

Weitere Informationen – Enzyminduktion durch polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK)

Raucher:innen setzen sich bei der Verbrennung von Tabak einer Vielzahl von Verbindungen aus, darunter polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK). Diese können die Aktivität von Enzymen verändern, die für den Arzneistoffwechsel zuständig sind. Daher können während der Tabakentwöhnung Dosisanpassungen notwendig sein. Dieses Kapitel erläutert kurz die zugrunde liegenden biochemischen Mechanismen und soll klinisch tätige Fachpersonen für potenzielle Risiken dosisabhängiger Nebenwirkungen oder Intoxikationen sensibilisieren.

Regulierung der CYP1A-Familie

Cytochrome P450 (CYP450) werden in verschiedene Familien (z. B. CYP3, CYP2), Unterfamilien (z. B. CYP3A, CYP2D) und Isoenzyme (z. B. CYP3A4, CYP2D6) unterteilt. Sie sind am Metabolismus sowohl endogener Substanzen, wie bestimmter Hormone, als auch exogener Substanzen, wie Medikamente, beteiligt, deren Liste auf der Website der Food and Drug Administration (1) eingesehen werden kann. Die Aktivität dieser Enzyme variiert interindividuell – bedingt durch genetische Polymorphismen, Umweltfaktoren und/oder physiologischen Faktoren - und trägt somit zur Variabilität der Medikamentenwirkung bei.

Die CYP1A-Unterfamilie besteht aus zwei Isoenzymen, CYP1A1 und CYP1A2. Das CYP1A1-Gen wird hauptsächlich in Lunge, Magen-Darm-Trakt oder Nieren exprimiert. Das CYP1A2-Gen hingegen wird überwiegend in der Leber, wo es über 15 % der hepatischen CYP-Enzyme ausmacht (2). Aufgrund seiner Expression in der Leber ist CYP1A2 es besonders relevant für oral eingenommene Medikamente, die einem First-Pass-Metabolismus unterliegen.

Die Expression der Gene CYP1A1 und CYP1A2, die die „Menge“ der synthetisierten Proteine bestimmt, wird teilweise durch den Arylhydrocarbon-Rezeptor (AhR) reguliert. Dieser bindet exogene Liganden, wie polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK), die bei der Verbrennung von Tabak entstehen. Nach Aktivierung verschiedenen biochemischen Reaktionen wandert der AhR-PAK-Komplex in den Zellkern und bindet dort an eine Promotorregion der CYP1A1- und CYP1A2-Gene, was Hochregulierung der

Enzymexpression führt (3, 4). Dadurch weisen Patient:innen in Gegenwart von PAK insgesamt einen Schnellmetabolisierer- Phänotyp auf.

Die Aktivität von CYP1A2 variiert stark – ume das 37-fache bei Rauchenden und das 17-fache bei Nichtrauchern. Im Durchschnitt ist die Aktivität bei Rauchenden um den Faktor 1,5 erhöht. Nach Rauchstopp sinkt die Enzymaktivität um den Faktor 1 (keine Veränderung) bis 7,3 (5). Diese große Variabilität ist nicht nur durch PAK bedingt, sondern auch durch endogene Verbindungen wie bestimmte Hormone (z. B. Östrogene), Entzündungsmarker (z. B. CRP), Arzneimittelinteraktionen (z. B. Fluvoxamin, Ciprofloxacin) oder andere exogene Verbindungen (z. B. Kreuzblütler, Lakritz). Auch genetische Polymorphismen tragen bei, erklären jedoch nur einen kleinen Teil der Variabilität.

Klinische Auswirkungen der Variabilität von CYP1A2 auf den Arzneimittelstoffwechsel

Zahlreiche Arzneimittel werden ganz oder teilweise durch CYP1A2 metabolisiert. Aufgrund der hohen Variabilität dieses Enzyms weisen die Plasmakonzentrationen einiger dieser Arzneimittel eine große interindividuelle Variabilität auf, die insbesondere bei engem therapeutischem Fenster klinisch relevant sein kann.

Die Auswirkungen von PAK auf die Pharmakokinetik bestimmter Medikamente sind in der Literatur gut beschrieben. Beispielsweise ist die Exposition (Fläche unter der Kurve) gegenüber Tinazidin (Sirdalud®) bei 15 männlichen Rauchenden um 33 % geringer als bei 38 Nichtrauchern (6). Bei Mirtazapin (Remeron®) betrug der Unterschied 23 % bis 41 %, wobei in einer der drei Studien kein signifikanter Rückgang festgestellt wurde (7-9). Ein ähnlicher Effekt wurde bei Duloxetin (Cymbalta®) beobachtet, dessen Plasmakonzentrationen bei Rauchenden um 53,6 % niedriger waren (10). Unter den Antipsychotika beschleunigen PAK den Metabolismus von Clozapin (Leponex®) und Olanzapin (Zyprexa®). Eine Metaanalyse mit mehr als 7000 Patienten (23 Studien) zeigte für Clozapin eine Reduktion des Plasmaspiegel um 30 % bei Rauchenden (11). Ähnliche Ergebnisse wurden auch mit Olanzapin beobachtet (12).

Die enzymatische Induktion von CYP1A2 kann indirekt ebenfalls zu einem besseren Ansprechen auf die Therapie beitragen, wie beim sog. „Raucherparadoxon“ bei Clopidogrel. Letzteres ist ein Prodrug, dessen aktiver Metabolit als Thrombozytenaggregationshemmer wirkt. Die Bildung dieses aktiven Metaboliten erfolgt in mehreren Schritten, an denen verschiedene CYP450 beteiligt sind, darunter CYP1A2 in geringem Umfang. Verschiedene klinische Studien haben eine bessere therapeutische Reaktion bei rauchenden Patienten festgestellt, was auf eine erhöhte Aktivität von CYP1A2 und damit auf eine größere Menge des aktiven Metaboliten hindeutet. (13).

Tabakentwöhnung oder Nikotinersatz: Welche klinischen Auswirkungen?

Die Tabakentwöhnung oder Nikotinersatztherapie führt zu einem Wegfall der PAK-Exposition und damit zu einer verminderten Induktion der Gene CYP1A1 und CYP1A2. Dies führt zu einer Abnahme der Enzymaktivität, sodass ein Patient mit einem CYP1A2-Schnellmetabolisierer-Phänotyp nach der Tabakentwöhnung zu einem Langsammetabolisierer werden kann. Diese Phänotypumwandlung wurde bei 12 Teilnehmern untersucht, die mehr als 20 Zigaretten pro Tag rauchten. Nach dem abrupten Aufhören des Rauchens sank die CYP1A2-Aktivität im Durchschnitt um 12,3 %, 20,1 %, 25 % und 28,2 % innerhalb eines Tages und im Durchschnitt um 36,1 % nach 6 Tagen, wobei die Schwankungsbreite zwischen 24,4 % und 58,4 % lag (14). Diese rasche Umstellung geht mit Fallberichten einher, in denen es zu toxischen Reaktionen unter Clozapin (Leponex®), Olanzapin (Zyprexa®) oder Ropinirol (Requip®) zwischen 4 und 10 Tagen nach Absetzen der Behandlung kam (15-17). Angesichts des engen therapeutischen Fensters und schwer vorhersagbaren dosisabhängigen Nebenwirkungen (z. B. epileptische Anfälle infolge einer dosisabhängigen Senkung der epileptogenen Schwelle) ist bereits ein Anstieg der Clozapin-Plasmaspiegel um etwa 30 %, klinisch relevant.

Da Medikamente unterschiedlich metabolisiert werden und verschiedene therapeutische Breiten aufweisen, ist eine generalisierbare Dosisanpassung nicht möglich. Allerdings verlangsamt sich die Elimination eines Medikaments in der Woche nach der Rauchstopp, was eine rasche Dosisreduktion insbesondere bei Wirkstoffen mit engem therapeutischem Fenster wie Clozapin rechtfertigt. **Hilfreich sind dabei, sofern verfügbar, Messungen der Medikamentenplasmakonzentration vor und nach der Rauchstopp.**

Basierend auf verschiedenen Fällen von Intoxikationen mit Clozapin und Olanzapin können Empfehlungen für die Behandlung dieser beiden Wirkstoffe gegeben werden. Unter Berücksichtigung einer um 30 % erhöhten Clozapin-Exposition und der Verringerung der CYP1A2-Aktivität innerhalb von 6 Tagen (11, 14) sollte die Dosis innerhalb von 4 Tagen nach der Rauchstopp reduziert werden. Sowohl für Clozapin als auch für Olanzapin sollte die Tagesdosis um 10% über 4 Tage reduziert werden, Am 5. Tag sollte eine Messung des Plasmaspiegels erfolgen. Die Dosis kann dann an den gemessenen Plasmaspiegel (und idealerweise den vor der Rauchstopp gemessenen Werten, falls dieser geplant war) sowie an das klinische Ansprechen und mögliche Anzeichen einer Überdosierung angepasst werden.

Referenzen

1. FDA's Examples of Drugs that Interact with CYP Enzymes and Transporter Systems: U.S. Food and Drug Administration; [Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/healthcare-professionals-fdas-examples-drugs-interact-cyp-enzymes-and-transporter-systems#table%201>.
2. Ding X, Kaminsky LS. Human extrahepatic cytochromes P450: function in xenobiotic metabolism and tissue-selective chemical toxicity in the respiratory and gastrointestinal tracts. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2003;43:149-73.
3. Monostory K, Pascussi JM, Kóbori L, Dvorak Z. Hormonal regulation of CYP1A expression. *Drug Metab Rev*. 2009;41(4):547-72.
4. Zhou SF, Chan E, Zhou ZW, Xue CC, Lai X, Duan W. Insights into the structure, function, and regulation of human cytochrome P450 1A2. *Curr Drug Metab*. 2009;10(7):713-29.
5. Dobrinas M, Cornuz J, Oneda B, Kohler Serra M, Puhl M, Eap CB. Impact of smoking, smoking cessation, and genetic polymorphisms on CYP1A2 activity and inducibility. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;90(1):117-25.
6. Backman JT, Schröder MT, Neuvonen PJ. Effects of gender and moderate smoking on the pharmacokinetics and effects of the CYP1A2 substrate tizanidine. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64(1):17-24.
7. Hayashi Y, Watanabe T, Aoki A, Ishiguro S, Ueda M, Akiyama K, et al. Factors Affecting Steady-state Plasma Concentrations of Enantiomeric Mirtazapine and its Desmethylated Metabolites in Japanese Psychiatric Patients. *Pharmacopsychiatry*. 2015;48(7):279-85.
8. Jaquenoud Sirot E, Harenberg S, Vandael P, Lima CA, Perrenoud P, Kemmerling K, et al. Multicenter study on the clinical effectiveness, pharmacokinetics, and pharmacogenetics of mirtazapine in depression. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32(5):622-9.
9. Lind AB, Reis M, Bengtsson F, Jonzier-Perey M, Powell Golay K, Ahlner J, et al. Steady-state concentrations of mirtazapine, N-desmethylmirtazapine, 8-hydroxymirtazapine and their enantiomers in relation to cytochrome P450 2D6 genotype, age and smoking behaviour. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(1):63-70.
10. Augustin M, Schoretsanitis G, Hiemke C, Gründer G, Haen E, Paulzen M. Differences in Duloxetine Dosing Strategies in Smoking and Nonsmoking Patients: Therapeutic Drug Monitoring Uncovers the Impact on Drug Metabolism. *J Clin Psychiatry*. 2018;79(5).

11. Wagner E, McMahon L, Falkai P, Hasan A, Siskind D. Impact of smoking behavior on clozapine blood levels - a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2020;142(6):456-66.
12. Ansermot N, Vathanarasa H, Ranjbar S, Gholam G, Crettol S, Vandenberghe F, et al. Therapeutic drug monitoring of olanzapine: effects of clinical factors on plasma concentrations in psychiatric patients. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2024(in press).
13. Gurbel PA, Nolin TD, Tantry US. Clopidogrel Efficacy and Cigarette Smoking Status. *JAMA*. 2012;307(23):2495-6.
14. Faber MS, Fuhr U. Time response of cytochrome P450 1A2 activity on cessation of heavy smoking. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;76(2):178-84.
15. Juergens TM. Adverse effects of ropinirole-treated restless leg syndrome (RLS) during smoking cessation. *J Clin Sleep Med*. 2008;4(4):371-2.
16. Zullino DF, Delessert D, Eap CB, Preisig M, Baumann P. Tobacco and cannabis smoking cessation can lead to intoxication with clozapine or olanzapine. *Int Clin Psychopharmacol*. 2002;17(3):141-3.
17. Bondolfi G, Morel F, Crettol S, Rachid F, Baumann P, Eap CB. Increased clozapine plasma concentrations and side effects induced by smoking cessation in 2 CYP1A2 genotyped patients. *Ther Drug Monit*. 2005;27(4):539-43.