

Christian Ott

Dr. med.

Auswirkung der Darreichungsform auf das Ausmaß der Wechselwirkung zwischen Voriconazol und Tacrolimus

Fach/Einrichtung: Klinische Pharmakologie

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

In der vorliegenden Studie wurde die Auswirkung der Darreichungsform von Tacrolimus auf das Ausmaß der Wechselwirkung zwischen Voriconazol und Tacrolimus untersucht. Tacrolimus ist ein Immunsuppressivum mit einer engen therapeutischen Breite, das durch Metabolismus als Substrat der Isozyme Cytochrom P450 3A4 und 3A5 und zu einem Teil durch das P-Glykoprotein aus dem Körper entfernt wird. Die Tacrolimus-Exposition kann durch starke Cytochrom P450 3A - und P-Glykoprotein-Inhibitoren, wie Voriconazol, erheblich zunehmen und durch eine konsekutiv erhöhte systemische Bioverfügbarkeit und reduzierte Tacrolimus-Clearance zu einer 4-6-fachen Steigerung der Tacrolimuskonzentration führen. Die intestinal metabolisierenden Enzyme liegen im Dünndarm in hohen Konzentrationen vor und nehmen in ihrer Konzentration in den distaleren Abschnitten ab, sodass sie im Colon nicht relevant vorliegen. Folglich könnte der Einfluss auf die Pharmakokinetik der verzögert freisetzenden Darreichungsform des Tacrolimus-Präparats Envarsus[®], das durch seine veränderte Galenik den Wirkstoff im gesamten Gastrointestinaltrakt und hauptsächlich im Colon freisetzt, geringer von CYP3A-Inhibition betroffen sein als die der konventionellen, direkt freisetzenden Darreichungsform von Prograf[®], das zum größten Teil im Dünndarm aufgenommen wird.

Das Ziel der Studie war herauszufinden, ob die Inhibition durch Voriconazol bei Envarsus[®] geringer ausgeprägt ist als bei Prograf[®].

In einer randomisierten Cross-over-Phase-I-Studie wurden 18 gesunde männliche Freiwillige eingeschlossen und einer Behandlungssequenz zugeteilt, bei der 3 mg von Prograf[®] oder Envarsus[®] jeweils allein und in Kombination mit Voriconazol verabreicht wurden. Die Gabe des Voriconazols erfolgte initial als Aufsättigungsdosis und über die restliche Zeit der Erfassung der Tacrolimuskonzentration als Erhaltungsdosis. Die Blutkonzentrationen wurden über 54 Stunden untersucht, wobei in den beiden Phasen unter Inhibition mit Voriconazol eine zusätzliche Messung nach 72 Stunden erfolgte.

Die Untersuchung der Blutkonzentrations-Zeitkurven zeigte, dass Voriconazol die sofort freisetzende Darreichungsform wesentlich stärker beeinflusst als das verzögert freisetzende Präparat. Die Erhöhungen der durchschnittlichen Tacrolimus-Exposition und der maximalen Konzentration bei Gabe von Voriconazol waren bei Envarsus[®] signifikant geringer als bei Prograf[®] (Tacrolimus-Exposition: 2,62-fach vs. 6,02-fach, $P < 0,001$; maximale Konzentration 2,02-fach vs. 2,7-fach, $P = 0,026$). Die individuelle Variabilität der Zunahme unter Inhibition beim verzögert freigesetzten Tacrolimus beträgt

im Minimum das 1,6-Fache und im Maximum das 4,8-Fache der Tacrolimus-Baseline-Konzentration und ist damit wesentlich geringer als beim konventionellen Tacrolimus (1,8- bis 19-fach).

Bei Berechnung des Effektes einer empirischen Dosisanpassung für Tacrolimus unter Voriconazol-Therapie (Prograf[®]: $1/6,02 = 16,6\%$, Envarsus[®]: $1/2,62 = 38,2\%$) war die vorhergesagte relative Änderung der Exposition bei Envarsus[®] geringer als bei Prograf[®] (0,6- bis 1,8-fach bei Envarsus[®] vs. 0,3 bis 3,1-fach bei Prograf[®]).

Es erfolgten weitere Untersuchungen des *CYP3A5*-Genotyps (rr776746 Polymorphismus): In der Studie hatten sechs Probanden ein *CYP3A5*1*-Allel und wurden entsprechend als *CYP3A5*-Expressoren definiert. Eine relevante Auswirkung des *CYP3A5*-Genotyps auf das Ausmaß der Wechselwirkung zwischen Voriconazol und Tacrolimus konnte bei vorliegender kleiner Subgruppe (n = 6) nicht festgestellt werden.

Die Untersuchung des *CYP3A4*-Phänotyps, der mittels einer Midazolam-Mikrodosis bestimmt wurde, bestätigte die gleichsame Aktivität in den Phasen unter Inhibition, sodass Schwankungen im *CYP3A4*-Phänotyp für die beobachteten Unterschiede im Ausmaß der Wechselwirkung kein Faktor sein konnten. Der *CYP3A4*-Phänotyp korrelierte unabhängig der Darreichungsform von Tacrolimus eng mit der Tacrolimus-Exposition und in einer weiteren Analyse zeigte der *CYP3A4*-Baseline-Phänotyp keinen Zusammenhang mit dem Ausmaß der Wechselwirkung. Zudem wurde die Voriconazol-Exposition untersucht, die in beiden Phasen vergleichbar war, sodass die Tacrolimus-Präparate unter gleichen Bedingungen inhibiert wurden und die Voriconazol-Exposition somit kein relevanter Faktor für die Unterschiede in der Wechselwirkung war.

Schlussfolgernd ist das verzögert freigesetzte Tacrolimus weniger empfindlich für Arzneimittelwechselwirkungen mit dem starken *CYP3A*-Inhibitor Voriconazol als das direkt freisetzende Präparat, wobei die Effekte auf die Tacrolimus-Exposition wesentlich schwächer sind und mit einer geringeren Variabilität einhergehen. Bei Nutzung empirischer Dosisanpassungen sind gemäß den vorliegenden Studienergebnissen geringere Abweichungen bei Envarsus[®] zu erwarten. Entsprechend könnten Dosisempfehlungen für das verzögert freigesetzte Tacrolimus bei gleichzeitiger Einnahme von starken *CYP3A*-Inhibitoren möglich sein, während ein Therapeutisches Drug Monitoring jedoch weiterhin benötigt wäre.

In der vorliegenden klinischen Studie wurde erstmals die Beeinflussung einer Medikamenteninteraktion durch die Darreichungsform des inhibierten Medikaments aufgezeigt. Insgesamt ist in Anbetracht von Arzneimittelwechselwirkungen mit *CYP3A*-Inhibitoren die Darreichungsform des potenziell inhibierten Medikaments bei oraler Verabreichung zu berücksichtigen. Dieser Effekt kann womöglich auf weitere *CYP3A*-Inhibitoren wie beispielsweise Clarithromycin, Itraconazol und Diltiazem übertragen und entsprechend bei der Dosis bzw. der Darreichungsform des Tacrolimus-Präparats berücksichtigt werden. Somit lässt sich abschließend feststellen, dass die Darreichungsform des inhibierten Medikaments eine relevante Rolle in Arzneimittelinteraktionen spielen kann und in der medikamentösen Behandlung zur Gewährleistung der Sicherheit und Wirksamkeit der Therapie in den Fokus zu setzen ist.