

Pharmakogenetik in der Praxis: warum, wie, wann?

Teil 1

Anne B. Taegtmeyer^{a, b}, Alessandro Ceschi^{a, c}, Gerd A. Kullak-Ublick^a, Alexander Jetter^a

^a Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Universitätsspital Zürich

^b aktueller Arbeitsort: Abteilung für Klinische Pharmakologie & Toxikologie, Universitätsspital Basel

^c aktueller Arbeitsort: Schweizerisches Toxikologisches Informationszentrum STIZ, Zürich

Quintessenz

- Die Pharmakogenetik untersucht den Einfluss der Gene auf Arzneimittelwirkungen.
- Gentests sind derzeit in den Fachinformationen nur vor Beginn einer Therapie mit Carbamazepin und vor Beginn einer antiretroviralen Therapie mit Abacavir vorgeschrieben.
- Eine pharmakogenetische Untersuchung kann auch zur Erklärung von Nebenwirkungen oder Wirkungslosigkeit bei ausgewählten anderen Medikamenten dienen. Beispiele umfassen die psychiatrische Pharmakotherapie sowie die Therapie mit Tamoxifen und mit einigen Opioiden.

Einführung

Jeder Mensch reagiert anders auf Medikamente. Meist sind diese Unterschiede zu klein, um klinisch relevant zu werden, so dass die meisten Medikamente in derselben Dosis an alle Patienten verabreicht werden können. Nur bei einigen Medikamenten führt die interindividuelle Variabilität dazu, dass die Standarddosis entweder einen zu geringen Effekt zeigt oder zu Nebenwirkungen und Toxizitäten führt.

Bei manchen Medikamenten kann die Dosis anhand klinischer Parameter angepasst werden, der Medikamenteneffekt ist aber nicht immer an einfachen, dosisproportional reagierenden Surrogatmarkern wie Blutdruck und Puls bei Betablockergabe festzumachen. Zwischen der Einnahme einer Dosis und dem Effekt finden Resorptions-, Verteilungs-, Verstoffwechslungs- und Ausscheidungsvorgänge statt. Unterschiede bei diesen Prozessen sowie bei den molekularen Strukturen, welche die Wirkung vermitteln, stehen im Zentrum des Interesses, wenn es um die Anpassung einer Dosis an die Besonderheiten eines Patienten geht.

Insbesondere der Arzneimittelstoffwechsel ist seit rund 30 Jahren als eine Quelle der Variabilität erkannt. Auch der (transmembranäre) Arzneistofftransport stellte sich als weitere wichtige Einflussgrösse heraus. Genetische Einflüsse auf den Arzneistoffmetabolismus und -transport sind im Labor und in klinischen Studien gut untersucht worden, meist mit Gesunden, aber auch mit Patienten. Durch diese pharmakogenetischen Forschungsarbeiten hat sich herauskristallisiert, dass es beim Einsatz von einigen wenigen Medikamenten sinnvoll ist, die genetische Information für die Enzyme, die am Metabolismus dieses Medikaments beteiligt sind, zu untersuchen. Solche pharmakogenetischen Tests können entweder vor Beginn einer Therapie durchgeführt wer-

den, zum Beispiel um Nebenwirkungen zu verhindern oder die richtige Dosis für eine ausreichende Wirkung zu finden, oder dann während der Therapie, zum Beispiel um Nebenwirkungen oder Wirkungslosigkeit zu erklären oder zwischen mangelnder Einnahmetreue und genetischen Gründen für ein Nichtansprechen zu unterscheiden.

In der Schweiz sind bei der Revision der Analysenliste im Jahre 2009 alle pharmakogenetischen Untersuchungen von der Erstattungsfähigkeit durch die obligatorische Krankenversicherung ausgeschlossen worden. Nur die HLA-B*5701-Genotypisierung vor Abacavir-Gabe und die HLA-A*3101-Genotypisierung vor Beginn einer Carbamazepin-Behandlung sind in den Fachinformationen vorgeschrieben und als HLA-Typisierung erstattbar.

Pharmakogenetische Untersuchungen zur Anpassung der Therapien

Bei vielen Medikamenten würde eine pharmakogenetische Untersuchung aufgrund fehlender Daten nicht zu einer Änderung der Therapie führen. Es gibt aber einige Beispiele, bei denen eine pharmakogenetische Untersuchung vor oder während der Therapie hilfreich sein kann, um den Patienten adäquater zu behandeln. Die Breite des Spektrums pharmakogenetischer Untersuchungen wurde kürzlich in dieser Zeitschrift dargestellt [1]. Im vorliegenden Artikel wird hingegen der Schwerpunkt auf die mögliche praktische Anwendung pharmakogenetischer Tests in den einzelnen medizinischen Fachbereichen gelegt.

Auch in der Laienpresse wird in letzter Zeit diskutiert, ob ein «genetisches Screening» zur Abschätzung von Krankheitsrisiken und zur frühzeitigen Einleitung einer Therapie durchgeführt werden soll, wie dies beispielsweise in den USA auf privater Basis angeboten wird. Die Untersuchung von Genen von Enzymen und Transportern des Arzneistoffwechsels könnte in ein solches Screening integriert werden, um bei der allfälligen Therapie einer Erkrankung gleich die richtige Dosis auswählen zu können.

Allerdings ist der Genotyp nur einer von vielen Einflussfaktoren auf die Arzneimittelwirkung. Eine pharmakogenetische Untersuchung ist nur dann sinnvoll, wenn bei der Beurteilung des Ergebnisses und der Therapieempfehlung die Einflüsse nichtgenetischer Faktoren mitberücksichtigt werden können; dazu gehören zum Beispiel Komedikation, Begleiterkrankungen, Leber- und Nierenfunktion sowie demographische Faktoren. Der



Anne B. Taegtmeyer

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Tabelle 1

Arzneimittel mit nicht-onkologischen Indikationen, bei denen in der US-amerikanischen und in der schweizerischen (mit * gekennzeichnet) Fachinformation ein genetischer Einfluss auf die Wirkung und/oder die Pharmakokinetik genannt wird [2]. Beispiele für Handelsnamen stehen in Klammern.

Arzneimittel (Handelsname)	Gen
Abacavir (Ziagen [®] , in Kivexa [®] und Trizivir [®])*	HLA-B*5701
Aripiprazol (Abilify [®])*	CYP2D6
Atomoxetin (Strattera [®])*	CYP2D6
Azathioprin (Imurek [®])*	TPMT
Carbamazepin (Tegretol [®])*	HLA-A*3101 HLA-B*1502 (nur bei Personen asiatischer Herkunft)
Carvedilol (Dilatrend [®])*	CYP2D6
Celecoxib (Celebrex [®])*	CYP2C9
Clopidogrel (Plavix [®])*	CYP2C19
Clozapin (Leponex [®])	CYP2D6
Codein*	CYP2D6
Diazepam (Valium [®])	CYP2C19
Doxepin (Siquan [®])*	CYP2D6
Esomeprazol (Nexium [®])*	CYP2C19
Fluoxetin (Fluctine [®])*	CYP2D6
Isoniazid*	NAT2
6-Mercaptopurin (Puri-Nethol [®])*	TPMT
Metoprolol (Beloc Zok [®])*	CYP2D6
Omeprazol*	CYP2C19
Paracetamol	UGT1A1
Propafenon (Rytmonorm [®])*	CYP2D6
Propranolol (Inderal [®])	CYP2D6
Rabeprazol (Pariet [®])*	CYP2C19
Risperidon (Risperdal [®])*	CYP2D6
Tetrabenazin (Xenazine [®])*	CYP2D6
Terbinafin (Lamisil [®])	CYP2D6
Tolterodin (Detrusitol [®])*	CYP2D6
Tramadol (Tramal [®])*	CYP2D6
Venlafaxin (Efexor [®])	CYP2D6
Voriconazol (Vfend [®])*	CYP2C19

Genotyp muss einen zusätzlichen, relevanten Einfluss auf den Phänotyp (z.B. Enzym- oder Transporteraktivität) bzw. das Therapieergebnis (Erfolg, unerwünschte Wirkungen) haben. Schliesslich sind auch die Kosten zu beachten, die sich derzeit je nach Technik und Anzahl der genetischen Untersuchungen im Bereich einiger hundert Franken bewegen. Einen Überblick über nicht-onkologische Medikamente, in deren Fachinformation genetische Einflüsse auf Wirkung, Nebenwirkungen oder die Pharmakokinetik erwähnt sind, gibt Tabelle 1 [2].

Abacavir und HLA-B*5701

Vor Beginn einer antiretroviralen Therapie, die Abacavir enthält (Ziagen[®], in Kivexa[®] und Trizivir[®]), ist gemäss Fachinformation ein pharmakogenetischer Test auf HLA-B*5701 durchzuführen, da HLA-B*5701-Träger

ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines lebensbedrohlichen Hypersensitivitätssyndroms haben. Da dieser Test in der Fachinformation vorgeschrieben ist, werden die Kosten von den Krankenkassen ohne Notwendigkeit einer Kostengutsprache übernommen [3]. Basierend auf der PREDICT-1-Studie wird sich bei 48–61% der HLA-B*5701-positiven Patienten im Verlauf der Abacavir-Behandlung eine Hypersensitivitätsreaktion entwickeln, während dies bei HLA-B*5701-negativen Patienten nur in 0–4% der Fälle vorkommt [4]. Die Genotypisierung für HLA-B*5701 erfüllt die Kriterien für einen sinnvollen pharmakogenetischen Test, da der Zusammenhang zwischen Genotyp und Phänotyp stark ist, der Genotyp mit 7,3% bei Europäern relativ häufig vorkommt [5] und bei positivem Testergebnis auf Abacavir verzichtet werden muss. Der Test ist kosteneffizient, da damit lebensbedrohliche Zwischenfälle verhindert werden.

Carbamazepin und HLA-A*3101

Seit 2012 wird in der Fachinformation von Carbamazepin (Tegretol[®] und Generika) empfohlen, vor Beginn einer Therapie zu untersuchen, ob der HLA-A*3101-Genotyp vorliegt, da Träger dieses Genotyps ein erhöhtes Risiko für Carbamazepin-induzierte Haut- und Hypersensitivitätsreaktionen vom makulopapulösen Exanthem bis hin zum Stevens-Johnson-Syndrom haben. Eine früher beschriebene Assoziation zwischen HLA-B*1502 und Hypersensitivitätsreaktionen spielt in der Schweiz praktisch keine Rolle, da dieser Genotyp nur bei Asiaten vorhanden ist. Der HLA-A*3101-Genotyp hingegen kommt bei ca. 2–5% der Europäer vor.

Das Risiko für eine schwere kutane Hypersensitivitätsreaktion beträgt bei Genträgern 26%, bei Personen ohne diese Gen-Variante nur 3,8% [6]. Es erleidet also rund jeder vierte mit Carbamazepin behandelte Träger von HLA-A*3101 eine Hypersensitivitätsreaktion. Da diese Reaktionen nur in den ersten Wochen und Monaten der Behandlung auftreten, ist der Test nur bei Neueinstellung sinnvoll. Aufgrund der Schwere der Reaktionen und der verbesserten Vermeidbarkeit wird der Gentest bei Neubeginn mit Carbamazepin empfohlen.

Pharmakogenetik in der Psychiatrie

Viele Antidepressiva und Neuroleptika wie beispielsweise Amitriptylin (Saroten[®]), Imipramin (Tofranil[®]), Risperidon (Risperdal[®]), Haloperidol (Haldol[®]) oder Aripiprazol (Abilify[®]) werden durch das Cytochrom-P450-Enzym CYP2D6 verstoffwechselt. Dieses Enzym weist einen ausgeprägten genetischen Polymorphismus auf, der dazu führt, dass bei ca. 8% der europäischen Bevölkerung kein aktives Enzym vorliegt, während bei 1% eine sehr hohe Enzymaktivität besteht. Es wird seit langem versucht, diese Kenntnisse in die Optimierung der Therapie einfließen zu lassen. Erschwert wird dies dadurch, dass die Wirkung der meisten psychiatrischen Medikamente zeitverzögert und ohne engen Zusammenhang mit den Blutkonzentrationen eintritt.

Tabelle 2


Häufig verschriebene CYP2D6-Substrate und mögliche Konsequenzen bei fehlender («poor metabolizer») und gesteigerter («ultrarapid metabolizer») CYP2D6-Aktivität.

Arzneimittel	Fehlende CYP2D6-Aktivität	Gesteigerte CYP2D6-Aktivität
Codein (Pro-Drug)	Unzureichende Analgesie, aber vermehrt unerwünschte Arzneimittelwirkungen, z.B. Euphorie oder Dysphorie, Sedation, Schwindel und Pruritus [9]	Morphin-Überdosierungssymptome (Somnolenz, Atemdepression) [10]; Codein-Einnahme bei stillenden Müttern kann zu einer Morphin-Überdosierung des Säuglings führen [12]
Tramadol (Pro-Drug)	Unzureichende Analgesie [13]	Gute analgetische Wirkung, aber vermehrt unerwünschte Wirkungen wie z.B. Nausea [11]
Oxycodon (Pro-Drug)	Unzureichende Analgesie, vermehrt unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie z.B. Nausea und Erbrechen [14]	Anfälligkeit für klinisch relevante Arzneimittel-Interaktionen mit CYP3A4-Hemmern erhöht (wie z.B. Ketokonazol, durch «Shunting» über CYP2D6) [15]
Nortriptylin	Vermehrt unerwünschte Arzneimittelwirkungen (z.B. Mundtrockenheit, Obstipation) [16]	Effekt unbekannt
Fluoxetin	Keine Konsequenz, da ein aktiver Metabolit gebildet wird [17]	Effekt nicht bekannt, aber wahrscheinlich aufgrund Bildung des aktiven Metaboliten kein Unterschied zur Gesamtbevölkerung
Carvedilol	Erhöhte Inzidenz von Schwindel während Therapieausbau	
Metoprolol	Keine Evidenz für verminderte Wirkung oder vermehrte unerwünschte Wirkungen [18]	

Ein engerer Zusammenhang mit Blutkonzentrationen und damit mit CYP2D6-Aktivitätsunterschieden lässt sich für einige unerwünschte Wirkungen etablieren. So ist zum Beispiel bei Personen, die kein funktionsfähiges CYP2D6-Enzym haben, die Halbwertszeit von Aripiprazol verdoppelt im Vergleich zu Patienten, die CYP2D6 normal exprimieren. Das Fehlen von CYP2D6 erhöht die Exposition und kann zu einer chronischen Überdosierung sowie dosisabhängigen unerwünschten Wirkungen führen, etwa einer Verlängerung der QTc-Zeit. Entsprechend werden CYP2D6-Genotypisierungen bei Patienten, die psychiatrische CYP2D6-Substrate einnehmen, meist zur Erklärung unerwünschter Wirkungen durchgeführt.

Eine weitere Fragestellung betrifft die Erklärung von tiefen Medikamentenkonzentrationen im Blut: Wenn ein Patient die genetische Information für eine sehr hohe Enzymaktivität trägt («ultrarapid metabolizer»), erklärt dies sehr geringe Blutkonzentrationen eines Substrates für CYP2D6, und der Patient kann vom Verdacht mangelnder Einnahmetreue entlastet werden. Je nach Substanz sollte die Dosis gesteigert oder auf ein alternatives Medikament, das nicht CYP2D6-Substrat ist, gewechselt werden.

Pharmakogenetik in der Schmerztherapie

Die Opiode Codein, Tramadol und Oxycodon werden durch CYP2D6 bioaktiviert, und insbesondere ihre Metabolite sind pharmakologisch aktiv. Daher sind die Beziehungen zwischen Genotyp und Wirkungsänderungen umgekehrt wie bei den meisten Antipsychotika: Eine erhöhte Enzymaktivität führt zu einer gesteigerten Wirkung, während ein fehlendes CYP2D6-Enzym zu einer schwachen bis fehlenden Wirkung der genannten Opiode führt (Tab. 2 ). Eine Untersuchung des CYP2D6-Gens kann hier die Ursache klären. Klinisch kann in

solchen Fällen auf ein Opiat umgestellt werden, das nicht über CYP2D6 verstoffwechselt wird (z.B. Morphin, das glucuronidiert wird).

Pharmakogenetik in der Onkologie

In der Onkologie wird die Therapie zunehmend an die genetischen Besonderheiten des Tumors adaptiert (z.B. Imatinib bei der Philadelphia-Chromosom-positiven chronischen myeloischen Leukämie). Insbesondere beim Einsatz von Tyrosinkinase-Inhibitoren, Aromatasehemmern oder Antikörpern gegen bestimmte Tumorstrukturen erscheint eine vorherige Testung des Tumorgewebes auf die (Über-)Expression der Zielstruktur notwendig. Diese pharmakogenetischen Verfahren können in dieser Übersicht aber nicht näher dargestellt werden.

Die Wirkung einiger Onkologika wird aber auch durch (genetische) Variabilitäten in Enzym- und Transporteraktivitäten beeinflusst. So ist der Einfluss der Aktivität der Dihydropyrimidin-Dehydrogenase auf Wirkung und Nebenwirkungen von 5-Fluorouracil schon lange bekannt. Problematisch erweist sich hier, dass das Gen in der europäischen Bevölkerung viele Varianten aufweist. Deren jeweiliger Einfluss auf Enzymaktivität, Wirkungen und Nebenwirkungen ist meist schlecht untersucht, was eine aussagekräftige genetische Untersuchung erschwert.

Der Topoisomerase-1-Hemmstoff Irinotecan wird durch das Enzym UGT1A1 konjugiert, das für die Bilirubin-Konjugierung verantwortlich ist. Die Aktivität dieses Enzyms ist beim UGT1A1*28-Genotyp deutlich reduziert, was sich klinisch als eine unkonjugierte gutartige Hyperbilirubinämie zeigt (M. Gilbert-Meulengracht, bei 8–12% der Europäer). Irinotecan führt bei diesen Patienten zu einer erhöhten Toxizität (Durchfall, Knochenmarksuppression), daher wird empfohlen, die Anfangs-

dosis zu reduzieren und das Blutbild zu überwachen [3]. Seit wenigen Jahren ist der Einfluss der CYP2D6- und der CYP2C19-Genotypen auf die Wirksamkeit von Tamoxifen (Nolvadex®) bekannt. Patientinnen mit herabgesetzter CYP2D6-Aktivität zeigen ein schlechteres Ansprechen auf Tamoxifen, da zu wenig aktiver Metabolit (Endoxifen) gebildet wird [7, 8]. Dieser Zusammenhang wurde in mehreren Studien bestätigt. Eine noch präzisere Genotypisierung und die Einbeziehung weiterer Cytochrom-P450-Enzym-Genotypen verbessern die Vorhersage des Tamoxifen-Metabolismus. Dennoch sind bislang keine Ergebnisse aus prospektiven Studien verfügbar, in denen der Effekt einer an die Genotypisierung adaptierten Tamoxifen-Dosierung (oder der Einsatz eines anderen Medikaments bei ungünstigem Genotyp) untersucht wurde. Trotzdem kann zum jetzigen Zeitpunkt davon ausgegangen werden, dass Patientinnen, die kein funktionsfähiges CYP2D6 besitzen, von einer Tamoxifen-Therapie weniger profitieren als Patientinnen mit normaler Enzymaktivität, so dass eine Genotypisierung vor Therapiebeginn sinnvoll erscheint.

Korrespondenz:

PD Dr. med. Alexander Jetter
Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie
UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
[alexander.jetter\[at\]usz.ch](mailto:alexander.jetter[at]usz.ch)

Empfohlene Literatur

- Amstutz U, Carleton BC. Pharmacogenetic testing: time for clinical practice guidelines. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89:924–7.
- Handschin C, Meyer UA. Warum reagiert mein Patient anders auf dieses Medikament? *Pharmakogenomik und personalisierte Medizin in der Praxis. Schweiz Med Forum.* 2012;12:425–33.
- Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med.* 2008;358:568–79.
- National Institute of Health Pharmacogenetics Research Network's PharmGKB: The Pharmacogenetics and the Pharmacogenomics Knowledge Base. www.pharmgkb.org.
- Zhou SF. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: Part I. *Clin Pharmacokinet.* 2009;48:689–723.

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.

Woran denken Sie?

Assoziation? Eine 36-jährige Frau hat verschiedene Furunkel unter beiden Armen und in der Leiste, die prämenstruell auftreten, Schmerzen verursachen, eitern und widerwärtig riechen. Schon mehrmals haben sich diese Veränderungen gezeigt, und eine antibiotische Therapie hat so wenig gebracht wie die Inzision und Drainage. Die Patientin hat mittlerweile soziale Probleme. Wo liegt das Problem?

Bruno Truniger

Auf Lösung: Die Krankheit tritt immerhin bei rund 1 % auf, ist schmerzhaft, eine chronisch-rezidivierende, eitrige Erkrankung der apokrinen Drüsen – die **Hidradenitis suppurativa**, oft familiar, vorwiegend bei jungen, oft Übergewichtigen, Nikotinkonsum-belasteten Frauen. Unbehandelt klingen die Veränderungen meist innerhalb von 10 Tagen ab. Bakteriologische Untersuchungen sind oft negativ (oder superinfiziert) – eine Krankheit, für die bisher keine offizielle Therapie existiert (Stadium I: Clindamycin; Stadium III: Clindamycin/Triamcinolon und allenfalls operative Sanierung). Gemäss einer Studie wurde die Krankheit erst nach 12 Jahren diagnostiziert! (*N Engl J Med.* 2012;366:158–63.)