

Helen Hairun Wu

Dr. med.

## **Cytochrom P450 3A Aktivität und Cytokin-Konzentrationen bei Patienten mit chronischen und akuten entzündlichen Erkrankungen**

Fach: Klinische Pharmakologie

Doktorvater: apl. Prof. Dr. med. Gerd Mikus

Eine jedem einzelnen Patienten in seiner entsprechenden Situation optimal angepasste, vollständig individualisierte Arzneimitteltherapie ist das Ziel im klinischen Alltag. Hierfür stellt diese Studie einen wichtigen Teilschritt dar. Objektivierbare Parameter sollen die bestmögliche therapeutische Dosis eines bestimmten Medikamentes in der jeweiligen Situation bestimmen. Der Einfluss des sich stetig verändernden Entzündungszustandes auf die Metabolisierung im Körper ist bis dato trotz immens hoher klinischer Relevanz wenig erforscht und verstanden.

Vorliegende Studie fokussierte die Untersuchung des Zusammenhanges zwischen dem proinflammatorisch wirkenden Cytokin Interleukin 6 und der Aktivität des Cytochrom P450 3A Enzyms, welches an der Metabolisierung von einem Großteil der derzeit auf dem Markt erhältlichen Arzneimittel (mit)beteiligt ist. Die durchgeführte Studie ist eine der ersten Klinischen Studien, die diesen Zusammenhang in vivo bei Erwachsenen näher untersucht.

Hierzu wurden Blutproben einer ausgewählten Teilnehmerpopulation (n = 42) über definierte Zeitpunkte innerhalb von 8 Stunden gesammelt und einerseits verschiedene Cytokin-Konzentrationen (unter anderem Interleukin 6) und andererseits die Cytochrom P450 3A Aktivität (gemessen an der oralen sowie der geschätzten metabolischen Clearance) mittels des Oralen Midazolam Microdosing Tests, durch den sich über den Abbau einer Mikrodosis des Medikamentes Midazolam die zugehörige Clearance berechnen lässt, bestimmt. Anschließend wurden die gemessenen Werte miteinander korreliert, vor allem die Interleukin 6- bzw. Cytokin-Konzentration mit der Cytochrom P450 3A Aktivität, um einen möglichen Zusammenhang zu finden.

Bei der hier untersuchten Population (n = 42) mit einer Grunderkrankung aus dem Rheumatischen Formenkreis fand sich unter niedrigem bis mittlerem Entzündungszustand (Interleukin 6 bis 18,3 pg/mL) keine signifikante Beziehung zwischen der Interleukin 6 Konzentration und der Cytochrom P450 3A Aktivität. Es liegt demnach in dem hier erfassten Bereich kein Zusammenhang vor. Ob sich dies unter höheren Entzündungswerten verändert, bleibt unklar. Hieraus folgt, dass bei niedriger bis mittlerer Entzündungsaktivität (Interleukin 6 bis 18,3 pg/mL beziehungsweise CRP bis 55 mg/L) keine Dosisanpassung der Cytochrom P450 3A metabolisierten Medikamente zu erfolgen braucht.

Bei der Vielfalt und Komplexität der Cytokine müssen jedoch noch die genaue Funktionsweise und die Beziehungen zu anderen Stoffen im menschlichen Körper geklärt werden, bevor eine jedem einzelnen Patienten seiner Situation optimal angepasste, vollständig individualisierte Arzneimitteltherapie erfolgen kann. Zusätzlich zu den bisher allgemein berücksichtigten Faktoren wie Erkrankung und Therapieindikation, Alter, Größe und Gewicht, Nieren-/Leberfunktion sowie möglichen Medikamenteninteraktionen ist es das Ziel der Klinischen Pharmakologie, die Indikationen und Kontraindikationen eines Arzneimittels sowie die zu verabreichende Dosis unter der jeweiligen Krankheitsaktivität immer mehr den individuellen Bedürfnissen des Patienten anzupassen. Hierfür konnten die in dieser Studie gefundenen Ergebnisse einen wichtigen Beitrag leisten.