

Einfluss von Johanniskraut auf die Pharmakokinetik von Talinolol und die intestinale P-Glykoprotein-Expression unter Berücksichtigung des *MDR1*-Genotyps

Johanniskraut (St John's wort, SJW) ist ein bekannter Induktor von Cytochrom P450 (CYP) 3A4 und P-Glykoprotein. Diese Induktion basiert auf einer Aktivierung des Pregnane-X-Rezeptors (PXR), ein durch Liganden aktivierter Transkriptionsfaktor. In der vorliegenden Studie wurden die Auswirkungen einer 12-tägigen Einnahme von Johanniskraut auf die Pharmakokinetik von oral und intravenös applizierten Talinolol, einem bekanntem ausschließlichen Substrat von P-Glykoprotein, untersucht. Gleichzeitig sollte ein möglicher Zusammenhang mit der intestinalen Expression von P-Glykoprotein evaluiert werden. In einer randomisierten Studie (n = 9) wurde die Pharmakokinetik von 50 mg oral und 30 mg intravenös applizierten Talinolol jeweils vor und nach 12-tägiger Johanniskrauteinnahme (900 mg / Tag; Jarsin® 300) untersucht. Es wurden sowohl der *MDR1*-Genotyp der Probanden bestimmt als auch Biopsien der Dünndarmschleimhaut vor und nach Johanniskrauteinnahme entnommen. Johanniskraut reduzierte die orale Bioverfügbarkeit von Talinolol um 25 % ($p < 0,05$). Es wurden eine Erhöhung der oralen Clearance um 93 % (nicht signifikant) und eine Reduktion der Fläche unter der Plasma-Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) um 31 % ($p < 0,05$) beobachtet. Die renale und nonrenale Clearance, die Eliminations-Halbwertszeit, die maximale Talinolol-Serum-Konzentration (c_{\max}) und der Zeitpunkt dieser (t_{\max}) wiesen keine signifikanten Änderungen auf. Nach intravenöser Talinololapplikation beeinflusste Johanniskraut lediglich die nonrenale Clearance (Erhöhung um 35 %, $p < 0,01$). Johanniskrauteinnahme führte sowohl zu einem Anstieg von *MDR1*-Messenger-Ribonukleinsäure (mRNA) als auch zu einer Erhöhung der P-Glykoprotein-Konzentration in der Dünndarm-Schleimhaut. Probanden mit dem kombinierten *MDR1*-Genotyp mit dem Vorliegen von SNP's in Exon 12 (C1236T), Exon 21 (G2677T/A) und Exon 26 (C3435T) wiesen niedrigere *MDR1*-mRNA-Konzentrationen im Duodenum auf und zeigten eine abgeschwächte induktive Wirkung von SJW bezüglich der Talinolol-Kinetik.

Resümierend lässt sich sagen, dass die Einnahme von Johanniskraut die AUC oral applizierten Talinolols reduziert bei gleichzeitigem Anstieg der intestinalen *MDR1*-Expression. Dies lässt einen induktiven Effekt von Johanniskraut auf P-Glykoprotein im Dünndarm vermuten, welcher in seinem Ausmaß vom *MDR1*-Genotyp beeinflusst wird.