

Aus dem Institut für Pharmakologie und Toxikologie
der Universität Tübingen
Abteilung Klinische Pharmakologie
Leiter: Professor M. Schwab

**Untersuchung zu unerwünschten
Arzneimittelwirkungen von Metoprolol in Abhängigkeit
vom CYP2D6-Genotyp
bei ambulanten Patienten**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Anne Marie Theres Pröhmer
aus
Sindelfingen

2008

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. C. H. Gleiter

2. Berichterstatter: Professor Dr. C. Herdeg

Meinen Eltern
Hannelore und Helmut Pröhmer

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Metoprolol	1
1.1.1	Allgemeines	1
1.1.2	Indikationen.....	2
1.1.3	Pharmakodynamik	2
1.1.4	Pharmakokinetik	3
1.1.5	Klinische Eigenschaften.....	4
1.2	Pharmakogenetik	6
1.2.1	Definition	6
1.2.2	Historisches	6
1.2.3	Arzneimittel-metabolisierende Enzyme	9
1.2.4	CYP2D6	9
1.3	Stand des Wissens	10
1.4	Ziele der Studie	13
2	Material und Methoden	15
2.1	Design.....	15
2.2	Studienpopulation	15
2.2.1	Rekrutierung	15
2.2.2	Patienten.....	15
2.2.3	Ein- und Ausschlusskriterien.....	16
2.3	Studienablauf	17
2.3.1	Medikation	17
2.3.2	Datenerhebung (Patiententagebuch).....	17
2.3.3	Datenerhebung und Blutentnahme (behandelnder Arzt).....	23
2.3.4	Qualitätskontrolle	24
2.4	Analytik	24
2.4.1	DNA-Isolierung und Genotypisierung.....	24
2.4.2	Messungen der Plasmakonzentrationen mittels HPLC	26
2.5	Statistische Auswertung.....	27
2.5.1	Definition der Studienpopulation	27
2.5.2	Auswertung der UAW	28
2.5.3	Auswertung der Sexualstörungen	29
2.5.4	Auswertung der Psoriasis	29
2.5.5	Auswertung der Daten zur Lebensqualität	29
2.5.6	Auswertung der hämodynamischen Parameter	30
3	Ergebnisse.....	31
3.1	Patientencharakteristika.....	31
3.1.1	Alters- und Geschlechtsverteilung	31

3.1.2	Indikationen und Begleitmedikationen	31
3.1.3	CYP2D6-Genotypen	32
3.2	Metoprolol-Dosierungen.....	33
3.2.1	Mittlere Metoprolol-Dosis	33
3.2.2	Kumulativedosis.....	33
3.2.3	Enddosis	33
3.3	Metoprolol-Konzentrationen	34
3.3.1	Metoprolol-Plasmakonzentrationen.....	34
3.3.2	Dosisbezogene Metoprolol-Plasmakonzentrationen	35
3.3.3	Metabolische Ratio	36
3.4	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	37
3.4.1	Zentralnervöse UAW.....	38
3.4.2	Dyspnoe.....	40
3.4.3	Kalte Extremitäten.....	41
3.4.4	Sexuelle Funktionsstörung.....	42
3.4.5	Psoriasis	43
3.5	Lebensqualität.....	46
3.6	Hämodynamische Parameter.....	47
3.7	Studienabbrecher.....	48
4	Diskussion	50
4.1	Studiendesign	50
4.2	Patientencharakteristika.....	52
4.3	Metoprolol-Dosierungen und -Konzentrationen.....	54
4.4	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	55
4.4.1	Zentralnervöse und periphere UAW in Zusammenhang mit der Metoprolol-Plasmakonzentration.....	55
4.4.2	Sexuelle Funktionsstörungen.....	60
4.4.3	Psoriasis	60
4.4.4	Lebensqualität.....	62
4.4.5	Hämodynamische Parameter.....	64
4.5	Studienabbrecher.....	65
4.6	Stellenwert der CYP2D6-Genotypisierung	67
5	Zusammenfassung	70
6	Literaturverzeichnis.....	72

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AV-Knoten	Atrioventrikularknoten
CR	controlled release
CYP2D6	Cytochrom P450 2D6
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EKG	Elektrokardiogramm
EM	Extensive Metabolizer
FSFI	Female Sexual Function Index
G6PDH	Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase
HPLC	high performance liquid chromatography
HWZ	Halbwertszeit
IIEF	International Index of Erectile Function
IM	Intermediate Metabolizer
INR	International Normalized Ratio
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry (Internationale Union für reine und angewandte Chemie)
KHK	koronare Herzkrankheit
KSK	körperliche Summenskala
MR	Metabolische Ratio
NSMRI	nichtselektiver Monoamin-Wiederaufnahme-Hemmer (non-selective monoamine reuptake inhibitor)
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PGX	Pharmakogenetik
PM	Poor Metabolizer
PSK	psychische Summenskala
SSRI	Selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (selective serotonin reuptake inhibitor)
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
UM	Ultrarapid Metabolizer
ZNS	Zentralnervensystem

1 Einleitung

1.1 Metoprolol

1.1.1 Allgemeines

Metoprolol ist ein lipophiler β_1 -selektiver Adrenozeptorenblocker (Betablocker) ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität. Metoprolol wird vor allem in der Therapie von kardiovaskulären Erkrankungen (Benfield et al., 1986, Prakash und Markham, 2000) und zur Migräneprophylaxe eingesetzt.

Metoprolol ist seit 1978 auf dem Markt und derzeit der in Deutschland meistverordnete β -Blocker, so dass es als Leitsubstanz für diese Stoffklasse bezeichnet werden kann. Metoprolol ist verschreibungspflichtig.

Chemische Struktur von Metoprolol

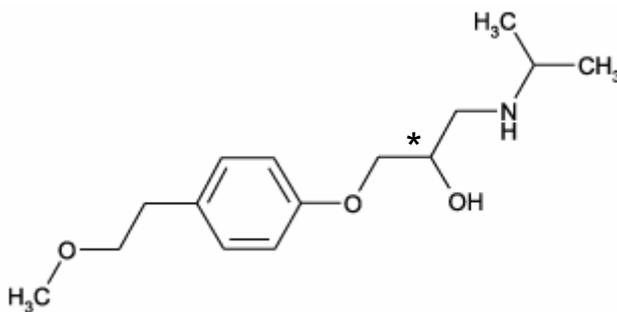


Abb. 1 Chemische Struktur

IUPAC-Name: 1-Isopropylamino-3-[4-(2-methoxyethyl)phenoxy]-2-propanol,

*Chiralitätszentrum

Handelspräparate und Darreichungsform

Der Wirkstoff Metoprolol wird von vielen Herstellern unter verschiedenen Handelsnamen in Tablettenform mit Wirkstoffmengen von 50 oder 100 mg pro Tablette oder als länger wirksame Zubereitung (Retardkapseln) mit 23,75 bis 200 mg angeboten. Auch ein Präparat zur intravenösen Anwendung mit 5 mg Metoprolol pro 5 ml Injektionslösung ist verfügbar. Die Rote Liste 2007 zeigt ein Angebot von über 50 Präparaten auf, die entweder den Wirkstoff Metoprolol allein oder eine Kombination von Metoprolol mit anderen Antihypertensiva (meist Hydrochlorothiazid) enthalten.

1.1.2 Indikationen

Betablocker werden hauptsächlich zur Therapie von kardiovaskulären Erkrankungen eingesetzt (Benfield et al., 1986). Zu dieser Gruppe von Erkrankungen zählen arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit (KHK), tachykarde Rhythmusstörungen, hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie (Benfield et al., 1986; Stoschitzky, 2001), und Aortenaneurysma (Stoschitzky, 2001). Im Rahmen der KHK werden Betablocker zur Reinfarktprophylaxe und Prophylaxe der Angina pectoris angewendet. Zu den neueren Indikationen zählen Herzinsuffizienz (Hjalmarson et al., 2000) und perioperative KHK-Prophylaxe (Stoschitzky, 2001). Darüber hinaus wird Metoprolol bei Migränepatienten zur Anfallsprophylaxe eingesetzt (Soyka et al., 1992; Steiner et al., 1988).

Als weitere Indikationen für die Anwendung von Metoprolol gelten Erkrankungen wie essentieller Tremor, Stresssituationen und generalisierte Angststörungen mit vorwiegend somatischen Symptomen (Tremor, Hyperventilation oder hyperkinetisches Herz-Syndrom) (Gleiter und Deckert, 1996).

1.1.3 Pharmakodynamik

Metoprolol blockiert β -Rezeptoren, vor allem β_1 -Adrenozeptoren, die sich hauptsächlich im Reizbildungs- und Reizleitungsgewebe des Herzens (Sinusknoten, Vorhöfe, AV-Knoten, Kammermuskulatur) sowie in den Herzkranzgefäßen befinden. β -Rezeptoren sind Zielstruktur für endogene und exogene adrenerge Substanzen (Katecholamine). Metoprolol bewirkt durch eine kompetitive Hemmung der Katecholaminbindung an den β_1 -Rezeptoren eine Senkung der Reizleitungsgeschwindigkeit (negative Dromotropie), der Schlagfrequenz (negative Chronotropie) und der Kontraktionskraft (negative Inotropie) des Herzens (Benfield et al., 1986). Im Fettgewebe wird durch Blockade der β_1 -Rezeptoren eine Hemmung der Lipolyse und in der Niere eine verminderte Reninfreisetzung (verminderte Nierenperfusion) erreicht.

β_2 -Rezeptoren sind nicht im Herzgewebe, sondern im Bronchialsystem, in der Gefäßmuskulatur und anderen Organen wie Harnblase, Leber und Muskulatur

lokalisiert und werden von Metoprolol nur wenig oder erst bei höherer Dosis blockiert. Daraus ergibt sich, dass Metoprolol bei Patienten mit Atemwegserkrankungen (z.B. Asthma bronchiale) oder mit Durchblutungsstörungen eher eingesetzt werden kann als Betablocker, die unselektiv sowohl β_1 - als auch β_2 -Rezeptoren blockieren. Aus der Verteilung der Rezeptoren lässt sich teilweise auch das Nebenwirkungsspektrum erklären. Metoprolol besitzt keine intrinsische sympathomimetische Aktivität, d.h. es wirkt nicht partiell agonistisch auf β -Rezeptoren.

1.1.4 Pharmakokinetik

Nach oraler Gabe wird Metoprolol im Magen-Darm-Trakt fast vollständig (zu ca. 95%) resorbiert (Regardh und Johnsson, 1980; Benfield et al., 1986) und hauptsächlich in der Leber verstoffwechselt. Wie alle lipophilen Betablocker unterliegt Metoprolol einem hohen First-Pass-Metabolismus. Daraus ergibt sich eine verbleibende systemische Bioverfügbarkeit von etwa 50 % der ursprünglichen Dosis. Die maximalen Plasmaspiegel werden nach 1,5 - 2 Stunden erreicht. Die Plasmaproteinbindung liegt bei 12 % und das relative Verteilungsvolumen bei 5,6 l/kg Körpergewicht. Der lipophile Charakter und sein geringes Bindungsbestreben an Plasmaproteine begünstigen eine weitreichende Verteilung im Organismus und eine gute ZNS-Gängigkeit (Benfield et al., 1986).

Nach der hepatischen Metabolisierung, die hauptsächlich durch das Enzym Cytochrom P450 (CYP) 2D6 erfolgt (Lennard et al. 1982; McGourty et al., 1985; Lennard et al., 1986), werden Metoprolol und seine Metaboliten zu 95 % renal ausgeschieden (Benfield et al., 1986). Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 3 - 5 Stunden.

Von Borg et al. (1975) werden 3 Hauptmetabolisierungswege beschrieben, die jeweils mit einer oxidativen Reaktion einhergehen:

1. O-Dealkylierung, gefolgt von einer weiteren Oxidation zum Aminosäurenprodukt H117/04,
2. Benzyl-Hydroxylierung zu alpha-Hydroxymetoprolol und
3. Desaminierung der Isopropylamino-Seitenkette.

Die jeweils entstehenden Metaboliten von Metoprolol haben in den Konzentrationen, die bei den üblichen Dosierungen im menschlichen Organismus festgestellt wurden, keine klinisch relevante β -Rezeptoren-blockierende Aktivität (Regardh und Johnsson, 1980).

1.1.5 Klinische Eigenschaften

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Zu den häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Metoprolol zählen Müdigkeit (6,2 %), Schwindel (3,8 %) und Kopfschmerzen (3,6 %) (Benfield et al., 1986). Neben gelegentlichen Überempfindlichkeitsreaktionen können durch die Blutdrucksenkung bedingte Nebenwirkungen wie Ohrensausen und Schwindel beobachtet werden. Seltener treten zentralnervöse Veränderungen (Müdigkeit, Halluzinationen), Bronchospasmen, Potenz- und Harnentleerungsstörungen auf. Die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt kann deswegen durch die Einnahme von Metoprolol beeinträchtigt werden. Besonders bei Behandlungsbeginn, bei Dosiserhöhung oder bei zusätzlichem Alkoholkonsum ist mit einer Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens zu rechnen. Bei disponierten Personen kann die Empfindlichkeit gegen Allergene und die Schwere anaphylaktischer (allergischer) Reaktionen unter Betarezeptorenblockade gesteigert sein (www.fachinfo.de). In Zusammenhang mit dem lipophilen Charakter von Metoprolol, der es ihm ermöglicht die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden, beobachteten McAinsh und Cruickshank (1992) ZNS-Nebenwirkungen wie Alpträume, Schlaflosigkeit und Müdigkeit (Cove-Smith und Kirk, 1985). Unter der Therapie mit Metoprolol wurde eine höhere Anfälligkeit für sexuelle Funktionsstörungen beobachtet (Rosen et al., 1988). Man vermutet, dass Betablocker in einzelnen Fällen zu einer De-novo-Induktion von Psoriasis vulgaris bei prädisponierten Personen bzw. zur Exazerbation einer bereits diagnostizierten Psoriasis führen können (Wolf und Ruocco, 1999; Hodl, 1983).

Interaktionen

Bei gleichzeitiger Gabe eines CYP2D6-Inhibitors (z.B. Paroxetin, Sertralin) wird der Abbau von Metoprolol im Organismus verhindert. Es kommt zu einer Akkumulation von Metoprolol. Darüber hinaus verstärkt Metoprolol die Wirkung blutzuckersenkender Medikamente wie Insulin und Sulfonylharnstoffe. Bei Anwendung von blutzuckersenkenden Substanzen kann Metoprolol die Warnzeichen einer Hypoglykämie, insbesondere Tremor und Tachykardie, verschleiern. Metoprolol verstärkt des Weiteren die Effekte anderer blutdrucksenkender Medikamente z.B. Calciumantagonisten vom Verapamil- und Diltiazem-Typ. Auch wirkungsverstärkende Effekte in Bezug auf die Blutdrucksenkung bei Kombination mit anderen Antiarrhythmika sind bekannt (Tucker et al., 1984).

Kontraindikationen

Aufgrund seiner β_1 -Selektivität ist Metoprolol bei den Begleiterkrankungen Asthma bronchiale oder Diabetes mellitus den nichtselektiven Betablockern vorzuziehen (Benfield et al., 1986; Kendall und Beeley, 1983). Jedoch ist bewiesen, dass die β_1 -Selektivität von Metoprolol bei höheren Plasmakonzentrationen abnimmt (Johnsson et al., 1980) und dass die von Asthmatikern maximal tolerierte Dosis um einiges geringer ist als die Menge, die erforderlich wäre, um eine therapeutische Wirkung zu erzielen (Wilcox et al., 1986).

Metoprolol darf nicht bei schwerer Herzinsuffizienz (NYHA III und IV), AV-Block 2. oder 3. Grades, Bradykardie (Ruhepuls <50 /min vor Behandlungsbeginn), Hypotonie (Blutdruck systolisch <90 mmHg) und bronchialer Hyperreagibilität (z.B. in Zusammenhang mit Asthma bronchiale) angewendet werden. Bei Patienten mit peripheren Durchblutungsstörungen ist eine Verstärkung der Beschwerden möglich.

Nach längerer Anwendung darf die Metoprolol-Einnahme nicht abrupt unterbrochen oder das Medikament ganz abgesetzt werden. Die Dosis muss ausgeschlichen werden, um überschießende Kreislaufreaktionen zu vermeiden.

Intoxikationen

Intoxikationen mit einem Betablocker resultieren in einer zentral vermittelten Atemdepression und können zu einem Atemstillstand führen (Annane, 1991). Als weitere letale Nebenwirkung wird die zentral vermittelte Hypotonie beschrieben (Langemeijer et al., 1992).

1.2 Pharmakogenetik

1.2.1 Definition

Die Pharmakogenetik analysiert genetisch bedingte Varianten von Pharmakokinetik (Einfluss des Organismus auf Arzneistoffe: Resorption, Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung) und Pharmakodynamik (Einfluss von Arzneistoffen auf den Organismus: Dosis-Wirkungsbeziehung, Wirkungsmechanismus, Nebenwirkung, Toxikologie). Als ein Teilgebiet der Pharmakologie befasst sich die Pharmakogenetik also mit genetisch festgelegten Variationen, die Einfluss nehmen auf die individuellen Beziehungen zwischen Dosis, Konzentration und Wirkung.

1.2.2 Historisches

Die Pharmakogenetik findet ihre Ursprünge in den Beobachtungen des medizinischen Wissenschaftlers Sir Archibald Garrod aus dem Jahre 1898. Garrod war vermutlich der Erste, der die vererbte Prädisposition bei verschiedenen Individuen für die Erkrankung der Alkaptonurie erkannte. Insbesondere entdeckte er, dass bei den Eltern der an Alkaptonurie erkrankten Kindern eine Blutsverwandtschaft häufiger vorzufinden war als üblich (Garrod, 2002). Erst William Bateson, ein führender Biologe seiner Zeit, interpretierte 1902 Garrod's Erkenntnisse als rezessiven Erbgang, während er die Mendel'schen Vererbungsregeln in England publik machte. Bateson entdeckte die Genkopplung und führte zwischen 1902 und 1913 die Bezeichnung

„Genetik“ (= Vererbungslehre) ein (Meyer, 2004). Dank Sir Archibald Garrod und seiner Entwicklung des Konzepts der „chemical individuality“ von 1902 bis 1909, wurde 1932 in einer sehr großen Studie zum Thema „taste blindness“, die 800 Familien mit einbezog, der Prototyp einer pharmakogenetischen Studie von L. H. Snyder durchgeführt (Meyer, 2004). Untersucht wurde die Fähigkeit, die Substanz Phenylthiocarbamid zu schmecken. Es war die erste Studie eines allgemeinen genetischen Polymorphismus, die den Zusammenhang zwischen einer menschlichen Rasse oder ethnischen Gruppe und einer Antwort des Organismus auf chemische Substanzen dokumentierte.

In der Zeit um 1950 entwickelte sich die Pharmakogenetik zu einer selbstständigen Disziplin (Evans und McLoad, 2003; Meyer, 2004). Neueste Techniken erlaubten eine genauere Messung von Enzymaktivität, Arzneimittelmetabolismus und Arzneimittelwirkung. Ende des Jahrzehnts ergaben die Studien drei sichere Beispiele von genetisch bedingten Variationen in der Aktivität von Enzymen, die zu unerwünschten Arzneimittelreaktionen führten. So fanden Alf Alving und seine Mitarbeiter während des 2. Weltkriegs heraus, dass 10 % der afrikanischen Soldaten eine akute hämolytische Krise entwickelten, wenn ihnen eine durchschnittliche Dosis von Primaquin oder eines anderen chemisch damit verwandten Antimalariamittels verabreicht wurde (Clayman et al., 1952). Später zeigte sich, dass dieser Variation ein Mangel der Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G6PDH) zugrunde liegt, der zu einer Änderung im Erythrozytenstoffwechsel führt (Alving et al., 1956). Die Häufigkeit einer verminderten Aktivität der Allele für das Enzym G6PDH korreliert mit der Prävalenz von Malaria (Martin et al., 1979). Die anderen beiden Beispiele für genetische Variationen, die eine unerwartete Medikamentenwirkung bedingen, sind Succinylcholin (ein Muskelrelaxans) und Isoniazid (ein Antituberkulotikum). Ersteres kann aufgrund der abweichenden Kinetik einer Pseudocholinesterase zu Apnoen und zu einer Verlängerung der Muskellähmung um bis zu einer Stunde führen (Lehmann und Ryan, 1956). Der zugrunde liegende Mangel an Pseudocholinesterase unterliegt einem autosomal-rezessiven Erbgang (Kalow und Staron, 1957). Das wahrscheinlich bekannteste Beispiel eines genetischen

Defekts in der Biotransformation eines Medikaments ist jedoch der Acetylierungs-Polymorphismus, entdeckt durch die Einführung von Isoniazid in der Therapie der Tuberkulose im Jahre 1952. Entdeckt wurden Unterschiede der individuellen Fähigkeit, Isoniazid in Acetylisoniazid umzuwandeln. „Langsam-Acetylierer“ waren eher gefährdet, aufgrund einer Isoniazidintoxikation an einer peripheren Polyneuropathie zu erkranken (Hughes et al., 1954).

Die erste internationale Konferenz des Fachbereichs Pharmakogenetik (PGX) wurde im Jahre 1967 in der New Yorker Akademie der Wissenschaften abgehalten und brachte Wissenschaftler der vielen neuen Entwicklungsbereiche der PGX-Forschung zusammen. Das regelmäßige Abhalten von Symposien spielte eine große Rolle für die Bekanntmachung der PGX in anderen Disziplinen, und es eröffneten sich in den folgenden Jahren neue Möglichkeiten. Auch wenn die frühen Meilensteine der pharmakogenetischen Wissenschaft sich mit den häufigsten Mängeln an Arzneimittel-metabolisierenden Enzymen, wie z.B. N-Acetyltransferase-2 und Pseudocholinesterase befassten, so etablierte sich das Gebiet erst durch die Entdeckung des Debrisoquin- / Spartein-Polymorphismus innerhalb der Arzneioxidation in den 1970er Jahren. Zwei voneinander unabhängige Gruppen entdeckten unerwartete abweichende Reaktionen auf die Gabe der Medikamente Debrisoquin oder Spartein bei Probanden, die an Pharmakokinetik-Studien teilnahmen (Eichelbaum, 1979; Mahgoub et al., 1977). Nachfolgende Studien zeigten, dass beide Medikamente von demselben Enzym, einer Cytochrom P450 Monooxygenase, metabolisiert wurden, welches später als CYP2D6 bezeichnet wurde. Dieses Enzym beeinflusst den Metabolismus einer Vielzahl anderer Medikamente, einschließlich Antidepressiva, Antiarrhythmika und Opioide (Meyer und Zanger, 1997; Zanger et al., 2004).

1.2.3 Arzneimittel-metabolisierende Enzyme

Die Metabolisierung von Arzneimitteln wie z.B. Metoprolol dient der Umwandlung in Metabolite, die besser wasserlöslich sind und somit leichter als die Muttersubstanz ausgeschieden werden können (Borchard, 1990).

Der Metabolismus von Arzneimitteln läuft in der Regel in zwei Phasen ab. Als Phase-I-Reaktionen werden Biotransformationen bezeichnet, bei denen das Arzneimittel durch Oxidation, Reduktion oder Hydrolyse verändert wird. Von besonderer Bedeutung sind die Oxidationsreaktionen. Hieran sind vor allem Monooxygenasen beteiligt, die Hämproteine vom Typ Cytochrom P450 enthalten (so genannte Cytochrom P450 / CYP-Enzyme). Die größte Menge an CYP-Enzymen kommt in der Leber vor und ein kleiner Teil in der Dünndarm-Mucosa.

Bei den Phase-II-Reaktionen erfolgt eine Kopplung (Konjugation) eines Phase-I-Metaboliten an körpereigene Substanzen, an der meist spezifische Transferasen beteiligt sind. Man unterscheidet Konjugationsreaktionen, bei denen Verbindungen mit Hydroxylgruppen, Sulfhydrylgruppen, Amino- und Carboxylgruppen mit einer energiereichen (aktivierten) körpereigenen Substanz verbunden werden, und solche, bei denen die Kopplung nach Aktivierung des Fremdstoffes mit einer (nicht aktivierten) körpereigenen Verbindung erfolgt. Die wichtigsten Phase-II-Reaktionen sind die Konjugation mit Glukuronsäure (Glukuronidierung), Sulfat (Sulfatierung), Aminosäuren (insbesondere Glycin), Oligopeptiden, Essigsäure (Acetylierung) und S-Adenosylmethionin.

In seltenen Fällen kann eine Phase-II-Reaktion auch einer Phase-I-Reaktion vorangehen. Wenn ein Arzneimittel bereits eine oder mehrere der oben genannten Gruppen besitzt, kann eine Phase-II-Reaktion auch ohne vorausgehende Phase-I-Reaktion ablaufen.

1.2.4 CYP2D6

Das Enzym Cytochrom P450 2D6 (CYP2D6) gehört zu der Superfamilie der Cytochrom P450 Monooxygenasen und damit zu den wichtigsten stoffwechselfkatalysierenden Enzymen für die Phase-I-Reaktion der

Metabolisierung von Arzneimitteln. Es katalysiert Hydroxylierungen und Demethylierungen von nahezu 25% der in der menschlichen Leber metabolisierten Medikamente. Aus diesem Grund stellt das CYP2D6 eines der am besten erforschten Cytochrom P450 Enzyme dar (Cascorbi, 2003).

Das CYP2D6-Gen liegt auf dem Chromosom 22q13 (Eichelbaum et al., 1987; Gough et al., 1993) und ist hoch polymorph. Derzeit sind bereits nahezu 80 verschiedene Allele und Allelvarianten beschrieben (Zanger et al., 2004; <http://www.imm.ki.se/CYPalleles/cyp2d6.htm>). Es wurden vier verschiedene Phänotypen bei weißen Probanden entdeckt, die sich in ihrer jeweiligen Fähigkeit, die CYP2D6-Prüfmedikamente Spartein und Debrisoquin wie auch andere CYP2D6-Substrate zu metabolisieren, erheblich unterscheiden. Diese werden als Ultrarapid Metabolizers (UMs), Extensive Metabolizers (EMs), Intermediate Metabolizers (IMs) und Poor Metabolizers (PMs) bezeichnet. Ihre jeweilige Inzidenz in der weißen Bevölkerung beträgt für UMs 1 % bis 3 %, für EMs 80 %, für IMs 8 % bis 10 % und 5 % bis 8 % für PMs (Sachse et al. 1997, Zanger et al. 2001, 2004). Ein PM-Phänotyp ergibt sich aus der Kombination zweier CYP2D6-Nullallele (*0) z.B. *3, *4, *5, *6, *7 und *8, die mit einem kompletten Funktionsverlust der Enzymaktivität einhergehen. CYP2D6-Variantallele mit einer reduzierten Enzymaktivität z.B. *9, *10 und *41 führen zur Ausprägung eines IM-Phänotyps, insbesondere in Kombination mit einem Nullallel. Die Allele mit der Bezeichnung *1 und *2 entsprechen dem in seiner Enzymaktivität voll funktionsfähigen Wildtyp (EM) (Zanger et al., 2001, 2004; Raimundo et al., 2004). Beim UM-Phänotyp liegt eine CYP2D6-Genamplifikation vor (Lundquist et al., 1999; Dahl et al., 1995; Johansson et al., 1993).

1.3 Stand des Wissens

Metoprolol und CYP2D6

Als Substrat des Arzneimittel-metabolisierenden Enzyms Cytochrom P450 2D6 (CYP2D6) unterliegt Metoprolol einem komplexen Metabolismus im menschlichen Organismus.

Für CYP2D6 ist Mitte der 1970er Jahre ein genetischer Polymorphismus (sog. Debrisoquin- / Spartein-Polymorphismus) beschrieben worden (Eichelbaum et al., 1979), der dazu führt, dass 5-10 % der europäischen Bevölkerung genetisch determiniert ein inaktives Protein bilden. Dies kann bei Betroffenen zu einer Verstärkung und Verlängerung der Wirkung führen, da aus der eingeschränkten Metabolisierungskapazität eine Erhöhung der Plasmakonzentration durch Akkumulation der Muttersubstanz resultiert, wenn eine Standarddosis verordnet wird.

Der CYP2D6-Polymorphismus besitzt einen großen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Metoprolol (Freestone et al., 1982; Lennard et al., 1982, 1986). So stellten Rau et al. (2002) fest, dass innerhalb der PM- und IM-Gruppen eine 6,2- bzw. 3,9-fach höhere Metoprololplasmakonzentration zu messen war als bei EMs. Die Eliminationshalbwertszeit von Metoprolol bei PMs entsprach 7,6 h im Unterschied zur EM-Gruppe mit einer Halbwertszeit von 2 h (Lennard et al., 1982).

Metabolische Ratio

Als numerischer Parameter zur Bestimmung des CYP2D6-Phänotyps dient die metabolische Ratio (MR) aus dem Quotienten der Plasmakonzentration von Metoprolol und seinem Metaboliten α -Hydroxymetoprolol:

$$\text{Metabolische Ratio} = \text{Metoprolol} / \text{Metoprololmetabolit}$$

Diese Ratio ist beim Phänotyp des Poor Metabolizers (Vorkommen in der Bevölkerung ca. 7 %) erhöht und beim Phänotyp des Ultrarapid Metabolizers (Vorkommen: ca. 2 %) erniedrigt gegenüber den Extensive Metabolizers. Für zahlreiche CYP2D6-Substrate konnte bei den Poor Metabolizers ein Zusammenhang zwischen UAW und massiv erhöhten Plasmakonzentrationen gezeigt werden (Meyer und Zanger, 1997).

Stereochemie

Metoprolol findet Anwendung als Racemat-Gemisch seiner Enantiomere, (S)- und (R)-Metoprolol. Die meiste betablockierende Aktivität geht von dem (S)-Enantiomer aus. Lennard et al. zeigten 1983 in ihrer Studie, dass bei den EMs die Fähigkeit, das (R)-Enantiomer zu eliminieren, stärker ausgeprägt ist als die Fähigkeit zur Elimination des (S)-Enantiomers von Metoprolol. Bei den PMs dagegen war die Clearance von (R)-Metoprolol gleich oder kleiner als die Clearance von (S)-Metoprolol. Daraus könnte hypothetisch abgeleitet werden, dass PMs trotz einer erhöhten Gesamtkonzentration an Metoprolol im Vergleich zu EMs ein relativ weniger wirksames Enantiomerengemisch besitzen, da das Plasmakonzentrationsverhältnis zugunsten des weniger wirksamen (R)-Enantiomers verschoben ist (Lennard et al., 1982; Lennard et al., 1983).

Klinische Studien zu Metoprolol und CYP2D6

Heute ist bekannt, dass sowohl das therapeutische Versagen als auch ernstzunehmende Nebenwirkungen von Arzneimitteln bei Individuen oder innerhalb einer Subpopulation von Patienten durch genetische Disposition entstehen können (Meyer, 2004). Valide Daten, die eine Assoziation zwischen dem Ausmaß von UAW und dem genetischen Polymorphismus von CYP2D6 untermauern, liegen für Metoprolol bislang nicht vor. Alle bisher durchgeführten Studien haben gemeinsam, dass ihre Daten retrospektiv erhoben worden sind. Nur einige wenige Studien haben sich bisher mit der Frage beschäftigt, ob die bei PMs (und IMs) höheren Metoprolol-Plasmakonzentrationen mit einem häufigeren Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen einhergehen, und die Ergebnisse sind widersprüchlich.

In einer retrospektiven Studie konnten Wuttke et al. (2002) eine signifikant höhere CYP2D6-PM-Häufigkeit (38 %) innerhalb einer Gruppe von 24 Patienten feststellen, bei denen ein Abbruch der Therapie oder eine Dosisreduktion aufgrund von Metoprolol-assoziierten UAW erforderlich war.

Im Unterschied dazu zeigte der Vergleich von Patienten, die eine Therapie mit Metoprolol aufgrund von UAW abgebrochen haben, mit einer Kontrollgruppe in einer früheren Fall-Kontroll-Studie keine Assoziation zwischen dem CYP2D6-

Phänotyp und der Verträglichkeit von Metoprolol (Clark et al., 1984). Jedoch wies diese Studie verschiedene methodische Einschränkungen auf. Zum Beispiel könnten früh auftretende UAW übersehen worden sein (Clark et al., 1984).

In einer kürzlich durchgeführten Studie von Zineh et al. (2004) ergab sich aus der Bestimmung des CYP2D6-Genotyps bei 50 Hypertoniepatienten, die sich aus weißen, schwarzen und lateinamerikanischen Individuen zusammensetzten, keine signifikante Vorhersage der Nebenwirkungshäufigkeit unter einer Monotherapie mit Metoprolol.

Bei Patienten mit UM-Phänotyp wiederum besteht die Möglichkeit eines Therapieversagens bei Medikation mit CYP2D6-Substraten wie Metoprolol, da diese Patienten eine extrem erhöhte Metabolisierungskapazität aufweisen (Bertilsson et al., 1993; Dalen et al., 1998).

Metoprolol und Psoriasis

Trotz vieler Berichte gibt es keinen überzeugenden Beweis dafür, dass Betablocker eine Psoriasis-erkrankung triggern.

In einer Studie wurden Daten von 29 Patienten mit einer diagnostizierten Psoriasis vulgaris, die mit Betablockern therapiert wurden, ausgewertet. Bei 21 (72,4 %) dieser Patienten zeigte sich eine Exazerbation ihrer Erkrankung (Gold et al., 1988). Andere Studien zeigten wiederum keinen Unterschied der mit Metoprolol behandelten Gruppe zur Placebogruppe (Arntzen et al., 1984).

Es ist nicht bekannt, ob eine mögliche Verschlechterung des Psoriasis-Verlaufs von der Dosis des Betablockers abhängt. Prospektive Daten liegen auch hier bislang nicht vor.

1.4 Ziele der Studie

Metoprolol, der in Deutschland meistverschriebene Betablocker, wird durch das polymorph exprimierte Cytochrom P450 2D6 (CYP2D6) metabolisiert. Es ist jedoch bislang nicht bekannt, ob eine prätherapeutische CYP2D6-Genotypisierung mit dem Ziel einer individuell angepassten Initialdosierung einen klinischen Nutzen für den Patienten mit sich bringt oder ob ein klarer

Zusammenhang zwischen CYP2D6-Phänotyp und UAW-Häufigkeit unter einer Therapie mit Metoprolol besteht. Die bisherigen (allesamt retrospektiven) Studien zu dieser Problematik sind widersprüchlich.

Als Hauptziel der vorliegenden standardisierten Beobachtungsstudie sollte untersucht werden, ob Polymorphismen von CYP2D6 klinisch erkennbar zu unterschiedlich starken unerwünschten wie auch erwünschten Wirkungen von Metoprolol führen. Hierzu wurde bei 121 ambulanten kaukasischen Patienten erstmalig prospektiv untersucht, welche Konsequenzen der CYP2D6-Genotyp auf das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) in den ersten sechs Wochen einer Therapie mit Metoprolol hat. Die mittels eines Patiententagebuches abgefragten UAW umfassten zentralnervöse und kardiovaskuläre Beschwerden, die sexuelle Funktion sowie - falls vorhanden - den Verlauf einer Psoriasis-Erkrankung. Darüber hinaus wurden die Lebensqualität sowie die Senkung von Blutdruck und Herzfrequenz unter einer neu begonnenen Metoprolol-Therapie und deren mögliche Assoziation mit dem CYP2D6-Genotyp untersucht. Durch eine Korrelation des CYP2D6-Genotyps mit den Metoprolol-Plasmakonzentrationen sollte der Einfluss des Polymorphismus von CYP2D6 auf die Pharmakokinetik von Metoprolol bestätigt werden. Die täglich erfassten Dosierungen von Metoprolol waren nicht durch das Studienprotokoll vorgegeben, sondern konnten durch den behandelnden Arzt frei gewählt werden. Ein weiteres Ziel der Studie lag in der Bereitstellung von Häufigkeitsangaben zu einzelnen UAW, was eine bessere Gestaltung der Arzneimitteltherapie mit Metoprolol durch den behandelnden Arzt ermöglicht. Es soll beispielsweise zukünftig verhindert werden, dass aus fälschlicherweise angenommenen Nebenwirkungen oder Kontraindikationen eine mangelnde Compliance bzw. ein ungerechtfertigtes Absetzen der Therapie resultiert, da ein solcher ‚underuse‘ schwerwiegende klinische Konsequenzen mit erhöhter Morbidität und Mortalität nach sich ziehen kann.

2 Material und Methoden

2.1 Design

Bei dieser Studie handelt es sich um eine prospektive Datenerhebung im Sinne einer pharmakoepidemiologischen Studie. Es erfolgte keine Randomisierung der an der Studie teilnehmenden Patienten. Die Entscheidung für die Therapie mit Metoprolol lag ohne Dosisvorgabe und ohne Vorgabe des Handelspräparats in der Verantwortung des jeweils behandelnden Hausarztes oder niedergelassenen Facharztes. Es handelte sich somit nicht um eine klinische Prüfung (Arzneimittelstudie) nach dem deutschen Arzneimittelgesetz.

Die Studie wurde durch die Ethik-Kommission des Universitätsklinikums Tübingen zustimmend bewertet (Projekt-Nummer 350/2000).

2.2 Studienpopulation

2.2.1 Rekrutierung

Die Patientenrekrutierung erfolgte in Zusammenarbeit mit 39 allgemeinmedizinischen, internistischen und neurologischen Praxen aus dem Großraum Baden-Württemberg (Schwerpunkt Tübingen / Reutlingen / Stuttgart). Die Einleitung einer Therapie mit Metoprolol erfolgte aus rein medizinischer Indikation durch den behandelnden niedergelassenen Arzt des Patienten.

Die an der Studie teilnehmenden Patienten wurden umfassend und verständlich, in mündlicher und schriftlicher Form über Ziele, Inhalt und Risiken der Studie aufgeklärt. Die Studienteilnahme war freiwillig. Der Patient wurde darüber in Kenntnis gesetzt, dass er jederzeit ohne Angabe von Gründen von der Untersuchung zurücktreten kann.

2.2.2 Patienten

Insgesamt wurden 184 Patienten von ihren behandelnden Ärzten für die Untersuchung rekrutiert und an die Studienzentrale (Abteilung Klinische

Pharmakologie am Universitätsklinikum Tübingen) gemeldet. Bei allen Patienten erfolgte mit dem Beginn ihrer Teilnahme an der Studie eine Neueinstellung auf Metoprolol aus kardiologischer oder neurologisch-psychiatrischer Indikation (siehe Fachinformation (www.fachinfo.de)).

Als mögliche kardiologische Indikationen galten demnach essenzielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern sowie weitere tachykarde Herzrhythmusstörungen (rezidivierende ventrikuläre Tachykardien, AV-Knoten-Reentry-Tachykardie etc.).

Als neurologisch-psychiatrische Indikationen galten Migräneprophylaxe, essenzieller Tremor, akute Stressreaktionen sowie somatische Symptome generalisierter Angst.

2.2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Als Einschlusskriterien für die Studienteilnahme galten ein vorliegendes schriftliches Einverständnis (Informed Consent) des Patienten, das abgeschlossene 18. Lebensjahr, sowie die Neueinstellung auf den Betablocker Metoprolol aufgrund einer zugelassenen Indikation (s. 2.2.2). Eine Neueinstellung war dadurch definiert, dass mindestens über einen Zeitraum von vier Wochen vor Studienbeginn keine Behandlung mit einem Betablocker erfolgt war. Die Teilnahme an der Studie war für beide Geschlechter zulässig. Ein studienbedingtes Aufnahmelabor (Screening-Labor) war nicht vorgesehen.

Schwangere Frauen, Patienten mit Kontraindikationen für die Behandlung mit Betablockern sowie Patienten, die innerhalb den vorangegangenen vier Wochen Betablocker eingenommen haben, wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Das Studienprotokoll ließ jede Tagesdosierung, jedes Dosierungsschema und jedes Metoprololpräparat zu. Die Metoprololdosis konnte vom behandelnden Arzt frei anhand der Diagnose und der klinischen Befunde verordnet werden.

2.3 Studienablauf

2.3.1 Medikation

Da es sich um eine prospektive Beobachtungsstudie handelte, bei der begleitend zur Metoprolol-Therapie Daten gesammelt wurden, wurde keine Studienmedikation im Sinne einer klinischen Prüfung eingesetzt. Die Auswahl des Metoprolol-Päparats und der Dosierung fiel in den Aufgabenbereich des behandelnden Arztes.

2.3.2 Datenerhebung (Patiententagebuch)

Über den Beobachtungszeitraum von sechs Wochen ab der Neueinstellung auf Metoprolol befand sich der Patient in seinem häuslichen Umfeld, in haus- bzw. fachärztlicher Betreuung. Während des initialen Arztbesuchs vor der ersten Metoprololeinnahme erhielt der Patient ein Tagebuch, welches Werteskalen und standardisierte Fragen zu Symptomen enthielt, die als mögliche Nebenwirkungen von Metoprolol auftreten können. Angaben zu diesen möglichen Nebenwirkungen wurden als Ausgangsstatus vor Beginn der Metoprolol-Therapie unter der Anleitung des Arztes, sowie jeweils an den Studientagen 2, 4, 7, 14, 21, 28, 35 und 42 durch den Patienten abends selbstständig in das Tagebuch eingetragen.

Als mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) von Metoprolol wurden Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit, Schlafstörungen, Dyspnoe (bedingt durch eine Bronchialkonstriktion), und kalte Extremitäten abgefragt. Ihre Ausprägung wurde anhand einer standardisierten visuellen Analogskala (0 = keine Beschwerden bis 10 = starke Beschwerden; Einteilung in ganzzahligen Intervallen) bewertet (Abb. 2).

1. Hatten Sie heute **Kopfschmerzen**?

0 (nein) 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (sehr)

2. War Ihnen heute **schwindelig**?

0 (nein) 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (sehr)

3. Waren Sie heute **müde**?

0 (nein) 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (sehr)

4. Hatten Sie in der letzten Nacht **Schlafstörungen** oder **Alpträume**? (Bitte Zutreffendes unterstreichen)

0 (nein) 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (sehr)

5. Hatten Sie heute **Schwierigkeiten** beim **Ein- und Ausatmen**?

0 (nein) 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (sehr)

6. Waren Ihre **Hände** oder **Füße** heute **kalt, blass** oder **bläulich verfärbt**?

0 (nein) 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (sehr)

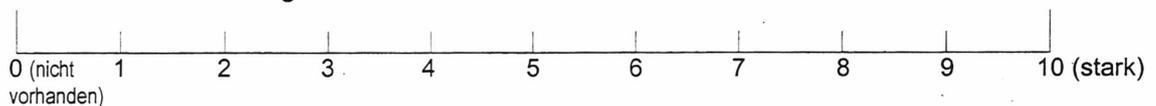
7. Sind Sie heute für kurze Zeit **bewusstlos** geworden?..... nein ja

Abb. 2 Patiententagebuch: Fragen zu UAW.

Entsprechend wurde auch eine Exazerbation oder Verschlechterung von Hautsymptomen bei Psoriasispatienten festgehalten (Abb. 3). Ausschließlich bei dieser Subgruppe von Patienten wurde ca. 2 - 4 Jahre nach dem eigentlichen Studienzeitraum eine Re-Evaluation bezüglich des Status der Psoriasis durchgeführt.

10. Leiden Sie an **Schuppenflechte** (Psoriasis vulgaris)? nein ja

Wenn ja, wie stark schätzen Sie die Ausprägung Ihrer jetzigen Hauterscheinungen ein?



11. Weitere Nebenwirkungen:

Abb. 3 Patiententagebuch: Fragen zu Psoriasis.

Das Auftreten von sexuellen Funktionsstörungen wurde ebenfalls vor Studienbeginn und an den Studientagen 2, 4, 7, 14, 21, 28, 35 und 42 in einer Kurzversion des IIEF-Fragebogens für Männer (International Index of Erectile Function) (Rosen, 1997a), bzw. des FSFI-Fragebogens für Frauen (Female Sexual Function Index) (Rosen et al., 2000) geschlechtsspezifisch ermittelt (Abb. 4). Es wurden fünf Fragen bezüglich der verschiedenen Dimensionen des Sexuallebens (Libido, Koitusfrequenz, Erregbarkeit, Erektion bzw. Lubrikation, Orgasmus) gestellt. Jede der Antworten ergab einen Wert von 0 bis 3 Punkten, somit konnten beide Geschlechter eine maximale Gesamtsumme von 15 Punkten erreichen, was einem aktiven und zufriedenstellenden Sexualleben entspricht.

9. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen zur **sexuellen Aktivität**, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten die Zahl mit markieren, die am besten auf Sie zutrifft.

MÄNNLICH:

1	Wie würden Sie den Grad Ihres sexuellen Verlangens in der letzten Zeit einschätzen?	Sehr niedrig oder nicht vorhanden 0	Niedrig 1	Mittelmäßig 2	Hoch 3
2	Wie oft haben Sie in der letzten Woche versucht, Geschlechtsverkehr zu haben?	0x	1x	2x	3x oder mehr
3	Wie oft waren Sie in der Lage, während sexueller Aktivität eine Erektion zu bekommen und aufrechtzuerhalten?	Nie bzw. keinen Geschlechtsverkehr versucht 0	Selten 1	Häufig 2	Immer 3
4	Wie schwierig war es beim Geschlechtsverkehr, die Erektion bis zum Orgasmus aufrechtzuerhalten?	Sehr schwierig bzw. keinen Geschlechtsverkehr versucht 0	Schwierig 1	Ein bisschen schwierig 2	Nicht schwierig 3
5	Wie oft kam es beim Geschlechtsverkehr zum Orgasmus?	Nie bzw. keinen Geschlechtsverkehr versucht 0	Selten 1	Häufig 2	Immer 3

WEIBLICH:

1	Wie würden Sie den Grad Ihres sexuellen Verlangens in der letzten Zeit einschätzen?	Sehr niedrig oder nicht vorhanden 0	Niedrig 2		Mittelmäßig 4	Hoch 6
2	Wie oft haben Sie in der letzten Woche versucht, Geschlechtsverkehr zu haben?	0x 0	1x 2		2x 4	3x oder mehr 6
3	Wie hoch war Ihr Feuchtigkeitsgrad während sexueller Erregung?	Trocken bzw. keinen Geschlechtsverkehr versucht 0		Wechselnd 3		Normal 6
4	Wie oft hatten Sie Beschwerden oder Schmerzen beim Geschlechtsverkehr?	Häufig bzw. keinen Geschlechtsverkehr versucht 0		Selten 3		Nie 6
5	Wie oft kam es beim Geschlechtsverkehr zum Orgasmus?	Nie bzw. keinen Geschlechtsverkehr versucht 0		Selten 3		Häufig 6

Abb. 4 Patiententagebuch: Fragen zu Sexualstörungen.

Die Lebensqualität des Patienten während der Metoprolol-Therapie wurde durch den validierten SF-12-Fragebogen (SF-Health-Survey) vor Therapiebeginn sowie an den Studientagen 7, 14, 21, 28, 35, 42 gemessen. Dieser Fragebogen bezieht körperliche, seelische und psychosoziale Aspekte in die Erhebung ein (Abb. 5).

Die Patienten wurden aufgefordert, die Einnahme jeder Metoprololdosis zusammen mit dem Markennamen und der Stärke des Präparats sowie die eingenommene Tablettenanzahl entsprechend der Tageszeit (morgens / mittags / abends) an jedem einzelnen Studientag in ihrem Patiententagebuch zu dokumentieren.

8. In diesem Fragebogen geht es um die **Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes**. Bitte beantworten Sie jede Frage, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten die Zahl mit markieren, die am besten auf Sie zutrifft.

1	Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?	Ausgezeichnet 1	Sehr gut 2	Gut 3	Weniger gut 4	Schlecht 5
---	---	--------------------	---------------	----------	------------------	---------------

	Im folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben. Sind Sie durch Ihren <i>derzeitigen Gesundheitszustand</i> bei folgenden Tätigkeiten eingeschränkt?	Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
2	mittelschwere Tätigkeiten , z.B. einen Tisch verschieben, Staub saugen, kegeln, Golf spielen	1	2	3
3	mehrere Treppenabsätze steigen	1	2	3

	Hatten Sie <i>in der vergangenen Woche aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit</i> irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?	Ja	Nein
4	Sie haben weniger geschafft als Sie wollten	1	2
5	Sie konnten nur bestimmte Dinge tun	1	2

	Hatten Sie <i>in der vergangenen Woche aufgrund seelischer Probleme</i> irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)?	Ja	Nein
6	Sie haben weniger geschafft als Sie wollten	1	2
7	Sie konnten nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten	1	2

8	Inwieweit haben die Schmerzen Sie <i>in der vergangenen Woche</i> bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert?	Überhaupt nicht 1	Ein bisschen 2	Mäßig 3	Ziemlich 4	Sehr 5
---	--	----------------------	-------------------	------------	---------------	-----------

	In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen <i>in der vergangenen Woche</i> gegangen ist. Wie oft waren Sie <i>in der vergangenen Woche</i>	Immer	Meistens	Häufig	Manchmal	Selten	Nie
9	...ruhig und gelassen?	1	2	3	4	5	6
10	...voller Energie?	1	2	3	4	5	6
11	...entmutigt und traurig?	1	2	3	4	5	6

12	Wie häufig haben <i>die körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in der vergangenen Woche</i> Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?	Immer 1	Meistens 2	Manchmal 3	Selten 4	Nie 5
----	--	------------	---------------	---------------	-------------	----------

Abb. 5 Patiententagebuch: Fragen zu Lebensqualität.

2.3.3 Datenerhebung und Blutentnahme (behandelnder Arzt)

Der behandelnde Arzt dokumentierte zu Studienbeginn Diagnosen, Ko-Medikation, Blutdruck und Puls des Patienten. Bei einem zweiten Arztbesuch erfolgte eine erneute Messung des Blutdrucks, der Herzfrequenz und eine Dokumentation eventueller Therapieänderungen. Zusätzlich wurde eine Blutentnahme von 15 ml mittels zwei EDTA-Monovetten (Sarstedt Monovetten, Sarstedt AG & Co., Nümbrecht, Deutschland, oder Vacutainer, Becton Dickinson GmbH, Heidelberg, Deutschland) à 7,5 ml unter laufender Metoprolol-Therapie (steady-state) vorgenommen zur Bestimmung des CYP2D6-Genotyps und der Metoprolol-Konzentration im Blut (Abb. 6). Diese war an folgende Bedingungen geknüpft:

Die Blutentnahme sollte

- zwischen Tag 4 und 42 der Studie (damit ein Gleichgewichtszustand von Metoprolol im Blut erreicht ist),
- vor der Einnahme der morgendlichen Dosis (um den Metoprolol-Talspiegel zu messen),
- mindestens zwei Tage nach der letzten Dosisänderung (da erst nach fünf HWZ der neue Gleichgewichtszustand erreicht ist und zu diesem Zeitpunkt der Metabolizer-Status noch nicht bekannt war, so dass auf jeden Fall die (längere) HWZ des PM (7,6 h) zugrunde gelegt werden muss),

erfolgen.

Die Blutproben sollten am selben Tag per Post an die Studienzentrale gesendet werden. An Freitagen und sofern die Versendung nicht gleich erfolgen konnte, sollten sie bis maximal drei Tage danach im Kühlschrank bei einer Temperatur von 4 °C gelagert werden. Ein Tieffrieren sollte (wegen der sonst eintretenden Hämolyse) unbedingt vermieden werden.

Woche	1				2	3	4	5	6
Studientag	1	2	4	7	14	21	28	35	42
1. Arztbesuch: - Rekrutierung - RR, Puls	•								
Metoprolol-Therapie	—————								
Beantwortung der Fragen durch den Patienten	•	•	•	•	•	•	•	•	•
2. Arztbesuch ¹ : - Genotypisierung - Metoprolol-Konzentration - RR, Puls, Validierung der Tagebucheinträge						• ¹			

¹Zeitpunkt des 2. Arztbesuchs: zwischen Studientag 4 und 42.

Abb. 6 Übersicht über den Studienablauf

2.3.4 Qualitätskontrolle

Die Studienzentrale hatte die Aufgabe, den Studienablauf zu koordinieren und die Qualität der Dokumentation zu sichern. Dazu gehörten das Versenden der Studienunterlagen an die beteiligten Ärzte und Patienten, die Registrierung der Patienten sowie die Datenerfassung und Datenprüfung. Die von den behandelnden Ärzten zurückgesandten Studienunterlagen (Patiententagebücher, Dokumentationen des Arztes) wurden in der Studienzentrale auf Vollständigkeit, Lesbarkeit und Plausibilität geprüft. Fehlende Angaben des Arztes machten Rückfragen erforderlich. Sowohl durch den behandelnden Arzt, wie auch durch die Studienzentrale, erfolgten Patientenrufe zur Erinnerung an die Beantwortung der Fragen.

2.4 Analytik

2.4.1 DNA-Isolierung und Genotypisierung

Aus einer der beiden Blutproben wurde die genomische DNA isoliert und bei einer Temperatur von -20 °C aufbewahrt.

Die Isolierung der DNA erfolgte mittels eines Vollblut DNA-Extraktions Kits (QIAamp® DNA Blood Midi Kit, Qiagen QmbH, Hilden, Germany) aus 7,5 ml EDTA-Blut. Der Blutprobe wurden zu Beginn 500 µl QIAGEN Protease Stammlösung und 9 ml AL Puffer hinzugefügt. Nach gründlichem Vortexen wurde die Probe für zehn Minuten bei 70 °C inkubiert, danach wurden 7,5 ml Ethanol (96 - 100 %) zu der Probe hinzugefügt. Nach erneutem Vortexen wurde die Lösung auf die QIAamp Maxi Säule aufgebracht und bei 1850 x g für drei Minuten zentrifugiert. Im Anschluss wurden auf die QIAamp Maxi Säule 5 ml AW1 Puffer hinzugefügt. Nach dem Zentrifugieren der Säule bei 4500 x g für eine Minute wurden dann 5 ml AW2 Puffer der QIAamp Maxi Säule hinzugefügt. Nach erneutem Zentrifugieren (15 min bei 4500 x g) wurden 800 µl des Puffers AE (in Lösung bei 15 - 25 °C) hinzugefügt. Die Probe wurde für fünf Minuten bei Raumtemperatur inkubiert und anschließend bei 4500 x g für fünf Minuten zentrifugiert. Um maximale Ergebnisse zu erzielen, wurden 800 µl des Puffers AE (in Lösung bei 15 - 25 °C) auf die Membran der QIAamp Maxi Säule aufgebracht. Die Probe wurde bei Raumtemperatur für fünf Minuten inkubiert und fünf Minuten mit 4500 x g zentrifugiert.

Durch Genotypisierung wurden die funktionslosen (Null-) Allele *3, *4, *5, *6, *7 und *8 und die Allele *9, *10 und *41 bestimmt, die mit einer reduzierten CYP2D6-Aktivität einhergehen. Die Patienten wurden ebenfalls auf das Vorhandensein von Gen-Kopien untersucht. Wenn keine Sequenzvariationen entdeckt wurden, erfolgte eine vorgegebene Zuordnung der Allele zu *1 oder *2, den voll funktionsfähigen CYP2D6-Allelen. Die Genotypisierung der Allele *3, *4 und *6 bis *10 wurde ausgeführt unter Anwendung von TaqMan® Assay-Reagents Allelic Discrimination Kits (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). TaqMan® Untersuchungen wurden für die Genotypisierung der *9- und *41-Allele angewendet (Raimundo et al., 2004; Hendolin et al., 2005). Die hier angewendete Genotypisierungsmethode für das Allel *41 wurde unter Einbeziehung einer Reihenfolgentestung gründlich geprüft (Raimundo et al., 2004). Das CYP2D6-Allel *5 und die Genduplikationen wurden bestimmt wie schon früher beschrieben (Schaeffeler et al., 2003).

Die Patienten wurden als PMs klassifiziert, wenn sie zwei der nicht funktionsfähigen Allele aufwiesen. Zu der Gruppe der IMs wurden die Individuen gerechnet, die entweder zwei der Allele *9, *10, *41 oder eins dieser Allele und ein nicht funktionsfähiges Allel besaßen (Zanger et al., 2004). Patienten, die mehr als zwei CYP2D6-Genkopien aufwiesen, wurden als UMs klassifiziert. Die übrigen Probanden wurden in die Gruppe der EMs eingeordnet.

Die Nomenklatur und Nummerierung der Nukleotidposition der CYP2D6-Allele entspricht dem internationalen Standard, der vom Komitee für Nomenklatur der Human Cytochrome P450 Allele festgelegt wurde (Daly et al., 1996; www.ki.imm.se/CYPalleles/cyp2d6.htm).

2.4.2 Messungen der Plasmakonzentrationen mittels HPLC

Aus der zweiten 7,5 ml EDTA-Plasma-Blutprobe (Sarstedt Monovetten, Sarstedt AG & Co., Nümbrecht, Deutschland, oder Vacutainer, Becton Dickinson GmbH, Heidelberg, Deutschland) wurden die Talspiegelkonzentrationen von Metoprolol und α -Hydroxymetoprolol bestimmt. Der Versand erfolgte ungekühlt und die ganze Blutprobe wurde am nächsten Tag zentrifugiert (mit 3350 x g für 10 min bei 4 °C) und bis zur HPLC-Messung (high performance liquid chromatography = Flüssigkeitschromatographie) maximal sechs Monate lang bei -25 °C gelagert (Rutledge und Garrickl, 1989).

Präparation und Extraktion der Blutprobe

Metoprolol und α -Hydroxymetoprolol wurden in einer zweistufigen Prozedur aus dem Serum extrahiert. Im ersten Schritt wurde zu 1 ml der Serumprobe 40 μ l interner Standard (Alprenolol 100 ng), 180 μ l Natronlauge (5 mol/l) und 5 ml Diethylether hinzugefügt. Die Röhrchen wurden anschließend eine Minute gevortext und mit 2000 x g für zehn Minuten bei 4 °C zentrifugiert. Die organische Phase (Überstand) wurde im zweiten Schritt in 200 μ l Schwefelsäure (0,005 mol/l) überführt, für eine Minute gevortext und für zehn Minuten mit 2000 x g bei 4 °C zentrifugiert. Ein Teil der sauren Phase (20-30 μ l) wurde in die Probenöffnung des Einspritzventils injiziert.

Instrumentarium

Das HPLC-System, bestehend aus einer Hochdruckpumpe (Flussrate 1,0 ml/min), einem Unterdruckgradientensystem (S1121, Sykam, Gilchin, Deutschland) und einem Fluoreszenzdetektor, wird angewendet bei entsprechender Exzitation und Emission von Wellenlängen im Bereich von 224 - 310 nm.

Bei der Analyse kam eine verteilungschromatographische Phasenumkehrung mit einer C-18 Säule (Nucleosil 100), 125 x 4 mm I.D., 5 µm zur Anwendung. Die Säulentemperatur wurde konstant bei 20 °C gehalten. Die mobile Phase bestand aus einer Mischung von zwei Lösungen. Lösung A enthielt 0,02 mol/l KH_2PO_4 (pH 3,0) in 3 % Methanol. Lösung B bestand aus 0,02 mol/l KH_2PO_4 (pH 3,0) in 30 % Acetonitril. Mit dieser binären Gradientenauswaschung war der Chromatograph in 20 Minuten je Probe fertig.

Peak-Identifizierung und Berechnung der metabolischen Ratio

Entsprechend ihrer Retentionszeit konnten die Peaks identifiziert werden, die Metoprolol, α -Hydroxymetoprolol und Alprenolol repräsentierten.

Die Serumkonzentrationen der Verbindungen wurden durch das Vergleichen der Flächen unter den jeweiligen Peaks mit denen des internen Standards errechnet. Die untere Nachweisgrenze lag bei 0,3 ng/ml für beide Verbindungen.

In den Fällen, in denen die Konzentration von α -Hydroxymetoprolol unter der Nachweisgrenze lag, wurde ein α -Hydroxymetoprolol Wert von 0,15 ng/ml (= 0,5 x untere Nachweisgrenze) zur Berechnung der metabolischen Ratio eingesetzt (Rau et al., 2002).

2.5 Statistische Auswertung

2.5.1 Definition der Studienpopulation

Von den beteiligten Praxen wurde insgesamt eine Gruppe von 184 Patienten für die Studie rekrutiert. Von diesen Patienten mussten 63 von der Datenanalyse ausgeschlossen werden, da einer der folgenden Gründe vorlag:

1. Widerrufung der Einverständniserklärung zur Studienteilnahme (n=4),

2. Protokollverletzungen (z.B. non-compliance, falscher Termin der Blutentnahme) oder fehlende Information, die die Bestimmung eines validen Phänotyps nicht möglich gemacht hat (n=28),
3. fehlendes oder unvollständig ausgefülltes Tagebuch (n=12),
4. zeitgleiche Einnahme eines CYP2D6 Inhibitors (Paroxetin) (n=2).

Zusätzlich wurden alle 17 Patienten, die von einer einzelnen Ärztin rekrutiert wurden wegen nicht nachvollziehbarer Datenerhebung ebenfalls ausgeschlossen. Der Verdacht auf Datenfälschung wurde durch die Tatsache geweckt, dass die Ärztin in schnellen Abständen Patienten rekrutierte und die Tagebücher dieser 17 Patienten in derselben Handschrift ausgefüllt waren. Zudem waren einige Tagebücher in die Zukunft datiert. Der Verdacht bestätigte sich durch das Kontaktieren der Patienten, die teilweise nicht wussten, dass sie in eine Studie eingeschlossen worden waren. Sorgfältiges Auswerten der Daten, die von anderen mitwirkenden Ärzten eingereicht wurden, ergaben nichts dergleichen. Als Vorsichtsmaßnahme wurden die meisten der Patienten eines jeden mitwirkenden Arztes kontaktiert. Jeder einzelne dieser kontaktierten Patientinnen und Patienten wusste, dass sie oder er an der Studie teilnimmt und war adäquat darüber informiert.

2.5.2 Auswertung der UAW

Für die Auswertung der UAW stand eine Studienpopulation von 121 Patienten mit validem Phänotyp und korrekt abgenommenem Metoprolol-Talspiegel zur Verfügung. Für jeden Patienten und jede einzelne UAW wurde mit dem Wilcoxon-Rangsummentest ermittelt, ob eine klinisch relevante UAW während der sechswöchigen Beobachtungsperiode in Erscheinung trat. Diese Analysen wurden von einer Person durchgeführt, die keine Kenntnis über die jeweiligen Metoprolol-Plasmakonzentrationen oder die CYP2D6-Genotypen hatte. Um Zusammenhänge zwischen CYP2D6-Polymorphismus und dem Auftreten bzw. der Frequenz einer UAW festzustellen, wurden die Gruppen der PMs und IMs aufgrund der Tatsache, dass die Anzahl der PMs unerwartet gering war (n=4), zusammengefasst. Ebenso wurden die fünf UMs in einer Gruppe mit den EMs

zusammengefasst. Diese Analysen wurden mit dem Fisher-exact-Test durchgeführt.

2.5.3 Auswertung der Sexualstörungen

Es wurden dieselben statistischen Methoden angewendet um die Daten zur sexuellen Funktion zu analysieren, jedoch war das Vorliegen eines korrekt abgenommenen Talspiegels nicht erforderlich, wie in 2.3.3 beschrieben, außer der Tatsache, dass die Einnahme von CYP2D6-Inhibitoren nicht zulässig waren. Patienten ohne sexuelle Aktivität im Ausgangsstatus konnten nicht berücksichtigt werden. Daher waren lediglich 89 Patienten bezüglich ihrer sexuellen Funktion auswertbar, wohingegen die zugrunde liegende Studienpopulation mit gültigen Phänotyp- und UAW-Daten (siehe 2.5.2) eine Gruppe von 121 Patienten umfasst.

2.5.4 Auswertung der Psoriasis

In der Studienpopulation (n=121) befanden sich fünf Patienten mit diagnostizierter Psoriasis vulgaris. Diese fünf Patienten wurden gebeten, an vorgegebenen Zeitpunkten die Hautmanifestation ihrer Erkrankung vor Beginn der Behandlung sowie innerhalb einer sechswöchigen Periode nach Einleitung einer Therapie mit Metoprolol subjektiv anhand einer Werteskala von 0 (keine Psoriasis-Symptomatik) bis 10 (sehr starke Symptome der Psoriasis vulgaris) zu beurteilen. Die Auswertung in Bezug auf ihren Krankheitsverlauf unter einer Therapie mit Metoprolol erfolgte rein deskriptiv durch Vergleich der während des sechswöchigen Studienzeitraums angegebenen Scores mit dem Ausgangsstatus.

2.5.5 Auswertung der Daten zur Lebensqualität

Für die Auswertung der Lebensqualitätsdaten musste in Bezug auf den Genotyp kein korrekt abgenommener Talspiegel vorliegen, aber vollständig ausgefüllte Lebensqualitäts-Fragebögen zu allen Abfragezeitpunkten waren Bedingung (siehe 2.3.2). Dies traf für 83 der Patienten zu.

Die Auswertung der Daten zur Lebensqualität setzt sich aus der körperlichen Summenskala (KSK) und der psychischen Summenskala (PSK) zusammen. Die KSK setzt sich aus Fragen zur körperlichen Funktionsfähigkeit, zu körperlicher Rollenfunktion, zu Schmerz und aus Fragen zur allgemeinen Gesundheitswahrnehmung zusammen. Die PSK greift auf die Parameter Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden zurück.

Der KSK- und PSK-Score wird nach einem standardisierten Verfahren aus den im Fragebogen angegebenen Punktwerten berechnet (Ware et al., 1996). Für den SF-12-Fragebogen existieren validierte Normwerte für gesunde Populationen verschiedenen Alters und Geschlechts, sowie für Patienten mit definierten Krankheitsbildern (Ware et al., 1996).

2.5.6 Auswertung der hämodynamischen Parameter

Für die Auswertung der pharmakokinetischen und hämodynamischen Daten wurde je nach Erfordernis der Kruskal-Wallis-Test, gefolgt von einer a-posteriori Testung mit dem Dunn-Vergleichstest, bzw. der ungepaarte oder gepaarte t-Test (zweiseitig) angewendet. Alle Daten wurden analysiert mit GraphPad InStat Version 3.05 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA).

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

3.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Die Studienpopulation, die für die Auswertung von UAW, Metoprolol-Dosierungen bzw. -Konzentrationen und hämodynamische Parameter verfügbar war, bestand aus 121 Patienten, darunter waren 64 Frauen und 57 Männer mit einem mittleren Alter von $51,5 \pm 13,5$ (SD) Jahren (Tabelle I).

3.1.2 Indikationen und Begleitmedikationen

Als Indikationen für eine Metoprolol-Therapie wurden Hypertonie (n=111), Arrhythmien (n=7), Koronare Herzkrankheit (n=3), Migräne (n=6) und generalisierte Angststörung (n=1) angegeben. Bei einigen Patienten lag mehr als eine Indikation vor.

27 Patienten wurden mit mindestens einem weiteren Antihypertensivum, meist mit einem ACE-Hemmer oder einem Diuretikum, behandelt (Tabelle I).

Tabelle I Patientencharakteristika

UM: Ultrarapid Metabolizer; EM: Extensive Metabolizer; IM: Intermediate Metabolizer; PM: Poor Metabolizer.

	EM+UM (n=96)	PM+IM (n=25)
Alter in Jahren (Mittelwert \pm SD)	51,5 \pm 13,5	51,4 \pm 13,9
Männer	50 (52,1%)	7 (28,0%)
Frauen	46 (47,9%)	18 (72,0%)
Antihypertensive Begleitmedikation	24 (25,0%)	3 (12,0%)

3.1.3 CYP2D6-Genotypen

Die Patienten wurden einer Genotypisierung auf die CYP2D6-Variantallele *1, *2 (entsprechen dem in seiner Enzymaktivität voll funktionsfähigen Wildtyp), *3, *4, *5, *6, *7, *8 (entsprechen den so genannten Nullallelen, die mit einem Funktionsverlust der Enzymaktivität einhergehen) und *9, *10, *41 (Allele, die mit einer reduzierten Enzymaktivität assoziiert sind) unterzogen.

Durch die CYP2D6-Genotypisierung wurden innerhalb dieser weißen Studienpopulation fünf UMs (4,1 %), 91 EMs (75,2 %), 21 IMs (17,4 %) und vier PMs (3,3 %) ermittelt (Abb. 7). Bei allen UMs wurden drei CYP2D6-Genkopien entdeckt. Die festgestellten Genotypfrequenzen lagen innerhalb der Hardy-Weinberg-Verteilung, ausgenommen der CYP2D6*41-Allele, bei denen die Anzahl der homozygoten Träger größer als erwartet war (6 versus 2,4).

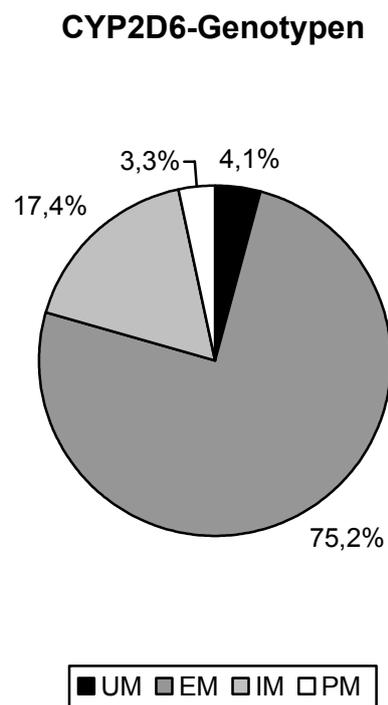


Abb. 7 Verteilung der CYP2D6-Genotypen (UM: Ultrarapid Metabolizer; EM: Extensive Metabolizer; IM: Intermediate Metabolizer; PM: Poor Metabolizer) innerhalb der Studienpopulation in Prozent.

3.2 Metoprolol-Dosierungen

Etwa die Hälfte der Patienten nahm ein Retardpräparat ein (CR = controlled release) und die andere Hälfte ein normal freisetzendes Präparat. In der Auswertung wurde nicht berücksichtigt, ob die Therapie mit einem Retardpräparat oder mit einem normal freisetzenden Präparat erfolgt war.

3.2.1 Mittlere Metoprolol-Dosis

Die mittlere Metoprolol-Tagesdosis lag jeweils für die UMs und EMs bei 100 mg (62 mg - 191 mg) und 100 mg (30 mg - 200 mg). Bei den IMs und PMs lag die mittlere Metoprolol-Tagesdosis entsprechend niedriger mit den Werten 86 mg (25 mg - 210 mg) und 74 mg (50 mg - 145 mg).

Die Dosierungen innerhalb der jeweiligen Allelträger-Gruppen (UM, EM/EM, EM/IM, EM/PM, IM/IM, IM/PM, PM/PM) sind Tabelle II zu entnehmen.

3.2.2 Kumulativdosis

Über die sechswöchige Studienzeit ergab sich eine Kumulativdosis von 5450 mg (4200 mg - 8000 mg), 4175 mg (1100 mg - 8400 mg), 3600 mg (1050 mg - 8800 mg) und 3100 mg (2100 mg - 6100 mg) jeweils innerhalb der UMs, EMs, IMs und PMs.

Die Kumulativdosis der jeweiligen Allelträger-Gruppen (UM, EM/EM, EM/IM, EM/PM, IM/IM, IM/PM, PM/PM) ist Tabelle II zu entnehmen.

3.2.3 Enddosis

Der Median der jeweiligen Dosis, die in den Gruppen der UMs, EMs und IMs am letzten Studientag verabreicht wurde, lag bei 100 mg (75 mg - 200 mg), 100 mg (25 mg - 200 mg) bzw. 100 mg (25 mg - 300 mg). Die niedrigste mediane Enddosis zeigte sich bei der PM-Gruppe mit 75 mg (50 mg - 200 mg).

Die Enddosis der jeweiligen Allelträger-Gruppen (UM, EM/EM, EM/IM, EM/PM, IM/IM, IM/PM, PM/PM) ist in Tabelle II wiedergegeben.

Tabelle II Metoprolol-Dosierungen innerhalb der jeweiligen Allelträger-Gruppen

Die Daten sind, sofern nicht anders angegeben, in Form von Median (Minimum-Maximum) gegeben. UM: Ultrarapid Metabolizer; EM: Extensive Metabolizer; IM: Intermediate Metabolizer; PM: Poor Metabolizer. Enddosis: erreichte Tagesdosis am letzten Tag des sechswöchigen Beobachtungszeitraums

Genotyp (n)	Tagesdosis Mittelwert (mg)	Kumulativedosis (mg)	Enddosis (mg)
UM (5)	100 (62-191)	5450 (4200-8000)	100 (75-200)
EM/EM (51)	100 (48-200)	4200 (1950-8400)	100 (50-200)
EM/IM (15)	50 (30-100)	2100 (1100-4200)	50 (25-100)
EM/PM (25)	100 (50-193)	4200 (2100-8100)	100 (50-200)
IM/IM (9)	86 (25-150)	3600 (1050-6300)	100 (25-200)
IM/PM (12)	71 (25-210)	3000 (1050-8800)	75 (25-300)
PM/PM (4)	74 (50-145)	3100 (2100-6100)	75 (50-200)

3.3 Metoprolol-Konzentrationen

3.3.1 Metoprolol-Plasmakonzentrationen

Der Median der Metoprolol-Plasmakonzentrationen lag jeweils für die UMs, EMs, IMs und PMs bei 1,27 ng/ml (Interquartil-Range: 0,51-1,76 ng/ml), 4,28 ng/ml (1,88-17,0 ng/ml), 33,3 ng/ml (9,64-142 ng/ml) und 80,5 ng/ml (47,3-219 ng/ml). Wenn man PMs und IMs zusammenfasst, lag deren mediane Metoprolol-Konzentration 16,9-fach höher als der Median der EM+UM-Gruppe zusammen (67,7 ng/ml versus 4,01 ng/ml; $P < 0,0001$).

Die Metoprolol-Plasmakonzentrationen innerhalb der jeweiligen Allelträger-Gruppen (UM, EM/EM, EM/IM, EM/PM, IM/IM, IM/PM, PM/PM) sind in Tabelle III wiedergegeben.

3.3.2 Dosisbezogene Metoprolol-Plasmakonzentrationen

Der Median der dosisbezogenen Metoprolol-Konzentrationen (d.h. Plasmakonzentration geteilt durch die zuletzt eingenommene Metoprolol-Dosis) lag bei 0,0088 ng/ml (Interquartil-Range, 0,0067-0,013 ng/ml), 0,047 ng/ml (0,024-0,15 ng/ml), 0,34 ng/ml (0,26-1,58 ng/ml) und 1,34 ng/ml (0,473-1,64 ng/ml), jeweils innerhalb der UMs, EMs, IMs, und PMs. Die individuellen dosisbezogenen Metoprolol-Plasmakonzentrationen getrennt nach dem CYP2D6-Phänotyp sind in Abb. 8 gegeben.

Die dosisbezogenen Metoprolol-Plasmakonzentrationen innerhalb der jeweiligen Allelträger-Gruppen (UM, EM/EM, EM/IM, EM/PM, IM/IM, IM/PM, PM/PM) sind in Tabelle III wiedergegeben.

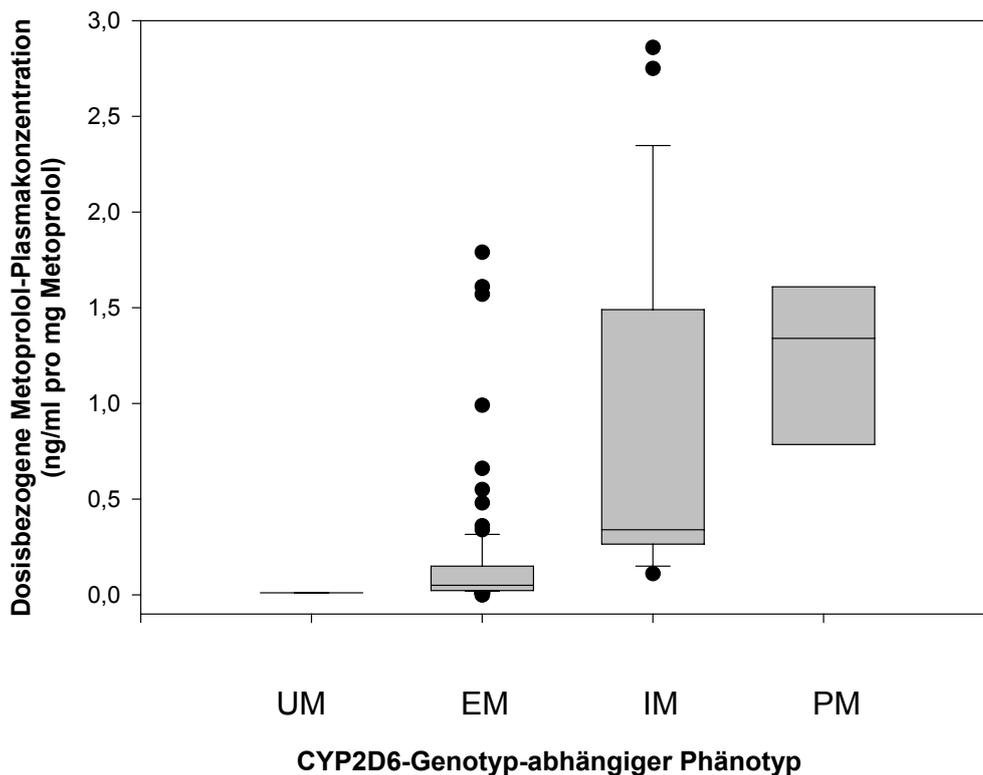


Abb. 8 Individuelle dosisbezogene Metoprolol-Plasmakonzentrationen im steady-state in Bezug auf den CYP2D6-Phänotyp.

UM: Ultrarapid Metabolizer; EM: Extensive Metabolizer; IM: Intermediate Metabolizer; PM: Poor Metabolizer.

3.3.3 Metabolische Ratio

Die niedrigste metabolische Ratio von 0,070 (0,040-0,11) wurde in der UM-Gruppe gemessen. Aufgeschlüsselt in die jeweiligen Allelträger-Gruppen ergab sich jeweils für die EM/EM-Gruppe, die EM/IM-Gruppe und die EM/PM-Gruppe eine metabolische Ratio von 0,22 (0,10-1,37), 0,53 (0,090-4,09) und 0,77 (0,10-3,74). Innerhalb der zwei Allelträger-Gruppen der IMs lag die metabolische Ratio für die IM/IM-Gruppe und die IM/PM-Gruppe bei 2,61 (0,75-10,5) und 4,68 (2,23-13,1). Die metabolische Ratio der PMs lag bei 244 (62,3-285) und zeigte den höchsten Wert (Tabelle III). Zwischen dem maximalen Wert der metabolischen Ratio (13,1) in der IM/PM-Gruppe und dem minimalen Wert der PMs (62,3) bestand ein Abstand von 49,2. Alle anderen Gruppen zeigen Werte, die sich überschneiden (Abb. 9).

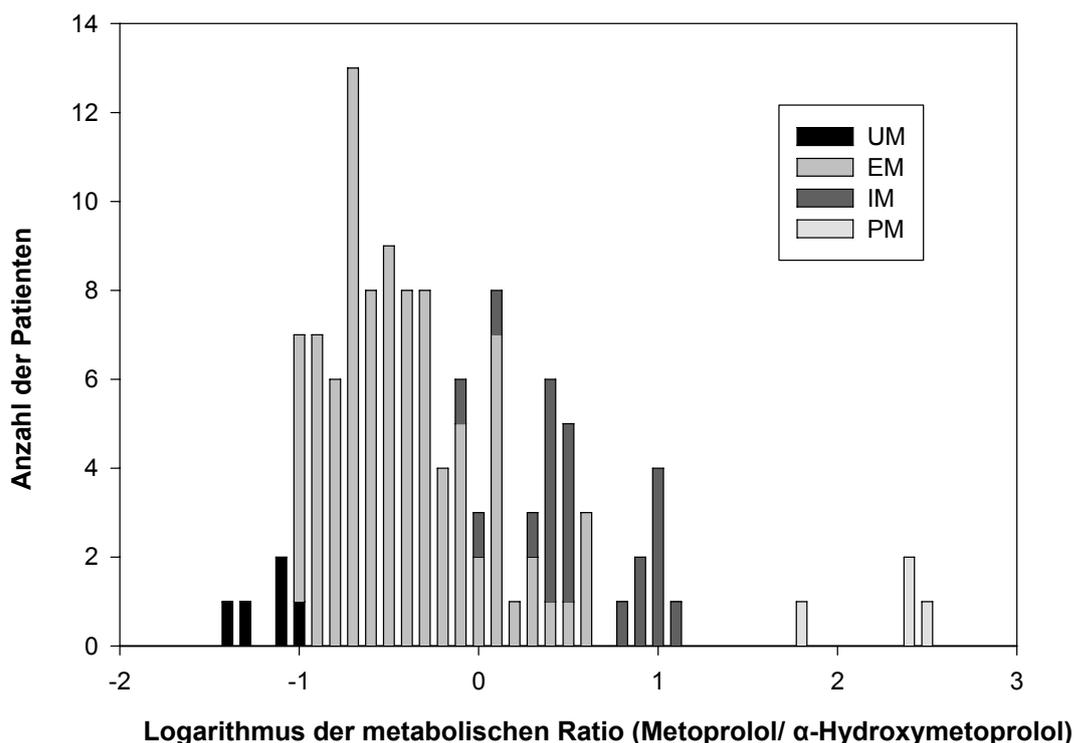


Abb. 9 Logarithmus der Metoprolol/ α-Hydroxymetoprolol-Plasmakonzentrations-Ratios in Bezug auf den CYP2D6-Phänotyp.

UM: Ultrarapid Metabolizer; EM: Extensive Metabolizer; IM: Intermediate Metabolizer; PM: Poor Metabolizer. Überschneidet sich die metabolische Ratio der einzelnen Gruppen, dann sind die Balken, welche die Anzahl der Patienten symbolisieren, übereinander gesetzt.

Tabelle III Pharmakokinetische Daten in Abhängigkeit vom CYP2D6-Genotyp.

Die Daten sind als Median und Interquartil-Ranges wiedergegeben. UM: Ultrarapid Metabolizer (alle 5 Patienten zeigten 3 CYP2D6-Genkopien); EM: Träger von voll funktionsfähigen Allelen; IM: Allele *9, *10, oder *41; PM: Träger von nicht funktionsfähigen Allelen.

Genotyp (n)	Metoprolol-Plasma-konzentration (ng/ml)	Dosisbezogene Metoprolol-Plasma-konzentration (ng/ml pro mg Metoprolol)	Metabolische Ratio (Metoprolol/ α -Hydroxymetoprolol)
UM (5)	1,27 (0,51-1,76)	0,0088 (0,0067-0,013)	0,070 (0,040-0,11)
EM/EM (51)	3,65 (0,54-44,0)	0,037 (0,0054-0,29)	0,22 (0,10-1,37)
EM/IM (15)	4,28 (0,36-161)	0,071 (0,0036-1,79)	0,53 (0,090-4,09)
EM/PM (25)	14,2 (0,26-65,7)	0,122 (0,0026-0,993)	0,77 (0,10-3,74)
IM/IM (9)	27,0 (4,70-208)	0,270 (0,108-2,87)	2,61 (0,75-10,5)
IM/PM (12)	74,6 (7,48-374)	0,784 (0,150-2,75)	4,68 (2,23-13,1)
PM/PM (4)	80,5 (47,3-219)	1,34 (0,473-1,64)	244 (62,3-285)

3.4 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

In der vorliegenden Studie wurden 121 Patienten in Bezug auf die Häufigkeiten der zentralnervösen UAW Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit / Schläfrigkeit und Schlafstörungen unter Metoprolol beobachtet. Die UAW Müdigkeit / Schläfrigkeit trat bei 26 der Patienten (21,5 %) unter der Therapie mit Metoprolol auf. Kopfschmerzen entwickelten 14 der Patienten (11,6 %), bei 17 Patienten (14 %) trat Schwindel auf. Schlafstörungen beschrieben 13 der Patienten (11,2 %).

Es wurde weiterhin die Neigung zu peripheren UAW wie Dyspnoe oder kalte Extremitäten untersucht. Nur 5,8 % der 121 Patienten entwickelten Dyspnoe und 6,6 % der Patienten beschrieben die UAW kalte Extremitäten (Tabelle IV).

Insgesamt zeigte sich, dass gerade in der frühen Therapiephase nach Neueinstellung auf Metoprolol UAW auftraten.

Tabelle IV Gesamthäufigkeiten der UAW innerhalb der Studienpopulation.

UAW	Patienten (n=121)	
	n	%
Kopfschmerzen	14	11,6
Schwindel	17	14
Müdigkeit / Schläfrigkeit	26	21,5
Schlafstörungen	13	11,2
Dyspnoe	7	5,8
Kalte Extremitäten	8	6,6

3.4.1 Zentralnervöse UAW

Die Häufigkeitsverteilung der untersuchten zentralnervösen UAW (Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit / Schläfrigkeit und Schlafstörungen) in Relation zum CYP2D6-Phänotyp ist in Tabelle V wiedergegeben.

In allen Gruppen trat Müdigkeit als eine der zentralnervösen UAW von Metoprolol am häufigsten auf.

Tabelle V Häufigkeiten der zentralnervösen UAW.

UM: Ultrarapid Metabolizer; EM: Extensive Metabolizer; IM: Intermediate Metabolizer; PM: Poor Metabolizer.

UAW	UM (n=5)		EM (n=91)		IM (n=21)		PM (n=4)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Kopfschmerzen	0	0,0	11	12,1	3	14,3	0	0,0
Schwindel	2	40,0	10	11,0	4	19,0	1	25,0
Müdigkeit/ Schläfrigkeit	2	40,0	17	18,7	5	23,8	2	50,0
Schlafstörungen	0	0,0	12	13,2	0	0,0	1	25,0

Wenn UM und EM bzw. IM und PM zu eigenen Gruppen zusammengefasst werden (d.h. UM+EM, IM+PM) ist die Häufigkeitsverteilung der UAW wie folgt: Es waren 19,8 % der EM+UM-Gruppe und 28,0 % der PM+IM-Gruppe von der UAW Müdigkeit betroffen. Darunter befanden sich jeweils zwei Patienten, die dem UM-Phänotyp bzw. dem PM-Phänotyp zugeordnet werden konnten (Tabelle Va).

Die Anzahl der Patienten, die Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit / Schläfrigkeit oder Schlafstörungen innerhalb der sechswöchigen Beobachtung entwickelten, unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen EM+UM und PM+IM.

Tabelle Va Häufigkeiten der zentralnervösen UAW bei EM+UM und PM+IM.

UM: Ultrarapid Metabolizer; EM: Extensive Metabolizer; IM: Intermediate Metabolizer; PM: Poor Metabolizer.

UAW	EM+UM (n=96)		PM+IM (n=25)	
	n	%	n	%
Kopfschmerzen	11 (0 UM)	11,5	3 (0 PM)	12,0
Schwindel	12 (2 UMs)	12,5	5 (1 PM)	20,0
Müdigkeit / Schläfrigkeit	19 (2 UMs)	19,8	7 (2 PMs)	28,0
Schlafstörungen	12 (0 UM)	12,5	1 (PM)	4,0

3.4.2 Dyspnoe

Die Häufigkeitsverteilung der untersuchten UAW Dyspnoe in Relation zum CYP2D6-Phänotyp ist in Tabelle VI wiedergegeben.

Tabelle VI Häufigkeiten der UAW Dyspnoe.

UM: Ultrarapid Metabolizer; EM: Extensive Metabolizer; IM: Intermediate Metabolizer; PM: Poor Metabolizer.

UAW	UM (n=5)		EM (n=91)		IM (n=21)		PM (n=4)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Dyspnoe	2	40,0	4	4,4	1	4,8	0	0,0

In Tabelle VIa ist die Häufigkeitsverteilung der UAW Dyspnoe der Gruppen EM+UM und PM+IM dargestellt. Innerhalb der PM+IM-Gruppe trat bei einem Patienten von insgesamt 25 Patienten (IM, 4,0 %) die UAW Dyspnoe innerhalb der sechswöchigen Beobachtungszeit auf. In der EM+UM-Gruppe entwickelten sechs (6,3 %) der insgesamt 96 Patienten, darunter zwei UMs, die UAW Dyspnoe unter der Therapie mit Metoprolol. Bei keinem dieser Patienten mit neu aufgetretener Dyspnoesymptomatik war die Diagnose Asthma bronchiale bekannt. Eine falsch gestellte Indikation der Betablockertherapie konnte somit als Ursache der Dyspnoe ausgeschlossen werden. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen zeigte sich innerhalb der sechswöchigen Beobachtung nicht.

Tabelle VIa Häufigkeiten der UAW Dyspnoe der Gruppen EM+UM und PM+IM.

UM: Ultrarapid Metabolizer; EM: Extensive Metabolizer; IM: Intermediate Metabolizer; PM: Poor Metabolizer.

UAW	EM+UM (n=96)		PM+IM (n=25)	
	n	%	n	%
Dyspnoe	6 (2 UMs)	6,3	1 (IM)	4,0

3.4.3 Kalte Extremitäten

Die Häufigkeitsverteilung der untersuchten UAW kalte Extremitäten in Relation zum CYP2D6-Phänotyp ist in Tabelle VII wiedergegeben.

Tabelle VII Häufigkeiten der UAW kalte Extremitäten.

UM: Ultrarapid Metabolizer; EM: Extensive Metabolizer; IM: Intermediate Metabolizer; PM: Poor Metabolizer.

UAW	UM (n=5)		EM (n=91)		IM (n=21)		PM (n=4)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Kalte Extremitäten	0	0,0	4	4,4	3	14,3	1	25,0

Werden UMs und EMs bzw. IMs und PMs zu eigenen Gruppen (EM+UM bzw. PM+IM) zusammengefasst, ist die Häufigkeitsverteilung der UAW wie folgt (Tabelle VIIa): Vier Patienten (16,0 %) der PM+IM-Gruppe, darunter ein PM, entwickelten kalte Extremitäten, innerhalb der EM+UM-Gruppe trat ebenfalls bei vier der 96 Patienten (4,2 %) diese UAW auf, darunter befand sich kein UM. Es zeigte sich eine grenzwertige Signifikanz bezüglich des häufigeren Auftretens von kalten Extremitäten innerhalb der PM+IM-Gruppe im Vergleich zu den EMs und UMs (16,0 % versus 4,2 %, $P=0,056$; relatives Risiko 3,8; 95 % Konfidenzintervall 1,03-14,3).

Tabelle VIIa Häufigkeiten der UAW kalte Extremitäten bei EM+UM und PM+IM.

UM: Ultrarapid Metabolizer; EM: Extensive Metabolizer; IM: Intermediate Metabolizer; PM: Poor Metabolizer.

UAW	EM+UM (n=96)		PM+IM (n=25)	
	n	%	n	%
Kalte Extremitäten	4 (0 UM)	4,2	4 (1 PM)	16,0*

* $P=0,056$ versus EM+UM.

3.4.4 Sexuelle Funktionsstörung

Die Häufigkeitsverteilung der untersuchten UAW sexuelle Funktionsstörung in Relation zum CYP2D6-Phänotyp ist in Tabelle VIII wiedergegeben.

Tabelle VIII Häufigkeiten der UAW sexuelle Funktionsstörung.

UM: Ultrarapid Metabolizer; EM: Extensive Metabolizer; IM: Intermediate Metabolizer; PM: Poor Metabolizer.

UAW	UM (n=1)		EM (n=72)		IM (n=13)		PM (n=3)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Sexuelle Funktionsstörung	1	20,0	21	23,1	1	4,8	0	0,0

Werden UMs und EMs bzw. IMs und PMs zu eigenen Gruppen (EM+UM bzw. PM+IM) zusammengefasst, ist die Häufigkeitsverteilung der UAW wie folgt (Tabelle VIIIa): Dreiundzwanzig (25,8 %, acht Frauen und 15 Männer) der 89 auswertbaren Patienten (41 weiblich und 48 männlich) entwickelten unter der Therapie mit Metoprolol eine sexuelle Funktionsstörung. Unter den Betroffenen waren ein UM, 21 EMs, ein IM und keine PMs. Eine sexuelle Dysfunktion war häufiger bei den EMs+UMs als innerhalb der PM+IM-Gruppe zu finden (31,9 % versus 5,0 %, $P < 0,05$).

Tabelle VIIIa Häufigkeiten der UAW sexuelle Funktionsstörung bei EM+UM / PM+IM.

UM: Ultrarapid Metabolizer; EM: Extensive Metabolizer; IM: Intermediate Metabolizer; PM: Poor Metabolizer.

UAW	EM+UM (n=69)		PM+IM (n=20)	
	n	%	n	%
Sexuelle Funktionsstörung	22 (14 ♂)	31,9	1 (♂)	5,0*

* $P < 0,05$ versus EM+UM.

3.4.5 Psoriasis

Innerhalb der Studienpopulation befanden sich fünf Patienten (Tabelle IX) mit diagnostizierter Psoriasis vulgaris, die über den Zeitraum von sechs Wochen

bezüglich ihres Krankheitsverlaufs unter der Therapie mit Metoprolol beobachtet wurden.

Tabelle IX Charakteristika der untersuchten Psoriasis-Patienten.

Pat.-Nr.	Geschlecht	Alter	CYP2D6-Genotyp	Metoprolol-Plasmakonzentration (ng/ml)	Mediane Metoprolol-Tagesdosis (Tag 1 bis 42)
1	w	52	EM (EM/EM)	3,25	100 mg/d
2	w	53	EM (EM/IM)	Kein Talspiegel	100 mg/d
3	m	59	EM (EM/IM)	14,24	200 mg/d
4	w	59	PM (PM/PM)	78,92	50 mg/d
5	m	43	EM (EM/PM)	13,93	100 mg/d

Im Vergleich zum Ausgangsstatus zeigte sich bei keinem der Patienten eine Verschlechterung der Psoriasis-symptomatik während des gesamten Beobachtungszeitraums (Abb. 10).

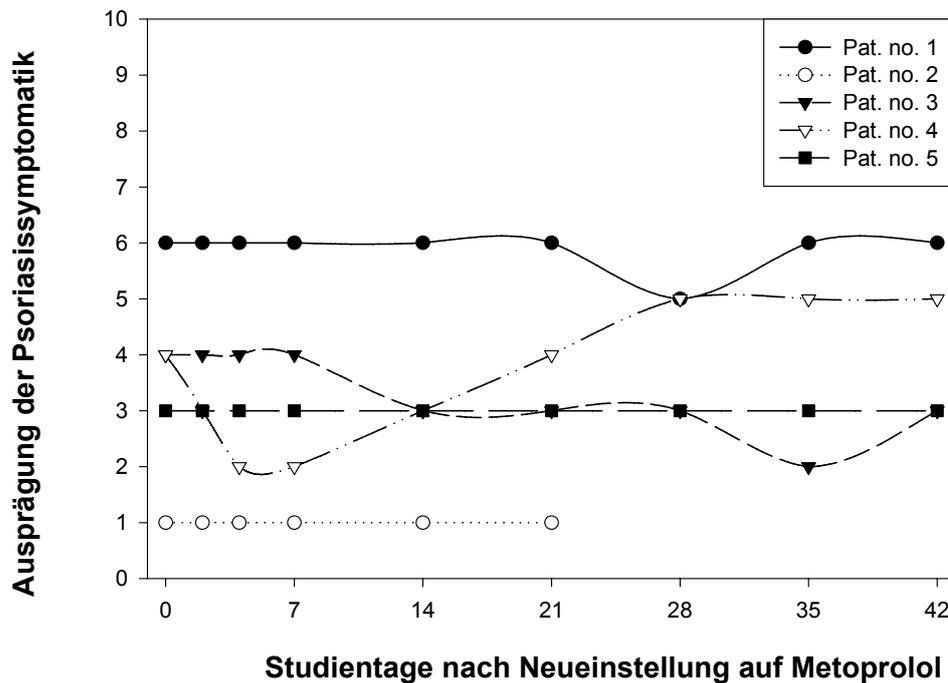


Abb. 10 Zeitlicher Verlauf der Psoriasis-symptomatik vor (Ausgangsstatus = Tag 0) und nach Neueinstellung auf eine Therapie mit Metoprolol.
(Datenerhebung durch Selbsteinschätzung des Patienten)

Drei dieser Patienten (Nr. 1, 3, 5), jeweils der EM-Gruppe zugehörend, zeigten während der sechswöchigen Behandlung mit Metoprolol im Vergleich zum Ausgangsstatus keine Anzeichen der Verschlechterung ihres Krankheitsverlaufs. Auch die im Anschluss weitergeführte Therapie mit Metoprolol (100 mg/d) zeigte während der folgenden 12, 52 bzw. 36 Monate bei keinem der drei Patienten eine Verschlechterung.

Ein weiterer Patient (Nr. 2) mit dem CYP2D6-Metabolizerstatus EM brach die Therapie mit Metoprolol am Studientag 27 ab, so dass Langzeitdaten unter Metoprolol nicht erhoben werden konnten. Die Angaben des Patienten während der 27-tägigen Metoprolol-Therapie zeigten jedoch einen stabilen Krankheitsverlauf hinsichtlich der Psoriasis.

Eine Patientin (Nr. 4) der insgesamt fünf Psoriasispatienten wurde der PM-Gruppe zugeordnet. Innerhalb des Beobachtungszeitraums gab sie eine Verschlechterung ihrer Psoriasis-symptomatik von Grad 2 auf Grad 5 an. Weiterhin zeigte sich eine signifikant erhöhte Metoprolol-Plasmakonzentration (78,92 ng/ml) im Vergleich zur EM-Population. Im Einzelnen berichtete sie über eine stark zunehmende Belastung durch eine Exazerbation der Psoriasis vulgaris im Gesicht, was sie dazu veranlasste, ihre Medikation mit Beloc-Zok[®] (Metoprololsuccinat mit Kinetik 0. Ordnung) abzusetzen, die sie vorher in einer konstanten Tagesdosis von 50 mg bis zu Tag 42 der Studie einnahm. Ihr Arzt stellte während der nachfolgenden 45 Monate eine deutliche Verbesserung der Psoriasis-symptomatik nach Beendigung der Metoprolol-Therapie fest.

3.5 Lebensqualität

Während einer neu begonnenen Metoprolol-Therapie wurde innerhalb von sechs Wochen bei wöchentlichen Abfragen der Lebensqualität (körperlicher [KSK] und psychischer [PSK] Summenscore) keine signifikante Veränderung der Scores im Vergleich zum Status vor Therapiebeginn festgestellt (Abb. 11, 12).

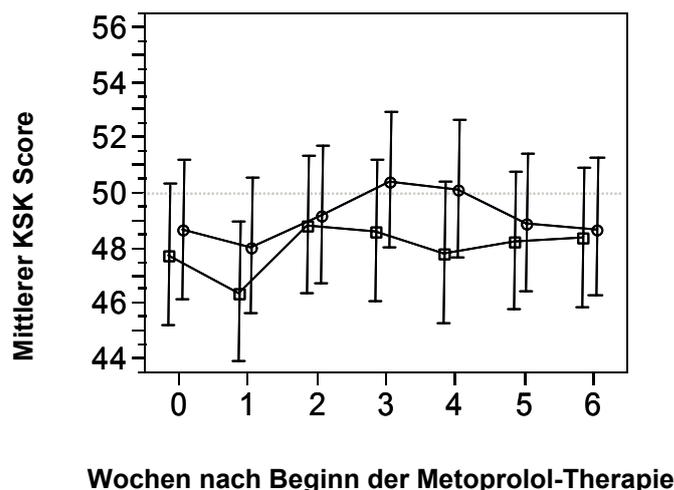
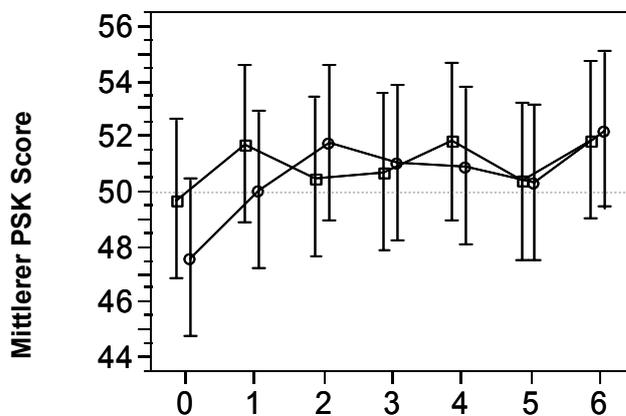


Abb. 11 Mittlere KSK-Scores pro Behandlungswoche, nach Geschlechtern (□ männlich, ○ weiblich) aufgeteilt. Die Fehlerbalken zeigen die 95% Konfidenzintervalle an.



Wochen nach Beginn der Metoprolol-Therapie

Abb. 12 Mittlere PSK-Scores pro Behandlungswoche, nach Geschlechtern (□ männlich, ○ weiblich) aufgeteilt. Die Fehlerbalken zeigen die 95% Konfidenzintervalle an.

3.6 Hämodynamische Parameter

Die Behandlung mit Metoprolol zeigte eine effektive Reduktion von systolischem und diastolischem Blutdruck und der Ruheherzfrequenz mit der Ausnahme, dass es die Herzfrequenz der UMs nicht zu beeinflussen scheint (Tabelle X).

Die Reduktion der systolischen Werte erfolgte im Durchschnitt um $16,6 \pm 22,3$ (SD) mmHg, $19,5 \pm 20,1$ mmHg, $17,9 \pm 18,3$ mmHg und $24,5 \pm 17,1$ mmHg und die der diastolischen Blutdruckwerte um $16,6 \pm 18,0$ mmHg, $11,4 \pm 14,2$ mmHg, $12,0 \pm 11,3$ mmHg und $12,5 \pm 11,9$ mmHg, jeweils bei den UMs, EMs, IMs und PMs, ohne dass sich ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Phänotypen ergab ($P=0,92$ bzw. $P=0,88$).

Die durchschnittliche Reduktion der Ruheherzfrequenz ergab Werte von -1 ± 15 /min bei den UMs, 10 ± 12 /min bei den EMs, 12 ± 17 /min bei den IMs

und 10 ± 9 /min bei den PMs ($P=0,30$). Es gab eine schwache (Pearson-Koeffizient $r=0,19$) aber signifikante ($P<0,05$) Korrelation der Reduktion der Herzfrequenz (in Prozent vom Ausgangsstatus) und dem Logarithmus der Metoprolol-Plasmakonzentration.

Es gab keinen Zusammenhang zwischen der Änderung des systolischen oder diastolischen Blutdrucks in Prozent und dem Logarithmus der Metoprolol-Plasmakonzentration. Das Auftreten von symptomatischer Bradykardie oder einer Hypotonie konnte in dieser Studie nicht sicher bestätigt werden, obwohl drei der Patienten über das Auftreten einer Synkope berichteten.

Tabelle X Die Wirkung von Metoprolol auf systolische und diastolische Blutdruckwerte und auf die Ruheherzfrequenz in Abhängigkeit vom CYP2D6-Phänotyp.

Die Daten entsprechen dem Durchschnitt \pm SD. UM: Ultrarapid Metabolizer; EM: Extensive Metabolizer; IM: Intermediate Metabolizer; PM: Poor Metabolizer.

Phäno- typ (n)	RR systolisch (mmHg)		RR diastolisch (mmHg)		Ruheherzfrequenz (/min)	
	Ausgangs- status	Unter Metoprolol	Ausgangs- status	Unter Metoprolol	Ausgangs- status	Unter Metoprolol
UM (5)	$164 \pm 27,3$	$148 \pm 10,4$	$104 \pm 16,4$	$87,4 \pm 6,8$	72 ± 14	72 ± 8
EM (89)	$160 \pm 17,7$	$140 \pm 19,0^*$	$96,2 \pm 10,7$	$84,7 \pm 11,5^*$	80 ± 11	$70 \pm 12^*$
IM (21)	$150 \pm 22,0$	$132 \pm 17,8^*$	$92,7 \pm 12,7$	$80,7 \pm 12,1^*$	79 ± 11	$67 \pm 13^{**}$
PM (4)	$164 \pm 7,5$	$139 \pm 14,5$	$95,0 \pm 17,3$	$82,5 \pm 14,4$	77 ± 9	67 ± 10

* $P<0,001$ versus Ausgangsstatus mit gepaartem t-Test.

** $P<0,01$ versus Ausgangsstatus mit gepaartem t-Test.

3.7 Studienabbrecher

Es gab keine Patienten, die unter Angaben von UAW frühzeitig die Studie abgebrochen haben. Jedoch entwickelten zwei Patientinnen nach einem Zeitraum von drei Wochen und eine Patientin nach vier Wochen

Unverträglichkeiten unter der Metoprolol-Therapie und beendeten die Einnahme der verordneten Dosis.

Der erste Therapieabbruch erfolgte am Studientag 23 durch eine 35 Jahre alte Patientin, deren Genotypisierung einen EM-Status ergab (Allelträgerstatus EM/IM). Als Diagnose und Therapieindikation lag bei ihr eine Tachykardieneigung vor. Angaben zu einer begleitenden medikamentösen Therapie wurden nicht gemacht. Ihr wurde eine mittlere Tagesdosis von 50 mg verabreicht, und sie erreichte eine Kumulativdosis von 1100 mg. Ihre individuelle metabolische Ratio lag bei 0,77. Gründe für den Abbruch der Therapie wurden nicht genannt. In ihrem Tagebuch wurde das Auftreten von zentralnervösen UAW wie Schwindel und Schlafstörungen sowie Dyspnoe vermerkt.

Am Studientag 27 erfolgte der zweite Abbruch durch eine 67-jährige Patientin mit CYP2D6-Metabolizerstatus eines EMs (Allelträgerstatus EM/EM). Zu ihren Diagnosen zählten arterielle Hypertonie und Depression. Begleitend wurde sie mit dem Antihypertensivum Enalapril therapiert. Ihre mittlere Metoprolol-Tagesdosis lag bei 100 mg, und sie erreichte eine Kumulativdosis von 2600 mg. Es wurde eine metabolische Ratio von 0,18 für sie bestimmt. Als Begründung für den Abbruch wurde das Auftreten einer Bradykardie angegeben. Aus ihren Tagebuchangaben gingen eine Reduktion der Ruheherzfrequenz von 80 auf 64 sowie das Auftreten von Müdigkeit hervor.

Am Studientag 30 setzte die dritte Patientin (66 Jahre), ebenfalls mit dem CYP2D6-Phänotyp EM (Allele EM/EM), die Metoprolol-Therapie ab. Ihre Diagnosen lauteten: Diabetes mellitus, Adipositas und Hyperlipoproteinämie. Als Begleitmedikation wurde Glibenclamid verabreicht. Sie nahm eine mittlere Tagesdosis von 87,1 mg ein und erreichte eine Kumulativdosis von 2525 mg. Ihre metabolische Ratio lag bei 0,17. Als Grund für den Abbruch der Therapie wurde lediglich das Auftreten von nicht näher beschriebenen Unverträglichkeiten genannt. Aus Ihren Tagebuchangaben ging jedoch hervor, dass sie Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit und Dyspnoe entwickelte.

4 Diskussion

4.1 Studiendesign

Die vorliegende Studie wurde konzipiert, um unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu Beginn einer Metoprolol-Therapie erstmalig prospektiv mittels einer Patientenbefragung zu erfassen und um einen möglichen Zusammenhang zwischen UAW-Inzidenzen und genetischen Polymorphismen des Arzneimittel-metabolisierenden Enzyms (CYP2D6) zu untersuchen.

Die häufigste Indikation zur Einleitung einer Therapie mit Metoprolol ist die Diagnose arterielle Hypertonie. Diese Diagnose wird im Allgemeinen vom niedergelassenen Arzt gestellt, der daraufhin initial eine antihypertensive Monotherapie, oft mit einem Betablocker, einleitet. Da Metoprolol aus diesem Grund häufig im niedergelassenen Bereich Anwendung findet, fiel die Entscheidung, diese Studie in einem ambulanten Setting durchzuführen. Ein weiteres Ziel bestand darin, die Patienten möglichst in ihrer häuslichen Umgebung unter Alltagsbedingungen zu beobachten. Ein generelles Problem bei der Beobachtung stationärer Patienten ist die mangelnde Übertragbarkeit auf die Bedingungen des Patienten in seinem häuslichen Umfeld. Um möglichst viele Patienten über einen längeren Zeitraum ab Beginn der Neueinstellung auf Metoprolol innerhalb ihres häuslichen Umfelds beobachten zu können, war ein einfaches Studiendesign erforderlich. Dies bezieht sich auf die Ein- und Ausschlusskriterien, den Zeitpunkt der Blutentnahme sowie die Blutdruck- und Pulsmessungen.

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte in Zusammenarbeit mit 39 niedergelassenen Ärzten. Die Einleitung einer Therapie mit Metoprolol wurde aus rein medizinischer Indikation durch den behandelnden Arzt des Patienten vorgenommen. Als Ausschlusskriterium galt ein fehlendes Einverständnis der Patienten. Patientinnen wurden ausgeschlossen, wenn eine Schwangerschaft bestand, da die Abgrenzbarkeit zwischen schwangerschaftsbedingten Symptomen und rein Metoprolol-assoziierten UAW

erschwert ist. Die üblichen Kontraindikationen für die Behandlung mit Betablockern wurden von dem behandelnden Arzt beachtet. Um den Aufwand gering zu halten, existierten keine studienbedingten Ausschlusskriterien und es war jede Begleittherapie zulässig. Diese musste jedoch dokumentiert werden. In die Studie eingeschlossen werden konnten Männer und Frauen, die älter als 18 Jahre waren und bei denen eine Neueinstellung einer Therapie mit Metoprolol aufgrund einer zugelassenen Behandlungsindikation vorgenommen wurde. Als Neueinstellung wurde der Beginn einer Metoprolol-Therapie definiert, nachdem über einen vorausgegangenen Zeitraum von mindestens vier Wochen keine Betablocker-Therapie erfolgt ist.

Es wurden, abgesehen von den Rahmenbedingungen, die in Kapitel 2.3.3 beschrieben sind, keine fixen Termine für den Zeitpunkt der Blutentnahme oder das Erheben von Verlaufsparemtern wie Blutdruck- und Pulsmessungen festgelegt. So konnten diese durch den niedergelassenen, behandelnden Arzt entsprechend den ohnehin geplanten Arztbesuchen durchgeführt werden.

Die Fragebögen für die Patienten wurden bezüglich ihres Umfangs beschränkt. Es wurde ein Beobachtungszeitraum von sechs Wochen festgesetzt. Zum einen ist diese Zeit ausreichend lang, um die individuelle Metoprolol-Höchstdosis und entsprechende Plasmakonzentrationen zu erreichen, zum anderen sollten durch die sechswöchige Studienzeit auch die UAW, z.B. kalte Extremitäten oder die Symptome einer Psoriasis, erfasst werden, die erst mit Verzögerung oder nach einer Dosiserhöhung, sprich nach dem Auftreten von Metoprolol (1-3 Wochen nach Therapiebeginn) auftreten. Ein Standard-Dosierungsschema wurde hierbei nicht vorgegeben.

Die vorliegende Studie ist umfangreicher angelegt, die beobachteten Patienten sind ausschließlich Kaukasier und die Daten zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurden in standardisierter Form erhoben. Im Vergleich dazu stützt sich die Untersuchung von Zineh et al. (2004) auf persönlich berichtete Nebenwirkungen aus zeitlich unbeschränkten Patienteninterviews.

Zineh et al. (2004) titrierten die Metoprololdosis gemäß eines einheitlichen Dosissteigerungsprotokolls nach oben, bis die maximale Tagesdosis erreicht war, der diastolische Blutdruck auf <90 mmHg gesunken war oder unerwünschte Wirkungen eine Dosissteigerung ausschlossen. Der vorliegenden Studie hingegen wurde kein Protokoll zur Dosisfindung von Metoprolol zugrunde gelegt. Die Daten wurden unter den normalen Bedingungen der alltäglichen Praxis erhoben.

4.2 Patientencharakteristika

Die Studienpopulation von 121 Patienten setzte sich aus 64 Frauen und 57 Männern, allesamt kaukasischer Abstammung, zusammen. In dieser Gruppe konnten fünf Patienten (4,1 %) dem UM-Status, 91 (75,2%) dem EM-Status, 21 (17,4 %) dem IM-Status und vier (3,3 %) dem PM-Status zugeordnet werden.

In der kaukasischen Bevölkerung sind die UMs mit einer Häufigkeit von 1-3 %, die EMs mit 80 % und die IMs mit 8-10 % zu finden. Der Anteil der PMs in der vorliegenden Studie liegt mit 3,3 % unter dem früher beschriebenen Anteil von 5-8 % in der kaukasischen Bevölkerung (Eichelbaum et al., 1979; Meyer und Zanger, 1997). Eine mögliche Erklärung für den niedrigen Anteil an PMs in der Studienpopulation könnte sein, dass Patienten, die in einer früheren Therapie die Einnahme mit einem Betablocker aufgrund von UAW abgebrochen haben, bei weiter bestehender Indikation oft auf eine andere blutdruckwirksame Substanzklasse eingestellt werden. Folglich konnten diese Patienten nicht in die vorliegende Studie eingeschlossen werden. Der Anteil dieser nicht auf einen Betablocker eingestellten Patienten ist unbekannt. Wenn sich unter diesen Patienten PMs befinden, ist der Anteil in der Studienpopulation niedriger als erwartet. Und die Frage, ob ein Zusammenhang der unter Metoprolol entwickelten UAW mit dem CYP2D6-Genotyp besteht, bleibt für diese Patienten ungeklärt. In jedem Fall ist eine mögliche Selektion von Patienten unabhängig von der CYP2D6-Genotypisierung, da diese erst nach Abschluss der sechswöchigen Beobachtungsperiode vorgenommen wurde.

Für die Auswertung der Daten wurden die Patienten mit UM-Status und EM-Status (n=96) sowie die Patienten mit IM- und PM-Status (n=25) jeweils zu einer eigenständigen Gruppe zusammengefasst. Hierbei zeigte sich eine nahezu identische Altersverteilung der beiden Gruppen mit einem mittleren Alter von $51,5 \pm 13,5$ (SD) Jahren in der EM+UM-Gruppe und von $51,4 \pm 13,9$ (SD) Jahren in der PM+IM-Gruppe. In der EM+UM-Gruppe befanden sich 50 Männer und 46 Frauen. Warum in der PM+IM-Gruppe mit 18 Frauen und 7 Männern ein ungleich höherer Frauenanteil bestand, ist unklar.

Laut Studienprotokoll waren sowohl kardiologische als auch neurologisch-psychiatrische Indikationen (s. 2.2.2) für eine Therapie mit Metoprolol zulässig. In der Studienpopulation befanden sich letztlich 111 Patienten mit der Diagnose einer arteriellen Hypertonie. Bei sieben der Patienten wurde aufgrund der Diagnose Arrhythmie eine Therapie mit Metoprolol eingeleitet. Drei Patienten litten unter koronarer Herzkrankheit, bei sechs Patienten lag die Diagnose Migräne vor und einmal wurde die Diagnose einer vorliegenden generalisierten Angststörung angegeben. Es fanden sich keine Patienten mit der Diagnose einer Herzinsuffizienz in der Studienpopulation, obwohl nach neuesten Leitlinien für diese Patientengruppe eine Therapie mit Betablockern empfohlen wird. Da man davon ausgehen kann, dass die Einleitung einer supportiven Therapie mit Betablockern bei diagnostizierter Herzinsuffizienz längst in der niedergelassenen Praxis umgesetzt wird, muss das Fehlen dieser Patientengruppe in der vorliegenden Studie andere Ursachen haben. Ein möglicher Grund dafür könnte sein, dass die Diagnose einer Herzinsuffizienz hauptsächlich im Rahmen einer stationären Behandlung gestellt wird und somit die erste Therapieeinstellung während eines Krankenhausaufenthaltes vorgenommen wird. Eine weitere Ursache dafür, dass sich unter den Patienten keiner mit der Diagnose Herzinsuffizienz befand, mag sein, dass von Seiten der niedergelassenen Ärzte eher unkomplizierte und über einen längeren Zeitraum berechenbare Patienten für die Teilnahme an der sechswöchigen Studie ausgewählt wurden. Eine solche eventuelle Vorselektion wäre ausschließlich in

der rekrutierenden Praxis vollzogen worden und hätte sich dem Einfluss der Studienzentrale entzogen.

4.3 Metoprolol-Dosierungen und -Konzentrationen

Die Dosierung des Metoprolol-Präparats erfolgte durch den behandelnden Arzt aufgrund der medizinischen Indikation und wurde nicht durch ein spezifisches Dosierungsprotokoll vorgegeben.

Erwartungsgemäß zeigte sich für die Tages-, Kumulativ- bzw. Enddosis der untersuchten 121 Patienten eine Tendenz zu niedrigeren Metoprolol-Dosierungen je stärker die metabolische Kapazität des CYP2D6-Phänotyps eingeschränkt war.

Die UMs waren mit einer mittleren Tagesdosis von 100 mg (Minimum 62 mg - Maximum 191 mg) und einer Kumulativdosis von 5450 mg (Minimum 4200 mg - Maximum 8000 mg) auf deutlich höhere Dosierungen eingestellt als die PMs mit einem Mittelwert der Tagesdosis von 74 mg (Minimum 50 mg - Maximum 145 mg) sowie einer Kumulativdosis von 3100 mg (Minimum 2100 mg - Maximum 6100 mg).

Auch die mediane Enddosis lag bei den PMs niedriger mit 75 mg (Minimum 50 mg - Maximum 200 mg) im Vergleich zu den UMs, deren mediane Enddosis bei 100 mg (Minimum 75 mg - Maximum 200 mg) lag. Dies zeigt, dass eine individuelle Dosisanpassung durch den behandelnden Arzt bereits aufgrund klinischer Effekte und ohne Kenntnis des CYP2D6-Phänotyps erfolgt ist.

Die mittlere Metoprolol-Plasmakonzentration im steady-state zeigte in der PM+IM-Gruppe 17fach höhere Werte als in der EM+UM-Gruppe. Aufgeschlüsselt in die jeweiligen Allelträgergruppen zeigten sich Unterschiede in Abhängigkeit davon, ob eins der Allele den Defekt-Allelen zugeordnet wurde. Die Metoprolol-Plasmakonzentration der IM/IM-Gruppe lag mit 27,0 ng/ml (Minimum 4,70 ng/ml - Maximum 208 ng/ml) deutlich niedriger als in der IM/PM-Gruppe mit einer höheren Metoprolol-Plasmakonzentration von 74,6 ng/ml (Minimum 7,48 ng/ml - Maximum 374 ng/ml).

Bei der Berechnung der metabolischen Ratio setzte sich die Gruppe der PMs mit einem Wert von 244 (62,3-285) deutlich von den anderen CYP2D6-Phänotypen ab. Die metabolischen Ratios der UMs, EMs bzw. IMs bewegten sich innerhalb der Grenzen 13,1 (maximale MR der IM/PM-Gruppe) und 0,040 (minimale MR der UM-Gruppe).

Diese Ergebnisse bestätigen, dass eine Abhängigkeit der Metoprolol-Plasmakonzentration von der polymorphen CYP2D6-Expression besteht (Lennard et al., 1982; Freestone et al., 1982; Deroubaix et al., 1996) und weisen gleichzeitig daraufhin, dass bei den IM-Individuen, die zwei der Allele *9, *10 und *41 tragen (CYP2D6-Genotyp: IM/IM), die CYP2D6-Aktivität höher ist im Vergleich zu denen, die nur eins dieser Allele mit einem nicht funktionierenden Allel tragen (CYP2D6-Genotyp: IM/PM). Dies lässt sich ebenso auf die Gruppen mit dem CYP2D6-Genotyp EM/EM, EM/IM und EM/PM übertragen.

4.4 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

4.4.1 Zentralnervöse und periphere UAW in Zusammenhang mit der Metoprolol-Plasmakonzentration

Inzidenzen allgemein

Metoprolol ist ein lipophiler Betablocker ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität und wirkt β_1 -selektiv. Pharmakodynamisch unterscheiden sich β_1 -selektive und nichtselektive Betablocker vor allem in der Häufigkeit und Intensität obstruktiver Ventilationstörungen sowie metabolischer und peripher-vaskulärer UAW (Kendall, 1987; Tamargo und Delpon, 1990). Auf der anderen Seite wurde in klinischen Studien dem Selektivitätsunterschied keine signifikante Bedeutung in Bezug auf die Häufigkeit von peripheren UAW beigemessen (Theodoresen und Brors, 1989). Vielmehr wird die Lipophilie als maßgeblich für das Auftreten von zentralnervösen UAW beschrieben (Theodoresen und Brors, 1989; Gleiter und Deckert, 1996). Da UAW-relevante Erkrankungen wie COPD, Diabetes mellitus oder pAVK als relative

Kontraindikationen gelten, können Unterschiede zwischen β_1 -selektiven und unselektiven Betablockern kaum herausgearbeitet werden. Umso mehr gewinnen substanzspezifische Studien an Bedeutung.

In der vorliegenden Studie wurden 121 Patienten während einer sechswöchigen Beobachtungszeit nach Neubeginn einer Therapie mit Metoprolol sowohl in Bezug auf zentralnervöse als auch periphere UAW ausgewertet.

In Bezug auf die zentralnervösen UAW wurden Daten zu den Häufigkeiten von Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit / Schläfrigkeit und Schlafstörungen ermittelt. In der vorliegenden Studie trat bei 21,5 % der Patienten die UAW Müdigkeit unter der Therapie mit Metoprolol auf, wohingegen die anderen untersuchten zentralnervösen UAW in einer Häufigkeit von 10-15 % auftraten. 11,6 % der Patienten entwickelten Kopfschmerzen, bei 14 % der Patienten trat Schwindel auf. Schlafstörungen beschrieben 11,2 % der Patienten. In bisherigen Studien traten jedoch ZNS-assoziierte UAW unter Betablockern bzw. Metoprolol in weitaus geringerer Inzidenz (5-10 %) auf (Benfield et al., 1986; Dimenas und Dahlof, 1990; McAinsh und Cruickshank, 1990; Gengo und Gabos, 1988). Ein Grund dafür, dass die Inzidenz der zentralnervösen UAW in der vorliegenden Studie jeweils höher ist, mag auf einer sorgfältigeren Datenerfassung durch systematische Abfrage beruhen. Die Dokumentation der UAW-Abfrage ist in vielen älteren Studien oft mangelhaft.

Es wurde weiterhin die Neigung zu peripheren UAW wie Dyspnoe oder kalten Extremitäten untersucht. Nur 5,8 % der 121 Patienten entwickelten Dyspnoe und 6,6 % Patienten beschrieben die UAW kalte Extremitäten.

Zusammengefasst zeigte sich in der vorliegenden Studie mit einer Häufigkeit von 21,5 % das Auftreten von Müdigkeit als häufigste UAW unter Metoprolol. Diese lag somit höher als früher beschriebene Inzidenzen von 5-10 % (Benfield et al., 1986; Dimenas und Dahlof, 1990; McAinsh und Cruickshank, 1990; Gengo und Gabos, 1988). Am wenigsten stark ausgeprägt war die Tendenz periphere UAW zu entwickeln.

In Übereinstimmung mit früheren Studien zeigen die Ergebnisse dieser Studie, dass UAW unter einer Therapie mit Metoprolol gerade in der frühen Phase nach Therapiebeginn auftreten und oft nur vorübergehend bestehen (Benfield et al., 1986; Dimenas und Dahlof, 1990; McAinsh und Cruickshank, 1990, van der Does et al., 1999; Prakash und Markham, 2000; Gottlieb et al., 2002).

CYP2D6-Abhängigkeit der UAW

Weiterhin wurde in der vorliegenden Studie untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen den UAW-Häufigkeiten und den unterschiedlichen CYP2D6-Genotypen besteht.

Es waren 19,8 % in der EM+UM-Gruppe von der UAW Müdigkeit betroffen und 28 % in der PM+IM-Gruppe. Dieser Unterschied zwischen den beiden Gruppen war nicht signifikant. Jeweils zwei der Patienten konnten dem UM- bzw. dem PM-Phänotyp zugeordnet werden. Die übrigen zentralnervösen UAW zeigten ebenfalls keine Signifikanz in Zusammenhang mit dem CYP2D6-Genotyp.

Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich der peripheren UAW Dyspnoe zeigte sich ebenfalls nicht. In der PM+IM-Gruppe litt ein Patient (IM, 4,0 %) von insgesamt 25 Patienten unter Dyspnoe. In der EM+UM-Gruppe entwickelten sechs von insgesamt 96 Patienten eine Dyspnoesyndromatik. Jedoch zeigte sich ein Trend innerhalb der PM+IM-Gruppe mit 16 % zu einem häufigeren Auftreten von kalten Extremitäten im Vergleich zu der EM+UM-Gruppe, deren Anteil bei 4,2 % lag. Der Unterschied zwischen der PM+IM- und der EM+UM-Gruppe in Bezug auf den Anteil der Patienten, der über das Auftreten von kalten Extremitäten berichtete, wäre mit einer Studienpopulation von 150 Patienten statistisch signifikant gewesen, vorausgesetzt die Häufigkeiten der UAW in den beiden Gruppen sind unverändert. Die UAW kalte Extremitäten entwickelten jeweils vier Patienten in der EM+UM-Gruppe (n=96) sowie in der PM+IM-Gruppe (n=25), darunter befand sich ein PM.

Die wichtigsten Studien, die bisher einen möglichen Zusammenhang zwischen UAW und dem CYP2D6-Polymorphismus untersucht haben, zeigen kontroverse Ergebnisse.

In einer retrospektiven Studie stellten Wuttke et al. einen signifikant höheren Anteil an PMs in einer Gruppe von 24 Patienten fest, bei denen ein Abbruch der Therapie oder eine Dosisreduktion aufgrund von verschiedenen Metoprolol-assoziierten UAW erfolgte. Die PM-Häufigkeit war mit 38 % in dieser Studie gegenüber der Normalbevölkerung deutlich überrepräsentiert (Wuttke et al., 2002). Jedoch wird den Ergebnissen dieser Studie keine Kontrollgruppe zur Bestimmung des Anteils der PMs bei Patienten, die keine UAW unter der Therapie entwickelten, gegenübergestellt.

Im Unterschied dazu zeigte sich in einer anderen, ebenfalls retrospektiven Studie mit 37 Patienten, die aufgrund von UAW eine Therapie mit Metoprolol abgebrochen haben und die einer Kontrollgruppe gegenübergestellt wurden, keine Assoziation zwischen dem CYP2D6-Phänotyp und der Verträglichkeit von Metoprolol. Jedoch ist die Aussagekraft dieser Studie eingeschränkt zu beurteilen, da frühzeitig auftretende UAW bei Beginn der Therapie mit Metoprolol nicht erfasst worden sind (Clark et al., 1984). In dieser Untersuchung wurde der IM-Status nicht berücksichtigt.

In einer weiteren Studie, die bei 50 Hypertonie-Patienten jeweils unter einer Monotherapie mit Metoprolol, die UAW zur steady-state-Pharmakokinetik von Metoprolol und zum CYP2D6-Genotyp in Beziehung setzte, zeigten sich die UAW-Raten nicht beeinflusst von den unterschiedlichen Metoprolol-Plasmakonzentrationen oder CYP2D6-Genotypen (Zineh et al., 2004). Jedoch waren wie erwartet die ermittelten Unterschiede der Pharmakokinetik von Metoprolol eng mit dem CYP2D6-Phänotyp assoziiert (Zineh et al., 2004). Ähnliche Ergebnisse präsentierten Forscher kürzlich, indem sie zeigten, dass Unterschiede in der Verträglichkeit von Metoprolol CR/XL in einer Population von Patienten mit Herzinsuffizienz, beurteilt anhand klinischer Zeichen der Dekompensation, ebenfalls nicht in Beziehung standen zu Unterschieden innerhalb der Metoprolol-Pharmakokinetik oder des CYP2D6-Genotyps (Terra et al., 2005).

UAW in Zusammenhang mit der Metoprolol-Plasmakonzentration

Die Studie war dazu ausgelegt, mögliche UAW einer im steady-state bestimmten Metoprolol-Plasmakonzentration gegenüberzustellen. Zwischen

dem 4. und dem 42. Studientag wurde einmalig die Metoprolol-Plasmakonzentration bestimmt, und eine Anpassung der Metoprololdosis war jederzeit innerhalb der sechswöchigen Untersuchung möglich. Aufgrund der Maßgabe, dass die Blutentnahme unter steady-state-Bedingungen zu erfolgen hatte, konnte somit zu jeder Zeit eine aussagekräftige Beziehung zwischen der Metoprololkonzentration und den UAW hergestellt werden.

Von den acht Patienten mit der UAW kalte Extremitäten hatten fünf (drei EMs und ein IM) eine niedrige Metoprolol-Plasmakonzentration (< 11 ng/ml) und drei (darunter befand sich ein PM und ein IM/PM) eine hohe Metoprolol-Plasmakonzentration (>78 ng/ml). Dass sich der deutliche Unterschied der Metoprolol-Plasmakonzentrationen entsprechend der einzelnen CYP2D6-Phänotypgruppen nicht ebenso in einer signifikant höheren UAW-Rate bei den PMs+IMs zeigt, kann teilweise durch die logarithmisch-lineare Beziehung zwischen Medikamentenspiegel und Wirkung erklärt werden (Holford und Sheiner, 1981).

In diesem Zusammenhang sollten die stereochemischen Eigenschaften von Metoprolol in die Diskussion miteinbezogen werden. Lennard et al. (1983) zeigten, dass die Ratio der Konzentration von (S)- / (R)-Metoprolol bei den EMs höher ist als bei den PMs, weil die bevorzugte Elimination des minder aktiven (R)-Enantiomers bei den PMs fehlt. Da jedoch die meiste betablockierende Aktivität von dem (S)-Enantiomer ausgeht, könnte hypothetisch daraus abgeleitet werden, dass PMs, trotz einer erhöhten Gesamtkonzentration an Metoprolol im Vergleich zu EMs, ein relativ weniger wirksames Enantiomergemisch besitzen, da das Plasmakonzentrationsverhältnis zugunsten des weniger wirksamen (R)-Enantiomers verschoben ist (Lennard et al., 1982, 1983). Aus diesem Grund wird der Unterschied der aktiven Metoprolol-Konzentration zwischen den PMs und den EMs durch die Messung der totalen Metoprolol-Konzentration vermutlich überbewertet (Lennard et al., 1983).

Zusammengefasst zeigte sich, dass der CYP2D6-Phänotyp nicht signifikant mit einer Neigung, Kopfschmerzen, Müdigkeit / Schläfrigkeit, Schlafstörungen, Dyspnoe oder kalte Extremitäten zu entwickeln, assoziiert ist.

4.4.2 Sexuelle Funktionsstörungen

Ein weiteres Ziel der Studie bestand darin, den Einfluss einer Therapie mit Metoprolol auf die sexuelle Funktion des Patienten zu untersuchen. Bisher haben sich nur wenige Studien mit dieser Fragestellung beschäftigt, deren Ergebnisse jedoch sehr unterschiedlich ausgefallen (Rosen et al., 1988; Materson et al., 1989; Franzen et al., 2001; Ko et al., 2002).

Von 89 auswertbaren Patienten berichteten 23 (25,8 %) eine sexuelle Dysfunktion unter der Therapie mit Metoprolol innerhalb des Beobachtungszeitraumes entwickelt zu haben. Darunter befanden sich acht Frauen und 15 Männer. Erstaunlicherweise war ein Auftreten der sexuellen Funktionsstörung innerhalb der EM+UM-Gruppe signifikant häufiger im Vergleich mit der PM+IM-Gruppe. Eine Erklärung für dieses unerwartete Ergebnis gibt es nicht. Jedoch haben die in dieser Studie ermittelten Häufigkeiten der verschiedenen UAW unter Metoprolol keine Allgemeingültigkeit, da es sich nicht um eine Placebo-kontrollierte Studie handelt. Dazu kommt, dass alle Daten der untersuchten UAW in Form einer subjektiven Beurteilung erfasst wurden und somit in ihrer Häufigkeit überbewertet sein können (Rosenthal et al., 1996). Auf der anderen Seite war die systematische Untersuchung an Hand von standardisierten Werteskalen und Fragen über eine sechswöchige Studienzeit eine der Stärken dieser Studie. Auf jeden Fall unterstützen die vorliegenden Ergebnisse die Meinung, dass eine sexuelle Funktionsstörung sowohl bei Männern als auch bei Frauen unter einer Therapie mit Metoprolol auftreten kann.

4.4.3 Psoriasis

Aus der Studienpopulation von 121 Patienten wurde eine Subgruppe von fünf Patienten mit einer diagnostizierten Psoriasis vulgaris separat analysiert. Diese fünf Patienten wurden gebeten, an vorgegebenen Zeitpunkten die

Hautmanifestation ihrer Erkrankung subjektiv an Hand einer Werteskala von 0 (keine Psoriasis-Symptomatik) bis 10 (sehr starke Symptome der Psoriasis vulgaris) zu beurteilen. Der Status der Erkrankung dieser fünf Psoriasis Patienten wurde nach einer Zeitspanne von 2-4 Jahren erneut beurteilt.

Bei drei Patienten, die alle dem EM-Status zugeordnet werden konnten, verschlechterten sich die Symptome der Psoriasis vulgaris während des sechswöchigen Studienzeitraums jeweils nach Therapiebeginn mit Metoprolol (100 mg/d) und innerhalb der Nachbeobachtungszeit nicht.

Der Krankheitsverlauf von Patientin Nummer 2, ebenfalls dem EM-Status zugehörig, war stabil, bis sie an Tag 27 ihr Einverständnis für die Teilnahme an der vorliegenden Studie zurückgezogen hat und die Einnahme von Metoprolol beendete.

Eine einzige Patientin (Nummer 4) aus dieser kleinen Subgruppe konnte dem CYP2D6-PM-Status zugeordnet werden. Diese Patientin gab eine Verschlechterung ihrer hautassoziierten Psoriasis-symptomatik von Grad 2 auf Grad 5 an. Entsprechend wurde bei ihr im steady-state eine erhöhte Metoprolol-Plasmakonzentration von 78,92 ng/ml (an Tag 36, ca. 24 h nach der letzten Metoprololeinnahme) gemessen. Ein erneuter Therapieversuch mit Metoprolol, idealerweise in einer Dosierung <50 mg/d, konnte bei dieser Patientin nicht durchgeführt werden.

Trotz zahlreicher Fallberichte seit den 1970er Jahren, die über eine Psoriasisexazerbation unter einer Therapie mit Betablockern berichten, existieren bisher keine überzeugenden Beweise dafür, dass die Symptome einer diagnostizierten Psoriasis vulgaris durch die Einnahme von Betablockern getriggert werden (Naldi und Chatenoud, 2005). Anhand einer retrospektiven Analyse wurde bei 29 Patienten eine Inzidenz von 72,4 % (21 von 29) für die Verschlechterung einer Psoriasis unter Betablocker-Therapie festgestellt (drei der Patienten wurden mit Metoprolol behandelt) (Gold et al., 1988). Eine andere

Studie zeigte zwar eine Exazerbation der Psoriasis innerhalb von 2-3 Jahren unter Betablocker-Therapie bei 21 von 23 der Patienten (92,3 %), allerdings traten bei 23 von 25 Patienten (92,0 %) mit diagnostizierter Psoriasis vulgaris, die nicht mit Betablockern therapiert wurden, ebenfalls Episoden mit einem Progress ihrer Erkrankung auf (Arntzen et al., 1984). Weiterhin ist immer noch unklar, ob mit der Gabe von β_1 -selektiven Antagonisten (wie zum Beispiel Metoprolol) im Vergleich zu nicht-selektiven Betablockern eine geringere Inzidenz für eine mögliche Exazerbation der Psoriasis vulgaris-Symptomatik assoziiert werden kann (Abel et al., 1986) oder nicht (Gold et al., 1988).

Die vorliegenden Daten zur Metoprolol-Einnahme bei Psoriasis-Patienten sind zu limitiert, um daraus allgemeingültige Schlüsse ziehen zu können, sondern eignen sich allenfalls zum Generieren von Hypothesen. Nach heutigem Kenntnisstand sind valide, prospektive Daten zur Verträglichkeit von Betablockern bei vorliegender Psoriasis, insbesondere im Zusammenhang mit Polymorphismen Arzneimittel-metabolisierender Enzyme, nicht vorhanden.

4.4.4 Lebensqualität

Aus der Gesamtpopulation der eingeschlossenen Patienten wurden 83 Patienten bezüglich ihrer Lebensqualität unter einer neu initiierten Metoprolol-Therapie ausgewertet. Darunter befanden sich 42 Frauen und 41 Männer. Es zeigte sich keine signifikante Änderung des körperlichen und psychischen Scores. Ermittelt wurden die Daten durch wöchentliche Abfragen mit dem SF-12-Fragebogen.

Seit den frühen 1980er Jahren wird betont, dass auch die milde arterielle Hypertonie eine antihypertensive Behandlung erfordert, damit Langzeitfolgeschäden zuverlässig vermieden werden. Da die milde Hypertonie oft asymptomatisch verläuft, haben UAW von antihypertensiven Arzneistoffen bzw. eine dadurch bedingte Verschlechterung der Lebensqualität, sowohl aus der Sicht des behandelnden Arztes als auch des Patienten, ein besonderes Gewicht (Lewis und McDevitt, 1986; Cruikshank und McAinsh, 1992). Neben

Morbidität und Mortalität zählt die Lebensqualität zu den so genannten harten Endpunkten im Rahmen klinischer Studien. Daher ist die Messung der Lebensqualität unter einer Arzneimitteltherapie von hoher klinischer Relevanz. Bislang wurden mehrere große randomisierte klinische Studien mit Metoprolol durchgeführt, in denen die Lebensqualität als sekundärer Zielparameter untersucht wurde. Die Studiendauer lag zwischen zwei Monaten und fünf Jahren, und die meisten waren Placebo-kontrolliert. Als Fragebögen wurden überwiegend der „Minnesota Living with Heart Failure questionnaire“ (Ni et al., 2000), der „Overall Treatment Evaluation (OTE) questionnaire“ bzw. das „Nottingham Health Profile“ (Kohlmann et al., 1997) verwendet. Der Einfluss von Metoprolol auf eine mögliche Änderung der Lebensqualität war in hohem Maße von der behandelten Erkrankung abhängig. So zeigte sich bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und stabiler Angina pectoris keine Änderung der Lebensqualität (Demers et al., 2001; Rehnqvist et al., 1996), während andere Studien mit hypertensiven Patienten, Herzinsuffizienz bzw. Zustand nach Myokardinfarkt eine Verbesserung der Lebensqualität unter Metoprolol zeigten (Frimodt-Möller et al., 1991; Olsson et al., 1986; Wiklund et al., 1996). In der groß angelegten MERIT-HF-Studie, in der 741 Patienten mit zwei Fragebögen ausgewertet wurden, zeigte der Minnesota-Fragebogen keine Änderung, während der OTE-Score eine Verbesserung der Lebensqualität zeigte (Hjalmarson et al., 2000). In einer retrospektiven Studie mit 539 Patienten nach Myokardinfarkt und einem Follow-up von fünf Jahren blieb die Lebensqualität während der Metoprolol-Therapie unverändert (Wiklund et al., 1989).

Zusammengefasst sind die Ergebnisse zur Lebensqualität unter Metoprolol nicht eindeutig. Dies liegt möglicherweise an der Verwendung unterschiedlicher Fragebögen oder an der Selektion unterschiedlicher Patientenkollektive. Zumindest zeigte sich keine Verschlechterung der Lebensqualität unter Metoprolol, was auch in der vorliegenden Studie gezeigt wurde. Hier wurde aus pragmatischen Gründen der kurzgefasste SF-12-Fragebogen verwendet, der im Gegensatz zu den o.g. Fragebögen (mit 21-38 Fragen) aus lediglich zwölf

Fragen besteht (Ware et al., 1996). Die vorliegenden Ergebnisse zur Lebensqualität sprechen dafür, dass Metoprolol als ein gut verträgliches Arzneimittel eingestuft werden kann.

4.4.5 Hämodynamische Parameter

Die arterielle Hypertonie war die häufigste Indikation zur Einleitung einer Therapie mit Metoprolol bei den Studienpatienten. Erwartungsgemäß zeigte sich unter Metoprolol eine effektive Reduktion der Blutdruckwerte. Ergänzend muss darauf hingewiesen werden, dass ca. 20 % der Patienten zusätzlich andere blutdrucksenkende Medikamente eingenommen haben. Bei den einzelnen CYP2D6-Phänotypen zeigten sich in Bezug auf die Senkung des systolischen oder diastolischen Blutdrucks durch Metoprolol keine Unterschiede. In der Studie von Zineh et al. (2004) war die Veränderungen des Blutdruckes innerhalb einer Gruppe mit Hypertoniepatienten ebenfalls nicht abhängig von der Metoprolol-Plasmakonzentration oder vom CYP2D6-Polymorphismus. Diese Ergebnisse stimmen mit einer Studie überein, die nach Einzelgabe von Metoprolol 100 mg bei 29 gesunden Probanden keine Assoziation zwischen blutdrucksenkender Wirkung und dem CYP2D6-Genotyp oder der Metoprolol-Plasmakonzentration nachgewiesen hat (Kirchheiner et al., 2004).

Eine deutliche Senkung der Ruheherzfrequenz unter Metoprolol erfolgte in der vorliegenden Studie bei den EMs, IMs und PMs, jedoch nicht bei den UMs. Es zeigte sich eine positive Korrelation zwischen der Senkung der Ruheherzfrequenz in Prozent und dem Logarithmus der Metoprololkonzentration. Dies steht im Einklang mit früheren Studien, die belegen, dass die Senkung der Ruheherzfrequenz und der Herzfrequenz unter Belastung, einer linearen Beziehung mit dem Logarithmus der Metoprolol-Plasmakonzentration unterliegt (Regardh und Johnsson, 1980; Kirchheiner et al., 2004; Bengtsson et al., 1975; von Bahr et al., 1976).

Der Polymorphismus des β_1 -Adrenorezeptors, der sich als ein wichtiger bestimmender Faktor in Bezug auf die Wirkung einer Betablocker-Therapie herausgestellt hatte, (Sofowora et al., 2003; Johnson et al., 2003; Muszkat und Stein, 2005) war nicht Gegenstand der vorliegenden Untersuchung. Somit kann die Möglichkeit, dass einige der gemessenen Effekte auf die ungleiche Verteilung der β_1 -Adrenorezeptor-Genotypen innerhalb der CYP2D6-Phänotypgruppen zurückzuführen ist, nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

4.5 Studienabbrecher

In der vorliegenden Studie gab es insgesamt drei Patientinnen, die aufgrund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen jeweils nach drei oder vier Wochen unter Metoprolol-Therapie die Behandlung abgebrochen und damit ihre Teilnahme an der Studie beendeten haben. Es gab keine Studienabbrecher aufgrund von frühzeitig aufgetretenen UAW.

Der erste Therapieabbruch erfolgte an Tag 23 durch eine 35 Jahre alte Patientin mit dem Allelträgerstatus EM/IM. Als Therapieindikation wurde für sie eine Tachykardieneigung dokumentiert. Sie wurde konstant mit einer Tagesdosis von 50 mg behandelt und erreichte eine Kumulativdosis von 1100 mg. Gründe für den Abbruch der Therapie wurden vom behandelnden Arzt nicht explizit genannt, in ihrem Tagebuch vermerkte sie jedoch das Auftreten von Schwindel, Schlafstörungen, sowie Dyspnoe.

Der zweite Abbruch erfolgte an Tag 27 durch eine 67 Jahre alte Patientin mit dem Allelträgerstatus EM/EM. Zu ihren Diagnosen zählten Hypertonie und Depression. Ihre mittlere Metoprolol-Tagesdosis lag bei 100 mg, und sie erreichte eine Kumulativdosis von 2600 mg. Als Begründung für den Abbruch wurde das Auftreten von Bradykardie angegeben. Begleitend wurde die Patientin mit Enalapril, einem ACE-Hemmer, therapiert.

An Tag 30 setzte die dritte Patienten, 66 Jahre alt, mit dem Allelträgerstatus EM/EM, die Metoprolol-Therapie ab. Ihre Diagnosen neben Hypertonie waren Diabetes mellitus, Adipositas und Hyperlipoproteinämie. Sie wurde begleitend mit Glibenclamid therapiert, und ihre mittlere Metoprolol-Tagesdosis lag bei 87,1 mg. Sie erreichte eine Kumulativdosis von 2525 mg. Als Grund für den Therapieabbruch wurde eine nicht näher definierte Unverträglichkeit dokumentiert, ihrem Tagebuch jedoch war zu entnehmen, dass sie Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit und Dyspnoe entwickelt hatte.

Das jeweilige Datenprofil der Studienabbrecher lässt nicht den Schluss zu, dass eine Assoziation zwischen dem CYP2D6-Genotyp und dem Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen besteht, die zu einem Therapieabbruch führen. Alle drei Patientinnen konnten dem CYP2D6-EM-Status zugeordnet werden, und die metabolische Ratio lag dem CYP2D6-Genotyp entsprechend niedrig bei 0,17, 0,18 und 0,77, wobei der höchste Wert mit 0,77 bei der Patientin mit Allelträgerstatus EM/IM gemessen wurde. Alle drei Studienabbrecher sind weiblich, diese Beobachtung passt zu den Ergebnissen einer Studie, die gezeigt haben, dass CYP2D6-abhängige Betablocker bei Frauen häufiger mit UAW assoziiert sind als bei Männern (Thürmann et al., 2007). Die drei Studienabbrecher entwickelten UAW unter einer adäquat niedrigen Dosisierung in Anbetracht ihrer vollen metabolischen Kapazität. Die jeweilige Komedikation könnte diesbezüglich eine Rolle gespielt haben. Für ACE-Hemmer ist ein ähnliches Spektrum an unerwünschten Arzneimittelwirkungen beschrieben, was bei gleichzeitiger Gabe mit Metoprolol zu einer möglicherweise stärkeren Ausprägung der UAW führen könnte (Gengo und Gabos, 1988). In einer früheren Studie entwickelten zwei von acht Patienten unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Wagner et al., 1987) unter einer Komedikation von Metoprolol und Propafenon, einem potenten CYP2D6-Inhibitor, der zu einem PM-Phänocopying führt (Siddoway et al., 1987). Jedoch würde sich das Vorliegen eines Poor-Metabolizer-Phänocopyings in entsprechend erhöhten Metoprolol-Plasmakonzentrationen widerspiegeln, was bei den Studienabbrechern der vorliegenden Studie nicht der Fall war.

Zusammengefasst zeigen die vorliegenden Ergebnisse, dass der CYP2D6-PM-Phänotyp nicht mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für einen Therapieabbruch assoziiert ist. Es zeigte sich, dass EMs ebenfalls therapierelevante UAW unter einer Metoprolol-Therapie entwickeln können.

4.6 Stellenwert der CYP2D6-Genotypisierung

Aufgrund des nachgewiesenen Einflusses, den der CYP2D6-Polymorphismus auf die Pharmakokinetik von CYP2D6-Substraten ausübt, wurde oft darauf hingewiesen, dass die CYP2D6-PMs unter einer Standarddosis von CYP2D6-Substraten (z.B. viele Antidepressiva und Neuroleptika) anfälliger für UAW sind als die EMs. Die klinischen Studien, die sich mit diesem Thema befasst haben, brachten widersprüchliche Ergebnisse hervor. Die Gewichtung der Beweise deutet daraufhin, dass PMs unter einer Behandlung mit CYP2D6-Substraten eher zu UAW neigen als EMs (Wuttke et al., 2002; Chen et al., 1996; Chou et al., 2000; Brockmöller et al., 2002; Schillevoort et al., 2002; Murphy et al., 2003; Rau et al., 2004; Roberts et al., 2004; Wedlund und de Leon, 2004).

In der vorliegenden Studie war die PM+IM-Gruppe unter einer Metoprolol-Therapie insgesamt nicht mehr von UAW betroffen als die EM+UM-Gruppe, obwohl die Metoprolol-Plasmakonzentration - wie bereits in früheren Studien gezeigt wurde (Lennard et al., 1982; Freestone et al., 1982; Deroubaix et al., 1996) - deutlich mit den einzelnen CYP2D6-Phänotypen korrelierte. Die Aussagekraft der Ergebnisse, was die Verträglichkeit von Metoprolol bei den PMs angeht, ist aufgrund der geringen Anzahl der PMs, die in die Studie eingeschlossen wurden, jedoch möglicherweise limitiert. Die große therapeutische Breite von Metoprolol erklärt vielleicht die Tatsache, dass Metoprolol von der Mehrheit der CYP2D6-PMs und -IMs trotz mehrfach höherer Plasmakonzentrationen so gut toleriert wurde.

Die wichtigsten Studien, die sich mit dem Zusammenhang von UAW unter Metoprolol und dem CYP2D6-Polymorphismus auseinandergesetzt haben,

lieferten kein einheitliches Ergebnis. Für einen Einfluss des polymorph exprimierten CYP2D6-Enzyms auf die Neigung zu UAW unter Metoprolol sprechen sich Wuttke et al. aus, nachdem sie einen 5-fach höheren PM-Anteil in einer Gruppe von Patienten mit UAW unter Metoprolol feststellten. Im Gegensatz dazu stehen die Studien von Clark et al. und Zineh et al. (1984; 2004). Es konnte jeweils ein Zusammenhang der Metoprolol-Plasmakonzentration mit dem CYP2D6-Genotyp nachgewiesen werden, jedoch eine daraus resultierende erhöhte UAW-Inzidenz bestätigte sich nicht. Wenn offensichtlich kein Zusammenhang zwischen dem CYP2D6-Phänotyp und der Häufigkeit von UAW besteht, gibt es auch keinen rationalen Grund, vor der Neueinstellung auf Metoprolol im klinischen Alltag eine CYP2D6-Genotypisierung zu implementieren, um durch eine individuell angepasste Dosisfindung die Verträglichkeit zu verbessern.

Nach heutigem Kenntnisstand gibt es bislang wenige Substanzen, bei denen eine prätherapeutische Genotypisierung bezüglich des metabolisierenden Enzyms dringend empfohlen wird. Ein herausragendes Beispiel ist die Bestimmung des Genotyps für die Thiopurin-Methyltransferase (TPMT) bei Patienten, die mit Azathioprin bzw. Mercaptopurin behandelt werden. Etwa 0,6% der Bevölkerung sind homozygote Träger defekter TPMT-Allele. Wenn diesen Patienten eine Standarddosis eines der beiden Arzneimittel verabreicht wird, besteht aufgrund der Akkumulation toxischer Metaboliten ein erhöhtes Risiko für schwere hämatologische UAW (Schaeffler et al., 2004). Weitere Beispiele, in denen eine Genotypisierung sinnvoll sein kann, sind bestimmte Antidepressiva und Neuroleptika. Rau et al. (2004) wiesen in einer Gruppe von Patienten, die unter Therapie mit nichtselektiven Monoamin-Reuptake-Hemmern (NSRI) oder selektiven Serotonin-Reuptake-Hemmern (SSRI) UAW entwickelten, einen vierfach erhöhten Anteil an PMs im Vergleich zur Normalbevölkerung nach. Unter einer Therapie mit Haloperidol besteht ebenfalls ein größeres Risiko für PMs, extrapyramidale Symptome (Parkinsonoid) zu entwickeln (Brockmüller et al., 2002; Schillevoort et al., 2002).

Von fraglichem Nutzen ist diese Vorgehensweise jedoch bei Substanzen (z.B. Phenprocoumon als CYP2C9-Substrat) (Ufer et al., 2004), deren Wirkung anhand klinischer Parameter (INR) monitoriert werden kann, oder die über eine große therapeutische Breite verfügen (z.B. Omeprazol als CYP2C19-Substrat) (Kanazawa et al., 2002). Auf der anderen Seite kommt bei der Anwendung von Medikamenten, die über mehrere alternative Metabolisierungswege verfügen (z.B. Esomeprazol als Substrat von CYP2C19 und CYP3A4 (Schwab et al., 2005) oder Chloroquin als Substrat von CYP2C8 und CYP3A4/5 (Li et al., 2003; Projean et al., 2003; Kim et al., 2003)), eine prätherapeutische Genotypisierung genauso wenig in Frage, wie bei Arzneimitteln, deren Metabolit(en) genauso wie die Muttersubstanz pharmakologisch aktiv ist / sind (z.B. Amodiaquin und Proguanil) (Parikh et al., 2007; Kaneko et al., 1999a; 1999b). Im Gegensatz zu den o.g. Beispielsubstanzen (Azathioprin bzw. Mercaptopurin und TPMT-Polymorphismus) hat sich gezeigt, dass eine Behandlung mit Metoprolol ohne Kenntnis des Genotyps für das metabolisierende Enzym (CYP2D6) möglich ist.

Der Vorteil von Metoprolol liegt darin, dass es einerseits über eine große therapeutische Breite verfügt und auf der anderen Seite auch Wirkparameter wie Blutdruck und Ruheherzfrequenz existieren, anhand derer sich die Therapie individuell steuern lässt. Als Ergebnis dieser und anderer Studien gilt die Empfehlung, eine Therapie mit Metoprolol in niedriger Dosierung zu beginnen, um eine Überdosierung bei dem Anteil an PMs von 7 % in der Gesamtbevölkerung zu vermeiden. Wuttke et al. sprechen weiterhin die Empfehlung aus, bei Patienten die unter Metoprolol UAW entwickeln, mittels einer Genotypisierung die PMs zu identifizieren, um in Zukunft UAW während der Therapie mit anderen CYP2D6-Substraten (z.B. einige Antidepressiva) vorbeugen zu können.

5 Zusammenfassung

Metoprolol ist der in Deutschland meistverordnete Betablocker. Er wirkt β_1 -selektiv und besitzt keine intrinsische sympathomimetische Aktivität. Metoprolol wird über das polymorph exprimierte Cytochrom P450 2D6 (CYP2D6) metabolisiert. Die kaukasische Bevölkerung wird bezüglich der metabolischen Kapazität von CYP2D6 unterteilt in Ultrarapid Metabolizers (UM, 1-3 %), Extensive Metabolizers (EM, 80 %), Intermediate Metabolizers (IM, 8-10 %) und Poor Metabolizers (PM, 5-8 %). Der CYP2D6-Polymorphismus ist relevant für Dosis-Konzentrations- bzw. Dosis-Wirkungs-Beziehungen von bestimmten Antidepressiva und Antipsychotika. Die Datenlage für Metoprolol bezüglich des Zusammenhangs von UAW-Häufigkeiten und dem CYP2D6-Genotyp ist nicht einheitlich. Ziel der Studie war, diesen Zusammenhang in einer ambulanten Population prospektiv zu untersuchen.

In der vorliegenden Studie wurden Patienten, die aus medizinischer Indikation neu auf Metoprolol eingestellt wurden, in Bezug auf mögliche zentralnervöse und periphere unerwünschte Arzneimittelwirkungen beobachtet. Weiterhin wurde bei den Patienten das Auftreten von sexuellen Funktionsstörungen, ein möglicher Krankheitsprogress bei diagnostizierter Psoriasis vulgaris und die Lebensqualität untersucht. Die Abfragen erfolgten prospektiv mittels standardisierter Beurteilungsskalen und Fragebögen (Patiententagebuch) über einen Zeitraum von sechs Wochen ab der Neueinstellung auf Metoprolol.

Die Dosierung von Metoprolol wurde individuell festgelegt und konnte anhand klinischer Befunde frei angepasst werden. Blutdruck und Ruheherzfrequenz jedes einzelnen Patienten wurden vor und während der Therapie gemessen, und die Plasmakonzentration von Metoprolol und α -Hydroxymetoprolol wurde einmalig im steady-state von Metoprolol bestimmt. Die CYP2D6-Genotypisierung erfasste die Variant-Allele *3 bis *10 und *41 sowie das Vorliegen von CYP2D6-Genkopien.

Die Studienpopulation bestand aus 121 Patienten kaukasischer Abstammung, bei denen in über 90 % der Fälle die Diagnose einer Hypertonie gestellt wurde. Innerhalb dieser Population befanden sich 5 UMs (4,1 %), 91 EMs (75,2 %), 21

IMs (17,4 %) und 4 PMs (3,3 %). Die jeweils im steady-state bestimmte dosisbezogene Metoprolol-Plasmakonzentration sowie die metabolische Ratio (Metoprolol / α -Hydroxymetoprolol) waren deutlich durch den CYP2D6-Genotyp beeinflusst und spiegelten einen Gen-Dosis-Effekt wieder. Die mittlere dosisbezogene Metoprolol-Plasmakonzentration lag für die UMs, EMs, IMs, und PMs jeweils bei 0,0088 ng/ml, 0,047 ng/ml, 0,34 ng/ml und 1,34 ng/ml pro mg Metoprolol-Dosis.

Es gab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem CYP2D6-Phänotyp (EM+UM-Gruppe versus PM+IM-Gruppe) und dem Auftreten von UAW während des Behandlungszeitraums mit Metoprolol. Es zeigte sich jedoch in der PM+IM-Gruppe eine Tendenz zu einem häufigeren Auftreten von kalten Extremitäten im Vergleich mit der EM+UM-Gruppe (16,0 % versus 4,2 %, $P=0.056$; relatives Risiko 3,8; 95 % Konfidenzintervall 1,03-14,3).

Bei 25,8 % der Patienten wurde eine Sexualstörung unter der Therapie mit Metoprolol beobachtet. Darunter befanden sich 8 Frauen (von insgesamt 41) und 15 Männer (von insgesamt 48). Mit 31,9 % versus 5,0 % ($P<0,05$) war das Auftreten einer sexuellen Dysfunktion häufiger in der EM+UM-Gruppe als in der PM+IM-Gruppe zu verzeichnen.

Die fünf Psoriasis-Patienten entwickelten unter Metoprolol keinen Progress ihrer Erkrankung, mit der Ausnahme, dass eine Patientin mit PM-Status eine mögliche Verschlechterung ihrer Hautsymptome zeigte.

Die Lebensqualität blieb bei den untersuchten Patienten unter der Therapie mit Metoprolol im Vergleich zum Ausgangsstatus unverändert. Metoprolol führte bei den Patienten zu einer effektiven Reduktion des Blutdrucks und der Herzfrequenz, mit der Ausnahme, dass sich keine Veränderung der Herzfrequenz bei den UMs zeigte.

Zusammengefasst zeigte sich kein Einfluss des CYP2D6-Genotyps auf die Inzidenz häufiger Metoprolol-assoziiertes UAW. Metoprolol erwies sich als gut verträgliches Arzneimittel. Eine CYP2D6-Genotypisierung vor Einleitung einer Therapie ist nach heutigem Kenntnisstand nicht indiziert. Vielmehr bestätigte sich, dass die Therapie anhand klinischer Parameter (UAW, Blutdruck und Herzfrequenz) individuell gut steuerbar ist.

6 Literaturverzeichnis

- Abel, E. A., DiCicco, L. M., Orenberg, E. K., Fraki, J. E., Farber, E. M. (1986)
Drugs in exacerbation of psoriasis.
J.Am.Acad.Dermatol. 15, 1007-1022.
- Alving, A. S., Carson, P. E., Flanagan, C. L., Ickes, C. E. (1956)
Enzymatic deficiency in primaquine-sensitive erythrocytes.
Science 124 , 484-485.
- Annane, D. (1991)
Beta-adrenergic mediation of the central control of respiration: myth or reality.
J.Toxicol.Clin.Exp. 11, 325-336.
- Arntzen, N., Kavli, G., Volden, G. (1984)
Psoriasis provoked by beta-blocking agents.
Acta Derm.Venereol. 64, 346-348.
- Benfield, P., Clissold, S. P., Brogden, R. N. (1986)
Metoprolol. An updated review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy, in hypertension, ischaemic heart disease and related cardiovascular disorders.
Drugs 31, 376-429.
- Bengtsson, C., Johnsson, G., Regardh, C. G. (1975)
Plasma levels and effects of metoprolol on blood pressure and heart rate in hypertensive patients after an acute dose and between two doses during long-term treatment.
Clin.Pharmacol.Ther. 17, 400-408.
- Bertilsson, L., Dahl, M. L., Sjöqvist, F., Aberg-Wistedt, A., Humble, M., Johansson, I., Lundqvist, E., Ingelman-Sundberg, M. (1993)
Molecular basis for rational megaprescribing in ultrarapid hydroxylators of debrisoquine.
Lancet 341, 63.
- Borchard, U. (1990)
Pharmacokinetics of beta-adrenoceptor blocking agents: clinical significance of hepatic and/or renal clearance.
Clin.Physiol.Biochem. 8, 28-34.
- Borg, K. O., Carlsson, E., Hoffmann, K. J., Jonsson, T. E., Thorin, H., Wallin, B. (1975)
Metabolism of metoprolol-(3-h) in man, the dog and the rat.
Acta Pharmacol.Toxicol.(Copenh) 36, 125-135.

Brockmüller, J., Kirchheiner, J., Schmider, J., Walter, S., Sachse, C., Müller-Oerlinghausen, B., Roots, I. (2002)
The impact of the CYP2D6 polymorphism on haloperidol pharmacokinetics and on the outcome of haloperidol treatment.
Clin.Pharmacol.Ther. 72, 438-452.

Cascorbi, I. (2003)
Pharmacogenetics of cytochrome P450 2D6: genetic background and clinical implication.
Eur.J.Clin.Invest. 33, 17-22.

Chen, S., Chou, W. H., Blouin, R. A., Mao, Z., Humphries, L. L., Meek, Q. C., Neill, J. R., Martin, W. L., Hays, L. R., Wedlund, P. J. (1996)
The cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) enzyme polymorphism: screening costs and influence on clinical outcomes in psychiatry.
Clin.Pharmacol.Ther. 60, 522-534.

Chou, W. H., Yan, F. X., de, L. J., Barnhill, J., Rogers, T., Cronin, M., Pho, M., Xiao, V., Ryder, T. B., Liu, W. W., Teiling, C., Wedlund, P. J. (2000)
Extension of a pilot study: impact from the cytochrome P450 2D6 polymorphism on outcome and costs associated with severe mental illness.
J.Clin.Psychopharmacol. 20, 246-251.

Clark, D. W., Morgan, A. K., Waal-Manning, H. (1984)
Adverse effects from metoprolol are not generally associated with oxidation status.
Br.J.Clin.Pharmacol. 18, 965-967.

Clayman, C. B., Arnold, J., Hockwald, R. S., Yount, E. H., Jr., Edgcomb, J. H., Alving, A. S. (1952)
Toxicity of primaquine in Caucasians.
J.Am.Med.Assoc. 149, 1563-1568.

Cove-Smith, J. R., Kirk, C. A. (1985)
CNS-related side-effects with metoprolol and atenolol.
Eur.J.Clin.Pharmacol. 28, 69-72.

Cruikshank, J. M., McAinsh, J. (1992)
Beta blockers and quality of life.
Br.J.Clin.Pract. 46, 34-38.

Dahl, M. L., Johansson, I., Bertilsson, L., Ingelman-Sundberg, M., Sjöqvist, F. (1995)
Ultrarapid hydroxylation of debrisoquine in a Swedish population. Analysis of the molecular genetic basis.
J.Pharmacol.Exp.Ther. 274, 516-520.

- Dalen, P., Dahl, M. L., Bernal Ruiz, M. L., Nordin, J., Bertilsson, L. (1998)
10-Hydroxylation of nortriptyline in white persons with 0, 1, 2, 3, and 13
functional CYP2D6 genes.
Clin.Pharmacol.Ther. 63, 444-452.
- Daly, A. K., Brockmüller, J., Broly, F., Eichelbaum, M., Evans, W. E., Gonzalez,
F. J., Huang, J. D., Idle, J. R., Ingelman-Sundberg, M., Ishizaki, T., Jacqz-
Aigrain, E., Meyer, U. A., Nebert, D. W., Steen, V. M., Wolf, C. R., Zanger, U.
M. (1996)
Nomenclature for human CYP2D6 alleles.
Pharmacogenetics 6, 193-201.
- Demers, C., McKelvie, R. S., Negassa, A., Yusuf, S. (2001)
Reliability, validity, and responsiveness of the six-minute walk test in patients
with heart failure.
Am.Heart J. 142, 698-703.
- Deroubaix, X., Lins, R. L., Lens, S., Demblon, C., Jeanbaptiste, B., Poelaert, D.,
Stockis, A. (1996)
Comparative bioavailability of a metoprolol controlled release formulation and a
bisoprolol normal release tablet after single oral dose administration in healthy
volunteers.
Int.J.Clin.Pharmacol.Ther. 34, 61-70.
- Dimenas, E., Dahlof, C. (1990)
Tolerability and well-being with metoprolol in a controlled release (CR/ZOK)
formulation: a review article.
J.Clin.Pharmacol. 30, 92-97.
- Eichelbaum, M., Spannbrucker, N., Steincke, B., Dengler, H. J. (1979)
Defective N-oxidation of sparteine in man: a new pharmacogenetic defect.
Eur.J.Clin.Pharmacol. 16, 183-187.
- Eichelbaum, M., Baur, M. P., Dengler, H. J., Osikowska-Evers, B. O., Tieves,
G., Zekorn, C., Rittner, C. (1987)
Chromosomal assignment of human cytochrome P-450 (debrisoquine/sparteine
type) to chromosome 22.
Br.J.Clin.Pharmacol. 23, 455-458.
- Evans, W. E., McLeod, H. L. (2003)
Pharmacogenomics - drug disposition, drug targets, and side effects.
N.Engl.J.Med. 348, 538-549.
- Franzen, D., Metha, A., Seifert, N., Braun, M., Hopp, H. W. (2001)
Effects of beta-blockers on sexual performance in men with coronary heart
disease. A prospective, randomized and double blinded study.
Int.J.Impot.Res. 13, 348-351.

- Freestone, S., Silas, J. H., Lennard, M. S., Ramsay, L. E. (1982)
Comparison of two long-acting preparations of metoprolol with conventional metoprolol and atenolol in healthy men during chronic dosing.
Br.J.Clin.Pharmacol. 14, 713-718.
- Frimodt-Møller, J., Poulsen, D. L., Kornerup, H. J., Bech, P. (1991)
Quality of life, side effects and efficacy of lisinopril compared with metoprolol in patients with mild to moderate essential hypertension.
J.Hum.Hypertens. 5, 215-221.
- Garrod, A. E. (2002)
The incidence of alkaptonuria: a study in chemical individuality. 1902 [classical article].
Yale J.Biol.Med. 75, 221-231.
- Gengo, F. M., Gabos, C. (1988)
Central nervous system considerations in the use of beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and thiazide diuretics in managing essential hypertension.
Am.Heart J. 116, 305-310.
- Gleiter, C. H., Deckert, J. (1996)
Adverse CNS-effects of beta-adrenoceptor blockers.
Pharmacopsychiatry 29, 201-211.
- Gold, M. H., Holy, A. K., Roenigk, H. H. (1988)
Beta-blocking drugs and psoriasis. A review of cutaneous side effects and retrospective analysis of their effects on psoriasis.
J.Am.Acad.Dermatol. 19, 837-841.
- Gottlieb, S. S., Fisher, M. L., Kjekshus, J., Deedwania, P., Gullestad, L., Vitovec, J., Wikstrand, J. (2002)
Tolerability of beta-blocker initiation and titration in the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF).
Circulation 105, 1182-1188.
- Gough, A. C., Smith, C. A., Howell, S. M., Wolf, C. R., Bryant, S. P., Spurr, N. K. (1993)
Localization of the CYP2D gene locus to human chromosome 22q13.1 by polymerase chain reaction, in situ hybridization, and linkage analysis.
Genomics 15, 430-432.
- Hendolin, P. H., Blievernicht, J., Schäffeler, E., Ristonmaa, U., Liikola, A., Kolu, P. (2005)
Pharmacogenetic profiling of drug metabolizing enzyme genes [abstract].
Clin. Pharmacol. Ther. 77, 64.

- Hjalmarson, A., Goldstein, S., Fagerberg, B., Wedel, H., Waagstein, F., Kjekshus, J., Wikstrand, J., El, A. D., Vitovec, J., Aldershvile, J., Halinen, M., Dietz, R., Neuhaus, K. L., Janosi, A., Thorgeirsson, G., Dunselman, P. H., Gullestad, L., Kuch, J., Herlitz, J., Rickenbacher, P., Ball, S., Gottlieb, S., Deedwania, P. (2000)
Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group.
JAMA 283, 1295-1302.
- Hodl, S. (1983)
Side-effects of beta-receptor blockaders on the skin.
Z.Hautkr. 58, 17-28.
- Holford, N. H., Sheiner, L. B. (1981)
Understanding the dose-effect relationship: clinical application of pharmacokinetic-pharmacodynamic models.
Clin.Pharmacokinet. 6, 429-453.
- Hughes, H. B., Biehl, J. P., Jones, A. P., Schmidt, L. H. (1954)
Metabolism of isoniazid in man as related to the occurrence of peripheral neuritis.
Am.Rev.Tuberc. 70, 266-273.
- Johansson, I., Lundqvist, E., Bertilsson, L., Dahl, M. L., Sjöqvist, F., Ingelman-Sundberg, M. (1993)
Inherited amplification of an active gene in the cytochrome P450 CYP2D locus as a cause of ultrarapid metabolism of debrisoquine.
Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A. 90, 11825-11829.
- Johnson, J. A., Zineh, I., Puckett, B. J., McGorray, S. P., Yarandi, H. N., Pauly, D. F. (2003)
Beta 1-adrenergic receptor polymorphisms and antihypertensive response to metoprolol.
Clin.Pharmacol.Ther. 74, 44-52.
- Johansson, G., Jordo, L., Lundborg, P., Regardh, C. G., Ronn, O. (1980)
Plasma levels and pharmacological effects of metoprolol administered as controlled release (Durules) and ordinary tablets in healthy volunteers.
Int.J.Clin.Pharmacol.Ther.Toxicol. 18, 292-297.
- Kalow, W., Staron, N. (1957)
On distribution and inheritance of atypical forms of human serum cholinesterase, as indicated by dibucaine numbers.
Can.J.Biochem.Physiol. 35, 1305-1320.

Kanazawa, H., Okada, A., Matsushima, Y., Yokota, H., Okubo, S., Mashige, F., Nakahara, K. (2002)

Determination of omeprazole and its metabolites in human plasma by liquid chromatography-mass spectrometry.

J.Chromatogr.A. 949, 1-9.

Kaneko, A., Bergqvist, Y., Takechi, M., Kalkoa, M., Kaneko, O., Kobayakawa, T., Ishizaki, T., Bjorkman, A. (1999a)

Intrinsic efficacy of proguanil against falciparum and vivax malaria independent of the metabolite cycloguanil.

J.Infect.Dis. 179, 974-979.

Kaneko, A., Bergqvist, Y., Taleo, G., Kobayakawa, T., Ishizaki, T., Bjorkman, A. (1999b)

Proguanil disposition and toxicity in malaria patients from Vanuatu with high frequencies of CYP2C19 mutations.

Pharmacogenetics 9, 317-326.

Kendall, M. J., Beeley, L. (1983)

Beta-adrenoceptor blocking drugs: adverse reactions and drug interactions.

Pharmacol.Ther. 21, 351-369.

Kendall, M. J. (1987)

Impact of beta 1 selectivity and intrinsic sympathomimetic activity on potential unwanted noncardiovascular effects of beta blockers.

Am.J.Cardiol. 59, 44-47.

Kim, K. A., Park, J. Y., Lee, J. S., Lim, S. (2003)

Cytochrome P450 2C8 and CYP3A4/5 are involved in chloroquine metabolism in human liver microsomes.

Arch.Pharm.Res. 26, 631-637.

Kirchheiner, J., Heesch, C., Bauer, S., Meisel, C., Seringer, A., Goldammer, M., Tzvetkov, M., Meineke, I., Roots, I., Brockmöller, J. (2004)

Impact of the ultrarapid metabolizer genotype of cytochrome P450 2D6 on metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics.

Clin.Pharmacol.Ther. 76, 302-312.

Ko, D. T., Hebert, P. R., Coffey, C. S., Sedrakyan, A., Curtis, J. P., Krumholz, H. M. (2002)

Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction.

JAMA 288, 351-357.

Kohlmann, T., Bullinger, M. Kirchberger-Blumstein, I. (1997)

German version of the Nottingham Health Profile (NHP): translation and psychometric validation.

Soz.Praventivmed. 42, 175-185.

- Langemeijer, J. J., de Wildt, D. J., de Groot, G., Sangster, B. (1992)
Intoxication with beta-sympathicolitics.
Neth.J.Med. 40, 308-315.
- Lehmann, H., Ryan, E. (1956)
The familial incidence of low pseudocholinesterase level.
Lancet 271, 124.
- Lennard, M. S., Silas, J. H., Freestone, S., Ramsay, L. E., Tucker, G. T.,
Woods, H. F. (1982)
Oxidation phenotype - a major determinant of metoprolol metabolism and
response.
N.Engl.J.Med. 307, 1558-1560.
- Lennard, M. S., Tucker, G. T., Silas, J. H., Freestone, S., Ramsay, L. E.,
Woods, H. F. (1983)
Differential stereoselective metabolism of metoprolol in extensive and poor
debrisoquin metabolizers.
Clin.Pharmacol.Ther. 34, 732-737.
- Lennard, M. S., Tucker, G. T., Woods, H. F. (1986)
The polymorphic oxidation of beta-adrenoceptor antagonists. Clinical
pharmacokinetic considerations.
Clin.Pharmacokinet. 11, 1-17.
- Lewis, R. V., McDevitt, D. G. (1986)
Adverse reactions and interactions with beta-adrenoceptor blocking drugs.
Med.Toxicol. 1, 343-361.
- Li, X. Q., Bjorkman, A., Andersson, T. B., Gustafsson, L. L., Masimirembwa, C.
M. (2003)
Identification of human cytochrome P(450)s that metabolise anti-parasitic drugs
and predictions of in vivo drug hepatic clearance from in vitro data.
Eur.J.Clin.Pharmacol. 59, 429-442.
- Lundqvist, E., Johansson, I., Ingelman-Sundberg, M. (1999)
Genetic mechanisms for duplication and multiduplication of the human CYP2D6
gene and methods for detection of duplicated CYP2D6 genes.
Gene 226, 327-338.
- Mahgoub, A., Idle, J. R., Dring, L. G., Lancaster, R., Smith, R. L. (1977)
Polymorphic hydroxylation of Debrisoquine in man.
Lancet 2, 584-586.
- Martin, S. K., Miller, L. H., Alling, D., Okoye, V. C., Esan, G. J., Osunkoya, B. O.
Deane, M. (1979)
Severe malaria and glucose-6-phosphate-dehydrogenase deficiency: a
reappraisal of the malaria/G-6-P.D. hypothesis.
Lancet 1, 524-526.

Materson, B. J., Vlachakis, N. D., Glasser, S. P., Lucas, C., Ramanathan, K. B., Ahmad, S., Morledge, J. H., Saunders, E., Lutz, L. J., Schnaper, H. W. (1989) Influence of beta 2 agonism and beta 1 and beta 2 antagonism on adverse effects and plasma lipoproteins: results of a multicenter comparison of dilevalol and metoprolol.

Am.J.Cardiol. 63, 58-63.

McAinsh, J., Cruickshank, J. M. (1990)

Beta-blockers and central nervous system side effects.

Pharmacol.Ther. 46, 163-197.

McGourty, J. C., Silas, J. H., Lennard, M. S., Tucker, G. T., Woods, H. F. (1985) Metoprolol metabolism and debrisoquine oxidation polymorphism-population and family studies.

Br.J.Clin.Pharmacol. 20, 555-566.

Meyer, U. A., Zanger, U. M. (1997)

Molecular mechanisms of genetic polymorphisms of drug metabolism.

Annu.Rev.Pharmacol.Toxicol. 37, 269-296.

Meyer, U. A. (2004)

Pharmacogenetics - five decades of therapeutic lessons from genetic diversity.

Nat.Rev.Genet. 5, 669-676.

Murphy, G. M., Jr., Kremer, C., Rodrigues, H. E., Schatzberg, A. F. (2003)

Pharmacogenetics of antidepressant medication intolerance.

Am.J.Psychiatry 160, 1830-1835.

Muszkat, M., Stein, C. M. (2005)

Pharmacogenetics and response to beta-adrenergic receptor antagonists in heart failure.

Clin.Pharmacol.Ther. 77, 123-126.

Naldi, L., Chatenoud, L. (2005)

Psoriasis.

N.Engl.J.Med. 353, 848-850.

Ni, H., Toy, W., Burgess, D., Wise, K., Nauman, D. J., Crispell, K., Hershberger, R. E. (2000)

Comparative responsiveness of Short-Form 12 and Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire in patients with heart failure.

J.Card.Fail. 6, 83-91.

Olsson, G., Lubsen, J., van Es, G. A., Rehnqvist, N. (1986)

Quality of life after myocardial infarction: effect of long term metoprolol on mortality and morbidity.

Br.Med.J.(Clin.Res.Ed) 292, 1491-1493.

Parikh, S., Ouedraogo, J. B., Goldstein, J. A., Rosenthal, P. J., Kroetz, D. L. (2007)

Amodiaquine Metabolism is Impaired by Common Polymorphisms in CYP2C8: Implications for Malaria Treatment in Africa.

Clin.Pharmacol.Ther. (Mar 14, Epub ahead of print)

Peters, D. H., Benfield, P. (1994)

Metoprolol: a pharmaco-economic and quality-of-life evaluation of its use in hypertension, post-myocardial infarction and dilated cardiomyopathy.

Pharmacoeconomics 6, 370-400.

Prakash, A., Markham, A. (2000)

Metoprolol: a review of its use in chronic heart failure.

Drugs 60, 647-678.

Projean, D., Baune, B., Farinotti, R., Flinois, J. P., Beaune, P., Taburet, A. M., Ducharme, J. (2003)

In vitro metabolism of chloroquine: identification of CYP2C8, CYP3A4, and CYP2D6 as the main isoforms catalyzing N-desethylchloroquine formation.

Drug Metab.Dispos. 31, 748-754.

Raimundo, S., Toscano, C., Klein, K., Fischer, J., Griese, E. U., Eichelbaum, M., Schwab, M., Zanger, U. M. (2004)

A novel intronic mutation, 2988G>A, with high predictivity for impaired function of cytochrome P450 2D6 in white subjects.

Clin.Pharmacol.Ther. 76, 128-138.

Rau, T., Heide, R., Bergmann, K., Wuttke, H., Werner, U., Feifel, N., Eschenhagen, T. (2002)

Effect of the CYP2D6 genotype on metoprolol metabolism persists during long-term treatment.

Pharmacogenetics 12, 465-472.

Rau, T., Wohlleben, G., Wuttke, H., Thuerauf, N., Lunkenheimer, J., Lanczik, M., Eschenhagen, T. (2004)

CYP2D6 genotype: impact on adverse effects and nonresponse during treatment with antidepressants—a pilot study.

Clin.Pharmacol.Ther. 75, 386-393.

Regardh, C. G., Johnsson, G. (1980)

Clinical pharmacokinetics of metoprolol.

Clin.Pharmacokinet. 5, 557-569.

Rehmqvist, N., Hjemdahl, P., Billing, E., Bjorkander, I., Eriksson, S. V., Forslund, L., Held, C., Nasman, P., Wallen, N. H. (1996)

Effects of metoprolol vs verapamil in patients with stable angina pectoris. The Angina Prognosis Study in Stockholm (APSIS).

Eur.Heart J. 17, 76-81.

Roberts, R. L., Mulder, R. T., Joyce, P. R., Luty, S. E., Kennedy, M. A. (2004)
No evidence of increased adverse drug reactions in cytochrome P450 CYP2D6
poor metabolizers treated with fluoxetine or nortriptyline.
Hum.Psychopharmacol. 19, 17-23.

Rosen, R., Brown, C., Heiman, J., Leiblum, S., Meston, C., Shabsigh, R.,
Ferguson, D., D'Agostino, R., Jr. (2000)
The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report
instrument for the assessment of female sexual function.
J.Sex.Marital Ther. 26, 191-208.

Rosen, R. C., Kostis, J. B., Jekelis, A. W. (1988)
Beta-blocker effects on sexual function in normal males.
Arch.Sex.Behav. 17, 241-255.

Rosen, R. C., Riley, A., Wagner, G., Osterloh, I. H., Kirkpatrick, J., Mishra, A.
(1997a)
The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for
assessment of erectile dysfunction.
Urology 49 , 822-830.

Rosen, R. C. (1997b)
Sexual dysfunction as an obstacle to compliance with antihypertensive therapy.
Blood Press.Suppl. 1, 47-51.

Rosenthal, J., Bahrmann, H., Benkert, K., Baumgart, P., Bonner, G., Klein, G.,
Neiss, A., Schnelle, K., Frohlich, E. D. (1996)
Analysis of adverse effects among patients with essential hypertension
receiving an ACE inhibitor or a beta-blocker.
Cardiology 87, 409-414.

Rutledge, D. R., Garrick, C. (1989)
Determination of metoprolol and its alpha-hydroxide metabolite in serum by
reversed-phase high-performance liquid chromatography.
J.Chromatogr.Sci. 27, 561-565.

Sachse, C., Brockmüller, J., Bauer, S., Roots, I. (1997)
Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies
and phenotypic consequences.
Am.J.Hum.Genet. 60, 284-295.

Schäffeler, E., Schwab, M., Eichelbaum, M., Zanger, U. M. (2003)
CYP2D6 genotyping strategy based on gene copy number determination by
TaqMan real-time PCR.
Hum.Mutat. 22, 476-485.

Schäffeler, E., Fischer, C., Brockmeier, D., Wernet, D., Mörike, K., Eichelbaum, M., Zanger, U. M., Schwab, M. (2004)

Comprehensive analysis of thiopurine S-methyltransferase phenotype-genotype correlation in a large population of German-Caucasians and identification of novel TPMT variants.

Pharmacogenetics 14, 407-417.

Schwab, M., Klotz, U., Hofmann, U., Schäffeler, E., Leodolter, A., Malfertheiner, P., Treiber, G. (2005)

Esomeprazole-induced healing of gastroesophageal reflux disease is unrelated to the genotype of CYP2C19: evidence from clinical and pharmacokinetic data.

Clin.Pharmacol.Ther. 78, 627-634.

Schillevoort, I., de, B. A., van der, W. J., Steijns, L. S., Roos, R. A., Jansen, P. A., Leufkens, H. G. (2002)

Antipsychotic-induced extrapyramidal syndromes and cytochrome P450 2D6 genotype: a case-control study.

Pharmacogenetics 12, 235-240.

Siddoway, L. A., Thompson, K. A., McAllister, C. B., Wang, T., Wilkinson, G. R., Roden, D. M., Woosley, R. L. (1987)

Polymorphism of propafenone metabolism and disposition in man: clinical and pharmacokinetic consequences.

Circulation 75, 785-791.

Sofowora, G. G., Dishy, V., Muszkat, M., Xie, H. G., Kim, R. B., Harris, P. A., Prasad, H. C., Byrne, D. W., Nair, U. B., Wood, A. J., Stein, C. M. (2003)

A common beta1-adrenergic receptor polymorphism (Arg389Gly) affects blood pressure response to beta-blockade.

Clin.Pharmacol.Ther. 73, 366-371.

Soyka, D., Diener, H. C., Pfaffenrath, V., Gerber, W. D., Ziegler, A. (1992)

Therapy and prevention of migraine. Revised recommendations of the German Migraine and Headache Society.

Med.Monatsschr.Pharm. 15, 196-205.

Steiner, T. J., Joseph, R., Hedman, C., Rose, F. C. (1988)

Metoprolol in the prophylaxis of migraine: parallel-groups comparison with placebo and dose-ranging follow-up.

Headache 28, 15-23.

Stoschitzky K. (2001)

Betablocker - Aktuelle Indikationen.

J.Kardiol. 8 Suppl B, 3-6.

Tamargo, J., Delpon, E. (1990)

Optimization of beta-blockers' pharmacology.

J.Cardiovasc.Pharmacol. 16, S10-S18.

- Terra, S. G., Pauly, D. F., Lee, C. R., Patterson, J. H., Adams, K. F., Schofield, R. S., Belgado, B. S., Hamilton, K. K., Aranda, J. M., Hill, J. A., Yarandi, H. N., Walker, J. R., Phillips, M. S., Gelfand, C. A., Johnson, J. A. (2005)
Beta-Adrenergic receptor polymorphisms and responses during titration of metoprolol controlled release/extended release in heart failure.
Clin.Pharmacol.Ther. 77, 127-137.
- Theodoresen, L., Brors, O. (1989)
The importance of lipid solubility and receptor selectivity of beta-adrenoceptor blocking drugs for the occurrence of symptoms and side-effects in out-patients.
J.Intern.Med. 226, 17-23.
- Thürmann, P. A., Haack, S., Werner, U., Szymanski, J. (2007)
Tolerability of Betablockers metabolized via cytochrome P450 2D6 is sex-dependent.
Clin.Pharmacol.Ther. 80, 551-552.
- Tucker, G. T., Bax, N. D., Lennard, M. S., Al-Asady, S., Bharaj, H. S., Woods, H. F. (1984)
Effects of beta-adrenoceptor antagonists on the pharmacokinetics of lignocaine.
Br.J.Clin.Pharmacol. 17, 21-28.
- Ufer, M., Kammerer, B., Kahlich, R., Kirchheiner, J., Yasar, U., Brockmöller, J., Rane, A. (2004)
Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2C9 causing reduced phenprocoumon (S)-7-hydroxylation in vitro and in vivo.
Xenobiotica 34, 847-859.
- van der Does, R., Hauf-Zachariou, U., Pfarr, E., Holtbrugge, W., König, S., Griffiths, M., Lahiri, A. (1999)
Comparison of safety and efficacy of carvedilol and metoprolol in stable angina pectoris.
Am.J.Cardiol. 83, 643-649.
- von Bahr, C., Collste, P., Frisk-Holmberg, M., Haglund, K., Jorfelt, L., Orme, M., Ostman, J., Sjöqvist, F. (1976)
Plasma levels and effects of metoprolol on blood pressure, adrenergic beta receptor blockade, and plasma renin activity in essential hypertension.
Clin.Pharmacol.Ther. 20, 130-137.
- Wagner, F., Kalusche, D., Trenk, D., Jähnchen, E., Roskamm, H. (1987)
Drug interaction between propafenone and metoprolol.
Br.J.Clin.Pharmacol. 24, 213-220.
- Ware, J., Jr., Kosinski, M., Keller, S. D. (1996)
A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity.
Med.Care 34, 220-233.

- Wedlund, P. J., de Leon, J. (2004)
Cytochrome P450 2D6 and antidepressant toxicity and response: what is the evidence?
Clin.Pharmacol.Ther. 75, 373-375.
- Wiklund, I., Herlitz, J., Hjalmarson, A. (1989)
Quality of life five years after myocardial infarction.
Eur.Heart J. 10, 464-472.
- Wiklund, I., Waagstein, F., Swedberg, K., Hjalmarsson, A. (1996)
Quality of life on treatment with metoprolol in dilated cardiomyopathy: results from the MDC trial. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy trial.
Cardiovasc.Drugs Ther. 10, 361-368.
- Wilcox, P. G., Ahmad, D., Darke, A. C., Parsons, J., Carruthers, S. G. (1986)
Respiratory and cardiac effects of metoprolol and bevantolol in patients with asthma.
Clin.Pharmacol.Ther. 39, 29-34.
- Wolf, R., Ruocco, V. (1999)
Triggered psoriasis.
Adv.Exp.Med.Biol. 455, 221-225.
- Wuttke, H., Rau, T., Heide, R., Bergmann, K., Bohm, M., Weil, J., Werner, D., Eschenhagen, T. (2002)
Increased frequency of cytochrome P450 2D6 poor metabolizers among patients with metoprolol-associated adverse effects.
Clin.Pharmacol.Ther. 72, 429-437.
- www.fachinfo.de.
- www.ki.imm.se/CYPalleles/cyp2d6.htm.
- Zanger, U. M., Fischer, J., Raimundo, S., Stuvén, T., Evert, B. O., Schwab, M., Eichelbaum, M. (2001)
Comprehensive analysis of the genetic factors determining expression and function of hepatic CYP2D6.
Pharmacogenetics 11, 573-585.
- Zanger, U. M., Raimundo, S., Eichelbaum, M. (2004)
Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry.
Naunyn Schmiedebergs Arch.Pharmacol. 369, 23-37.
- Zineh, I., Beitelshees, A. L., Gaedigk, A., Walker, J. R., Pauly, D. F., Eberst, K., Leeder, J. S., Phillips, M. S., Gelfand, C. A., Johnson, J. A. (2004)
Pharmacokinetics and CYP2D6 genotypes do not predict metoprolol adverse events or efficacy in hypertension.
Clin.Pharmacol.Ther. 76, 536-544.

Danksagung

Mein Dank gilt an dieser Stelle meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. C. H. Gleiter für die Bereitstellung des Themas, für das Vertrauen, das er in mich gesetzt hat und für einen interessanten und sehr spannenden Einblick, den ich durch diese Arbeit in die wissenschaftliche Tätigkeit gewinnen konnte.

Herzlich danken möchte ich Herrn Dr. med. Richard Fux, der mir während der ganzen Arbeit als Freund und Helfer zur Seite stand und bei all` meinen Fragen immer Rat wusste. Danke für jedes Feedback, die Korrektur meiner Texte und für alle wertvollen EDV-Tipps. Ich habe viel gelernt in dieser Zeit!

Bei Privatdozent Herrn Dr. med. K. Mörike möchte ich mich bedanken für seine Hilfestellung und die konstruktive Kritik.

Frau Dr. rer. nat. U. Delabar danke ich für einen detaillierten Einblick in die Labortechnik und ihre tatkräftige Unterstützung bei zahlreichen laborchemischen Analysen und Auswertungen. Mein Dank gilt auch Frau Dr. rer. nat. E. Schäffeler für die Durchführung der einzelnen Genotypisierungen und Herrn Professor Dr. med. M. Schwab für die Mitgestaltung der Studie.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der Abteilung Klinische Pharmakologie für die freundliche Aufnahme und vielfältige Unterstützung bedanken.

Für die Beratung statistischen Belangen gilt mein Dank Herrn Dr. C. Meisner vom Institut für medizinische Informationsverarbeitung und Herrn Professor K. Kivistö.

Ein Dankeschön gilt Herrn Professor Dr. med. G. Lorenz und allen niedergelassenen Kollegen für ihre großartige Mitarbeit in Bezug auf die Rekrutierung der Studienpatienten und das sorgfältige Dokumentieren und Bereitstellen relevanter Daten.

Ganz herzlich möchte ich meinen Eltern danken, die es mir immer ermöglicht haben, meinen Weg zu gehen. Danke an Mama, Papa, Johannes und Sarah für das Korrekturlesen, die geleistete Unterstützung und Motivation. Vielen Dank für das Korrekturlesen und für den Feinschliff in Sachen Layout an Christian.

Lebenslauf

Name: Anne Marie Theres Pröhmer
Geburtsdatum: 25.08.1980
Geburtsort: Sindelfingen
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung

08.1987 - 08.1991 Kreuzerfeldgrundschule, Rottenburg a. N.
09.1991 - 06.2000 Eugen-Bolz-Gymnasium, Rottenburg a. N.
21.06.2000 Allgemeine Hochschulreife

Studium

10.2000 - 11.2006 Studium der Humanmedizin an der
Eberhard-Karls-Universität Tübingen
09.09.2002 Ärztliche Vorprüfung
28.08.2003 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
09.09.2005 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10.2005 - 08.2006 Praktisches Jahr:
Im Klinikum am Steinenberg, Reutlingen,
und im Spital Region Oberaargau, Langenthal, Schweiz
07.11.2006 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
14.11.2006 Approbation als Ärztin

Publikationen

Fux, R., Mörike, K., Pröhmer, A. M. T., Delabar, U., Schwab, M.,
Schäffeler, E., Lorenz, G., Gleiter, C. H., Eichelbaum, M., Kivistö,
K. T. (2005).

Impact of CYP2D6 genotype on adverse effects during treatment
with metoprolol: a prospective clinical study.
Clin.Pharmacol.Ther. 78, 378-387.

Fux, R., Mörike, K., Pröhmer, A. M. T., Delabar, U., Schäffeler, E.,
Gleiter, C. H., Schwab, M. (2007).

Psoriasis aggravation and metoprolol treatment - a prospective
observational case study.
Int.J.Clin.Pharmacol.Ther. 45, 659-661.

Ärztliche Tätigkeit

19.03.2007 Beginn der ärztlichen Tätigkeit als Assistenzärztin in der
II. Medizinischen Klinik, Kardiologie / Angiologie und Hämatologie /
Onkologie, Städtisches Klinikum Karlsruhe