

HaidongTeng

Dr. med.

Effekt von Clomethiazol auf Cytochrom P4502E1 und das hepatische Fett bei Patienten mit alkoholischer Lebererkrankung: Daten aus einer randomisierten, kontrollierten klinischen Studie

Fach/Einrichtung: (Innere Medizin)

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

Bei der hier vorgelegten Arbeit handelt sich um eine kontrollierte und randomisierte klinische Untersuchung an 54 Patienten mit nicht zirrhotischer alkoholischer Lebererkrankung (ALE), die zur Alkoholentgiftungstherapie stationär aufgenommen wurden. Es wurde in dieser Studie untersucht, ob die Gabe von CMZ im Vergleich zu CZP einen vorteilhaften Effekt auf die Verbesserung der Serumtransaminasenaktivität GPT, sowie auf die Leberverfettung bei Patienten mit alkoholischer Lebererkrankung hat. Die Bestimmung des Leberfetts erfolgte mittels "controlled attenuation parameter" (CAP). CMZ ist ein nicht-kompetitiver Inhibitor des Enzyms CYP2E1, das durch chronische Alkoholzufuhr induziert wird und oxidativen Stress in der Leber vermittelt. In vorherigen Studien an Zellkulturen und Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass die Hemmung von CYP2E1 einen positiven Einfluss auf die Leber hat. Basierend auf diesen Angaben wurden insgesamt 54 Patienten mit alkoholischer nicht-zirrhotischer Lebererkrankung nach dem Screening in die Studie aufgenommen und erhielten entweder CMZ oder CZP zur Behandlung des Alkoholentzugs über einen Zeitraum von fünf bis elf Tagen. Zu Beginn der Untersuchung hatten alle Patienten vergleichbare Laborwerte, Lebersteifigkeit (LS) und Leberfettwerte.

CMZ hemmte hoch signifikant die CYP2E1-Aktivität bei allen Patienten. Darüber hinaus führte die Behandlung mit CMZ zu einer signifikant schnelleren und stärkeren Abnahme der Serum-ALT-Aktivität im Vergleich zur CZP-Gruppe. Während der Entzugstherapie wurde eine signifikante Verringerung des Leberfetts festgestellt. Die Verringerung des Leberfetts war in beiden Gruppen nachweisbar, wobei sie unter CMZ stärker, aber nicht signifikant ausgeprägter war. Je mehr Fett in der Leber vorlag, desto größer war die Reduktion des Leberfetts über die Zeit. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass eine Kurzzeittherapie zur Alkoholentgiftung

mit CMZ, einem starken CYP2E1-Inhibitor, bei Patienten mit nicht zirrhotischer Lebererkrankung zu einer Verbesserung der Lebertoxizität, gekennzeichnet durch eine Verringerung der Serum-AST-Aktivität, führt. Eine signifikante Reduktion des Leberfetts ist zwar durch Alkoholabstinenz erreichbar, ist unter CMZ Therapie geringfügig besser, aber statistisch nicht signifikant im Vergleich zu einer Therapie mit CZP. Dies legt nahe, dass CYP2E1 pathophysiologisch bei der nicht zirrhotischen alkoholischen Lebererkrankung eine wichtige Rolle spielt. Die vorliegenden Ergebnisse darauf hin, dass CYP2E1 eine potenzielle therapeutische Zielstruktur für die Behandlung dieser Erkrankung darstellen könnte.

Da CMZ aufgrund seines Abhängigkeitspotenzials nicht langfristig verwendet werden kann, erscheint es wichtig nach neuen nicht-toxischen CYP2E1 Inhibitoren zu suchen, um solche langfristig zur Behandlung der alkoholischen Lebererkrankung einzusetzen.