

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Phänotypisierung des Arzneimittelmetabolismus mit Dextromethorphan

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Katrin Constanze Licht
aus Mainz

Mainz, 2022

Wissenschaftlicher Vorstand:

[REDACTED]

1. Gutachter:

[REDACTED]

2. Gutachter:

[REDACTED]

Tag der Promotion:

24. März 2023

Widmung

**Für
meine Mutter,
meine Großeltern (posthum),
meine Kinder
und meinen Lebensgefährten**

Inhaltsverzeichnis

I	Abkürzungsverzeichnis	III
1.	Einleitung	1
2.	Ziel der Dissertation	4
3.	Literaturdiskussion	6
3.1.	Arzneistoffmetabolismus und das Cytochrom P450-System	6
3.2.	Stoffwechselformen: normale, schnelle und langsame Metabolisierer	8
3.3.	Phänotypisierung durch Therapeutisches Drug Monitoring	10
3.4.	Probe drug-Assays und Phänotypisierung	17
3.5.	Phänotypisierung von CYP3A4	18
3.6.	Der Dextromethorphan-Test zur Phänotypisierung von CYP2D6 und CYP3A4	19
3.7.	Referenzbereiche und Schwellenwerte für normale, langsame und schnelle Metabolisierer von CYP2D6 und CYP3A4	22
4.	Material und Methoden	24
4.1.	Probanden	24
4.2.	Dextromethorphan-Tests	24
4.3.	Blutentnahme	24
4.4.	Probengewinnung und Versand	25
4.5.	Messung von Dextromethorphan und Metaboliten	25
4.6.	Feststellung des CYP2D6 - und CYP3A4-Phänotyps	26
4.7.	Datenerfassung	26
4.8.	Untersuchungsdesign	27
4.9.	Statistische Auswertung	28
5.	Ergebnisse	29
5.1.	Probanden	29
5.2.	Anwendung des Dextromethorphan-Tests	33
5.3.	CYP2D6-Phänotypisierung	36
5.3.1.	Einfluss von CYP2D6-Substraten auf den CYP2D6-Phänotyp	36
5.3.2.	Referenzkollektiv für den normalen CYP2D6-Phänotyp	37
5.3.3.	Einfluss von CYP2D6-Inhibitoren auf den CYP2D6-Phänotyp	38
5.3.4.	CYP2D6-Phänotyp und -Genotyp	40

5.4.	CYP3A4-Phänotypisierung	40
5.4.1.	Einfluss des CYP2D6-Phänotyps auf den CYP3A4-Phänotyp	42
5.4.2.	Einfluss von CYP3A4-Substraten auf den CYP3A4-Phänotyp	45
5.4.3.	Referenzkollektiv für den normalen CYP3A4-Phänotyp	47
5.4.4.	Einfluss von CYP3A4-Inhibitoren auf den CYP3A4-Phänotyp	50
5.4.5.	Einfluss von CYP3A4-Induktoren auf den CYP3A4-Phänotyp	50
6.	Diskussion	52
6.1.	Dextromethorphan-Test für die CYP2D6-Phänotypisierung	55
6.2.	Einfluss von CYP2D6-Inhibitoren auf den CYP2D6-Phänotyp	57
6.3.	Dextromethorphan-Test für die CYP3A4-Phänotypisierung	58
6.4.	Beurteilung der Anwendung des Dextromethorphan- Phänotypisierungstest im Vergleich mit anderen Phänotypisierungstests	60
6.5.	Schlussbetrachtung und Ausblick	61
7.	Zusammenfassung	63
8.	Literaturverzeichnis	65
9.	Anhang	78
10.	Danksagung	80
11.	Tabellarischer Lebenslauf	81

I Abkürzungsverzeichnis

AGNP	Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie
CN	Cyanopropyl
COVID-19	Coronavirus disease 2019
CYP	Cytochrom P450
DM	Dextromethorphan
DO	Dextrorphan
EM	extensive metabolizer, normale(r) Metabolisierer
FDA	Food and Drug Administration
g	Gramm
HM	(3-) Hydroxymorphinan
HPLC	Hochdruckflüssigkeitschromatographie
ID	Innendurchmesser
IM	intermediate metabolizer, intermediäre(r) Metabolisierer
l/L	Liter
MM	3-Methoxymorphinan
MW	Mittelwert
PM	poor metabolizer, langsamer Metabolisierer
Q	Quartil
r	Koeffizient für lineare Korrelation
®	Registered Trademark
SD	Standardabweichung
SSRI	selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren
Tab.	Tabelle
TDM	therapeutic drug monitoring/ therapeutische Medikamentenüberwachung
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkungen
UM	ultrarapid metabolizer, ultraschnelle(r) Metabolisierer

1. Einleitung

In der Psychiatrie sind aktuell rund 130 Medikamente verfügbar, die während der letzten 60 Jahre entdeckt und entwickelt wurden, um psychiatrische Störungen und Symptome zu behandeln (Benkert und Hippus, 2021; Bazire, 2011). Die Mehrheit der psychiatrischen Patienten wird mit Medikamenten wie Antidepressiva, Antipsychotika, Stimmungsstabilisatoren, Anxiolytika und Antidementiva behandelt. Für viele Patienten ist allerdings die Effektivität und Verträglichkeit der verordneten Arzneistoffe unzureichend (Hiemke und Shams, 2013). Eine wesentliche Ursache dafür ist die Variabilität des Arzneistoffmetabolismus, was zur Folge hat, dass bei einer empfohlenen Dosis therapeutisch zu niedrige oder zu hohe Wirkspiegel resultieren. Die Folge sind Nichtansprechen, Wirkverlust oder Rückfälle bei subtherapeutischen Wirkstoffspiegeln und unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei zu hohen Spiegeln (Hirschfeld et al., 2002). Eine Dosiskorrektur ist deshalb bei etwa 50% der psychiatrischen Patienten erforderlich.

Die Variabilität des Arzneistoffmetabolismus, vor allem des Phase 1-Metabolismus, hat genetische und epigenetische Ursachen. Genetische Faktoren wirken sich auf die Expression und Aktivität metabolisierender Enzyme aus, vor allem auf Enzyme der Cytochrom P450 (CYP)-Familie. Zahlreiche Xenobiotika, die metabolisierende Enzyme in ihrer Aktivität hemmen oder steigern (induzieren), sind identifiziert worden. Auch krankheitsbedingte Faktoren wie akute Entzündungen können den Arzneistoffmetabolismus beeinflussen (Hefner et al., 2016). Es ist naheliegend, die umfassenden Erkenntnisse, die man in den vergangenen 30 Jahren zum Arzneistoffmetabolismus erworben hat, für die Therapieoptimierung zu nutzen. Dies ist unter anderem möglich durch den Einsatz von Genotypisierungs- und Phänotypisierungs-Tests. Sie sind vor allem für CYP-Isoenzyme etabliert. Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) mit Messung der Konzentrationen der verabreichten Arzneistoffe im Blut ist ein Verfahren, mit dem der individuelle Metabolisierer-Phänotyp für den einzelnen Arzneistoff erfasst wird. Desweiteren gibt es so genannte „*Probe drug-Assays*“, mit denen die *in vivo*-Aktivität einzelner Enzyme bestimmt wird. *Probe drugs* sind Test-Arzneistoffe, die in einer möglichst pharmakologisch nicht wirksamen Dosis einmalig verabreicht werden und die über ein distinktes Stoffwechsellzym metabolisiert werden. Aus der Bildung der Metabolite lässt sich theoretisch auf den individuellen metabolischen Phänotyp eines

Patienten rückschließen und eine individuell optimale Dosis berechnen. Mit *Probe drug-Assays* lassen sich darüber hinaus Änderungen des Phänotyps durch genetische Varianten, Begleitmedikamente oder andere epigenetische Faktoren darstellen, eine sogenannte **Phänokonversion**. Phänokonversion ist ein Phänomen, das „normale“ Metabolisierer, die üblicherweise als „extensive Metabolisierer“ (EM) bezeichnet werden, in phänotypisch langsame oder schwache Metabolisierer bzw. „poor metabolizer“ (PM) von Arzneimitteln umwandelt (Shah und Smith, 2015; Suzuki et al., 2019; Argevani et al., 2021; de Leon, 2015). Eine Phänokonversion liegt auch vor, wenn eine Umwandlung von einem „normalen“ in einen „schnellen“ Metabolisierer erfolgt. Beispielsweise kann die Expression und Aktivität der Enzyme CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 und vor allem von CYP3A4 induziert werden. Bei Arzneistoffen, die über diese Enzyme verstoffwechselt werden, wird damit der Metabolismus beschleunigt. Die Phänokonversion, die normalerweise aus nichtgenetischen extrinsischen Faktoren resultiert, hat einen signifikanten Einfluss auf das klinische Ansprechen. Den metabolischen Phänotyp zu erfassen, ist bedeutsam für die Personalisierung der Therapie in der klinischen Routinepraxis.

Zu einer Phänokonversion kann es auch durch erkrankungsbedingte Faktoren kommen. Lenoir, Daali et al. (2021) stellten fest, dass durch Entzündungen, die Aktivität von CYP450 Enzymen isoformspezifisch beeinflusst werden kann. Bei 28 an COVID-19 erkrankten Patienten mit moderatem bis schwerwiegendem Verlauf, der eine stationäre Aufnahme erforderte, verabreichten Lenoir, Terrier und Mitarbeiter (2021) zunächst 72 Stunden nach der Aufnahme und 3 Monate später nach abgeklungener Infektion einen Cocktail mit CYP-Substraten in pharmakologisch nicht wirksamen Konzentrationen. Durch die Messung der Substrate und ihrer Metabolite ließen sich die Aktivitäten von insgesamt 6 CYP-Enzymen darstellen, nämlich von CYP1A2, CYP2C19, CYP3A, CYP2B6, CYP2C9 und CYP2D6. Bei diesen Patienten wurde eine Phänokonversion in Richtung verminderter Aktivität festgestellt. Erniedrigte Aktivitäten wurden für CYP1A2 bei 70%, CYP2C19 bei 45%, CYP3A bei 13% und CYP2D6 bei 2% der Patienten gefunden. Die Befunde bestätigen Berichte anderer Untersucher, die erhöhte Plasmakonzentrationen der CYP3A4-Substrate Lopinavir und Darunavir gemessen hatten (Gregoire et al., 2020; Schoergenhofer et al., 2020; Testa et al., 2020; Cojutti et al., 2020). Die Untersuchungen verdeutlichen,

wie durch einen Phänotypisierungstest eine Phänoconversion quantifiziert werden kann.

Die vorliegende Arbeit befasste sich mit der Anwendung von Dextromethorphan (DM) als *Probe Drug* zur Phänotypisierung des Arzneistoffmetabolismus durch die CYP-Enzyme CYP2D6 und CYP3A4. Mit dem Dextromethorphan-Test wird durch die Messung von Dextromethorphan und Dextrorphan (DO) der CYP2D6-Phänotyp bestimmt. Durch die Messung des Metaboliten Hydroxymorphinan, ist es möglich, die *in vivo*-Aktivität von CYP3A4 zu erfassen. Somit eignet sich der Dextromethorphan-Test für die Phänotypisierung der beiden wichtigsten CYP-Enzyme des Phase-1-Arzneistoffwechsels (Yu und Haining, 2001).

Für den Dextromethorphan-Test ist zur Unterscheidung zwischen EM- und PM-Status von CYP2D6 ein Antimode-Wert von 0,126 an einem kleinen Referenzkollektiv unter Einbeziehung einer CYP2D6-Genotypisierung evaluiert worden (Köhler et al., 1997). Für die Festlegung eines CYP3A4-Status mit dem Dextromethorphan-Test gibt es bislang keine Referenzwerte.

In der vorliegenden Arbeit galt es zu klären, welcher Quotient Dextrorphan (DO)/Hydroxymorphinan (HM) als „normal“ und bei welchem Schwellenwert ein Individuum als „abnormaler“, also schneller oder langsamer Metabolisierer von CYP3A4 anzusehen ist.

2. Ziel der Dissertation

Ziel dieser Arbeit war es, aus klinischen Anforderungen eines Dextromethorphan-Tests die Beurteilung des CYP2D6- und vor allem CYP3A4-Phänotyps zu verbessern. Analysiert wurden die CYP2D6-abhängige Bildung von Dextrorphan aus Dextromethorphan und die CYP3A4-abhängige Bildung von Hydroxymorphinan aus DO. Es sollten Referenzkollektive gebildet werden aus denen durch die Berechnung der Quotienten der Konzentrationen DM/DO der bislang an einem kleinen Kollektiv erhobene Antimode-Wert von 0,126 zur Unterscheidung von EM und PM von CYP2D6 bestätigt werden sollte. Für die Darstellung des CYP3A4-Phänotyps sollten als Maß für die enzymatische Aktivität die Verhältnisse der Konzentrationen DO/HM als „Normalbereich“ ermittelt und evaluiert werden.

Es wurden folgende Hypothesen geprüft.

1. In einem Kollektiv bestehend aus gesunden, unmedizierten Probanden und medizierten Patienten bei denen der Dextromethorphan-Test klinisch indiziert und durchgeführt worden war, indem sie einmalig Dextromethorphan als *Probe Drug* einnahmen, lassen sich durch Berechnung der Quotienten der Konzentrationen Dextromethorphan zu Dextrorphan im Blut phänotypisch „normale“, „langsame“ und „schnelle“ Metabolisierer von CYP2D6 darstellen. Patienten, die genotypisch oder durch Phänoconversion PM von CYP sind, haben Ratios, die oberhalb des Interquartilbereiches liegen.
2. Polypharmazie führt zu einer Konversion von einem CYP2D6 EM-Phänotyp zu einem PM-Phänotyp.
3. Aus einem Kollektiv von Probanden, die nicht medikamentös behandelt worden sind, lässt sich mit dem Dextromethorphan-Test durch Berechnung der Quotienten der Konzentrationen Dextrorphan zu Hydroxymorphinan im Blut ein Bereich für „normale“, „schnelle“ und „langsame“ CYP3A4-Metabolisierer darstellen.
4. In einem Kollektiv bestehend aus Probanden, die mit Medikamenten behandelt wurden, welche CYP3A4 weder hemmen noch induzieren, findet sich

ein Interquartilbereich der Quotienten Dextrorphan zu Hydroxymorphinan im Blut, der sich von einem Kollektiv, welches medikamentös unbehandelt ist, nicht unterscheidet.

5. In einem Kollektiv bestehend aus Probanden, die mit Medikamenten behandelt wurden, die CYP3A4 hemmen oder induzieren (so genannte *Perpetrator Drugs*), findet man als Ausdruck einer Phänokonversion höhere bzw. niedrigere Quotienten von Dextrorphan zu Hydroxymorphinan als in einem Kollektiv mit „normalem“ CYP3A4-Metabolisierer-Status.

3. Literaturdiskussion

3.1. Arzneistoffmetabolismus und das Cytochrom P450-System

Das CYP-System enthält über 200 Enzyme mit über einem Duzend Familien (Zanger und Schwab, 2013). CYP450-Enzyme kommen sowohl bei Pflanzen als auch bei Tieren vor (Jaquenoud Sirot et al., 2009). Mehr als 50 Enzyme wurden beim Menschen entdeckt, aber nur sieben der beim Menschen nachgewiesenen CYP450-Enzyme, nämlich CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 und CYP3A4, metabolisieren über 90 % aller Medikamente (Guengerich et al., 2005; Guengerich, 1997). Zwei dieser Haupt-Enzyme sind dominant, das sind CYP2D6 und CYP3A4 (Jaquenoud Sirot et al., 2006).

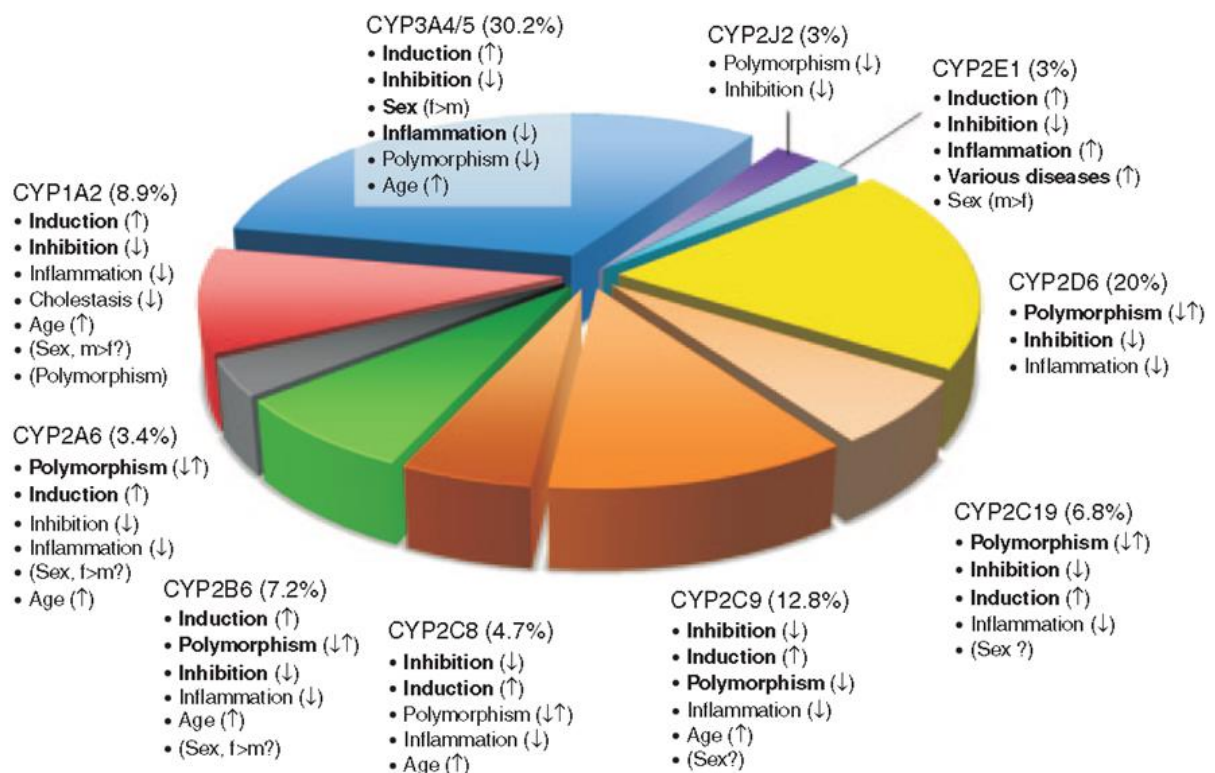


Abb. 1 Beitrag (in %) einzelner Cytochrom P450 (CYP)-Isoformen, die Phase 1-Reaktionen von Arzneistoffen katalysieren und Faktoren, die die enzymatische Aktivität der CYP-Enzyme beeinflussen. Die Angaben wurden (Zanger und Schwab, 2013) aus den Stoffwechselwegen von insgesamt 248 Arzneistoffen, die über CYP-Enzyme abgebaut werden, ermittelt. Wesentliche Faktoren sind durch Fettdruck hervorgehoben. Die Pfeile bedeuten erhöhte (↑), verminderte (↓) sowie erhöhte und verminderte (↑↓) Aktivität).

Quelle: Zanger und Schwab, 2013

Beim Menschen werden Psychopharmaka vor allem in der Leber metabolisiert und nur zu geringen Anteilen extrahepatisch, wie zum Beispiel in der Darmmukosa oder im Gehirn (Lundmark et al., 2000; Meyer et al., 2007; Becquemont et al., 1999; Gervasini et al., 2004). Medikamente metabolisierende Enzyme der Cytochrom P450-Familie sind am Stoffwechsel der meisten Psychopharmaka beteiligt (Shams et al., 2006; Kootstra-Ros et al., 2006; Zanger et al., 2008; de Leon, 2006). Wie in Abbildung 1 zusammenfassend dargestellt, weisen CYP-Isoenzyme eine genetische Vielfalt auf (Zhou, 2009, Part I; Zhou, 2009, Part II; Zhou et al., 2009). Die individuelle genetische Disposition bestimmt, mit welchen Enzymen der Organismus ausgestattet wird, um Medikamente abzubauen (Hiemke et al., 2005).

Der Mensch verfügt über 57 putative, funktionelle CYP-Gene und 58 Pseudogene (Nelson et al., 2004; Milosavljevic et al., 2021; van Westrhenen et al., 2020). Substrat-, Inhibitor- und Induktor-Eigenschaften an CYP-Enzymen zu erfassen, ist heute obligater Bestandteil der Arzneistoffentwicklung. Aus solchen Eigenschaften kann auf Interaktion mit den verschiedenen Isoformen des CYP-Systems geschlossen werden (Hammann et al., 2009).

Die Cytochrom-Enzyme weisen eine hohe katalytische Spezifität für bestimmte Stoffwechselreaktionen sowie eine breite Substratspezifität auf (Jaquenoud Sirot et al., 2006). Die Spezifität ist manchmal konzentrationsabhängig, z. B. bei Haloperidol, das bei geringer Konzentration bevorzugt von CYP2D6, bei höherer Konzentration von CYP3A4 metabolisiert wird (Roh et al., 2001).

Wenn die Häufigkeit einer Allelabweichung mindestens 1% der Bevölkerung beträgt, wird sie als genetischer Polymorphismus bezeichnet (Zanger und Schwab, 2013; Hiemke und Shams, 2013; Hiemke et al., 2018).

Der genetische Polymorphismus Medikamenten verstoffwechselnder Enzyme kann klinisch wichtig sein, da aufgrund erhöhter Plasmakonzentrationen unerwartete, nachteilige Wirkungen oder eine Toxizität bei langsamen Metabolisierern auftreten können, sowie aufgrund subtherapeutischer Plasmakonzentrationen ein Nicht-Ansprechen bei ultraschnellen Metabolizern (Hiemke und Shams, 2013; de Leon et al., 2005).

Die Anzahl der aktiven Allele eines Gens bestimmt, wie weit das Enzym exprimiert wird (Phänotyp) (Zanger und Schwab, 2013).

3.2. Stoffwechselltypen: normale, schnelle und langsame Metabolisierer

Die vielen genetischen Varianten werden üblicherweise in drei verschiedene Stoffwechselltypen unterschieden, nämlich normale (extensive metabolizer, EM), langsame (poor metabolizer, PM), und ultraschnelle (ultrarapid metabolizer, UM) Metabolisierer (Jaquenoud Sirot et al., 2006; Frank et al., 2007). PM mangelt es an funktionellen Allelen. EM sind die Wildtypen mit zwei aktiven Allelen. Bei UM liegt entweder eine Mutation vor wie bei der Variante CYP2C19*17 oder bei CYP2D6 eine Vervielfachung (zwei- bis 13-fach) aktiver Allele, die zu einer erhöhten Aktivität geführt hat (Bergmann et al., 2001). Zusätzlich gibt es intermediäre Metabolisierer (intermediate metabolizer, IM). Ihr Stoffwechsel ist genetisch heterozygot determiniert durch Anwesenheit eines aktiven und eines inaktiven Allels oder ein Allel mit reduzierter Aktivität oder sie haben zwei Allele mit reduzierter Aktivität.

Die Genotypisierung von CYP-Enzymen kann im Einzelfall klinisch nützlich sein (Hiemke et al., 2018):

- Ein Medikament ist ein bevorzugtes Substrat eines polymorphen Enzyms, das in Abhängigkeit von der Medikamentenkonzentration im Körper zu einer breiten interindividuellen Variation führen kann.
- Das Medikament hat einen schmalen therapeutischen Index, PM bergen das Risiko einer Intoxikation aufgrund eines genetisch beeinträchtigten Metabolismus.
- Das Medikament ist ein bevorzugtes Substrat eines polymorphen Enzyms, was das Risiko eines Nicht-Ansprechens für UM birgt wegen ihrer Unfähigkeit, therapeutische Medikamentenspiegelgrenzen zu erreichen.
- Der Patient weist ungewöhnliche Plasmakonzentrationen eines Medikamentes oder seiner Metaboliten auf und es wird erwartet bzw. vermutet, dass genetische Faktoren dafür verantwortlich sind.

CYP-Genotypisierungsmethoden sind inzwischen breit verfügbar. Ihr Nutzen in Relation zu den relativ hohen Kosten für die klinische Anwendung ist allerdings bislang nicht ausreichend belegt (Hiemke et al., 2018).

Wesentliche Vorteile der Genotypisierung sind, dass sie eine charakteristische Eigenschaftswertigkeit (Trait marker) repräsentiert und dass das Ergebnis nicht durch Umwelteinflüsse (z.B. Begleitmedikamente) tangiert wird (Hiemke und Shams, 2013; Hiemke et al., 2018). Sie kann in jeder Situation angefordert werden und das Ergebnis ist lebenslang gültig.

Konzentrationen außerhalb des Referenzbereiches können dem Genpolymorphismus geschuldet sein, der langsame bzw. schnelle Metabolisierer hervorbringt (Hiemke und Shams, 2013). Dosisangleichungen, die auf einer CYP-Genotypisierung basieren, sind besonders für Medikamente bedeutsam, die durch CYP2D6 und CYP2C19 metabolisiert werden (Kirchheiner et al., 2001; Kirchheiner et al., 2005; Sapone et al., 2002; de Leon et al., 2006; Eichelbaum et al., 2006; Eap, 2016).

Für viele Enzyme erklärt allerdings ein klinisch bedeutsamer genetischer Polymorphismus bislang nicht die breite individuelle Aktivitätsvielfalt (Zanger und Schwab, 2013; Maliepaard et al., 2020). Außerdem ist festzustellen, dass auch bei einheitlichem CYP-Genotyp eine hohe Streuung der dosiskorrigierten Plasmakonzentrationen vorliegt. Dies wurde eindrucksvoll für Escitalopram an über 2000 untersuchten Patienten dargestellt (Jukić et al., 2018). Die Konzentrationen von Escitalopram waren in UM und PM von CYP2C19 im Mittel unterschiedlich hoch, überlappten aber in den Gesamtgruppen erheblich. Sie schwankten bei UM von CYP2C19 von 3,4-6,0 nmol/ml/mg und bei PM um 1,5-5,0 nmol/ml/mg. Ein Grund ist die Vielfalt der genetischen Varianten. Jukic und Mitarbeiter schlagen daher am Beispiel von CYP2D6 vor, dass die Gruppe der Genotypen weiter unterteilt werden sollte, um den zu erwartenden Blutspiegel einer Substanz wie Risperidon, Venlafaxin oder Aripiprazol (Substrate von CYP2D6) vorherzusagen (Jukić et al., 2021). Insgesamt ist nach derzeitigem Kenntnisstand festzustellen, dass mit der Genotypisierung von CYP2D6 und CYP2C19 für Psychopharmaka nur eine grobe Vorhersage des zu erwartenden Wirkspiegels bei einer bestimmten Dosis möglich ist.

3.3. Phänotypisierung durch Therapeutisches Drug Monitoring

Ein lange etabliertes Hilfsmittel zur Dosisanpassung des verordneten Medikamentes an die individuellen Merkmale eines Patienten ist das TDM. Dabei spielt die Messung der Wirkstoffkonzentration im Blut des individuellen Patienten eine wesentliche Rolle. Für den verabreichten Arzneistoff eines individuellen Patienten erfolgt durch TDM eine Phänotypisierung des Metabolismus (Hiemke et al., 2018).

In Anbetracht der variablen Plasmakonzentrationen, die sich bei einer verabreichten Dosis ergeben können, und der Vielfalt klinischer Effekte, die von Therapieversagen bis Intoxikation reichen, scheint es plausibel, dass zumindest die pharmakokinetische Vielfalt durch Messung der Medikamentenkonzentration im Plasma reduziert wird, um die Dosis zu finden, welche benötigt wird, um den therapeutischen Referenzbereich für den individuellen Patienten zu erhalten (Hiemke und Shams, 2013).

Die Bedeutung pharmakogenetischer Faktoren für die Pharmakokinetik und -dynamik psychotroper Medikamente ist in zunehmendem Maße erkannt (de Leon J, 2006; Evans und Relling, 1999; Mrazek, 2010). Die Vorteile von TDM bezüglich der Optimierung der Psychopharmakotherapie kann durch Genotypisierung von CYP-Enzymen verbessert werden (Hiemke und Shams, 2013).

TDM wurde in der Psychiatrie in den 60er und 70er Jahren eingeführt (Hammer und Brodier, 1967; Asberg et al., 1971). Es basiert auf der Hypothese, dass die Konzentration eines Medikamentes im Blut (Plasma oder Serum) die Konzentration am Zielort besser widerspiegelt als die verabreichte Dosis (Jaquenoud Sirot et al., 2006). TDM geht also davon aus, dass ein Zusammenhang zwischen der Plasmakonzentration und klinischem Effekt (therapeutische Verbesserung, Nebeneffekte, nachteilige Effekte) besteht (Hiemke et al., 2018; Hiemke et al., 2005; Jaquenoud Sirot et al., 2006).

Untersucht wird beim TDM die Funktion metabolisierender Enzyme v. a. die der CYP450-Familie und die Auswirkungen der pharmakokinetischen Wechselwirkungen (eines Medikamentes A auf ein Medikament B), auch wenn es sich nicht um eine direkte Messung der Medikamentenkonzentration im Zielbereich handelt (Jaquenoud Sirot et al., 2006).

2004 wurden die ersten einvernehmlichen Leitlinien für das TDM bei pharmakologischen Wirkstoffen durch die interdisziplinäre TDM-Gruppe der „Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie“ (AGNP) festgelegt. Die TDM-Gruppe der AGNP ist eine interdisziplinäre Expertengruppe, bestehend aus Psychiatern, Chemikern, klinischen Biochemikern und klinischen Pharmakologen (Baumann et al., 2004). Die Leitlinien wurden 2011 und 2018 aktualisiert (Hiemke et al., 2011; Hiemke et al., 2018). Sie beinhalten Informationen über Indikationen für das TDM, den Grad der Empfehlung, praktische Leitlinien für den korrekten Gebrauch, Bezugsplasmaspiegel für die therapeutische Breite und dosisabhängige Spiegel bei stabilen Bedingungen (Jaquenoud Sirot et al., 2006). Basierend auf empirischen Belegen wurden in den Leitlinien 2004 fünf Stufen an Empfehlungen definiert, um TDM für 65 psychotrope Medikamente anzuwenden. Diese Definitionen wurden 2011 überarbeitet und abstuftend auf vier Empfehlungsstufen reduziert, die von „streng empfohlen“ bis „möglicherweise nützlich/sinnvoll/brauchbar“ reichen. Die Leitlinien sollten helfen, die Psychopharmakotherapie individualisiert zu verbessern (insbesondere im Falle pharmakokinetischer Probleme) (Hiemke et al., 2018).

TDM setzt voraus, dass es einen Plasmakonzentrationsbereich des Medikamentes gibt, der durch eine maximale Effektivität und eine maximale Sicherheit charakterisiert ist, der so genannte therapeutische Referenzbereich, oft bezeichnet als „therapeutisches Fenster“. Dieser therapeutische Referenzbereich ist ein orientierender, populationsbasierter Bereich, der nicht notwendigerweise bei allen Patienten anwendbar ist. Individuelle Patienten können ein optimales Ansprechen unter einer Medikamentenkonzentration zeigen, die vom therapeutischen Referenzbereich abweicht (Hiemke et al., 2018). Wenn die Dosis zu einer *steady state* Plasmakonzentration innerhalb des therapeutischen Referenzbereiches führt, ist die Wahrscheinlichkeit für eine klinische Verbesserung hoch (Hiemke und Shams, 2013). Zu niedrige oder zu hohe Medikamentenkonzentrationen können zu einem unzureichenden Ansprechen oder zu nachteiligen Reaktionen führen.

Die Bestimmung eines therapeutischen Referenzbereiches erfordert die Festlegung einer unteren und einer oberen Grenze therapeutisch wirksamer und tolerierbarer Medikamentenkonzentration im Blut. Eine allgemein akzeptierte Methode zur Kalkulation dieser Grenzen existiert und methodische Einschränkungen wie Placebo-

Ansprechen oder Therapieresistenz müssen berücksichtigt werden (Aronson und Ferner, 2016; Eggart V et al., 2011; Preskorn, 2014). Wann immer es möglich ist, sollte die Untergrenze eines Medikamentenreferenzbereiches auf Studien der Beziehung zwischen einer Medikamenten-Plasma-Konzentration und der klinischen Effektivität basieren. Unterhalb dieser Grenze ist der therapeutische Effekt zu einem Placebo nicht signifikant unterschiedlich. Die Obergrenze wird durch das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) definiert (Hiemke et al., 2011). Für die meisten UAW (Typ A-Nebenwirkungen) wird angenommen, dass sie eine Folge von Dosis und Medikamentenkonzentration im Körper sind (Jaquenoud Sirot et al., 2006). Die Festlegung eines oberen Schwellenwertes, über dem die Toleranz reduziert ist oder das Risiko einer Intoxikation steigt, ist schwieriger als die Bestimmung eines unteren Schwellenwertes, besonders für Medikamente mit einem breiten therapeutischen Index wie selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI). Für die meisten psychotropen Medikamente sind Plasmakonzentrationen mit einem erhöhten Risiko für eine Toxizität normalerweise viel höher als der obere Schwellenwert des therapeutischen Referenzbereiches (Hiemke et al., 2011). Plasmakonzentrationen, die außerhalb des therapeutischen Bereiches liegen, können durch zu niedrige oder zu hohe Dosen verursacht sein (Hiemke und Shams, 2013). Deshalb ist nicht nur wichtig, den therapeutischen Referenzbereich zu betrachten, sondern auch den dosisbezogenen Referenzbereich (Hiemke et al., 2018). Ungewöhnliche Werte können pharmakokinetische Besonderheiten, aber auch Probleme, wie eine geringe Compliance anzeigen.

Studien, die auf Beziehungen zwischen Plasmakonzentration und klinischer Verbesserung basieren, haben dieses Konzept seit den 60er Jahren für Lithium, trizyklische Antidepressiva und klassische Antipsychotika unterstützt (Baumann et al., 2004). TDM wird weiterhin in der klinischen Praxis auch für stimmungsstabilisierende Medikamente verwendet, für Lithium ist es sogar obligat. Anxiolytika, Sedativa und Antidementiva, Medikamente zur Behandlung von Substanz-/Drogenabusus und andere psychotrope Medikamente sind ebenfalls Kandidaten für TDM (Hiemke et al., 2011).

Für eine Vielzahl an psychoaktiven Medikamenten tragen Metaboliten aktiv am allumfassenden Effekt der Ursprungskomponente (Substrat/Medikament) bei (Hiemke et al., 2011). Die Analyse pharmakokinetisch inaktiver Metaboliten kann

hilfreiche Informationen über den Metabolisationsstatus des Patienten oder die Compliance liefern (Caccia und Garattini, 1992; Rudorfer und Potter, 1997). Metaboliten sollten mit überwacht werden wann immer es möglich ist und nicht nur, wenn sie pharmakologisch aktiv sind (Hiemke und Shams, 2013).

Selektive und sensitive analytische Methoden zur quantitativen Auswertung von Medikamenten und ihren Metaboliten (Analyten) sind für den erfolgreichen Beitrag des TDM essentiell (Hiemke et al., 2011).

Der Hauptgrund TDM zur Lenkung der Psychopharmakotherapie anzuwenden, ist die erhebliche interindividuelle Varianz bei den pharmakokinetischen Patienteneigenschaften (Preskorn, 2008; Preskorn et al., 1993).

Eine signifikante Zahl von Patienten spricht nicht oder nur unzureichend auf die Psychopharmaka in den empfohlenen Dosen an (Hirschfeld et al., 2002).

Aufgabe des TDM ist die Steigerung der optimalen therapeutischen Wirkung, die Optimierung der Pharmakotherapie sowie die Minimierung von UAW (Jaquenoud Sirot et al., 2006). Die Mehrheit der UAW steht im Zusammenhang mit der Dosis (Classen et al., 1991; von Euler et al., 2006; Green et al., 2000; Lapeyre-Mestre et al., 1997), sodass Plasmamessungen eventuell auftretende UAW vermeiden können (Jaquenoud Sirot et al., 2006).

Typische Indikationen für die Messung von Plasmakonzentrationen psychoaktiver Medikamente:

- Dosisoptimierung nach initialer Verordnung oder nach Dosiswechsel
- Medikamente, für die TDM aus Sicherheitsgründen obligat ist (z. B. Lithium)
- Erwartetes vollständiges oder partielles Nicht-Ansprechen der Medikation
- Mangelnde klinische Besserung unter vorgeschlagener Dosis
- Nebenwirkungen und klinische Verbesserung unter empfohlener Dosis
- Kombinationsbehandlung mit einem Medikament, das für sein Interaktionspotential bekannt ist oder für vermutete Medikamenteninteraktionen
- TDM in Pharmakovigilanzprogrammen
- Rückfallprävention unter Erhaltungsdosis
- Rückfallprävention unter individuell optimalem Plasmaspiegel
- Genetische Besonderheiten beim Medikamentenmetabolismus (genetischer Mangel, genetische Vielfalt)
- Schwangere oder Stillende

- Kinder oder Heranwachsende
- Ältere Patienten (> 65 Jahre)
- Individuen mit geistiger Behinderung
- Patienten mit pharmakokinetisch relevanten Komorbiditäten (Leber- oder Niereninsuffizienz, kardiovaskuläre Erkrankungen)
- Forensische Patienten
- Probleme, die bei einem Wechsel vom Originalpräparat zum Generikum und umgekehrt auftreten (Hiemke et al., 2018)
- Vermeiden von Intoxikationen wie bei trizyklischen Antidepressiva mit engem therapeutischen Fenster (Hiemke und Shams, 2013)
- Pharmakoüberwachung von Typ A-Nebenwirkungen (Jaquenoud Sirot et al., 2006), welche dosis- bzw. plasmaspiegelabhängig sind (> 80% der Nebenwirkungen, Therapie: Dosisreduktion)
 - Ursachen:
 1. zu hohe Dosis
 2. normale Dosis, Medikament wird zu langsam abgebaut oder ausgeschieden; Plasmaspiegel ist erhöht
 3. normaler Plasmaspiegel, aber sehr sensible Reaktion des Patienten
 4. pharmakokinetische Wechselwirkungen
- Kontrolle der Compliance (Jaquenoud Sirot et al., 2006)

Unsichere Medikamentenadhärenz, suboptimale Verträglichkeit, Nicht-Ansprechen auf die therapeutische Dosis oder pharmakokinetische Wechselwirkungen sind typische Situationen, bei denen die Messung der Medikamentenkonzentration hilfreich ist (Hiemke et al., 2011). Für spezielle Patientengruppen wie Schwangere oder Stillende, Kinder oder Heranwachsende (Anderson, 2005; Anderson und Lynn, 2009; Klampfl et al., 2010; Egberts KM et al., 2022; Egberts K et al., 2021) oder Ältere, besonders Patienten über 75 Jahre (Klotz, 2009), ist TDM am meisten empfohlen (Hiemke et al., 2018).

Bei absolut gleicher Dosis kann eine mehr als 20-fache interindividuelle Vielfalt bezüglich der Medikamenten-steady-state-Konzentration im Körper resultieren, da sich die Patienten entsprechend Absorptionsfähigkeit, Verteilung, Stoffwechsel und

Ausscheidung, gleichzeitig auch in Erkrankung, Alter, Komedikation oder genetischen Eigenschaften unterscheiden (Bengtsson, 2004; Brøsen, 1996; Hiemke, 2008; Jaquenoud Sirot et al., 2009; Jaquenoud Sirot et al., 2006; Klotz, 2009), ebenso im Geschlecht (Hiemke und Shams, 2013). Die Enzymaktivität kann mit dem Alter abnehmen (Klotz, 2009) und durch renale und hepatische Erkrankungen verändert werden (Hiemke et al., 2011).

Bei jüngeren Kindern wird, wie in einigen Studien nachgewiesen wurde, oft eine höher Dosis durch einen gesteigerten Abbau von Pharmaka benötigt (Ferrari et al., 2003; Gatti et al., 2003). Bei älteren Patienten ist der Abbau von Medikamenten bei Leber- und Niereninsuffizienz gemindert (Pollock, 2005; Cotreau et al., 2005), außerdem ist die therapeutische Breite durch eine erhöhte Sensitivität oft geringer (Byerly et al., 2001). Bezüglich der Geschlechtsunterschiede spielen Körperbau, hormonelle Schwankungen, Diäten, Umwelt- und kulturelle Faktoren eine Rolle (Seemann, 2004), wobei der Plasmaspiegel bei Männern tendenziell niedriger ist (Jaquenoud Sirot et al., 2006).

Eine andere Problematik der Psychopharmakotherapie, die vom TDM profitiert, ist die Kontrolle der Patientencompliance (Haen, 2011; Lundmark et al., 2000; Simmons et al., 1985; Vuille et al., 1991).

Der Nutzen von TDM hängt von der klinischen Situation und der verabreichten Medikation ab. Im Falle von Nicht-Ansprechen oder bei Unverträglichkeit sind Plasmakonzentrationsmessungen für alle Medikamente und Patientengruppen sinnvoll (Hiemke et al., 2011).

TDM vermittelt dem verschreibenden Arzt, ob die Medikamentenkonzentration im Körper ausreichend für die erwartete klinische Wirkung ist. Wenn die klinische Verbesserung unter der empfohlenen Dosis unzureichend ist und das Medikament gut toleriert wird, kann TDM klären, ob die Medikamentenkonzentration zu niedrig ist und ob es sinnvoll ist, die Dosis zu erhöhen. Wenn nachteilige Wirkungen mit der klinischen Verbesserung unter der empfohlenen Dosis assoziiert sind, kann die Messung der Plasmakonzentration klären, ob die Nebenwirkungen mit übermäßig hohen Medikamentenspiegeln im Blut zusammenhängen und ob die Dosis gesenkt werden sollte. (Hiemke et al., 2011).

Die möglichen Vorteile des TDM zur Optimierung der Pharmakotherapie können nur erzielt werden, wenn die Methode adäquat in die klinischen Behandlungsprozesse integriert ist (Hiemke et al., 2011).

Bei Langzeitbehandlungen kann TDM Rückfälle und Rehospitalisierungen vorbeugen (Hiemke und Shams, 2013). Entscheidende Vorteile des TDM sind, dass Patienten, bei denen TDM angewendet wird, früher aus der Klinik entlassen werden und ihre Arbeit früher wieder aufnehmen können als solche, die empirisch untersucht wurden. Es lässt sich ebenfalls die Medikamentendosis verringern und so auch die Medikamentenkosten senken, vor allem können durch eine Verminderung von Rückfällen Kosten reduziert werden (Hiemke et al., 2005). Für Clozapin wurde z.B. festgestellt, dass bei remittierten Patienten der Abfall des Blutspiegels um über 40% mit einem Rückfall assoziiert war (Gaertner et al., 2001).

Rückfallprävention ist das Hauptziel der Erhaltungsbehandlung. Die Reduktion der Rückfallraten durch TDM ist sehr kosteneffizient, da Rückfälle zur Hospitalisierung führen können (Kootstra-Ros et al., 2006). Ein Tag im Krankenhaus ist vier bis 16 Mal so teuer wie eine einzige Medikamentenkonzentrationsmessung im Labor (Hiemke et al., 2011). Daher hat TDM das mögliche und bei weitem nicht ausgeschöpfte Potential, die Kosteneffektivität der Psychopharmakotherapie zu verbessern (Preskorn und Fast, 1991; Touw et al., 2005).

Schließlich kann die Psychopharmakotherapie durch die Identifikation der „individuellen therapeutischen Konzentration“ des Patienten am besten durchgeführt werden (Hiemke et al., 2011). Um Probleme des Nicht-Ansprechens oder nachteilige Wirkungen zu bewältigen, ist es hilfreich, die pharmakokinetischen Besonderheiten der individuellen Patienten zu kontrollieren und die Medikamentenkonzentration zu optimieren (Hiemke und Shams, 2013).

Insgesamt ist festzustellen, dass TDM ein wichtiges Instrument für die individualisierte Therapie ist. Durch die Messung des Plasmaspiegels des verordneten Medikamentes wird der individuelle metabolische Phänotyp erfasst. Blutspiegelmessungen werden allerdings bis auf wenige Indikationen erst angefordert, wenn Steady-State eingetreten ist. Dies ist für die meisten Psychopharmaka nach etwa einer Woche eingestellt.

Eine Dosisoptimierung kann daher mit TDM erst nach dieser Zeit erfolgen und durchaus langwierig sein, wenn allmählich aufdosiert werden muss.

3.4. *Probe drug*-Assays und Phänotypisierung

Beschleunigen kann man die Dosisfindung vor der Verabreichung eines Medikamentes, indem man den individuellen metabolischen Phänotyp bestimmt, um individuelle pharmakokinetische Merkmale zu erheben, mit denen man die optimale Zieldosis eines Arzneistoffes für den individuellen Patienten berechnet. Ein solches Verfahren ist der so genannte *Probe drug*-Assay (Frank et al., 2007; Baumann et al., 2021). Er wird mit *Probe drugs* (Testmedikamenten) durchgeführt, die bevorzugt über ein einziges metabolisierendes Enzym abgebaut werden. Die Testmedikamente werden in pharmakologisch möglichst schwach wirksamen Dosen appliziert. Die Bildung der Metabolite ist dann ein Maß für die *in vivo*-Aktivität des abbauenden Enzyms. Geeignete und etablierte Test- oder Indexsubstrate (*Probe drugs*) sind Koffein für CYP1A2, Omeprazol für CYP2C19, Dextromethorphan für CYP2D6 oder Midazolam für CYP3A4/5 (Liu et al., 2009; Tanaka et al., 2003). Der *Probe drug* Assay misst die metabolische Situation des Patienten im Moment des Tests und ermöglicht, dessen Abbau zu verfolgen (Fuhr et al., 2007; Jaquenoud Sirot et al., 2006). Die Messung kann durch Umweltfaktoren wie Rauchen oder Comedikamente (Hiemke und Shams, 2013; Faber et al., 2005; Skogh et al., 1999; Zullino et al., 2002) oder Comorbiditäten wie Lebererkrankungen beeinflusst werden (Hiemke und Shams, 2013). Dies bedeutet andererseits, dass man mit dem *Probe drug* - Assay Veränderungen im Arzneistoffwechsel - eine Phänotypkonversion - erfassen kann (Shah und Smith, 2015). Nach Preskorn und Mitarbeitern ist die Rate der Individuen, die phänotypisch PM von CYP2D6 sind, siebenfach häufiger durch Phänotypkonversion bedingt als durch eine genetische Veränderung (Preskorn et al., 2013). *Probe Drug*-Assays sind auch hilfreich, um das Hemmungs- oder Induktionspotential von Stoffen mit unbekannter Aktivität zu charakterisieren (Hiemke und Shams, 2013). Sie sind in der Medikamentenentwicklung gut etabliert, um das Interaktionspotential von Medikamenten *in vivo* zu charakterisieren. Verwendet werden *Probe drug-Cocktails*, d.h. Lösungen mit mehreren *Probe drugs*. Somit lässt sich in einer Untersuchung das Hemm- und Induktionspotential eines Arzneistoffes für bis zu neun CYP-Enzyme

darstellen (Kahma et al., 2021). Die Analyse der Konzentrationen im Blut erfolgt allerdings mit aufwändigen chromatographischen Methoden, zu aufwändig für die klinisch-chemische Routine und die Therapieoptimierung.

3.5. Phänotypisierung von CYP3A4

Die quantitativ wichtigsten CYP-Enzyme des Stoffwechsels von Psychopharmaka sind CYP2D6 und CYP3A4. CYP2D6 ist bezüglich seiner genetischen Vielfalt umfassend untersucht (Koopmans et al., 2021).

CYP3A beinhaltet vier separate Gene, die für diese Variante kodiert sind, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7 und CYP3A43. Die letzte Variante ist nicht am Metabolismus psychoaktiver Medikamente beteiligt. Diese Isoenzyme sind verantwortlich für 60% der gesamten CYP-Aktivität in der Leber (Durchschnittlich 29%) (Martignoni et al., 2006; Dantz, 2009). CYP3A4/5 sind dominante Enzyme und spielen eine große Rolle im Darm und in der Leber. Sie weisen allerdings nur eine geringe Substratspezifität auf (Jaquenoud Sirot et al., 2006). CYP3A4 wird ebenfalls in der intestinalen Mukosa exprimiert. Beim Erwachsenen ist CYP3A4 das vorrangige Enzym. Das Enzym spielt eine bedeutende Rolle im *first pass*-Metabolismus und bestimmt die Bioverfügbarkeit vieler psychoaktiver Medikamente (Martignoni et al., 2006; Dantz, 2009). Da CYP3A4 das häufigste Ziel für pharmakokinetische Medikamenten-Medikamenten-Interaktionen ist, ist es wünschenswert, CYP3A4-basierte Medikamenten-Medikamenten-Interaktionen von *in vitro*-Daten vorhersagen zu können (Fahmi et al., 2009). Aufgrund der Neigung von CYP3A4 zu aggregieren, ist es schwierig, die Medikamentenbindung zu diesem Protein in Lösung und an Oberflächen zu studieren (Das et al, 2009).

CYP3A4 zeigt deutliche Unterschiede in seiner Expression (Kollroser et al., 2002). Seine Aktivität variiert zwischen den einzelnen Individuen einerseits durch genetische Varianten, vor allem aber durch individuelle Herauf- oder Herunterregulation der Expression. Einige funktionelle Polymorphismen wurden entdeckt, jedoch ist ihre Beteiligung an der CYP3A-Aktivität niedrig (Kuehl et al., 2001; Dai et al., 2001; Eap et al., 2004). Wichtiger als die genetische Regulation ist die epigenetische Regulation von CYP3A4. Es gibt mehr als 20 gängige Arzneistoffe, vor allem Antibiotika wie

Erythromycin, Ritonavir oder Voriconazol, die CYP3A4 potent hemmen und Arzneistoffe wie Carbamazepin oder Rifampicin, die CYP3A4 induzieren, indem sie die Proteinsynthese stimulieren (Yu et al., 2018). Ein potenter Induktor ist Hyperforin, ein Inhaltsstoff von Johanniskraut, welches durch Induktion von CYP3A4 die Wirkspiegel von Arzneistoffen wie Quetiapin, welches bevorzugt durch CYP3A4 abgebaut wird, senkt und im Fall von Quetiapin zum Wirkverlust führen kann (Rahimi und Abdollahi, 2012). Dies ist besonders tückisch, weil Johanniskraut als Selbstmedikation verfügbar ist.

CYP3A5 liegt nur bei 15% der Kaukasier vor, die meisten sind PM von CYP3A5 (Martignoni et al., 2006; Dantz, 2009). Bei Asiaten sind 70% PM und bei Afrikanern 50% (Martignoni et al., 2006; Dantz, 2009).

Das Isoenzym CYP3A7 ist pränatal das dominierende CYP3-Isoenzym und postnatal ohne Bedeutung. CYP3A4 ist am Stoffwechsel von Cholesterol, Steroiden und Lipiden beteiligt. Für die Metabolisierung von Xenobiotika scheint es nicht bedeutsam zu sein (Krusekopf et al., 2003).

3.6. Der Dextromethorphan-Test zur Phänotypisierung von CYP2D6 und CYP3A4

Dextromethorphan ist ein Agonist am Opioid-Rezeptor und wird normalerweise zur Behandlung von Husten und Schmerzen eingesetzt (Frank et al., 2007).

DM ist eines der am weitest verbreiteten Nicht-Opioidalen Antitussiva (Härtter et al., 1996). Es ist ein gut bekanntes Probe-Drug des hepatischen Enzyms CYP2D6 (Schmid et al., 1985) und weist bei niedrigen Dosen unwesentliche pharmakologische Effekte auf (Härtter et al., 1996). Es ist als Testmedikament zur Charakterisierung der individuellen Aktivität von CYP2D6 geeignet (Härtter et al., 1996). Wegen seiner Sicherheit, seiner großen Verfügbarkeit und sehr guten Verträglichkeit ist es vorteilhaft gegenüber anderen Testsubstraten (Chládek et al., 1999). Es gilt derzeit als das beste Testmedikament, um die CYP2D6-Aktivität in einer Vielfaltigkeit von Körperflüssigkeiten zu ermitteln (Frank et al., 2007).

Es werden nur sehr geringe Dosen benötigt, d. h. einmalig 30 mg sind bereits ausreichend (Streetman et al., 1999), unter denen beim Erwachsenen so gut wie keine pharmakologische Wirkung erwartet wird (Frank et al., 2007). Beim Menschen wird Dextromethorphan durch O- und/oder N-Demethylierung zu Dextrorphan, Methoxymorphinan und Hydroxymorphinan metabolisiert (Gorski et al., 1994).

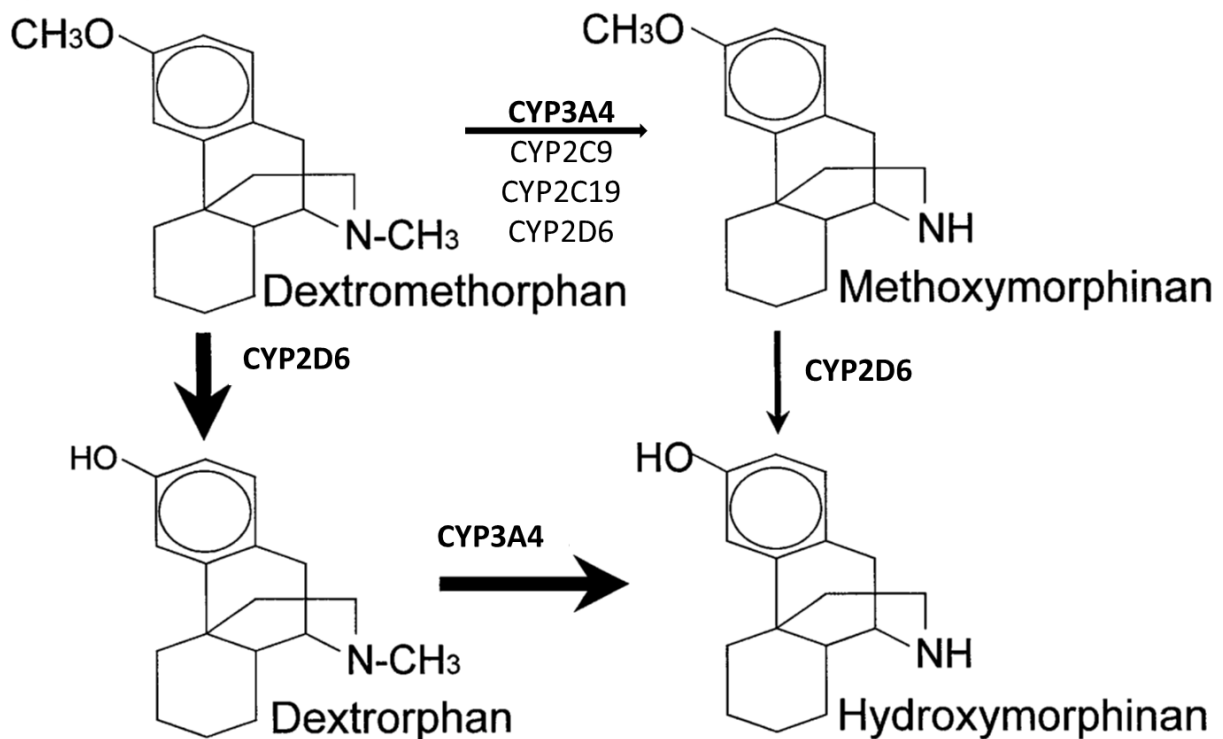


Abb. 2 Metabolisierung von Dextromethorphan und den Cytochrom P450 Isoenzymen, die die O- und N-Demethylierung katalysieren (modifiziert nach Köhler et al., 1997). CYP2D6 ist das Hauptenzym, das die Hydroxylierung katalysiert, CYP3A4 ist für die Bildung von Hydroxymorphinan zuständig. An der Bildung von Methoxymorphinan sind insbesondere bei niedrigen Konzentrationen neben CYP3A4 auch CYP2D6, CYP2C9 und CYP2C19 beteiligt (von Moltke et al., 1998).

Die O-Demethylierung von Dextromethorphan zu Dextrorphan wird fast ausschließlich von CYP2D6 katalysiert (Kerry et al., 1994). Die Menge CYP2D6 ist bei dieser Reaktion geschwindigkeitsbestimmend (Jacqz-Algrain et al., 1993). Dextrorphan wird in der Phase 2 der Arzneistoffmetabolisierung glucuronidiert und über die Niere ausgeschieden (Lutz et al., 2004; Rostami-Hodjegan et al., 1999). Dextrorphan wird so gut wie ausschließlich durch CYP3A4 zu 3-Hydroxymorphinan (HM) N-demethyliert (Frank et al., 2007; Kerry et al., 1994; Bochner et al., 1994). Hydroxymorphinan wird mit Glucuronsäure konjugiert und über die Niere ausgeschieden (Frank et al., 2007; Lutz et al., 2004; Rostami-Hodjegan et al., 1999).

Dextromethorphan wird in geringem Umfang über eine N-Demethylierung durch CYP3A4 und nachgeordnet durch CYP2C9 und CYP2C19 zu 3-Methoxymorphin (3-MM) verstoffwechselt (Yu et al., 2001; Yu und Haining, 2001; Jacqz-Aigrain et al., 1993; Gorski et al., 1994). CYP2C9 und CYP2C19 sind insbesondere bei niedrigen Konzentrationen aktiv (von Moltke et al., 1998). 3-MM wird mit Hilfe von CYP2D6 zu 3-Hydroxymorphinan metabolisiert und glucuronidiert sowie renal eliminiert. In Hepatozyten von EM ist Dextrorphan das Hauptstoffwechselprodukt (Frank et al., 2007).

Als Index der *in vivo*-Aktivität der am Abbau von Dextromethorphan beteiligten CYP-Enzyme werden die metabolischen Ratios (Verhältnisse) der molaren Konzentrationen von Muttersubstanz zu Metabolit errechnet (Köhler et al., 1997). Die Ratios korrelieren invers mit der *in vivo*-Aktivität der Enzyme. Die Aktivität von CYP2D6 wird durch die Ratio der Konzentrationen Dextromethorphan zu Dextrorphan abgebildet, die von CYP3A4 durch die Ratio der Konzentrationen Dextrorphan zu Hydroxymorphinan. Die Ratio DM zu MM ist auch ein Indikator für die Aktivität von CYP3A4, eignet sich aber wegen der Mitbeteiligung von CYP2C9 und CYP2C19 weniger gut für die selektive Erfassung der Aktivität von CYP3A4. Wegen der niedrigen Bildungsrate von MM ist es häufig auch nicht möglich, Methoxymorphinan zu quantifizieren. Oftmals liegen die Konzentrationen unterhalb der Quantifizierungsgrenze (5 ng/mL). Für CYP2D6 kann über den Test festgestellt werden, ob ein Proband PM oder EM von CYP2D6 ist (Köhler et al., 1997; Suenderhauf et al., 2020). Für einen PM-Status wurde mit Probanden, die genotypisiert und als PM, EM oder IM identifiziert worden waren, ein Schwellenwert (Antimode) von 0,126 ermittelt (Köhler et al., 1997). Er ist wie der anderer Untersucher, basiert allerdings nur auf 36 Probanden. Untersuchungen an einem größeren Kollektiv wurden nicht angestellt. Auf der Basis der von Köhler und Mitarbeitern (1997) mitgeteilten Ratio werden seitdem Probanden mit einer DM/DO Ratio $\geq 0,126$ phänotypisch als PM bzw. langsame Metabolisierer von CYP2D6 und Probanden mit einem niedrigeren Wert als EM bzw. normale Metabolisierer von CYP2D6 eingeordnet. Ein PM-Status kann durch den Genotyp (kein aktives Allel) entstehen, aber auch durch Phänoconversion, nämlich durch eine Medikation mit einem Pharmakon, das CYP2D6 hemmt. Paroxetin, Fluoxetin, Melperon oder Chinidin sind starke CYP2D6-Hemmer, die einen PM-Status induzieren (Benkert und Hippus, 2021; siehe auch www.psiac.de). Dies fanden auch Köhler und Mitarbeiter

(1997) in ihrem Kollektiv von 14 unmedizierten Kontrollpersonen und 22 medizierten Patienten. Das Kontrollkollektiv der gesunden Probanden bestand genotypisch aus neun EM und fünf PM, das Patientenkollektiv aus 12 EM mit zwei aktiven Allelen, acht IM mit jeweils einem aktiven Allel und zwei PM ohne aktives Allel. Durch die Einnahme von Paroxetin wurden zwei EM-Genotypen der Patientengruppe zu PM-Phänotypen, ebenso ein IM-Genotyp, der mit Amitriptylin und Metoprolol behandelt wurde, dies sind Beispiele für eine Phänotypkonversion.

3.7. Referenzbereiche und Schwellenwerte für normale, langsame und schnelle Metabolisierer von CYP2D6 und CYP3A4

Um einen Test wie den Dextromethorphan-Test zur Phänotypisierung in der klinischen Routine anzuwenden, ist es notwendig, Referenzwerte für die Festlegung des Phänotyps zu haben. Wie oben dargestellt, basierte der von Köhler und Mitarbeitern (1997) erhobene Antimode von 0,126 zur Unterscheidung von EM und PM von CYP2D6 auf 36 Probanden, die phänotypisiert und genotypisiert worden waren. Für einen UM-Status wurde kein Antimode für den Dextromethorphan-Test bestimmt, da das Kollektiv keinen UM-Genotyp enthielt. Aufgrund der geringen Fallzahl ist zu fordern, dass überprüft werden muss, ob sich der als vorläufig zu bezeichnende Antimode-Wert an einem größeren Referenzkollektiv bestätigen lässt. In der klinischen Chemie wird dazu in der Regel ein möglichst großes Referenzkollektiv (über 100 Individuen) untersucht. Es ist dann meist üblich, den Bereich Mittelwert plus minus zwei Standardabweichungen als Referenzbereich für eine Normalpopulation festzulegen. Ein solches Intervall ist für die Unterscheidung von „normalen“ und „abnormalen“ Metabolisierern jedoch viel zu weit. Mit einem Intervall von zwei Standardabweichungen werden 95% der Population erfasst. Für den Arzneimittelmetabolismus ist jedoch bei bis zu 50% der Individuen mit genetischen oder epigenetischen Besonderheiten zu rechnen. Bei einem Referenzintervall mit zwei Standardabweichungen würden deshalb viele abnorme Metabolisierer im Normalkollektiv enthalten sein.

Daher hat die TDM-Gruppe der Arbeitsgemeinschaft für Neuropharmakologie und Pharmakopsychiatrie in ihren Konsensusleitlinien vorgeschlagen, für die Ermittlung eines therapeutischen Referenzbereiches den Mittelwert der

Medikamentenkonzentration plus/minus **eine** Standardabweichung zu berechnen, der bei therapeutisch empfohlenen Dosen bei Respondern gefunden wird (Hiemke et al., 2018). Ein solcher Bereich erfasst 68% der Gesamtpopulation. Mittelwert plus/minus Standardabweichung setzt jedoch eine Normalverteilung voraus. Diese ist bei Metabolisierern nicht gegeben. Bei der Erfassung von therapeutischen Referenzbereichen für TDM hat sich gezeigt, dass die Interquartilbereiche (Q1 bis Q3) der Medikamentenkonzentrationen im Blut, die bei therapeutischen Dosen eingestellt werden, sehr gut mit evaluierten Referenzbereichen übereinstimmen. Für 13 Antidepressiva und Antipsychotika mit gut evaluierten therapeutischen Referenzbereichen wurde festgestellt, dass die Interquartilbereiche mit den therapeutischen Referenzbereichen weitgehend übereinstimmten (Hiemke, 2019). Eine Berechnung der Interquartilbereiche erscheint auch für die Dextromethorphan-basierte Phänotypisierung ein Weg zu sein, um „Normalwerte“ von CYP2D6 und CYP3A4 zu ermitteln. Wie plausibel dies ist, sollte mit der vorliegenden Arbeit und einer retrospektiven Analyse von Dextromethorphan-Tests ermittelt und überprüft werden.

4. Material und Methoden

4.1. Probanden

Im Neurochemischen Labor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Mainz wurden zwischen Dezember 1996 und August 2006 Dextromethorphan-Tests zur Bestimmung des CYP2D6-Phänotyps bzw. zur Abklärung von metabolischen Besonderheiten angefordert. Die Tests wurden alle in Verbindung mit TDM-Untersuchungen durchgeführt, weshalb die meisten Probanden mediziert waren. Analysiert wurden Daten, die über einen Zeitraum von insgesamt 9 Jahren und 8 Monaten erhoben worden sind. Innerhalb dieses großen Zeitraums konnten eine ausreichende Anzahl von Blutspiegelmessungen unter klinisch naturalistischen Bedingungen mit verschiedenen Medikamenten und Komedikamenten erfasst werden.

Die Einverständniserklärungen der Probanden für die Untersuchung liegen in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Mainz der Johannes Gutenberg-Universität Mainz vor.

4.2. Dextromethorphan-Tests

Im Rahmen der Tests erhielt jeder Proband einmalig 40 mg (20 ml) einer oralen Dosis des Antitussivums Dextromethorphan als Testmedikament, entweder eine Eigenherstellung der Apotheke der Universitätsmedizin oder Neo Tussan®Hustensaft. Die Einnahme war unabhängig von den Mahlzeiten.

4.3. Blutentnahme

Exakt eine Stunde nach Verabreichung des Testmedikamentes erfolgte eine venöse Entnahme von 5-10 ml Vollblut in einer Serummonovette (weiß, ohne Zusätze). Bei Verwendung von Neo Tussan®Hustensaft erfolgte wegen der Retardierung des Arzneistoffs die Blutentnahme 2 Stunden nach Einnahme des Testmedikamentes.

4.4. Probengewinnung und Versand

Das Blut wurde zur Gewinnung von Serum abzentrifugiert. Falls die Analysen nicht am gleichen Tag durchgeführt wurden, wurden die Proben kühl (bei 4°C) und im Dunkeln gelagert. Bei Analysen für externe Einsender war ein Versand ohne Kühlung für 1-2 Tage möglich, für eine längere Zeit mussten die Proben gefroren (bei -20°C) aufbewahrt werden.

4.5. Messung von Dextromethorphan und Metaboliten

Die Messung der Blutserumspiegel von Dextromethorphan, Dextrophan, Methoxymorphinan und Hydroxymorphinan erfolgte im Neurochemischen Labor in der Psychiatrischen Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz nach der Methode nach Härtter et al., 1996 mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) mit Säulenschaltung und Fluoreszenzdetektion (Härtter et al., 1996), die für die klinisch-chemische Routine etabliert und nach gängigen Verfahren evaluiert worden war.

Nach 15-stündiger Inkubation mit Glucuronidase-Arylsulfatase bei 37° C zur Abspaltung der Konjugate und Zentrifugation (10 min. bei 10.000 g) der Proben wurden die Überstände direkt in das HPLC-System injiziert. Dextromethorphan und Metaboliten wurden auf einer Reinigungssäule (10 × 4,6 mm Innendurchmesser [ID]) zurückgehalten, die mit Cyanopropyl (CN) -Material (Hypersil CPS, 10 µm Partikelgröße) gefüllt war, während störende Proteine und Lipide ausgewaschen wurden. Nach Umschalten des Eluenten wurden die Arzneimittel von der Reinigungssäule eluiert und in einer Trennsäule, gefüllt mit Spherisorb CN-Material (5 µm Partikelgröße, Säulengröße 250 × 4,6 mm ID) getrennt. Die Fluoreszenzdetektion erfolgte mit einer Anregungswellenlänge von 220 nm und einer Emissionswellenlänge von 305 nm. Die Probenreinigung und die HPLC-Trennung waren innerhalb von 20 Minuten abgeschlossen. Regressionsanalysen ergaben eine Linearität ($r > 0,99$) zwischen Arzneimittelkonzentration und Detektorreaktion über einen Bereich von 5-220 ng/ml für Dextromethorphan, 5-550 ng/ml für Dextrophan, 5-500 ng/ml für Hydroxymorphinan und 5-200 ng/ml für Methoxymorphinan. Die Bestimmungsgrenze lag bei 5 ng/ml und die Wiederfindung betrug für alle

Komponenten über 90%. Bei Konzentrationen von 20 bis 500 ng/ml lagen die Intra- und Interassay-Variationskoeffizienten zwischen 3,5 und 14,6% bzw. zwischen 7,0 und 14,0% (Härtter et al., 1996).

Im Rahmen der Tests wurden im Serum sowohl die Konzentration von Dextromethorphan als auch die seiner Hauptmetaboliten Dextrophan, Methoxymorphinan und Hydroxymorphinan bestimmt. Die Angaben erfolgten jeweils in ng/ml.

4.6. Feststellung des CYP2D6- und CYP3A4-Phänotyps

Die Feststellung des CYP2D6-Metabolisiererstatus erfolgte aus der Ratio der Konzentrationen DM/DO. Als Indikator für die N-Demethylierung von DO zu HM, welche von CYP3A4 katalysiert wird (s. v.), wurde die Ratio DO/HM ermittelt.

4.7. Datenerfassung

Die Erfassung der Daten erfolgt unter Zuhilfenahme der Computerprogramme Microsoft Excel 2003, SPSS Version 19.0 und SigmaStat Version 3.5.

Zur adäquaten Auswertung der angeforderten Dextromethorphan-Tests (Laborschein siehe Anhang) wurden die einzelnen Angaben auf dem Laborschein erfasst.

Dabei wurde in der Tabelle jedem Laborschein eine fortlaufende Untersuchungsnummer zugeteilt. Um eine anonymisierte wissenschaftliche Auswertung zu gewährleisten und somit konform mit dem Landesgesetz für Psychisch Kranke (PsychKG) zu handeln, wurden den Patienten aufgrund der im Folgenden dargelegten Angaben entsprechende Patientennummern zugeteilt. An soziodemographischen Patientenangaben sollten Geburtsdatum, Alter, Diagnose, Größe, Gewicht und Geschlecht zum Zeitpunkt der Testdurchführung erfasst werden. Die Tabelle beinhaltet zudem die Messwerte von Dextromethorphan, Dextrophan, Methoxymorphinan und Hydroxymorphinan jeweils in ng/ml, die Verhältnisangaben von DM/DO und DO/HM sowie das Datum der Tests. Anhand der gemessenen

Werte wurde der entsprechende Stoffwechselltyp der Individuen, nämlich EM oder PM, festgehalten und in die Tabelle übernommen.

Weiterhin wurde die jeweilige Medikation erfasst. Die Arzneistoffe wurden unterteilt in relevante Medikamente, d. h. solche, welche Einfluss auf die Aktivität der Enzyme CYP2D6 und/oder CYP3A4 haben (siehe www.psiac.de), sowie andere mit fehlendem Einfluss auf die Enzymaktivität, folglich irrelevante Medikamente (siehe www.psiac.de).

Die relevanten Medikationen, also Medikamente mit Einfluss auf die Enzymaktivität, wurden in drei Gruppen unterteilt, nämlich erstens in Pharmaka, die von CYP2D6 metabolisiert und inhibiert werden, zweitens solche die von CYP3A4 metabolisiert und inhibiert werden, sowie drittens Medikamente, die von CYP2D6 und von CYP3A4 gleichzeitig metabolisiert und inhibiert werden.

4.8. Untersuchungsdesign

Um einen CYP3A4-Referenzwert für einen normalen Phänotyp zu etablieren, wurden zunächst mehrere Kollektive gebildet und eruiert, ob nach Literatur bekannte Inhibitoren, Substrate und Induktoren den CYP2D6- bzw. CYP3A4-Phänotyp beeinflusst haben:

Um den Einfluss von CYP2D6-Inhibitoren auf den CYP2D6-Phänotyp zu prüfen, wurden als Inhibitoren von CYP2D6 die Arzneistoffe Levomepromazin, Melperon, Paroxetin und Perazin identifiziert und die Anzahl der Probanden ermittelt, die diese Arzneistoffe einnahmen.

Zudem wurden Substrate von CYP2D6 selektioniert, um zu überprüfen, ob sie zu einem langsamen Metabolisiererstatus führen. Diese Substrate sind Metoprolol, Promethazin und Propranolol und Sertralin; auch hier wurde die entsprechende Anzahl der Probanden festgestellt, die unter dieser Medikation standen. Im Anschluss wurde ein Referenzkollektiv etabliert bei dem die Patienten aus dem Gesamtkollektiv ausgeschlossen wurden, die einen CYP2D6-Inhibitor erhalten hatten. Ein weiteres Kollektiv wurde aus Patienten gebildet, die keine Medikamente erhielten, die Substrate oder Inhibitoren von CYP2D6 waren.

Im nächsten Schritt wurde die CYP3A4-Phänotypisierung untersucht: Für die DO/HM-Ratios des Gesamtkollektivs wurde ermittelt, welchen Einfluss Arzneistoffe haben, die Substrate, Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A4 sind und, ob sie den CYP3A4-Phänotyp verändern. Die Einteilung des Gesamtkollektivs bezüglich des Metabolisiererstatus erfolgte entsprechend der DM/DO-Ratios, die im CYP2D6-Referenzkollektiv erhoben wurden. Um ein Referenzkollektiv für die Etablierung eines normalen CYP3A4-Phänotyps zu erstellen, wurden PM von CYP2D6 nicht berücksichtigt.

Hier wurden sowohl der Einfluss der CYP3A4-Inhibitoren Verapamil und Ciclosporin als auch der Einfluss der CYP3A4-Induktoren Carbamazepin, Primidon, Phenytoin und Modafinil auf den CYP3A4-Phänotyp untersucht. Um zu überprüfen, ob Substrate von CYP3A4 den CYP3A4-Metabolisiererstatus verändern, wurden diese aus dem Gesamtkollektiv ausgeschlossen. Abschließend wurde ein Referenzkollektiv gebildet, einerseits ohne die Daten von Probanden, die entsprechend der Ratio DM/DO PM sind und andererseits ohne CYP3A4-induzierende oder CYP2D6-inhibierende Medikamente.

4.9. Statistische Auswertung

Für die statistische Datenanalyse wurden die Computerprogramme SPSS Version 19.0 und SigmaStat Version 3.5 verwendet.

Bei den Zielgrößen handelt es sich um stetige Daten, die unverbunden betrachtet wurden.

Zur Ermittlung der klinischen Bedeutung der Ratio DO/HM wurden der Mittelwert, der Median, die Standardabweichung, die Varianz, Minimum und Maximum sowie die 25.-, 50.- und 75.-Perzentile berechnet.

Die graphische Darstellung der Ratio DO/HM erfolgte mit Hilfe von Boxplots, welche die Verteilung der Häufigkeiten sowie den Nachweis von Ausreißern veranschaulichen.

5. Ergebnisse

5.1. Probanden

Für die retrospektive Analyse von CYP2D6- und CYP3A4-Phänotypisierungen standen 271 Dextromethorphan-Test-Anforderungen mit Messprotokollen und gemessenen Serumkonzentrationen von Dextromethorphan, Dextrophan, Methoxymorphinan und Hydroxymorphinan zu Verfügung. Es handelte sich um Routine-Anforderungen oder Sonderuntersuchungen von meist medizierten psychiatrischen Patienten und gesunden Kontrollpersonen.

Die Anforderungen stammten von 213 Probanden sowie 11 Kontrollpersonen. 180 Patienten wurden dem Test jeweils einmal unterzogen, 33 Patienten wurden wiederholt untersucht. Meist wurden die Wiederholungsmessungen wegen unsicherer Befunde bei der Erstuntersuchung durchgeführt, in der Regel wegen ungewöhnlich niedriger Konzentrationen von Dextrophan. Die gesunden Kontrollprobanden wurden im Rahmen von Sonderuntersuchungen zur Analyse einer Phänokonversion ein- bis dreifach untersucht, meist mit und ohne Medikation oder Nahrungsmittel. Für die retrospektiven Untersuchungen für diese Arbeit ging jeder Proband nur einmal in die Analysen ein. Bei Patienten wurden die Daten mit der höchsten Validität gewählt, in der Regel waren dies die Daten der Wiederholungsmessung, bei gesunden Kontrollen wurden die Daten berücksichtigt, die unter Basalbedingungen erhoben wurden.

Das Alter der Probanden lag im Mittel bei 52 ± 14 Jahren, 60% waren weiblichen Geschlechts.

Bei den untersuchten Patienten handelte es sich um ein multipel mediziertes Kollektiv mit den unterschiedlichsten psychiatrischen Diagnosen. Insgesamt waren 123 verschiedene psychiatrische und nichtpsychiatrische Arzneistoffe angegeben, die den Patienten verordnet worden waren. Sie sind in Tabelle 1 zusammen mit ihren Substrat-, Inhibitor- und Induktoreigenschaften für die CYP-Enzyme CYP2D6 und CYP3A4 aufgeführt.

Die meisten eingeschlossenen Patienten für die ein Dextromethorphan-Test angefordert worden war, litten an einer affektiven oder schizophrenen Störung. Entsprechend waren die häufigsten Arzneimittel mit denen die Patienten behandelt waren, Antidepressiva und Antipsychotika. Pro Patient waren keine bis 11

Medikamente verabreicht worden, im Durchschnitt waren es $2,6 \pm 2,1$ Medikamente/Patient, der Median lag bei 2, das 25.- 75.-Perzentil bei 1 bis 3.

Die 123 therapeutisch verordneten Medikamente wurden bezüglich ihrer pharmakokinetischen Eigenschaften analysiert. Dazu wurden alle Arzneistoffe in die Interaktionsdatenbank PSIAC (siehe www.psiac.de) eingegeben. Die Datenbank hat das pharmakokinetische Profil aller Psychopharmaka und der meisten gängigen Arzneistoffe literaturbasiert gespeichert. Damit konnten Substrat-, Inhibitor- und Induktoreigenschaften für die eingegebenen Arzneistoffe von der Software erfasst werden. Für diese Arbeit wurde das pharmakokinetische Profil für die Enzyme CYP2D6 und CYP3A4 extrahiert (Tabelle 1).

Tab. 1 Arzneistoffe, die die Patienten eingenommen hatten, für die ein Dextromethorphan-Test angefordert worden war, und deren Substrat-, Inhibitor- und Induktoreigenschaften für die Cytochrom P450-Enzyme CYP2D6 und CYP3A4.

Arzneistoff	Substrat von	Inhibitor von	Induktor von
Acetylcystein			
Acetylsalicylsäure			
Achivelle			
alpha-Liponsäure			
Alprazolam	CYP3A4		
Amisulprid			
Amitriptylin			
Amphotericin			
Atenolol			
Atomoxetin	CYP2D6		
Benserazid			
Biperiden			
Bisacodyl			
Bisoprolol			
Budipin			
Buspiron	CYP3A4		
Calcium			
Candesartan			
Captopril			
Carbamazepin	CYP3A4		CYP3A4
Cephtriaxon			
Chloralhydrat			
Chlorprothixen			
Ciclosporin		CYP3A4	
Citalopram	CYP3A4		

Clomipramin	CYP2D6, CYP3A4		
Clonazepam	CYP3A4		
Clozapin	CYP2D6, CYP3A4		
Colecalciferol			
Desipramin	CYP2D6, CYP3A4		
Diazepam	CYP3A4		
Diclofenac	CYP2D6, CYP3A4		
Dihyergotamin	CYP3A4		
Dihydrocodein	CYP2D6, CYP3A4		
Dikaliumclorazepat	CYP2D6, CYP3A4		
Domperidon	CYP3A4		
Doxepin	CYP2D6		
Enalapril			
Esomeprazol	CYP3A4		
Estradiol	CYP3A4		
Estrogene	CYP3A4		
Flunitrazepam	CYP3A4		
Fluphenazin	CYP2D6		
Folsäure			
Glibenclamid	CYP3A4		
Glimepirid			
Haloperido			
Hydrochlorothiazid			
Imipramin	CYP2D6, CYP3A4		
Jodid			
Kaliumchlorid			
Lactulose			
Lamotrigin			
Levodopa			
Levomepromazin	CYP3A4	CYP2D6	
Levonorgestrel			
Levothyroxin			
Lithium			
Lorazepam			
Lorazepam			
Losartan			
L-Thyroxin			
Lynestrenol	CYP3A4		
Maaloxan			
Madopar			
Maprotilin	CYP2D6		
Melperon		CYP2D6	
Mesalazin			
Methylphenidat			
Methylprednisolon			
Metoprolol	CYP2D6		

Mirtazapin			
Modafinil			
Nebivolol	CYP2D6		
Nefazodon	CYP3A4	CYP3A4	
Nimodipin			
Nitrazepam			
Nitrendipin			
Norethisteron	CYP3A4		
Nortriptylin	CYP2D6 , CYP3A4		
Olanzapin	CYP2D6		
Opi Pramol	CYP2D6		
Orfiril			
Paroxetin	CYP3A3, CYP2D6	CYP2D6	
Perazin	CYP2D6, CYP3A4	CYP2D6	
Phenprocoumon			CYP3A4
Phenytoin			
Pipamperon			
Pirenzepin			
Pramipexol			
Pravastatin			
Predisolon			
Pregabalin			
Primidon			
Promethazin	CYP2D6		
Propranolol	CYP2D6		
Quetiapin	CYP3A4		
Ramipril			
Ranitidin			
Reboxetin			
Risperidon	CYP2D6 , CYP3A4		
Sertralin	CYP2D6, CYP3A4	CYP2D6	
Simeticon			
Sucralfat			
Sulpirid			
Tamoxifen	CYP2D6 , CYP3A4		
Tamsulosin	CYP3A4		
Temazepam	CYP3A4		
Thiamazol			
Tiaprid			
Torasemid	CYP2D6		
Tranlycypromin			
Triamteren			
Trimipramin	CYP2D6 , CYP3A4		
Valproinsäure			
Venlafaxin	CYP2D6 , CYP3A4		
Vigabatrin			

Vitamin B12			
Ziprasidon	CYP3A4		
Zolpidem	CYP3A4		
Zopiclon	CYP3A4		
Zuclopenthixol	CYP2D6, CYP3A4		

Substrat-, Inhibitor- und Induktoreigenschaften wurden mit Hilfe des Arzneimittelwechselwirkungsprogramm PSIAC zusammengestellt (siehe www.psiac.de). Die Datenbank erfasst diese Eigenschaften literaturbasiert in Anlehnung an Vorgaben der amerikanischen Behörde für Arzneimittelzulassungen FDA nach einem strukturierten Schema (siehe <https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions>). Wenn CYP2D6 oder CYP3A4 für den Metabolismus von wesentlicher Bedeutung sind und wenn die Inhibitor- und Induktoreigenschaften als klinisch relevant angegeben wurden, ist dies in der Tabelle durch Fettschreibung hervorgehoben.

5.2. Anwendung des Dextromethorphan-Tests

Die im untersuchten Gesamtkollektiv von 224 Probanden gemessenen Konzentrationen von Dextromethorphan und Metaboliten waren erwartungsgemäß hoch variabel, von nicht messbar (Angabe 0,0 ng/ml) bzw. nachweisbar, aber nicht quantifizierbar (Angabe 5,0 ng/ml), bis über 1000 ng/ml (Tabelle 2).

Tab. 2 Serumkonzentrationen von Dextromethorphan (DM) und seinen Metaboliten Dextrophan (DO), Methoxymorphinan (MM) und Hydroxymorphinan (HM) im Serum und Ratios der Konzentrationen DM/DO und DO/HM des Gesamtkollektivs bestehend aus 224 psychiatrischen Patienten (n=213) und gesunden Kontrollpersonen (n=11).

	Konzentrationen im Serum (ng/mL)				Ratio der Konzentrationen	
	DM	DO	MM	HM	DM/DO	DO/HM
MW	7,7	181,8	6,2	42,1	0,322	5,947
SD	7,1	198,7	5,1	44,4	0,933	7,272
Median	5,0	119,5	5,0	29,1	0,053	3,993
25%	5,0	35,8	5,0	6,9	0,022	2,180
75%	6,6	256,3	5,0	59,6	0,227	6,850
Min	5,0	5,0	0,0	5,0	0,004	0,042
Max	56,7	1137	57	230	11,33	72,55
Anzahl	224	224	224	224	224	224

Angegeben sind Mittelwerte (MW) ± Standardabweichung (SD), Mediane, 25. und 75. Perzentile sowie minimale und maximale Werte.

Die Ratios der Konzentrationen DM/DO und DO/HM waren Marker für die CYP2D6- und CYP3A4-Metabolisererphänotypen. Aus den Interquartilbereichen wurde der Metabolisierer-Typ „normal“ gebildet. „Langsame“ Metabolisierer waren demnach

Probanden mit Ratios über dem Interquartil-Bereich und „schnelle“ Metabolisierer solche mit niedrigeren Ratios.

Für das Gesamtkollektiv ergaben sich die folgenden Ratios von DM/DO für die drei CYP2D6-Phänotypen

- schnelle Metabolisierer: < 0,022
- normale Metabolisierer: 0,022 bis 0,227
- langsame Metabolisierer: > 0,227

und für die drei CYP3A4-Phänotypen

- schnelle Metabolisierer: < 2,180
- normale Metabolisierer: 2,180 bis 6,850
- langsame Metabolisierer: > 6,850

Das Gesamtkollektiv war allerdings nicht als Referenzkollektiv zur Berechnung von „Normalbereichen“ des CYP2D6- und CYP3A4-Phänotyps geeignet. Denn der CYP2D6- bzw. CYP3A4-Phänotyp ist abhängig vom Genotyp von CYP2D6 und es wurde davon ausgegangen, dass der Phänotyp im Sinne einer Phänokonversion durch die medikamentöse Behandlung verändert war. Um die Einflussfaktoren zu identifizieren, wurden Subkollektive gebildet, als erstes ein unmediziertes Kollektiv.

Im Gesamtkollektiv fanden sich insgesamt 22 Probanden, die keine Medikamente eingenommen hatten. Die mittleren Konzentrationen und Ratios von Dextromethorphan und Metaboliten sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tab. 3 Konzentrationen von Dextromethorphan (DM) und seinen Metaboliten Dextromethorphan (DO), Methoxymorphinan (MM) und Hydroxymorphinan (HM) und Ratios der Konzentrationen DM/DO und DO/HM, die im Blutserum von 22 Probanden gemessen worden waren, die keine Medikamente eingenommen hatten.

	Konzentrationen im Serum (ng/mL)				Ratio der Konzentrationen	
	DM	DO	MM	HM	DM/DO	DO/HM
MW	6,7	194,8	4,7	36,0	0,225	6,648
SD	4,6	220,2	1,1	37,5	0,354	6,341
Median	5,0	123,5	5,0	25,1	0,047	4,380
25%	5,0	45,8	5,0	5,1	0,017	3,009
75%	5,0	314,7	5,0	59,5	0,120	8,600
Min	2,0	5,0	0,0	2,0	0,006	1,000
Max	22,0	880,8	5,0	143,9	1,000	27,79
Anzahl	22	22	22	22	22	22

Angegeben sind Mittelwerte (MW) ± Standardabweichung (SD), Mediane, 25. und 75. Perzentile sowie minimale und maximale Werte.

Aus den Interquartilbereichen der 22 unmedizierten Probanden ergaben sich für die drei CYP2D6-Phänotypen Ratios von DM/DO

- schnelle Metabolisierer: < 0,017
- normale Metabolisierer: 0,017 bis 0,120
- langsame Metabolisierer: > 0,120

und für die CYP3A4-Phänotypen Ratios von DO/HM:

- schnelle Metabolisierer: < 3,009
- normale Metabolisierer: 3,009 bis 8,600
- langsame Metabolisierer: > 8,600

Die Ratio der Konzentrationen waren im Kollektiv ohne Medikamente (Tab. 3) für CYP2D6 niedriger und für CYP3A4 höher als im Gesamtkollektiv (Tab. 2). Der klinische wichtige Schwellenwert, der normale und langsame Metabolisierer von CYP2D6 unterscheidet, war bei Probanden ohne Medikamente mit einer DM/DO-Ratio von 0,120 um 47% niedriger als im Gesamtkollektiv.

Daher wurde im Weiteren eine systematische Bereinigung des Datensatzes vorgenommen, um ein möglichst großes, d.h. repräsentatives, Referenzkollektiv zu bilden, mit dem sich Normalbereiche für den CYP2D6- und CYP3A4-Phänotyp berechnen ließen.

Im Gesamtkollektiv wurden vor allem die eingenommenen Medikamente als Einflussgrößen auf den Phänotyp angesehen. Das unmedizierte Kollektiv wurde wegen der kleinen Fallzahl als nicht ausreichend repräsentativ eingestuft.

Darüber hinaus wurde vermutet, dass sich ein langsamer oder schneller Phänotyp von CYP2D6 auf den CYP3A4-Phänotyp auswirken könnte. Die Bildung von Dextrorphan aus Dextromethorphan ist notwendig für die CYP3A4-katalysierte Bildung von Hydroxymorphinan (Abb. 2).

5.3. CYP2D6-Phänotypisierung

5.3.1. Einfluss von CYP2D6-Substraten auf den CYP2D6-Phänotyp

Bislang fehlen systematische Studien, die überprüft haben, ob die Einnahme von Arzneistoffen, die Substrate von CYP2D6 sind, den CYP2D6-Phänotyp *in vivo* relevant beeinflussen. Für Arzneistoffe, die Substrate von CYP2D6 sind, könnte man annehmen, dass sie durch kompetitive Hemmung zu einer CYP2D6-Phänokonversion und einem langsamen Metabolisierer-Status führen. Um dies zu prüfen, wurden aus der Medikamentenliste Arzneistoffe selektioniert, die Substrate von CYP2D6 sind.

Ein Subkollektiv bestehend aus Probanden, die keine Arzneistoffe erhielten, die Substrate oder Inhibitoren von CYP2D6 waren, ergab ein Kollektiv von 60 Individuen. Die Daten sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tab. 4 Konzentrationen von Dextromethorphan (DM) und seinen Metaboliten Dextrorphan (DO), Methoxymorphinan (MM) und Hydroxymorphinan (HM) im Blutserum und Ratios der Konzentrationen DM/DO in einem Kollektiv von 60 Probanden, die keine Arzneistoffe eingenommen hatten, die Substrate oder Inhibitoren von CYP2D6 sind.

	Konzentrationen (ng/mL)				Ratio der Konz.
	DM	DO	MM	HM	DM/DO
MW	6,5	188,7	5,3	40,6	0,222
SD	3,9	183,9	2,0	39,9	0,367
Median	5,0	114,1	5,0	29,9	0,047
25%	5,0	48,1	5,0	7,8	0,017
75%	5,0	314,2	5,0	61,3	0,144
Min	2,00	5,00	0,00	2,00	0,007
Max	22	684	16	160	1,528
Anzahl	60	60	60	60	60

Angegeben sind Mittelwerte (MW) \pm Standardabweichung (SD), Mediane, 25. und 75. Perzentile sowie minimale und maximale Werte.

Der berechnete Interquartilbereich der DM/DO-Ratios reichte von 0,017 bis 0,144 und unterschied sich nicht signifikant ($P > 0,05$) von dem an 22 nicht medizierten Probanden berechneten Bereich von 0,017 bis 0,120.

Bei einer weiteren Überprüfung wurden Daten von Probanden selektioniert, die bevorzugte Substrate von CYP2D6 sind. Es wurde untersucht, ob ihre DM/DO-Ratios innerhalb oder außerhalb des Bereiches der normalen Metabolisierer lagen.

12 Probanden wurden dazu gefunden. Sie hatten **Metoprolol**, **Promethazin** oder **Propranolol** eingenommen, die gemäß der Literatur bevorzugte Substrate von CYP2D6 sind (siehe www.psiac.de). Ihre DM/DO-Ratios lagen mit einer Ausnahme allesamt im Bereich der normalen Metabolisierer gemäß den DM/DO-Ratios von 0,017 bis 0,120, die bei unmedizierten Probanden berechnet worden waren (Tab. 3) oder den Ratios von 0,017 bis 0,144 von medizierten Probanden, die keine Arzneistoffe eingenommen hatten, die Substrate oder Inhibitoren von CYP2D6 sind (Tab. 4). In nur einem Fall, nämlich bei einem Patienten, der Propranolol kombiniert mit Doxepin, einem Hemmer von CYP2D6 (Paulzen et al., 2018) erhalten hatte, lag die DM/DO-Ratio mit 0,51 im Bereich der langsamen CYP2D6-Metabolisierer.

Die Befunde sprachen dafür, dass es durch Einnahme von CYP2D6-Substraten zu keiner Änderung des Metabolisierer-Status gekommen war.

5.3.2. Referenzkollektiv für den normalen CYP2D6-Phänotyp

Nach obigen Untersuchungen konvertierte der CYP2D6-Phänotyp durch Arzneistoffe, die CYP2D6 hemmen zu einem langsamen Metabolisierer, jedoch nicht durch Arzneistoffe, die Substrate von CYP2D6 sind. Für die Bildung eines CYP2D6-Referenzkollektivs und die Ermittlung einer DM/DO-Ratio für normale Metabolisierer wurden daher aus dem Gesamtkollektiv Patienten ausgeschlossen, die mit einem CYP2D6-Inhibitor behandelt worden waren; Patienten, die Arzneistoffe eingenommen hatten, die CYP2D6-Substrate sind, wurden eingeschlossen. So entstand ein Kollektiv aus 199 Probanden. Die Werte dieses Kollektivs, das als **valides Referenzkollektiv für CYP2D6** angesehen werden kann, sind in Tabelle 5 dargestellt.

Auf der Basis des 199 Probanden umfassenden CYP2D6-Referenzkollektivs ergaben sich zur Unterscheidung der drei CYP2D6-Metabolisierertypen schnell, normal und langsam folgende Ratios von DM/DO:

- schnelle Metabolisierer: < 0,020
- normale Metabolisierer: 0,020 bis 0,178
- langsame Metabolisierer: > 0,178

Tab. 5 Konzentrationen von Dextromethorphan (DM) und seinen Metaboliten Dextrophan (DO), Methoxymorphinan (MM) und Hydroxymorphinan (HM) im Blutserum und Ratios der Konzentrationen DM/DO von 199 Probanden, die keine Inhibitoren von CYP2D6 eingenommen hatten und als **Referenzkollektiv für CYP2D6** aufgeführt werden.

	Konzentrationen (ng/mL)				Ratio der Konz.
	DM	DO	MM	HM	DM/DO
MW	7,4	195,1	6,1	43,3	0,256
SD	6,3	204,2	5,2	45,5	0,5780
Median	5,0	128,9	5,0	29,4	0,045
25%	5,0	47,8	5,0	8,6	0,020
75%	6,2	277,0	5,0	61,3	0,178
Min	2,00	5,00	0,0	2,0	0,0044
Max	50	1137	57	230	5
Anzahl	199	199	199	199	199

Angegeben sind Mittelwerte (MW) \pm Standardabweichung (SD), Mediane, 25. und 75. Perzentile sowie minimale und maximale Werte.

5.3.3. Einfluss von CYP2D6-Inhibitoren auf den CYP2D6-Phänotyp

Aufgrund umfangreich vorliegender Literatur wurde erwartet, dass die Einnahme von Arzneistoffen, die Inhibitoren von CYP2D6 sind, zu einer CYP2D6-Phänokonversion in Richtung langsamem Metabolisierer führen. Wie oben beschrieben, wurde die Liste der Medikamente, die im Gesamtkollektiv eingenommen wurden, bezüglich ihrer CYP2D6-Inhibitoreigenschaften analysiert (siehe Tab. 1). Nach Eingabe aller 123 Arzneistoffe, die für Patienten des Gesamtkollektivs gelistet waren, wurden als Inhibitoren von CYP2D6 die Arzneistoffe Levomepromazin, Melperon, Paroxetin und Perazin identifiziert. Für die Inhibitoren wurde eine Phänokonversion zu einem PM-Phänotyp erwartet, weil sie nachweislich alle CYP2D6 klinisch relevant hemmen.

Das Gesamtkollektiv enthielt fünf Probanden mit **Levomepromazin** als Komedikation, ein starker Inhibitor von CYP2D6 (Vevelstad et al., 2009). Die DM/DO-Ratios dieser Probanden lagen zwischen 0,27 bis 3,08 und damit alle im Bereich der langsamen Metabolisierer verglichen mit dem Referenzkollektiv. Alle Probanden waren demnach zu langsamen Metabolisierern von CYP2D6 konvertiert.

Melperon ist ein ebenfalls starker Inhibitor von CYP2D6 (Hefner et al., 2015). 11 Probanden war Melperon verordnet worden. Die DM/DO-Ratios schwankten zwischen 0,01 und 1,23. Beim Vergleich der DM/DO-Ratios mit denen des

unmedizierten Kollektivs, lagen die DM/DO-Ratios nur bei zwei Probanden im Bereich der langsamen Metabolisierer.

Paroxetin ist ein besonders potenter Inhibitor von CYP2D6 (Jessurun et al., 2021). Die sechs Probanden, die Paroxetin eingenommen hatten, wiesen eine DM/DO Ratio zwischen 0,23 und 11,33 auf. Im Vergleich mit dem unmedizierten Kollektiv waren alle zu langsamen Metabolisierern phänokonvertiert.

Perazin ist ein potenter Inhibitor von CYP2D6, was sogar mit Dextromethorphan als Substrat nachgewiesen worden ist (Baumann et al., 2019). Die beiden Patienten, die Perazin eingenommen hatten, lagen mit ihren DM/DO Ratios von 0,14 und 0,68 im Bereich der langsamen Metabolisierer.

Insgesamt waren im Vergleich mit dem Referenzkollektiv für CYP2D6 (Schwellenwert-Ratio 0,178) und ebenso in Übereinstimmung mit dem Schwellenwert 0,126, der von Köhler und Mitarbeitern (1997) für die Unterscheidung von PM und EM von CYP2D6 angegeben wird, alle Probanden, die mit den CYP2D6-Inhibitoren Levomepromazin, Paroxetin oder Perazin behandelt worden waren, langsame Metabolisierer von CYP2D6. Dies traf für die Gruppe der mit Melperon behandelten Patienten nur bei zwei von 11 Probanden zu.

13 Probanden hatten **Sertralin** eingenommen, ein schwacher Inhibitor von CYP2D6 und kein Substrat von CYP2D6 (Obach et al., 2004). Bei diesen Probanden lag die DM/DO-Ratio bei zwei Probanden mit 0,42 und 1,34 im Bereich der langsamen Metabolisierer, alle anderen waren normale Metabolisierer mit DM/DO-Ratios unter 0,178.

5.3.4. CYP2D6-Phänotyp und -Genotyp

Um zu prüfen, ob genotypisch identifizierte PM von CYP2D6 mit den hier ermittelten Referenzwerten gefunden werden, wurde ein Vergleich mit historischen Daten aus der Literatur vorgenommen. Es handelte sich um einen Vergleich mit den Ergebnissen von Köhler und Mitarbeitern (1997), die die hier angewandte Methode zur Bestimmung von Dextromethorphan und Metaboliten verwendet hatten. Das untersuchte Kollektiv (siehe Köhler et al., 1997, Tabellen 1 und 2) bestand aus 36 Probanden und enthielt fünf PM-Genotypen. Die DM/DO-Ratios der CYP2D6-Genotypen schwankten zwischen 0,541 bis 2,53 und lagen damit für alle PM-Genotypen oberhalb des neu berechneten Schwellenwertes von 0,178.

Bei Patienten mit einer Ratio unter 0,020 (entsprechend des CYP2D6-Referenzkollektivs) ist anzunehmen, dass in dieser Gruppe gehäuft UM-Genotypen mit Mehrfachanlage von aktiven CYP2D6-Allelen enthalten waren. Um zu prüfen, ob mit diesem Schwellenwert UM-Genotypen identifizierbar sind, lagen keine Vergleichsdaten vor.

5.4. CYP3A4-Phänotypisierung

Für die Untersuchungen zum CYP3A4-Phänotyp wurde ebenfalls das Gesamtkollektiv bestehend aus 224 Probanden herangezogen. Die Ergebnisse sind zusammenfassend oben in Tabelle 2 dargestellt.

Das Maß für den CYP3A4-Phänotyp ist die Ratio der Konzentrationen DO/HM. Abbildung 3 zeigt einen Box-Plot der DO/HM-Ratios für das 224 Probanden umfassende Gesamtkollektiv.

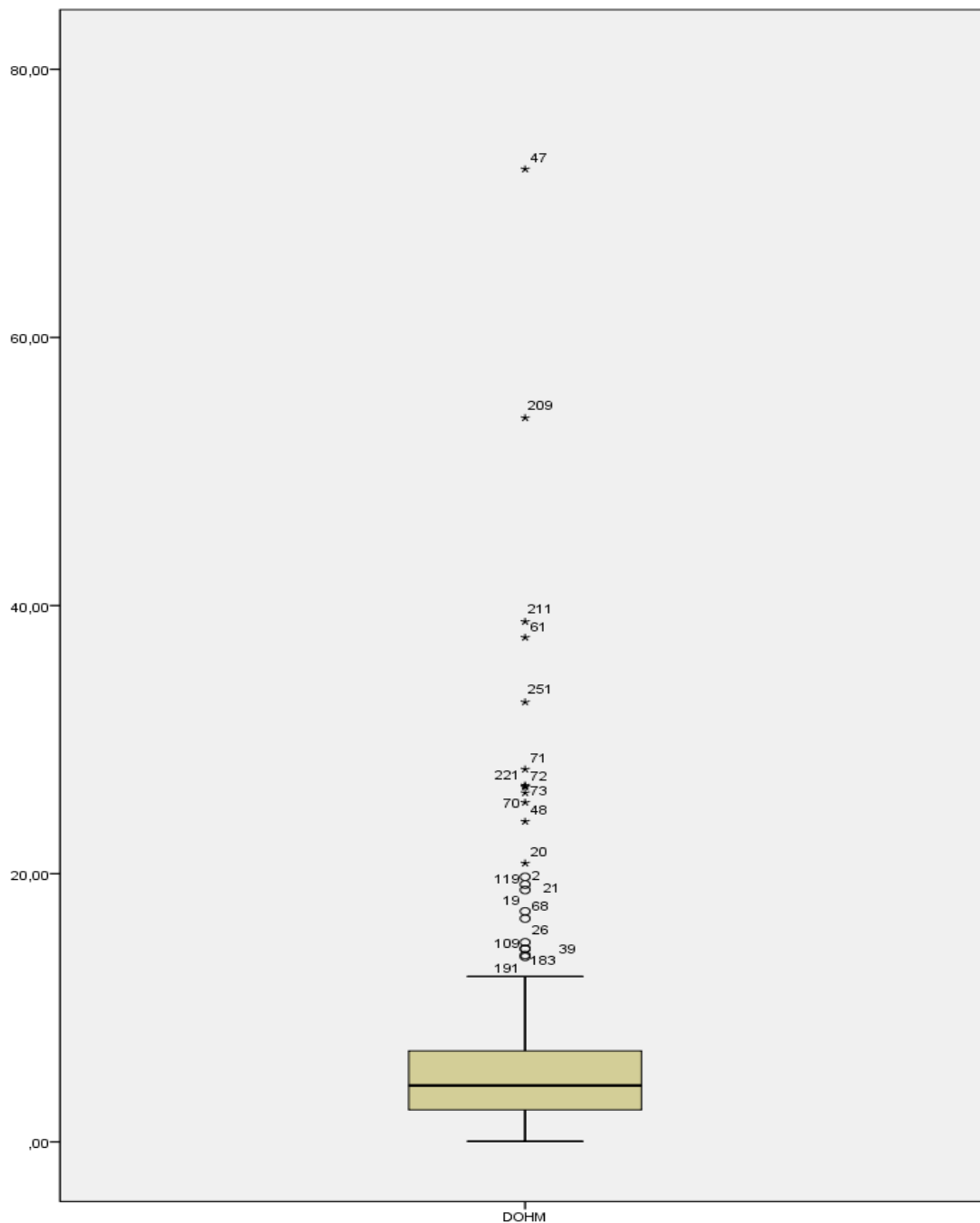


Abb. 3 CYP3A4-Phänotypisierung mit dem Dextromethorphan-Test und der Ratio der Konzentrationen der Metaboliten Dextrorphan (DO) zu Hydroxymorphinan (HM). Dargestellt ist ein Box-Plot der DO/HM-Ratios des aus 224 Probanden bestehenden Gesamtkollektivs (Ausreißer als Messnummer vermerkt).

Die interindividuelle Streuung war ebenso wie für den CYP2D6-Phänotyp erheblich. Als Interquartilbereich (25. - 75. Perzentile) wurde eine DO/HM-Ratio von 2,180 bis 6,850 gefunden.

Analog zur Findung eines Referenzkollektivs für den CYP2D6-Phänotyp wurde für die DO/HM-Ratios des Gesamtkollektivs geprüft, welchen Einfluss Medikamente haben, die bekannte Substrate von CYP3A4 sind, und ob sie den CYP3A4-Phänotyp verändern. Zusätzlich wurde geprüft, ob der CYP2D6-Phänotyp den CYP3A4-Phänotyp beeinflusst, und ob eine CYP3A4-Phänotypisierung mit dem Dextromethorphan-Test bei langsamen Metabolisierern von CYP2D6 zulässig ist. Angenommen wurde, dass dies nicht der Fall ist und dass solche Probanden aus einem Referenzkollektiv ausgeschlossen werden müssen.

Analog zur Vorgehensweise bei der Anwendung des Tests zur CYP2D6-Phänotypisierung wurde als Plausibilitätskontrolle geprüft, ob Probanden, die Inhibitoren oder Induktoren eingenommen hatten, DO/HM-Ratios außerhalb des Ratio-Bereichs von normalen CYP3A4-Metabolisierern lagen.

5.4.1. Einfluss des CYP2D6-Phänotyps auf den CYP3A4-Phänotyp

CYP2D6 katalysiert die Bildung von Dextrophan. Dextrophan muss als Substrat von CYP3A4 vorhanden sein, um Hydroxymorphinan zu bilden (Abbildung 2). Bei langsamen CYP2D6-Metabolisierern ist mit geringen Substratmengen und verminderter CYP3A4-Aktivität und bei schnellen Stoffwechseltypen mit hohen Substratmengen und gesteigerter CYP3A4-Aktivität zu rechnen.

Um dies zu prüfen, wurden die DO/HM-Ratios von phänotypisch langsamen, normalen und schnellen Metabolisierern von CYP2D6 berechnet.

Die Einteilung des Gesamtkollektivs in schnelle, normale und langsame Metabolisierer erfolgte nach den am CYP2D6-Referenzkollektiv (n = 199) erhobenen DM/DO-Ratios, schnelle Metabolisierer mit Ratios < 0,020, normale mit Ratios von 0,020 bis 0,178 und langsame mit Ratios > 0,178. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tab. 6 CYP3A4-Phänotypen nach Messung der Konzentrationen von Dextrorphan (DO)/Hydroxymorphan (HM) und Berechnung der Ratios der Konzentrationen DO/HM im Blutserum von 224 Probanden, die phänotypisch langsame, normale oder schnelle Metabolisierer von CYP2D6 waren.

	CYP2D6-Metabolisierer		
	Langsam	Normal	Schnell
MW	2,38	7,16	7,81
SD	3,03	8,64	6,43
Median	1,15	4,95	5,92
25%	1,00	3,09	3,97
75%	2,58	8,29	8,95
Min	0,04	0,75	1,66
Max	19,20	72,55	37,62
Anzahl	64	107	53

Angegeben sind Mittelwerte (MW) ± Standardabweichung (SD), Mediane, 25. und 75. Perzentile sowie minimale und maximale Werte.

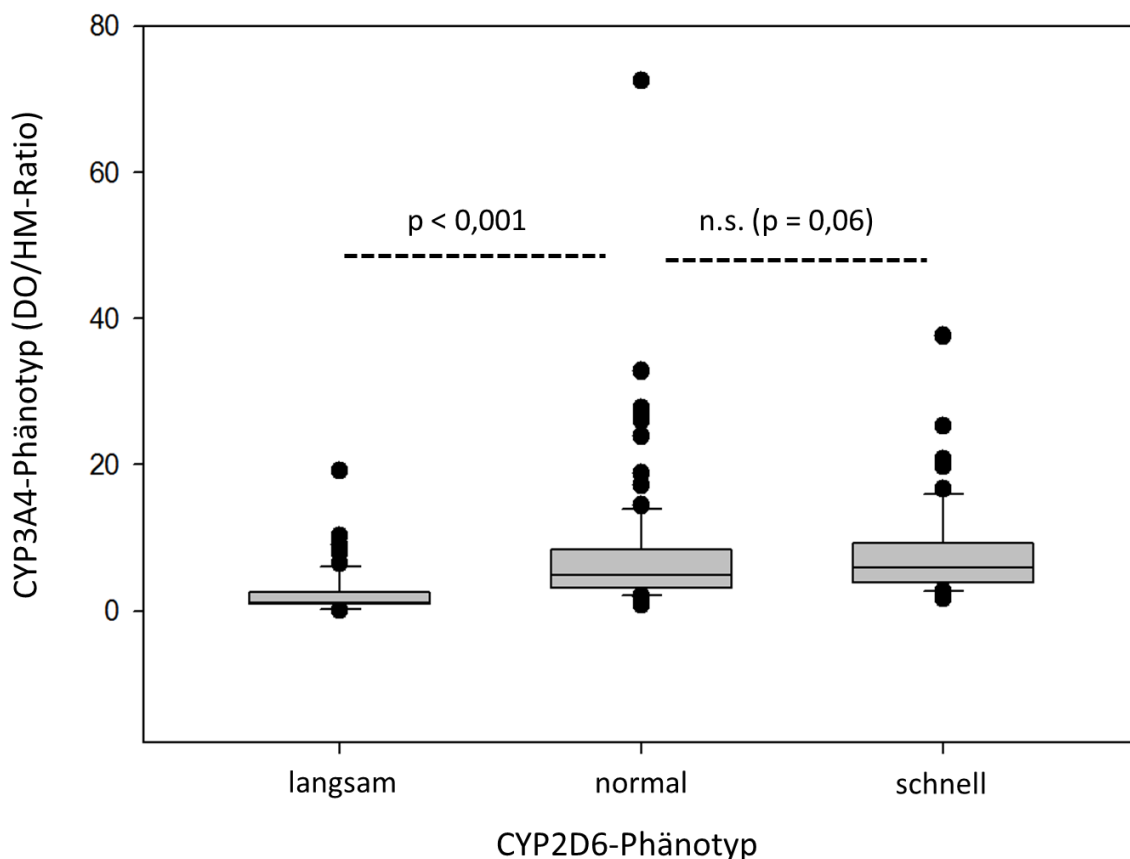


Abb. 4 Einfluss des CYP2D6-Phänotyps auf den CYP3A4-Phänotyp. Die Gesamtgruppe der untersuchten Probanden wurde nach der Ratio der Konzentrationen von Dextromethorphan (DM) zu Dextrorphan (DO) in langsame (n=64, DM/DO-Ratio >0,178), normale (n=107, DM/DO-Ratio 0,020 - 0,178) und schnelle (DM/DO-Ratio <0,020) Metabolisierer unterteilt. Als CYP3A4-Phänotyp diente die Ratio der Konzentrationen DO/HM (HM, Hydroxymorphan), die im Dextromethorphan-Test gemessen wurde.

Abbildung 4 stellt die Abhängigkeit des CYP3A4-Phänotyps vom CYP2D6-Phänotyp dar. Langsame Metabolisierer von CYP2D6 hatten im Median um 77% niedrigere DO/HM-Ratios als normale Metabolisierer und waren nach dem Mann-Whitney U-Test signifikant verschieden ($p < 0,001$). Die Interquartilbereiche von langsamen Metabolisierern überlappten nicht mit denen von normalen oder schnellen Metabolisierern. Bei schnellen Metabolisierern von CYP2D6 fand sich ein Interquartilbereich, der weitgehend mit dem der normalen Metabolisierer überlappte (Tabelle 8) und nach dem Mann-Whitney U-Test nicht verschieden war. Wegen der deutlichen Abweichung der Gruppe der langsamen Metabolisierer wurde die Vermutung bestätigt, dass der Status eines langsamen Metabolisierers von CYP2D6 den CYP3A4-Phänotyp beeinflusst.

Nach obigen Befunden waren zur Erstellung eines Referenzkollektivs für CYP3A4 und die Berechnung eines Referenzbereiches für normale CYP3A4-Phänotypen langsame Metabolisierer von CYP2D6 auszuschließen. Es ergab sich ein um 64 Probanden verkleinertes Kollektiv bestehend aus 160 Probanden als vorläufiges Referenzkollektiv für den CYP3A4-Phänotyp (Tabelle 7).

Tab. 7 Konzentrationen von Dextromethorphan (DM) und seinen Metaboliten Dextrorphan (DO) und Hydroxymorphinan (HM) im Blutserum und Berechnung der Ratios der Konzentrationen DO/HM (Indikator für CYP3A4-Phänotyp) in 160 Probanden, die phänotypisch entsprechend der DM/DO-Ratio normale oder schnelle Metabolisierer von CYP2D6 waren. Ausgeschlossen waren langsame Metabolisierer von CYP2D6.

	Konzentration (ng/mL)				Ratios
	DM	DO	MM	HM	DO/HM
MW	6,0	243,0	5,6	50,2	7,375
SD	2,8	203,0	3,2	45,7	7,959
Median	5,0	170,6	5,0	38,7	5,271
25%	5,0	99,8	5,0	16,2	3,261
75%	5,0	341,8	5,0	64,3	8,517
Min	2,00	32,50	0,00	4,85	0,750
Max	19	1137	30	230,06	72,552
Anzahl	160	160	160	160	160

Angegeben sind Mittelwerte (MW) \pm Standardabweichung (SD), Mediane, 25. und 75. Perzentile sowie minimale und maximale Werte.

Demenstsprechend wurden als vorläufige Referenzbereiche für den CYP3A4-Phänotyp folgenden DO/HM-Ratios ermittelt:

- langsame Metabolisierer > **8,517**
- normale Metabolisierer **3,261 - 8,51**
- schnelle Metabolisierer < **3,261**

5.4.2. Einfluss von CYP3A4-Substraten auf den CYP3A4-Phänotyp

Für die CYP3A4-Phänotypisierung ist bislang unklar, ob die Anwesenheit von Arzneistoffen, die Substrate von CYP3A4 sind, den CYP3A4-Metabolisiererstatus verändern. Um dies zu prüfen, wurden aus den Daten zum Gesamtkollektiv die Arzneistoffe selektioniert, die Substrate von CYP3A4 sind. Dazu wurde wie oben beschrieben die Datenbank PSIAC verwendet (siehe www.psiac.de).

Es wurden 26 Arzneistoffe identifiziert, die bevorzugt durch CYP3A4 metabolisiert werden; insgesamt sind es 112 Arzneistoffe, die durch CYP3A4 und zusätzlich andere CYP-Enzyme abgebaut werden. Beim Vergleich der DO/HM-Ratios der Kollektive ohne Medikamente und mit Einnahme von Arzneistoffen, die Substrate von CYP3A4 sind, fand sich kein relevanter Unterschied zwischen den Gruppen (Abb. 5).

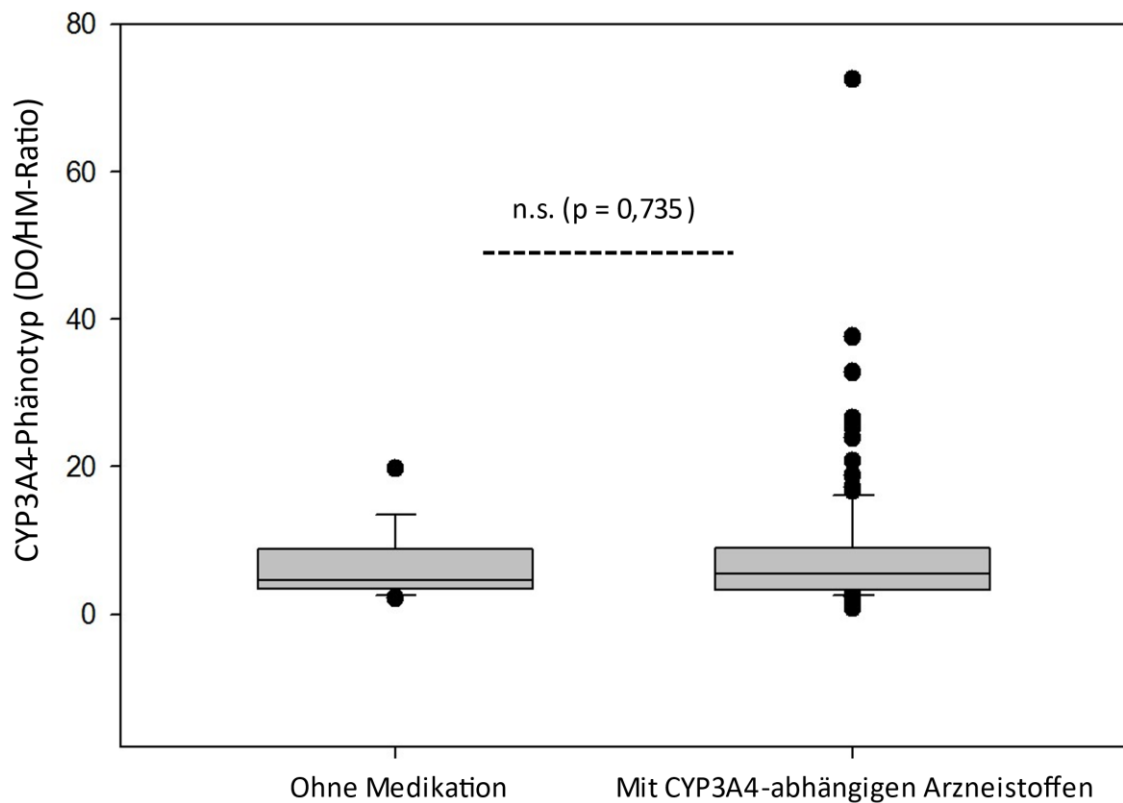


Abb. 5.

Einfluss von CYP3A4-abhängigen Arzneistoffen auf den CYP3A4-Phänotyp. Verglichen wurden unmedizierte Probanden, die schnelle oder normale Metabolisierer von CYP2D6 waren (n=16) mit Patienten, die Arzneistoffe eingenommen hatten, die von CYP3A4 abgebaut werden (n=112). Der CYP3A4-Phänotyp wurde mit dem Dextromethorphan-Test bestimmt und aus Ratio der Konzentrationen von Dextromethorphan (DM) zu Dextrorphan (DO). Nach dem Mann-Whitney U-Test waren die Gruppen nicht unterschiedlich.

Es konnte auch kein Einfluss bezüglich der Einnahme von CYP3A4-Substraten festgestellt werden, wenn die Probanden nach verordneten Arzneistoffen, die bevorzugt und nicht bevorzugt über CYP3A4 abgebaut werden (Tabelle 8), unterteilt wurden. Auch hier fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Tab. 8 Ratios der Konzentrationen von Dextrorphan (DO) zu Hydroxymorphinan (HM) als Maß für den CYP3A4-Phänotyp bei Probanden, die keine Medikamente eingenommen hatten und keine langsamen Metabolisierer waren sowie solchen, die Arzneistoffe eingenommen hatten, die bevorzugte Substrate oder nicht bevorzugte Substrate von CYP3A4 sind.

	Arzneistoffe		
	Keine	Bevorzugte Substrate von CYP3A4	Nicht bevorzugte Substrate von CYP3A4
MW	7,62	8,32	6,92
SD	6,73	9,55	6,32
Median	4,83	5,67	4,23
25%	3,76	3,56	2,78
75%	9,31	8,89	9,43
Min	2,17	1,18	0,75
Max	27,7	72,5	26,6
Anzahl	16	86	26

Angegeben sind Mittelwerte (MW) \pm Standardabweichung (SD), Mediane, 25. und 75. Perzentile sowie minimale und maximale Werte.

Somit ließ sich bei einer Behandlung mit einem Arzneistoff, der Substrat von CYP3A4 ist, kein Effekt auf den CYP3A4-Phänotyp nachweisen.

5.4.3. Referenzkollektiv für den normalen 3A4-Phänotyp

Wie aus der Literatur bekannt, wird der CYP3A4-Phänotyp in Anwesenheit von Arzneistoffen, die Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A4 sind, verändert. Basierend auf obigen Befunden beeinflusst ein langsamer Metabolisierer-Status von CYP2D6 den CYP3A4-Phänotyp. Demgegenüber wird der CYP3A4-Phänotyp nicht durch Arzneistoffe, die Substrate von CYP3A4 sind, verändert. Daher wurde zur Ermittlung eines „normalen“ CYP3A4-Phänotyps aus dem Gesamtkollektiv ein Referenzkollektiv für CYP3A4 gebildet. Ausgeschlossen wurden demnach Daten von Probanden, die nach der Ratio DM/DO langsame Metabolisierer von CYP2D6 waren und solche, die Arzneimittel eingenommen hatten, die CYP3A4 induzieren oder CYP2D6 inhibieren. Damit wurde ein aus 134 Probanden bestehendes Kollektiv gebildet, das als **valides und repräsentatives Referenzkollektiv für CYP3A4** angesehen wird. Die Daten für dieses Kollektiv sind in Tabelle 9 dargestellt.

Tab. 9 Konzentrationen von Dextromethorphan (DM) und seinen Metaboliten Dextrophan (DO), Methoxymorphinan (MM) und Hydroxymorphinan (HM) im Blutserum und Ratios der Konzentrationen DO/HM von 134 Probanden, die keine Induktoren von CYP3A4 und keine Inhibitoren von CYP2D6 eingenommen hatten und nach der DM/DO-Ratio keine langsamen Metabolisierer von CYP2D6 waren. Dieses Kollektiv wurde als **Referenzkollektiv für CYP3A4** zur Ermittlung des Normalbereichs der DO/HM-Ratio und als Indikator für den CYP3A4-Phänotyp angesehen.

	Konzentration (ng/mL)				Ratio
	DM	DO	MM	HM	DO/HM
MW	5,7	257,7	5,4	49,8	7,861
SD	2,0	211,6	2,9	46,5	8,316
Median	5,0	183,0	5,0	36,6	5,632
25%	5,0	101,7	5,0	16,5	3,718
75%	5,0	355,2	5,0	64,5	9,011
Min	5,0	43,4	0,0	4,85	1,068
Max	16,7	1137	30	230	72,552
Anzahl	134	134	134	134	134

Angegeben sind Mittelwerte (MW) \pm Standardabweichung (SD), Mediane, 25. und 75. Perzentile sowie minimale und maximale Werte.

Abbildung 6 zeigt einen Box-Plot für den CYP3A4-Phänotyp und ein aus 134 Probanden gebildetes CYP3A4-Referenzkollektiv nach Ausschluss von Probanden, die langsame CYP2D6-Metabolisierer waren oder die mit CYP3A4-induzierenden bzw. CYP2D6-inhibierenden Arzneistoffen behandelt worden waren.

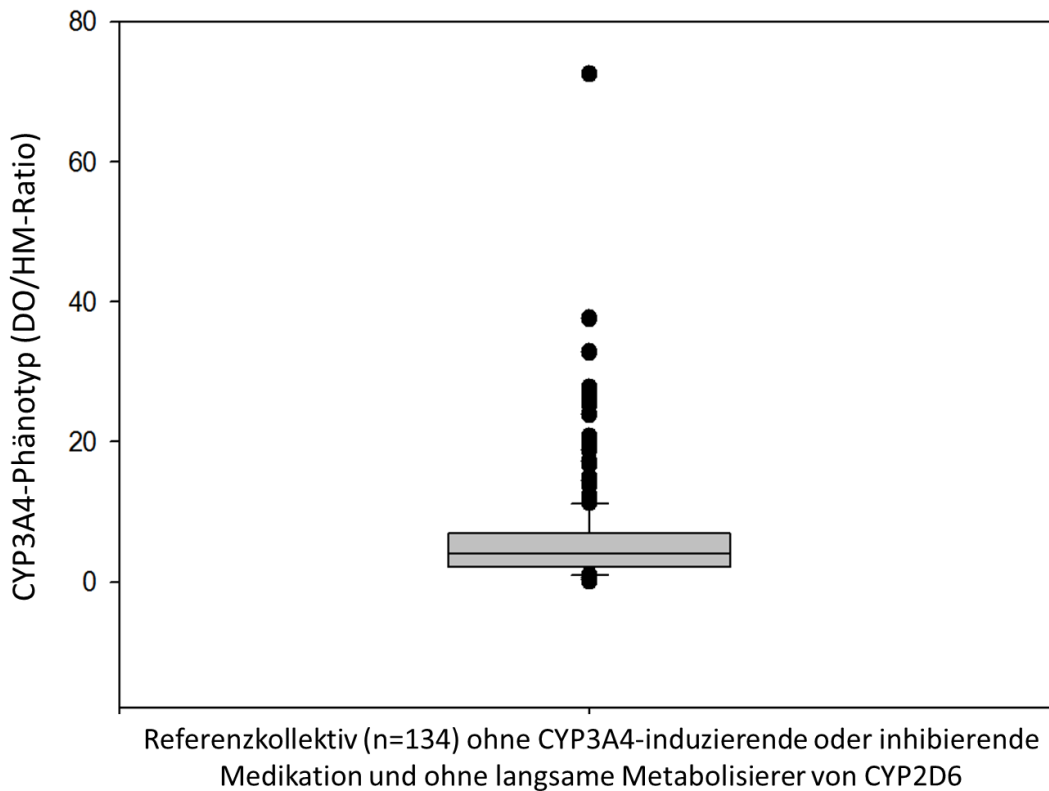


Abb. 6 CYP3A4-Phänotypisierung mit dem Dextromethorphan-Test und der Ratio der Konzentrationen der Metaboliten Dextrorphan (DO) zu Hydroxymorphinan (HM). Dargestellt ist ein Box-Plot der DO/HM-Ratios bestehend aus Daten von 134 Probanden, die nach systematischer Prüfung der Daten des Gesamtkollektivs als Referenzkollektiv für CYP3A4 selektiert wurden.

Für die CYP3A4-Phänotypisierung mit dem Dextromethorphan-Test wird somit vorgeschlagen, schnelle, normale und langsame Phänotypen von CYP3A4 anhand der DO/HM-Ratios wie folgt zu unterteilen:

- langsame Metabolisierer **> 9,011**
- normale Metabolisierer **3,718 – 9,011**
- schnelle Metabolisierer **< 3,718**

Auf der Basis der hier ermittelten Referenzwerte für CYP3A4 wurde im Weiteren geprüft, ob sich Probanden, die Arzneistoffe eingenommen hatten, die Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A4 sind, als abnormale CYP3A4-Metabolisierer identifizieren lassen, um so die Plausibilität der Referenzwerte zu kontrollieren.

5.4.4. Einfluss von CYP3A4-Inhibitoren auf den CYP3A4-Phänotyp

Wie bei der Analyse des CYP2D6-Phänotyps wurde die PSIAC-Datenbank für Wechselwirkungen benutzt, um in der Medikamentenliste des Gesamtkollektivs Arzneistoffe zu identifizieren, die Substrate, Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A4 sind. Es fanden sich zwei Patienten, die zwei starke CYP3A4-Inhibitoren eingenommen hatten, nämlich Verapamil und Ciclosporin. Beide Patienten waren allerdings PM von CYP2D6. Da ein PM-Status von CYP2D6 die Aktivität von CYP3A4 verändert, konnte mit dem Dextromethorphan-Test nicht geprüft werden, ob im analysierten Kollektiv eine Phänokonversion von CYP3A4 zu einem langsamen Metabolisierer durch die CYP3A4 Inhibitoren Ciclosporin oder Verapamil stattgefunden hat. Damit war eine Plausibilitätskontrolle, ob eine Konversion eines CYP3A4-Phänotyps in Richtung langsamer Metabolisierer dargestellt werden kann, mit dem verfügbaren Datensatz nicht möglich.

5.4.5. Einfluss von CYP3A4-Induktoren auf den CYP3A4-Phänotyp

Die Suche nach CYP3A4-Induktoren mithilfe der PSIAC-Datenbank identifizierte bei 15 Patienten die Anwesenheit von insgesamt vier Induktoren; diese waren Carbamazepin (n=12), Primidon (n=1), Phenytoin (n=1) und Modafinil (n=1). Die DO/HM-Ratios der damit behandelten Patienten reichten von 0,75 bis 11,44.

Neun Patienten waren schnelle Metabolisierer bei Einnahme von **Carbamazepin**.

Der mit **Primidon** behandelte Patient wurde als schneller Metabolisierer eingestuft.

Auch der mit **Phenytoin** behandelte Patient war ein schneller Metabolisierer.

Der mit **Modafinil** behandelte Patient war ein normaler Metabolisierer.

Somit waren insgesamt 11 (73%) der 15 Patienten, die einen Induktor von CYP3A4 eingenommen hatten, schnelle Metabolisierer im Sinne einer Phänokonversion durch Induktion.

Zur statistischen Analyse wurde ein Vergleich der CYP3A4-Interquartilbereiche einer Gruppe von 16 Personen angestellt, die keine Medikamente eingenommen hatten und keine langsamen Metabolisierer von CYP2D6 waren, mit einer Gruppe Patienten, die einen CYP3A4-Induktor eingenommen hatten. Danach ergab sich ein

signifikanter Unterschied (Abbildung 7). Der Interquartilbereich der DO/HM-Ratios der unmedizierten Gruppe reichte von 3,76 bis 9,31.

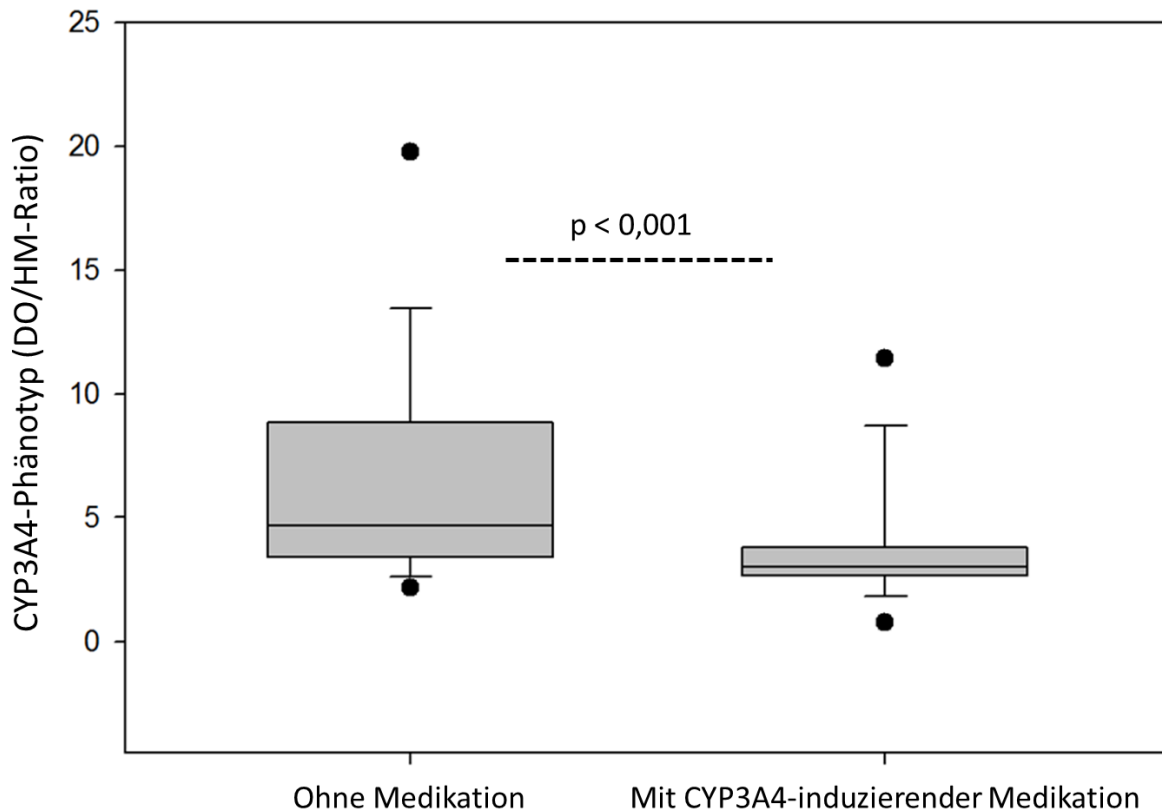


Abb. 7 Einfluss von CYP3A4-induzierenden Arzneistoffen auf den CYP3A4-Phänotyp. Verglichen wurden unmedizierte Probanden, die schnelle oder normale Metabolisierer von CYP2D6 waren (n=16) mit Patienten (n=15), die mit den CYP3A4-induzierenden Medikamenten Carbamazepin (n=12), Primidon (n=1), Phenytoin (n=1) oder Modfinil (n=1) behandelt worden waren. Der CYP3A4-Phänotyp wurde mit dem Dextromethorphan-Test bestimmt und aus Ratio der Konzentrationen von Dextromethorphan (DM) zu Dextrorphan (DO) der CYP2D6-Phänotyp und der Ratio DO/HM (HM, Hydroxymorphan) der CYP3A4-Phänotyp ermittelt.

Insgesamt sprechen die Ergebnisse dafür, dass mit dem gebildeten CYP3A4-Referenzkollektiv plausible und für die Praxis brauchbare neue Referenzwerte ermittelt wurden. Mit dem Test ließ sich eine CYP3A4-Phänokonversion durch CYP3A4-Induktoren in Richtung „schneller“ Metabolisierer nachweisen.

6. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war die Weiterentwicklung des Dextromethorphan-Tests. Dieser ist lange für die Phänotypisierung des Cytochrom P450-Enzyms CYP2D6 etabliert, eignet sich aber potentiell auch für die Phänotypisierung von CYP3A4.

Wie eingangs beschrieben, sind CYP2D6 und CYP3A4 die Hauptenzyme im Phase 1-Metabolismus von Arzneistoffen (Zhao et al., 2021). Im Mittel beruhen 27% der CYP-Enzymaktivitäten, die in der Leber am Arzneistoffwechsel beteiligt sind, auf CYP3A4 oder CYP2D6. Im Darmepithel ist mit 82% vor allem CYP3A4 das dominierende CYP-Enzym (Song et al., 2021). Arzneimittel-metabolisierende CYP-Enzyme bestimmen wesentlich die Effektstärke, Sicherheit, orale Bioverfügbarkeit oder Arzneimittelwechselwirkungen (Song et al., 2021 ;Zhao et al., 2021). Sie sind entscheidend für die Intensität und Dauer der Wirkung der Arzneistoffe. Die Aktivitäten dieser Enzyme sind bedingt durch genetische und epigenetische Einflüsse interindividuell hoch variabel. Die Kenntnis der *in vivo*-Aktivitäten ist nützlich für die Wahl der optimalen Dosierung. Durch überdurchschnittlich hohe Aktivitäten wird der Status eines schnellen Metabolisierers eingestellt. Bei einem solchen Metabolisierertyp reichen therapeutisch übliche Dosierungen oftmals nicht aus, um eine therapeutische Wirksamkeit zu erzielen. Umgekehrt verhält es sich bei langsamen Metabolisierern, bei denen die Aktivitäten von CYP2D6 und/oder CYP3A4 schwach ausgeprägt sind. Bei diesen Patienten können bereits subtherapeutische Dosen wirksam sein und bei empfohlenen Dosen kann es zu Verträglichkeitsproblemen kommen. Nach derzeitiger Kenntnis wird angenommen, dass in der Allgemeinbevölkerung nur etwa 50% normale Metabolisierer sind. Daher ist es nützlich, **vor** Beginn einer medikamentösen Einstellung den Metabolisierer-Phänotyp zu kennen und einen Phänotypisierungstest wie den Dextromethorphan-Test anzuwenden. Bisher sind Phänotypisierungstests nur begrenzt im klinischen Alltag im Einsatz, so etwa bei Dosisfindungsproblemen oder Therapieversagen, die auf einen abnormen Metabolisierer-Status hindeuten. Verbreiteter ist die Anwendung von Phänotypisierungstests während der Arzneistoffentwicklung. Wenn es Hinweise gibt, dass ein entwickelter Arzneistoff hemmende oder induzierende Eigenschaften auf CYP-Enzyme hat oder wenn der Wirkstoff durch ein CYP-Enzym bevorzugt abgebaut wird, ist mit pharmako-kinetischen Wechselwirkungen zu rechnen. Wenn ein solches Risiko besteht, muss dies vor Zulassung eines Arzneistoffes durch

Phänotypierungstests geprüft werden. Die Ergebnisse müssen in der Produktinformation mitgeteilt werden.

Wie anfangs erläutert, ist Dextromethorphan eine weit verbreitete *probe drug* für die Phänotypisierung von CYP2D6. Indikatorreaktion ist die O-Demethylierung von Dextromethorphan zu Dextrorphan. Sie wird so gut wie ausschließlich durch das Isoenzym CYP2D6 katalysiert. Das Reaktionsprodukt Dextrorphan wird durch CYP3A4 weiter umgesetzt zu Hydroxymorphinan. Dies bietet die Möglichkeit, den Dextromethorphan-Test nicht nur für die CYP2D6-Phänotypisierung, sondern auch für die CYP3A4-Phänotypisierung zu nutzen. Die CYP3A4-Phänotypisierung mit Dextromethorphan wurde allerdings bislang nur sporadisch genutzt. Ein Beispiel ist der Nachweis der Induktion von CYP3A4 durch das Parasympatholytikum Oxybutynin, welches für die Behandlung von häufigem Harndrang und Inkontinenz zugelassen ist (Grözinger et al., 1999). Grözinger und Mitarbeiter (1999) stellten bei einer Patientin, die mit Clomipramin behandelt wurde, fest, dass die Wirkspiegel von Clomipramin nach Gabe von Oxybutynin absanken. Mit Hilfe des Dextromethorphan-Tests, der vor und nach der Anwendung von Oxybutynin durchgeführt wurde, konnte eine Phänokonversion festgestellt werden, da nach mehrtägiger Oxybutynin-Einnahme die CYP3A4-katalysierte Bildung von Hydroxymorphinan deutlich beschleunigt war. Für die Identifizierung von Oxybutynin als CYP3A4-Induktor waren zwei Untersuchungen notwendig, ein Test **vor** und ein Test **nach** Einnahme des Wirkstoffs. Für die Aufklärung der CYP3A4-induzierenden Wirkung von Oxybutynin wäre auch denkbar gewesen, die Ratio Dextrorphan zu Hydroxymorphinan mit der Ratio eines Normalkollektivs zu vergleichen. Aus einer subnormalen Ratio hätte man auf einen schnellen CYP3A4-Metabolisierer-Status schließen können. Dieser Vergleich war jedoch für Grözinger und Mitarbeiter (1999) nicht anstellbar, da keine Referenzwerte für den Test zur Verfügung standen.

Metabolisierer-Phänotypen für CYP2D6 und CYP3A4 mit Hilfe des Dextromethorphan-Tests anhand von Referenzwerten zu definieren, war das Ziel dieser Arbeit. Dabei diente ein Datensatz, der im Rahmen von klinisch indizierten CYP2D6-Phänotypisierungen angelegt war. Der Dextromethorphan-Test war im Neurochemischen Labor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie etabliert worden. Aus den über mehrere Jahre durchgeführten Tests konnte ein Datensatz basierend auf 271 Tests an insgesamt 213 Probanden zusammengestellt und daraus

Referenzwerte für „langsame“, „normale“ und „schnelle“ Metabolisierer-Phänotypen von CYP2D6 und CYP3A4 erstellt werden. Für die Berechnung der Normalwerte und die Festlegung von Referenzkollektiven wurden solche Individuen ausgeschlossen, die Medikamente eingenommen hatten, die nach Stand des Wissens CYP2D6 bzw. CYP3A4 hemmen oder induzieren. In Anlehnung an die Vorgehensweise zur Ermittlung von therapeutischen Referenzbereichen (Hiemke, 2019) wurden als „normale“ Metabolisierer solche Individuen definiert, deren Quotienten Dextromethorphan zu Dextrophan für CYP2D6 und Dextrophan zu Hydroxymorphan für CYP3A4 innerhalb des Interquartilbereiches lagen. „Langsame“ Metabolisierer waren demnach Individuen deren Quotienten oberhalb dieses Bereiches und „schnelle“ Metabolisierer mit einem Quotienten unterhalb des Interquartilbereiches. Zur Überprüfung der Validität der so ermittelten Referenzbereiche wurde angenommen, dass Individuen, die Medikamente mit CYP-hemmenden Eigenschaften eingenommen hatten, sich in der Gruppe der langsamen Metabolisierer finden und Individuen, die Medikamente mit CYP-induzierenden Eigenschaften eingenommen hatten, sich in der Gruppe der schnellen Metabolisierer. D.h., für diese Individuen wurde eine Phänoconversion von einem normalen zu einem langsamen bzw. schnellen Metabolisierertyp angenommen.

Das ideale Probanden-Kollektiv für die **Ermittlung der Referenzbereiche** für die CYP2D6- und CYP3A4-Phänotypen aus dem Quotienten der Konzentrationen Dextromethorphan zu Dextrophan für CYP2D6 und von Dextrophan zu Hydroxymorphan für CYP3A4 wäre eine Kollektiv aus mindestens 100 unmedizierten Probanden gewesen. Für die vorliegende Arbeit standen für die retrospektive Datenanalyse an Probanden, bei denen dieser Test klinisch indiziert war, nur 22 Datensätze von unmedizierten Probanden vor. Alle anderen Probanden hatten Medikamente eingenommen. Wegen dieser geringen Fallzahl wurde daher versucht, in die Referenzkollektive auch medizierte Probanden einzuschließen. Es sollten ausreichend große Referenzkollektive von jeweils über 100 Individuen für die Berechnung der Referenzbereiche für den CYP2D6- und CYP3A4-Phänotyp gebildet werden. Dazu war es insbesondere notwendig zu untersuchen, welchen Einfluss Medikamente auf den Test ausüben.

Als gesichert konnte angenommen werden, dass Patienten die Arzneistoffe einnahmen, die nach Stand des Wissens CYP2D6 bzw. CYP3A4 hemmen oder

induzieren, ausgeschlossen werden mussten. Solche Arzneistoffe werden als *perpetrator drugs* (Täter-Arzneistoffe) bezeichnet (Zhao et al., 2021). Nicht untersucht war bislang, ob eine Medikation mit Arzneistoffen, die wesentlich über CYP2D6 bzw. CYP3A4 abgebaut werden, die Bildung von Dextrorphan bzw. Hydroxymorphinan beeinflusst. Weil nachgewiesen werden konnte, dass Arzneistoffe weder die Dextromethorphan/Dextrorphan-Ratio (Maß für den CYP2D6-Phänotyp) noch die Dextrorphan/Hydroxymorphinan-Ratio (Maß für den CYP3A4-Phänotyp) signifikant verändern, wurde angenommen, dass medizierte Probanden in ein Referenzkollektiv eingeschlossen werden konnten.

Zur Überprüfung der Validität der ermittelten Referenzbereiche wurden die Phänotyp-Quotienten von Probanden, die CYP2D6 oder CYP3A4 hemmende oder induzierende Arzneistoffe eingenommen hatten, gesondert betrachtet. Dabei galt die Annahme, dass in Anwesenheit eines Hemmers ein langsamer Metabolisierer-Status zu erwarten ist und in Anwesenheit eines Induktors ein schneller Metabolisierer-Status.

6.1. Dextromethorphan-Test für die CYP2D6-Phänotypsierung

Bislang wird der Dextromethorphan-Phänotypisierungstest in der klinischen Praxis eingesetzt, um Besonderheiten in der Metabolisierung via CYP2D6 zu überprüfen. In erster Linie dient die Prüfung der Klärung, ob Arzneistoffe CYP2D6-hemmende Eigenschaften haben (Grözinger et al., 2003; Hefner et al., 2015) oder ob genetisch bedingt bei einem Patienten ein langsamer Metabolisierer-Status vorliegt (Härtter et al., 2000). Entsprechend wurden bisher als charakteristische Kenngrößen Schwellenwerte für die Unterscheidung von normalen und langsamen CYP2D6-Metabolisierern veröffentlicht. Bislang ist es nicht üblich, schnelle Metabolisierer, die sich klinisch typischerweise durch Therapieversagen darstellen, mit dem Test zu erfassen. Zur Verbesserung des Dextromethorphan-Tests sollten daher mit dieser Arbeit auch Schwellenwerte für schnelle Metabolisierer berechnet werden.

Aus den Untersuchungen an 22 unmedizierten Probanden, die im zur Verfügung gestellten Datensatz extrahiert werden konnten, ergab sich im Median ein Quotient Dextromethorphan zu Dextrorphan von 0,047. Der Interquartilbereich von 0,017-

0,120 kann als orientierender Wert für einen „normalen“ CYP2D6-Phänotyp angenommen werden. Um eine ausreichend große Fallzahl für die Berechnung eines repräsentativen Referenzbereichs zu erhalten, wurde versucht, das Kollektiv durch medizierte Probanden zu erweitern. Dazu musste geklärt werden, ob die Medikation einen Einfluss auf den CYP2D6-Phänotyp hat. Ein Vergleich von Probanden ohne und mit Behandlung mit Arzneistoffen, die Substrate von CYP2D6 sind, ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Somit wurde ein Referenzkollektiv für CYP2D6 aus Daten von 199 Probanden für die CYP2D6-Phänotypisierung gebildet. Als „normaler“ CYP2D6-Phänotyp wurde ein Quotient Dextromethorphan zu Dextrorphan im Median von 0,045 errechnet (Interquartilbereich 0,020 – 0,178). „Langsame“ Metabolisierer sind demnach Probanden mit Quotienten über 0,178 und „schnelle“ Metabolisierer Probanden mit einem Wert unter 0,020.

Die mit dieser Arbeit neu vorgenommene Festlegung eines normalen Metabolisierer-Phänotyps durch den Interquartil-Bereich kann zwischen „langsamen“, „normalen“ und „schnellen“ Metabolisierern unterscheiden. Der Bereich ist mit 0,020 bis 0,178 für CYP2D6 ähnlich wie der von Köhler und Mitarbeitern (1997). An 22 nicht medizierten Probanden ermittelten Köhler et al. einen Grenzwert von 0,126 zur Unterscheidung normaler und langsamer Metabolisierer. Als „Normalbereich“ wird von Jurica und Mitarbeitern (2012) für den CYP2D6-EM-Phänotyp ein Wert unter 0,21 angegeben, mit dem EM von PM mit hoher Spezifität und Sensitivität unterschieden wurden. Die Unterschiede zwischen Daten anderer Autoren und den eigenen Werten sind am ehesten durch die unterschiedlichen Zeitintervalle zwischen Einnahme von Dextromethorphan und Blutentnahme zu erklären; bei der eigenen Studie betrug das Zeitintervall eine oder zwei Stunden, hingegen drei Stunden bei Jurica et al. (2012). Somit erscheint das als Referenzbereich vorgeschlagene Intervall von 0,020 bis 0,178 als plausibel.

6.2. Einfluss von CYP2D6-Inhibitoren auf den CYP2D6-Phänotyp

Eine Indikation für einen Dextromethorphan-Phänotypisierungstest ist gegeben, wenn beim therapeutischen Drug Monitoring abnormal hohe oder niedrige Blutspiegel gemessen werden. Ursache kann eine Phänokonversion sein, meist durch eine pharmakokinetische Wechselwirkung. Mit Hilfe des Dextromethorphan-Tests wird geklärt, ob ein abnormer Metabolisier-Status vorliegt. Um die Validität und vor allem die Brauchbarkeit der Referenzwerte des Dextromethorphan-Phänotypisierungstests für klinisch-diagnostische Untersuchungen zu prüfen, wurden die Quotienten Dextromethorphan zu Dextrorphan von Probanden aus dem Gesamtkollektiv herausgesucht, die mit Inhibitoren von CYP2D6 behandelt worden waren. Bei diesen Probanden wurde erwartet, dass die Quotienten Dextromethorphan zu Dextrorphan im Bereich der langsamen Metabolisierer liegen. Im Datensatz wurden 24 Probanden identifiziert, die mit starken Inhibitoren von CYP2D6 behandelt worden waren, nämlich Melperon (Hefner et al., 2015), Levomepromazin (Wójcikowski et al., 2014), Paroxetin (Jessurun et al., 2021) und Perazin (Baumann et al., 2019). Hinzu kamen 13 Probanden, die Sertralin eingenommen hatten, ein schwacher Inhibitor von CYP2D6 (Alfaro et al., 2000).

Mit Ausnahme von Melperon zeigten sich die erwarteten Effekte, nämlich eine Phänokonversion zu langsamen Metabolisierern bei Medikation mit starken CYP2D6-Inhibitoren. Die Quotienten der Probanden, die CYP2D6-hemmende Medikamente eingenommen hatten, lagen im Bereich der langsamen Metabolisierer. Unter dem schwachen CYP2D6-Inhibitor Sertralin hatte nur bei einem Teil der Probanden eine Phänokonversion stattgefunden. Unter den mit Melperon medizierten Probanden fanden sich allerdings nur zwei von elf Probanden im Bereich der langsamen Metabolisierer. Eine mögliche Erklärung für diesen unerwarteten Befund: Melperon wird üblicherweise als Bedarfsmedikation verordnet und hat eine Halbwertszeit von nur vier bis sechs Stunden. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Melperon zur Zeit des Phänotypisierungstests nicht mehr hemmend wirksam war, weil es am Untersuchungstag nicht eingenommen und bereits abgebaut war.

Die Untersuchung einer Phänokonversion in Richtung eines schnellen CYP2D6-Metabolisierers durch einen CYP2D6-induzierenden Arzneistoff war nicht möglich, da

kein Arzneistoff bekannt ist, der CYP2D6 in relevanter Weise induziert (Song et al., 2021).

Insgesamt bestätigten die retrospektiven Analysen von im Alltag durchgeführten CYP2D6-Phänotypisierungstests mit Dextromethorphan als Index-Substrat, dass mit dem Test Probanden bezüglich ihrer CYP2D6-Aktivität einem distinkten Phänotyp „langsam“, „normal“ oder „schnell“ zugeordnet werden können. Eine Phänokonversion, hier gezeigt eine Konversion von einem normalen zu einem langsamen Metabolisierer durch die Einnahme eines CYP2D6-Inhibitors, konnte mit dem Test erfasst werden.

6.3. Dextromethorphan-Test für die CYP3A4-Phänotypisierung

Ein Vorteil des Dextromethorphan-Phänotypisierungstests gegenüber anderen Phänotypisierungstests ist die Möglichkeit, damit nicht nur den metabolischen Phänotyp von CYP2D6 zu erfassen, sondern auch den von CYP3A4. Der CYP3A4-Phänotyp kann mit der Ratio der Konzentrationen Dextrophan zu Hydroxymorphinan dargestellt werden. Beide sind Folgeprodukte nach O-Demethylierung von Dextromethorphan. Die N-Demethylierung von Dextrophan führt zu Hydroxymorphinan und wird durch CYP3A4 katalysiert (Funck-Brentano et al., 2005). Für die Phänotypisierung mit Dextromethorphan gab es bislang keine Referenzbereiche zur Darstellung von langsamen, normalen und schnellen Metabolisierern. Im Rahmen dieser Arbeit sollten Referenzbereiche erstellt werden. Aus dem Kollektiv 22 unmedizierter Probanden konnte analog zur Berechnung von CYP2D6-Phänotypen aus dem Verhältnis der Konzentrationen Dextrophan zu Hydroxymorphinan ein erster Referenzbereich für den CYP3A4-Phänotyp dargestellt werden. Dementsprechend fand sich für einen „normalen“ CYP3A4-Phänotyp eine Ratio Dextrophan zu Hydroxymorphinan von 3,009 bis 8,600. Um ein ausreichend großes Kollektiv zu erfassen, das für die Population repräsentativ ist, wurde analog zur Bestimmung des CYP2D6-Phänotyps untersucht, ob auch medizierte Probanden eingeschlossen werden können. Am Gesamtkollektiv wurde untersucht, welche Subgruppen ein- bzw. ausgeschlossen werden können.

Die Bildung von Hydroxymorphinan aus Dextromethorphan ist abhängig von der CYP2D6-katalysierten Bildung von Dextrorphan. Daher wurde erwartet, dass bei langsamen Metabolisierern von CYP2D6 die CYP3A4-Aktivität durch niedrigen Substrat-Druck niedrig ist und möglicherweise bei schnellen Metabolisierern von CYP2D6 durch erhöhten Substratdruck hoch ist. Der Vergleich der CYP3A4 Ratios von langsamen, normalen und schnellen Metabolisierern von CYP2D6 bestätigte diese Annahmen für langsame Metabolisierer, nicht jedoch für schnelle Stoffwechselformen. Dieser Befund stimmt überein mit Ergebnissen von Funck-Brentano und Mitarbeitern (2005). Hierdurch wird die Anwendung des Dextromethorphan-Tests für die Phänotypisierung beider Enzyme eingeschränkt: Bei langsamen Metabolisierern von CYP2D6 darf der Test folglich nicht für die CYP3A4-Phänotypisierung eingesetzt werden. Dies betrifft 25 % der Probanden.

Die Untersuchung, ob CYP3A4-Inhibitoren oder Induktoren zu einer CYP3A4-Phänokonversion geführt haben, beschränkte sich auf eine kleine Probandengruppe und dabei ausschließlich auf die Untersuchung des Effektes einer Induktion. Bei dieser Prüfung zeigte sich, dass 73% der 15 Probanden, die ein CYP3A4-induzierendes Medikament eingenommen hatten, in der Gruppe der schnellen Metabolisierer zu finden waren. Somit konnte bestätigt werden, dass mit dem Phänotypisierungstest induzierende Effekte offensichtlich darstellbar sind. Weitere Untersuchungen sind jedoch notwendig, um dieses zu bestätigen.

Die Anwesenheit von CYP3A4-Substraten hatte ebenso wie die von CYP2D6-Substraten keinen signifikanten Effekt auf die Ratio der Konzentrationen Dextrorphan zu Hydroxymorphinan, was zu erwarten war. Die bei therapeutischer Wirkung üblichen Konzentrationen liegen in der Regel weit unterhalb der Konzentrationen, die für eine Sättigung des Enzyms notwendig sind. Bei einem Anstieg der Konzentrationen kommt es durch erhöhten Substratdruck auf das Enzym zu einem Anstieg der katalytischen Aktivität, aber zu keiner Hemmung. Entsprechend hatte die Medikation mit mehreren Arzneistoffen, die über das gleiche Enzym abgebaut werden, keine Auswirkung auf die Bildung von Hydroxymorphinan. Damit konnten für die Bildung eines Referenzkollektivs für CYP3A4 zur Ermittlung eines Normalbereichs auch medizierte Probanden eingeschlossen werden, in diesem Fall ergab sich ein Kollektiv aus 134 Probanden. „Normale“ Metabolisierer hatten Ratios

von 3,718 bis 9,011, „langsame“ Metabolisierer sind entsprechend Probanden mit Ratios über 9,011 und „schnelle“ Metabolisierer solche mit Ratios unter 3,718.

6.4. Beurteilung der Anwendung des Dextromethorphan-Phänotypisierungstests im Vergleich mit anderen Phänotypisierungstests

Mit den für diese Arbeit angestellten Analysen und Berechnungen konnte der Dextromethorphan-Test als Phänotypisierungstest für CYP2D6 und CYP3A4 erweitert und verbessert werden. Es wurden Kenngrößen neu errechnet, um Probanden bezüglich ihrer Kapazität Arzneistoffe über die Enzyme CYP2D6 und CYP3A4 zu metabolisieren, als „langsame“, „normale“ oder „schnelle“ Metabolisierer kategorisieren zu können. Da die beiden Enzyme für den Abbau von zahlreichen Arzneistoffen von besonderer Bedeutung sind, ist ihre Phänotypisierung vor der Anwendung zahlreicher Arzneistoffe unbedingt nützlich. Informationen, die durch die Phänotypisierung erhoben werden, geben Auskunft, ob niedrige, mittlere oder hohe Dosen gewählt werden sollten. Etablieren konnte sich der Phänotypisierungstest bislang in der Praxis nur für besonders gelagerte Fragestellungen. Er wurde üblicherweise bei Verdacht auf eine abnorme Metabolisierung eingesetzt. Dies war auch die Indikation für die Tests, deren Ergebnisse für die retrospektive Analyse zu Verfügung standen. Der Test ist einfach durchführbar und kostengünstig.

Alternativ zum Dextromethorphan-Test stehen für die CYP-Phänotypisierung verschiedene Index-Substrate zur Verfügung. In den vergangenen Jahren wurden durch Weiterentwicklung der Laboranalytik, vor allem der Flüssigkeitschromatographie mit Tandemmassenspektroskopie, so genannte *Cocktail Probe Drugs Assays* (Giri et al., 2019) eingesetzt. Auch dieses Verfahren ist bislang nicht im klinischen Alltag etabliert, sondern kommt so gut wie ausschließlich nur in klinischen Studien zum Einsatz, vor allem bei der Prüfung des pharmakokinetischen Interaktionspotentials. Am häufigsten werden Phänotypisierungstests im Zusammenhang mit pharmakogenetischen Untersuchungen angewandt (Gaedigk et al., 2008), wenn festgestellt werden soll, welche Auswirkungen genetische Varianten auf den Phänotyp haben.

6.5. Schlussbetrachtung und Ausblick

Mit der Verbesserung des Dextromethorphan-Tests durch diese Arbeit und Berechnung von Referenzwerten für CYP2D6 und CYP3A4 an Kollektiven mit Probandenzahlen von über 100, konnten Referenzbereiche ermittelt werden, die als repräsentativ anzusehen sind. Auf dieser Basis steht ein vergleichsweise einfacher Test für die Phänotypisierung der beiden Hauptenzyme des Phase 1-Arzneistoffmetabolismus zur Verfügung.

Mit den Referenzwerten besteht die Möglichkeit, „schnelle“, „normale“ und „langsame“ Metabolisierer zu unterscheiden. Damit ist der Dextromethorphan-Test zukünftig breiter einsetzbar als bisher. Bisher kam er im Wesentlichen für Spezialuntersuchungen zum Einsatz, um den CYP2D6-Phänotyp und in Einzelfällen auch den CYP3A4-Phänotyp zu bestimmen. Am Beispiel der Messung des CYP2D6-Phänotyps in Anwesenheit von CYP2D6-Inhibitoren konnte nachgewiesen werden, dass sich der CYP2D6-Phänotyp dieser Probanden wie erwartet überwiegend in der Gruppe der langsamen Metabolisierer fand. Am Beispiel der Messung des CYP3A4-Phänotyps in Anwesenheit von CYP3A4-Induktoren wurde belegt, dass sich der Phänotyp dieser Probandengruppe erwartungsgemäß überwiegend in der Gruppe der schnellen CYP3A4-Metabolisierer befand. Damit konnte nachgewiesen werden, dass der Test für die Erfassung einer Phänotypkonversion geeignet ist. Es ist zu wünschen, dass dies mit weitergehenden Untersuchungen an größeren Kollektiven verifiziert wird.

Der Dextromethorphan-Test bietet sich auch dafür an, zu quantifizieren, welche Auswirkungen eine distinkte Mutation im CYP2D6- oder CYP3A4-Gen auf den Phänotyp hat. Die bisherige Einteilung von Genotypen in nur vier Gruppen, PM, IM, EM und UM ist problematisch. Unterschiedliche Genvarianten werden zu einem Genotyp zusammengefasst. Zutreffender wäre es, wenn eine distinkte Genvariante einem Genotyp zugeordnet würde. Eine solche Einteilung könnte mit dem Dextromethorphan-Test zur Quantifizierung der enzymatischen Aktivität einfach vorgenommen werden.

Weiteres Potential bietet der Dextromethorphan-Test als Vortest für die individuelle Dosisfindung. Für Arzneistoffe, die bevorzugt über CYP2D6 und/oder CYP3A4

abgebaut werden, kann man mit dem Dextromethorphan-Test vor der Einnahme des Medikamentes prüfen, ob ein Patient eine niedrige, mittlere oder hohe Dosis benötigt. Damit könnte die Phasen der Dosisfindung und das therapeutische Ansprechen beschleunigt werden.

7. Zusammenfassung

Hintergrund: Psychiatrische Patienten werden in der Regel medikamentös behandelt. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit der eingesetzten Psychopharmaka ist jedoch oft unzureichend. Ein Grund dafür ist der von Patient zu Patient unterschiedliche Arzneistoffmetabolismus, was vor allem durch inter- und intraindividuell unterschiedliche Aktivitäten von Enzymen des Phase1-Metabolismus bedingt ist. Im Wesentlichen betrifft dies Enzyme der Cytochrom P450(CYP)-Familie, an erster Stelle die Isoenzyme CYP2D6 und CYP3A4. Ihre Aktivität kann durch Phänotypisierungstests *in vivo* erfasst werden. Dazu werden Index-Arzneistoffe eingenommen und die Ratios der Konzentrationen von Muttersubstanz zu Metabolit im Blut bestimmt. Sie sind ein Maß für den Metabolisierer-Phänotyp. Bei normalen Metabolisierern (EM) findet man mittelhohe Ratios, bei schnellen Metabolisierern (UM) niedrige Ratios und bei langsamen Metabolisierern (PM) hohe Ratios. Das Antitussivum Dextromethorphan ist ein etabliertes Index-Substrat für CYP2D6. Die CYP2D6-abhängige Bildung von Dextrophan aus Dextromethorphan spiegelt den CYP2D6-Phänotyp wider. Die Weiterreaktion von Dextrophan zu Hydroxymorphan wird durch CYP3A4 katalysiert. Daher es ist es möglich, mit Dextromethorphan neben dem CYP2D6- auch den CYP3A4-Phänotyp zu erfassen. Voraussetzung für die Zuordnung eines Probanden zu einem Metabolisiererphänotyp ist das Vorliegen von Referenzbereichen. Für Dextromethorphan war für die Ratio DM/DO ein Wert von 0,126 zur Unterscheidung von EM und PM von CYP2D6 anhand einer relativ kleinen Fallzahl ermittelt worden. Andere Angaben fehlten bislang.

Ziel: Diese Arbeit befasst sich mit Dextromethorphan als Testmedikament zur Phänotypisierung des Arzneistoffmetabolismus durch die Enzyme CYP2D6 und CYP3A4. Ziel der Arbeit war es, den etablierten Dextromethorphan-Test weiterzuentwickeln und zu klären, welche Ratios DM/DO bzw. DO/HM für einen „normalen“, „langsamen“ oder „schnelle“ Phänotyp von CYP2D6 und CYP3A4 zutreffend sind. Als Normalbereich wurden die Interquartilbereiche der DM/DO- bzw. DO/HM-Ratios angenommen, die in einem Kollektiv von mindestens 100 „normalen“ Probanden gefunden wurden.

Methode: Als Datensatz standen für die Studie Dextromethorphan-Tests zur Verfügung, die über einen Zeitraum von knapp 10 Jahren zur Aufklärung des

CYP2D6-vermittelten Arzneistoffmetabolismus angefordert und durchgeführt worden waren. Aus dem Gesamtkollektiv wurden Subkollektive gebildet, um die Referenzbereiche für „normale“ CYP2D6- und CYP3A4-Phänotypen zu berechnen. Da die DM-Tests meist an medizierten Patienten durchgeführt worden waren, mussten im Datensatz Einflussgrößen auf den CYP2D6- und CYP3A4-Phänotyp identifiziert werden, um festzulegen, welche Probanden für das Referenzkollektiv und die Berechnung der Referenzwerte eingeschlossen werden können.

Ergebnisse: Für die Analysen standen 271 Dextromethorphan-Tests zur Verfügung, die für 224 Probanden über einen Zeitraum von knapp 10 Jahren angefordert wurden und klinisch indiziert waren. Im Gesamtkollektiv konnten 22 Probanden identifiziert werden, die keine Medikamente eingenommen hatten. Für diese Individuen fand sich als „Normalbereich“ eine Ratio von 0,017 bis 0,120 für CYP2D6 und von 3,009 bis 8,600 für CYP3A4. Für die Bildung von Referenzkollektiven mit ausreichender Fallzahl ($n > 100$) wurde festgestellt, dass auch Probanden eingeschlossen werden konnten, die Arzneistoffe eingenommen hatten, die Substrate von CYP2D6 bzw. CYP3A4 sind, weil diese keinen ($P > 0,05$) Einfluss auf die DM/DM- bzw. DO/HM-Ratio hatten. Einfluss hatte ein langsamer CYP2D6-Phänotyp auf den CYP3A4-Phänotyp. Er verminderte die Ratio DO/HM ($P < 0,001$). Somit konnte als Normalbereich aus einem 199 Probanden umfassenden Referenzkollektiv ein DM/DO-Ratio-Bereich von **0,020 bis 0,178** für „normale“ CYP2D6-Phänotypen errechnet werden und aus 134 Probanden für den „normalen“ CYP3A4-Phänotyp ein DO/HM-Ratio-Bereich von **3,718 bis 9,011**. Die Validität dieser Bereiche konnte verifiziert werden, weil nachgewiesen wurde, dass durch Einnahme von Arzneistoffen, die CYP2D6 hemmen, eine Phänokonversion zu einem langsamen Metabolisierer stattgefunden hat und durch Einnahme von Arzneistoffen, die CYP3A4 induzieren, eine Phänokonversion zu einem schnellen CYP3A4-Metabolisierer stattfand.

Schlussfolgerung: Durch die Weiterentwicklung des Dextromethorphan-Tests im Rahmen der vorgelegten Arbeit mit Berechnung von repräsentativen Referenzbereichen für den CYP2D6- bzw. CYP3A4-Phänotyp ist es möglich, Probanden als „langsame“, „normale“ und „schnelle“ Metabolisierer zu klassifizieren, eine Phänokonversion zu identifizieren und die Dosisfindung zu beschleunigen, was bei der Behandlung psychiatrischer Störungen oft langwierig ist.

8. Literaturverzeichnis

Alfaro CL, Lam YW, Simpson J, Ereshefsky L. CYP2D6 inhibition by fluoxetine, paroxetine, sertraline, and venlafaxine in a crossover study: intraindividual variability and plasma concentration correlations. *J Clin Pharmacol*. 2000 Jan;40(1):58-66. doi: 10.1177/00912700022008702. PMID: 10631623.

Anderson GD. Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics: a mechanistic-based approach. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(10):989-1008. doi: 10.2165/00003088-200544100-00001. PMID: 16176115.

Anderson GD, Lynn AM. Optimizing pediatric dosing: a developmental pharmacologic approach. *Pharmacotherapy*. 2009 Jun;29(6):680-90. doi: 10.1592/phco.29.6.680. PMID: 19476420.

Argevani L, Schuh MJ, Crosby S. Tacrolimus-Induced Bradykinesia Secondary to Phenoconversion in an Elderly Post-Bilateral Lung Transplant Patient. *Sr Care Pharm*. 2021 Jan 1;36(1):34-41. PMID: 33384032.

Aronson JK, Ferner RE. The law of mass action and the pharmacological concentration-effect curve: resolving the paradox of apparently non-dose-related adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol*. 2016 Jan;81(1):56-61. doi: 10.1111/bcp.12706. Epub 2015 Oct 26. PMID: 26119837; PMCID: PMC4693576.

Asberg M, Crönholm B, Sjöqvist F, Tuck D. Relationship between plasma level and therapeutic effect of nortriptyline. *Br Med J*. 1971 Aug 7;3(5770):331-4. doi: 10.1136/bmj.3.5770.331. PMID: 5558186; PMCID: PMC1798656.

Baumann P, Bertschy G, Ramseier F, Nil R. Plasma Concentrations and Cardiovascular Effects of Citalopram Enantiomers After Oral Versus Infusion Citalopram Therapy in Dextromethorphan-Mephenytoin-Phenotyped Patients With Major Depression. *Ther Drug Monit*. 2021 Jun 1;43(3):436-442.

Baumann P, Eap CB, Gastpar M. The effect of perazine on the CYP2D6 and CYP2C19 phenotypes as measured by the dextromethorphan and mephenytoin tests in psychiatric patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2020 May;126(5):444-447. doi: 10.1111/bcpt.13373. Epub 2019 Dec 19. PMID: 31814297.

Baumann P, Hiemke C, Ulrich S, Eckermann G, Gaertner I, Gerlach M, Kuss HJ, Laux G, Müller-Oerlinghausen B, Rao ML, Riederer P, Zernig G; Arbeitsgemeinschaft für neuropsychopharmakologie und pharmakopsychiatrie. The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatry*. 2004 Nov;37(6):243-65. doi: 10.1055/s-2004-832687. PMID: 15551191.

Bazire S, „Psychotropic Drug Directory 2010“, Aberdeen: Healthcomm UK Ltd, 2011.

Becquemont L, Mouajjah S, Escaffre O, Beaune P, Funck-Brentano C, Jaillon P. Cytochrome P-450 3A4 and 2C8 are involved in zopiclone metabolism. *Drug Metab Dispos*. 1999 Sep;27(9):1068-73. PMID: 10460808.

Bengtsson F. Therapeutic drug monitoring of psychotropic drugs. TDM "nouveau". *Ther Drug Monit.* 2004 Apr;26(2):145-51. doi: 10.1097/00007691-200404000-00010. PMID: 15228155.

Benkert O, Hippus H, Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie 13. Auflage, Springer, Heidelberg, 2021.

Bergmann TK, Bathum L, Brosen K. Duplication of CYP2D6 predicts high clearance of desipramine but high clearance does not predict duplication of CYP2D6. *Eur J Clin Pharmacol.* 2001 May;57(2):123-7. doi: 10.1007/s002280100284. PMID: 11417443.

Bochner F, Somogyi AA, Chen ZR. Dextromethorphan metabolism in rat: interstrain differences and the fate of individually administered oxidative metabolites. *Xenobiotica.* 1994 Jun;24(6):543-52. doi: 10.3109/00498259409043257. PMID: 7975720.

Brøsen K. Drug-metabolizing enzymes and therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Ther Drug Monit.* 1996 Aug;18(4):393-6. doi: 10.1097/00007691-199608000-00014. PMID: 8857557.

Byerly MJ, Weber MT, Brooks DL, Snow LR, Worley MA, Lescoffler E. Antipsychotic medications and the elderly: effects on cognition and implications for use. *Drugs Aging.* 2001;18(1):45-61. doi: 10.2165/00002512-200118010-00004. PMID: 11232738.

Caccia S, Garattini S. Pharmacokinetic and pharmacodynamic significance of antidepressant drug metabolites. *Pharmacol Res.* 1992 Dec;26(4):317-29. doi: 10.1016/1043-6618(92)90231-y. PMID: 1294938.

Chládek J, Zimová G, Martínková J, Tůma I. Intra-individual variability and influence of urine collection period on dextromethorphan metabolic ratios in healthy subjects. *Fundam Clin Pharmacol.* 1999;13(4):508-15. doi: 10.1111/j.1472-8206.1999.tb00011.x. PMID: 10456294.

Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Burke JP. Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients. *JAMA.* 1991 Nov 27;266(20):2847-51. Erratum in: *JAMA* 1992 Apr 8;267(14):1922. PMID: 1942452.

Cojutti PG, Londero A, Della Siega P, Givone F, Fabris M, Biasizzo J, Tascini C, Pea F. Comparative Population Pharmacokinetics of Darunavir in SARS-CoV-2 Patients vs. HIV Patients: The Role of Interleukin-6. *Clin Pharmacokinet.* 2020 Oct;59(10):1251-1260. doi: 10.1007/s40262-020-00933-8. PMID: 32856282; PMCID: PMC7453069.

Cotreau MM, von Moltke LL, Greenblatt DJ. The influence of age and sex on the clearance of cytochrome P450 3A substrates. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(1):33-60. doi: 10.2165/00003088-200544010-00002. PMID: 15634031.

Dai D, Tang J, Rose R, Hodgson E, Bienstock RJ, Mohrenweiser HW, Goldstein JA. Identification of variants of CYP3A4 and characterization of their abilities to metabolize testosterone and chlorpyrifos. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001 Dec;299(3):825-31. PMID: 11714865.

Dantz B. Clinical pharmacogenetics in psychiatry. *Psychopharm. Rev.*, 2009, 44, 49-56.

Das A, Zhao J, Schatz GC, Sligar SG, Van Duyne RP. Screening of type I and II drug binding to human cytochrome P450-3A4 in nanodiscs by localized surface plasmon resonance spectroscopy. *Anal Chem.* 2009 May 15;81(10):3754-9. doi: 10.1021/ac802612z. PMID: 19364136; PMCID: PMC4757437.

de Leon J. Incorporating pharmacogenetics into clinical practice: reality of a new tool in psychiatry. *Current issues in clinical implementation. CNS Spectr.* 2006 Mar;11(3 Suppl 3):8-12. PMID: 17760224.

de Leon J. Phenoconversion and therapeutic drug monitoring. *Br J Clin Pharmacol.* 2015 Oct;80(4):777-8. doi: 10.1111/bcp.12659. Epub 2015 Jul 14. PMID: 25881716; PMCID: PMC4594716.

de Leon J, Armstrong SC, Cozza KL. Clinical guidelines for psychiatrists for the use of pharmacogenetic testing for CYP450 2D6 and CYP450 2C19. *Psychosomatics.* 2006 Jan-Feb;47(1):75-85. doi: 10.1176/appi.psy.47.1.75. PMID: 16384813.

de Leon J, Susce MT, Pan RM, Fairchild M, Koch WH, Wedlund PJ. The CYP2D6 poor metabolizer phenotype may be associated with risperidone adverse drug reactions and discontinuation. *J Clin Psychiatry.* 2005 Jan;66(1):15-27. doi: 10.4088/jcp.v66n0103. PMID: 15669884.

Eap CB, Jaquenoud Sirot E, Baumann P. Therapeutic monitoring of antidepressants in the era of pharmacogenetics studies. *Ther Drug Monit.* 2004 Apr;26(2):152-5. doi: 10.1097/00007691-200404000-00011. PMID: 15228156.

Eap CB. Personalized prescribing: a new medical model for clinical implementation of psychotropic drugs. *Dialogues Clin Neurosci.* 2016 Sep;18(3):313-322. doi: 10.31887/DCNS.2016.18.3/ceap. PMID: 27757065; PMCID: PMC5067148.

Egberts K, Fekete S, Häge A, Hiemke C, Scherf-Clavel M, Taurines R, Unterecker S, Gerlach M, Romanos M. Therapeutisches Drug Monitoring zur Optimierung der Psychopharmakotherapie von Kindern und Jugendlichen. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother.* 2021 Mar;50(2):133-152. German. doi: 10.1024/1422-4917/a000845. PMID: 35274573.

Egberts KM, Gerlach M, Correll CU, Plener PL, Malzahn U, Heuschmann P, Unterecker S, Scherf-Clavel M, Rock H, Antony G, Briegel W, Fleischhaker C, Häge A, Hellenschmidt T, Imgart H, Kaess M, Karwautz A, Kölch M, Reitzle K, Renner T, Reuter-Dang SY, Rexroth C, Schulte-Körne G, Theisen FM, Walitza S, Wewetzer C, Fekete S, Taurines R, Romanos M. Serious Adverse Drug Reactions in Children and Adolescents Treated On- and Off-Label with Antidepressants and Antipsychotics in Clinical Practice. *Pharmacopsychiatry.* 2022 Sep;55(5):255-265. doi: 10.1055/a-1716-1856. Epub 2022 Feb 7. PMID: 35130562; PMCID: PMC9458344.

Eggart V, Hiemke C, Zernig G. "There is no dose-response relationship in psychopharmacotherapy" vs "pharmacotherapy in psychiatry is based on ligand-receptor interaction": a unifying hypothesis and the need for plasma concentration based clinical trials. *Psychopharmacology (Berl).* 2011 Sep;217(2):297-300. doi: 10.1007/s00213-011-2319-z. Epub 2011 May 4. PMID: 21537937.

Eichelbaum M, Ingelman-Sundberg M, Evans WE. Pharmacogenomics and individualized drug therapy. *Annu Rev Med.* 2006;57:119-37. doi: 10.1146/annurev.med.56.082103.104724. PMID: 16409140.

Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science*. 1999 Oct 15;286(5439):487-91. doi: 10.1126/science.286.5439.487. PMID: 10521338.

Faber MS, Jetter A, Fuhr U. Assessment of CYP1A2 activity in clinical practice: why, how, and when? *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2005 Sep;97(3):125-34. doi: 10.1111/j.1742-7843.2005.pto_973160.x. PMID: 16128905.

Fahmi OA, Hurst S, Plowchalk D, Cook J, Guo F, Youdim K, Dickins M, Phipps A, Darekar A, Hyland R, Obach RS. Comparison of different algorithms for predicting clinical drug-drug interactions, based on the use of CYP3A4 in vitro data: predictions of compounds as precipitants of interaction. *Drug Metab Dispos*. 2009 Aug;37(8):1658-66. doi: 10.1124/dmd.108.026252. Epub 2009 Apr 30. PMID: 19406954.

Ferrari AR, Guerrini R, Gatti G, Alessandrì MG, Bonanni P, Perucca E. Influence of dosage, age, and co-medication on plasma topiramate concentrations in children and adults with severe epilepsy and preliminary observations on correlations with clinical response. *Ther Drug Monit*. 2003 Dec;25(6):700-8. doi: 10.1097/00007691-200312000-00008. PMID: 14639056.

Frank D, Jaehde U, Fuhr U. Evaluation of probe drugs and pharmacokinetic metrics for CYP2D6 phenotyping. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007 Apr;63(4):321-33. doi: 10.1007/s00228-006-0250-8. Epub 2007 Feb 2. PMID: 17273835.

Fuhr U, Jetter A, Kirchheiner J. Appropriate phenotyping procedures for drug metabolizing enzymes and transporters in humans and their simultaneous use in the "cocktail" approach. *Clin Pharmacol Ther*. 2007 Feb;81(2):270-83. doi: 10.1038/sj.clpt.6100050. PMID: 17259951.

Funck-Brentano C, Boëlle PY, Verstuyft C, Bornert C, Becquemont L, Poirier JM. Measurement of CYP2D6 and CYP3A4 activity in vivo with dextromethorphan: sources of variability and predictors of adverse effects in 419 healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005 Dec;61(11):821-9. doi: 10.1007/s00228-005-0051-5. Epub 2005 Nov 17. PMID: 16315033.

Gaedigk A, Simon SD, Pearce RE, Bradford LD, Kennedy MJ, Leeder JS. The CYP2D6 activity score: translating genotype information into a qualitative measure of phenotype. *Clin Pharmacol Ther*. 2008 Feb;83(2):234-42. doi: 10.1038/sj.clpt.6100406. Epub 2007 Oct 31. PMID: 17971818.

Gaertner I, Gaertner HJ, Vonthein R, Dietz K. Therapeutic drug monitoring of clozapine in relapse prevention: a five-year prospective study. *J Clin Psychopharmacol*. 2001 Jun;21(3):305-10. doi: 10.1097/00004714-200106000-00010. PMID: 11386494.

Gatti G, Ferrari AR, Guerrini R, Bonanni P, Bonomi I, Perucca E. Plasma gabapentin concentrations in children with epilepsy: influence of age, relationship with dosage, and preliminary observations on correlation with clinical response. *Ther Drug Monit*. 2003 Feb;25(1):54-60. doi: 10.1097/00007691-200302000-00008. PMID: 12548145.

Gervasini G, Carrillo JA, Benitez J. Potential role of cerebral cytochrome P450 in clinical pharmacokinetics: modulation by endogenous compounds. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43(11):693-706. doi: 10.2165/00003088-200443110-00001. PMID: 15301574.

Giri P, Patel H, Srinivas NR. Use of Cocktail Probe Drugs for Indexing Cytochrome P450 Enzymes in Clinical Pharmacology Studies - Review of Case Studies. *Drug Metab Lett.* 2019;13(1):3-18. doi: 10.2174/1872312812666181119154734. PMID: 30451124.

Gorski JC, Jones DR, Wrighton SA, Hall SD. Characterization of dextromethorphan N-demethylation by human liver microsomes. Contribution of the cytochrome P450 3A (CYP3A) subfamily. *Biochem Pharmacol.* 1994 Jul 5;48(1):173-82. doi: 10.1016/0006-2952(94)90237-2. PMID: 8043020.

Green CF, Mottram DR, Rowe PH, Pirmohamed M. Adverse drug reactions as a cause of admission to an acute medical assessment unit: a pilot study. *J Clin Pharm Ther.* 2000 Oct;25(5):355-61. doi: 10.1046/j.1365-2710.2000.00298.x. PMID: 11123487.

Gregoire M, Le Turnier P, Gaborit BJ, Veyrac G, Lecomte R, Boutoille D, Canet E, Imbert BM, Bellouard R, Raffi F. Lopinavir pharmacokinetics in COVID-19 patients. *J Antimicrob Chemother.* 2020 Sep 1;75(9):2702-2704. doi: 10.1093/jac/dkaa195. PMID: 32443151; PMCID: PMC7313987.

Grözinger M, Härtter S, Hiemke C, Röschke J. Oxybutynin enhances the metabolism of clomipramine and dextropran possibly by induction of a cytochrome P450 isoenzyme. *J Clin Psychopharmacol.* 1999 Jun;19(3):287-9. doi: 10.1097/00004714-199906000-00022. PMID: 10350044.

Grözinger M, Dragicevic A, Hiemke C, Shams M, Müller MJ, Härtter S. Melperone is an inhibitor of the CYP2D6 catalyzed O-demethylation of venlafaxine. *Pharmacopsychiatry.* 2003 Jan;36(1):3-6. doi: 10.1055/s-2003-38084. PMID: 12649767.

Guengerich FP. Role of cytochrome P450 enzymes in drug-drug interactions. *Adv Pharmacol.* 1997;43:7-35. doi: 10.1016/s1054-3589(08)60200-8. PMID: 9342171.

Guengerich FP, Wu ZL, Bartleson CJ. Function of human cytochrome P450s: characterization of the orphans. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005 Dec 9;338(1):465-9. doi: 10.1016/j.bbrc.2005.08.079. Epub 2005 Aug 22. PMID: 16126164.

Haen E. Therapeutic drug monitoring in pharmacovigilance and pharmacotherapy safety. *Pharmacopsychiatry.* 2011 Sep;44(6):254-8. doi: 10.1055/s-0031-1286285. Epub 2011 Sep 28. PMID: 21959787.

Hammann F, Gutmann H, Baumann U, Helma C, Drewe J. Classification of cytochrome p(450) activities using machine learning methods. *Mol Pharm.* 2009 Nov-Dec;6(6):1920-6. doi: 10.1021/mp900217x. PMID: 19813762.

Hammer WM, Brodier BB. Application of isotope derivative technique to assay of secondary amines: estimation of desipramine by acetylation with H₃-acetic anhydride. *J Pharmacol Exp Ther.* 1967 Sep;157(3):503-8. PMID: 6048010.

Härtter S, Baier D, Dingemans J, Ziegler G, Hiemke C. Automated determination of dextromethorphan and its main metabolites in human plasma by high-performance liquid chromatography and column switching. *Ther Drug Monit.* 1996 Jun;18(3):297-303. doi: 10.1097/00007691-199606000-00014. PMID: 8738772.

Härtter S, Grözinger M, Weigmann H, Röschke J, Hiemke C. Increased bioavailability of oral melatonin after fluvoxamine coadministration. *Clin Pharmacol Ther.* 2000 Jan;67(1):1-6. doi: 10.1067/mcp.2000.104071. PMID: 10668847
Härtter S, Grözinger M, Weigmann H, Röschke J, Hiemke C. Increased bioavailability of oral melatonin after fluvoxamine coadministration. *Clin Pharmacol Ther.* 2000 Jan;67(1):1-6. doi: 10.1067/mcp.2000.104071. PMID: 10668847.

<https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions>, zuletzt nachgeschlagen: November 2022.

Hefner G, Shams ME, Unterecker S, Falter T, Hiemke C. Inflammation and psychotropic drugs: the relationship between C-reactive protein and antipsychotic drug levels. *Psychopharmacology (Berl).* 2016 May;233(9):1695-705. doi: 10.1007/s00213-015-3976-0. Epub 2015 Jun 3. PMID: 26032842.

Hefner G, Unterecker S, Shams ME, Wolf M, Falter T, Haen E, Hiemke C. Melperone but not bisoprolol or metoprolol is a clinically relevant inhibitor of CYP2D6: evidence from a therapeutic drug monitoring survey. *J Neural Transm (Vienna).* 2015 Nov;122(11):1609-17. doi: 10.1007/s00702-015-1403-7. Epub 2015 May 5. PMID: 25940834.

Hiemke C. Clinical utility of drug measurement and pharmacokinetics: therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008 Feb;64(2):159-66. doi: 10.1007/s00228-007-0430-1. Epub 2008 Jan 15. PMID: 18196227.

Hiemke C. Concentration-Effect Relationships of Psychoactive Drugs and the Problem to Calculate Therapeutic Reference Ranges. *Ther Drug Monit.* 2019 Apr;41(2):174-179. PMID: 30883511.

Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, Conca A, Dietmaier O, Egberts K, Fric M, Gerlach M, Greiner C, Gründer G, Haen E, Havemann-Reinecke U, Jaquenoud Sirot E, Kirchherr H, Laux G, Lutz UC, Messer T, Müller MJ, Pfuhlmann B, Rambeck B, Riederer P, Schoppek B, Stingl J, Uhr M, Ulrich S, Waschgler R, Zernig G. AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Update 2011. *Pharmacopsychiatry.* 2011 Sep;44(6):195-235. doi: 10.1055/s-0031-1286287. Epub 2011 Sep 27.

Hiemke C, Baumann P, Laux L, Kuss H-J. „Therapeutisches Drug-Monitoring in der Psychiatrie - Konsensus Leitlinien der AGNP“, *Psychopharmakotherapie*, 12. Jahrgang, Heft 5, 2005, S. 166-182.

Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, Deckert J, Domschke K, Eckermann G, Egberts K, Gerlach M, Greiner C, Gründer G, Haen E, Havemann-Reinecke U, Hefner G, Helmer R, Janssen G, Jaquenoud E, Laux G, Messer T, Mössner R, Müller MJ, Paulzen M, Pfuhlmann B, Riederer P, Saria A, Schoppek B, Schoretsanitis G, Schwarz M, Gracia MS, Stegmann B, Steimer W, Stingl JC, Uhr M, Ulrich S, Unterecker S, Waschgler R, Zernig G, Zurek G, Baumann P. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry.* 2018 Jan;51(1-02):9-62.

Hiemke C, Shams M. Phenotyping and genotyping of drug metabolism to guide pharmacotherapy in psychiatry. *Curr Drug Deliv.* 2013 Feb;10(1):46-53. doi: 10.2174/1567201811310010008. PMID: 22998042.

Hirschfeld RMA, Montgomery SA, Aguglia E, Amore M, et al., „Partial response and nonresponse to antidepressant therapy: current approaches and treatment options”. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 826-37.

Jacqz-Aigrain E, Funck-Brentano C, Cresteil T. CYP2D6- and CYP3A-dependent metabolism of dextromethorphan in humans. *Pharmacogenetics.* 1993 Aug;3(4):197-204. doi: 10.1097/00008571-199308000-00004. PMID: 8220439.

Jaquenoud Sirot E, van der Velden JW, Rentsch K, Eap CB, Baumann P. Therapeutic drug monitoring and pharmacogenetic tests as tools in pharmacovigilance. *Drug Saf.* 2006;29(9):735-68. doi: 10.2165/00002018-200629090-00001. PMID: 16944962.

Jaquenoud Sirot E, Knezevic B, Morena GP, Harenberg S, Oneda B, Crettol S, Ansermot N, Baumann P, Eap CB. ABCB1 and cytochrome P450 polymorphisms: clinical pharmacogenetics of clozapine. *J Clin Psychopharmacol.* 2009 Aug;29(4):319-26. doi: 10.1097/JCP.0b013e3181acc372. PMID: 19593168.

Jessurun NT, Vermeulen Windsant A, Mikes O, van Puijenbroek EP, van Marum RJ, Grootens K, Derijks HJ. Inhibition of CYP2D6 with low dose (5 mg) paroxetine in patients with high 10-hydroxynortriptyline serum levels-A prospective pharmacokinetic study. *Br J Clin Pharmacol.* 2021 Mar;87(3):1529-1532. doi: 10.1111/bcp.14455. Epub 2020 Jul 14. PMID: 32621544.

Jurica J, Bartecek R, Zourkova A, Pindurova E, Sulcova A, Kasperek T, Zendulka O. Serum dextromethorphan/dextrorphan metabolic ratio for CYP2D6 phenotyping in clinical practice. *J Clin Pharm Ther.* 2012 Aug;37(4):486-90. doi: 10.1111/j.1365-2710.2012.01333.x. Epub 2012 May 1. PMID: 22548589.

Jukić MM, Haslemo T, Molden E, Ingelman-Sundberg M. Impact of CYP2C19 Genotype on Escitalopram Exposure and Therapeutic Failure: A Retrospective Study Based on 2,087 Patients. *Am J Psychiatry.* 2018 May 1;175(5):463-470. doi: 10.1176/appi.ajp.2017.17050550. Epub 2018 Jan 12. PMID: 29325448.

Jukić MM, Smith RL, Molden E, Ingelman-Sundberg M. Evaluation of the CYP2D6 haplotype activity scores based on metabolic ratios of 4,700 patients treated with three different CYP2D6 substrates. *Clin Pharmacol Ther.* 2021 Mar 31. doi: 10.1002/cpt.2246. Epub ahead of print. PMID: 33792048.

Kahma H, Aurinsalo L, Neuvonen M, Katajamäki J, Paludetto MN, Viinamäki J, Launiainen T, Filppula AM, Tornio A, Niemi M, Backman JT. An automated cocktail method for in vitro assessment of direct and time-dependent inhibition of nine major cytochrome P450 enzymes - application to establishing CYP2C8 inhibitor selectivity. *Eur J Pharm Sci.* 2021 Mar 19;162:105810. doi: 10.1016/j.ejps.2021.105810. Epub ahead of print. PMID: 33753217.

Kerry NL, Somogyi AA, Bochner F, Mikus G. The role of CYP2D6 in primary and secondary oxidative metabolism of dextromethorphan: in vitro studies using human liver microsomes. *Br J Clin Pharmacol.* 1994 Sep;38(3):243-8. doi: 10.1111/j.1365-2125.1994.tb04348.x. PMID: 7826826; PMCID: PMC1364796.

Kirchheiner J, Brøsen K, Dahl ML, Gram LF, Kasper S, Roots I, Sjöqvist F, Spina E, Brockmüller J. CYP2D6 and CYP2C19 genotype-based dose recommendations for antidepressants: a first step towards subpopulation-specific dosages. *Acta Psychiatr Scand*. 2001 Sep;104(3):173-92. doi: 10.1034/j.1600-0447.2001.00299.x. Erratum in: *Acta Psychiatr Scand* 2001 Dec;104(6):475. PMID: 11531654.

Kirchheiner J, Fuhr U, Brockmüller J. Pharmacogenetics-based therapeutic recommendations--ready for clinical practice? *Nat Rev Drug Discov*. 2005 Aug;4(8):639-47. doi: 10.1038/nrd1801. PMID: 16056390.

Klampfl K, Taurines R, Preuss A, Burger R, Rothenhöfer S, Wewetzer Ch, Pfuhlmann B, Fegert J, Gerlach M, Mehler-Wex C. Serum concentrations, therapeutic response and side effects in children and adolescents with impulsive-aggressive symptoms during risperidone therapy. *Pharmacopsychiatry*. 2010 Mar;43(2):58-65. doi: 10.1055/s-0029-1239540. Epub 2009 Dec 10. PMID: 20336598.

Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev*. 2009;41(2):67-76. doi: 10.1080/03602530902722679. PMID: 19514965.

Kollroser M, Schober C. Simultaneous determination of seven tricyclic antidepressant drugs in human plasma by direct-injection HPLC-APCI-MS-MS with an ion trap detector. *Ther Drug Monit*. 2002 Aug;24(4):537-44. doi: 10.1097/00007691-200208000-00013. PMID: 12142640.

Koopmans AB, Braakman MH, Vinkers DJ, Hoek HW, van Harten PN. Meta-analysis of probability estimates of worldwide variation of CYP2D6 and CYP2C19. *Transl Psychiatry*. 2021 Feb 24;11(1):141. doi: 10.1038/s41398-020-01129-1. PMID: 33627619; PMCID: PMC7904867.

Kootstra-Ros JE, Van Weelden MJ, Hinrichs JW, De Smet PA, van der Weide J. Therapeutic drug monitoring of antidepressants and cytochrome p450 genotyping in general practice. *J Clin Pharmacol*. 2006 Nov;46(11):1320-7. doi: 10.1177/0091270006293754. PMID: 17050797.

Köhler D, Härtter S, Fuchs K, Sieghart W, Hiemke C. CYP2D6 genotype and phenotyping by determination of dextromethorphan and metabolites in serum of healthy controls and of patients under psychotropic medication. *Pharmacogenetics*. 1997 Dec;7(6):453-61. doi: 10.1097/00008571-199712000-00003. PMID: 9429230.

Krusekopf S, Roots I, Kleeberg U. Differential drug-induced mRNA expression of human CYP3A4 compared to CYP3A5, CYP3A7 and CYP3A43. *Eur J Pharmacol*. 2003 Apr 11;466(1-2):7-12. doi: 10.1016/s0014-2999(03)01481-x. PMID: 12679136.

Kuehl P, Zhang J, Lin Y, Lamba J, Assem M, Schuetz J, Watkins PB, Daly A, Wrighton SA, Hall SD, Maurel P, Relling M, Brimer C, Yasuda K, Venkataramanan R, Strom S, Thummel K, Boguski MS, Schuetz E. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nat Genet*. 2001 Apr;27(4):383-91. doi: 10.1038/86882. PMID: 11279519.

Lapeyre-Mestre M, Gary J, Machelard-Roumagnac M, Bonhomme C, Bugat R, Montastruc JL. Incidence and cost of adverse drug reactions in a French cancer institute. *Eur J Clin Pharmacol*. 1997;53(1):19-22. doi: 10.1007/s002280050331. PMID: 9349925.

Lenoir C, Daali Y, Rollason V, Curtin F, Gloor Y, Bosilkovska M, Walder B, Gabay C, Nissen MJ, Desmeules JA, Hannouche D, Samer CF. Impact of Acute Inflammation on Cytochromes P450 Activity Assessed by the Geneva Cocktail. *Clin Pharmacol Ther.* 2021 Jun;109(6):1668-1676. doi: 10.1002/cpt.2146. Epub 2021 Jan 8. PMID: 33341941; PMCID: PMC8247903.

Lenoir C, Terrier J, Gloor Y, Curtin F, Rollason V, Desmeules JA, Daali Y, Reny JL, Samer CF. Impact of SARS-CoV-2 Infection (COVID-19) on Cytochromes P450 Activity Assessed by the Geneva Cocktail. *Clin Pharmacol Ther.* 2021 Nov;110(5):1358-1367. doi: 10.1002/cpt.2412. Epub 2021 Sep 21. PMID: 34473836; PMCID: PMC8653122.

Liu Y, Jiao J, Zhang C, Lou J. A simplified method to determine five cytochrome p450 probe drugs by HPLC in a single run. *Biol Pharm Bull.* 2009 Apr;32(4):717-20. doi: 10.1248/bpb.32.717. PMID: 19336911.

Lundmark J, Bengtsson F, Nordin C, Reis M, Wålander J. Therapeutic drug monitoring of selective serotonin reuptake inhibitors influences clinical dosing strategies and reduces drug costs in depressed elderly patients. *Acta Psychiatr Scand.* 2000 May;101(5):354-9. doi: 10.1034/j.1600-0447.2000.101005354.x. PMID: 10823294.

Lutz U, Völkel W, Lutz RW, Lutz WK. LC-MS/MS analysis of dextromethorphan metabolism in human saliva and urine to determine CYP2D6 phenotype and individual variability in N-demethylation and glucuronidation. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2004 Dec 25;813(1-2):217-25. doi: 10.1016/j.jchromb.2004.09.040. PMID: 15556536.

Maliepaard M, Toiviainen T, De Bruin ML, Meulendijks D. Pharmacogenetic-Pharmacokinetic Interactions in Drug Marketing Authorization Applications via the European Medicines Agency Between 2014 and 2017. *Clin Pharmacol Ther.* 2020 Aug;108(2):338-349. doi: 10.1002/cpt.1834. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32236952; PMCID: PMC7484984.

Martignoni M, Groothuis GM, de Kanter R. Species differences between mouse, rat, dog, monkey and human CYP-mediated drug metabolism, inhibition and induction. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2006 Dec;2(6):875-94. doi: 10.1517/17425255.2.6.875. PMID: 17125407.

Meyer RP, Gehlhaus M, Knoth R, Volk B. Expression and function of cytochrome p450 in brain drug metabolism. *Curr Drug Metab.* 2007 May;8(4):297-306. doi: 10.2174/138920007780655478. PMID: 17504219.

Milosavljevic F, Bukvic N, Pavlovic Z, Miljevic C, Pešic V, Molden E, Ingelman-Sundberg M, Leucht S, Jukic MM. Association of CYP2C19 and CYP2D6 Poor and Intermediate Metabolizer Status With Antidepressant and Antipsychotic Exposure: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2021 Mar 1;78(3):270-280. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2020.3643. PMID: 33237321; PMCID: PMC7702196.

Mrazek DA. Psychiatric pharmacogenomic testing in clinical practice. *Dialogues Clin Neurosci.* 2010;12(1):69-76. doi: 10.31887/DCNS.2010.12.1/dmrazek. PMID: 20373668; PMCID: PMC3181940.

Nelson DR, Zeldin DC, Hoffman SM, Maltais LJ, Wain HM, Nebert DW. Comparison of cytochrome P450 (CYP) genes from the mouse and human genomes, including nomenclature recommendations for genes, pseudogenes and alternative-splice variants. *Pharmacogenetics*. 2004 Jan;14(1):1-18. doi: 10.1097/00008571-200401000-00001. PMID: 15128046.

Obach RS, Cox LM, Tremaine LM. Sertraline is metabolized by multiple cytochrome P450 enzymes, monoamine oxidases, and glucuronyl transferases in human: an in vitro study. *Drug Metab Dispos*. 2005 Feb;33(2):262-70. doi: 10.1124/dmd.104.002428. Epub 2004 Nov 16. PMID: 15547048.

Paulzen M, Haen E, Hiemke C, Fay B, Unholzer S, Gründer G, Schoretsanitis G. Antidepressant polypharmacy and the potential of pharmacokinetic interactions: Doxepin but not mirtazapine causes clinically relevant changes in venlafaxine metabolism. *J Affect Disord*. 2018 Feb;227:506-511. doi: 10.1016/j.jad.2017.11.046. Epub 2017 Nov 13. PMID: 29156365.

Pollock BG. The pharmacokinetic imperative in late-life depression. *J Clin Psychopharmacol*. 2005 Aug;25(4 Suppl 1):S19-23. doi: 10.1097/01.jcp.0000162809.69323.66. PMID: 16027556.

Preskorn SH. Practical application of therapeutic drug monitoring: a tale of two patients. *J Psychiatr Pract*. 2008 Sep;14(5):301-6. doi: 10.1097/01.pra.0000336757.42437.fe. PMID: 18832961.

Preskorn SH. Therapeutic Drug Monitoring (TDM) in psychiatry (part I): why studies attempting to correlate drug concentration and antidepressant response don't work. *J Psychiatr Pract*. 2014 Mar;20(2):133-7. doi: 10.1097/01.pra.0000445247.54048.68. PMID: 24638047.

Preskorn SH, Burke MJ, Fast GA. Therapeutic drug monitoring. Principles and practice. *Psychiatr Clin North Am*. 1993 Sep;16(3):611-45. PMID: 8415237.

Preskorn SH, Fast GA. Therapeutic drug monitoring for antidepressants: efficacy, safety, and cost effectiveness. *J Clin Psychiatry*. 1991 Jun;52 Suppl:23-33. Erratum in: *J Clin Psychiatry* 1991 Aug;52(8):353. PMID: 1904862.

Preskorn SH, Kane CP, Lobello K, Nichols AI, Fayyad R, Buckley G, Focht K, Guico-Pabia CJ. Cytochrome P450 2D6 phenocopy is common in patients being treated for depression: implications for personalized medicine. *J Clin Psychiatry*. 2013 Jun;74(6):614-21. doi: 10.4088/JCP.12m07807. Epub 2013 Mar 13. PMID: 23541126.

Rahimi R, Abdollahi M. An update on the ability of St. John's wort to affect the metabolism of other drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2012 Jun;8(6):691-708. doi: 10.1517/17425255.2012.680886. PMID: 22606944.

Roh HK, Chung JY, Oh DY, Park CS, Svensson JO, Dahl ML, Bertilsson L. Plasma concentrations of haloperidol are related to CYP2D6 genotype at low, but not high doses of haloperidol in Korean schizophrenic patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2001 Sep;52(3):265-71. doi: 10.1046/j.0306-5251.2001.01437.x. PMID: 11560558; PMCID: PMC2014539.

Rostami-Hodjegan A, Kroemer HK, Tucker GT. In-vivo indices of enzyme activity: the effect of renal impairment on the assessment of CYP2D6 activity. *Pharmacogenetics*. 1999 Jun;9(3):277-86. doi: 10.1097/00008571-199906000-00002. PMID: 10471059.

Rudorfer MV, Potter WZ. The Role of Metabolites of Antidepressants in the Treatment of Depression. *CNS Drugs*. 1997 Apr;7(4):273-312. doi: 10.2165/00023210-199707040-00003. PMID: 27520753.

Sapone A, Paolini M, Biagi GL, Cantelli-Forti G, Gonzalez FJ. The pressing need for combined genotype-phenotype analysis in clinical practice. *Trends Pharmacol Sci*. 2002 Jun;23(6):260-1. doi: 10.1016/s0165-6147(02)02047-3. PMID: 12084629.

Schmid B, Bircher J, Preisig R, K pfer A. Polymorphic dextromethorphan metabolism: co-segregation of oxidative O-demethylation with debrisoquin hydroxylation. *Clin Pharmacol Ther*. 1985 Dec;38(6):618-24. doi: 10.1038/clpt.1985.235. PMID: 4064464.

Schoergenhofer C, Jilma B, Stimpfl T, Karolyi M, Zoufaly A. Pharmacokinetics of Lopinavir and Ritonavir in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Ann Intern Med*. 2020 Oct 20;173(8):670-672. doi: 10.7326/M20-1550. Epub 2020 May 12. PMID: 32422065; PMCID: PMC7236891.

Seeman MV. Gender differences in the prescribing of antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry*. 2004 Aug;161(8):1324-33. doi: 10.1176/appi.ajp.161.8.1324. PMID: 15285956.

Shah RR, Smith RL. Addressing phenocopy: the Achilles' heel of personalized medicine. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Feb;79(2):222-40.

Shams ME, Arneth B, Hiemke C, Dragicevic A, Müller MJ, Kaiser R, Lackner K, Härtter S. CYP2D6 polymorphism and clinical effect of the antidepressant venlafaxine. *J Clin Pharm Ther*. 2006 Oct;31(5):493-502. doi: 10.1111/j.1365-2710.2006.00763.x. PMID: 16958828.

Simmons SA, Perry PJ, Rickert ED, Browne JL. Cost-benefit analysis of prospective pharmacokinetic dosing of nortriptyline in depressed inpatients. *J Affect Disord*. 1985 Jan-Feb;8(1):47-53. doi: 10.1016/0165-0327(85)90071-0. PMID: 3156911.

Skogh E, Bengtsson F, Nordin C. Could discontinuing smoking be hazardous for patients administered clozapine medication? A case report. *Ther Drug Monit*. 1999 Oct;21(5):580-2. doi: 10.1097/00007691-199910000-00016. PMID: 10519459.

Song Y, Li C, Liu G, Liu R, Chen Y, Li W, Cao Z, Zhao B, Lu C, Liu Y. Drug-Metabolizing Cytochrome P450 Enzymes Have Multifarious Influences on Treatment Outcomes. *Clin Pharmacokinet*. 2021 May;60(5):585-601. doi: 10.1007/s40262-021-01001-5. Epub 2021 Mar 16. PMID: 33723723.

Streetman DS, Ellis RE, Nafziger AN, Leeder JS, Gaedigk A, Gotschall R, Kearns GL, Bertino JS Jr. Dose dependency of dextromethorphan for cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) phenotyping. *Clin Pharmacol Ther*. 1999 Nov;66(5):535-41. doi: 10.1016/S0009-9236(99)70018-4. PMID: 10579482.

Suenderhauf C, Berger B, Puchkov M, Schmid Y, Müller S, Huwyler J, Haschke M, Krähenbühl S, Duthaler U. Pharmacokinetics and phenotyping properties of the Basel phenotyping cocktail combination capsule in healthy male adults. *Br J Clin Pharmacol.* 2020 Feb;86(2):352-361.

Suzuki Y, Muraya N, Fujioka T, Sato F, Tanaka R, Matsumoto K, Sato Y, Ohno K, Mimata H, Kishino S, Itoh H. Factors involved in phenoconversion of CYP3A using 4 β -hydroxycholesterol in stable kidney transplant recipients. *Pharmacol Rep.* 2019 Apr;71(2):276-281. PMID: 30826567.

Tanaka E, Kurata N, Yasuhara H. How useful is the "cocktail approach" for evaluating human hepatic drug metabolizing capacity using cytochrome P450 phenotyping probes in vivo? *J Clin Pharm Ther.* 2003 Jun;28(3):157-65. doi: 10.1046/j.1365-2710.2003.00486.x. PMID: 12795773.

Testa S, Prandoni P, Paoletti O, Morandini R, Tala M, Dellanoce C, Giorgi-Pierfranceschi M, Betti M, Danzi GB, Pan A, Palareti G. Direct oral anticoagulant plasma levels' striking increase in severe COVID-19 respiratory syndrome patients treated with antiviral agents: The Cremona experience. *J Thromb Haemost.* 2020 Jun;18(6):1320-1323. doi: 10.1111/jth.14871. Epub 2020 May 6. PMID: 32329231; PMCID: PMC7264501.

Touw DJ, Neef C, Thomson AH, Vinks AA; Cost-Effectiveness of Therapeutic Drug Monitoring Committee of the International Association for Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology. Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring: a systematic review. *Ther Drug Monit.* 2005 Feb;27(1):10-7. doi: 10.1097/00007691-200502000-00004. PMID: 15665740.

van Westrhenen R, Aitchison KJ, Ingelman-Sundberg M, Jukić MM. Pharmacogenomics of Antidepressant and Antipsychotic Treatment: How Far Have We Got and Where Are We Going? *Front Psychiatry.* 2020 Mar 12;11:94. doi: 10.3389/fpsy.2020.00094. PMID: 32226396; PMCID: PMC7080976.

Vevelstad M, Pettersen S, Tallaksen C, Brørs O. O-demethylation of codeine to morphine inhibited by low-dose levomepromazine. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009 Aug;65(8):795-801. doi: 10.1007/s00228-009-0640-9. Epub 2009 Mar 24. PMID: 19308365.

von Euler M, Eliasson E, Ohlén G, Bergman U. Adverse drug reactions causing hospitalization can be monitored from computerized medical records and thereby indicate the quality of drug utilization. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006 Mar;15(3):179-84. doi: 10.1002/pds.1154. PMID: 16184621.

von Moltke LL, Greenblatt DJ, Grassi JM, Granda BW, Venkatakrisnan K, Schmider J, Harmatz JS, Shader RI. Multiple human cytochromes contribute to biotransformation of dextromethorphan in-vitro: role of CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A. *J Pharm Pharmacol.* 1998 Sep;50(9):997-1004. doi: 10.1111/j.2042-7158.1998.tb06914.x. PMID: 9811160.

Vuille F, Amey M, Baumann P. Use of plasma level monitoring of antidepressants in clinical practice. Towards an analysis of clinical utility. *Pharmacopsychiatry.* 1991 Nov;24(6):190-5. doi: 10.1055/s-2007-1014468. PMID: 1812496.

Wójcikowski J, Basińska A, Daniel WA. The cytochrome P450-catalyzed metabolism of levomepromazine: a phenothiazine neuroleptic with a wide spectrum of clinical application. *Biochem Pharmacol.* 2014 Jul 15;90(2):188-95. doi: 10.1016/j.bcp.2014.05.005. Epub 2014 May 16. PMID: 24841887.

www.psiac.de, zuletzt nachgeschlagen: November 2022.

Yu A, Dong H, Lang D, Haining RL. Characterization of dextromethorphan O- and N-demethylation catalyzed by highly purified recombinant human CYP2D6. *Drug Metab Dispos.* 2001 Nov;29(11):1362-5. PMID: 11602510.

Yu A, Haining RL. Comparative contribution to dextromethorphan metabolism by cytochrome P450 isoforms in vitro: can dextromethorphan be used as a dual probe for both CYP2D6 and CYP3A activities? *Drug Metab Dispos.* 2001 Nov;29(11):1514-20. PMID: 11602530.

Yu J, Petrie ID, Levy RH, Ragueneau-Majlessi I. Mechanisms and Clinical Significance of Pharmacokinetic-Based Drug-Drug Interactions with Drugs Approved by the U.S. Food and Drug Administration in 2017. *Drug Metab Dispos.* 2019 Feb;47(2):135-144. doi: 10.1124/dmd.118.084905. Epub 2018 Nov 15. PMID: 30442649

Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther.* 2013 Apr;138(1):103-41. doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.12.007. Epub 2013 Jan 16. PMID: 23333322.

Zanger UM, Turpeinen M, Klein K, Schwab M. Functional pharmacogenetics/genomics of human cytochromes P450 involved in drug biotransformation. *Anal Bioanal Chem.* 2008 Nov;392(6):1093-108. doi: 10.1007/s00216-008-2291-6. Epub 2008 Aug 10. PMID: 18695978.

Zhao M, Ma J, Li M, Zhang Y, Jiang B, Zhao X, Huai C, Shen L, Zhang N, He L, Qin S. Cytochrome P450 Enzymes and Drug Metabolism in Humans. *Int J Mol Sci.* 2021 Nov 26;22(23):12808. doi: 10.3390/ijms222312808. PMID: 34884615; PMCID: PMC8657965.

Zhou SF. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: Part I. *Clin Pharmacokinet.* 2009;48(11):689-723. doi: 10.2165/11318030-000000000-00000. PMID: 19817501.

Zhou SF. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: Part II. *Clin Pharmacokinet.* 2009;48(12):761-804. doi: 10.2165/11318070-000000000-00000. PMID: 19902987.

Zhou SF, Liu JP, Chowbay B. Polymorphism of human cytochrome P450 enzymes and its clinical impact. *Drug Metab Rev.* 2009;41(2):89-295. doi: 10.1080/03602530902843483. PMID: 19514967.

Zullino DF, Delessert D, Eap CB, Preisig M, Baumann P. Tobacco and cannabis smoking cessation can lead to intoxication with clozapine or olanzapine. *Int Clin Psychopharmacol.* 2002 May;17(3):141-3. doi: 10.1097/00004850-200205000-00008. PMID: 11981356.

9. Anhang

Dextromethorphan-Test

Neurochemisches Labor
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Universitätsmedizin Mainz
Untere Zahlbacher Str. 8
D-55131 MAINZ

EINSENDER
(Stempel mit Fax-Nr. für die Befundmitteilung):

Name des/r Patienten/in Vorname Geb.
 stationär privat stationär ambulant privat ambulant

Diagnose(n): **Raucher** **Nichtraucher**

Medikamente (bitte alle angeben)

.....
.....

Anforderung (bitte vollständig ausfüllen und Hinweise auf Seite 2 beachten)

DEXTROMETHORPHAN-EINNAHME*: 40 mg Lösung (20 ml) oral einnehmen; exakt **eine** Stunde später wird Blut entnommen. Alternativ kann auch Neo Tussan® Hustensaft verwendet werden, dann muss die Blutentnahme allerdings **2** Stunden nach Einnahme erfolgen.

BLUTENTNAHME Exakt 60 (bzw. 120 bei Verwendung von NeoTussan) min nach der Medikamenteneinnahme 5-10 ml Vollblut in Serum-Monovette, weiß (weitere Hinweise siehe Rückseite).

Datum: Unterschrift (lesbar) Arzt/Ärztin:

ERGEBNISSE und BEURTEILUNG

Dextromethorphan (DM, ng/ml):

Dextrorphan (DO, ng/ml): **DM/DO:**

Methoxymorphinan (MM, ng/ml):

Hydroxymorphinan (HM, ng/ml): **DO/HM:**.....

Metabolisierer Status: EM (extensive Metabolizer) PM (poor Metabolizer)

Kommentar:

Datum: Unterschrift (Labor):

Hinweise für Anwender

FRAGESTELLUNG Für die Metabolisierung von Arzneimitteln spielt das cytochrome Enzym CYP2D6 in der Leber eine wichtige Rolle. Fünf bis 10% der Europäer besitzen ein inaktives CYP2D6, was zur Konsequenz hat, dass sie sogenannte schwache Metabolisierer (*poor metabolizer*, PM) sind. Personen mit intaktem CYP2D6 sind extensive Metabolisierer (*extensive metabolizer*, EM). Dies kann bei PM zur Folge haben, dass bei einer klinisch empfohlenen Dosierung eines Medikaments toxische Blutspiegel resultieren. Es gibt auch Patienten mit überaktivem CYP2D6 durch Genverdopplung, sogenannte *ultrarapid metabolizer* (UM). Wenn ein Medikament Substrat von CYP2D6 und/oder der Verdacht besteht, dass ein Patient ein PM oder UM von CYP2D6 ist, ist die Feststellung des Metabolisierer-Status sinnvoll.

VORGEHENSWEISE Für die Phänotypisierung von CYP2D6 eignet sich die Messung der O-Demethylierung von Dextromethorphan.

Dazu wird nach Einnahme von 40 mg Dextromethorphan die Blutkonzentration von Dextromethorphan und Metaboliten bestimmt. Das Blut wird zur Gewinnung von Serum abzentrifugiert. Im Serum werden Dextromethorphan und Metaboliten bestimmt. Anstelle von Serum kann auch Plasma verwendet werden.

LAGERUNG UND VERSAND DER PROBEN Die Serum- oder Plasma-Proben können bei Bedarf dunkel und im Kühlschrank (4° C) für 24 Stunden gelagert werden. Bei Aufbewahrung über 24 Stunden sollten die Proben bei ca. -20°C gelagert werden. Versand (normaler Postversand) innerhalb von ein bis zwei Tagen ist ohne Kühlung möglich. Die Proben in Behältern für diagnostische Proben versenden, die DIN EN 829 erfüllen. Geeignet sind z.B. Materialien der Firma Sarstedt: 13 ml-Gefäße, Best.-Nr. 55.518 mit Deckeln, Best.-Nr. 65.793 für die Serum- bzw. Plasmaprobe und Boxen mit Schutzgefäßen für den Versand biologischer Stoffe nach UN 3373, Kategorie B, (ungekühlt): T-Box, Best. Nr. 95.900, Schutzgefäß mit Saugelinge, Best. Nr. 78.892, Schraubverschluss für Schutzgefäß, Best. Nr. 65.676). Die Verantwortung für die Einhaltung der Sicherheitsvorschriften für den Versand von potentiell infektiösem Material (Bundesgesetzbl- Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz 2001;44:823-828) liegt beim Absender. Der Probe ist der Anforderungsschein beizufügen.

ANALYSE Die Bestimmung erfolgt nach der Methode von Härtter et al. (Therap. Drug Monitoring 1996, 18:297-303) per HPLC mit Säulenschaltung und Fluoreszenzdetektion. Erfasst werden Dextromethorphan (DM), Dextrorphan (DO), Methoxymorphinan (MM) und Hydroxymorphinan (HM).

AUSWERTUNG Die CYP2D6-Phänotypisierung erfolgt nach der Methode von Köhler et al. (*Pharmacogenetics*, 7: 453-461, 1997). Es werden 40 mg Dextromethorphan als Lösung eingenommen. Eine Stunde später werden ca. 10 ml Blut für die Bestimmung von Dextromethorphan (DM), Dextrorphan (DO), Hydroxymorphinan (HO) und Methoxymorphinan (MM) im Serum oder Plasma entnommen. Nach Hydrolyse der Glucuronide erfolgt die Analyse per HPLC mit Säulenschaltung und Fluoreszenzdetektion nach der Methode von Härtter et al. (*Therapeutic Drug Monitoring*, 18: 297-303 1996) Aus den Verhältnissen der Konzentrationen DM:DO lässt sich der CYP2D6 Phänotyp bestimmen (**<0.126 für PM und >0.126 für EM**). Aus den Konzentrationen von Hydroxymorphinan lässt sich bei EM von CYP2D6 auf die Aktivität eines anderen CYP schließen, vermutlich CYP3A4.

Für die Beurteilung des Tests sollte darüber hinaus folgendes beachtet werden:

Die Konzentrationen von DO und HM sollten immer > 5 ng/ml sein, da sonst der Test nicht auswertbar ist.

Wenn DM nicht nachweisbar ist (<5 ng/ml), wird für die Berechnung $DM=5$ ng/ml gesetzt. Dies kann zu Fehlinterpretationen führen. Daher ist die Konzentration von DO ein zusätzlicher Hinweis für den

Metabolisierer-Status. **DO > 40 ng/ml EM, DO < 40ng/ml PM.**

Wenn MM < 5 ng/ml ist dies ein weiterer Hinweis auf EM

Ratio MM/HM > 0,414 PM, Ratio MM/HM < 0,414 EM

BEDEUTUNG DES CYP2D6-STATUS FÜR DEN ARZT Die Einordnung des Patienten als EM oder PM sollte in den Krankenakten fixiert werden und im Arztbrief mitgeteilt werden. Wenn der Patient ein schlechter Metabolisierer ist und dieser Status nicht durch eine Begleitmedikation eingestellt wurde (z.B. bei Kombinationen mit Paroxetin oder Moclobemid), dann sollte beachtet werden, dass bei empfohlener Dosis eines Medikaments, das bevorzugt über CYP2D6 abgebaut wird, zu hohe Blutspiegel eingestellt werden. Trizyklische Antidepressiva sollten bei PM vorsichtig mit Kontrolle der Blutspiegel dosiert werden. Wenn Verdacht besteht, dass ein UM-Status vorliegen könnte, ist eine Genotypisierung notwendig, da der Dextromethorphan-Test nicht für die Erfassung von UM validiert ist.

Mainz 12-03-10

Prof. Dr. Christoph Hiemke, Leiter des Neurochemischen Labors (Tel. 06131-17-7131)
ApothekerInnen Sonja Brünen, David Holthöwer, Christina Knoth, Elnaz Ostad Haji, Viktora Stieffenhofer
(Tel. 06131-17-6788 oder 17-7010)

10. Danksagung

Hiermit danke ich allen Personen von ganzem Herzen, die mich bei der Erstellung dieser Promotionsarbeit unterstützt haben.

Besonders hervorheben möchte ich [REDACTED]

[REDACTED], als Doktorvater und Gutachter. Herzlichen Dank für Ihre kompetente fachliche und menschliche Betreuung während der gesamten Promotion. Vielen Dank für die Themenvergabe, für Hinweise, Anregungen und Empfehlungen bei der Durchführung und der schriftlichen Verfassung der Dissertation, für Ihre Unterstützung bei der Literaturrecherche und für die Korrektur sowie Ihre unermüdliche Hilfe bei der Fertigstellung der gesamten Doktorarbeit.

Mein weiterer Dank gilt [REDACTED]

[REDACTED], für die Anfertigung des zweiten Gutachtens der Dissertation.

Herzlichen Dank auch an [REDACTED]

[REDACTED], für die freundlichen Telefonate zur Klärung der Formalitäten.

Ich danke weiterhin unserem Freund [REDACTED] für das gewissenhafte Korrekturlesen der Promotion.

Diese Arbeit widme ich meiner Mutter [REDACTED],

meinen Großeltern [REDACTED] (posthum), meinen [REDACTED]

[REDACTED] sowie meinem [REDACTED].

Danke, liebe Mama, für deine nie versiegende Unterstützung. Danke, dass du mir das Medizinstudium ermöglicht hast, danke, dass du immer da bist und mir stets den nötigen Beistand gibst. Gleicher Dank gilt posthum meinen lieben Großeltern Edith und Heini.

Lieber [REDACTED], ich danke euch für die nötigen Freiräume, die erforderlich waren, um diese Arbeit fertigzustellen. Es tut mir sehr leid, dass mir so manches Mal die Zeit für euch gefehlt hat.

11. Tabellarischer Lebenslauf

