

Larissa Susanne Krum

Dr. med.

Zusammenhang zwischen Aktivität der Cytochrom P450 Enzyme CYP3A und CYP2E1 und dem Körpereisenhaushalt

Fach: Klinische Pharmakologie

Doktorvater: apl. Prof. Dr. med. Gerd Mikus

Medikamente, die für den Körper Fremdstoffe darstellen, werden über verschiedenste Mechanismen inaktiviert und aus dem Körper ausgeschieden. Diese Aufgabe übernehmen unter anderem die Cytochrome, eine Gruppe von Enzymen, die sich unter anderem in der Darmwand und der Leber befinden. Durch ihren zentralen Baustein, ein Eisenion, welches in einem Tetrapyrrol-Ring koordinativ gebunden ist, kann es zu mehrfachen Elektronentransfers kommen, welche den Einbau einer Hydroxyl-Gruppe in den zu metabolisierenden Arzneistoff und damit seine Ausscheidung ermöglichen. Ohne das Eisenion wären diese Reaktionsschritte nicht möglich. Eisen wird aktiv über die Nahrung aufgenommen, im Körper recycelt und zu geringen Teilen passiv über Zellabschilferung ausgeschieden. Nicht immer ist der Körpereisenhaushalt ausgeglichen. Der Eisenmangel ist weltweit die führende Mangelerscheinung, vor allem Frauen, Kinder und Schwanger sind davon betroffen. Neben dem Eisenmangel existieren Eisenspeicherkrankheiten, wie die Hämochromatose, bei der es zu einer exzessiven Überladung des Körpers mit Eisen kommt.

Ziel der Studie war es, herauszufinden, ob es einen Zusammenhang zwischen der Eisenversorgung des Körpers und der Cytochromaktivität gibt. Angenommen wurde eine reduzierte Cytochromaktivität bei Eisenmangel und eine gesteigerte Cytochromaktivität bei übermäßiger Eisenversorgung des Körpers.

Es wurden insgesamt 34 Teilnehmer eingeschlossen, wobei diese anhand ihres Eisenstatus rekrutiert wurden. Am Studienmorgen bekamen die Teilnehmer zunächst Midazolam und Chlorzoxazon oral verabreicht, am Mittag des Studientages Midazolam intravenös appliziert. Die Kombination der Markersubstanzen Midazolam und Chlorzoxazon ist bei Mikrodosierung für den Teilnehmer nahezu risikofrei und ermöglicht, die Enzymaktivitäten von CYP3A und CYP2E1 simultan zu bestimmen. CYP3A ist das bedeutendste Cytochrom im menschlichen Körper, da es für den Abbau einer Vielzahl von Arzneistoffen verantwortlich ist. Als Aktivitätsparameter wurden für CYP3A die orale und intravenöse Midazolam-Clearance ausgewertet, für CYP2E1 die Chlorzoxazon-Clearance und die Metabolische Ratio nach 2h ermittelt. Es wurden 3 Auswertungen vorgenommen: (1) Die Teilnehmer wurden anhand ihrer Eisenparameter anhand der von der WHO vorgeschlagenen Ferritin-Grenzwerte in die Gruppen „niedrige“, „normale“ und „hohe Eisenspeicher“ eingeteilt. (2) Zudem erfolgte eine Einteilung in Gruppen anhand des Thomas Plots und (3) es erfolgte eine Auswertung anhand einzelner Laborparameter ohne Gruppeneinteilung. Diese Gruppen- und Einzelauswertungen wurden dann mit den erhobenen pharmakokinetischen Parametern von Midazolam und Chlorzoxazon korreliert.

Dabei zeigte sich bei der Gruppenauswertung kein eindeutig signifikantes Ergebnis für die CYP3A-Aktivität. Anhand der einzelnen Eisenparameter konnte für die orale, nicht jedoch die intravenöse Midazolam-Clearance ein signifikanter, jedoch inverser Zusammenhang zwischen Ferritin und der CYP3A-Aktivität festgestellt werden. Für den Parameter Transferrin konnte

sowohl für die orale als auch intravenöse Clearance ein signifikanter, inverser Zusammenhang festgestellt werden. Für die CYP2E1-Aktivität konnte mit der Markersubstanz Chlorzoxazon kein einheitlicher Zusammenhang zwischen den Gruppeneinteilungen oder den einzelnen Laborparametern festgestellt werden.

Neben Schwierigkeiten, geeignete Teilnehmer (mit sehr hohem und sehr niedrigem Eisengehalt) zu rekrutieren, ist die geringe Teilnehmerzahl zu beachten. Es konnten nicht ausreichend viele Teilnehmer mit übermäßig gefüllten Eisenspeichern gefunden werden, auch die Teilnehmer mit reduzierten Eisenspeichern hatten lediglich einen leichten Eisenmangel. Dies spiegelt die Eisenversorgung der durchschnittlichen Bevölkerung wider, zeigt jedoch nicht die extremen Ausprägungen und schränkt dadurch die Ergebnisse ein. Der inverse Zusammenhang zwischen Ferritin und Transferrin mit der Cytochromaktivität lässt sich möglicherweise über die toxische Wirkung von Eisen erklären, welches zur Bildung von radikalen Sauerstoffspezies führen kann. Weiterhin ist zu beachten, dass sich der Eisenhaushalt nur sehr schwer quantifizieren lässt und einzelne Laborparameter störanfällig sind, beispielsweise Ferritin im Falle einer Entzündung.

Der direkte Zusammenhang zwischen der Eisenmenge im Körper und der Cytochromaktivität konnte mit dieser Untersuchung nicht nachgewiesen werden. Basierend auf den Ergebnissen dieser Studie, ist somit keine Dosisanpassung von über CYP Enzym metabolisierten Medikamenten in Abhängigkeit des Eisenstatus erforderlich.