

---

# 1 Einleitung

## 1.1 Medizinische Bedeutung der Antipsychotika

Antipsychotika sind Medikamente, deren Wirkprofil eine dämpfende Wirkung auf psychomotorische Erregtheit, aggressives Verhalten, affektive Spannungen, psychotische Sinnestäuschungen, psychotisches Wahn Denken, katatone Verhaltensstörungen und schizophrene Ich-Störungen umfasst.

Eine Indikation zum Einsatz von antipsychotischer Medikation ergibt sich somit symptomgerichtet nach den oben aufgeführten Zielsymptomen. Entsprechend finden sich Einsatzmöglichkeiten bei verschiedenen Krankheiten:

Die wichtigste Indikation zum Einsatz von Antipsychotika ist die Gruppe der Psychosen aus dem schizophrenen Formenkreis. Sowohl in einem akuten Krankheitsschub (mit den Zielsymptomen positiver sowie negativer Symptomatik) als auch in der Rezidivprophylaxe werden hier Antipsychotika als wirksame Medikamente eingesetzt.

Bei der Gruppe der schizoaffektiven Psychosen werden sowohl schizomanische Bilder (oft in Kombination mit Lithium, Carbamazepin oder Valproinsäure) als auch schizo-depressive Zustände (in Kombination mit Antidepressiva) antipsychotisch behandelt.

Darüber hinaus finden Antipsychotika Einsatz zur Behandlung manischer Syndrome bei affektiven Psychosen, wobei Zielsymptome hier die Unruhe, Gereiztheit und Denkstörungen sind.

Ein großes weiteres Indikationsgebiet sind die hirnorganischen Erkrankungen. Verwirrheitszustände, desorganisiertes Verhalten, psychomotorische Unruhe und paranoides Erleben bei hirnorganischen Veränderungen lassen sich durch Antipsychotikatherapie wirksam bessern. Auch im akuten Delir wird mit Antipsychotika behandelt.

Außerdem finden Antipsychotika Anwendung bei der Reduktion affektiver Anspannung bei Persönlichkeitsstörungen und Zwangserkrankungen. Antipsychotika werden in der Neurologie eingesetzt bei zur Schmerzdistanzierung und bei hyperkinetischen Syndromen (Hemiballismus, Torsionsdystonien, Chorea, Athetose). In der Anästhesie dienen sie zur Prämedikation und Therapie von postoperativem Erbrechen.

### 1.2 Epidemiologie der Schizophrenie

Die Prävalenz der schizophrenen Psychosen liegt bei 0,5–1%, und zwar weltweit, trotz großer soziokultureller Unterschiede von Land zu Land. Die jährliche Neuerkrankungsrate (Inzidenz) liegt bei 0,05%.

Die Wahrscheinlichkeit, im Laufe des Lebens an einer Schizophrenie zu erkranken, liegt für die Durchschnittsbevölkerung bei 1%, wobei Männer und Frauen insgesamt gleich häufig betroffen sind.

Das Erkrankungsrisiko steigert sich entschieden bei Menschen, die schizophrene Verwandte haben. So wird das Lebensrisiko, an einer Schizophrenie zu erkranken, mit 15-20% für Kinder mit einem schizophrenen Elternteil angegeben. Bei zwei schizophrenen Elternteilen beträgt das Erkrankungsrisiko sogar 40-50% (Möller et al., 1996).

### 1.3 Auswahl der Antipsychotika in der Klinik

Bei der Aufnahme eines Patienten mit einer psychotischen Erkrankung in die Klinik hängt die Auswahl der neuroleptischen Medikation von einer Reihe von Faktoren ab: Je gravierender die Symptomatik (z.B. psychotische Plus-Symptome wie Wahnideen mit entsprechenden emotionalen Reaktionen wie Angst oder Aggression und Erregung), desto wichtiger ist für eine rasche Besserung die Potenz des eingesetzten Präparates. Zu den hochpotenten Präparaten gehören z.B. Benperidol, Haloperidol, Flupentixol oder Fluphenazin, wogegen dem Wirkstoff Perazin nur eine mittlere Wirkpotenz zugesprochen wird.

Der Vorteil der hochpotenten Medikamente ist neben der hohen Wirksamkeit, dass die Gabe einer entsprechend hohen erforderlichen Menge selten durch Orthostasereaktionen oder andere Kreislaufwirkungen limitiert wird. Der Nachteil der hochpotenten Medikamente ist die hier höhere Anzahl an extrapyramidalen Nebenwirkungen (EPMS).

Stehen Erregung und Unruhe im Vordergrund oder besteht eine hohe Empfindlichkeit für extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen, wird eine Behandlung mit mittelpotenten Antipsychotika (z.B. Perazin, Zuclopenthixol) vorgezogen. Niedrigpotente Präparate wie Levomepromazin und Chlorprothixen wirken sedierend und schlafanstoßend, haben jedoch kaum antipsychotische Potenz. Ggf. werden niederpotente und hochpotente Präparate in der Anfangsphase der Behandlung kombiniert verabreicht bei gleichzeitigem Wunsch nach antipsychotischer Potenz und Sedierung (Benkert O, Hippus H, 2000).

Nach der Einführung des Neuroleptikums Clozapin in die antipsychotische Therapie werden neben dem Vergleich von hochpotenten zu niedrigpotenten Neuroleptika so genannte „typische“ oder „klassische“ Neuroleptika und „atypische“ Neuroleptika unterschieden. Diese Medikamente zeichnen sich aus durch das Fehlen von EPMS (Clozapin) oder zumindest durch das Auftreten von weniger EPMS im Vergleich zu ähnlich wirksamen klassischen Antipsychotika (hierzu gehören z. B. Amisulprid, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon, Ziprasidon und Zotepin). Ein weiterer Vorteil der atypischen Medikamente ist neben einer reduzierten Rate an extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen die im Vergleich zu den klassischen Neuroleptika verbesserte Wirkung auf die schizophrene Negativsymptomatik. Ein Nachteil dieser atypischen Antipsychotika ist der derzeit noch sehr hohe Preis (hohe Tagesbehandlungskosten).

Die Menge der verabreichten Medikation ist in der Klinik ebenfalls von verschiedenen Faktoren abhängig. Zum einen wird bei einem als schwer einzuschätzenden Krankheitsbild die Menge der zu verabreichenden Medikamente ggf. größer sein als bei einer blanden Symptomatik. Darüber hinaus ist die von einem Patienten benötigte Menge an Medikation sehr unterschiedlich und individuell einzustellen; in der Regel ist eine Medikamentendosis im Bereich von 300-1000 Chlorpromazinäquivalent pro Tag bei einer akuten schizophrenen Symptomatik notwendig (Lehmann FA et Steinwachs DM, 1998). Man ist bemüht, langfristig mittels einer Monotherapie zu behandeln, um zusätzliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) durch Interaktionen mehrerer Medikamente zu vermeiden.

In den vergangenen Jahren ist weltweit, so auch in Deutschland, die Verordnungshäufigkeit für klassische Antipsychotika geringfügig zurückgegangen

zugunsten einer Verordnung von atypischen Neuroleptika. Diese veränderte Verordnungspraxis macht deutlich, dass die Vorteile der atypischen Präparate trotz der Budgetierungszwänge in der Praxis den Patienten nicht generell vorenthalten werden (Schwabe U, Paffrath D, 2003).

Eine graphische Darstellung der Häufigkeit der Antipsychotikaverwendung in den an dieser Studie beteiligten Kliniken ist in Abb. 1 gegeben. Wie man sieht, stehen die Antipsychotika Haloperidol, Clozapin und Perazin in dieser Studie an oberster Stelle.

Haloperidol und Perazin wurden daher für die vorliegende Arbeit ausgewählt, weil es in dieser Untersuchung speziell um die Bedeutung des Cytochrom-P450-2D6 – Polymorphismus ging und dieses Enzym bei Clozapin eine untergeordnete Rolle spielt.

Auch deutschlandweit gehören Haloperidol und Perazin zu den häufig verordneten Antipsychotika. Laut Arzneiverordnungs-Report 2002 (Schwabe U et Paffrath D, 2003) wurden im Jahr 2001 19,8 Millionen Tagesdosen Perazin verordnet (Taxilan, Perazin-neuraxpharm); für Haloperidol werden sogar 23,6 Millionen Tagesdosen (Haloperidol, Haloperidol-ratiopharm, Haloperidol-neuraxpharm, Haloper) veranschlagt. Die Kosten für die Tagesdosis (DDD) lagen dabei zwischen 0,46 und 0,56 Euro für Perazin und zwischen 0,45 und 0,76 Euro für Haloperidol.

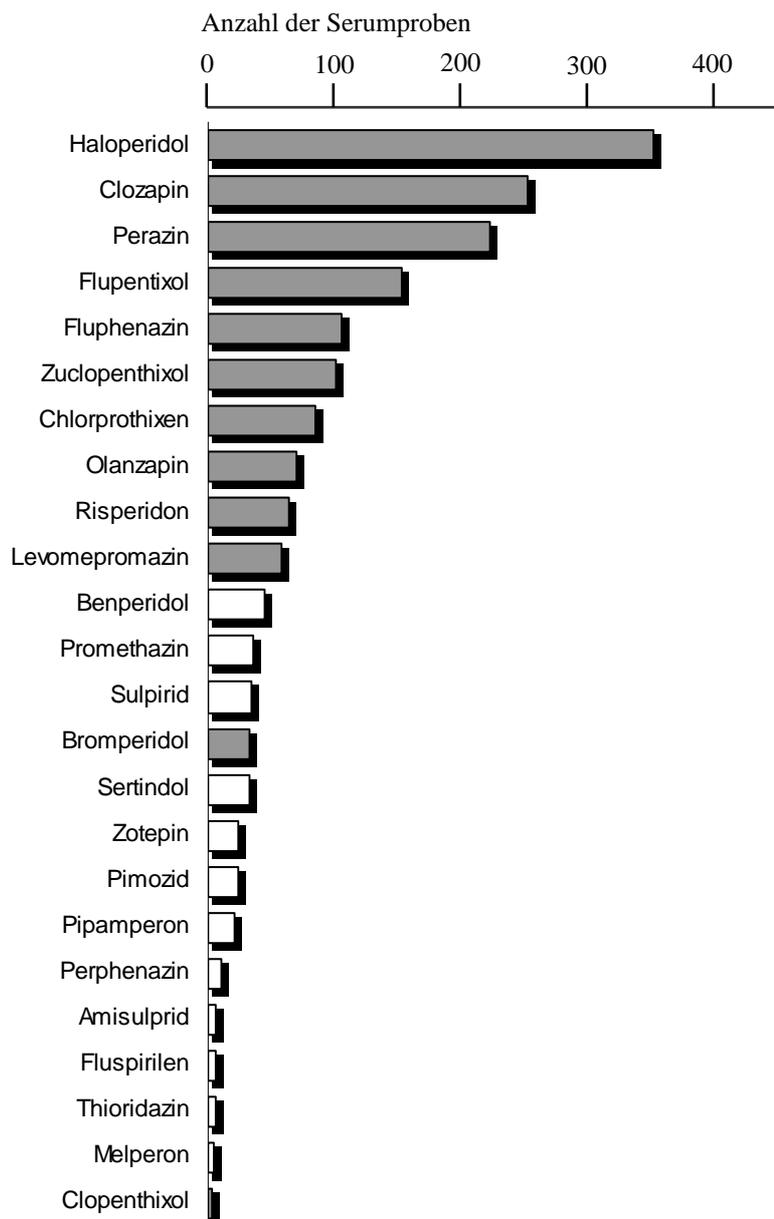


Abb. 1: Überblick über die Verteilung der Serumproben und damit über die Verordnungshäufigkeit 1996-1999 (aus: Walter S, 2000). Auf die weitere Analyse der selten gegebenen Antipsychotika (weiße Säulen) wurde verzichtet.

## 1.4 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen der Antipsychotikatherapie

Vor der Zeit der antipsychotischen Therapie standen den Patienten, den Ärzten und den Angehörigen schizophrener erkrankter Menschen nur wenige Möglichkeiten zur

Verfügung, hilfreich in das Krankheitsgeschehen einzugreifen. So versuchte man z.B. im 18. und 19. Jahrhundert, den Zustand von Psychotikern mit kalten und heißen Bädern sowie Übergießungen zu verbessern oder ihnen durch plötzliches Fallenlassen in ein kaltes Wasserreservoir zu helfen. Ähnlich wie bei den später praktizierten Fiebertherapien (hervorgerufen durch Kaninchen- oder Hammelblutgabe sowie Injektion von Erregern wie z.B. Malaria) wurde dabei der Körper des Menschen einem extremen Stress bis hin zum Schockzustand ausgesetzt. Auch durch die so genannte Insulin-Schock-Therapie oder Insulin-Koma-Therapie (Gabe einer noch nicht letalen Dosis Insulin) konnte in vielen Fällen eine Besserung der Symptomatik erzielt werden – unter Inkaufnahme eines hohen Risikos. Die Sterberate der Insulin-Koma-Therapie wurde in einer Größenordnung von 3-5% angegeben (Linde O, 1988).

Verglichen mit derartigen Behandlungsmethoden stellt die Möglichkeit zur Behandlung der Schizophrenien mit antipsychotischer Medikation seit deren Beschreibung von Delay J et Deniker P, 1952, einen sehr großen Fortschritt dar. Antipsychotika haben vielfach erst für die von schizophrenen Erkrankungen betroffenen Menschen die Möglichkeit eröffnet, ein Leben ohne Krankheit oder mit nur geringer Symptomatik zu führen.

Die klinische Effektivität einer Behandlung von schizophren erkrankten Menschen mit Antipsychotika gilt heute als bewiesen. Eine deutliche klinische Besserung kann bei 50–80% der Betroffenen unter antipsychotischer Behandlung erzielt werden, im Vergleich zu 5-45% unter Plazebo-Behandlung (Dixon LB et al, 1995). Auch die Rückfallraten sind unter kontinuierlicher Antipsychotikatherapie niedriger als ohne Erhaltungsmedikation (Dixon LB et al, 1995) oder zu niedriger Erhaltungsmedikation (Altamura AC et al, 1995).

Obwohl die Einführung antipsychotisch wirksamer Medikamente die Lebensqualität von psychosekranken Menschen entschieden verbessert hat, sind Antipsychotika Medikamente, die von den Betroffenen oft ungerne eingenommen werden und offen oder heimlich verweigert werden (schlechte Compliance). So fand sich zum Beispiel in einer von Van Putten T 1974 durchgeführten Studie, dass 49% der von ihm untersuchten Patienten die antipsychotische Medikation in geringerer Dosis einnahmen, als sie verordnet wurde.

Grund hierfür ist die bei dieser Medikamentengruppe oft hohe Rate unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW). In der 1994 vorgestellten Studie zur Arzneimittelüberwachung in der Psychiatrie (AMÜP-Studie, Grohmann R et al, 1994) wurden bei 59% aller mit Antipsychotika behandelten Patienten in der Intensiv-Erfassung UAW festgestellt; bei immerhin 42% führte dies auch zu therapeutischen Konsequenzen.

Eine zentrale Rolle spielen motorische Nebenwirkungen. Insbesondere das Auftreten einer Akathisie mit ihren Symptomen wie tiefer innerer Unruhe, Angst, Dysphorie und schlechtem Körpergefühl hat für die subjektive Einschätzung des Wohlbefindens und des Behandlungserfolges schizophrener Patienten viel Gewicht (Adward AG, 1993; Van Putten T, 1974).

Die bekanntesten und am stärksten sozial stigmatisierenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen der Therapie mit Antipsychotika sind motorische Nebenwirkungen. Hier werden Frühdyskinesien, Parkinsonoid, Akathisie und potentiell irreversible Spätdyskinesien unterschieden.

Frühdyskinesien werden bei ca. 5-10% der Patienten unter Antipsychotikatherapie beobachtet. Sie treten in den ersten Stunden oder Tagen der Behandlung auf und sind gekennzeichnet durch intermittierende oder andauernde Muskelspasmen oder Haltungsanomalien. Hierzu gehören akute dystone Reaktionen wie Torticollis, Retrocollis, Zungen-Schlund-Krämpfe, okulogyre Krisen und Torsionsdystonien. Frühdyskinesien sprechen gut auf Antiparkinsonmittel wie z.B. Biperiden an.

Unter Parkinsonoid versteht man durch Antipsychotika hervorgerufene Nebenwirkungen, die mit den Symptomen Hypokinese, Rigor, Tremor der Parkinsonerkrankung ähnlich sind und auch eine vergleichbare Gangstörung sowie analoge vegetative Nebenwirkungen provozieren. Das Parkinsonoid tritt meist nach ca. ein- bis zweiwöchiger Behandlung auf, ggf. auch später, mit einer Häufigkeit von 20-30% der neuroleptisch behandelten Patienten. Bei den gerontopsychiatrischen Patienten wird eine Wahrscheinlichkeit von bis zu 50% angegeben, ein Parkinsonoid zu entwickeln (Bouman WP et Pinner G, 2002). Auch hier ist das Ansprechen auf Antiparkinsonmittel gut.

Akathisie ist eine quälende motorische Unruhe, die häufig mit einer Unfähigkeit verbunden ist, die Beine ruhig zu halten oder sitzen zu bleiben. Die betroffenen

Patienten beschreiben ein insgesamt unangenehmes Körpergefühl und das Getriebensein, sich ständig zu bewegen. Die Symptomatik ist häufig verbunden mit Angst, Reizbarkeit und Konzentrationsstörungen. Eine Akathisie kann sich bereits in der ersten Behandlungswoche einstellen. Häufig tritt sie jedoch erst sehr viel später auf, manchmal auch erst nach wochenlanger Behandlung. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens liegt bei ca. 20-30%, in manchen Studien bis zu 70% (Miller CH et al, 1997). Wie die Frühdyskinesien und das Parkinsonoid ist die Akathisie reversibel, sofern das Neuroleptikum umgesetzt, reduziert oder abgesetzt werden kann. Das Ansprechen der Akathisie auf symptomatische Medikation ist schlecht; Behandlungsversuche mit Betablockern, Benzodiazepinen oder Anticholinergika sind gerechtfertigt.

Spätdyskinesien sind potentiell irreversible Störungen. Sie treten mit einer Wahrscheinlichkeit von ca. 20% nach monate- bis jahrelanger Behandlung auf. Sie sind gekennzeichnet durch orofaziale Dyskinesien (Zungenbewegungen, Schmatzbewegungen), choreiforme und athetoide Bewegungsstörungen. Von den betroffenen Patienten werden diese Bewegungsstörungen häufig kaum wahrgenommen, sie sind jedoch hochgradig stigmatisierend. Nach Umsetzen des Antipsychotikums auf ein anderes Präparat, vorzugsweise auf Clozapin, sind Spätdyskinesien bei ca. 50% der von ihnen betroffenen Patienten langsam reversibel, bei der anderen Hälfte der betroffenen Patienten persistieren sie jedoch lebenslang.

Risikofaktoren hierfür sind cerebrale Vorschädigungen, hohes Alter (Breyer U, 1971), weibliches Geschlecht und eine auf die Lebenszeit gesehene hohe neuroleptische Gesamtdosis. Es finden sich vermehrt Hinweise darauf, dass Patienten, die deutliche Frühdyskinesien aufweisen, ein höheres Risiko für die Entwicklung von Spätdyskinesien im Laufe der Behandlungszeit haben (Barnes TR et McPhillips MA, 1998). Prospektive Daten weisen darauf hin, dass das Risiko, Spätdyskinesien zu entwickeln, bei den neuen atypischen antipsychotischen Medikamenten geringer ist als bei den klassischen Neuroleptika (Glazer WM, 2000).

Eine glücklicherweise sehr seltene, bei 0,02-0,5% der behandelten Patienten auftretende, aber potentiell lebensgefährliche Nebenwirkung der Antipsychotikatherapie ist das maligne neuroleptische Syndrom. Hierbei finden sich Rigor, quantitative Bewusstseinsstörungen und Störungen des autonomen Systems mit Fieber, Tachykardie, Blutdruckschwankungen, Harninkontinenz, Hyperhidrosis. In den

Laborkontrollen lässt sich ein Anstieg des CK-Wertes, der Transaminasen und eine Leukozytose feststellen. Die Antipsychotikatherapie muss bei Auftreten eines malignen neuroleptischen Syndroms sofort abgesetzt werden. Auch heute noch liegt trotz grundsätzlicher Behandlungsmöglichkeit (Intensivüberwachung, Kühlung, Dantrolengabe) die Letalität bei ca. 20%.

Neben seltenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) wie allergischen Reaktionen, Exanthenen, Leukozytopenie bis hin zur Agranulozytose gibt es nicht-motorische UAW, die regelhaft aufgrund des Wirkmechanismus der neuroleptischen Medikamente auftreten. Das Auftreten von UAW ist abhängig vom gewählten neuroleptischen Wirkstoff, wobei es hier vor allem darauf ankommt, zu welchen Rezeptoren im zentralen Nervensystem das gewählte Medikament eine Affinität aufweist.

Tab. 1: Vegetative Nebenwirkungen nach Benkert O, Hippus H, 2000

<b>Beeinflusster Rezeptor-Typ</b>	<b>induzierte Wirkungen; vegetative Nebenwirkungen unter Rezeptor-Blockaden</b>
H1-Rezeptor-Blockade	Potenzierung zentral dämpfender Wirkungen, Sedierung, Gewichtszunahme
mAch-Rezeptor-Blockade	Akkomodationsstörungen, Mundtrockenheit, Sinustachykardie, Obstipation, Harnverhalt, Merkfähigkeitsstörungen, Delir
alpha-1-Rezeptor-Blockade	Orthostatische Hypotension, Schwindel, Reflertachykardie
D2-Rezeptor-Blockade	Antipsychotischer Effekt, EPMS, Prolaktin-Anstieg
5-HAT-2c-Rezeptor-Blockade	Appetit- und Gewichtszunahme

Gerade bei schwachpotenten Antipsychotika stehen Blutdrucksenkung und vegetative Symptome im Vordergrund, daneben haben diese Substanzen einen sedierenden und schlafanstoßenden Effekt.

Der Ausprägungsgrad der oben beschriebenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen ist zum einen dosisabhängig (Levinson et al., 1990; van Putten et al., 1990), zum anderen aber auch beträchtlichen individuellen Schwankungen unterworfen. Warum der eine Patient selbst bei hohen Antipsychotikadosierungen quasi frei von Nebenwirkungen ist, ein anderer jedoch schon bei geringen Medikamentendosen erheblich

unter unerwünschten Wirkungen zu leiden hat, ist bisher nicht ausreichend geklärt. Aus diesem Grund sind die Antipsychotikawirkungen für einen einzelnen Patienten nicht vorhersagbar.

Gemäß Daten der Untersuchung „Arzneimittelüberwachung in der Psychiatrie“ (AMÜP-Studie, Grohmann et al., 1994) haben unter antipsychotischer Therapie insgesamt 58,7% der Patienten unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Die Angaben für Perazin liegen dabei bei 49,7%. Die Rate der unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei Therapie mit Haloperidol wird mit 67,6% angegeben.

Durch die seit ca. dreißig Jahren technisch möglich gewordenen Blutspiegelmessungen der Antipsychotika („Therapeutisches Drug Monitoring“, TDM) hat sich gezeigt, dass bei gleicher gegebener Medikamentendosis erreichte Blutspiegel interindividuell sehr unterschiedlich sind.

Neben der individuell unterschiedlichen Resorption und Verteilung der Substanzen, geschlechtsspezifischen Unterschieden, Gewichtsunterschieden und Substanz-Interaktionen spielt dabei vor allem die Metabolisierung auf dem Weg zur Elimination der Medikamente im Körper eine große Rolle.

## 1.5 Arzneistoffmetabolismus von Antipsychotika

Antipsychotika werden aufgrund ihrer Lipophilie gut aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert, unterliegen jedoch einem erheblichem First-Pass-Effekt.

Lipophile Medikamente können aus dem Körper nicht durch renale Filtration eliminiert werden, da sie in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden sind. Daher ist für die Ausscheidungsgeschwindigkeit dieser Substanzen die hepatische Metabolisierung entscheidend. Erst durch die Veränderung der Xenobiotika im Zuge der sog. Biotransformation gewinnt der Körper die Fähigkeit, Fremdstoffe in hydrophile und damit für den Körper besser auszuscheidende Stoffe zu überführen.

Die Biotransformation verläuft in zwei Phasen: In der Phase-I-Reaktion werden die Xenobiotika durch Einführung oder Abspaltung funktioneller Gruppen in hydrophilere Metabolite umgesetzt. Dies geschieht meist durch Oxidationen oder Reduktionen. In der Phase-II-Reaktion werden die nukleophilen (z.B. Hydroxyl-, Amino- oder Carboxylgruppen) oder elektrophilen Gruppen (z.B. Epoxide) mit polaren Gruppen konjugiert (z.B. Acetyl-, Sulfat- oder Glucuronylgruppen).

Tab. 2: Beispiele für Phase-I-Enzyme und Phase-II-Enzyme

<b>Beispiele für Phase-I-Enzyme</b>	<b>Beispiele für Phase-II-Enzyme</b>
Aldehyddehydrogenasen	Arylamin-N-Acetyltransferasen
Alkoholdehydrogenasen	Catechol-O-Methyltransferase
Cytochrom-P450-Monooxygenasen	Glutathion-S-Transferasen
Dihydropyrimidenhydrogenase	Nicotinamid-N-Methyltransferase
Epoxidhydrasen	UDP-Glucuronosyltransferasen
Flavon-Monooxygenasen	
Glutathionperoxidasen	
Monoaminoxidase	
Paraoxonasen	
Serum-Cholinesterase	
Superoxiddismutasen	
Xanthinoxidase	

## 1.6 Pharmakokinetik von Perazin und Haloperidol

Perazin ist ein Phenothiazinderivat mit Piperazinylseitenkette, ein Antipsychotikum mit mittlerer Wirkstärke. Perazin ist ein relativ nebenwirkungsarmes Präparat mit guter Eignung für die Langzeittherapie (Pietzcker A et al., 1981), weshalb es in Deutschland häufig eingesetzt wird.

Eine hohe Plasmaproteinbindung und eine ausgeprägte hepatische Metabolisierung durch Cytochrom-P450-Enzyme sind bei diesem Präparat bekannt (Breyer U, 1971), wobei im Zuge der Metabolisierung ein aktiver Metabolit mit reduzierter Aktivität entsteht (Desmethylperazin). Weniger als 1% der gegebenen Perazinmenge wird unverändert im Urin ausgeschieden (Schley et al, 1981). In einer in-vitro-Studie (Störmer E et al, 2000) wurde die Beteiligung der Enzyme CYP3A4 und CYP2C9 an der Perazin-Demethylierung beschrieben, wobei bei höheren Perazinkonzentrationen dem CYP3A4 eine größere Rolle zukam. Es wird vermutet, dass die Hydroxylierung von Perazin über das Enzym Cytochrom-P450-2D6 (Abkürzung: CYP2D6) vermittelt werden könnte, während die Oxidation von Perazin mit der Enzymaktivität von FM03 (flavin-haltige Monooxygenase) in Verbindung gebracht wird.

Die Eliminationshalbwertszeit von Perazin beträgt 35 Stunden. Die Halbwertszeit von Desmethylperazin ist länger, wodurch es zu einer ausgeprägten Kumulation dieser Substanz im Gewebe bei fortgesetzter Perazintherapie kommt (Breyer-Pfaff et al, 1988).

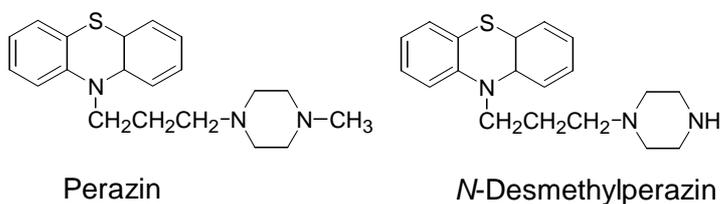


Abb. 2: Strukturformeln von Perazin und Desmethylperazin

Haloperidol ist ein hochpotentes Antipsychotikum aus der Butyrophenonreihe (Piperidin-Derivat). Wie die meisten Antipsychotika wird es aufgrund der Lipophilie gut aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert, unterliegt jedoch einem hohen First-pass-effect. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 12-36 Stunden.

Der Abbau erfolgt über oxidative Reaktionen: Reduktion der Ketongruppe, N-Dealkylation, aromatische Hydroxylierung (Froemming et al., 1989; Tyndale et al., 1991; Llerena et al., 1992a), z.T. über das Cytochrom-P450-System der Leber. Es entsteht als Metabolit reduziertes Haloperidol, welches pharmakologisch aktiv ist (Jaen JC et al., 1993).

In vivo scheint die Glukoronidierung von Haloperidol der wichtigste Weg der Metabolisierung zu sein (Someya T et al, 1992), gefolgt von der Reduktion von Haloperidol zu reduziertem Haloperidol sowie gefolgt von Oxidation von Haloperidol über das Cytochrom-P450-System (Kudo S, Ishizaki T, 1999). Reduziertes Haloperidol wird teilweise wieder zu Haloperidol rückoxidiert, vermutlich ebenfalls über das Cytochrom-P450-System (Kudo S et Ishizaki T, 1999).

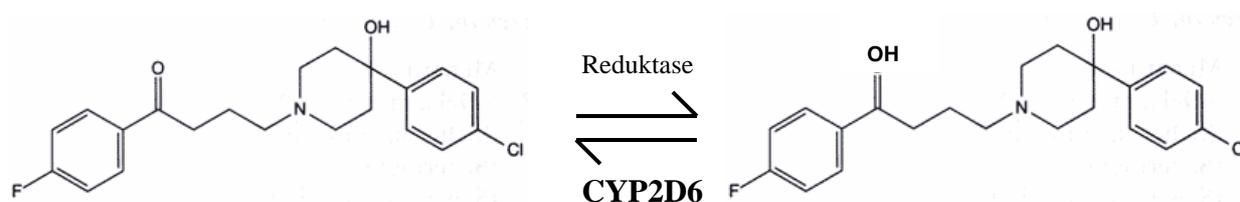


Abb. 3: Strukturformel von Haloperidol und reduziertem Haloperidol

### 1.7 Das Cytochrom-P450-Enzymsystem

Die meisten lebergängigen Medikamente werden über die Gruppe der Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert. Im Zusammenhang mit Antipsychotika ist hierbei die Unterform Cytochrom-P450-2D6 (Abkürzung: CYP2D6) von besonderer Bedeutung. Dieses Enzym metabolisiert neben Debrisoquin (Antihypertensivum) fast alle tricyclischen Antidepressiva sowie einige Serotonin-Wiederaufnahmehemmer und verschiedene Antipsychotika.

Die Cytochrom-P450 bezeichnet eine Gruppe von Enzymen, die für die Oxidation von Fremdstoffen verantwortlich sind. Sie erhielten ihren Namen aufgrund ihres charakteristischen Absorptions-Maximums bei 450 nm nach Komplexbildung mit Kohlenmonoxid. Cytochrom-P450-2D6 besteht aus 497 Aminosäuren und hat ein Molekulargewicht von 55,8 kDA.

Kaname et al, 1991, unterteilten Cytochrom-P450-Proteine in 10 Familien, die weitere 16 Subfamilien umfassen, bei Lewis et al, 1998, sind es bereits 16 Enzym-Familien, die bekannt sind. Beim Menschen sind inzwischen 56 unterschiedliche Cytochrom-P450-Enzyme bekannt, die von unterschiedlichen Genen kodiert werden. Wichtig für die Arzneimitteltherapie sind nach heutiger Kenntnis nur wenige, die in Tab. 3 aufgeführt sind. Innerhalb eines Gens gibt es eine Vielzahl von Genpolymorphismen. Nach Intensivierung der Genforschung in den letzten Jahren sind inzwischen mehr als hundert Variationen der Cytochrom-P450-Enzyme auf den entsprechenden Internetseiten ([www.imm.ki.se/CYPalleles](http://www.imm.ki.se/CYPalleles)) aufgelistet.

Die Enzyme des Cytochrom-P450-Systems sind vorwiegend hepatisch lokalisiert, aber auch in anderen Geweben vorhanden (Gehirn, Darm, Blutzellen). Sie sind intrazellulär an die Membranen des endoplasmatischen Retikulums gebunden.

Die folgende Tabelle gibt Beispiele für den Cytochrom-P450-enzym-spezifischen Metabolismus einiger wichtiger Arzneimittel. Weitere Beispiele sind zu entnehmen aus der Aufstellung [www.drug-interaction.com](http://www.drug-interaction.com).

Tab. 3: Beispiele für Cytochrom-P450-Enzyme und ihre Metaboliten

<b>Cytochrom-P450-Enzyme</b>	<b>Metabolisierte Medikamente</b>
<b>CYP1A2</b>	<b>Analgetika:</b> Phenacetin, Paracetamol <b>Methylxanthine:</b> Koffein, Theophyllin <b>Psychopharmaka:</b> Clozapin, Fluvoxamin, Imipramin
<b>CYP2C9</b>	<b>Antidiabetika:</b> Glimepirid, Tolbutamid <b>Antiepileptika:</b> Phenytoin <b>Nichtsteroidale Antiphlogistika:</b> Diclofenac, Ibuprofen, Flubiprofen, Naproxen, Piroxicam, Tenoxicam, Indomethacin
<b>CYP2C19</b>	<b>Antidepressiva:</b> Imipramin, Citalopram <b>Benzodiazepine:</b> Diazepam, Desmethyldiazepam <b>Beta-Blocker:</b> Propanolol <b>Protonenpumpenhemmstoffe:</b> Omeprazol, Lansoprazol
<b>CYP2D6</b>	<b>Antiarrhythmika:</b> Ajmalin, Encainid, Flecainid, Mexelitin, Prajmalin, Propafenon, Spartein <b>Antidepressiva:</b> Amitriptylin, Clomipramin, Desipramin, Maprotilin, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Trazodin, Imipramin, Trimipramin, Lefepamin, Nortriptylin <b>Antihypertensiva:</b> Debrisoquin, Indoramin, Urapidil <b>Beta-Blocker:</b> Alprenolol, Bopindolol, Bufuralol, Carvedilol, Metoprolol, Penbutolol, Propanolol, Timolol <b>Antipsychotika:</b> Haloperidol, Perphenazin, Remoxiprid, Risperidon, Thioridazin, Zuclopentixol, Chlorpromazin <b>Opoide:</b> Codein, Dextromethorphan, Dihydrocodein, Oxycodon, Ethylmorphin, Galanthamin, Tramadol <b>Andere:</b> Deprenyl, Metamphetamin, Dexfenfluramin
<b>CYP3A4</b>	<b>Antiepileptika:</b> Carbamazepin, Ethosuximid <b>Antiinfektiva:</b> Dapson, Rifampicin, Rifambutin, Erythromycin, <b>Antimycotika:</b> Ketokonazol, Itraconazol <b>Benzodiazepine:</b> Alprazolam, Midazolam, Triazolam <b>Calciumantagonisten:</b> Verapamil, Diltiazem, Nifedepin, <b>Immunsuppressiva:</b> Cortisol, Cyclosporin A, Rapamycin

### 1.8 Die Bedeutung von erblichen Varianten des Cytochrom-P450-2D6

Bei Cytochrom-P450-Enzymen gibt es genetische Polymorphismen, d.h. in der Bevölkerung häufig auftretende Variationen in der DNA, die durch genetisch bedingte Deletionen, Punktmutationen sowie Insertionen von einzelnen Nukleotiden oder größeren Genabschnitten zustande kommen.

Hierdurch gibt es gravierende Unterschiede in der Aktivität der betroffenen Enzyme und damit der individuellen Kapazität zur Metabolisierung von Xenobiotika.

Ende der 70er Jahre fiel auf, dass ein kleiner Teil der Probanden bei der Therapie mit dem Antihypertensivum Debrisoquin erhebliche orthostatische Regulationsstörungen entwickelte (Mahgoub et al., 1977, Tucker et al., 1977), während der Großteil der Probanden das Medikament gut vertrug. Es wurde festgestellt, dass die erheblichen individuellen Unterschiede in der Wirkstärke auf einer erblichen Varianz des eliminierenden Enzyms beruhten, das bei ca. 8% der europäischen Bevölkerung fehlt. Heute ist bekannt, dass dieses Enzym, das inzwischen Cytochrom-P450-2D6 benannt ist, am Metabolismus von mehr als 50 unterschiedlichen Pharmaka beteiligt ist.

Die Aktivität von CYP2D6 zeigt ein bimodales Verteilungsmuster, wobei die beiden wesentlichen Gruppen die schnellen oder extensiven Metabolisierer (EM) und die langsamen oder poor metabolizer (PM) sind. Darüber hinaus lassen sich noch extrem schnelle Metabolisierer (UM) und Intermediär aktive Metabolisierer (IM) erkennen, so dass sich insgesamt vier Hauptgruppen unterscheiden lassen:

- Träger der Defizienz, denen aufgrund eines Basenaustausches an funktionell bedeutender Stelle das Enzym vollständig fehlt (poor metabolizer, ca. 8% der Bevölkerung, PM)
- Heterozygote Genträger mit einem aktiven und einem genetisch polymorphen Allel (intermediate metabolizer, IM, relativ langsame Metabolisierer, ca. 40% der Bevölkerung)
- Homozygote Träger von zwei aktiven Allelen (extensive metabolizer, EM, mit schnellem Metabolismus, ca. 50% der Bevölkerung)
- Ultraschnelle Metabolisierer, die Träger von mehr als 2 aktiven Kopien des CYP2D6-Gens sind (ultrarapid metabolizer, UM, ca. 2% der deutschen Bevölkerung)

Die erstmalige Analyse der Nukleinsäuresequenz des heute unter dem Namen Cytochrom-P450-2D6 bekannten Gens gelang durch Gonzales et al, 1988. Es ist beim Menschen auf dem Chromosom 22 lokalisiert und besteht aus neun Exons. In der Folge wurde eine schnell steigende Anzahl von zusätzlichen Mutationen und Allelen des CYP2D6 entdeckt, sequenziert und nach einem Nomenklaturvorschlag von Daly et al, 1996 registriert. Neben dem „Wildtyp“ (CYP2D6\*1) sind mehr als 40 weitere Varianten der CYP2D6 bekannt, die die individuelle Metabolisierungskapazität des Enzyms beeinflussen. Beispiele für die fehlende (defiziente) Enzymaktivität sind die Allele \*3, \*4, \*5 und \*6. Intermediär aktiv sind zum Beispiel die Allele \*2, \*9, \*10 und \*17. Durch die Duplikation aktiver Gene kommt es bei den Allelen \*1x2 oder \*2x2 zu einem erhöhten (ultraschnellen) Metabolismus.

Es wurden erhebliche ethnische Unterschiede für die Ausprägung der defizienten Genvariante festgestellt (Kalow W et al., 1986). In der deutschen Bevölkerung ist von einem Anteil der poor metabolizer (PM) von 7-8% auszugehen (Sachse C et al., 1997; Roots I et al., 1988). Innerhalb der chinesischen Bevölkerung (Lou YC et al., 1987) und der japanischen Bevölkerung (Ishizaki T et al., 1987) wäre mit nur 1% PMs zu rechnen, ähnliches gilt für andere asiatische Bevölkerungen (Bertilson L et al., 1992).

Verschiedene Veröffentlichungen haben von konzentrationsabhängigen unerwünschten Arzneimittelwirkungen unter therapeutischen Dosen trizyklischer Antidepressiva bei PM berichtet, wobei ein verminderter Metabolismus zu einer Anhäufung des Wirkstoffes oder seiner Metaboliten führte (Bertilsson L et al., 1981; Balant-Gorgia AE et al., 1989; Dahl ML et Bertilsson L, 1993). Auch für Antipsychotika wie Haloperidol und Perazin gibt es bereits lange Hinweise für einen Zusammenhang zwischen Blutspiegel und unerwünschter Arzneimittelwirkungen (Gaebel W et al., 1992).

In ihrem Übersichtsartikel zur Schizophrenietherapie weisen Lehmann F et al 1998 darauf hin, dass der zu erwartende Behandlungserfolg bei mäßig hohen Haloperidolspiegeln tendenziell besser ist als bei sehr niedrigen oder sehr hohen Spiegeln. Zu dem gleichen Ergebnis kamen auch Ulrich S et al, 1998.

Llerena L et al., 1992a, haben die Auswirkung einer Dosis von 6 mg Haloperidol auf gesunde Testpersonen beobachtet. Bei dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die gemessenen Plasmaspiegel und die Zeit, die zur Elimination des Pharmakons aus dem Körper gebraucht wurde, sich zwischen PM und EM der CYP2D6 stark unterschieden.

Später im gleichen Jahr (Llerena L et al, 1992b) führten die Autoren aus, dass die Haloperidol-Serumkonzentration und die Konzentration von reduziertem Haloperidol bei den PM höher, die Clearance geringer ist als bei den EM. Bei den PM konnte gleichzeitig eine höhere Rate von unerwünschten Arzneimittelwirkungen festgestellt werden (v.a. Unruhe). Höhere Spiegel von Haloperidol und reduziertem Haloperidol werden auch von anderen Studien mit einem höheren Risiko von unerwünschten Arzneimittelreaktionen (vor allem EPMS) in Zusammenhang gebracht (Altamura C et al., 1988, Lane HY et al., 1997b).

Das individuell so unterschiedlich ausgeprägte Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei der Antipsychotikatherapie könnte unter anderem mit Varianten des genetischen Polymorphismus der Cytochrom-P450-Enzyme im Zusammenhang stehen, da es bei langsamen Metabolisierern zu höheren Antipsychotikaspiegeln und damit zu mehr unerwünschten Arzneimittelwirkungen und schlechterem therapeutischen Ansprechen kommt.

Auf der anderen Seite wäre möglich, dass ein Patient mit ultraschneller Metabolisierungskapazität nach Gabe einer therapeutischen Dosis eines Neuroleptikums schlechter als andere Patienten auf die Therapie anspricht, da aufgrund der hohen Metabolisierungsgeschwindigkeit der Serumspiegel des Medikamentes zu niedrig ist. Zu niedrige antipsychotische Plasmaspiegel haben keine ausreichende therapeutische und rezidivprophylaktische Wirkung (Dixon LB et al, 1995, Altamura AC et al, 1995, Lehmann F et al, 1998).

In der folgenden Graphik Abb. 4 (aus Sachse C, 1998) ist dieser Sachverhalt nochmals optisch verdeutlicht: Dargestellt ist eine typische Bevölkerungsverteilung der Plasma-Metabolisierungsquotienten eines durch CYP2D6 metabolisierten Pharmakons. Genetisch bedingte ultraschnelle bzw. langsame Metabolisierung könnte in der klinischen Praxis Wirkungslosigkeit des Pharmakons bzw. das Auftreten schwerer Nebenwirkungen (oder evtl. Intoxikationen) bedeuten:

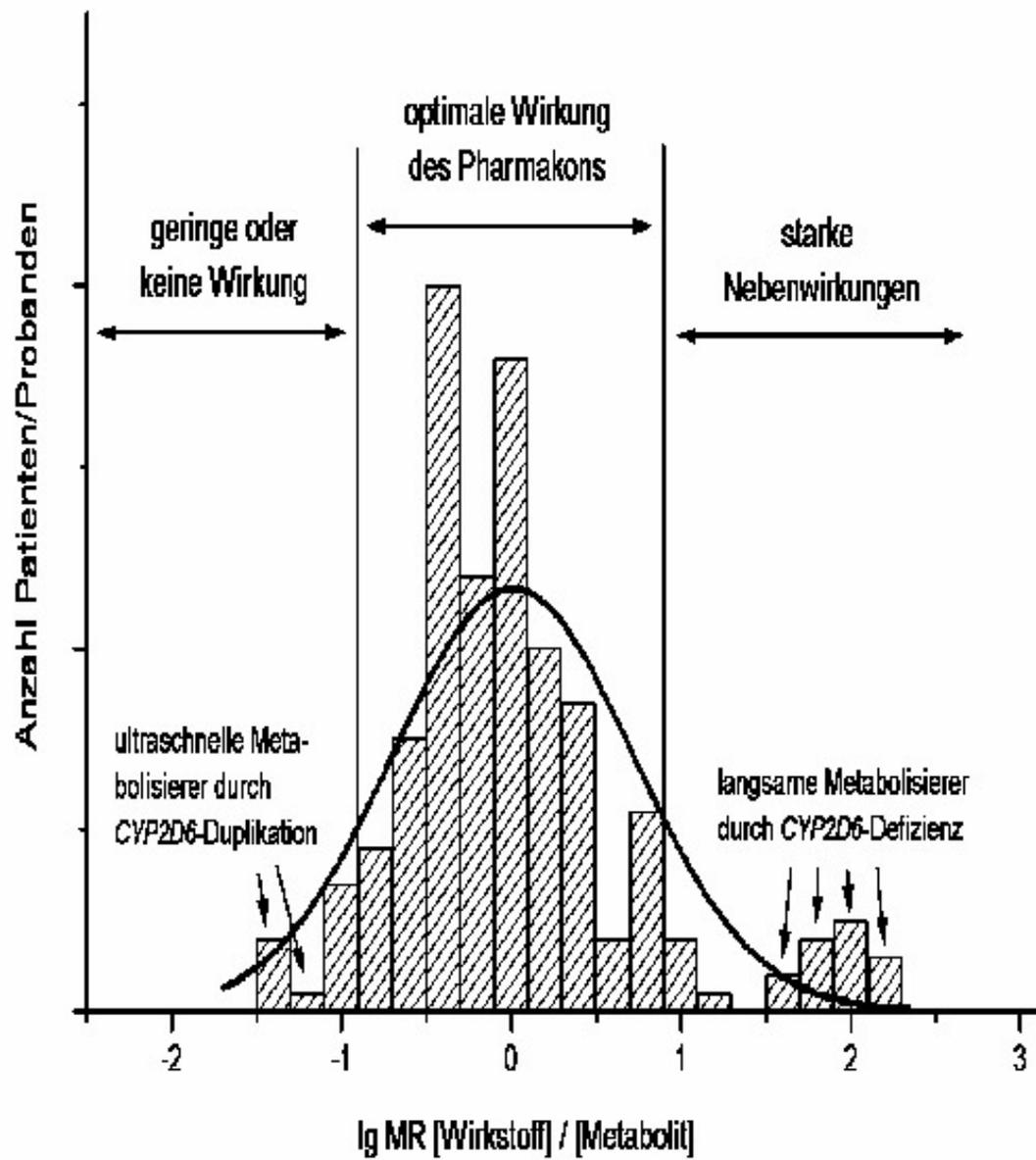


Abb. 4: Bedeutung des CYP2D6-Polymorphismus für den pharmakodynamischen Effekt eines CYP2D6-metabolisierten Pharmakons (aus: Sachse C, 1998)

### 1.9 Klinische Fallbeispiele

Um die mögliche Relevanz für die klinische Arbeit zu verdeutlichen, werden hier zwei Fallbeispiele angeführt. Diese Fälle sind dem Pool der vorliegenden Studie entnommen (real beobachtete Verläufe).

Fallbeispiel Nr. 1: Code Nr. 0401005.

Eine 52-jährige Patientin kommt aufgrund des Rezidivs einer schizoaffektiven Psychose zur Aufnahme. Es handelt sich um den 10. Krankenhausaufenthalt dieser Patientin aufgrund der oben genannten Diagnose. Die Stimmung der Patientin ist maniform, sie leidet seit mindestens einer Woche unter Schlafstörungen, ist auch tagsüber deutlich psychomotorisch und innerlich unruhig. Psychotisches Erleben wird geschildert.

Die Patientin erhält 200 mg Haldol-Dekanoat, darüber hinaus 200 mg Melleril ret. zur Nacht und 2 Tbl. Lithium duriles täglich. Abgesehen von einer (auch sonst habituell vorhandenen) Obstipation lassen sich keine unerwünschten Arzneimittelwirkungen feststellen. Trotz der hohen Medikamentendosis stellt sich kein zufrieden stellender Therapieerfolg ein.

Die Genotypisierung bei dieser Patientin ergibt, dass sie zu der Gruppe der ultraschnellen Metabolisierer bezüglich der Cytochrom-P450-2D6 gehört (3 aktive Allele).

Fallbeispiel Nr. 2: Code Nr. 0401030.

Eine 44-jährige Patientin wendet sich selbst mit dem Wunsch nach Aufnahme an die Klinik. Eine paranoid-halluzinatorische Psychose ist bei der Patientin seit dem 32. Lebensjahr bekannt. Es handelt sich um das sechste Rezidiv. Die Patientin schildert Beobachtungs- und Verfolgungsideen, von denen sie sich gerade noch distanzieren kann. Eine hohe Ambivalenz und Entscheidungsschwäche hindern sie, ihren Alltag zu bewältigen. Die ambulante Dosis von 200 mg Taxilan wird stationär erhöht auf 300 mg Taxilan. Deutliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen stellen sich ein: Die Patientin leidet unter Tremor, leichten unwillkürlichen Mundbewegungen und Gesichtsbewegungen, innerer und psychomotorischer Unruhe, depressiver Stimmung, Mundtrockenheit, Obstipation. Innerhalb der 4-wöchentlichen Behandlungszeit lässt sich die psychotische Symptomatik der Patientin gut bessern, eine Woche nach Entlassung plant sie wieder zu arbeiten.

Die Genotypisierung ergibt, dass die Patientin zu den defizienten Metabolisierern bezüglich der Cytochrom-P450-2D6-Aktivität gehört (0 aktive Allele).

Es stellt sich die Frage, ob sich der unzureichende Therapieerfolg bei der Patientin mit ultraschnellem Metabolismus in Fallbeispiel 1 mit dem genetischen Typ der Cytochrom-P450-2D6 erklären lässt und ob zwischen den genetischen Metabolisierer-Typen und der Anzahl bzw. Intensität der auftretenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen ein Zusammenhang besteht (Fallbeispiel 2).

## 1.10 Aufgabenstellung

In einer prospektiven Anwendungsbeobachtung (Intention-to-Treat-Analyse) sollte die Bedeutung des genetischen Polymorphismus des CYP2D6 für das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und für die therapeutische Effektivität der Antipsychotikatherapie mit Perazin und Haloperidol unter naturalistischen Bedingungen in der Klinik untersucht werden. Dabei war es meine Aufgabe als Doktorandin, etwa 100 (genau: 102) Patienten klinisch zu untersuchen und zu dokumentieren. In der statistischen Analyse sollte auch auf weitere, von anderen Mitarbeitern der Multi-Center-Studie erhobene Daten zu Perazin und Haloperidol zurückgegriffen werden.

Folgende Fragen sollten geklärt werden:

- In welchem Maße hängen die Blutkonzentrationen vom CYP2D6-Genotyp ab?
- In welchem Maße lassen sich Nebenwirkungen und Wirkstärke von Perazin und Haloperidol durch die Blutkonzentrationen erklären?
- In welchem Maße lassen sich Nebenwirkungen und therapeutische Wirkung durch den CYP2D6-Genotyp erklären (und damit schließlich eventuell voraussagen)?

Ziel der Arbeit ist es, einen Anhalt zu gewinnen, ob bei Kenntnis der angeborenen genetischen Varianten des Cytochrom-P450-2D6 unerwünschte Arzneimittelwirkungen der antipsychotischen Therapie mit Perazin und Haloperidol in der Klinik reduziert werden können und die therapeutische Effektivität verbessert werden kann.