



Dr. rer. nat. St. Scholz
 Dr. rer. nat. U. Grimmer
 Dr. med. H. Hummel
 Weststraße 27
 09221 Neukirchen

Dr. med. B. Schottmann
 Georg-Palitzsch-Str. 12
 01239 Dresden

Dr. med. M. Praus
 DBC. R. Schaarschmidt
 Röntgenstraße 2b
 08529 Plauen

Laborinformation

Februar 2013

Zytochrom P450 – individuelle Verstoffwechslung von Medikamenten

Die **Verstoffwechslung von Medikamenten** ist **individuell sehr verschieden**. Es werden Personen mit langsamem, intermediärem, extensivem und ultraschnellem Metabolismus unterschieden. Der Grund für diese Unterschiede ist genetisch festgelegt und in den polymorphen Allelen der Gene von Phase I und II Enzymen zu suchen. So wird der Phänotyp „**langsamer Metabolismus**“ durch Defizienzallele, der Phänotyp „**extensiver und ultraschneller Metabolismus**“ durch Genduplikationen verursacht.

Die wichtigste Gruppe der Phase I Enzyme bilden die **Zytochrom P450 (CYP) Häm-Monooxygenasen** (vollständige Liste aller derzeit bekannten Allele der Zytochrom P450 Gene unter <http://www.cypalleles.ki.se/>). Die verschiedenen Isoenzyme metabolisieren jeweils verschiedene Arzneimittelgruppen, z.B.:

- CYP2D6: Betablocker und Antiarrhythmika, Antidepressiva, Antipsychotika u.a.
- CYP2C19: viele Antiepileptika, Protonenpumpenhemmer, Benzodiazepine, trizyklische Antidepressiva und Malariamittel

In der kaukasischen Bevölkerung wird der Anteil an ultraschnellen Metabolisierern für das CYP2D6-Gen auf 3% geschätzt. In Europa liegt der Anteil bei > 20 Mio Menschen. Die Frequenz der langsamen Metabolisierer für CYP2D6 wird auf 10-20% der kaukasischen Bevölkerung geschätzt.

Dieses Beispiel verdeutlicht die **Heterogenität** für die verschiedenen CYP2D6-Allele **in der Welt**. Ebenso sind regionale Unterschiede hinsichtlich des CYP2C19-Gens zu beobachten: während fast 20% der Asiaten zu den langsamen Metabolisierern zählen, sind es unter den Kaukasierern nur 2-5%.

Mit der **Genotypisierung** erhält der Arzt eine **Möglichkeit der gezielten, individuellen Dosierung** und **Voraussagen über den möglichen Erfolg einer medikamentösen Behandlung**.

Es wird geschätzt, dass 10-30 % aller stationären Krankenhauspatienten aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) eingeliefert werden. In den USA sterben jährlich ca. 100.000 Patienten an schweren Nebenwirkungen, in Deutschland etwa 17.000.

Tab.01: mögliche Folgen des CYP-Phänotyps bei Gabe eines Arzneistoffs oder Prodrugs (Quelle: [1])

CYP-Phänotyp	Definition	mögl. Konsequenz bei Einnahme einer aktiven Substanz	mögl. Konsequenz bei Einnahme eines Prodrugs
langsame Metabolisierer (PM – „poor metabolizer“)	keine Enzymaktivität, zwei inaktive Allele	mehr Nebenwirkungen bei normaler Dosis, da reduzierter Metabolismus und erhöhte Plasmakonzentration	kein Ansprechen auf die Therapie, da weniger aktiver Metabolit als erwartet
intermediäre Metabolisierer (IM)	verminderte Enzymaktivität, ein inaktives Allel oder zwei mutierte Allele	ähnliche, aber abgeschwächte Konsequenzen wie bei PM	ähnliche, aber abgeschwächte Konsequenzen wie bei PM
extensive Metabolisierer (EM)	normale Enzymaktivität, zwei Wildtyp-Allele	erwartetes Ansprechen auf die Standarddosis	erwartetes Ansprechen auf die Standarddosis
ultraschnelle Metabolisierer (UM)	sehr hohe Enzymaktivität, duplizierte aktive Allele	wegen verstärktem Metabolismus werden therapeutische Plasmakonzentrationen mit der Standarddosis nicht erreicht	mehr Nebenwirkungen bei der normalen Dosis, da erhöhte Plasmakonzentration des aktiven Metaboliten

Indikation:

- Diskrepanz zwischen Medikamentendosis und Serumspiegel
- ausbleibende Wirkung von Medikamenten
- unerwartete Nebenwirkungen (UAW)
- Anpassung von Dosierungen

Methode:

PCR, Genotypisierung
Auftragsspezifikation durch Medikamentenangabe

Materialien:

- EDTA-Blut
- Einverständniserklärung des Patienten nach Gendiagnostikgesetz
- **Angabe der zu untersuchenden Medikamente**

Abrechnung:

Leistung nach EBM
Abrechnung variabel je nach Art und Anzahl der zu untersuchenden Polymorphismen

Ansprechpartner: Dr. med. Michael Praus, Tel.: 03741 / 48710

Literatur:

[1] Dingermann, T. und Zündorf, I.: Arzneimittelsicherheit - Prädiktive Gendiagnostik in den Händen des Apothekers, Pharmazeutische Zeitung (PZ) online, Ausgabe 07/2006