

Nicola Weis

Dr. med.

Induktion von P-Glycoprotein durch anti-HIV-Wirkstoffe in vitro

Promotionsfach: Klinische Pharmakologie

Doktorvater: Frau Prof. Dr. rer. nat. J. Weiß

Die Behandlung der mit dem HI-Virus infizierten Patienten ist trotz des Fortschrittes der medizinischen Forschung weiterhin schwierig. So stellen Therapieversagen und Resistenzentwicklungen gegen einen oder mehrere Arzneistoffe während einer antiretroviralen Therapie nach wie vor eine große Herausforderung dar. Darüber hinaus kann es während einer antiretroviralen Kombinationstherapie zu Arzneimittelwechselwirkungen durch Interaktionen an arzneistoffabbauenden Enzymen oder Arzneistofftransportern kommen. Während Wechselwirkungen auf der Ebene der Enzyme schon lange bekannt und gut untersucht sind, zeichnet sich erst seit einigen Jahren ab, dass auch Arzneistofftransporter wie z.B. P-Glycoprotein (P-gp) maßgeblich an Wechselwirkungen beteiligt sein können. Für die antiretroviralen Arzneistoffe der Gruppe der HIV-Proteaseinhibitoren ist bereits bekannt, dass sie P-gp induzieren und so möglicherweise zu einer veränderten Pharmakokinetik anderer Arzneistoffe führen. In der vorliegenden Arbeit wurde systematisch an einem Modell unter identischen Versuchsbedingungen untersucht, ob auch die NRTIs (*nucleoside reverse transcriptase Inhibitor*) Lamivudin, Didanosin, Emtricitabin, Stavudin, Abacavir, Zalcitabin, und Zidovudin, die NNRTIs (*non nucleoside reverse transcriptase Inhibitor*) Efavirenz, Delavirdin und Nevirapin sowie der NtRTI (*nucleotide reverse transcriptase Inhibitor*) Tenofovir in der Lage sind, die Aktivität von P-gp in vitro zu induzieren. Als Induktionsmodell wurde die Darmzelllinie LS180 verwendet. Alle Arzneistoffe wurden in zwei Konzentrationen über einen Zeitraum von 7 Tagen getestet. Als Negativkontrolle diente Medium mit der entsprechenden DMSO-Konzentration und als Positivkontrolle wurde der bekannte P-gp Induktor Rifampicin in einer Konzentration von 10 µM verwendet. Die P-gp-Funktion wurde durchflusszytometrisch mit Hilfe eines Rhodamin 123-Effluxes nach 2, 3, 4 und 7 Tagen Induktion gemessen. Anschließend wurde der Versuch mit den Arzneistoffen wiederholt, die eine Induktion von P-gp bewirkten und das Ergebnis auf mRNA-Ebene mittels *real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction* verifiziert.

Daneben wurden auch Wirkstoffkombinationen untersucht, die in der HIV-Therapie empfohlen werden, so zum Beispiel Nevirapin, Lamivudin und Stavudin, Nevirapin und Stavudin sowie Nevirapin und Emtricitabin.

Die Ergebnisse zeigten, dass die P-gp-Funktion in vitro durch alle NNRTIs und einige NRTIs erhöht wird. Delavirdin zeigte dabei den größten Effekt auf die P-gp-Funktion. Der Induktionseffekt der in Kombination eingesetzten Arzneistoffe überstieg nicht den der Einzelsubstanzen.

Unsere Ergebnisse bestätigen die Ergebnisse vorangegangener Studien, in denen Induktionseffekte für NNRTIs nachgewiesen werden konnten. Für einige NRTIs konnte in dieser Arbeit zum ersten Mal gezeigt werden, dass sie die P-gp-Funktion in vitro induzieren.

Zusammenfassend deuten die Daten darauf hin, dass P-gp-Induktionen durch verschiedene antiretrovirale Arzneistoffe zu Arzneimittelwechselwirkungen während einer antiretroviralen Kombinationstherapie beitragen können und damit die Sicherheit und Wirksamkeit der Therapie beeinträchtigen können.