

## Fachinformation 3/2010

### Medikamentenstoffwechsel

—

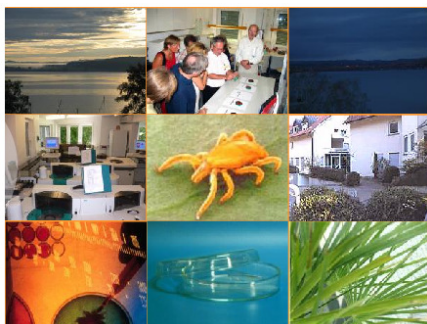
### pharmakogenetische Ursachen bei Therapieversagen oder erhöhten Nebenwirkungen

Bestimmung des Genotyps der Cytochrom-P450  
Oxygenasen (CYP-Polymorphismen)



Diese Fachinformation wurde mit großer Sorgfalt und unter Berücksichtigung des aktuellen Wissensstandes zusammengestellt. Dennoch übernehmen wir für die Richtigkeit der Informationen, Angaben, Daten, Hinweise und/oder Ratschläge keinesfalls irgendeine Haftung oder Gewährleistung. Hinweise auf Fehler oder unzutreffende Informationen/Zusammenhänge nehmen wir gerne entgegen.

Diese Broschüre und ihre Inhalte sind urheberrechtlich geschützt. Eine unveränderte, nicht-kommerzielle Weitergabe der digitalen oder der gedruckten Version ist gestattet.



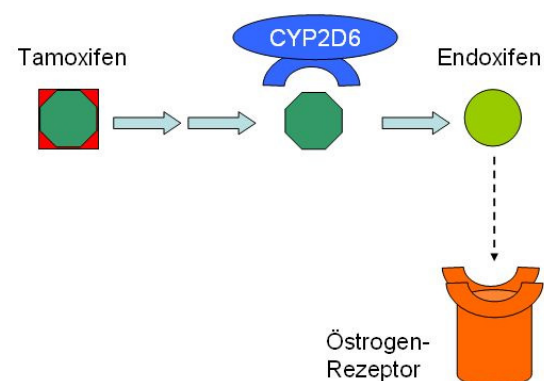
## Pharmakogenetik – Genetische Ursachen für Unterschiede im Medikamentenstoffwechsel

Moderne Medikamente tragen heute dazu bei, dass viele Erkrankungen geheilt oder zumindest deutlich gebessert werden können. Umgekehrt ist aber auch bekannt, dass Medikamente unerwünschte Nebenwirkungen haben können.

Die Medikamentenwirkung und –nebenwirkung bei korrekter Einnahme hängt von verschiedenen Faktoren ab. Wirkstoffe müssen in ausreichender Konzentration an den eigentlichen Wirkort gelangen und dort auf einen wechselwirkenden Partner treffen (Antibiotika müssen bspw. zum Ort der Infektion gelangen und dort eine spezifische Angriffsstelle an den Bakterien finden). Am Wirkort muss über einen genügend langen Zeitraum eine ausreichend hohe Konzentration des Medikaments/Wirkstoffs vorliegen. Einige Medikamente, so genannte „prodrugs“ werden zunächst in inaktiver, wirkungsloser Form eingenommen und müssen, bevor sie zum Wirkort gelangen, in eine aktive Form umgewandelt werden. Wenn alle Faktoren optimal zusammenwirken kann ein Medikament seine angestrebte Wirkung optimal entfalten.

Viele Arzneimittel werden in der Leber über sogenannte Cytochrom P450-Oxygenasen (auch CYP-Enzyme) verstoffwechselt bzw. umgewandelt. Mutationen oder Veränderungen in den Genen dieser CYP-Enzyme können dazu führen, dass die Aktivität der Enzyme nachlässt oder ganz ausbleibt, bestimmte Arzneien also nur noch verlangsamt oder nicht mehr abgebaut bzw. umgewandelt werden. Man spricht in dieser Konstellation von „*poor metabolizern*“. Dadurch werden sowohl die Therapie als auch das Spektrum an Nebenwirkungen u.U. gravierend beeinflusst.

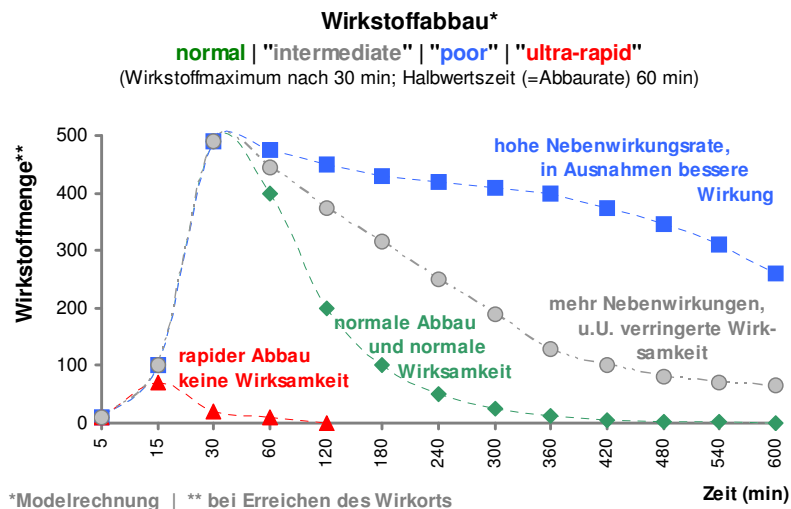
Die Folgen können unterschiedlich sein: Tamoxifen, ein Medikament zur Behandlung und Vorbeugung von Rezidiven nach Brustkrebs, wird über CYP2D6 in seiner normalen Form (Wildtyp: CYP2D6 \*1/\*1) zunächst in eine aktive Form umgewandelt. Bestimmte Varianten des Enzyms, namentlich die Variante 4 (CYP2D6\*4), scheinen jedoch mit einer erhöhten Rückfallquote assoziiert zu sein.



**Abbildung:** Tamoxifen muss im Organismus zunächst in seine aktive Form (=Metabolit) umgewandelt werden. Einer der Metaboliten mit der höchsten Wirksamkeit ist Endoxifen, welches nach Umsetzung durch CYP2D6 entsteht. Wird kein CYP2D6 gebildet (Folge der Mutation CYP2D6\*4/\*4) kann Tamoxifen nicht umgewandelt werden und daher nicht an seinen Wirkort, den Östrogenrezeptor, binden.

Trägerinnen der mutierten Variante CYP2D6\*4 weisen eine eingeschränkte (CYP2D6 \*1/\*4 heterozygot) oder gar keine Enzymaktivität (CYP2D6 \*4/\*4 homozygot) auf, so dass Tamoxifen nicht ausreichend oder gar nicht in den aktiven Wirkstoff überführt werden kann. Die mit dem CYP2D6\*4/\*4 assoziierte höhere Rückfallquote hat die amerikanische Gesundheitsbehörde FDA bereits 2006 veranlasst, die eine Änderung des Beipackzettels von Tamoxifen zu empfehlen: die Untersuchung des CYP2D6 Gens bei Betroffenen wird nun ausdrücklich empfohlen, da die genetische Bestimmung eine Vorhersage über die Wirkungswahrscheinlichkeit der Arznei zulässt.

Bestimmte Mutationen im Gen für das CYP2C19 Enzym führen dazu, dass bspw. Omeprazol und andere Protonenpumpenhemmer, welche u.a. in der Therapie von *Helicobacter pylori* Infektionen eingesetzt werden, langsamer oder gar nicht mehr verstoffwechselt werden. Die Folge ist hier jedoch umgekehrt: eine längere Verweildauer von Omeprazol im Organismus ist gekoppelt mit einem höheren Therapieerfolg. Heterozygote Träger der Mutation haben einen signifikant höheren Therapieerfolg, homozygote Träger profitieren in nahezu 100% der Fälle von der Omeprazoltherapie. Es kann also bei Versagen der Therapie durchaus sinnvoll sein, den eigenen, individuellen Genotyp am CYP2C19 Genort bestimmen, und ggf. die Therapie anpassen zu lassen. Neben den „*poor metabolizern*“ sind noch andere Stoffwechselltypen bekannt: heterozygote Mutationen können geringere Auswirkungen auf die betroffenen Enzyme haben, die so genannten „*intermediate metabolizern*“ haben allerdings immer noch das Risiko von Nebenwirkungen, da sich Medikamente oft nicht schnell genug abbauen. Während bei Menschen, die keine Mutationen aufweisen, also den „normalen“ Wildtyp in homozygoter Ausprägung haben, von „*extensive metabolizern*“ gesprochen wird (normaler Medikamentenstoffwechsel und damit normale Wirksamkeit) können in selten Fällen Gene verdoppelt werden, was dann den Stoffwechsel stark beschleunigt („*ultra rapid metabolizern*“); die Medikamente werden zu schnell, oft noch vor Erreichen wirksamer Konzentrationen am Wirkort, abgebaut und können keine Wirksamkeit mehr entfalten:



Folgende Cytochrom-P450 Varianten (CYP-Varianten) bzw. Enzymmutationen können bei uns untersucht werden, wobei \*1 immer den Wildtyp (gesunde Genvariante) bezeichnet und \*X die mutierte Form. Die Bestimmung erfolgt zuverlässig mit Sondenbasierten Verfahren.

**Wichtig:** eine vom Patienten/in unterschriebene Einverständniserklärung muss vor Durchführung humangenetischer Untersuchungen obligat vorgelegt werden!

Bezeichnung	Bedeutung	Betroffene Patienten/Innen
CYP2D6*4	Die Mutation führt dazu, dass das Enzym nicht mehr gebildet wird. Trägerinnen der heterozygoten (*1/*4) bzw. homozygoten (*4/*4) Mutationen haben unter Therapie mit bestimmten Medikamenten ein erhöhtes Nebenwirkungsprofil (bspw. Atomoxetin = Strattera®). Unter Tamoxifen-Behandlung haben Brustkrebspatientinnen mit homozygoter Mutation geringere oder keine Ansprechraten und ein höheres Rückfallrisiko als Trägerinnen des unmutierten Gens.	Patientinnen vor oder bei Beginn einer Tamoxifen-Behandlung oder bei Rezidiven, Kinder mit ADHS unter Langzeittherapie mit bspw. Strattera®
CYP2D6*5	Das entsprechende Gen fehlt. In Verbindung mit dem so genannten HLA-B27 Allel haben Patienten/Innen mit homozygotem Genotyp (*5/*5) ein erhöhtes Risiko für die ankylosierende Spondylitis (Morbus Bechterew)! Für die entsprechende Abklärung sollte daher auf beide Varianten, CYP2D6*5 und HLA-B27 getestet werden.	Ausschluss Morbus Bechterew
CYP2C19*2	Defektmutante, die bspw. dazu führt, dass Omeprazol ( <i>H. pylori</i> Therapie) nicht mehr verstoffwechselt wird. Träger der heterozygoten Form (*1/*2) zeigen eine deutlich verbesserte (!) Ansprechrate, Träger der homozygoten Mutation (*2/*2) eine fast 100%ige Ansprechrate unter Omeprazol-Therapie! Betroffen vom verlangsamten Stoffwechsel sind auch Antidepressiva, Barbiturate, Diazepam und das Malaria Mittel Proguanil. Ein verlangsamter Stoffwechsel dieser Medikamente kann zu schweren Nebenwirkungen führen.	Patienten/Innen unter <i>H. pylori</i> Eradikationstherapie, bzw. bei Therapie-resistentem <i>H. pylori</i> Infekt, unter Therapie mit Psychopharmaka, Barbituraten oder Diazepam.

Bezeichnung	Bedeutung	Betroffene Patienten/Innen
CYP2C9*2 und CYP2C9*3	Defektallele; Enzyme heterozygoter (*1/*2 oder *1/*3) Merkmalsträger weisen eine <u>deutlich</u> , die von homozygoten (*2/*2 oder *3/*3) eine <u>signifikant</u> verringerte Aktivität auf. Dies führt dazu, dass bspw. Warfarin, ein u.a. bei kardiologischen Erkrankungen gegebenes Cumarinderivat, in der Dosierung angepasst werden muss, um schwere Nebenwirkungen (Blutungen) zu vermeiden. Alternativ kann bei Vorliegen der Mutationen *2 oder *3 auf andere Cumarinderivate umgestellt werden.	Kardiologische Patienten/Innen unter Warfarin-/Cumarin-Therapie.
VKORC1 (Vitamin K Epoxidreduktase)	Bestimmung der Mutation C-1173T (gleichbedeutend mit der Bestimmung G-1639A). Assoziation mit einem verringerten Warfarin-Stoffwechsel, Dosisanpassung erforderlich; verringerte Erhaltungsdosis im Vergleich zum Wildtyp.	Patienten/Innen unter Warfarin-/Cumarin-Therapie; die gleichzeitige Bestimmung der CYP2C9-Typen ist zu empfehlen.

**Hinweis:**

Es sind deutlich mehr als die aufgeführten CYP-Enzyme und –polymorphismen bekannt. Die oben genannten Mutationen sind die am häufigsten in Verbindung mit einem bestimmten Phänotyp gefundenen. Es kann also sein, dass trotz Ausschluss der oben angeführten Mutationen weitere, nicht untersuchte und/oder nicht bekannte Mutationen einen bestimmten Phänotyp verursachen. Zusätzlich können andere Gene die Wirkung von Medikamenten beeinflussen. So kann bspw. trotz Vorliegen des Wildtypallels für CYP2D6 Tamoxifen wirkungslos bleiben, weil der so genannte Östrogenrezeptor nicht gebildet wird. Umgekehrt wird die Aktivität der CYP-Enzyme u.U. durch andere Medikamente beeinflusst. So sind Medikamente bekannt, die als CYP-Inhibitoren dazu führen, dass trotz normalem Genotyp (\*1/\*1) ein CYP-Enzym keine Wirkung mehr zeigt. Humangenetische Untersuchungsbefunde sollten daher nur durch entsprechend ausgebildete Ärzte bewertet und erläutert werden!

**Weiterführende Informationen:**

Division of Clinical Pharmacology | Drug Interactions, Datenbank zu Cytochrom-P450 – Medikamenten-Wechselwirkungen (<http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/>)

SCHWAB M, MARX C, ZANGER UM, EICHELBAUM M (2002): Pharmakogenetik der Zytochrom-P-450-Enzyme – Bedeutung für Wirkungen und Nebenwirkungen von Medikamenten. Deutsches Ärzteblatt J. 99(8):A497-504 (<http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/lit.asp?id=30549>)

Fachinformationen, Flyer oder Broschüren zu ähnlichen Themen:

Molekularbiologischer Nachweis von *Helicobacter pylori* incl. Antibiotikaresistenzen [Flyer]

Humangenetische Untersuchungen: Methylentetrahydrofal Reduktase (MTHFR) Bestimmung [Broschüre]  $\alpha$ -1-Antitrypsin (Proteaseinhibitormangel) [Broschüre]

zum download auf unserer Website