

Antonia Brings
Dr. med.

Effekte von Ciclosporin und dessen Kombination mit Fluconazol auf die Pharmakokinetik von Rivaroxaban

Fach/Einrichtung: Klinische Pharmakologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. David Czock

In zahlreichen Studien wurde die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Rivaroxaban, einem Faktor-Xa-Inhibitor, bereits während der Arzneimittelentwicklung untersucht. Die erhobenen Daten wurden mit Daten aus beispielhaften Arzneimittelwechselwirkungsstudien ergänzt, jedoch längst nicht komplettiert. Rivaroxaban ist zunächst nicht im klassischen Sinne der Gefahr einer Arzneimittelwechselwirkung ausgesetzt, da es multiple Stoffwechsel- und Eliminationswege hat. Die hierbei zuständigen Transporter und Stoffwechsellzyme sind P-Glykoprotein, Breast Cancer Resistance Protein, Cytochrom P-450 3A4, 3A5 und 2J2. Somit hat eine zusätzliche Therapie mit einem Arzneimittel, welches nur Einfluss auf einen dieser Wege ausübt, laut aktueller Studienlage keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Konzentration von Rivaroxaban im Körper und den damit verbundenen Risiken für Nebenwirkungen. Wird jedoch eine Kombinationstherapie mit Arzneimitteln durchgeführt, welche unterschiedliche Stoffwechsel- und Eliminationswege von Rivaroxaban beeinflussen, wie in dieser Studie experimentell durchgeführt, kann dies zu einem potenziell klinisch relevanten Anstieg der Konzentration von Rivaroxaban führen.

Ciclosporin, ein Immunsuppressivum, welches häufig nach solider Organtransplantation und bei rheumatologischen Erkrankungen eingesetzt wird, interagiert mit einer Vielzahl von Arzneimitteltransportern wie P-Glykoprotein, Breast Cancer Resistance Protein und manchen Organo-Anion-Transportern und vermutlich nur in geringem Maße mit dem Enzym Cytochrom P-450 3A4. Die Auswirkung von Ciclosporin auf Rivaroxaban wurde bisher nicht untersucht. Fluconazol, ein Antimykotikum und moderater Inhibitor der CYP-Enzym-Familie 3A, wurde bereits in Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit Rivaroxaban untersucht, jedoch nicht in Kombination mit Ciclosporin.

Während der Verabreichung von Ciclosporin kam es zu einem Anstieg der mittleren Exposition von Rivaroxaban um 47 % und einem Anstieg des Konzentrationsmaximums um 102 %. Die Kombination von Ciclosporin und Fluconazol hob die Exposition von Rivaroxaban um 86 % signifikant stärker an und das Konzentrationsmaximum um 115 %. Die gemeinsame Verabreichung der zwei Modulatoren Ciclosporin und Fluconazol führte zu einem signifikant größeren Effekt auf die Pharmakokinetik des Arzneimittels Rivaroxaban als jeder einzelne Modulator für sich allein.

Parameter der Ciclosporin-Exposition und Fluconazol-Exposition zeigten keine oder nur gering ausgeprägte Zusammenhänge mit der Pharmakokinetik von Rivaroxaban bzw. dem Ausmaß der Wechselwirkung mit Ciclosporin und/oder Fluconazol. Das Geschlecht und der Cytochrom P-450 3A5-Genotyp zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Rivaroxaban.

Zwischen Cytochrom P-450 3A4-Phänotyp (gemessen mit einer Midazolam-Mikrodosis) und Rivaroxaban-Clearance zeigte sich eine signifikante Korrelation. Demnach erscheinen Rückschlüsse vom Cytochrom P450 3A4-Phänotyp auf die Rivaroxaban-Exposition in Patienten*innen möglich.

Die Gerinnungsparameter International Normalized Ratio und die aktivierte partielle Thromboplastinzeit zeigten unter der Einnahme von Ciclosporin und somit ansteigenden Rivaroxaban-Konzentrationen einen signifikanten Anstieg beim Vergleich der Werte vier Stunden nach Einnahme von Rivaroxaban. Mit zusätzlicher Einnahme von Fluconazol zeigte sich kein signifikanter Anstieg im Vergleich mit der Ciclosporin-Phase. Der Effekt auf die Gerinnungsparameter nahm jedoch bei hohen Rivaroxaban-Konzentrationen kontinuierlich zu, eine Sättigung der Effekte konnte nicht festgestellt werden.

Der Einfluss von hochdosiertem Fluconazol (400 mg pro Tag) auf Ciclosporin entsprach dem bekannten Einfluss von Fluconazol 200 mg pro Tag. Demnach ist bei Anwendung von hochdosiertem Fluconazol in Patienten*innen, die mit Ciclosporin behandelt werden, kein gesondertes Vorgehen im Vergleich zur Anwendung von 200 mg Fluconazol pro Tag erforderlich.

Abschließend ist festzustellen: Die Verwendung sowohl von Arzneimitteln, welche Einfluss auf gleich mehrere Stoffwechsel- und Eliminationswege eines anderen Arzneimittels haben, als auch die simultane Anwendung von mehreren Arzneimitteln, welche Einfluss auf einzelne, jedoch unterschiedliche Stoffwechsel- und Eliminationswege eines anderen Arzneimittels haben, sollte mit Vorsicht erfolgen.