

Amin Muhareb
Dr. med.

Relative Contribution of CYP3A and CYP2C19 to the Oral Clearance of Voriconazole

Klinische Pharmakologie/Abt. Klinische Pharmakologie und
Pharmakoepidemiologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dipl.-Phys. Gerd Mikus

Voriconazol unterliegt einer nicht-linearen Pharmakokinetik und hat eine hohe interindividuelle Variabilität. Daher ergibt sich die Notwendigkeit des therapeutischen Drug Monitoring mit darauffolgender Dosisanpassung, um Konzentrationen im Zielbereich zu erreichen. Wenn man die Clearance von Voriconazol vorhersagen kann, könnte man die Dosis individualisieren und damit nicht-therapeutische oder toxische Konzentrationen vermeiden, was klinisch wertvoll wäre. In dieser Studie sollte erstmals im Menschen untersucht werden, ob es möglich ist, mit Hilfe von mikrodosierten Indikatorsubstanzen die für den Metabolismus von Voriconazol verantwortlichen Enzyme zu identifizieren und deren relativen Anteil an der Gesamtclearance von Voriconazol. Dazu wurde eine monozentrische, prospektive, offene AMG-Studie in gesunden Probanden durchgeführt.

Es wurden insgesamt 17 gesunde Probanden eingeschlossen. Am ersten Studientag erfolgte die Verabreichung von mikrodosiertem Midazolam und Omeprazol und es wurden deren Konzentrationen über einen Zeitraum von 10 h bestimmt. Am zweiten Studientag wurden Probanden einer von 4 Dosisgruppen Voriconazol (50, 100, 200 und 400 mg) zugeordnet. Ein poor metaboliser für CYP2C19 wurde der Gruppe 400 mg zugeteilt. An diesem Studientag wurde Voriconazol zusammen mit mikrodosiertem Midazolam und Omeprazol verabreicht und die Konzentrationen wiederum über 10 Stunden (Midazolam und Omeprazol) bzw. 24 Stunden (Voriconazol) bestimmt. Die pharmakokinetischen Parameter wurden mit nicht-kompartimentellen Analysen bestimmt.

Die Clearances aller Substanzen waren – wie erwünscht – hochvariabel und abhängig von der Voriconazol-Dosis. Die Multiple Regression zeigte, dass die Clearance von Voriconazol durch die Enzymaktivitäten von CYP3A (Midazolam) und CYP2C19 (Omeprazol) am zweiten Studientag genau vorhergesagt werden kann. Obwohl die Enzymaktivitäten vor der Verabreichung von Voriconazol höher waren (keine Inhibition), konnte die Clearance von Voriconazol trotzdem

vorhergesagt werden, allerdings nur unter Berücksichtigung der verabreichten Dosis von Voriconazol.

Diese Ergebnisse demonstrieren eindrucksvoll, dass die individuelle Clearance von Voriconazol durch die Voriconazol Dosis selbst und die resultierenden Enzymaktivitäten von CYP3A und CYP2C19 vorhergesagt werden kann.