

## Der Gang durchs Nadelöhr der Translation

**Wer versucht, die Bedeutung der Pharmakogenetik für die Arzneimittelsicherheit abzuschätzen, denkt irgendwann an die doppelbödigen Antworten von Radio Eriwan. Ja, im Prinzip lässt sich mit Gentests vorhersagen, ob ein inaktives Enzym etwa den Stoffwechsel eines Medikaments beeinträchtigt und der Wirkstoff beispielsweise anders dosiert werden sollte. Wie aber lässt sich dieses Wissen im klinischen Alltag anwenden, wenn der Patient mit diesem eingeschränkten Enzym gleichzeitig drei weitere Arzneimittel einnimmt, die über denselben enzymatischen Weg verstoffwechselt werden?**

Julia Stingl vom Ulmer Institut für Naturheilkunde und klinische Pharmakologie vergleicht diese klinische Situation mit einem verstopften Abfluss: Die Arzneimittel werden nicht mehr richtig abgebaut, die Plasmaspiegel steigen und es entstehen Nebenwirkungen. „Das ist eine Interaktion, bei der die Genetik ein Faktor ist, der allerdings nicht alles erklärt.“ Individualisierte Arzneimitteltherapie ist nicht darauf beschränkt, pharmakogenetische Erkenntnisse anzuwenden, wenn sie sich denn in die klinische Praxis direkt überführen lassen. Leidet dieser eine Patient an Leber- oder Niereninsuffizienz, nimmt er andere Medikamente ein, und falls ja, nimmt er sie zur richtigen Zeit, in der korrekten Form und in der angemessenen Dosis ein?

Es ist nicht so, dass die Ulmer Wissenschaftlerin ihrem Fachgebiet Pharmakogenetik die praktische, also klinische Bedeutung abspräche. Nur weiß sie, die schon viele Patienten geschult hat, welche Unzahl von Faktoren die Arzneimittelsicherheit beeinflussen kann. Ohne weiteres denkbar wäre ein Fall, der sich kaum in Studien findet, wohl aber im Patientenalltag: Ein Patient, der erblich bedingt ein Arzneimittel langsamer verstoffwechselt, leidet unter den Nebenwirkungen und sucht daraufhin einen Heilpraktiker auf, pendelt zwischen Schul- und Alternativmedizin. Wie sich diese Doppeltherapie auf lange Sicht auf die Krankheit auswirkt oder die lückenhafte „Compliance“, weiß die Medizin nicht. Dazu wären bevölkerungsbasierte Daten nötig, wie sie jetzt die sogenannten Helmholtz-Kohorten zu erheben beginnen.

### Heureka-Erlebnis bei der US-Behörde



Prof. Julia Stingl, vormals Kirchheiner, erfuhr bei der FDA, wie anwendungsnah Pharmakogenetik sein kann. © University of Ulm

Mit Translations-Problemen wie diesen sah sich Julia Stingl während ihres zweimonatigen Aufenthalts bei der amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA oft konfrontiert. Dort überarbeiteten die Experten die „Guidance for pharmacogenetic data submission“, wozu auch die Ulmer Expertise gefragt war. Die Richtlinie, erklärt Stingl, soll den Herstellern helfen, pharmakogenetische Aspekte

in ihre Studien zu integrieren. In den USA erlebte Julia Stingl aber auch, dass ihre „abgehoben wirkende Forschung dort tatsächlich Anwendung findet“.

Dort erstellte die Behörde zwei Product Labels, hierzulande vergleichbar der Fachinformation, darunter eine zu Warfarin, dem in den Vereinigten Staaten am häufigsten verwendeten Blutverdünnungsmittel. Dort wird mittlerweile ein Gentest vorgeschrieben: Patienten, die genetisch bedingt dieses Medikament langsamer verstoffwechseln, starten die Therapie mit einer niedrigeren Dosis, ein Novum, wie Julia Stingl mit Genugtuung anmerkt, denn einer ihrer Forschungsschwerpunkte beschäftigt sich damit, pharmakogenetische Erkenntnisse in konkrete Dosisempfehlungen umzuwandeln.

## Nebenwirkungen lassen sich voraussagen



Was, wenn mehrere Arzneimittel über denselben Weg des Enzyms laufen, dessen Aktivität geschwächt ist? © Dieter Schütz/pixelio

Die Pharmakogenetik kann zu einer rationalen, individualisierten Arzneimitteltherapie beitragen. Sie eignet sich nach Stingls Worten zur Prognose von Nebenwirkungen, denn bei diesen handelt es sich häufig um sehr klar umgrenzte, vom Medikament ausgelöste Reaktionen. Es gibt Nebenwirkungen, die ganz spezifisch mit einem Medikament verbunden sind, sagt die Ulmerin. „Einem genetischen Phänotyp kann eine Medikamentenwirkung zugeordnet werden und damit auch die molekularen Einflussfaktoren auf diese Medikamentenwirkung.“

Wie nützlich und zugleich auch hochkomplex ihre Arbeiten in die klinische Praxis umzusetzen sind,

hat Julia Stingl in zwei aktuellen Studien zum Leberenzym CYP2D6 festgestellt. Dieses Enzym ist am Stoffwechsel von rund einem Viertel der gebräuchlichsten Arzneistoffe wie Psychopharmaka, Neuroleptika und Betablocker beteiligt. In ihrer jüngsten Arbeit hat sie sich mit Tamoxifen beschäftigt. Dieser Anti-Östrogen-Stoff wird nach Brustkrebs-Operationen eingesetzt und soll auf Dauer das Wachstum von Metastasen verhindern.

## Ein Leberenzym, immer für eine Überraschung gut

Der Wirkstoff ist ein Pro-Drug, das über das Enzym CYP2D6 aktiviert und in den wirksamen Metaboliten Endoxifen umgewandelt wird. Dieser ist abhängig von der CYP2D6-Enzymaktivität. Patienten, die anlagebedingt eine geringe Aktivität dieses Enzyms besitzen, verstoffwechseln das Medikament langsamer und sprechen schlechter auf die Tamoxifen-Therapie an, weil zu wenig des wirksamen Metaboliten gebildet wird. Mehr als 75 Prozent dieser Anlageträger in der kaukasischen Bevölkerung, das weiß man aus der Forschung, gelten als langsame Verstoffwechsler, sogenannte ‚Poor Metabolizer‘. Tatsächlich kamen Stingl und Kollegen zu dem Ergebnis, dass die Substanz bei Patientinnen mit diesem Polymorphismus CYP2D6\*4 nach der Chemotherapie entgegen bisheriger Kenntnis doch eine Wirkung zeigt. Bislang waren diese Patientinnen von der Tamoxifen-Therapie ausgeschlossen worden, weil man annahm, dass die Substanz ohne Wirkung sei.

Im April dieses Jahres veröffentlichte eine Ulmer Forschergruppe mit der Erstautorin Julia Stingl eine weitere Arbeit zu diesem Enzym CYP2D6. Der überraschende Fund hat in erster Linie keine pharmakogenetische Dimension, zeigt aber, wie lückenhaft das Wissen eines vergleichsweise gut erforschten Enzyms immer noch ist. Die Forscher entdeckten nämlich, dass CYP2D6 als einziges Leberenzym auch im Gehirn aktiv ist und zwar in den Arealen des Hippocampus, Thalamus, Hypothalamus und des Cortex. Die Forscher nehmen an, dass es für den Gehirnstoffwechsel eine Rolle spielt und dass die Medikamente, die im Gehirn wirken, auch dort und nicht nur in der Leber verstoffwechselt werden.

Jetzt wollen die Forscher die Rolle dieses arzneimittelrelevanten Enzyms im Gehirn untersuchen, wollen wissen, warum sich dieses Enzym in diesen Gehirnbereichen befindet und welche Funktion es dort besitzt. Daran schließt sich die Frage an, welche Auswirkungen es für die sieben Prozent der Bevölkerung hat, denen dieses Enzym fehlt.

## Es fehlen prospektive Studien, auch zu Multimedikation

Dass Forschung allein noch nicht ausreicht, um Evidenz für Kliniker und Patienten zu schaffen, weiß die Ulmer Pharmakogenetikerin Julia Stingl nur zu gut. Tatsächlich wird sehr viel explorative Forschung betrieben, die Assoziationen liefert, aber daraus ließen sich noch keine prädiktiven Aussagen treffen. Nach ihrer Meinung fehlen prospektive Studien, die Ergebnisse aus solchen Assoziations-Studien weiter untersuchen. Das Wissen über Langzeitwirkungen von Arzneimitteltherapien sei beispielsweise mehr als lückenhaft. Die Ulmer Wissenschaftlerin hält es für wichtig, die Forschung auch auf Patienten auszudehnen, die mit mehreren Arzneistoffen behandelt werden.

Dies fördere wichtige Erkenntnisse zutage wie die über Statine. Diese Klasse von Arzneimitteln, die bei hohem Blutcholesterinspiegel eingesetzt werden, verursachen vereinzelt Schäden in Muskelzellen, die schlimmstenfalls zur Auflösung der Muskeln führen können. Schon lange ist bekannt, dass diese Statine über einen Arzneistofftransporter in die Zelle befördert werden, um dann verstoffwechselt zu werden. Genomweite Untersuchungen an Patienten mit diesen

Muskelauflösungen zeigten nun, dass der ‚alte‘ Arzneistofftransporter, der den Arzneistoff aus der Leber transportiert, diese Schäden verursachte.

## Klinische Pharmakologie auf neuen Wegen?

Es fehlt aber auch an der Kommunikation aufseiten der Behandler, der Kliniker und aufseiten der Patienten. Hier werde in Richtung der Patienten zu wenig transportiert. Komplexe und vollständige Datenbanken nützen weder dem Kliniker noch dem Patienten.

In Deutschland, hat Stingl beobachtet, schwindet die Bedeutung des traditionellen Fachs der Klinischen Pharmakologie. Ein Fingerzeig, wie sich das Fach in Zukunft aufstellen könnte, hat ihr der Aufenthalt bei der FDA gegeben. Dort firmiert die Abteilung für klinische Pharmakologie inzwischen unter „Office for translational science“.

Das Fach, wenn es sich auf die Messung von Blutspiegeln beschränkt, ist nicht mehr in dem Maße notwendig, sagt Julia Stingl. Wohl aber, wenn es sich um die Translation, um die Übertragung von Forschungsergebnissen kümmert, um die individuelle Patientensituation und vor allem um die Variabilität in der Arzneimitteltherapie.

### Literatur:

Stingl, J.; Huber-Wechselberger, A. et al.: Impact of CYP2D6\*4 genotype on progression free survival in tamoxifen breast cancer treatment, in: Current Medical Research & Opinion 2010, online: doi: 10.1185/03007995.2010.518304.

Kirchheiner, J.; Seeringer, A. et al.: CYP2D6 in the brain: genotype effects on resting perfusion, in: Molecular Psychiatry (2010), 1-9 (doi:10.1038/mp.2010.42).

---

### Fachbeitrag

29.11.2010

wp

BioRegionUlm

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

---

### Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Arzneimittelsicherheit: Es fehlt an vielen Ecken und Enden