

Bericht

Symposium zu "Arzneimittelinteraktionen" der Paul-Martini-Stiftung im Rahmen des 8th German Pharm-Tox Summit am 7. März 2023 in Ulm

Im Rahmen des achten „German Pharm-Tox Summit“ in Ulm organisierte die Paul-Martini-Stiftung am 7. März 2023 ein Symposium über Arzneimittelinteraktionen. Geleitet wurde sie von **Dr. Daniel Kalanovic**, Sprecher des Vorstands der Stiftung und Country Medical Director Germany bei Pfizer, und **Prof. Dr. Dietmar Trenk**, Klinische Pharmakologie am Universitäts-Herzzentrum Freiburg-Bad Krozingen und Geschäftsführer der Deutschen Gesellschaft für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie.

Prof. Dr. Dr. Ingolf Cascorbi, Direktor des Instituts für Experimentelle und Klinische Pharmakologie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein in Kiel, führte in die Grundlagen des Themas ein. Er berichtete zunächst über von der FDA vorgeschlagene regulatorische Harmonisierung der Definition von Wechselwirkungen. Darin wird unterschieden zwischen schwachen, moderaten und starken Inhibitoren von Cytochrom-P450-Enzymen (CYP): Als klinisch relevant gelten im Wesentlichen starke Inhibitoren, die die Area-under-the-curve (AUC) eines sensitiven CYP-Substrats um das mindestens Fünffache erhöhen. Bezüglich CYP3A4 sind das z.B. Virostatika wie Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir und Saquinavir und weitere Anti-Infektiva wie Clarithromycin, Itraconazol, Ketoconazol, Nefazodon und Telithromycin. Ähnlich werden von der FDA Enzym-Induktoren klassifiziert, wobei starke Induktoren die AUC eines CYP-Substrats um mindestens 80 % reduzieren müssen. Eine weitere wichtige Rolle bezüglich der Pharmakokinetik spielen Transporter wie zum Beispiel die hepatischen organischen Anionen-Aufnahmetransporter OATP1B1, 1B3 und 2B1.

An aktuellen Beispielen zeigte Cascorbi die Relevanz des Themas in der therapeutischen Praxis. Unter anderem ging er auf die Therapie rheumatischer Erkrankungen ein. Bei den krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Medikamenten (DMARDs) haben vor allem Antikörper, die in Entzündungssignalwege eingreifen einen hohen Stellenwert erlangt, die eine ganz andere Pharmakokinetik als niedermolekulare Wirkstoffe haben, weil sie durch Proteasen eliminiert werden. Neuerdings kommen aber bei den Betroffenen auch immer mehr niedermolekulare Inhibitoren von Janus-Kinasen in Gebrauch, die wieder hepatisch und renal ausgeschieden werden und deshalb ein Potential für Interaktionen aufweisen. So ist Baricitinib ein Substrat des organischen Anionentransporters OAT3 im proximalen Nierentubulus und sollte bei Anwesenheit des starken OAT3-Inhibitors Probenecid auf eine Tagesdosis von 2 mg reduziert werden. Ein weiteres Beispiel: Der JAK2-Inhibitor Fedratinib hemmt den intestinalen Thiamin-Transporter hTHTR2 und kann zu einem Thiamin-Mangel bis im Extremfall hin zu einer Wernicke-Enzephalopathie führen.

Bezüglich Wechselwirkungen zwischen Medikamenten und pflanzlichen Inhaltsstoffen konnte Cascorbi in einer Metaanalyse zeigen, dass Johanniskraut und Echinacea klinisch relevante Interaktionen mit Midazolam zeigen, während ein solcher Effekt für Ginkgo biloba nicht sicher nachweisbar ist. Noch weitgehend ein Desideratum ist die gleichzeitige Berücksichtigung der Rolle von Gen-Polymorphismen, die eine wichtige Rolle für die Plasmakonzentrationen von Medikamenten spielen können und potenziellen Arzneimittelinteraktionen. Algorithmen, die sich auf künstliche Intelligenz stützen, werden erforderlich sein, so Cascorbi, um multiple Arzneimittelinteraktionen sowie

physiologische und krankheitsbedingte Faktoren in ihrer ganzen Vielfalt berücksichtigen zu können.

Prof. Dr. Thorsten Lehr von der Klinischen Pharmazie der Universität des Saarlands (Saarbrücken) sprach über Physiologie-basierte pharmakokinetische Modelle (PBPK) zur Analyse und Vorhersage von Interaktionen zwischen Arzneimitteln sowie von Arzneimitteln mit Genen. PBPK-Modelle sind seinen Worten zufolge bereits aus der akademischen Nische herausgetreten und zu einer regulatorischen Notwendigkeit geworden; insbesondere spielen sie eine wesentliche Rolle in der Erforschung und Entwicklung von Arzneimitteln. Mit Daten zur Physiologie des menschlichen Organismus gefüttert, sind sie ausgezeichnete Werkzeuge, um das Drug-Drug-Gen-Interaktions-Potential von Medikamenten *in silico*, d.h. rechnergestützt, vorherzusagen. Damit erlauben sie beispielsweise die Entwicklung alternativer und individueller Dosierungsregimes für einzelne Patient:innen.

Für eine erfolgreiche Implementierung bedarf es zum einen qualifizierter und umfangreicher Modell-Bibliotheken, einschließlich klinischer „Real-World“-Daten, mit denen sich die ganze Vielfalt von Patient:innen möglichst umfassend abbilden lässt. Zum anderen müssen neue Technologien entwickelt werden, z.B. weitere Software und schnelle Algorithmen, die eine nahtlose Integration in die tägliche klinische Arbeit gestatten. Klinische Studien müssen zudem die Anwendbarkeit bestätigen und vor allem nachweisen, dass sich die gewonnenen Daten auch für regulatorische Zwecke nutzen lassen. Wahrscheinlich, so Lehr, ist der Weg zu einem „virtuellen Zwilling“ gar nicht mehr so weit – mit erheblichem Potential, um z.B. Organschäden, Nahrungs-Effekte oder Probleme spezieller Populationen vor der Verordnung bestimmter Medikamente vorherzusagen und somit zu vermeiden.

Speziell auf die Berücksichtigung von Interaktionen in der klinischen Medikamentenentwicklung in der Industrie ging **Dr. Peter Stopfer**, Head Global Clinical Pharmacology bei Boehringer Ingelheim, ein: Die Evaluierung von Arzneimittelinteraktionen (DDI) ist in den Leitlinien praktisch aller Zulassungsbehörden vorgeschrieben, ebenso ihre Darstellung in den Packungsbeilagen von Medikamenten. Um die Entwicklung so reibungslos wie möglich zu gestalten, die Zahl dazu gehöriger DDI-Studien zu reduzieren und trotzdem Ausfälle in späten Stadien der Entwicklung aufgrund vorher nicht erkannter DDI zu vermeiden, seien neue Ansätze wünschenswert. So kann die Wirkung einer neuen Substanz auf ein endogenes Substrat wie zum Beispiel 4 β -Hydroxycholesterol bereits vorab Informationen über ihre Effekte auf einen Metabolisierungsweg (etwa die Induktion von CYP3A) geben. Hinzu kommen Cocktail-Ansätze zur Untersuchung verschiedener Interaktionsmechanismen innerhalb einer Studie sowie computergestützter Modellierungsansätze wie die von Lehr dargestellten. Man müsse aber immer berücksichtigen, dass statistisch signifikante Interaktionen nicht notwendig klinisch relevant sein müssen.

Künftig werde das DDI-Potential von Cannabinoiden größere Relevanz für die Arzneimittelentwicklung erhalten. Denn mit der nun einsetzenden Legalisierung würden sie bald ebenso im Alltag angekommen sein werden wie Alkohol und Nikotin.

Noch weitgehend eine „Black Box“ sei das DDI-Potential der Heilmittel aus der traditionellen Chinesischen Medizin, eines vielfältigen Reservoirs biologisch aktiver und damit potenziell pharmakokinetisch relevanter Substanzen.

Ein Beispiel aus der Hausarztpraxis steuerte **Prof. Dr. Jörg Schelling**, Martinsried, bei: Interaktionen bei der Verordnung von Nirmatrelvir plus Ritonavir in der Frühphase einer COVID-19-Infektion. In dieser Kombination fungiert Nirmatrelvir als das eigentliche

Virustatikum, und Ritonavir verstärkt seine Wirkung durch Erhöhen von dessen AUC. Die Herausforderungen bei der Verschreibung dieser Therapie während der Pandemie waren von dreifacher Art, so Schelling: Es handelte sich häufig um ältere Patient:innen mit eingeschränkter Kognition und Adhärenz; die telefonische Beratung und Aufklärung in der Notfallsprechstunde stellte besondere Anforderungen; und die Lieferung des ausnahmsweise auch von den Ärzten dispensierbaren Medikaments bzw. dessen Abholung in der Praxis, oft durch Kontaktpersonen, waren nicht immer einfach.

Besonders anspruchsvoll waren Beratung und Aufklärung der Patient:innen nicht zuletzt aufgrund der zahlreichen zu vermeidenden Interaktionen mit einer Vielzahl von Medikamenten aus allen medizinischen Fachgebieten von der Kardiologie bis zur Neurologie und Infektiologie.

Dies war Schelling zufolge ein möglicher Grund dafür, dass die Kombination im hausärztlichen Bereich anfangs selten und erst nach und nach häufiger eingesetzt wurde (obwohl es für die Abrechnung eine eigene Ziffer gibt). Im Verlauf von rund sechs Monaten – also bis Herbst 2023 – hätten Hausärzte die nötigen Erfahrungen gesammelt, um das Medikament gut besprechen und verordnen zu können; da allerdings sei der Bedarf schon weit geringer gewesen als im Frühjahr 2022, als noch täglich rund 200 bis 300 Patient:innen und Patienten starben. Viele Todesfälle hätten also durch eine raschere Schulung der verordnenden Mediziner:innen über den Umgang mit den potenziellen Interaktionen vermieden werden können.

Schelling empfahl für die medizinische Praxis die Anwendung des Interaction-Checkers der Universität Liverpool (www.covid19-druginteractions.org), bei dem man potenziell interagierende Medikamente eingeben muss und mögliche Kontraindikationen übersichtlich mit einem Farbcode angezeigt erhält.