

Annette Eidam
Dr. med.

Untersuchung einer möglichen Arzneimittelinteraktion zwischen dem neuen antiviralen Arzneimittelkandidaten Myrcludex B und dem nukleotidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor Tenofovir

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

Eine Kombinationstherapie aus dem Nukleotid-Analogen Tenofovir und dem antiviralen Arzneimittelkandidaten Myrcludex B könnte die therapeutischen Möglichkeiten für Patienten mit einer chronischen Hepatitis B verbessern. Myrcludex B ist der erste Vertreter einer neuen Klasse an Hepatitis-B-Therapeutika, den sogenannten Entry-Inhibitoren. Das Lipopetid bindet an das Sodium-taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP) auf der Oberfläche der Hepatozyten und verhindert so die Aufnahme des Hepatitis-B-Virus (HBV) in die Leberzelle. Tenofovir gehört derzeit zur Standardtherapie der chronischen Hepatitis B; durch Inhibition der HBV-Polymerase kommt es unter Medikation mit der Substanz zu einer deutlichen Reduktion der viralen Replikation. Dennoch wird eine fortgesetzte Ausbreitung der Infektion durch verbleibende Viren vermutet, die eine vollständige Ausheilung der Erkrankung verhindert. Eine begleitende Medikation mit Myrcludex B könnte bislang gesunde Hepatozyten vor einer Neuinfektion mit dem Virus schützen.

NTCP als pharmakologische Zielstruktur von Myrcludex B ist als Gallensäuretransporter bekannt, der im enterohepatischen Kreislauf die Wiederaufnahme zirkulierender Gallensäuren aus dem Pfortaderblut in die Leber vermittelt. Einzelne Messungen in vorangegangenen Studien mit Myrcludex B konnten zeigen, dass unter einer Medikation mit der Substanz der Transport der konjugierten Gallensäuren beeinträchtigt ist und es zu einem verstärkten Gallensäure-Übertritt in den systemischen Kreislauf kommt. Ausmaß und Kinetik dieser Myrcludex B-induzierten Plasmagallensäureerhöhung wurden bislang nicht ermittelt.

Vor dem Einsatz einer Kombinationstherapie in weiteren klinischen Studien gilt es, ihre Verträglichkeit sowie eine potentielle pharmakokinetische Interaktion zwischen den Kombinationspartnern zu prüfen. Diese Studie untersuchte den Einfluss einer wiederholten Verabreichung von Myrcludex B auf die Steady-state-Pharmakokinetik von Tenofovir und die Tagesprofile der Plasmagallensäurespiegel. Begleitend wurde der Einfluss von Tenofovir und Myrcludex B auf die Aktivität von CYP3A ermittelt, dem wichtigsten Arzneimittel-metabolisierenden Enzym des Menschen.

Im Rahmen einer prospektiven, nicht-verblindeten Phase-I-Arzneimittelwechselwirkungsstudie erhielten 12 gesunde Freiwillige zunächst eine fünftägige Monotherapie mit 245 mg

Tenofoviridisoproxil, gefolgt von einer sechstägigen Kombinationstherapie aus 245 mg Tenofoviridisoproxil und 10 mg subkutanem Myrcludex B. Mittels einer 30 µg oralen Midazolam-Mikrodosis erfolgte die wiederholte Bestimmung der geschätzten metabolischen Midazolam-Clearance als Marker der CYP3A-Aktivität. Plasmaproben wurden gewonnen, um die Konzentrationen von Tenofovir, Myrcludex B, Midazolam und 15 einzelner unkonjugierter sowie glycin- und taurinkonjugierter Gallensäuren zu ermitteln. Die Einnahme der Mahlzeiten war während der Studienvisiten reguliert, um die Nahrungsaufnahme der Probanden, einen physiologischen Störfaktor der Plasmagallensäurespiegel, zu kontrollieren.

Die gleichzeitige wiederholte Anwendung von 10 mg subkutanem Myrcludex B hatte keinen signifikanten Einfluss auf die wichtigsten pharmakokinetischen Messgrößen von Tenofovir im Steady-state. Das 90 %-Konfidenzintervall für die Ratio der Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) mit und ohne Myrcludex B verblieb vollständig innerhalb der standardisierten Bioäquivalenz-Grenzen von 0,8-1,25 (0,85-1,05; Punktschätzung 0,94). Das untere Ende des 90 %-Konfidenzintervalls der Ratio der Plasmaspitzenpiegel (C_{max}) erstreckte sich bis unterhalb dieses Bereichs (0,71-1,03; Punktschätzung 0,85). Die Werte für die Myrcludex B-Pharmakokinetik nach erster und wiederholter Gabe waren vergleichbar mit denen, die in vorangegangenen klinischen Prüfungen mit der Substanz ermittelt wurden. Die Plasmaexposition im Verlauf eines Tages (AUC_{0-24h}) zeigte für die Gesamtgallensäuren einen Anstieg um 1300 % nach der ersten und 1800 % nach wiederholter Verabreichung von Myrcludex B. Die Konzentrationen aller gemessenen glycin- und taurinkonjugierten Gallensäuren verzeichneten bereits nach der ersten Verabreichung des Lipopeptids eine deutliche, signifikante Zunahme. Am ausgeprägtesten war dieser Anstieg für die Taurocholsäure mit einer Zunahme der Gesamtexposition um 12300 % nach wiederholter Gabe von Myrcludex B. Im Gegensatz zu den Konzentrationsteigerungen der konjugierten Gallensäuren fiel der Anstieg der unkonjugierten Gallensäuren geringer und häufig nicht signifikant aus. Die geschätzte metabolische Midazolam-Clearance reduzierte sich unter der Kombinationstherapie aus Tenofovir und Myrcludex B signifikant um 29 % im Vergleich mit den Werten ohne begleitende Medikation. Mit Ausnahme eines schweren, jedoch asymptomatischen Anstiegs der Plasma-Lipase fanden sich ausschließlich milde unerwünschte Ereignisse, für die ein positiver Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation angegeben wurde.

Die Kombinationstherapie aus dem Nukleotid-Analogon Tenofovir und dem HBV-Entry-Inhibitor Myrcludex B erwies sich als gut verträglich. Eine relevante Änderung der Tenofovir-Pharmakokinetik konnte nicht beobachtet werden; eine denkbare, geringe Erniedrigung der Tenofovir-Spitzenpiegel ist als klinisch nicht signifikant anzusehen. Unter Medikation mit Myrcludex B zeigte sich ein deutlicher Anstieg der Plasmagallensäurespiegel, vornehmlich durch Zunahme der Glycin- und

Taurinkonjugate. Potentielle langfristige Folgen dieser unerwünschten Arzneimittelwirkung ergeben sich aus einer veränderten Gallensäure-Signalgebung an nukleären und membrangebundenen Rezeptoren, unter anderem mit Modifikationen des Lipid- und Glucosemetabolismus, kardiovaskulärer Funktionen und der CYP3A-Aktivität.