

Pharmakogenetik der Cytochrom P450 Enzyme

Indikation:

Arzneimittelunverträglichkeiten, mangelnde Arzneimittelwirkung unklarer Genese oder positive Familienanamnese.

Interne Anforderung über Lauris:

Zentrallabor\Genetik\Pharmakogenetik

Zentrallabor\Medikamente\Pharmakogenetik

Externe Anforderung:

Anforderungsschein Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) von Psychopharmaka

Hinweis:

Schriftliche Einwilligungserklärung gemäß GenDG erforderlich

Material:

3,75ml EDTA-Blut

Ansprechpartner:

PD Dr. med. Heidi Roßmann, Laborfachärztin, Tel. 06131 17-7297

Dr. rer. nat. Friederike Häuser, Biomedizinerin und Klinische Chemikerin, Tel. 06131 17-6904

Dr. rer. nat. Kai Bruns, Chemiker, Tel. 06131 17-7092

Dr. rer. nat. Tanja Falter, Fachapothekerin für Klinische Chemie, Tel. 06131 17-3263

Wissenschaftlicher Hintergrund:

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit vieler Medikamentengruppen, z.B. Antiarrhythmika, Antidepressiva, Antipsychotika, Cumarinderivate und Zytostatika, kann bei Patienten stark variieren, da u.a. genetische Faktoren einen Einfluss auf die Wirkung von Arzneimittel haben. Die Durchführung einer genetischen Untersuchung erlaubt patientenspezifische Vorhersagen über die Wirkung und Verträglichkeit eines Arzneimittels. Dementsprechend kann das Arzneimittel bzw. die Dosis des Wirkstoffes patientenindividuell ermittelt werden. Die Therapieeffizienz und das Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen kann somit durch eine Genotypisierung deutlich vermindert werden.

Die häufigsten pharmakogenetischen Untersuchungen betreffen Genvarianten von Enzymen, welche Arzneimittel metabolisieren. Eine genetisch veränderte Enzymaktivität kann einen erniedrigten oder beschleunigten Arzneistoffmetabolismus bewirken, was zu erhöhten oder erniedrigten Medikamentenspiegeln am Wirkort führen kann. Ein erniedrigter Arzneistoffmetabolismus kann aufgrund der erhöhten Medikamentenspiegel zu

Unverträglichkeiten/ einer Intoxikation führen oder Prodrugs unzureichend aktivieren (z.B. Tamoxifen, Codein). Ein beschleunigter Arzneistoffmetabolismus kann aufgrund der erniedrigten Medikamentenspiegel am Ort der Wirkung zu einem unzureichenden Therapieansprechen (z.B. bei Psychopharmaka) führen.

Die phänotypische Klassifikation des Metabolisiererstatus erfolgt nach der Genotypisierung. Die Metabolisierertypen werden in vier unterschiedliche Phänotypen klassifiziert:

Langsamer Metabolisierer (poor metabolizer, Abk. PM): kein funktionsfähiges Enzym

Intermediärer Metabolisierer (intermediate metabolizer, Abk. IM): intermediäre Menge an funktionsfähigen Enzym

Extensiver Metabolisierer (extensive metabolizer, Abk. EM): „normale“ Menge an funktionsfähigem Enzym

Ultra-schneller Metabolisierer (ultra-rapid metabolizer, Abk. UM): überschüssige Menge an funktionsfähigem Enzym

Genetische Varianten mit unterschiedlicher Enzymaktivität wurden u.a. für die Cytochrom (CYP) P450 Enzyme CYP2C9, CYP2C19 und CYP2D6 identifiziert. Diese Enzyme sind am oxidativen Metabolismus verschiedenster Arzneistoffe beteiligt.

CYP2C9 ist u.a. beteiligt am Metabolismus von Psychopharmaka, Sulfonylharnstoffen und Cumarinderivaten. Circa 4% der kaukasischen Bevölkerung besitzen einen CYP2C9 PM-Status.

CYP2C19 ist u.a. beteiligt am Metabolismus von Antidepressiva, Antiepileptika und Protonenpumpen-Inhibitoren. Circa 5% der kaukasischen Bevölkerung besitzen einen CYP2C19 PM-Status.

CYP2D6 ist u.a. beteiligt am Metabolismus von Antidepressiva, Antipsychotika und Antiarrhythmika. Circa 7% der kaukasischen Bevölkerung besitzen einen CYP2D6 PM-Status, 3% einen CYP2D6 UM-Status.

Die genetische Untersuchung von Arzneimittel-metabolisierenden Enzymen, z.B. von CYP2C9, CYP2C19 oder CYP2D6 ist indiziert, wenn die Wirkung eines Medikamentes ausbleibt, unerwünschte Arzneimittelwirkungen auftreten oder Familienmitglieder von einem entsprechenden Enzym-Polymorphismus betroffen sind.

Wichtigste Substanzgruppen:

CYP2D6: Antiarrhythmika, Antidepressiva, Antipsychotika, Beta-Blocker, Opioide

CYP2C9: Angiotensin-2 Blocker, Cumarinderivate, Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAID), Sulfonylharnstoffe

CYP2C19: Antidepressiva, Antiepileptika, Protonenpumpen-Inhibitoren

Wichtigste Vertreter der Gruppen:

CYP2D6: Tamoxifen, Atomoxetin, Codein, Metoprolol, Flecainid, Propafenon, Risperidon, Venlafaxin

CYP2C9: Phenprocoumon, S-Warfarin, Tolbutamid, Phenytoin, Ibuprofen

CYP2C19: Omeprazol, Clopidogrel, Citalopram, Diazepam, Amitriptylin

Psychopharmaka (TDM):

CYP2D6: Amitriptylin, Aripiprazol, Clomipramin, Desipramin, Doxepin, Fluoxetin, Fluvoxamin, Imipramin, Nortriptylin, Paroxetin, Risperidon, Trimipramin, Venlafaxin

CYP2C9: Doxepin, Fluoxetin

CYP2C19: Amitriptylin, Citalopram, Clomipramin, Clozapin, Doxepin, Escitalopram, Fluoxetin, Imipramin, Perazin, Sertralin, Trimipramin, Venlafaxin

CYP2D6				
Alprenolol	Desipramin	Hydrocodon	Ondansetron	Tamoxifen
Amitriptylin	Dextromethorphan	Iloperidon	Oxycodon	Thioridazin
Amphetamin	Diphenhydramin	Imipramin	Paroxetin	Timolol
Aripiprazol	Donepezil	Lidocain	Perphenazin	Tolterodin
Atomoxetin	Doxepin	Maprotilin	Phenacetin	Topisetron
Carvedilol	Ecainid	Metoclopramid	Promethazin	Tramadol
Chlorphenamin	Flecainid	Metoprolol	Propafenon	Trimipramin
Chlorpromazin	Fluoxetin	Mexiletin	Propranolol	Venlafaxin
Clomipramin	Flupentixol	Mianserin	Risperidon	Zuclopenthixol
Codein	Fluphenazin	Nebivolol	Sertindol	
Debrisoquin	Fluvoxamin	Nortriptylin	Spartein	

CYP2C9				
Candesartan	Fluoxetin	Ibuprofen	Naproxen	S-Warfarin
Celecoxib	Flurbiprofen	Indomethacin	Nateglinid	Tolbutamid
Clopidogrel	Fluvastatin	Irbesartan	Phenobarbital	Torasemid
Cyclophosphamid	Glibenclamid	Ketamin	Phenprocoumon	Valdecoxib
Diclofenac	Glimepirid	Losartan	Phenytoin	Valsartan
Doxepin	Glipizid	Meloxicam	Piroxicam	

CYP2C19				
Alprazolam	Clozapin	Fluoxetin	Pantoprazol	Rabeprazol
Amitriptylin	Cyclophosphamid	Hexobarbital	Perazin	Sertralin
Chloramphenicol	Diazepam	Imipramin	Phenobarbital	S-Mephenytoin
Citalopram	Dosulepin	Lansoprazol	Phenytoin	Trimipramin
Clobazam	Doxepin	Moclobemid	Primidon	Venlafaxin
Clomipramin	Escitalopram	Nevirapin	Proguanil	Voriconazol
Clopidogrel	Esomeprazol	Omeprazol	Propranolol	Warfarin

Quellen:

http://www.ildcare.eu/downloads/artseninfo/cyp450_drug_interactions.pdf [database-online];
Cytochrome P450 Drug Interactions, Lead authors: Terri L. Levien, R.Ph., and Danial E. Baker,
Pharm.D., FASCP, FASHP; Letztes Update Mai 2003; Zugriff 30.04.2014

<http://www.medizinische-genetik.de/index.php?id=pharmakogenetik> [database-online];
Informationen zu Pharmakogenetik und Tabellen von CYP2C9, CYP2C19 und CYP2D6
Substraten; Letztes Update 24.09.2012; Zugriff 30.04.2014

Guidance for Industry , Drug Interaction Studies — Study Design, Data Analysis, Implications for
Dosing, and Labeling Recommendations, U.S. Department of Health and Human Services Food
and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER), February 2012
Clinical Pharmacology

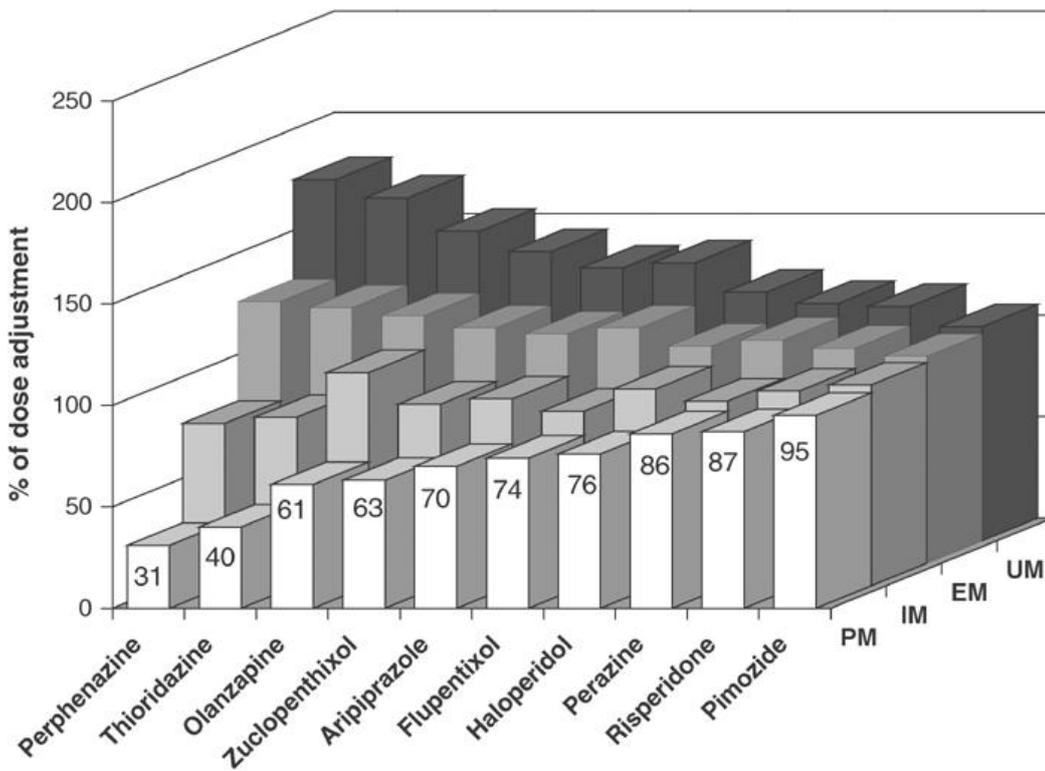
HIEMKE ET AL., AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update
2011., *Pharmacopsychiatry*. 2011 Sep;44(6):195-235.

INGELMAN-SUNDBERG, Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical
consequences, evolutionary aspects and functional diversity., *Pharmacogenomics J*. 2005;5(1):6-
13.

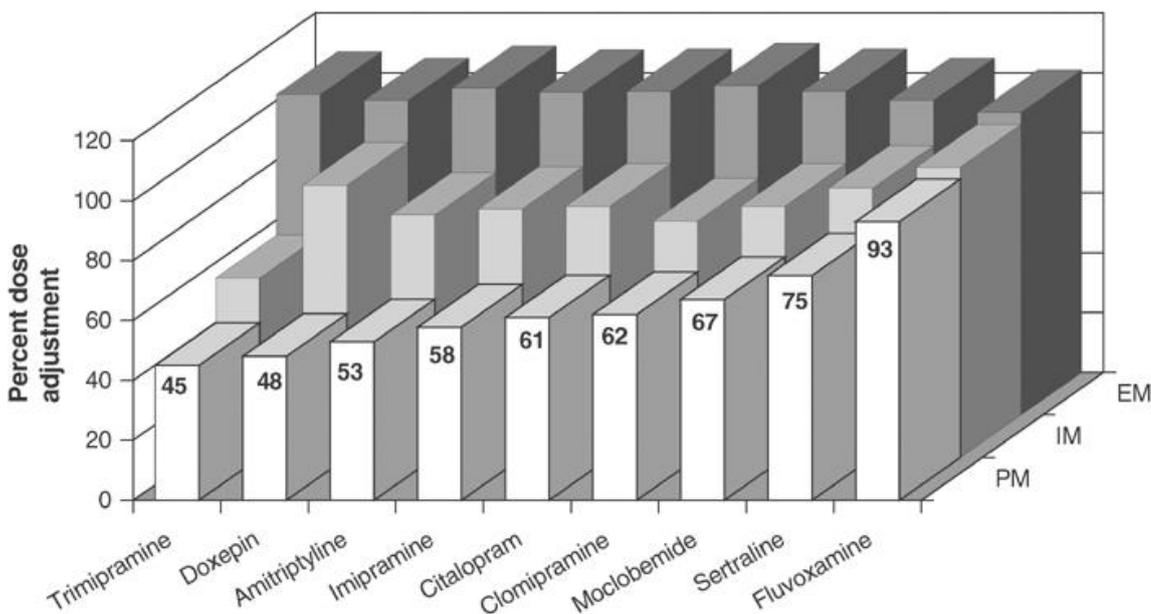
KIRCHHEINER ET AL., Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of
allelic variations to the phenotype of drug response., *Mol Psychiatry*. 2004 May;9(5):442-73.

VAN BOOVEN ET AL., Cytochrome P450 2C9-CYP2C9., *Pharmacogenet Genomics*. 2010
Apr;20(4):277-81.

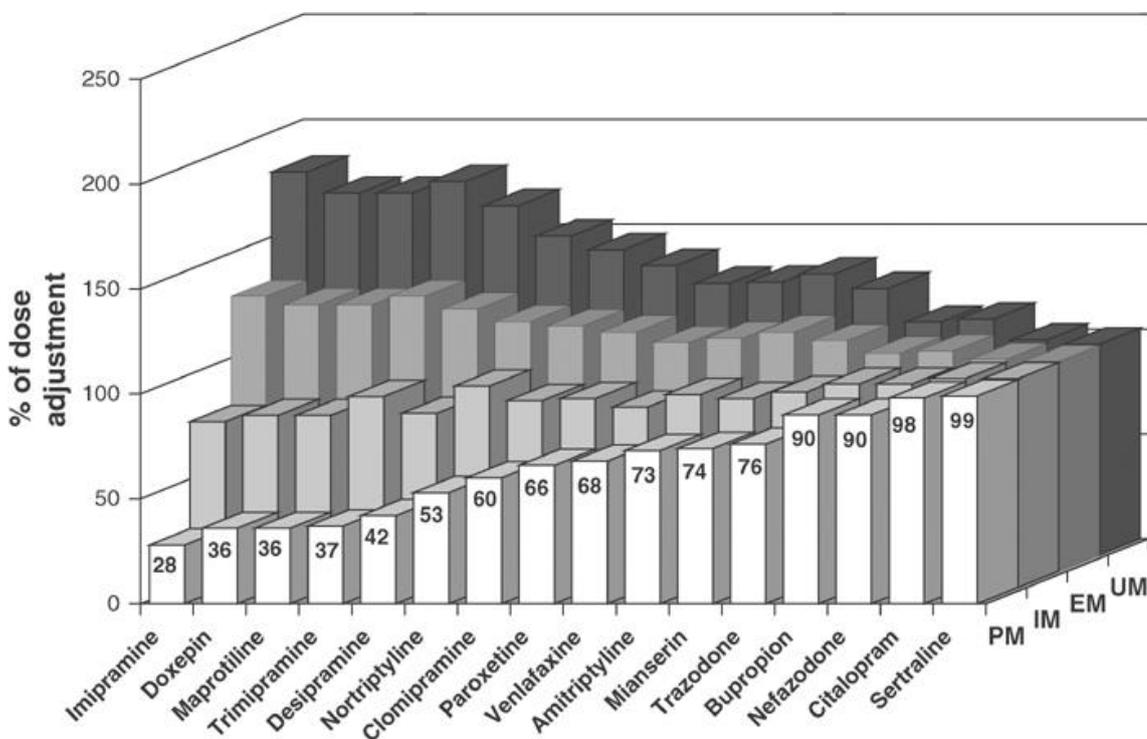
Anhang: Für einige Antidepressiva und Neuroleptika sind Empfehlungen für Dosisanpassungen anhand des Metabolisierertyps vorhanden [Kirchheiner et al, Mol Psychiatry 9:442, 2004]



CYP2D6-mediated quantitative influences on pharmacokinetics of antidepressant drugs expressed as percent dose adaptations: CYP2D6 PM (white), IM (gray), EM (dark gray), UM (black). [Kirchheiner et al, Mol Psychiatry 9:442, 2004]



CYP2C19-mediated quantitative influences on pharmacokinetics of antidepressant drugs expressed as percent dose adaptations: CYP2C19 PM (white), IM (gray), EM (dark gray) [Kirchheiner et al, Mol Psychiatry 9:442, 2004]



CYP2D6-mediated quantitative influences on pharmacokinetics of antidepressant drugs expressed as percent dose adjustments: CYP2D6 PM (white), IM (gray), EM (dark gray), UM (black). Dose adjustments were calculated according to the data given in Table 2. If data on active drug moiety (consisting on active principle metabolite+parent drug of active enantiomers of a racemic drug) were given, dose recommendations were based on these data only (other studies not providing so detailed information were not incorporated). If more than one study was integrated, the weighted mean for the dose adjustment was taken according to the number of poor metabolizers in each study. Data on mirtazapine, moclobemide, fluoxetine, and maprotiline were not shown in the figure, since no dose adjustment based on CYP2D6 can be recommended at present. [Kirchheiner et al, Mol Psychiatry 9:442, 2004]