

Personalisierte Pharmakotherapie

Evidenzbasierte Leitlinien und klinische Anwendung pharmakogenetischer Diagnostik

Pharmakogenetische Diagnostik in der Arzneitherapie

Die pharmakogenetische Diagnostik bietet die Möglichkeit, die Auswahl eines Medikamentes und dessen Dosierung an die individuellen Besonderheiten eines Patienten anzupassen [1]. Medizinisch bedeutsame individuelle Besonderheiten sind aus dem Bereich der Pharmakokinetik (Arzneimitteltransport und Arzneimittelmetabolismus) sehr gut bekannt; sie können z. B. bei gleicher Dosierung zu mehr als 5-fachen Unterschieden in der Exposition gegenüber einem Medikament führen [2]. Ebenso bedeutsame Unterschiede gibt es aber in den Zielstrukturen (Rezeptoren, Signalwege) von Arzneimitteln und im Bereich der Immunogenetik [3]. Letztere erklären bereits heute eine ganze Reihe schwerwiegender unerwünschter Reaktionen auf Medikamente [4].

Angeborene Varianten in all diesen Strukturen lassen sich prinzipiell heute innerhalb weniger Stunden mittels einer Genotypisierung aus einer Blutprobe oder – noch weniger invasiv – aus einem Abstrich der Mundschleimhaut ermitteln. Dennoch ist es nicht in jedem Falle sinnvoll, eine Genotypisierung vor oder begleitend zu einer Arzneitherapie durchzuführen, sondern nur bei Therapien mit Medikamenten, die eine enge

therapeutische Breite oder ein Risiko für schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen haben, und auch das nur dann, wenn genetische Faktoren wesentlich an der Variabilität der Pharmakokinetik und -dynamik beteiligt sind. Pharmakogenetik ist hier im breiteren Kontext einer individualisierten Therapie zu sehen, in der viele individuelle Besonderheiten beachtet werden, wie z. B. Alter, Körpergewicht, Geschlecht, Nierenfunktion, Begleitmedikationen und nicht zuletzt auch die Ansichten und Wünsche der Patienten. Nicht nur im Bereich der pharmakogenetischen Diagnostik, sondern auch in der Beachtung anderer individueller Besonderheiten gibt es in der klinischen Praxis Verbesserungsbedarf.

Die Ursachen für die geringe Verbreitung des Prinzips der *pharmakogenetischen Diagnostik* in der gegenwärtigen Medizin sind vielfältig. Zunächst sind die Zusammenhänge oft kompliziert, und das Wissen darüber ist in der Ärzteschaft nicht allgemein verfügbar. Aus diesem Grund illustrieren wir hier zumindest für einen Bereich, nämlich für den Bereich der relevanten pharmakogenetischen Polymorphismen des Arzneistoffmetabolismus, wie eine entsprechend individualisierte Therapie aussehen kann. Ein weiterer Grund für die geringe Verbreitung des Prinzips ist die Tatsache, dass genetische Varianten selten und daher nur

für einen kleinen Teil der Patienten von Bedeutung sind. Damit führen wir eine pharmakogenetische Diagnostik bei sehr vielen Patienten „umsonst“ durch, und das Prinzip zahlt sich nur in wenigen Prozent der Fälle aus. Da viele der relevanten pharmakogenetischen Polymorphismen selten sind, bedingt dies, dass randomisierte kontrollierte Studien zum Beleg des Wertes eines derartigen Vorgehens nur sehr schwer verwirklicht werden können. Das Fehlen solcher Studien wird von Kostenträgern gern kritisch im Zusammenhang mit der Kostenerstattung angemerkt. Allerdings fehlen kontrollierte Studien auch in fast allen anderen Bereichen, in denen die Arzneimitteltherapie an individuelle Besonderheiten angepasst wird oder zumindest entsprechend den Arzneimittel-Fachinformationen angepasst werden sollte.

Derzeit werden erst wenige molekulargenetische Tests insbesondere in der Diagnostik oder bei der Auswahl von Medikamenten, deren Wirkung an einen bestimmten Genotyp oder an ein bestimmtes Genexpressionsprofil geknüpft ist, eingesetzt (■ **Tab. 1**). Nur wenige dieser gut etablierten und quasi obligatorischen Tests sind im engeren Sinne pharmakogenetische Biomarker. Das gilt für den Test auf den Immunmarker HLA-B*5701 (Risiko schwerer Hypersensitivitätsreaktionen), den Test auf CCR5-

Tab. 1 Obligatorische molekulare Tests in der Arzneimitteltherapie

Wirkstoff/Handelsname	Gebiet	Obligatorische Diagnostik	Gen bzw. Protein
Untergruppe der Biomarker: Angeborene Variation			
Abacavir Ziagen®	Infektiologie (HIV-Infektion bzw. Aids)	Seit 2008; Medikamentenüberempfindlichkeit	HLA-B*5701
Ivacaftor	Stoffwechsel	Seit 2012; Wirksamkeit	CFTR (G551D)
Maraviroc Celsentri®	HIV/Aids	Seit 2007; Wirksamkeit	CCR5 (32 Delta)
Untergruppe der Biomarker: Erworbene Variation im Tumor(genom): Mutation			
Anastrozol Arimidex®	Onkologie (Brustkrebs)	Seit 1996, Wirksamkeit	ER
Arsentrioxid Tresenox®	Onkologie (akute Promyelozytenleukämie)	Seit 2002, Wirksamkeit	PML/RAR
Cetuximab Erbitux®	Onkologie (Darmkrebs)	Seit 2008, Wirksamkeit	KRAS
Dasatinib Sprycel®	Onkologie (chronisch myeloische Leukämie, CML)	Seit 2006, Wirksamkeit bzw. molekular definierte Pathologie	Philadelphia-Chromosom bzw. Bcr/Abi-Translokation
Erlotinib	Onkologie (Lungenkrebs)	Seit 2011; Wirksamkeit	EGFR
Exemestan Aromasin®	Onkologie (Brustkrebs)	Seit 1999; Wirksamkeit	ER und PgR
Fulvestrant Faslodex®	Onkologie (Brustkrebs)	Seit 2004; Wirksamkeit	ER
Gefitinib Iressa®	Onkologie (Lungenkrebs)	Seit 2009; Wirksamkeit	EGFR
Imatinib Glivec®	Onkologie (CML, akute lymphoblastische Leukämie, ALL)	Seit 2001, Wirksamkeit bzw. molekular definierte Pathologie	Ph-Chromosom
Lapatinib Tyverb®	Onkologie (Brustkrebs)	Seit 2008; Wirksamkeit	HER2/neu
Letrozol Femara®	Onkologie (Brustkrebs)	Seit 1997; Wirksamkeit	ER & PgR
Nilotinib Tasigna®	Onkologie/chronisch-myeloische Leukämie (CML)	Seit 2007, Wirksamkeit bzw. molekular definierte Pathologie	Philadelphia-Chromosom
Panitumumab Vectibix®	Onkologie, Darmkrebs	Seit 2007, Wirksamkeit	KRAS
Toremifen Fareston®	Onkologie, Brustkrebs	Seit 1996	ER
Trastuzumab Herceptin®	Onkologie, Brustkrebs, Magenkrebs	Seit 2000, Wirksamkeit	HER2/neu Überexpression
Vemurafenib Zelboraf®	Onkologie/Melanom	Seit 2012, Wirksamkeit	BRAF

Aids Acquired Immune Deficiency Syndrome, *ALL* akute lymphoblastische Leukämie, *BRAF* B-rapidly accelerated fibrosarcoma (eine Familie von Proteinkinasen), *CCR5* CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5 (Bezeichnung für Rezeptorprotein), *CFTR* Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator, *CML* chronisch myeloische Leukämie, *EGFR* epidermal growth factor receptor, *ER* Östrogenrezeptor, *G551D* Mutation im Gen des CFTR-Protein, *HLA-B*5701* human leucocyte antigen-B*5701, *HIV* human immunodeficiency virus infection, *HER2* human epidermal growth factor receptor 2, *KRAS* Kirsten Rat Sarcoma (Biomarker), *PgR* Progesteron receptor, *Ph-Chromosom* Philadelphia-Chromosom, *PML* Promyelozytenleukämie, *RAR* Retinoic Acid Receptor (Retinsäurerezeptor).

Expression (ohne CCR5-Expression ist ein HIV-Virustatikum wirkungslos) und einen Test auf eine bestimmte Mutation bei zystischer Fibrose. Alle weiteren obligatorischen Tests (■ **Tab. 1**) messen im Laufe des Lebens erworbene genomische Varianten (Mutationen) oder die Proteinexpression in Tumorzellen. Dabei ist die Therapie nur bei Vorliegen einer Tumor-genetischen Variation oder eines entsprechenden Expressionsmusters Erfolg versprechend. Teilweise werden derartige Testungen, wie z. B. der Test auf Expression des Östrogenrezeptors in Brustkrebszellen, schon seit Jahrzehnten eingesetzt. Insgesamt ist dieses Segment individualisierter Therapie gut etabliert und „evidence based“, d. h. durch Daten aus klinischer Forschung gut belegt. Nichtsdestotrotz gibt es auch hier Bedarf an Qualitätssicherung und klinischer Forschung, zumal insbeson-

dere bei Protein-Expressionsmarkern Cut-off-Werte definiert werden müssen, von deren Über- oder Unterschreiten die Therapie abhängig gemacht wird. Aber auch außerhalb akzeptierter Bereiche kann eine gewisse Aussicht auf Therapieerfolg bestehen. Ein großes Problem bei Tumor-Biomarkern ist zudem ihre räumliche und zeitliche Heterogenität, d. h., ein Biomarker, der in einem Tumor zu einer Zeit messbar ist, kann später bei weiterer Progression des Tumors nicht mehr messbar sein, und ein Marker, der bei primärer Biopsie gut messbar ist, kann sich im Verlauf der Erkrankung in seiner Expression verändern [5]. Dieses Problem existiert bei den angeborenen pharmakogenetischen Biomarkern in der Regel nicht, da sie entweder zu einem kompletten Fehlen der Genaktivität („Null-Allele“) oder zu einem Einfluss auf die Enzymaktivität bzw. -spezi-

fität führen, nicht aber zu unterschiedlicher Genexpression.

Neben diesen vorwiegend in der onkologischen Therapie eingesetzten obligatorischen Tests (in der Mehrzahl in Tumorzellen) gibt es eine Reihe von medikamentösen Therapien, die in ihrer Wirksamkeit oder Sicherheit maßgeblich von pharmakogenetischen Varianten beeinflusst werden. Für diese erscheinen daher pharmakogenetische Untersuchungen sinnvoll, die teilweise auch bereits erfolgreich durchgeführt oder empfohlen werden [1]. Die amerikanische Zulassungsbehörde FDA hat eine Methodik zur Ermittlung von Kriterien entwickelt, mit denen überprüft wird, ob ein genetischer Polymorphismus als valider Biomarker für eine Therapie angesehen werden kann [6]. Auf ihrer Website sind alle therapielevanten validen Biomarker gelistet, die in den US-amerikanischen

J.C. Stingl · J. Brockmüller

Personalisierte Pharmakotherapie. Evidenzbasierte Leitlinien und klinische Anwendung pharmakogenetischer Diagnostik**Zusammenfassung**

Eine konsequente Berücksichtigung individueller Faktoren in der praktischen Arzneimitteltherapie könnte helfen, diese sicherer und effizienter zu gestalten. In der Onkologie findet eine individuell zugeschnittene Arzneimitteltherapie durch Behandlungen, die eine Bestimmung molekularer Tumormarker voraussetzen, zunehmende Verbreitung. Die pharmakogenetische Diagnostik im engeren Sinne, also die molekulargenetische oder pharmakologische Messung individueller Besonderheiten bei der Medikamentenwirkung oder im Medikamentenstoffwechsel, wird aber bislang in der medizinischen Praxis wenig angewendet. Fehlende Daten, ein fehlendes Wissen um die Zusammenhänge, die begrenzte Verfügbarkeit entsprechender Labor diagnostik ebenso wie die Tatsache, dass nur ein kleiner Teil der Patienten von dieser neu-

en Diagnostik profitieren kann, gehören zu den Ursachen für die geringe Verbreitung der pharmakogenetischen Diagnostik. Dabei gibt es insbesondere im Bereich der Pharmakokinetik (also Absorption, Metabolismus und Elimination von Medikamenten) klare Konzepte für eine pharmakogenetisch optimierte Therapie. Diese Konzepte basieren auf dem Bioäquivalenzprinzip und sind auch Grundlage der individuellen Arzneitherapie in anderen Bereichen wie die Berücksichtigung von Leber- und Nierenerkrankungen und von Arzneimittelwechselwirkungen. Zunehmend wird auf die mögliche Bedeutung pharmakogenetischer Varianten in den Arzneimittelinformationen für Ärzte hingewiesen. Die von der FDA herausgegebenen Arzneimittelinformationen nennen pharmakogenetische Faktoren immerhin bei inzwischen mehr als

60 Medikamenten, meist jedoch, ohne konkrete Handlungsanweisungen für die Ärzte zu geben. Diese Lücke versuchen wir im Bereich der Pharmakokinetik zu schließen, aber auch internationale Konsortien, wie z. B. das Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium of the Pharmacogenomics Research Network (CPIC), haben sich zum Ziel gesetzt, Leitlinien für eine Dosis- oder Therapieanpassung basierend auf pharmakogenetischer Diagnostik herauszugeben, und dies auf Grundlage der jeweils besten verfügbaren Evidenz.

Schlüsselwörter

Pharmakogenetik · Dosisempfehlungen · Guidelines · CYP2D6 · CYP2C19 · CYP2C9

Personalised pharmacogenetics. Evidence-based guidelines and clinical application of pharmacogenetic diagnostics**Abstract**

The broad clinical application of pharmacogenetic diagnostics for individualised drug treatment is still limited. With the exception of oncological therapies where molecular tumour markers are frequently used to decide upon individual drug therapies, pharmacogenetic testing is not generally offered in clinical laboratory diagnostics, because the costs are not covered by general health insurance and it is not evident what consequences the results of a genotyping test may have for the individual drug treatment. Especially in the context of pharmacokinetics, bioequivalence-based concepts have been developed that allow the individual drug dosage or therapy to be adjusted to genetic polymorphisms in drug metabolism, drug transport that affect drug absorption, metabolism and elimi-

nation. Pharmacogenetic aspects are increasingly included in the product information (e.g., on its website the FDA lists more than 60 drug labels that include pharmacogenetic information). However, most pharmacogenetic information on drug labels does not give recommendations for clinical decisions to be made based on individual genotypes. This gap is currently being closed by the development of international consortia aiming to base clinical recommendations on the best available evidence by systematic review of the existing data. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium of the Pharmacogenomics Research Network (CPIC) is an international community-driven organisation that is developing peer-reviewed, freely available gene/drug guidelines that are

published in full at PharmGKB (<http://www.pharmgkb.org>). The aim of these guidelines is to give therapeutic recommendations such as dose adjustments or suggestions for the choice of an alternative drug in the case of specific genotypes (phenotypes) that predict slow metabolism or transport of drugs or safety risks or risks of therapeutic failure. These guidelines are not mandatory but serve to facilitate the translation of pharmacogenetic knowledge from bench to bedside.

Keywords

Pharmacogenetics · Dose recommendations · Guidelines · CYP2D6 · CYP2C19 · CYP2C9

Fachinformationen zu den einzelnen Wirkstoffen enthalten sind [7]. **Tab. 2** gibt hierzu einen Überblick und listet alle Varianten auf, für die zwar keine obliquatorische Testung vorgesehen ist, in der Fachinformation (product label) aber ein genetischer Biomarker erwähnt wird, der eine Therapieanpassung erfordern kann.

In allen in **Tab. 2** genannten Arzneimittel-Biomarker-Kombinationen und in

vielen weiteren Konstellationen kann ein pharmakogenetischer Test wichtig sein, um einem Therapieversagen vorzubeugen, schwere Nebenwirkungen zu vermeiden und die Arzneimitteldosierung individuell zu optimieren. Darüber hinaus können pharmakogenetische Biomarker dazu dienen, individuelle Prädispositionen für Unverträglichkeiten zu erkennen. So ist die Testung von bestimm-

ten HLA-Genvarianten zur Vermeidung schwerer Arzneimittelunverträglichkeiten sinnvoll; z. B. sind teils lebensbedrohliche Hypersensitivitätsreaktionen bekannt nach einer Behandlung mit Antiepileptika (wie Carbamazepin, Phenytoin oder Lamotrigin), mit Antiinfektiva (wie Sulfonamide, Flucloxacillin oder Abacavir), aber auch unter einigen Biologicals in der Krebstherapie. In einigen dieser

Tab. 2 Hinweise zur Berücksichtigung genetischer Variation: Empfehlungen aus den US-amerikanischen Arzneimittelinformationen (Drug label)

Wirkstoff/Handelsname	Krankheitsgebiet	Test im Tumor	Kontext	Gen
Aripiprazol	Psychiatrie	Nein	Metabolismus, Unterschied in der Exposition	CYP2D6
Atomoxetin	Kinder- und Jugendpsychiatrie	Nein	Metabolismus, Unterschied in der Exposition	CYP2D6
Atorvastatin	Innere Medizin	Nein	Bei genetisch bedingten familiären Erkrankungen indiziert	Familiäre Hypercholesterinämien (Genest)
Azathioprin	Rheumatologie	Nein	Metabolismus, Unterschied in der Exposition (UAW-Risiko)	TPMT
Boceprevir	Infektiologie	Nein	Target-Gen, Arzneimittelresponse	IL28B
Brentuximab Vedotin	Hämatologie	Ja	Target-Gen, Arzneimittelresponse	CD30
Busulfan	Hämatologie	Ja	Target-Gen, Arzneimittelresponse	Ph-Chromosom
Capecitabin	Onkologie	Nein	Metabolismus, Unterschied in der Exposition (UAW-Risiko)	DPD
Carbamazepin	Neurologie	Nein	UAW-Risiko	HLA-B*1502
Carisoprodol	Muskelrelaxanz	Nein	Metabolismus, Unterschied in der Exposition	CYP2C19
Carvedilol	Innere Medizin	Nein	Metabolismus, Unterschied in der Exposition	CYP2D6
Celecoxib	Analgesie	Nein	Metabolismus, Unterschied in der Exposition	CYP2C9
Cetuximab	Onkologie	Ja	Target-Gen, Arzneimittelresponse	EGFR
Cevimeline	Dermatologie und Zahnheilkunde	Nein	Metabolismus, Unterschied in der Exposition	CYP2D6
Amitriptilin (Kombinationspräparat mit Chlordiazepoxid)	Psychiatrie	Nein	Metabolismus, Unterschied in der Exposition	CYP2D6
Chloroquin	Infektiologie, Rheumatologie	Nein	UAW-Risiko	G6PD
Cisplatin	Onkologie	Nein	UAW-Risiko	TPMT
Citalopram	Psychiatrie	Nein	Metabolismus, Unterschied in der Exposition	CYP2C19
Clobazam	Neurologie	Nein	Metabolismus, Unterschied in der Exposition	CYP2C19
Clomipramin	Psychiatrie	Nein	Metabolismus, Unterschied in der Exposition	CYP2D6
Clopidogrel	Kardiologie	Nein	Metabolismus, Unterschied in der Exposition	CYP2C19
Clozapin	Psychiatrie	Nein	Metabolismus, geringer Unterschied in der Exposition	CYP2D6
Codein	Analgesie	Nein	Unterschied in der Aktivierung zu aktivem Metaboliten	CYP2D6
Crizotinib	Onkologie	Ja	Target-Gen, Arzneimittelresponse	ALK
Dapson	Infektiologie, Dermatologie	Nein	UAW-Risiko	G6PD
Denileukin Diftitox	Hämatologie	Ja	Target-Gen, Arzneimittelresponse	CD25
Desipramin	Psychiatrie	Nein	Metabolismus, Unterschied in der Exposition	CYP2D6
Dexlansoprazol	Gastroenterologie	Nein	Metabolismus, Unterschied in der Exposition	CYP2C19
Dextrometorphan und Quinidin	Neurologie	Nein	Metabolismus, Unterschied in der Exposition	CYP2D6
Diazepam	Psychiatrie	Nein	Metabolismus, möglicherweise Unterschied in der Exposition	CYP2C19
Doxepin	Psychiatrie	Nein	Metabolismus, Unterschied in der Exposition	CYP2D6
Drosipirenon und Ethinylestradiol	Gynäkologie	Nein	Metabolismus, möglicherweise Unterschied in der Exposition	CYP2C19
Eltrombopag (1)	Hämatologie	Nein	UAW-Risiko	Faktor-V-Leiden (FV)
Eltrombopag (2)	Hämatologie	Nein	UAW-Risiko	Antithrombin-III-Mangel (SERPINC1)
Esomeprazol	Gastroenterologie	Nein	Metabolismus, Unterschied in der Exposition	CYP2C19
Fluorouracil	Onkologie	Nein	Metabolismus, Unterschied in der Exposition (UAW-Risiko)	DPD
Fluoxetin	Psychiatrie	Nein	Metabolismus, Unterschied in der Exposition	CYP2D6

Tab. 2 Hinweise zur Berücksichtigung genetischer Variation: Empfehlungen aus den US-amerikanischen Arzneimittelinformationen (Drug label) (Fortsetzung)

Wirkstoff/Handelsname	Krankheitsgebiet	Test im Tumor	Kontext	Gen
Flurbiprofen	Rheumatologie	Nein	Metabolismus, Unterschied in der Exposition	CYP2C9
Fluvoxamin	Psychiatrie	Nein	Metabolismus, Unterschied in der Exposition	CYP2D6
Galantamin	Neurologie	Nein	Metabolismus, Unterschied in der Exposition	CYP2D6
Iloperidon	Psychiatrie	Nein	Metabolismus, Unterschied in der Exposition	CYP2D6
Imatinib	Onkologie, Hämatologie	Ja	Target-Gen, Response	C-Kit, PDGFR, FIP1L1-PDGFR α
Imipramin	Psychiatrie	Nein	Metabolismus, Unterschied in der Exposition	CYP2D6
Indacaterol	Pulmologie	Nein	Metabolismus, möglicherweise Unterschied in der Exposition	UGT1A1
Irinotecan	Onkologie	Nein	Unterschied in der Aktivierung zu aktivem Metaboliten	UGT1A1
Isosorbid und Hydralazin	Kardiologie	Nein	Metabolismus, Unterschied in der Exposition	NAT1; NAT2
Lansoprazol	Gastroenterologie	Nein	Metabolismus, Unterschied in der Exposition	CYP2C19
Lenalidomid	Onkologie	Nein	Target-Gen, Response	Chromosom 5q Abnormalität
Mercaptopurin	Onkologie	Nein	Metabolismus, Unterschied in der Exposition (UAW-Risiko)	TPMT
Metoprolol	Innere Medizin	Nein	Metabolismus, Unterschied in der Exposition	CYP2D6
Mycophenolsäure	Transplantationsmedizin (Immunsuppression)	Nein	UAW-Risiko	HGPRT
Nefazodon	Psychiatrie	Nein	Metabolismus, Unterschied in der Exposition	CYP2D6
Nilotinib	Hämatologie	Nein	Metabolismus, Unterschied in der Exposition (UAW-Risiko)	UGT1A1
Nortriptylin	Psychiatrie	Nein	Metabolismus, Unterschied in der Exposition	CYP2D6
Omeprazol	Gastroenterologie	Nein	Metabolismus, Unterschied in der Exposition	CYP2C19
Panitumumab	Onkologie	Ja	Target-Gen, Response	EGFR
Pantoprazol	Gastroenterologie	Nein	Metabolismus, Unterschied in der Exposition	CYP2C19
Paroxetin	Psychiatrie	Nein	Metabolismus, Unterschied in der Exposition	CYP2D6
Peginterferon alfa-2b	Innere Medizin	Nein	Target-Gen, Response	IL28B
Perphenazin	Psychiatrie	Nein	Metabolismus, Unterschied in der Exposition	CYP2D6
Pertuzumab	Onkologie	Ja	Target-Gen, Response	HER2/neu
Phenytoin	Neurologie	Nein	UAW-Risiko	HLA-B*1502
Pimozid	Psychiatrie	Nein	Metabolismus, Unterschied in der Exposition	CYP2D6
Prasugrel	Kardiologie	Nein	Metabolismus, möglicherweise Unterschied in der Exposition	CYP2C19
Propafenon	Kardiologie	Nein	Metabolismus, Unterschied in der Exposition	CYP2D6
Propranolol	Kardiologie	Nein	Metabolismus, Unterschied in der Exposition	CYP2D6
Protryptilin	Psychiatrie	Nein	Metabolismus, Unterschied in der Exposition	CYP2D6
Chinidin	Kardiologie	Nein	Metabolismus, Unterschied in der Exposition	CYP2D6
Rabeprazol	Gastroenterologie	Nein	Metabolismus, Unterschied in der Exposition	CYP2C19
Rasburicase	Onkologie	Nein	UAW-Risiko	G6PD
Rifampin, Isoniazid und Pyrazinamid	Infektiologie	Nein	Metabolismus, Unterschied in der Exposition	NAT1, NAT2
Risperidon	Psychiatrie	Nein	Metabolismus, Unterschied in der Exposition	CYP2D6
Natrium Phenylbutyrat	Gastroenterologie	Nein	UAW-Risiko	UCD (NAGS, CPS, ASS, OTC, ASL, ARG)
Natrium Phenylacetat und Natriumbenzoat	Gastroenterologie	Nein	UAW-Risiko	UCD (NAGS, CPS, ASS, OTC, ASL, ARG)
Tamoxifen (1)	Onkologie, Brustkrebs	Ja	Target-Gen, Response	ER
Tamoxifen (2)	Onkologie, Brustkrebs	Nein	UAW-Risiko	Faktor-V-Leiden (FV); Prothrombin Mutation (F2)
Telaprefir	Infektiologie	Nein	Target-Gen, Response	IL28B

Tab. 2 Hinweise zur Berücksichtigung genetischer Variation: Empfehlungen aus den US-amerikanischen Arzneimittelinformationen (Drug label) (Fortsetzung)

Wirkstoff/Handelsname	Krankheitsgebiet	Test im Tumor	Kontext	Gen
Terbinafin	Dermatologie, Innere Medizin	Nein	Metabolismus, Unterschied in der Exposition	CYP2D6
Tertabenazin	Neurologie	Nein	Metabolismus, Unterschied in der Exposition	CYP2D6
Thioguanin	Onkologie	Nein	UAW-Risiko	TPMT
Thioridazin	Psychiatrie	Nein	Metabolismus, Unterschied in der Exposition	CYP2D6
Tolterodin	Urologie	Nein	Metabolismus, Unterschied in der Exposition	CYP2D6
Tositumomab	Hämatologie	Ja	Target-Gen, Response	CD20-Antigen
Tramadol	Analgesie	Nein	Unterschied in der Aktivierung zu aktivem Metaboliten	CYP2D6
Tretinoin	Onkologie	Nein	Target-Gen, Response	PML/RAR
Trimipramin	Psychiatrie	Nein	Metabolismus, Unterschied in der Exposition	CYP2D6
Valproinsäure	Psychiatrie	Nein	UAW-Risiko	UCD (NAGS, CPS, ASS, OTC, ASL, ARG)
Venlafaxin	Psychiatrie	Nein	Metabolismus, Unterschied in der Exposition	CYP2D6
Voriconazol	Innere Medizin	Nein	Metabolismus, Unterschied in der Exposition	CYP2C19
Warfarin (1)	Innere Medizin	Nein	Metabolismus, Unterschied in der Exposition	CYP2C9
Warfarin (2)	Innere Medizin	Nein	Target-Gen, Response	VKORC1

Diese Angaben wurden aus FDA-Daten der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) leicht gekürzt übersetzt (Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labels; <http://www.fda.gov/drugs/scienceresearch/researchareas/pharmacogenetics/ucm083378.htm>). Es sind Empfehlungen der FDA, die in den Gebrauchsinformationen der angegebenen Medikamente zu finden sind. **ALK** Anaplastic lymphoma receptor tyrosine kinase, **ARG** Arginase, **ASL** Argininosuccinate lyase, **ASS** Argininosuccinate synthase, **CD20 Antigen** Cluster of differentiation 20 Antigen, **CD25** Cluster of differentiation 25, **CD30** Cluster of differentiation 30, **C-Kit** Stammzellfaktorrezeptor, **CML** chronisch myeloische Leukämie, **CPS** Carbamoyl phosphate synthetase, **CYP2C19** cytochrome P450 gene 2C19, **CYP2C9** cytochrome P450 gene 2C9, **CYP2D6** cytochrome P450 gene 2D6, **DPD** Dihydropyrimidin-Dehydrogenase, **EGFR** epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor, **ER** Östrogenrezeptor, **FIP1L1-PDGFR α** FIP 1 like 1-platelet-derived growth factor receptor, **FV** Faktor-V-Leiden, **G6PD** Glucose-6-Phosphate dehydrogenase, **HER2** human epidermal growth factor receptor 2, **HGPRT** hypoxanthine-guanine phosphoribosyl-transferase, **HLA-B*1502** human leucocyte antigen-B*1502, **IL28B** Interleukin 28B, **NAGS** N-acetylglutamate synthase, **NAT1** N-acetyltransferase 1, **NAT2** N-acetyltransferase 2, **NSCLC** Non-small-cell lung carcinoma, **OTC** ornithine transcarbamylase deficiency, **PDGFR** Platelet-derived growth factor receptor, **Ph-Chromosom** Philadelphia-Chromosom, **PML** Promyelozytenleukämie, **RAR** Retinoic Acid Receptor (Retinsäurerezeptor), **sALCL** systemisch anaplastisches großzelliges Lymphom, **SERPINC1** Serpin Peptidase inhibitor, clade C (antithrombin), member 1, **TPMT** Thiopurinmethyltransferase, **UAW** unerwünschte Arzneimittelwirkung, **UCD** Urea cycle disorders, **UGT1A1** UDP (uridine diphosphate)-glucuronosyltransferase – Enzym des UGT1A1, **VKORC1** Vitamin K epoxide reductase complex subunit 1.

Fälle können Personen mit hohem Risiko durch Genotypisierung von Leukozytenantigenen recht zuverlässig erkannt werden [8, 9]. Im Falle von Abacavir ist eine Behandlung ohne vorherige Testung medizinisch vielleicht kaum noch zu verantworten, jedoch lässt sich in vielen Fällen ein Test dadurch umgehen, dass auf andere Medikamente zurückgegriffen wird. Auch ist das Risiko für einen erheblichen Leberschaden unter dem Antibiotikum Flucloxacillin bei Trägern bestimmter HLA-Genvarianten – im Vergleich zu den Nichtträgern – um fast das 100-Fache erhöht. Es ist eine ethisch und rechtlich interessante Frage, ob man dies in der gegenwärtigen Arzneitherapie tatsächlich unberücksichtigt lassen darf. Diese wurde von den Autoren, die diesen Zusammenhang identifiziert haben, unter Verweis darauf formuliert, dass nur einer von 500 bis 1000 Menschen, die die Risikovariante tragen, unter der Medikation tat-

sächlich einen Leberschaden davonträgt [10]. Es bleibt aber natürlich die Frage offen, wo hier die Trenngrenzen sind – wir tragen alle beim Autofahren Sicherheitsgurte, obwohl letztlich nur wenige einmal im Leben wirklich davon profitieren.

Die Testung auf Polymorphismen in Enzymen und Transportproteinen, die für die Pharmakokinetik (Absorption, Verteilung, Metabolismus und Elimination) von Medikamenten verantwortlich sind, kann heute für viele Medikamente empfohlen werden. Dies gilt insbesondere für Arzneistoff-metabolisierende Enzyme wie das Cytochrom-P450 2D6, 2C9, oder 2C19 oder für sog. Phase-II-Enzyme wie die Thiopurin-S-methyltransferase oder UGT1A1, die auf erblicher Basis eine ganz erhebliche Variation von einer komplett fehlenden bis hin zu einer sehr hoher Aktivität zeigen.

Dabei ist die Anwendung der pharmakogenetischen Diagnostik für prak-

tizierende Ärzte nicht einfach, denn es gilt, für jedes Medikament unterschiedliche Faktoren zu beachten. Ein vielfältiges Missverständnis ist, dass es per se *den* sehr langsamen oder *den* ultraschnellen Metabolisierer gibt. Es gibt jedoch nur *den* langsamen oder *den* ultraschnellen Metabolisierer für jeweils spezifische Medikamente. Und auch die Bedeutung von langsam oder ultraschnell kann sehr variieren: Die meisten Medikamente werden über die Enzyme inaktiviert bzw. die Elimination wird über die Enzyme beschleunigt; in diesem Fall zeigen Medikamente also bei den langsamen Metabolisierern mehr Wirkung und mehr Überdosierungsnebenwirkungen [11]. Es gibt aber auch andere – und gar nicht wenige – Medikamente, die über Enzyme bioaktiviert werden; dann haben also Medikamente bei den langsamen Metabolisierern unzureichende Wirkungen [11]. Und die Sache kann durch die jeweilige

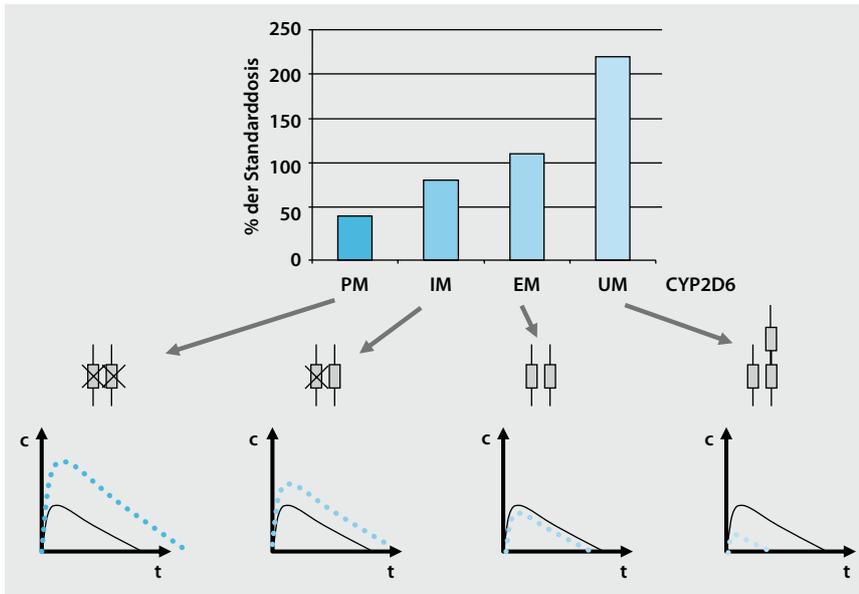


Abb. 1 ▲ Es werden Charakteristika von 4 Patienten mit unterschiedlichem CYP2D6-Phänotyp [PM defizienter Metabolisierer (poor metabolizer); IM intermediärer Metabolisierer (heterozygot), EM Schnell-Metabolisierer (extensive metabolizer) UM Ultraschnell-Metabolisierer] und schematisch der zugrunde liegende Genotyp gezeigt. Eine identische Dosierung für alle 4 Patienten würde zu sehr unterschiedlichen Konzentrations-Zeit-Kurven (gepunktete Linien) und damit zu sehr unterschiedlichen Wirkungen (keine Wirkung bei UM, Gefahr von starken und lange andauernden Nebenwirkungen bei PM) führen. Erst die an den CYP2D6-Genotyp adaptierte Dosierung, die durch Änderung der Einzeldosis und des Dosierungsintervalls erreicht werden kann (die Säulen zeigen die prozentuale Dosisanpassung für den jeweiligen Genotyp), führt zu den für alle Patienten angestrebten vergleichbaren Konzentrationsverläufen (durchgezogene Linien). (Aus: Habilitationsschrift Kirchheiner, Charité Universitätsmedizin Berlin 2004)

Begleitmedikation der Patienten nochmals komplizierter werden. So kann es beispielsweise sein, dass ein ultraschneller Metabolisierer für Substrate des Enzyms CYP2D6 aufgrund einer inhibitorisch wirkenden Komedikation keine erhöhte Enzymaktivität mehr besitzt, sodass er bei einer Dosiserhöhung, die aufgrund seines Genotyps sinnvoll erscheinen würde, tatsächlich überdosiert wäre [12].

Andere Genvarianten in weiteren Enzymen des Arzneistoffmetabolismus können für toxische Reaktionen verantwortlich sein. Das wohl bekannteste Beispiel ist der Mangel an Glukose-6-Phosphatdehydrogenase. Personen mit einem Mangel an diesem Enzym zeigen in den roten Blutzellen einen verminderten Gehalt an reduziertem Glutathion und leiden nach einer Behandlung mit vielen Medikamenten vermehrt unter Hämolyse [13]. Auch viele weitere Polymorphismen im Phase-II-Arzneimittelmetabolismus prädisponieren für toxische Medikamentenwirkungen, so erhöht z. B. der

Mangel an N-Azetyltransferase Typ II die toxische Wirkung von Isoniazid [14].

Ob und in welchem Maße eine pharmakogenetische Diagnostik in der praktischen Medizin Anwendung finden wird, hängt davon ab, inwieweit das Ergebnis einer Genotypisierung die Arzneitherapie konkret verbessern kann. Entsprechend dem heute in den meisten Ländern weitgehend akzeptierten Konzept der „evidence based medicine“ hängt dies insbesondere davon ab, ob geeignete Studien zeigen, dass dieses Vorgehen Wirksamkeit oder Sicherheit von Arzneimitteln bei diesen Patientengruppen tatsächlich verbessert, wenn sie Träger bestimmter Genotypen sind. Andererseits wird man den Beleg für den Wert dieses Vorgehens – genau wie in fast allen anderen Bereichen individuell abgestimmter Therapien (Tab. 4) – nicht in Form der gelegentlich allgemein erwarteten kontrollierten Studien erbringen können. Viele genetische Varianten sind relativ selten, sodass sich derartige Studien für die Vielzahl der bekannten Genvarianten mit Be-

zug auf die große Zahl von Medikamenten kaum realisieren lassen. Selbst wenn man die Studien mit realisierbaren Fallzahlen durchführt, dürften sie eine zu geringe statistische Power haben [11]. Damit soll keine Abkehr vom Prinzip der „evidence based medicine“ proklamiert werden. Jedoch ist seit Langem bekannt, dass Ergebnisse aus kontrollierten klinischen Arzneimittelstudien oft nur auf einen recht kleinen Teil der betroffenen Personen direkt angewandt werden können. Häufig schließen bestehende Besonderheiten mit Blick auf das Alter, die Leber-, Nieren- und Herzfunktion oder auch auf die individuellen Wünsche eine simple Übertragung der Vorgehensweise aus kontrollierten klinischen Arzneimittelstudien auf den einzelnen Patienten aus.

Eine wesentliche Voraussetzung für die praktische Anwendung der Pharmakogenetik ist, dass klare Regeln in der Gestalt von Guidelines entwickelt werden, die aufzeigen, welche therapeutischen Konsequenzen sich aus bestimmten Diagnosen (Genotypen oder Expressionsprofilen) ergeben. Eine Diagnostik, die nicht zu Therapieentscheidungen beiträgt, ist in der praktischen Medizin wertlos und könnte allenfalls wissenschaftlich interessant sein. Das Fehlen klarer Konzepte über die therapeutischen Konsequenzen, die sich aus den Ergebnissen der pharmakogenetischen Diagnostik ergeben, wird als weiterer Grund für ihre bislang geringe Verbreitung in der Medizin gesehen [15]. Pharmakogenetisch basierte Therapieempfehlungen können in Form einfacher Regeln für die Auswahl und Dosierung vorgegebener Medikamente formuliert werden. Die Grundlagen für diese Empfehlungen sollen im Folgenden veranschaulicht werden.

Implementierung pharmakogenetischer Therapieempfehlungen: Dosisanpassungen und Therapiealternativen

Für alle pharmakogenetischen Biomarker mit Bedeutung für die Pharmakokinetik bieten sich nach dem Bioäquivalenzprinzip abgeleitete Dosisempfehlungen an, um die erblich bedingten interindividuellen Unterschiede in Blutspie-

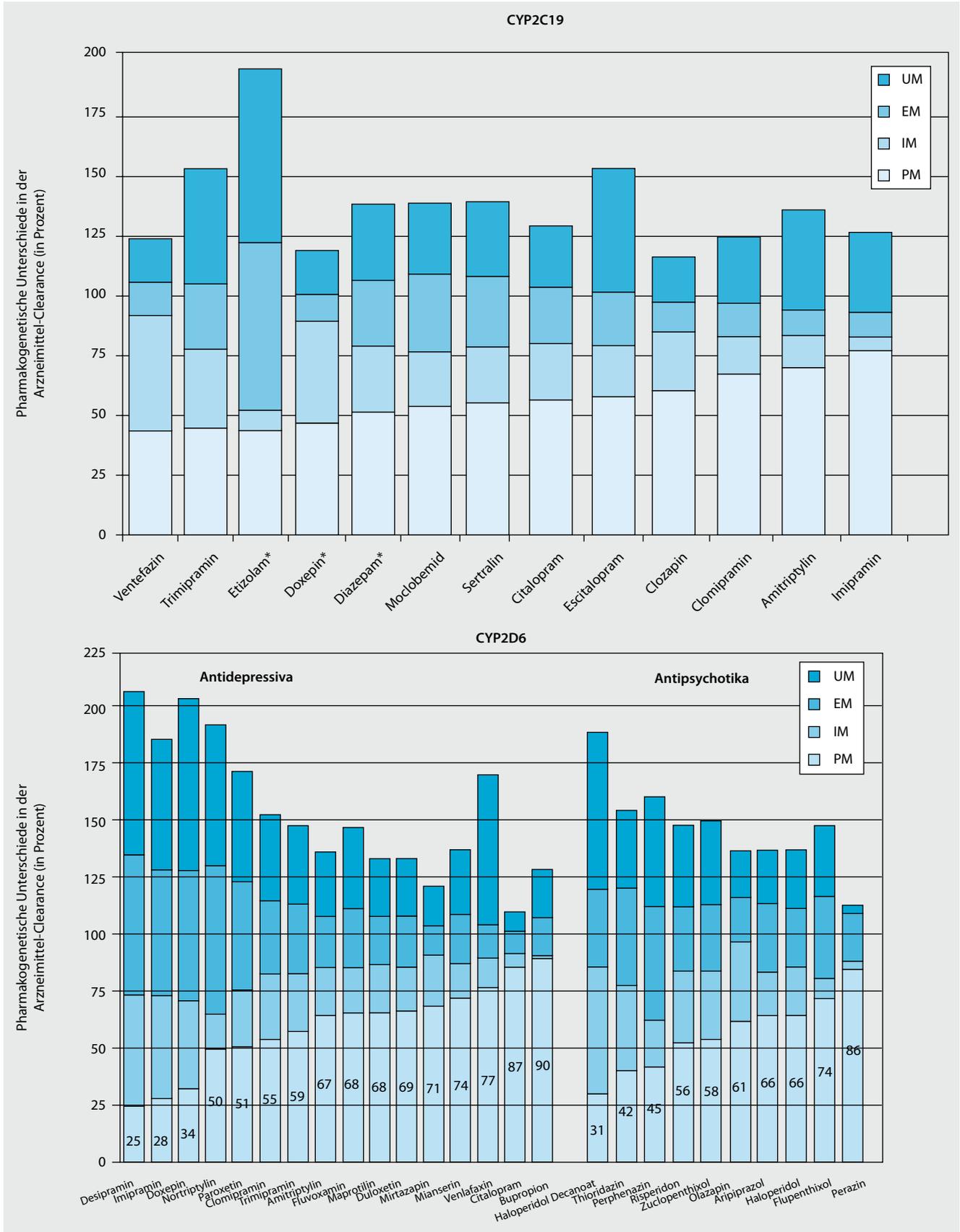


Abb. 2 ▲ Unterschiede im Metabolismus von Antidepressiva und Antipsychotika in Abhängigkeit vom Polymorphismus des Leberenzym CYP2D6, ausgedrückt als Prozent Unterschiede in der Arzneimittelclearance. (Mod. nach [2])

Tab. 3 Therapieempfehlungen des Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium of the Pharmacogenomics Research Network, CPIC

Gen	Medikamentengruppe	Interaktion	Empfehlung	Referenz
TPMT – Thiopurin	Zytostatika und Immunsuppressiva	Katalysiert die Inaktivierung von Thiopurinen	Dosisanpassung	[21]
CYP2C19 – Clopidogrel	Thrombozytenaggregationshemmer aus der Gruppe der P2Y12-Antagonisten	Abbau zu aktiven Metaboliten	Alternativtherapie	[32]
CYP2C9, VKORC1 – Warfarin	Antikoagulanzen (Anti-thrombotika, Vitamin-K-Antagonist)	Hemmung der Vitamin-K-Epoxid-Reduktase	Dosisanpassung	[33]
CYP2D6 – Codein	Opioide, Antitussiva	Abbau zu aktiven Metaboliten	Alternativtherapie	[34]
HLA-B – Abacavir	Virostatika, nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren	Kompetitive Hemmung der Reverse-Transkriptase	Alternativtherapie	[35]
SLCO1B1 – Simvastatin	Statine	HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor	Dosisanpassung	[36]
HLA-B – Allopurinol	Urikostatika	Xanthinoxidase-Inhibitor	Alternativtherapie	[37]
CYP2D6, CYPsC19 – TCAs	Trizyklische Antidepressiva	Abbau zu aktiven Metaboliten	Dosisanpassung/Alternativtherapie	[38]

Tabelle nach Daten des Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium of the Pharmacogenomics Research Network, CPIC (<http://www.pharmgkb.org/page/cpic-GeneDrugPairs>).

CYP2C19 Cytochrom-P450-Gen 2C19, *CYP2C9* Cytochrom-P450-Gen 2C9, *CYP2D6* Cytochrom-P450-Gen 2D6, *HLA-B* Human Leucocytin Antigen-B, *P2Y12 Antagonisten* Purinergischer Rezeptor P2Y, G-protein gekoppelt, 12 – Antagonist (Wirkstoff aus der Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer), *SLCO1B1* Solute carrier organic anion transporter 1B1, *TCAs* Tricyclische Antidepressiva (trizyklische Antidepressiva), *TPMT* Thiopurinmethyltransferase, *VKORC1* Vitamin K epoxide reductase complex subunit 1.

geln, Flächen unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) oder der Clearance zu kompensieren. In **Abb. 1** ist dieses Prinzip am Beispiel der therapeutischen Auswertungen des Cytochrom-P450-2D6-Polymorphismus verdeutlicht. Bei gleicher Dosierung unterscheiden sich die Plasmakonzentrations-Zeitverläufe eines CYP2D6-Substrates bei Individuen mit genetisch bedingten Unterschieden oft um ein Vielfaches (in **Abb. 1** in gestrichelten Linien dargestellt). Will man nun möglichst äquivalente Wirkungen bei den Personen erreichen, müssen individuelle Dosierungen gewählt werden: Der langsame Metabolisierer („poor metabolizer“, PM) erhält in dem Beispiel, das wir in **Abb. 1** illustrieren, weniger als 50% der durchschnittlichen Dosis, der ultraschnelle Metabolisierer (UM) erhält in diesem Beispiel das Doppelte der durchschnittlichen Dosis.

Das Ausmaß der Dosisanpassung hängt von den empirisch gefundenen Genotyp-bedingten Unterschieden in der Pharmakokinetik ab. Diese Unterschiede sind in der Regel erheblich, wenn die Elimination nur von einem erblich extrem variablen Enzym wie z. B. dem CYP2D6 abhängt ist (monogener Erbgang), und

sind geringer, wenn viele Faktoren an der Absorption, Verteilung, dem Metabolismus und der Elimination (ADME) beteiligt sind. Klinisch relevante Unterschiede in der Größenordnung von mehr als 50% können in der Regel über Dosierungsanpassungen wie „eine halbe Tablette mehr oder weniger“ berücksichtigt werden, wobei im Falle von Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite oder linearer Dosis-Wirkungs-Beziehung unter Umständen auch schon geringere pharmakokinetische Unterschiede klinisch bedeutsam sind [16].

Dosisanpassungen können aus den Unterschieden in der Clearance der Arzneistoffe abgebildet werden, die aus Studien zu entnehmen sind, die Plasmaspiegel, Clearance oder Fläche unter der Konzentrationszeitkurve (AUC) für die einzelnen Gruppen der Genotypen angeben. Die in der pharmakogenetischen Forschung oft verwendeten Metabolisierungsquotienten sind für eine direkte Ableitung einer Dosisanpassung ungeeignet, da sie in keinem linearen Zusammenhang mit der individuellen Exposition stehen. Die Tatsache, dass für eine individualisierte Medizin Metabolisierungsquotienten ungeeignet sind, wird auch dadurch

anschaulich, dass sich typische Metabolisierungsquotienten zwischen Menschen um das mehr als 1000-Fache unterscheiden können, während sich typischerweise Dosisanpassungen auch bei monogenen Erbgängen mit großer funktioneller Bedeutung nur bei Faktoren zwischen 1,5 und 5 bewegen (**Abb. 2**). Auch Halbwertszeiten sind in diesem Zusammenhang schlechter geeignet, zumal Halbwertszeiten von Medikamenten ohnehin oft schlecht definierbar sind, sobald wir es mit komplexeren Zwei- oder Mehrkompartmentsituationen zu tun haben. Unterschiede in der Clearance von Arzneimitteln können hierbei durchaus um das 5-Fache zwischen Trägern bestimmter Genotypen variieren (**Abb. 2**), was leicht erkennen lässt, dass die Gabe ein und derselben Dosis für alle Patienten in solch einem Fall durchaus gefährlich sein kann. Nur bei wenigen Medikamenten wird man wohl behaupten, dass sorglos auch das 5-Fache der üblichen Dosis verabreicht werden könnte. Ohne eine pharmakogenetische Diagnostik sind aber einige Patienten gegenüber den z. B. in **Abb. 2** gezeigten Medikamenten täglich unbeabsichtigt erheblich erhöht exponiert.

Tab. 4 Parameter für eine individualisierte Medizin und evidenzbasierte Grundlagen		
Faktor	Anwendungsweise	Evidenz aus
Körpergewicht	Dosierung im einfachsten Fall proportional zum Körpergewicht	Physiologische Prinzipien, Pharmakokinetikdaten; Übernahme der Dosierungen aus Phase-III-Studien in die Therapieempfehlungen
Körperoberfläche	Üblich als Maß für Dosierung in der Dosierung von Zytostatika	Physiologische Überlegungen (allometrisches Prinzip); für viele Medikamente sehr schlechte Evidenz
Geschlecht	Geschlechtsspezifische Dosierung und Kontraindikationen	Pharmakokinetikdaten, Daten zu geschlechtsspezifischen Unterschieden in Wirksamkeit und Nebenwirkungen
Alter: Kindesalter	Pädiatrische Dosierungstabellen	Expertenwissen, ab ca. 12 Monate Berechnungen nach Körperoberfläche; nur für wenige Medikamente gute Pharmakokinetikdaten oder empirische Studien
Alter: Hohes Lebensalter	Für viele Medikamente Kontraindikation in hohem Lebensalter. Für viele weitere Medikamente zumindest initial erheblich reduzierte Dosierung in hohem Lebensalter	Expertenwissen; nur für wenige Medikamente gute Pharmakokinetikdaten oder empirische Studien
Nierenfunktion	Über die Niere eliminierte Medikamente werden basierend auf Nierenfunktionswerten niedriger dosiert oder bei eingeschränkter Nierenfunktion nicht gegeben	Pharmakokinetikstudien an Patienten mit normaler, leicht eingeschränkter und schwer eingeschränkter Nierenfunktion, in der Regel nicht in randomisierten Studien überprüft
Leberfunktion	Über die Leber eliminierte Medikamente werden basierend auf Leberfunktionswerten niedriger dosiert oder bei eingeschränkter Leberfunktion nicht gegeben	Pharmakokinetikstudien an Patienten mit normaler, leicht eingeschränkter und schwer eingeschränkter Leberfunktion, in der Regel nicht in randomisierten Studien überprüft
Arzneimittelwechselwirkungen	Vermeidung gesteigerter Toxizität oder Unwirksamkeit bei ungünstigen Medikamentenkombinationen	Labordaten, Einzelfallberichte zu Komplikationen, Pharmakokinetikstudien
Herzfunktion: z. B. QT-Zeit	Keine QT-Zeit-verlängernden Medikamente bei bereits verlängerter QT-Zeit	Rationale Überlegungen zum Schutz der Patienten, in der Regel (natürlich) nicht in randomisierten Studien überprüft
Anwendungsbeschränkungen (Kontraindikationen)	Für die meisten Medikamente gibt es (über die hier genannten Punkte hinaus) eine Vielzahl von individuellen Faktoren, bei denen das Medikament nicht gegeben werden soll	Rationale Überlegungen zum Schutz der Patienten, Notwendigkeit der Kontraindikation in der Regel (natürlich) nicht in randomisierten Studien überprüft
Schwangerschaft	Diverse Regelwerke und Guidelines zur Minimierung des Risikos embryo- bzw. fetotoxischer Risiken	Untersuchungen an Zellkultur und Tierversuch, Passage über die Plazentaschranke, Sammlung von humanen Einzelfallbeobachtungsdaten
Stillzeit	Sofern Verträglichkeit nicht empirisch gut belegt ist, keine Medikamente mit möglichen Risiken für das gestillte Kind	Tierversuche, Surrogatmarker wie Medikamentenkonzentration in der Milch
Pharmakogenetik: Varianten in der Elimination (Inaktivierung) von Medikamenten	Prinzip in diesem Artikel ausführlich illustriert	Rationale Überlegungen zum Schutz des Patienten. Fallberichte und Beobachtungsstudien, basierend auf Daten von pharmakokinetischen Untersuchungen
Pharmakogenetik: Varianten in der Bioaktivierung von Medikamenten	Bei völligem Fehlen der Bioaktivierung in der Regel alternative Medikation. Bei ultraaktiver Bioaktivierung Dosisreduktion oder ebenfalls andere Medikamente ratsam	Rationale pharmakologische Überlegungen, Fallberichte und Beobachtungsstudien, basierend auf Daten von pharmakokinetischen Untersuchungen
Pharmakogenetik: Varianten mit Risiko für Hypersensitivitätsreaktionen	Keine Exposition von Risikogruppen mit dem Medikament	Rationale Überlegungen zum Schutz des Patienten. Bei seltenen Konstellationen teils in Abwägung von Kosten und Nutzen, Beobachtungsstudien (Fall-Kontroll-Studien), einzelne prospektiv kontrollierte Studien
Pharmakogenetik: Varianten in den Zielstrukturen der Medikamente	Keine Behandlung bei hohem Risiko für fehlendes Therapieansprechen oder besondere Nebenwirkungen	Forschung noch am Anfang, einzelne Beispiele in Tab. 1 und 2 genannt

Die systematische Auswertung der Literatur zu Genotyp-basierten Unterschieden in der Arzneimittelclearance wurde bereits in der Vergangenheit für pharmakogenetische Dosisempfehlungen genutzt [1, 2, 17, 18]. In **Abb. 2** ist eine aktuelle Analyse der vorhandenen Daten zu CYP2D6- und CYP2C19-vermittelten Unterschieden in der Clearance von Antidepressiva und Antipsychotika dargestellt [2]. Unterschiede in pharmakokinetischen Parametern, die in einzelnen Studien untersucht wurden, sind hier als prozentuale Unterschiede in der Dosierung dieser Medikamente dargestellt. Dabei wurde die vom Hersteller empfohlene Dosis als mittlere Dosis über die Gesamtbevölkerung zugrunde gelegt, und die Anpassungen jeweils für die charakteristischen Geschwindigkeiten im Arzneimittelstoffwechsel, nämlich *langsam* bzw. *defizient*, *intermediär*, *schnell* oder *ultraschnell* als Prozent der mittleren Dosierung ausgedrückt. Wir illustrieren dies hier nur für 2 der Enzyme, für die langsam tatsächlich ein komplettes Fehlen jeder Enzymaktivität bedeutet bzw. ultraschnell eine erheblich gegenüber der Normalkonstellation gesteigerte Aktivität. Bei einem anderen, ebenfalls genetisch polymorphen Enzym, CYP2C9, gibt es keine komplette Defizienz und auch keinen ultraschnellen Metabolisierertyp, aber auch dort gibt es 4- bis 5-fache Unterschiede in der Exposition gegenüber vielen wichtigen Medikamenten bei gleicher Dosierung [19].

Evidenzbasierte Guidelines zu pharmakogenetischen Therapieempfehlungen

Angesichts der in **Abb. 2** illustrierten sehr erheblichen Unterschiede in der individuellen Exposition der Organe gegenüber Arzneimitteln erscheint zum Schutz des Patienten eine Dosisanpassung nach einer pharmakogenetischer Diagnostik ein wichtiger Weg zu mehr Therapiesicherheit. Die Darstellung in **Abb. 2** zeigt, dass Organe wie das Herz, das Hirn, die Leber und die Nieren bei gleicher Dosierung je nach genetischem Hintergrund einer Person bis zum 5-Fachen gegenüber einem Medikamentwirkstoff exponiert sind.

Dennoch ist vielfach trotz des klaren Zusammenhangs zwischen dem Genotyp und der Plasmakonzentration des Wirkstoffes der prädiktive Wert einer Genotypisierung mit Blick auf das Therapieansprechen und/oder auf unerwünschte Nebenwirkungen nur schwach ausgeprägt [20]. Daraus ergibt sich, dass nicht jeder Einzelfall eines Versuches Genotyp-basierter Therapieoptimierung mit einem sichtbaren Erfolg einhergeht oder das individuelle therapeutische Problem überzeugend erklärt. Jedoch sollte uns dies nicht davon abhalten, die Genotypisierung als Instrument für Therapieverbesserungen zu nutzen, da auch kleine Verbesserungen für manche Patienten einen wesentlichen Gewinn darstellen können und in vielen aktuell noch unbefriedigend gelösten Bereichen der Medizin ein therapeutischer Fortschritt ja nicht mehr ist als eine Summe vieler kleiner Verbesserungen.

Das von uns dargestellte Prinzip der Dosisanpassung basierend auf Blutspiegeläquivalenz (**Abb. 1**) ist jedoch für viele Medikamente mit aktiven Metaboliten nicht anwendbar. Vor dem Hintergrund der erheblichen Unklarheiten über das „Wann und Wie“ einer pharmakogenetischen Dosisanpassung wurde eine Reihe internationaler Initiativen mit dem Ziel ins Leben gerufen, die beste gegenwärtig verfügbare Evidenz zum „Wann und Wie“ einer pharmakogenetischen Arzneimitteldosierung zu erarbeiten, so unter anderem das Pharmacogenomics Research Network, eine Initiative zur Formulierung evidenzbasierter Guidelines für die Anwendung genetischer Tests im Rahmen bestimmter Arzneimitteltherapien [15]. Dieses Konsortium zur klinischen Implementierung von Pharmakogenomik (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium of the Pharmacogenomics Research Network, CPIC) besteht aus internationalen Experten aus den Bereichen Pharmakogenomik, klinische Pharmakologie, Pharmazie und klinische Chemie und hat sich zum Ziel gesetzt, für Gen-Medikamenten-Paare, bei denen ein erheblicher Einfluss der genetischen Polymorphismen auf die Therapie besteht, eine Evidenzbewertung der Literatur vorzunehmen und Therapieempfehlungen für

spezifische Medikamente und Genotypen herauszugeben [15]. Hierbei steht weniger die Frage im Vordergrund, bei welcher Gelegenheit eine pharmakogenetische Testung stattfinden und wie und wo sie durchgeführt werden sollte, als vielmehr die Frage, wie ein bestimmtes pharmakogenetisches Testergebnis in der Behandlung genutzt werden kann.

Es wurden zunächst Prioritäten für die Gene/Medikamente festgelegt, für die systematische Analysen und Bewertungen der Literatur mit dem Ziel vorgenommen werden sollten, Therapieanpassungen zu formulieren. Die erste auf diese Weise erstellte Guideline betraf die Thiopurinmethyltransferase (TPMT) und die Medikamente Azathioprin und 5-Mercaptopurin [21, 22]. Sie enthält eine systematische Zusammenstellung der relevanten Literatur und eine Therapieempfehlung für unterschiedliche TPMT-Genotypen. Unter den üblichen Thiopurin-Dosierungen haben Träger von Genotypen, die zu einer herabgesetzten Aktivität des TPMT-Enzyms führen, ein erhöhtes Risiko für eine Myelosuppression [23]. Daher dient eine Dosisanpassung nach TPMT-Genotyp dazu, die Exposition mit Thiopurinen zu vereinheitlichen und sie bei Langsammetabolisierern durch die Wahl einer niedrigeren Dosis auszugleichen [21].

In **Tab. 3** sind die Gen-Medikament-Paare, für die es derzeit evidenzbasierte Therapieempfehlungen gibt bzw. die in Planung oder Arbeit sind, zusammengestellt.

Neben pharmakogenetischen Varianten gibt es eine Vielzahl von weiteren individuellen Besonderheiten, die bei einer individuellen Arzneitherapie zu berücksichtigen sind (**Tab. 4**). Ebenso wie die individuelle Herz-, Leber- und Nierenfunktion, eine Schwangerschaft oder sehr niedriges oder sehr hohes Alter sind genetische Faktoren im Zusammenspiel mit weiteren individuellen Eigenschaften bei der individuellen Anpassung der Arzneimitteldosierung zu berücksichtigen.

Klinische Praxis bei der Anwendung pharmakogenetischer Diagnostik

In Deutschland werden Testungen zur Individualisierung der Arzneimitteltherapie in den obligatorischen Fällen im Rahmen der onkologischen Therapien in der Regel während der pathologischen Diagnostik ausgeführt und von den Kassen erstattet. Eine weitere pharmakogenetische Diagnostik wird aber auch von labormedizinischen und humangenetischen Einrichtungen zur Verfügung gestellt. Auch in den Fällen, in denen eine pharmakogenetische Testung für eine Therapieindividualisierung genutzt werden kann, aber nicht angewandt werden muss, können die Kosten in Einzelfällen von den Kassen übernommen werden; die diesbezüglichen Voraussetzungen und der Erstattungsumfang müssen aber für den einzelnen Patienten immer abgeklärt werden. Pharmakogenetische Testungen zum Arzneistoffwechsel (wie z. B. auf CYP2D6-, CYP2C9-, TPMT-, UGT1A1-Varianten usw.) werden von einigen klinisch-chemischen oder humangenetischen Laboren durchgeführt, die die entsprechenden Datenschutz- und Qualitätssicherungsmaßnahmen für die humangenetische Diagnostik entsprechend dem Gendiagnostikgesetz sicherstellen können. In der Regel erhalten die anfordernden Ärzte oder auch die Patienten selbst eine detaillierte Mitteilung des Ergebnisses – oft auch mit einer gewissen Beratung darüber, wie ihre persönliche Arzneimitteltherapie mit Blick auf den vorliegenden Genotyp angepasst werden muss. Allerdings besteht hier nach unserer Einschätzung noch viel Bedarf nach einer Standardisierung. Für die pharmakogenetische Diagnostik gelten die Bestimmungen des Gendiagnostikgesetzes, also – verglichen mit anderen labor diagnostischen Untersuchungen – erhöhte Anforderungen an die Patienteninformation, Beratung, Einwilligung und den Datenschutz.

In den gängigen Therapieleitlinien wird auf pharmakogenetische Testungen nicht oder nicht sehr genau eingegangen. Konkrete Hinweise zur Individualisierung der Therapie anhand der Patien-

tenbesonderheiten werden in den meisten gegenwärtig vorliegenden Therapieleitlinien nicht gegeben.

Es gibt erhebliche ethnische Unterschiede mit Blick auf die Häufigkeit pharmakogenetisch relevanter Genvarianten [24]. Bei der pharmakogenetischen Diagnostik, die auf dem molekulargenetischen Genotyp basiert, muss folglich die ethnische Herkunft berücksichtigt werden, oder es muss – wenn diese unklar ist oder danach nicht gefragt werden soll – auf alle wesentlichen, weltweit relevanten Genvarianten des jeweils interessierenden Proteins getestet werden. Grundsätzlich ist dies bei der hohen und stets steigenden Leistungsfähigkeit der Gendiagnostiktechnologien gut leistbar. Es müssen alle häufigen, weltweit relevanten Allele, die mit einem Funktionsverlust oder einer besonderen Funktionsveränderung der betreffenden Gene einhergehen, getestet werden. So misst z. B. schon ein bereits vor einigen Jahren eingeführtes Diagnostikum (Amplichip CYP450) nicht nur die typischen CYP2D6-Allele, die bei Europäern auftreten, sondern auch einige, die bei Asiaten oder Afrikanern relevant sind. Jedoch wird nie eine 100%ige Spezifität und Sensitivität zur Prädiktion des auf dem Genotyp basierenden Phänotyps möglich sein, da es viele weitere nichterbliche Einflussfaktoren gibt und auch – in der Summe durchaus viele – sehr seltene und sogar singuläre Genvarianten vorkommen [25]. Und schließlich sind zwar wichtige Genotyp-Phänotyp-Korrelationen für die weltweit häufigen ethnischen Gruppen gut untersucht, aber noch längst nicht für alle. Für die Praxis bedeutet dies zweierlei: zum einen, dass wir die Patienten auch nach einer auf dem Genotyp beruhenden Auswahl und Dosierung von Medikamenten gut hinsichtlich der Wirkungen und Nebenwirkungen beobachten müssen (was aber ohnehin selbstverständlich sein dürfte). Und zum anderen, dass Ärzte und diagnostische Labore bei der Genotypisierung und bei Genotyp-basierten Therapieempfehlungen die ethnische Herkunft berücksichtigen müssen, da in unterschiedlichen ethnischen Gruppen unterschiedliche Allele relevant sind.

Genetische Faktoren sind nur eine von vielen Einflussgrößen auf die individuel-

len Unterschiede bei der Arzneimittelwirkung. Von Bedeutung sind hier auch das Alter des Patienten, das Gewicht und Geschlecht, aber auch Krankheit (insbesondere Leber-, Nieren-, Herzerkrankungen) oder eine Schwangerschaft (■ Tab. 4). Zusätzlich können auch der Lebensstil, der Konsum von Genussmitteln wie Zigaretten und Alkohol sowie die Ernährung zu Veränderungen des Arzneistoffwechsels und der Arzneimittelwirkung führen. Nahrungsbestandteile, wie z. B. im Grapefruitsaft enthaltene Stoffe, können die Elimination von Arzneimitteln erheblich beeinflussen [26]. Arzneimittelwechselwirkungen müssen berücksichtigt werden, aber auch Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln und Nahrungsstoffen [27]. Interessant wird zukünftig auch sein, ob durch die molekulare Diagnostik epigenetischer Faktoren eine verbesserte Individualisierung der Therapie möglich sein wird. Es gibt bereits erste Hinweise darauf, dass epigenetische Faktoren hier eine Rolle spielen könnten [28, 29, 30], aber eine praktische Anwendung in der Medizin ist gegenwärtig noch reine Zukunftsmusik.

Sehr wichtig für den Erfolg einer Arz neithherapie ist auch die Berücksichtigung der individuellen Wünsche und Einstellungen der Patienten: Insbesondere werden psychiatrische Pharmakotherapeutika nicht wie verordnet eingenommen [31]. Die auf einer pharmakogenetischen Diagnostik beruhenden Dosierungsempfehlungen sind daher nur eine Möglichkeit zur Individualisierung der Arz neithherapie. Allen diesen Möglichkeiten gemeinsam ist, dass bei ihnen noch ein erhebliches Potenzial verborgen ist, um die Arz neithherapie sicherer und verträglicher zu machen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. J.C. Stingl
Abteilung Forschung, Bundesinstitut für
Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3,
53175 Bonn
julia.stingl@bfarm.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. J.C. Stingl und J. Brockmüller geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Swen JJ, Wilting I, Goede AL de et al (2008) Pharmacogenetics: from bench to byte. *Clin Pharmacol Ther* 83:781–787
- Stingl JC, Brockmoller J, Viviani R (2013) Genetic variability of drug-metabolizing enzymes: the dual impact on psychiatric therapy and regulation of brain function. *Mol Psychiatry* 18:273–287
- Pirmohamed M (2011) Pharmacogenetics: past, present and future. *Drug Discov Today* 16:852–861
- Yip VL, Marson AG, Jorgensen AL et al (2012) HLA genotype and carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions: a systematic review. *Clin Pharmacol Ther* 92:757–765
- Wagle N, Emery C, Berger MF et al (2011) Dissecting therapeutic resistance to RAF inhibition in melanoma by tumor genomic profiling. *J Clin Oncol* 29:3085–3096
- US Food and Drug Administration (2005) Guidance for industry pharmacogenomic data submissions. <http://www.fda.gov/downloads/oc/ohrt/ucm126957.pdf>
- US Food and Drug Administration: Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labels (<http://www.fda.gov/drugs/scienceresearch/researchareas/pharmacogenetics/ucm083378.htm>)
- Daly AK, Donaldson PT, Bhatnagar P et al (2009) HLA-B*5701 genotype is a major determinant of drug-induced liver injury due to flucloxacillin. *Nat Genet* 41:816–819
- Alfirevic A, Park BK, Pirmohamed M et al (2012) Explanation for HLA-B*57:01-linked immune-mediated abacavir-induced hypersensitivity. *Pharmacogenomics* 13:1567–1569
- Daly AK (2012) Using genome-wide association studies to identify genes important in serious adverse drug reactions. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 52:21–35
- Stingl Kirchheiner JC, Brockmoller J (2011) Why, when, and how should pharmacogenetics be applied in clinical studies?: Current and future approaches to study designs. *Clin Pharmacol Ther* 89:198–209
- Laine K, Tybring G, Hartter S et al (2001) Inhibition of cytochrome P4502D6 activity with paroxetine normalizes the ultrarapid metabolizer phenotype as measured by nortriptyline pharmacokinetics and the debrisoquin test. *Clin Pharmacol Ther* 70:327–335
- Cappellini MD, Fiorelli G (2008) Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet* 371:64–74
- Ben Mahmoud L, Ghozzi H, Kamoun A et al (2012) Polymorphism of the N-acetyltransferase 2 gene as a susceptibility risk factor for antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in Tunisian patients with tuberculosis. *Pathol Biol (Paris)* 60:324–330
- Relling MV, Klein TE (2011) CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium of the Pharmacogenomics Research Network. *Clin Pharmacol Ther* 89:464–467
- Swen JJ, Huizinga TW, Gelderblom H et al (2007) Translating pharmacogenomics: challenges on the road to the clinic. *PLoS Med* 4:e209
- Swen JJ, Nijenhuis M, de Boer A et al (2011) Pharmacogenetics: from bench to byte – an update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther* 89:662–673
- Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M et al (2004) Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry* 9:442–473
- Kirchheiner J, Brockmoller J (2005) Clinical consequences of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Clin Pharmacol Ther* 77:1–16
- EGAPP Working Group (2007) Recommendations from the EGAPP Working Group: testing for cytochrome P450 polymorphisms in adults with nonpsychotic depression treated with selective serotonin reuptake inhibitors. *Genet Med* 9:819–825
- Relling MV, Gardner EE, Sandborn WJ et al (2011) Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for thiopurine methyltransferase genotype and thiopurine dosing. *Clin Pharmacol Ther* 89:387–391
- Relling MV, Gardner EE, Sandborn WJ et al (2013) Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for thiopurine methyltransferase genotype and thiopurine dosing: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther* 93:324–325
- Relling MV, Hancock ML, Rivera GK et al (1999) Mercaptopurine therapy intolerance and heterozygosity at the thiopurine S-methyltransferase gene locus. *J Natl Cancer Inst* 91:2001–2008
- Zanger UM, Schwab M (2013) Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther* 138:103–141
- Shen H, Li J, Zhang J et al (2013) Comprehensive characterization of human genome variation by high coverage whole-genome sequencing of forty four Caucasians. *PLoS One* 8:e59494
- Ho PC, Saville DJ, Wanwimolruk S (2001) Inhibition of human CYP3A4 activity by grapefruit flavonoids, furanocoumarins and related compounds. *J Pharm Pharm Sci* 4:217–227
- Sorensen JM (2002) Herb-drug, food-drug, nutrient-drug, and drug-drug interactions: mechanisms involved and their medical implications. *J Altern Complement Med* 8:293–308
- Okino ST, Pookot D, Li LC et al (2006) Epigenetic inactivation of the dioxin-responsive cytochrome P4501A1 gene in human prostate cancer. *Cancer Res* 66:7420–7428
- Ling G, Wei Y, Ding X (2007) Transcriptional regulation of human CYP2A13 expression in the respiratory tract by CCAAT/enhancer binding protein and epigenetic modulation. *Mol Pharmacol* 71:807–816
- Ivanov M, Kacevska M, Ingelman-Sundberg M (2012) Epigenomics and interindividual differences in drug response. *Clin Pharmacol Ther* 92:727–736
- McDonald HP, Garg AX, Haynes RB (2002) Interventions to enhance patient adherence to medication prescriptions: scientific review. *JAMA* 288:2868–2879
- Scott SA, Sangkuhl K, Gardner EE et al (2011) Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450-2C19 (CYP2C19) genotype and clopidogrel therapy. *Clin Pharmacol Ther* 90:328–332
- Johnson JA, Gong L, Whirl-Carrillo M et al (2011) Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C9 and VKORC1 genotypes and warfarin dosing. *Clin Pharmacol Ther* 90:625–629
- Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM et al (2012) Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for codeine therapy in the context of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) genotype. *Clin Pharmacol Ther* 91:321–326
- Martin MA, Klein TE, Dong BJ et al (2012) Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for HLA-B genotype and abacavir dosing. *Clin Pharmacol Ther* 91:734–738
- Wilke RA, Ramsey LB, Johnson SG et al (2012) The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium: CPIC guideline for SLCO1B1 and simvastatin-induced myopathy. *Clin Pharmacol Ther* 92:112–117
- Hershfield MS, Callaghan JT, Tassaneeyakul W et al (2013) Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for human leukocyte antigen-B genotype and allopurinol dosing. *Clin Pharmacol Ther* 93:153–158
- Hicks JK, Swen JJ, Thorn CF et al (2013) Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants. *Clin Pharmacol Ther* 93:402–408