

Katharina M. Rentsch\*

# Update zum Therapeutic Drug Monitoring und zu pharmakogenetischen Untersuchungen zur Optimierung der Therapie mit Psychopharmaka<sup>1)</sup>

An update on therapeutic drug monitoring and pharmacogenetic testing for the optimization of therapy with psychiatric medication

**Zusammenfassung:** Das Therapeutic Drug Monitoring von Psychopharmaka wird in zahlreichen Laboratorien immer häufiger durchgeführt, ebenso wie pharmakogenetische Untersuchungen. In diesem Übersichtsartikel wurde die dazugehörige Literatur aus den Jahren 2011 und 2012 zusammengefasst. Die Guidelines der AGNP enthalten alle wichtigen Informationen, die notwendig sind, um Konzentrationen von Psychopharmaka richtig zu interpretieren. Die Bestimmung von Serotonin im Urin könnte ein Marker zur Beurteilung des Therapieerfolgs von Antidepressiva darstellen. Mit Hilfe der Positronen-Emissions-Tomographie konnten Korrelationen zwischen der Belegung der Zielrezeptoren im Gehirn und der Medikamentenkonzentration ermittelt werden. Der Einfluss des Alters auf die Medikamentenkonzentrationen wurde kontrovers beschrieben, wohingegen Frauen in allen Arbeiten bei einigen Antidepressiva einen verlangsamten Metabolismus und erhöhte Serumkonzentrationen aufwiesen. In mehreren Publikationen wurden Multianalytenverfahren für die Bestimmung von Psychopharmaka beschrieben, die trotz unterschiedlicher Methoden sehr gute Validierungsergebnisse aufwiesen. Bei allen Methoden gibt es einige Substanzen, deren Validierungsergebnisse nur knapp genühten, was auf die Tatsache zurückgeführt werden muss, dass bei Multianalytenverfahren nicht alle Analyten optimal nachgewiesen werden können. Pharmakogenetische Untersuchungen haben noch keinen festen Platz bei der Verordnung von Psychopharmaka. Dies beruht unter anderem auf dem Fehlen von Evidenz-basierten Daten aus großen randomisierten Studien und dem Fehlen von entsprechend standardisierten analytischen Methoden, die die gesamte genetische Variabilität nachweisen können.

**Schlüsselwörter:** Antidepressiva; antipsychotische Medikamente; Pharmakogenetik; Psychopharmaka; Zytochrome.

**Abstract:** Therapeutic drug monitoring of psychiatric medication as well as pharmacogenetic testing is performed more and more frequently in numerous laboratories. In this review, a summary of the literature in the years 2011 and 2012 has been completed. The guidelines of the German AGNP (Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie) contain all the information needed for the interpretation of drug concentrations. The determination of serotonin in urine could be a marker for the assessment of the response of antidepressants, and correlations between the occupancy of the target receptors in the brain and drug concentration have been established using positron emission tomography. The influence of age on drug concentrations has been controversially described, and additionally females have always showed a slower metabolism and higher serum concentrations. Several liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS)/MS multi-analyte procedures for the quantification of psychiatric medication have been described. All methods showed good validation data, but there have always been some compounds with less good validation results due to the fact that not all compounds of a multi-analyte procedure can be analyzed optimally. Pharmacogenetic testing is not routinely performed prior to the prescription of psychiatric medication. This relies, among other things, on missing large randomized trials and the absence of standardized analytical methods, which allow the identification of the whole genetic variability.

**Keywords:** antidepressants; antipsychotic drugs; cytochrome; pharmacogenetics; psychiatric medication.

<sup>1)</sup> Dieser Beitrag beruht auf einem Vortrag/Manuskript, gehalten anlässlich des zweiten Diagnostik-Updates vom 08. Bis 09. März 2013 in Mannheim.

**\*Korrespondenz: Katharina M. Rentsch**, Klinische Chemie  
Universitätsspital Basel, Petersgraben 4 4031 Basel, Schweiz,  
Tel.: +0041-61-265-42-36, Fax: +0041-61-265-53-33,  
E-Mail: katharina.rentsch@usb.ch

## Einführung

Das Therapeutic Drug Monitoring (TDM) von Psychopharmaka wird in zahlreichen Laboratorien in immer häufigerem Umfang durchgeführt, ebenso wie pharmakogenetische Untersuchungen. Aufgrund zahlreicher Studien, die gezeigt haben, dass unter anderem durch pharmakogenetische Polymorphismen große individuelle Unterschiede bei der Pharmakokinetik der Psychopharmaka auftreten, werden die Untersuchungen bei der Verordnung dieser Medikamente immer häufiger von den Ärzten verordnet. Im Rahmen des Diagnostik Updates 2013 [1] wurde eine Zusammenstellung der Literatur zu obigen Themen in den Jahren 2011 und 2012 erstellt und die einzelnen Arbeiten bewertet. Dieser Übersichtsartikel basiert auf dieser Literaturzusammenstellung.

## Grundlagen für das Therapeutic Drug Monitoring von Psychopharmaka

Die Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) hat Ende 2011 ein Update Ihrer Konsensus-Guidelines zum TDM in der Psychiatrie publiziert [2]. Diese Guidelines enthielten Empfehlungen für sämtliche Schritte des TDMs von psychoaktiven Substanzen.

In den Guidelines wurde der Begriff „Therapeutischer Referenzbereich“ definiert. Bei der Unterschreitung der unteren Grenze ist die Wahrscheinlichkeit auf ein Therapieansprechen unwahrscheinlich und beim Überschreiten der oberen Grenze führt dies zu keiner Therapieverbesserung mehr. Zusätzlich wurden Warngrenzen für die Laboratorien angegeben, oberhalb derer der Arzt sofort informiert werden sollte, dass eine Überdosierung vorliegt. Für alle beschriebenen Medikamente wurde angegeben, ob ein Therapeutic Drug Monitoring sehr empfohlen, empfohlen, nützlich oder vielleicht nützlich ist. In die Kategorie „sehr empfohlen“ wurden alle Medikamente eingeteilt, bei denen kontrollierte klinische Studien günstige Auswirkungen des TDM gezeigt haben. Wenn ein Spiegel sub- oder supertherapeutisch ist, sollte die Dosierung so lange angepasst werden, bis er im therapeutischen Referenzbereich

liegt. Die Konzentrationen der Medikamente in der Kategorie „empfohlen“ wurden durch Plasmakonzentrationsmessungen bei therapeutischen Dosen der Medikamente erhalten, die klinischen Effekten zugeordnet wurden. In der Kategorie „nützlich“ waren therapeutische Referenzbereiche aufgeführt, bei denen die Medikamentenkonzentrationen aus pharmakokinetischen Studien abgeleitet wurden. Und in der Kategorie „vielleicht nützlich“ waren die Medikamente aufgeführt, bei denen die Plasmakonzentrationen nicht mit den klinischen Effekten korrelieren aufgrund der einzigartigen pharmakologischen Wirkung des Medikamentes oder bei denen die Dosis einfach aus klinischen Symptomen klar abgeleitet werden kann (z.B. Schlafinduktion durch Hypnotika) [2].

Bei Psychopharmaka sollte eine Bestimmung der Medikamentenkonzentration zu Beginn der Therapie oder bei Dosisänderungen durchgeführt werden, wenn der therapeutische Referenzbereich gut definiert ist oder wenn der therapeutische Index schmal ist. Bei Verdacht auf Non-Compliance kann eine Bestimmung von allen Psychopharmaka sinnvoll sein, ungeachtet der Empfehlungen zum TDM. Dies trifft ebenso zu, wenn der therapeutische Effekt ausbleibt. Wenn in dieser Situation die Medikamentenkonzentration innerhalb des therapeutischen Referenzbereiches liegt, muss ein Wechsel der Therapie ins Auge gefasst werden. Beim Vorliegen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen kann eine Bestimmung der Medikamentenkonzentration zeigen, ob der Spiegel zu hoch ist und eine Erniedrigung der Dosis verordnet werden sollte. Wenn bei einem Patienten verschiedene Medikamente verordnet werden müssen, die über die gleichen Zytochrom-Enzyme metabolisiert werden, können abhängig von den einzelnen Arzneimitteln Interaktionen im Sinne der Induktion oder Inhibition des Metabolismus auftreten. Wenn eines der beteiligten Medikamente den Metabolismus eines anderen Medikamentes beeinflusst, sollte die Medikamentenkonzentration des betroffenen Medikamentes bestimmt werden, um zu hohe aber auch zu tiefe Wirkstoffspiegel zu erkennen. Die Arbeitsgruppe der AGNP empfiehlt bei einer Dauertherapie mit Psychopharmaka die Bestimmung der Medikamentenkonzentration alle 3–6 Monate, um ein Rezidiv zu verhindern. Daneben sollte ein TDM bei speziellen Patientengruppen wie schwangeren Frauen, Kindern und Jugendlichen oder älteren Patienten durchgeführt werden [2].

Die AGNP empfahl das TDM einerseits als Routine-monitoring gemäß den oben aufgeführten Indikationen und andererseits beim Auftreten spezifischer Probleme. Die Blutentnahme sollte immer im Steady-state als Talspiegel durchgeführt werden (d.h. unmittelbar vor der nächsten Dosis). Der Auftrag sollte immer Angaben zum

Patienten, zur Diagnose, zur Medikation und zum Therapieerfolg enthalten. Im Labor sollte die Analyse mit einer validierten Methode durchgeführt werden, mit der sowohl eine interne als auch eine externe Qualitätskontrolle durchgeführt wird. Der Befund sollte die Konzentration des Medikamentes (und allfälliger aktiver Metaboliten), die Einheit, einen Referenzbereich sowie eine Interpretation des Resultates beinhalten. Der Auftraggeber sollte die Resultate dann auch für die weitere Behandlung des Patienten mit einbeziehen und wenn nötig eine Dosiskorrektur oder eine Änderung der Medikation vornehmen. Schlussendlich wurden auch noch Empfehlungen und Hilfe zur Interpretation aufgezeigt und Empfehlungen bezüglich der Kombination von TDM mit pharmakokinetischen Tests abgegeben [2].

Diese Guidelines stellen eine umfangreiche und weit abgedeckte Zusammenstellung der publizierten Literatur zu diesem breiten Thema dar und sollten von jedem Labor, das Psychopharmaka bestimmt und von jedem Arzt, der Psychopharmaka bestimmen lässt, gelesen und im klinischen Alltag beherzigt werden.

## Pharmakokinetische Parameter der Psychopharmaka

Im Artikel von Patteet L et al. [3] findet sich eine Zusammenstellung der wichtigsten pharmakokinetischen

Parameter der gängigen Antipsychotika, die für die Bestimmung der Medikamentenkonzentrationen und auch die Interpretation notwendig sind. Die Wirkung der Erst-Generations Antipsychotika konnte hauptsächlich auf den starken Antagonismus des Dopamin D2-Rezeptors zurückgeführt werden. Bei einer Besetzung des D2-Rezeptors im Striatum von 65–70% wurde eine antipsychotische Wirkung erreicht, bei einer Besetzung >80% stieg das Risiko für extrapyramidale Nebenwirkungen (EPS). Das therapeutische Fenster mit einem minimalen Risiko für EPS lag deshalb zwischen 65 und 80% D2-Besetzung. Die Zweit-Generations Antipsychotika unterschieden sich vor allem durch die Blockierung unterschiedlicher Dopamin- oder serotonerger Rezeptoren (mit Ausnahme von Amisulprid und Sulpirid). Auch für sie führte eine Besetzung der Dopaminrezeptoren zwischen 65 und 80% zu einem therapeutischen Erfolg ohne unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Als Ausnahme davon wurde Clozapin erwähnt, bei dem bereits eine Rezeptorbesetzung von 30–40% mit einer therapeutischen Wirkung verknüpft war (Tabelle 1).

Gemäß den Autoren [3] verändern sich die psychotischen Symptome nach Einleitung einer Therapie mit Antipsychotika nur langsam und wenn 1–4 Wochen nach Therapiebeginn keine Besserung eingetreten ist, muss eine Dosiserhöhung oder eine Änderung des Medikamentes erwogen werden. Antipsychotika führen zu einer ganzen Reihe von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die wichtigsten stellen die EPS dar. Diese schließen Parkinson-ähnliche Symptome, Dyskinesien, Dystonie

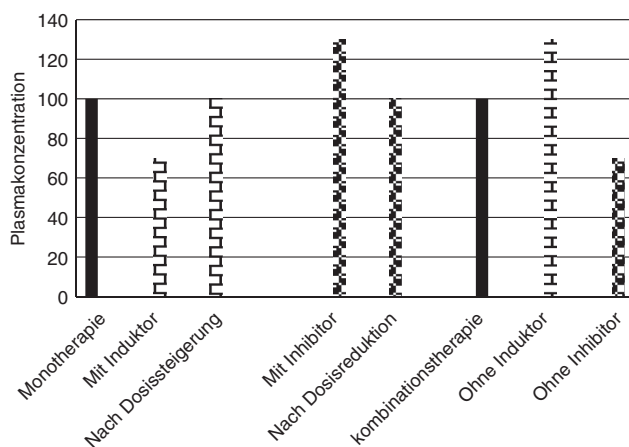
**Tabelle 1** Wichtigste pharmakokinetische Parameter von Antipsychotika (adaptiert aus [3]).

Antipsychotikum	Therapeut. Bereich, ng/mL	Proteinbindung, %	Halbwertszeit, h	Bioverfügbarkeit, %
Amisulprid	100–320	17	12–20	48
Aripiprazol	150–500	>99	60–80	87
Asenapin	2–5	–	24	35
Bromperidol	12–15	90	20–36	30
Clozapin	350–600	95	12–16	24–50
Flupentixol	1–10	99	20–40	40
Haloperidol	1–10	90	12–36	60–70
Iloperidon	5–10	93	18–33	96
Lorasidon	–	>99	12–37	9–19
Olanzapin	20–80	93	30–60	60
Paliperidon	20–60	74	23	28
Perphenazin	0.6–2.4	–	8–12	60–80
Pimozid	15–20	–	23–43	50
Pipamperon	100–400	–	17–22	–
Quetiapin	100–500	83	7	70
Risperidon	20–60	89	3–24	70
Sertindol	50–100	50–100	55–90	75
Sulpirid	200–1000	40	8–14	25–35
Zuclopenthixol	4–50	4–50	15–24	44

und Akathasie ein. Teilweise ist es sehr schwierig, die Differentialdiagnose zwischen EPS, negativen Symptomen und einer Depression zu machen. Spätdyskinesien sind unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die sehr schwerwiegend und meist irreversibel sind und nach einer Langzeitbehandlung mit Antipsychotika auftreten können. Ein häufiger endokriner Effekt des Dopaminrezeptor-Antagonismus stellt eine Erhöhung der Prolaktinkonzentration dar, die mit Amenorrhoe, erektiler Dysfunktion, Infertilität und reduzierter Libido assoziiert ist [3].

## Interaktionen und Überwachung von antipsychotischen Medikamenten

Im Rahmen einer individualisierten antipsychotischen Pharmakotherapie benötigen viele Patienten mehr als ein einziges Medikament, weil sie ungenügend auf die Monotherapie ansprechen. Andere Patienten benötigen aufgrund einer Komorbidität Arzneimittel aus anderen pharmakologischen Klassen. Medikamentenkombinationen können aber zu pharmakokinetischen oder pharmakodynamischen Medikamenteninteraktionen führen. Pharmakokinetische Interaktionen führen zu einer Erhöhung oder einer Erniedrigung der Arzneimittelkonzentration. Der Artikel von Hiemke et al. [4] fasste diese Thematik sehr schön zusammen. Der Einfluss von Inhibitoren und Induktoren auf die Arzneimittelkonzentration ist in Abbildung 1 dargestellt. Bei der Betrachtung der



**Abbildung 1** Einfluss von Inhibitoren und Induktoren auf die Arzneimittelkonzentration, wenn sie entweder bei einer Monotherapie dazu verabreicht werden oder bei einer Kombinationstherapie weggelassen werden (adaptiert aus [4]).

**Tabelle 2** Antipsychotika mit den Enzymen, die in den Abbau involviert sind bzw. deren Aktivität durch das Medikament inhibiert werden (adaptiert aus [4]).

Arzneimittel	Metabolisierende Enzyme	Inhibierte Enzyme
Amisuprid	Nicht metabolisiert	
Aripiprazol	<i>CYP2D6, CYP3A4</i>	
Asenapin	<i>CYP1A2, NGT</i>	
Benperidol	Unklar	
Bromperidol	<i>CYP3A4</i>	
Chlorpromazin	<i>CYP1A2, CYP2D6</i>	
Chlorprothixen	<i>CYP2D6</i>	
Clozapin	<i>CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4</i>	
Flupentixol	<i>CYP2D6</i>	
Fluphenazin	<i>CYP2D6</i>	
Fluvoxamin	<i>CYP2D6</i>	<i>CYP1A2, CYP2C19</i>
Fluspirilen	Unklar	
Haloperidol	<i>CYP2D6, CYP3A4</i>	
Iloperidon	<i>CYP2D6, CYP3A4</i>	
Levomepromazin	<i>CYP1A2, CYP2D6</i>	<i>CYP2D6</i>
Melperon	Unklar	<i>CYP2D6</i>
Olanzapin	<i>CYP1A2, CYP2D6, NGT</i>	
Paliperidon	Nicht metabolisiert	
Perazin	<i>CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4</i>	<i>CYP1A2, CYP2C19</i>
Perphenazin	<i>CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4</i>	<i>CYP2D6</i>
Pimozid	<i>CYP1A2, CYP3A4</i>	
Pipamperon	Unklar	
Prothipendyl	Unklar	
Quetiapin	<i>CYP3A4</i>	
Risperidon	<i>CYP2D6, CYP3A4</i>	
Sertindol	<i>CYP3A4, CYP2D6</i>	
Sulpirid	Nicht metabolisiert	
Thioridazin	<i>CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4</i>	<i>CYP2D6</i>
Ziprasidon	<i>CYP3A4, Aldehyd Oxidase</i>	
Zotepin	<i>CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4</i>	
Zuclopenthixol	<i>CYP2D6</i>	

Hauptabbauende Enzyme sind kursiv geschrieben. CYP, Zytochrom P 450; NGT, n-Glucuronosyl-transferase. Nicht metabolisiert = Hauptanteil des Medikamentes wird unmetabolisiert ausgeschieden.

pharmakokinetischen Interaktionen müssen die Antipsychotika auf ihren Status als Substrat, Inhibitor oder Induktor der Zytochrom P450 (CYP)-Isoenzyme betrachtet werden (Tabelle 2). Nicht nur Medikamente beeinflussen die Aktivität der CYP-Isoenzyme, so ist z.B. auch Grapefruitsaft ein potenter Inhibitor des CYP3A4. Psychopharmaka selbst wurden als Induktoren der CYP-Isoenzyme nicht beschrieben. Ein sehr potenter Induktor von CYP1A2 und CYP3A4 ist das Rifampicin und Johanneskraut ist ein starker Induktor von CYP3A4.

Für die pharmakodynamischen Interaktionen müssen besonders die Effekte auf die Dopamin D2-, Histamin H2

und Acetylcholin M1-Rezeptoren berücksichtigt werden. Wenn additive pharmakologische Wirkungen auf diese Zielstrukturen ausgeübt werden, können unerwünschte Arzneimittelreaktionen wie zum Beispiel EPS, Schwindel, metabolische Störungen mit Gewichtszunahmen und Herzproblemen, kognitive Beeinträchtigungen, Delir oder ventrikuläre Arrhythmien auftreten [4].

Die Bestimmung von Medikamentenkonzentrationen ist in allen Fällen von Medikamenteninteraktionen ein wertvolles Instrument zur Dosisanpassung.

## Überwachung einer antidepressiven Therapie mit Biomarkern oder bildgebenden Verfahren

Die Bestimmung von Medikamentenkonzentrationen stellt nur einen Surrogatmarker zur Beurteilung einer adäquaten Arzneimitteldosierung dar. Biomarker, die sich im Rahmen einer erfolgreichen Therapie in ihrer Konzentration ändern, sind grundsätzlich bessere Marker für die Therapieoptimierung, da sie die Pharmakokinetik und die Pharmakodynamik, das heißt die Wirkung des Medikamentes, widerspiegeln.

Nichkova et al. [5] haben einen Test zur Bestimmung der Serotoninkonzentration im Urin als möglichen Biomarker für die Depression entwickelt. Die meisten Antidepressiva, Monoaminoxidasehemmer und 5-Hydroxytryptophan (5-HTP) haben eines oder mehrere biogene Amine als biologisches Target, so zum Beispiel Serotonin. Diese sind kritische Moleküle in Stoffwechselwegen, die Stimmung und depressive Expression beeinflussen. Normalerweise spiegelt die Serotoninausscheidung im Urin die Freisetzung aus den enterochromaffinen Zellen im Darm wider, aber auch die Synthese in der Niere, sowie die Freisetzung aus Thrombozyten können eine Freisetzung aus dem Gehirn mit einschließen. Bei neurologischen Erkrankungen sind die Serotoninkonzentration teilweise im Urin, Plasma und/oder in den Plättchen erhöht, so zum Beispiel beim Autismus und bei der Einnahme von selektiven Serotonin re-uptake Inhibitoren (SSRI). Bei depressiven Patienten ist die Serotoninkonzentration in den erwähnten Körperflüssigkeiten erniedrigt.

Die Autoren dieser Arbeit entwickelten einen ELISA-Test, mit dem sie die Serotoninkonzentration in Urinproben bestimmen konnten. Die Validierungsdaten zeigten eine sehr gute Präzision und Richtigkeit und eine sehr gute Korrelation mit einer LC-MS/MS – Methode. Sie zeigten in

einem kleinen Kollektiv von 13 Patienten, dass die Serotoninkonzentration im Urin von depressiven Patienten nach Beginn einer antidepressiven Therapie mit SSRIs im Urin von  $39,2 \pm 2,4$   $\mu\text{g/g}$  Kreatinin auf  $183,4 \pm 53,2$   $\mu\text{g/g}$  Kreatinin signifikant anstieg. Ein ähnliches Bild ergab sich nach der Therapie mit 5-HTP [5].

Da es bis jetzt keine einfache Möglichkeit im Labor gibt, den Erfolg einer antidepressiven Therapie zu überwachen, wäre die Bestimmung von Serotonin im Urin mit einem Immunoassay eine technisch einfache Möglichkeit, um zumindest einen Hinweis auf die pharmakodynamischen Effekte zu erhalten. Die Resultate der kleinen Patientenstudie sind vielversprechend, dass Serotonin ein guter Biomarker zur Diagnose und/oder Therapieüberwachung mit SSRI und 5-HTP sein könnte.

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) Technologie stellt eine interessante Möglichkeit dar, die Besetzung der Zielrezeptoren für die Psychopharmaka im Gehirn darzustellen. Grunder et al. [6] haben in einer Übersichtsarbeit zahlreiche PET-Studien konklusiv und klar zusammengefasst.

Die PET Technologie wird heute bereits in der Medikamentenentwicklung zur Dosisfindung bei neuen Arzneistoffen eingesetzt. Zusätzlich kann die Pharmakokinetik der psychotropen Medikamente mit PET wichtige Informationen über die Beziehung zwischen den Blutkonzentrationen des Medikamentes und der besetzten Zielmoleküle (z.B. Rezeptoren, Transporter) im Verlauf der Zeit darstellen. Dies führte zur Möglichkeit der Berechnung der pharmakodynamischen Medikamentenwirkung im Gehirn, was Grundlagen zur Entwicklung von Dosierungsstrategien darstellte [6].

Mit Aripiprazol konnte gezeigt werden, dass die Dopamin D2-Rezeptoren für eine antipsychotische Antwort fast vollständig besetzt sein müssen. Dies wird durch Plasmakonzentrationen  $>100$  ng/mL erreicht. Es gab keine obere Grenze, bei der das Risiko für EPS anstieg, die Wahrscheinlichkeit für Nebenwirkungen beruhte auf individuellen Empfindlichkeiten. Es war aber unklar, ob Konzentrationen  $>300$  ng/mL noch irgendeinen zusätzlichen Nutzen brachten. Beim Clozapin war die D2-Rezeptor-Besetzung im Striatum bei den empfohlenen Plasmakonzentrationen zwischen 350 und 600 ng/mL relativ tief. Die Blockierung der D2-Rezeptoren in anderen Gehirnarealen schien aber signifikant höher zu sein [6].

Bei den SSRIs musste der Serotonintransporter (SERT) etwa 80% durch das Medikament besetzt sein, damit ein antidepressiver Effekt eintrat. Bei den selektiven Serotonin/Noradrenalin Wiederaufnahmehemmern wurde in den PET-Studien immer nur die Bindung der



Medikamente an den SERT untersucht. Bei den therapeutisch wirksamen Plasmakonzentrationen waren normalerweise mindestens 80% der SERT besetzt. Von den trizyklischen Antidepressiva wurde nur das Clomipramin auf die Bindung an den SERT untersucht. Hier wurden in den PET-Studien bereits bei sehr viel tieferen Dosen und Plasmakonzentrationen als heute üblicherweise verwendet eine Bindung von 80% der SERT gefunden. Allerdings ist das therapeutische Wirkprinzip der trizyklischen Antidepressiva nicht eine Hemmung der Serotoninwiederaufnahme. Deshalb könnte die Bindung von Clomipramin an SERT nur ein Epiphänomen darstellen [6].

Die selektiven Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer und die Dopamin Wiederaufnahmehemmer binden nur den Noradrenalintransporter (NET) und nur zu einem kleinen Anteil an den Dopamintransporter (DAT) [6]. Die Zusammenfassung der PET-Studien ist in Tabelle 3 dargestellt.

## Untersuchungen von Einflussfaktoren auf die Konzentration der Psychopharmaka

Die folgenden beiden Studien untersuchten retrospektiv den Einfluss von Alter und Geschlecht auf die Serumkonzentration von Antidepressiva. Die Patientenkollektive waren unterschiedlich groß und die Resultate stimmten

**Tabelle 3** Zusammenfassung der Konzentrationen der Psychopharmaka aus den PET-Studien (adaptiert aus [6]).

Arzneimittel	Therapeutische Wirkung, ng/mL	Risiko für EPS, ng/mL
Aripiprazol	>100 <sup>a</sup>	>300
Clozapin	350–600 <sup>a</sup>	
Haloperidol	1–10 <sup>a</sup>	
Olanzapin	15–20	>50
Quetiapin	100–500 <sup>a</sup>	
Risperidon	10–15	>40–50
Ziprasidon	>50 <sup>a</sup>	>200–250
Citalpram/Escitalopram	50–110 <sup>a</sup>	
Fluoxetin	120–500 <sup>a</sup>	
Fluvoxamin	unklar	
Paroxetin	30–120 <sup>a</sup>	
Sertralin	10–150 <sup>a</sup>	
Duloxetin	30–120 <sup>a</sup>	
Venlafaxin	100–400 <sup>a</sup>	
Clomipramin	unklar	
Bupropion	225–1500	

<sup>a</sup>Empfohlen von der AGNP [2].

nur teilweise überein. Beide Studien zeigten, dass bei einigen Medikamenten bei älteren Patienten höhere Dosis-korrigierte Serumkonzentrationen gemessen wurden und dass bei zahlreichen Arzneimitteln Frauen höhere Dosis-korrigierte Serumkonzentrationen aufwiesen. Allerdings wurden die gleichen Medikamente in den beiden Studien nicht immer den gleichen Kategorien zugeordnet. Diese widersprüchlichen Resultate dürfen sicher auf die unterschiedlich großen Kollektive und vor allem auf den retrospektiven Ansatz der beiden Studien zurück zu führen sein, da bei retrospektiven Studien Confounding Faktoren nie ausgeschlossen werden können.

## Einfluss von Alter und Geschlecht auf die Serumkonzentrationen von Antidepressiva

In klinischen Studien werden die untersuchten Individuen normalerweise sorgfältig selektiert und Frauen sowie polymorbide Patienten zum Beispiel ausgeschlossen. Im klinischen Alltag werden dann aber nach der Zulassung Patienten beiderlei Geschlechts, verschiedenen Alters mit verschiedenen Komorbiditäten und unter Polypharmazie behandelt. In dieser Studie wurden 2891 Serumkonzentrationsbestimmungen verschiedener Antidepressiva im Departement für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Universitätsspitals Würzburg retrospektiv untersucht [7].

Es wurde für jedes Medikament eine hohe interindividuelle Variabilität der Serumkonzentration bei gleicher Dosis festgestellt. Frauen hatten eine signifikant höhere Dosis-korrigierte Serumkonzentration von Amitriptylin + Nortriptylin, Citalopram, Doxepin + Nordoxepin und Mirtazapin. Bei Clomipramin + Norclomipramin, Escitalopram, Fluoxetin + Norfluoxetin, Maprotilin und Sertralin konnte kein Unterschied bestimmt werden [7].

Patienten >60 Jahre wiesen für Amitriptylin + Nortriptylin, Citalopram, Doxepin + Nordoxepin, Maprotilin, Mirtazapin und Sertalin signifikant höhere Dosis-korrigierte Serumkonzentrationen auf als jüngere Patienten. Für Clomipramin + Norclomipramin, Escitalopram, Fluoxetin + Norfluoxetin konnte dieser Unterschied nicht festgestellt werden [7].

Als Limitation ihrer Studie gaben die Autoren an, dass die Begleitmedikation nicht eruiert werden konnte und deshalb in den Auswertungen nicht berücksichtigt wurde, obwohl in zahlreichen Studien gezeigt wurde, dass die Begleitmedikation eine große Rolle auf die Pharmakokinetik der untersuchten Arzneistoffe hat. Eine zweite Limitation war die Dosis-korrigierte Auswertung der Daten,

die zur Folge hatte, dass Dosis-abhängige Änderungen im Metabolismus nicht erfasst wurden [7].

## Antidepressiva-Serumkonzentrationen in älteren Patienten

Ältere Patienten nehmen im Mittel regelmäßig 2 bis 5 verschriebene Medikamente ein und bei 20–50% der Patienten liegt eine Polypharmazie vor, die mit der Einnahme von 5 und mehr Medikamenten definiert ist. Im Rahmen dieser Untersuchung wurden retrospektiv 32126 Serumkonzentrationen von Antidepressiva von 17930 Patienten im Zentrum für Psychopharmakologie in Oslo ausgewertet [8].

Bei den Patienten der Alterskategorien <40 Jahre (Kontrollen) und 40–50 Jahre wurden nur kleine Unterschiede im Verhältnis Konzentration/Dosis festgestellt. In der ältesten Alterskategorie waren aber die Unterschiede im Vergleich zu den Kontrollen signifikant höher. Für Citalopram, Escitalopram, Fluvoxamin, Nortriptylin und Paroxetin war der Unterschied ca. zweimal höher als bei den Kontrollen, für Amitriptylin, Clomipramin, Duloxetin, Mianserin, Mirtazapin, Sertralin und Venlafaxin ca. 1.5 mal. Nur bei Fluoxetin und Trimipramin konnte kein Unterschied im Vergleich zu den Kontrollen festgestellt werden. Es konnten auch für alle Medikamente außer Amitriptylin, Fluvoxamin und Nortriptylin signifikant höhere Konzentrations-/Dosis-Verhältnisse bei Frauen im Vergleich zu Männern bestimmt werden [8].

Die Autoren postulierten einen reduzierten hepatischen Blutfluss aufgrund des reduzierten kardialen Outputs, einen reduzierten Blutfluss und eine reduzierte Lebermasse sowie die abnehmende Nierenfunktion als mögliche Mechanismen hinter ihren Feststellungen bei der ältesten Patientengruppe. Mit den gleichen Annahmen könnte auch die erhöhte Bioverfügbarkeit durch eine reduzierte präsystemische Elimination erklärt werden [8].

Für die unterschiedlichen Konzentrations-/Dosis-Verhältnisse zwischen Frauen und Männern wurde bereits in früheren Studien das niedrigere Körpergewicht der Frauen, die niedrigere glomeruläre Filtrationsrate und die Möglichkeit einer veränderten Expression der Zytochrom-Enzyme postuliert [8].

## Fallbericht einer Patientin mit einer Resektion der oberen Verdauungswege

Dieser Fall beschrieb die Psychopharmakotherapie einer sehr speziellen Patientin [9]. Ähnliche Veränderungen

sind aber auch bei den viel häufiger durchgeführten bariatrischen Operationen zu erwarten und es fehlen bis heute Studien zur veränderten Pharmakokinetik von Arzneimitteln in dieser Patientengruppe.

Bei einem langjährig depressiven Patienten musste nach einem Suizidversuch mit Natriumhydroxid eine Oesogastrektomie und eine Pankreaskopf- und Duodenektomie durchgeführt werden. Im Anschluss an diese Operation wurden die metabolischen Problem mit Hilfe von Insulin, Pankreasenzymen und Ernährungssupplementen behandelt, eine Therapie mit Antidepressiva war aber nicht erfolgreich, so dass eine Elektrokonulsive Therapie eingeleitet werden musste [9].

Im Rahmen einer depressiven Episode wurde aufgrund von Kontraindikationen für die Elektrokonulsive Therapie in einer stationären Umgebung erneut ein Versuch unternommen, die Patientin mit oralen Antidepressiva zu behandeln, eine intravenöse Verabreichung wurde von der Patientin abgelehnt. Zuerst wurde während 4 Wochen Clomipramin in einer Dosis von 175 mg/Tag verabreicht. Die Bestimmung der Konzentration im Serum der Patientin ergab eine Konzentration unterhalb der Quantifizierungsgrenze der analytischen Methode. Da eine Malabsorption bei der umfangreichen Resektion der oberen Verdauungswege in Betracht gezogen werden musste, wurde auf eine Therapie mit einer oralen Lösung von Amitriptylin umgestellt. Die Plasmakonzentrationen von Amitriptylin erreichten 3 Tage nach der Umstellung einen Talspiegel von 65 ng/mL und einen Spitzenspiegel 2 Stunden nach Verabreichung von 145 ng/mL. Nach 2 Wochen verbesserte sich die Stimmung der Patientin signifikant und sie konnte mit therapeutischen Serumkonzentrationen von Amitriptylin und Nortriptylin entlassen werden [9].

Die Autoren wiesen darauf hin, dass Operationen im Gastrointestinalbereich und am Pankreas die Pharmakokinetik von Medikamenten verändern kann. Die Effizienz einer Behandlung kann gemäß den Autoren auch in Abhängigkeit von der galenischen Formulierung verändert sein [9].

## LC-MS/MS-Analysenmethoden zur Bestimmung mehrerer Psychopharmaka

In vielen Laboratorien werden heute Psychopharmaka mit LC-MS/MS-Multianalytenverfahren bestimmt. Diese Methoden erlauben im Allgemeinen eine rasche, sehr

**Tabelle 4** Übersicht über vier verschiedene LC-MS/MS-Multianalyt-Verfahren für Psychopharmaka.

	<b>del Mar et al. [10]</b>	<b>Ansermet et al. [11]</b>	<b>Vecchione et al. [12]</b>	<b>Hasselstrom [13]</b>
Bestimmte Arzneimittel: Anzahl und Namen	27 Amitriptylin, Citalopram <sup>a</sup> , Clomipramin <sup>b</sup> , Desipramin, Dosulepin <sup>a</sup> , Duloxetin, Doxepin <sup>a</sup> , Fluoxetin <sup>a</sup> , Fluvoxamin, Imipramin, Maprotilin, Mianserin, Mirtazapin, Moclobemid, Nortriptylin, Paroxetin, Reboxetin, Sertralin, Trazodon, Venlafaxin <sup>a</sup> Flüssig-Extraktion in 1-Chlorbutan	7 Citalopram <sup>a</sup> , Fluoxetin <sup>a</sup> , Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin Festphasenextraktion Oasis MCX support 10 mg Pro Analyt ein deuterierter Standard	18 Haloperidol, Risperidon, Lorazepam, Duloxetin, Aripiprazol, Escitalopram, Fluvoxamin, Imipramin, Olanzapin, Paroxetin, Quetiapin, Sertralin, Ziprasidon, Clozapin, Venlafaxin, Clotiapin, Valproinsäure Proteinpräzipitation	13 Mirtazapin, Venlafaxin <sup>a</sup> , Quetiapin, Ziprasidon, Amitriptylin, Citalopram, Clomipramin <sup>b</sup> , Clozapin, Desipramin, Imipramin, Nortriptylin Proteinpräzipitation
Probenextraktion				
Interne Standards	13 deuterierte Verbindungen	Oasis MCX support 10 mg Pro Analyt ein deuterierter Standard	Docosahexansäure, Clonidin	Pro Analyt ein deuterierter Standard
HPLC-Säule	Acquity UPLC BEH C18	XBridge C18	Chromolith Speed ROD C18	Zorbax SB-C8
Mobile Phase	Ameisensäure, Amm.acetat, Acetonitril	Amm.acetat, Amm. hydroxid, Acetonitril	Essigsäure, Wasser, Acetonitril	Ameisensäure, Amm.acetat, Methanol
Ionisierung	ESI, positiv	ESI, positiv	Turboionspray, positiv/negativ	ESI, positiv
MS Detektion	SRM	SIM	SRM	SRM
Massenspektrometer	Quattro Premier tandem mass spectrometer	Agilent Series 100 MSD single quadrupol	API 3000 tandem mass spectrometer	Agilent triple quadrupol 6410
Impräzision	<18,1%	<18%	<15,6	<17,9
Richtigkeit	83,0–120,4%	84,2–109,6%	86,2–114,5%	87,6–120,9%
Matrix Effekte	Teilweise untersucht	<13%	keine	Nicht untersucht

<sup>a</sup>inklusive Metabolit; <sup>b</sup>inklusive 2 Metaboliten. Amm, Ammonium; ESI, Elektrospray Ionisierung; MS, Massenspektrometer; SRM, Selected Reaction Monitoring; SIM, Single Ion Monitoring.



sensitive und spezifische Bestimmung mehrerer Psychopharmaka. In Tabelle 4 sind vier dieser Analysemethoden zusammengefasst, die in den Jahren 2011 und 2012 publiziert wurden [10–13]. Die Verwendung von nicht-deuterierten Standards bei LC-MS/MS-Methoden ist heute nicht mehr state-of-the-art und sollte unbedingt vermieden werden. Die Validierungsergebnisse waren für alle Methoden sehr gut mit Ausnahme von einigen wenigen Substanzen pro Methode, die in Bezug auf Richtigkeit und Präzision gemäß den gültigen Guidelines gerade noch akzeptiert werden konnten. Diese Tatsache muss leider bei Multianalytenverfahren häufig in Kauf genommen werden, da die Methoden nicht auf spezielle Anforderungen eines Analyten Rücksicht nehmen können.

## Die Rolle der Pharmakogenetik in der klinischen Psychiatrie

In einem sehr schönen Übersichtsartikel beleuchteten Lombard et al. [14] die wichtigsten Punkte der Pharmakogenetik in der Psychiatrie. Heute werden die Medikamente für einen Patienten in der Psychiatrie primär aufgrund eines Prozesses des Ausprobierens ausgewählt, bei dem die Medikamente teilweise wegen ihrer unerwünschten Arzneimittelwirkungen bewusst ausgesucht werden (z.B. Verabreichung eines sedierenden Antidepressivums bei einem depressiven Patienten mit Insomnie). Obwohl die Serumkonzentrationen häufig sehr stark schwanken, hatte sich das TDM für die meisten neuen Psychopharmaka nicht als nützlich erwiesen. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass >75% der Patienten mit einer Schizophrenie die medikamentöse Therapie innerhalb von 18 Monaten abbrechen. Bei depressiven Patienten konnte gezeigt werden, dass >50% der Patienten keine Remission erreichten, obwohl sie mit zwei oder mehreren Antidepressiva behandelt wurden.

Die Autoren definierten als Ziel der Pharmakogenetik, den Benefit eines Medikamentes für einen bestimmten Patienten vorherzusagen, um eine individuell maßgeschneiderte Therapie zusammenzustellen mit verbesserter Effizienz und minimalen unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Die pharmakogenetischen Biomarker können sowohl zur Vorhersage von unerwünschten Arzneimittelwirkungen als auch zur Auswahl des Medikamentes eingesetzt werden [14].

In der Psychopharmakogenetik spielen vor allem die Zytochrom P450-Enzyme CYP1A, CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A eine Rolle. Polymorphismen in diesen Genen resultieren in einem veränderten Metabolismus und

Veränderungen der Medikamentenkonzentration von vielen Psychopharmaka. Individuen können je nach Konstellation der oben erwähnten Gene in „Poor Metabolizer“ (PM), „Extensive Metabolizer“ (EM) und „Ultrarapid Metabolizer“ (UM) eingeteilt werden. Der PM-Phänotyp führt bei Medikamenten, die über dieses Enzym metabolisiert werden, zu einem reduzierten Abbau, während der UM-Phänotyp durch eine beschleunigte Elimination zu tiefen Serumkonzentrationen führt.

In einer Studie konnte gezeigt werden, dass CYP2D6-PMs ein über dreimal größeres Risiko für signifikante unerwünschte Arzneimittelwirkungen nach der Einnahme von Risperidon aufwiesen und ein über sechsfach höheres Risiko für einen Therapieabbruch wegen Nebenwirkungen [14].

Die Identifizierung von Genen, die die Pharmakodynamik beeinflussen, stellt ein anderes wichtiges Gebiet im psychiatrischen Alltag dar. So beeinflussten genetische Unterschiede im Serotonin-Transporter (5-HTT) sowohl die Serotonin-Konzentration als auch die Verfügbarkeit des Transporters als Ziel der antidepressiven Therapie. Außerdem wurden auch die Effizienz der Therapie und die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von unerwünschten Arzneimittelwirkungen beeinflusst [14].

Die Verwendung pharmakogenetischer Tests in der Psychiatrie ist gemäß der Autoren durch verschiedene Punkte limitiert, so z.B. mangelndes Wissen zu diesem Thema und das Fehlen von Evidenz-basierten Daten aus randomisierten Studien, die ein verbessertes Outcome aufzeigen. Die Resultate verschiedener Studien und Meta-Analysen waren oft unschlüssig und mit vielen analytischen Tests konnte nicht die gesamte genetische Variabilität nachgewiesen werden. Zusätzlich besteht Unsicherheit bezüglich der Abrechenbarkeit dieser Tests, da die Kosten im Allgemeinen von den Krankenkassen nicht übernommen werden [14].

## Pharmakogenetik in der Psychiatrie – der Weg von der Forschung in den klinischen Alltag

Die Publikation von Malhotra et al. [15] zeigt sehr klar auf, weshalb pharmakogenetische Tests im klinischen Alltag in der Psychiatrie bis jetzt keine große Rolle spielen. Aufgrund der schlechten Datenlage aus klinischen Studien gibt es bis jetzt zu wenig solide Daten, um einerseits die routinemäßige Anwendung der Tests in der Psychiatrie zu propagieren und andererseits eine Abrechnung über die Krankenversicherungen zu erreichen.

Das DRD2-Gen codiert für den Dopamin D2-Rezeptor, der die gemeinsame Zielstruktur aller zugelassenen Antipsychotika darstellt. Eine Meta-Analyse hatte gezeigt, dass funktionelle Polymorphismen in der DRD2-Promoterregion, welche die Genexpression modulieren, die Effizienz einer antipsychotischen Therapie signifikant beeinflussten. Das gleiche konnte auch für den Serotonintransporter gezeigt werden, der die gemeinsame Zielstruktur der Serotonin Reuptakeinhibitoren ist. Träger bestimmter genetischer Konstellationen mit Erniedrigung der Proteinexpression wiesen nur etwa die Hälfte bis zwei Drittel des Therapieerfolges auf im Vergleich zu Nichtträgern dieser Mutation. Obwohl diese Effekte statistisch signifikant nachgewiesen werden konnten, wiesen sie eine zu kleine Sensitivität und Spezifität auf, um Eingang in den klinischen Alltag zu finden [15].

Das Fehlen überzeugender Daten aus pharmakogenetischen Studien erschwerte die Entwicklung klinischer pharmakogenetischer Tests. Damit solche Tests von der FDA zugelassen werden können, müssen sie eine höhere Sensitivität und Spezifität aufweisen als dies heute der Fall ist. So ist im Moment nur der Roche AmpliChip R CYP450 Test von der FDA zugelassen, der 27 Allele im CYP2D6 und 3 Allele im CYP2C19 untersucht. Die Zulassung wurde aufgrund der Tatsache erteilt, dass der CYP450-Genotyp die Medikamentenwirkung und –sicherheit beeinflussen kann [15].

Ein Problem pharmakogenetischer Studien in der Psychiatrie stellen ihre klinischen Endpunkte dar, die durch die Beurteilung klinischer Symptome definiert wurden. Die Erfassung der klinischen Symptome unterliegt einer großen Subjektivität der Patienten. Ein anderes Problem stellt die Non-Compliance der Patienten dar. Vor allem die Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen wird durch die Nicht-Einnahme der Medikamente negativ beeinflusst, so dass die Teststärke stark erniedrigt ist und ein viel größeres Kollektiv untersucht werden muss. Bis jetzt fehlen prospektive pharmakogenetische Studien in der Psychiatrie [15].

In einer zweiten Übersichtsarbeit der gleichen Autoren wurden zahlreiche Studien zusammengefasst, die genetische Einflüsse auf gesundheitspolitisch wichtige oder lebensbedrohliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen untersucht haben [16]. Bei einer individualisierten Therapie müsste ein Medikament nicht nur individuell dosiert werden, sondern als solches aufgrund der genetischen Grundlagen für Wirkungen und Nebenwirkungen identifiziert werden können. Zahlreiche Studien untersuchten mögliche genetische Marker für die durch Antipsychotika induzierte Gewichtszunahme. Diese stellt ein signifikantes Problem des Gesundheitswesens dar und kann als Phänotyp einfach bestimmt werden. Bei den Antipsychotika der zweiten Generation (v.a. Clozapin, Olanzapin, Quetiapin) ist die Gewichtszunahme die häufigste unerwünschte

Arzneimittelwirkung, wird aber auch bei vielen Erst-Generations-Antipsychotika beobachtet. In einer kürzlich durchgeführten Studie wurde in 139 pädiatrischen Patienten, die zum ersten Mal Risperidon, Aripiprazol oder Quetiapin erhielten, die Gewichtszunahme untersucht. Es konnte eine Mutation im MC4R (Melanocortin-4-Rezeptor)-Gen identifiziert werden, die bei Patienten mit einer Gewichtszunahme gehäuft vorkam. Die Resultate konnten in zwei unabhängigen Kohorten bestätigt werden [15].

Die Untersuchung genetischer Einflüsse auf die Psychopharmakotherapie wird oft retrospektiv und bei bereits intensiv vorbehandelten Patienten durchgeführt. So wurde in verschiedenen Studien der Einfluss des HTR2C C-759T-Polymorphismus (Serotoninrezeptor 2C) auf die durch Antipsychotika verursachte Gewichtszunahme untersucht. In einer Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass die Odds-Ratio für die wenigen Studien mit erstbehandelten Patienten viel höher war, als bei den Studien mit Patienten, die schon länger antipsychotisch behandelt wurden [15].

Die Clozapin-induzierte Agranulozytose ist eine gefürchtete unerwünschte Arzneimittelwirkung dieses Medikamentes, die seinen breiten Einsatz verhindert. Es konnte im Humanen Leukozyten Antigen eine Mutation nachgewiesen werden (HLA-DQB1, 667G>C), die mit hoher Spezifität bei Patienten gefunden wurde, die unter Clozapin eine Agranulozytose entwickelten, allerdings trugen nur 21,5% der betroffenen Patienten diese Mutation, was zu einer kleinen Sensitivität des Biomarkers führte. Aufgrund der verschiedenen Studien zu diesem Thema muss davon ausgegangen werden, dass anstelle der Bestimmung eines einzigen Polymorphismus ein Risikoprofil erstellt werden müsste [15].

## Beispiele aktueller pharmakogenetischer Studien

### CYP2D6

Die Arbeit von Muller et al. [17] untersuchte den Einsatz des AmpliChip in einer Pilotstudie und stellt eine ganz typische pharmakogenetische Studie an einem relativ kleinen Kollektiv vorbehandelter Patienten dar. Bis zu 20% der schizophrenen Patienten reagieren nicht auf die initial verabreichte antipsychotische Medikation und 20–30% der Patienten, die auf die Therapie angesprochen haben, erleiden während der Erhaltungstherapie einen Rückfall. Bei Zwangskrankheiten zeigen nur 40–60% der Patienten eine genügende Antwort auf die Therapie mit Antidepressiva.

Die pharmakogenetischen Untersuchungen wurden mit dem AmpliChip CYP450 von Roche durchgeführt, der 33

Allele (inklusive 7 Duplikationen) im CYP2D6-Gen nachweisen konnte und 3 Allele im CYP2C19-Gen. Das CYP2C19\*17-Gen, das zum Ultrarapid-Metabolizer-Phänotyp führt, konnte nicht bestimmt werden. Das CYP2D6-Gen ist hoch polymorph mit mindestens 80 bekannten Single-Nucleotide Polymorphismen (SNPs) und mehreren Variationen in der Anzahl der vorhandenen Genkopien. Die Frequenz der einzelnen Polymorphismen ist sehr unterschiedlich in verschiedenen ethnischen Gruppen (siehe Tabelle 5). Das CYP2C19-Gen hat 8 bekannte Mutationen, mit den zwei bekanntesten inaktiven Formen CYP2C19\*2 und \*3 [17].

Im ersten Kollektiv wurden 35 schizophrene Patienten untersucht, 23 davon waren behandlungsresistent und wurden im Durchschnitt 11.4 Wochen mit Risperidon oder Haloperidol behandelt und 12 hatten Spätdyskinesien. Im zweiten Kollektiv wurden 39 Patienten mit Zwangskrankheiten rekrutiert, bei denen mindestens ein Therapieversuch mit Selektiven Serotonin-Reuptakeinhibitoren oder Clomipramin in ausreichender Dosis und während >10 Wochen durchgeführt wurde [17].

Im Kollektiv der schizophrenen Patienten wurden 3 CYP2D6 PMs, 2 CYP2D6 UMs, 22 CYP2D6 EMs und 8 Patienten mit einem intermediären Phänotyp (IMs) detektiert. Alle Patienten waren für das CYP2C19 EMs. Der CYP2D6-Genotyp hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Ansprechen der Therapie bei den therapieresistenten Patienten und auch keinen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung von Spätdyskinesien [17].

Im Kollektiv der Patienten mit Zwangskrankheiten waren 32/39 Patienten für das CYP2D6 EMs, 2 Patienten UMs und 1 Patienten ein PM. Alle Patienten hatten bezüglich CYP2C19 einen EM-Phänotyp. Die statistische Auswertung zwischen dem CYP2D6-Metabolisiererstatus und dem Therapieansprechen ergab keine statistisch signifikanten Resultate. Bei der exploratorischen Auswertung aller Medikamentenversuche in diesen Patienten fand sich ein signifikanter Effekt des CYP2D6-Phänotyps auf die Therapieantwort, die beiden UMs sprachen auf 9/11 Versuche mit selektiven Serotonin-Reuptakeinhibitoren nicht an [17].

Die Studie konnte einige Trends bezüglich der Assoziation von CYP2D6-Genotyp und Therapieantwort

aufzeigen, auch wenn diese nicht konklusiv waren. Aufgrund der Resultate empfahlen die Autoren die Bestimmung des CYP-Genotyps in speziellen Patienten und wiesen darauf hin, dass weitere prospektive und randomisierte Studien durchgeführt werden sollten.

## CYP1A2

Dobrinas et al. [18] untersuchten den Einfluss von Polymorphismen der Cytochrom P450 Oxidoreduktase auf die CYP1A2-Aktivität und –Induzierbarkeit durch Rauchen. CYP1A2 ist eines der wichtigen Zytochrom-Enzyme in der Leber und im Metabolismus von endogenen Verbindungen und von häufig eingesetzten Xenobiotika involviert. Es konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass die Aktivität von CYP1A2 sehr variabel ist. Rauchen induziert die CYP1A2-Aktivität, vor allem durch die im Tabakrauch enthaltenen polyzyklischen Kohlenwasserstoff-Verbindungen. Deshalb zeigten zahlreiche der über CYP1A2 metabolisierten Medikamente erniedrigte Plasmakonzentrationen bei Rauchern. Im Gegenzug erhöhten sich die Medikamentenkonzentrationen beim Rauchstopp auf teilweise toxische Konzentrationen. Die Autoren konnten zeigen, dass Raucher im Durchschnitt eine 1.55fache Erhöhung der CYP1A2-Aktivitäten aufwiesen im Vergleich zu Nichtrauchern, aber mit einer sehr großen interindividuellen Variabilität. Das führte dazu, dass sich die individuelle Veränderung der CYP1A2-Aktivität in einem Bereich von 1.0 (keine Veränderung) bis 7.3 befand.

In der hier vorgestellten Studie untersuchten die Autoren den Einfluss eines Polymorphismus in der Cytochrom P450 Oxidoreduktase (POR) auf die CYP1A2-Aktivität während des Rauchens und nach einer Rauchpause von 4 Wochen. Während der Rauchphase zeigte keiner der nachgewiesenen POR-Polymorphismen einen signifikanten Einfluss auf die CYP1A2-Aktivität. Während der Rauchpause konnten in einer multivariaten Analyse kein Effekt auf die CYP1A2-Aktivität nachgewiesen werden, aber eine Tendenz eines Haplotypen zu einer niedrigeren CYP1A2-Aktivität. Begleitmedikamente, die CYP1A2 induzieren oder inhibieren konnten und die die Patienten einnahmen, hatten keinen Einfluss auf die CYP1A2-Aktivität und –Induzierbarkeit [18].

**Tabelle 5** Frequenzen der einzelnen CYP2D6 – Polymorphismen in verschiedenen ethnischen Gruppen (adaptiert aus [17]).

Ethnische Gruppe	Poor Metabolizer (PM)	Extensive Metabolizer (EM)	Ultrarapid Metabolizer (UM)
Kaukasier (Europäer)	5–10%	90%	1–2%
Afrikaner			–40%
Asiaten	1–2%		1–2%

**Interessenkonflikt:** Die Autorin erklärt, dass keine wirtschaftlichen oder persönlichen Interessenkonflikte bestehen.

Eingang 28.9.2013; Akzeptanz 28.1.2014; vorab online veröffentlicht 14.3.2014

## Literatur

1. Rentsch K. Therapeutic drug monitoring und drugs of abuse testing. In: Renz H, Neumaier M, von Eckardstein A, editors. Diagnostik Update 2013. Wiesbaden: medupdate GmbH, 2013;1–30.
2. Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, Conca A, Dietmaier O, Egberts K, et al. AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011. *Pharmacopsychiatry* 2011;44:195–235.
3. Patteet L, Morrens M, Maudens KE, Niemegeers P, Sabbe B, Neels H. Therapeutic drug monitoring of common antipsychotics. *Ther Drug Monit* 2012;34:629–51.
4. Hiemke C, Pfuhlmann B. Interactions and monitoring of antipsychotic drugs. *Handb Exp Pharmacol* 2012;212:241–65.
5. Nickkova MI, Huisman H, Wynveen PM, Marc DT, Olson KL, Kellermann GH. Evaluation of a novel ELISA for serotonin: urinary serotonin as a potential biomarker for depression. *Anal Bioanal Chem* 2012;402:1593–600.
6. Grunder G, Hiemke C, Paulzen M, Veselinovic T, Vernaleken I. Therapeutic plasma concentrations of antidepressants and antipsychotics: lessons from PET imaging. *Pharmacopsychiatry* 2011;44:236–48.
7. Unterecker S, Riederer P, Proft F, Maloney J, Deckert J, Pfuhlmann B. Effects of gender and age on serum concentrations of antidepressants under naturalistic conditions. *J Neural Transm* 2013;120:1237–46.
8. Waade RB, Molden E, Refsum H, Hermann M. Serum concentrations of antidepressants in the elderly. *Ther Drug Monit* 2012;34:25–30.
9. Couturier PL, Zahr N, Goldwirth L, Warot D, Allilaire JF, Lambrey S. Therapeutic drug monitoring of clomipramine and amitriptyline in a depressed patient with upper digestive tract resection. *Ther Drug Monit* 2011;33:467–8.
10. del Mar Ramirez Fernandez M, Wille SM, Samyn N. Quantitative method validation for the analysis of 27 antidepressants and metabolites in plasma with ultraperformance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Ther Drug Monit* 2012;34:11–24.
11. Ansermot N, Brawand-Amey M, Eap CB. Simultaneous quantification of selective serotonin reuptake inhibitors and metabolites in human plasma by liquid chromatography-electrospray mass spectrometry for therapeutic drug monitoring. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2012;885–886:117–30.
12. Vecchione G, Casetta B, Chiapparino A, Bertolino A, Tomaiuolo M, Cappucci F, et al. A reliable and rapid tool for plasma quantification of 18 psychotropic drugs by ESI tandem mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal* 2012;67–68:104–13.
13. Hasselstrom J. Quantification of antidepressants and antipsychotics in human serum by precipitation and ultra high pressure liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2011;879:123–8.
14. Lombard J, Doraiswamy PM. What is the role of pharmacogenetics in clinical psychiatry? *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2013;9:1–4.
15. Malhotra AK, Zhang JP, Lencz T. Pharmacogenetics in psychiatry: translating research into clinical practice. *Mol Psychiatry* 2012;17:760–9.
16. Zhang JP, Malhotra AK. Pharmacogenetics of antipsychotics: recent progress and methodological issues. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2013;9: 183–91.
17. Muller DJ, Brandl EJ, Hwang R, Tiwari AK, Sturgess JE, Zai CC, et al. The AmpliChip(R) CYP450 test and response to treatment in schizophrenia and obsessive compulsive disorder: a pilot study and focus on cases with abnormal CYP2D6 drug metabolism. *Genet Test Mol Biomarkers* 2012;16:897–903.
18. Dobrinas M, Cornuz J, Pedrido L, Eap CB. Influence of cytochrome P450 oxidoreductase genetic polymorphisms on CYP1A2 activity and inducibility by smoking. *Pharmacogenet Genomics* 2012;22:143–51.