

# Analyse von CYP450-Wechselwirkungen: kleiner Aufwand, große Wirkung

## Das Interaktionspotenzial der Hepatitis-C-Therapeutika (DAA)

Holger Petri, Bad Wildungen\*

**In der Behandlung der chronischen Hepatitis C werden in erster Linie Fixkombinationen direkt antiviraler Agenzien (DAA) angewandt. Neben dem Abbau durch Cytochrom-P450-(CYP-)Enzyme sind pharmakokinetische Wechselwirkungen über Arzneimitteltransporter von klinischer Relevanz. In der Interaktionstabelle (Tab. 1) wird das Verhalten der DAA zu den CYP-Enzymen dargestellt.**

Psychopharmakotherapie 2019;26:303–6.

Zur Behandlung der chronischen Hepatitis C werden in Deutschland koformulierte und fixdosierte Regime angewandt, die verschiedene Angriffspunkte über sogenannte nichtstrukturelle Proteine (NS) auf die Virusreplikation haben [6]. RNA-abhängige RNA-Polymeraseinhibitoren werden intrazellulär durch zelluläre Kinasen phosphoryliert, binden als Triphosphat im aktiven Zentrum der HCV-spezifischen NS5B-Polymerase und bewirken einen Kettenabbruch der wachsenden viralen RNA. Die generischen Namen der HCV-Polymeraseinhibitoren enden auf „-buvir“.

Proteaseinhibitoren sind gegen die HCV-NS3/4A-Serinprotease (Spaltung des HCV-Polyproteins) gerichtet, ihre generischen Namen enden auf „-previr“.

Das HCV-NS5A-Protein ist an der HCV-Replikation und an der Modulation von zellulären Funktionen beteiligt. Verschiedene NS5A-Inhibitoren wurden entwickelt, ihre generischen Namen enden auf „-asvir“. In **Abbildung 1** sind der Replikationszyklus des Hepatitis-C-Virus und die Angriffspunkte der antiviralen Arzneimittel dargestellt.

Die Erfolgsquoten für eine dauerhafte Viruseradikation („sustained virologic response“ [SVR]) liegen seit Einführung der direkt antiviral wirksamen Arzneistoffe („direct antiviral agents“ [DAA]) bei über 95% und sind als Interferon-freies Therapiekonzept sehr gut verträglich [11].

Als einziger zurzeit verfügbarer nukleotidischer NS5B-Polymeraseinhibitor ist Sofosbuvir (SOF) in drei Kombinationsarzneimitteln enthalten. Sofosbuvir wird CYP-unabhängig metabolisiert. Seine pharmakokinetischen Wechselwirkungsrisiken beruhen darauf, dass durch Induktion des intestinalen Arzneimitteltransporters P-Glykoprotein (P-gp) seine sys-

temische Bioverfügbarkeit deutlich reduziert wird. So sank durch Rifampicin als P-gp-Induktor die AUC (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve) von Sofosbuvir um 72%. Als Substrat des organic anion-transporting polypeptide (OATP) 1B1 führt die Hemmung durch Ciclosporin, einem starken OATP1B1-Inhibitor, zu einer 4,5-fachen Erhöhung der AUC. Dies ist aufgrund der guten Verträglichkeit jedoch ohne klinische Relevanz [8].

### Sofosbuvir(SOF)-haltige Fixkombinationen Ledipasvir

Mit dem NS5A-Inhibitor Ledipasvir (LPV) wurde die erste Sofosbuvir-haltige Fixkombination zugelassen. Wie Sofosbuvir wird die systemische Aufnahme von Ledipasvir durch intestinale P-gp-Induktion beeinträchtigt. Rifampicin verringerte die Exposition von Ledipasvir um die Hälfte. Starke P-gp-Induktoren sind unter SOF/LPV-Therapie kontraindiziert und mittelstarke werden nicht empfohlen. Als Inhibitor des Effluxtransporters BCRP (Breast cancer resistance protein) erhöhte Ledipasvir die systemische Verfügbarkeit des HMG-CoA-Reduktasehemmers Rosuvastatin, einem BCRP-Testsubstrat, um das 8-Fache. Rosuvastatin ist daher unter einer Ledipasvir-Therapie kontraindiziert. CYP-Wechselwirkungen sind nicht zu erwarten [2, 7].

### Velpatasvir

Mit dem NS5A-Inhibitor Velpatasvir (VEL) kann Sofosbuvir bei allen bekannten HCV-Genotypen eingesetzt werden, was als pangenotypische Kombinationstherapie bezeichnet wird. Velpatasvir wird über CYP2B6, CYP2C8 und CYP3A4 metabolisiert. Rifampicin als Induktor dieser Enzyme führte zu einer Abnahme des AUC-Werts von Velpatasvir um 82%.

\*Nachdruck aus Krankenhauspharmazie 2019;40:441–3.

Der Artikel wurde unter Einbeziehung von Diskussionsbeiträgen von Dr. Jörg Brüggmann, Berlin, Prof. Dr. Christoph Hiemke, Mainz, und Dr. Jochen Weber, Bad Wildungen, erstellt.

**Holger Petri**, Zentral-Apotheke der Wicker Kliniken, Im Kreuzfeld 4, 34537 Bad Wildungen, E-Mail: hpetri@werner-wicker-klinik.de

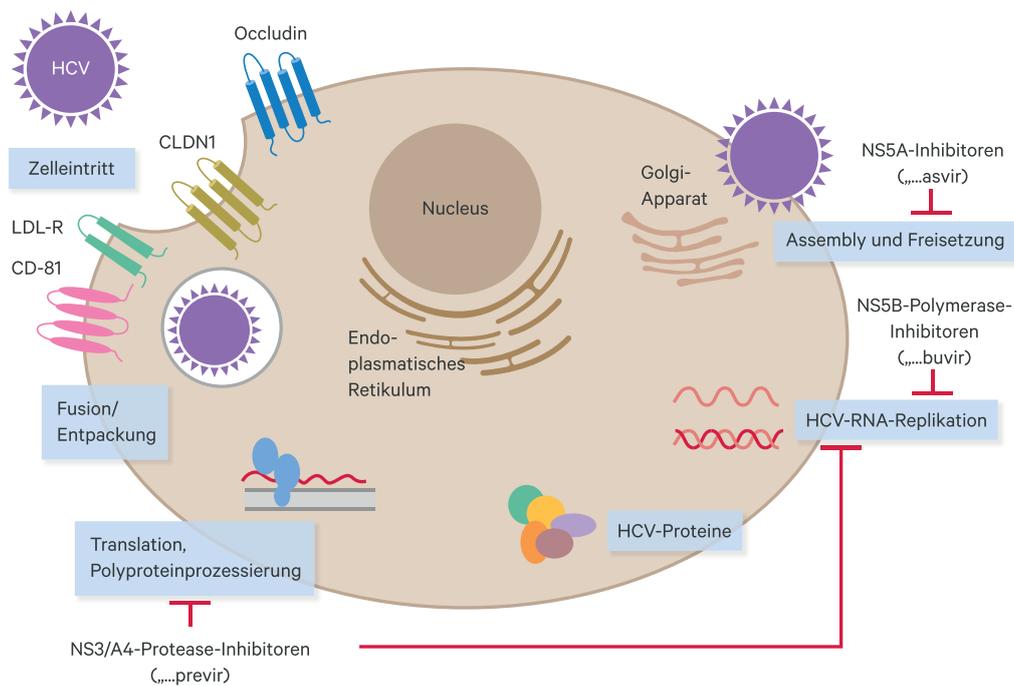


Abb. 1. Replikationszyklus des Hepatitis-C-Virus und Angriffspunkte der antiviralen Arzneimittel

Starke CYP-Induktoren sind unter einer SOF/VEL-Therapie kontraindiziert. Das HIV-Mittel Efavirenz ist ein mittelstarker CYP3A4-Induktor. Unter Kombination mit Efavirenz wurde eine Reduktion der Velpatasvir-Exposition auf 47 % beobachtet. Mittelstarke CYP-Induktoren sollten folglich auch vermieden werden. Velpatasvir erhöhte die AUC von Rosuvastatin um das 2,7-Fache. Rosuvastatin kann in einer Dosis bis 10 mg am Tag mit Sofosbuvir/Velpatasvir komediziert werden. Starke CYP3A4-Hemmer wie Cobicistat, Ketoconazol und Ritonavir (Abb. 2) führen zu maximalen Steigerungen der Exposition von Velpatasvir um das 2,4-Fache. Dies erfordert keine Dosisanpassung [1].

### Voxilaprevir

Der NS3/4-Protease-Inhibitor Voxilaprevir wird mit Sofosbuvir und Velpatasvir als Dreifachkombination vor allem nach Versagen einer vorhergehenden DAA-Therapie eingesetzt. Die SVR-Rate liegt auch bei diesen Patienten bei über 95 % [10]. Voxilaprevir ist Substrat von CYP3A4, P-gp und OATP1B1. Während der starke CYP3A4-Inhibitor Voriconazol die AUC von Voxilaprevir um 84 % erhöhte, führte die kombinierte Hemmung von CYP3A4, P-gp und OATP1B1 durch Atazanavir/Ritonavir zu einer 4,3-fachen Steigerung der AUC. Die Bedeutung von OATP1B1 für den Stoffwechsel von Velpatasvir zeigt sich an der 7,9-fachen AUC-Steigerung durch eine Einzeldosis Rifampicin, das auch ein kompetitiver Hemmstoff von OATP ist. Bei wiederholter Einnahme kommen die induktiven Effekte des Antibiotikums zu tragen und die Spiegel sinken um 73 % vom Ausgangswert. Ciclosporin führte zu einer 9,4-fachen AUC-Erhöhung von Voxilaprevir. Die Komedikation mit starken

OATP1B1-Inhibitoren wird nicht empfohlen, da die Sicherheit bei erhöhten Voxilaprevir-Plasmaspiegeln nicht erwiesen ist. Voxilaprevir hat BCRP- und P-gp-hemmendes Potenzial und führt bei Komedikation mit Rosuvastatin (BCRP-Substrat) und Dabigatranetexilat (P-gp-Substrat) zu einer Steigerung der Plasmakonzentration um das 7,4- bzw. 2,6-Fache. Deshalb ist die Komedikation von Rosuvastatin und Dabigatranetexilat mit einer SOF/VEL/VOX-Therapie kontraindiziert [4].

### Elbasvir/Grazoprevir

Der NS5A-Inhibitor Elbasvir (ELB) und der NS3/4-Protease-Inhibitor Grazoprevir (GRA) sind Substrate von CYP3A4 [6]. Efavirenz senkte die systemische Verfügbarkeit von Elbasvir um 54 % und von Grazoprevir um 83 %. Folglich sind nicht nur starke, sondern auch mittelstarke CYP3A4-Induktoren (Abb. 2) unter einer Elbasvir/Grazoprevir-Kombination kontraindiziert. Cobicistat- und Ritonavir-geboosterte HIV-Therapien können die AUC-Werte von Grazoprevir bis zum 12,9-Fachen anheben, wozu auch eine OATP1B1-Hemmung beiträgt. Ciclosporin erhöhte die Grazoprevir-Exposition um das 15,2-Fache. In der Konsequenz sind auch starke OATP1B1-Hemmer kontraindiziert und von einer Anwendung starker CYP3A4-Hemmer wird abgeraten. Dass sich die Effekte einer OATP1B1-Hemmung und der CYP3A4-Induktion aufheben können, zeigt sich am Verhalten von Grazoprevir zu Rifampicin. Bei Einmalgabe steigen die AUC-Werte durch OATP1B1-Hemmung von Grazoprevir um das 10,2-Fache. Bei Mehrfachgabe von Rifampicin und der daraus resultierenden CYP3A4-Induktion sinkt der Grazoprevir-Spiegel wieder auf das Niveau des Ausgangswerts [5].

Tab. 1. Übersicht der Cytochrom-P450-assoziierten Interaktionen der Hepatitis-C-Therapeutika (DAA)

Substanz (Beispiel für Handelspräparat)	CYP450: Metabolisierung und modulierende Wirkungen <sup>1</sup>	Interaktion durch CYP450- Modulatoren	Inter- aktions- risiko	Bemerkungen
Elbasvir (ELB)/ Grazoprevir (GRA) (Zepatier)	Substrate von CYP3A4	CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren		Als Substrat des organic-transporting polypeptide (OATP) 1B1 sind starke OATP1B1-Hemmer kontraindiziert.
Glecaprevir (GLE)/ Pibrentasvir (PIR) (Maviret)	Substrat von CYP3A4 (GLE)	CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren		Starke CYP3A4- und P-Glykoprotein(P-gp)-Induktoren sind kontraindiziert. Weitere pharmakokinetische Wechselwirkungen auf Ebene der Arzneimitteltransporter sind zu beachten.
Sofosbuvir (SOF)/ Ledipasvir (LPV) (Harvoni)	Nicht relevant	Nicht relevant		Starke intestinale P-Glykoprotein(P-gp)-Induktoren sind kontraindiziert
Sofosbuvir (SOF)/ Velpatasvir (VEL) (Epclusa)	Substrat von CYP3A4 (VEL)	CYP3A4-Induktoren		Starke CYP3A4- und P-Glykoprotein(P-gp)-Induktoren sind kontraindiziert
Sofosbuvir (SOF)/ Velpatasvir (VEL)/ Voxilaprevir (VOX) (Vosevi)	Substrat von CYP3A4 (VEL) Substrat von CYP3A4 (VOX)	CYP3A4-Induktoren		Starke CYP3A4- und P-Glykoprotein(P-gp)-Induktoren sind kontraindiziert. Weitere pharmakokinetische Wechselwirkungen auf Ebene der Arzneimitteltransporter sind zu beachten

Vor einer Kombinationstherapie ist die Anwendung eines Interaktionsprogramms unverzichtbar!

Vor einer Kombinationstherapie ist die Anwendung eines Interaktionsprogramms zu empfehlen.

Es gibt mehrere klinisch bedeutsame Interaktionen. Die Anwendung eines Interaktionsprogramms ist ratsam.

Es sind vereinzelte Interaktionen zu beachten.

Die aufgeführten Daten bewerten allein die Eigenschaften der Substanzen auf Ebene der Metabolisierung über Cytochrom-P450-Isoenzyme. Da Interaktionen nur im klinischen Kontext richtig interpretiert werden können, ist es offensichtlich, dass die Interaktionstabelle keine eindeutigen Schlüsse zulässt, sondern lediglich wichtige Hinweise vermittelt<sup>1</sup>. Eine pharmakologische Bewertung, beispielsweise hinsichtlich Wirksamkeit, Zulassungsstatus oder Kontraindikationen, bleibt mit Ausnahmen (siehe Spalte „Bemerkungen“) unberücksichtigt.

Quellen: I: mediQ-Interaktionsprogramm, Haupt- und relevante Abbauewege (Stand 6/2019); II: Masche U, et al. Zytochrome und andere Proteine und ihre Bedeutung für pharmakokinetische Arzneimittelinteraktionen. 4. Auflage, WiI: Infomed-Verlags AG, 2009.

**Glecaprevir/Pibrentasvir**

Die Fixkombination aus dem NS3/4-Protease-Inhibitor Glecaprevir (GLE) und dem NS5A-Inhibitor Pibrentasvir (PIB) wirkt pangenotypisch [11]. Glecaprevir ist Substrat von CYP3A4. Die starke Hemmung dieses Enzyms durch Darunavir-Ritonavir erhöhte die Glecaprevir-Exposition um das 5-Fache. Rifampicin in einer Mehrfahrdosis reduzierte die Exposition von Glecaprevir auf 12 %.

Als Substrate bzw. Inhibitoren der Arzneimitteltransporter BCRP, P-gp und OATP1B1/3 resultieren weitere Interaktionsrisiken.

Über eine OATP1B1-Hemmung wird die Bioverfügbarkeit von Glecaprevir durch 400mg Ciclosporin um das 5-Fache und durch eine Einzeldosis Rifampicin um das 8,4-Fache angehoben.

Andererseits erhöhte Glecaprevir/Pibrentasvir die systemische Verfügbarkeit von Rosuvastatin (BCRP-Testsubstrat) um das 2,2-Fache, Dabigatranetexilat (P-gp-Substrat) um das 2,4-Fache sowie die OATP1B1-Substrate Atorvastatin und Simvastatinsäure (Metabolit von Simvastatin) um das 8,3-Fache bzw. 4,5-Fache. Atorvastatin, Dabigatranetexilat und Simvastatin sind daher kontraindiziert [3].

**Fazit**

Die Behandlung der Hepatitis C hat durch Einführung der direkt antiviralen Agenzien die bisherige Interferon-basierte Therapie in Kombination mit Ribavirin abgelöst. Eine sehr hohe Eradikationsrate, die bessere Verträglichkeit und eine in

der Regel kürzerer Therapiedauer führten zu diesem Therapie-switch. Jedoch zeigen DAA-basierte Kombinationstherapien ein hohes Potenzial für pharmakokinetische Wechselwirkungen, die 30 bis 44% der Patienten betreffen können [9]. Die Anwendung einer Interaktionsdatenbank und/oder eine Prüfung über die Internetseite der Universität Liverpool <https://www.hep-druginteractions.org/checker> ist bei Kombinationstherapie daher dringend zu empfehlen, zumal die hochpreisigen Fixkombinationen nur in einer Stärke verfügbar sind und Dosisanpassungen nicht vorgenommen werden können.

**Literatur**

1. Fachinformation Epclusa®. Stand: Dezember 2018.
2. Fachinformation Harvoni®. Stand: Februar 2019.
3. Fachinformation Maviret®. Stand: April 2019.
4. Fachinformation Vosevi®. Stand: Januar 2019.
5. Fachinformation Zepatier®. Stand: Dezember 2018.
6. Geddawy A, Ibrahim YF, Elbahie NM, et al. Direct acting anti-hepatitis C virus drugs: clinical pharmacology and future direction. J Transl Int Med 2017;5:8–17.
7. German P, Mathias A, Brainard DM, et al. Drug-drug interaction profile of the fixed-dose combination tablet regimen ledipasivr/sofosbuvir. Clin Pharmacokin 2018;57:1369–83.
8. Kirby BJ, Symonds WT, Kearney BP, et al. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and drug-interaction profile of the hepatitis C virus NS5B polymerase inhibitor Sofosbuvir. Clin Pharmacokin 2015;54:677–90.
9. Kondili LA, Gaeta GB, Ieluzzi D, et al. Real-life data on potential drug-drug interactions in patients with chronic hepatitis C viral infection undergoing antiviral therapy with interferon-free DAAs in the PITER Cohort Study. PLoS One. 2017;12(2):e0172159.
10. Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T, et al. S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV) -Infektion“. Z Gastroenterol 2018; 56:756–838.
11. Zeuzem S. Chronische Hepatitis C. Internist 2018;59:528–35.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

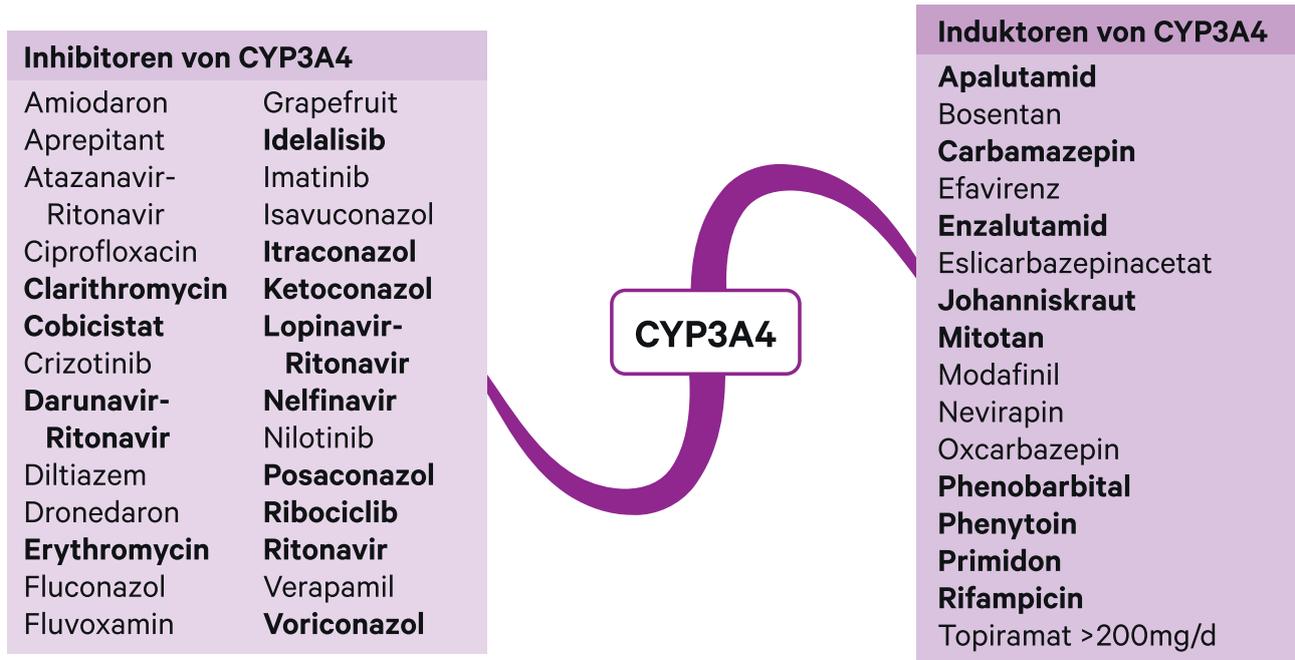


Abb. 2. Auswahl von modulierenden Substanzen (stark wirkende fettgedruckt) mit klinisch relevanter Wirkung auf Cytochrom P450 (CYP) 3A4 (Stand 8/2019) [Quelle: mediQ-Interaktionsprogramm]

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de