

Genotypisierung der *CYP450*-Gene und massgeschneiderte Medikation

P. Hutter, Abteilung für medizinische Genetik, Zentralinstitut der Walliser Spitäler, Sitten

Die Verschreibung eines Arzneimittels stützt sich auf die Wahrscheinlichkeit, dass dieses eine mess- und reproduzierbare positive Wirkung zeigt. Bei den meisten der am häufigsten verwendeten Medikamente tritt eine solche Wirkung jedoch nur bei 25-60% der Patienten ein [1], während bei 40-75% keine bzw. eine unerwünschte Wirkung festzustellen ist. In den USA werden jedes Jahr fast 2 Mio. unerwünschte Nebenwirkungen von Medikamenten verzeichnet, die in über 100'000 Fällen tödlich verlaufen [2]. Die Gesamtkosten dieser Komplikationen werden auf über 6 Mrd. Franken geschätzt. Die negativen Wechselwirkungen von Arzneimitteln stellen im Übrigen eine bedeutende Ursache von therapeutischen Zwischenfällen oder Misserfolgen dar. Dies gilt insbesondere für die Fälle von «Polymedikation». Diese Entwicklung hat derartige Ausmass angenommen, dass unerwünschte Nebenwirkungen von Medikamenten heute weltweit als vierthäufigste Todesursache gelten [3]. Die unterschiedliche Reaktion der Patienten auf die gleiche Arzneimitteldosis hat verschiedene Gründe, vor allem komplexe Wechselwirkungen zwischen genetischen Besonderheiten, Umwelteinflüssen und Krankheitsfaktoren. Diese Aspekte bestimmen das Profil der Plasmakonzentration eines Medikaments nach der Einnahme und beeinflussen folglich auch seine therapeutische Wirkung.

DIE P450-CYTOCHROME

Die Variabilität bei der Reaktion der Patienten auf eine Medikamentenbehandlung ist zu einem grossen Teil auf individuelle Unterschiede der Gene zurückzuführen, die für die P450-Cytochrome codieren. Diese Hämoxigenase-Enzyme sind vor allem in der Leber für die Metabolisierung und den Abbau zahlreicher endogener und exogener Moleküle sowie eingenommener chemischer Verbindungen verantwortlich. Genauer gesagt wandeln die CYP450-Enzyme diese Stoffe durch oxidativen Metabolismus in Zwischenprodukte um, die zusammen mit verschiedenen Substraten über den Urin oder die Galle ausgeschieden werden. Aus Abbildung 1 geht hervor, dass mit dem *CYP2D6* und dem *CYP2C19* zwei der wichtigsten polymorphen Gene der *CYP450*-Enzyme an der ersten Phase des Metabolismus von rund 25% der am häufigsten verschriebenen Medikamente beteiligt sind.

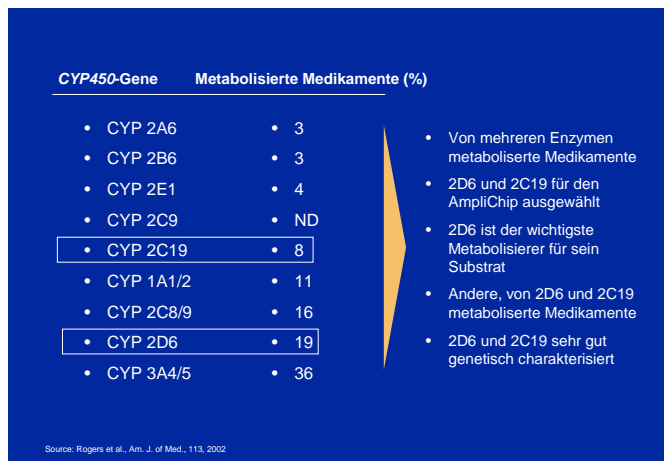


Abbildung 1: Die *CYP450*-Gene metabolisieren 40-50 % der am häufigsten verschriebenen Medikamente

Dank unserer Zusammenarbeit mit dem Zentrallabor für klinische Chemie des Genfer Universitätsspitals können wir heute gleichzeitig 33 unterschiedliche Versionen (Allele) des *CYP2D6* und die drei wichtigsten Allele des *CYP2C19* analysieren. Dabei stützen wir uns auf eine neue Anwendung der von Roche und Affymetrix gemeinsam entwickelten Technologie der DNA-Chips [4]. Der AmpliChip™ *CYP450* stellt den ersten Einsatz der besonders leistungsfähigen «Microarray»-Technologie in der genetischen Diagnostik dar und bietet eine Spezifität von 100% sowie eine Sensibilität von 99,6%.

Dank der Genotypisierung der beiden genannten Gene kann die Arzneimitteltherapie massgeschneidert gestaltet werden. Sie stützt sich auf die Bestimmung des Metabolisierungstyps, der beim *CYP2D6* langsam, mittel, normal oder ultraschnell sein kann.

Es ist bekannt, dass 7-10% der Menschen kaukasischer Herkunft langsame und 2-5% ultraschnelle Metabolisierer sind. Gemäss Abbildung 2 schwankt die Wahrscheinlichkeit, dass eine bestimmte Dosis eines Arzneimittels im «therapeutischen Fenster» liegt und somit die optimale Wirkung erzielt, zwischen den langsamen und ultraschnellen Metabolisierern erheblich. Der erste Phänotyp weist ein stark erhöhtes Risiko unerwünschter Nebenwirkungen aufgrund einer Überdosierung auf. Beim zweiten dagegen ist eine ungenügende Reaktion auf die verabreichte Dosis zu verzeichnen.

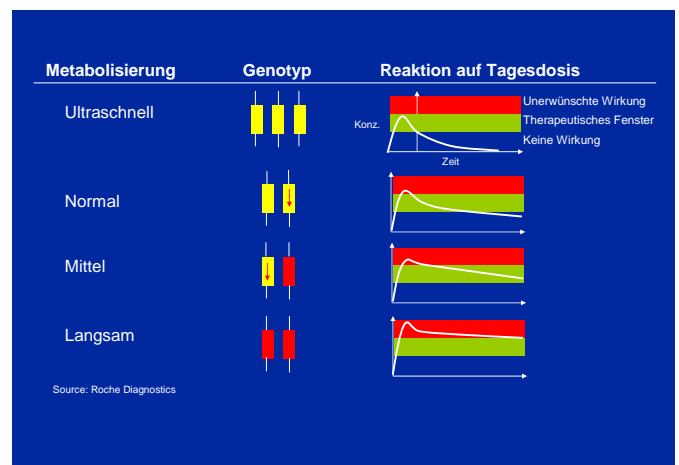


Abbildung 2: Einfluss des *CYP450*-Genotyps auf den Medikamentenmetabolismus

INDIKATION

Die Indikation der Phänotypisierung ist in der Psychiatrie, Schmerztherapie und Onkologie bereits anerkannt. Das *CYP2D6* wirkt vor allem an der Metabolisierung von Antidepressiva, Betablockern und Antipsychotika mit, während das *CYP2C19* insbesondere bei der Metabolisierung der Protonenpumpenhemmer und Antiepileptika eine Rolle spielt. Die zahlreichen Medikamente, die zu ihrer Aktivierung oder Eliminierung über *CYP2D6* und *2C19* metabolisiert werden, sind auf der Website <http://www.pharmacoclin.ch> in einer Wechselwirkungstabelle dargestellt. Im Fall eines therapeutischen Misserfolgs bei einem Patienten mit guter Compliance (d.h. der sein Medikament gemäss Anweisungen einnimmt), für den eine Alternative risikant, weniger effizient oder kostspieliger wäre, kann die Indikation einer Phänotypisierung der *CYP450*-Gene gerechtfertigt sein.

MATERIAL UND PREISE

5 ml EDTA-Blut, Frist: 5-10 Tage, Preis: CHF 1'900
Zur Zeit keine Rückerstattung gemäss Analysenliste

REFERENZEN

- [1] Spear BB et al. Clinical application of pharmacogenetics. Trends Mol Med 2002;7: 201-204.
- [2] Lazarou J. et al. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients : a meta-analysis of prospective studies. JAMA 1998; 279 :1200-1205.
- [3] CHI Reports. May 2004 and others.
- [4] Bednar M. DNA microarray technology and application. Med Sci Monit 2000; 6: 796-800.

ANSPRECHPARTNER

Dr. Pierre Hutter, ZIWS, Abteilung für medizinische Genetik Tel. 027 603 4850

Medizinische Informationen:
Abteilung für klinische Pharmakologie und Toxikologie,
Universitätsspital Genf

Tel. 022 372 9936

ANALYSENAUFTRAG UND TRANSPORT

Zentralinstitut der Walliser Spitäler (ZIWS)
Tel. : 0848 603 603