

Lars Werntz  
Dr. med.

## **Pharmacokinetic interaction of macitentan with rivaroxaban and effect of CYP3A4 induction by St. John´s Wort on the steady-state pharmacokinetics of macitentan and its active metabolite in healthy volunteers**

Fach: Klinische Pharmakologie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Walter Emil Haefeli

Pulmonal-arterielle Hypertonie ist eine seltene Erkrankung, deren Therapie nach wie vor große therapeutische Herausforderungen stellt. Ein erheblicher Teil der Patienten ist oral langzeitkoaguliert, obwohl Arzneimittelinteraktionsstudien ein deutliches Wechselwirkungspotenzial zwischen bestimmten Endothelin-Rezeptor-Antagonisten und den meist verwendeten Vitamin K-Antagonisten aufzeigen. Bisher wurden keine Interaktionsstudien zwischen zielgerichteten Therapien gegen pulmonal-arterielle Hypertonie und neuen oralen Antikoagulantien (Thrombin- bzw. Faktor Xa-Inhibitoren) durchgeführt. Zudem tritt Depression häufig als Begleiterkrankung in diesem Patientenkollektiv auf. Diese wird oft mit freiverkäuflichen Arzneimitteln, wie z. B. Johanniskraut, therapiert. Zusätzlich, wird jede der zuvor erwähnten Substanzklassen zumindest teilweise vom Cytochrom P450 (CYP) Isozym 3A4 verstoffwechselt oder beeinflusst dessen Aktivität. Aus diesem Grund untersuchte diese Studie den wechselseitigen Einfluss von therapeutischen Dosen des neuesten nicht-selektiven Endothelin-Rezeptor-Antagonisten Macitentan auf den direkten Faktor Xa-Inhibitor Rivaroxaban und den Einfluss der Induktion von CYP3A4 durch Johanniskraut auf die Pharmakokinetik (PK) des im Fließgleichgewicht befindlichen Macitentan, auf seinen aktiven Metaboliten Aprocitentan und auf eine Einzelgabe von Rivaroxaban in gesunden Probanden. Gleichzeitig wurde die CYP3A-Aktivität durch wiederholte mikrodosierte Midazolam-Phänotypisierungen bestimmt.

Schon bei Einzelgabe variierte die interindividuelle Plasma-PK von Rivaroxaban deutlich. Bei Komedikation mit Macitentan änderte sich die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeitkurve von Rivaroxaban zwar nicht, jedoch beschleunigte sich seine Aufnahme wodurch sich die PK-Variabilität weiter steigerte und zu einer leichten Erhöhung der Spitzenkonzentrationen (+ 25 %) führte. Diese Beschleunigung könnte durch eine Inhibition von P-Glykoprotein (P-gp) durch Macitentan verursacht werden, das möglicherweise den aktiven Efflux von Rivaroxaban ins Darmlumen reduziert. Dieser Einfluss könnte theoretisch verringert werden, wenn Macitentan 2 Stunden nach Rivaroxaban gegeben würde. Weiterhin erhöhte Johanniskraut die partielle metabolische Clearance von Rivaroxaban um 33 % ( $p < 0.05$ ) und verringerte gleichzeitig dessen Exposition und Spitzenkonzentration um 25 % ( $p < 0.05$ ). Die lineare Regression von individuellen Clearancedaten von Midazolam mit Rivaroxaban vor und nach Induktion mit Johanniskraut erklärten 22 % der Variabilität der Clearance ( $p = 0.02$ ), sodass diese Änderung zumindest teilweise durch Änderungen der CYP3A-Aktivität bedingt ist.

Im Fließgleichgewicht von Macitentan änderte sich die partielle metabolische Clearance von Midazolam nicht, sodass eine Autoinduktion von Macitentan auf seinen eigenen Metabolismus ausgeschlossen werden kann. Ein Doppelgipfel der Spitzenkonzentration von

Macitentan im Fließgleichgewicht und ein Fehlen der Übereinstimmung der Varianz der Clearance mit dem durch CYP3A metabolisierten Anteil könnte durch eine gleichzeitige Absorption von Macitentan und einem zirkadianen Rhythmus der Endothelin-Rezeptor-Expression erklärt werden, der gebundenes Macitentan der Plasmaanalytik entzieht (Absenkung der Plasmakonzentration). Der zweite Gipfel entstünde durch eine weiterhin stattfindende Absorption von Macitentan nach Absättigung der Endothelin-Rezeptoren. Rivaroxaban beeinflusste die PK von Macitentan und seines aktiven Metaboliten Aprocitantan nicht, sodass diese Kombination sicher erscheint. Johanniskraut induzierte die CYP3A-Aktivität deutlich um 272 % ( $p < 0.01$ ) und verminderte daher die Exposition mit Macitentan um 40 % und seine Spitzenkonzentration um 45 % ( $p < 0.01$ ). Gleichzeitig blieb die PK von Aprocitantan aufgrund seiner langen Halbwertszeit unverändert. Die berechnete Netto-Endothelin-Aktivität von Macitentan und Aprocitantan unterschied sich daher zwar nicht mit und ohne Rivaroxaban-Gabe, reduzierte sich jedoch nach Induktion mit Johanniskraut auf 80 % ( $p < 0.01$ ). Diese Änderung wird als klinisch nicht relevant betrachtet. Die Midazolam- und Macitentan-Clearance korrelierten stark und signifikant ( $\rho = 0.66$ ,  $p = 0.0005$ ) und die lineare Regression vor und nach Induktion mit Johanniskraut erklärte 43 % der Variabilität der Clearance von Macitentan. Dies deutet darauf hin, dass die beobachteten Änderungen der PK von Macitentan überwiegend durch die CYP3A-Änderungen verursacht wurden.

Zusammenfassend betrachtet scheint die gleichzeitige Gabe von Rivaroxaban und Macitentan ohne Dosisanpassung sicher zu sein. Die gleichzeitige Medikation mit Johanniskraut und Rivaroxaban sollte vermieden werden. Beurteilt an der geschätzten endothelinantagonistischen Wirkung verursacht die Komedikation von Johanniskraut und Macitentan hingegen keine klinisch relevante Interaktion.