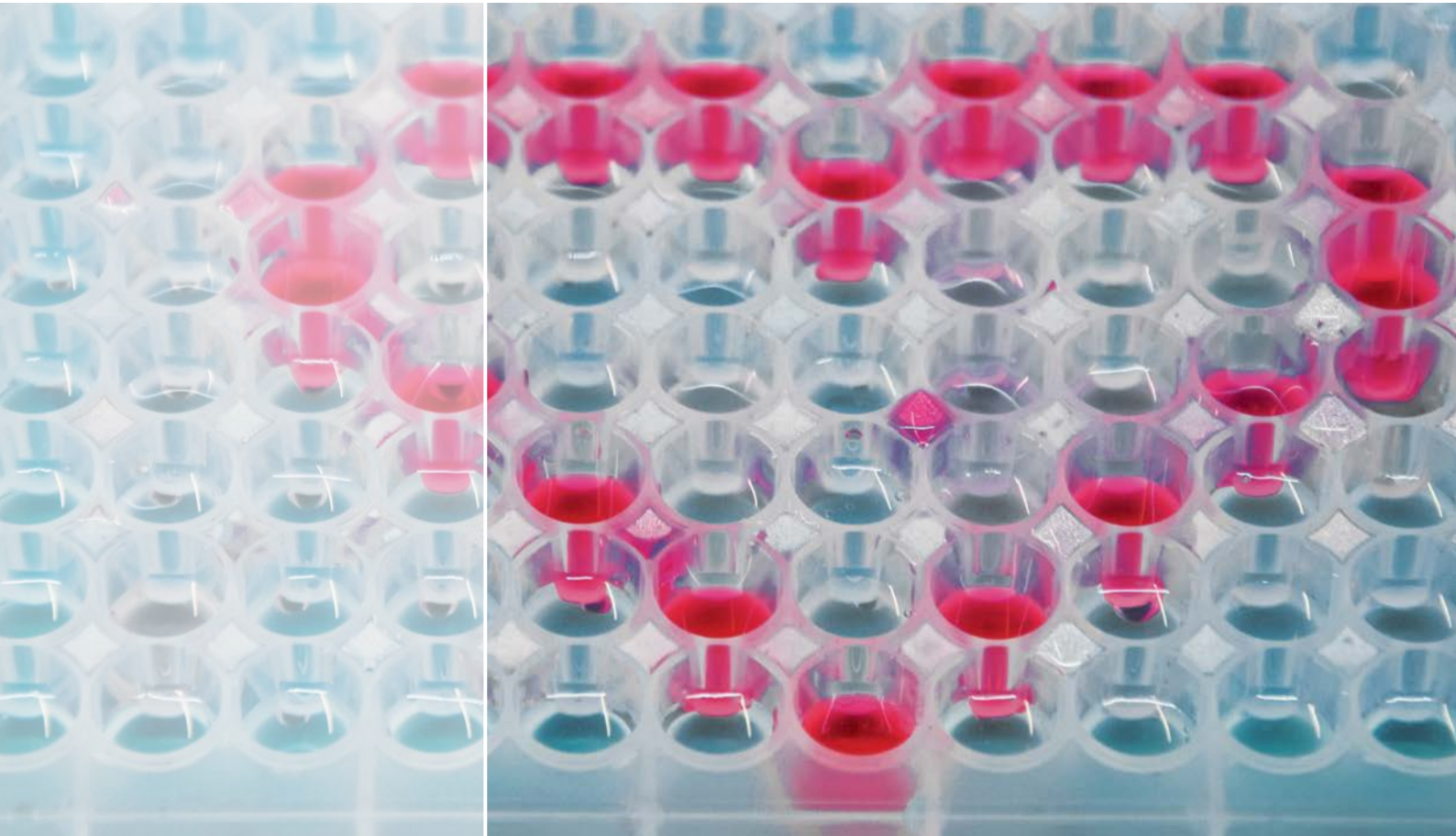


Mitteilungen zur aktuellen Labordiagnostik

Winter 2017

4 Risikostratifizierung und frühe Aspiringabe führen zu stark verminderter Inzidenz von Präeklampsie **6** Moderne Keuchhusten-Diagnostik **8** Pharmakogenetik – Eine neue Position in der Analyseliste **10** Pharmakogenetischer Test zur Risikovorhersage von Simvastatin-induzierten Myopathien **12** Tag der offenen Tür **14** Personelles **16** Veranstaltungskalender 2018



Hämatologie · Klinische Chemie · Klinische Immunologie · Medizinische Mikrobiologie · Medizinische Genetik

labormedizinisches zentrum
centre des laboratoires médicaux
centro medicina di laboratorio

Dr Risch 

Pharmakogenetik – Eine neue Position in der Analyseliste

Dr. phil. nat. Katja Ludin · Karl-Dietrich Hatz, MD Bekanntermassen reagieren nicht alle Patienten auf gängige Medikamentendosierungen gleich. Einige von ihnen erfahren unerwünschte Nebenreaktionen, andere reagieren nicht angemessen auf die üblichen Dosierungen des Medikamentes. Das ultimative Ziel der Pharmakogenetik ist, aufgrund der Erbanlagen, neue Wege zu beschreiben, um gesundheitsschädliche Wirkungen von Medikamenten zu verhindern, ihre Wirkung zu verbessern sowie die Medikamentenauswahl und Dosierungen individuell zu optimieren.

Pharmakogenetik – Medikamentenwirkung und unerwünschte Arzneimittelwirkung

Die Variabilität der Reaktion auf ein Medikament wird nicht nur durch die Gene bestimmt, sondern hängt auch von biologischen (Alter, Geschlecht, Ethnie, Begleiterkrankungen), verhaltensbezogenen Faktoren (*Non-Compliance*, Rauchen, Alkoholkonsum) und der Begleitmedikation ab. Dennoch kann das Wissen um vorhersehbare Reaktionen aufgrund der Erbanlagen wertvolle Informationen für eine optimierte Medikation bringen. Eine pharmakogenetische Abklärung kann durchaus prospektiv erfolgen. Häufig wird aber erst bei Verdacht auf wirkungslose oder nachteilige Medikation eine pharmakogenetische Abklärung in Auftrag gegeben. Seit Januar 2017 gelten pharmakogenetische Analysen unter Auflagen als OKP-Leistung.

Pharmakogenetik – Grundlagen

Medikamente werden im Menschen mit Hilfe komplexer Enzymsysteme verstoffwechselt, d.h. sie werden in der Regel so umgewandelt, dass sie leichter aus dem Körper ausgeschieden werden können oder überhaupt erst wirksam werden. Varianten der kodierenden Gene dieser Enzyme können eine verminderte oder erhöhte Aktivität aufweisen. Neben Enzymen haben auch Transportproteine, Rezeptoren und andere Zielstrukturen von Medikamenten Einfluss auf deren Wirkung. Auch hier können genetische Varianten zu einer unterschiedlichen Wirkung von Medikamenten führen.

Zum Beispiel CYP2D6: Cytochrome gehören zu einer wichtigen Familie von Enzymen des Medikamentenstoffwechsels. Das durch das Gen *CYP2D6* kodierte Enzym Cytochrom P-450 2D6 kommt vor

allem in der Leber vor. Es hat dort einen Anteil von weniger als 5% an allen Cytochrom-Enzymen, ist aber am Stoffwechsel von 20-25% aller Medikamente beteiligt. Eine Person kann zwei normale Kopien des *CYP2D6* Gens haben und damit auch normal-aktive Enzyme herstellen. Dieser *CYP2D6* Genotyp wird als *Normal Metabolizer* (NM) bezeichnet. Medikamente wie z.B. das Antidepressivum Paroxetin oder das Schmerzmittel Codein unterliegen bei dieser Person einem normalen Abbau.

Andere Varianten des *CYP2D6* Gens können zu verminderter oder erhöhter Enzymaktivität führen. Als Resultat wird ein Medikament langsamer (*Poor Metabolizer*) oder viel schneller als normal (*Ultra Rapid Metabolizer*) umgesetzt. Mögliche Folgen sind unerwünschte Arzneimittelwirkung oder Unwirksamkeit des Medikamentes (vgl. Tab. 1).

Tab. 1: Mögliche Folgen verminderter oder erhöhter Enzymaktivität von Varianten des *CYP2D6* Gens

Genotyp (Bauplan; Allel 1/ Allel 2)	Phänotyp (Produkte und daraus resultierende Eigenschaften)	Phänotyp Bezeichnung	Medikamentenkonzentration	Wirkung
normales Gen/ normales Gen	normale Enzyme	normaler Stoffwechselltyp (Normal Metabolizer; NM)	normal	normal
normales Gen/ abweichendes Gen	normale und abweichende Enzyme	intermediärer Stoffwechselltyp (Intermediate Metabolizer; IM)	leicht erhöht	eventuell erhöhtes Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkung
abweichendes Gen/ abweichendes Gen	abweichende Enzyme	langsamer Stoffwechselltyp (Poor Metabolizer; PM)	stark erhöht	erhöhtes Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkung
normales Gen/ normales Gen xN	normale Enzyme in höherer Konzentration	ultra-schneller Stoffwechselltyp (Ultra Rapid Metabolizer; UM)	stark erniedrigt	ungenügende, bzw. keine Wirkung

Pharmakogenetik im LMZ Dr Risch

Das labormedizinische Zentrum Dr Risch bietet ab sofort, in Kooperation mit der SONOGEN AG, ein pharmakogenetisches Panel an, welches mit der Erstellung eines pharmakogenetischen Profils einhergeht. Die Auswahl an relevanten Genvarianten richtet sich nach klinischen Empfehlungen des *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium*, der *Dutch Pharmacogenetics Working Group* sowie neuester, aufgearbeiteter Literatur und erlaubt eine breitere Sicht auf die individuelle Gegebenheit eines Patienten, verschiedene Medikamente zu verstoffwechseln (Tab. 2). Dies kann bei aktuellen und zukünftigen Therapien relevant werden. Die Genotypisierung wird in der Genetikabteilung in Bern-Liebfeld durchgeführt, die Auswertung der Resultate, d. h. die Erstellung des pharmakogenetischen Profils (PGx-Profil) sowie des ausführlichen Berichtes mit Informationen zur Medikamententherapie, erfolgt durch die SONOGEN AG.

Auftragsablauf

Nach Erhalt des «Pharmakogenetik»-Auftrags mit der Einverständniserklärung des Patienten und eines EDTA-Vollblut Röhrchens wird die genomische DNA aus Leukozyten extrahiert. Die betreffenden Gene in dieser DNA werden mit mehreren Multiplex-PCRs (*Polymerase chain reactions*) angereichert und die zu detektierenden Varianten mittels einer MALDI-TOF Methode analysiert. Der daraus resultierende Genotyp wird von der Firma SONOGEN AG interpretiert. Dieser Bericht beinhaltet eine Übersicht, welche Varianten beim Patienten vom Normaltyp abweichen, ein pharmakogenetisches Profil aller untersuchten Varianten sowie eine ausführliche Abhandlung der Gen-Arzneimittel Interaktionen aufgrund der im Auftrag erwähnten Medikation.

Wir führen die Analyse wöchentlich durch und liefern den ausführlichen Bericht ab Probeneingang innert 7 Arbeitstagen.

Wann wird die Pharmakogenetische Analyse von der Krankenversicherung übernommen?

Die Analyse einzelner Gene, die für die Wirkung eines Medikamentes oder das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen relevant sind, wird seit dem 01.01.2017 durch die Krankenkasse vergütet (siehe Analysenliste 2017). Darunter fallen die folgenden Varianten: *HLA-B*5701* (Abacavir), *HLA-A*3101* und *HLA-B*1502* (Carbamazepin), *TPMT* (6-Mercaptopurin, Azathioprin), *DPYD* (5-fluorouracil, Capecitabin) und *UGT1A1* (Irinotecan). Die Aufträge für diese Variantengruppe können vor einer Verordnung sowie bei Verdacht auf Therapieversagen oder bei Auftreten einer unerwünschten Arzneimittelwirkung, unabhängig vom Facharzttitel, von jedem Arzt erteilt werden. Weitere pharmakogenetische Marker können nur von Ärzten mit dem eidgenössischen Weiterbildungstitel in klinischer Pharmakologie und Toxikologie verschrieben werden. Auf Anfrage kann das LMZ Dr Risch konsiliarisch vermitteln.

Das gesamte pharmakogenetische Panel kann auch als Selbstzahlerleistung von jedem Arzt in Auftrag gegeben werden. Die schriftliche Einverständniserklärung (auf der Rückseite des Auftragsformulars) nach durchgeführter genetischer Beratung ist in jedem Falle zwingend erwünscht.

Literatur

- 1 Samer SF, Ing Lorenzini K und Rollanson V, «Applications of CYP450 Testing in the Clinical Setting,» *Molecular Diagnosis & Therapy*, Bd. 17, pp. 165-184, 2013.
- 2 Giada J und Luigi J, «PHARMACOGENETICS: DOES A PERSONAL THERAPY EXIST? [review],» *Psychiatria Danubina*, Bd. 28, pp. 141-144, 10 2016.

Autoren

Dr. phil. nat. Katja Ludin
FAMH Medizinische Genetik
labormedizinisches Zentrum Dr Risch · Liebfeld
katja.ludin@risch.ch

Karl-Dietrich Hatz, MD, MBA
Sonogen AG
Badenerstrasse 808 · 8048 Zürich
karl-dietrich.hatz@sonogen.eu

Tab. 2: Individuelle Gegebenheiten eines Patienten verschiedene Medikamente zu verstoffwechseln	
Gen	Medikamente (prominente Beispiele)
CYP1A2	Olanzapin
CYP2C19	Clopidogrel, PPI (Pantoprazol, Omeprazol)
CYP2C19, CYP2D6	SSRI (z. B. Citalopram, Paroxetin, Sertralin), TCA (z. B. Amitriptylin, Clomipramin)
CYP2C9	NSAID
CYP2B6	Efavirenz
CYP2D6	Codeine, Flecainide, Haloperidol, Metoprolol, Oxycodon, Risperidon, Tamoxifen, Tramadol
CYP3A4	
CYP3A5, POR	Tacrolimus
CYP4F2	Warfarin
DPYD	Capacitabin; Fluorouracil
OPRM1	Morphin
SLCO1B1	Simvastatin
TPMT	Azathioprine, Mercaptopurine, Tioguanine
VKORC1, CYP2C9, CYP4F2	Warfarin, Phenprocoumon, Acenocoumarol

Pharmakogenetischer Test zur Risikovorhersage von Simvastatin-induzierten Myopathien

Dr. sc. nat. ETH Giuditta Filippini Cattaneo «Es besteht eine hohe Evidenz für die Assoziation der Simvastatin-induzierten Myopathie mit der Variante rs4149056 im *SLCO1B1*-Gen. Diese Assoziation ist durch randomisierte Studien und mittels klinischen Kohortenstudien belegt worden. Eine Assoziation von rs4149056 mit Myopathien bei der Therapie mit anderen Statinen besteht hingegen nicht.» FDA

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind in den Industrienationen die häufigste Ursache für Morbidität und Mortalität. Zwischen den einzelnen Industrienationen gibt es jedoch beträchtliche Unterschiede in Bezug auf die Inzidenz der kardiovaskulären Erkrankungen. Faktoren, die diese Variabilität beeinflussen, sind vielfältig. Zu den wichtigsten zählen Ernährungsgewohnheiten und genetische Veranlagung. Der grösste Risikofaktor ist jedoch **ein erhöhter Cholesterinspiegel** bzw. eine **Hypercholesterinämie**.

Statine sind das am häufigsten eingesetzte Arzneimittel zur Senkung des Cholesterinspiegels. Gross angelegte, klinische Studien haben belegt, dass Statine das Risiko von schwerwiegenden vaskulären Ereignissen linear reduzieren: 20% pro 1 mmol/l weniger LDL-Cholesterin (Low-Density Lipoprotein). (Amarencio P, Lancet Neurol, 2009).

Statine gehören in der westlichen Welt zu den am häufigsten verschriebenen Arzneimitteln für Risikopatienten/Patienten mit einem Iktus und/oder Infarkt. Unter den Statinen ist Simvastatin das meist verwendete Arzneimittel. In den USA und Deutschland gilt es als Mittel der Wahl.

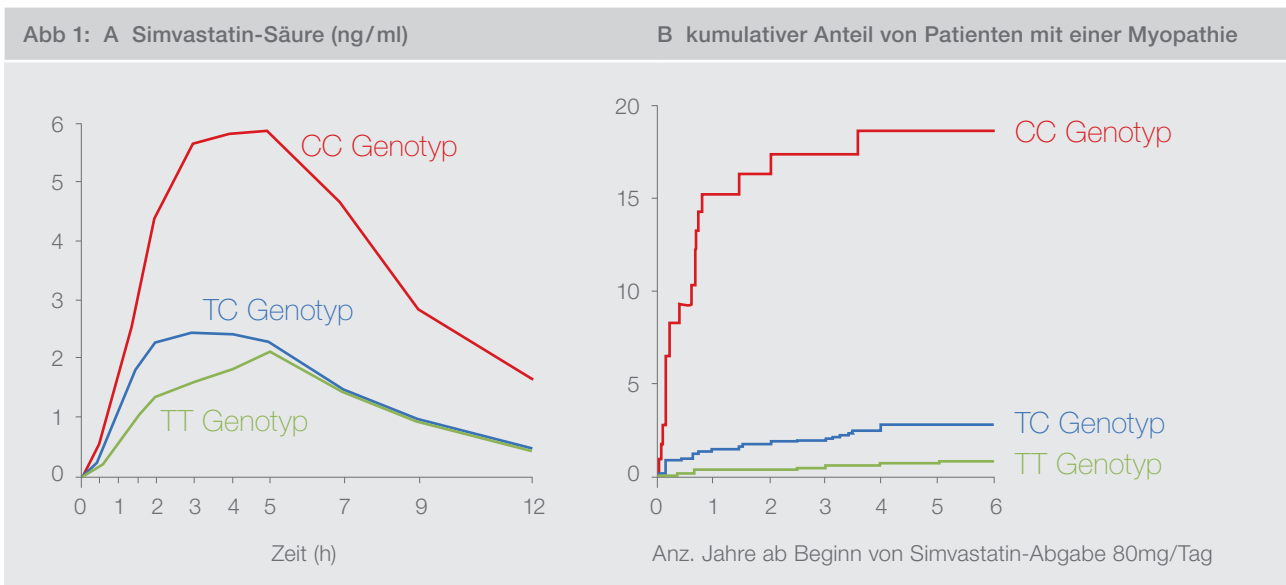
Die Hemmung des Enzyms HMG-CoA-Reduktase (HMGCR) basiert auf einer Reduktion der intrahepatischen Cholesterinsynthese durch Hochregulierung der Rezeptoren für LDL-C (Low Density Lipoprotein Cholesterol) auf der Leberoberfläche; dies führt zur erhöhten Absorption von LDL-C durch die Leberzellen. Dieses wiederum führt zur Senkung des LDL-C-Spiegels im Blut.

Der Wirkungsgrad der Statintherapie wird jedoch von verschiedenen Faktoren beeinflusst und ist keineswegs universell: Manche Patienten erreichen das Behand-

lungsziel nicht, andere erleiden trotz Therapie klinische Ereignisse, wieder andere entwickeln Nebenwirkungen. Zu den unerwünschten Nebenwirkungen zählen: Skelettmuskulatschäden, Myalgien, Myopathien, Rhabdomyolyse und Nierenschäden. 1 bis 5% der behandelten Personen sind von Myopathien betroffen. (1/10 000 bei niedrigen Dosen, steigende Inzidenz bei höheren Dosen).

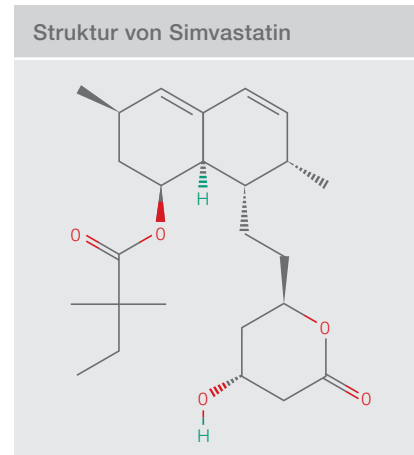
Obwohl schwere Nebenwirkungen von Statinen eher selten vorkommen, ist die absolute Zahl betroffener Patienten aufgrund der verbreiteten Anwendung hoch.

Die Pharmakogenetik bietet im Fall der Statine eine gute Möglichkeit, vor Beginn der Therapie diejenigen Patienten zu identifizieren, bei denen ein potenzielles Risiko für das Auftreten schwerer Nebenwirkungen besteht. So kann die geeignete Dosierung und Statinart ausgesucht werden.



Wirkung der Variante *SLCO1B1*:c.521T>C (p.Val174Ala) auf (A) den Plasmaspiegel der Simvastatin-Säure nach Gabe einer Einzeldosis von 40 mg Simvastatin; (B) auf die kumulative Myopathie-Inzidenz während einer Behandlung mit 80 mg/die (Link E. et al.).

Die therapeutischen Empfehlungen der CIPIC sind wie folgt:			
Phänotyp	Auswirkung von Simvastatin	Empfohlene Dosierung	Klassifikation der Empfehlung
normale Funktion (TT)	niedriges Risiko von Myopathie	gewünschte Dosierung	hoch
mittelmässige Funktion (CT)	mittleres Risiko von Myopathie	<ul style="list-style-type: none"> reduzierte Dosierung oder Verschreibung eines anderen Statins Regelmässige CK-Überwachung 	reduzierte Dosierung oder Verschreibung eines anderen Statins
verminderte Funktion (CC)	erhöhtes Risiko von Myopathie	<ul style="list-style-type: none"> reduzierte Dosierung oder Verschreibung eines anderen Statins regelmässige CK-Überwachung 	reduzierte Dosierung oder Verschreibung eines anderen Statins



Quelle: PubChem

Gen **SLCO1B1** nimmt 109 kb auf dem Chromosom 12 (12p12.2) ein. Dieses Gen ist für die Synthese des Proteins SLCO1B1 verantwortlich, das auch OATP1B1 «organic anion transporting polypeptide 1B1» oder OATP-C genannt wird. Das Protein ist an der Aufnahme der Statine sowie anderer Arzneimittel und verschiedener endogener Verbindungen in die Leber beteiligt. Die Variante **SLCO1B1:c.521T>C** (p.Val174Ala; rs4149056) ist als T-Allel bei 85% der Population und als C-Allel bei den restlichen 15% vorhanden. Das Vorhandensein des C-Allels verringert die hepatische Aufnahme der Arzneimittel und die anschliessende Clearance. **Die Folge ist, dass es bei dieser Variante zu einem erhöhten Plasmaspiegel des Arzneimittels und somit zu einem erhöhten Risiko unerwünschter Wirkungen wie Myopathien kommt (Abb. 1).**

Die FDA und das Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CIPIC, 2014) empfehlen den Test auf diese Variante vor der Verabreichung von Statinen, vor allem vor der Verabreichung von Simvastatin.

Die Grafik B der Abb.1 zeigt, dass das Risiko hauptsächlich durch das Vorliegen des Genotyps C/C und die Dosierung des Arzneimittels (hohe Dosis) bedingt ist. Wenn man von einer Allelhäufigkeit von 15% bis 25% in unserer Region ausgeht, entfällt der Genotyp C/C auf 2% bis 6% der Population.

Einschränkung

Neben der Variante rs4149056 haben weitere genetische Varianten eine gewisse Relevanz bei der Modulation der Antwort auf das Arzneimittel gezeigt. Bisher ist die

Bedeutung dieser Varianten noch nicht geklärt. Obwohl die Analyse der Variante rs4149056 bei der Risikovorhersage unerwünschter Wirkungen bei der Einnahme von Simvastatin sehr wirksam ist, bedeutet ein Genotyp mit geringem Risiko nicht zwangsläufig, dass ein solches Risiko nicht besteht. Letzteres ist stets vom Arzt vor dem Hintergrund der klinischen Untersuchung zu bewerten.

Literatur

- «Organic anion Transporting Polypeptide 1B1: a genetically polymorphic transporter of major importance for hepatic drug uptake» *Pharmacological Rev* 63:157-181, 2011
- «The clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for SLCO1B1 and simvastatin-induced myopathy: 2014 update» *Clinical pharmacology & Therapeutics* 2014
- Link E et al, «SLCO1B1 Variants and statin-induced myopathy – a genome wide study» *The New England Journal of Medicine* 2008

Autorin

Dr. sc. nat. ETH Giuditta Filippini Cattaneo
FAMH Medizinische Genetik
Laborleiterin ProcreaLab
ProcreaLab/LMZ Dr Risch
Via Clemente Maraini 8 · 6900 Lugano
giuditta.filippini@risch.ch

Abb. 2: Der Phänotyp SLCO1B1 wird auf der Grundlage des Vorhandenseins der Variante rs4149056 (CIPIC) zugewiesen:

Phänotyp SLCO1B1	Genotyp rs4149056
normale Funktion (55 – 88 % der Patienten)	TT
mittelmässige Funktion (11 – 26 % der Patienten)	TC
verminderte Funktion (0 – 6 % der Patienten)	CC