

Aus dem Institut für Klinische Pharmakologie
der Medizinischen Fakultät Charité
Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Zur Bedeutung von Cytochrom-P450-
2D6-Polymorphismen für die
Arzneitherapie mit Perazin und
Haloperidol**

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae

(Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité
Universitätsmedizin Berlin

von
Sonja Brockmeier
aus Berlin

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. J. Brockmüller
2. Prof. Dr. med. I. Roots
3. Prof. Dr. med. J. Wiltfang

Datum der Promotion: 23.06.06

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	5
1.1	Medizinische Bedeutung der Antipsychotika	5
1.2	Epidemiologie der Schizophrenie	6
1.3	Auswahl der Antipsychotika in der Klinik.....	6
1.4	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen der Antipsychotikatherapie.....	9
1.5	Arzneistoffmetabolismus von Antipsychotika	15
1.6	Pharmakokinetik von Perazin und Haloperidol.....	16
1.7	Das Cytochrom-P450-Enzymsystem.....	18
1.8	Die Bedeutung von erblichen Varianten des Cytochrom-P450-2D6	20
1.9	Klinische Fallbeispiele	24
1.10	Aufgabenstellung	25
2	MATERIAL UND METHODEN	27
2.1	Klinische Untersuchungen an stationären Patienten.....	27
2.1.1	Studiendesign und Ablauf der Studie	27
2.1.2	Einschluss- und Ausschlusskriterien	27
2.1.3	Ablauf der klinischen Studie	29
2.2	Laboruntersuchungen.....	31
2.2.1	Konzentrationsbestimmungen der Antipsychotika	31
2.2.2	Typisierung von Cytochrom-P450-2D6.....	32
2.2.3	Dokumentation und Statistische Methoden	33
3	ERGEBNISSE	35
3.1	Ergebnisse Perazin.....	35
3.1.1	Zahl der untersuchten mit Perazin behandelten Patienten.....	35
3.1.2	Abhängigkeit der Perazin-Serumspiegel von der täglich gegebenen Dosis	35
3.1.3	Häufigkeitsverteilung der CYP2D6-Genotypen in der Gruppe der mit Perazin behandelten Patienten	36
3.1.4	Abhängigkeit der Perazin-Konzentration vom CYP2D6-Genotyp	38
3.1.5	Abhängigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen von der Perazin- und Desmethylperazin-Blutkonzentration und vom Genotyp der CYP2D6.....	39
3.1.6	Abhängigkeit der therapeutischen Wirkung (Besserung der PANSS-Werte) von der Blutkonzentration und der Zahl aktiver CYP2D6-Allele	43
3.2	Ergebnisse Haloperidol	46
3.2.1	Zahl der mit Haloperidol behandelten Patienten.....	46
3.2.2	Abhängigkeit der Haloperidol-Serumspiegel von der täglich gegebenen Dosis	46

3.2.3	Häufigkeitsverteilung der CYP2D6-Genotypen in der Gruppe der mit Haloperidol behandelten Patienten	49
3.2.4	Abhängigkeit der Haloperidol-Blutkonzentration vom CYP2D6-Genotyp.....	51
3.2.5	Abhängigkeit der unerwünschten Arzneimittelwirkungen von der Haloperidol-Blutkonzentration und vom CYP2D6-Genotyp.....	53
3.2.6	Abhängigkeit der Therapieerfolges (Besserung des psychopathologischen Befundes, gemessen an der PANS-Skala) von der Haloperidol-Blutkonzentration und der Zahl aktiver CYP2D6-Allele.....	58
4.	DISKUSSION.....	63
4.1	Häufigkeitsverteilung der CYP2D6-Genotypen unter Behandlung mit Perazin und Haloperidol.....	63
4.2	Variabilität der Blutkonzentration von Perazin und Haloperidol.....	65
4.3	Abhängigkeit der Perazin- und Haloperidol-Serum-Konzentrationen vom CYP2D6-Genotyp.....	66
4.4	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen unter Perazin- und Haloperidolbehandlung und deren Abhängigkeit vom Serumspiegel	68
4.5	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen unter Perazin- und Haloperidolbehandlung und deren Abhängigkeit vom CYP2D6-Genotyp	69
4.6	Therapieerfolg unter Perazin- und Haloperidolbehandlung und dessen Abhängigkeit vom Serumspiegel	71
4.7	Therapieerfolg unter Perazin- und Haloperidolbehandlung und dessen Abhängigkeit CYP2D6-Genotyp	72
4.8	Zusammenfassung und Wertung der Resultate für die klinische Praxis	73
5.	LITERATURVERZEICHNIS	77
6.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	85
7.	TABELLENVERZEICHNIS	86
8.	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	87
9.	ANHÄNGE.....	88
	Danksagung.....	89
	Eidesstattliche Erklärung.....	90