

Hydrotalcit

Mehr als nur Säureneutralisation –
Neues zum pharmakologischen
Wirkprofil von Hydrotalcit

Havertz B., Tarnawski A.: Pharm. Ztg. 2016 (40):42-46

Sonderdruck aus der Pharmazeutischen Zeitung vom 6. Oktober 2016

Interview

mit Prof. Andrzej Tarnawski, University of California, Irvine, USA, über seine Forschungsergebnisse zu den schleimhautschützenden Eigenschaften von Talcid und den ihnen zugrundeliegenden Wirkmechanismen

Seit wann erforschen Sie die pharmakologischen Wirkeigenschaften von Hydrotalcit schon und was waren Ihre wichtigsten Erkenntnisse?

Meine Arbeitsgruppe hat seit mehr als 25 Jahren Grundlagenforschung zu Talcid betrieben. Unsere wichtigsten Forschungsergebnisse sind: 1. Hydrotalcit ist aussergewöhnlich zytoprotektiv. 2. Hydrotalcit fördert und verbessert den natürlichen Schleimhautschutz von Magen und Speiseröhre. 3. Hydrotalcit beschleunigt die Heilung von Magengeschwüren und 4. die Behandlung mit Hydrotalcit verbessert die Qualität der Schleimhautregeneration in der Art, dass die gastralen Narben verglichen mit einer Placebo- oder Protonenpumpenhemmer-Behandlung eine bessere strukturelle und funktionale Qualität haben.

Auf dem amerikanischen Gastroenterologenkongress, der Digestive Disease Week 2016, haben Sie Ihre neuesten Forschungsergebnisse zu den gastroprotektiven Wirkeigenschaften von Hydrotalcit gegen Diclofenac induzierte Schädigungen der Magenschleimhaut vorgestellt. (Ref. 1). Könnten Sie bitte Ihre wichtigsten Ergebnisse zusammenfassen?

Meine Forschungsergebnisse haben gezeigt, dass Hydrotalcit Magenschleimhautzellen, die entscheidend für den Mukosaschutz sind, vor Schädigungen durch nicht steroidale Antirheumatika (NSAR), insbesondere Diclofenac, schützen kann.

In Ihrem Versuchsaufbau haben Sie Magenschleimhautzellen für 1 Stunde mit Hydrotalcit inkubiert und danach für 1 – 4 Stunden einer Diclofenac-Natrium Lösung ausgesetzt. Verglichen mit den lediglich in Nährlösung inkubierten Zellen lag die Überlebensrate der mit Hydrotalcit vorbehandelten Zellen signifikant um ein 5,7 faches höher. Heißt das, dass Hydrotalcit vor den lokalen Diclofenac bedingten Magenschleimhautschädigungen schützen kann? Wie sieht es mit den durch sys-

temische PGE₂ Hemmung bedingten Diclofenac Nebenwirkungen aus?

Es ist richtig, dass Diclofenac die Magenschleimhaut mehr durch seine systemische PGE₂ Hemmung schädigt als durch lokale PGE₂ Hemmung, aber Diclofenac kann, sogar wenn es als magensaftresistente Formulierung eingenommen wird, über die Blutgefäße in die Magenschleimhaut und die Epithelzellen eindringen und diese lokal schädigen.

In früheren Studien konnten Sie zeigen, dass Hydrotalcit die Expression von schleimhautschützendem Prostaglandin E₂ in Magen- und Speiseröhren-Schleimhautzellen stimuliert. Kann dieser Wirkmechanismus der systemischen PGE₂ Hemmung durch Diclofenac entgegenwirken?

Ja. Die lokale Applikation von Hydrotalcit sorgt lokal für die Bildung von PGE₂ und anderen schleimhautschützenden Faktoren. Dadurch wirkt es der systemischen PGE₂ Inhibition durch Diclofenac entgegen.

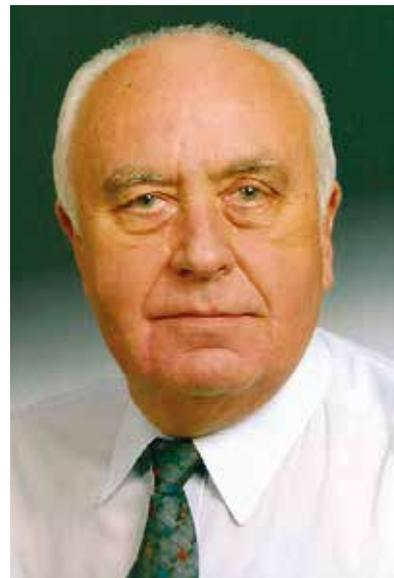
Was sollten Apotheker und PTA aus Ihren Forschungsergebnissen für ihre Patientenberatung berücksichtigen?

Hydrotalcit lindert Magenschmerzen infolge eines Magengeschwürs durch seine lokale säureneutralisierende Wirkung. Darüberhinaus wirkt Hydrotalcit aber auch pharmakologisch protektiv gegen Schädigungen der Magen- und Speiseröhrenschleimhaut. Außerdem beschleunigt es die Abheilung und Regeneration der Mukosa.

Ausführlichere und vertiefende Informationen über die Mechanismen des Magenschleimhautschutzes finden Sie in den Literaturhinweisen 2. und 3.

Quellen

- 1) Tarnawski AS, Ahluwalia A, Jones MK, Le M. Upregulation of Survivin and Activation of Insulin Like Growth Factor-1 Signaling by Hydrotalcite Protects Gastric Epithelium From Diclofenac-Induced Injury. Therapeutic Implications for Prevention of NSAIDs Induced Gastric Injury. *Gastroenterology*. 150(4):S680, 2016.
- 2) Laine L, Takeuchi K, Tarnawski A. Gastric Mucosal Defense and Cytoprotection: Bench to Bedside. *Gastroenterology* 135:41-60, 2008.
- 3) Tarnawski AS, Ahluwalia A, Jones MK. Increased Susceptibility of Aging Gastric Mucosa to Injury: The Mechanisms and Clinical Implications. *World Journal of Gastroenterology* 20(16):4467-82; 2014.



Professor Andrzej S. Tarnawski, University of California, Irvine, Kalifornien, USA und Southern California Institute for Research & Education (SCIRE), Long Beach, Kalifornien, USA

HYDROTALCIT

Mehr als nur Säureneutralisation – Neues zum pharmakologischen Wirkprofil von Hydrotalcit

Von Brigitte Havertz und Andrzej Tarnawski / Das Schichtgitterantazidum Hydrotalcit ist seit 1842 bekannt und seit rund 40 Jahren auf dem deutschen Markt. Neue Erkenntnisse zur mukosaprotektiven Wirkung von Hydrotalcit wurden kürzlich im Fachjournal «Gastroenterology» publiziert. Demnach schützt Hydrotalcit in In-vitro Versuchen die gastralen Schleimhautzellen vor Diclofenac induzierten Schädigungen.

Es gibt wenige Arzneimittel, für die immer wieder neue Wirkmechanismen entdeckt werden, vor allem, wenn sie bereits seit langer Zeit angewendet werden. Antazida haben so eine lange Geschichte. Schon in der griechisch-

römischen Antike (etwa 11. Jahrhundert vor Christus bis 6. Jahrhundert nach Christus) wurde die lindernde Wirkung von Mineralien erkannt und zur Besserung von Magenleiden eingesetzt. Talkum (Magnesiumhydroxidsilikat) spiel-

te bei der Magentherapie des berühmten Arztes und Alchimisten Paracelsus (1493 bis 1541) eine große Rolle.

Im 19. Jahrhundert kam es zu regen Forschungsaktivitäten über Antazida. Der Geologe Carl Christian Hochstetter entdeckte 1842 in Snarum, Norwegen, ein für die Behandlung von Magenbeschwerden interessantes natürliches Mineral. Aufgrund seiner Ähnlichkeit mit dem Speckstein und wegen seines höheren Wassergehaltes gegenüber dem Talkum, gab er ihm den Namen »Hydrotalkit« (Abbildung 1). Die Anwendungsmöglichkeiten dieser Substanz waren zu diesem Zeitpunkt bereits in der Medizin bekannt. Doch die komplizierte Schichtgitterkristallstruktur des Magnesium-Aluminium-Salzes machte damals eine industrielle Produktion des Minerals vorerst noch unmöglich. Im Zuge weiterer Forschungstätigkeit gelang es 1972 japanischen Wissenschaftlern das Hydrotalcit, wie es inzwischen genannt wurde, synthetisch nachzubauen. 1977 schließlich wurde dieser Wirkstoff unter dem Markennamen Talcid® von Bayer auf den Markt gebracht.



Abbildung 1: Hydrotalcit (weiß, blättrig) aus Snarum, zusammen mit anderen Mineralien
Foto: Bayer

Physikochemische Eigenschaften

Ein Gramm Hydrotalcit enthält 241 mg Magnesium, 89 mg Aluminium, 450 mg Hydroxid, 99 mg Carbonat und 129 mg Wasser. Hydrotalcit ist jedoch eine Monosubstanz mit definierter Schichtgitterkristallstruktur: Schichten aus Aluminium- und Magnesiumhydroxid-Ionen wechseln sich mit Schichten aus Carbonat-Ionen und Wasser ab. Die Metallionenschicht enthält durch das dreiwertige Aluminiumion und das zweiwertige Magnesiumion eine positive Überschussladung. Demgegenüber

steht eine entsprechende Zahl negativ geladener Carbonationen, die sich mit Wasser zwischen die Metallionenschichten einlagern. So entsteht durch elektrostatische Kräfte eine »Sandwich«-artige Struktur, die nach außen neutral erscheint und somit wasserunlöslich ist (Abbildung 2).

In Abhängigkeit vom pH-Wert werden Aluminium- und Magnesiumionen aus den Randschichten des Kristallgitters gelöst. Die stabile Gitterstruktur ermöglicht dabei eine kontrollierte Neutralisation überschüssiger Magensäure. Hydrotalcit löst sich pH-abhängig nur im sauren Milieu bis pH 4,5. Mit zunehmendem pH-Wert sinkt die Löslichkeit von Hydrotalcit, sodass eine Anhebung des pH-Wertes in den alkalischen Bereich nicht möglich ist (1). Hydrotalcit kann zudem aggressive Gallensäuren adsorptiv binden und darüberhinaus Pepsin inaktivieren.

Mukosaprotektive Eigenschaften

Neben diesen physikochemischen Eigenschaften sind in den letzten 25 Jahren in experimentellen und klinischen Studien vielfältige pharmakologische Eigenschaften von Hydrotalcit erforscht worden, die die mukosaprotektiven und

MUKOSAPROTEKTIVE WIRKMECHANISMEN

- Regt die Expression des Enzyms Cyclooxygenase-2 (Cox-2) in der Magenschleimhaut an und steigert somit die lokale Prostaglandin-E₂-Synthese in der Magenschleimhaut.
- Stimuliert die Bicarbonat- und Mucus Sekretion
- Bindet und inaktiviert Pepsin, Lysolecithin, toxische Gallensäuren und H.-pylori-Toxine.
- Stimuliert die Bildung von Hitzeschockproteinen (HSP), insbesondere HSP-70 in gastralen Mukosazellen.
- Regt die Bildung der Wachstumsfaktoren EGF (Epidermal Growth

Factor) und bFGF (basic Fibroblast Growth Factor) an, was zu einer erhöhten Zellproliferation, Migration und Reepithelisierung und somit zu einer beschleunigten Abheilung von Läsionen und Ulcera führt.

- Stimuliert die Bildung der mukosaprotektiven Substanzen Survivin, Insulin like Growth Factor-1 (IGF-1) und seines Rezeptors (IGFR-1 β), wodurch die Magen- und Speiseröhrenschleimhaut widerstandsfähiger gegen Noxen wie Alkohol, NSAR und Säure wird.

regenerierenden körpereigenen Mechanismen der Magen- und Speiseröhrenschleimhaut stärken. So vermag Hydrotalcit die lokale Prostaglandin E₂ (PGE₂) Produktion in der Magenschleimhaut durch Aktivierung des Enzyms Cyclooxygenase-2 (Cox-2) zu stimulieren. PGE₂ wirkt lokal im Magen mukosaprotektiv, indem es die mukosale Durchblutung, die Zellregeneration, die Bicarbonatsekretion und die Schleimproduktion steigert. In Tierversuchen und experimen-

tellen Untersuchungen an Humanzellen konnte gezeigt werden, dass Hydrotalcit die Bildung von Hitzeschockproteinen (HSP), speziell HSP-70 stimuliert. Dabei handelt es sich um spezielle Proteine, die die Reparatur denaturierter Eiweißverbindungen steuern und die Funktionsfähigkeit der Zellen erhalten. Gleichzeitig erhöhen sie die zelluläre Widerstandsfähigkeit gegenüber schädlichen Einflüssen. So kann die Magenschleimhaut oxidativem Stress, Entzündungsreaktionen und anderen schleimhautaggressiven Substanzen besser widerstehen (2).

Bei Verletzungen der Mukosa beziehungsweise Magengeschwüren steuern verschiedene Wachstumsfaktoren den Heilungs- und Regenerationsprozess. Die Genaktivierung für die Wachstumsfaktoren EGF (Epidermal Growth Factor) und bFGF (basic Fibroblast Growth Factor) führt zu einer erhöhten Zellproliferation, Migration und Re-

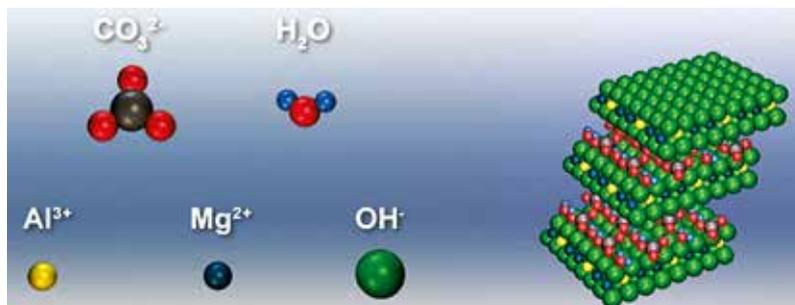


Abbildung 2: Aufbau des Hydrotalcit-Schichtgitters

Hydrotalcit-Behandlung von ösophagealen Organkulturen erhöhte die Survivin-Expression signifikant (p < 0.001) versus Placebo

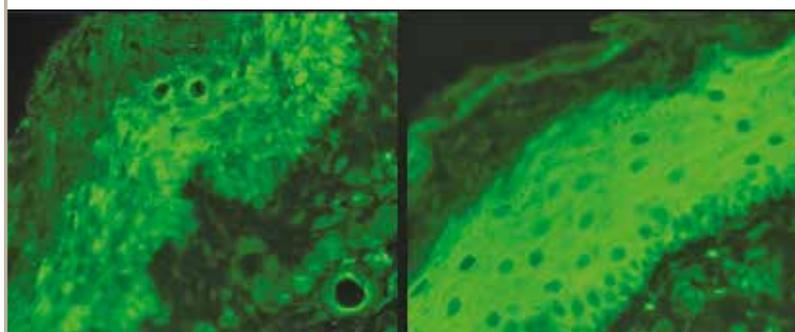


Abbildung 3: Nachweis von Survivin in ösophagealen Organkulturen mittels Immunfluoreszenzfärbung (links Kontrolle in Nährmedium, rechts nach Behandlung mit Hydrotalcit)

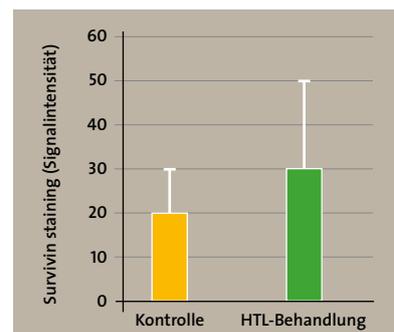


Abbildung 4: Signalintensität der Fluoreszenzfärbung

epithelisierung und somit zu einer beschleunigten Abheilung von Läsionen und Ulcera. Außerdem bewirkt die Steigerung der Genexpression für den Fibroblastenfaktor und dessen Rezeptor eine verbesserte Neubildung von Blutgefäßen, die Sauerstoff zum Ort der Heilung transportieren, sodass es zu einer verbesserten Rekonstruktion des Bindegewebes in der Narbenmukosa kommt. EGF fördert zudem auch die Regeneration des Drüsengewebes, was zu einer qualitativ besseren Funktionalität des Narbengewebes führt (3).

In tierexperimentellen Untersuchungen gegen Omeprazol und Placebo konnte gezeigt werden, dass unter Gabe von Hydrotalcit beide Wachstumsfaktoren in höherer Konzentration gebildet wurden als unter Placebo, während Omeprazol nur die Konzentration von bFGF erhöhte. Die Qualität der Ulkusnarbe unter Hydrotalcit war signifikant besser, da es zu einer positiven Verschiebung des Verhältnisses von Epithelzellen zu Bindegewebe beziehungsweise Magendrüsenvolumen im heilenden Gewebe kam (4). Neuere Untersuchungen an humanen Zellkulturen und tierexperimentelle Untersuchungen zeigten, dass Hydrotalcit auch in den Schleimhautzellen der Speiseröhre die Bildung zellprotektiver Proteine, wie Prostaglandin E₂, HSP-70 und Survivin signifikant versus Placebo steigert (5; Abbildungen 3 und 4).

Schutz vor Diclofenac-induzierten Schädigungen

Zahlreiche Medikamente, vor allem nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) wie Diclofenac, hemmen die Synthese der Prostaglandine im Magen und können deswegen zu Nebenwirkungen wie Schleimhautläsionen und Magenblutungen führen. Vor diesem Hintergrund untersuchte die Arbeitsgruppe von Professor Dr. Tarnawski, University of California, Irvine, USA, ob die Stimulation von mukosaprotektiven Substanzen durch Hydrotalcit auch vor Diclofenac bedingten Schleimhautschädigungen schützen kann. Die Zellkulturen gastraler Mukosazellen von Ratten (RGM₁) wurden entweder in Nährlösung allein oder mit 1 bis 5 mg/l in Nährlösung suspendiertem Hydrotalcit für 1 bis 4 Stunden vorbehandelt und danach entweder mit Nährmedium allein (Kontrollen) oder einer 0,5 bis 1,0 mM Diclofenac-Natrium-Lösung für 1 bis 4 Stunden versetzt. Anschließend wurden 1) die Zellschädigung mittels

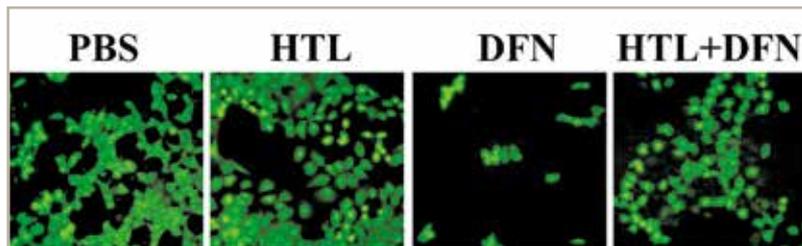


Abbildung 5: Hydrotalcit schützt gastrale Mukosazellen vor Diclofenac-induziertem Zelltod (PBS (Phosphate Buffered Saline) = Placebogruppe in Nährmedium, HTL = Hydrotalcit, DFN = Diclofenac)

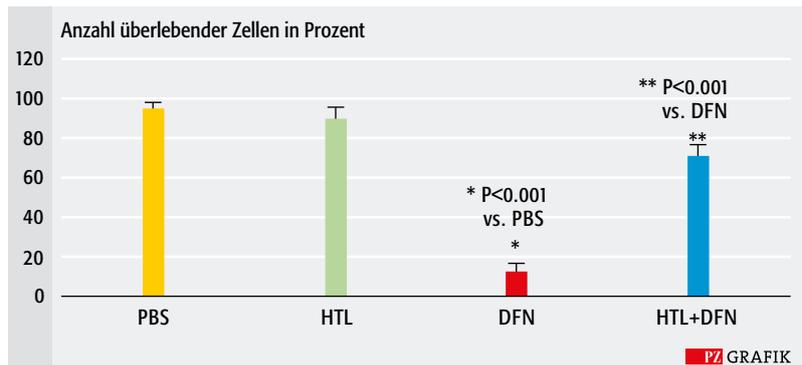


Abbildung 6: Zellviabilität – Calcein AM Staining (Anzahl überlebender Zellen in Prozent)

konfokaler Fluoreszenzmikroskopie, 2) die Zellviabilität mittels Calcein AM, einem Fluoreszenzfarbstoff, und 3) die Expression von Survivin, Insulin like Growth Factor-1 (IGF-1) und seines Rezeptors IGFR-1 β mit Western Blotting und der Signalintensität der Immunfluoreszenzfärbung gemessen.

Die Vorbehandlung der RGM₁ Zellen mit Hydrotalcit steigerte signifikant die Expression von Survivin um 47 Prozent, von IGF-1 um 72 Prozent und von IGFR-1 β um 57 Prozent (alle $p < 0.001$). Außerdem war die Zellviabilität nach Diclofenac Kontakt in den mit Hydrotalcit vorbehandelten Mukosazellen mit 71 Prozent 5,7-fach höher ($p < 0.001$) als in der unbehandelten Kontrollgruppe, in der nur 12,7 Prozent der Zellen die Diclofenac Behandlung überlebten. Die Forscher folgern, dass Hydrotalcit die Magenschleimhautzellen vor Diclofenac-induzierten Schädigungen schützen kann und dass die Untersuchungsergebnisse eine Rationale für die therapeutische Anwendung von Hydrotalcit als Alternative zu Protonenpumpen-inhibitoren liefern könnten (6; Abbildungen 5 und 6). /

Literatur

- 1) Staß H. Hydrotalcit – physikochemische Eigenschaften eines Schichtgitter-Antazidums. Verlag Urban und Vogel, München.1991.
- 2) Tarnawski A. et al. Gastric Cytoprotection Beyond Prostaglandins: Cellular and Molecular Mechanisms of Gastroprotective and Ulcer Healing Actions of Antacids. Curr Pharmaceutical Design 2013; 19: 126-132.
- 3) Tarnawski A. et al. Quality of gastric ulcer healing – a new, emerging concept. J Clin Gastroenterol 1991; 13(1):42-47.
- 4) Schmassmann A. et al. Antacid provides better restoration of glandular structures within the gastric ulcer scar than omeprazole. Gut 1994; 35(7): 896-904.
- 5) Tarnawski A. et al. Novel Players in Esophageal Mucosal Defense – Survivin, COX2 and HSP70. Are They Targets for Protective Action of Hydrotalcite (HTL) on Esophageal Mucosa? Gastroenterology 2012; 142 (5) Suppl 1: S-202.
- 6) Tarnawski A. et al. Upregulation of Survivin and Activation of Insulin Like GrowthFactor-1 Signaling by Hydrotalcite Protects Gastric Epithelium From Diclofenac-Induced Injury. Therapeutic Implications for Prevention of NSAIDs Induced Gastric Injury. Gastroenterology 2016; 150(4): S680.

Kontakt

Brigitte Havertz, Fachapothekerin für Arzneimittelinformation, Bayer Vital GmbH, 51366 Leverkusen, E-Mail: brigitte.havertz@bayer.com