

Annika Elbe
Dr. med.

Mikrodosiertes Omeprazol als Markersubstanz für die Aktivität des CYP2C19-Enzyms

Fach/Einrichtung: Klinische Pharmakologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Gerd Mikus

Die Enzyme der Cytochrom P450-Familie spielen eine wichtige Rolle im Metabolismus der meisten Arzneimittel. CYP2C19 ist Teil dieser Familie und verstoffwechselt etwa 7 % der Arzneimittel, deren Stoffwechselwege bekannt sind. Es finden sich interindividuelle Unterschiede in der Aktivität von CYP2C19, die durch einen genetischen Polymorphismus begründet sind. Dabei finden sich Allele mit regulärer, erhöhter oder fehlender Aktivität, aus denen sich verschiedene Genotypen ergeben. Zudem gibt es weitere Faktoren, die die individuelle CYP2C19-Aktivität beeinflussen können, wie Alter, Lebererkrankungen und auch die Einnahme von Arzneimitteln mit inhibierendem oder induzierendem Effekt. Diese interindividuellen Aktivitätsunterschiede können Grundlage für das Versagen oder übermäßige Ansprechen einer Arzneimitteltherapie sein. Die Phänotypisierung von CYP2C19 bietet die Möglichkeit den aktuellen Aktivitätszustand des Enzyms abzubilden. Dabei wurde in bisherigen Studien eine Dosis von 20 mg Omeprazol genutzt. Um mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Arzneimittelinteraktionen (auch durch Omeprazol selbst) zu vermeiden, wurde in dieser Arbeit der Einsatz einer Mikrodosis Omeprazol von 100 µg untersucht. Dabei war das Ziel zu zeigen, dass die Mikrodosis Omeprazol ebenso wie die reguläre Dosis von 20 mg zur CYP2C19-Aktivitätsmessung geeignet ist und auch den Einfluss von CYP2C19-Perpetratoren darstellen kann. Des Weiteren wurde Omeprazol gemeinsam mit den mikrodosierten Modellsubstraten Midazolam und Yohimbin verabreicht, um die Realisierbarkeit eines mikrodosierten CYP-Substrate Cocktails zu untersuchen.

Hierfür wurde eine klinische Studie an 20 gesunden Probanden durchgeführt. Die Studie umfasste vier Phasen (Omeprazol Mikrodosis, Omeprazol Normaldosis, CYP2C19-Inhibition und CYP2C19-Induktion). Dabei wurde die Mikrodosis Omeprazol als Trinklösung in Natriumbicarbonatpuffer und die reguläre Dosis als magensaftresistente Kapsel verabreicht. Die Inhibition von CYP2C19 erfolgte durch die fünftägige Gabe von Fluconazol, die Induktion durch die siebentägige Gabe von Rifampicin. Außerdem wurde an jedem Studientag die CYP3A4-Aktivität mittels mikrodosierten Midazolams und die CYP2D6-Aktivität mittels mikrodosierten Yohimbins ermittelt. Nach der Messung der Plasmakonzentrationen der einzelnen Substrate, erfolgte die Berechnung und statistische Auswertung der Pharmakokinetikparameter für Omeprazol, Midazolam und Yohimbin.

In der Baseline ergaben sich keine signifikanten Unterschiede der AUC, der Eliminationshalbwertszeit und der Clearance von Omeprazol zwischen der Mikrodosis und der regulären Dosis Omeprazol. Dies spricht für Dosisproportionalität zwischen den beiden Dosierungen. In

den Studienteilen unter dem Einfluss von Fluconazol und Rifampicin zeigte sich deutlich die Beeinflussung durch die Perpetratoren. Hier ergaben sich signifikante Unterschiede der Pharmakokinetikparameter zur Baseline, sowohl nach Gabe der Mikrodosis als auch nach Gabe der regulären Dosis Omeprazol.

Es erfolgte auch eine Auswertung der Ergebnisse in Relation zum CYP2C19-Genotyp der Probanden. Dabei fanden sich in allen Studienteilen keine signifikanten Unterschiede der Pharmakokinetikparameter zwischen Ultrarapid, Extensive und Intermediate Metabolizern. Nur beim Poor Metabolizer konnten stark abweichende Plasmakonzentrationen von Omeprazol gemessen werden. Auch der Hydroxylation Index, ein Maß für die CYP2C19-Aktivität berechnet aus der Plasmakonzentration von Omeprazol und dem Metaboliten 5-OH-Omeprazol drei Stunden nach Gabe von Omeprazol, konnte weder bei der Mikrodosis noch bei der regulären Dosis Omeprazol zuverlässig zwischen den Genotypen unterscheiden. Es zeigten sich aber signifikante Unterschiede des Hydroxylation Index zwischen der Baseline und den Studienteilen mit CYP2C19-Inhibition und -Induktion.

Die unveränderte metabolische Clearance von Midazolam zeigte, dass Omeprazol keinen Einfluss auf CYP3A4 ausübte. Fluconazol verringerte die CYP3A4-Aktivität und Rifampicin steigerte diese. Die Clearance von Yohimbin zeigte, dass weder Omeprazol noch Fluconazol oder Rifampicin einen Einfluss auf die CYP2D6-Aktivität hatte. Insgesamt fanden sich jedoch bei beiden mikro-dosierten Modellsubstraten signifikante, wenn auch geringe Unterschiede zwischen Mikrodosis Omeprazol und regulärer Dosis Omeprazol. Dies ist wahrscheinlich auf die Verabreichung der Mikrodosis Omeprazol mit dem Natriumbicarbonatpuffer zurückzuführen.

Insgesamt konnte die Studie zeigen, dass eine Mikrodosis Omeprazol zur in vivo-Aktivitätsmessung von CYP2C19 geeignet ist. Dabei ist zu beachten, dass es sich um eine Studie mit geringer Probandenanzahl handelte. Insbesondere die Gruppe der Poor Metabolizer war mit nur einem Probanden unterrepräsentiert. Um die hier gewonnen deskriptiv ausgewerteten Ergebnisse zu bestätigen, wären weitere Untersuchungen mit größerer Fallzahl notwendig.

Die gemeinsame Verwendung der mikrodosierten Markersubstanzen in einem Cytochrom P450-Cocktail wurde hier erstmalig erprobt. Ihre gemeinsame Verwendung ist ohne schwerwiegende, gegenseitige Beeinflussung möglich. Um jedoch den Cocktail weiterzuentwickeln und in genauerem Maße zu untersuchen ist es notwendig eine magensaftresistente Formulierung von mikrodosiertem Omeprazol herzustellen, die keinen Einfluss auf die Plasmakonzentrationen der mikrodosierten Substanzen ausübt.