



Autor: Apotheker Jens Bielenberg,
Raphael-Apotheke, 25364 Westerhorn



Arzneimittelintoxikationen und Therapieversager als Folge genetischer Polymorphismen im oxydativen Metabolismus

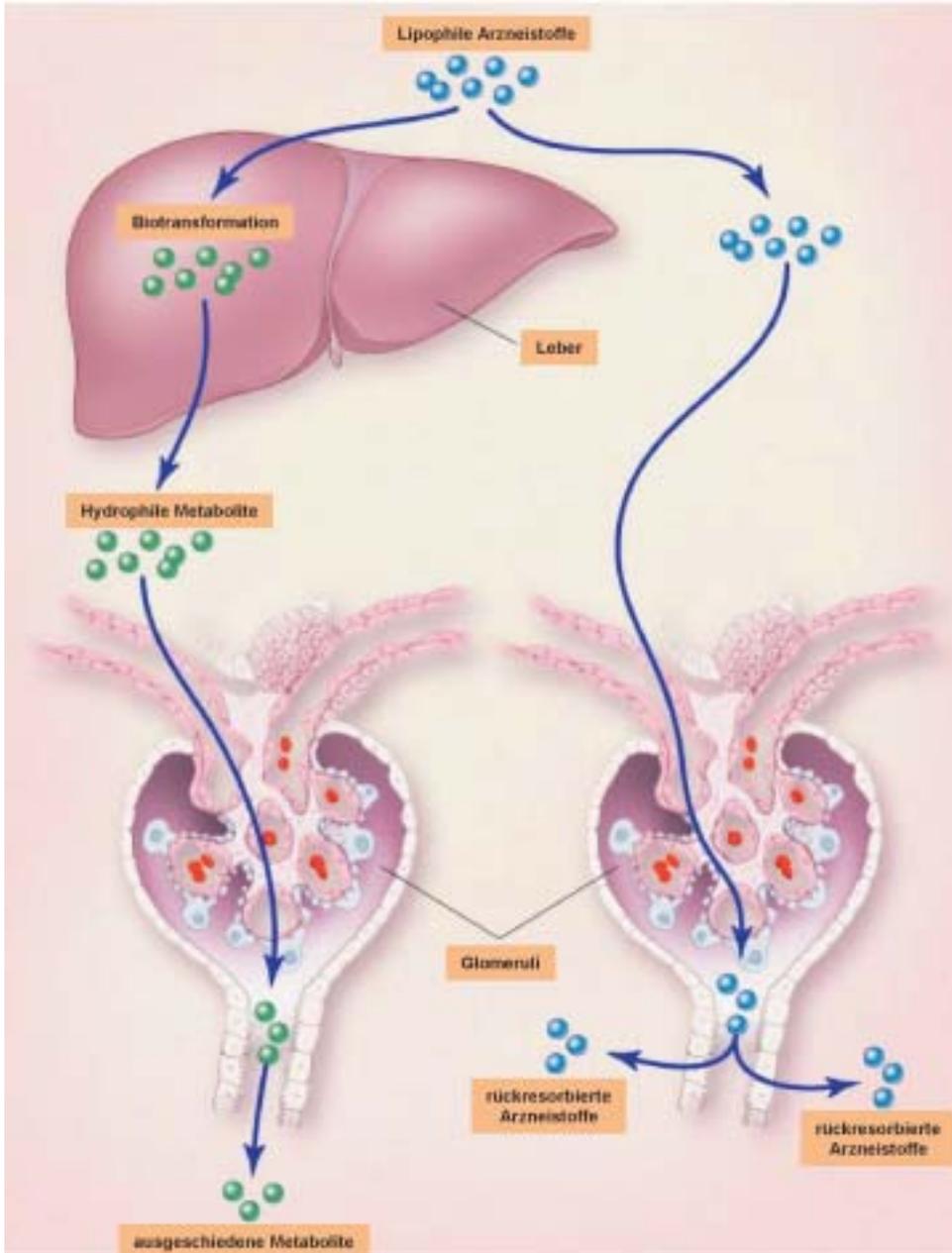
> · · | Zusammenfassung :

Genetische Polymorphismen, d.h. monogen vererbte Merkmale, die in der Bevölkerung in mindestens zwei Phäno- beziehungsweise Genotypen auftreten, sollten beim Auftreten unerwünschter Arzneimittelreaktionen in Form von Intoxikationen oder Therapieversagern in Erwägung gezogen werden. Tritt bei einem Medikament ein toxischer Effekt bei Standarddosierung auf, erscheint es nach Ausschluss von Arzneimittelinteraktionen und Organerkrankungen sinnvoll, einen bekannten Polymorphismus zu phänotypisieren. Die Entwicklung neuer molekularer Techniken haben einfache Genotypisierungsmethoden ermöglicht. Hiermit kann die individuelle Metabolisierungskapazität für Cyp-450-Enzyme bezüglich bestimmter Medikamente vorhergesagt werden. Daher sollte es im Rahmen einer optimierten Arzneimitteltherapie vordringliche Aufgabe sein, pharmakogenetische Diagnostik frühzeitig, analog zu anderen Laboruntersuchungen, in der klinischen Diagnostik einzusetzen.

Welchem Arzt und Apotheker ist das Phänomen nicht bekannt, dass nach Gabe der gleichen Dosis eines Medikamentes die zu beobachtenden Wirkungen und Nebenwirkungen von Patient zu Patient erhebliche Unterschiede aufweisen? Lassen sich Intoxikationen vermeiden oder lässt sich das kanzerogene Risiko von Arzneistoffen senken durch Kenntnisse und Berücksichtigung genetischer Variabilitäten in Pharmakokinetik und Pharmakodynamik? Der folgende Artikel versucht, das Phänomen der genetischen Variabilität im Arzneimittelmetabolismus

zu definieren, eine Übersicht über Problemarmittel unter pharmakogenetischen Gesichtspunkten zu erstellen und die Pathogenese von Erkrankungen unter dem Aspekt genetischer Determinanten im oxydativen Metabolismus zu erklären. Unter dem Aspekt der Entwicklung neuer molekularbiologischer Techniken, die eine Genotypisierung ermöglichen, erscheint die Forderung legitim, die pharmakogenetische Diagnostik zwecks Optimierung der Pharmakotherapie in das Standardrepertoire der Labordiagnostik zu übernehmen.





Arzneimittelmetabolismus und Exkretion – Lipophile Arzneistoffe werden in der Leber in hydrophilere Metaboliten umgewandelt, die dann leichter renal ausgeschieden werden können.
 (aus *New Engl J Med* 2003; 348:529-537, mit freundlicher Genehmigung)

Einleitung

Über 40 % aller bekannten Enzyme kommen in polymorphen Systemen vor. Enzym polymorphismus ist ein wesentlicher Träger der biochemischen Individualität. Für die Enzyme des Arzneistoffwechsels konnte gezeigt werden, dass erhebliche individuelle Unterschiede in Zusammensetzung und Gehalt dieser Enzymsysteme bestehen und dass dieses System durch Umweltfaktoren, Geschlecht, Alter, Krankheit und genetische Faktoren kontrolliert wird.

Der Mensch verfügt über ein Enzymsystem, das lipophile Fremdstoffe durch die Einführung funktioneller Gruppen (OH-Gruppen) mit anschließender Kopplung mit Glucuronsäuren, Glycin, Glutamin, Sulfat oder Glutathion in wasserlösliche Stoffwechselprodukte überführt. Dieses Enzymsystem, das für die Einführung der Hydroxylgruppe verantwortlich ist, wird mischfunktionelle Monoxygenase genannt. Es kommt in erster Linie in der Leber vor und besteht aus mehreren Komponenten. Ein wesentlicher Bestandteil dieser Monoxy-

genase ist das Cytochrom P450, das den für die Oxydation eines Medikamentes notwendigen Transfer von Sauerstoff katalysiert.

Es konnte die Existenz multipler Formen des Cytochrom P450 nachgewiesen werden, so genannte Isozyme, die unterschiedliche Molekulargewichte und unterschiedliche immunologische Eigenschaften haben und sich bezüglich der





	Cyp1A2	Cyp 2C9/10	Cyp 2C19	Cyp 2D6	Cyp 3A3
Anteil	13 %	?	20 %	2 %	30 %
Polymorphismus	nein	ja, selten	ja, 3-5 %	ja, 5-10 %	nein
Modell-Substrat					
Erythromycin	Coffein	Tolbutamid	Mephenytoin	Sparein	
	Phenacetin	Phenytoin	Omeprazol		
Debrisoquin	Dexamethason				
Midazolam					

*Cytochrom P450-Isoenzyme
Systematik menschlicher Cytochrom-P-450 Enzyme (Nach Lit 22)*

FORTSETZUNG VON SEITE 9



EIN REFERAT
AUS DER
PHARMAZEUTISCHEN
WISSENSCHAFT

Substrataffinität unterscheiden. Es gibt insgesamt 477 P450-Sequenzen in 127 Subfamilien und 70 Familien, wobei in Säugern 14 Familien mit 26 Subfamilien identifiziert wurden. Für alle 12 am menschlichen Arzneistoffwechsel beteiligten Cyp 450-Enzyme liegen genetische Polymorphismen vor. So zeigen 20-50 % der Patienten, die mit Beta-Blockern, Antidepressiva und Statinen behandelt werden, keine oder nur unzureichende therapeutische Effekte, oder die Therapie muss trotz guter Wirksamkeit infolge von Nebenwirkungen abgebrochen werden (22). Im Fall schwerwiegender Arzneimittelnebenwirkungen können Genkonstellationen identifiziert werden, die es erlauben, vor Beginn der Therapie Risikopatienten zu identifizieren.

Die durch eine Supergenfamilie kodierte Gruppe von Enzymen sind zwar in ihrer Grundfunktion gleich, unterscheiden sich aber in der Substratspezifität und hinsichtlich ihrer variablen Expression. Zigarettenrauch, Alkoholgenuss, nutritive Faktoren, Xenobiotika (Pestizide, Insektizide), Medikamente, Alter, Geschlecht und Krankheit können Cytochrom P450 hemmen und stimulieren. Neuere Erkenntnisse belegen, dass der Methylierungsgrad der DNS die Aktivität der Cytochrome P450 und b5 moduliert (1), was die Beziehung zwischen dem Status der DNS-Methylierung und der Bedeutung mancher Enzyme bei der Abwehr gegen eine oxydative Belastung aufzeigt (2). Schon in den 50er Jahren des letzten Jahrhunderts konnte gezeigt werden, dass bestimmte Arzneimittelnebenwirkungen und -wirkungen über die Monooxygenasen auch genetisch variabel sind. Der Terminus Pharmakogenetik wurde vom Heidelberger Humangenetiker Vogel 1959 geprägt (22). Erhebliche genetische Unterschiede bestehen ebenfalls bei der Acetylierung von Arzneistoffen als Prinzip der Wirkstoffeliminierung. Die Toxizität beziehungsweise das Versagen einer Pharmakotherapie, z.B. bei dem Tuberkulostatikum Isoniazid, ist davon abhängig, ob der Patient ein Langsam- oder Schnellacetylierer ist. Die Kanzerogenität von Hydrazinen, z. B. bei den Antihypertensiva Hydralazin und Dihydralazin, stellt

besonders für Langsamacetylierer ein erhebliches Gesundheitsrisiko dar.

Genetische Polymorphismen führen häufig zu abnormen Reaktionen auf bestimmte Medikamente. Bei Patienten mit dem Enzymdefekt einer atypischen Serumcholinesterase führt das Muskelrelaxans Suxamethonium zu einer verlängerten Apnoe (3). Für Personen mit einem Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel stellt die Einnahme von Primaquin und anderer Pharmaka aufgrund der höheren Hämolysewahrscheinlichkeit ein besonderes Risiko dar (3). Frauen mit einer Faktor-V-Leiden-Mutation haben ein 20-200fach gesteigertes Thromboserisiko bei der Anwendung oraler Kontrazeptiva. In der Bevölkerung Europas beträgt die Häufigkeit der durch die Faktor-V-Leiden-Mutation bedingten APC-(Aktiviertes Protein

*Rechte Seite:
Übersicht über Arzneimittel, deren Metabolismus ganz oder teilweise durch CYP2D6 erfolgt, das auch den Metabolismus von Debrisoquin und Spartein katalysiert, für die also ein genetischer Polymorphismus im oxydativen Metabolismus besteht (Die Tabelle erhebt nicht Anspruch auf Vollständigkeit). Die Substrate für das CYP2D6 gehören sehr unterschiedlichen Indikationsgruppen an und sind strukturell heterogen. Als gemeinsames Strukturmerkmal wurde ein basischer Stickstoff identifiziert, der etwa 5-7 Angström von der Oxydationsstelle entfernt ist (5).
(Quellen: Eichelbaum, M, The genetic Polymorphism of Debrisoquin/Sparteine Metabolism-Clinical Aspects. Pharmac. Ther. 46 (1990) 377-94, Genetische Polymorphismen des oxydativen Arzneistoffwechsels Internist 24 (1983) 117-27*



ARZNEISTOFF	METABOLISMUS	UNERWÜNSCHTER EFFEKT
Antiarrhythmica Flecainid (Tambocor)	O-Dealkylierung	Großes Risiko bei PM mit gleichzeitiger Niereninsuffizienz: Wirkstoffakkumulation bei Standard-Dosen. Nebenwirkungen: Herzrhythmusstörungen; Zentralnervöse Effekte; Sehstörungen
Encainid	O-Demethylierung	Siehe Flecainid; Ventriculäre Tachycardien mit Todesfolge
Propafenon (Rytmonorm)	aromatische Hydroxylierung	Reduzierter First-Pass-Metabolismus bei PM, erhöhte Steady-State-Konzentration
	N-Dealkylierung	Vermehrtes Auftreten von ZNS-Nebenwirkungen bei PM (67 %); bei EM (14 %)
N-Propylajmaline (Neo-Gilurytmal)		Variation in der metabolischen Clearance um den Faktor 10 zwischen EM und PM. Variation in den Steady-State-Konzentrationen um den Faktor 30. Höhere Inzidenz gastrointestinaler und zentraler Nebenwirkungen bei PM.
Perhexilin (Pexid)	Aliphatische Hydroxylierung	Hohe Inzidenz peripherer Neuropathien und von Leberschäden bei PM
Trizyklische Antidepressiva Thioridazin	(Melleril [R])	Sulfoxidation
Dihydrocodein	(Paracodin)	O-Demethylierung
Amitriptylin (Saroten®)	Hydroxylierung (Benzylgruppe)	PM weisen höhere Konzentrationen des auf dem konkurrierenden Metabolismusweg entstehenden, sekundären Amins auf, das ein effektives Antidepressivum ist. Exzessive Antidepressivakonzentrationen führen zum gleichen Symptomenbild, wie die Erkrankung. EM weisen niedrige Steady-State-Spiegel auf, mit der Folge von Therapieversagern.
Imipramin (Tofranil)	Aromatische Hydroxylierung (S. Amitriptylin)	Metabolismus
Nortriptylin (Nortrilen)	Hydroxylierung (Benzylgruppe)	Im Gegensatz zu Amitriptylin und Imipramin ist die Hydroxylierung von Nortriptylin der Hauptmetabolisierungsweg, so dass eine hochsignifikante Korrelation zwischen den Metabolisererphänotyp und dem Plasma-Clearance besteht
β-Blocker Metoprolol (Beloc/Lopresor)	Aliphatische O-Dealkylierung	PM: β-Blockade bis zu 24 Stunden. Hydroxylierung EM: β-Blockade nur bis zu 6 Stunden nach einmaliger Metoprolol-Gabe
Timolol (Temserin) Alprenolol (Aptin) Propranolol (Dociton) Bufuralol		
Phenformin	aromatische Hydroxylierung	PM metabolisieren Phenformin nicht. Ein Teil der Patienten, die unter Phenformin eine Lactacidose entwickelten, waren langsame Debrisoquinmetabolisierer
Neuroleptika Perphenazin (Decentan)	nicht bekannt	Signifikant höhere AUC-Werte von Perphenazin bei PM
Dextromethorphan	O-Demethylierung	bei PM höhere Plasma-Spiegel bei langfristiger Anwendung möglich, verbunden mit erhöhtem Suchtpotential
Codein	O-Demethylierung	Da die analgetische Wirkung dem Metaboliten Morphin zugeordnet wird, das zu 10 % im Metabolismus von Codein entsteht, weisen PM keine Codeinwirkung, EM erhöhtes Abhängigkeitspotential auf



EIN REFERAT
AUS DER
PHARMAZEUTISCHEN
WISSENSCHAFT



FORTSETZUNG VON SEITE 11

C) Resistenz etwa 5–7 %. Aktiviertes Protein C hemmt die Gerinnungsfaktoren Va und VIIIa durch enzymatische Proteolyse (18).

Genetische Polymorphismen am Beispiel der Oxidation von Spartein und Debrisoquin

Begriffsdefinition:

Unter genetischem Polymorphismus versteht man die Existenz eines oder mehrerer Allele (Allel: eine oder mehrere alternative Formen eines Gens am selben Genlocus zweier homologer Chromosomen) an einem oder vielen Genloci mit unterscheidbaren Phänotypen. Bei einer Allelfrequenz von weniger als einem Prozent spricht man von seltenen genetischen Varianten (22).

Pharmakokinetische Untersuchungen, unter anderem von Eichelbaum und Mitarbeitern, Margarete-Fischer-Bosch-Institut, Stuttgart, am Spartein, einem Alkaloid des Besenginsters, das als Antiarrhythmikum verwendet wurde, ergaben, dass ein Teil der Probanden über erhebliche Nebenwirkungen, wie Doppelbilder, Akkomodationsstörungen, Augenflimmern und Kopfschmerzen klagten. Die Plasmaspiegel des Sparteins lagen im Vergleich zu den anderen Probanden, die das Spartein gut vertrugen, im Mittel drei- bis viermal höher. Während die nebenwirkungsfreien Probanden nur 20–30 % des Sparteins unverändert ausschieden (schnelle Metabolisierer), schieden die anderen Versuchspersonen 100 % der applizierten Dosis unverändert aus (defiziente Metabolisierer). Das Zahlenmaterial der Studie (500 deutsche Probanden) erlaubt Schätzungen, dass ca. 6 Mio. Menschen in der BRD defiziente Metabolisierer mit einem autosomal rezessiv vererbten Funktionsdefekt für das CYP2D6 sind (4). Computermodellen zufolge führt eine Mutation des Cytochrom P₄₅₀2D6-Moleküls an Position 324, die einen Austausch von Histidin zu Prolin zufolge hat, zu einer Veränderung der dreidimensionalen Proteinstruktur mit einem totalen Verlust der Enzymaktivität (19).

Ähnliche Beobachtungen beschrieben Magoub und Mitarbeiter am Polymorphismus im oxydativen Metabolismus von Debrisoquin. Er beschrieb zwei Phänotypen „Extensive“ (EM) und „Poor Metabolizer“ (PM). Die Häufigkeit der PM in der britischen Population lag bei 10 %, wobei die Häufigkeit des PM-Phänotypes erhebliche ethnische Schwankungen aufweist. Magoub wies nach, dass der Debrisoquin-Metabolismus durch zwei Allele an einem Genlocus kontrolliert wird, wobei PM homozygot für ein autosomal rezessives Gen sind (4). Polymorphismen wurden ebenfalls in der para-Hydroxylierung von Mephenytoin und Phenytoin beschrieben. Sloan und Mitarbeiter konnten zeigen, dass der PM-Phänotyp für die Debrisoquinhydroxylierung eine herabgesetzte Kapazität für die para-Hydroxylierung von Phenytoin aufweist, so daß anzunehmen ist, dass beide Hydroxylierungen auf den gleichen Genort zurückzuführen sind (5).

In der internationalen medizinischen Literatur wird die seltene Gruppe „ultra rapid metabolizer“ beschrieben, die eine extrem hohe Aktivität von Cyp

2D6 aufweisen infolge einer Genamplifikation. Etwa 5–10 % der kaukasischen Bevölkerung sind PM. Es gibt beträchtliche ethnische Unterschiede. So ist die durchschnittliche Enzymaktivität bei Afro-Amerikanern und Asiaten bedeutend geringer.

Ein ähnlicher, aber seltener vorkommender Polymorphismus ist auch für Cyp2C19 beschrieben (21).

P-Glycoprotein ist eine unspezifische Efflux-Pumpe, die an der Blut-Liquor-Schranke wirksam ist, und für die Wirkung antiepileptischer Arzneistoffe mitverantwortlich ist. Es ist eine hochaktive Variante dieses Proteins am Exon 26 des ABCB 1-Gens entdeckt worden, das assoziiert ist mit Resistenz gegenüber Antiepileptika. Eine Hemmung dieses Enzyms könnte somit eine Optimierung der Therapie mit Antiepileptika ermöglichen (24).

Auswirkungen genetischer Polymorphismen am Beispiel einiger Arzneimittel

Das Antiarrhythmikum Propafenon (Rytmonorm) wird zur Behandlung ventriculärer und supraventriculärer Rhythmusstörungen angewendet. Bei der Metabolisierung entstehen hydroxylierte, dealkylierte und konjugierte Produkte. Hauptmetaboliten sind 5-Hydroxy-Propafenon (5-OHP) und N-Depropylpropafenon (NDPP). Beide sind pharmakologisch aktiv. 5-OHP besitzt im Gegensatz zu NDPP vergleichbare bis stärkere antiarrhythmische Wirkungen als Propafenon.

10 % der europäischen Bevölkerung exprimiert das zur Hydroxylierung von Propafenon zu 5-OHP verantwortliche Enzym Cytochrom P₄₅₀ 2D6 (Debrisoquin/Spartein-Polymorphismus) nicht. Diese Langsammetabolisierer bilden kaum den aktiven Metaboliten. Schnellmetabolisierer haben einen deutlich erhöhten 5-OHP-Spiegel. Zur Vermeidung zentralnervöser Nebenwirkungen (deutlich zunehmend bei Propafenon-Plasma-Spiegeln von 1500 – 2000 ng/ml) ist eine Phänotyp-Bestimmung empfehlenswert: simultane Bestimmung von Propafenon und 5-OHP im Harn mittels HPLC (6). Flecainid ist ein Antiarrhythmikum, das allein pharmakologisch aktiv ist, während die Metaboliten, keine antiarrhythmische Wirkung mehr haben. Entsprechend ist bei Poor-Metabolizern mit einer höheren Toxizität zu rechnen als bei Patienten, die Flecainid sehr schnell abbauen.

Das Antiarrhythmikum Encainid wird in erster Linie zu O-Desmethyl-Encainid (ODE), 3-Methoxy-O-Desmethyl-Encainid (MODE) und N-Desmethyl-Encainid metabolisiert (NDE). Anders als bei Flecainid sind die Metaboliten von Encainid pharmakologisch aktiv, wobei ODE etwa 10fach und MODE etwa 3fach wirksamer ist als Encainid. Theoretisch ist bei Patienten, die Encainid schneller metabolisieren, auch mit einer stärkeren Wirkung zu rechnen. Die schwerwiegendste Nebenwirkung von Encainid ist eine proarrhythmische Wirkung, d.h. eine Verstärkung vorhandener Arrhythmien, die bei EM-Phänotypen ausgeprägter zu sein scheint als bei PM-Phänotypen.

Carvedilol ist ein unselektiver β -Adrenorezeptorenblocker mit zusätzlichen vasodilatatorischen Eigenschaften, die überwiegend auf einem α_1 -Antagonismus beruhen. Die beiden Enantiomere des als Racemat im Handel befindlichen Wirkstoffs unterscheiden sich deutlich in ihrer Affinität zu α_1 - und β -Rezeptoren. Das S(-) Enantiomer weist eine deutli-



EIN REFERAT
AUS DER
PHARMAZEUTISCHEN
WISSENSCHAFT



che Affinität zu α 1- und β -Adrenozeptoren auf, während das R-(+)-Enantiomer nur eine Affinität zu β -Rezeptoren besitzt. Nach oraler Applikation unterliegt die Substanz einem ausgeprägten und stereoselektiven First-pass-Effekt mit bevorzugter Extraktion des S(-)-Enantiomer. Carvedilol wird stereoselektiv über das Cyp 2D6 metabolisiert. Um die Rolle pharmakogenetischer Variablen auf den Metabolismus von Carvedilol zu ermitteln, wurde der Metabolismus von Carvedilol bei Schnell- und Langsam-Metabolisierern untersucht. Die Clearance von S(-) Carvedilol ist größer als die von R-(+)-Carvedilol. Bei Langsam-Metabolisierern (Debrisoquin) ist die Clearance von R-(+)Carvedilol weiter reduziert, so dass im Metabolismus der Quotient der Plasmakonzentrationen des S(-)- zum R-(+) -Enantiomer sich weiter erhöht mit dem Ergebnis einer verstärkten α -Blockade gegenüber Normal-Metabolisierern (20). Bei etwa zwei Prozent der europäischen Bevölkerung besteht ein genetischer Polymorphismus für CYP2C19, für das Mephenytoin

zid schnell. Nebenwirkungen sind häufiger bei langsamen Acetylierern, während Therapieversager häufiger bei schnellen Acetylierern auftreten. Interessant sind biochemische Korrelate unter einer Isoniazid (INH)-Therapie, wie sie in einer indischen Studie am National Institute of Nutrition, Indian Council of Medical Research, Hyderabad, bestimmt wurden. INH bildet mit Pyridoxalphosphat (PLP/Vitamin B6) Hydrazone, die den Vitamin-B6-Stoffwechsel blockieren. Langsamacetylierer entwickeln ausgeprägte Vitamin-B6-Defizite unter INH mit dem biochemischen Korrelat einer vermehrten Homocystein-Ausscheidung nach Methionin-Belastung, infolge der Blockade der Cystathionin-Synthase, einem PLP-abhängigen Enzym. Schnell- und Normalacetylierer sieden nach Methionin-Belastung lediglich mehr Cystathionin aus infolge der Blockade der ebenfalls PLP-abhängigen Cystathionin-Gamma-Lyase, einem Enzym, das weniger sensibel auf INH-induzierte Vitamin-B6-Defizite reagiert (7). Die Vitamin-B6-Defizite werden als Ursache INH-induzierter peripherer

drazin bilden, ein inaktiver und untoxischer Metabolit, wie aus Abbildung 6 zu entnehmen ist. Procainamid wird zu einem N-Acetyl-Metaboliten biotransformiert. Das Auftreten von Nebenwirkungen ist vermehrt bei langsamen Acetylierern zu beobachten. Im Steady-state-Zustand beträgt der Quotient Metabolit/Muttersubstanz 1,3 für schnelle und 0,5 für langsame Acetylierer (6). Procainamid ruft besonders häufig ein Lupus erythematoses (LE)-ähnliches Krankheitsbild hervor. 90 % der Betroffenen weisen Antikörper gegen Histone auf. Die Immunreaktion geht mit Fieber, Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen und Pleuritis einher (12).

Der Vasodilatator Dihydralazin ist besonders in Kombination mit β -Blockern und Diuretika ein häufig angewendetes Antihypertonikum. Nebenwirkungen von Hydralazin bestehen meist in Form von Gesichtsröte, Kopfschmerzen, Tachykardie und stenokardischen Beschwerden, in rheumatoiden Syndromen (Lupus erythem.-ähnlich) in peripheren Neuropathien, Thrombozytopenien, toxischen Hepatiden und in einer kanzerogenen Potenz. Einer schwedischen Studie zufolge tritt das Symptombild eines Pseudo-LE-Syndroms induziert durch Hydralazin ausschließlich bei Langsamacetylierern auf (3).

Langsamacetylierer sind ferner besonders empfänglich für genotoxische Effekte der Hydrazine (3). Ein klinischer Hinweis für die Bestimmung des Acetylierungstyps von Hydralazin lautet folgend: Starke RR-Senkung auf geringe Dosen von Hydralazin besonders bei Frauen deutet auf eine verringerte Verstoffwechslung von Hydralazin. Ein Lupus erythematoses-ähnliches-Syndrom tritt bei Langsamacetylierern mit 50–100 mg/Tag zu 7%, bei Dosierungen von 200 mg bei fast 20 % aller Patienten auf (11). Bevor eine Langzeitbehandlung mit Hydralazin eingeleitet wird, sollte eine normale Acetylierung sichergestellt sein!



EIN REFERAT
AUS DER
PHARMAZEUTISCHEN
WISSENSCHAFT

Übersicht über durch Acetylierung metabolisierte Arzneistoffe	
Isoniazid (Neoteben/Tebesium)	
Diaphenylsulfon (Dapson)	
Sulfonamide	Acetylierte Sulfonamide sind nicht mehr bakteriostatisch wirksam und toxischer
Sulfapyridin	
Dihydralazin (Nepresol)	
Phenelzin	
Procainamid (Novocamid)	
Procarbazin (Natulan)	

Leitsubstanz ist. Betroffene Arzneimittel sind Omeprazol und Diazepam (17).

Genetische Polymorphismen in der Acetylierung von Arzneistoffen

Drastische genetische Unterschiede sind auch für die Acetylierung von Arzneistoffen beschrieben worden. Langsame Acetylierer (LA) besitzen weniger Acetyltransferase (6) als Schnelle Acetylierer (SA). 60–70 % der weißen Bevölkerung, weniger als 10 % der Japaner und ca. 3–5 % Eskimos acetylieren das Tuberkulostatikum Isonia-

Neuropathien diskutiert. Unter diesen Aspekten wird auch die Interaktion zwischen INH und Phenytoin nachvollziehbar, die besonders bei Langsamacetylierern auftritt, da Pyridoxalphosphat für den Phenytoin-Abbau essentiell ist. Die Lebertoxizität von INH wird auf den Metaboliten Acetylhydrazin zurückgeführt, aus dem unter Stickstoffabspaltung das hepatotoxische Acetyl-Rdikal entsteht (8). Obwohl Schnellacetylierer mehr Acetyliisoniazid bilden, und infolge dessen mehr Acetylhydrazin, weisen sie ein geringeres hepatotoxisches Risiko auf, vermutlich deswegen, weil sie mehr Diacetylhy-



FORTSETZUNG VON SEITE 13

Sulfasalazin

Auch für Sulfasalazin wurden schwerwiegende Nebenwirkungen beschrieben, die von schweren Blutbildveränderungen bis zu Hepatitiden, Neuropathien und Pseudo-LE-Syndromen reichen. Auch diese Nebenwirkungen treten häufiger bei Langsamacetylierern auf (13).

Die Pathogenese von Erkrankungen unter dem Aspekt genetischer Polymorphismen

Signifikant mehr Patienten mit einer Parkinson-Erkrankung weisen eine partielle oder totale Blockade der 4-Hydroxylierung von Debrisoquin auf. Langsam-Metabolisierer haben, so das Postulat der internationalen medizinischen Literatur, ein höheres Risiko, früher am Morbus Parkinson zu erkranken, weil umweltinduzierte Belastungen mit Neurotoxinen, die Parkinsonismus induzieren, im Metabolismus langsamer eliminiert werden. Ein signifikant größerer Anteil von Langsammetabolisierern ist im Patientenkollektiv mit spontanem systematischen Lupus erythematodes zu finden. Estrogene scheinen bei der Pathogenese eines systemischen Lupus erythematodes eine Rolle zu spielen. Veränderungen in der 16-Alpha-Hydroxylierung von Estradiol und in der C17-Oxydation von Testosteron scheinen prädisponierende Faktoren zu sein (14).

Diagnostik genetischer Polymorphismen

Um pharmakogenetische Besonderheiten als Ursachen von Therapieversagern bzw. von Arzneimittelintoxikationen auszuschließen, ist deren Identifizierung durch die klinische Diagnostik bedeutend hinsichtlich der Optimierung der Pharmakotherapie.

Die Bestimmung genetischer Polymorphismen anhand von Metaboliten von bestimmten Modells-substanzen wie Spartein, Debrisoquin und Dextrometorphan ist aufwendig und in jüngster Zeit durch neue diagnostische Verfahren abgelöst worden. In absehbarer Zukunft wird es möglich sein, anhand der Genotypisierung eines Patienten die für ihn optimale Arzneistoffdosierung zu ermitteln. Die klinische Methodik hat sich in jüngster Zeit so rasch entwickelt, dass es bald keine Vision mehr sein wird, durch einen einfachen Test tausende einfacher Nukleotid-Polymorphismen in einem Essay zu bestimmen (23). Durch eine einmalige Blutprobe ist es schon jetzt möglich, 20.000 einfache Nukleotid-Polymorphismen in 5000 Genen, die für den Arzneimittelmetabolismus wichtig sind, zu identifizieren. Die Interpretation und Umsetzung der pharmakogenetischen Besonderheiten in die klinische Praxis erscheint auch in einer Zeit der Zunahme der Variationsbreite genetischer Polymorphismen aufgrund ethnischer Durchmischung in einer multikulturellen Gesellschaft von Bedeutung.

Literaturverzeichnis

(1) Gooderham NJ; Mannering GJ: Depression of the hepatic cytochrome P-450 monooxygenase system by

treatment of mice with the antineoplastic agent 5-azacytidine; *Cancer Research* 1985; 45:1569-72

(2) Prochaska HJ, De Long MJ, Talalay P: On the mechanism of induction of cancerprotective enzymes: a unifying proposal; *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;2: 8232-6

(3) Eichelbaum M: Genetische Polymorphismen des oxydativen Arzneimittelstoffwechsels; *Internist* 1983; 24: 117-27

(4) Mahgoub A, Idle JR, Smith, RL: Xenobiotika 1979;9(1):51-56

(5) Sloan TP, Idle JR, Smith RL: *Clin pharmacol Ther* 1981; 29: 493-7

(6) Derendorf H, Garret ER: *Pharmakokinetik*; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1987, S. 150

(7) Krishnaswami K: Isonicotinic Acid Hydrazide and Pyridoxine Deficiency; *Intern J Vit Nutr Res* 1974;44:458-64

(8) Mörike K, Koch M, Fritz P, Urban W: Identification of N2 as a metabolite of acetylpyridazine in the rat; *Arch Tox* 1996; 70:300-305

(9) Strandberg I, et al.: *Acta med. Scand.* 1976 ;200: 367

(10) Williams, GM, et al.: *Science* 1980;210: 329

(11) *Arzneimittelkursbuch 99/2000*

Transparenz-Telegramm; A.V.I.Arzneimittel-Verlags GmbH, Berlin, S.489-90

(12) Dukes MNG: *Meylers Side Effects of drugs Vol. 9*, Amsterdam 1980

(13) Is the Patient a fast or slowly acetylator? *Drug and therapeutic bulletin* 1974;12:6

(14) Eichelbaum M: Genetic Polymorphism of Sparteine/Debrisoquin Oxidation; *ISI-Atlas of Science*: 1988; 243-253

(15) *Klinische Pharmakokinetik*, Band 1, Deutscher Apothekerverlag (1992) 130-35

(16) Nelson DR, et al.: P450 superfamily:update and new sequences, gene mapping, accession numbers and nomenclature; *Pharmacogenetics* 1996;6:1-42

(17) Kroemer K: Neues über Cytochrom P450-Enzyme: Folgen für die Pharmakotherapie? *Pharmazeutische Zeitung* 1997;142: 12-17

(18) Vandenbroucke JP, van der Meer FJM, Helmerhorst F, Rosendaal, FR: Increased risk of venous thrombosis in oral contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994;344 :1453-7

(19) Evert B;Griese,E-U;Eichelbaum,M: A missense mutation in exon 6 of the CYP 2D6 gene of a histidine 324 to proline exchange is associated with the poor metabolizer phenotype of sparteine; *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1994; 1350: 434-9

(20) Zhou HH, Wood AJJ: Stereoselektiv disposition of Carvedilol is determined by Cyp2D6; *Clin Pharmacol Ther* 1995; 575:518-24

(21) Normann C, Hesslinger B, Bauer J, Berger M, Walden J: Die Bedeutung des hepatischen Cytochrom-P-450-Systems für die Psychopharmakologie; *Nervenarzt* 1998;68: 944-55

(22) Schwab M, Marx C, Zanger U, Eichelbaum M: Pharmakogenetik der Zytochrom-P-450-Enzyme; *Deutsches Ärzteblatt* 2002;99(8):497-504

(23) Weinshilboum R: Inheritance and Drug Response; *N Engl J* 2003; 348(6):529-537

(24) Goldstein D: Pharmakogenetics in the Laboratory and the Clinic; *N Engl J Med* 2003;348(6):553-556



EIN REFERAT
AUS DER
PHARMAZEUTISCHEN
WISSENSCHAFT



Fortbildungs-Fragebogen

Hier finden Sie 8 Fortbildungsfragen zum Hauptartikel. Bei Beantwortung und Faxantwort erhalten Sie einen Fortbildungspunkt. Das Antwortfax ist vor Erscheinen der nächsten Ausgabe abzusenden. Es ist pro Aufgabe nur eine Antwort richtig. Lösungen werden auf Anfrage herausgegeben. Tragen Sie Ihren Absender bitte in das unten stehende Fax-Formblatt ein. Fax-Nr. 02 11/81-1 47 81.

1. Wie bezeichnet man die Identifizierung von Genkonstellationen, die es erlauben, vor Beginn einer Therapie Risikopatienten zu erkennen?

- a) Pharmakodynamik
- b) Pharmakokinetik
- c) Pharmakogenetik
- d) Pharmakoästhetik

2. Wie viele Cyp 450-Enzyme sind am Arzneistoffwechsel beteiligt?

- a) 127
- b) 12
- c) 3
- d) 0

3. APC (Aktiviertes Protein C)-Resistent tritt in welcher Häufigkeit in der Bevölkerung auf?

- a) 80-90 %
- b) 40 %
- c) 1 %
- d) 5-7 %

4. Welche Aussage ist richtig? Die Anwendung von Dextromethorphan ist bei Langsammetabolisierern

- a) mit einem höheren Suchtpotential bei Langzeitanwendung verbunden.
- b) Mit einem kleineren Suchtpotential verbunden

5. Wie viel % der kaukasischen Bevölkerung sind Langsammetabolisierer?

- a) 1-2 %
- b) 20-30 %
- c) 5-10 %
- d) 60-70 %

6. Ein Lupus erythematoses ist in einem bedeutend größerem Anteil von

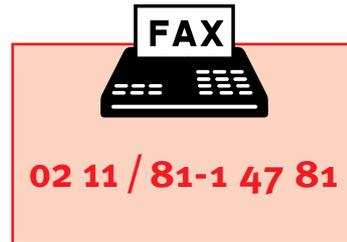
- a) Langsammetabolisierern
- b) Schnellmetabolisierern zu finden.

7. Welcher Arzneistoff wird nicht durch Acetylierung metabolisiert?

- a) Flecainid
- b) Isoniazid
- c) Dihydralazin
- d) Sulfapyridin

8. Langsamacetylierer sind besonders empfindlich für

- a) genotoxische
- b) ototoxische
- c) nephrotoxische
- d) cardiotoxische Effekte von Hydrazinen.



Fax-Formblatt

Ihre Anliegen, Kommentare, Anregungen und Fragen sind uns wichtig. Um die Kommunikation zu erleichtern, können Sie das mit dem Apothekenstempel versehene Formblatt an den entsprechenden Gesprächspartner des Herausgeberbeirates faxen. Für jede der vier pharmazeutischen Disziplinen steht Ihnen ein Kollege zur Verfügung. Wir werden unser Bestes tun, Ihnen schnellstmöglich zu antworten.

Ihr Anliegen: _____

Four horizontal lines for writing the request.



Chemie

PD Dr. K.-J. Schleifer
Fax: 0211-81-13847
Tel. 0211-81-12532
Email: kjs@pharm.uni-duesseldorf.de

Biologie

PD Dr. C. Paßreiter
Fax: 0211-81-11923
Tel. 0211-81-14172
Email: passreit@uni-duesseldorf.de

Technologie

Prof. Dr. C. Leopold
Fax: 0341-4123007
Tel. 0341-4229745
Email: cleopold@uni-leipzig.de

Pharmakologie

PD Dr. G. Kojda
Fax: 0211-81-14781
Tel: 0211-81-12518
Email: kojda@uni-duesseldorf.de