

Fabian Schröder

Dr. med.

Hemmung von Cytochrom P450 2E1 durch Clomethiazol: Kurzeiteffekt auf die Leber beim Alkoholiker

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Prof. h.c. (VRC) Helmut K. Seitz

Alkoholabhängigkeit und übermäßiger Alkoholkonsum sind weltweit und allgegenwärtig zu beobachten. Die schädliche Wirkung von Ethanol wird maßgeblich auf eine erhöhte Aktivität des Enzyms CYP2E1 zurückgeführt, welches über verschiedene Pathomechanismen den oxidativen Stress im Körper erhöht und damit bei chronischem Alkoholkonsum letztendlich fast jedes Organ im Körper schädigt. Bereits regelmäßiger moderater Alkoholkonsum führt zur Induktion von CYP2E1. Clomethiazol ist ein potenter CYP2E1 Hemmer und wird gleichzeitig während der Detoxifikation gleichwertig zu Clorazepat per Leitlinie empfohlen. Clorazepat hat keinen Einfluss auf CYP2E1. In dieser Arbeit wurde untersucht, in welchem Maß CYP2E1 bei Alkoholikern induziert ist und in welchem Maß CYP2E1 bei diesen durch Clomethiazol gehemmt werden kann. Weiterhin wurde untersucht, ob es durch CYP2E1 Hemmung zu einer Verringerung der Aktivität der Serumtransaminasen AST und ALT kommt. Abschließend wurde untersucht, ob es eine Korrelation zwischen der konsumierten Alkoholmenge und der CYP2E1 Induktion gibt.

60 Alkoholiker wurden im Rahmen der CALvADoS Studie am Krankenhaus Salem in Heidelberg zur Detoxifikation aufgenommen. Diese Arbeit beruht auf der Untersuchung der ersten 45 Patienten. In der randomisierten Studie wurde eine Patientengruppe mit Clomethiazol behandelt und die Kontrollgruppe mit Clorazepat. Über den CZZ-Test wurde während der Entgiftung die CYP2E1-Aktivität bestimmt. Außerdem wurde der Verlauf der Transaminasen AST und ALT während der Entgiftung gemessen, um eine Aussage über das Ausmaß der Leberzellschädigung machen zu können.

Es zeigte sich bei den Alkoholikern eine bis zu 11,7-fach erhöhte CYP2E1 Induktion. Durchschnittlich war die CYP2E1-Aktivität im Vergleich zu gesunden Probanden um den Faktor 2,4 erhöht. Clomethiazol erwies sich als sehr potenter CYP2E1 Hemmer und führte bereits am ersten Tag der Detoxifikation zu einem Absinken der CYP2E1-Aktivität auf ein

Minimum. Diese Hemmung blieb während der gesamten stationären Entgiftungsphase bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus bestehen. 25-35 Tage nach der Entlassung ließ sich kein Unterschied in Hinsicht auf die CYP2E1-Aktivität zwischen den beiden Gruppen mehr feststellen.

Bereits am fünften Tag konnten in der Clomethiazol-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant geringere Aktivitäten der Serumtransaminasen AST und ALT gemessen werden. Dieser Effekt zeigte sich ebenfalls am siebten Tag. 25-35 Tage nach der Entlassung ließ sich in Bezug auf die Transaminasen kein Unterschied mehr zwischen den beiden Gruppen feststellen.

In der hier vorgelegten randomisierten klinischen Studie konnte gezeigt werden, dass die Hemmung von CYP2E1 durch den spezifischen Inhibitor Clomethiazol zu einer Verminderung der Aktivität der Serumtransaminasen innerhalb von fünf Tagen während einer Entgiftungstherapie führt. Diese erste Untersuchung am Menschen bestätigt Tierexperimente, bei denen gezeigt werden konnte, dass die Hemmung von CYP2E1 zu einer Reduktion von reaktiven Sauerstoffspezies und damit zu einer Reduktion von durch Alkohol hervorgerufenem oxidativen Stress führt. Diese Daten zeigen zum ersten Mal, dass eine Intervention mit einem Medikament bei einer nicht zirrhotischen alkoholischen Lebererkrankung erfolgreich sein kann. Auf Grund der Tatsache, dass Clomethiazol nicht über längere Zeit verabreicht werden kann, muss jetzt nach nichttoxischen, länger verabreichbaren CYP2E1 Hemmern gesucht werden und diese in groß angelegten Studien angewandt werden.

Die Ergebnisse bestätigen ferner, dass oxidativer Stress einen wichtigen Faktor in der Pathogenese der alkoholischen Lebererkrankung darstellt.