

Gerd A. Kullak-Ublick¹

Personalisierte Medizin: Fokus der Klinischen Pharmakologie

Die personalisierte Medizin verfolgt das Ziel, individuelle Eigenschaften eines Patienten als Grundlage für die Festlegung einer massgeschneiderten Therapie zu verwenden. Hierbei können Informationen zum Genom, zu klinischen und pathobiologischen Charakteristika, wie auch zur Umwelt und zur Lebensführung des Patienten einfließen. Aus Sicht der Klinischen Pharmakologie bietet die personalisierte Medizin eine neuartige Chance, die medikamentöse Therapie in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit zu optimieren. Hierbei steht die Pharmakogenetik im Vordergrund, welche den Einfluss von Genen auf Arzneimittelwirkungen untersucht. Gentests sind derzeit nur vor Beginn einer Therapie mit Carbamazepin und vor Beginn einer antiretroviralen Therapie mit Abacavir vorgeschrieben. Eine pharmakogenetische Untersuchung kann auch zur Erklärung von Nebenwirkungen oder Wirkungslosigkeit dienen. Beispiele umfassen die psychiatrische Pharmakotherapie, sowie die Therapie mit Statinen und Onkologika.

Jeder Mensch reagiert anders auf Medikamente. Meist sind diese Unterschiede zu klein, um klinisch relevant zu werden. Bei einigen Medikamenten führt jedoch die interindividuelle Variabilität dazu, dass die Standarddosis entweder einen zu geringen Effekt zeigt oder zu Nebenwirkungen und Toxizitäten führt. Zu den Ursachen der Variabilität zählen Unterschiede im Immunsystem sowie im Metabolismus und Transport von Arzneimitteln. Die zugrundeliegenden genetischen Veränderungen lassen sich mittels pharmakogenetischer Tests diagnostizieren. Diese werden seit Revision der Analysenliste im Jahr 2009

Pharmakogenetische Tests werden seit Revision der Analysenliste meist nur noch nach Einholung einer Kostengutsprache von den Krankenversicherern bezahlt.

meist nur noch nach Einholung einer Kostengutsprache von den Krankenversicherern bezahlt, lediglich die HLA-B*5701-Genotypisierung vor Abacavir-Gabe und die HLA-A*3101-Genotypisierung vor Beginn einer Carbamazepin-Behandlung sind gesetzlich vorgeschrieben und folglich erstattungspflichtig.

Rolle des Immunsystems

Abacavir ist ein Reverse-Transkriptase-Hemmer, welcher zur Therapie der HIV-Infektion eingesetzt wird. Träger des HLA-B*5701-Allels haben ein Risiko von ca. 50–60% für die Entwicklung eines lebensbedrohlichen Hypersensitivitätssyndroms, während das Risiko hierfür bei HLA-B*5701-negativen Patienten lediglich 0–4% beträgt. Der Risiko-Genotyp kommt bei 7,3% der Europäer vor. Somit erfüllt die Genotypisierung die Kriterien für einen sinnvollen pharmakogenetischen Test. Interessanterweise ist das Vorliegen des HLA-B*5701-Genotyps auch mit einem 80fach erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Leberschädigung unter der Therapie mit dem Antibiotikum Flucloxacillin assoziiert. Dennoch entwickeln nur etwa einer von 500 Trägern dieses Allels tatsächlich eine Leberschädigung, so dass die Durchführung des Gentests vor Beginn einer Flucloxacillin-Therapie nicht von den Versicherungen übernommen wird.

Rolle von metabolisierenden Enzymen

Zahlreiche Antidepressiva und Neuroleptika werden durch das Cytochrom-P450-Enzym CYP2D6 metabolisiert. Dieses Enzym weist einen ausgeprägten genetischen Polymorphismus auf: So liegt bei 8% der europäischen Bevölkerung kein aktives Enzym vor («poor metabolizer»), während bei 1% eine sehr hohe Enzymaktivität besteht («ultrarapid metabolizer»). Das bei Schizophrenie und bipolaren Störungen verwendete

Aripiprazol weist bei CYP2D6 «poor metabolizer»-Status eine Verdopplung der Halbwertszeit auf, wodurch es zu dosisabhängigen unerwünschten Wirkungen wie etwa Verlängerung der QTc-Zeit im EKG kommen kann. Eine Verlängerung der QTc-Zeit erhöht das Risiko für das Auftreten von Torsades-de-pointes, einer lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörung. CYP2D6-Genotypisierungen werden meist bei psychiatrischen Patienten, welche ein Substrat des CYP2D6 als Medikament einnehmen, durchgeführt.

Rolle von Transportproteinen

Transportproteine dienen der zellulären Aufnahme oder Ausscheidung von Medikamenten über die Plasmazellmembran. So werden viele Medikamente über spezifische Transporter aus dem Blut in die Leber aufgenommen, um dort in Phase-I- und -II-Reaktionen metabolisiert und nachfolgend in die Galle oder auch zurück in das Blut ausgeschieden zu werden. Der HMG-CoA-Reduktase-Hemmer Simvastatin, ein cholesterinsenkendes Medikament, wird über das «organische Anionen transportierende Polypeptid» OATP1B1 aus dem Blut in die Hepatozyten aufgenommen. Genetische Varianten des OATP1B1 (c.521CC-Genotyp) führen dazu, dass der Transporter in seiner Funktion beeinträchtigt und somit die Geschwindigkeit der Aufnahme reduziert ist. Folgen sind erhöhte Konzentrationen von Simvastatin im Blut und damit ein erhöhtes Risiko für Muskelschädigungen (Rhabdomyolysen). Die Pharmakogenetik

¹ Prof. Dr. med. Gerd A. Kullak-Ublick
Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie,
Universitätsspital Zürich

Médecine Personnalisée: Gros Plan sur la Pharmacologie Clinique

La médecine personnalisée vise à se servir des particularités intrinsèques du patient comme base pour la mise en place d'un traitement sur mesure. A cette fin, les informations relatives au génome, aux caractéristiques cliniques et pathobiologiques ainsi qu'à l'environnement et au style de vie peuvent être prises en compte. Du point de vue de la pharmacologie clinique, la médecine personnalisée offre une nouvelle chance d'optimiser l'efficacité et la sécurité des traitements médicamenteux. A ce titre, la pharmacogénétique, laquelle s'intéresse à l'influence des gènes sur l'efficacité des médicaments, occupe une place de premier plan. Pour l'heure, les tests génétiques sont exclusivement prescrits avant le début d'un traitement par carbamazépine ou d'un traitement antirétroviral par abacavir. Une recherche pharmacogénétique peut également servir à expliquer d'éventuels effets secondaires ou une inefficacité de certains médicaments. La pharmacothérapie en psychiatrie ainsi que le traitement par statines et agents anticancéreux en sont des exemples.

von Transportern wird in unserem Labor in Zürich angeboten (www.pharmacogenetics.ch).

Onkologie

Auch in der Tumorthherapie wird die Behandlung zunehmend an die genetischen Besonderheiten des Tumors angepasst. So wird der Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) Imatinib (Glivec®) bei Philadelphia-Chromosom-positiven chronischen myeloischen Leukämien eingesetzt. Beim Einsatz von TKIs, Aromatasehemmern oder Antikörpern gegen bestimmte Tumorantigene erscheint eine vorherige Testung des Tumorgewebes auf die (Über-)Expression der Zielstruktur notwendig. Der gegen den EGF-Rezeptor gerichtete Antikörper Cetuximab kann zur Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms eingesetzt werden, jedoch nur bei Nachweis von erstens der (Über-)Expression von EGFR im Tumorgewebe und zweitens dem Vorliegen eines Wildtyps des Onkogens KRAS. Bei

Vorliegen einer KRAS-Mutation ist das Ansprechen auf Cetuximab sehr schlecht. Die Wirkung einiger Onkologika wird aber auch durch genetische Variabilitäten in Enzym- und Transporteraktivitäten beeinflusst. Der Topoisomerase-1-Hemmstoff Irinotecan wird durch das Enzym UGT1A1 konjugiert, welches normalerweise für die Konjugierung von Bilirubin verantwortlich ist. Eine verminderte Aktivität der UGT1A1 bei Vorliegen des UGT1A1*28-Genotyps ist die Ursache des sogenannten Gilbert-Meulengracht-Syndroms, einer letztlich harmlosen Hyperbilirubinämie bei sonst gesunden Individuen. Irinotecan führt bei diesen Patienten zur erhöhten Toxizität mit Diarrhöe und Knochenmarksuppression, so dass mit einer reduzierten Dosis unter strenger Überwachung des Blutbilds behandelt werden sollte.

Ausblick

In den USA gibt es verschiedene Richtlinien, in denen die Anwendung genetischer Tests im klinischen Kontext empfohlen wird. Es ist zu erwarten, dass weitere pharmakogenetische Leitlinien erarbeitet werden, nicht zuletzt aufgrund der technischen Fortschritte im Bereich der Gensequenzierung, welche in absehbarer Zeit die Sequenzierung des kompletten Genoms für einige Hundert CHF ermöglichen werden. Die Herausforderung an die Klinische Pharmakologie besteht in der Übersetzung der genetischen Befunde in eine rationale «personalisierte» Pharmakotherapie, welche einerseits eine Verbesserung der Sicherheit und Wirksamkeit von Arzneimitteln erlaubt, gleichzeitig jedoch den Schutz der Privatsphäre des Patienten beispielsweise gegenüber Versicherern gewährleistet.

Korrespondenz:
Gerd.Kullak@usz.ch

