

DER ARZNEIMITTELBRIEF

Unabhängiges
Informationsblatt



Gegründet von
H. Herxheimer, M. Schwab,
H.-W. Spier
Herausgeber
D. von Herrath, W. Thimme

Schriftleitung
D. von Herrath, W.-D. Ludwig, W. Oelkers,
T. Schneider, J. Schuler, W. Thimme
Mitarbeiter
M. Döring, A. Michalsen

Jahrgang 39
Nr. 8
Berlin
August 2005

Pharmakogenetik - aktueller Wissensstand und klinische Anwendbarkeit

Zusammenfassung: Pharmakogenetik ist ein Teilgebiet der klinischen Pharmakologie. Sie untersucht erbliche Besonderheiten von Pharmakokinetik und Pharmakodynamik. Mit ihren Forschungsergebnissen soll die Arzneimitteltherapie entsprechend der genetischen Ausstattung eines Patienten optimiert werden. In den letzten Jahren hat die Pharmakogenetik deutliche Fortschritte in Richtung klinischer Anwendbarkeit getan, wobei über die Kosten/Nutzen-Relation noch keine Aussagen gemacht werden können. In der pharmazeutischen Industrie werden pharmakogenetische Aspekte verstärkt in die Arzneimittelentwicklung eingebunden. Zukünftig werden Ergebnisse aus pharmakogenetischen Untersuchungen auch häufiger als wichtige Sicherheitskriterien für die Zulassung neuer Arzneistoffe herangezogen.

Was ist Pharmakogenetik? Die Pharmakogenetik untersucht, inwieweit angeborene genetische Merkmale, z.B. Polymorphismen oder seltene genetische Varianten, die die pharmakokinetischen und -dynamischen Prozesse eines Arzneimittels kontrollieren, für die interindividuellen Unterschiede in Wirksamkeit und Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) verantwortlich sind (1-6). Die relativ neue Disziplin Pharmakogenetik vereint demzufolge Methoden der klinischen Pharmakologie mit denen der modernen molekularen Genetik. Von der Pharmakogenetik sollten solche genetischen Untersuchungen abgegrenzt werden, die Mutationen in Genen analysieren, die als prädiagnostische bzw. kausale Faktoren für das Auftreten von oder die Anfälligkeit für spezielle Erkrankungen gelten (1). Ziel der Pharmakogenetik ist es, eine für den einzelnen Patienten entsprechend seiner genetischen Ausstattung bzw. den genetischen Merkmalen seiner Erkrankung maßgeschneiderte Arzneimitteltherapie („Right medicine for the right patient“; 1) bereitzustellen und dadurch ihre Wirksamkeit und Sicherheit zu verbessern. Neben Umwelteinflüssen, Zusammensetzung der Nahrung, Lebensstil und leicht ersichtlichen Unterschieden in Körpergewicht, Alter, Leber- und Nierenfunktion; die heute als wichtige nicht-genetische Faktoren für die Wirksamkeit von Arzneimitteln bzw. UAW gelten, ist in den letzten Jahren die Bedeutung vererbter, oft verborgener genetischer Merkmale besser verstanden worden, die für Variabilität pharmakokinetischer Eigenschaften und Unterschiede in der Wirksamkeit eines Arzneimittels verantwortlich sind (2, 5, 6). Der Pharmakogenetik bzw. der Pharmakogenomik als systematischer Analyse aller menschlichen Gene, die das Ansprechen auf ein Arzneimittel bestimmen, kommt deshalb in Zukunft eine Schlüsselrolle in der individualisierten Pharmakotherapie zu (2, 5, 6). Grundlage der Pharmakogenetik sind so genannte vererbte Polymorphismen oder seltene genetische Varianten. Unter Polymorphismen versteht man häufig vorkommende monogen vererbte Merkmale, die in

Inhalt

Pharmakogenetik - aktueller Wissensstand und klinische Anwendbarkeit	57
Wirksamkeit und Sicherheit von Erlotinib bei Patienten mit zytostatisch vorbehandeltem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom	61
Verbesserung der motorischen Fluktuationen bei M. Parkinson durch Rasagilin. Die LARGO-Studie	62
Neue Daten zum Letalitätsrisiko von KHK-Patienten in Abhängigkeit von der Zahl und Art protektiver Medikamente.	62
Topische Anwendung von Tacrolimus und Pimecrolimus bei Atopischem Ekzem	63
Orales Ciprofloxacin vermindert Wirkung einer L-Thyroxin-Medikation	63
Leserbrief: Einsatz von Monoaminoxidase (MAO)-Hemmern bei M. Parkinson	64

Dosisangaben ohne Gewähr!

der Bevölkerung in mindestens zwei Phäno- bzw. Genotypen auftreten und deren Allelhäufigkeit bei mindestens 1% der Bevölkerung vorkommt (4). Bei einer Allelfrequenz von < 1% spricht man von seltenen genetischen Varianten. Polymorphismen wurden zunächst in Arzneimittel-metabolisierenden Enzymen identifiziert und hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz untersucht. Inzwischen ist jedoch deutlich geworden, dass auch andere für die Serumkonzentration, Halbwertszeit und Wirksamkeit eines Arzneimittels wesentliche Vorgänge (z.B. Absorption, Verteilung, Elimination sowie Transportproteine und therapeutische Zielstrukturen für Arzneimittel) von Polymorphismen oder genetischen Varianten betroffen sein können (2, 5-7). Dementsprechend können diese genetischen Veränderungen sowohl Pharmakokinetik als auch Pharmakodynamik zahlreicher Arzneimittel beeinflussen.

Klinische Bedeutung der Pharmakogenetik: Eine Vielzahl neuer Arzneimittel ist in den vergangenen 30 bis 40 Jahren entwickelt worden, bei denen die Ursachen für interindividuelle Unterschiede im therapeutischen Ansprechen und/oder UAW weiterhin ungelöst sind. Die heute eingesetzten wichtigen Arzneimittel (z.B. Betarezeptoren-Blocker, Beta2-Sympathomimetika, Statine, Antidepressiva) sind in der Regel nur bei 25%-60% der Patienten wirksam (7). Darüber hinaus können schwere UAW auftreten, die trotz guter Wirksamkeit eines Arzneimittels zum Absetzen führen und nicht selten Anlass für Krankenhausaufnahmen, Verlängerung stationärer Aufenthalte oder sogar Arzneimittel-bedingte Todesfälle sind (8). Für eine Individualisierung der Arzneimitteltherapie sind deshalb neben der Beachtung nicht genetisch bedingter Faktoren (s.o.) insbesondere pharmakogenetische Analysen zunehmend wichtig. Ziel dieser Untersuchungen ist es, die pharmakogenetischen Ursachen für interindividuelle Un-

Zs.B.
1375
ZB MED