

Mit dieser Serie möchten wir Sie erinnern. Und zwar an Dinge, die Sie damals in der **PTA-Schule** gelernt, aber inzwischen vielleicht nicht mehr parat haben. Jenes Wissen, das man nicht unbedingt täglich braucht, das jedoch die beratungsstarke PTA ausmacht.



Eine sehr große Familie

Wenn von Arzneimittelwechselwirkungen die Rede ist, fällt häufig der Begriff CYP beziehungsweise **Cytochrom P450**. Erinnern Sie sich noch, was sich dahinter verbirgt?

Die Cytochrome P450, abgekürzt einfach CYP genannt, sind eine Familie von Enzymen, die ubiquitär, also in praktisch allen lebenden Organismen vorkommen und wichtige physiologische Aufgaben beim Metabolismus körpereigener und körperfremder Substanzen erfüllen. Allen gemeinsam ist, dass sie in ihrem Proteinteil, der aus etwa 500 Aminosäuren besteht, ein Molekül Häm tragen, ähnlich wie man es vom Hämoglobin kennt. Das zentrale Eisenatom im Häm dient auch hier der Bindung und Übertragung von Sauerstoff. Für uns spielen sie eine große Rolle beim Abbau von Arzneistoffen. Durch die Einführung des Sauerstoffs in das Substrat, wird dieses besser wasserlöslich und kann schneller ausgeschieden werden. Man

gliedert die Cytochrome in Familien, Unterfamilien und zuletzt in die einzelnen Enzyme. Die Einteilung wird aufgrund von Ähnlichkeiten in der Aminosäuresequenz vorgenommen. Auf die Abkürzung CYP folgt eine Zahl für die Familie, ein Buchstabe für die Unterfamilie und eine weitere Zahl für das einzelne Enzym. Beim Menschen hat man etwa 60 verschiedene Isoenzyme gefunden. Für den Abbau von Arzneimitteln ist meist CYP3A4 zuständig. Zu finden sind die Cytochrome hauptsächlich in der Leber, einige halten sich jedoch auch im Darm, in der Niere und in der Lunge auf. Besonders CYP3A4 hat seinen Einsatzort neben der Leber auch im Darm. Dort bestimmt es den First-Pass-Effekt vieler Arzneistoffe und beeinflusst damit deren Bioverfügbarkeit.

Inhibition und Induktion

Problematisch kann es immer dann werden, wenn man mehrere Arzneistoffe einnimmt, die alle in irgendeiner Form mit einem der Cytochrom-Isoenzyme interagieren. Es sind Wirkstoffe bekannt, die insbesondere CYP3A4 kompetitiv hemmen. Dazu zählen beispielsweise das Azol-Antimykotikum Ketokonazol, das Makrolidantibiotikum Clarithromycin und der allseits bekannte Grapefruitsaft. Substanzen, wie Carbamazepin oder die Barbiturate, aber auch Johanniskraut, bewirken dagegen eine Enzyminduktion. Der Effekt beruht auf einer vermehrten Genexpression, das heißt, es werden mehr Enzyme gebildet. Im Gegensatz zur Inhibition durch kompetitive Hemmung tritt die Induktion verzögert ein. Erst nach zwei bis drei Wochen wird das Maximum beobachtet.

Die Wirkung kann bis zu vier Wochen nach Absetzen des auslösenden Stoffes anhalten. Dass der Wirkverlust eines Arzneistoffs durch die induktive Wirkung eines anderen pharmakologisch relevant sein kann, zeigen Beispiele wie die Organabstoßung durch Ciclosporinabfall oder ungewollte Schwangerschaften durch Pillenversagen. Interessant ist auch, dass einige Cytochrome eine große genetische Variabilität aufweisen. Das heißt, man findet bei den einzelnen Menschen stärker und schwächer wirkende Varianten, die Arzneistoffe schneller oder langsamer abbauen. Dies kann der Grund dafür sein, dass manche Arzneimittel nicht bei jedem Menschen gleich stark wirksam sind. ■

Sabine Bender,
Apothekerin / Redaktion