

Vanessa Lingxiao Zhu

Dr. med.

## **Untersuchung der Arzneimittelinteraktion zwischen Bulevirtid, einem Hepatitis B und D Entry-Inhibitor und dem OATP-Substrat Pravastatin**

Fach/Einrichtung: Klinische Pharmakologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Gerd Mikus

Weltweit leiden etwa 296 Millionen Menschen an einer chronischen Hepatitis B, einer potenziell lebensbedrohlichen Leberinfektion. Zu noch gravierenderen Folgen führt die gleichzeitige Infektion mit dem Hepatitis-D-Virus, welche bei bis zu 13 % der Patient\*innen mit chronischer Hepatitis B vorkommt. Die bisherigen Therapien sind nicht zufriedenstellend und führen selten zur Heilung. Bulevirtid gehört als sogenannter Entry-Inhibitor zum ersten Vertreter einer neuen antiviralen Arzneimittelklasse zur Behandlung von Patient\*innen mit chronischer Hepatitis B und D. Das vom Hepatitis B-L-Protein abgeleitete Lipopeptid hemmt den Rezeptor Natrium-Taurocholat-Cotransporter (NTCP), einen physiologischen Gallensäuretransporter, über den das Virus in die Hepatozyten gelangt. *In vitro* Studien zeigten eine zusätzliche Bulevirtid-vermittelte Hemmung des hauptsächlich an der basolateralen Membran der Hepatozyten befindlichen Transporters Organic Anion Transporting Polypeptide 1B1 (OATP1B1). Dieser ist an der hepatischen Aufnahme von sowohl endogenen Substanzen als auch zahlreichen Xenobiotika beteiligt. Pravastatin, ein 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase-Hemmer, gilt nach Richtlinien der Food and Drug Administration für Arzneimittelinteraktionsstudien als Markersubstrat von OATP1B1 und kann verwendet werden, um eine mögliche *in vivo* Hemmung dieses Transporters durch Bulevirtid zu untersuchen.

Im Rahmen einer monozentrischen, einarmigen Phase-I-Studie wurde an 19 gesunden Freiwilligen der Effekt von Bulevirtid auf die Pharmakokinetik von Pravastatin untersucht. Zusätzlich wurden die Plasmagallensäuren und die Cytochrom P450 3A Aktivität unter der gegebenen Medikation sowie der Einfluss genetischer Polymorphismen evaluiert. Dabei wurde zunächst die Kinetik einer 40 mg Einzeldosis Pravastatin, von zweimal täglich subkutan verabreichtem Bulevirtid (5 mg) im Steady-State und die der Cytochrom P450 3A Aktivität mithilfe von mikrodosiertem Midazolam bestimmt. Anschließend erfolgte die Kinetik von

Pravastatin im Bulevirtid Steady-State. Plasmaproben wurden gewonnen, um die Konzentrationen von Bulevirtid, Pravastatin, Midazolam und den Gallensäuren zu ermitteln.

Die gleichzeitige Gabe von Bulevirtid im Steady-State führte zu einer 1.32-fachen Erhöhung des geometrischen Mittels der Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve von Null bis unendlich ( $AUC_{0-\infty}$ ) von Pravastatin ( $p = 0.03$ ). Pravastatin zeigte keinen Effekt auf die Pharmakokinetik von Bulevirtid. Sowohl das geometrische Mittel der  $AUC_{0-12}$  der Gesamt-, glycin- und taurinkonjugierten als auch das der unkonjugierten Gallensäuren stieg nach wiederholter Bulevirtid-Gabe signifikant auf das 35.2-, 38.0-, 61.5- bzw. 3.62-fache des jeweiligen Ausgangswertes. Ein leichter signifikanter Anstieg der geschätzten metabolischen Clearance von Midazolam auf 110 % bzw. 117 % ergab sich jeweils nach alleiniger Gabe von Pravastatin und während Komedikation von Bulevirtid und Pravastatin im Vergleich zur Baseline, nicht aber während alleiniger Bulevirtid-Therapie. Es traten 44 transiente, überwiegend milde unerwünschte Ereignisse auf, bei denen ein Zusammenhang mit der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden konnte.

Die Ergebnisse dieser Interaktionsstudie zeigten eine Bulevirtid-vermittelte *in vivo* Hemmung des Transporters OATP1B1, welche zur AUC-Erhöhung des OATP1B1-Markersubstrats Pravastatin führte. Die Erhöhung ist jedoch so gering, dass keine klinische Relevanz dieser Hemmung für OATP1B1-Substrate zu erwarten ist. Die Kenntnis über diesen Wirkmechanismus von Bulevirtid spielt eine bedeutende Rolle für zukünftig mit Bulevirtid behandelte Patient\*innen mit chronischer Hepatitis B und D, die aufgrund von Komplikationen oder Komorbiditäten zusätzliche Arzneimittel einnehmen. Die Anwendung von OATP1B1-Substraten als Komedikation scheint nach dieser Studie in sicherer Weise möglich zu sein.