

## **Zusammenfassung des Forschungsberichts - Klinische, genetische und pharmakogenetische Studie über den Rauchstopp**

Rauchen kann starke Auswirkungen auf die Wirkung gewisser Medikamente haben. Durch die polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe, die bei der Verbrennung von Tabak und Zigarettenpapier entstehen, werden gewisse Proteine darunter eine Isoform der Familie der Cytochrome P450 (CYP), das CYP1A2, aktiviert. Durch diese Induktion kann die Plasmakonzentration der Medikamente, die durch diese Isoform metabolisiert werden, gesenkt werden und dadurch auch deren Wirkung. Bei einem Rauchstopp hingegen kann die Plasmakonzentration manchmal toxische Werte erreichen, so dass eine Senkung der Medikamentendosis erforderlich ist. Die generelle Umsetzung der Nichtraucher-Politik in den Spitälern bringt daher eine neue Herausforderung für die Betreuung von Patienten, die mit Medikamenten behandelt werden, für deren Ausscheidung hauptsächlich CYP1A2 benötigt wird (wie Clozapin, Olanzapin, Theophyllin). Die wenigen heute verfügbaren Daten zu diesem Thema weisen auf eine grosse interindividuelle Variabilität bei der Induktion von CYP1A2 durch Tabakrauch hin.

In unserer Studie wollten wir die Schwankung der Aktivität von CYP1A2 in einer grossen Gruppe von Raucherinnen und Rauchern vor und nach dem Rauchstopp untersuchen und die klinischen und genetischen Faktoren bestimmen, die diese Variabilität erklären können.

Dafür wurden 194 Raucherinnen und Raucher aus der Allgemeinbevölkerung, die das Rauchen aufgeben und in einem Programm zur Tabakentwöhnung mitmachen wollten, in die Studie einbezogen. Wir haben bei allen Teilnehmerinnen und Teilnehmern die Aktivität des CYP1A2 vor Beginn des Programms gemessen, und bei denjenigen, die das Rauchen aufgaben, 4 Wochen nach dem Tabakstopp. Dazu haben wir einen Koffein-Test zur Phänotypisierung verwendet. Koffein ist ein validierter Marker der Aktivität des CYP1A2.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Aktivität des CYP1A2 bei Raucherinnen und Rauchern im Vergleich zu den Nichtraucherinnen und -rauchern ungefähr 60% höher ist, wobei sehr grosse interindividuelle Schwankungen bestehen. Während bei einigen Personen die Tatsache, ob sie rauchen oder nicht, die Aktivität des CYP1A2 nur wenig oder gar nicht verändert, kann bei anderen Personen ein Rauchstopp einen Aktivitätsunterschied von 700% ausmachen. Bei Patientinnen und Patienten, die Medikamente einnehmen, die durch dieses Enzym metabolisiert werden, kann die Tatsache, ob sie rauchen oder damit aufhören, die Konzentration dieser Medikamente im Blut deutlich senken oder erhöhen (potentiell bis zu 700% Schwankung!), mit den entsprechenden klinischen Folgen (keine Wirksamkeit bei den Rauchern und Raucherinnen, Intoxikation bei Patientinnen und Patienten, die mit Rauchen aufhören). Es braucht daher zwingend eine aufmerksame klinische Beobachtung, wenn möglich mit einer Messung der Konzentration dieser Medikamente im Blut und wenn nötig mit einer Anpassung der Medikamentendosis.

Bei den untersuchten Faktoren hat sich gezeigt, dass gewisse Polymorphismen des Gens CYP1A2 eine Auswirkung auf die Aktivität des Enzyms im induzierten und nicht induzierten Zustand haben. Keine Auswirkungen wurden hingegen auf die Induzierbarkeit des CYP1A2 beobachtet. Es sind also zusätzliche Analysen erforderlich, um weitere Faktoren zu finden, die zu dieser Variabilität beitragen können.