

4. Diskussion

Die vorliegende Arbeit ist Teil einer prospektiven Anwendungsbeobachtung, die unter naturalistischen Bedingungen durchgeführt wurde. Es wurden stationär aufgenommene Patienten mit akuten Psychosen in die Untersuchung eingeschlossen, die mit den Antipsychotika Haloperidol bzw. Perazin behandelt wurden. Es wurde untersucht, ob die Serum-Konzentrationen der Antipsychotika und die Aktivität des Enzyms CYP2D6 im Zusammenhang stehen mit dem therapeutischen Erfolg der Behandlung und dem Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Ziel dabei war es, herauszufinden, ob bei Kenntnis des genetischen Metabolismus eines Patienten Nebenwirkungen und Behandlungserfolg vorausgesagt werden können und ggf. die therapeutische Effektivität verbessert werden kann.

Zu diesen Fragestellungen hat es bisher Untersuchungen gegeben an gesunden Probanden (Llerena A et al, 1992a und 1992b), Studien mit sehr kleinen Fallzahlen (Someya T et al., 1999) und Studien unter Monotherapie (Lane HY et al, 1997c).

Im Gegensatz hierzu ist das Besondere der vorliegenden Studie, dass die Untersuchung an einer großen Zahl von Patienten unter den üblichen Gegebenheiten des klinischen Alltags stattgefunden hat. Es sind somit eine Fülle von Einflussfaktoren vorhanden: Uneinheitlichkeit der Patienten bezüglich der Schwere und des Chronifizierungsgrades der Erkrankung, des Alters, des Geschlechtes, des Gewichtes sowie weitere Einflussfaktoren wie Komedikation, Höhe der gegebenen Medikamentenmenge, Wechsel der Dosierungen, Raucherstatus und Anzahl der Zigaretten pro Tag.

Während der Einfluss des CYP2D6-Genotyps bei Probandenstudien sehr deutlich ist, war er hier im Rahmen einer großen Variabilität kleiner. Mehrfach ließen sich jedoch Trends aufzeigen.

4.1 Häufigkeitsverteilung der CYP2D6-Genotypen unter Behandlung mit Perazin und Haloperidol

Die Frequenz von relevanten metabolischen Polymorphismen von CYP2D6 in der Gruppe der mit Perazin behandelten Patienten entsprach mit 2,9% UM, 49% EM,

40,1% IM und 7,8% PM der Erwartung für eine kaukasische Bevölkerung, wie auch andere Autoren sie beschrieben haben (Sachse C, et al., 1997; Griese EU et al., 1997). Auch in einer Stichprobe von 1100 gesunden Probanden, die sich bereit erklärt hatten, an einer Genotypisierungs-Studie am Universitätsklinikum Charité teilzunehmen, fand sich eine erwartungsgemäße Verteilung der Genotypen mit einem Anteil von PM zwischen 6-10%.

Ein Anteil von bis zu 10% defizienten Metabolisierer wurde bereits in den frühen Medikamentenstudien mit Debrisoquin und Spartein beschrieben, die das wissenschaftliche Interesse auf das später CYP2D6 benannte Enzym-System lenkten (Mahgoub A et al., 1977; Eichelbaum M et al., 1979).

In der Gruppe der mit Haloperidol behandelten Patienten (3% UM, 61% EM, 32% IM und 3% PM) fand sich dagegen eine statistisch relevante Unterrepräsentation bei den Poor Metabolizer. Eine solche Unterrepräsentation konnte auch für die mit anderen Antipsychotika stationär behandelten Patienten mit schizophrenen Erkrankungen aus der gleichen Studie festgestellt werden.

Eine Unterrepräsentation von PM bei schizophren erkrankten Menschen wurde auch schon von anderen Autoren beschrieben (Dahl AA et al., 1998; Scordo MG et al., 2000). Die Ursache für diese Unterrepräsentation kann bisher nur vermutet werden. Da nur Patienten deutscher Abstammung in den Pool der Studie eingeschlossen wurden, kann das Ergebnis nicht mit ethnischen Unterschieden erklärt werden. Es wäre denkbar, dass schizophren erkrankte Menschen mit einem PM-Genotyp bezüglich des CYP2D6 bereits von den ambulant gegebenen Dosen besser profitieren und es daher seltener zu stationären Aufnahmen und stationär behandlungsbedürftigen Rezidiven kommt. Diese Hypothese wird durch die Beobachtung gestützt, dass PM unter Haloperidol-Therapie in der vorliegenden Studie einen tendenziell besseren Behandlungserfolg (gemessen an der Veränderung der PANSS-Werte) im Verlauf der Beobachtungszeit erzielen konnten.

4.2 Variabilität der Blutkonzentration von Perazin und Haloperidol

In der vorliegenden Studie ließ sich eine Korrelation der Perazin-Serumspiegel mit der gegebenen Menge des Medikamentes feststellen. Noch deutlicher zeigten die Desmethylperazin-Serumspiegel (aktiver Metabolit) einen recht monotonen Anstieg in Abhängigkeit von der gegebenen Medikamentendosis. Trotz der vorhandenen Korrelation fand sich eine große interindividuelle Variabilität der gemessenen Spiegel, die sich zwischen 3 und 528 µg/L verteilten.

Pietzker A et al., 1981, beschrieben in einer Langzeitstudie mit schizophrenen Patienten unter Perazintherapie eine hohe intraindividuelle Konstanz der Perazin-Plasmaspiegel und eine enge Korrelation zwischen der gegebenen Dosis und den gemessenen Perazinspiegeln. Auch in dieser Untersuchung variierten die gemessenen Spiegel von Patient zu Patient etwa um den Faktor dreißig, während die tägliche Medikamentendosis etwa um den Faktor 15 variierte. In einer von Breyer-Pfaff U et al., 1988 durchgeführten Untersuchung ließen sich Differenzen der Perazin-Serumkonzentration um mehr als das Zehnfache feststellen, obwohl es sich um eine Untersuchung nach Einmalgabe von 100 mg Perazin handelte und die gegebene Dosis somit bei jedem Studienteilnehmer gleich war.

Es wird also auch durch andere Autoren, wie in der vorliegenden Studie, ein zwar deutlicher, jedoch nicht ausreichend enger Zusammenhang zwischen der Dosis des Medikamentes und dem erzielten Serumspiegel festgestellt.

In der vorliegenden Studie fand sich eine statistisch relevante Korrelation zwischen der täglich gegebenen Haloperidol-Dosis und den gemessenen Haloperidol-Serumspiegeln sowie der Serumspiegel von reduziertem Haloperidol, wie auch von anderen Autoren beschrieben (Doddi S et al., 1994; Roh HK et al., 2001). Trotz der vorhandenen Korrelation fanden sich erhebliche interindividuelle Schwankungen.

Diese Befunde decken sich mit den Untersuchungsergebnissen anderer Autoren. So fanden z.B. Chang WH et al., 1991, eine etwa sechsfache interpersonelle Variabilität, Darby JK et al., 1995, berichteten von einer mindestens 15-fachen Variabilität der gemessenen Blutspiegel bei vorhandener Korrelation zwischen Plasmaspiegel und täglich gegebener Dosis.

Erklärungen für die hohe Variabilität der Blutspiegel müssen somit bei anderen Einflussfaktoren gesucht werden. Unterschiede werden z.B. verursacht durch die Komedikation, das Alter, das Geschlecht, das Körpergewicht, die Rauchgewohnheiten, die Absorption des Medikamentes, den intestinalen Transport und Unterschiedlichkeiten in der Metabolisierung.

4.3 Abhängigkeit der Perazin- und Haloperidol-Serum-Konzentrationen vom CYP2D6-Genotyp

Das Interesse galt in dieser Arbeit der Metabolisierung von Perazin und Haloperidol über das System der Cytochrom-P450-2D6.

Eine systematische Beziehung zwischen dem Metabolisierertyp der CYP2D6 und der Blutkonzentration von Perazin ließ sich in dieser Studie feststellen. Der Median der Blutkonzentrationen von Perazin war bei den PM am höchsten, bei den UM am niedrigsten. Ein Einfluss der CYP2D6 auf die Metabolisierung von Perazin wird hier somit wahrscheinlich.

Vergleichsstudien zu dem Einfluss von CYP2D6 auf die Metabolisierung von Perazin *beim Menschen* lassen sich in der Literatur nicht finden. Es ist zu vermuten, dass es zu Perazin insgesamt weniger Studien und Forschungsergebnisse gibt als zu Haloperidol, da dieses Medikament fast nur in Deutschland, Polen, Jugoslawien und den Niederlanden vertrieben wird (Leucht S et Hartung B, 2002), wogegen Haloperidol weltweit ein wichtiges Antipsychotikum ist.

In der Gruppe der mit Haloperidol behandelten Patienten war festzustellen, dass die Blutkonzentration bei den PM deutlich höher lag als bei den EM oder UM. Betrachtet man die Werte für das reduzierte Haloperidol, so wird der Unterschied nochmals deutlicher.

In vitro wird reduziertes Haloperidol zum Teil wieder rückoxidiert zu Haloperidol. Umwandlungen von reduziertem Haloperidol zu Haloperidol wird auch in vivo festgestellt (Chakraborty BS et al., 1989). Da vermutet wird, dass dieser Schritt ebenfalls durch die CYP2D6 katalysiert wird (Kudo S et Ishizaki T, 1999), lässt sich ein

verstärktes Ansteigen der Serumspiegel von reduziertem Haloperidol bei PM verstehen. Die vorliegenden Daten dieser Studie legen somit einen klinisch relevanten Einfluss des CYP2D6 auf den Metabolismus von Haloperidol und reduziertem Haloperidol nahe.

Der Einfluss der CYP2D6 auf die Serum-Konzentration von Haloperidol wird in der Literatur kontrovers diskutiert, wobei es einen Unterschied zwischen den Untersuchungen in vitro und in vivo zu geben scheint. So stellen z.B. Pan L et Belpaire FM in ihrer 1999 erschienenen Untersuchung in vitro fest, dass bezüglich der Biotransformation von Haloperidol CYP3A4 das wichtigste Isoenzym zu sein scheint, während CYP2D6 nur eine untergeordnete Rolle spielt.

Auch Someya T et al., 1999 weisen in ihren in-vivo-Untersuchungen an 47 schizophrenen Patienten auf die bekannte Bedeutung von CYP3A4 hin (Rück-Oxidation von reduziertem Haloperidol zu Haloperidol und N-Dealkylation von Haloperidol und reduziertem Haloperidol). Anders als bei Pan fand sich in deren Studie jedoch ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem CYP2D6-Genotyp und den zu messenden Spiegel von Haloperidol und reduziertem Haloperidol, so dass die Autoren der CYP2D6 in vivo eine Bedeutung für die Biotransformation von Haloperidol zumessen.

Damit steht diese Studie im Gegensatz zu der von Shibata N et al., 1999, bei der sich bei 56 psychiatrischen Patienten kein Hinweis auf die Beeinflussung der Serum-Konzentration von Haloperidol durch die verschiedenen Genotypen der CYP2D6 fand.

Bereits 1992 hatte Llerena A et al. (1992a) nach Gabe einer Einmaldosis Haloperidol einen deutlichen Unterschied in der Ausscheidungsgeschwindigkeit des Medikamentes von EM und PM bezüglich der CYP2D6 festgestellt. Die mittlere Plasmakonzentration von reduziertem Haloperidol war signifikant höher bei PM als bei EM. Suzuki A et al. haben diese Befunde 1997 für „steady-state-Bedingungen“ (Schizophrenie-Therapie, 50 eingeschlossene Patienten) bestätigen können. Wie auch Nyberg S et al., 1995, ziehen Suzuki A et al., 1997, die Schlussfolgerung, dass der Haloperidol-Plasmaspiegel in vivo durchaus von der Aktivität der CYP2D6 beeinflusst wird. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie stehen im Einklang mit den oben genannten Untersuchungsergebnissen und bestätigen sie (mit einer höheren Anzahl eingeschlossener Patienten) für eine kaukasische Bevölkerung.

Roh HK et al., 2001, differenzieren zwischen hohen und niedrigen gegebenen Dosen von Haloperidol. Ihrer Untersuchung zufolge findet sich eine deutliche Konzentrationsabhängigkeit der Haloperidol-Serumspiegel von den Genotypen der CYP2D6 bei niedrigen Dosen von Haloperidol (kleiner als 20 mg/die). Bei Dosen über 20 mg/die lässt sich diese Abhängigkeit nicht finden. Die Autoren schließen hieraus, dass bei höheren Dosen andere Enzyme (wahrscheinlich CYP3A4) zur Metabolisierung von Haloperidol beitragen. Es wird vermutet, dass die Aktivität der CYP2D6 somit bei niedrigen Konzentrationen eine größere Rolle spielt, wobei jedoch bei höheren Dosen und damit höheren Serum-Konzentrationen von Haloperidol eine Sättigung des Enzymsystems auftritt, so dass dann der Metabolisierung über die CYP3A4 eine größere Rolle zukommt (Dahl ML, 2002).

Da bei den in Asien durchgeführten Studien eine andere genetische Verteilung vorliegt (z.B. weitgehendes Fehlen der PM), sind die Ergebnisse asiatischer Arbeitsgruppen nur bedingt auf die kaukasische Bevölkerung übertragbar. Die Anzahl der Patienten in der vorliegenden Studie, die tägliche Haloperidol-Dosen über 20 mg erhielten, war klein (unter 30 Patienten). Auch bei diesen Patienten war hier ein Einfluss der CYP2D6-Genotypen auf die Haloperidol-Serum-Konzentration erkennbar.

4.4 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen unter Perazin- und Haloperidolbehandlung und deren Abhängigkeit vom Serumspiegel

Die häufigsten festgestellten UAW bei den in der Studienstichprobe mit Perazin behandelten Patienten waren Rigor, Müdigkeit, Akkomodationsstörungen und Mundtrockenheit. Bei dem Vergleich der Häufigkeit des Auftretens von UAW unter drei verschiedenen hohen Serum-Konzentrationsbereichen von Perazin konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Unter Behandlung mit Haloperidol waren die UAW Hypokinese, Rigor, Tremor, Akathisie, Müdigkeit, Schlafstörungen, innere Unruhe, Depression und Antriebslosigkeit am häufigsten vertreten; somit durchweg Nebenwirkungen, die im klinischen Alltag bekanntermaßen eine große Rolle spielen. Eine klare Differenzierung bezüglich der

Nebenwirkungshäufigkeit zwischen den Gruppen unterschiedlich hoher Serum-Konzentrationsbereiche von Haloperidol fand sich in dieser Stichprobe nicht. Die Erwartung, bei höheren Serum-Konzentrationen eine höhere Nebenwirkungsrate zu finden, hat sich somit hier nicht bestätigt.

Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen McCreddie RG et al., 1992. In ihrer Studie ergab sich keine Beziehung zwischen Serumspiegel und Akathisie, Parkinsonismus oder Spätdyskinesien.

Dies steht im Widerspruch zu den klinischen Erfahrungen und auch zu den in der Literatur beschriebenen Erfahrungen anderer Autoren, die eine Tendenz zu mehr Nebenwirkungen bei höheren Serumspiegeln sahen (Volavka J et al., 1990; Darby JK et al., 1995). Noch deutlicher als Haloperidol ist dessen Metabolit reduziertes Haloperidol in den Studien anderer Autoren bei hohen Blutspiegeln mit einer hohen Rate motorischer Nebenwirkungen verbunden gewesen (Lane HY et al., 1997a; Altamura C et al., 1988).

4.5 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen unter Perazin- und Haloperidolbehandlung und deren Abhängigkeit vom CYP2D6-Genotyp

Bezogen auf den Genotyp der CYP2D6 waren die Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens von UAW unter Perazinbehandlung in den einzelnen Gruppen nicht sehr groß. Ein Häufigkeitsgipfel findet sich bei den EM und IM, welches auch die Gruppen mit den höchsten eingeschlossenen Patientenzahlen ist. Ggf. ist die Stichprobengröße für relevante Ergebnisse bei den PM und UM noch zu klein.

Die gleiche Feststellung gilt für die Betrachtung der Rate der EPS unter Perazinbehandlung. Hier liegen die PM bei insgesamt kleinen Unterschieden zwischen den Gruppen im Summenscore unter den Nebenwirkungsraten der anderen genetischen Metabolisierertypen.

Bei der Betrachtung der Akathisie-Raten nach der BARS unter Perazinbehandlung findet sich für die objektiv festzustellenden Bewegungsstörungen ein systematischer Trend zu steigenden Werten, je schneller die genetisch vorausgesagte Metabolisierung

ist, d.h. die UM sind am deutlichsten betroffen, die PM am wenigsten deutlich. Wie dieser Befund zu deuten ist, ist bisher unklar. Es wäre denkbar, dass die CYP2D6 an der Umsetzung in andere Metaboliten beteiligt ist, die bei den UM in höherer Konzentration entstehen und für die gefundenen Nebenwirkungen verantwortlich sind.

Die anderen Items der BARS erbrachten keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen unter Perazinbehandlung. Unter Haloperidolbehandlung fanden sich bei sämtlichen verglichenen Items der BARS keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen der Genotypen.

Auch für den Vergleich der Anzahl der UAW zwischen den verschiedenen Metabolisierergruppen der CYP2D6 unter Haloperidolbehandlung ließen sich in dieser Stichprobe keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den PM, IM, EM und UM feststellen.

Betrachtet man jedoch die Auswertung des reduzierten Haloperidols für die EPS, so ist in dieser Stichprobe eine deutlich höhere Belastung bei den PM festzustellen als bei den anderen genetischen Gruppen. Derselbe Trend fand sich auch bei Betrachtung der Ratio reduziertes Haloperidol zu Haloperidol.

In einer von Arthur H et al., 1995, durchgeführten Studie findet sich ebenfalls der höchste Summenscore für die Simpson-Agnus Rating Scale bei einem Poor Metabolizer; einschränkend ist jedoch zu sagen, dass in dieser Studie die Fallzahl sehr klein war (16 eingeschlossene Patienten, davon ein PM). Armstrong M et al., 1997, haben medikamenteninduzierte Bewegungsstörungen in Beziehung gesetzt zu den verschiedenen Genotypen der Cytochrom-P450-2D6. Hierbei wurde kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens von extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen zwischen den einzelnen Genotypen festgestellt. Es ergab sich jedoch ein Trend zu mehr Spätdyskinesien bei den PM. Wie zuvor Arthur H et al., 1995, kommt auch die Arbeitsgruppe Armstrong M et al. 1997, zu dem Ergebnis, dass der Genotyp der CYP2D6 offensichtlich nicht über das Auftreten oder Ausbleiben von extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen entscheidet, jedoch Hinweise auf eine Zunahme des Risikos für motorische Nebenwirkungen mit Abnahme der metabolischen Aktivität der Cytochrom-P450-2D6 vorhanden sind. Bezüglich der Empfindlichkeit für das Auftreten von Spätdyskinesien sehen auch Kapitany T et al., 1998, einen

signifikanten Einfluss des CYP2D6-Genotypes (im Sinne einer erhöhten Empfindlichkeit für Spätdyskinesien bei den PM).

4.6 Therapieerfolg unter Perazin- und Haloperidolbehandlung und dessen Abhängigkeit vom Serumspiegel

In der vorliegenden Arbeit wurden drei Serum-Konzentrationsbereiche von Perazin und Desmethylperazin sowie drei Serum-Konzentrationsbereiche von Haloperidol und reduziertem Haloperidol in Beziehung zu dem erzielten Behandlungserfolg gesetzt (gemessen an der Besserung der PANSS-Werte). Hierbei ergaben sich keine statistisch relevanten Unterschiede für die einzelnen Bereiche. Es war somit hier nicht abzulesen, dass ein höherer Serumspiegel von Perazin oder Haloperidol einen besseren Behandlungserfolg garantiert.

Der Zusammenhang zwischen Serumspiegel und Therapieerfolg unter Haloperidolbehandlung ist bereits vielfach untersucht worden. Ebenso wie in dieser Studie fanden verschiedene Autoren keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Spiegel von Haloperidol oder reduziertem Haloperidol und einer klinischen Besserung (Kirch DG et al., 1988; Volavka et al., 1990; Doddi S et al., 1994). In seinem Übersichtsartikel zur Schizophrenie-Therapie stellt auch Lehmann F et al., 1998, eine höchstens geringfügige Beziehung zwischen Plasmaspiegel und klinischer Antwort in der Therapie mit Antipsychotika fest. Hierbei wird darauf hingewiesen, 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.

Warnungen vor zu hohen Plasmaspiegeln finden sich z.B. auch bei Palao DJ et al., 1994, und Leroux et al., 1994. Leroux et al. weisen darauf hin, dass sich in ihrer Untersuchung keine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Haloperidol-Konzentration und der klinischen Effektivität, jedoch eine tendenziell gegenläufige Entwicklung von Serumspiegelhöhe zum Behandlungserfolg (gemessen an der Besserung der PANSS-Werte) festzustellen ist. Palao DJ et al., 1994, berichten, dass Patienten mit hohem Spiegel sich weniger verbessern oder im Bereich der Negativ-

symptome sogar verschlechtern. Noch dazu findet sich ein Trend zu mehr EPS bei höheren Serumspiegeln.

In einer von Coryll W et al., 1998 veröffentlichten Studie wurden Non-Responder unter neuroleptischer Therapie aufgeteilt in zwei zufällig zugeteilte Gruppen: Bei einer Gruppe wurde die Dosis des Medikamentes (und damit der Spiegel) erniedrigt, bei der anderen Gruppe erhöht. Innerhalb der Gruppe von Patienten, denen weniger Antipsychotika gegeben wurden, fand sich ein besserer weiterer Verlauf als innerhalb der Gruppe von Patienten, die mehr neuroleptischen Wirkstoff erhalten hatten. Die Autoren folgern hieraus, dass Haloperidol-Serumspiegel über 18 ng/ml kontratherapeutisch sind und eine Erhöhung des Serumspiegels darüber hinaus keine therapeutische Effektivität hat bei Patienten, die bereits zuvor klinisch nicht besser wurden.

Somit wird die Bedeutung des Serumspiegels für den Therapieerfolg in der Literatur kontrovers diskutiert. Die hier vorgelegten Ergebnisse stehen im Einklang mit der Beschreibung anderer Autoren in dem Punkt, der die fehlende oder nur sehr geringe Beziehung zwischen dem Serumspiegel und dem therapeutischen Erfolg betrifft.

4.7 Therapieerfolg unter Perazin- und Haloperidolbehandlung und dessen Abhängigkeit CYP2D6-Genotyp

Der erzielte Behandlungserfolg wurde in dieser Studie differenziert für die Metabolisierer-Gruppen von CYP2D6. Eine statistisch relevante Beziehung zwischen dem Behandlungserfolg und den 4 Gruppen der metabolischen Aktivität der CYP2D6 ließ sich unter Perazinbehandlung nicht feststellen.

Unter Haloperidolbehandlung gab es einen Trend zur Verbesserung der Negativsymptome, je langsamer der Metabolisierertyp war. Eine solche Tendenz ließ sich auch für die Positivsymptome und die Globalsymptome mit der PANSS feststellen; diese erreichten jedoch keine statistische Signifikanz. Der Behandlungserfolg für die PM ist somit etwas deutlicher.

Hier könnte ein Zusammenhang bestehen zwischen der gefundenen geringen Unterrepräsentation der PM im stationär-psychiatrischen Patientenpool: Wenn PM auf die Gabe von Medikamenten bereits im ambulanten Setting besser ansprechen, so wird die

Notwendigkeit für eine stationär-psychiatrische Behandlung seltener auftreten. IM, EM und UM bezüglich der CYP2D6 unterschieden sich in dieser Stichprobe nicht.

Aitchison KJ et al., 1999, untersuchten, ob in einer Stichprobe von 235 Non-Respondern unter typischer neuroleptischer Therapie (überwiegend Haloperidol) der ultraschnelle Metabolismus der CYP2D6 mit dem fehlenden Behandlungserfolg korreliert. Eine solche Korrelation ließ sich nicht feststellen, sondern es fand sich – im Gegenteil – ein Trend zu mehr UM in der Gruppe der Patienten, die auf die Therapie angesprochen hatten. Aus den hier vorgelegten Daten wie aus der Studie von Aitchison KJ et al., 1999, lässt sich somit nicht schließen, dass korrespondierend zu dem etwas besseren Behandlungserfolg der PM ein etwas oder sogar deutlich schlechterer Behandlungserfolg der UM vorausgesagt werden kann.

4.8 Zusammenfassung und Wertung der Resultate für die klinische Praxis

In dieser prospektiven Anwendungsbeobachtung (Intention-to-Treat-Analyse) sollte die Bedeutung des genetischen Polymorphismus des Cytochrom-P450-2D6 (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.

Es sollte geklärt werden, in welchem Maße die Blutkonzentrationen der gegebenen Medikamente Haloperidol und Perazin vom CYP2D6-Genotyp abhängen, in welchem Maße sich Nebenwirkungen und Wirkstärke von Perazin und Haloperidol durch die Blutkonzentration erklären lassen und in welchem Maße sich Nebenwirkungen und therapeutische Wirkung durch den CYP2D6-Genotyp erklären lassen. Ziel der Arbeit war es, einen Anhalt zu gewinnen, ob bei der Kenntnis der angeborenen genetischen Varianten des CYP2D6 unerwünschte Arzneimittelwirkungen der antipsychotischen Therapie mit Perazin und Haloperidol in der Klinik reduziert werden können und die therapeutische Effektivität verbessert werden kann.

In dieser Arbeit wurde eine Korrelation zwischen der gegebenen Menge Perazin sowie Haloperidol und den resultierenden Serumspiegeln gesehen; allerdings mit großen interindividuellen Schwankungen. Diese erklären sich zum Teil durch die unterschiedlich schnelle Metabolisierung von Perazin und Haloperidol durch die Cytochrom-P450-2D6. Da eine systematische Beziehung zwischen dem Metabolisierertyp der CYP2D6 und der Höhe der Serumspiegel festgestellt werden konnte, ist von einem Einfluss der Cytochrom-P450-2D6 auf den Metabolismus von Perazin und Haloperidol auszugehen.

Bei der Untersuchung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen in Abhängigkeit von der Serum-Konzentration von Perazin und Haloperidol sowie in Abhängigkeit von den verschiedenen Genotypen der CYP2D6 konnten trotz der Fülle der Einflussfaktoren auf den Erkrankungsverlauf Tendenzen und signifikante Ergebnisse festgestellt werden. In klinisch relevanter Weise bezogen sich die Signifikanzen auf die Zunahme von EPS bei den Poor-Metabolizern (PM).

Wie bei der Fülle anderer Einflußfaktoren zu erwarten waren die Unterschiede bezüglich des antipsychotischen Therapieerfolges zwischen den Gruppen der verschiedenen Serum-Konzentrationen und auch zwischen den verschiedenen Gruppen der Metabolisierer-Typen der CYP2D6 gering. Unter Haloperidolbehandlung war der Behandlungserfolg für die PM jedoch etwas deutlicher. Hierzu passend fand sich eine Unterrepräsentation der PM im stationär-psychiatrischen Krankengut.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass in Anbetracht der geringen Fallzahl Generalisierungen aus den erhobenen Daten nicht möglich sind. Allerdings kann durch Spiegelbestimmungen und Genotypisierungen bei einer Subpopulation der Patienten das Auftreten von extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen, die sich potenziell negativ auf die Compliance auswirken können, vermieden werden. So legen die Untersuchungsergebnisse die Vermutung nahe, dass eine Anpassung der Medikamentendosis an den genetischen Typ der Cytochrom-P450-2D6 Variante therapeutisch sinnvoll ist, wobei die Poor-Metabolizer nur ca. 60% der Haloperidol-Standarddosis erhalten sollten.

Da in den letzten Jahren die Compliance im Zusammenhang mit der neuroleptischen Rezidivprophylaxe immer mehr in den Mittelpunkt rückt, wäre es aus klinisch-psychiatri-

scher Sicht sehr wichtig, diese Untersuchungen in größerem Umfang zu replizieren, um potentiell durch extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen auftretende Complianceprobleme mit ihren weitreichenden Folgen für den Erkrankungsverlauf besser vermeiden zu können.

Weitere prospektive Studien mit einer höheren Zahl eingeschlossener Patienten sind notwendig, um abschätzen zu können, ob bei Kenntnis der angeborenen genetischen Varianten des CYP2D6 unerwünschte Arzneimittelwirkungen der antipsychotischen Therapie mit Perazin und Haloperidol in der Klinik reduziert werden können und die therapeutische Effektivität verbessert werden kann.

Dieses Ergebnis steht im Einklang mit vergleichbaren Untersuchungen in der Literatur; veröffentlicht z.B. von Dahl ML 2002, Otani K et Aoshima T, 2000, und Scodo MG et Spina E, 2002. Auch diese Autoren stellen in der Zusammenfassung ihrer Arbeiten fest, dass es ein interessanter Ansatz ist, durch Genotypisierung der CYP2D6 und anderer Cytochrom-P450-Enzyme eine Vorhersage zu dem optimalen Dosisbereich treffen zu wollen, um die Nebenwirkungen zu vermindern und das Therapieergebnis zu verbessern. Zum aktuellen Zeitpunkt aber sind noch weitere Studien erforderlich, um Aussagen zu der klinischen Relevanz und dem Kosten-Nutzen-Effekt machen zu können.