

Brit Silja Rohr

Dr. med.

## **Untersuchung der pharmakokinetischen Interaktionen zwischen Azolfungistatika und drei gleichzeitig verabreichten mikrodosierten Faktor Xa Inhibitoren**

Fach/Einrichtung: Klinische Pharmakologie

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

Die Kenntnis von Arzneimittelinteraktionen ist von enormer klinischer Relevanz. Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban werden als direkte orale Faktor Xa Inhibitoren sehr häufig zur Prophylaxe und Therapie von thrombotischen Ereignissen eingesetzt. So wurden in Deutschland im Jahr 2018 laut dem Arzneiverordnungs-Report 2019 schätzungsweise 200 Millionen definierte Tagesdosen Rivaroxaban und Apixaban an gesetzlich Krankenversicherte verordnet. Die drei Faktor Xa Inhibitoren sind Substrate der Arzneimittel-Transportproteine P-Glykoprotein (P-gp) und Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) und werden in unterschiedlichem Ausmaß über Isoenzyme des Cytochrom P450 Systems (CYPs) metabolisiert. Entsprechend ist von einem unterschiedlichen Interaktionsprofil auszugehen. Interaktionsstudien mit diesen drei Substanzen wurden erst in begrenztem Maße und meist nur im Rahmen der behördlichen Zulassung durchgeführt. Daraus hervorgehend wird die gleichzeitige Verabreichung von Apixaban oder Rivaroxaban mit Ketoconazol, einem Azolfungistatikum und etabliertem CYP3A und P-gp Inhibitor, nicht empfohlen, während im Fall von Edoxaban eine Dosisreduktion angeraten wird. Die gemeinsame Anwendung mit einer anderen Substanz aus der Arzneistoffklasse der systemischen Azolfungistatika, die sich durch ein unterschiedliches Interaktionspotential mit bestimmten CYPs und Arzneimittel-Transportproteinen auszeichnet, wurde bisher nur unzureichend untersucht.

Daher wurde in der vorliegenden Arbeit erstmalig eine systematische Interaktionsstudie mit der Substanzklasse der systemischen Azolfungistatika als „Tätersubstanzen“ (Perpetratoren) und den drei Faktor Xa Inhibitoren als „Opfersubstanzen“ (Victim Drugs) durchgeführt.

Das Vorgehen erfolgte hierbei als siebenteilige, offene und randomisierte Studie: Zwölf gesunden Probanden wurde ein standardisierter mikrodosierter Arzneimittelcocktail, gemeinsam mit einem studienteilspezifischen Azolfungistatikum in sechs Studienteilen verabreicht. In einem weiteren siebten Studienteil wurden die unbeeinflussten Basiswerte des mikrodosierten Arzneimittelcocktails bestimmt. Der verabreichte Arzneimittelcocktail bestand

neben den drei mikrodosierten Faktor Xa Inhibitoren (25µg Apixaban, 50µg Edoxaban und 25µg Rivaroxaban) aus Indexsubstanzen, um die gleichzeitige Beeinflussung der Aktivität von Arzneimittel-metabolisierenden CYPs zu untersuchen. Hierfür wurden 10µg Midazolam, 50µg Yohimbin, 100µg Chlorzoxazon und 100µg Esomeprazol als orale Lösungen zur Ermittlung der CYP3A, CYP2D6, CYP2E1 und CYP2C19 Aktivität verabreicht. Die Azolfungistatika wurden oral mit mindestens sechstägigem Abstand zueinander, entsprechend der vom Hersteller empfohlenen Startdosis (zweimalig 200mg Itraconazol, 400mg Voriconazol, 300mg Posaconazol sowie dreimalig 200mg Isavuconazol) und im Fall von Ketoconazol und Fluconazol als 400mg Einzeldosis verabreicht. Die Exposition erfolgte dabei nur über einen Tag und nur eine Stunde nach Erstdosis des jeweiligen studienteilspezifischen Azolfungistatikums wurden die mikrodosierten Victim Drugs verabreicht. Die Quantifizierung der Arzneimittelkonzentrationen in Blutplasma und Urin erfolgte mittels hochsensitiver Messmethoden (Ultrahochleistungs-Flüssigkeitschromatographie gekoppelt mit Tandem-Massenspektrometrie). Pharmakokinetische Parameter wurden berechnet, statistisch ausgewertet (einfaktorielle Varianzanalyse mit wiederholter Messung; Korrelationsanalyse) und analysiert.

Es zeigte sich hierbei unter dem Einfluss von Posaconazol und Ketoconazol eine 1.6fache Steigerung der Exposition von Apixaban, welches über verschiedene CYPs metabolisiert wird und Substrat von P-gp und BCRP ist. Edoxaban wurde am stärksten von Ketoconazol, Posaconazol und Itraconazol durch inhibitorische Komponenten auf P-gp bzw. BCRP beeinflusst, wohingegen sich durch reine CYP3A Inhibition von Fluconazol und Voriconazol kein relevanter Einfluss auf die Pharmakokinetik von Edoxaban beobachten ließ. Posaconazol führte wie Ketoconazol zu einer Verdoppelung der Fläche unter der Konzentrationszeitkurve (AUC) von Edoxaban, daher liegt die Vermutung einer starken P-gp bzw. BCRP Inhibition durch Posaconazol nahe. Dies wurde jedoch bislang in vivo noch nicht untersucht. Durch den starken CYP3A inhibierenden Effekt von Ketoconazol und zusätzlichen inhibitorischen Effekten auf CYP2J2, P-gp und BCRP, erhöhte sich die AUC von Rivaroxaban um mehr als das Doppelte. Der Einfluss der anderen fünf Azolfungistatika auf Rivaroxaban war dagegen deutlich schwächer ausgeprägt.

Außerdem zeigte sich unter Einfluss jedes Azolfungistatikums eine in unterschiedlichem Ausmaß signifikant verringerte metabolische Clearance von Midazolam, als Surrogatparameter für die CYP3A Aktivität. Durch Verwendung einer Einzeldosis Fluconazol eine Stunde vor Midazolamgabe konnte bereits die nach mehrfacher Verabreichung bekannte, moderate

CYP3A Inhibition beobachtet werden. Desgleichen zeigte sich eine starke CYP3A Inhibition durch Ketoconazol. Mit diesem Ansatz könnte zukünftig, ressourcensparend und unter Risikominimierung für unerwünschte Ereignisse, der Einfluss eines moderaten bzw. starken CYP3A Inhibitors auf weitere Victim Drugs untersucht werden.

Ferner zeigte sich, dass keines der sechs Azolfungistatika signifikant die scheinbare orale Clearance von Yohimbin, als Surrogatparameter für die CYP2D6 Aktivität, veränderte. Eine Beeinflussung der CYP2D6 Aktivität durch eines der sechs Azolfungistatika erscheint daher unwahrscheinlich.

Zusammenfassend konnten aus den hier beobachteten, unterschiedlichen Interaktionsprofilen der einzelnen Azolfungistatika mit den einzelnen Faktor Xa Inhibitoren weitere Erkenntnisse bezüglich zugrundeliegender Interaktionsmechanismen sowie Handlungsempfehlungen hinsichtlich der zukünftigen, gemeinsamen Anwendung abgeleitet werden. Damit kann längerfristig zu einer optimierten Arzneimitteltherapie beitragen werden. Das erstmals verwendete, innovative Studiendesign ist ein vielversprechendes neues Studienkonzept für Interaktionsstudien, da eine Vielzahl von Erkenntnissen generiert werden kann, die sonst nur durch mehrere Studien mit größerem Aufwand und mehr Studienteilnehmern erhoben werden können.