

Theresia Wirsching
Dr. med. dent.

Einfluss der intestinalen CYP3A4-Inhibition durch Grapefruitsaft auf die Pharmakokinetik von Bosentan und Ambrisentan im Steady-State

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

Diese Arbeit hatte zum Ziel, den Einfluss der intestinalen CYP3A4-Inhibition durch Grapefruitsaft auf die Pharmakokinetik von Ambrisentan und Bosentan im Steady-State zu bestimmen. Außerdem sollte der Einfluss des CYP3A5-Genotyps (rs776746) auf die Pharmakokinetik von Bosentan bewertet werden.

Ambrisentan und Bosentan sind beides Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERAs), die zur Behandlung von PAH der WHO-Stufe II und III eingesetzt werden. Bosentan blockiert nicht-selektiv ET_A - und ET_B - Rezeptoren, während Ambrisentan ein selektiver Endothelin-Rezeptor-Antagonist für ET_A ist.

Es nahmen insgesamt 28 Probanden teil, 12 in der Ambrisentan- und 16 in der Bosentan-Gruppe. In der Bosentan-Gruppe waren acht Studienteilnehmer CYP3A5 „expressors“ und acht CYP3A5 „non-expressors“. Allen Teilnehmern wurden Blutproben entnommen, um die Medikamenten-konzentration im Steady-State, nach einmal täglicher Gabe von 300 mL Grapefruitsaft und nach dreimal täglicher Gabe von 300 mL Grapefruitsaft zu messen.

In keiner der beiden Gruppen traten klinisch relevante Ergebnisse auf. Allerdings gab es kleinere statistisch relevante pharmakokinetische Änderungen. In der Ambrisentan-Gruppe zeigte sich nach dreitägiger Einnahme von 3x300 mL Grapefruitsaft täglich verglichen mit dem Steady-State ein deutlicher Anstieg der AUC von Ambrisentan sowie ein signifikanter Anstieg der metabolischen Ratio. C_{max} von Ambrisentan ist bereits nach einmal täglicher Einnahme von 1x300 mL Grapefruitsaft angestiegen. Bei den Teilnehmern der Bosentan-Gruppe zeigte sich ein signifikanter Anstieg von T_{max} nach der zusätzlichen Einnahme von Grapefruitsaft. Außerdem ist die molare metabolische Ratio nach täglich mehrfacher Einnahme von Grapefruitsaft um 18 % gestiegen.

Der CYP3A5-Genotyp zeigte nicht den erwarteten Effekt, dass Studienteilnehmer mit dem CYP3A5-Expressor-Gen AA/AG eine geringere Bosentanexposition erfahren würden als Studienteilnehmer mit dem Genotyp CYP3A5 GG. Im Steady-State traten leicht signifikante Differenzen bzgl. der AUC von Bosentan und ihrer Metaboliten auf. Allerdings waren die AUCs bei den Studienteilnehmern mit dem Genotyp CYP3A5 GG geringer als bei den

CYP3A5 „expressors“. Dieses unerwartete Ergebnis lässt sich vermutlich auf andere interindividuelle Unterschiede bzgl. des hepatischen Aufnahmemechanismus via OATP1B1 und OATP1B3 zurückführen.

Es lässt sich also zusammenfassend sagen, dass der von uns verwendete Grapefruitsaft weder auf die Pharmakokinetik von Ambrisentan noch von Bosentan einen klinisch relevanten Einfluss hat. Es ist dementsprechend keine Dosisanpassung nötig und Patienten, die einer ERA-Therapie unterzogen werden, dürfen weiterhin Grapefruitsaft trinken. Auffällig war jedoch, dass die Ambrisentankonzentrationen deutlich besser voraussagbar waren und Ambrisentan weniger interindividuelle Schwankungen zeigte als Bosentan. Bei Bosentan war die Medikamenten-konzentration morgens weitaus höher als abends. Für weitere Studien dürfte es empfehlenswert sein, den verwendeten Grapefruitsaft auf seine Hemmstoffe hin zu untersuchen.