
Pharmakogenetik: Auf Minoritäten achten

Ivar Roots, Gabriele Laschinski

Einleitung

Individualisierte Medizin ist eine zum Schlagwort gewordene Bezeichnung der seit jeher bestehenden Bestrebung des Arztes, seine Behandlung auf die individuellen Gegebenheiten des einzelnen Patienten abzustimmen. Dies schließt die genaue Diagnose der vorliegenden Krankheit ein, also eine tiefgehende nosologische Spezifizierung, wie sie heute mit den modernsten Technologien möglich ist. Zur Individualisierung werden aber auch alle weiteren individuellen Faktoren herangezogen, die für die Therapie von Bedeutung sein können. Ein solches Vorgehen erfüllt die inneren Erwartungen des Patienten und ist der Grund, weshalb das Anliegen einer individualisierten Medizin in der Öffentlichkeit ein großes Echo gefunden hat. Die molekulare Medizin bietet uns die Möglichkeit, durch genetische Diagnostik die ganz einzigartige Konstellation des jeweiligen Individuums in die Therapie einzubeziehen. Vielleicht ist eine solche individualisierte Behandlung für den Bereich der Arzneitherapie bisher am besten gelungen.

Pharmakogenetik beschäftigt sich mit dem Einfluss der genetischen Ausstattung des Patienten auf die Arzneimittelwirkung.¹ Pharmakogenetische Tests offenbaren die individuellen Eigenschaften eines Patienten bezüglich der einzunehmenden Arznei. Diese Information sollte künftig bei der Therapie benutzt werden. Wir erhoffen uns davon,

- Arzneimittel individuell zu dosieren und nicht gemäß einer Normdosis;

- Wirkstoffe so auszuwählen, dass sie beim jeweiligen Patienten tatsächlich wirken, dass der Patient also ein „Responder“ ist;
- Wirkstoffauswahl und -dosierung so zu handhaben, dass weniger Nebenwirkungen auftreten, die Therapie also sicherer wird;
- die Kosten im Gesundheitssystem zu senken, indem von vornherein Medikamente verschrieben werden, die erstens beim individuellen Patienten wirken, und zweitens beim individuellen Patienten weniger häufig mit Nebenwirkungen behaftet sind, wodurch Kosten für deren Behandlung entfallen.

Bei vielen wichtigen Krankheiten ist die Therapie heute geprägt durch verbindliche Leit- und Richtlinien. Stetig wachsende Möglichkeiten der molekulargenetischen Differenzierung von Krankheitsentitäten werden es erforderlich machen, auch die Behandlungskonzepte weitergehend zu stratifizieren. Dabei sollten auch pharmakogenetische Kriterien in die Leitlinien Eingang finden, sodass eine „Arzneitherapie nach Maß“ möglich ist. Im Folgenden sollen Wesen und Möglichkeiten der Pharmakogenetik durch Beispiele verdeutlicht werden.

Arzneimittelstoffwechsel als Ort genetischer Variabilität

Arzneimittel werden, wie auch andere Fremdstoffe, im Körper verstoffwechselt. Die entstehenden Metaboliten sind häufig unwirksam, jedoch meist besser wasserlöslich als die Muttersubstanz, was ihre Ausscheidung über den Urin oder die Fäces erleichtert. Nur in einigen Fällen bildet erst der entstehende Metabolit die eigentliche Wirksubstanz, man spricht dann von einem Prodrug. Chemisch gesehen handelt es sich bei der Metabolisierung in den meisten Fällen um Oxidationsreaktionen, die durch Enzyme vermittelt

werden. Die wichtigste Rolle spielt hier die Familie der verschiedenen Cytochrom-P450-Enzyme (abgekürzt CYP). Neben den Oxidationsreaktionen sind auch synthetische Reaktionen möglich, die durch spezifische Enzyme katalysiert werden, wie z. B. das Anhängen eines Essigsäurerestes durch die N-Acetyltransferase oder eines Glucuronsäurerestes durch die Glucuronyltransferase.

Von allen Enzymen des Arzneimittelstoffwechsels lassen sich in der Bevölkerung genetische Varianten finden. Dies ist eines der wichtigen pharmakogenetischen Felder. So gibt es Personen, die bestimmte CYP-Enzyme gar nicht besitzen, also diesbezüglich defizient sind. Als Beispiel sei die Defizienz von CYP2C19 genannt, die in Mitteleuropa mit einer Häufigkeit von 3 Prozent auftritt. CYP2D6 fehlt bei 7 Prozent der Mitteleuropäer. Neben dem völligen Fehlen eines Enzyms führen andere genetische Varianten zu einer Abschwächung seiner Aktivität. Um die Beispiele abzurunden, sei auch erwähnt, dass es Träger genetischer Varianten gibt, die eine deutlich erhöhte Enzymaktivität zeigen; man spricht dann von „ultraschnellen“ Metabolisierern. Diese kennt man insbesondere bei CYP2D6 (3 Prozent der europäischen Bevölkerung).

Die große Varianz, die aufgrund unterschiedlicher genetischer Anlagen in einer Population vorhanden ist, führt nun dazu, dass das einzelne Individuum Medikamente schneller oder langsamer verstoffwechselt als der große Durchschnitt der Bevölkerung. Dies ist eine Erklärung für die alltägliche Beobachtung, dass Medikamente bei gleicher Dosis bei verschiedenen Patienten unterschiedlich stark wirken. Die genannten Beispiele zeigen aber auch, dass es meistens die Träger von relativ selten vorkommenden Genen sind, die besonders beachtet werden müssen, weil sie bei einer Standardtherapie fehldosiert werden und das Risiko haben, übersehen zu werden.

Weitere Orte der Variabilität

Die Wirkstärke von Arzneimitteln und das Auftreten von Nebenwirkungen hängen nicht nur von genetischen Varianten im Arzneimittelstoffwechsel ab, sondern noch von weiteren Faktoren, die die Pharmakokinetik eines Medikaments beeinflussen. Wie sich ein Wirkstoff im Körper verteilt, wird weitgehend von sog. Arzneimitteltransportern bestimmt. Auch bei diesen gibt es zahlreiche genetische Varianten, die teils einen gravierenden Einfluss auf die Pharmakokinetik ausüben. Ein weiteres Feld der Pharmakogenetik liegt in der Varianz der Arzneimittelrezeptoren, also jener Strukturen, an die Arzneistoffe binden, um ihre Wirkung zu vollbringen. Ohne vollständig sein zu wollen, seien noch die Proteine der intrazellulären Signaltransduktion als Quelle genetisch bedingter Variabilität genannt. Im Folgenden wird der Schwerpunkt auf die Varianz im Arzneimittelstoffwechsel gelegt.

Der N-Acetyltransferase-2-Polymorphismus als klassisches pharmakogenetisches Beispiel

Isoniazid (INH) ist eines der wichtigsten Tuberkulosemedikamente. Es steht seit den 1940er-Jahren zur Verfügung. INH wird über die N-Acetyltransferase-2 (NAT2) durch Anhängen eines Essigsäurerestes metabolisiert. Dadurch verliert es seine Wirksamkeit. Bereits in den 1950er-Jahren beobachtete man, dass sich bezüglich der NAT2-Aktivität zwei Gruppen von Patienten unterscheiden lassen: die eine verstoffwechselt Isoniazid schnell, die andere langsam. Es konnte gezeigt werden, dass diese Eigenschaft jeweils vererbt wird. Der genetische Polymorphismus von NAT2 war eine der ersten pharmakogenetischen Entdeckungen und hat die Forschung in dieser damals noch jungen Wissenschaft stark beflügelt. Abb. 1 zeigt die Häufigkeitsverteilung von langsamen und schnellen Acetylierern in einer

Gruppe von 785 gesunden Probanden.² Man erkennt eine zweigipflige Verteilung mit einer deutlichen Trennung von langsamen und schnellen Acetylierern. In dieser Stichprobe sind langsame Acetylierer etwas häufiger vertreten.

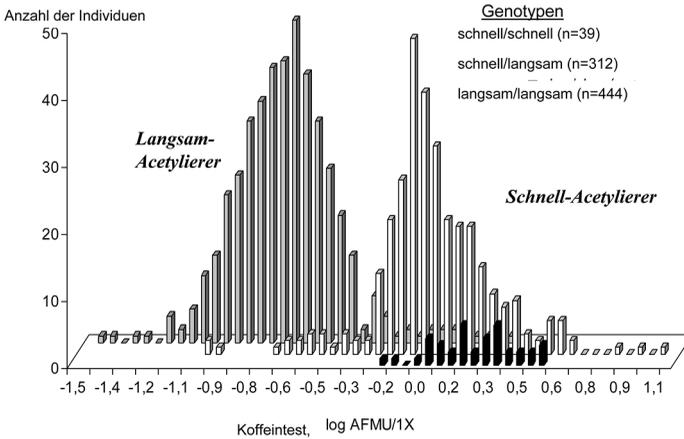


Abb. 1: Bimodale Verteilung der N-Acetyltransferase-2-Aktivität bei 795 gesunden deutschen Probanden. Der Phänotyp der Acetylierung wurde anhand einer Testdosis von Koffein ermittelt. Koffein wurde mittels einer Tasse Bohnenkaffee verabreicht. Die Probanden sammelten ihren Urin über 5 Stunden, und es wurde ein acetylierter Koffeinmetabolit gemessen und zu einem anderen, nicht acetylierten Metaboliten ins Verhältnis gesetzt. Alle Probanden wurden mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) bezüglich NAT2 genotypisiert. Es zeigte sich eine sehr gute Genotyp-Phänotyp-Korrelation mit nur wenigen Abweichlern. Die PCR-Reaktion erlaubte, innerhalb der Gruppe der Schnellacetylierer die homozygoten schnellen Acetylierern (schwarze Säulen) von heterozygoten zu differenzieren (vgl. Cascorbi et al. 1999).

Seit 20 Jahren ist es möglich, neben der Phänotypisierung auch eine präzise Genotypisierung durchzuführen. Diese bestätigte die phänotypische Bestimmung, allerdings gibt es in beiden Gruppen jeweils einige wenige Abweichungen. Der entscheidende Gewinn der Genotypisierung liegt darin, dass nun die Gesamtgruppe der schnellen Acety-

lierer weiter unterteilt werden kann. Der größere Teil der Schnellacetylierer hat von einem Elternteil das (dominante) Gen zur schnellen Acetylierung geerbt, vom anderen Elternteil hingegen ein Gen für die langsame Acetylierung. Ein kleinerer Teil besitzt zwei Gene für die schnelle Acetylierung. In der gezeigten Stichprobe sind dies lediglich 5,7 Prozent; sie bilden mithin eine Minorität.

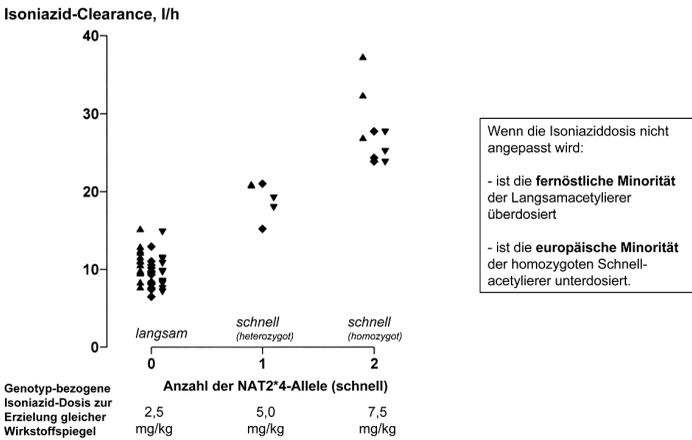


Abb. 2: Individuelle Isoniaziddosierung, bezogen auf den NAT2-Genotyp. Dargestellt ist die Isoniazid-Clearance, d. h. die Schnelligkeit, mit der Isoniazid aus dem Körper eliminiert wird. Um die genetisch bedingten Unterschiede zu kompensieren, werden drei genotypspezifische Isoniaziddosen vorgeschlagen (vgl. Kinzig-Schippers et al. 2005).

Die drei hier unterschiedenen NAT2-Genotypgruppen metabolisieren Isoniazid unterschiedlich schnell (Abb. 2). Die in der Tuberkulosetherapie übliche Standarddosis beträgt 5 mg Isoniazid/kg Körpergewicht. Diese Standarddosis ist für einen Teil der Langsamacetylierer zu hoch und kann Nebenwirkungen im Sinne von Überdosierungserscheinungen hervorrufen. Die homozygot schnellen Acetylierer dürften in vielen Fällen unterdosiert sein, was Wirkungslosigkeit der

Tuberkulosetherapie zur Folge haben kann. Kinzig-Schippers et al. (2005) schlagen daher vor, die Isoniaziddosis, wie in der Abbildung gezeigt, nach Genotyp zu staffeln.³ Das führt zu Dosen, die sich um den Faktor 3 unterscheiden können.

Die Pharmakogenetik von NAT2 illustriert auf besonders deutliche Weise auch interethnische Unterschiede (Abb. 3). Im Gegensatz zu Europa herrscht in fernöstlichen Ländern wie China und Japan der Schnellacetylierer-Genotyp vor. Infolgedessen können Dosierungsschemata nicht ohne Weiteres von einer ethnischen Gruppe auf eine andere übertragen werden. Bei den Europäern bildet der homozygot schnelle Acetylierer eine Minorität und ist ohne Dosisadjustierung meist unterdosierte. In afrikanischen Populationen ist der homozygot schnelle Acetylierer noch seltener, dort dominiert – noch stärker als in Europa – der Langsamacetylierer. Hingegen bilden bei fernöstlichen Völkern die homozygot langsamen Acetylierer eine Minderheit; sie laufen Gefahr, bei Einnahme der in den betreffenden Ländern üblichen Standarddosierung überdosierte zu sein. Diesen Gesichtspunkt der pharmakogenetischen Minoritäten werden wir später erneut aufgreifen.

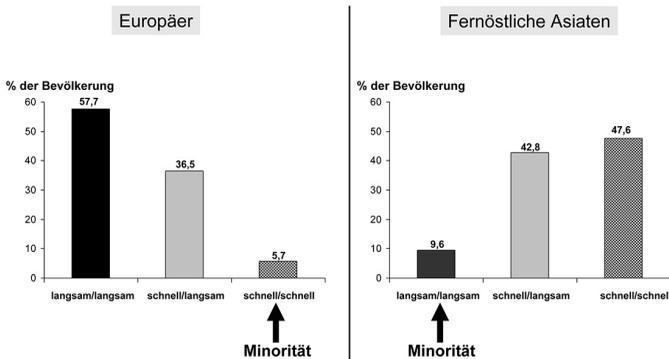


Abb. 3: „Kontinent-spezifische“ Minoritäten bei NAT2-Genotypen. Die Allelhäufigkeit für langsame und schnelle Acetylierer variiert in den beiden Weltregionen erheblich.

Genetisch bedingte interethnische Unterschiede können von großer klinischer Relevanz sein und sind einer der Gründe, warum Arzneimittelzulassungsbehörden bei der Entwicklung neuer Medikamente auch immer klinische Studien in allen Zielpopulationen verlangen.

Pharmakogenetisch abgestimmte Dosierungen von Statinen

Zur Senkung des Cholesterinspiegels werden seit Langem sog. Statine erfolgreich eingesetzt, insbesondere bei Patienten mit Herzerkrankungen. Hierbei sind oft vergleichsweise hohe Dosen erforderlich. Statine sind sehr gut verträglich, allerdings treten bei einigen wenigen Patienten Myopathien (bestimmte Muskelerkrankungen) auf, die in sehr seltenen Fällen schwer verlaufen und zum Tode führen können.

Statine müssen, um ihre Wirkung zu entfalten, in die Leberzelle hineintransportiert werden. Das entsprechende Transportprotein, OATP1B1, weist bei einem kleineren Teil der Bevölkerung eine Mutation auf, die die Transportkapazität deutlich herabsetzt. Bei diesen Patienten ist die Wirkung der Statine schlechter, und sie werden auch langsamer metabolisch eliminiert. Folge des eingeschränkten Transports in die Leberzelle ist eine hohe Statinkonzentration im Blut, welche die betreffenden Patienten für eine Myopathie besonders disponiert. Mehrere Arbeitsgruppen, darunter The Search Collaboration Group⁴, zeigten, dass Myopathien überwiegend bei homozygoten Trägern der OATP1B1-Mutation auftreten.

Zur Vermeidung dieser Toxizität wurde daher von Niemi (2010) und inzwischen auch von der amerikanischen Food and Drug Administration (2011) vorgeschlagen, die Tageshöchst Dosen dem pharmakogenetischen Status des Patienten anzupassen.⁵ Danach können homozygote Träger des Wildtypallels, also Menschen, bei denen eine Einschränkung der Transportleistung vorliegt, z.B. die bisherige

Höchstdosis von Simvastatin (80 mg) weiterhin erhalten. Hingegen soll die Dosis bei homozygoten Trägern der Mutation auf 20 mg beschränkt werden (Tab. 1).

	<i>Wildtyp (T/T) mg/Tag</i>	<i>Heterozy- gote Muta- tion (T/C) mg/Tag</i>	<i>Homozygote Mutation (CC) mg/Tag</i>	<i>Standard- dosis mg/Tag</i>
Simvastatin	80	40	20	5–80
Pitavastatin	4	2	1	1–4
Atorvastatin	80	40	20	10–80
Pravastatin	80	40	40	10–80
Fluvastatin	80	80	80	20–80

Tab1: Vorgeschlagene Maximaldosen für Statine je nach OATP1B1-Genotyp (Mutation 521T/C). Daten von Niemi M. 2010. Das Statin Fluvastatin wird durch die OATP1B1-Mutation nicht beeinflusst.

In der Literatur finden sich zahlreiche weitere Beispiele, die belegen, wie durch pharmakogenetische Tests die Dosis vieler Medikamente beim individuellen Patienten so optimiert werden kann, dass weniger Nebenwirkungen auftreten bzw. die Wirkstärke maximal ist.

Pharmakogenetisch determinierte Response auf Tamoxifen bei Brustkrebs

Das folgende Beispiel soll veranschaulichen, wie pharmakogenetisches Testen schon vor Beginn einer Arzneitherapie Patienten, die auf diese Therapie nicht ansprechen, die Non-Responder, erkennen. Gerade bei der Krebsbehandlung fehlt oft ein klinischer Parameter für die Unwirksamkeit einer Therapie. Wenn sich nach Jahren ein neuer Tumor bildet, ist es für eine effiziente Therapie zu spät.

Eines der Standardmedikamente zur adjuvanten Behand-

lung von Mammakarzinomen ist Tamoxifen, ein Östrogenrezeptor-Antagonist. Tamoxifen ist als Prodrug anzusehen (Abb. 4).

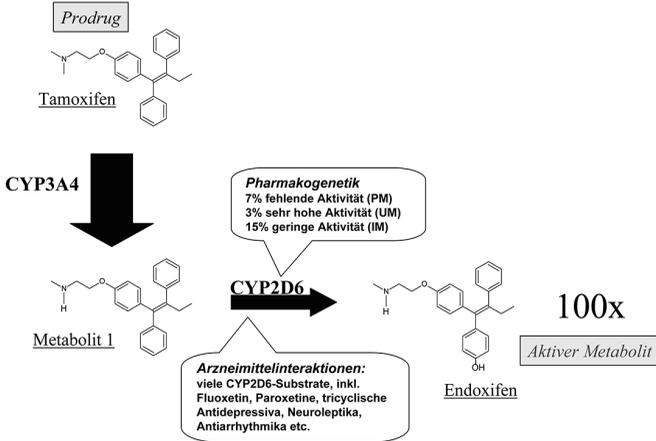


Abb. 4: Bildung des aktiven Tamoxifen-Metaboliten Endoxifen im Körper (vereinfachte Darstellung).

Zwei sequentielle enzymatische Schritte über CYP3A4 und CYP2D6 lassen den aktiven Metaboliten Endoxifen entstehen. Dieser besitzt eine ca. 100-fach höhere Aktivität als die Muttersubstanz und ist damit Träger der Wirkung. Bei CYP3A4 sind keine wichtigen genetischen Einflüsse bekannt, anders bei CYP2D6. Hier liegt bei 7 Prozent der europäischen Bevölkerung – wie eingangs erwähnt – eine Defizienz vor. Diese Individuen vermögen kein Endoxifen über CYP2D6 zu bilden, es entstehen nur geringe Mengen über alternative Stoffwechselwege. Eine Vielzahl von Studien⁶ konnte zeigen, dass Patientinnen mit dieser genetischen Veranlagung nur ein vergleichsweise kurzes rezidivfreies Überleben aufwiesen (Abb. 5). Sie sind also Non-Responder der Tamoxifentherapie. Auch bei der Häufigkeit der Mutationen von CYP2D6 gibt es große interethnische Unter-

schiede. Die erwähnte homozygote Defizienz findet sich bei weniger als 1 Prozent der Japaner und Chinesen. Bei diesen Populationen ist hingegen das Allel CYP2D6*10 sehr häufig, das bei Europäern nicht auftritt. CYP2D6*10 codiert ein Enzym mit stark verminderter Aktivität. Bei homozygoten Trägerinnen dieses Allels erwies sich die Tamoxifen-therapie als weitgehend unwirksam.

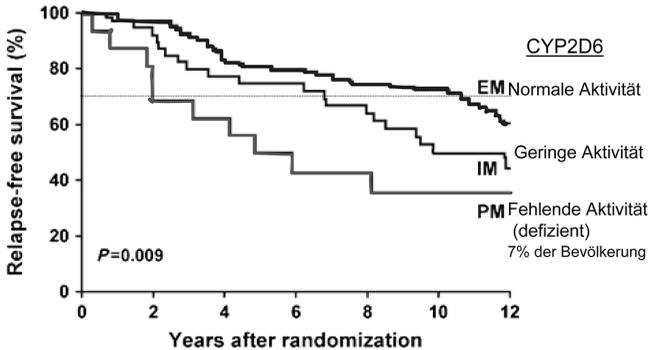


Abb. 5: Rezidivfreies Überleben von Mammakarzinom-Patientinnen unter Tamoxifenbehandlung, bezogen auf den CYP2D6-Genotyp (vgl. Goetz et al. 2007)

Eine schlechte Wirksamkeit von Tamoxifen kann auch durch eine unzureichende Komedikation herbeigeführt werden. Oft werden diesen Patientinnen Antidepressiva verschrieben, von denen einige die Aktivität von CYP2D6 hemmen, weil sie selbst über dieses Enzym metabolisiert werden. Diese Arzneimittelinteraktion kann also für die Patientin gefährlich werden.

Für Patientinnen, die Non-Responder sind, steht als Alternativmedikament ein moderner Aromatasehemmer zur Verfügung, der genauso gut wie Tamoxifen wirkt, jedoch um ein Vielfaches teurer ist.

Pharmakogenetisches Wissen kann in ein ethisches Dilemma führen

Eine Vielzahl von Studien hat überzeugend belegt, dass bei der adjuvanten Therapie von Brustkrebs mit Tamoxifen die Pharmakogenetik eine große Rolle spielt. Im Sinne einer Individualisierung müsste man Patientinnen mit genetischer CYP2D6-Defizienz von dieser Therapie ausnehmen, sie könnten mit den allerdings wesentlich teureren Aromatasehemmern gleichwertig behandelt werden. Die Food and Drug Administration hat bereits 2006 den Warnhinweis ausgesprochen, dass Tamoxifen bei Patientinnen mit CYP2D6-Defizienz schwächer vor Rezidiven schützt. Die Evidenz zu dieser Einschätzung basiert auf zahlreichen, teils sehr großen retrospektiven Studien. Retrospektive Studien werden bezüglich ihrer Beweisfähigkeit etwas niedriger eingestuft als prospektive und randomisierte Studien. In der wissenschaftlichen Öffentlichkeit wurde immer wieder diskutiert, ob man nicht die Frage der CYP2D6-abhängigen Wirksamkeit von Tamoxifen mit einer prospektiven randomisierten Studie abschließend klären soll.

Wie kann das geschehen? Im Rahmen der vorgeschriebenen Aufklärung müssen die Studienteilnehmer nach unseren ethischen Standards über die vorliegenden wissenschaftlichen Erkenntnisse informiert werden, und es müssen nach der Überzeugung des Studienleiters die Risiken in allen Studienarmen gleich sein. Kann ein Studienleiter diese Gleichverteilung im Falle von Tamoxifen heute überhaupt noch postulieren? Dagegen spricht doch die große Evidenz zahlreicher, z.T. methodisch hervorragender klinischer Studien retrospektiven Charakters. Dagegen spricht auch der Nachweis, dass der Therapieerfolg von der Höhe des Spiegels des aktiven Metaboliten Endoxifen abhängt, der überwiegend über CYP2D6 entsteht. Für die Rolle von CYP2D6 bei der Bildung von Endoxifen sprechen ferner der schlechtere Therapieerfolg, wenn gleichzeitig CYP2D6-hemmende Medika-

mente verabreicht werden, und auch umfangreiche In-vitro-Experimente.

Wenn man den obigen Ausführungen folgt, dann fehlt die Voraussetzung für die ethisch akzeptable Durchführung einer Randomisierung, weil der Patientin gegenüber eine Gleichverteilung der Risiken für die einzelnen CYP2D6-Genotypen ehrlicherweise nicht behauptet werden kann.

An diesem Beispiel zeigt sich, dass der Einfluss von genetischen Varianten, z. B. von arzneimittelmetabolisierenden Enzymen auf den Erfolg einer Arzneitherapie, nicht selten bereits aus Ergebnissen der Grundlagenforschung und klinischen Beobachtungen mit großer Sicherheit vorhergesagt werden kann. Natürlich bleibt immer auch die Möglichkeit, dass der erwartete pharmakogenetische Effekt durch bisher nicht erfasste Faktoren abgemildert oder gar beseitigt wird. Der Durchführung einer prospektiven randomisierten Studie ist jedoch aufgrund der Vorkenntnisse ethisch die Grundlage entzogen. Nicht ganz so streng würde man urteilen, wenn die Zuteilung in einen ungünstigen Studienarm für den Patienten keinen bleibenden Schaden bewirkt.

Pharmakogenetik ist oft die Wissenschaft über Minderheiten

Die pharmakogenetischen Besonderheiten, von denen einige oben dargestellt wurden, betreffen in aller Regel jeweils eine Minderheit der Patienten. Gleichwohl sind sie für den einzelnen Patienten u. U. von eminenter Bedeutung. Dieser Widerspruch darf nicht weiterbestehen, auch angesichts unserer technischen Möglichkeiten, seltene genetische Veranlagungen relativ leicht zu diagnostizieren. Heute werden jedoch nur selten pharmakogenetische Tests vom Arzt veranlasst. Das bislang angesammelte riesige Volumen an pharmakogenetischem Wissen bleibt im Klinikalltag weitgehend ungenutzt. Gerade im Rahmen der jetzt im Fokus stehenden „individualisierten Medizin“ sollte pharma-

kogenetisches Wissen zunehmend in die Therapieleitlinien einfließen. Dies ist eine ethische Frage, aber auch eine Frage der Ressourcenverteilung im Gesundheitssystem. Dem Träger einer pharmakogenetischen Besonderheit darf nicht das Risiko einer falschen Behandlung aufgebürdet werden.

Zur Verdeutlichung dieser Situation stelle man sich vor, der Patient hätte in Eigeninitiative einen pharmakogenetischen Test durchführen lassen und konfrontiere den Arzt mit dem Ergebnis. Auch in Deutschland gibt es mittlerweile Firmen mit einem „Direct-to-Consumer“-Service. Wenn diese Firmen ärztlich geleitet werden und bestimmte, auch ethische Regularien einhalten, ist ihre Tätigkeit zu begrüßen. Sie geben dem Patienten bzw. Kunden Gelegenheit, sein Selbstbestimmungsrecht auszuüben. Aus ethischen Gründen wird der Arzt auf die vom Patienten selbst beschaffte pharmakogenetische Diagnose eingehen müssen, selbst wenn die gültigen Therapieleitlinien und auch das Krankenhaus genetische Testungen nicht vorsehen. Der Patient pocht sozusagen auf seine Minderheitenrechte, die wir in anderen Bereichen, z. B. bei Blinden oder Rollstuhlfahrern, gewohnt sind zu respektieren. Wenn solche Konstellationen zwischen Arzt und Patient häufiger auftreten, wird man nicht umhin können, Regelungen dafür zu treffen. Dann müsste der Test zwangsläufig auch Patienten angeboten werden, die nicht selbst die Initiative ergreifen.

Der genannte Vergleich mit Behinderten mag heute noch nicht ganz zutreffend sein, weil Pharmakogenetik als Gesamtwissenschaft und als klinisches Instrument noch nicht breiten Eingang in die Therapie gefunden hat. Dies muss sich ändern. Für die optimale Nutzung pharmakogenetischer Erkenntnisse müssen zwei wichtige Voraussetzungen gegeben sein:

- Das Ergebnis der pharmakogenetischen Teste muss dem Arzt beim Verschreiben bekannt sein. Alle für eine Pharmatherapie relevanten Gene müssten demnach bereits vorab bestimmt worden sein. Dies ist nur einmal im Le-

ben erforderlich, da sich Gene nicht ändern. Solche umfangreichen genetischen Bestimmungen sind heute bereits leicht durchführbar und dürften preislich einer gründlichen MRT-Untersuchung entsprechen.

- Dem Arzt steht ein elektronisches Verordnungssystem zur Verfügung mit einem Wissensthesaurus über Medikamente, einschließlich der Pharmakogenetik. Solche Systeme können dann Empfehlungen geben, wie bei speziellen pharmakogenetischen Situationen die Medikation zu ändern wäre (Abb. 6).

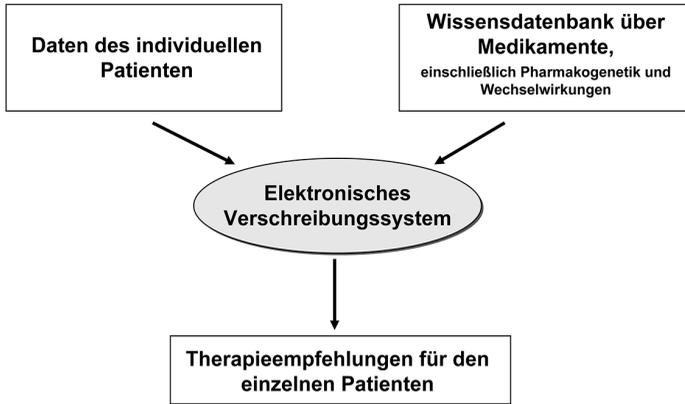


Abb. 6: Software für die individualisierte Arzneitherapie bei der ärztlichen Verschreibung.

Werden diese Voraussetzungen erfüllt, dürfte die pharmakogenetische Forschung ihren eingangs erklärten Zielen, die Behandlung durch eine für den einzelnen Patienten besser wirksame und besser verträgliche Arzneitherapie zu optimieren, erheblich näher gekommen sein.

Literatur

- Roots, Ivar / Laschinski, Gabriele / Meyer, Urs A.: Pharmakogenetik und Pharmakogenomik. In: *Ganten, D./Ruckpaul, K. (Hrsg.): Grundlagen der Molekularen Medizin*. 3. Auflage. Berlin/Heidelberg 2008, 314–331.
- Cascorbi, Ingolf *et al.*: Arylamine N-acetyltransferase activity in man. In: *Drug Metabolism Reviews* 31 (1999), 489–502.
- Kinzig-Schippers, Martina *et al.*: Should We Use N-Acetyltransferase Type 2 Genotyping to Personalize Isoniazid Doses? In: *Antimicrob Agents and Chemotherapy* 49 (2005), 1733–1738.
- Search Collaborative Group: SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy – a genomewide study. In: *The New England Journal of Medicine* 359 (2008), 789–799.
- Niemi, M.: Transporter Pharmacogenetics and Statin Toxicity. In: *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 87 (2010), 130–133.
- Goetz, M. P. *et al.*: The impact of cytochrome P450 2D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen. In: *Breast Cancer Research and Treatment* 101 (2007), 113–121.

Anmerkungen

- ¹ Roots / Laschinski / Meyer 2008.
- ² Cascorbi *et al.* 1999.
- ³ Kinzig-Schippers *et al.* 2005.
- ⁴ Search Collaboration Group 2008.
- ⁵ Niemi 2010.
- ⁶ Vgl. u. a. Goetz *et al.* 2007.