



P-Glykoprotein, eine Effluxpumpe : Achtung Arzneimittelinteraktionen !

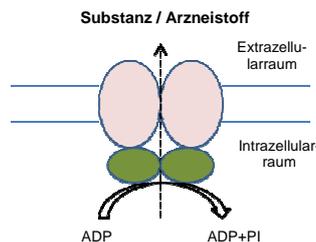
V. Amos Aegerter, V. von Gunten, Zentralinstitut, Sitten

Arzneistofftransport

Transmembranäre Transporter haben einen Einfluss auf das pharmakokinetische Profil zahlreicher Arzneistoffe. Unter diesen Transportern ist einer der bekanntesten und klinisch wichtigsten das Glykoprotein-P (Pgp). Pgp gehört zur Oberfamilie der ABC-Transporter und war einer der ersten nachgewiesenen Transporter bei den Phänomenen der Multidrug-Resistenz (MDR) von Krebszellen [1].

Was ist Glykoprotein-P?

Pgp fungiert als Effluxpumpe und ist von ATP abhängig (siehe unten). Es ist für das Herausschleusen zahlreicher Moleküle aus der Zelle verantwortlich. Pgp schützt den Organismus, indem es potenziell toxische endogene und exogene Substanzen beseitigt. Es wird hauptsächlich in folgenden Organen und Geweben exprimiert [1]: Darm, Leber, Blut-Hirn-Schranke, Placenta, Nieren, Lymphozyten.



Faktoren mit Einfluss auf das Pgp

Pgp wird vom Gen ABCB1/MDR1 kodiert, von dem über 50 Polymorphismen existieren. Bei Patienten, die nicht auf bestimmte Behandlungen ansprechen, oder, im Gegenteil, eine erhöhte Toxizität durch Medikamente aufweisen, scheint eine genetische Variabilität dieses Gens eine Rolle zu spielen. Kürzlich hat eine Studie gezeigt, dass die Träger dieses Genotyps ABCB1 3435TT wegen des wahrscheinlich verminderten Ansprechens auf *Clodidogrel* ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko nach einem akuten Koronarsyndrom und einer perkutanen Koronarintervention haben. Für *Prasugrel* wurde keine Erhöhung dieses Risikos gezeigt [2]. Festzuhalten ist ausserdem, dass bestimmte Tumore eine erhöhte Expression von Pgp aufweisen, was ein therapeutisches Versagen bei bestimmten Chemotherapien begünstigen kann (siehe unten) [1].

Arzneimittelinteraktionen (AI)

Die Expression von Pgp kann [1, 3]:

- in Anwesenheit von **Induktoren (Pgp-Ind)** zunehmen, z.B.: *Rifampicin*, *Johanniskraut*, *Ritonavir*, *Phenytoin*, *Dexamethason*, *Vinblastin*, *Doxorubicin*.
- in Anwesenheit von **Inhibitoren (Pgp-Inh)** abnehmen, z.B.: *Amiodaron*, *Dronedaron*, *Diltiazem*, *Verapamil*, *Atorvastatin*, *Tamoxifen*, *Clarithromycin*, *Mefloquin*, *Azol-Antimykotika*, *HIV-Protease-Inhibitoren*, *Cyclosporin*, *Grapefruitsaft*.

Eine Vielzahl von Pgp-Substraten sind auch Substrate des Cytochroms P450 3A4 (CYP3A4).

Im Falle einer Polytherapie ergibt sich daraus, dass potenziell bedeutende AI zu berücksichtigen sind, insbesondere für Arzneimittel mit enger therapeutischer Breite. Hier einige Beispiele:

Pgp und kardiovaskuläre Arzneimittel

Zahlreiche Arzneimittel, die für kardiovaskuläre Erkrankungen zum Einsatz kommen, sind Pgp-Substrate: *Diltiazem*, *Verapamil*, *Amiodaron*, *Digoxin*, *Furosemid*, *Aliskiren*, *Ranolazin* usw. In der offiziellen Produktinformation sind nur wenige praktische Empfehlungen zur Dosisanpassung dieser Arzneistoffe verfügbar. Für folgende Wirkstoffe sind Informationen verfügbar:

- **Aliskiren (Rasilez®)**: von der gleichzeitigen Gabe von Cyclosporin (Pgp-Inh) wird abgeraten.
- **Digoxin**: Wenn die Gabe erforderlich ist, ist der Serumspiegel von Digoxin im Falle einer Kombination mit einem Pgp-Ind oder Pgp-Inh zu überwachen.
- **Ranolazin (Ranexa®)**: Achtung bei Komedikation mit einem Pgp-Inh.

Pgp und neue Antithrombotika

- **Antikoagulanzen**

Rivaroxaban (Xarelto®) und *Apixaban (Eliquis®)* sind Pgp- und CYP3A4-Substrate. Daher ist ein erhöhtes Blutungsrisiko bei der Gabe von Inhibitoren dieses Enzyms und dieses Transporters zu erwarten.

- **Thrombozytenaggregationshemmer**

- **Prasugrel (Efient®)** scheint nicht von Pgp-Ind oder Pgp-Inh beeinflusst zu werden.
- **Ticagrelor (Brilique®)** ist ein Substrat und schwacher Inhibitor von Pgp und CYP3A4. CYP3A4- und Pgp-Induktoren können theoretisch die Thrombozytenaggregationswirksamkeit verringern [4]. Die tatsächliche klinische Auswirkung ist derzeit nicht bekannt.
- **Clodidogrel** ist Substrat von Pgp [2]. Vorsicht ist geboten im Falle einer Komedikation mit Pgp-Inh (Blutungsrisiko) oder Pgp-Ind (Thromboserisiko).

Pgp und Colchicin

Es wurden Fälle von tödlicher und nicht tödlicher Toxizität bei der gleichzeitigen Gabe von *Colchicin* und einem Pgp- und/oder CYP3A4-Inhibitor berichtet, insbesondere: *Diltiazem*, *Verapamil*, *Cyclosporin*, *Azol-Antimykotika*, *bestimmte HIV-Medikamente*, *Grapefruitsaft* (1/Tag). In diesem Zusammenhang wird eine Verringerung der Dosis von *Colchicin* bei Gichtanfällen empfohlen. Es wird folgendes Schema empfohlen [5]: Verabreichung einer Dosis von 0,5 bis 1 mg, Wiederholung der Gabe nach frühestens 3 Tagen.

Pgp und CYP3A4 scheinen ausserdem an Fällen von Muskeltoxizität bei der gleichzeitigen Gabe von *Colchicin* und *Statinen* beteiligt zu sein. Bei einem Gichtanfall empfiehlt die FDA eine Alternative in Betracht zu ziehen, z.B. *Kortikoide* oder *NSARs*. Wird *Colchicin* trotzdem verabreicht, ist das Auftreten von Schmerzen oder Muskelschwächen eng zu überwachen [5].

Pgp und andere Arzneimittel

- **Zytostatika - Immunsuppressiva**

Eine Vielzahl von Zytostatika (*Daunorubicin*, *Doxorubicin*, *Etoposid*, *Paclitaxel*, *Vinblastin*, *Vincristin*, *Erlotinib*, *Trabecitidin* [4]) und Immunsuppressiva (*Cyclosporin*, *Tacrolimus*, *Sirolimus*, *Everolimus*) sind bekanntermaassen Pgp-Substrate. Eine Komedikation mit Pgp-Ind kann also ihre Wirksamkeit hemmen. Die gleichzeitige Gabe von Pgp-Inh setzt den Patienten einem grösseren Risiko unerwünschter Wirkungen aus.

- **Opioide: Verwendung von Loperamid (Imodium®) mit Umwegen**

Pgp verhindert auf der Ebene der Blut-Hirn-Schranke, dass *Loperamid* in das ZNS gelangt. Im Drogenmilieu ist die Verwendung von starken Pgp-Inhibitoren (*Verapamil*, *Chinidin*) zusammen mit *Loperamid* bekannt. Diese Kombination erlaubt es dem *Loperamid* in das ZNS zu gelangen und seine opioide Wirkung auszuüben.

Praktische Massnahmen

Für die Mehrzahl der Arzneimittel, die ein Substrat für Pgp darstellen, sind kaum konkrete Informationen zur Dosierungsanpassung verfügbar, wenn diese gleichzeitig mit einem Pgp-Ind oder Pgp-Inh verwendet werden. Unter diesen Umständen gelten die Regeln des guten Managements von Arzneimittelinteraktionen um die Risiken für den Patienten zu beschränken. In diesem Sinne, nachstehend einige Prinzipien aus der Revue Prescrire :

- Wenn möglich riskante Kombinationen vermeiden.
- Wenn die gleichzeitige Gabe bestimmter Arzneimittel notwendig ist, muss klinischen Folgen vorgegriffen werden.
- Die klinischen Folgen einer AI äussern sich nicht nur bei der Einführung sondern auch beim Absetzen der Behandlung.
- Je nach Molekülen ist die Dauer der Risikophase nicht einheitlich.
- Manche Patienten tragen ein höheres Risiko als andere (genetischer Polymorphismus, Alter, Komorbiditäten, Nierenfunktion, usw.).
- Die Patienten sollten informiert werden (Prävention von unerwünschten Wirkungen).

Literatur

- [1] Gutmann H., Drewe J. JSPH, 19/2002, 666-8.
- [2] Mega JL et al. Lancet. 2010 Oct 16;376(9749):1312-9.
- [3] La Revue Prescrire 2010/Tome 30, N°326, 393.
- [4] La Revue Prescrire 2011/Tome 31, N°333, 488.
- [5] FDA : New Safety Information for Colchicine. 06.04.2010. www.fda.gov (consulté en oct 2011).

Kontaktpersonen

Viviane Amos Aegerter
Dr Vera von Gunten

viviane.amos-aegerter@hopitalvs.ch
vera.vongunten@hopitalvs.ch