

SERIE**Interaktionslexikon**

Mit der Serie **Interaktionslexikon** können Sie Ihr pharmakologisches Basiswissen wieder auffrischen. Unsere Autorin Dr. Christine Greiner, Neuss, erläutert für Sie übersichtlich und prägnant die wichtigsten Grundlagen der Pharmakointeraktionen.

Teil 1: Pharmakodynamik und Pharmakokinetik

NT 10/2009

Teil 2: Interaktionen

NT 11/2009

Teil 3: CYP-Isoenzyme – Teil 1

NT 12/2009

Teil 4: CYP-Isoenzyme – Teil 2

NT 1/2010

Teil 5: Therapeutisches Drug-Monitoring – die Grundlagen

NT 2/2010

Teil 6: Therapeutisches Drug-Monitoring – die Kenngrößen

NT 5/2010

Teil 7: P-Glykoprotein – Bedeutung für den Arzneistoffmetabolismus

NT 9/2010



Diese Reihe entsteht in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Arzneimittel-

therapie bei psychiatrischen Erkrankungen (AGATE) unter Leitung von Prof. Dr. Dr. Ekkehard Haen, Regensburg
www.amuep-agate.de



P-Glykoprotein – Bedeutung für den Arzneistoffmetabolismus

Das Cytochrom-P450-Isoenzymssystem stellt einen wichtigen Teil des Arzneistoffmetabolismus dar und wurde bereits im Interaktionslexikon Teil 3 und 4 ausführlich besprochen. Daneben kommt aber auch dem als Transportprotein fungierendem P-Glykoprotein eine wichtige Bedeutung bei der Detoxifizierung von Arzneistoffen zu. Als membranständiges Glykoprotein fiel dieses „P-Glykoprotein“ erstmals dadurch auf, dass bei bestimmten Krebsarten (Leukämie, Brustkrebs) effektive Zytostatika unwirksam wurden. Dieser Prozess wurde „multi-drug-resistance“ (MDR) genannt, wobei das so genannte MDR1-Gen auf Chromosom 7 von Krebszellen ein Protein überexprimiert, welches Zytostatika aktiv (unter ATP-Verbrauch) durch die Zellmembran transportieren kann. Die so entstehende Permeabilität der Zellmembran führte zum Namen „P-Glykoprotein“. P-Glykoprotein gehört wiederum zu einer Familie von Transportern, den ABC-Transportern (ATP-binding-cassette-Transporter).

P-Glykoproteine transportieren endogene Substanzen, wie zum Beispiel Steroide (in der Nebenniere) und Zytokine, aber auch potenziell toxische Xenobiotika durch Zellen hindurch beziehungsweise aus den Zellen heraus. Dies geschieht entgegen einem Konzentrationsgefälle durch Verbrauch von ATP.

Im menschlichen Körper wird P-gp in solchen Organen und Geweben gebildet, die eine „Trennfunktion“ zwischen „Innen und Außen“ darstellen (Abb. 1). Dazu gehören vor allem die Zottenspitzen der Dünndarmenterozyten, dem Hauptresortionsort von Arzneistoffen. Dort werden aufgenommene Arzneistoffe durch P-gp zurück in das Darmlumen transportiert. In diesem Zusammenhang kommt P-Glykoprotein ein erheblicher Beitrag am so genannten „First-pass-Effekt“ zu. Die Bioverfügbarkeit von Arzneistoffen kann durch P-gp maßgeblich beeinflusst werden. In der Leber kommt es durch P-gp zu einem Transport von Stoffen zurück in die Galle und die Lokalisation von P-gp im proximalen Tubulus der Niere ermöglicht den Trans-

port von Substanzen in den Harn. Eine wichtige Bedeutung hat P-gp auch für die Ausbildung der Blut-Hirn-Schranke durch Lokalisation in den kapillaren endothelialen Zellen. Lipophile, aber auch einige hydrophile Substanzen werden so am Eindringen ins Gehirn gehindert und zurück ins Blut gepumpt, um zentrale Effekte zu reduzieren. Das Gehirn stellt also dadurch eine substanzfreie Zone dar bezüglich lipophiler Substanzen.

Pharmakokinetische Bedeutung von P-Glykoprotein

Wie bereits vom CYP 450-Isoenzymssystem bekannt, können Medikamente sowohl Substrate als auch Inhibitoren oder Induktoren von P-Glykoprotein sein und damit die Resorption von Substanzen erheblich verändern. Substrate von P-gp sind zumeist lipophile und basische bis neutrale Arzneistoffe. Tabelle 1 zeigt einige Substrate, Inhibitoren und Induktoren von P-Glykoprotein. Gleichzeitig sind diese Substrate oftmals auch Substrate von CYP 450-Isoenzym 3A4. Sowohl CYP 3A4- als auch P-gp-Aktivität und Expression scheinen teilweise über die gleichen Mechanismen reguliert zu werden; dabei sind die jeweiligen Effekte schwer voneinander abzugrenzen. P-gp ermöglicht wahrscheinlich durch seine „Vorarbeit“ den nachgeschalteten CYP 450-Metabolismus.

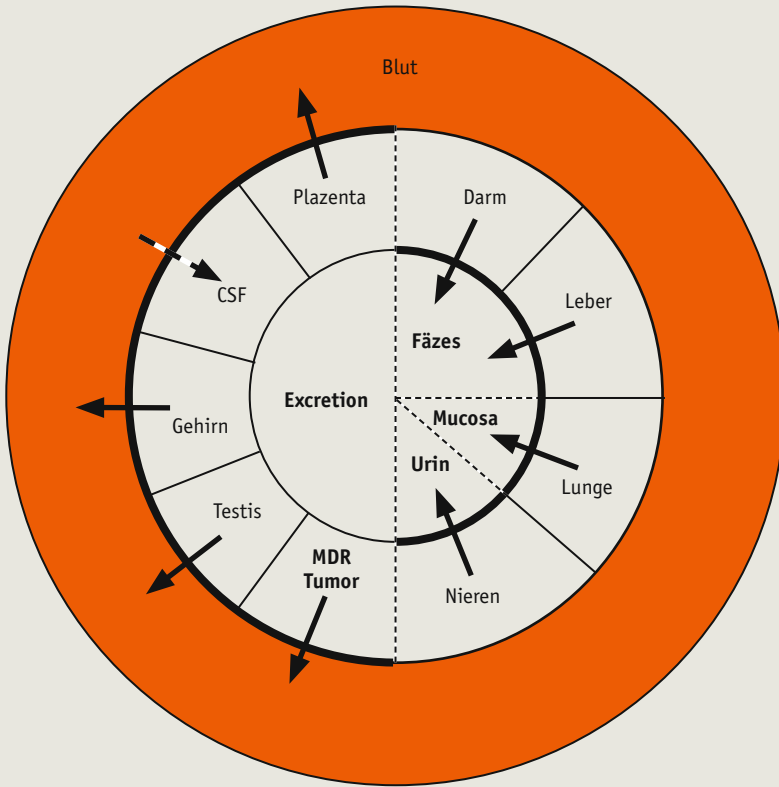
Die Bioverfügbarkeit eines Arzneistoffes wird erhöht, wenn gleichzeitig zu diesem P-gp-Substrat ein P-gp-Inhibitor gegeben wird. Zwei P-gp-Substrate können sich im Sinne eines kompetitiven Antagonismus gegenseitig beeinflussen.

Wichtige Arzneimittelinteraktionen mit P-Glykoprotein

Eine seit langem bekannte und wichtige Interaktion zweier P-gp-Substrate beziehungsweise -Inhibitoren ist die zwischen Chinidin, einem Antiarrhythmikum, und Digoxin (Herzglykosid). Der Mechanismus besteht in einer Hemmung des P-Glykoproteins durch Chinidin im Darm und in den Nieren. Bei Komedikation wird also Digoxin durch P-gp-

Abbildung 1

Transport von Xenobiotika durch P-Glykoprotein im menschlichen Körper



MDR = multi drug resistance

Blockade nicht wieder aus dem Körper ausgeschieden, infolge steigt die Digoxinkonzentration an. Als gefährliche Nebenwirkungen dieser Intoxikation durch Digoxin können ventrikuläre Extrasystolen, Kammerflattern und -flimmern auftreten, sowie neurotoxische Symptome (Schwindel, Farbensehen, Gesichtsfeldausfälle).

Bekanntermaßen wirkt Loperamid an zentralen und peripheren Opioid-Rezeptoren, allerdings sind kaum zentrale Effekte zu erwarten, da Loperamid ein P-gp-Substrat darstellt. Wird aber zusätzlich ein P-gp-Inhibitor gegeben, steigt die Loperamidkonzentration im Gehirn an und zentrale Nebenwirkungen (z. B. Atemdepression) können nicht mehr ausgeschlossen werden (Beispiele Tab. 1).

Johanniskraut ist sowohl ein potenter Induktor von CYP 3A4 als auch

von P-gp. Ein P-gp-Substrat kann also durch Johanniskraut aufgrund erniedrigter Bioverfügbarkeit unwirksam werden. Durch gleichzeitige Verabreichung von Johanniskraut zusammen mit oralen Kontrazeptiva wurde eine verminderte empfängnisverhütende Wirkung beobachtet.

Genetische Variabilität von P-Glykoprotein

Wie von Cytochrom-P450-Isoenzymen bekannt, gibt es auch bei P-gp Polymorphismen. Mehr als 15 verschiedene Polymorphismen sind bis heute identifiziert. Unter anderem konnte gezeigt werden, dass es zu einer veränderten Digoxinresorption aus dem Darm kommen kann, wenn eine bestimmte Mutation von P-gp vorliegt (C3435T). P-gp wird dadurch unzureichend im Darm

Substrate, Induktoren und Inhibitoren des P-Glykoproteins		
Substrate	Induktoren	Inhibitoren
Antiarrhythmika: Chinidin		Antiarrhythmika: Amiodaron, Chinidin, Lidocain, Propafenon
Zytostatika: Vinca-Alkaloide, Doxorubicin	Zytostatika: Doxorubicin	
Immunsuppressiva: Cyclosporin, Tacrolimus		Immunsuppressiva: Cyclosporin
Herzglykoside: Digitoxin, Digoxin		
		Statine: Atorvastatin, Lovastatin, Simvastatin
Kalziumantagonisten: Diltiazem		Kalziumantagonisten: Verapamil, Diltiazem
Säureblocker: Cimetidin, Lansoprazol, Ranitidin		Säureblocker: Lansoprazol, Omeprazol
Antibiotika: Amoxicillin, Ciprofloxacin, Erythromycin, Clarithromycin		Antibiotika: Erythromycin, Clarithromycin, Ofloxacin
Antimykotika: Ketoconazol		Antimykotika: Ketoconazol, Itraconazol
Antiepileptika: Carbamazepin, Phenytoin	Antiepileptika: Phenobarbital	
Psychopharmaka: Amitriptylin, Nortriptylin, Quetiapin	Psychopharmaka: Trazodon, Venlafaxin (?), Johanniskraut	Psychopharmaka: Amitriptylin, Desipramin, Fluphenazin, Haloperidol, Imipramin, Maprotilin, Midazolam, Phenothiazine, Pimozid
HIV-Proteasehemmer: Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir		HIV-Proteasehemmer: Nelfinavir, Ritonavir (initial), Saquinavir
Steroidhormone: Aldosteron, Kortikosteroide, Estradiol	Steroidhormone: Dexamethason	Steroidhormone: Hydrocortison, Tamoxifen, Progesteron, Testosteron
		Nahrungsmittel: Grapefruitsaft, Grüner Tee, Knoblauch

Tabelle 1

gebildet, was die Resorption bestimmter Substrate erhöht. Die orthostatische Hypotension unter Nortriptylin scheint auch mit dieser Mutation zusammenzuhängen, wobei Afroamerikaner und hellhäutige Menschen unterschiedlich betroffen sind (61 versus 26 Prozent zeigen diesen Genotyp).

Hinsichtlich der Funktion und Expression, aber auch des Interaktionspotenzials von P-Glykoprotein sind weitere Forschungsergebnisse zu erwarten, gerade, um die Effekte von P-gp von denen der Cytochrom-P450-Isoenzyme abzugrenzen. □

LITERATUR

1. Cozza KL, Armstrong SC, Oesterheld JR. Drug Interaction. Principles for Medical Practice. American Psychiatric Publishing, Inc. 2003, Second Edition
2. Gutmann H, Drewe J. P-Glykoprotein – Bedeutung für die Arzneimitteltherapie. Journal Suisse de pharmacie. 2002; 17: 576–78
3. Boulton DW, DeVane CL, Liston HL, Markowitz JS. In vitro P-Glycoprotein affinity for atypical and conventional antipsychotics. Life Sciences. 2002; 71: 163–69

Dr. Christine Greiner

Apothekerin und Mitglied der Arbeitsgemeinschaft Arzneimitteltherapie bei psychiatrischen Erkrankungen
Pinienweg 9, 41470 Neuss

VORSCHAU

Teil 8 des Interaktionslexikons behandelt das Thema "Clearance".