

Anfrage im Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsmedizin Martinsried im Juni 2006 zur Pharmakogenetik

www.medizinische-genetik.de

Vorwort:

Die Pharmakogenetik beschäftigt sich mit den erblichen Unterschieden in der Reaktion von Individuen auf Arzneistoffe. Durch pharmakogenetische Untersuchungen werden unerwünschte Nebeneffekte der Arzneimitteltherapie minimiert sowie eine bessere Einschätzung der Verträglichkeit und Wirksamkeit von Medikamenten möglich. Dabei wird grundsätzlich unterschieden zwischen Einflüssen des Arzneimittels auf den Körper (pharmakodynamische Wechselwirkung) und Einflüssen des Körpers auf das Arzneimittel (pharmakokinetische Wechselwirkung). Die unterschiedlichen Reaktionen beruhen häufig auf genetischen Varianten (Polymorphismen, SNPs) eines am Arzneimittel-Metabolismus beteiligten Stoffwechsellenzym, eines Transportproteins oder eines Rezeptors. Folgende Phänotyp-Klassifikation ist auf der Basis der molekularen Grundlagen üblich:

Phänotyp	Molekulare Grundlage	Kürzel
Langsamer Metabolisierer	Kein Wildtyp-Allel erhalten (homozygot mutant), kein funktionsfähiges Enzym	PM
Intermediärer Metabolisierer	Ein Wildtyp-Allel erhalten (heterozygot mutant), eingeschränkt funktionsfähiges Enzym	IM
Extensiver Metabolisierer	2 Wildtyp-Allele erhalten ausreichende Menge von funktionsfähigem Enzym	EM
Ultra-schneller Metabolisierer	Amplifikation eines Wildtyp-Allels, überschüssige Menge an funktionsfähigem Enzym	UM

Frage:

Ich bin Tourette-Patientin und reagiere, wie viele andere Betroffene auch, paradox auf einige Lebensmittel und Medikamente, insbesondere Neuroleptika und SSRI's. Wurden in der Vergangenheit bereits Studien zur Patientengruppe Tourette / ADHS durchgeführt, die Hinweise auf eine besondere Metabolisierung liefern bzw. sind solche Studien in ihrem Institut möglich oder sogar geplant?

Antwort von Dipl.-Biol. Birgit Busse:

Vielen Dank für Ihre Anfrage. Bei Arzneimittelunverträglichkeiten, z.B. bei Gabe von Neuroleptika und SSRIs, gibt es die Möglichkeit der Untersuchung der am Stoffwechsel beteiligten Enzymsysteme. Viele dieser Wirkstoffe (Haloperidol, Pimozid, Fluphenazin etc.) werden über das CYP2D6-Enzym verstoffwechselt.

Im CYP2D6-Gen gibt es DNA-Sequenz-Varianten, die meist zu einem verlangsamten Metabolismus (Poor Metabolizer Phänotyp) führen, wodurch bereits unter Normdosierung starke Nebenwirkungssymptome auftreten können (Arzneimittelunverträglichkeit). Es ist möglich diese Varianten mit einer genetischen Untersuchung zu identifizieren. Liegt ein Poor Metabolizer Phänotyp vor, kann über eine Dosisreduktion oder evtl. auch über die Umstellung der Medikation auf Wirkstoffe, die einen anderen Stoffwechselweg benutzen, nachgedacht werden. Das Ergebnis einer Genotypisierung gilt für das ganze Leben und muss nicht mehr wiederholt werden. Die Kenntnis des Metabolisierer-Typs ist auch im Vorfeld späterer Medikationen nützlich, da man dann bei Verwendung von CYP2D6-Substraten bereits im Vorfeld die Dosierung an den Genotyp anpassen kann. Sollten Sie Interesse an einer genetischen Untersuchung haben, könnten Sie uns Ihre Blutprobe (2ml EDTA-Blut) mit einem

Überweisungsschein und einer Liste der von Ihnen eingenommenen Medikation schicken. Die Medikation wird dann auf die am Stoffwechsel beteiligten Enzymsysteme und Interaktionen geprüft und die Diagnostik dann in Rücksprache mit Ihrem Arzt durchgeführt. Bei Indikation (wie in Ihrem Fall) werden die Kosten der Untersuchung derzeit in der Regel von der GKV übernommen. Weitere Informationen finden Sie auch auf unserer Homepage unter www.medizinische-genetik.de im Bereich Pharmakogenetik. Es ist auf unserer Homepage ebenfalls möglich Anforderungsbögen für pharmakogenetische Untersuchung auszudrucken.

Frage:

Die GKV's versuchen gegenwärtig verstärkt, die verschiedensten Kosten abzuwimmeln. Ist Ihre Erfahrung zur Kostenübernahme durchweg gut, wenn die Indikation vorhanden ist. Gibt es Empfehlungen, wie der behandelnde Arzt die Indikation begründen sollte. Ich denke, dass Ihre Information für sehr viele Betroffene interessant sein könnte.

Antwort:

Bei einer Indikation werden die Kosten derzeit von der GKV übernommen. Der Arzt sollte auf dem Ü-Schein vermerken, dass es sich um einen Verdacht auf Arzneimittelunverträglichkeit unter einer bestimmten Medikation (Wirkstoffe) handelt. Auf unserem Anforderungsbogen, den man dem Schein beilegen könnte, besteht die Möglichkeit, weitere Angaben (über Dosierung etc.) zu machen. Screening-Untersuchungen des gesamten CYP-Systems werden von den GKV nicht bezahlt.

Frage:

Die Ärzte stehen solchen Diagnostikmöglichkeiten im Grunde positiv gegenüber und sind oft nur überängstlich, wenn es um die Kosten geht. Oft kennen sie die Möglichkeiten einfach nur nicht.

Ich hoffe sehr, dass der medizinischen Genetik in der Zukunft mehr Beachtung geschenkt wird. Die Kosten der GKV für Medikamente würden schrumpfen und vor allem könnten Patienten besser eingestellt werden. Eine klitzekleine Frage hätte ich noch. Angenommen, jemand ist ein Poor Metabolizer Phänotyp bei einem bestimmten Enzym. Welche Zusammenhänge gibt es dann zur Ernährung dieser Person? Vielleicht vertragen diese Menschen dann z. Bsp. kein Fleisch oder Milch, weiß die Wissenschaft das schon? Gibt es Infos darüber im Netz? Ich ahne, dass meine Frage bestimmt nicht so einfach zu beantworten ist.

Antwort:

Im Bereich der Cytochrome sind einige Zusammenhänge zur Wirkung von Nahrungsmitteln bekannt. Man weiß, dass bestimmte Lebensmittel Enzymsystem inhibieren bzw. induzieren können (bekanntes Beispiel CYP3A4 wird durch Grapefruitsaft inhibiert). Auch Alkohol und Rauchen können Enzymsysteme beeinflussen. Dabei handelt es sich also um Interaktionen, die unabhängig vom genetisch bedingtem Metabolisierertyp erfolgen, durch diesen jedoch verstärkt werden können.

Einige genetisch bedingte Nahrungsmittelunverträglichkeiten sind derzeit bereits in der Routinediagnostik bereits etabliert (z.B. Lactose-, Fructose-, Alkohol-Intoleranz).