

Anna Teegelbekkers
Dr. med.

Einfluss der Darreichungsform von Tacrolimus auf das Ausmaß der pharmakokinetischen Interaktion mit Johanniskraut

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

Tacrolimus ist ein Arzneimittel mit einer geringen therapeutischen Breite. Während eine Unterexposition zur akuten Organabstoßung führen kann, ist eine Überexposition mit einem häufigeren Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen assoziiert. Die Tacrolimus-Exposition zeigt eine ausgeprägte intraindividuelle Variabilität und wird durch Arzneimittelinteraktionen mit Inhibitoren und Induktoren beeinflusst. Für Tacrolimus liegen verschiedene Darreichungsformen vor, die in unterschiedlichen Abschnitten des Magen-Darm-Trakts absorbiert werden. Für die Interaktion von Tacrolimus mit dem Inhibitor Voriconazol konnte ein signifikant geringerer Einfluss auf die Pharmakokinetik der retardiert freisetzenden Darreichungsform Envarsus® als auf die schnell freisetzende Darreichungsform Prograf® festgestellt werden. Der Einfluss der Tacrolimus-Darreichungsform auf die Interaktion mit einem Induktor wurde bisher noch nicht untersucht. Das primäre Ziel dieser Klinischen Prüfung war es daher herauszufinden, ob die Pharmakokinetik von Envarsus® signifikant geringer durch die Wechselwirkung mit Johanniskraut, einem Induktor von CYP3A4 und dem P-Glykoprotein, beeinflusst wird als die von Prograf®. Als explorative Studienziele sollten zusätzlich der Einfluss des *CYP3A5 rs776746*-Polymorphismus und der CYP3A4-Aktivität auf die Interaktion untersucht werden.

Dafür wurde eine offene, randomisierte Klinische Prüfung im Cross-over Design durchgeführt. Die 18 gesunden Freiwilligen, darunter 8 Probandinnen, erhielten in insgesamt 4 Studienphasen abwechselnd Prograf® bzw. Envarsus® jeweils als Einmaldosis von 5 mg. Insgesamt 7 der gesunden Freiwilligen hatten einen *CYP3A5**1/*3-Genotyp und zählten somit zu den Expressoren. Zwischen den Studienphasen lag jeweils eine Auswaschzeit von mindestens 14 Tagen. Die Tacrolimus-Konzentrationen wurden nach der Verabreichung von Tacrolimus über 72 Stunden aus Vollblutproben bestimmt. An den Studientagen wurde zusätzlich eine Mikrodosis Midazolam verabreicht, um die CYP3A4-Aktivität zu bestimmen. In der dritten und vierten Studienphase wurde die Interaktion mit Johanniskraut untersucht. Dafür mussten die gesunden Freiwilligen 11 Tage vor dem Studientag mit einer Johanniskraut-Einnahme von 3 x 300 mg täglich starten und diese nach dem Studientag noch für 3 weitere Tage weiterführen. Die Johanniskraut-Einnahme wurde durch die Proband:innen in einem Tagebuch dokumentiert.

Durch die gleichzeitige Verabreichung von Johanniskraut wurde die $AUC_{0-\infty}$ (Area under the curve) von Prograf® um 27 % und die von Envarsus® um 33 % verringert. Bei C_{max} (Maximalkonzentration) kam es zu einer Reduktion von 39 % bei Prograf® und von 32 % bei Envarsus®. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Änderungen im Vergleich der beiden Darreichungsformen. Die Pharmakokinetik von Envarsus® wurde demnach nicht signifikant geringer durch die Johanniskraut-Induktion beeinflusst als die von Prograf®.

Es traten im gesamten Studienzeitraum keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf und alle der 24 erfassten unerwünschten Ereignisse, von denen bei 7 ein Zusammenhang mit der Studienmedikation als „möglich“ oder „wahrscheinlich“ eingestuft wurde, waren innerhalb des Studienzeitraums vollständig reversibel.

Als exploratives Studienergebnis zeigte sich bei Individuen mit einer höheren Baseline-Metabolisierungskapazität ein geringerer Einfluss der Arzneimittelinteraktion mit Johanniskraut. In der Gruppe der CYP3A5-Expressoren wurde die Tacrolimus-AUC_{0-∞} im Mittel um 17 % reduziert, bei den Nicht-Expressoren um 37 %. Des Weiteren zeigten Individuen mit einer höheren CYP3A4-Baseline-Aktivität einen geringeren Einfluss von Johanniskraut auf die Tacrolimus-Pharmakokinetik.

Da Envarsus v. a. im Kolon absorbiert wird, lässt sich basierend auf den Studienergebnissen vermuten, dass durch die Induktion in diesem Darmabschnitt eine relevante Steigerung der Expression von metabolisierenden Enzymen und/oder Arzneistofftransportern resultiert. Dabei könnte eventuell ein Synergismus zwischen CYP3A4 und dem P-Glykoprotein eine Rolle spielen. Eine andere Hypothese ist, dass Tacrolimus durch den Efflux-Transport über das P-Glykoprotein verstärkt dem im Kolon vorhandenen mikrobiellen Metabolismus zugeführt wird. Für eine geringere Wechselwirkung durch Induktion in Individuen mit einer höheren Baseline-Metabolisierungskapazität gibt es verschiedene Erklärungsansätze. Bei CYP3A5-Expressoren tragen CYP3A4 und CYP3A5 etwa zu gleichen Teilen zum Tacrolimus-Metabolismus bei. Durch eine CYP3A4-Induktion könnte es daher bei Nicht-Expressoren möglicherweise zu einer ausgeprägteren relativen Steigerung als bei Expressoren kommen. Bei CYP3A4 könnte eventuell die Aktivität bei Individuen mit einer höheren Baseline-Aktivität ein Plateau erreichen, so dass eine weitere Steigerung durch Induktion begrenzt ist. Eine weitere Hypothese könnte ein prä-systemischer Metabolismus von Hyperforin, der induktiven Komponente des Johanniskraut-Extrakts, durch CYP3A5 und/oder CYP3A4 sein, der die Induktion abschwächt. Für die Klärung der zugrunde liegenden Mechanismen sind jedoch weitere klinische Studien notwendig.

Zusammenfassend konnte in der Interaktion von Tacrolimus mit dem Induktor Johanniskraut kein signifikant geringerer Einfluss auf die Pharmakokinetik der retardiert freisetzenden Darreichungsform festgestellt werden. Als Schlussfolgerung sollte auch bei Envarsus® im klinischen Alltag ein konsequentes Therapeutisches Drug Monitoring durchgeführt werden und Patient:innen für Arzneimittelinteraktionen auch mit frei verkäuflichen Präparaten sensibilisiert werden. Perspektivisch könnten Individuen mit einer höheren Baseline-Metabolisierungskapazität durch Genotypisierung bereits vor der Organtransplantation identifiziert werden und dies für die initiale Dosisfindung, Dosisanpassungen und bei der gleichzeitigen Verabreichung induzierender Arzneimittel berücksichtigt werden.