



Genetische Ursachen individueller Arzneimittelunverträglichkeiten

Dipl. Biol. Birgit Busse

Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsmedizin
Dr. Klein & Dr. Rost
Lochhamer Str. 29
D-82152 Martinsried
Tel: 0800-GENETIK oder 089-895578-0

info@medizinische-genetik.de
www.medizinische-genetik.de



Unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW)



Definition: Nebenwirkungen bzw. Therapieversagen

- häufigste und teuerste Behandlungskomplikationen in den Industrieländern (FDA)
- Zahl deutlich gestiegen (FDA-Report 1998-2005)
- 5-10% der stationären Einweisungen
- zählen zu den 6 häufigsten Todesursachen
- Bis zu 58 000 tödliche UAW/Jahr in D (Schnurrer et al, 2003)
davon die Hälfte vermeidbar

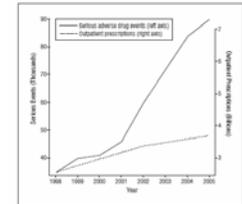


Figure 1. Reported serious events vs outpatient prescriptions, 1998-2005.

Mögliche Ursachen für UAW



- Konstitution und Lebensgewohnheiten des Patienten
- Arzneimittelinteraktionen (Multi-Medikation)
- Genetische Disposition



Pharmakogenetik



- Untersuchung erblicher Unterschiede in der Verträglichkeit von Pharmaka
- Identifikation von DNA-Varianten in pharmakologisch relevanten Genen
- Vorhersage von Arzneimittelwirkungen auf der Basis des individuellen Genotyps
- Ziel: Optimierung der Arzneimitteltherapie durch individualisierte Wirkstoffauswahl und Dosierung



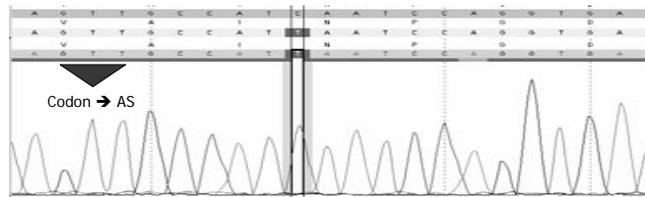
Einführung in die Genetik



- Die Menschheit gleicht sich in einem sehr hohen Prozentsatz ihrer DNA-Sequenz (ca. 99.5%)
- kleine Abweichung im Genom bestimmt die individuellen Unterschiede
- Varianten in der DNA-Sequenz (z.B. Einzelbasenaustausch) können zu Veränderungen in der Proteinstruktur/-funktion führen

Klassifikation durch Allelfrequenz in Bevölkerung:

- Mutation: selten, <1%
- Polymorphismus: häufig(er), >1%



Erkrankungen



Mutation

Seltene Erkrankungen

- dazu zählen z.B. monogene Erkrankungen
- Marfan-Syndrom (FBN1-Gen-Mutationen)
- ...

Stoffwechselerkrankungen (Beispiele):

- M. Fabry (GLA-Gen-Mutationen)
- ...

Andere

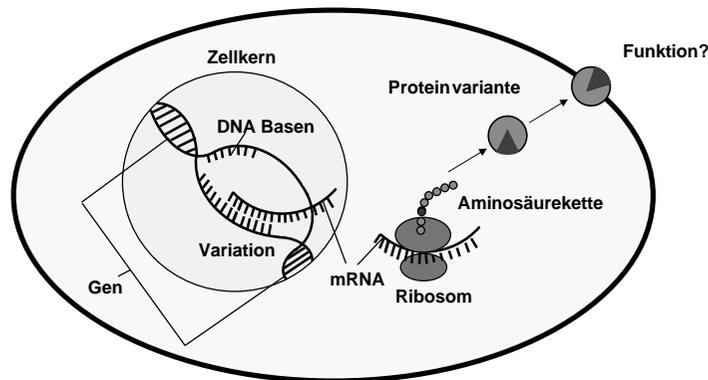
Polymorphismus (SNP)

Häufigere Erkrankungen/Dispositionen, z.T. multifaktoriell

- Thrombophilie (Faktor V Leiden-Polymorphismus Prothrombindimorphismus)
- Primäre hereditäre Lactose-Intoleranz (adult onset)
- ...



Varianten in der DNA

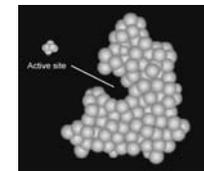


Genotyp DNA → Genexpression → Protein z.B. Enzyme → Phänotyp

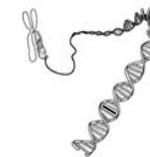
DNA-Varianten → Proteinvarianten



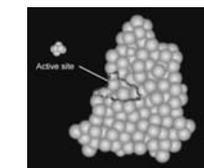
Wildtyp-DNA-Sequenz



Wildtyp-Protein (normale Struktur und Funktionalität)

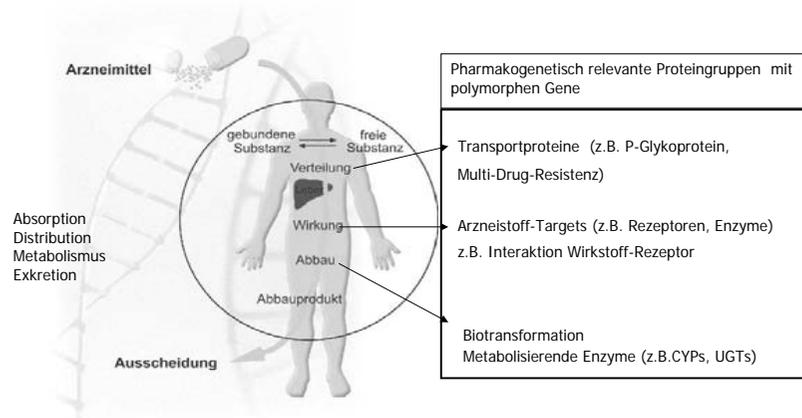


Variante DNA-Sequenz

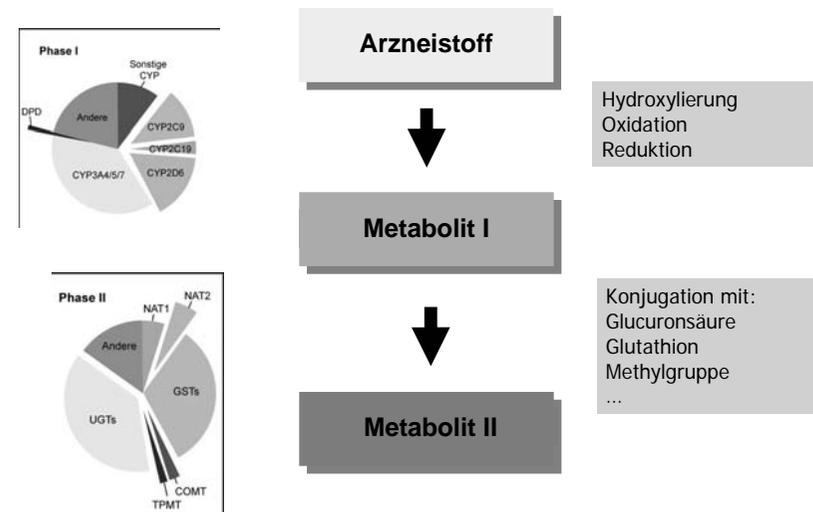


Proteinvariante (veränderte Struktur und Funktionalität)

ADME-Tox-Modell



Biotransformation



Genotyp, Metabolisierertypen und Wirkverlauf

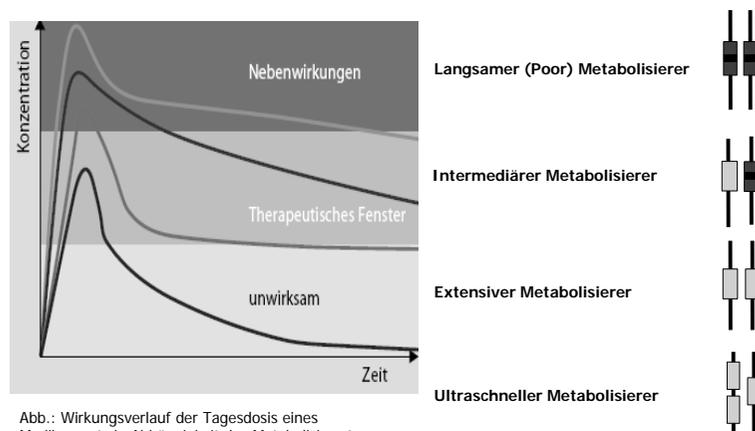
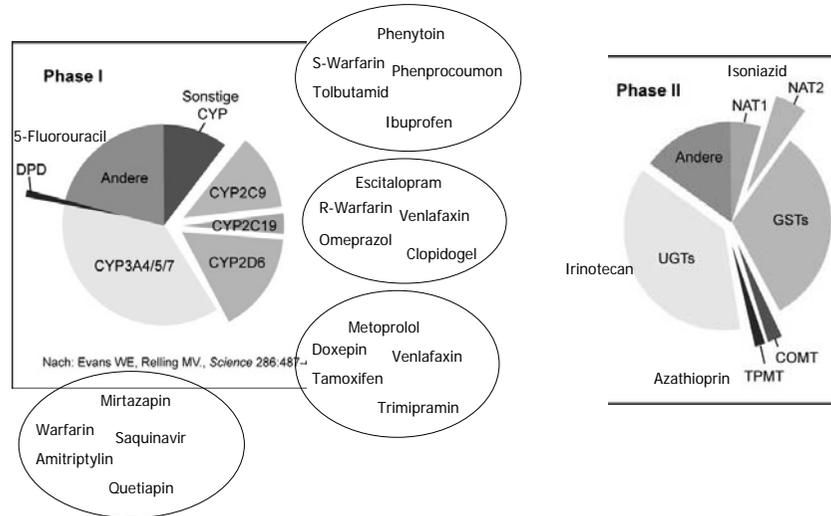


Abb.: Wirkungsverlauf der Tagesdosis eines Medikaments in Abhängigkeit des Metabolisierertyps aus Roche Diagnostics AmpliChip-Broschüre

Häufige Patienten-Fragen



- ?: „Gibt es eine generelle Testung auf Medikamentenverträglichkeit?“
- !: „Nein! Verschiedene Wirkstoffe werden über verschiedene Abbauege verstoffwechselt“
- ?: „Gibt mir die Untersuchung auf die Verträglichkeit des Medikaments X Auskunft über die Verträglichkeit von Medikament Y?“
- !: „Ja, wenn Y über den selben Abbauege verstoffwechselt wird wie Medikament X“



Azathioprin Sandoz® 50 mg Filmtabletten

– Arzneimitteln mit zytotoxischen/myelo-suppressiven Eigenschaften (siehe Abschnitt 4.5).

d) Bei ca. 10 % der Patienten besteht aufgrund eines genetischen Polymorphismus ein Mangel an Thiopurin-Methyltransferase (TPMT). Bei diesen Patienten ist der Abbau von Azathioprin beeinträchtigt, so dass ein höheres Risiko für myelotoxische Wirkungen besteht. Besondere Vorsicht ist daher angezeigt bei gleichzeitiger Anwendung von Aminosalicylsäure-Derivaten einschließlich Sulfasalazin, die das TPMT-Enzym hemmen. Phänotypisierung oder Genotypisierung des Patienten vor Anwendung des Arzneimittels ist empfehlenswert, um einen möglichen Thiopurin-Transferase-Mangel festzustellen.

STRATTERA®

Ausscheidung: Die mittlere Halbwertszeit bezogen auf die Ausscheidung nach oraler Anwendung beträgt 3,6 Stunden bei Patienten mit einer stark ausgeprägten Verstoffwechslung durch CYP2D6 („extensive metabolizer“, EM) und 21 Stunden bei Patienten mit einer schwach ausgeprägten Verstoffwechslung durch CYP2D6 („poor metabolizer“, PM). Atomoxetin wird vor allem als 4-Hydroxyatomoxetin-O-glucuronid ausgeschieden, hauptsächlich im Urin.

CIPRALEX® 10 mg/20 mg Filmtabletten

Niereninsuffizienz
Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion ($Cl_{CR} < 30 \text{ ml/min}$) (siehe Abschnitt 5.2).

Leberinsuffizienz
Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörungen wird in den ersten zwei Behandlungswochen eine Dosis von 5 mg täglich empfohlen. Abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf 10 mg täglich erhöht werden. Vorsicht und besonders sorgfältige Titration der Dosis ist geboten bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 5.2).

Verringerte Verstoffwechslung über CYP2C19
Patienten, von denen eine verringerte Verstoffwechslung über CYP2C19 bekannt ist, sollten in den ersten zwei Wochen mit einer Anfangsdosis von 5 mg täglich behandelt werden. Abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf 10 mg täglich erhöht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Absetzsymptome bei Beendigung der Behandlung
Ein plötzlicher Abbruch der Therapie sollte vermieden werden. Beim Absetzen der Behandlung mit Escitalopram sollte die Dosis über mindestens ein bis zwei Wochen

Einsatz pharmakogenetischer Diagnostik



Fragestellung:

- Wirksamkeit bzw. Verträglichkeit

Therapie	Wirkstoffe (Beispiele)	assoziierte Gene mit klinischer Relevanz
Psychopharmaka	Benzodiazepine, trizykl. Antidepressiva, SSRIs, ...	CYP2D6, CYP2C19 (Metabolismus)
Blutdruck-Therapie	Betablocker (Metoprolol)	CYP2D6 (Metabolismus)
Antikoagulantien-Therapie	Warfarin, Phenprocoumon	CYP2C9 (Metabolismus) VKORC1 (Drug-Target)
Chemotherapie	Irinotecan	UGT1A1 (Metabolismus)
Immunsuppression	Azathioprin	TPMT (Metabolismus)
Brustkrebs-Therapie	Tamoxifen	CYP2D6 (Metabolismus)
CML	Imatinib	bcr-abl-Fusionsgen (Drug-Target)

Beispiel 1



Azathioprin (TPMT)

Azathioprin



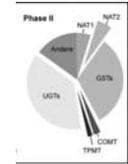
Erkrankung	M. Crohn
Medikation	Azathioprin
Nebenwirkung	schwere Myelosuppression
Indikation zur pharmakogenetischen Diagnostik/Anforderung	V.a. Azathioprin-Toxizität Nachweis der häufigen TPMT-Varianten (TPMT*2, *3-Allele)

Thiopurin-S-Methyltransferase



Phase II-Reaktion: Methylierung von 6-Tioguaninen

- Azathioprin
- 6-Mercaptopurin
- 6-Tioguanin
- ➔ DNA-Basen-Analoga



Indikationen:

- Leukämie (ALL)
- Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (M. Crohn)
- nach Transplantation

Bekannte schwere Nebenwirkung:

- Schwere Myelosuppression durch Akkumulation v. 6-TGN
- Ursache: genetisch bedingte TPMT-Defizienz

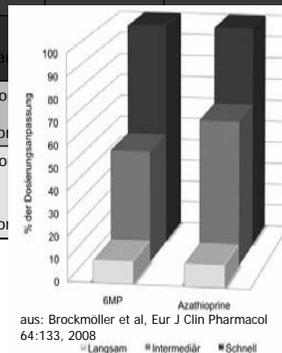
TPMT-Allele - Dosisanpassung



Genotyp-Phänotyp-Korrelation sehr hoch (ca. 98%)

TPMT-Genotyp	Enzymaktivität	Effekt	Dosierung	Allelfrequenz
TPMT*1/*1 2 Wildtyp-Allele	Normale Enzymaktivität	6-TGN-Abbau nicht eingeschränkt	Standard	~80%
TPMT*1/*2 TPMT*1/*3	erniedrigte Enzymaktivität	Akkumulation von 6-TGN Myelosuppression	Reduziert	~15%
TPMT*2/*2 TPMT*2/*3 TPMT*3/*3	Stark herabgesetzte/fehlende Enzymaktivität	Akkumulation von 6-TGN Schwere Myelosuppression	Stark reduziert	~5%

Broder-Venter, Annual Rev Pharmacol Toxicol 40:97 (2000)



aus: Brockmöller et al, Eur J Clin Pharmacol 64:133, 2008

Warnhinweis (Empfehlung) in Fachinformation

Beispiel 2



Psychopharmaka-Therapie
(Cytochrom P450-System, CYPs)

Fallbeispiel



Medikament	Stoffwechselweg
Trimipramin	CYP2D6, CYP3A4
Amitriptylin	CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4
Mirtazapin	CYP3A4, CYP2D6
Escitalopram	CYP2C19, CYP2D6
Metoprolol	CYP2D6
pharmakogenetischen Diagnostik/Anforderung	CYP2D6 und CYP2C19 (Abbauwege wichtiger Psychopharmaka)

Hinweise zum Metabolismus manchmal auch in FI

CYP2D6 – Genetik



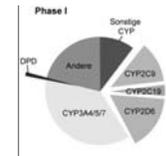
Biotransformation von ca. 25% der häufig verschriebenen Medikamente (Psychopharmaka, Kardiaka, Tamoxifen,...)

Genetik:

- derzeit ca. 72 verschiedene CYP2D6*-Allele
- CYP2D6*4 und *5-Allel sind die häufigsten Poor-Metabolizer-Allele (Kaukasier)
- CYP2D6*XN Amplifikationsallel mit UM-Phänotyp

Allelfrequenzen (Kaukasische Bevölkerung):

- Intermediärer Metabolisierer < 40%
- Langsamer Metabolisierer < 7%
- Ultraschneller Metabolisierer: < 5%



CYP2C19 Genetik



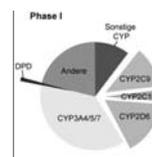
Biotransformation verschiedener Medikamente (Psychopharmaka, Protonenpumpen-Inhibitoren, Clopidogrel, ...) häufig Ausweichstoffwechselweg für CYP2D6-Substrate

Genetik

- derzeit ca. 25 verschiedene CYP2C19*-Allele
- CYP2C19 *2 (und *3) = häufigsten Defizienz-Allele (Kaukasier)
- CYP2C19*17 Ultrarapid-Metabolizer-Phänotyp

Allelfrequenzen (Kaukasische Bevölkerung):

- Intermediärer Metabolisierer < 20%
- Langsamer Metabolisierer < 5%
- Ultraschneller Metabolisierer < 17%



Fallbeispiel

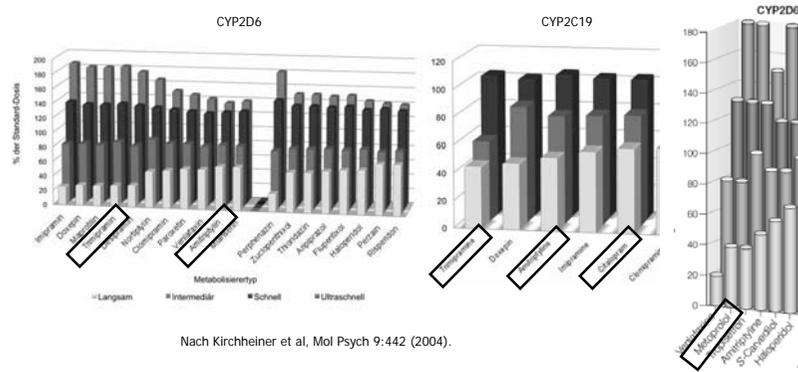


Genotyp: CYP2D6*4/*5 = Poor Metabolizer
CYP2C19*1/*3 = Intermediate Metabolizer

Medikament	Stoffwechselweg	Enzymaktivität (Metabolismus) aufgrund des Genotyps
Trimipramin	CYP2D6, CYP2C19, (CYP3A4)	fehlt, herabgesetzt, (n.u.)
Amitriptylin	CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4	herabgesetzt, fehlt, (n.u.)
Mirtazapin	CYP3A4, CYP2D6	(n.u.), fehlt
Escitalopram	CYP2C19, CYP2D6	herabgesetzt, fehlt
Metoprolol	CYP2D6	fehlt

Genotyp ist mit UAW assoziiert. Dosisanpassung anzuraten

Genotyp-basierte Dosisempfehlung



Nach Kirchheiner et al, Mol Psych 9:442 (2004).

Beispiel 3



Tamoxifen-Therapie (CYP2D6)

Tamoxifen-Therapie



Fragestellung: Wirksamkeit

Fall 1: bestehende Therapieresistenz (z.B. Rezidiv unter Therapie)

Fall 2: geplante Therapie

Tamoxifen = Prodrug, wirksamer Metabolit = Endoxifen

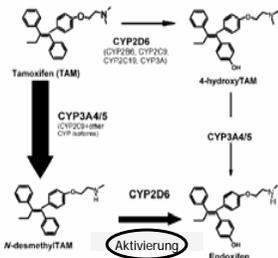


Figure 1 Selected transformation pathways of tamoxifen and the main CYP enzymes involved. The relative contribution of each pathway to the overall oxidation of tamoxifen is shown by the thickness of the arrow, and the principal P450 isoforms responsible are highlighted in larger fonts. Modified in part from Jin, Y. et al. *J. Natl. Cancer Inst.* 97, 30-39 (2005).

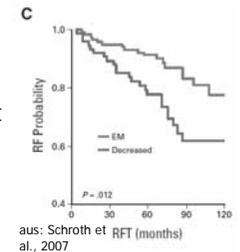
aus: Goetz et al., Clin Pharmacol Ther. 2007 Sep 19

Tamoxifen-Therapie



– Patienten mit CYP2D6 Defizienzallelen haben schlechtere Prognose für rezidivfreie Zeit

– Genotypisierung gibt Auskunft über Enzymaktivität (bei PM nur ca. 25% Endoxifenspiegel vgl. EM Jin et al., J Nat Cancer Inst, 2005)



– Diagnostik sinnvoll bei postmenopausalen Patientinnen (Ausweichmedikation: Aromatase-Inhibitoren)

– Problematik: vor Menopause steht keine Ersatztherapie zur Verfügung



Antikoagulantien-Therapie (CYP2C9, VKORC1)



Problematik: Therapie mit großer individueller Dosisvarianz

2 Gene mit Warnhinweis im FDA-Label:

VKORC1 (Drug-Target) Enzym im Vitamin-K-Zyklus

SNPs: 1173 C>T, -1639 G>A

CYP2C9 (Enzym) baut Cumarinderivate ab

SNPs: CYP2C9*3- (bzw. *2-) Allel mit Enzymdefizienz

Patienten mit bestimmten Genotypkonstellationen

- sind schwerer einstellbar
- haben Risiko für Überantikoagulation (oder Resistenz)
- benötigen sehr niedrige (oder hohe Dosen)

Dosis-Anforderung



Table VI. Mean estimated empirical daily maintenance dose requirements for oral anticoagulant drugs in Caucasians according to the combined cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) and vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1) genotype (target international normalized ratio value in the 1.7–3.5 range)^a

CYP2C9 genotype	Estimated mean dose (mg/day)								
	warfarin			acenocoumarol			phenprocoumon		
	VKORC1 C/C	VKORC1 C/T	VKORC1 T/T	VKORC1 C/C	VKORC1 C/T	VKORC1 T/T	VKORC1 C/C	VKORC1 C/T	VKORC1 T/T
*1/*1	6.94	4.94	2.95	3.10	2.53	1.98	2.95	2.24	1.53
*1/*2	5.75	4.09	2.44	2.63	2.15	1.68	2.51	1.91	1.30
*1/*3	4.52	3.22	1.92	2.16	1.77	1.38	2.44	1.85	1.27
*2/*2	4.57	3.25	1.94	2.17	1.78	1.39	2.06	1.57	1.07
*2/*3	3.34	2.38	1.42	1.70	1.39	1.09	2.00	1.52	1.04
*3/*3	2.12	1.51	0.90	1.22	1.00	0.78	1.94	1.47	1.01

^a Values were calculated according to equation 5.

aus: Kirchheiner et al., Clin Pharmacokin 47:565 (2008)

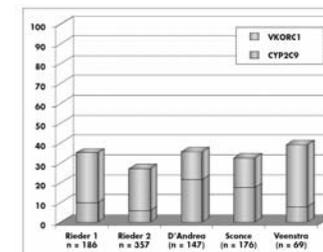


Einbezug von:

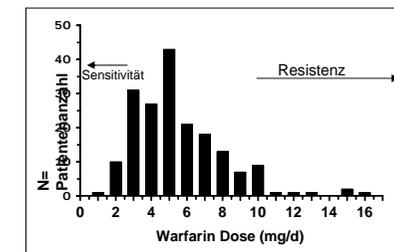
- Genotyp-Konstellation CYP2C9 + VKORC1
- Patientenkonstitution und Lebensführung

kann 50-60% der interindividuellen Varianz erklären

Genotypisierung nützlich für Patienten mit hohem bzw. sehr niedrigem Dosisbedarf (Kirchheiner et al., Clin Pharmacokin 47:565, 2008)



aus: Siguret V., Hématologie 2006 ; 12 (6) : 389-99



Informationsquellen



Pharmakogenetische Informationsquellen:

- Fachinformationen enthalten zunehmend Hinweise auf Enzymsysteme
- Datenbanken für Zusammenhang zwischen Wirkstoff und Genetik (z.B. DrugProfiler™)
- Internet allgemein (z.B. Flockhardt Drug table, Google-Suche)
- Fachliteratur (PubMed-Suche, z.B. Dosisempfehlungen)
- Beratung in Diagnostik-Labor nutzen

Zusammenfassung



Pharmakogenetische Untersuchung identifiziert Genvarianten, die mit UAW assoziiert sind

Sinnvoll bei:

- langfristigen Therapien
z.B. Psychopharmaka, Hypertonie, ...
- Wirkstoffen mit lebensbedrohlichen Nebenwirkungen
z.B. Chemotherapien
- Therapiewirksamkeit abhängig von wirksamen Metaboliten
z.B. Tamoxifen, Clopidogrel
- Unerklärbaren Nebenwirkungen oder Therapieresistenz
nach Abklärung von AI, z.B. Enzyminduktion/-Inhibition etc.

Grenzen der Diagnostik

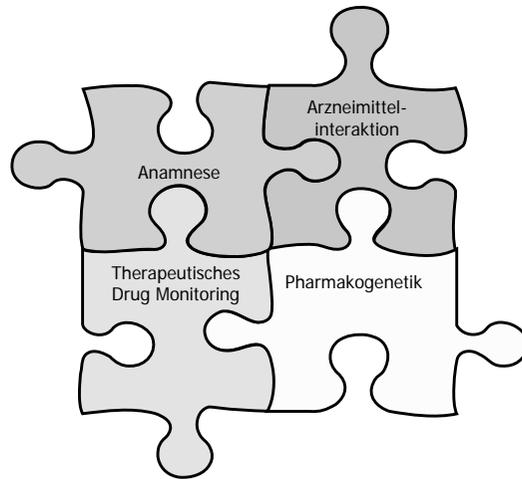


- Limitiertes Wissen über Stoffwechselwege
- Unklare Genotyp-Phänotyp-Korrelation
- Unklare klinische Relevanz von Genvarianten (CYP3A4)
- Kenntnis d. Genotyps bringt keinen Gewinn für Therapieplanung (Tamoxifen, prämenopausal)
- Kontroverse Studienergebnisse (MDR1, ADRB2, ACE, ...)
- Kosten/Nutzen-Rechnung (z.B. Antikoagulation)

Vorteile der Diagnostik



- Einmalige Untersuchung (2ml EDTA Blut, SHT)
- Lebenslange Gültigkeit
- Im Vorfeld oder während einer Therapie
- Keine Beeinflussung durch Comedikation
- Prädiktiv für mehrere Substrate
- ➔ Dosisanpassung oder Alternativmedikation



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit



Hinweis:

Frau Busse hat – begleitend zu Ihrem Vortrag – einen zertifizierten Fortbildungsartikel im Fortbildungstelegramm Pharmazie veröffentlicht.

Der Artikel wird von einem Fortbildungsfragebogen begleitet, für dessen richtige Beantwortung 1 Fortbildungspunkt (CPE, CME) vergeben wird.

Der Artikel ist kostenlos erhältlich unter:

<http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/Fortbildungsartikel.html>

(siehe Oktober 2008)