

Bedeutung der Genetik für die Arzneimitteltherapie

Auch bei sorgfältiger Dosierung haben manche Medikamente bei gewissen Patienten nur eine ungenügende Wirkung. Bei anderen Patienten wiederum treten schon bei normaler Dosierung unerwünschte und toxische Wirkungen auf. Diese individuellen Unterschiede in der Arzneimittelwirkung sind im Wesentlichen durch Umweltfaktoren und genetische Faktoren bedingt.

VON PETER MEIER-ABT
UND BRUNO STIEGER

Umweltfaktoren sind erworbene und im Laufe des Lebens variable Einflüsse wie Lebensumstände, Ernährung, Rauchen, Alkoholkonsum, Wechselwirkungen von Arzneimitteln und Krankheiten. Genetische Faktoren sind vererbte und lebenslang im Erbgut (im Genom) verankerte konstante Merkmale, die jeden Menschen als persönliches Individuum prägen und ihn von anderen Menschen unterscheiden. Nur eineiige (monozygote) Zwillinge haben genau die gleichen Gene. Umweltfaktoren und genetische Faktoren können die Intensität und Dauer einer Arzneimittelwirkung auf verschiedenen Stufen beeinflussen. Dazu gehören die Aufnahme, Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung von Arzneimitteln im Körper so-

wie die Interaktionen eines Arzneimittels mit seinen Zielstrukturen (Rezeptoren) am Wirkort. Das Fachgebiet, das sich mit den vererbten Unterschieden in der Arzneimittelwirkung befasst, ist die Pharmakogenetik. Der neuere Begriff Pharmakogenomik bezeichnet die Wissenschaft, die sich mit der Identifizierung von Genen und Genvarianten (Mutationen) im menschlichen Genom befasst und die pharmakogenetischen Erkenntnisse in der Entwicklung neuer Medikamente und zur Optimierung der Arzneimitteltherapie berücksichtigt.

Was sind pharmakogenetische Polymorphismen?

Pharmakogenetische Besonderheiten stellen keine Krankheit dar, sondern zeigen sich erst nach Einnahme von bestimmten Medikamenten oder anderen körperfremden Substanzen. Mit dem Fortschritt der Entschlüsselung des menschlichen Genoms sind in den letzten Jahren in rascher Folge Mutationen in einzelnen Genen bekannt geworden, die für interindividuelle Unterschiede in der Arzneimittelwirkung verantwortlich sind. Führt ein Gen in einer Bevölkerungsgruppe durch Mutation(en) zu mindestens zwei klar erkennbaren Phänotypen (Erscheinungsformen), und hat das mutierte Gen eine Häufigkeit von mehr als 1 Prozent in der Bevölkerung, so spricht man von einem Polymorphismus. Pharmakogenetische Polymorphismen sind monogenetisch vererbte Genvarianten, die bei einer relevanten Minderheit der Bevölkerung zu ungewöhnlichen, unerwarteten oder toxischen Reaktionen auf gewisse Arzneimittel führen.

Der erste pharmakogenetische Polymorphismus ist vor etwa 25 Jahren empirisch aufgrund

seines Phänotyps und nicht durch genetische Analyse entdeckt worden. So kollabierte der englische Arzt Smith unerwartet nach der Einnahme einer Tablette des Blutdruckmittels «Debrisoquin». Smith ging dieser unerwünschten Arzneimittelwirkung nach und fand heraus, dass er Debrisoquin nur sehr langsam im Körper abbauen (metabolisieren) kann. Die meisten Arzneimittel und viele andere körperfremde Substanzen werden in der Leber durch das sogenannte Cytochrom-P450-Enzymsystem metabolisiert (Abb. 1). Der Cytochrom-P450-(CYP)-Komplex besteht aus über 30 Proteinen, die durch verschiedene Gene der CYP-Superfamilie kodiert werden. Der von Smith am eigenen Körper erfahrene «Debrisoquin-Polymorphismus» beruht auf autosomal rezessiv vererbten Mutationen des CYP2D6-Gens. Homozygote Mutationsträger haben in der Leber einen Mangel an funktionell aktivem CYP2D6-Enzym und können deshalb etwa 25 Prozent aller Arzneimittel nur sehr langsam abbauen. Solche «langsamen Metabolisierer» finden sich in 5 bis 10 Prozent der Schweizer Bevölkerung. Infolge des CYP2D6-Defektes haben langsame Metabolisierer höhere Arzneimittelkonzentrationen im Blut und im Gewebe als «schnelle Metabolisierer». Arzneimittel, die über das CYP2D6-Enzym abgebaut werden, müssen deshalb bei «langsamen Metabolisierern» niedriger dosiert werden, um unerwünschte Nebenwirkungen zu vermeiden. Umgekehrt ist die Situation bei «ultraschnellen Metabolisierern» (zirka 1 Prozent der Bevölkerung), die infolge Amplifikation des normalen CYP2D6-Gens viele Arzneimittel sehr schnell abbauen und deshalb bei normaler Dosierung keine

Dr. Peter J. Meier-Abt ist ordentlicher Professor für Klinische Pharmakologie und Toxikologie und Leiter der Abteilung Klinische Pharmakologie und Toxikologie des Universitätsspitals Zürich.

Dr. Bruno Stieger ist Privatdozent für Experimentelle Hepatologie und Oberassistent der Abteilung Klinische Pharmakologie und Toxikologie der Universität Zürich.

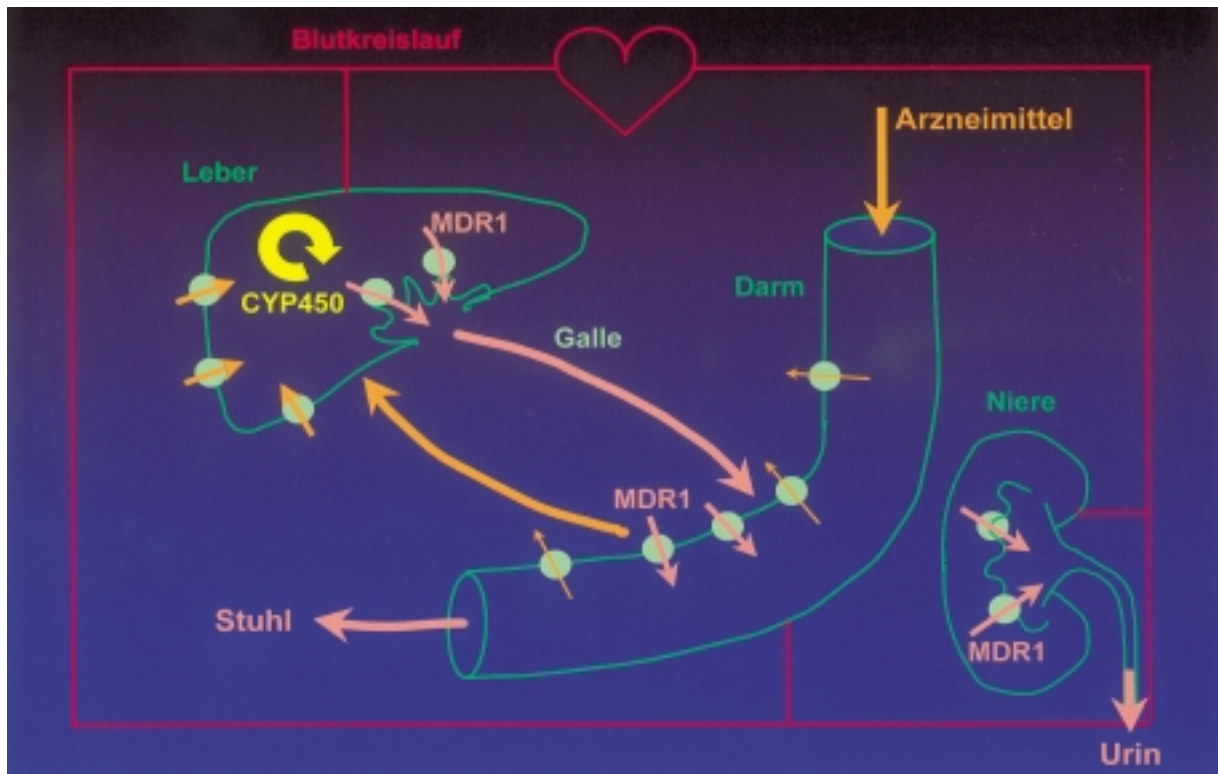


Abbildung 1:
Mechanismen von Aufnahme, Metabolisierung und Ausscheidung von Arzneimitteln im Körper. Viele Arzneimittel werden durch Cytochrom(CYP)P450-Isoenzyme in der Leber metabolisiert und durch die Ausscheidungspumpe MDR1 in Galle, Stuhl und/oder Urin ausgeschieden. Pharmakogenetische Polymorphismen des Isoenzym CYP2D6 und von MDR1 führen bei 5 bis 24 Prozent der Patienten zu einer verminderten Ausscheidung von gewissen Arzneimitteln und damit zu erhöhten, potentiell toxischen Arzneimittelkonzentrationen im Körper.

oder eine stark verminderte Arzneimittelwirkung zeigen. Bei diesen Patienten kann eine normale Arzneimittelwirkung nur durch eine starke Dosissteigerung erzielt werden. Neben den CYP2D6-Varianten gibt es eine Reihe von weiteren pharmakogenetischen Polymorphismen von arzneimittelabbauenden Enzymen. Ihre genetische Entschlüsselung bildet eine wichtige Voraussetzung für eine korrekte Arzneimitteldosierung und eine adäquate Vorhersage der Arzneimittelwirksamkeit im individuellen Patienten.

Polymorphismen des Arzneimitteltransportes

Aufnahme und Ausscheidung von Arzneimitteln in und aus dem Körper hängen zu einem wichtigen Teil auch von Membrantransportsystemen wie zum Beispiel dem P-Glykoprotein oder MDR1 (multi-drug resistance protein 1) ab. Dieses Transportprotein vermittelt die aktive (energieabhängige) Ausscheidung

von Arzneimitteln und Arzneimittelabbauprodukten in den Darm, die Galle und den Urin (Abb. 1). Im Darm hat das MDR1 eine eigentliche Pförtnerfunktion, indem es körperfremde Substanzen, die von den Organen nicht für lebenswichtige Funktionen gebraucht werden und/oder potentiell giftig sind, unmittelbar nach deren Aufnahme in die Darmzellen wieder in das Darmlumen ausscheidet. Dies gilt auch für manche Arzneimittel wie zum Beispiel dem Herzmittel Digoxin oder von Ciclosporin, einem Mittel zur Unterdrückung der immunologischen Transplantatabstossung. Kürzlich konnte eine Genmutation identifiziert werden, die bei etwa 24 Prozent der Bevölkerung zu einem Mangel an MDR1 in Darm, Leber und Niere führt. Dieser neu entdeckte MDR1-Polymorphismus korreliert mit signifikant höheren Arzneimittelkonzentrationen im Blut und bildet somit einen Risikofaktor für eine erhöhte Arzneimitteltoxizität.

zität bei den betroffenen Individuen. – Da Schätzungen aus den bereits bekannten Gensequenzen des menschlichen Genomprojektes vermuten lassen, dass es mehrere Tausend verschiedener Transportproteine gibt und viele davon für die Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung von Arzneimitteln wichtig sind, ist in naher Zukunft mit einer eigentlichen Flut von neuen pharmakogenetisch relevanten Transportpolymorphismen zu rechnen. Ihre genetische Aufklärung und die Untersuchung ihrer Bedeutung für eine Verbesserung der individualisierten Pharmakotherapie sind gegenwärtig Gegenstand intensiver pharmakologischer und pharmazeutischer Forschung.

Rezeptorpolymorphismen

Um pharmakologisch wirksam zu sein, muss ein Arzneimittel mit spezifischen Rezeptoren am Wirkort (drug targets) interagieren. Je genauer die Struktur und Funktion dieser Zielmoleküle und deren Veränderung bei Krankheiten bekannt sind, desto spezifischere Arzneimittel können für die Therapie entwickelt werden. Die meisten nach Häufigkeit relevanten Krankheiten (zirka 100 bis 150) sind multifaktoriell bedingt, das heisst, ihr Phänotyp wird neben Umweltfaktoren auch durch mehrere Gene (zirka 5 bis 10) bedingt. Die Produkte (Proteine) der zirka 500 bis 1500 wichtigen Krankheits-assoziierten Gene (target genes) ergeben zusammen mit ihren zellulären Reaktionspartnern schätzungsweise 3000 bis 10 000 neue Zielmoleküle für Arzneimittel. Alle mit dem Phänotyp eines bestimmten Krankheitsbildes assoziierten Gene können Polymorphismen unterliegen, deren genetische Abklärung nicht nur für die Abschätzung des Krankheitsrisikos, sondern auch für die indi-

viduelle Arzneimittelwirksamkeit wichtig ist. Ein aktuelles Beispiel ist das ApoE4-Allel des Apolipoprotein-E(ApoE)-Gens, das einerseits mit einem erhöhten Risiko für die Alzheimersche Erkrankung und andererseits bei homozygoten ApoE4/ApoE4-Patienten auch mit einer schlechten Wirksamkeit des Alzheimermedikamentes Tacrine einhergeht. Eine genetische Analyse des ApoE-Status vor Therapiebeginn kann somit Tacrine-resistente Alzheimerpatienten vor einer unnötigen (weil unwirksamen) Arzneimittelexposition schützen. Ähnliche Zusammenhänge gelten auch für eine Reihe von weiteren häufigen Krankheiten wie zum Beispiel hoher Blutdruck und Zuckerkrankheit.

Pharmakogenomik zur Verbesserung der Arzneimitteltherapie

Die oben angeführten Beispiele zeigen, dass die Entschlüsselung des menschlichen Genoms ein enormes Potential zur Verbesserung der Pharmakotherapie bietet. Die Kenntnis der menschlichen Gene und ihrer Varianten bietet die Grundlage für die Entdeckung neuer pharmakogenetischer Polymorphismen. Die molekularen Methoden der Pharmakogenomik werden es in Zukunft erlauben, das Risiko von Polymorphismen vor Therapiebeginn abzuschätzen und damit die Patienten vor unerwarteten und schädlichen Arzneimittelwirkungen zu schützen. Die therapeutische Berücksichtigung von genetischen Unterschieden im Metabolismus und Transport von Arzneimitteln im Körper wird eine bessere Individualisierung der Auswahl und Dosierung von Arzneimitteln erlauben. Pharmakogenetik und Pharmakogenomik können für die Identifizierung neuer Zielmoleküle für die Entwicklung von Medikamenten und für ihre optimale Validierung vor

der Markteinführung genutzt werden. Um diese optimistischen Ziele zu erreichen, genügt die alleinige Kenntnis des menschlichen Genoms aber nicht, vielmehr sind grosse und zeitaufwändige Forschungsanstrengungen notwendig, um einerseits aus dem grossen Haufen von mehr als 100 000 menschlichen Genen die klinisch relevanten Krankheitsgene und deren Polymorphismen herauszupicken, andererseits die funktionelle Relevanz von neuen pharmakogenetischen Polymorphismen abzuklären, aber auch um die komplexen pharmakogenomischen Erkenntnisse und Fortschritte in der praktischen Medizin nutzbringend anzuwenden. Diese faszinierende Zukunft hat bereits begonnen und wird uns in der Optimierung der individuellen Arzneimitteltherapie, das heisst in der Verwirklichung des Mottos «das richtige Medikament in der richtigen Dosierung für den richtigen Patienten», zweifellos ein grosses Stück weiterbringen.

LITERATUR

Nature Biotechnology 14, 1516–1518, 1996
 Pharmacogenetics 7, 193–202, 1997
 Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 37, 269–296, 1997
 Science 286, 487–491, 1999
 Br. Med. Bull. 55, 366–386, 1999
 Biospektrum 6, 445–451, 1999
 Proc Natl Acad Sci USA 97, 3473–3478, 2000