

Johanna Bollmann

Dr. med.

## **Auswirkung von Essen auf die Pharmakokinetik von verzögert freigesetztem Tacrolimus**

Fach/Einrichtung: Klinische Pharmakologie

Doktorvater: apl. Prof. Dr. med. David Czock

Es ist bekannt, dass die gleichzeitige Einnahme einer fettarmen Mahlzeit die AUC und somit die Bioverfügbarkeit von Prograf<sup>®</sup> reduziert und die gleichzeitige Einnahme einer fettreichen Mahlzeit die AUC sowohl von Prograf<sup>®</sup> als auch von Envarsus<sup>®</sup> reduziert. Der Effekt eines kontinentalen Frühstücks auf Envarsus<sup>®</sup> war bisher unbekannt.

Es wurde untersucht, ob sich der Einfluss eines standardisierten, kontinentalen Frühstücks auf die Pharmakokinetik von verzögert freigesetztem Tacrolimus (Envarsus<sup>®</sup>) vom Einfluss auf ein schnell freisetzendes Tacrolimuspräparat (Prograf<sup>®</sup>) unterscheidet. Aufgrund seiner besonderen Galenik mit einer hauptsächlichen Resorption im Colon war zu vermuten, dass der Effekt eines kontinentalen Frühstücks, wie es scheinbar in unserer Gesellschaft typischerweise konsumiert wird, weniger stark ausgeprägt sein könnte als der Effekt einer fettreichen Mahlzeit. Somit können die Ergebnisse dieser Untersuchung dazu dienen, die Anwendung von Envarsus<sup>®</sup> in Europa sicherer und möglicherweise einfacher zu machen.

Hierzu wurde eine offene, randomisierte, Cross-over-Studie durchgeführt. Insgesamt erhielten 36 Personen, darunter 18 Frauen, Tacrolimus in Einzeldosen zu 5 mg. Zunächst erhielten alle Teilnehmenden Prograf<sup>®</sup> oder Envarsus<sup>®</sup> nach einer 10-stündigen Nüchternperiode und blieben eine weitere Stunde nach Einnahme nüchtern, bis ein standardisiertes, kontinentales Frühstück verabreicht wurde. Diese Phase wurde mit dem jeweils anderen Präparat nach mindestens 14 Tagen Auswaschzeit wiederholt. Darauf folgten zwei Studienphasen, in denen Prograf<sup>®</sup> und Envarsus<sup>®</sup> jeweils gleichzeitig mit einem kontinentalen Frühstück verabreicht wurden. Die Tacrolimuskonzentrationen im Blut wurden nach der Einnahme über einen Zeitraum von 54 Stunden erhoben, wobei die Messungen mittels Flüssigkeitschromatographie-Massenspektrometrie (LC-MS/MS) im Zentrallabor des Universitätsklinikum Heidelberg erfolgten. Zusätzlich wurden in der Auswertung der

CYP3A5-Genotyp (rr776746 Polymorphismus) und der CYP3A4-Phänotyp, welcher mittels einer Midazolam-Mikrodosis eingeschätzt wurde, berücksichtigt.

Für Prograf<sup>®</sup> wurde eine Beeinflussung der Pharmakokinetik von Tacrolimus durch das kontinentale Frühstück beobachtet, wie sie auch aus vorherigen Untersuchungen bekannt und zu erwarten war. Die  $AUC_{0-\infty}$  wurde signifikant um 33 % reduziert. Die Maximalkonzentration wurde, ebenfalls signifikant, um 61 % verringert, während die Zeit bis zum Erreichen der Maximalkonzentration auf das 2,1-fache verlängert wurde. Diese Verlängerung entsprach ebenso einer statistisch signifikanten Beeinträchtigung. Die  $AUC_{0-\infty}$  von Envarsus<sup>®</sup> wurde durch das kontinentale Frühstück ebenfalls signifikant um 21 % reduziert. Die Maximalkonzentration von Envarsus<sup>®</sup> wurde nichtsignifikant um 13 % reduziert, während die Zeit bis zum Erreichen der Maximalkonzentration unverändert blieb.

Unter den Teilnehmenden trugen vier Personen zumindest ein funktionelles CYP3A5\*1-Allel und galten somit als Expressoren. Es konnte keine Auswirkung des CYP3A5-Genotyps oder des CYP3A4-Phänotyps auf das Ausmaß der beobachteten Veränderungen festgestellt werden.

Eine statistisch signifikante Korrelation zwischen einem der Bestandteile des kontinentalen Frühstücks oder dem Brennwert und den Ratios der pharmakokinetischen Parameter von der Einnahme mit kontinentalem Frühstück gegenüber der Einnahme ohne kontinentales Frühstück konnte nicht festgestellt werden.

Während der gesamten Studiendauer wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei den Studienteilnehmern und -teilnehmerinnen festgestellt. Von den insgesamt 53 leichten und mittleren unerwünschten Ereignissen wurden 12 als möglicherweise oder sicher in Zusammenhang mit der Einnahme der Studienmedikation stehend eingeschätzt. Von diesen unerwünschten Ereignissen heilten alle während des Beobachtungszeitraums im Rahmen der Studie vollständig und ohne Residuen aus.

Die  $AUC_{0-\infty}$  wurde also bei beiden Präparaten durch das kontinentale Frühstück verringert, während nur für Prograf<sup>®</sup> ein signifikanter Effekt auf die Maximalkonzentration und die Zeit bis zum Erreichen der Maximalkonzentration zu beobachten war. Dabei war der Effekt des kontinentalen Frühstücks auf Envarsus<sup>®</sup> deutlich geringer als der bisher bekannte Effekt einer fettreichen Mahlzeit. Somit ist die Hauptfrage der Studie, ob der Effekt eines kontinentalen Frühstücks auf die beiden untersuchten Tacrolimus-Präparate unterschiedlich ausgeprägt ist, bejahend zu beantworten.

Auch weiterhin sollte Envarsus<sup>®</sup> nicht wechselnd mit und ohne Nahrung eingenommen werden. Es ist jedoch denkbar, dass Envarsus<sup>®</sup>, aufgrund des geringen Einflusses auf die Maximalkonzentration und die Zeit bis zum Erreichen der Maximalkonzentration, bei regelmäßiger Einnahme mit einer Mahlzeit möglicherweise eine geringere Variabilität zeigt, sodass eine regelmäßige Einnahme mit einer Mahlzeit eventuell möglich ist. Dies entspricht jedoch weiterhin nicht den Einnahmeempfehlungen und erfordert zunächst weitere klinische Prüfungen.