Triglyzeridkonzentrationen im Vergleich zum Ausgangswert und der alleinigen Einnahme von Johanniskraut. In Zusammenschau mit der anscheinend verbesserten Glukosetoleranz durch SJW und der Aufhebung dieser Beobachtung durch RAMP in der hier vorliegenden Studie scheinen SJW und RAMP dennoch unterschiedlichen Einfluss auf den Glukosestoffwechsel zu haben, obwohl beide nachgewiesene PXR-Agonisten darstellen. Erklärungsansätze konnten in der Literaturrecherche gefunden werden, welche einen Einfluss von PXR auf Schlüsselenzyme der Gluconeogenese und Glycogenoylse sowie der  $\beta$ -Oxidation und Verteilung von Fettsäuren postulieren. Die zugrundeliegenden Prozesse konnten durch diese Arbeit aufgrund der sehr unterschiedlichen Datenlage und der verschiedenen Erklärungsansätze nicht eindeutig geklärt werden.

Es konnte kein eindeutiger relevanter Einfluss der gefundenen Polymorphismen im PXR-Gen auf die Induzierbarkeit von CYP3A oder die Glukosetoleranz gefunden werden.

Unter Johanniskraut kam es in der Phase mit hoher Johanniskrautdosierung zu Parästhesien in lichtexponierten Arealen bei fünf weiblichen Probanden. Männliche Probanden waren nicht betroffen. Unter UV-Licht scheint es durch Inhaltsstoffe des Johanniskrautes wie Hyperforin und Hypericin zur Bildung von oxidativen Sauerstoffspezies zu kommen, welche Einfluss auf nozizeptive Neurone haben. Die Symptome bildeten sich innerhalb von zwei Wochen nach Beendigung der Johanniskraut-Einnahme vollständig zurück.

Die Einnahme von verschiedenen Medikamenten hat nicht nur Einfluss auf Arzneimittelwechselwirkungen sondern auch auf Stoffwechselprozesse des Körpers. Patienten mit Polymedikation sollten daher auf Interaktionspotential geprüft und die Einnahme von rezeptfreien Präparaten erfragt werden. Insbesondere Frauen scheinen unter hochdosierter Johanniskrauttherapie für phototoxische Reaktionen gefährdet zu sein. Zudem sollte der Einfluss der Medikation auf Stoffwechselprozesse bedacht werden.