

Cytochrom P450 und Pharmakogenetik

■ Autor

Dr ès sc. Pierre-Alain Menoud,
Spezialist FAMH für medizinische Genetik

■ Einleitung

Die individuelle Reaktion auf eine medikamentöse Behandlung hängt von den Plasmawerten ab, die je nach Absorption/Exkretion, Wechselwirkungen zwischen Medikamenten, Alter, Geschlecht oder Schwangerschaft variieren können. Lediglich 30-60 Prozent der Patienten sprechen auf eine Behandlung mit Antidepressiva, Antipsychotika, Betablockern oder Statinen an. Bis zu 30 Prozent der über 70-jährigen Patienten werden infolge von Nebenwirkungen hospitalisiert.

Die Pharmakogenetik analysiert den Einfluss des Genotyps auf die Variabilität der Reaktion auf eine medikamentöse Behandlung, so etwa die unterschiedliche Aktivität der Enzym-Superfamilie der Cytochrome P450, die am Metabolismus von Medikamenten beteiligt sind.

■ Die Cytochrome P450 und der Metabolismus von Medikamenten

Bei den Cytochromen P450 (58 verschiedene Gene sind bekannt), die meist in der Leber vorkommen, handelt es sich um oxidative Enzyme, die für den Metabolismus von endogenen (Steroiden, Gallensäuren, Fettsäuren, usw.) und exogenen (chemischen und pharmazeutischen Erzeugnissen) Verbindungen verantwortlich sind. Die Enzyme der Familien 1 bis 3 (abgekürzt CYP1A1, CYP2D6, CYP2C19, CYP3A4, usw.) sind beim Abbau von chemosynthetischen Produkten besonders aktiv. Ihre Eigenschaften werden auch für die Prodrug-Aktivierung verwendet. So erfordert beispielsweise das inaktive Alkaloid Codein eine Biotransformation in Morphin mit Hilfe des CYP2D6.

Auch Clopidogrel, ein Plättchenaggregationshemmer, wird durch CYP 450 in die aktive Form metabolisiert; bei sehr starker Aktivität des Cytochroms ist daher das Blutungsrisiko höher.

Nach dem Polymorphismus von CYP 450 unterscheidet man zwischen ultraschnellen, schnellen („normalen“), mittleren und langsamen Metabolisierern. Diese Differenzierung eröffnet neue, individualisierte Behandlungsmöglichkeiten.

■ Tabelle: Klinisch wichtige CYP450-Typen

Der Phänotyp widerspiegelt die Gene CYP2C9, 2C19 sowie 2D6 und folglich den Medikamenten-Metabolismus.

Phänotyp	Auswirkungen
Ultraschnell	Erhöht das Risiko von Blutungen und kardiovaskulären Ereignissen unter Clopidogrel
	Geringeres Ansprechen auf Antidepressiva, Codein wird zu schnell zu Morphin metabolisiert -> Intoxikation
Schnell	Normales Ansprechen
Mittel	Geringeres Ansprechen auf Tamoxifen oder Analgetika
Langsam	Geringeres Ansprechen auf Tamoxifen oder Analgetika, Acenocoumarol und Derivate: Blutungen

■ Brustkrebs und CYP2D6

Tamoxifen wird seit über dreissig Jahren als selektiver Östrogenrezeptor-Modulator eingesetzt, unter anderem zur Behandlung von metastatischem Brustkrebs, und seit kurzem auch zur Verhinderung eines Rezidivs. Es wird mit einem Rückgang der Krebsinzidenz bei der kontralateralen Brust von 50% assoziiert, auch bei Trägerinnen von Mutationen der Prädispositionsgene BRCA1 und BRCA2. CYP2D6 wandelt Tamoxifen in Endoxifen, ein aktives, starkes Antiöstrogen um und Mutationen des Gens CYP2D6 können zu einer Verringerung oder zu einem Fehlen der Enzymaktivität von CYP2D6 führen. Die Aktivität des Enzyms kann durch Wirkstoffe, die zur Behandlung von Hitzewallungen oder psychischen Zuständen bei Brustkrebspatientinnen eingesetzt werden, markant verringert werden. CYP2D6 ist zwar nicht das einzige, aber dennoch das wichtigste an der Aktivierung und Metabolisierung von Tamoxifen und seiner Metaboliten beteiligte Enzym.

■ Andere nützliche Marker

Das Ziel jedes Arztes ist es, jedem Patienten zum richtigen Zeitpunkt das richtige Medikament in der richtigen Dosierung zu verschreiben. Die Pharmaunternehmen haben diese Botschaft verstanden und bringen heute zielgerichtete Medikamente für eine bestimmte Population auf den Markt, anstatt 60-80 Prozent einer nicht-differenzierten Population abzudecken. Die personalisierte Krebstherapie wird sowohl von der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) als auch von den europäischen Zulassungsbehörden anerkannt und empfohlen. Einige Beispiele: Die Bestimmung des Amplifikationsstatus oder der Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR), die zur Resistenz gegen eine Brustkrebsbehandlung mit monoklonalen Antikörpern führen; Mutationen der Gene KRAS und BRAF, die eine Anpassung der Behandlung von Colorektalkarzinomen erfordern, oder ein Polymorphismus des Gens UGT1A1, der bei einer Therapie mit Irinotecan zu schwerer Hepatotoxizität führen kann; hier überall ermöglicht die Laboranalytik anschliessend eine personalisierte Dosierung. In Kürze könnte sogar ein Begleittest für Aspirin entwickelt werden, denn immer mehr Personen entwickeln eine Intoleranz gegen Acetylsalicylsäure.

Die Labors von Unilabs können Ihnen im Bereich der personalisierten Medizin und Pharmakogenetik wertvolle Hilfestellung leisten. Unsere Ärzte und Wissenschaftler beraten Sie gerne bei der Auswahl der Analysen und liefern Ihnen einfache, für Ihren Praxisalltag nützliche Berichte.

■ Literatur

Auf Anfrage

■ Informationen

Dr ès sc. Pierre-Alain Menoud
Spezialist FAMH für medizinische Genetik

021 321 40 36

■ Redaktion

Prof. em. Raymond Auckenthaler, Medizinischer Direktor