

## Arzneimittel in der psychiatrischen Praxis

# COMT-Polymorphismus und GST-Mangel



Für Patienten mit Psychosen werden heute auch labormedizinische Nachweise genetischer Polymorphismen direkt mit einer klinischen Bedeutung gleichgesetzt. Diese Korrelation sollte allerdings immer kritisch hinterfragt und therapeutische Maßnahmen sollten für eine erfolgreiche Behandlung letztlich klinisch kontrolliert und beurteilt werden. Eine Fallstudie zeigt, was bei der Beurteilung von COMT-Polymorphismus und GST-Mangel hinsichtlich der Medikation mit Antipsychotika zu berücksichtigen ist.

**D**er Fall: Bei einer Patientin ist seit Jahren eine Psychose aus dem schizophränen Formenkreis bekannt. Durch den fluktuierenden Krankheitsverlauf waren mehrere vollstationäre Behandlungen erforderlich. Zwei auswärtige Atteste stellen einerseits die Diagnose, andererseits auch die Verträglichkeit der medikamentösen Behandlung massiv in Frage. Besonders wurde die Verträglichkeit höherer Dosen von Quetiapin angezweifelt. Die Patientin war sehr demotiviert, compliant die Behandlungsempfehlungen zu befolgen. Das eine Attest aus einer umweltmedizinischen Schwerpunktpraxis besagt: Bei der Patientin ist durch eine humangenetische Untersuchung ein Polymorphismus der Catechol-O-Methyltransferase (COMT) nachgewiesen worden. Das Laborprotokoll fehlt, sodass nicht ersichtlich ist, welcher Polymorphismus untersucht wurde. Im Attest wird der Polymorphismus aber sofort mit einer Unterfunktion des Enzyms COMT gleichgesetzt. Ebenso attestiert der Arzt der Patientin ein Fehlen des Enzyms Glutathion-S-Transferase T1 (GSTT1) sowie eine Unterfunktion des Enzyms Glutathion-S-Transferase P1 (GSTP1) und N-Acetyltransferase 2 (NAT2). Aus diesen vier „Enzymdefekten“ wird abgeleitet, dass bei der Patientin die Körperdetoxifikation in ihrer Leistung gemindert ist. Der uns um Rat fragende Psychiater möchte die Schizophrenie der Patientin mit Quetiapin behandeln, kann aber nicht beurteilen, ob die oben genannten Stoffwechselforgänge eine relevante Auswirkung auf die Psychopharmakomedikation haben.

### Catechol-O-Methyltransferase

Die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) ist ein Enzym, das die Methylierung der phenolischen OH-Gruppen von Catecholaminen katalysiert und daher mitverantwortlich für deren Inaktivierung und Abbau ist [1]. Unter Polymorphismus der COMT versteht man genetische Varianten, durch die die Funktion dieses Enzyms beeinflusst wird. Diese genetischen Varianten können vielfältig sein, sodass eine Vielzahl von Polymorphismen im COMT-Gen bekannt ist [2]. Eine irische Studie mit 274 Familien, bei denen viele Mitglieder an Schizophrenie erkrankt sind, untersuchte drei Einzelnukleotidpolymor-

phismen (SNP: rs737865, rs4680 und rs165599) auf ihren Zusammenhang mit der Krankheit Schizophrenie; lediglich SNP rs4680, bei dem in der Position 158 ein Val-Codon mit einem Met-Codon (Val/Met) getauscht ist, konnte mit der Erkrankung in Verbindung gebracht werden [2]. Dieser Val158Met-Polymorphismus wurde 1995 von Lotta et al. beschrieben [3] und führt wegen Thermolabilität des entstehenden Enzyms zu einer um 40% reduzierten Aktivität der COMT [4]. Theoretisch kann man ableiten, dass eine Unterfunktion der COMT zu einer langsameren Inaktivierung von Catecholaminen führen sollte. Im Zusammenhang mit der Krankheit

**Bei labormedizinischem Nachweis von Polymorphismen sollten therapeutische Konsequenzen letztendlich auch klinisch kontrolliert und beurteilt werden.**



Schizophrenie ist vor allem das Catecholamin Dopamin von Interesse, dessen langsamere Inaktivierung zu einem erhöhten dopaminergen Tonus führen müsste, der wiederum nach gängigen pathophysiologischen Vorstellungen die psychotische Symptomatik von Patienten erklären könnte.

Eine weitere Studie betrachtete sieben unterschiedliche COMT-Polymorphismen (SNP: rs3788319, rs737865, rs6267, rs4633, rs4818, rs4680, rs165599) bei 398 schizophrenen Patienten und 241 gesunden Personen [5]. Dabei wurde untersucht, welche dieser Polymorphismen mit der Krankheit Schizophrenie assoziiert werden können und ob sie sich mit dem Ansprechen auf eine antipsychotische Behandlung mit Risperidon in Verbindung bringen lassen. Hierbei wurde festgestellt, dass wiederum nur SNP rs4680 mit der Krankheit Schizophrenie in Verbindung gebracht werden konnte, was jedoch statistisch nicht zu sichern war. Hinweise wie eventuell die Risperidontherapie anzupassen wäre, sind der Arbeit nicht zu entnehmen [5].

Ein chinesischer Artikel, bei dem zehn SNPs des COMT-Gens untersucht wurden, stellt einen Einfluss der Polymor-

phismen auf die Behandlung mit Risperidon fest, da sich aber die Ergebnisse der chinesischen Bevölkerung nicht auf die deutsche übertragen lässt, wurde dieser Artikel nicht weiter verfolgt [6].

Bisher hat man nur die Einflüsse vom COMT-Polymorphismen auf eine Medikation mit Risperidon (als Mittel gegen Schizophrenie) [5] und auf Mirtazapin und Paroxetin (als Mittel gegen Depressionen) [7] weiter untersucht. Bei der letztgenannten Studie ist zu sehen, dass nicht jede medikamentöse Behandlung von COMT-Gendefekt beeinflusst wird. Untersucht wurde in der Studie der Einfluss der Val(108/158)Met-Gen-Variante (rs4680) auf die Behandlung von Depressionen mit Mirtazapin und/oder Paroxetin. Dabei stellte man fest, dass Patienten mit einer Val/Val- und einer Val/Met-Ausstattung besser auf die Medikation mit Mirtazapin ansprechen als Patienten mit der Met/Met-Variante. Bei der Behandlung mit Paroxetin ergaben sich keine Unterschiede [7].

#### Glutathion-S-Transferasen

Die Glutathion-S-Transferasen (GST) sind cytosolische Enzyme, die die Konjugation vieler elektrophiler Verbindungen unterschiedlichster Strukturen mit Glutathion katalysieren. Sie sind jedoch nicht nur Enzyme, sondern binden auch eine Vielzahl endogener und exogener Substrate (Bilirubin, Tetracyclin, Penicillin, Etacrynsäure) ohne eine Konjugationsreaktion zu katalysieren. Sie sind somit für die Detoxifikation des Körpers wichtig, weil sie Schadstoffe, aber auch Arzneistoffe aus dem Körper ausschleusen. Bisher sind sechs Familien der GST-Enzyme beschrieben, eine davon ist die GSTT1, eine andere die GSTP1, die Zuordnung erfolgt auf Basis der Sequenzhomologie [8]. Eine funktionelle Bedeutung der unterschiedlichen Enzymfamilien ist aber bislang nicht beschrieben.

#### N-Acetyltransferasen

Die N-Acetyltransferasen (NAT) katalysieren die Acetylierung vieler aromatischer Amide und Sulfonamide. Beim Menschen sind zwei Formen bekannt (NAT1, NAT2). Typische Substrate für die NAT1 sind para-Aminobenzoesäure und para-Aminosalicylsäure, NAT2 ist stark am Abbau von Isoniazid beteiligt

[9]. Untersuchungen zur Beteiligung dieser beiden Enzyme am Abbau von Antipsychotika liegen nicht vor.

#### Beurteilung

Die Beurteilung, ob und in wie weit der diagnostizierte COMT-Polymorphismus die Medikation mit Quetiapin beeinflusst, ist nicht ganz einfach. Mit Blick auf die Behandlung dieser Symptomatik müsste der Val158Met-Polymorphismus klinisch eine erhöhte Dosis von Antipsychotika, im vorliegenden Fall Quetiapin, bedingen. Da Quetiapin selbst kein Substrat der COMT ist, wird der COMT-Polymorphismus aber keine pharmakokinetischen Auswirkungen auf die Quetiapindosis haben. Im vorliegenden Fall ist jedoch überhaupt nicht klar, welcher COMT-Polymorphismus überhaupt untersucht wurde. Damit kann auch keine Aussage getroffen werden, ob die COMT-Funktion wirklich beeinträchtigt ist. Für die Behandlung der Patientin ist das vorgelegte Attest hinsichtlich der behaupteten COMT-Unterfunktion somit ohne Wert.

Ebenso schwer fällt die Beurteilung der behaupteten Unterfunktion der GST. Quetiapin wird durch N-Desalkylierung metabolisiert, es entsteht der aktive Metabolit N-Desalkylquetiapin [10]. Die N-Desalkylierung über Phase-I-Enzyme (Cytochrom - P450 - Isoenzyme 2D6 und 3A4 [11]) und die aromatischen Ringe im Molekül machen den Metaboliten N-Desalkylquetiapin zu einem potenziellen Substrat der GST. Der Metabolit soll ebenfalls noch Aktivität besitzen, allerdings antidepressive Aktivität. Aufgrund der erschwerten Metabolisierung des Metaboliten kann es bei einem GST-Defekt zu in Relation zur verordneten Dosis erhöhten Konzentrationen des Metaboliten kommen [12], die ähnliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Sedierung, Gewichtszunahme und Atropin-ähnliche Wirkungen: trockener Mund, Obstipation, Harnverhalt, erhöhter intraokularer Druck, offene Pupillen, Mydriasis) hervorrufen können wie die Muttersubstanz selbst [10].

Die klinischen Folgen einer NAT-Unterfunktion sind bislang in der Literatur nicht beschrieben. Das Enzym scheint auch am Metabolismus von Antipsychotika nicht beteiligt zu sein. Deshalb ist

#### Wer ist AGATE?

Die AGATE e. V. (Arbeitsgemeinschaft Arzneimitteltherapie bei psychiatrischen Erkrankungen) ist ein Verbund aus derzeit 51 teilnehmenden Kliniken der Erwachsenenpsychiatrie und -psychosomatik, neun Kliniken der Kinder- und Jugendpsychiatrie (KinderAGATE) sowie niedergelassenen Ärzten und Apothekern, der durch Dokumentation von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und Verordnungsverhalten, regelmäßige Fallbesprechungen, Wirkstoffkonzentrationsbestimmungen sowie einen Arzneimittelinformationsdienst und eine Bildungsakademie ein effektives sowie unabhängiges Pharmakokompetenzzentrum bildet. Die AGATE meldet die von ihr dokumentierten unerwünschten Arzneimittelwirkungen regelmäßig an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) und das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM).

die beanspruchte Minderung der NAT-Aktivität für den vorliegenden Fall nicht relevant.

Die vom behandelnden Arzt durchgeführte Wirkstoffkonzentrationsbestimmung von Quetiapin zeigt im Blut der Patientin bei einer Tagesdosis von 600 mg mit 36 ng/ml sowohl für den dosisbezogenen (172–364 ng/ml) als auch für den therapeutischen Referenzbereich (100–500 ng/ml) deutlich zu niedrige Werte. Die Gefahr einer Überdosierung (eigentlich einer Überkonzentrierung) ist also derzeit nicht gegeben und kann auch künftig durch weitere Konzentrationsbestimmungen vermieden werden. Eventuell wäre auch eine Konzentrationsbestimmung des Quetiapinmetaboliten sinnvoll; hierfür gibt es aber derzeit keinerlei Referenzbereiche, an denen das Ergebnis einer solchen Bestimmung beurteilt werden könnte.

#### Fazit für die Praxis

Nicht alles, was heute labormedizinisch untersucht werden kann, hat auch eine

heute bereits erkennbare klinische Bedeutung. Dies gilt auch für die bei der Patientin beanspruchten genetischen Polymorphismen. Am ehesten kann nach heutigem Wissenstand erwartet werden, dass wegen des COMT-Polymorphismus zur erfolgreichen Behandlung der Psychose eine höhere Konzentration der Antipsychotika nötig wird, was klinisch beurteilt werden muss. Sollten die GST und/oder die NAT doch am Stoffwechsel der Antipsychotika, im vorliegenden Fall von Quetiapin, beteiligt sein, so müssten Wirkstoffkonzentrationsbestimmungen eine erhöhte Konzentration nachweisen. Im vorliegenden Fall wurde aber eine für die verordnete Dosis deutlich zu niedrige Quetiapinkonzentration nachgewiesen. Wir empfehlen, die medikamentöse Therapie der Patientin mit den üblichen empfohlenen Dosen durchzuführen und im Verlauf durch intensive klinische Beobachtung der Patientin und durch Bestimmungen der Wirkstoffkonzentration abzusichern. Im Übrigen ist zu fordern, dass Untersucher, die solche Befunde, wie sie dem vorliegenden Fall zugrunde liegen,

erheben, die aus ihren Erkenntnissen folgenden Konsequenzen für die Therapie ihrer Patienten auch selbst detailliert und für nachbehandelnde Kollegen nachvollziehbar darlegen müssen. □

#### LITERATUR

[www.springermedizin.de/neurotransmitter](http://www.springermedizin.de/neurotransmitter)

**Cand. rer. nat. Monika Baier**

**Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ekkehard Haen**  
Klinische Pharmakologie, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität im Bezirksklinikum Regensburg  
Universitätsstr. 84, 93053 Regensburg  
E-Mail: [ekkehard.haen@klinik.uni-regensburg](mailto:ekkehard.haen@klinik.uni-regensburg)

**Dr. med. Peter Lauer**

kbo-Lech-Mangfall-Klinik gGmbH  
am Klinikum Landsberg am Lech  
Bgm.-Dr.-Hartmann-Str. 50, 86899 Landsberg  
E-Mail: [peter.lauer@psychiatrie-landsberg.de](mailto:peter.lauer@psychiatrie-landsberg.de)

Diskussionsbeiträge von

Dr. med. Michael Schüler (Bayreuth) und  
PD Dr. med. Thomas Messer (Pfaffenhofen)

Anzeige

# Hier steht eine Anzeige.

 Springer

## Literatur

1. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Ruth P, Schäfer-Korting M (2008): Mutschler Arzneimittelwirkungen – Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 9. Auflage, p33
2. Chen V, Wang X, O'Neil AF, Walsh D, Kendler KS (2004): Variants in the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene are associated with schizophrenia in Irish high-density families. *Mol Psychiat* 9, 962-967
3. Lotta T, Vidgren J, Tilgmann C, Ulmanen I, Melén K, Julkunen I, Taskinen J (1995): Kinetics of Human Soluble and Membrane-Bound Catechol-O-Methyltransferase: A Revised Mechanism and Description of the Thermolabile Variant of the Enzyme. *Biochem* 34, 4202-4210
4. Chen J, Lipska BK, Halim N, Ma D, Matsumoto M, Melhem S, Kolachana BS, Hyde TM, Herman MM, Apud J, Egan MF, Kleinman JE, Weinberger DR (2004): Functional Analysis of Genetic Variation in Catechol-O-Methyltransferase (COMT): Effects on mRNA, Protein and Enzyme Activity in Postmortem Human Brain. *Am J Hum Genet* 75, 807-821
5. Gupta M, Bhatnagar P, Grover S, Kaur H, Baghel R, Bhasin Y, Chauhan C, Verma B, Manduwa V, Mukherjee O, Purushottam M, Sharma A, Jain S, Brahmachari SK, Kukreti R (2009): Association studies of catechol-O-methyltransferase (COMT) gene with schizophrenia and response to antipsychotic treatment. *Pharmacogenomics* 10, 385-397
6. Zhao QZ, Liu BC, Zhang J, Wang Y, Ji J, Yang FP, Wan CL, Xu YF, Feng GY, He L, He G (2012): Association between a COMT polymorphism and clinical response to risperidone treatment: a pharmacogenetic study. *Psychiatr Genet* zugänglich über <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22935916>
7. Szegedi A, Rujescu D, Tadic A, Müller MJ, Kohonen R, Stassen HH, Dahmen N (2005): The catechol-O-methyltransferase Val108/158Met polymorphism affects short-term treatment response to mirtazapine, but not to paroxetine in major depression. *Pharmacogenomics* 5, 49-53
8. Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K (2005): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie (begründet von Forth W, Henschler D, Rummel W), Urban & Fischer München, 9. Auflage, p54-55
9. Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K (2005): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie (begründet von Forth W, Henschler D, Rummel W), Urban & Fischer München, 9. Auflage, p55
10. Jensen NH, Rodriguiz RM, Caron MG, Wetsel WC, Rothman RB, Roth BL (2008): N-desalkyl-quetiapine, potent norepinephrine reuptake inhibitor and partial 5-HT1A agonist, as a putative mediator of quetiapine's antidepressant activity. *Neuropsychopharmacology* 33, 2303-2312
11. Fachinformation Seroquel
12. Zaloga J, Haen E (2010): Fibromyalgie und GST-Defekt. Überlegungen zu therapeutischen Alternativen. *Neurotransm*, 34-37