Pharmakologie

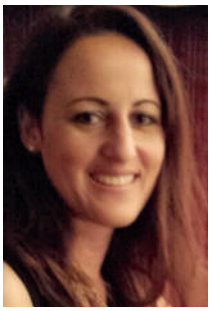
Auf dem Weg zu einer personalisierten Medizin

Caroline Flora Samer

Service de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, Centre Suisse de Toxicologie Humaine Appliquée, Hôpitaux Universitaires de Genève

Die interindividuelle Variabilität im therapeutischen Ansprechen stellt für den Kliniker insbesondere bei Arzneimitteln mit enger therapeutischer Breite eine grosse Herausforderung dar. So kann sich ein und dieselbe Dosis eines Medikaments bei einem bestimmten Patienten als wirkungslos oder konträr dazu als toxisch erweisen. Faktoren, die die Aktivität metabolisierender Enzyme verändern, wie zum Beispiel Begleitmedikationen und genetische Ursachen, können einen Teilaspekt dieser Variabilität erklären, da diese Faktoren die Plasmakonzentration des Medikaments und die Medikamentenansprache beeinflussen.

Durch die im Laufe der letzten Jahre angewachsenen pharmakogenetischen Daten (sowohl pharmakokinetische als auch pharmakodynamische Zielgrössen) ist eine am Erbgut des Patienten ausgerichtete Personalisierung der Therapie in greifbare Nähe gerückt. Mittlerweile sind auf dem Genotyp basierende Empfehlungen für einige Arzneimittel verfügbar, die darauf abzielen, Wegweisung bei der Dosisanpassung zu geben, ein Medikamentenmonitoring anzuraten oder eine Therapiealternative auszuwählen. Pharmakogenetische Biomarker sind zudem in den Fachinformationen bestimmter Medikamente aufgeführt. Die Verwendung pharmakogenetischer Daten in der klinischen Praxis ist indes begrenzt und wird von klinischen Medizinern, die hier unzureichend geschult sind und für eine Interpretation der Daten nicht über das notwendige Rüstzeug verfügen, zumeist verkannt.



Caroline Flora Samer

Genetische Polymorphismen der Cytochrome P450

60 bis 80% der auf dem Markt erhältlichen Medikamente werden durch polymorphe Enzyme metabolisiert, wobei hier insbesondere die Cytochrome P450 (CYP) zu nennen sind. Sie katalysieren in erster Linie Oxidoreduktase-Reaktionen mit dem Ziel, die Medikamente aus dem Organismus auszuscheiden, können aber auch verantwortlich sein für die Bioaktivierung von Arzneimitteln, bei denen nur der Metabolit

© Boardingnow | Dreamstime.com

wirksam ist, oder aber auch zur Bildung toxischer Metaboliten führen.

Klinisch signifikante Verknüpfungen konnten zwischen den genetischen Polymorphismen von CYP2D6, CYP2C9 und CYP2C19 und dem Ansprechen auf bestimmte medikamentöse Therapien aufgezeigt werden [1]. Der CYP2D6-Polymorphismus ist am besten mit mehr als 130 genetischen Varianten beschrieben; dieses Enzym metabolisiert fast ein Viertel der häufig verschriebenen Medikamente, darunter viele mit enger therapeutischer Breite.

Die Bevölkerung wird in verschiedene Gruppen von Phänotypen eingeteilt:

- Die langsamen Metabolisierer (*poor metabolizers*; PM) und Träger zweier inaktiver Allele verfügen über keine enzymatische Aktivität (5 bis 10% der Kaukasier, selten in Asien);
- Die intermediären Metabolisierer (IM) sind Träger eines inaktiven Allels oder zweier Defektallele (10 bis 15% der Kaukasier, 30 bis 50% in Afrika und Asien);
- Die ultraschnellen Metabolisierer (UM) sind Träger von Genduplikationen und kommen häufiger in den Ländern Südeuropas (10%) und dem Horn von Afrika (20 bis 30%) vor;

– Die normalen Metabolisierer (*extensive metabolizers*; EM) repräsentieren 60 bis 85% der Kaukasier.

Der CYP2D6-Polymorphismus hat Einfluss auf das klinische Ansprechen bestimmter Opioide, Psychotropika und Antiarrhythmika sowie von Tamoxifen. Heute weiss man, dass bei Behandlung mit Kodein, Tramadol oder Oxycodon die PM von CYP2D6 eine verminderte Bildung des aktiven Metaboliten und somit eine deutliche Verringerung der analgetischen Wirksamkeit dieser sogenannten Prodrugs aufweisen. Demgegenüber zeigen UM ein Risiko für ausgeprägte Opioidtoxizität. Träger von Genpolymorphismen sind zudem anfälliger für medikamentöse Wechselwirkungen, insbesondere zusammen mit CYP3A-Hemmern (z.B. Fungizide, Makrolide). Der UM-Phänotyp gilt auch als Ursache für die therapeutische Wirkungslosigkeit von Antidepressiva, wohingegen PM ein erhöhtes Toxizitätsrisiko aufweisen, insbesondere unter Desipramin-, Venlafaxin-, Amitriptylin- und Haloperidoltherapie. Auch unter bestimmten Antiarrhythmika (Metoprolol, Timolol, Carvedilol und Propafenon) zeigen PM ein Toxizitätsrisiko. Die Wirksamkeit von Tamoxifen (Prodrug) hängt ebenfalls von der CYP2D6-Aktivität ab, und eine Phänotypisierung könnte von Nutzen sein, um bei postmenopausalen Frauen mit Brustkrebs die beste Begleittherapie auszuwählen.

Bei CYP2C19 führte eine Verringerung seiner Aktivität zu einer verminderten Bildung des aktiven Metaboliten von Clopidogrel, die mit einem erhöhten Risiko kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert war. Bei den Protonenpumpenhemmern waren die intragastralen pH-Werte und die Eradikationsraten von *Helicobacter pylori* höher als bei den PM. Bei Antidepressiva können Nebenwirkungen ausgeprägter sein, und bei Imipramin und Sertralin wird eine Dosisreduktion empfohlen.

Der Polymorphismus des CYP2C9 war assoziiert mit einer Verminderung der Dosen des Vitamin-K-Antagonisten, einer verlängerten Dauer bis zur Stabilisierung der Therapie und einem erhöhten Risiko für supratherapeutische INR-Werte. Einige Daten deuten auch auf ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen unter NSAR-Therapie und eine erhöhte Toxizität unter einer Therapie mit Phenytoin hin.

Expertengruppen für Pharmakogenetik haben Dosisempfehlungen in Abhängigkeit von den Genotypen erarbeitet, die in regelmässigen Abständen veröffentlicht und aktualisiert werden [2]. Abbildung 1 listet die Medikamente auf, für die hinsichtlich der CYP klinisch relevante pharmakogenetische Daten verfügbar sind, und beschreibt die jeweilige Vorgehensweise bei existierenden Variationen in der Enzymaktivität: Medikament meiden und/oder eine Alternative wählen (rot), Dosis anpassen und/oder Monitoring durchführen (gelb), mögliche Verminderung der Wirksamkeit oder Anstieg der Toxizität aufmerksam überwachen (türkis). Fälle, in denen ein Gentest von einigen Regulierungsbehörden empfohlen/gefordert wird, sind mit einem Symbol gekennzeichnet. Das therapeutische Vorgehen ist im Einzelnen auf der Website Pharmacogenomics Knowledgebase (PharmGKB) abrufbar; dort sind alle verfügbaren pharmakogenetischen Informationen sowie deren klinische Relevanz ausgewertet und zusammengefasst.

Empfehlungen existieren darüber hinaus für weitere Enzyme des Phase-II-Metabolismus (insbesondere Thiopurin-S-Methyltransferase, N-Acetyltransferase), bestimmte Arzneimitteltransporter und zahlreiche pharmakodynamische Zielgrössen.

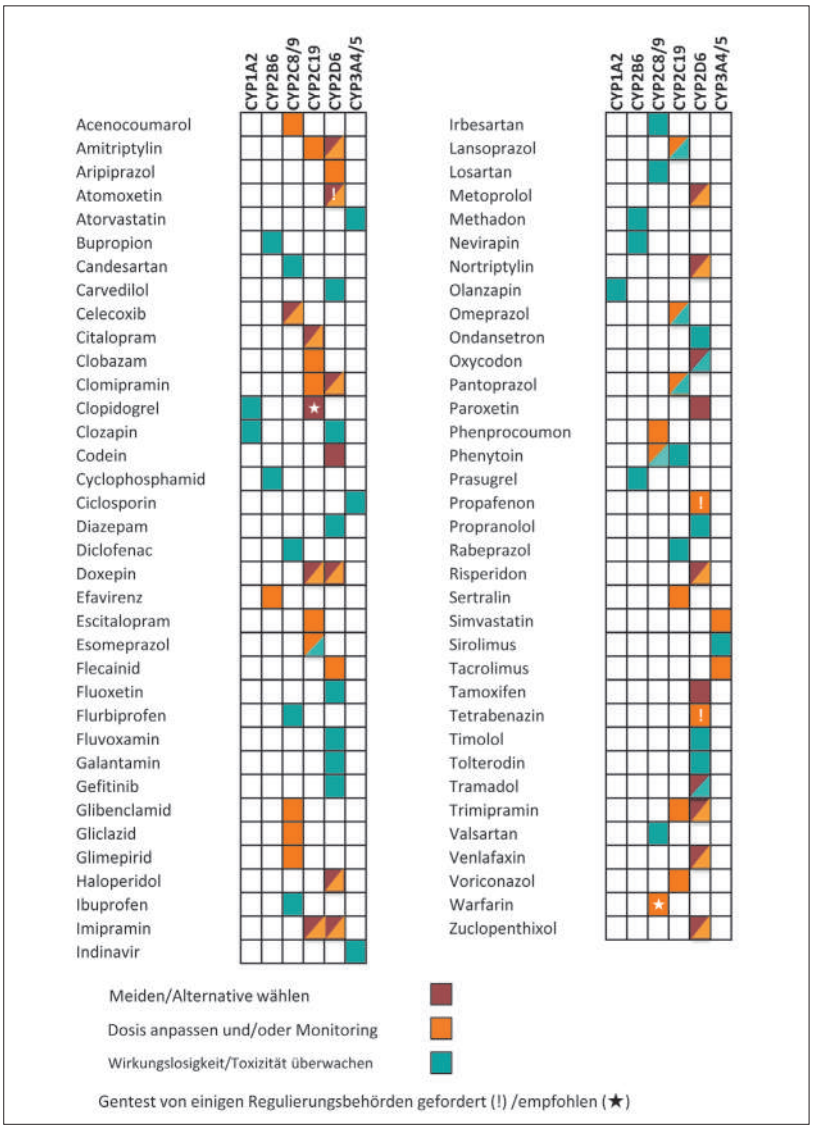


Abbildung 1: Klinische Empfehlungen bezüglich genetischer Variationen in der Aktivität von Cytochromen P450.

Diagnostische Tests zur Messung der Aktivität der Cytochrome P450

Neue Techniken wurden entwickelt, um nach speziellen Allelvarianten zu forschen (Genotypisierung) oder die Variationen in der metabolischen Funktion/Aktivität der CYP-Enzyme zu ermitteln (Phänotypisierung) [1]. Diese neuen Techniken erweisen sich neben der herkömmlichen Messung der Plasmakonzentrationen eines Medikaments (Therapeutic Drug Monitoring, TDM) als zusätzliche Stütze in der personalisierten medikamentösen Therapie.

Durch eine Genotypisierung kann die Enzymaktivität in Abhängigkeit von den identifizierten Allelen mittels verschiedener Techniken (Real-Time-PCR, Multiplexverfahren, Biochips) vorausgesagt werden, sofern die Genotyp-Phänotyp-Korrelation ermittelt wurde. Ferner sind Diagnosesets erhältlich, mit denen ein Test in wenigen Stunden und in einigen Fällen mittels einfachen Wangenabstrichs möglich ist. Im Unterschied zur Genotypisierung liefert die Phänotypisierung Informationen über die tatsächliche Aktivität der Enzyme und kann so aussagekräftigere klinische Informationen liefern, indem eine Kombination genetischer und umweltbedingter Faktoren abgebildet wird [3]. Hierbei wird dem Patienten ein speziell über ein CYP-Enzym metabolisiertes Testsubstrat verabreicht. Bestimmte pharmakokinetische Parameter des Substrats und seines Metaboliten bzw. deren Verhältnis zueinander ermöglichen anschliessend die Bestimmung des metabolischen Profils des Patienten. Mit der Phänotypisierung kann zudem in einem einzigen Test zeitgleich die Enzymaktivität verschiedener CYP-Enzyme (Phänotypisierungscocktail) untersucht werden. Die Verwendung von Mikrodosen (5 bis 100× niedriger als die therapeutische Dosis) ermöglicht vor allem die Vermeidung unerwünschter Wirkungen (Mikrococktails). Die Probennahme ist durch eine einfache Kapillarblutentnahme auf Filterpapier aus der Fingerbeere zudem weniger aufwendig und invasiv. Der Phänotypisierungscocktail (Filterpapier), der in Genf entwickelt wurde und dort eingesetzt wird, ermöglicht somit, zeitgleich sechs CYP-Enzyme und einen Transporter zu phänotypisieren [4].

Schlussfolgerung

Die pharmakogenetischen Informationen sind in den letzten Jahren immer mehr angewachsen, und eine präventive, am Erbgut des Patienten ausgerichtete Personalisierung der Behandlung wird Realität, obgleich ihr Einsatz noch eingeschränkt bzw. umstritten ist [5]. Wir haben hier diejenigen Polymorphismen beschrieben, die die CYP-Aktivität modulieren und hinsichtlich der Pharmakokinetik am besten untersucht sind. Klinisch relevante Polymorphismen sind auch für andere pharmakokinetische und pharmakodynamische Zielgrössen beschrieben.

Die Verknüpfung zwischen therapeutischen Outcomes und der Wahl der Behandlung und der Dosis, abhängig vom Genotyp des Patienten, findet bereits Anwendung in der Onkologie, Psychiatrie und Schmerzbehandlung sowie im kardiovaskulären Bereich. Für einige Medikamente sind Dosisempfehlungen in Abhängigkeit von den Genotypen verfügbar, die Klinikern helfen sollen, die klinische Bedeutung der pharmakogenetischen Daten zu beurteilen. Auch die Regulierungsbehörden haben deren Wert für die Klinik sowie für die Arzneimittelentwicklung anerkannt. Bestimmte pharmakogenetische Tests werden bereits bei Medikamenten für Patienten mit spezifischen genetischen Anomalien gefordert (Companion Diagnostics Test, diagnostischer Begleittest); bei den meisten pharmakokinetischen Zielgrössen wie den CYP-Enzymen stellen sie jedoch lediglich eine Option dar.

Mit den neuen diagnostischen Verfahren im Rüstzeug des Klinikers, wie der zuverlässigeren und einfacher durchführbaren Phänotypisierung, wird eine rasche Bestimmung der Variationen der metabolischen Aktivität möglich sein. Wenngleich das Kosten-Nutzen-Verhältnis bei den präventiven Ansätzen noch zu prüfen bleibt, sollten diese Werkzeuge unter den Klinikern besser bekannt sein, damit bei bestimmten Patienten im Rückblick eine pharmakokinetische Ursache für eine anormale Therapieansprache aufgedeckt werden kann. Die Anwendung dieser Instrumente sollte in der klinischen Praxis immer mehr Verbreitung finden, damit die Therapieeffizienz bei gleichzeitiger Senkung des Toxizitätsrisikos maximiert werden kann.

Interessenkonflikte
Die Autorin hat keine finanziellen oder persönlichen Verpflichtungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

1 Samer, C.F., et al., Applications of CYP450 testing in the clinical setting. Mol Diagn Ther, 2013. 17(3): S. 165–84.
2 http://www.pharmgkb.org/, accessed on November 19, 2012.
3 Fuhr, U., A. Jetter, and J. Kirchheiner, Appropriate phenotyping procedures for drug metabolizing enzymes and transporters in humans and their simultaneous use in the "cocktail" approach. Clin Pharmacol Ther, 2007. 81(2): S. 270–83.
4 Bosilkovska, M., et al., Geneva cocktail for cytochrome p450 and P-glycoprotein activity assessment using dried blood spots. Clin Pharmacol Ther, 2014. 96(3): S. 349–59.
5 Wang, B., W.J. Canestaro, and N.K. Choudhry, Clinical Evidence Supporting Pharmacogenomic Biomarker Testing Provided in US Food and Drug Administration Drug Labels. JAMA Intern Med, 2014. 174(12): S. 1938–44.

Korrespondenz:
Caroline Flora Samer
Service de Pharmacologie et Toxicologie cliniques
Centre Suisse de Toxicologie Humaine Appliquée
Hôpitaux Universitaires de Genève
Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4
CH-1211 Genève
Caroline.Samer[at]hcuge.ch