

Handout Kränzlifortbildung Privatklinik Obach

Nutzen der Pharmakogenetik heute?

PD Dr. med. Alexander Jetter
Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie
UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100
8091 Zürich
alexander.jetter@usz.ch

Datum der Erstellung: 27.08.2013

Art der Richtlinie: Information

Definition des Schlüsselbegriffs: Pharmakogenetik: Die Pharmakogenetik beschreibt sämtliche durch das Erbgut verursachten Einflussfaktoren auf die Wirkung oder die Pharmakokinetik (Aufnahme, Verteilung, Verstoffwechslung, Ausscheidung) eines Arzneistoffs im menschlichen Körper.

Grundlageninformation: Eine Vielzahl von Einflussfaktoren entscheiden über die Wirkung eines Arzneistoffs beim individuellen Patienten. Neben Ernährung und Umwelt, Erkrankung, Begleiterkrankungen, Komedikation usw. spielen Unterschiede im Erbgut eine Rolle, die vor Therapiebeginn in der Regel für den individuellen Patienten nicht bekannt sind. Da viele Medikamente eine grosse therapeutische Breite aufweisen, oder die Wirkung anhand klinischer Parameter gut gesteuert werden kann, fallen diese interindividuellen Unterschiede meist gar nicht auf. Fragen ergeben sich meist erst dann, wenn bei üblichen Dosierungen unerwünschte Wirkungen auftreten oder die Wirkung ausbleibt. Die Pharmakogenetik kann hier helfen, *a posteriori* die Ursachen aufzuklären.

Pharmakogenetische Einflüsse können sich auf allen Stationen des Wegs eines Arzneistoffs von der Aufnahme in den Körper bis zum Wirkort manifestieren. In der Onkologie sind Mutationen von Rezeptoren auf Tumorzellen, die für die Wirkung von bestimmten antineoplastischen Arzneistoffen wichtig sind, in den letzten Jahren eingehend untersucht worden, so dass deren Bestimmung *a priori*, vor Therapiebeginn, zur Auswahl der geeigneten Substanz klinisch genutzt werden kann. Im nichtonkologischen Bereich sind genetische Einflüsse auf den Stoffwechsel und den Transport von Medikamenten am besten charakterisiert. Allerdings fanden diese Einflüsse nur in Einzelfällen Eingang in die Routinebehandlung in der Schweiz, weil pharmakogenetische Untersuchungen von der obligatorischen Krankenversicherung nicht übernommen werden.

In den Fachinformationen vorgeschrieben sind Untersuchungen auf HLA-B*5701 vor Beginn einer antiretroviralen Therapie mit Abacavir, weil Träger dieses Genotyps ein deutlich erhöhtes Risiko für schwere kutane und systemische Hypersensitivitätsreaktionen haben. Ebenso wird empfohlen, vor Beginn einer Therapie mit dem Antiepileptikum Carbamazepin auszuschliessen, dass der Patient Träger von HLA-A*3101 ist. In den USA existieren guidelines zur Genotypisierung von arzneistoffmetabolisierenden Enzymen der Cytochrom P450 Familie vor Beginn einer Antikoagulation mit Warfarin (das im deutschsprachigen Raum nicht eingesetzt wird) sowie vor Beginn einer immunsuppressiven Therapie mit Thiopurinen (Azathioprin, 6-Mercaptopurin) und einer Therapie mit Clopidogrel. Bei einer Reihe weiterer Medikamente aus den Bereichen der psychiatrischen Pharmakotherapie, der

Schmerztherapie mit Codein, Tramadol oder Oxycodon, beim Einsatz von Tamoxifen, Phenprocoumon, Isoniazid, Statinen, einigen Protonenpumpenhemmern oder Betablockern kann eine pharmakogenetische Untersuchung vor Therapiebeginn zur Auswahl des geeignetsten Medikaments oder während der Therapie zur Erklärung von unerwünschten Wirkungen oder Wirkungslosigkeit sinnvoll sein.

Vorgehen:

- Vor erster Gabe von Abacavir Testung auf HLA-B*5701
- Vor erster Gabe von Carbamazepin Testung auf HLA-A*3101 bei Europäern und HLA-B*1501 bei Asiaten.
- Vor erster Gabe von Thiopurinen Aktivität oder Genotyp der Thiopurin-S-Methyltransferase bestimmen.
- Pharmakogenetische Einflüsse bedenken bei Therapie mit Antidepressiva und Neuroleptika, die über CYP2D6 verstoffwechselt werden
- Pharmakogenetische Einflüsse bedenken bei Therapie mit Clopidogrel und Phenprocoumon
- Pharmakogenetische Einflüsse bedenken bei Therapie mit Statinen
- Pharmakogenetische Einflüsse bedenken bei Therapie mit Tamoxifen
- Pharmakogenetische Einflüsse bedenken bei Therapie mit Opioiden, die über CYP2D6 verstoffwechselt werden (Codein, Tramadol, Oxycodon)

Massnahmen bei Fragen: Fragen zu genetischen (und nichtgenetischen) Einflüssen auf die Pharmakotherapie beim individuellen Patienten werden durch die Medikamenteninformationsdienste der Abteilungen für Klinische Pharmakologie und Toxikologie der Schweizerischen Universitätsspitäler gerne beantwortet, z. B.: Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie des UniversitätsSpitals Zürich, Rämistrasse 100, 8091 Zürich, Tel. 044 255 27 70, Fax: 044 255 44 11, email: pharmakologie@usz.ch