

Personalized Medicine Terapi Digoksin pada Individu dengan Polimorfisme Gen MDR

Em Sutrisna

Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran dan Fakultas Farmasi
Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta, Indonesia

Abstrak

Digoksin merupakan salah satu obat digitalis. Pemakaian yang luas untuk gagal jantung dan aritmia (supraventrikular) memerlukan pengawasan yang cukup ketat karena obat tersebut merupakan obat dengan indeks terapi sempit. Digoksin merupakan substrat P-glikoprotein (P-gp) yang dikode oleh *multi drugs resistance-1* (MDR1). Gen MDR-1 terletak di kromosom 7q21.1. Gen tersebut mengandung 28 exon yang mengkode protein dari 1280 asam amino. Gen ini memegang peranan penting dalam absorpsi, distribusi, dan eliminasi beberapa obat. Polimorfisme gen MDR1^{C3435T} terjadi pada exon 26. Terdapat tiga tipe gen MDR1^{C3435T} yaitu MDR1^{C3435T} CC, MDR1^{C3435T} CT dan MDR1^{C3435T} TT. Polimorfisme ini akan memengaruhi pembentukan PGP dan ini berpengaruh pada profil kinetika digoksin. Perubahan profil kinetika ini menyebabkan perubahan kadar digoksin dalam darah. Metode yang digunakan dalam *review* ini adalah penelusuran data berbasis pubmed, medline, dan embase dengan kata kunci MDR, digoxin. Terdapat beberapa studi yang berbeda mengenai pengaruh polimorfisme MDR1^{C3435T} terhadap kadar digoksin dalam darah. Peningkatan kadar digoksin dalam darah akibat polimorfisme gen MDR1^{C3435T} akan berisiko terjadinya intoksikasi digitalis. Pengobatan digoksin dalam jangka panjang atau dosis besar seyogyanya mulai mempertimbangkan profil genetika pasien. Distribusi polimorfisme MDR1^{C3435T} penduduk suku Jawa adalah TT (0,10), CT (0,52), dan CC(0, 38).

Kata kunci: Digoksin, MDR1^{C3435T}, polimorfisme, P-gp

Personalized Medicine Digoxin Therapy in Individuals with MDR Gene Polymorphism

Abstract

Digoxin is one of digitalis drugs. Wider applicability to heart failure and arrhythmias (supraventricular) requires fairly strict scrutiny because of its narrow therapeutic index. Digoxin is a substrate of P-glycoprotein (P-gp) encoded by multi drugs resistance-1 (MDR1). MDR-1 gene located on chromosome 7q21.1. This gene contains 28 exons that encoded a protein of 1280 amino acids. This gene plays an important role in the absorption, distribution and elimination of many drugs. MDR1^{C3435T} polymorphism occurs in exon 26. There are three types of MDR1^{C3435T} gene namely MDR1^{C3435T} CC, MDR1^{C3435T} CT and MDR1^{C3435T} TT. These polymorphisms will affect to the formation of P-gp and consequently to change the kinetic profile of digoxin. The change of kinetic profile causes changes in the digoxin blood levels. The method used in this review is data search based on pubmed, medline, and embase with keywords MDR and digoxin. There are several different studies of the influence of polymorphisms MDR1^{C3435T} on blood digoxin levels. Increased levels of digoxin in the blood due to polymorphism of MDR1^{C3435T} will be at risk of digitalis intoxication. Long-term digoxin treatment or large dose should consider the patient's genetic profile. Distribution of polymorphism of MDR1^{C3435T} in Javanese population is approximately TT (0,10), CT (0,52), and CC(0, 38).

Key words: Digoxin, MDR1^{C3435T}, polymorphism, P-gp

Korespondensi: Dr. Em Sutrisna, dr., M.Kes., Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran dan Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta, Indonesia, *email*: em_sutrisna@yahoo.com dan Em.Sutrisna@ums.ac.id

Naskah diterima: 9 September 2014, Diterima untuk diterbitkan: 23 Januari 2014, Diterbitkan: 1 Juni 2015

Pendahuluan

Digitalis merupakan program pemberian digitalis yang diberikan pada gagal jantung mulai stadium C. Mekanisme kerja dari obat ini adalah dengan meningkatkan kekuatan kontraksi jantung dengan cara menghambat transpor Na^+ , K^+ , ATP-ase, meningkatkan Na intraseluler, dan akhirnya meningkatkan kalsium intraseluler melalui pertukaran Na^+ - Ca^{2+} . Peningkatan kalsium miokardial akan meningkatkan kalsium ke miofilamen yang menyebabkan respon inotropik positif. Secara klinis digitalis ini dapat memperpanjang periode *refractory* AV node dan menurunkan ventricular rate pada atrial fibrilasi dan atrial fluter. Digitalis efektif pada gagal jantung dengan komplikasi atrial fibrilasi dan atrial fluter dengan frekuensi *heart rate* tinggi.¹

Digoksin memiliki indeks terapeutik sempit yang berarti bahwa batas antara konsentrasi digoksin yang aman dan toksik dalam serum sempit.² Konsekuensi dari hal tersebut adalah peningkatan konsentrasi sedikit saja dalam serum akan memungkinkan terjadi intoksikasi digitalis. Digoksin memiliki indikasi terhadap gagal jantung kongestif dan *supraventricular tachicardi*.^{1,3} Dikarenakan digoksin adalah obat dengan indeks terapi yang sempit, maka pengobatan digoksin jangka panjang atau dosis besar perlu dilakukan *therapeutic drugs monitoring* (TDM). Hal ini dilakukan untuk mengurangi risiko intoksikasi digoksin. Pada konteks *personalized medicine*, digoksin sering pula dikaitkan dengan variasi genetika yang berbeda pada sekelompok individu.

Gen MDR-1 sudah banyak diteliti dan dihubungkan dengan adanya perbedaan pada profil kinetika digoksin. Polimorfisme gen ini diduga memengaruhi kinetika digoksin yang pada akhirnya memengaruhi respons terhadap digoksin.

Seperti yang telah disarikan pada laporan kami sebelumnya⁴, gen *multi drug resistant*-1 (MDR-1) merupakan gen yang terletak pada

kromosom 7q21.1. Jumlah exonna sebanyak 28 dan juga mengkode pembentukan protein yang berasal dari 1280 asam amino. Dalam bidang farmakologi, gen ini sangat penting karena berperan dalam proses absorpsi obat, distribusi obat, maupun proses eliminasi obat.⁵ Ekspresi gen MDR-1 paling banyak dijumpai pada bagian apikal dan luminal saluran cerna bagian bawah terutama pada yeyunum dan ileum. Hal inilah yang menyebabkan gen ini sangat berperan dalam proses absorpsi yang akhirnya memengaruhi bioavailabilitas obat.⁶ Gen MDR-1 berperan serta dalam mengkode pembentukan P-glycoprotein.⁷⁻¹¹ Didapatkan polimorfisme yang sangat banyak pada gen ini dan sebagian besar berupa *single nucleotide polymorphism* (SNPs). Penelitian Ambudkar *et al.*, (2003) telah memetakan sebanyak tiga insersi-delesi dan 50 SNPs pada MDR-1.¹² Beberapa peneliti yang lain telah memetakan 28 SNPs pada 27 posisi pada gen MDR-1.¹²⁻¹⁶ Beberapa polimorfisme gen MDR1 ada yang dapat menyebabkan perubahan asam amino, contohnya adalah A61G, G1199A, A2956G, T3421A, dan ada yang tidak menyebabkan perubahan asam amino. Contoh yang kedua ini adalah polimorfisme C1236T, C3396T dan C3435T.¹⁷

Seperti yang telah disarikan pada laporan kami sebelumnya⁴, dari 50 SNPs yang telah dipetakan tersebut, banyak dari peneliti yang memfokuskan pada posisi 3435 exon 26 (Gen MDR1C3435T). Hal ini dapat disebabkan oleh polimorfisme dari gen MDR1C3435T yang memengaruhi ekspresi P-glycoprotein dan fungsi protein tersebut.¹⁸ Penelitian oleh Hoffmeyer *et al.*, (2003) menyimpulkan bahwa ekspresi dari MDR1C3435T CC dua kali lebih besar daripada tipe MDR1C3435T TT (62%vs5%).¹⁸ Dengan ekspresi rendah tersebut, individu dengan MDR1C3435T TT diketahui hanya memiliki sedikit PGP pada bagian vili intestinalis.⁶⁻¹⁹ Profil kinetik dari digoksin dipengaruhi oleh polimorfisme dari MDR1C3435T. Hal ini terjadi karena

Tabel 1 Substrat-Substrat P-glycoprotein⁹

Kelas terapi	Nama obat
Antikanker	Actinomisin, Doxetaxel, Doksorubisin,Daunorubisin, Epirubisin, Etoposide, Irinotecan, Mitomisin C, Tamoksifen, Taxol, Teniposide, Topotecan, Vinkristin, Vinblastine, Vindesine, dan Lain-Lain
Antiaritmia/kardiotonik	Digoksin, Digitoksin, Amiodaron,Chinidin
HIV protease inhibitor	Amprenavir, Indinavir,Nelvinavir,Ritonavir,Saquinavir
Imunosupresan	Cyclosporin A, Takrolimus, Rapamisin
Steroid	Aldosterone, Deksametason,Estradiol,Hydrokortison
Antiemetik	Domperidon, Ondansetron
Hipolipidemik	Atorvastatin,Lovastatin
Antibiotik	Eritromisin, Levofloksasin, Sparfloksasin
Beta bloker	Talinolol, Celioprolol
CCB	Diltiazem, Mibepradil, Verapamil, N-dealkylverapamil, N-dealkynorverapamil
Antihistain-H1	Terfenadin, Fexofenadine
Antihistamin H2	Simetidin, Ranitidine
Opiads	Morphin, Loperamid
Lain-lain	Amitriptilin, Debrisoquine, Emetin, Fenitoin, Kolkisin, Losartan, Rifampisin

polimorfisme tersebut dapat memengaruhi pembentukan PGP. Penelitian Brinkmann dan Eichelbaum (2001) mengenai polimorfisme pada gen MDR1 menunjukkan hasil bahwa individu dengan MDR1C3435T TT memiliki kadar digoksin yang lebih tinggi dibanding MDR1C3435T CC dan MDR1C3435T CT.⁶

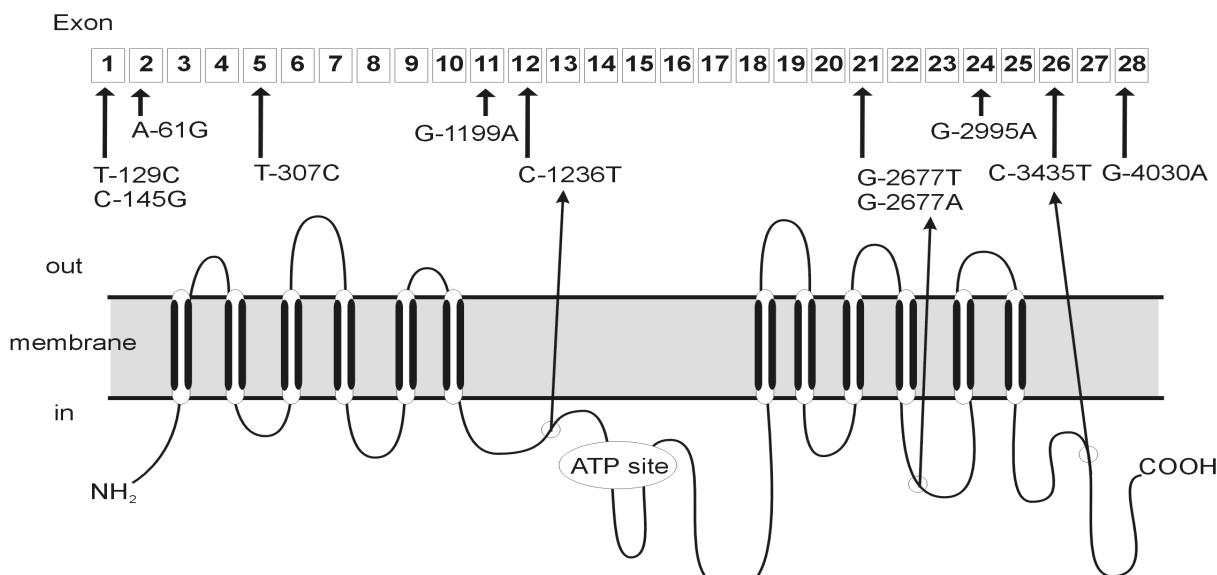
Seperti yang telah disarikan pada laporan kami sebelumnya⁴, P-glycoprotein merupakan protein transmembran. Berat molekul protein ini adalah 170kD (Gambar 1). Protein ini merupakan anggota dari family ATP-binding cassette transporter (ABCB1). PGP tersusun atas 1280 asam amino yang memiliki fungsi sebagai pompa transpor yang mengeluarkan substrat obat ke ekstra sel. Pembentukan P-glycoprotein dikode oleh gen MDR1 yang terletak pada kromosom ke-7.^{7-12,20-22}

Seperti yang telah disarikan pada laporan kami sebelumnya⁴, Juliano dan Ling (1976) menemukan ekspresi PGP yang berlebihan pada sel kanker hamster. Hal ini menyebakan adanya resistensi sel kanker tersebut terhadap obat sitotoksik. Pada sel normal, ekspresi PGP bervariasi. Terdapat hasil yang berbeda-beda dari beberapa penelitian. Penelitian oleh Cordon-Cardo *et al.*, (1990) dan Thiebaut

et al., (1987) menyatakan bahwa ekspresi PGP yang tinggi dijumpai pada sel duktus pankreas, usus halus, kolon, tubulus proksimal ginjal, dan kelenjar adrenal.^{24,25} Penelitian Silverman dan Schrenk menyatakan bahwa ekspresi PGP yang tinggi dijumpai pada permukaan apikal sel epitel hepar.²⁶ Schinkel *et al.*, (1994) menyatakan bahwa pada otak dan testis terdapat ekspresi yang tinggi dari PGP.²⁷ Pada *gastrointestinal tract*, ekspresi PGP tertinggi dijumpai di kolon, sedangkan ekspresi terendah pada lambung.²⁸ Penelitian oleh Lown *et al.*, (1997) menyatakan bahwa ekspresi PGP di usus halus lebih besar 2–8 kali dibanding ekspresi PGP di ginjal.²⁹

Banyak kelompok obat merupakan substrat P-gp (Tabel 1). Digoksin merupakan substrat P-gp.² Mekanisme P-gp yang memengaruhi kadar digoksin diduga karena P-gp membatasi absorpsi digoksin di usus dan mengeluarkan dalam *tractus intestinum* dengan cara difusi pasif. Disamping itu, P-gp juga mentranspor digoksin keluar dari sel tubulus renal dan sel kanalikuli hepar masing-masing ke lumen tubulus renal dan ke kanalikuli hepar untuk diekskresikan ke urin dan empedu.³⁰

Seperti yang telah disarikan pada laporan



Gambar 1 Gambar Skematis Struktur Primer *P-glycoprotein*¹⁰

Keterangan: Tanda panah menunjukkan SNPs dan hubungannya dengan struktur protein

kami yang sebelumnya⁴, polimorfisme pada gen MDR1C3435T sangat dipengaruhi oleh ras. Blaram *et al.*, (2003) melakukan penelitian mengenai distribusi polimorfisme MDR1 dengan subjek studi sebesar 290 penduduk yang terdiri dari 93 ras India, 99 ras China, dan 99 ras Malaysia. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa MDR1C3435T CC pada subjek India: China: Malaysia berturut-turut 18%:25%:25% sedangkan MDR1C3435T TT berturut-turut 43%:28%:32%.¹¹ Penelitian oleh Li *et al.*, (2006) menyatakan bahwa distribusi MDR1C3435T penduduk China dengan MDR1C3435T CC:CT:TT adalah 32%:48%:20%. Angka ini berbeda dengan distribusi MDR1C3435T pada penduduk di India yaitu CC:CT:TT yang berturut-turut adalah 25%:46%:28% maupun di Malaysia (CC:CT:TT berturut-turut 25%:46%:28%).³¹ Penelitian polimorfisme MDR1 pada 74 penderita dengan tuberkulosis suku Jawa yang dilakukan peneliti menunjukkan bahwa distribusi polimorfisme MDR1 adalah tipe TT (0,10), CT (0,52), dan CC(0,38).³²

Penelitian yang dilakukan oleh Marzouk *et al.*, terhadap 40 orang penderita jantung di

Alexandria menyatakan terdapat perbedaan signifikan antara kadar digoksin dalam darah pada pasien CC dan TT. Individu dengan gen MDR1 TT memiliki kadar digoksin lebih tinggi di dalam darah dibanding CT dan CC dengan perbandingan (1,391±0,675: 0,926 ±0,295: 0,370±0,240 ng/mL).² Penelitian Verstuyft *et al.*, yang melibatkan 32 subjek sehat menyatakan bahwa individu dengan homozigot TT mempunyai kadar digoksin plasma lebih tinggi 20% dibandingkan dengan CT dan CC.³³ Penelitian yang melibatkan ras kaukasia diperoleh hasil bahwa konsentrasi plasma digoksin lebih besar pada tipe TT dibandingkan dengan tipe CC.³⁴ Penelitian oleh Kurata *et al.*, dengan melibatkan 15 orang subjek sehat di Jepang menunjukkan bahwa bioavailabilitas digoksin pada MDR-1 tipe TT lebih besar daripada tipe CC.³⁵ Hasil yang berbeda dikemukakan oleh Sakaeda *et al.*, dengan melibatkan 114 subjek sehat di Jepang yang menunjukkan bahwa konsentrasi digoksin setelah pemberian secara oral dosis tunggal pada MDR1 tipe TT lebih rendah dari CC (3,27+/-0,58 vs 4,11+/-0,57 ng h/ml).³⁶ Penelitian lain yang melibatkan 50 orang

subjek sehat ras kaukasia menyatakan tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada nilai Cmax, t max, dan AUC (0–4jam) antara MDR1 tipe CC, CT, maupun TT.³⁷

Simpulan

Berdasarkan distribusi dari polimorfisme MDR1C3435T di Jawa, Malaysia, maupun India (yang merupakan satu ras), maka minimal terdapat 10–25% populasi dengan MDR1 TT. Diperlukan adanya pemeriksaan tipe polimorfisme gen MDR1C3435T pada individu sebelum terapi digitalisasi jangka panjang atau pemberian dengan dosis yang besar. Terdapat hasil yang berbeda antara beberapa studi tentang pengaruh polimorfisme MDR-1 terhadap kadar digoksin.

Daftar Pustaka

- Harrison TR, Petersdorf RG, Resnick WR, Wilson JD, Wintrobe MM, Martin JB, et al. Harrison's principles of internal medicine edisi ke-16. New York: The Mc Graw Hill-Companies inc; 2005.
- Marzouk S, Kaffash DME, Abdelhady MA, Nermin H, Iman D. Multiple drug resistant1 gene C3435T polymorphism and its relation to digoxin blood level in cardiac patients. *J Egypt Public Health Assoc.* 2006; 81(5&6):259–76.
- Mayer TP. Therapeutic drug monitoring. In: Burtis CA, Ashwood ER, editors. Tietz fundamentals of clinical chemistry. edisi ke-5. New York: W.B. Saunders Company; 2005.
- Sutrisna EM. Farmakogenetik, konsep dasar & implikasi klinis. Muhammadiyah University Press; 2015.
- Leith CP, Kopecky KJ, Chen IM, Eijdems L, Slovak ML, McConnell TS. Frequency and clinical significance of the expression of the multidrug resistance proteins MDR1/P-glycoprotein, MRP1, and LRP in acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group Study. *Blood.* 1999;94(3):1086–99.
- Brinkmann U, Eichelbaum M. Polymorphisms in the ABC drug transporter gene MDR1. *The Pharmacogenomics J.* 2001;1(1):59–64. doi: 10.1038/sj.tpj.6500001
- Schaich M, Kestel L, Pfirrmann M. A MDR1 (ABCB1) gene single nucleotide polymorphism predicts outcome of temozolomide treatment in glioblastoma patients, *Oxford J Med Annals Oncol.* 2010;20(1):175–81. doi: 10.1093/annonc/mdn548
- Tanabe M, Iere I, Inoue K. Expression of P-glycoprotein in human placenta: relation to genetica polymorphism of the multidrug resistance (MDR)-1 Gene. *JPET.* 2001;297(3):1137–43.
- Higgins CF. ABC transporters: from microorganisms to man. *Annu Rev Cell Biol.* 1992;8(1):67–113. doi: 10.1146/annurev.cb.08.110192.000435
- Pechanova K, Budzoka H, Slanar O. Polymorphism of the MDR-1 gene in the Czech population. *Folia biologica.* 2006;52(6):184–9.
- Balram C, Sharma A, Sivathasan C, Lee E J. Frequency of C3435T single nucleotide MDR1 genetica polymorphism in an Asian population: phenotypic–genotypic correlates. *Br J Clin Pharmacol.* 2003;56(1):78–83. doi: 10.1046/j.1365-2125.2003.01820.x
- Ambudkar SV, Kimchi-Sarfaty C, Sauna ZE, Gottesman MM. P-glycoprotein: from genomics to mechanism. *Oncogene.* 2003;22(47):7468–85. doi: 10.1038/sj.onc.1206948
- Sakaeda T, Nakamura T, Horinouchi M, Kakimoto M, Ohmoto N, Sakai T, et al. MDR1 genotype-related pharmacokinetikas of digoxin after single oral administration in healthy Japanese.

- Pharm Res. 2001;18(10):1400–4.
14. Jamroziak K, Robak T. Pharmacogenomics of MDR1/ABCB1 gene: the influence on risk and clinical outcome of haematological malignancies. Hematology. 2004;9(2):91–105. doi: 10.1080/10245330310001638974
 15. Eichelbaum M, Fromm MF, Schwab M. Clinical aspects of the MDR1 (ABCB1) gene polymorphism. Ther Drug Monit. 2004;26(2):180–5.
 16. Tang K, Wong LP, Lee EJ, Chong SS, Lee CG. Genomic evidence for recent positive election at the human MDR1 gene locus. Hum Mol Genet. 2004;13 (8): 783–97. doi: 10.1093/hmg/ddh099
 17. Hong LY, Hua WY, Yan L, Ling Y. MDR1 gene polymorphisms and clinical relevance. Acta Genetica Sinica. 2006;33(2):93–104. doi:10.1016/S0379-4172(06)60027-9
 18. Hoffmeyer S, Burk O, Von Richter O. Functional polymorphism of th human multidrug resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity invivo. Proc Natl Acad Sci USA. 2003;97(7):3473–8. doi: 10.1073/pnas.97.7.3473
 19. Oh JH, Dong MS, Choi MG, Yoo HW, Lee SB, Park YI, et al . Effects of CYP2C19 and MDR1 genotype on the eradication rate of Helicobacter pylori infection by triple therapy with pantoprazole, amoxycillin and clarithromycin. J Gastro Hep. 2009;24(2):294–8. doi: 10.1111/j.1440-1746.2008.05605.x
 20. Dean M, Rzhetsky A, Allikmets R. The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. Genome Res. 2001;11(7):1156–66.
 21. Klein I, Sarkadi B, Varadi A. An inventory of the human ABC proteins. Biochim Biophys Acta. 1999;1461(2):237–62. doi: 10.1016/S0005-2736(99)00161-3
 22. Clifford SC, Neal DE, Lunec J. High level expression of the multidrug resistance (MDR1) gene inthe normal bladder urothelium: a potential involvement in protection against carcinogens?. Carcinogenesis. 1996;17(3):601–4. doi: 10.1093/carcin/17.3.601
 23. Juliano RL, Ling V. A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants. Biochim Biophys Acta. 1976;455(1):152–62. doi:10.1016/0005-2736(76)90160-7
 24. Cordon-Cardo C, O'Brien JP, Boccia J. Expression of the multidrug resistance gene product (P-glycoprotein) in human normal and tumour tissues. J. Histochem Cytochem.1990;38(9):1277–87. doi: 10.1177/38.9.1974900
 25. Thiebaut F, Tsuruo T, Hamada H. Cellular localisation of the multidrug resistance gene product P-glycoprotein in normal human tissues. Proc Natl Acad Sci USA.1987;84(21): 7735–8.
 26. Silverman JA, Schrenk D. Hepatic canalicular membrane 4: expression of the multidrug resistance genes in the liver. FASEB J.1997;11(5):308–13.
 27. Schinkel AH, Smit JJM, Van Tellingen O, Beijnen JH, Wagenaar E, Van Deemter L, et al. Disruption of the mouse MDR1a P-glycoprotein gene leads to a deficiency in the blood–brain barrier and to increased sensitivity to drugs. Cell. 1994;77(4):491–502. doi :10.1016/0092-8674(94)90212-7
 28. Fojo AT, Ueda K, Slamon DJ. Expression of a multidrug-resistance gene in human tumours and tissues. Proc Natl Acad Sci USA. 1987;84(1):265–9.
 29. Lown KS, Mayo RR, Leichtman AB, Hsiao HL, Turgeon DK, Schmiedlin-Ren P, et al. Role of intestinal P-glycoprotein (MDR 1) in interpatient variation in the oral bioavailability of cyclosporin A. Clin Pharmacol Ther. 1997;62(3):248–60. doi:

- 10.1016/S0009-9236(97)90027-8
30. Horn JR, Hansten PD. Drug interactions with digoxin: the role of P-glycoprotein. *Pharmacy Times* October. 2004;45–6.
31. Li Y, Wang Y, Sun J. Distribution of functional MDR1C3435T polymorphism in Han population in China. *Swiss Med WKLY*. 2006;136(23–24):377–8.
32. Sutrisna EM. Hubungan antara polimorfisme multi drugs resistant 1C3435T gene dan cytochrome 3A4*1g gene dengan kadar rifampisin dan konversi bakteri tahan asam pada penderita tuberkulosis paru suku jawa (disertasi). Yogjakarta: Universitas Gadjah mada; 2011.
33. Verstuyft C, Schwab M, Schaeffeler E, Kerb R, Brinkmann U, Jaillon P, et al. Digoxin pharmacokinetics and MDR1 genetic polymorphisms. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003;58(12):809–12. doi: 10.1007/s00228-003-0567-5
34. Johne A, Köpke K, Gerloff T, Mai I, Rietbrock S, Meisel C, et al. Modulation of steady-state kinetics of digoxin by haplotypes of the P-glycoprotein MDR1 gene. *Clin Pharmacol Ther*. 2002;72(5):584–94. doi: 10.1067/mcp.2002.129196
35. Kurata Y, Ieiri I, Kimura M, Morita T, Irie S, Urae A, et al. Role of human MDR1 gene polymorphism in bioavailability and interaction of digoxin, a substrate of P-glycoprotein. *Clin Pharmacol Ther*. 2002;72(2):209–19. doi: 10.1067/mcp.2002.126177
36. Gerloff T, Schaefer M, Johne A, Oselin K, Meisel C, Cascorbi I, et al. MDR1 genotypes do not influence the absorption of a single oral dose of 1 mg digoxin in healthy white males. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;54(6):610–6. doi: 10.1046/j.1365-2125.2002.01691.x