

Dipl. Ing. (FH) Manuela Ehrhardt
Dr. sc. hum.

Einfluss der Arzneimitteltransporter PGP/ABCB1, MRP1/ABCC1, MRP2/ABCC2 und BCRP/ABCG2 auf die zellassozierte Konzentration von Proteaseinhibitoren in peripheren mononukleären Zellen des Blutes

Geboren am 15.11.1976 in Bad Hersfeld

Diplom der Fachrichtung Chemieingenieurwesen am 16.07.2002 an der Europa
Fachhochschule Fresenius Idstein

Promotionsfach: Klinische Pharmakologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Walter Emil Haefeli

Trotz Einführung der HAART kommt es bei einem großen Teil HIV-infizierter Patienten zu einem Therapieversagen. Ein Grund hierfür sind möglicherweise subtherapeutische Wirkstoffkonzentrationen am Ort der Virusvermehrung (z.B. innerhalb der CD4⁺-Zellen). In der vorliegenden Arbeit wurden deshalb hoch sensitive analytische Methoden entwickelt, um die Konzentrationen der beiden Proteaseinhibitoren Lopinavir und Ritonavir in peripheren mononukleären Blutzellen (PBMCs) bestimmen zu können. Weiter wurde eine klinische Studie mit 11 gesunden Probanden durchgeführt, die über 14 Tage Kaletra[®], ein Kombinationpräparat aus Lopinavir und Ritonavir, in therapeutischer Dosierung (2*400/100 mg pro Tag) einnahmen. Nach der ersten Dosierung, sowie an den Tagen 3 und 14 wurden die pharmakokinetischen Profile von Lopinavir und Ritonavir über 12h in PBMCs und im Plasma (freie und totale Konzentration) gemessen. In den über 12h gesammelten Urinen wurden die Hauptmetaboliten von Lopinavir und Ritonavir bestimmt und ihr Verhältnis zur Muttersubstanz berechnet (metabolische Ratios), um daraus Rückschlüsse auf die Aktivität der abbauenden Enzymsysteme (überwiegend CYP3A4) ziehen zu können. Um den Einfluss von Arzneimitteltransportern (PGP, MRP1, MRP2 und BCRP), die auf PBMCs exprimiert werden auf die intrazelluläre Konzentration zu erfassen, wurden deren Expressionen zu den Probenahmezeitpunkten 0h, 2h, 4h, 6h und 12h an allen drei Studientagen bestimmt.

Zum Vergleich der gewonnenen Probandenergebnisse mit Patientendaten wurden zusätzlich 13 HIV-infizierte unter Kaletra[®]-Therapie in die Studie eingeschlossen.

Es konnte gezeigt werden, dass die intrazellulären- und Plasma-AUCs von Lopinavir von Tag 3 zu Tag 14 signifikant abfallen. Die intrazellulären Lopinavirkonzentrationen lagen immer unterhalb der Plasmakonzentrationen. Es kam also zu keiner intrazellulären Anreicherung von Lopinavir. Die Plasma-AUCs von Ritonavir fielen ebenfalls signifikant von Tag 3 zu Tag 14, die intrazellulären Ritonavir-AUCs veränderten sich jedoch nicht signifikant zwischen Tag 3 und Tag 14. Außerdem kam es zu einer Anreicherung von Ritonavir in den PBMCs um ca. Faktor 3 gegenüber den totalen Plasmakonzentrationen. Durch diese Anreicherung wurden intrazelluläre Ritonavirkonzentrationen gemessen, die so hoch lagen, dass man davon ausgehen muss, dass Ritonavir auch direkt zur antiviralen Wirkung von Kaletra beiträgt.

Der Abfall der Plasma-AUCs zwischen Tag 3 und Tag 14 lässt sich aufgrund der Studienergebnisse nicht über eine Induktion von CYP 3A4 erklären, da die metabolischen Ratios von Tag 3 nach Tag 14 konstant geblieben bzw. leicht angestiegen sind. Am besten lassen sich die Ergebnisse über eine Induktion von Arzneimitteltransportern im Darm

erklären, wodurch die Bioverfügbarkeit der beiden Wirkstoffe herabgesetzt wird und so einen Abfall der Plasma-AUCs bewirkt.

Auf der Ebene der PBMCs konnte keine Expressionsänderung der Arzneimitteltransporter innerhalb eines Tages beobachtet werden. Auch trat keine signifikante Veränderung der Arzneimitteltransporterexpressionen innerhalb des Studienverlaufs auf. Dies spricht allerdings nicht gegen die Theorie der Transporterinduktion im Darm, da schon in mehreren Studien gezeigt wurde, dass die Arzneimitteltransporterexpressionen in verschiedenen Organen unterschiedlich reguliert werden.

Korrelationsanalysen zwischen der intrazellulären Wirkstoffkonzentration und der freien bzw. totalen Plasmakonzentration haben gezeigt, dass die freie Plasmakonzentration besser mit der intrazellulären Konzentration korreliert als die totale Plasmakonzentration, die üblicherweise im Rahmen eines TDM bestimmt wird. Beim Vergleich der Probandendaten mit den Patientendaten waren sowohl die freien und die totalen Plasmakonzentrationen, als auch die intrazellulären Konzentrationen der Patienten mit den Patientendaten vom Studientag 14 vergleichbar. Die intrazellulär/Plasma-Verhältnisse und die freien Fraktionen lagen allerdings bei den Patienten höher als bei den Probanden. Mögliche Erklärungen hierfür sind zum einen die Begleitmedikationen der Patienten, durch die sich Interaktionen ergeben können und zum anderen krankheitsbedingte Faktoren (z.B. Veränderungen des α_1 -sauren Glykoproteins).