

Yvonne Schweizer

Dr. med.

**Der Einfluss von OATP1B1 und CYP2C9 Genotypen auf die Pharmakokinetik von Bosentan im Steady-State vor und während CYP3A4-Inhibition durch Clarithromycin**

Fach/Einrichtung: Klinische Pharmakologie

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

Eine medikamentöse Behandlung kann durch Wechselwirkungen zwischen den verabreichten Arzneimitteln, als auch durch individuelle genetische Unterschiede im Bereich der Arzneimitteltransporter und hepatischen Enzyme in ihrer Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit beeinträchtigt werden.

Pharmakokinetische Arzneimittelinteraktionen werden zwischen dem nicht-selektiven Endothelinrezeptorantagonisten Bosentan und dem Makrolidantibiotikum Clarithromycin auf Ebene der CYP-Enzyme (CYP3A4, CYP2C9) bzw. auf Ebene der OATP-Transporter (OATP1B) vermutet. Ebenfalls sind sowohl für das anorganische Transportprotein OATP1B1 und das hepatische Enzym CYP2C9 genetische Polymorphismen bekannt, welche mit einer verminderten Aktivität derselben assoziiert sind. In dieser monozentrischen Phase-I-Studie wurde daher an 16 gesunden Probanden untersucht, wie sich die Plasmakonzentrationen von Bosentan und seinen Metaboliten mit und ohne gleichzeitige Gabe von Clarithromycin bzw. beim Vorliegen verschiedener genetischer Polymorphismen verhalten.

Hierbei konnte eine klinisch-relevante Beeinflussung der Pharmakokinetik von Bosentan sowohl durch den genetischen Polymorphismus des OATP1B1 Transporters als auch für das hepatische Enzym CYP2C9 nicht nachgewiesen werden. Dem gegenüber konnte eine Steigerung der Bosentanexposition durch gleichzeitige Gabe von Clarithromycin auf mehr als das Dreifache des Wertes im Steady State nachgewiesen werden, welche unter anderem auf der Inhibition von CYP3A4 durch Clarithromycin beruht.

Die Ergebnisse dieser Studie sind von Relevanz für die Sicherheit einer Therapie mit Bosentan. Die ermittelten Daten liefern die Basis für zukünftige Dosierungsempfehlungen für eine Behandlung mit Bosentan bei gleichzeitiger Gabe von Medikamenten, die mit Bosentan auf Ebene der OATP1B1-Transporter, auf Ebene von CYP3A4 oder auf Ebene von P-Glykoprotein interagieren können.

Die gleichzeitige Gabe von Bosentan und Clarithromycin ist aufgrund der Ergebnisse dieser Studie mit einem erhöhten Risiko für mögliche Nebenwirkungen der Bosentantherapie verbunden. Daher sind eine strenge Überwachung des Patienten und eine entsprechende Dosisanpassung der medikamentösen Therapie in diesem Fall dringend indiziert.