



Das Persönliche Medikament für den Patienten und das System:

Die Pharmakogenetik lohnt sich



Prof. Dr. med. Thomas D. Szucs

Facharzt FMH Pharmazeutische Medizin, Facharzt FMH Prävention, Praxis für Personalisierte Medizin
Klinik Hirslanden, Witellikerstrasse 40, CH-8032 Zürich, Tel +41 44 387 3990, Email thomas.szucs@hirslanden.ch

Erster klinischer Fall:

Eine gesunde, junge Frau kommt im Notfall an und klagt über Atemnot. Ihr Puls beträgt 110 pro Minute und ihr Blutdruck misst 100/60 mmHG. Auf der Notfallstation treten plötzliche Kopfschmerzen und Sprachstörungen auf. Die junge Frau erleidet einen Herzstillstand und wird vom Personal reanimiert. Später erkennen die Ärzte in der Computertomographie mehrfache Infarkte. Eine Genuntersuchung zeigt zudem: die Frau hat einen angeborenen Defekt der Blutgerinnung namens Faktor V Leiden Mutation (APC Resistenz). Das Risiko, eine Thrombose zu erleiden, liegt für diese Frau drei bis fünf Prozent höher im Vergleich zu Personen ohne APC Resistenz. Orale Kontrazeptiva erhöhen dieses Risiko um das Vielfache.

Zweiter klinischer Fall:

Ein 65-jähriger Mann leidet an einer koronaren Herzkrankheit. Sein Zustand verschlechtert sich innert kürzester Zeit. Die Gefässe werden im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung durch vier Stents gestützt. Die Ärzte verschreiben 75 mg Plavix, um einem Gerinnsel vorzubeugen. 30 Tage später klagt der Patient über Brustschmerzen – eine weitere Herzkatheteruntersuchung zeigt einen massiven Stentverschluss. Eine notfallmässige Bypassoperation verschafft Abhilfe. Untersuchungen zeigen aber: der Mann hat eine vererbte «Resistenz» gegenüber dem Wirkstoff Clopidogrel, der in Plavix enthalten ist. Das Medikament wirkt nicht. Der Mann war im Vergleich zu Patienten, die kein Clopidogrel einnehmen, einem 20–30% höheren Risiko ausgesetzt, einen Herzinfarkt zu erleiden.

Dritter klinischer Fall:

Ein 40-jähriger Mann erhält die Diagnose HIV. Er wird auf eine Triple Therapie eingestellt. Die Ärzte

entscheiden, eine Komponente der Therapie durch Abacavir zu ersetzen. Sechs Stunden nach der ersten Einnahme erleidet der Mann eine starke allergische Reaktion, betroffen sind Haut und Leber. Der Mann setzt das Medikament ab. Die HIV-Infektion flackert auf und der Mann stirbt an einer Pilzinfektion. Untersuchungen haben auch hier gezeigt, dass der Mann Abacavir nicht vertragen hat. Das Medikament verursachte schwerste Nebenwirkungen und führte schlussendlich zum Tod des Patienten. Auch wenn das Risiko für eine solche Nebenwirkung nur zwischen fünf und sieben Prozent liegt – der Wirkstoff hatte fatale Folgen.

Die Patienten haben eines gemeinsam: ein vererbtes, erhöhtes Risiko für ein bestimmtes Medikament. Im ersten Fall hatte die junge Frau eine genetische Variante im Bereich des Gerinnungsfaktors V. Diese Personen haben ein extrem erhöhtes Risiko für Thrombosen, vor allem bei der gleichzeitigen Einnahme von oralen Kontrazeptiva. Der zweite Patient hatte eine Mutation im Gen des Cytochroms CYP2C19. Dieser Gendefekt führt dazu, dass die (inaktive und unwirksame) Vorstufe des Medikamentes Clopidogrel nicht in die aktive (wirksame) Form umgewandelt werden kann. Damit war die Clopidogrel-Therapie unwirksam, und eine Alternative hätte eingesetzt werden sollen. Im dritten Fall verfügte der Mann über eine spezielle HLA Konstellation. In Kombination mit einer Abacavir-Therapie steigt das Risiko für schwere Nebenwirkungen.

Wir stellen uns nun die Frage: Wie können wir dieses Risiko vor der Behandlung erkennen und Nebenwirkungen verhindern?

Die Antwort liegt in der personalisierten Medizin. Einerseits identifiziert sie Patienten, die auf Behandlungen ansprechen. Andererseits sagt sie voraus,



welche Patienten unerwünschte Nebenwirkungen entwickeln. Mit anderen Worten, sie erlaubt uns, unwirksame Therapien zu meiden und auf Medikamente mit individuell erwarteten Nebenwirkungen zu verzichten oder diese gegebenenfalls unter besonderer Vorsicht und Begleitung einzusetzen.

Ursachen und Folgen der Medikamentenunverträglichkeit

Die individuelle Verträglichkeit eines verabreichten Medikaments stellt für den Arzt eine alltägliche Herausforderung dar. Wir unterscheiden zwischen drei Szenarien: ein Medikament erzielt einen positiven Krankheitsverlauf; eine Therapie schlägt beim Patienten nicht an; oder es kommt zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen.

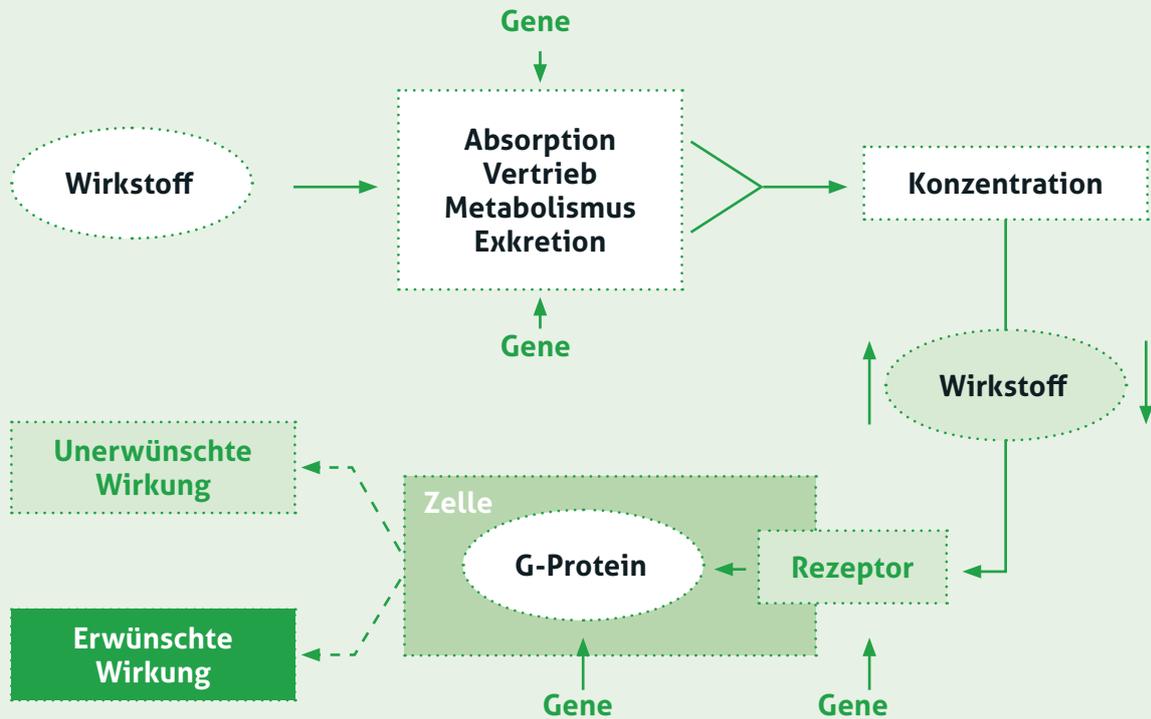
Untersuchungen haben ergeben, dass bei 20–50% aller Patienten kein ausreichender therapeutischer Nutzen nachweisbar ist. Davon umfasst sind auch Patienten, die eine Therapie aufgrund unerwünschter Nebenwirkungen abbrechen. In 20–50% der Fälle wirken bestimmte Medikamentengruppen wie Beta-blocker, Antidepressiva oder Fettsenker schlichtweg

nicht oder werden nicht vertragen. Allein in den USA werden jährlich etwa 100 000 Todesfälle unerwünschten Nebenwirkungen zugeschrieben. Genetische Unterschiede des Menschen spielen eine wesentliche Rolle für das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Weiter können Alter, Ernährungsgewohnheiten, gesundheitliche Verfassung, Umwelteinflüsse und begleitende therapeutische Massnahmen eine Rolle spielen. Eine genetische Untersuchung, wie in der personalisierten Medizin beschrieben, ermittelt die Disposition von Patienten und erlaubt, Medikamente individuell zu verabreichen und zu dosieren. Nur so können Ärzte gewährleisten, dass ein Medikament wirkt und keine Nebenwirkungen verursacht.

Die Medikamentenwirkstoffe reagieren nämlich mit körpereigenen Eiweißen. Je nach genetischer Bauweise der Eiweiße können gewisse Medikamentenwirkstoffe nicht, ungenügend oder nur mit Nebenwirkungen aufgenommen werden. Wenn der Arzt die genetischen Varianten erkennt, kann er bei der Medikamentenabgabe darauf achten, dass ein Medikament korrekt eingesetzt und sinnvoll dosiert wird.



Abbildung 1: Gene und Arzneimittelwirkung



Nehmen wir den 65-jährigen Mann als Beispiel: Nachdem die Ärzte einen Herzinfarkt feststellten und Gefäß-Stents eingesetzt haben, haben sie richtig gehandelt und Blutgerinnseln medikamentös vorgebeugt. Der Wirkstoff Clopidogrel, der dem Mann verabreicht wurde, ist aufgrund der heutigen Datenlage und der aktuellen Empfehlungen das Mittel der Wahl. Damit Clopidogrel seine Wirksamkeit entfalten kann, muss es zunächst durch körpereigene Enzyme aktiviert werden. Das Enzym CYP2C19 spielt hierbei eine zentrale Rolle. Zusammen mit anderen Enzymen wandelt das Enzym Clopidogrel in den aktiven Wirkstoff um.

Vom CYP2C19-Gen gibt es allerdings verschiedene Varianten, die diesen Prozess beeinflussen. Mit Folgen: 25–30 % der Mitteleuropäer sind sogenannte «langsame» oder «intermediäre Metabolisierer». Sie verarbeiten Clopidogrel vergleichsweise schlecht. Bei ihnen ist die Menge des aktiven Wirkstoffs häufig deutlich geringer als bei den meisten anderen Menschen: das Medikament kann nicht ausreichend wirken. Klinische Studien zeigen, dass es bei diesen Patienten häufiger zu erneuten kardiovaskulären Ereignissen, wie Herzinfarkten oder Schlaganfällen kommt. Unser Beispiel ist dabei eines von vielen. Besonders häufig beobachten wir dies bei Patienten mit Stent-Implantaten.

Ein Gentest kann insofern klären, wie Clopidogrel bei einem Patienten wirkt. Angenommen, der Test weist eine Genvariante nach, die mit einer geringeren Wirksamkeit verbunden ist, so können Ärzte besser wirksame Substanzen wie Ticagrelor und Prasugrel verschreiben.

In der Medizin setzt die Pharmakogenetik genetische Biomarker ein, um prognostische und prädiktive Aussagen über die Wirkung von Medikamenten machen zu können. Die Pharmakogenetik fragt sich, ob gewisse Behandlungen notwendig sind und welche Therapie am besten für den Patienten geeignet ist.

Gene und Arzneimittelwirkung

Die Wirkung von Medikamenten wird stark durch Gene bestimmt. Die Angriffspunkte dieser Gene sind an verschiedenen Stellen innerhalb der Zelle (Abbildung 1).

Die Pharmakogenetik möchte bewirken, dass Patienten individuell auf ein Medikament eingestellt werden, und sie erforscht, welche Wirkstoffe in welcher Dosierung dem Patienten verabreicht werden. Ziel ist es, eine bessere Wirksamkeit, tiefere «non-response» Raten und weniger Nebenwirkungen zu bewirken sowie eine kürzere und kostengünstigere Arzneimittelentwicklung zu erreichen.



Die Bestimmung des Genotyps vor einer Behandlung gibt dem Arzt einen grösseren Handlungsspielraum, um die Sicherheit seiner Patienten zu gewährleisten. Er kann ein Medikament nicht verschreiben; ein alternatives Medikament einsetzen; mit einer niedrigeren oder mit einer höheren Dosis beginnen; oder den Patienten besser überwachen hinsichtlich Wirkung und Nebenwirkungen.

Der medizinische Fortschritt durch die personalisierte Medizin führt zu einem eindeutigen Mehrwert für den Patienten. Wenn wir berücksichtigen, wie viele Patienten von unerwünschten Nebenwirkungen betroffen sind, erzielt die Pharmakogenetik für unser Gesundheitssystem ausserordentlich viel. Pharmakogenetik verbessert nicht nur den Behandlungsablauf und die Lebensqualität vieler Patienten, sondern spart Geld ein. Es gibt mittlerweile hervorragende ökonomische Analysen, die zeigen, dass eine diagnostik-basierte, auf den Patienten zugeschnittene Therapie im Vergleich zu einer traditionellen Strategie wirtschaftlicher ist. Das heutige Giesskannenprinzip hat ausgedient. Allen alles anzubieten – das können wir uns bald nicht mehr leisten. Des Weiteren ermöglicht die Pharmakogenetik eine frühere Genesung und eine frühere Eingliederung des Patienten in seinem Arbeits- und Familienumfeld. Es ist denkbar, dass Patienten dank der Pharmakogenetik in den Bereichen Pflege und Haushalt auch Geld einsparen. Angesichts der zunehmenden innovativen Medikamente und deren Kostenentwicklung unterstützt uns die Pharmakogenetik in Zukunft auch darin, neue und teure Medikamente effizient einzusetzen.

Genotypen, die im Rahmen der Pharmakogenetik untersucht werden

a. Cytochrome (CYPs)

CYPs sind die wichtigsten Enzyme im Arzneimittelstoffwechsel. Sie bestimmen mehr als 75% des gesamten Stoffwechsels. Die meisten Medikamente werden durch CYP deaktiviert, einige wenige durch CYPs bioaktiviert, das heisst die CYPs wandeln inaktive Medikamentenvorstufen in aktive Wirkstoffe (Beispiele Clopidogrel, Proguanil). Viele Arzneimittel erhöhen bzw. verringern die Aktivität verschiedener CYP-Isoenzyme entweder durch Induktion der Biosynthese eines Isozyms (Enzyminduktion) oder durch direkte Hemmung der Aktivität der CYP (Enzymhemmung). Dies ist eine wichtige Ursache für unerwünschte Arzneimittelwechselwirkungen, da Änderungen der CYP-Enzymaktivität den Abbau und die Nierenausscheidung von verschiedenen Medikamenten beeinflussen können. Zum Beispiel, wenn ein Arzneimittel den CYP-vermittelten Metabolismus von einem bestimmten Medikament hemmt, kann sie das zweite Arzneimittel im Körper in toxischen Mengen ansammeln. Daher können diese Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten eine Dosisanpassung oder eine Umstellung auf Medikamente, die nicht mit dem CYP-System interagieren, erforderlich machen. Solche Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten müssen besonders berücksichtigt werden, vor allem bei Arzneimitteln mit kleinem therapeutischen Fenster (z.B. Antiepileptika). **Abbildung 2** zeigt die Arzneimittelkonzentrationen im Blut abhängig von Genvarianten (Genotypen). Als Wildtyp werden

Abbildung 2: Genvarianten und Arzneimittelkonzentrationen im Blut

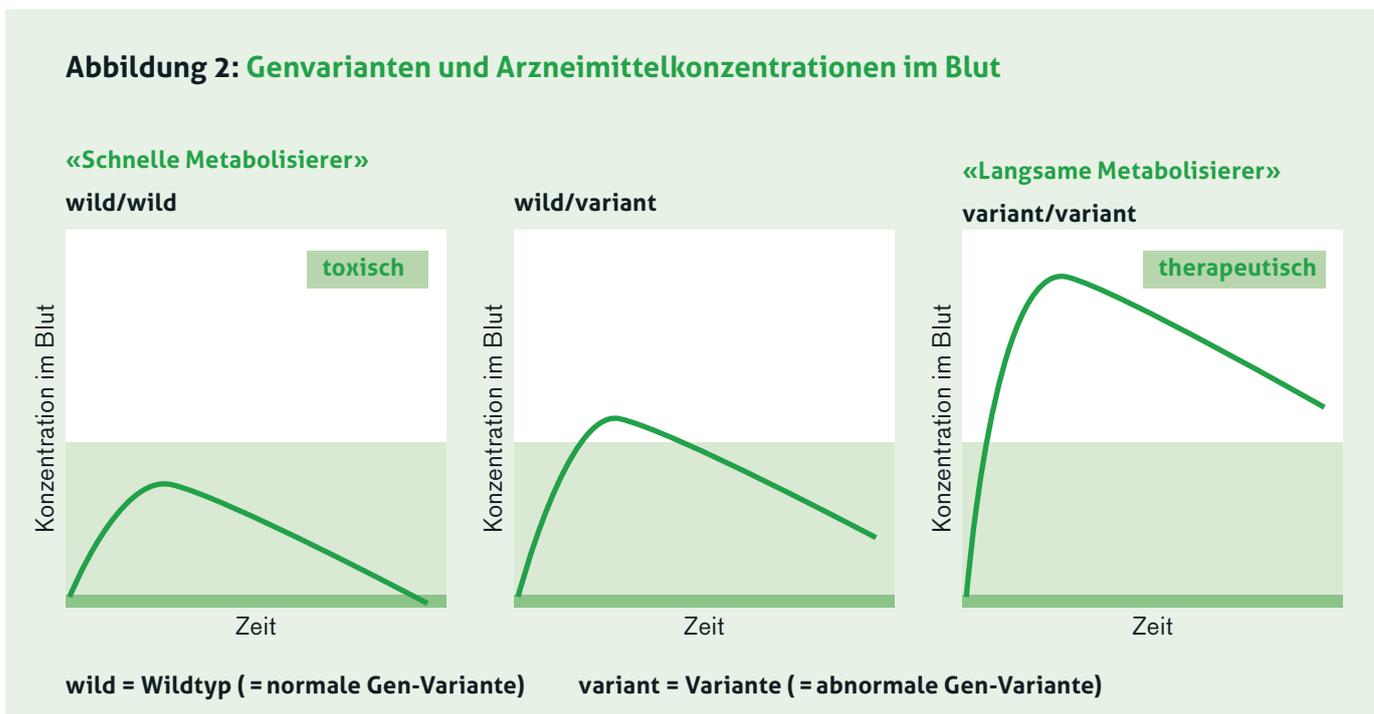




Tabelle 1: Erwartete Metabolisier-Phänotypen bei den Cytochromen CYP2C19 und CYP2C9 auf der Basis der Genotypen

Phänotyp	CYP2D6	CYP2C19	CYP2C9
Ultraschneller Metabolisierer	*1/*1xN, *1/*2xN	*1/*17; *17/*17	-
Extensiver Metabolisierer	*1/*1; *1/*4; *1/*5; *1/*10; *2/*41; *35/*41	*1/*1	*1/*1
Intermediärer Metabolisierer	*4/*10; *4/*41; *5/*41; *41/*41	*1/*2; *1/*3; *1/*4; *1/*8	*1/*2; *1/*3
Schlechter Metabolisierer	*4/*4; *4/*5	*2/*2; *2/*3; *3/*3	*2/*2; *2/*3; *3/*3

Erklärung:

Die Zahl vor dem Querstrich entspricht dem Allel auf dem mütterlichen/väterlichen Chromosom; die Zahl nach dem Querstrich entspricht dem Allel auf dem väterlichen/mütterlichen Chromosom. Bei zwei identischen Allelen spricht man von homozygot; bei zwei unterschiedlichen Allelen von heterozygot

Genvarianten bezeichnet, welche die Pharmakokinetik des Medikamentes nicht verändern. **Tabelle 1** zeigt die Ausprägung des klinischen Phänotyps (z.B. ultraschneller Metabolisierer) als Ergebnis der unterschiedlichen Genvarianten (Allele).

b. Transporter

Medikamenten-Transporter-Proteine sind in zahlreichen Therapiegebieten von zunehmendem Interesse. Sie beeinflussen und regeln die pharmakokinetischen Eigenschaften von Arzneimitteln (Absorption, Verteilung und Ausscheidung) und die Entwicklung von Resistenzen durch eine verringerte Aufnahme oder erhöhten Efflux. Die beiden am häufigsten untersuchten Membrantransporter sind Mitglieder der ATP-Bindungskassetten-Transporter. Einige (z.B. ABCB1) Transporter steuern das Herauspumpen von Medikamenten aus der Zelle (Efflux Transporter), während andere Transporter (z.B. SLC-Transporter) Medikamente in die Zelle hereinpumpen (Influx Transporter). Die Verteilung der ABC- und SLC-Transporter liegt in den Geweben wie Darm (Absorption), Blut-Hirn-Schranke (Verteilung), Leber (Metabolismus) und Nieren (Ausscheidung). Die genetische Variation dieser Transporter hat einen wesentlichen Einfluss auf die systemische Verfügbarkeit und die Toxizität.

c. HLA-Gene

HLA Genvarianten spielen auch eine wichtige Rolle im Rahmen der Arzneimittelsicherheit. Beispielsweise

Tabelle 2: CYP2C19-Varianten in unterschiedlichen ethnischen Gruppen

Genotyp	Möglicher Phänotyp	Europäer (%)	Afrikaner (%)	Chinesen (%)
CYP2C19*17/*17	UM Erhöhte Enzymaktivität	3–7	5	<1
CYP2C19*1/*17	UM-EM	30–40	33	2
CYP2C19*1/*1	UM Typische Enzymaktivität	19–45	27	38
CYP2C19*2/*17	IM-EM	<1	k.a.	k.a.
CYP2C19*1/*2	IM	20–27	32	50
CYP2C19*1/*3	Verminderte Enzymaktivität			
CYP2C19*3/*3	PM	2–7	3	10
CYP2C19*3/*3	Keine Enzymaktivität			
CYP2C19*2/*2				

müssen Patienten, die Carbamazepin einnehmen, vorgängig im Hinblick auf die HLA Konstellation HLA-B*1501 untersucht werden. Ansonsten besteht die Gefahr von gefährlichen (oft tödlichen) Hautreaktionen.

Genvarianten in unterschiedlichen ethnischen Gruppen

Genvarianten unterscheiden sich nicht nur zwischen Individuen, sondern unterliegen auch einer Variation bei verschiedenen Ethnien. Gerade heutzutage spielt diese Erkenntnis eine grosse Rolle bei der Versorgung von Patienten mit Migrationshintergrund. **Tabelle 2** zeigt das Vorkommen von Varianten des CYP2C19 in unterschiedlichen ethnischen Gruppen.

Arzneimittel (Auswahl), bei deren Anwendung eine pharmakogenetische Untersuchung sinnvoll sein kann

In **Tabelle 3** findet sich eine Auswahl von Medikamenten, bei denen es Sinn macht, im Vorfeld die Genvarianten zu untersuchen. Täglich kommen neue Medikamente auf den Markt, die in der Fachinformation auf pharmakogenetische Biomarker hinweisen. Diese Informationen müssen für eine optimale Therapieeinstellung berücksichtigt werden. Durch die konsequente Berücksichtigung der Pharmakogenetik in der Medizin wird sich das Paradigma der Versorgung stark ändern (**Abbildung 3**).



Abbildung 3:
A) Heutiges Paradigma – Späte klinische Genotypisierung

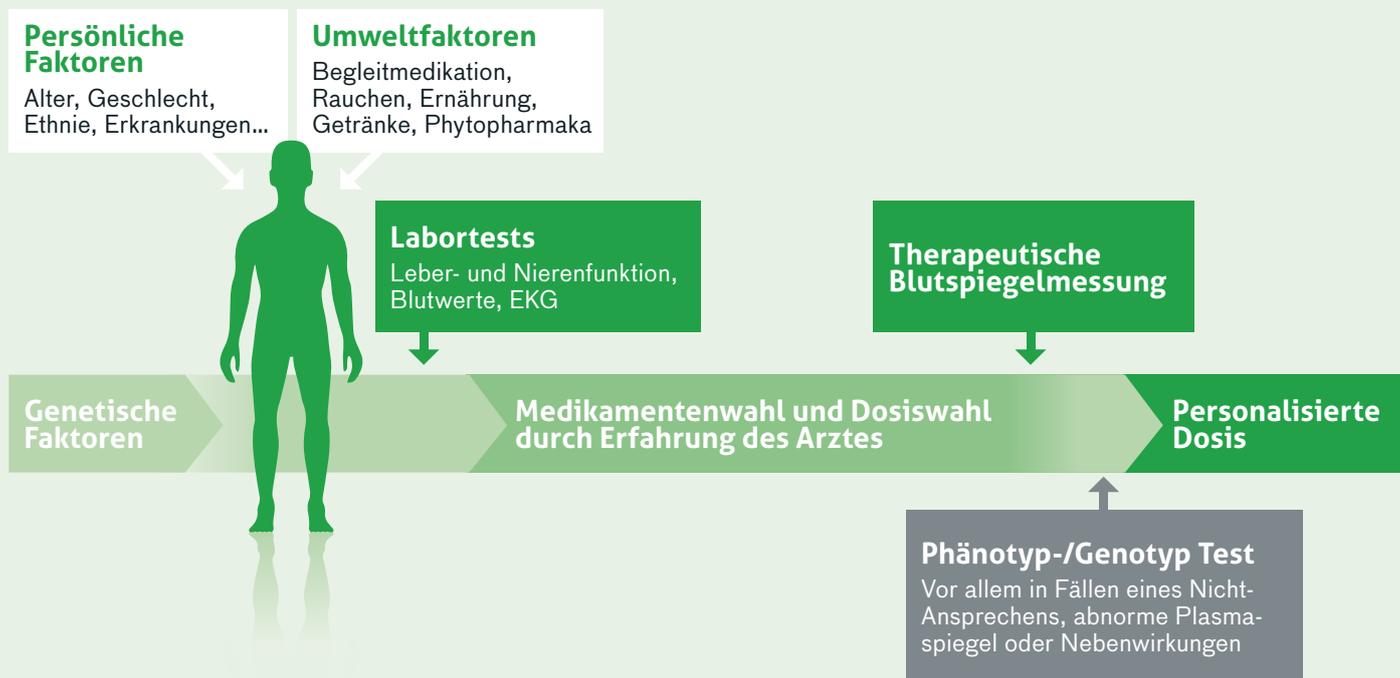


Abbildung 3:
B) Zukünftiges Paradigma – Frühe Genotypisierung

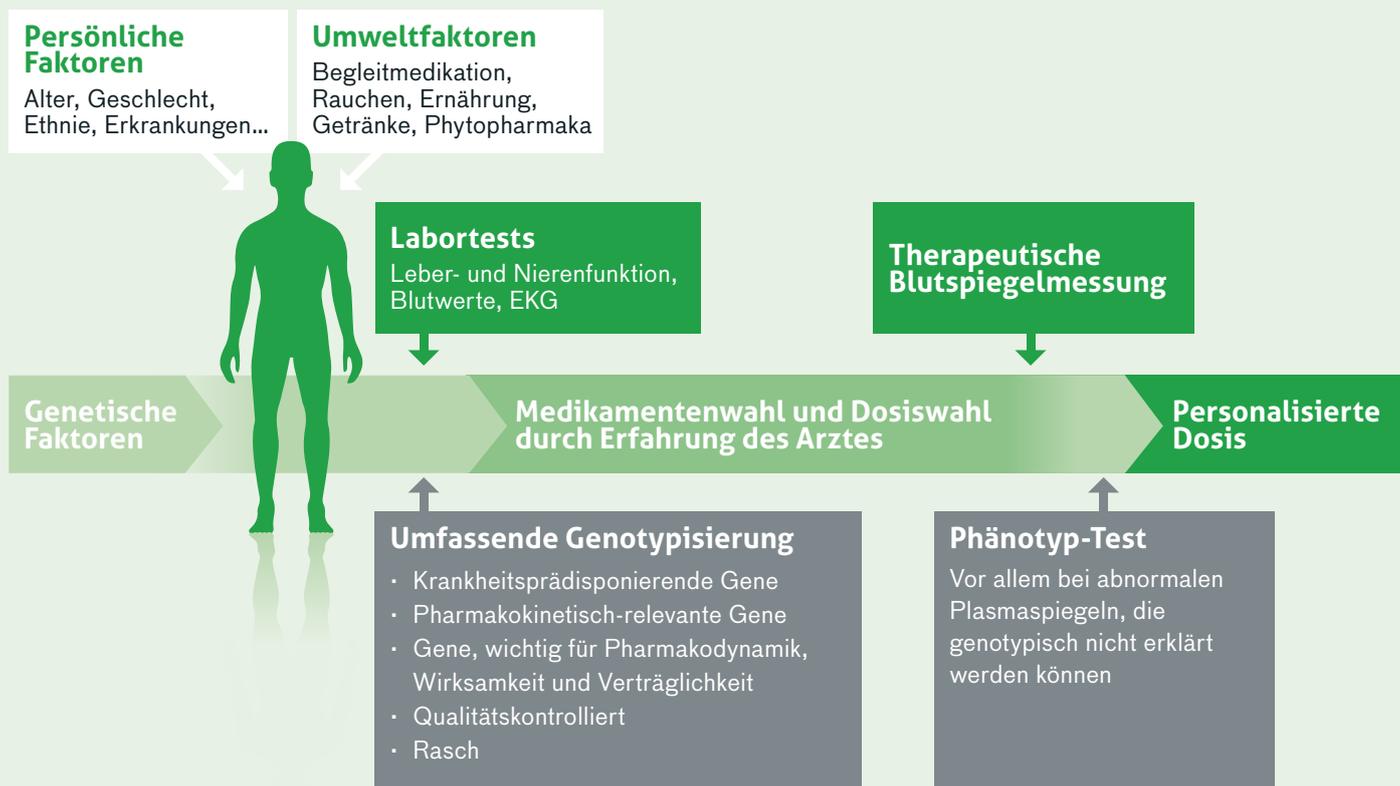




Tabelle 3: Medikamente und betroffene Genvarianten

Medikamentengruppe	Wirkstoff	Variante/n in Gen
Betablocker	Propranolol	CYP2D6/CYP2C19
	Carvedilol	CYP2D6
	Metoprolol	CYP2D6, ADRB1
ACE-Hemmer	Irbesartan	CYP2C9
Fettsenker (Statine)	Fluvastatin	CYP2C9
	Simvastatin	SLCO1B1
Blutverdünnungsmittel (Kumarinderivate)	Marcumar	CYP2C9
Schmerzmittel (Analgetika/Anästhetika)	Phenacetin	CYP1A2
	Paracetamol	
	Codein	CYP2D6
	Diclofenac,	CYP2C9, CYP2C8
	Ibuprofen	
	Fentanyl	CYP3A4, OPRM1
	Tramadol	CYP2D6
	Propofol	CYP2C9, CYP2B6, UGTs
Diazepam	CYP2C19	
Lidocain	CYP3A4, MC1R	
Antidiabetika	Glibenclamid	CYP2C9
	Tolbutamid	CYP2C9
	Troglitazon	CYP2C9
Diuretika	Toresemid	CYP2C9
Magensäureblocker (Protonenpumpenhemmer)	Omeprazol	CYP2C19
	Lansoprazol	CYP2C19

Angewandte pharmakogenetisch-basierte Empfehlungen

Der Ablauf einer pharmakogenetischen Untersuchung ist relativ unkompliziert (Abbildung 4). Entscheidend ist die Frage, welche Genotyp-basierten Dosierungsempfehlungen gegeben werden können. Dazu wurde ein kleines Brevier mit den wichtigsten Gen-Arzneimittelpaaren erstellt, einschliesslich der Dosierungsempfehlungen. Die klinische Relevanz sowie der Stand der Evidenz sind aufgelistet. Mehr Informationen finden sich auch auf der Homepage der «Pharmacogenomics Knowledge Database» (www.pharmgkb.org). Die im Brevier aufgeführten Empfehlungen basieren auf den Empfehlungen des Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortiums (CPIC) sowie der Dutch Working Group on Pharmacogenetics. Eine gute Einführung in die klinischen Guidelines findet sich in Swen JJ et al. Clin Pharmacol Ther 2011; 89: 662-673. Das Brevier kann beim Autor angefordert werden.

Der Autor ist Direktor des European Center of Pharmaceutical Medicine an der Universität Basel sowie Präsident des Verwaltungsrates der Helsana Gruppe. Seit Anfang 2014 führt er eine Sprechstunde für Personalisierte Medizin mit besonderer Berücksichtigung der Pharmakogenetik.

Abbildung 4: Ablauf der pharmakogenetischen Untersuchung

