

SERIE**Interaktionslexikon**

Kompetitiver Antagonist, intrinsische Aktivität, effektive Dosis, apparentes Verteilungsvolumen ... Alles Begriffe aus der Pharmakologie, die zwar geläufig sind, deren exakte Definition aber manchmal schwerfällt.

Mit unserer neuen Serie „**Interaktionslexikon**“ können Sie Ihr pharmakologisches Basiswissen wieder auffrischen. Unsere Autorin Dr. Christine Greiner, Neuss, erläutert für Sie übersichtlich und prägnant die wichtigsten Grundlagen der Pharmakainteraktionen.

Teil 1: Pharmakodynamik und Pharmakokinetik

NT 10/2009

Teil 2: Interaktionen

NT 11/2009

Teil 3: CYP-Isoenzyme – Teil 1

NT 12/2009



Diese Reihe entsteht in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Arzneimitteltherapie bei psychiatrischen Erkrankungen (AGATE) unter Leitung von Prof. Dr. Dr. Ekkehard Haen, Regensburg
www.amuep-agate.de



Cytochrom-P450-Isoenzyme – Teil 1: Substrate, Induktoren und Inhibitoren

Die Pharmakokinetik eines Arzneistoffes im menschlichen Körper wurde bereits in der Ausgabe 10/2009 (S. 40 ff.) behandelt. Eine zentrale Aufgabe des Körpers ist die Metabolisierung eines Xenobiotikums (Fremdstoffes) mit dem Ziel der Eliminierung aus dem Organismus. Die Verstoffwechslung findet in zwei Stufen statt: In der Phase-I-Reaktion wird der Stoff oxidiert, reduziert, hydrolysiert oder hydratisiert, das heißt mit einer polaren, funktionellen Gruppe versehen. In einer nachgeschalteten Phase-II-Reaktion werden die funktionellen Gruppen mit sehr polaren, negativ geladenen, endogenen Molekülen gekoppelt (z. B. Glukuronsäure). Das Cytochrom-P450-Isoenzymssystem gehört zu den Enzymen der Phase-I-Reaktionen und ist durch oxidativen Abbau maßgeblich an der Detoxifizierung von Arzneistoffen beteiligt.

Namensherkunft und Nomenklatur

Das Cytochrom-P450-System bezeichnet Enzyme, die in der Membran des endoplasmatischen Retikulums der Zellen nahezu jedes Lebewesens vorkommen (Bakterien, Pflanzen, Tiere) und (mikrosomale) Monooxygenasen sind. Sie enthalten rot eingefärbtes Häm (Hämproteine sind Komplexverbindungen mit einem Eisen-Ion als Zentralatom und einem Porphyrin-Molekül als Ligand) und sobald sie an Kohlenstoffmonoxid gebunden werden, absorbieren sie Licht bei einer Wellenlänge von 450 nm. In der Bezeichnung Cytochrom P450 steht „cyto“ für mikrosomale Vesikel, „chrom“ für farbig, „P“ für Pigment und 450 für die Wellenlänge des absorbierten Lichtes bei 450 nm.

Während in der Natur mehr als 200 Cytochrom-P450-Enzyme existieren, wurden im menschlichen Organismus bisher 57 CYP-Gene identifiziert, die in 18 Familien und 43 Subfamilien eingeteilt werden. Zwölf dieser Isoenzyme sind für den Arzneistoffmetabolismus verantwortlich; sie werden sieben Subfamilien der Genfamilien 1, 2 und 3 zugeordnet (s. Abb.). Die Leber ist das Organ mit

dem höchsten P450-Enzymgehalt des Organismus (90–95%). Aber auch in anderen Organen sind CYP-Enzyme nachgewiesen worden, zum Beispiel im Gastrointestinaltrakt, in der Lunge, im Gehirn und im Dünndarm.

Jedes Isoenzym wird durch ein Gen kodiert. Die Einteilung erfolgt in Genfamilien (arabische Zahl, z. B. CYP 1), Subfamilien (arabische Zahl plus Großbuchstabe, z. B. CYP 1A) und in Isoformen (arabische Zahl plus Großbuchstabe plus arabische Zahl, z. B. CYP 1A2). Alle Enzyme, die eine Homologie ihrer Aminosäuresequenz von 40–55% aufweisen, werden derselben Familie zugeordnet. Um derselben Subfamilie anzugehören, muss die Sequenzhomologie mehr als 55% betragen. CYP 3A4 macht mit etwa 30% den größten Teil des CYP-Gehaltes aus. Die Isoform CYP1A2 kommt mit etwa 10%, die CYP2C-Familie mit etwa 30%, CYP2A6, CYP2B6 und CYP2D6 zusammen mit etwa 10–15% und CYP2E1 mit ungefähr 5% des P450-Gehalts vor. Die geringe Substratspezifität der CYP-Isoenzyme bedingt, dass Arzneistoffe mit unterschiedlicher chemischer Struktur durch dasselbe Isoenzym metabolisiert werden können. Unterschiedliche Metaboliten ergeben sich aus der Verstoffwechslung durch unterschiedliche CYP-Enzyme. Damit können bestimmte Isoenzyme Hauptabbauweg für den jeweiligen Arzneistoff sein, und weitere Isoformen können zusätzlich als Nebenabbauweg fungieren. Die Biotransformation über das Cytochrom-P450-Isoenzymssystem ist also vielfältig und kann häufige sowie seltene Arzneimittelinteraktionen erklären.

Inhibition

Eine inhibitorische Wirkung kann dann auftreten, wenn zwei oder mehrere verabreichte Arzneistoffe durch dasselbe Isoenzym verstoffwechselt werden. Gemessen wird die Affinität eines Stoffes für ein Enzym durch die Inhibitionskonstante k_i . Ist dieser Wert groß (gemessen in In-vitro-Studien an humanen

Lebermikrosomen), liegt eine niedrige Affinität für das jeweilige Isoenzym vor. Ist k_i klein ($< 2 \mu M$), bezeichnet man diesen Stoff als potenten Inhibitor des Enzyms, der mit hoher Wahrscheinlichkeit einen weiteren Stoff von dessen Bindungsstelle am Enzym verdrängen wird. Dabei kann ein Inhibitor auch gleichzeitig Substrat des Isoenzym sein, das heißt der Inhibitor benötigt das Isoenzym für seinen eigenen Metabolismus. Die Hemmung eines Enzyms kann sich in einer kompletten Blockade der Enzymaktivität oder einer verlangsamten Funktion äußern. Damit steigt die Plasmakonzentration eines gleichzeitig über dieses Isoenzym verstoffwechselten Medikaments, wenn dieses hauptsächlich über das Isoenzym abgebaut wird. In diesem Fall muss mit verlängerter pharmakologischer Aktivität und eventuell auch Toxizität gerechnet werden. Sobald der Inhibitor reduziert oder abgesetzt wird, übt das Isoenzym wieder seine normale Funktion aus.

Induktion

Induktoren können die Synthese von CYP-Isoenzymen beschleunigen. Durch Einfluss von Arzneistoffen oder Genussmitteln (z.B. Tabakrauch) kann das Enzym vermehrt bereitgestellt und damit auch mehr Arzneistoff pro Zeiteinheit metabolisiert werden. Dadurch kann ein

Arzneistoff so schnell durch einen gleichzeitig gegebenen Induktor für dasselbe Isoenzym verstoffwechselt werden, dass die Plasmakonzentration dieses Stoffes unter die Schwelle für einen therapeutischen Effekt fällt. Umgekehrt kann es allerdings auch zu unerwünschten bis zu toxischen Nebenwirkungen kommen, wenn die rasche Verstoffwechslung einer Muttersubstanz durch einen Induktor in toxische Metabolite resultiert. Ein Beispiel hierfür ist Valproinsäure, aus der durch Enzyminduktion mittels Carbamazepin oder Phenytoin hepatotoxische Metabolite entstehen.

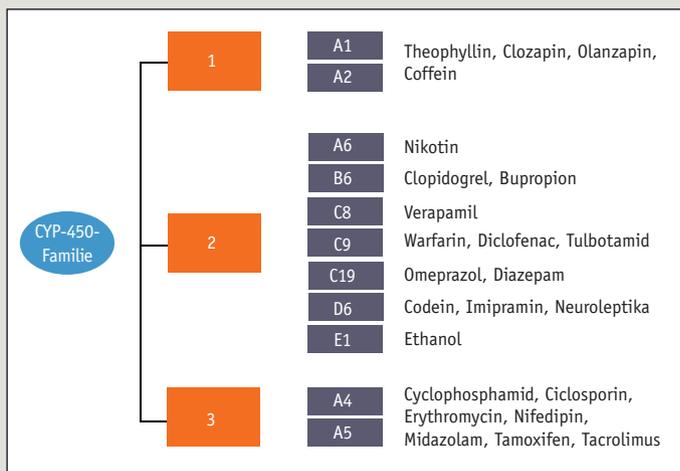
Genetischer Polymorphismus

Die Ausstattung jedes einzelnen Individuums mit CYP-Enzymen und deren Leistungsfähigkeit ist hoch variabel. Von einigen Isoenzymen sind Mutationen in den kodierenden Gensequenzen bekannt. Jeder Mensch hat normalerweise zwei Kopien eines Gens, die Allele genannt werden (Wildtyp). Liegen Variationen dieses Wildtyps vor, spricht man von genetischen Polymorphismen, dem Schlüsselprinzip der Pharmakogenetik. Diese Polymorphismen können durch Basenpaarveränderungen, Mutationen, fehlende oder zusätzliche Allele entstehen. Der Begriff „poor metabolizer“ (PM) impliziert, dass ein bestimmtes Allel entweder nicht funktioniert oder gar nicht

vorhanden ist. Diese Menschen haben einen stark verlangsamten Metabolismus bezüglich eines bestimmten, genetisch variablen Isoenzym und damit eine geringere Fähigkeit, eine darüber verstoffwechselte Substanz zu eliminieren. Im Unterscheid dazu bezeichnet man Menschen, die mehr Arzneistoff als die Allgemeinbevölkerung benötigen, um einen therapeutischen Effekt zu erzielen, als „ultrarapid (ultraextensive) metabolizer“ (UM). Bei ihnen sind entsprechende Wildtyp-Allele in mehrfacher Ausführung vorhanden. Die Allgemeinheit gehört zur Gruppe der „extensive metabolizer“ (EM). Die „extensive metabolizer“ können beispielsweise durch CYP-Inhibitoren in „poor metabolizer“ überführt werden, obwohl sie genetisch betrachtet keine sind. Man sagt, sie sind phänotypisch „poor metabolizer“, genotypisch aber „extensive metabolizer“.

Neben der genetischen Variabilität im CYP-Isoenzymmuster kommt es zu einer altersabhängig veränderten Aktivität: Mit zunehmendem Alter des Menschen nimmt – trotz gleichbleibender CYP-Enzymkonzentration und -geschwindigkeit – die Fähigkeit zum Abbau von Xenobiotika erheblich ab. Ursächlich ist dabei die Abnahme des Lebervolumens und auch des Blutflusses durch die Leber um bis zu 30%. Damit sinkt auch die Kapazität für den Fremdstoffmetabolismus. □

Systematik humaner CYP-450-Isoenzyme



Die erste arabische Zahl bezeichnet die Genfamilie, der folgende Großbuchstabe die Subfamilie und die zusätzliche arabische Zahl die Isoform. Beispielhaft werden einige der Substrate dieser Isoenzyme aufgelistet.

LITERATUR

1. Mutschler Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 9. Auflage, 2008
2. Cozza KL, Armstrong SC, Oesterheld JR. Drug Interaction. Principles for Medical Practice. American Psychiatric Publishing, Inc. 2003, Second Edition
3. Schwab M, Marx C, Zanger UM, Eichelbaum M. Pharmakogenetik der Zytochrom-P-450-Enzyme. Bedeutung für Wirkungen und Nebenwirkungen von Medikamenten. Deutsches Ärzteblatt 2002. 99(8): A497–A504

Dr. Christine Greiner

Apothekerin und Mitglied der Arbeitsgemeinschaft Arzneimitteltherapie bei psychiatrischen Erkrankungen AGATE Pinienweg 9, 41470 Neuss