

Legemidler i praksis

P-glykoprotein – en pumpe av betydning for legemiddelrespons

Sekretorisk transport via P-glykoprotein begrenser eksponering av potensielt skadelige fremmedstoffer, som legemidler. Ulik P-glykoproteinkapasitet (ulik fenotype) er en viktig årsak til at pasienter oppnår variabel eksponering og følgelig ulik effekt av mange legemidler ved like doser.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Se også kunnskapssprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

Espen Molden

espen.molden@farmasi.uio.no
Farmasøytisk institutt
Universitetet i Oslo
Postboks 1068 Blindern
0316 Oslo

Pasienter responderer ulikt på samme legemiddelbehandling. Forskjellene kan enten være betinget av farmakodynamiske eller farmakokinetiske forskjeller hos pasientene på grunn av genetiske eller miljømessige variasjoner. Mens farmakodynamiske forskjeller innebærer ulik sensitivitet av en gitt legemiddel-eksponering overfor målprotein (for eksempel reseptor eller enzym), resulterer farmakokinetiske forskjeller i ulik legemiddel-eksponering i forhold til dosen. Kunnskapen om individuelle farmakokinetiske forskjeller er foreløpig størst. Det er velkjent at varierende nyrefunksjon eller varierende metabolisemekapasitet (for eksempel cytokrom P-450-metabolisme), avhengig av hvilken omsetningsrute som er viktigst, kan gi store forskjeller i legemiddeleksponering.

I den senere tid har det vært økende interesse rundt betydningen av transportproteiner for individuelle forskjeller i legemiddeleksponering. Spesielt har man vært opptatt av permeabilitetsglykoprotein (P-glykoprotein), som tilhører gruppen av ca. 50 humane ATP-bindende kassett-transportører (ABC-transportører) (1). P-glykoprotein, som i dag har det systematiske navnet ABCB1, er en multisubstratpumpe utelukkende lokalisert i

den delen av cellen som vender ut mot omgivelsene, for å beskytte mot potensielt toksiske fremmedstoffer, eksempelvis legemidler (fig 1).

Ekspresjonen av P-glykoprotein er høy i tarmvegg, galleganger og nyretubuli (2). Dette reflekterer den viktige rollen P-glykoprotein har i begrensning av systemisk legemiddeleksponering (og andre fremmedstoffer). Videre er P-glykoproteinnivået høyt i interne barrierer, slik som blod-hjerne-barrieren, blod-placenta-barrieren og blod-testis-barrieren, samt i ulike typer av immunceller (2). P-glykoprotein regnes derfor som viktig i regulering av lokal legemiddeleksponering (vevseksponering).

Multiresistens mot cytostatika

P-glykoprotein ble første gang beskrevet i 1976 av de kanadiske forskerne Juliano & Ling (3), som oppdaget at denne pumpen var en viktig mekanisme bak multiresistens mot cytostatika (P-glykoprotein betegnes derfor ofte MDR1). Dette gjaldt primært kreftsvulster som stammet fra vev der P-glykoprotein i utgangspunktet var naturlig uttrykt. Det største problemet var knyttet til svulster som oppstod sekundært etter cytostatikabehandling, ettersom disse var basert på kreftceller som overlevde den første behandlingen, dvs. selekterte celler med høy P-glykoproteinekspresjon.

Etter oppdagelsen av P-glykoprotein som en sentral multiresistensmekanisme mot cytostatika har det vært arbeidet med å utvikle substanser som kan hemme P-glykoprotein og dermed reversere eller modulere denne resistensen. Problemet har vært å finne substanser med potente P-glykoprotein-hemmende egenskaper uten egne, potensielt toksiske, farmakologiske effekter. For øyeblikket er fire lovende substanser under utprøving på mennesker (4). Hvis noen av disse blir allment tilgjengelige, vil P-glykoproteinhemmere innebære et vesentlig fremskritt for bedret respons av cytostatikabehandling. Det finnes imidlertid også andre årsaker til multiresistens mot cytostatika enn P-glykoprotein, blant annet såkalte MDR1-relaterte proteiner (MRP). Disse tilhører også gruppen av ABC-transportører og får, i likhet med P-glykoprotein, cytostatika ut av kreftceller.

Transport av andre legemidler

Cytostatika var de først beskrevne substrate-ene av P-glykoprotein, men man har senere påvist at en rekke andre legemidler pumpes

ut av normale celler via P-glykoprotein (tab 1) (2, 5, 6). Det finnes eksempler fra mange viktige legemiddelgrupper, blant annet statiner, der atorvastatin, lovastatin og simvastatin er P-glykoproteinsubstrater, i motsetning til pravastatin (2, 5). Dette viser at det varierer om substanser med samme virkeprinsipp og liknende kjemisk struktur transporteres av P-glykoprotein eller ikke. Det er for øvrig en slående stor overlapp mellom legemidler som er substrater for P-glykoprotein og det metaboliserende enzymet cytokrom P-450 3A4 (CYP3A4) (7).

For legemidler administrert oralt kan individuelle forskjeller i P-glykoproteinkapasitet i tarmveggen bidra til store variasjoner i både absorpsjonshastighet og absorpsjonsgrad. Tilsvarende vil individuelle forskjeller i P-glykoproteinkapasitet i galleganger og nyretubuli gi variabel eliminasjonshastighet. Følgelig vil variabel P-glykoprotein-kapasitet (fenotype) bidra til ulik eksponering av alle typer av substrater hos pasienter som behandles med like doser.

Variasjon i P-glykoproteinfenotype i blod-hjerne-barrieren vil kunne innvirke på den lokale eksponering som oppnås i sentralnervesystemet. Dette vil være av særlig betydning for legemidler som utøver sine effekter eller bieffekter i sentralnervesystemet.

Genetikk og interaksjoner

Det er særlig to forhold som er aktuelle kilder til individuelle forskjeller i P-glykoproteinkapasitet overfor bestemte legemiddel-substrater, nemlig genetikk og interaksjoner. Genetiske forskjeller er knyttet til mutasjoner i P-glykoproteingenet, mens interaksjoner skyldes bruk av substrater sammen med substanser som hemmer eller induserer P-glykoproteinkapasiteten.



Hovedbudskap

- P-glykoprotein er en pumpe som regulerer eksponering av mange legemidler både systemisk og lokalt, for eksempel i sentralnervesystemet
- Individuelle forskjeller i P-glykoproteinkapasitet (fenotype) som følge av interaksjoner, eventuelt også genetiske variasjoner, er en årsak til at pasienter erfarer ulik effekt eller bivirkning av standarddoser av mange legemidler

Tabell 1 Legemidler beskrevet som substrater, hemmere og/eller induktorer av P-glykoprotein (2, 5, 6). I de fleste tilfeller der tabellfelter er tomme, er det positivt vist at legemidlet ikke er substrat, hemmer eller induser (i enkelte tilfeller er problemstillingen ikke undersøkt)

Legemidler	Substrat	Hemmer	Induser
Antiinfektiva			
Amprenavir	✓		✓
Erytromycin	✓	✓	
Indinavir ¹	✓	✓	✓
Itrakonazol	✓	✓	
Ketokonazol		✓	
Klaritromycin		✓	
Meflokin	✓	✓	
Nelfinavir ¹	✓	✓	✓
Rifampicin	✓		✓
Ritonavir ¹	✓	✓	✓
Saquinavir ¹	✓	✓	✓
Tetrasyklin	✓		
Cytostatika			
Daunorubicin	✓		
Doksorubicin	✓		
Etoposid	✓		
Imatinib	✓		
Paklitaksel	✓		
Vinblastin	✓		
Vinkristin	✓		
Immunmodulerende midler			
Ciklosporin	✓	✓	
Deksametason	✓		✓
Metylprednisolon	✓		
Sirolimus	✓	✓	
Takrolimus	✓	✓	
Kardiovaskulære midler			
Amiodaron		✓	
Atorvastatin	✓	✓	
Digoksin	✓		
Diltiazem	✓	✓	
Dipyridamol		✓	
Losartan	✓		
Lovastatin	✓	✓	
Simvastatin	✓	✓	
Spironolakton		✓	
Verapamil	✓	✓	
Sentralnervøse midler			
Amitriptylin	✓		
Fenobarbital	✓		
Fenytoin	✓		
Fluoksetin		✓	
Flupentixol		✓	
Johannesurt ²			✓
Klorpromazin		✓	
Metadon		✓	
Morfin	✓		
Ondansetron	✓		
Paroksetin		✓	
Pentazocin		✓	
Sertralin		✓	
Andre			
Bromokriptin		✓	
Cimetidin	✓		
Fexofenadin	✓		
Loperamid	✓		
Ranitidin	✓		

¹ Omtale som kombinert hemmer og induktor skyldes trolig en akutt hemmende effekt og en induktoreffekt over tid

² Johannesurt (*Hypericum perforatum*) er registrert som et naturligemiddel

Det er beskrevet mer enn 50 ulike mutasjoner i genet som koder for P-glykoprotein (8). P-glykoproteinekspressjonen i tarmen er vist å variere opptil åtte ganger mellom ulike individer (7). Mange har derfor søkt å finne enkeltmutasjoner som forklarer denne store spredningen i P-glykoproteinekspressjon. Ingen har med sikkerhet klart å assosiere bestemte mutasjoner til variasjon i P-glykoprotein fenotype.

At interferens på P-glykoproteinnivå er årsak til klinisk relevante interaksjoner, er det liten tvil om. Som det fremgår av tabell 1, har mange legemidler evnen til å hemme eller inducere P-glykoproteinkapasiteten. P-glykoproteinhemmere og -induktorer er ofte substrater selv, men ikke nødvendigvis. Uansett vil hemmere og induktorer kunne påvirke systemisk eksponering av P-glykoproteinsubstrater gjennom endret opptak og eliminasjon, samt lokal tilgjengelighet i sentralnervesystemet og andre vev som uttrykker P-glykoprotein.

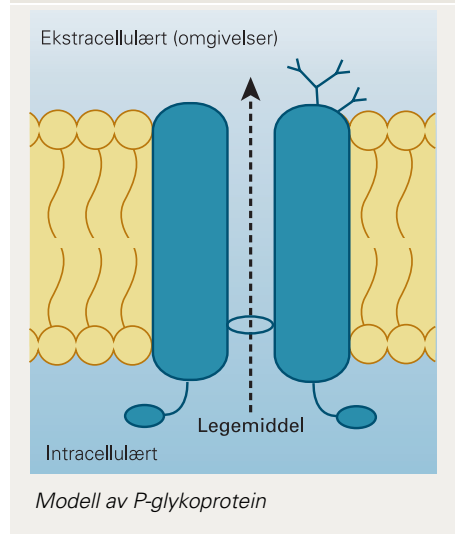
De fleste P-glykoproteinsubstrater er også substrater for metaboliserende enzymer, ofte CYP3A4 (7). På samme måte er P-glykoproteinhemmere og -induktorer i mange tilfeller det samme overfor metaboliserende enzymer. De observerte farmakokinetiske endringene i interaksjonsstudier er som regel resultatet av både transport (P-glykoprotein)- og metabolismeinterferens. Digoksin og fexofenadin er imidlertid eksempler på rene P-glykoproteinsubstrater (gjennomgår ikke relevant metabolisme). I kombinasjon med P-glykoproteinhemmere og -induktorer har man vist at systemisk eksponering av digoksin og fexofenadin endres i betydelig grad (> 50%), som et bevis på at P-glykoproteininterferens isolert sett er en viktig interaksjonsmekanisme (9).

P-glykoproteindefekte mus

Den kanskje mest interessante kunnskapen omkring betydningen av P-glykoprotein for eksponering av legemidler stammer fra studier med P-glykoproteindefekte mus. I forsøk med mus som manglet P-glykoprotein i tarm og blod-hjerne-barriere, viste det seg at eksponering av typiske legemiddelsubstrater var opptil fire ganger økt i serum mot opptil 55 ganger økt i sentralnervesystemet sammenliknet med kontrolldyr (10).

Med de generelle forbehold som er nødvendig ved ekstrapolering av resultater fra dyreforsøk til mennesker, tyder dette på at P-glykoprotein i sterkere grad regulerer/begrenser den lokale eksponeringen av fremmedstoffer i sentralnervesystemet enn i serum (systemisk). Dette er meget interessant, da det betyr at lokale forskjeller knyttet til P-glykoproteininteraksjoner og eventuelt -genetikk trolig er mye større enn dem man observerer systemisk. Ettersom det av praktiske årsaker i interaksjonsstudier så å si alltid bare gjøres serummålinger, er det derfor sannsynlig at man underestimerer den kliniske betydningen basert på de systemiske (serum) forskjeller man observerer av ett

Figur 1



legemiddel som får påvirket sin P-glykoproteintransport av ett annet gitt i kombinasjon.

Kliniske konsekvenser

Variabel P-glykoproteinkapasitet er en årsak til at ulike pasienter får ulik effekt eller bivirkning(er) av standard behandling med legemidler som er P-glykoproteinsubstrater. Siden P-glykoprotein også transporterer fremmedstoffer som finnes i våre omgivelser (forurensninger, miljøgifter, rusmidler etc.), kan variabel P-glykoproteinkapasitet i tillegg være av betydning for sykdomsrisiko. Det er publisert data som indikerer at personer som har dårlig P-glykoproteinkapasitet i blod-hjerne-barrieren har større risiko for å utvikle Parkinsons sykdom, trolig på grunn av større eksponering av plantevernmidler i sentralnervesystemet over tid (11).

Variabel P-glykoproteinkapasitet bidrar til farmakokinetiske forskjeller mellom pasienter. Fra et klinisk ståsted er det viktig at man er klar over at det eksisterer store farmakokinetiske forskjeller, og at dosebehovet derfor varierer. Farmakokinetiske forskjeller som skyldes interaksjoner på P-glykoproteinnivå kan man unngå eller håndtere. Det forutsetter restriktiv eller oppmerksom bruk av hemmere eller inducere sammen med P-glykoproteinsubstrater (tab 1).

Sannsynligvis finnes det viktige genetiske kilder til variabel P-glykoproteinkapasitet. Hvis det viser seg at P-glykoproteingentotype samsvarer med fenotype, kan man tenke seg muligheten for å tilpasse legemiddeldoser til den enkelte pasients P-glykoproteingentotype, på samme måte som man tilpasser legemidler til individuell nyrefiltrasjonsrate.

Litteratur

1. www.gene.ucl.ac.uk/nomenclature/genfamily/abc.html (8.10.2003).
2. Marzolini C, Paus E, Buclin T et al. Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): recent advances and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75: 13–33.
3. Juliano RL, Ling V. A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants. *Biochim Biophys Acta* 1976; 455: 152–62.
4. Thomas H, Coley HM. Overcoming multidrug resistance in cancer: an update on the clinical strategy of inhibiting p-glycoprotein. *Cancer Control* 2003; 10: 159–65.
5. Sakaeda T, Takara K, Kakumoto M et al. Simvastatin and lovastatin, but not pravastatin, interact with MDR1. *J Pharm Pharmacol* 2002; 54: 419–23.
6. Emi Y, Tsunashima D, Ogawara K et al. Role of P-glycoprotein as a secretory mechanism in quinine absorption from rat small intestine. *J Pharm Sci* 1998; 87: 295–9.
7. Zhang Y, Benet LZ. The gut as a barrier to drug absorption: combined role of cytochrome P450 3A and P-glycoprotein. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40: 159–68.
8. Kroetz DL, Pauli-Magnus C, Hodges LM et al. Sequence diversity and haplotype structure in the human ABCB1 (MDR1, multidrug resistance transporter) gene. *Pharmacogenetics* 2003; 13: 481–94.
9. Lin JH. Drug-drug interaction mediated by inhibition and induction of P-glycoprotein. *Adv Drug Deliv Rev* 2003; 55: 53–81.
10. Fromm MF. P-glycoprotein: a defense mechanism limiting oral bioavailability and CNS accumulation of drugs. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2000; 38: 69–74.
11. Drozdziak M, Bialecka M, Honczarenko K et al. Polymorphism in the P-glycoprotein drug transporter MDR1 gene: a possible link between environmental and genetic factors in Parkinson's disease. *Pharmacogenetics* 2003; 13: 259–63.