

Sebastian Robert Filmar

Dr. med.

**Pharmakokinetik einer einzelnen regulären und einer Mikrodosis Chlorzoxazon nach chronischem Alkoholkonsum und nach oraler Disulfiram-Einnahme**

Fach/Einrichtung: Klinische Pharmakologie

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

Für eine individuelle Dosisanpassung in der Arzneimitteltherapie sollte die Aktivität der Enzyme bestimmt werden, welche am Metabolismus der applizierten Pharmaka beteiligt sind. Aufgrund interindividueller Unterschiede der Enzymaktivitäten sowie der Tatsache, dass die Aktivität eines Enzyms durch exogene Faktoren beeinflusst werden kann, entstehen zum Teil große Unterschiede in der Wirkung und Nebenwirkung von verabreichten Pharmaka auf Patienten oder Probanden.

Das Enzym CYP2E1 ist neben der Abwehr von Xenobiotika am Metabolismus von zahlreichen Pharmaka wie Paracetamol oder Inhalationsanästhetika beteiligt. Für die Phänotypisierung von CYP2E1 steht mit Chlorzoxazon eine bewährte Markersubstanz zur Verfügung.

In dieser Studie wurde untersucht, ob sich eine Mikrodosis Chlorzoxazon für die Phänotypisierung von CYP2E1 eignet. Dazu wurden die Pharmakokinetik einer Mikrodosis (100 µg) und einer Normaldosis (250 mg) Chlorzoxazon an 8 gesunden Probanden miteinander verglichen und auf Dosisproportionalität hin untersucht. Bei Dosisproportionalität zwischen Mikrodosis und Normaldosis kann eine konstante Clearance angenommen und diese somit als Parameter in der CYP2E1 Phänotypisierung verwendet werden. Außerdem wurde untersucht, ob mit der Mikrodosis Chlorzoxazon eine Änderung im CYP2E1 Metabolismus nachzuweisen ist. Nach oraler Einnahme der Markersubstanzen wurden die Plasmakonzentrationen dazu über einen Zeitraum von 8 Stunden mit einer validierten Ultra-Performance-Flüssigkeits-Chromatographie gekoppelt mit Tandem-Massen-Spektrometrie Methodik gemessen. Die Bestimmung der Pharmakokinetik von Chlorzoxazon erfolgte dabei sowohl für die Mikrodosis

als auch für die Normaldosis jeweils im unveränderten, induzierten und inhibierten Status von CYP2E1. Die Induktion von CYP2E1 erfolgte durch eine chronische Alkoholeinnahme von 40 g Ethanol täglich über 12 Tage (Mikrodosis) bzw. 13 Tage (Normaldosis). Um eine Inhibition von CYP2E1 zu erzielen, nahmen die Probanden täglich 400 mg Disulfiram oral über 2 Tage (Mikrodosis) bzw. 3 Tage (Normaldosis) ein.

Als Nebenfragestellung wurde in dieser Studie der Einfluss von chronischem Alkoholkonsum auf das Enzym CYP3A4 untersucht. Dazu wurde die Pharmakokinetik der Markersubstanz Midazolam als orale Mikrodosis von 30 µg vor und nach der Alkoholeinnahme bestimmt.

Insgesamt sind die Ergebnisse dieser Studie bezüglich der gemessenen Plasmakonzentrationen durch den Vergleich mit ähnlichen Arbeiten als plausibel zu werten.

Anhand der Geometric Mean Ratios aus den dosisnormalisierten Gesamtflächen unter den Konzentrations-Zeit-Kurven der Mikrodosis und der Normaldosis Chlorzoxazon sowie der weiteren statistischen Auswertung der Standard Pharmakokinetik-Parameter von Chlorzoxazon und 6-OH-Chlorzoxazon konnte nur im inhibierten Status von CYP2E1 Dosisproportionalität nachgewiesen werden. Weiterhin wurde belegt, dass durch die Mikrodosis Chlorzoxazon eine Inhibition im CYP2E1 Metabolismus sicher angezeigt wird. Dass durch die Mikrodosis Chlorzoxazon auch eine Induktion von CYP2E1 festgestellt wird, konnte aufgrund des Vergleichs der Pharmakokinetik-Parameter vor und nach der chronischen Alkoholeinnahme nur vermutet werden. Eine sichere Aussage diesbezüglich konnte aufgrund fehlender statistisch signifikanter Unterschiede jedoch nicht getroffen werden. Insgesamt wies die Mikrodosis im Vergleich zur Normaldosis Chlorzoxazon eine höhere Sensitivität auf, eine Induktion und Inhibition von CYP2E1 zu erkennen. Damit ist auch die Mikrodosis von Chlorzoxazon gut geeignet, die Aktivität von CYP2E1 zu bestimmen. Die Ergebnisse der Urin-Analytik lieferten in dieser Studie keine plausiblen Werte und konnten daher nicht in der Interpretation berücksichtigt werden. Fehler in der Präanalytik oder durch die Probanden könnten hier dazu geführt haben, dass zu geringe Mengen Chlorzoxazon und 6-OH-Chlorzoxazon im Urin nachgewiesen wurden.

Für ein abschließendes Urteil über die Dosisproportionalität zwischen der Mikrodosis und der Normaldosis Chlorzoxazon sollten weitere klinische Studien durchgeführt werden. Mit diesen könnten ebenfalls den offenen Fragen nachgegangen werden, ob durch die Mikrodosis Chlorzoxazon eine Induktion im CYP2E1 Metabolismus nachzuweisen ist und ob sich die

Ergebnisse der gesunden Probanden auch auf den klinischen Alltag übertragen lassen. Falls dies der Fall wäre, stünde mit der Phänotypisierung durch die Mikrodosis Chlorzoxazon eine sensitive und sichere Methode zur Verfügung, die CYP2E1-Aktivität zu bestimmen.

Bei dem Vergleich der Pharmakokinetik von Midazolam vor und nach der chronischen Alkoholeinnahme ergaben die Parameter keine statistisch signifikanten Unterschiede. Diese Ergebnisse zeigten, dass der chronische Konsum von 40 g Alkohol pro Tag über einen Zeitraum von 12 Tagen keinen Einfluss auf die CYP3A4-Aktivität hat.