

Johanna Ricarda Ohnesorge

Dr.med.

## **Pharmakokinetische Interaktionen von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten mit Phosphodiesterase-5-Inhibitoren bei Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie**

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Ekkehard Grünig

Die pulmonal arterielle Hypertonie ist eine Erkrankung der kleinen Pulmonalarterien und Pulmonalarteriolen. Die medikamentöse Therapie orientiert sich an den pathophysiologisch bedeutsamen Signalwegen von Endothelin-1, Stickstoffmonoxid und Prostacyclinen. In der Gruppe der Endothelin-Rezeptor-Antagonisten kommen die Wirkstoffe Bosentan, Ambrisentan und Macitentan in Deutschland zum Einsatz, während die Wirkstoffe Sildenafil und Tadalafil bekannte Vertreter der Phosphodiesterase-5-Inhibitoren sind. Die Kombination beider Wirkstoffklassen hat zunehmend an Bedeutung gewonnen, doch obwohl pharmakokinetische Wechselwirkungen auf Ebene der Cytochrom-P450-Enzymfamilie und Organo-Anion-Transportproteine zwischen Endothelin-Rezeptor-Antagonisten und Phosphodiesterase-5-Inhibitoren bekannt sind, fand dies in der klinischen Anwendung bisher kaum Beachtung.

Ziel dieser Studie war es, die Medikamentenkonzentrationen der Endothelin-Rezeptor-Antagonisten und Phosphodiesterase-5-Inhibitoren im Blutplasma bei PAH-Patienten in Abhängigkeit von verschiedenen Wirkstoffkombinationen zu vergleichen und weitere Einflussfaktoren zu identifizieren. Zusätzlich wurde der Effekt einer klinisch indizierten Therapieumstellung auf die Plasmakonzentrationen der PAH-Medikation analysiert.

Im Rahmen der Studie wurden die Medikamentenspiegel von 125 Patienten, welche eine Langzeit-Kombinationstherapie mit einem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten und Phosphodiesterase-5-Inhibitoren erhielten, verglichen.

Die gemessenen Medikamentenspiegel wurden als Vielfaches des erwarteten Mittelwertes (Multiple of the expected mean = MOM) dargestellt, wobei sich die Erwartungswerte an Ergebnissen zuvor publizierter pharmakokinetischer Untersuchungen der einzelnen Wirkstoffe unter Monotherapie orientierten.

Es konnte ein signifikanter Unterschied in der Höhe der Sildenafil-Plasmakonzentrationen sowie der Tadalafil-Plasmakonzentrationen in Abhängigkeit vom jeweiligen Endothelin-Rezeptor-Antagonist (Bosentan, Ambrisentan oder Macitentan) festgestellt werden (Sildenafil-ERA: ANOVA  $p < 0.001$ , Tadalafil-ERA: ANOVA  $p = 0.042$ ). Dabei wurden die niedrigsten Sildenafil- und Tadalafil-Plasmakonzentrationen in Kombination mit Bosentan gemessen. Im Gegenzug zeigten sich in Kombination mit Sildenafil auch deutlich erhöhte Bosentan-Konzentrationen. Insgesamt zeigten 71.8% der Bosentan/Sildenafil-Patienten einen auf weniger als die Hälfte der erwarteten Konzentration reduzierten Sildenafil-Spiegel. Insgesamt 30.8% der Bosentan/Sildenafil-Patienten zeigten zusätzlich über das 2-fache erhöhte Bosentan-Konzentrationen. Auch in Kombination mit Tadalafil konnten erhöhte Bosentan-

Konzentrationen gemessen werden. Unter den anderen Wirkstoffkombinationen lagen über zwei Drittel aller Medikamenten-spiegel im Zielbereich.

Bei 20 der Bosentan/Sildenafil-Patienten erfolgte eine klinisch indizierte Umstellung von Bosentan auf Macitentan im Hinblick auf eine Therapieoptimierung. Nach Umstellung konnte ein signifikanter Anstieg der Sildenafil-Plasmakonzentrationen von  $0.42 \pm 0.32$  MOM auf  $1.59 \pm 1.46$  MOM, was dem 3.8-Fachen der Ausgangskonzentration entspricht, beobachtet werden (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test,  $p < 0.001$ ). Bezüglich der Auswirkungen der Therapieoptimierung auf klinische Verlaufparameter zeigte sich nach Umstellung eine signifikante Abnahme des NT-proBNPs von 2204 ng/ml auf 1181 ng/ml (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test,  $p = 0.003$ ).

Als zusätzliche Einflussfaktoren auf die Höhe der gemessenen Medikamenten-spiegel wurde das Vorhandensein einer Bindegewbserkrankung wie systemische Sklerose und die Einnahme von Imatinib in der Komedikation (einem Tyrosinkinase-Inhibitor) identifiziert. Zudem wurde beobachtet, dass Patienten, welche eine Kombinationstherapie mit Macitentan und Sildenafil erhielten, mit einer signifikant niedrigeren Sildenafil-Dosis pro Kilogramm Körpergewicht behandelt wurden, als Patienten in Kombination mit Bosentan oder Ambri-sentan.

Diese Studie zeigt, dass pharmakokinetische Wechselwirkungen eine bedeutende Rolle für die Langzeittherapie bei pulmonal arterieller Hypertonie spielen. Generell spiegeln sich die metabolischen Eigenschaften der einzelnen PAH-Medikamente in den Ergebnissen dieser Studie wider. Auf pharmakokinetischer Ebene stellt sich die Kombinationstherapie mit Sildenafil und Bosentan als prädestiniert für Interaktionen heraus, da sich der Metabolismus beider Wirkstoffe überschneidet. Bereits zuvor zeigten Untersuchungen an kleineren Patientengruppen und gesunden Probanden, dass Bosentan zu einer ca. 50%-igen Reduktion der Sildenafil-Konzentrationen führte, was auf die Induktion der für den Sildenafil-Metabolismus wichtigen Cytochrom-P450-Enzyme zurückgeführt werden kann. Im Gegenzug wurden die Bosentan-Konzentrationen durch OATP-Inhibition durch Sildenafil um bis 40% in anderen Studienuntersuchungen erhöht.

Die Ergebnisse der Studie deuten darauf hin, dass vor allem Patienten mit klinisch nicht zufriedenstellendem Therapieverlauf von einer Analyse der Medikamenten-spiegel und möglicher Wirkstoffanpassung profitieren können. So könnte bei einigen Patienten ggf. eine verfrühte Therapieeskalation auf eine Tripeltherapie verhindert oder zumindest verzögert werden. Die Bestimmung von Plasmaspiegeln sollte bei PAH-Patienten im Therapieverlauf einen größeren Stellenwert erhalten.

Weitere großangelegte Studien sind notwendig, um die Bedeutung erniedrigter Wirkstoffkonzentrationen für den klinischen Krankheitsverlauf genauer zu analysieren und therapeutische Bereiche anhand der Plasmakonzentrationen für die PAH-Medikamente zu definieren.