

Séverine Crettol¹, Chin Bin Eap^{1,2}

Cytochrom-P450-Genotypisierung: ein Instrument zur Personalisierung der medikamentösen Behandlung in der Psychiatrie

Das Ansprechen auf eine medikamentöse Behandlung wird von zahlreichen umweltbedingten und genetischen Faktoren beeinflusst, von denen wiederum ein Grossteil durch Polymorphismen des Cytochroms P450 (CYP) bedingt ist. Letzteres ist für die Metabolisierung zahlreicher Medikamente, hauptsächlich in der Leber, verantwortlich. Für einige CYP-Typen, unter anderem CYP2D6 und CYP2C19, wurden Phänotypen von langsamen und ultraschnellen Metabolisierern beschrieben, welche Einfluss auf die Toxizität und/oder das therapeutische Ansprechen auf bestimmte Medikamente haben. Nachfolgend werden einige der wichtigsten Beispiele in der Psychiatrie vorgestellt, die aufzeigen, dass durch eine Bestimmung des Genotyps der unterschiedlichen CYP und die dadurch mögliche Wahl des am besten geeigneten Wirkstoffs sowie eine Dosisanpassung eine personalisierte und bessere medikamentöse Behandlung ermöglicht wird.

Bei der Verabreichung einer Standarddosis bestimmter Medikamente treten bei einigen Patienten unerwünschte Nebenwirkungen auf, während andere nicht auf die Behandlung ansprechen. Das Ansprechen auf eine medikamentöse Behandlung wird von zahlreichen persönlichen und umweltbedingten Faktoren wie Begleiterkrankungen, Alter, Ethnie, Begleitmedikation, Er-

che für die Metabolisierung zahlreicher endo- und exogener Substanzen, hauptsächlich in der Leber, verantwortlich sind.

Dazu gehört auch CYP2D6, welches an der Metabolisierung von ca. 20 bis 25% der am häufigsten verordneten Medikamente wie zahlreicher Neuroleptika, Antidepressiva, Antiarrhythmika, Betablocker sowie Atomoxetin, Tamoxifen, Codein und Tramadol [1] beteiligt ist.

Das CYP2D6-Gen weist zahlreiche genetische Polymorphismen mit über 100 bekannten Allelen auf, die sich auf die Enzymaktivität auswirken [2]. Der CYP2D6-Phänotyp der langsamen Metabolisierer (poor metabolizer, PM), bei denen bestimmte Allele ein inaktives Protein kodieren, kommt bei 5 bis 10% der kaukasischen und lediglich bei <1% der asiatischen und afrikanischen Bevölkerung vor. Der Phänotyp der intermediären Metabolisierer (IM) ist bei 10 bis 15% der kaukasischen Bevölkerung zu finden. Der Phänotyp der ultraschnellen Metabolisierer (UM) wird hingegen durch eine Duplikation (2 bis 13 Kopien) des CYP2D6-Gens verursacht. Er kommt bei 30% der äthiopischen, 10% der süd- und 1 bis 2% der nordeuropäischen, nicht jedoch in der asiatischen Bevölkerung vor [1].

Anpassung empfohlen

Für bestimmte Neuroleptika und Antidepressiva wird daher eine Dosisanpassung entsprechend des CYP2D6-

Genotyps empfohlen [3]. Die aktuellen Empfehlungen, die auch auf der Internetseite «The Pharmacogenomics Knowledgebase» (www.pharmGKB.org) abrufbar sind, gelten für psychotrope Substanzen [4]. Für PM werden Dosisanpassungen bei Clomipramin, Nortriptylin, Imipramin, Aripiprazol, Haloperidol und Zuclopenthixol empfohlen [4]. Auch Atomoxetin, das bei der Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung von Kindern und Jugendlichen zum Einsatz kommt, wird hauptsächlich über CYP2D6 metabolisiert. PM wiesen 10-mal höhere Plasmakonzentrationen von Atomoxetin auf und sprachen somit gegenüber normalen Metabolisierern (extensive metabolizer, EM) besser auf das Medikament an. Bei PM wurden im Vergleich zu EM häufigere Nebenwirkungen beobachtet, was sich jedoch nicht auf die Abbruchhäufigkeit der Behandlung auswirkte. In der Fachinformation von Atomoxetin wird für PM von CYP2D6 eine Dosisanpassung empfohlen. Ob für UM jedoch eine über der Höchstdosis liegende Dosierung von Nutzen ist, steht bisher nicht fest. Risperidon, ein atypisches Neuroleptikum, wird von CYP2D6 in seinen aktiven Metaboliten 9OH-Risperidon oder Paliperidon umgewandelt. Durch eine defiziente CYP2D6-Metabolisierung wird (laut Studien) die Wirkstoffkonzentration (die Summe aus Risperidon und Paliperidon) nicht bzw. nur in

In der Pharmakogenetik wird der Einfluss des genetischen Profils auf das unterschiedliche Ansprechen auf eine medikamentöse Behandlung untersucht, um zu ihrer Personalisierung und Optimierung beizutragen.

nährung und Tabakkonsum sowie genetischen Variablen bestimmt. In der Pharmakogenetik wird der Einfluss des genetischen Profils auf das unterschiedliche Ansprechen auf eine medikamentöse Behandlung untersucht, um zu ihrer Personalisierung und Optimierung beizutragen. Ein Grossteil der genetischen Variabilität ist in der Superfamilie der Cytochrom-P450-Monooxygenasen (CYP) zu finden, wel-

1 PhD Séverine Crettol, Unité de Pharmacogénétique et Psychopharmacologie Clinique, Centre des neurosciences psychiatriques, Département de Psychiatrie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois et Université de Lausanne

2 Prof Chin Bin Eap, Ecole de Pharmacie, Département des Sciences Pharmaceutiques, Université de Genève et Université de Lausanne

Génotypage des cytochromes P450: un outil pour l'individualisation du traitement médicamenteux en psychiatrie

La réponse aux traitements médicamenteux est affectée par de nombreux facteurs environnementaux et génétiques, dont une part importante est causée par les polymorphismes des cytochromes P450 (CYP). Ces derniers sont responsables, principalement au niveau du foie, du métabolisme de nombreux médicaments. Pour certains CYP, notamment les CYP2D6 et CYP2C19, des phénotypes de mauvais métaboliseurs et de métaboliseurs ultrarapides ont été décrits avec une influence sur la toxicité et/ou la réponse thérapeutique induite par certains médicaments. Quelques exemples parmi les plus significatifs en psychiatrie sont décrits ici, démontrant que le génotypage des différents CYPs permet d'individualiser et d'améliorer la prescription médicamenteuse par sélection du principe actif le plus approprié et adaptation de sa dose.

Vous pouvez lire l'article intégral en ligne sur: www.sulm.ch/f/pipette → Numéro actuel (n° 6-2013)

geringem Masse verändert, das Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen und einen Behandlungsabbruch jedoch nachweislich erhöht [5]. Eine weitere Studie hat ergeben, dass PM von CYP2D6 in der Patientengruppe, die unter der Einnahme von Antidepressiva an Nebenwirkungen litt und UM in der Gruppe der Non-Responder überdurchschnittlich häufig vertreten waren [6].

Zu den weiteren polymorphen Cytochromen der P450-Familie zählt CYP2C19 mit derzeit 28 bekannten Allelen [2]. Der Phänotyp der PM von CYP2C19 kommt bei 2 bis 5% der kaukasischen und 15% der asiatischen Bevölkerung vor, während der Phänotyp der UM bei 5 bis 30% der Personen aller Ethnien vorliegt [7]. Im psychiatrischen Bereich ist

CYP2C19 für die Metabolisierung bestimmter trizyklischer Antidepressiva wie Amitriptylin sowie von Citalopram und Escitalopram verantwortlich. Kürzlich wurden Empfehlungen zur Dosisanpassung von Amitriptylin entsprechend des CYP2C19- und CYP2D6-Genotyps veröffentlicht [7]. Für Citalopram, bzw. Escitalopram wird hingegen für PM von CYP2C19 keine Dosisanpassung und für UM, abhängig vom klinischen Ansprechen und den Nebenwirkungen, eine Dosiserhöhung (um 150%) empfohlen [4].

Prävention vor wichtigen oder schweren Nebenwirkungen

Darüber hinaus werden Studien durchgeführt, um genetische Faktoren zu bestimmen, die mit der Gewichtszunahme und der Entwicklung des metabolischen Syndroms bei Patienten unter Neuroleptika assoziiert sind. Bestimmte Gene wie der CREB-regulated transcription coactivator 1 (CRTC1), die den Body-Mass-Index beeinflussen, konnten bereits ausfindig gemacht werden [9].

Ein weiteres sich entwickelndes Teilgebiet der Pharmakogenetik in der Psychiatrie ist die Prävention schwerer Nebenwirkungen, wie z.B. des Stevens-Johnson-Syndroms und der toxischen epidermalen Nekrolyse bei der Behandlung mit Carbamazepin, einem Antiepileptikum und Phasenprophylaktikum. Diese treten häufiger bei asiatischstämmigen Patienten auf und es wurde nachgewiesen, dass das Allel HLA-B*1502 in dieser Population einen bedeutenden Risikofaktor darstellt. Durch ein prospektives Screening auf das Allel in der taiwanesischen Bevölkerung konnten mehrere Fälle dieser schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen verhindert werden [8].

Die Dosis macht das Gift

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass durch die Bestimmung des Genotyps der unterschiedlichen CYP die Wahl des am besten geeigneten Wirkstoffs sowie eine Dosisanpas-

sung ermöglicht wird, was zu einer personalisierten und besseren medikamentösen Behandlung beiträgt. Die anschliessende Folgebetreuung der Patienten muss um die therapeutische Kontrolle der Plasmakonzentration ergänzt werden, um zu gewährleisten, dass diese innerhalb des therapeutischen Fensters liegt. Und schliesslich kann die Genotypisierung bestimmter pharmakodynamischer Faktoren äusserst nützlich für die Prävention schwerer Nebenwirkungen sein.

Korrespondenz:
Chin.Eap@chuv.ch

Referenzen

- 1 Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. *Pharmacogenomics J.* 2005; 5:6–13.
- 2 Human cytochrome P-450 allele nomenclature. In; 2012
- 3 Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, Wong ML, Licinio J, Roots I et al. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry.* 2004; 9:442–473.
- 4 Swen JJ, Nijenhuis M, de Boer A, Grandia L, Maitland-van der Zee AH, Mulder H et al. Pharmacogenetics: from bench to byte – an update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther.* 2011; 89:662–673.
- 5 De Leon J, Susce MT, Pan RM, Fairchild M, Koch WH, Wedlund PJ. The CYP2D6 poor metabolizer phenotype may be associated with risperidone adverse drug reactions and discontinuation. *J Clin Psychiatry.* 2005; 66:15–27.
- 6 Rau T, Wohlleben G, Wuttke H, Thuerauf N, Lunkenheimer J, Lanczik M et al. CYP2D6 genotype: impact on adverse effects and non-response during treatment with antidepressants – a pilot study. *Clin Pharmacol Ther.* 2004; 75:386–393.
- 7 Hicks JK, Swen JJ, Thorn CF, Sangkuhl K, Kharasch ED, Ellingrod VL et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants. *Clin Pharmacol Ther.* 2013; 93:402–408.
- 8 Chen P, Lin JJ, Lu CS, Ong CT, Hsieh PF, Yang CC et al. Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B*1502 screening in Taiwan. *N Engl J Med.* 2011; 364:1126–1133.
- 9 Choong E, Quteineh L, Cardinaux JR, Gholam-Rezaee M, Vandenbergh F, Dobrinias M et al. Influence of CRTC1 Polymorphisms on Body Mass Index and Fat Mass in Psychiatric Patients and the General Adult Population. *JAMA psychiatry.* 2013; 70:1011–1019.