

Raphael Regis Reinhard

Dr. med.

Analysis of the time-dependence of the drug-drug interaction between the novel antiretroviral drug rilpivirine and the phosphodiesterase-5 inhibitor tadalafil

Fach: Klinische Pharmakologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Walter E. Haefeli

Seit der Entdeckung des humanen Immunodefizienz-Virus (HIV) und den ersten klinisch effektiven Medikamenten wurde das einst tödlich verlaufende erworbene Immundefektsyndrom zu einer beherrschbaren chronischen Erkrankung. Ebenso wie die Zahl an therapeutischen Arzneimitteln kontinuierlich ansteigt, so steigt die Zahl der HIV-assoziierten Langzeitkomplikationen, speziell bei älteren Patienten. Die Zahl an multiresistenten HI-Viren wächst. Der Grund für die Entwicklung bestimmter Resistenzen gegen antiretrovirale Medikamente liegt häufig in der inkompletten antiretroviralen Suppression oder an subtherapeutischen Plasmaspiegeln antiretroviraler Medikamente, verursacht durch mangelnde Compliance oder eine hohe Zahl simultan verabreichter Medikamente. Diese grundlegende Problematik verschärft sich durch klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen. Deshalb ist eine sorgfältige Charakterisierung neu zugelassener antiretroviraler Medikamente im Hinblick auf ihr potentielles Wechselwirkungspotential essenziell, vor allem, wenn in vitro Untersuchungen Hinweise auf mögliche Arzneimittelwechselwirkungen geben.

Die Cytochrom P450 3A-Subfamilie (CYP3A) vereint die grundlegendsten Enzyme, welche am Arzneimittelmetabolismus in Leber und Darm beteiligt sind. CYP3A metabolisiert über 50 % der aktuell vertriebenen Medikamente. Zahlreiche dieser Medikamente agieren in Bezug auf CYP3A als Substrat, Induktor oder Inhibitor, modulieren so die Enzymaktivität und steigern die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Arzneimittelwechselwirkungen.

Rilpivirin ist ein nichtnukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor der zweiten Generation, welcher seit 2012 zur Kombinationstherapie bei therapie-naiven HIV-Erkrankten zugelassen ist. Die genaue Charakterisierung des Arzneimittelwechselwirkungspotenzials von Rilpivirin in vivo ist unvollständig. Des Weiteren mangelt es an klinischen Studien mit Midazolam, dem etablierten Biomarker zur Bestimmung der CYP3A-Aktivität. In vitro-Studien zeigten, dass Rilpivirin einerseits als potenter Inhibitor von CYP3A agiert, andererseits als Induktor der CYP3A-Aktivität über die hohe Affinität gegenüber dem nukleären humanen Pregnane-X-Rezeptor wirkt.

Zwei Drittel der HIV-Patienten klagen über erektile Dysfunktion (ED) und bis zu 0,5 % erkranken zusätzlich an moderater bis schwerer pulmonal-arterieller Hypertonie (PAH),

welche einen schweren fortschreitenden Verlauf mit hoher Krankheitslast und erhöhter Sterblichkeit nehmen kann. Viele dieser Patienten benötigen daher eine Therapie mit Tadalafil einem Phosphodiesterase-5-Hemmer. Daher wurde Tadalafil als CYP3A-Substrat und somit potentieller Angriffspunkt einer Arzneimittelinteraktion für diese Studie ausgewählt. Gleichzeitig wurde die CYP3A-Aktivität mittels einer Mikrodosis Midazolam repetitiv bestimmt.

Diese Arzneimittelwechselwirkungsstudie unterteilte sich in zwei Teile. Im ersten Teil wurde die Zeitabhängigkeit potentieller Effekte von Rilpivirin auf die CYP3A-Aktivität in 6 gesunden Probanden bestimmt. Midazolam-Mikrodosen von 30 µg wurden über den Verlauf von 25 Tagen vor, während und nach der oralen Einnahme von 25 mg Rilpivirin verabreicht und die Midazolamkinetik gemessen.

Im zweiten Teil der Studie wurde der zeitliche Verlauf potentieller Effekte auf die Pharmakokinetik von Tadalafil sowie die CYP3A-Aktivität mittels oral verabreichter Midazolam-Mikrodosen bestimmt. Es wurde hiermit sowohl der akute als auch der chronische Effekt von 25 mg oralem Rilpivirin auf die Pharmakokinetik von 20 mg oral verabreichtem Tadalafil während Einzelgabe und Dauertherapie bestimmt. Die Bestimmung der CYP3A-Aktivität erfolgte ebenfalls mittels oralen Midazolam-Mikrodosen.

Rilpivirin hatte in täglicher therapeutischer Dosierung (25 mg) keinen Einfluss auf die CYP3A-Aktivität. Des Weiteren hatte weder eine Einzelgabe noch die Dauertherapie mit Rilpivirin Einfluss auf die Tadalafilexposition und einzelne und repetitive Tadalafilgaben hatten keinen klinisch relevanten Einfluss auf die CYP3A-Aktivität.

Diese Daten lassen deshalb erwarten, dass eine Kombinationstherapie von Tadalafil und Rilpivirin ohne weitere Dosisanpassungen möglich ist. Dies macht die Pharmakotherapie von HIV-Patienten, welche unter ED oder PAH leiden, einfacher und sicherer.