

Mazyar Mahmoudi

Dr. med.

Development and application of a microdose cocktail to evaluate the potential interaction of meropenem with CYP3A and CYP2C19 isozymes in healthy volunteers

Fachrichtung: Klinische Pharmakologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Walter E. Haefeli

In einem klinischen Fall beobachteten wir während einer simultanen Meropenem Therapie einen unklaren Anstieg des Voriconazol-Plasmaspiegels. Dies wies auf eine Arzneimittel-Wechselwirkung zwischen den beiden Arzneimitteln hin, wobei Meropenem als Inhibitor von CYP2C19 und / oder CYP3A postuliert wurde, da beiden CYP-Isoenzyme hauptsächlich für den Voriconazol-Metabolismus verantwortlich sind. Um unsere Hypothese unter kontrollierten Studienbedingungen zu überprüfen, haben wir eine intravenöse mikrodosierte Omeprazol-Sonde etabliert, die für die repetitive CYP2C19-Phänotypisierung geeignet ist. In einem ersten Schritt bestätigten wir die Linearität der Dosis-Konzentration zwischen Mikrodosis und der regulärer Dosis (0,1 bis 20 mg) in gesunden CYP2C19-Metabolisierern. Anschließend validierten wir die Dosis-Konzentrationslinearität bei gesunden Probanden gegenüber Probanden mit genetisch und / oder pharmakologisch beeinträchtigtem CYP2C19 Arzneistoff-Metabolismus, indem wir die mikrodosierte Omeprazol-Sonde bei langsame CYP2C19 Metabolisierern und die gleichzeitige Verabreichung von Voriconazol bei beiden Genotypen untersuchten. Darüber hinaus etablierten wir in einer Subkohorte einen mikrodosierten Sonden-Cocktail („probe cocktail“) aus Omeprazol und Midazolam. Wir konnten die Reproduzierbarkeit und Zuverlässigkeit des Sonden-Cocktails für die wiederholte Verabreichung von bis zu dreimal täglich und das Fehlen einer Arzneimittel-Wechselwirkung zwischen den beiden Substraten bestätigen. Anschließend erstellten wir ein intravenöses Dosierungsprotokoll für Meropenem, um drei eskalierende Plateaus für die Plasmakonzentration unseres hypothetischen Täters zu induzieren, welche gängige Dosierungsschemata aus der klinischen Praxis simulieren sollten. Schließlich testeten wir den Einfluss von Meropenem auf den CYP2C19- und CYP3A-Metabolismus, indem wir unseren Sonden-Cocktail während dreier quasi-stationärer Konzentrationsplateaus von Meropenem einsetzten. Wir beobachteten bei gesunden Probanden keine relevanten Täterwirkungen auf den CYP-Metabolismus, obwohl anschließende *in vitro* Analysen die kompetitiv-inhibitorische Eigenschaft von Meropenem bestätigen, wenn auch mit geringer Enzymaffinität. Die offensichtliche Diskrepanz zwischen dem Ergebnis des klinischen Falls und unserer klinischen Studie ist unklar, kann jedoch durch die offenbar höhere Exposition des Patienten gegenüber Meropenem und den multimorbiden Entzündungszustand

erklärt werden, die zur CYP-Beeinträchtigung geführt und letztendlich die Arzneimittelwechselwirkung ausgelöst haben.