

Regina Hellwig
Dr. med.

Pharmakokinetische Interaktion zwischen Ambrisentan und Clarithromycin unter Berücksichtigung genetischer Polymorphismen

Fach/Einrichtung: Klinische Pharmakologie

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

Endothelinrezeptorantagonisten wie Ambrisentan und Bosentan spielen eine entscheidende Rolle in der Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie. Durch die Bindung von Ambrisentan an den Endothelinrezeptor A wird die Endothelin-vermittelte Vasokonstriktion unterbunden, die Effekte Endothelins wie Vasodilatation, Antiproliferation und Endothelin-clearance über den Endothelinrezeptor B bleiben bei einer Ambrisentanverabreichung erhalten. Die Inhibition der Wirkung Endothelins über die Endothelinrezeptorantagonisten hat bereits in mehreren klinischen Studien zu deutlichen Effekten gegen die Progression der Erkrankung geführt und die Wirkung sowie den Nutzen der Endothelinrezeptorantagonisten bei pulmonaler Hypertonie bestätigt.

Aufgrund zahlreicher Begleiterkrankungen der progressiven Krankheit ist eine Koadministration mehrerer Medikamente häufig. Demzufolge ist mit Arzneimittelinteraktionen zu rechnen. Aufgrund früherer in-vitro und in-vivo Studien ist das Interaktionspotenzial von Ambrisentan als niedrig einzustufen. Allerdings zeigten mehrere Interaktionsstudien Diskrepanzen bezüglich der Ergebnisse der Ambrisentankinetik, obwohl dieselben metabolisierenden Enzyme oder Einwärts- und Auswärtstransporter in diesen Studien beteiligt waren. Genetische Polymorphismen könnten die Unterschiede in diesen Interaktionsstudien erklären. Bereits in Interaktionsstudien anderer Arzneimittel wie Omeprazol konnten genetische Polymorphismen signifikante Unterschiede der Pharmakokinetik bewirken.

In einer offenen, prospektiven, monozentrischen Phase I Studie wurde an elf gesunden Probanden die Pharmakokinetik von Ambrisentan nach Einmalgabe, im Steady-State und unter Koadministration von Clarithromycin untersucht. Zudem wurden die Probanden nach ihrem genetischen Polymorphismus des CYP2C19-Enzyms und des OATP1B1-Einwärts-transporters stratifiziert. Dabei waren zehn Probanden CYP2C19 Extensive Metaboliser, von denen sechs über den Wildtyp des OATP1B1-Einwärtstransporters und vier über einen genetischen Polymorphismus des OATP1B1-Einwärtstransporters verfügen, welcher einen reduzierten Einwärtstransport zur Folge hat. Nur eine Probandin war CYP2C19-Poor Metaboliser und hatte einen OATP-Transporter mit reduziertem Einwärtstransport.

Die Pharmakokinetik Ambrisentans veränderte sich zwischen der Einmalgabe und im Steady-State kaum, sodass Ambrisentan im Vergleich zu Bosentan seinen Abbau nicht selbst induziert. Unter Clarithromycin-Koadministration stieg die AUC von Ambrisentan um 41% an, die Maximalkonzentration erhöhte sich um 27%. Als Ursache ist die vor allem durch das Makrolid hervorgerufene Inhibition des CYP3A4-Enzyms und des OATP1B1-Einwärts-transporters zu nennen. Nach bisherigen Kenntnissen wird der Hauptmetabolisierungsweg

Ambrisentans über die UDP-Glucuronosyltransferasen durch Clarithromycin nicht beeinflusst.

Genetische Polymorphismen beeinflussen die Pharmakokinetik Ambrisentans, jedoch konnte in dieser klinischen Studie kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit normalem und vermindertem OATP1B1-Einwärtstransport festgestellt werden. Die Notwendigkeit einer Genotypisierung des OATP1B1-Einwärtstransporters besteht nach den Ergebnissen aus dieser Studie mit einer geringen Anzahl an Probanden mit vermindertem OATP1B1-Einwärtstransport nicht.

An den gesunden Probanden wurden ausschließlich milde Nebenwirkungen beobachtet, ebenfalls traten keine klinisch relevanten Transaminasenerhöhungen auf. Es ließen sich ebenfalls keine vermehrten Nebenwirkungen in der Gruppe mit reduziertem OATP1B1-Einwärtstransport beobachten. Unter therapeutischen Bedingungen ist mit einem stärkeren Nebenwirkungsprofil von Ambrisentan zu rechnen.

Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen das geringe Interaktionspotenzial von Ambrisentan. Eine Dosisanpassung bei gleichzeitiger Einnahme von Ambrisentan und Clarithromycin ist nicht notwendig. Ein Einfluss genetischer Polymorphismen anderer metabolisierender Enzyme wie die UDP-Glucuronosyltransferasen auf die Ambrisentankinetik wurde in dieser Studie nicht untersucht.