

short-Riport 54

Aarau · Bern · Biel · Brugg · Brunnen · Buchs · Delémont · Fribourg · Liebefeld · Lugano · Pregassona · Schaffhausen*
Solothurn · St. Gallen · Vaduz* · Zürich-Nord

Juni 2018

www.risch.ch

Pharmakogenetik – Grundlage, Indikation, Durchführung

Seit Januar 2017 sind Pharmakogenetische Analysen eine Leistung der Krankenkasse.

Die Pharmakogenetik (PGx) befasst sich mit dem Einfluss der Erbanlagen auf die Wirkung von Medikamenten. Ziel ist es, durch eine Genanalyse das Ansprechen von Patienten auf eine Therapie vorauszubestimmen, unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu vermeiden und die bestmögliche Dosierung oder Kombination von Medikamenten für einen Patienten zu definieren.

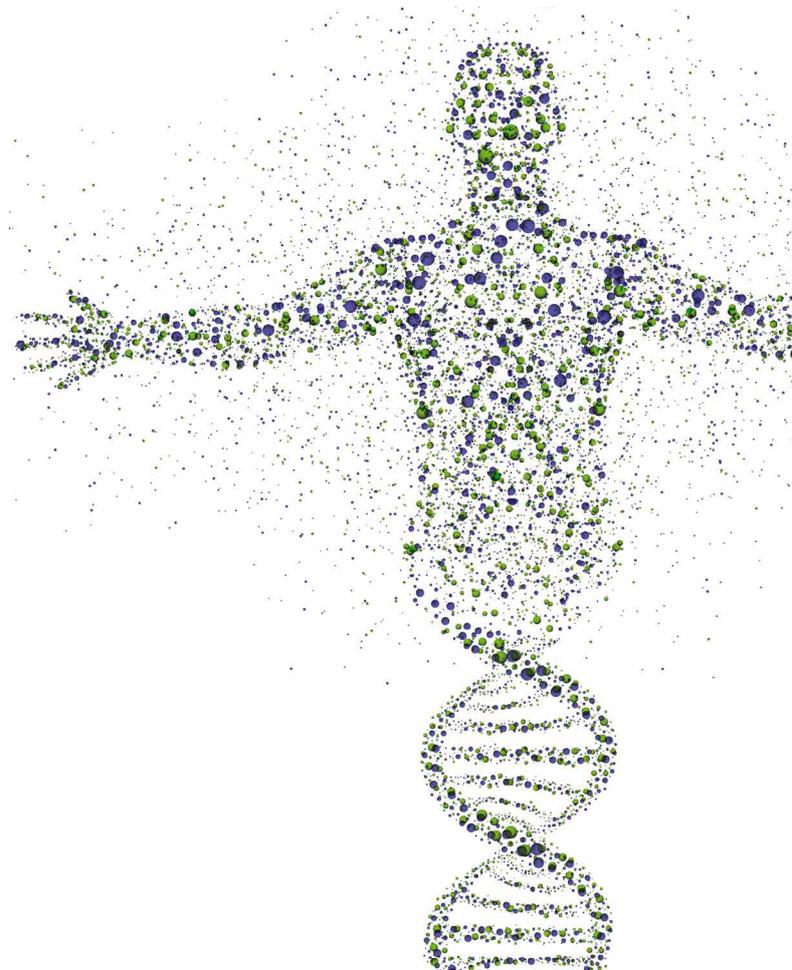
Grundlagen

Medikamente werden im Menschen mithilfe komplexer Enzymsysteme verstoffwechselt, d.h. sie werden in der Regel so umgewandelt, dass sie leichter aus dem Körper ausgeschieden werden können. Einige Medikamente, sog. Prodrugs, werden auch erst im Körper durch Enzyme in die aktive Wirksubstanz umgewandelt (z. B. Tamoxifen, Clopidogrel; siehe unten). Varianten der kodierenden Gene können zu Enzymen führen, die keine, bzw. nur eine verminderte oder auch eine erhöhte Aktivität aufweisen. Neben Enzymen haben auch Transportproteine, Rezeptoren und andere Zielstrukturen von Medikamenten Einfluss auf deren Wirkung. Auch hier können genetische Varianten solcher Biomoleküle die Medikamentenwirkung massgeblich beeinflussen.

Fallbeispiele: Tamoxifen (CYP2D6), Clopidogrel (CYP2C19)

Die Cytochrome P450 (Cyp) gehören zu einer wichtigen Familie von Enzymen des Medikamentenstoffwechsels. Das Enzym Cyp2D6 kommt vor allem in der Leber vor und ist am Stoffwechsel von 20-25% aller Medikamente beteiligt. **Tamoxifen** wird palliativ und adjuvant in der Brustkrebstherapie eingesetzt und über einen langen Zeitraum eingenommen. Es wird erst im Körper durch Cyp2D6 in das aktiv wirkende Endoxifen umgewandelt und kann nur in dieser Form seine wachstumshemmende Wirkung auf hormonabhängige Tumore entfalten.

Eine Person kann zwei normale Kopien des *CYP2D6* Gens haben und folglich normal-aktive Enzyme herstellen. Der Metabolisierstatus dieses Genotyps wird als «Normal Metabolizer» (NM) bezeichnet. Im Beispiel von Tamoxifen wird diese Person das Medikament in ausreichendem Masse in den aktiven Metaboliten umwandeln. Andere Allele oder Duplikationen des *CYP2D6* Gens können hingegen zu einer verminderten oder erhöhten En-



zymaktivität führen. Als Resultat wird Tamoxifen überhaupt nicht, bzw. langsamer («Poor Metabolizer» und «Intermediate Metabolizer»), oder viel schneller als normal («Ultrarapid Metabolizer») verstoffwechselt. Mögliche Folgen sind unerwünschte Arzneimittelwirkungen durch Überdosierung oder die Unwirksamkeit des Medikamentes durch Unterdosierung.

Bei dem Thrombozytenaggregationshemmer **Clopidogrel** ist der Mechanismus ähnlich, nur dass hier die Aktivierung im Körper durch das Cytochrom Cyp2C19 erfolgt. Bei Patienten mit dem Phänotyp Cyp2C19 Poor Metabolizer (PM) findet diese Aktivierung nicht statt und es erfolgt somit auch keine Hemmung der Thrombozytenaggregation. Dieser Metabolisierstatus hat unter Umständen schwerwiegende Folgen für den Patienten, da er bei Clopidogrel-Therapie mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert ist.



In beiden Fällen erlauben Pharmakogenetische Analysen bereits vor Therapiebeginn eine an die individuellen Bedürfnisse des Patienten angepasste Medikamentenauswahl und -dosierung.

Wann ist die Pharmakogenetische Analyse sinnvoll und wird von der Krankenversicherung übernommen?

Die Analyse einzelner Gene, die für die Wirkung eines Medikamentes oder das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen relevant sind, wird durch die Krankenkasse vergütet. Darunter fallen die folgenden Allele/ Gene: *HLA-B*5701* (**Abacavir**), *HLA-A*3101* und *HLA-B*1502* (**Carbamazepin**), *TPMT* (**6-Mercaptopurin**, **Azathioprin**), *DPYD* (**5-fluoruracil**, **Capecitabin**) und *UGT1A1* (**Irinotecan**). Die Aufträge für diese Gruppe können unabhängig vom Facharztstitel von jedem Arzt erteilt werden; zur Vermeidung schwerer unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) idealerweise vor der Erstanwendung. Weitere pharmakogenetische Marker können nur von Ärzten mit eidgenössischem Weiterbildungstitel in Klinischer Pharmakologie und Toxikologie verschrieben werden.

Eine Liste gängiger Medikamenten-Gen-Kombinationen mit klinischer Relevanz und ausreichender Evidenz finden Sie unter folgendem Link: www.risch.ch/pharmakogenetik.

Ablauf

Als Arzt klären Sie den Patienten auf, füllen das Auftragsformular (inkl. Angaben zu Therapie/Medikamenten und Einverständniserklärung) aus und nehmen ein EDTA-Blut ab. Nach Eingang der Probe führen wir die Pharmakogenetische Analyse entweder direkt durch oder leiten Ihre Anforderung an einen kooperierenden Facharzt für Klinische Pharmakologie weiter. Dieser prüft die Anforderung, setzt sich gegebenenfalls mit Ihnen in Verbindung um weitere Informationen einzuholen und verschreibt bei übereinstimmender Indikation die pharmakogenetische Untersuchung. Trägt der Patient die Kosten selbst, kann jede pharmakogenetische Untersuchung von einem Arzt in Auftrag gegeben werden. Innert 8 Arbeitstagen erhalten Sie von uns das Ergebnis zusammen mit einer detaillierten Interpretation des Genotyps, angefertigt durch unseren Kooperationspartner Sonogen.

Bei Fragen zu Pharmakogenetischen Analysen

beraten wir, bzw. unser Partner Sonogen, Sie gerne persönlich unter TEL 058 523 34 60 (Genetik, LMZ Dr Risch) und TEL 043 508 69 36 (Sonogen).

Verantwortlich für den Inhalt

Dr. phil. nat. Michael Perny · Medizinische Genetik
labormedizinisches zentrum Dr Risch
Dr. phil. nat. Katja Ludin · FAMH Medizinische Genetik
labormedizinisches zentrum Dr Risch
Karl-Dietrich Hatz, MD, MBA · Sonogen AG ·
Badenerstrasse 808 · Zürich