Mareile Hanna Breithaupt

Dr. med.

Interaktionspotential von Metamizol mit CYP3A4 – Untersuchung in gesunden Freiwilligen mit einem neuen 2-dimensional bedruckten orodispersiblen Midazolamfilm

Fach/Einrichtung: Klinische Pharmakologie

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

Das viel verwendete Analgetikum Metamizol interagiert signifikant mit verschiedenen Cytochrom-P450-Isoenzymen und führt zu einer erheblichen Induktion verschiedener CYP, wie erst kürzlich gezeigt wurde. Um den zeitlichen Verlauf der Induktion durch Metamizol und die Rückkehr zur Grundaktivität nach Beendigung der Therapie zu untersuchen, wurde mithilfe der Markersubstanz Midazolam Aktivitätsänderungen des wichtigsten betroffenen Enzyms (CYP3A4) untersucht. Dabei wurde ein neuartiger 2D-bedruckter orodispersibler Midazolamfilm (ODF) als Darreichungsform verwendet, der viele potenzielle Vorteile bietet, wie etwa eine Individualisierbarkeit der Dosis oder die freie Zusammenstellung der aufgedruckten Medikamente. Der ODF löst sich rasch im Speichel und kann so vermutlich auch von Patientinnen und Patienten mit Dysphagie oder Kindern gut eingenommen werden.

Die klinische Studie wurde in zwei sequenziellen Teilen durchgeführt. Im ersten Teil sollte die Bioäquivalenz eines sofort geschluckten Midazolam-ODF (ODF-S) zu einer Trinklösung nachgewiesen werden. Dies erfolgte in zwei 100-fach unterschiedlichen Dosierungen (Mikrodosis von 30 µg und therapeutische Dosis von 3 mg). Zudem wurde die Pharmakokinetik verschiedener Midazolam-Darreichungsformen (intravenös, Trinklösung, ODF-S sowie nach 2 min geschluckter ODF (ODF-V)), jeweils in Mikrodosis (30 µg) und therapeutischer Dosis (3 mg) verglichen. Die Studie wurde an zwölf gesunden Probandinnen und Probanden durchgeführt.

Der ODF-S in der Mikrodosis war bioäquivalent zur Trinklösung Midazolam. Damit ist für die Untersuchung der CYP3A4-Aktivität im Rahmen von klinischen Prüfungen die Verwendung eines 2D-bedruckten Midazolam-ODF möglich. In der therapeutischen Dosis lag der ODF-S mit der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) innerhalb des Bioäquivalenz-Bereiches, jedoch verfehlte das 90 %-Konfidenzintervall der maximalen Plasmakonzentration den Zielbereich knapp um weniger als 2 %. Obwohl eine Bioäquivalenz der therapeutischen Dosis entsprechend den Richtlinien der EMA nicht gegeben war, stellen die 2D-bedruckten ODF eine vielversprechende Technologie für die moderne Pharmakotherapie dar. Es sollten nun weitere Studien folgen, die die ODF mit anderen Medikamenten und in einem anderen Patientenkollektiven, wie betagten oder jugendlichen Patientinnen und Patienten untersuchen. In dieser Studie wurden die ODF von den Probandinnen und Probanden gut vertragen und

zeigten ein schnelles Auflösen im Speichel ohne unangenehmes Gefühl im Mund. Ein bitterer Geschmack bei Einnahme der therapeutischen Midazolamdosierung wurde beschrieben, wurde aber nicht als einschränkend empfunden.

Auf der Basis der Resultate von Studienteil I wurde in Studienteil II das Ausmaß und der zeitliche Verlauf einer Interaktion von Metamizol mit CYP3A4 untersucht. Als Markersubstanz wurde mikrodosiertes Midazolam als ODF-S verwendet. An unterschiedlichen Studienvisiten erhielten zwölf gesunde Probandinnen und Probanden Midazolam, um mit Hilfe der AUC-Veränderungen Änderungen der CYP3A4-Aktivität zu quantifizieren. Die Untersuchung erfolgte vor (Ausgangswert), während und nach einer acht-tägigen Therapie mit 3000 mg Metamizol/d.

In dieser Arzneimittelinteraktionsstudie zeigte sich eine ausgeprägte Reduktion der Midazolam-AUC unter Metamizol-Therapie von > 80 %. Damit ist Metamizol entsprechend der FDA als starker CYP-Induktor zu werten. Die in dieser Studie gezeigte CYP3A4-Induktion war noch ausgeprägter als in bereits publizierten Studien, was möglicherweise am Einschluss weiblicher Probandinnen liegen könnte, die eine stärkere *Constitutive Androstane Receptor*-vermittelte Induzierbarkeit aufweisen. Die maximale Induktion war nach sechs Tagen Therapie erreicht. Die Midazolam-AUC direkt nach der ersten Einnahme von Metamizol war nicht beeinflusst, was zeigt, dass eine Einmaldosis Metamizol die CYP3A4-Aktivität nicht verändert und die beobachtete Induktion aufgrund erhöhter Genexpression auftritt (und nicht durch Enzym-Aktivierung). Fünf Tage nach Beendigung der submaximalen Metamizol-Therapie war die Midazolam-AUC noch immer auf 50 % des Ausgangsniveaus reduziert, weshalb von einer klinisch relevanten CYP3A4-Induktion auch noch eine Woche nach Ende einer Metamizol-Einnahme ausgegangen werden sollte. Die daraus geschätzte Erholung der Enzymaktivität (*recovery half-life*) betrug 3,23 d, was darauf hindeutet, dass eine Woche nach Absetzen noch immer 25 % der Induktion vorhanden ist. In Zukunft muss eine Beurteilung der klinischen Relevanz erfolgen und Handlungsempfehlungen erarbeitet werden, wie mit dem Induktionspotential von Metamizol in der Praxis umzugehen ist.