

Ida Maria Kastner

Dr. med. dent.

Einfluss einer CYP3A4-Induktion durch Johanniskraut auf die Pharmakokinetik von Ambrisentan im Steady-State

Promotionsfach: Klinische Pharmakologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Dipl. phys. Gerd Mikus

Die pulmonal arterielle Hypertonie (PAH) ist als schwerwiegende Erkrankung, die das Niederdrucksystem der Lunge betrifft, definiert durch einen erhöhten Druck in der Arteria pulmonalis, der in Ruhe über 25 mmHg liegt. Sie ist mit einem rapiden Leistungsabfall, einer Verschlechterung in der WHO/NYHA-Klassifikation, die die Belastbarkeit des Patienten beschreibt, sowie hoher Sterblichkeit verbunden. Die verschiedenen Möglichkeiten der medikamentösen Therapie umfassen derzeit vor allem drei Medikamentengruppen: Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE-5-Inhibitoren), Prostacyclin-Analoga sowie Endothelinrezeptor-Antagonisten (ERAs), zu denen Bosentan und Ambrisentan zählen. Ambrisentan ist ein selektiver ET_A -ERA, der durch die Blockade von ET_A die Vasokonstriktion antagonisiert. Da Ambrisentan als ein ERA mit wenig unerwünschten Wirkungen gilt, hat seine Bedeutung in den letzten Jahren in der PAH-Therapie zugenommen. Am Metabolismus von Ambrisentan sind neben Konjugationsprozessen hauptsächlich CYP3A4, aber auch CYP3A5 und CYP2C19 beteiligt. Patienten mit PAH erhalten häufig eine Komedikation, evtl. mit CYP3A4-Induktoren, was es daher notwendig machte, eine mögliche Veränderung der Pharmakokinetik von Ambrisentan durch die CYP3A4-Induktion (mittels Johanniskraut) zu evaluieren, um aus den Ergebnissen Folgerungen für eine mögliche Dosisanpassung der Medikation zu ziehen.

Daneben wird seit einiger Zeit beobachtet und diskutiert, welche Einflüsse unterschiedliche Genotypen des Cytochrom P450-Systems auf die Pharmakokinetik von Medikamenten haben. Da für Ambrisentan diesbezüglich noch keine Daten vorlagen, stellte sich die Frage, welchen Einfluss der Genotyp von CYP2C19 auf die Ambrisentankinetik hat. Dabei wurde zwischen CYP2C19 PMs (n=4) und EMs (n=10) unterschieden.

Insgesamt zeigte die durchgeführte Studie, dass durch die CYP3A4-Induktion mittels Johanniskraut die Exposition mit Ambrisentan sowohl bei EMs als auch bei PMs signifikant reduziert wurde. Johanniskraut setzte die AUC_{0-24h} um 17% (EMs) bzw. 22% (PMs) herab,

was jedoch eine geringe klinische Relevanz – unter Anbetracht des Bioäquivalenzbereichs von 80-125% – mit sich bringt. Folglich muss keine Dosisanpassung bei Patienten mit Ambrisentaneinnahme und gleichzeitiger Komedikation von Johanniskraut vorgenommen werden.

Die während des Steady-State bei PMs um 43% ($p < 0.01$) höhere AUC_{0-24h} als bei EMs hingegen spricht für eine individualisierte Dosis bei PMs aufgrund des CYP2C19-Genotyps bei der Gabe von Ambrisentan. Eventuell sollte über ein therapeutisches Drug Monitoring für Ambrisentan nachgedacht werden.

Zusätzlich wiesen die Ergebnisse darauf hin, dass Ambrisentan bei wiederholter Gabe seinen Abbau nicht selbst induziert, da die $AUC_{0-\infty}$ nach Einzeldosis und die AUC_{0-24h} im Dosisintervall des Steady-States keinen signifikanten Unterschied erkennen ließen. Folglich sollte während der Therapie aus Sicht der Pharmakokinetik keine Dosisanpassung aufgrund der wiederholten Gabe notwendig sein. Daneben konnte gezeigt werden, dass Ambrisentan CYP3A4 weder induziert noch inhibiert, da die Cl_{met} von Midazolam, einem CYP3A4-Substrat, zwischen der Einzeldosis Ambrisentan und seinem Steady-State ähnliche Werte aufwies und sich erst nach der Induktion durch Johanniskraut eine signifikante Veränderung einstellte.