Fortbildungstelegramm Pharmazie

Zertifizierte Fortbildung

FORTE-PHARM

Genetische Ursachen individueller Arzneimittelunverträglichkeit.



Besonderheiten der Pharmakotherapie bei Patienten mit genetischen Polymorphismen

Pharmakogenetik

Arzneimittelmetabolismus

Die CytochromP-450-Superfamilie

Thiopurin-S-Methyltransferase

Arzneimittel-Targets

Humangenetische Diagnostik

Pharmakogenetik - 164 -

Genetische Ursachen individueller Arzneimittelunverträglichkeit.

Dipl. biol.Birgit Busse,
Zentrum fuer Humangenetik und
Laboratoriumsmedizin Dr. Klein und Dr. Rost
Lochhamer Str. 29
82152 Martinsried
Birgit.Busse@medizinische-genetik.de

Lektorat:

Prof. Dr. Christoph Ritter
Juniorprofessor für Klinische Pharmazie
Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald
Institut für Pharmazie
Friedrich-Ludwig-Jahn-Str. 17
17487 Greifswald

Den Fortbildungsfragebogen zur Erlangung eines Fortbildungspunktes zum Fortbildungstelegramm Pharmazie finden Sie hier:

http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/Kurzportraet.html

Titelbild: Universitätsbibliothek New York, Urheber: Photoprof, Lizenz: Fotolia

Pharmakogenetik - 165 -

Abstract

Pharmacogenetics is a recent sector of human genetics and analyzes genetic causes of Adverse Drug Reaction (ADR). Mutations or Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) in genes of pharmacologic relevant proteins involved in drug metabolism (e.g. enzymes) or drug transport as well as drug targets can lead to altered drug efficacy and tolerability. Identification of patients with an elevated risk for ADRs based on genetic disposition contributes to individualized drug therapy and improved drug safety. Therefore, pharmacogenetics can be a useful element for therapy planning additional to the known diagnostic procedures such as anamnestic inquiry, therapeutic drug monitoring or drug interaction checks.

Abstrakt

Pharmakogenetik, ein relativ junger Zweig der Humangenetik, untersucht genetisch bedingte Ursachen für Arzneimittelunverträglichkeiten und Therapieresistenz. Varianten in Genen, die Protemit pharmakologisch relevanter Funktion codieren (z.B. Enzyme, Transportproteine, Rezeptoren), können zu Veränderungen im Arzneimittelmetabolismus und -Transport bzw. der Zielstrukturen (Drug Targets) führen und dadurch die Wirksamkeit und- verträglichkeit von Arzneimitteln beeinflussen. Die Identifizierung von Patienten, die aufgrund Ihrer genetischen Disposition ein erhöhtes Risiko tragen, unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) unter bestimmten Medikamenten zu erfahren, kann einen Beitrag zur individualisierten Wirkstofftherapie und der Verbesserung der Arzneimittelsicherheit leisten. Damit kann der Einbezug der Pharmakogenetik zusätzlich zu bekannten diagnostischen Verfahren wie Anamneseerhebung, Therapeutischem Drug Monitoring oder Arzneimittelinteraktionsprüfung ein weiterer nützlicher Baustein für die Therapieplanung sein.

Einleitung

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen gehören zu den häufigsten und teuersten medikationsbedingten Komplikationen, zudem rangieren sie unter den 6 häufigsten Todesuraschen in der westlichen Welt. Sie umfassen sowohl Nebenwirkungen als auch Therapieresistenz. Ca. 57 000 Patienten versterben jährlich in Deutschland an den Folgen unerwünschter Arzneimittelwirkungen; die Hälfte davon könnten durch eine umsichtigere Therapieplanung vermieden werden (1). Die Ursachen für die Entwicklung von UAW sind vielfältig. Neben der Konstitution des Patienten (z.B. Alter, BMI, Geschlecht), dessen Krankheitsgeschichte und Lebensführung spielt besonders der komplexe Bereich der Arzneimittelinteraktionen für die Ausprägung von UAW eine wichtige Rolle. Ein weiterer Faktor, der durch die fortschreitenden Erkenntnisse aus der Genomforschung in den letzten Jahren an Bedeutung gewinnt, ist der Einfluss der genetischen Disposition eines Patienten auf die individuelle Arzneimittelwirksamkeit und -verträglichkeit. Die Menschheit gleicht sich in einem hohen Prozentsatz Ihrer DNA-Sequenz, kleine Abweichungen im Erbaut sind für die individuellen Unterschiede verantwortlich. Da die DNA-Sequenz den Bauplan für die Proteine (z.B. Enzyme, Transportproteine, Rezeptorstrukturen) codiert, können genetische Varianten zu Veränderungen der Proteinstruktur und damit zur Veränderung der Proteinfunktion führen. So kann ein Einzel- (Single) Nukleotid Polymorphismus (SNP) oder eine Mutation dazu führen, dass z.B. die Aktivität eines Enzyms herabgesetzt ist oder die Bindung zwischen Rezeptor und Antagonisten nicht mehr effektiv erfolgen kann. Dadurch kann die Arzneimittelwirkung beeinflusst werden.

Pharmakogenetik

Die Pharmakogenetik untersucht die erblichen Unterschiede in der Reaktion von Individuen auf Arzneistoffe und Xenobiotika durch den Nachweis von Varianten in pharmakologisch relevanten Genen (z.B. Enzyme, Transportmoleküle oder Arzneistoff-Target). Durch die voranschreitenden Erkenntnisse über die Zu-

Pharmakogenetik - 166 -

sammenhänge zwischen Proteinvarianten und Medikamentenwirkung haben mittlerweile eine Reihe von Untersuchungen Eingang in die genetische Diagnostik gefunden. Die häufigsten Untersuchungen betreffen derzeit Genvarianten der Arzneimittel-metabolisierenden Enzyme. Eine Veränderung der Enzymaktivität bewirkt einen verlangsamten oder beschleunigten Substratmetabolismus, wodurch es zu interindividuellen Unterschieden in der Arzneimittelwirksamkeit und -verträglichkeit kommen kann. Ein herabgesetzter Arzneimittelmetabolismus kann zu ausgeprägten Überdosierungserscheinungen bzw. unzureichender Prodrug-Aktivierung (z.B. Tamoxifen-Therapie) führen, ein beschleunigter Stoffwechsel ist häufig mit Therapieresistenz assoziiert (z.B. Psychopharmaka). Auf Grund dieser Möglichkeiten unterscheidet man 3 bzw. 4 Stoffwechseltypen. (**Tab**. **1**) (5,6).

Eine pharmakogenetische Diagnostik kann im Vorfeld einer Therapie zur Risi-ko-Abschätzung durchgeführt werden oder zur Abklärung von UAW während der Therapie erfolgen. Eine Optimierung der Arzneimitteltherapie basierend auf dem individuellen Genotyp ist für eine Reihe von Wirkstoffen (Psychopharmaka, Chemotherapeutika u.a.) anhand von bestehenden Dosisempfehlungen reali-

sierbar. In Abhängigkeit des Metabolisierertyps stellt sich der Wirkverlauf eines Medikaments über die Zeit wie in Abb. 1 gezeigt dar. Eine pharmakogenetische Diagnostik kann im Vorfeld einer Therapie zur Risiko-Abschätzung durchgeführt werden oder zur Abklärung von UAW während der Therapie erfolgen. Eine Optimierung der Arzneimitteltherapie basierend auf dem individuellen Genotyp ist für eine Reihe von Wirkstoffen (Psychopharmaka, Chemotherapeutika u.a.) anhand von bestehenden Dosisempfehlungen realisierbar.

Arzneimittelmetabolismus

Der Arzneimittelmetabolismus erfolgt in zwei Phasen, wobei unterschiedliche Enzymklassen beteiligt sind (Abb. 2) (7).

Phase I-Reaktion: hier erfolgt eine oxidative, reduktive oder hydrolytische Reaktion an lipophilen Molekülen, die entweder eine Aktivierung des Substrats bewirkt oder aber bereits Teil des Abbauprozesses sein kann. Dabei ist die oxidative Biotransformation von besonderer Bedeutung. Sie erfolgt hauptsächlich über die Monooxygenasen des mikrosomalen Cytochrom P-450-Systems (CYP), das ca. drei-viertel der Phase-I Enzmye stellt.

Phänotyp	Molekulare Grundlagen	Kür- zel
Langsamer Metabo- lisierertyp	Kein Wildtyp-Allel vorhanden (homozygot variant), keine ausreichende Menge an funktionsfähigem Enzym. Dosisreduktion für bestimmte Wirkstoffe anzuraten.	PM
Intermediärer Meta- bolisierertyp (z.B. bei CYP2D6)	Ein Wildtyp-Allel vorhanden (heterozygot variant), herabgesetzte Menge an funktionsfähigem Enzym. Dosisreduktion für bestimmte Wirkstoffe zu empfehlen.	IM
Extensiver Metaboli- sierertyp	Zwei Wildtyp -Allele vorhanden, ausreichende Menge an funktionsfähigem Enzym. Standard-Dosis .	
Ultraschneller Meta- bolisierertyp	erhöhte Expression eines Wildtyp-Allels, überschüssige Menge an funktionsfähigem Enzym. Dosiserhöhung für bestimmte Wirkstoffe nötig	MU

Tab. 1: Die Unterscheidung verschiedener Stoffwechseltypen und deren Bezeichung.

Pharmakogenetik - 167 -

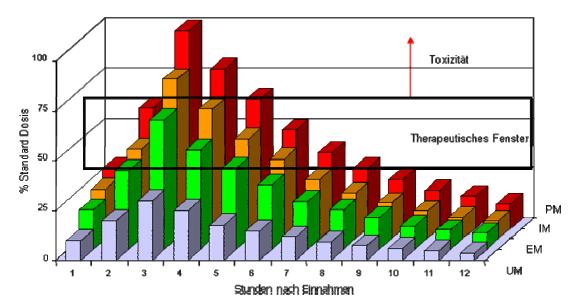


Abb. 1: Derzeitige Phänotyp-Klassifikation des Metabolisiererstatus auf Basis der molekularen Grundlagen. UM= Ultrascheller Metabolisierertyp, EM= Extensiver Metabolisierertyp, IM= Intermediärer Metabolisierertyp (nicht für alle Enzymsysteme scharf vom EM abgrenzbar), PM= Langsamer (Poor) Metabolisierertyp. PM (und evtl. IM) erreichen toxische Spiegel, die außerhalb des Therapeutischen Bereichs liegen. Hier sind Nebenwirkungen möglich. UM erreichen den Therapeutischen Bereich nicht. Hier ist Therapieresistenz möglich.

Phase II-Reaktion: es handelt sich hierbei um Detoxifikationsprozesse, die vorwiegend aus Glucuroniderungs-, Sulfonierungs- und Methylierungsreaktionen bestehen. Dabei werden die entsprechenden chemischen Gruppen auf das Substrat übertragen, wodurch das Molekül wasserlöslicher und dadurch leichter exkretierbar wird. Enzyme der Phase II-Reaktion sind u.a. N-Acetyltransferasen (NAT), Glutathion-S-Transferasen (GST), UDP-Glucuronyltransferasen (UGT), Sulfotransferasen (SULT) und Methyltransferasen (z.B. TPMT).

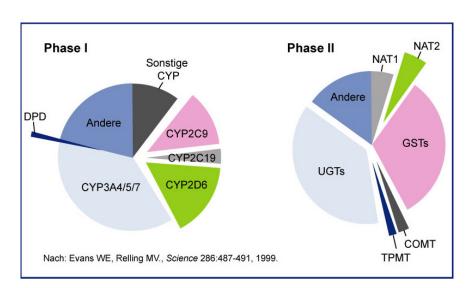


Abb. 2: Prozentualer Anteil der einzelnen Cytochrom P450-Enzyme an der enzymatischen Phase I-Gesamtaktivität (links) bzw. einzelner Transferasen Phase II-Gesamtaktivität (rechts). (Näheres siehe Text, COMT=Catechol-O-Methyl-Transferase; CYP=Cytochrom P450; DPD=Dihydropyrimidin Dehydrogenase; GSTs=Glutathion-S-Transferasen; NAT=N-Acetyltransferasen; TPMT=Thiopurine Methyltransferase; UGTs=Uridine 5'-triphosphat Glucuronosyltransferasen).

Pharmakogenetik - 168 -

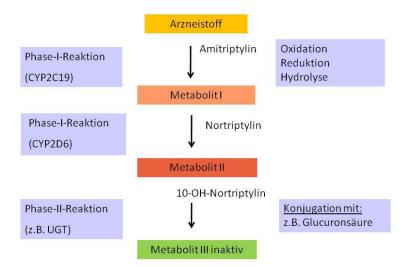


Abb. 3: Die Biotransformation eines Wirkstoffes kann in mehreren Schritten erfolgen, wie hier für das trizyklische Antidepressivum Amitriptylin gezeigt wird.

Die Biotransformation eines Wirkstoffes kann in mehreren Schritten erfolgen, wie hier für das trizyklische Antidepressivum Amitriptylin gezeigt (Abb. 3) (8). Die Geschwindigkeit, in der die einzelnen Schritte ablaufen, ist abhängig von der Metabolisierungskapazität des verantwortlichen Enzyms. Genetische Varianten in den verschiedenen Enzymsystemen führen zu individuellen Unterschieden in der Metabolismusrate und somit zu Unterschieden in der Serumkonzentration und der Halbwertszeit von Arzneistoffen. Dadurch verändert sich auch das Spektrum erwünschter und unerwünschter Wirkungen. Besondere Relevanz hat dies bei Wirkstoffen mit geringer therapeutischer Breite.

Die Cytochrom P-450-Superfamilie

Die Enzyme der Cytochrom P-450-Superfamilie (CYP) spielen eine wichtige Rolle im Metabolismus von endogenen Substraten, Xenobiotika und einer Vielzahl von Arzneistoffen aus unterschiedlichen Wirkstoffgruppen. Die hauptsächlich in der Leber lokalisierten Enzyme fungieren als Monooxygenasen in der Phase-I-Reaktion. Die klinische Bedeutung von Varianten in den Genen CYP2D6, CYP2C19 und CYP2C9 ist bereits gut charakterisiert (9).

Das Enzym **CYP2D6** ist am Metabolismus von 20 - 30% aller gebräuchlichen

Arzneistoffe involviert, darunter Metoprolol, Tamoxifen und eine Vielzahl von Psychopharmaka. Zahlreiche Gen-Varianten führen zum verzögerten Abbau von Substraten, wodurch Nebenwirkungen (z.B. bei Fluoxetin, Metoprolol) bzw. unzureichende Prodrug-Aktivierung mit Therapieresistenz (z.B. bei Codein, Tamoxifen) auftreten können. Häufige Defizienz-Allele in der kaukasischen Bevölkerung sind CYP2D6*3, *4 und *5. Eine Amplifikation des CYP2D6-Gens (CYP2D6*XN) hingegen bewirkt einen beschleunigten Metabolismus CYP2D6-Substraten, der zu Therapieversagen führen kann (z.B. bei verschiedenen Psychopharmaka). Circa 7% der kaukasischen Bevölkerung zählen zum "Langsamen Metabolisierertyp", ca. 5% tragen das CYP2D6*XN-Allel ("Ultraschneller Metabolisierertyp") (10).

Das CYP2C19-Enzym fungiert vor allem im Bereich der Psychopharmaka als alternativer Stoffwechselweg zu CYP2D6. Darüberhinaus sind Protonenpumpeninhibitoren (z.B. Omeprazol), R-Warfarin oder Clopidogrel Substrate von CYP2C19. Verschiedene Gen-Varianten sind mit dem "Langsamen Metabolisierertyp" assoziiert, wobei das CYP2C19*2-Allel das häufigste in der kaukasischen Bevölkerung ist und in ca. 85% für den "Langsamen Metabolisierertyp" verantwortlich ist (11). Ca. 5% der Kaukasier weisen den "Langsamen Metabolisierertyp" auf. Das CYP2C19*17 ist mit einem be-

Pharmakogenetik - 169 -

schleunigten Substratmetabolismus assoziiert und liegt mit einer Allel-Frequenz von ca. 17% in der kaukasischen Bevölkerung vor (12).

Das Enzym CYP2C9 verstoffwechselt neben NSARs auch Wirkstoffe mit geringer therapeutischer Breite wie Antikoagulantien (Phenprocoumon) oder Antiepileptika (Phenytoin). Innerhalb der kaukasischen Bevölkerung zählen ca. 4% zum "Langsamen Metabolisierertyp" (13). Derzeit ist kein "Ultraschneller Metabolisierertyp" beschrieben.

viele Substrate von CYP2D6, CYP2C19 und CYP2C9 sind bereits Dosisempfehlungen vorhanden (13, 14, 15). Zudem wird der Zusammenhang zwischen Enzymsystem, Metabolisierertyp und Arzneimittelwirkung zunehmend in die Fachinformationen der Medikamente aufgenommen (z.B. Escitalopram, Atomoxetin). Auch die US Food and Drug Administration (FDA) hat in den letzten Jahren für einige Medikamente entsprechende Hinweise in die Label aufgenommen (z.B. Atomoxetin, Warfarin).

Die klinische Relevanz von Genvarianten in anderen Cytochrom P-450-Enzymen, wie CYP3A4, CYP1A2 u.a.m. ist noch nicht gut charakterisiert. Es sind zwar Allele bekannt, die zu einer veränderten Enzymaktivität führen, Zusammenhänge zwischen Metabolisierertyp und Arzneimittelwirksamkeit/-verträglichkeit sind aber in vivo häufig noch nicht ausreichend untersucht.

Thiopurin-S-Methyltransferase

Thiopurinmethyltransferase (TPMT) ist am Abbau von Thiopurinen wie Azathioprin, Mercaptothiopurin (6-MP) und Thioguanin (6-TG) beteiligt und damit ein entscheidender Faktor zur Inaktivierung zytotoxischer Verbindungen. Varianten im TPMT-Gen sind mit einer herabgesetzten Enzymaktivität oder einer vollständigen TPMT-Defizienz assoziiert (16), die zu potentiell letaler Myelosuppression führen kann (17). Die Genotyp-Phänotyp-Korrelation wird mit 95-98% angegeben: Patienten, die eine relevante TPMT-Mutation tragen (z.B. TPMT*2A/*2A), weisen eine entsprechend niedrige Enzymaktivität für TPMT-Substrate im biochemischen Test auf

(18). Circa 10% der kaukasischen Bevölkerung sind heterozygot für eine TPMT-Mutation und sollten daher max. 50% der Standard-Dosierung erhalten (18). Die Inzidenz einer genetisch bedingten vollständigen TPMT-Defizienz liegt bei 1:300. Diese Patienten sollten eine Dosis von max. 10% der Standard-Dosierung erhalten (18). Die FDA hat den Zusammenhang zwischen Enzymaktivität, Genotyp und Dosierung bereits in die Warnhinweise des Labels Purinethol® aufgenommen der ebenfalls Eingang in die Fachinformation von Azathioprin (I-murek®) gefunden hat.

Arzneimittel-Targets

Als Arzneimittel-Targets bezeichnet man die Zielstrukturen von Arzneimitteln. Dies können u. a. Rezeptoren (z.B. HER2, β2-Adrenozeptor), Transportproteine (z.B. P-Glycoproteine) oder Enzyme (z.B. Tyrosin-Kinasen) sein. Die Interaktion des Wirkstoffs mit seiner Zielstruktur führt häufig zur Inaktivierung des Proteins und seiner Funktion (z.B. Abschalten eines Signalwegs, Inhibition eines enzymatischen Spaltungsprozesses). Die Wirksamkeit eines Medikaments an seinem Zielmolekül kann durch Varianten in der Genseguenz des Bindungsmotives des Proteins beeinträchtigt werden.

bcr-abl-Tyrosin-Kinase Deregulierte Tyrosinkinasen, wie das Fusionsprotein bcr-abl, schalten die molekularen Signalwege der Zellproliferation dauerhaft an. Durch das daraus resultierende ungehemmte Zellwachstum entstehen Tumorerkrankungen wie Leukämien. Die unkontrollierte Zellproliferation jedoch durch inhibitorische Wirkstoffe wie Imatinib inaktiviert werden. Die Wirksamkeit der Therapie ist abhängig vom Mutationsstatus der Tumorzellen. Bestimmte Mutationen im Bereich der Bindungsregion für Imatinib können zu Therapieresistenz führen, da die Konformation der Bindungstasche keine ausreichende Interaktion zwischen Zielstruktur und Wirkstoff ermöglicht. Die Mutation T315I (Aminosäuresaustausch Threonin nach Isoleucin in Position 315) ist besonders gravierend, da sie zur Imatinib-Resistenz führt und bislang von keinem der Wirkstoffe der 2. Generation Pharmakogenetik - 170 -

(Dasatinib, Nilotinib) überwunden werden kann. Bei Vorlage dieses Genotyps muss eine andere Therapieform gewählt werden. Andere Mutationen im Bindungsbereich können durch die neueren Wirkstoffe umgangen werden (Abb. 4). Durch eine genetische Untersuchung können Patienten identifiziert werden, für die eine Umstellung des Therapieregimes aufgrund der T315I-Mutation notwendig wird (19).

Vitamin-K-Epoxid-VKORC1 Die Reduktase VKORC1 ist das Target-Molekül von Vitamin K-Antagonisten. Die hohe Variabilität der individuell benötigten Dosis und des damit verbundenen Risikos einer Über- bzw. Unterantikoagulation erschwert häufig die Therapie mit Wirkstoffen wie Warfarin oder Phenprocoumon (Marcumar®). Seltene Mutationen in den codierenden Bereichen des Gens führen zu einer Therapieresistenz. Verschiedene Polymorphismen im Gen K-Epoxid-Reduktase Vitamin (VKORC1) sind mitverantwortlich für die hohe interindividuelle Varianz der benötigten Dosis. Der Haplotyp VKORC1*2 ist durch das Vorhandensein von Polymorphismen an definierten Nukleotidpositionen charakterisiert. Es konnte gezeigt werden, dass das VKORC1*2-Genotyp mit einer erniedrigten Expression des Enzyms in der Leber assoziiert ist, wodurch der Ablauf des Vitamin-K-Zyklus (Regeneration von Vitamin K im Körper) verändert wird. Für die genetische Diagnostik genügt die Untersuchung einer der Nukleotidpositionen (z.B. G-1649A oder C1173T), um eine Aussage zur Wirksamkeit des Medikaments zu treffen. Derzeit werden von den Labors zumeist unterschiedliche SNP-Positionen zur Untersuchung derselben Fragestellung (C1173T oder G-1649A) angeboten. Das variante Allel ist jeweils mit einer Cumarin-Sensitivität assoziiert. Daher benötigen Träger des "varianten" Allels eine niedrigere tägliche Erhaltungsdosis von Vitamin Antagonisten als Träger des Wildtvp-Allels, um eine therapeutisch ausreichende Antikoagulation zu erreichen (21).

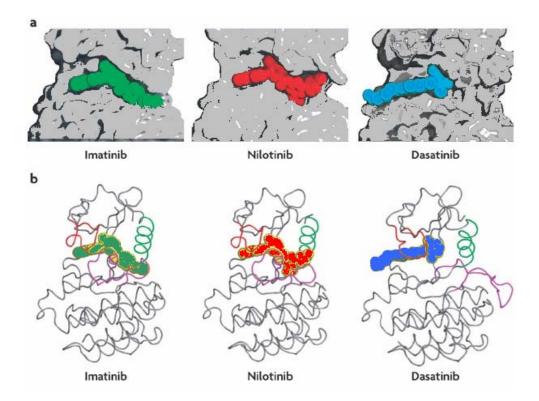


Abb: 4: a) Kristallstruktur der Oberfläche der ABL kinase im Komplex mit den verschiedenen Wirkstoffen Imatinib (grün), Nilotinib (rot) and Dasatinib (blau). **b)** Vergleich der verschiedenen Bindungsweisen der drei Wirkstoffe. Die Kinase wechselt ihren Status zwischen einem aktiven und inaktiven Zustand. Imatinib und Nilotinib blockieren das Enzym in der inaktiven Konformation, Dasatinib bindet und inhibiert die ABL-Kinase in der aktiven Formation (nach Weisberg 2007) (20).

Pharmakogenetik - 171 -

Homozygote Träger des Wildtyp-Allels dagegen können eine Therapieresistenz aufweisen und benötigen eine entsprechend deutlich höhere Dosis zur ausreichenden Antikoagulation. Die Häufigkeit des "varianten" 1173-T-Allels in der kaukasischen Bevölkerungsgruppe beträgt ca. 40%. Der Nachweis entsprechender Polymorphismen ermöglicht eine Eingruppierung des Patienten in sogenannte Hoch- bzw. Niedrigdosisgruppen. In der Literatur gibt es bereits Dosisempfehlungen (20). Zunehmend wir dabei auch der Genotyp des metabolisierenden Enzyms CYP2C9 miteinbezogen:

Kombination CYP2C9/VKORC1 Schon lange ist bekannt, dass der Genotyp von CYP2C9 die Sensitivität gegenüber Vitamin K-Antagonisten mitbestimmt. Besonders das CYP2C9*2- und CYP2C9*3-Allel ist mit einem (stark) verminderten Metabolismus von Cumarin-Derivaten assoziiert. Träger dieser Allele benötigen geringere Dosen der Medikation, um einen therapeutischen Spiegel zu erreichen (13). Zusammen mit den genannten Polymorphismen im VKORC1-Gen können sie bis zu 55% der interindividuellen Dosis-Varianz in der Therapie mit Vitamin K-Antagonisten erklären. In neueren Studien konnte zudem gezeigt werden, die VKORC1-/CYP2C9-Genotypkonstellation auch Einfluss auf die Länge der Einstellungsphase bis zur Stabilisierung der notwendigen Dosis des Patienten haben kann (22). Der Genotyp kann hier demnach ein wichtiger Baustein in der gesamten Therapieplanung sein. Demographische Covarianten (BMI, Alter, Ernährung etc.) sind aber nach wie vor von großer Bedeutung für die richtige Dosisfindung.

Humangenetische Diagnostik

Möglichkeiten Die Untersuchung von Genvarianten im Zusammenhang mit Arzneimittelverträglichkeit und - wirksamkeit hat mittlerweile Eingang in die Diagnostik genetischer Laboratorien gefunden (23). Pharmakogenetische Untersuchungen sind humangenetische Spezialuntersuchungen, die nur bei entsprechender Indikation und auch immer nur im Kontext der mitgeteilten Medikation vom Arzt angefordert werden sollten. Für die Untersuchungsanforderung

ist zu beachten, dass verschiedene Wirkstoffe über verschiedene Enzymsysteme metabolisiert werden. Daher muss im Vorfeld der Diagnostik geklärt werden, welche Gene zu untersuchen sind, um eine gezielte Aussage zum Metabolismus der fraglichen Medikamente treffen zu können. Für die Untersuchung wird ED-TA-Blut oder ein Wangenschleimhautabstrich benötigt, aus dem die DNA-Isolierung erfolgt. Die technischen Methoden zum Nachweis von Genvarianten sind vielfältig und primär von der Fragestellung der Untersuchung abhängig. Handelt es sich um bekannte SNPs, kann eine Target-Diagnostik (z.B. Restriktionsanalyse, Sondenhybridisierung) zum Nachweis eingesetzt werden. Gilt es komplexe Allele zu identifizieren (z.B. CYP2D6, NAT2) oder auch seltene und unbekannte Mutationen zu detektieren, kann eine Mutationssuche mittels DNA-Sequenzanalyse über bestimmte Genbereiche notwendig werden. Zumeist wird in solchen Fällen eine Stufendiagnostik angeboten, die zuerst nach den häufigeren Mutationen sucht und bei Bedarf entsprechend erweitert werden kann.

Grenzen Die Pharmakokinetik und dynamik eines Wirkstoffs werden von verschiedenen Faktoren, wie Alter, Geschlecht, BMI, Vorerkrankungen, Organfunktion, aber auch die Lebensführung (Rauchen, Alkohol) beeinflusst. Daneben spielen Arzneimittelinteraktionen eine sehr wichtige Rolle. Gerade bei paralleler Gabe mehrerer Wirkstoffe kann es aufgrund von Interaktionen zu erheblichen Schwankungen in der Wirksamkeit und Verträglichkeit der Medikation kommen. Wie bereits eingangs erwähnt, gibt es nach wie vor eine große Anzahl genetischer Varianten, deren klinische Relevanz noch nicht (gut) charakterisiert ist. Für viele Gene existieren nur Daten aus in vitro Untersuchungen (z.B. CYP3A4), für andere Gene sind die Auswirkungen der varianten Allele auf den Arzneimittelmetabolismus unklar. Dadurch gibt es für diese Parameter auch keine Dosisempfehlungen, so dass die Untersuchung für den Arzt keine konkrete Hilfe für Therapieplanung bieten kann.

Vorteile pharmakogenetischer Diagnostik Durch die einmalige Bestimmung des Genotyps eines pharmakolo-

Pharmakogenetik - 172 -

gisch relevanten Proteins erhält man eine Aussage mit lebenslanger Gültigkeit bezüglich des Metabolisierertyps. Die Diagnostik wird nicht durch Comedikationen beeinflusst wie das z.B. beim Therapeutischen Drug Monitoring (TDM) der Fall ist. Die Untersuchung kann ggf. bereits vor Therapiebeginn durchgeführt werden, um im Vorfeld Risiken abzuschätzen oder während der Therapie zur Abklärung von UAW oder Responder-Phänotyp eingesetzt werden. Die Bedeutung bestimmter Genvarianten z.B. bei den Enzymen CYP2D6, CYP2C19 und CYP2C9 sind mittlerweile gut charakterisiert.

Wirkstoff	polymorphes Enzym
Amitriptylin	CYP2D6/CYP2C19
Aripiprazol	CYP2D6
Citalopram	CYP2C19
Clomipramin	CYP2D6
Diazepam	CYP2C19
Doxepin	CYP2D6 (CYP2C19)
Imipramin	CYP2D6 (CYP2C19)
Moclobemid	CYP2C19 (<i>CYP2D6</i>)
Nortriptylin	CYP2D6
Trimipramin	CYP2D6 (CYP2C19)
Venlafaxin	CYP2D6
Zuclopenthixol	CYP2D6
Haloperidol	CYP2D6
Mianserin	CYP2D6

Tab. 2: Auswahl von Psychopharmaka, die einem differentiellen Metabolismus von CYP2D6/CYP2C19-Varianten unterliegen.

Eine Dosisanpassung anhand von Dosisempfehlungen kann für eine gewisse Anzahl von Medikamenten auf der Basis des individuellen Genotyps bereits vorgenommen werden (13, 14, 15, 18). Insbesondere bei komplexen langwierigen Erkrankungen, bei denen im Laufe der Zeit der Einsatz vieler Medikamente nötig werden könnte, ermöglicht eine Genotypisierung eine Abschätzung der Arzneimittelwirkung. So kann die Kenntnis des Metabolisierertyps von CYP2D6 und CYP2C19 für eine Behandlung mit Psychopharmaka Aufschluss über die Wirksamkeit eines großen Spektrums der einsetzbaren Medikation geben, da sehr viele Psychopharmaka über diese beiden Enzyme verstoffwechselt werden (Tab. 2).

Durch eine DNA-Analyse genetischer Dispositionsfaktoren kann die Therapie im Sinne einer individualisierten Medizin angepasst werden. Die Lebensqualität, der Therapieerfolg und daher auch die Bereitschaft des Patienten zur Mitarbeit werden entscheidend verbessert. scheint sich auch abzuzeichnen, dass Kosten durch medikationsbedingte verlängerte stationäre Klinikaufenthalten zumindest in bestimmten Bereichen werden reduziert könnten (24, 25), (26). Dies gilt insbesondere für Behandlungen mit Medikamente von enger therapeutischer Breite. Der Einbezug der Pharmakogenetik als Baustein in der Therapieplanung neben den anderen wichtigen Faktoren (Anamnese, Konstitution/ Lebensweise des Patienten, Arzneimittelinteraktionen etc.) kann einen Beitrag zur Individualisierung der Arzneimitteltherapie leisten.

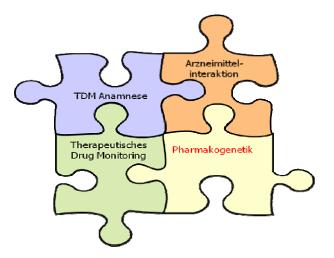


Abb. 6: Schematische Darstellung der Pharmakotherapieplanung unter Berücksichtigung der Pharmakogenetik.

Pharmakogenetik - 173 -

Hinweise

Falls Sie Ihnen bekannte spezielle Fälle von Interaktionen, Nebenwirkungen oder Unwirksamkeit bei Patienten melden möchten bzw. Fragen dazu haben, können Sie mich gerne kontaktieren (kojda@uni-duesseldorf.de), oder sich direkt an eine der pezialisierten Einrichtungen wenden, die unter "Weblinks" verzeichnet sind.

Weblinks

- 1) Homepage of the Human **Cytochrome** P450 (*CYP*) Allele Nomenclature Committee (englischsprachig) www.cypalleles.ki.se
- 2) Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsmedizin Dr. Klein und Dr. Rost, Martinsried http://www.medizinische-genetik.de
- 3) Pharmakogenetik Uniklinik Essen, http://www.uni-due.de/pharmakogenetik/
- 4) Pharmakogenetik Uniklinik Greifswald, http://www.medizin.uni-greifswald.de/pharmako/Allgemeine Pharmakologie/forschung/pharmakogenetik.html
- 5) Datenbank zur Pharmakogenetik in "AiDKlinik" der Universitätsklinik Heidelberg http://www.medizin.uni-greifswald.de/pharmako/Allgemeine Pharmakologie/forschung/pharmakogenetik.html
- 6) Zentrum für Arzneimittelforschung, Entwicklung und –Sicherheit (ZAFES) sowie Kooperatinspartner http://www.zafes.de/index.html, http://www.zafes.de/partner/index-wojnowski.html

Literatur

- Schnurrer JU, Frölich JC, [Incidence and prevention of lethal undesirable drug effects], Internist 2003 Jul;44(7):889-95.
- 2. Shaw DM, Factor V Leiden: an overview., Clin Lab Sci, 2006 Fall;19(4):218-21.
- 3. Järvelä IE, Molecular genetics of adult-type hypolactasia, 2005;37(3):179-85
- Lewinsky RH, Jensen TG, Møller J, Stensballe A, Olsen J, Troelsen JT, T-13910 DNA variant associated with lactase persistence interacts with Oct-1 and stimulates lactase promoter activity in vitro, Hum Mol Genet, 2005 Dec 15;14(24):3945-53
- 5. Sachse, C.; Brockmöller, J.; Bauer, S.; Roots, I.) Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences. Am J Hum Genet. 1997, 60, 284-95.
- Rogers, J.; Nafziger, A.; Bertino, J Pharmacogenetics Affects Dosing, Efficacy, and Toxicity of Cytochrome P450-Metabolized Drugs. American J Med. 2002, 113, 746-750.
- Evans WE, Relling MV, Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics Science 1999, 246:487-91
- Steimer E, Zöpf K, von Amelunxen S, Pfeiffer H, Bachofer J, Popp J, Messner M, Kissling W, Leucht S Amitriptyline or Not, That Is the Question: Pharmacogenetic Testing of CYP2D6 and CYP2C19 Identifies Patients with Low or High Risk for Side Effects in Amitriptyline Therapy Clinical Chemistry 2005, 51:2376–385
- Sjöqvist F.; Eliasson E., The convergence of conventional Therapeutic Drug Monitoring an Pharmacogenetic Testing in Personalized Medicine: Focus on Antidepressants, 2007 Clin Phar Ther, 81, 899-902
- Dahl, M.L.; Johansson, I.; Bertilsson, L.; Ingelman-Sundberg, M.; Sjoqvist, F, Ultrarapid hydroxylation of debrisoquine in a Swedish population. Analysis of the molecular genetic basis, 1995, J Pharmacol Exp Ther.274, 516-20.
- 11. Ferguson, R.; De Morais, S. M.; Benhamou, S.; Bouchardy, C.; Blaisdell, J.; Ibeanu, G.; Wilkinson, G. R.; Sarich, TC.; Wright, JM.; Dayer, P.; Goldstein, J. A. (1998) A new genetic defect in human CYP2C19: mutation of the initiation codon is responsible for poor metabolism of S-mephenytoin. J Pharmacol Exp Ther. 284, 356-61.
- Sim S. C.; Risinger C.; Dahl M. L.; Aklillu E, Christensen M.; Bertilsson L.; Ingelman-Sundberg M. A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants., 2006 Clin Pharmacol Ther. 79,103-13.
- Kirchheiner, J.; Brockmoeller, J. Clinical consequences of Cytochrome P450 2C9 polymorphisms. 2005, Clin Phar Ther 77, 1-16
- Kirchheiner, J.; Brosen, K.; Dahl, M. L.; Gram, L. F.; Kasper, S.; Roots, I.; Sjoqvist, F.; Spina, E; Brockmoller, J. CYP2D6 and CYP2C19 genotype-based dose recommendations for antidepressants: a first step towards subpopulation-specific dosages. 2001 Acta Psychiatr Scand. 104, 173-92. Erratum in: Acta Psychiatr Scand 104, 475

Pharmakogenetik - 174 -

 Kirchheiner, J.; Nickchen, K.; Bauer, M.; Wong, M. L.; Licino, J.; Roots, I.; Brockmöller, J. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations and phenotype of drug reponse Mol Psychiatr 2004, 9, 442-473

- Salvaggione, O. E.; Wang, L.; Wiepert, M.; Yee, V.; Weinshilboum, R. (2005) S-methyltransferase pharmacogenetics:variant allel functional and comparative genomics. Pharmacogenetics and Genomics 15, 201-815
- 17. Krynetski E., Evans W. Pharmacogenetics as a molecular basis for individualized drug therapy: the thiopurine S-methyltransferase paradigm, pharm Res 1999 Mar;16(3):342-9
- 18. Krynetski E., Evans W., Genetic Polymorphism of S-Methyltransferase: Molecular Mechanisms and Clinical Importance. Pharmacology 2000 61, 136–146.
- 19. Xie, H. G.; Frueh F. W. (2005) Pharmacogenomics steps toward personalized medicine. 2005 Pers Med 2, 325-337.
- 20. Weisberg E, Manley PW, Cowan-Jacob SW, Hochhaus A, Griffin JD. Second generation inhibitors of BCR-ABL for the treatment of imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia, 2007 Nature Reviews Cancer 7:345
- 21. Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF, Nickerson DA, Eby CS, McLeod HL, Blough DK, Thummel KE, Veenstra DL, Rettie AE. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose N Engl J Med. 2005 Jun 2;352(22):2285-93.
- 22. Schalekamp T, Brassé BP, Roijers JF, van Meegen E, van der Meer FJ, van Wijk EM, Egberts AC, de Boer A., CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS 2007 81:2 186-193
- 23. Klein HG, Busse B, Pharmacogenetics in Laboratory Medicine, Curr Pharmacogenetics Pers Med 2008 6:12-22
- 24. Kropp, S.; Lichtinghagen, R.; Winterstein, K.; Schlimme, J.; Schneider, U. (2006) Cytochrome P-450 2D6 and 2C19 Polymorphisms and Length of hospitalization in Psychiatry. Clin. Lab 52, 237-240.
- 25. Chen, S.; Chou, W.; Blouin, R.; Mao Z.; Humphries, L.; Meek, Q.; Neill, J., Martin, W.; Hays, Wedlund; P. (1996) The cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) enzyme polymorphism: Screening costs and influence on clinical outcomes in psychiatry. Clin Pharmacol Ther 60, 522-534.
- 26. Veenstra, D. L.; Higashi, W. K. Assessing the Cost-Effectivness of Pharmacogenomics. AAAPS Pharmsci 2000 2, 1-11.

Impressum:

http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/impressum.html