

Klinische Aspekte transportervermittelter Arzneimittelinteraktionen

A. Gessner¹, J. König¹, F. Dörje², M. F. Fromm¹

¹Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

²Apotheke des Universitätsklinikums Erlangen

Einleitung

Transportproteine stellen wichtige Faktoren für die Aufnahme, Wirkung und Elimination von Arzneimitteln (AM) dar¹. Diesem Aspekt wird u.a. durch umfangreiche Untersuchungen hinsichtlich transportervermittelter Interaktionen (IA) während der AM-Entwicklung Rechnung getragen². Bekannte Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Substraten einiger wichtiger Transportproteine werden in Abbildung 1 gezeigt.

Das Verständnis der zugrunde liegenden molekularen Mechanismen lange bekannter IA, wie z.B. zwischen Metformin und Cimetidin³, hat sich in den vergangenen Jahren stark verbessert. Anhand ausgewählter Beispiele zeigen wir die mögliche klinische Relevanz von IA auf Ebene der Transportproteine.

Generelle Überlegungen

Mittels *in vitro* Untersuchungen lassen sich kinetische Parameter von IA zwischen Substraten bzw. Inhibitoren und Transportproteinen verhältnismäßig einfach bestimmen. Die Auswirkung solcher IA auf die klinische Anwendung wird durch Studien an gesunden Probanden abgeschätzt. Sollen diese Erkenntnisse zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit auf Patienten angewendet werden gilt es mehrere Aspekte zu beachten.

- IA beruhen fast nie auf nur einem Mechanismus. AM können Substrate mehrerer Transportproteine sein sowie zusätzlich durch Phase-I und/oder Phase-II Enzyme metabolisiert werden.
- Interagierende AM sind häufig nicht spezifisch für ein einzelnes Transportprotein. Sie können unterschiedliche Transportproteine, aber auch metabolisierende Enzyme, inhibieren oder induzieren.
- Nicht alle denkbaren AM-Kombinationen werden während der Entwicklung überprüft. Die Ergebnisse klassischer Inhibitoren von Transportproteinen werden auf andere AM extrapoliert. Dabei können einige Aspekte, wie beispielsweise unterschiedliche Bindungsstellen, nicht berücksichtigt werden.
- Daten zu additiven Effekten einzelner IA, wie sie im Rahmen komplexer Multimedikationen häufig vorkommen können, sind meist unzureichend.
- Die überwiegende Anzahl von Patienten, die AM erhalten, haben im Gegensatz zu den Probanden in den Entwicklungsstudien, eine eingeschränkte Funktionen z.B. von Herz, Leber oder Nieren. Das Ausmaß und die klinische Relevanz solcher Erkrankungen auf transportervermittelte IA ist häufig unklar.

Ausgewählte Beispiele

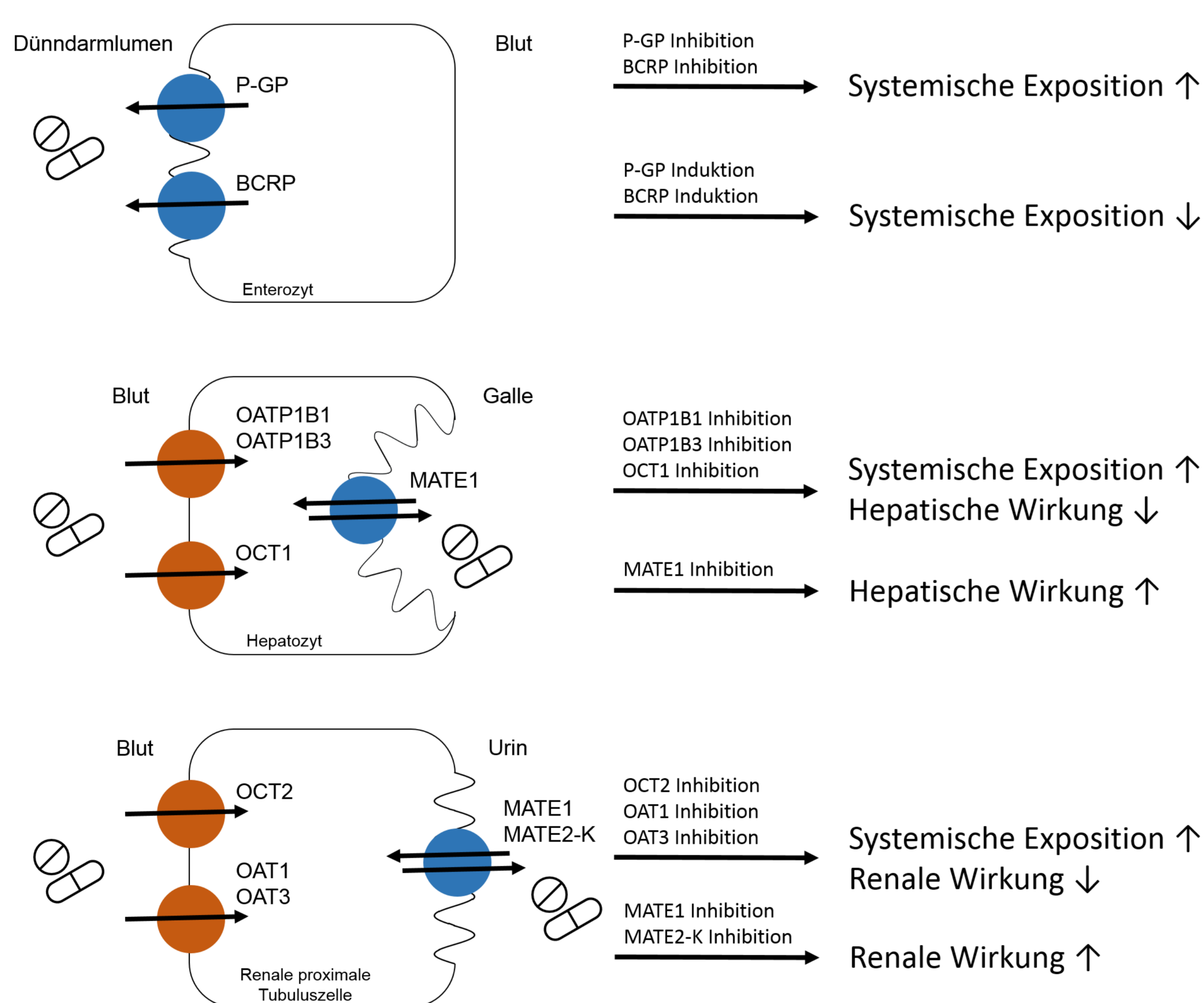


Abbildung 1: Effekte von Inhibition oder Induktion wichtiger Transportproteine auf die Aufnahme, Wirkung und Elimination von AM

P-GP: P-glycoprotein, BCRP: breast cancer resistance protein, OATP: organic anion transporting polypeptide, OCT: organic cation transporter, OAT: organic anion transporter, MATE: multidrug and toxin extrusion protein

Substrat	Inhibitor	Transportprotein(e)	Auswirkung auf Substrat	Organ
Apixaban	Ketoconazol	P-GP	AUC ↑ (2-fach)	Dünndarm
Edoxaban	Cyclosporin	P-GP	AUC ↑ (+ 73%)	
Digoxin	Chinidin	P-GP	AUC ↑ (2-fach)	
Rivaroxaban	Ritonavir	P-GP	AUC ↑ (2,5-fach)	
Dabigatranetexilat	Ketoconazol	P-GP	AUC ↑ (2,4-fach)	
Dabigatranetexilat	Dronedaron	P-GP	AUC ↑ (2,1-fach)	
Dabigatranetexilat	Rifampin (Induktion)	P-GP	AUC ↓ (- 67%)	Leber
Rosuvastatin	Eltrombopag	BCRP	AUC ↑ (+ 55%)	
Rosuvastatin	Cyclosporin	OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1	AUC ↑ (7,1-fach)	
Pravastatin	Clarithromycin	OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1	AUC ↑ (2-fach)	
Bosentan	Clarithromycin	OATP1B1, OATP1B3	AUC ↑ (3,7-fach)	
Metformin	Verapamil	OCT1	AUC unverändert, glucosesenkender Effekt ↓	
Metformin	Famotidin	MATE1	Glucosesenkender Effekt ↑	Niere
Metformin	Cimetidin	OCT2, MATE1, MATE2-K	AUC ↑ (1,5 fach) Cl _R ↓ (- 27%)	
Metformin	Trimethoprim	OCT2, MATE1, MATE2-K	AUC ↑ (1,4 fach) Cl _R ↓ (- 26%)	
Adefovir	Probenecid	OAT1	AUC ↑ (2,1 fach) Cl _R ↓ (- 57%)	
Furosemid	Probenecid	OAT1, OAT3	Cl _R ↓ (- 78%)	

Tabelle 1: Beispiele transportervermittelter Interaktionen (Referenzen s. [1])

In Tabelle 1 sind Beispiele für IA aufgelistet, die sich teilweise auf veränderte Transportprozesse zurückführen lassen. Die genannten Änderungen der Pharmakokinetik unterliegen teils sehr starken interindividuellen Schwankungen. Der jeweilige Anteil der Transportprozesse an der Gesamtänderung lässt sich oft nicht klar benennen, da z.B. eine Induktion von P-GP sehr häufig mit einer Induktion von CYP-Enzymen assoziiert ist.

Therapeutischer Nutzen transportervermittelter Interaktionen

Eine gezielte Inhibition von Transportproteinen kann zur Erhöhung der Therapiesicherheit eingesetzt werden. Der nephrotoxische Effekt von Cidofovir lässt sich durch die parallele Einnahme des OAT1-Inhibitors Probenecid vermindern⁴. Ähnliche erwünschte Effekte sind denkbar für das stark nephrotoxische OCT2-Substrat Cisplatin, was allerdings kaum durch klinische Studien belegt ist.

Fazit

Die Charakterisierung von Transportprozessen hat zu einem deutlich besseren Verständnis von Arzneimittelinteraktionen beigetragen. Bei neu zugelassenen Arzneimitteln werden potentielle Interaktionen *in vitro* und an Probanden untersucht und diese Daten in den Fachinformationen berücksichtigt.

Die klinischen Auswirkungen der gleichzeitigen Applikation mehrerer Inhibitoren für Transportvorgänge sind dagegen nur unzureichend erforscht. Im Rahmen der Multimedikation beim älteren Patienten erscheint es gerade hier dringend erforderlich Maßnahmen zur Verbesserung der Therapiesicherheit zu implementieren.

Die Darstellung transportervermittelter Interaktionen in Fachinformationen mit Aussagen wie beispielsweise "P-GP Inhibitoren sollten vermieden werden" ist unzureichend. Es bedarf in diesem Zusammenhang einer klaren Definition solcher Gruppen von Arzneimitteln. Eine von Behörden freigegebene Datenbank zu dieser Thematik existiert jedoch nicht.

Referenzen

- [1] Gessner, A. *et al.* Clin Pharmacol Ther (published online), doi: 10.1002/cpt.1360 (2019).
- [2] Giacomini, K. M. *et al.* Clin Pharmacol Ther 104(5), 766-771, doi:10.1002/cpt.1224 (2018).
- [3] Somogyi, A. *et al.* Br J Clin Pharmacol 23(5), 545-51, doi:10.1111/j.1365-2125.1987.tb03090.x (1987).
- [4] Tillomed Pharma GmbH, Fachinformation: Cidofovir Tillomed 75 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Förderung

Unsere Arbeit wird unterstützt durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (INST 90/1048-1 FUGG; KO 2120/7-1), Deutsche Krebshilfe (# 70112447), STAEDTLER Stiftung (32/17) und Universitätsbund Erlangen-Nürnberg e.V.