

- Zusammenfassung -

Bernardo Moreira Assunção

Dr. med.

Effekt von Clomethiazol auf Cytochrom P4502E1 und die Lebertoxizität bei Patienten mit alkoholischer Lebererkrankung: Daten aus einer randomisierten, kontrollierten klinischen Studie.

Fach/Einrichtung: Innere Medizin/ Universität Heidelberg

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

Bei der hier vorgelegten kontrollierten und randomisierten Untersuchung wurde an 54 Patienten mit nicht zirrhotischer alkoholischer Lebererkrankung (ALE), die zu einer Alkoholentgiftungstherapie stationär aufgenommen wurden, der Kurzeiteinfluss von Clomethiazol (CMZ) und Clorazepat (CZP) untersucht. CMZ ist ein nicht-kompetitiver Hemmer von CYP2E1, welcher durch chronische Alkoholzufuhr induziert wird und oxidativen Stress vermittelt. In Zellkulturen und Tierexperimenten konnte gezeigt werden, dass eine CYP2E1-Hemmung einen positiven Einfluss auf die Leber hat.

Einschlusskriterium der Studie war ein Fibroscanwert von < 12 kPa (Ausschluss Leberzirrhose) sowie eine über dem oberen Normwert liegende Serumaktivität der Aspartat Aminotransferase (AST). Insgesamt wurden nach dem Screening 54 Patienten zum Alkoholentzug entweder mit CMZ oder CZP über fünf bis elf Tage behandelt. Alle Patienten hatten zum Beginn der Untersuchung vergleichbare Laborwerte, Lebersteifigkeit (LS), sowie ein vergleichbares Leberfett.

CMZ hemmte hoch signifikant die CYP2E1-Aktivität bei allen Patienten. Die Serum-AST-Aktivität sank in der CMZ Gruppe signifikant schneller und stärker. Das Leberfett wurde mittels controlled attenuation parameter (CAP) bestimmt und verringerte sich

signifikant während der Therapie. Die Verringerung war in beiden Gruppen nachweisbar, wobei sie unter CMZ stärker, aber nicht signifikant ausgeprägter war.

Die LS, gemessen durch den Fibroscan®, ist im Lauf der Entzugstherapie bei allen Patienten signifikant gefallen. Patienten mit CZP wiesen bei Entlassung einen signifikant niedrigeren Fibroscan-Wert als Patienten mit CMZ auf. Störfaktoren, wie zum Beispiel die Untersuchungsposition des Patienten, Zeit der Nahrungsaufnahme vor der Untersuchung und die Interindividualität des Untersuchers mögen die Ergebnisse erklären. LS-Messungen von < 8 kPa sind besonders anfällig für diese Faktoren. 31 von 54 (75%) Patienten hatten bei der Aufnahme eine Lebersteifigkeit unter 8 kPa. Die meisten davon waren in der CMZ-Gruppe, sodass der Miteinschluss der Patienten mit niedrigerer Lebersteifigkeit zu einer Verzerrung der Daten zugunsten der CZP-Gruppe geführt haben könnte.

Es ist festzuhalten, dass eine Kurzzeittherapie zur Alkoholentgiftung bei Patienten mit einer nicht zirrhotischen Lebererkrankung mit CMZ, einem starken CYP2E1 Inhibitor, zu einer Verbesserung der Lebertoxizität (Verringerung der Serum-AST-Aktivität) und einer leichten Verbesserung des Leberfetts führt. Dies legt den Schluss nahe, dass CYP2E1 bei der ALE pathophysiologisch von Bedeutung ist. Da CMZ wegen seines Abhängigkeitsprofils nicht auf lange Sicht gegeben werden kann, wäre die Suche nach neuen nicht toxischen Substanzen hilfreich und ihr Einsatz könnte eine therapeutische Option bei der ALE sein.