

Magdalena Maria ten Hoevel, geb. Drzewinska
Dr. med.

Untersuchung zur pharmakokinetischen Variabilität des Fungistatikums Voriconazol

Geboren am 09.05.1979 in Posen/Polen
Staatsexamen April/Mai 2007 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Klinische Pharmakologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Gerd Mikus

In vitro Studien über den Metabolismus des Antimykotikums Voriconazol besagen, dass dessen Pharmakokinetik möglicherweise von den Enzymen CYP2C19, CYP2C9 und CYP3A4 beeinflusst wird.

Es gibt Hemmer als auch Induktoren, welche dieselben Cytochrom-P450-Isoenzyme beeinflussen und somit die Plasmakonzentrationen von Voriconazol verändern und auch Voriconazol selbst kann die Wirkung der Isoenzyme CYP2C19, CYP2C9 und CYP3A4 hemmen. Das Cytochrom CYP2C19, mit seinem genetischen Polymorphismus scheint für den Metabolismus entscheidend zu sein. Um den genetischen Einfluss des genetischen Polymorphismus auf die Pharmakokinetik von Voriconazol zu erklären, wurden Ergebnisse von zwei Interaktionsstudien (doppelblind, Crossover-Studien) mit 30 Probanden analysiert.

Zunächst wurden die Probanden entsprechend ihrem Genotyp für das P450-Cytochrom 2C19 in 3 Gruppen eingeteilt. 15 Probanden waren homozygot für CYP 2C19 *1/*1, 11 heterozygot für *1/*2 und 4 homozygot für *2/*2. Neun heterozygote Probanden waren gleichzeitig auch Träger von CYP2C9 *2 oder *3 Mutationen. Bei 25 Probanden konnte das Isoenzym CYP3A5 (*3/*3) nicht nachgewiesen werden, die übrigen 5 besaßen das aktive Isoenzym CYP3A5 (*1/*3). Zusätzlich haben wir bei den Probanden das Enzym CYP2D6 und 2 Varianten des Transporters für Substrate (C3435T, G2677T) bestimmt.

In beiden Studien wurden den Probanden eine einmalige Gabe von 400mg von Voriconazol verabreicht mit anschließender Abnahme von Blutproben am Studientag 1 und 8 zu den Zeitpunkten 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10, 24, 25,

33, 36 und 48 Stunden nach Einnahme von Voriconazol. Der Urin wurde in Intervallen von jeweils 24 Stunden gesammelt. Die Konzentrationen von Voriconazol im Plasma und Urin der Studienteilnehmer konnten dann mittels der Flüssigkeitschromatographie und der Massenspektrometrie ermittelt werden. Die Berechnung der pharmakokinetischen Parameter von Voriconazol erfolgte mit der WinNonlin 4.0 Software (Pharsight).

Besonders deutliche Unterschiede zwischen den Genotypen zeigten sich in der Halbwertszeit und in der gesamten Clearance. Aus den Ergebnissen kann man schließen, dass Probanden mit CYP2C19 *2/*2 eine relevante Reduktion der Clearance mit Verlängerung der Halbwertszeit von Voriconazol zeigen und somit zu einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen führt.

Die Analyse mit der multiplen Regression verdeutlicht für die AUC_{0-24} für Voriconazol, dass 42% der Variabilität dieses Parameters durch den CYP2C19 Polymorphismus ($p < 0.0001$) bewirkt wird. In diesem Modell zeigten alle anderen Polymorphismen keinen signifikanten Einfluss und Zusammenhang.

Hinsichtlich der unerwünschten Wirkungen (reversible Sehstörungen) von Voriconazol konnte in dieser Studie eine leichte Häufung bei den poor Metabolisierern festgestellt werden, welche auf die erhöhte Plasmakonzentration zurückzuführen wäre. Allerdings wurden innerhalb der Studie aufgrund der Einmaldosierung nicht die in der Klinik relevanten Plasmakonzentrationen erreicht.

Letztlich erklärt der genetische Polymorphismus von CYP2C19 den wesentlichen Teil der großen Variabilität in der Pharmakokinetik von Voriconazol, wobei die Anwesenheit des Isoenzym CYP3A5 keine signifikante Rolle spielt.

Somit sollte aufgrund der erhöhten Plasmakonzentrationen von Voriconazol bei Individuen, die der Gruppe der poor Metabolisierern angehören, eine Therapie mit Voriconazol gut kontrolliert werden.

Die wesentlichen Ergebnisse dieser Untersuchung wurden auf dem 6.

Jahreskongress der klinischen Pharmakologie in Stuttgart 2004 [42] und auf dem europäischen Kongress für klinische Pharmakologie in Posen im Jahr 2005 jeweils in Form eines Posters präsentiert [12, 33].