

HARTWIG KLINKER, WÜRZBURG

Neue DAA – neue Interaktionen?

Bei der Therapie mit DAA kann es zu gravierenden Wechselwirkungen kommen. Entsprechend ist Vorsicht geboten. Bei Fixkombinationen müssen alle Komponenten berücksichtigt werden.

Mit der Zulassung von Glecaprevir (G), Pibrentasvir (P) und Voxilaprevir (VOX) werden die Möglichkeiten zur Behandlung der chronischen Hepatitis C mit direkt antiviralen Substanzen (DAA = direct antiviral agent) nochmals deutlich erweitert. Glecaprevir und Voxilaprevir wirken als NS3/4A-Protease-Inhibitoren, Pibrentasvir als NS5A-Inhibitor.

Glecaprevir 100 mg und Pibrentasvir 40 mg sind als Fixkombination, die eine 1x tägliche Gabe ermöglicht (1x 3 Tabletten, entsprechend 300 mg G und 120 mg P), koformuliert (Handelsname Maviret®). Voxilaprevir 100 mg liegt ebenfalls als Fixkombination, zusammen mit Sofosbuvir 400 mg und Velpatasvir 100 mg, vor (Handelsname Vosevi®), die

Dosierung ist 1x 1 Tablette/Tag. Beide Fixkombinationen sind pangenotypisch wirksam.

Im klinischen Alltag stellt sich nach Abschluss der Zulassungsstudien die Frage nach der klinischen Wirksamkeit der neuen Kombinationen in den unterschiedlichen HCV-Settings einschließlich des Vorliegens von Resistenz-assoziierten Varianten (RAVs), daneben nach dem Potenzial für Medikamenten-Wechselwirkungen (DDI = Drug Drug Interactions).

Der nachfolgende Artikel stellt die bisher vorliegenden Daten zu pharmakokinetischen Wechselwirkungen von Glecaprevir, Pibrentasvir und Voxilaprevir dar.

HINTERGRUND

Zu Wechselwirkungen kommt es insbesondere dann, wenn gleichzeitig eingenommene Medikamente dieselben Transportsysteme und/oder Metabolisierungsenzyme benötigen oder diese in ihrer Funktion modulieren. Im Metabolismus diverser Pharmaka spielt das Cytochrom P450-System (CYP) eine herausragende Rolle. Ca. 50% aller Medikamente werden allein über die Cytochrom-Subfamilie 3A4 verstoffwechselt. Zu berücksichtigen sind auch Genussmittel und pflanzliche Stoffe (z.B. Johanniskraut, Grapefruitsaft).

Eine Enzyminduktion führt zu einem rascheren Abbau von Substanzen mit der möglichen Folge eines Therapieversagens, eine Inhibition zu einem verzögerten Abbau mit der möglichen Folge einer Akkumulation der Substanz und vermehrter Toxizität.

Die Verteilung von Pharmaka in die einzelnen Kompartimente des Organismus hängt wesentlich von der Nutzung und Aktivität verschiedener Transporter ab, die als Influx- oder Efflux-Pumpen fungieren (Übersicht in Tab. 1).

CYP-Enzyme und verschiedene Transporter werden auch von den neuen HCV-DAA's genutzt und moduliert (Tab. 2).

Glecaprevir und Pibrentasvir werden nur geringfügig bzw. gar nicht hepatisch metabolisiert und sind daher selbst nicht ausgeprägten Wechselwirkungen unterworfen, inhibieren allerdings die Transporter P-Glykoprotein, BCRP sowie OATP1B1 und -1B3, daneben schwach Cytochrom3A und UGT1A1.

Bezeichnung	Abkürzung
Breast Cancer Resistance Protein	BCRP
Bile salt export pump	BSEP
Cytochrom P450 Isoenzym 3A4	CYP3A4
Multidrug-Resistance-Protein 1 (=P-Glykoprotein = P-Gp)	MDR1
Multi-drug resistance associated protein 2	MRP2
Sodium Taurocholate Co-transporting Polypeptide	NTCP
Organic anion transporter	OAT
Organic Anion Transporting Polypeptide 1B1	OATP1B1
Organic cation transporter	OCT
Uridine diphosphate (UDP-) glucuronyltransferase 1A1	UGT1A1

Tab. 1 Wichtige Metabolisierungs-Enzyme und Arzneimittel-Transporter

Substanz	Substanzklasse	Biotransformation	DDI-Potenzial	Handelsname Kombination
Glecaprevir	HCV-NS3/4A-Protease-Inhibitor	Minimaler Metabolismus, primäre biliäre Exkretion	Inhibitor von P-Glykoprotein, BCRP, OATP1B1 und 1B3, CYP3A, UGT1A1	Maviret®
Pibrentasvir	HCV-NS5A-Inhibitor	Kein Metabolismus, primäre biliäre Exkretion	Inhibitor von P-Glykoprotein, BCRP, OATP1B1 und 1B3, CYP3A, UGT1A1	
Sofosbuvir	Nukleosidischer HCV-RNA-Polymerase-Inhibitor (Nukleotid-Prodrug)	Substrat von P-Glykoprotein, BCRP		Vosevi®
Voxilaprevir	HCV-NS3/4A-Protease-Inhibitor	Substrat von P-Glykoprotein, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, CYP3A4	Inhibitor von P-Glykoprotein, BCRP, OATP1B1, OATP1B3	
Velpatasvir	HCV-NS5A-Inhibitor	Substrat von P-Glykoprotein, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, CYP3A4, CYP2C8, CYP2B6	Inhibitor von P-Glykoprotein, BCRP, OATP1B1, OATP1B3	

Tab. 2 Biotransformation und Wechselwirkungspotenzial der Glecaprevir, Pibrentasvir oder Voxilaprevir enthaltenden HCV-DAA-Fixkombinationen

Voxilaprevir ist Substrat von CYP3A4 und CYP2C8, den Transportern P-Glykoprotein, BCRP sowie den OATPs. Die Substanz inhibiert P-Glykoprotein, BCRP sowie die OATPs1B1 und 1B3. Daraus ist abzuleiten, dass eine Glecaprevir-, Pibrentasvir- oder Voxilaprevir-haltige DAA-Kombination insbesondere zu Steigerungen der Substanzexposition einer Komedikation führen kann, die Substrat dieser Transporter ist. Da die neuen HCV-DAA nicht als Einzelsubstanzen verfügbar sind, sind zur Beurteilung des Wechselwirkungspotenzials immer auch die koformulierten Kombinationspartner mit zu berücksichtigen (s. auch Tab. 2). Generell ist mit einer klinischen Relevanz einer Interaktion zu rechnen, wenn die Substanzexposition um ca. >30% verändert wird.

Dieser Beitrag stützt sich allein auf – überwiegend in Abstractform – publizierte Daten sowie die Fachinformationen von Maviret® und Vosevi®. Interaktions-Datenbanken, die G/P oder VOX bereits berücksichtigen, liegen zum Zeitpunkt des Verfassens dieser Zeilen noch nicht vor. Insofern erhebt die Auflistung von Interaktionen keinerlei Anspruch auf Vollständigkeit.

GLECAPREVIR, PIBRENTASVIR UND VOXILAPREVIR

In den bisherigen Interaktionsstudien wurden eher modellhaft einige Substanzen geprüft, die Substrat, Induktor oder Inhibitor bestimmter CYP-Isoenzyme oder Transporter sind (Tab. 3 und 4) und damit ein Potenzial besitzen, pharmakokinetische Wechselwirkungen mit G/P oder VOX zu induzieren oder solchen unterworfen zu sein. Zu vielen, häufig angewendeten und praktisch wichtigen Wirkstoffen liegen noch keine Daten vor. Zu erwarten sind Beeinflussungen der Substanzexposition von G/P und/oder VOX generell durch weitere, die CYP-

Wechselwirkungen mit Voxilaprevir (VOX)				
Substanzklasse	Einzelsubstanz	Wirkung auf die Arzneimittelkonzentration (Maß für die Substanzexposition: Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve/Area under curve = AUC)	Mechanismus	
Immunsuppressiva	Cyclosporin A	VOX + 840% Cyclosporin A: keine PK-Änderung	Cyclosporin A: P-Glykoprotein-Inhibition, OATP-Inhibition, MRP2-Inhibition	
Antimykotika	Voriconazol	VOX + 84%	Voriconazol: CYP3A-Inhibition	
Lipidsenker	Gemfibrozil	VOX +11%	Gemfibrozil: CYP2C8-Inhibition	
Tuberkulostatika	Rifampicin	VOX -73%	Rifampicin: CYP-Induktion, P-Glykoprotein-Induktion	
Nahrung	Grapefruitsaft	VOX + 1%	Grapefruitsaft: intestinale OATP-Inhibition	
HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren	Rosuvastation	Rosuvastatin + 638%	SOF/VEL/VOX: Inhibition von P-Glykoprotein, BCRP, OATPs	
	Pravastatin	Pravastatin + 116%	SOF/VEL/VOX: Inhibition von P-Glykoprotein, BCRP, OATPs	
Neue orale Antikoagulantien (NOAK)	Dabigatran	Dabigatran + 161%	SOF/VEL/VOX: Inhibition von P-Glykoprotein, BCRP, OATPs	
	Orale Kontrazeptiva	Norelgestromin	Keine PK-Änderung	
		Norgestrel	Keine PK-Änderung	
	Ethinyl Estradiol	Keine PK-Änderung		
Antiretrovirale Substanzen	Atazanavir + Ritonavir	VOX +331%		
	Emtricitabine + Rilpivirin + Tenofoviralfenamid/TAF	VOX: keine PK-Änderung TAF + 52%		
	Elvitegravir + Cobicistat + Emtricitabine + Tenofoviralfenamid/TAF	VOX + 171% TAF: keine PK-Änderung		
	Darunavir + Ritonavir + Emtricitabine + Tenofoviridisoproxil/TDF	VOX +143% TDF + 39%		
	Emtricitabine/FTC	FTC: keine PK-Änderung		
	Rilpivirin/RPV	RPV: keine PK-Änderung		
	Elvitegravir/EVG	EVG: keine PK-Änderung		
	Cobicistat/COBI	COBI + 50%		
	Darunavir/DRV	DRV: keine PK-Änderung		
	Ritonavir/RTV	RTV + 45%		

Tab. 3 Daten zu Wechselwirkungen mit Voxilaprevir

■ Änderung der AUC um 31-100% ■ Änderung der AUC um >100% PK = Pharmakokinetik

und/oder Transporter-Aktivität verändernde Medikamente.

Klassische Antiepileptika wie Carbamazepin, Phenobarbital oder Phenytoin sind starke Induktoren sowohl von CYP-Enzymen (3A4) als auch P-Gp, ähnlich verhält es sich mit Johanniskraut. Weitere CYP-Induktoren stellen die Tuberkulostatika Rifampicin, in geringerem Ausmaß Rifabutin und Rifapentin, das Glucocorticoid Dexamethason und die in der HIV-Therapie eingesetzten, älteren Nicht-Nukleo-

sidischen Reverse Transkriptase-Inhibitoren Efavirenz, Etravirin und Nevirapin dar.

Wichtige Inhibitoren von CYP3A4 sind Makrolidantibiotika (Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin) mit der Ausnahme von Azithromycin, systemisch eingesetzte Antimykotika (Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol) und antiretrovirale Therapieregime, die Ritonavir oder Cobicistat als pharmakokinetische Booster enthalten.

G/P und VOX selbst inhibieren verschiedene Transporter und können so zu einer Erhöhung der Konzentrationen einer Reihe anderer Wirkstoffe führen. Zu den Substanzen und Substanzklassen, die diesbezüglich gefährdet sind, zählen Calciumantagonisten (z.B. Amlodipin,

Diltiazem, Nifedipin, Nisoldipin), HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (z.B. Atorvastatin, Rosuvastatin, Simvastatin, auch Pravastatin), Antiarrhythmika (z.B. Digoxin, Flecainid, Mexiletin, Propafenon, Amiodaron), Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil),

Sedativa (z.B. Midazolam oral), neue orale Antikoagulantien (z.B. Dabigatranetexilat), Antidepressiva (z.B. Sertralin, Mirtazapin, Venlafaxin), DPP-4-Inhibitoren (z.B. Saxagliptin) und Neuroleptika (z.B. Aripiprazol, Risperidon).

Zu beachten ist, dass bislang nur sehr begrenzt Interaktionsdaten aus PK-Studien vorliegen und es sich bereits in der Vergangenheit wiederholt gezeigt hat, dass allein aus dem Metabolismus sowie Induktions- bzw. Inhibitions Potenzial der Einzelsubstanzen abgeleitete Wechselwirkungen klinisch oder in später durchgeführten PK-Studien anders bewertet werden mussten.

Aufgrund der verfügbaren Daten ist festzustellen, dass sich bislang keine Anhaltspunkte für ungewöhnliche Wechselwirkungen von G/P und VOX ergeben. Die in den aktuellen Fachinformationen mit den Bemerkungen „kontraindiziert / nicht empfohlen“ oder „Vorsicht/Überwachung“ versehenen Begleitmedikationen sind für G/P in Tab. 5 und für SOF/VEL/VOX in Tab. 6 dargestellt.

EMPFEHLUNGEN

Im Management der Interaktionen gilt auch bei den neuen DAA:

- gewissenhafte Anamnese-Erhebung bezüglich bestehender Komorbiditäten und eingenommener Medikamente (auch nicht verschreibungspflichtige sowie pflanzliche Medikamente!).
- Jede Komedikation sollte vor Beginn einer Therapie mit DAA nochmals auf den Prüfstand gestellt werden. Insbesondere ist zu prüfen, ob nicht einzelne Medikamente während der HCV-Therapie, die sich ja über einen absehbaren Zeitraum erstreckt, abgesetzt werden können oder zumindest vorübergehend verzichtbar sind.

Wechselwirkungen mit Glecaprevir/Pibrentasvir (G/P)			
Substanzklasse	Einzelsubstanz	Wirkung auf die Arzneimittelkonzentration (Maß für die Substanzexposition: Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve/Area under curve = AUC)	Mechanismus
Immunsuppressiva	Cyclosporin A	Cyclosporin +14% G +37%, P +22%	
	Tacrolimus	Tacrolimus +45% G: keine PK-Änderung P +1%	
Calciumantagonisten	Felodipin	Felodipin +31% G -10%, P +2%	
	Amlodipin	Amlodipin +21% G -18%, P +2%	
Antiarrhythmika	Digoxin	Digoxin +48% G +5%, P +8%	Digoxin: P-Glycoprotein-Substrat
Angiotensin II-Rezeptor-Antagonisten	Valsartan	Valsartan +31% G -14%, P -8%	
	Lorsartan	Lorsartan +56% G: keine PK-Änderung P +2%	
HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren	Rosuvastation	Rosuvastatin +115% G +21%, P +20%	Rosuvastatin: BCRP-, OATP1B1/3-Substrat (>> Dosis max. 10 mg/d)
	Pravastatin	Pravastatin +130% G +44%, P +23%	Pravastatin: OATP1B1/3-Substrat (>> Dosisreduktion 50%)
Neue orale Antikoagulantien (NOAK)	Dabigatran	Dabigatran +138% G -20%, P -9%	Dabigatran: P-Glykoprotein-Substrat
Sedativa	Midazolam	Midazolam +27%	Midazolam: CYP3A-Substrat
Nahrungs-/Genussmittel	Koffein	Koffein +35%	Koffein: CYP1A2-Substrat
Protonenpumpen-inhibitoren	Omeprazol	Omeprazol -21%	Omeprazol: CYP2C19-Substrat
Opioid-Rezeptor-Agonisten	Methadon	R-Methadon +2% S-Methadon +5%	
	Buprenorphin	Buprenorphin +17% Norbuprenorphin +30%	
Sulfonylharnstoffe	Tolbutamid	Tolbutamid +3%	Tolbutamid: CYP2C9-Substrat
HCV-DAA	Sofosbuvir	Sofosbuvir +125% G -1%, P +4%	Sofosbuvir: P-Glycoprotein-Substrat
Antiretrovirale Substanzen	Elvitegravir + Cobicistat + Emtricitabine + Tenofovir/ralafenamid/TAF	Elvitegravir +47%, Cobi +42% Emtricitabine +12%, Tenofovir *6% G +205%, P +57%	Elvitegravir/Cobicistat: Inhibition von P-Glykoprotein, BCRP, OATP
	Dolutegravir + Lamivudin + Abacavir	Dolutegravir +13%, Lamivud +3% Abacavir +5% G -25%, P -28%	
	Rilpivirin	Rilpivirin +84% G -10%, P -4%	
	Raltegravir	Raltegravir +47% G -7%, P -1%	

Tab. 4 Daten zu Wechselwirkungen mit Glecaprevir/Pibrentasvir (G/P)

■ Änderung der AUC um 31-100% ■ Änderung der AUC um >100% PK = Pharmakokinetik

- Falls möglich, sind Instrumente zum Monitoring der Komedikation zu nutzen. So besteht für verschiedene Medikamente die Möglichkeit des Therapeutischen Drug Monitorings (TDM), wodurch konkrete Veränderungen der Pharmakokinetik erkennbar werden. Etabliert ist ein TDM z.B. für Immunsuppressiva, Antiepileptika, einzelne Antibiotika, Digitalispräparate oder HIV-PI und -NNRTI.
- Wegen der Vielfalt und auch der gelegentlichen Unvorhersagbarkeit möglicher Medikamenten-Wechselwirkungen ist die Nutzung von Interaktions-Datenbanken oft eine große Hilfe. Etabliert ist z.B. die Datenbank der Universität Liverpool (Chair: Prof. D. Back) unter www.hep-drug-interactions.org oder als App „HEP iCHART“. Im Rahmen der ständigen Aktualisierung werden hier in Kürze auch Daten zu G/P und VOX verfügbar sein.

Prof. Dr. med. Hartwig Klinker
Schwerpunkt Infektiologie
Medizinische Klinik und Poliklinik II
Universitätsklinikum Würzburg
Oberdürrbacher Str. 6 · 97080 Würzburg
www.medizin2.ukw.de/hepinf
E-Mail: klinker_h@ukw.de

Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Glecaprevir/Pibrentasvir	
Kontraindiziert / nicht empfohlen	Vorsicht / Überwachung
Dabigatran	Digoxin
Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Primidon	Pravastatin, Fluvastatin, Pitavastatin
Rifampicin	Tacrolimus
Ethinylestradiol	Vitamin-K-Antagonisten
Johanniskraut	
Atazanavir, Darunavir, Lopinavir/Ritonavir	
Efavirenz	
Atorvastatin, Simvastatin, Lovastatin	
Ciclosporin	
Omeprazol 40 mg	

Tab. 5 In Kombination mit Glecaprevir/Pibrentasvir (G/P) kontraindizierte/nicht empfohlene sowie mit Vorsicht anzuwendende Medikamente

Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir	
Kontraindiziert / nicht empfohlen	Vorsicht / Überwachung
Dabigatran, Edoxaban	Antazida
Phenytoin, Carbamazepin	Famotidin
Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin	Omeprazol
Efavirenz	Amiodaron
Atazanavir, Lopinavir	Digoxin
Johanniskraut	Vitamin-K-Antagonisten
Rosuvastatin, Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pitavastatin, Simvastatin	Pravastatin
Ciclosporin	
Ethinylestradiol	
Modafinil	

Tab. 6 In Kombination mit Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) kontraindizierte/nicht empfohlene sowie mit Vorsicht anzuwendende Medikamente

Garrison K. L., Kirby B., Stamm L. M. et al. Drug-drug interaction profile of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir fixed-dose combination. The Int. Liver Congress, 19-23 April 2017, Amsterdam/Netherlands, FRI-187

Garrison K., Mogalian E, Zhang H et al. Evaluation of drug-drug interactions between sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir and boosted or unboosted HIV antiretroviral regimens. 18th Int. Workshop on Clin. Pharmacol. of antiviral therapy, 14-17 June 2017, Chicago. O_20

Garrison K, Ma G, Stamm L et al. Lack of pharmacokinetic drug-drug interaction between norgestimat/ethinyl estradiol and sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. 18th Int. Workshop on Clin. Pharmacol. of antiviral therapy, 14-17 June 2017, Chicago. P_40

Kosloski MP, Dutta S, Ding B, Astryan A, Kort J, Liu W. Drug-drug interactions between next generation direct acting antivirals ABT-493 and ABT-530 with digoxin American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutic (ASPCT) Annual Meeting, March 8-12, 2016, San Diego, CA

Kosloski MP, Dutta S, Ding B, Astryan A, Kort J, Liu W. Drug-drug interactions between next generation direct acting antivirals ABT-493 and ABT-530 with sofosbuvir. American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutic (ASPCT) Annual Meeting; March 8-12, 2016; San Diego, CA

Kosloski MP, Dutta S, Pugatch D, et al. ABT-493 and

ABT-530 combination demonstrated minimal potential for CYP-mediated drug-drug interaction. 51st Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; April 13-17, 2016, Barcelona, Spain. Poster THU-229

Kosloski MP, Dutta S, Qi J, et al. Drug-drug interactions between direct-acting antivirals glecaprevir (ABT-493) and pibrentasvir (ABT-530) with angiotensin-II receptor blockers losartan or valsartan. 67th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; November 11-15, 2016, Boston, MA. Poster 854

Kosloski MP, Dutta S, Zhao W, et al. Absence of significant drug-drug interactions between next generation direct acting antivirals ABT-493 and ABT-530 and methadone or buprenorphine/naloxone in subjects on opioid maintenance therapy. 66th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; November 13-17, 2015, San Francisco, CA. Poster 723

Kosloski MP, Dutta S, Zhao W, et al. Drug-drug interactions between next generation direct acting antivirals ABT493 and ABT-530 with cyclosporine or tacrolimus in healthy subjects. 66th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; November 13-17, 2015, San Francisco, CA. Poster 710

Kosloski MP, Viani RM, Qi X, Trinh R, Campbell A, Liu,

W. Glecaprevir and pibrentasvir interactions with combination antiretroviral regimens. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 13-16, 2017, Seattle, WA

Kosloski MP, Zhao W, Qaqish R, et al. Lack of significant drug-drug interactions between direct acting antivirals glecaprevir and pibrentasvir with calcium channel blockers (felodipine or amlodipine). American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics; March 15-18, 2017, Washington, DC

Kosloski MP, Zhao W, Li H, et al. Drug-drug interactions of glecaprevir and pibrentasvir with pravastatin, rosuvastatin, or dabigatran etexilate. 18th International Workshop on Clinical Pharmacology of Antiviral Therapy; June 14-17, 2017, Chicago, IL

Oberoi RK, Kosloski MP, Ding B, et al. Interactions between ABT-493 plus ABT-530 combination and rilpivirine or raltegravir. 23rd Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 22-25, 2016, Boston, MA. Poster 453

Lin CW, Dutta S, Zhao W, Asatryan A, Campbell A, Liu W. Pharmacokinetic Interactions and Safety of Coadministration of Glecaprevir and Pibrentasvir in Healthy Volunteers Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2017 Jul 7. doi: 10.1007/s13318-017-0428-8. [Epub ahead of print]

Fachinformation Vosevi®, Stand Juli 2017
Fachinformation Maviret®, Stand Juli 2017