

Klinische Pharmakologie: Arzneimittel-Interaktionen – neben den P450-Cytochromen auch auf Arzneimitteltransporter achten!

Karin Fattinger, Peter Meier-Abt

Zur Zeit mehren sich Hinweise, dass neben den Cytochrom-P₄₅₀-Isoenzymen (CYP) auch verschiedene Arzneimitteltransporter wie z.B. das MDR1 (Multidrug-Resistance)-P-Glykoprotein (*Gensymbol: ABCB1*) und die OATP (Organische Anionen-Transport-Polypeptide, *Gensymbol: SLCO*) für Arzneimittelinteraktionen wichtig sind (<http://www.bioparadigms.org/slc/SLC21.htm>). Bei MDR1 handelt es sich um eine Effluxpumpe, welche unter anderem am apikalen Bürstensaum des Dünndarmepithels vorkommt und Arzneimittel und andere Fremdstoffe aus dem Darmepithel zurück ins Darmlumen pumpt. Im Gegensatz dazu findet man die OATP vor allem an der sinusoidalen Plasmamembran der Hepatozyten, wo sie für die Aufnahme von Arzneistoffen aus dem portalen Blut in die Leberzellen verantwortlich sind und damit den ersten Schritt bei der hepatischen Arzneimitteleliminierung ver-

mitteln [1]. Die Relevanz dieser OATP-Transporter für Arzneimittelinteraktionen soll im folgenden anhand eines Beispiels aufgezeigt und mögliche Konsequenzen für die Pharmakotherapie aufgezeigt werden.

Fallbericht

Bei einem 71-jährigen Patienten, welcher wegen Diabetes mellitus, Hypertonie und St.n. Nierentransplantation seit langem mit Insulin, Nebivolol, Cyclosporin, Azathioprin, Prednison und Azetylsalizylsäure behandelt ist, wird eine schwere koronare Dreifässerkrankung festgestellt. Da die soeben erschienene PROVE-IT-Studie die Überlegenheit einer intensiven lipidsenkenden Therapie gezeigt hat und man das Risiko eines koronaren Ereignisses als hoch einschätzt, wird Atorvastatin 80 mg/Tag verschrieben. Einen Monat später wird der Patient wegen Muskelschmerzen und Oligurie infolge Atrovastatin-bedingter Rhabdomyolyse notfallmässig hospitalisiert.

Neben gastrointestinalen Beschwerden und Hepatotoxizität ist Rhabdomyolyse als schwerwiegende unerwünschte Wirkung aller Statine gut bekannt. Hohe systemische Statinplasmakonzentrationen begünstigen das Auftreten einer Rhabdomyolyse. Bei Patienten ohne Komedikation haben Statine eine tiefe systemische Bioverfügbarkeit (5–30%), was vor allem auf ihre rasche Aufnahme in die Leberzellen zurückzuführen ist. Dies ist bei den Statinen günstig, da sie in der Leber die Cholesterinsynthese hemmen und die tiefe systemische Bioverfügbarkeit das Risiko für systemische unerwünschte Wirkungen gering hält. Dieser Vorteil geht allerdings verloren, wenn andere gleichzeitig eingenommene Medikamente die First-Pass Elimination in Darm und Leber (Abb. 1) hemmen, so dass statt der üblichen 5–30% der verabreichten Dosis plötzlich 50–100%, das heisst 3- bis 20mal mehr, den systemischen Kreislauf erreichen. So ist zum Beispiel gut bekannt, dass die gleichzeitige Gabe von CYP3A4- und MDR1-Hemmern wie Diltiazem und Itraconazol die Plasmakonzentrationen von Atorvastatin auf das 2,5fache ansteigen lässt [2]. Noch grösser ist der Effekt von Cyclosporin, das die Plasmakonzentrationen von Atorvastatin bis auf das 9fache ansteigen lassen kann [3]. Diese

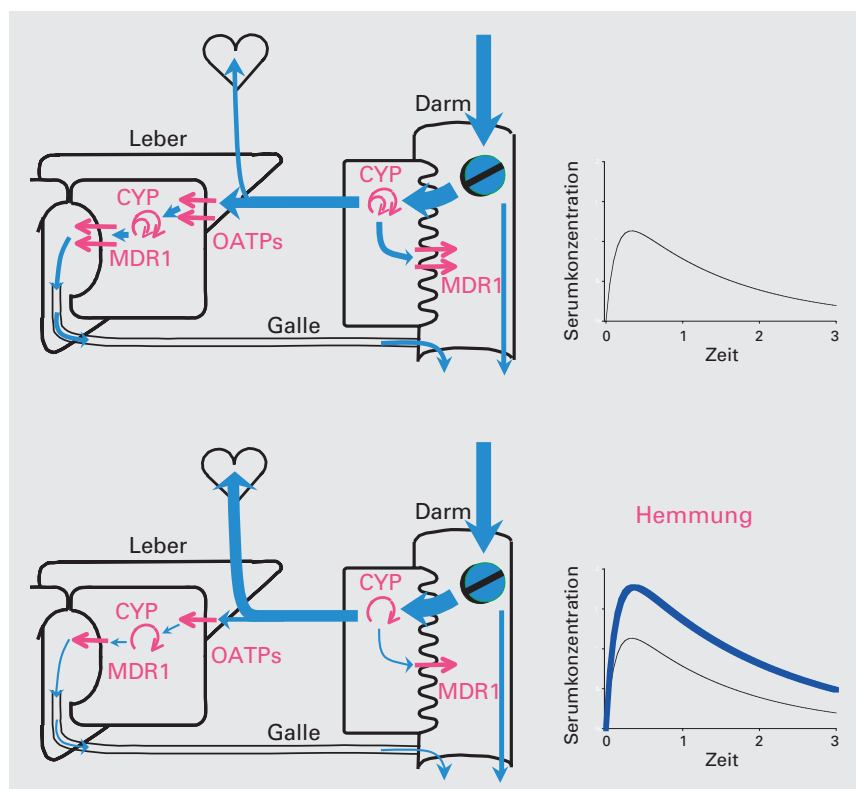


Abbildung 1. Fremdstoff-Schutzsysteme in Leber und Darm: Einfluss einer Hemmung auf die Pharmakokinetik: CYP: Zytochrom P₄₅₀ Isoenzyme (v.a. CYP3A4); MDR1: Multidrug-Resistance-Protein 1-P-Glycoprotein; OATP: Organische Anionen Transportierende Polypeptide.

ausgeprägte Interaktion mit Cyclosporin lässt sich durch eine alleinige Hemmung von CYP3A4 und MDR1 nicht erklären, da Cyclosporin auch die Plasmakonzentrationen von nicht über CYP3A4 metabolisierten Statinen wie Pravastatin und Fluvastatin auf das 7- bis 10fache beziehungsweise das 4fache ansteigen lässt (Tab. 1) [4, 5].

Tabelle 1: Anstieg der systemischen Plasmakonzentrationen verschiedener Statine unter Kotherapie mit Hemmern gastrointestinaler und hepatischer Cytochrome und Arzneimitteltransporter.

	Bioverfügbarkeit (%)	CYP3A4-Substrat	Anstieg der Exposition bei gleichzeitiger Gabe von Itraconazol	Cyclosporin
Atorvastatin	14–30	ja	2,5 ×	9 ×
Fluvastatin	24	nein	Unverändert	4 ×
Pravastatin	17	nein	Unverändert	7–10 ×
Simvastatin	5	ja	18 ×	nicht untersucht

Itraconazol hemmt sowohl das P450-Cytochrom CYP3A4 als auch die Effluxpumpe MDR1-P-Glycoprotein. Cyclosporin hemmt zusätzlich auch noch organische Aniontransporter der OATP-Familie, welche für die hepatische Aufnahme von Statinen wichtig sind.

[4, 5]. Hier kommen die hepatischen OATP ins Spiel, welche für die rasche Aufnahme der Statine in die Leberzellen verantwortlich sind und welche durch Cyclosporin ebenfalls stark gehemmt werden. Es konnte auch gezeigt werden, dass interindividuelle genetische Unterschiede (Polymorphismen) der OATP zu Unterschieden in der systemischen Pravastatinplasmakonzentrationen führen können [6]. Die Hemmung dieser OATP-Aufnahmesysteme in der Leber erklärt, warum Cyclosporin die Bioverfügbarkeit und damit das Risiko einer Rhabdomyolyse unter allen Statinen erhöht. Dieses Risiko wird für CYP3A4-abhängige Statine wie Atorvastatin und Simvastatin durch die gleichzeitige CYP3A4-Hemmung des Cyclosporins weiter verstärkt. Welche Folgen kann nun die ausgeprägte Interaktionsanfälligkeit der Statine haben, wenn aufgrund aktueller Studien die empfohlene Statindosierungen stets weiter ansteigen? In diesem Zusammenhang fällt auf, dass bei der PROVE-IT-Studie alle Patienten, welche einen CYP3A4-Hemmer benötigen könnten sowie alle Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion von vorne herein ausgeschlossen wurden. Da eine

Vielzahl von Arzneimitteln über CYP3A4 verstoffwechselt wird, wurden somit polymorbide Patienten mit Polypharmazie grossteils ausgeschlossen. Zudem überlappen die CYP3A4 und die OATP-Substrate und -Hemmer, so dass indirekt auch die Patienten mit OATP-hemmender Komedikation ausgeschlossen wurden. Im Gegensatz zu diesen Studienbedingungen ist die Chance in der täglichen Praxis gross, dass einem statinbehandelten Patienten irgendwann noch zusätzlich ein OATP- und/oder ein CYP3A4-abhängiges Medikament verabreicht wird. Obwohl die Datenlage noch relativ mager ist, wissen wir schon heute, dass die hepatisch exprimierten OATP neben den Statinen auch diverse andere Arzneimittel wie Fexofenadin, Rifampicin, Digoxin sowie wahrscheinlich Erythromycin, Bosentan, Atrasentan und Celiprolol transportieren. Die Vervielfachung der Plasmakonzentrationen bei den Statinen und beim Bosentan unter Komedikation mit dem OATP-Hemmer Cyclosporin, weist darauf hin, dass viele der OATP-vermittelten Interaktionen klinisch relevant werden und sich als Zunahme unerwünschter Arzneimittelwirkungen wie z. B. Rhabdomyolyse unter Statinen manifestieren könnten. Vor diesem Hintergrund erscheint es deshalb ratsam, die Therapie auch in Zukunft und insbesondere bei Patienten mit Multimorbidität und Polypharmazie mit niedrigen Statindosierungen zu beginnen und sich gemäss Ansprechen des Cholesterinwerte von unten her an die individuell erforderliche Statindosis heranzutasten. Bei hohen Statindosierungen ist es wichtig, die Patienten über allfällige unerwünschte Wirkungen und Risiken bei Einnahme zusätzlicher Medikamente zu informieren und sorgfältig zu überwachen. Bei unerwünschten Wirkungen lohnt sich eine Meldung im Rahmen der Pharmakovigilanz um Komedikationen mit hohem Interaktionsrisiko frühzeitig zu erkennen und entsprechende Warnhinweise zu ermöglichen. Aufgrund der zur Zeit noch limitierten Kenntnisse zu OATP-Hemmern sollten wir gerade bei OATP-Substraten mit tiefer Bioverfügbarkeit wie den Statinen auf bisher unerkannte Arzneimittelinteraktionen gefasst sein.

Literatur

- Hagenbuch B, Meier PJ. Organic anion transporting polypeptides of the OATP/SLC21 family: phylogenetic classification as OATP/SLCO superfamily, new nomenclature and molecular/functional properties. *Pflugers Arch* 2004;447:653–65.
- Mazzu AL, Lasseter KC, Shamblen EC, Agarwal V, Lettieri J, Sundaresen P. Itraconazole alters the pharmacokinetics of atorvastatin to a greater extent than either cerivastatin or pravastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68:391–400.
- Hermann M, Asberg A, Christensen H, Holdaas H, Hartmann A, Reubsæet JL. Substantially elevated levels of atorvastatin and metabolites in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Clin Pharmacol Ther* 2004;76:388–91.

- Hedman M, Neuvonen PJ, Neuvonen M, Holmberg C, Antikainen M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pravastatin in pediatric and adolescent cardiac transplant recipients on a regimen of triple immunosuppression. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:101–9.
- Park JW, Siekmeier R, Lattke P, Merz M, Mix C, Schuler S, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluvastatin in heart transplant recipients taking cyclosporine A. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2001;6:351–61.
- Niemi M, Schaeffeler E, Lang T, Fromm MF, Neuvonen M, Kyrklund C, et al. High plasma pravastatin concentrations are associated with single nucleotide polymorphisms and haplotypes of organic anion transporting polypeptide-C (OATP-C, SLC01B1). *Pharmacogenetics* 2004;14:429–40.

Korrespondenz:
PD Dr. med. Karin Fattinger
Abteilung für Klinische
Pharmakologie und Toxikologie
Universitätsspital
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
fattinge@kpt.unizh.ch

Pharmacologie clinique: interactions médicamenteuses – en plus des cytochromes P450, ne pas négliger les transporteurs de médicaments!

Karin Fattinger, Peter Meier-Abt

Les arguments s'accroissent actuellement en faveur du fait qu'en plus des isoenzymes du cytochrome P450 (CYP), plusieurs transporteurs de médicaments comme la P-glycoprotéine MDR (Multi Drug Resistance) 1 (*symbole génique: ABCB1*) et les OATP (Organic Anion Transport Polypeptide, *symbole génique: SLCO*) sont importants pour les interactions médicamenteuses (<http://www.bioparadigms.org/slc/SLC21.htm>). La MDR1 est une pompe d'efflux présente notamment au niveau de la bordure en brosse apicale de l'épithélium du grêle, qui rejette les médicaments et d'autres substances étrangères de l'épithélium intestinal dans la lumière intestinale. Les OATP par contre se trouvent surtout dans la membrane plasmique sinusoidale des hépatocytes, où ils assurent le transport de médicaments du sang porte dans les hépatocytes et ainsi la première étape de l'élimination hépatique des médicaments [1]. L'importance de ces transporteurs OATP dans les interactions médicamenteuses

sera présentée ci-dessous par un exemple, de même que les éventuelles conséquences pour la pharmacothérapie.

Casuistique

Une grave coronaropathie tritonculaire est diagnostiquée chez un patient de 71 ans traité depuis longtemps par insuline, nébivolol, cyclosporine, azathioprine, prednisone et acide acétylsalicylique en raison d'un diabète, d'une hypertension et d'un status post-transplantation rénale. L'étude PROVE-IT qui vient d'être publiée ayant démontré la supériorité d'un traitement hypolipémiant intensif, et le risque d'accident coronaire étant estimé élevé, ce patient est mis au bénéfice d'un traitement d'atorvastatine 80 mg/jour. Il est hospitalisé en urgence un mois plus tard pour des myalgies et une oligurie secondaires à une rhabdomyolyse due à l'atorvastatine.

En plus des troubles digestifs et de l'hépatotoxicité, la rhabdomyolyse est un effet indésirable grave bien connu pour toutes les statines. Des concentrations plasmatiques systémiques élevées de statines favorisent la manifestation d'une rhabdomyolyse. Chez les patients sans autre traitement, les statines ont une biodisponibilité systémique basse (5–30%), attribuable surtout à leur captation rapide par les hépatocytes. Ce qui est un bon point pour les statines, car elles inhibent la synthèse hépatique de cholestérol et leur faible biodisponibilité fait que leur risque d'effets indésirables systémiques reste minime. Mais cet avantage disparaît lorsque d'autres médicaments pris simultanément inhibent l'élimination de premier passage dans l'intestin et le foie (figure 1), et qu'au lieu des 5–30% de la dose administrée, ce soient subitement 50–100% (soit 3–20 fois plus) qui atteignent la circulation systémique. Il est par exemple bien connu que l'administration en parallèle d'inhibiteurs du CYP3A4 et de la MDR1 comme le diltiazem et l'itraconazole fait augmenter de 2,5 fois les concentrations plasmatiques d'atorvastatine [2]. L'effet de la cyclosporine est encore plus marqué, avec une multiplication par 9 des concentrations plasmatiques d'atorvastatine [3]. Cette importante interaction avec la cyclosporine ne s'explique pas que par l'inhibition du CYP3A4 et de la MDR1, vu que la cyclosporine fait augmenter de 7–10 fois les

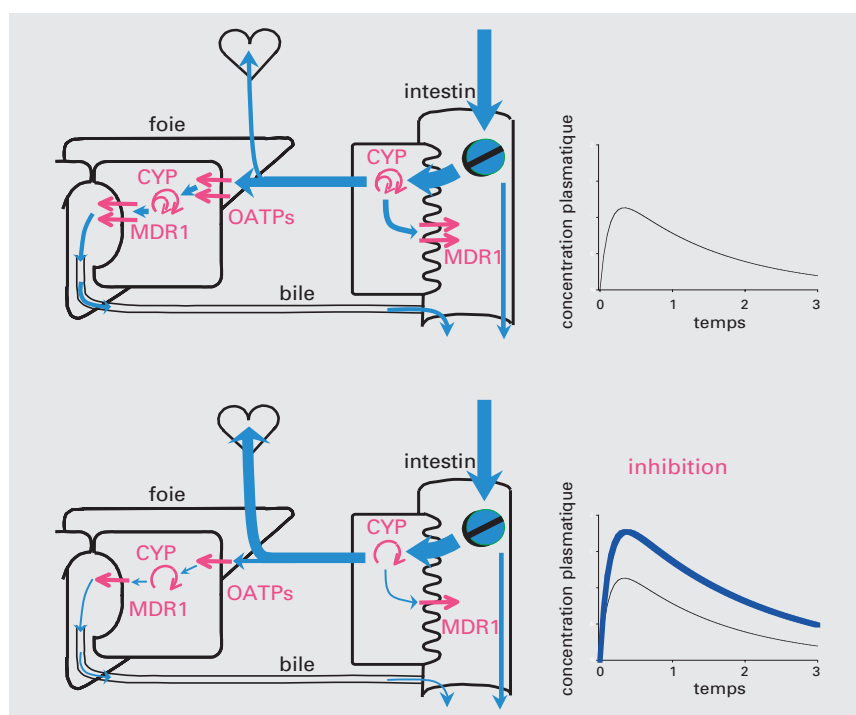


Figure 1. Systèmes protecteurs contre les substances étrangères au niveau du foie et de l'intestin: influence de leur inhibition sur la pharmacocinétique: CYP: isoenzyme du cytochrome P450 (surtout CYP3A4); MDR1: glycoprotéine Multidrug Resistance 1P; OATP: polypeptides transporteurs d'anions organiques (Organic Anions Transport Polypeptide).

Tableau 1. Augmentation des concentrations plasmatiques systémiques de différentes statines sous cothérapie par inhibiteurs des cytochromes et transporteurs de médicaments gastro-intestinaux et hépatiques.

	Biodisponibilité (%)	Substrat du CYP3A4	Augmentation de l'exposition lors de l'administration concomitante de	
			itraconazole	cyclosporine
Atorvastatine	14-30	oui	2,5 ×	9 ×
Fluvastatine	24	non	inchangé	4 ×
Pravastatine	17	non	inchangé	7-10 ×
Simvastatine	5	oui	18 ×	non étudié

L'itraconazole inhibe aussi bien le cytochrome P450 CYP3A4 que la pompe d'efflux glycoprotéine MDR1. La cyclosporine inhibe en outre des transporteurs anioniques organiques de la famille des OATP, importants pour la captation hépatique des statines.

concentrations plasmatiques de la pravastatine et de 4 fois celles de la fluvastatine, statines non métabolisées par le CYP3A4 (tableau 1) [4, 5]. Les OATP hépatiques entrent alors en jeu, eux qui sont responsables de l'entrée rapide des statines dans les hépatocytes et fortement inhibés par la cyclosporine également. Il a également été démontré que des différences génétiques interindividuelles (polymorphismes) des OATP peuvent donner lieu à des différences dans les concentrations plasmatiques systémiques de la pravastatine [6]. L'inhibition de ces systèmes de captation OATP dans le foie explique pourquoi la cyclosporine augmente la biodisponibilité de toutes les statines et, de ce fait, le risque de rhabdomyolyse. Ce risque est encore accru pour les statines dépendant du CYP3A4 comme l'atorvastatine et la simvastatine sous inhibition du CYP3A4 par la cyclosporine.

Quelles conséquences peut maintenant avoir la forte tendance des statines aux interactions si leurs doses recommandées augmentent encore, sur la base des études les plus récentes? Il est frappant à ce propos de constater que dans l'étude PROVE-IT, tous les patients pouvant avoir besoin d'un inhibiteur du CYP3A4 et tous ceux qui étaient en insuffisance rénale ou hépatique ont été exclus d'emblée. Comme de très nombreux médicaments sont métabolisés par le CYP3A4, les patients polymorbides et sous polypharmacie ont en grande partie été exclus. De plus, les substrats et inhibiteurs du CYP3A4 et des OATP se recoupent, ce qui fait qu'indirectement les patients ayant une comédication par inhibiteurs des OATP ont eux aussi été exclus. Contrairement aux conditions de cette étude, les chances sont grandes en pratique courante qu'un patient traité par

une statine reçoive une fois ou l'autre un médicament dépendant des OATP ou du CYP3A4. Bien que les données soient encore relativement maigres, nous savons déjà que les OATP exprimés au niveau hépatique transportent également d'autres médicaments tels que fexofénadine, rifampicine, digoxine, et très probablement aussi érythromycine, bosentan, atrasentan et cétiprolol. L'augmentation des concentrations plasmatiques des statines et du bosentan sous comédication par l'inhibiteur des OATP qu'est la cyclosporine indique que de nombreuses interactions dues aux OATP pourraient devenir cliniquement significatives et se manifester par une augmentation des effets médicamenteux indésirables, comme la rhabdomyolyse sous statines. Il semble donc judicieux à l'avenir de commencer un traitement par statines à doses faibles, tout spécialement chez des patients multimorbides sous polypharmacie, et d'atteindre la dose de statine nécessaire individuellement en fonction des taux de cholestérol en partant du bas. A des doses élevées de statines, il est important d'informer les patients de leurs éventuels effets indésirables et des risques s'ils doivent prendre d'autres médicaments, et de les suivre soigneusement. En présence d'effets indésirables, il vaut la peine de remplir une déclaration de pharmacovigilance pour connaître rapidement les comédications présentant un risque accru d'interactions, permettant ainsi de donner les précautions à cet égard. Avec les connaissances encore limitées sur les inhibiteurs des OATP, nous devons nous attendre à avoir des interactions encore inconnues, précisément pour les substrats des OATP ayant une biodisponibilité faible comme les statines.

Traduction Dr G.-A. Berger

Références

- Hagenbuch B, Meier PJ. Organic anion transporting polypeptides of the OATP/SLC21 family: phylogenetic classification as OATP/SLCO superfamily, new nomenclature and molecular/functional properties. *Pflugers Arch* 2004;447:653-65.
- Mazzeo AL, Lasseter KC, Shamblen EC, Agarwal V, Lettieri J, Sundaresen P. Itraconazole alters the pharmacokinetics of atorvastatin to a greater extent than either cerivastatin or pravastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68:391-400.
- Hermann M, Asberg A, Christensen H, Holdaas H, Hartmann A, Reubsaet JL. Substantially elevated levels of atorvastatin and metabolites in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Clin Pharmacol Ther* 2004;76:388-91.
- Hedman M, Neuvonen PJ, Neuvonen M, Holmberg C, Antikainen M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pravastatin in pediatric and adolescent cardiac transplant recipients on a regimen of triple immunosuppression. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:101-9.
- Park JW, Siekmeier R, Lattke P, Merz M, Mix C, Schuler S, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluvastatin in heart transplant recipients taking cyclosporine A. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2001;6:351-61.
- Niemi M, Schaeffeler E, Lang T, Fromm MF, Neuvonen M, Kyrklund C, et al. High plasma pravastatin concentrations are associated with single nucleotide polymorphisms and haplotypes of organic anion transporting polypeptide-C (OATP-C, SLCO1B1). *Pharmacogenetics* 2004;14:429-40.