

## Kapitel 9

# Pharmakogenetik: Einfluss der Gene auf Medikamente

Bei der Therapie mit einem Arzneistoff kann bei gleicher Dosis bei einer Patientin die gewünschte Wirkung erreicht werden, während bei einer anderen der gewünschte Arzneimitteleffekt ausbleibt oder sogar unerwünschte Nebenwirkungen auftreten. Dieses Phänomen wird als interindividueller Unterschied in der Pharmakotherapie beschrieben. Tatsächlich wird der Effekt, den ein Arzneistoff im menschlichen Organismus hat, durch unterschiedliche Faktoren beeinflusst. Einer davon ist die Art und Weise, wie der Organismus den Arzneistoff aufnimmt und wieder ausscheidet. Nach der Verabreichung (sei es peroral, lokal oder direkt ins Blut) unterliegt ein Arzneistoff einer Vielzahl von Prozessen, welche letztendlich die an der Zielstruktur verfügbare Arzneistoffmenge bestimmen. Diese Prozesse werden unter dem Begriff der *Pharmakokinetik* zusammengefasst. Die *Pharmakodynamik* hingegen beschreibt die Wirkung eines Arzneistoffs auf den Körper.

Hinter den Prozessen der Pharmakokinetik stehen zahlreiche Proteine, welche die Funktion eines Enzyms, eines Transportproteins oder eines Rezeptors übernehmen. Ihre Aktivität und ihr Zusammenspiel bestimmen die Menge des Arzneistoffs im Körper und damit natürlich auch dessen Wirkungen. Kommt es zu einer Veränderung der Aktivität eines oder mehrerer der durch diese Proteine vermittelten Prozesse, so kann dies die Menge des Arzneistoffs im Organismus signifikant verändern. Obwohl ein Individuum eine gleiche Dosis eingenommen hat, kann daher die Menge im Organismus deutlich höher oder deutlich geringer ausfallen, was zu einer Steigerung der Wirkung bis hin zu toxischen Effekten oder zu einem Wirkungsverlust führen kann.

Im menschlichen Organismus findet sich der Bauplan für Proteine (Enzyme, Transportproteine, Rezeptoren) in den Genen. Die genetische Information kann zwischen den einzelnen Individuen variieren. Die Variabilität basiert dabei auf verschiedenen Varianten eines bestimmten Gens, welches zum Beispiel genetische Polymorphismen enthalten kann. Dies kann zu unterschiedlichen Mengen eines Proteins oder zu veränderter Ausprägung der Funktion eines Proteins führen.

## 9.1. Definition

Die Pharmakogenetik beschreibt den Zusammenhang zwischen der genetischen Information eines Individuums und der Verträglichkeit und Wirksamkeit von Arzneistoffen. Im Fokus pharmakogenetischer Betrachtungen stehen Veränderungen in der Information von Genen, deren Produkte (Enzym, Rezeptor, Transporter) häufig direkt an der Pharmakokinetik eines Wirkstoffes beteiligt sind. Wie bereits oben erwähnt, fasst die Pharmakokinetik alle Mechanismen zusammen, die die Aufnahme, die Verteilung, die Veränderung durch körpereigene Enzyme und die Ausscheidung einer Substanz aus dem Körper beeinflussen. Die Veränderungen (z.B. Einzelbasenaustausche) der genetischen Information führen zu einer veränderten Aktivität des Genproduktes und damit zu einer anderen Kinetik des Arzneistoffs bei dem betroffenen Individuum. Zusammengefasst ist es das Ziel der Pharmakogenetik, durch einen genetischen Test diejenigen Patientinnen zu identifizieren, die von einem bestimmten Arzneistoff besonders profitieren, oder diejenigen zu finden, die aufgrund ihres genetischen Hintergrundes ein vorhersehbares Risiko für das Auftreten von unerwünschten oder gar toxischen Arzneimittelwirkungen in sich tragen.

## 9.2. Genetische Variabilität

Das Enzym Thiopurin-Methyltransferase (TPMT) leistet einen wichtigen Beitrag in der Ausscheidung der Thiopurinanaloga Azathioprin, 6-Mercaptopurin und 6-Thioguanin, die als Antimetabolite ein breites Feld an Indikationen abdecken. Antimetabolite sind Krebsmedikamente; sie werden als falsche Bausteine in die DNA eingebaut oder verhindern den Einbau der korrekten Bausteine und stören so die Zellteilung und den Stoffwechsel. Ungefähr 11 % der Individuen in einer europäischen Population sind Träger von genetischen Varianten des Gens TPMT. Die betroffenen Individuen weisen eine deutlich verminderte Inaktivierung der 6-Thioguanin-Nucleotide auf; dies führt bei gleicher Dosierung der Arzneistoffe zu deutlich höheren Konzentrationen der wirksamen Substanz im Körper. Träger der genetischen Varianten der TPMT benötigen also deutlich geringere Dosen für die gleiche Wirkung bzw. erfahren bei wesentlich geringeren Dosen Nebenwirkungen (Knochenmarksdepression), als dies bei Individuen zu beobachten ist, deren genetische Information für die TPMT unverändert ist. Es wird daher empfohlen, die Ausprägung der TPMT vor Beginn der Therapie zu bestimmen und die therapeutische Intervention an das Ergebnis anzupassen. Eine Besonderheit bei der Bestimmung der Ausprägung der TPMT ist, dass neben der genetischen Testung (sog. Genotypisierung) auch eine direkte Enzymak-

tivitätsmessung bei Patienten durchgeführt werden kann. Diese Messung der TPMT-Aktivität (sog. Phänotypisierung) ist allerdings nur zulässig, wenn das Individuum keine Transfusionen mit Erythrozyten erhalten hat.

### 9.3. Companion Diagnostics

Abacavir ist ein Reverse-Transkriptase-Inhibitor, welcher bei der Behandlung der HIV-Infektion Anwendung findet. Bei Individuen, die Träger eines bestimmten HLA-Genotyps (HLA-B\*5701) sind, kommt es bei Einnahme der Substanz besonders häufig zu lebensbedrohlichen Überempfindlichkeitsreaktionen. Es wird daher empfohlen, die genetische Ausprägung dieses Merkmals vor Therapiebeginn zu bestimmen und die Träger dieser HLA-Isoform nicht mit Abacavir zu behandeln. Das Genprodukt (HLA) ist Teil des Immunsystems des Menschen und steht nicht in direkter Assoziation mit dem Wirkungsmechanismus oder der Pharmakokinetik des Arzneistoffs. Trotzdem handelt es sich bei der Assoziation zwischen HLA-Typisierung und Substanz um Pharmakogenetik, denn wie bereits erwähnt macht die Pharmakogenetik durch eine genetische Testung Aussagen über den Therapieerfolg oder das Therapieversagen einer bestimmten Substanz bei einer Patientin.

Wenn eine therapeutische Intervention obligatorisch in Kombination mit einem medizinischen Test durchgeführt werden sollte, wie es bei Abacavir der Fall ist, so handelt es sich bei dem Test um ein sog. «*Companion Diagnostic*» (begleitendes diagnostisches Mittel). Die Testung des Biomarkers (hier die einer genetischen Variante) muss in klinischen Studien validiert worden sein und dient der Identifikation von Patientengruppen, die durch die Anwendung des entsprechenden Medikamentes besonders gefährdet sind oder besonders profitieren. Ein «*Companion Diagnostic*» kann entweder Bestandteil des Zulassungsverfahrens eines Medikamentes sein oder nach der Markteinführung entwickelt und als solches zugelassen werden. Die meisten zugelassenen Arzneimittel-Test-Kombinationen finden ihre Indikation in der Krebstherapie und die häufigsten pharmakogenetischen Analysen betreffen Gene der Pharmakodynamik. Ein Beispiel wäre Cetuximab (Erbix®), welches in Kombination mit diagnostischen Verfahren zur Identifikation von KRAS-Mutationen zugelassen wurde. Weitere Beispiele für in den Vereinigten Staaten zugelassene Analyseverfahren für pharmakokinetisch relevante Genvarianten sind in Tab. 5 aufgeführt. Diese Analyseverfahren werden als «*Complementary Diagnostics*» bezeichnet, bei denen zwar keine Verpflichtung zur Testdurchführung vor Anwendung eines Therapeutikums besteht, deren Durchführung jedoch einer individuellen

Risikobewertung dienen kann. Bei den meisten bis zum heutigen Tag beschriebenen Arzneimittel-Gen-Assoziationen, welche die Pharmakokinetik betreffen, ist der genetische Test als komplementäres Diagnostikum zu bewerten. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt können in der Schweiz die pharmakogenetischen Tests gemäss Tab. 6 verordnet werden.

#### 9.4. Cytochrom P450 Enzyme

Das Enzymsystem «Cytochrom P450 2D6» (CYP2D6) ist in Bezug auf den Einfluss genetischer Varianten besonders gut untersucht. Dieses Enzymsystem katalysiert die Umwandlung von ca. 25 % der heute auf dem Markt verfügbaren Arzneistoffe und zeigt eine hohe Variabilität in seiner Aktivität. Die Aktivität des CYP2D6 reicht hier von *nicht vorhandener Aktivität* (sog. *Poor Metabolizer*, PM, 8 % der europäischen Bevölkerung) bis hin zu *vielfach erhöhter Aktivität* (sog. *Ultrarapid Metabolizer*, UM, 1 % der europäischen Bevölkerung), wobei Zwischenstufen (*Intermediate Metabolizer*, IM, und *Extensive Metabolizer*, EM) vorhanden sind. Die meisten Individuen sind EMs. Die individuelle Ausprägung der CYP2D6-Aktivität kann durch Erfassung der genetischen Information bestimmt werden. PMs tragen auf beiden Chromosomen genetische Information für funktionsunfähiges CYP2D6, während bei UMs eine Vermehrung der Kopien des Gens vorliegt und daher sehr viel mehr Enzym gebildet wird. Der Einfluss von CYP2D6 auf die Handhabung durch den Organismus ist für einige Substrate belegt. Aus diesen Beobachtungen haben sich jedoch bisher keine konkreten Empfehlungen für die klinische Anwendung ergeben, da häufig prospektive Studien bezüglich der Langzeitwirkung fehlen.

Eines der Beispiele für CYP2D6-Substrate ist Tamoxifen. Dieser selektive Östrogenrezeptormodulator (SERM) findet Anwendung in der Behandlung des ER-positiven Mammakarzinoms und wird durch das CYP2D6 aktiviert. Es konnte gezeigt werden, dass ein Fehlen des aktivierenden Mechanismus durch genetische Varianten die Bildung des aktiven Metaboliten reduziert, und es wird davon ausgegangen, dass dies den Erfolg der Therapie mit Tamoxifen beeinflussen kann. Dieser Zusammenhang wird auch in der Fachinformation erwähnt, muss jedoch nicht vor Beginn der Therapie evaluiert werden. Liegt bei einer Patientin die Information des Genotyps vor, können internationale Empfehlungen zur Integration in die Pharmakotherapie z.B. der Website [pharmgkb.org](http://pharmgkb.org) entnommen werden. Hierbei handelt es sich um eine kontinuierlich gepflegte Plattform, welche nicht nur die global verfügbaren Studienergebnisse zur Pharmakogenetik zusammenfasst, sondern auch Empfehlungen von Zulassungsbehörden

zu Arzneimittel-Gen-Assoziationen veröffentlicht. Zusätzlich finden sich dort Empfehlungen zur Integration genetischer Informationen in die Pharmakotherapie und Pharmakovigilanz, welche durch globale Expertengruppen publiziert werden.

## 9.5. Weitere durch pharmakogenetische Effekte beeinflusste Arzneimittel

In den von Swissmedic publizierten Fachinformationen finden sich zahlreiche Beispiele, wo ein genetischer Einfluss auf die Wirkung und/oder Pharmakokinetik genannt wird (siehe hierzu auch Tab. 7), eine Bestimmung des Genotyps jedoch nicht obligatorisch ist. Gemäss Fachinformation des heute ohne Rezept erhältlichen Resyl plus® ist Codein kontraindiziert bei Patienten, die bekanntermassen ultraschnelle CYP2D6-Metabolisierer (UM) sind; zu Clopidogrel finden sich explizite Empfehlungen zur Dosisanpassung, und die Fachinformation zu Citalopram-Präparaten gibt ebenfalls Dosierungsempfehlungen und beschreibt die Effekte unter dem Stichwort Polymorphismus.

**Tabelle 5:** Liste der bei der Food and Drug Administration (FDA) zugelassenen Analyseverfahren zum Nachweis genetischer Varianten in arzneimittelmetabolisierenden Enzymen (<https://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/InVivoDiagnostics/ucm330711.htm>).

Name des Testverfahrens	Firma	Anwendung
xTAG CYP2D6 Kit v3	Luminex Molecular Diagnostics, Inc.	Nachweis von Nucleinsäure-Veränderungen im CYP2D6 Genlokus
xTAG CYP2C19 KIT v3	Luminex Molecular Diagnostics, Inc	Identifikation von Patienten mit CYP2C19*2,*3 und *17
Spartan RX CYP2C19 Test System	Spartan Bioscience, Inc	Identifikation von Patienten mit CYP2C19*2,*3 und *17
Verigene CYP2C19 Nucleic Acid Test	Nanosphere, Inc.	Identifikation von Patienten mit CYP2C19*2,*3 und *17
INFINITI CYP2C19 Assay	INFINITI CYP2C19 Assay	Identifikation von Patienten mit CYP2C19*2,*3 und *17
Invader UGT1A1 Molecular Assay	Third Wave Technologies, Inc.	Nachweis des UGT1A1*28-Genotyps
Roche AmpliChip CYP450 Test for CYP2C19	Roche Molecular Systems, Inc	Nachweis des CYP2C19-Genotyps mit Anwendung als Hilfestellung zur Wahl der Dosierung und therapeutischen Strategie

Name des Testverfahrens	Firma	Anwendung
eSensor Warfarin Sensitivity Saliva Test	GenMark Diagnostics	Nachweis des CYP2C9*2 und*3-Genotyps und des Vitamin-K-Epoxid-Reduktase-C1-(VKORC1)-Promoter-Polymorphismus; zur Identifikation von Risikopatienten bei der Warfarin-Therapie
eQ-PCR LC Warfarin Genotyping kit	TrimGen Corporation	Nachweis des CYP2C9*2 und*3 Genotyps und des Vitamin-K-Epoxid-Reduktase-C1-(VKORC1)-Promoter-Polymorphismus; zur Identifikation von Risikopatienten bei der Warfarin-Therapie
Gentris Rapid Genotyping Assay – CYP2C9 & VKORC1	ParagonDx, LLC	Nachweis des CYP2C9*2 und*3 Genotyps und des Vitamin-K-Epoxid-Reduktase-C1-(VKORC1)-Promoter-Polymorphismus; zur Identifikation von Risikopatienten bei der Warfarin-Therapie
INFINITI 2C9 & VKORC1 Multiplex Assay for Warfarin	AutoGenomics, Inc.	Nachweis des CYP2C9*2 und*3 Genotyps und des Vitamin-K-Epoxid-Reduktase-C1-(VKORC1)-Promoter-Polymorphismus; zur Identifikation von Risikopatienten bei der Warfarin-Therapie
Verigene Warfarin Metabolism Nucleic Acid Test and Verigene System	Nanosphere, Inc.	Nachweis des CYP2C9*2 und*3 Genotyps und des Vitamin-K-Epoxid-Reduktase-C1-(VKORC1)-Promoter-Polymorphismus; zur Identifikation von Risikopatienten bei der Warfarin-Therapie

**Tabelle 6:** Liste der pharmakogenetischen Tests, die durch jede Ärztin unabhängig vom Facharztstitel verordnet werden können. Genannt werden der jeweilige Arzneistoff und das dazugehörige Gen, welches in der Genotypisierung charakterisiert wird.<sup>3</sup>

Arzneistoff	Gen
Abacavir	HLA-B*5701
Carbamazepin	HLA-A*3101 und HLA-B*1502
6-Mercaptopurin, Azathioprin	Thiopurinmethyltransferase (TPMT)
5-Fluoruracil, Capecitabin	Dihydropyrimidine Dehydrogenase (DPYD)
Irinotecan	UDP-Glukuronyltransferase (UGT1A1)

3 [www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/kuv-leistungen/referenzdokument-klv-anhang-3/liste-der-gaengigen-pharmakogenetischen-tests.pdf](http://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/kuv-leistungen/referenzdokument-klv-anhang-3/liste-der-gaengigen-pharmakogenetischen-tests.pdf)

**Tabelle 7:** Arzneimittel mit nichtonkologischen Indikationen, bei denen in der US-amerikanischen und in der schweizerischen (mit \* gekennzeichnet) Fachinformation ein genetischer Einfluss auf die Wirkung und/oder die Pharmakokinetik genannt wird. Beispiele für Handelsnamen stehen in Klammern (Quelle: Taegtmeier et al.: Pharmakogenetik in der Praxis: warum, wie, wann? Teil 1. Schweiz Med Forum 2012;12(42):808–811).

Gen	Arzneimittel (Handelsname)
CYP2C9	Celecoxib (Celebrex®)*
CYP2C19	Clopidogrel (Plavix®)*; Diazepam (Valium®); Esomeprazol (Nexium®)*; Omeprazol*; Rabeprazol (Pariet®)*; Voriconazol (Vfend®)*
CYP2D6	Aripiprazol (Abilify®)*; Atomoxetin (Strattera®)*; Carvedilol (Dilatrend®)*; Clozapin (Leponex®); Codein*; Doxepin (Siquan®)*; Fluoxetin (Fluctine®)*; Metoprolol (Beloc Zok®)*; Propafenon (Rytmonorm®)*; Propranolol (Inderal®); Risperidon (Risperdal®)*; Tetrabenazin (Xenazine®)*; Terbinafin (Lamisil®); Tolterodin (Detrusitol®)*; Tramadol (Tramal®)*; Venlafaxin (Efexor®)
HLA-A*3101	Carbamazepin (Tegretol®)*
HLA-B*1502 (nur bei Personen mit asiatischer Herkunft)	
HLA-B*5701	Abacavir (Ziagen®, in Kivexa® und Trizivir®)*
NAT2	Isoniazid*
TPMT	Azathioprin (Imurek®)*; 6-Mercaptopurin (Puri-Nethol®)*
UGT1A1	Paracetamol



Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften  
Académie Suisse des Sciences Médicales  
Accademia Svizzera delle Scienze Mediche  
Swiss Academy of Medical Sciences

### Herausgeberin

Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften  
Haus der Akademien, Laupenstrasse 7, CH-3001 Bern  
mail@samw.ch, www.samw.ch

### Gestaltung

Howald Fosco Biberstein, Basel

### Übersetzung

Apostroph, Bern

### Umschlagbild

adobestock – joyt; istock – teekid

Deutsche und französische Version (pdf) auf [samw.ch/grundlagen-personalisierte-medizin](http://samw.ch/grundlagen-personalisierte-medizin)



Copyright: ©2019 Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften  
Dies ist eine Open-Access-Publikation, lizenziert unter «Creative Commons Attribution» (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>). Der Inhalt dieser Publikation darf uneingeschränkt und in allen Formen genutzt, geteilt und wiedergegeben werden, solange der Urheber und die Quelle angemessen angegeben werden.

### Zitiervorschlag:

Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften (2019)  
Personalisierte Medizin. Grundlagen für die interprofessionelle Aus-, Weiter- und Fortbildung von Gesundheitsfachleuten.  
Swiss Academies Communications 14 (6).

ISSN (online): 2297-1807

DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.3265194>



### SDGs: Die internationalen Nachhaltigkeitsziele der UNO

Mit dieser Publikation leistet die Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften einen Beitrag zu SDG 3:  
«Ein gesundes Leben für alle Menschen jeden Alters gewährleisten und ihr Wohlergehen fördern»

[sustainabledevelopment.un.org](http://sustainabledevelopment.un.org)  
[www.eda.admin.ch/agenda2030](http://www.eda.admin.ch/agenda2030) → agenda 2030 →  
→ 17 Ziele für nachhaltige Entwicklung