DFP Literaturstudium
Krank durch Medikamente?
Evidenzbasierte Lösungsansätze für die klinische Praxis
(ID: 808529)

KRANK DURCH MEDIKAMENTE?

Evidenzbasierte Lösungsansätze für die klinische Praxis

Dieser Artikel fasst drei Vorträge zu den Themen Polypharmazie, Pharmakogenetik sowie Wechsel- und Nebenwirkungen vom 6. März 2024 zusammen.

Autor:innen:
Pharmakogenetische Testung in der Behandlung mit Psychopharmaka: Was ist die Evidenz?
Univ.-Doz. Dr. Dan Rujescu, Leiter der Klinischen Abteilung für Allgemeine Psychiatrie, Medizinische Universität Wien

Herausforderung Polypharmazie: Interaktionen gängiger Arzneimittel erkennen und vermeiden
Mag.ª Martina Anditsch, Leiterin der Anstaltsapotheke am AKH Wien

Umsetzung der Pharmakogenetik in die klinische Praxis
Priv.-Doz. Dr. Stefan Wöhrer, Facharzt für Innere Medizin, Gruppenpraxis für Innere Medizin Wöhrer & Partner, Neunkirchen, Gründer und CEO von Permedio

Lecture Board:
Dr. Georg Engstler, Dr. Bernhard Mühl
Beide: Gruppenpraxis labors.at, Wien

labors.at Fortbildungsakademie, Kürschnergasse 6 B, 1210 Wien
e-Mail DFP@labors.at, Telefon (01) 260 53-606 oder Fax (01) 260 53-5606

Medikamentennebenwirkungen sind verantwortlich für bis zu 20 Prozent der Spitalsaufnahmen und gelten als vierthäufigste Todesursache. Die Polypharmazie spielt hier eine wichtige Rolle: Nicht wenige gängige Substanzen können heftige Reaktionen auslösen, darunter auch beliebte Phytopharmaka. Durch umsichtige Arzneimittelkombinationen und mit Hilfe pharmakogenetischer Tests lassen sich Nebenwirkungen um 30 Prozent senken und die Wirksamkeit einer Therapie um bis zu 300 Prozent erhöhen.

Pharmakogenetische Testung in der Behandlung mit Psychopharmaka: Was ist die Evidenz?

Univ.-Doz. Dr. Dan Rujescu, Leiter der Klinischen Abteilung für Allgemeine Psychiatrie, Medizinische Universität Wien

Die Psychiatrie hat sich sehr früh mit Arzneimittelinteraktionen und Pharmakogenetik beschäftigt und ist mittlerweile auch bei der Spiegelbestimmung von Medikamenten führend. An der Klinischen Abteilung für Allgemeine Psychiatrie der MedUni Wien wurden seit 2012 rund 1.800 pharmakogenetische Bestimmungen durchgeführt; es gibt also jede Menge Evidenz aus Wien, die uns hilft, nicht nur von personalisierter Medizin zu reden, sondern sie auch umzusetzen.

Dabei spielen die vier „P" der personalisierten Medizin eine entscheidende Rolle: Der Wandel vom reaktiven Modell der Gesundheitsversorgung, hin zu einem aktiven, frühen Erkennen des Krankheitsrisikos (**P**rädiktion) und dem Erhalt der Gesundheit (**P**rävention). Es geht hier auch ganz eindeutig in Richtung **P**artizipation: Die Patienten sind nicht mehr passive Empfänger, sondern aktive Treiber ihrer eigenen Gesundheit. Und zu guter Letzt gehört die **P**ersonalisierung zur modernen Medizin, bei der jede Behandlung individuell an den Patienten angepasst wird. Soweit zur Vorstellung, wie moderne, personalisierte Medizin aussehen kann.

Vorstellung versus Realität

Der Ist-Zustand sieht leider anders aus. Nehmen wir als Beispiel eine große Patientengruppe mit einer Erkrankung. Sie haben zwar alle ein und dieselbe Krankheit – ansonsten sind alle Individuen in dieser Gruppe jedoch grundverschieden, sowohl ätiologisch als auch bezüglich ihres Ansprechens auf ein Medikament. (Abb. 1) Wenn wir uns die Gruppe ansehen, erkennen wir, dass zum Beispiel 50 Prozent der Patienten einen Benefit haben. Man könnte sagen: Das Medikament wirkt; es hat eine positive, klare, klinisch relevante Wirkung. In der personalisierten Medizin möchten wir jedoch mehr, nämlich diese Gruppe aufteilen, um mehr Patienten in den Genuss eines Behandlungserfolges kommen zu lassen. Wir wollen den Patienten also Medikamente empfehlen, die für sie besonders gut wirken und besonders wenige Nebenwirkungen haben.

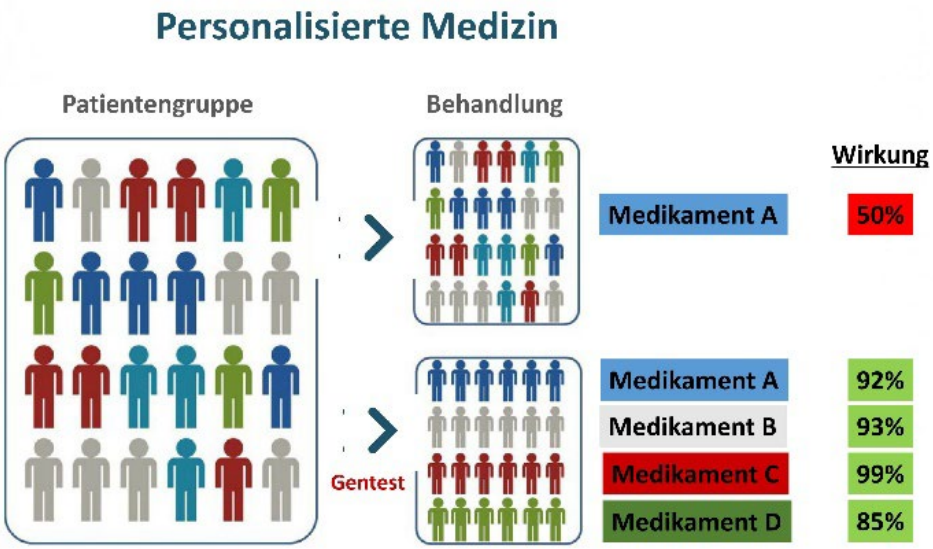


Abb. 1: Personalisierte Medizin ermöglicht es, Wirkstoffe zu empfehlen, die gut wirken und wenige Nebenwirkungen haben

Da stellt sich natürlich die Frage: Ist die heutige Behandlung nicht schon personalisiert? Denn wir Ärzte machen eine gründliche Anamnese, diagnostische Tests, berücksichtigen Alter, Geschlecht und Ethnizität, machen uns Gedanken über Ätiologie und Therapie, rufen uns Guidelines in Erinnerung und denken über Kontraindikation nach. Aus all dem resultiert eine Behandlung, zum Beispiel die Verschreibung eines Medikaments oder Beratung über eine Lebensstilmodifikation. Im Prinzip ist das, was wir tun, bis zu einem gewissen Grad schon jetzt personalisiert: Ich erstelle einen Therapieplan, der spezifisch ist für einen bestimmten Patienten.

Doch es gibt ein Problem, das erst sichtbar wird, wenn wir von der Bevölkerungsebene auf die individuelle Ebene wechseln. Auf Bevölkerungsniveau ist diese evidenzbasierte Vorgehensweise wirksam und relativ sicher – es sind aber längst nicht alle Patienten im grünen Bereich. Abb. 2 zeigt das sehr eindeutig: In vielen Situationen ist die Wirksamkeit sehr niedrig, dafür ist die Verträglichkeit sehr hoch. Das ist in Ordnung, könnte man sagen. Richtig schlecht wird es aber bei niedriger Wirksamkeit und niedriger Tolerabilität, oder im Fall jener Patienten, die extrem gut ansprechen, aber schwerwiegende Nebenwirkungen entwickeln.

Wenn man sich die Situation auf individuellem Niveau ansieht, sind Wirksamkeit und Sicherheit zum einen hoch variabel und zum anderen im Einzelfall kaum prädizierbar. (Abb. 3) Das bedeutet: Wir gelangen von diesem guten Bild der evidenzbasierten Medizin plötzlich auf Glatteis und sind mit verschiedenen Problemen konfrontiert:

- schlechtes Ansprechen
- unerwünschte Ereignisse zum Beispiel durch Interaktionen, aber auch durch einzelne Medikamente
- hohe Gesundheitskosten
- eine unter Umständen kompromittierte Arzt-Patient-Beziehung
- möglicherweise verlieren die Patienten das Vertrauen in die evidenzbasierte Medizin und wenden sich – auch im Falle lebensbedrohender Erkrankungen – Phytopharmaka oder alternativen Methoden zu

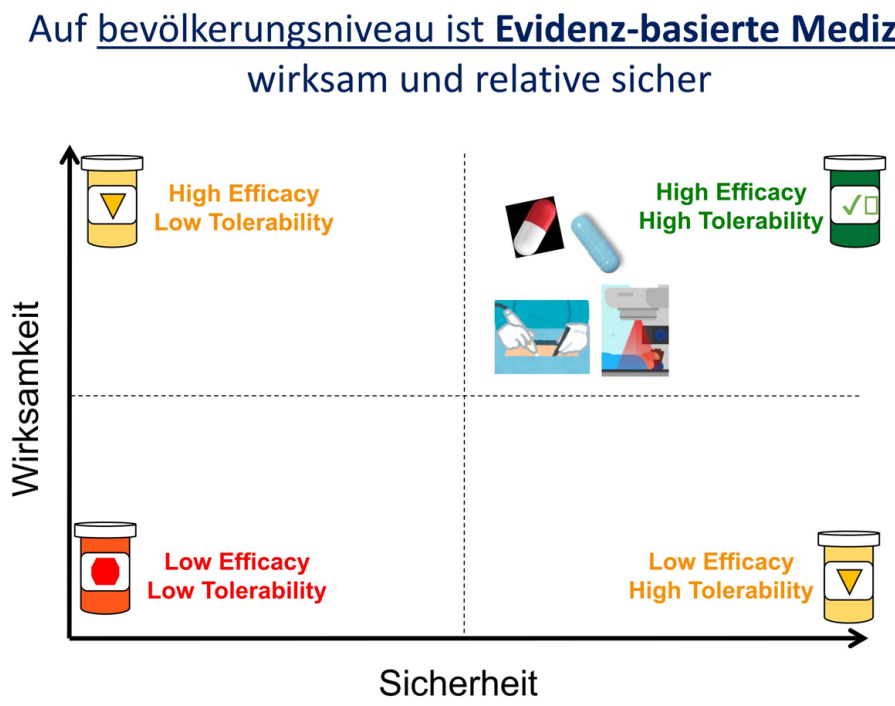


Abb. 2: Ist evidenzbasierte Medizin wirksam und sicher? Für einige ja – für andere nicht

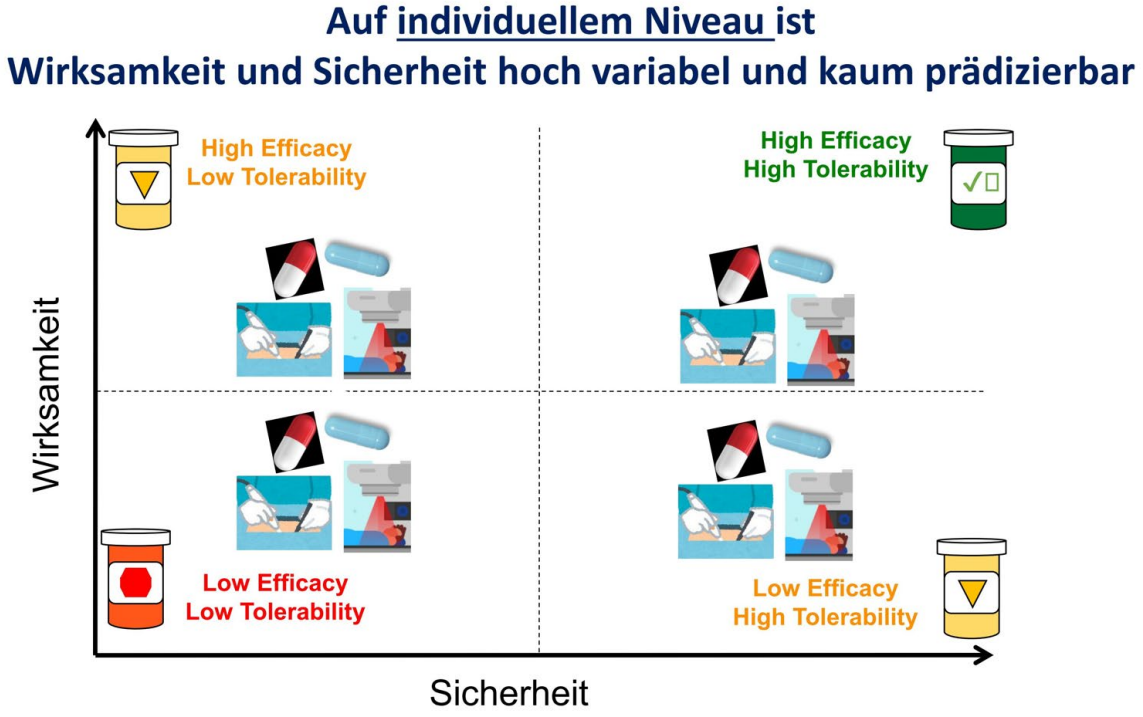


Abb. 3: Evidenzbasierte Medizin hat auf individuellem Level mehrere Schwachstellen. Schlechtes Ansprechen und unerwünschte Ereignisse sind nur einige davon

Der Schlüssel? Pharmakogenetik
Wie kann der Sprung vom aktuell relativ niedrigen Niveau der Personalisierung auf ein höheres Level gelingen? Mit Pharmakogenetik. Sie nutzt genetische Informationen zur individuellen Vorhersage der Wirkung und Nebenwirkung eines Pharmakons bei einem spezifischen Patienten. Dabei geht es um zwei

Vorgänge: Einerseits die Pharmakokinetik (Was macht der Körper mit dem Medikament? Absorption, Distribution, Metabolisierung, Ausscheidung) und andererseits die Pharmakodynamik (Was macht das Medikament im Körper? Die erwünschte oder unerwünschte Wirkung des Medikaments).

Das Problem ist, dass Nebenwirkung und Wirkung sehr häufig voneinander entkoppelt sind. In Abb. 4 sehen Sie rechts die Super Responder, in der Mitte die große Gruppe, die wie erwartet anspricht und links die Non Responder. Schwere Nebenwirkungen können in all diesen Gruppen auftreten.

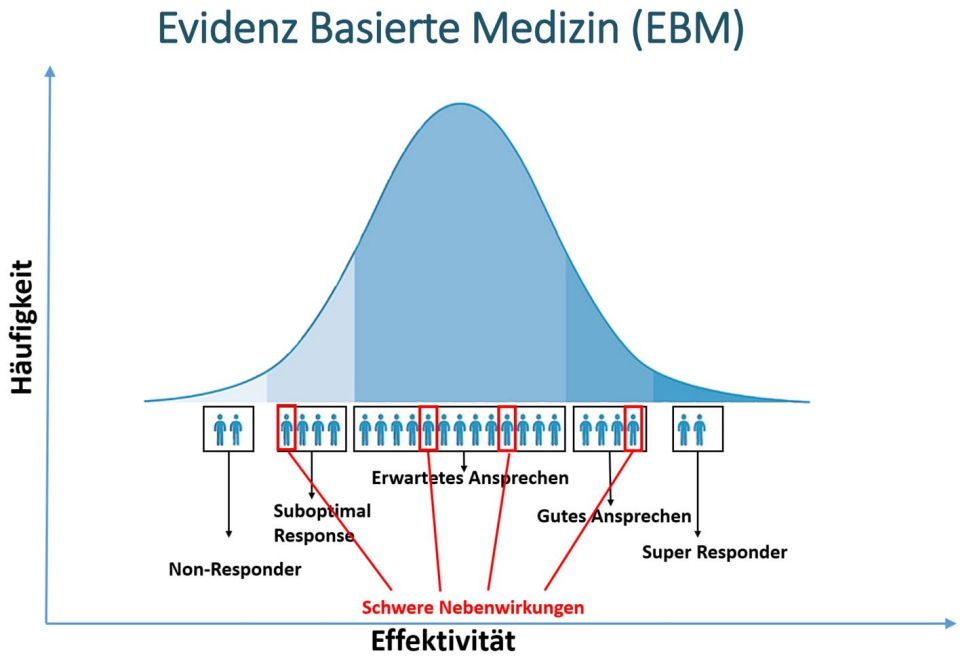


Abb. 4: Rechts die Super Responder, in der Mitte die große Gruppe, die anspricht, links die Non Responder. Schwere Nebenwirkungen können in all diesen Gruppen auftreten

Häufigkeit von Nebenwirkungen
Laut Untersuchungen von Lazarou und Gurwitz sind unerwünschte Nebenwirkungen in den USA die vierthäufigste Todesursache, verantwortlich für 20 Prozent der Spitalsaufnahmen und verursachen Kosten in Höhe von über 130 Milliarden USD pro Jahr.[1,2]

Eine Studie aus 2023 zeigt anhand von annähernd 3.000 Aufnahmen in Bostoner Spitälern, dass 23 Prozent der Patienten aufgrund von Nebenwirkungen aufgenommen wurden.[3] Von diesen galten 25 Prozent als vermeidbar und 33 Prozent als Serious Adverse Events. 40 Prozent ließen sich auf Medikamentennebenwirkungen zurückführen.

Was Psychopharmaka angeht, ist die Lage nicht besser: Eine Untersuchung von Hampton et al zeigte 2014 für die USA, dass 90.000 Besuche in der Notaufnahme auf Nebenwirkungen von Psychopharmaka zurückzuführen waren. Akzidentielle Überdosierungen oder solche in suizidaler Absicht wurden explizit ausgeschlossen. 20 Prozent dieser Fälle resultierten in einer stationären Aufnahme, die

[1] Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA. 1998 Apr 15;279(15):1200-5. doi: 10.1001/jama.279.15.1200. PMID: 9555760.

[2] Gurwitz JH, Field TS, Avorn J, McCormick D, Jain S, Eckler M, Benser M, Edmondson AC, Bates DW. Incidence and preventability of adverse drug events in nursing homes. Am J Med. 2000 Aug 1;109(2):87-94. doi: 10.1016/s0002-9343(00)00451-4. PMID: 10967148.

[3] Bates DW, Levine DM, Salmasian H, Syrowatka A, Shahian DM, Lipsitz S, Zebrowski JP, Myers LC, Logan MS, Roy CG, Iannaccone C, Frits ML, Volk LA, Dulgarian S, Amato MG, Edrees HH, Sato L, Folcarelli P, Einbinder JS, Reynolds ME, Mort E. The Safety of Inpatient Health Care. N Engl J Med. 2023 Jan 12;388(2):142-153. doi: 10.1056/NEJMsa2206117. PMID: 36630622.

Hälfte davon waren Patienten im Alter von 19 bis 44 Jahren. Nebenwirkungen von Sedativa/Anxiolytika wurden in 30.707 Fällen verzeichnet, bei Antidepressiva waren es 25.377 Fälle, bei Antipsychotika 21.578, bei Lithium 3.620 und bei Stimulanzien 2.779 Fälle.[4]

Es ist also evident, dass Medikamente durch ihre Nebenwirkungen krank machen können und es gibt auch die Möglichkeit, diese Fälle im ICD10 zu codieren (ICD10: Y40-59). Nur macht es kaum jemand. Laut Statistik Austria liegt die Häufigkeit der Eintragung von Y57.9 (Komplikationen durch Arzneimittel oder Drogen) bei null Prozent, numerisch und prozentual. Das bedeutet, wir haben es nicht wirklich im Blick. In Zuweisungen, die ich erhalte, lese ich, wenn überhaupt, Erklärungen wie „Hat das Medikament nicht gut vertragen" oder "Reagierte auf X mit Y". Doch als Diagnose war die Nebenwirkung bislang nie zu finden.

Dabei ist das Phänomen in der Gesellschaft nicht unbekannt: Die Rheinische Post wies schon 2013 in einem Artikel darauf hin, dass in deutschen Krankenhäusern jährlich 58.000 Menschen an den Folgen unerwünschter Medikamentenwirkungen sterben. Laut Neue Zürcher Zeitung gibt es jede Minute fünf Tote durch falsche medizinische Behandlung (2019).[5,6] Unter den Ärzten ist das Thema offenbar nicht derart bekannt. Um dies zu ändern, sind Berichte über Nebenwirkungen an der Abteilung für Allgemeine Psychiatrie der MedUni Wien bei der täglichen Morgenbesprechung Routine.

Pharmacogenomics Knowledge Database (PharmGKB)

Donald Rumsfeld, ehemaliger Verteidigungsminister der USA, hat 2002 den Begriff der „Unknown Unknowns" geprägt: Dinge, von denen wir nicht wissen, dass wir sie nicht wissen. Dieses Unwissen hat Barack Obama 2015 dazu veranlasst, die Precise Medicine Initiative ins Leben zu rufen, aus der die Pharmacogenomics Knowledge Database (PharmGKB) entstanden ist. (Abb. 5)

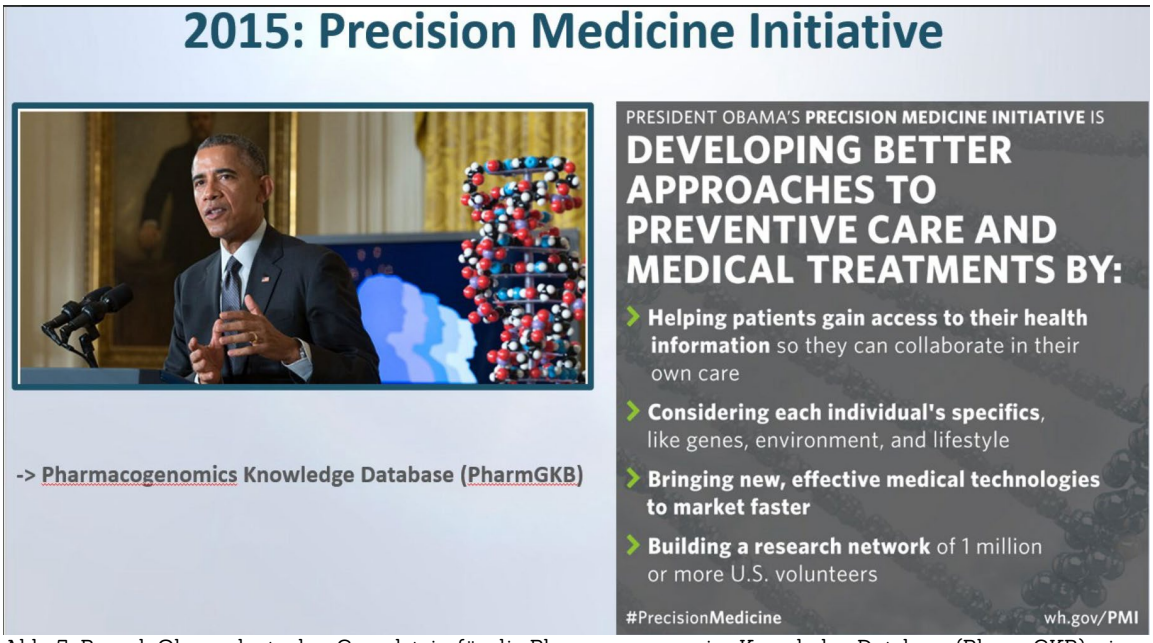


Abb. 5: Barack Obama legte den Grundstein für die Pharmacogenomics Knowledge Database (PharmGKB), ein wichtiges Tool für die klinische Praxis – auch in Österreich

[4] Hampton LM, Daubresse M, Chang HY, Alexander GC, Budnitz DS. Emergency department visits by adults for psychiatric medication adverse events. JAMA Psychiatry. 2014 Sep;71(9):1006-14. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.436. PMID: 25006837; PMCID: PMC4703317.

[5] https://rp-online.de/leben/gesundheit/medizin/wie-aerzte-ihre-patienten-gefaehrden_aid-14458949 (26.04.2024)

[6] https://www.nzz.ch/wissenschaft/who-jede-minute-fuenf-tote-durch-falsche-medizinische-behandlung-ld.1508708 (26.04.2024)

Die Datenbank bezieht Informationen aus verschiedenen Quellen, unter anderem aus PubMed, Embase oder von Google. Diese Daten wurden kuratiert und bewertet, und die Ergebnisse flossen inzwischen in mehrere Guidelines ein, wie jener des Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortiums (CPIC), der Dutch Pharmacogenetic Working Group (DPWG) oder des Réseau National de Pharmacogénétique (RNPGx). PharmGKB gibt konkrete Handlungsanweisungen und ist für die tägliche klinische Praxis von großem Wert.

Pharmakogenetik in der Psychiatrie
In Summe sind es rund 25 Gene, die mit etwa 90 Medikamenten interagieren. Mindestens ein Viertel der relevanten Arzneimittel kommt aus dem psychiatrischen Bereich, was das große Interesse der Psychiater an diesem Thema erklärt. (Abb. 6)

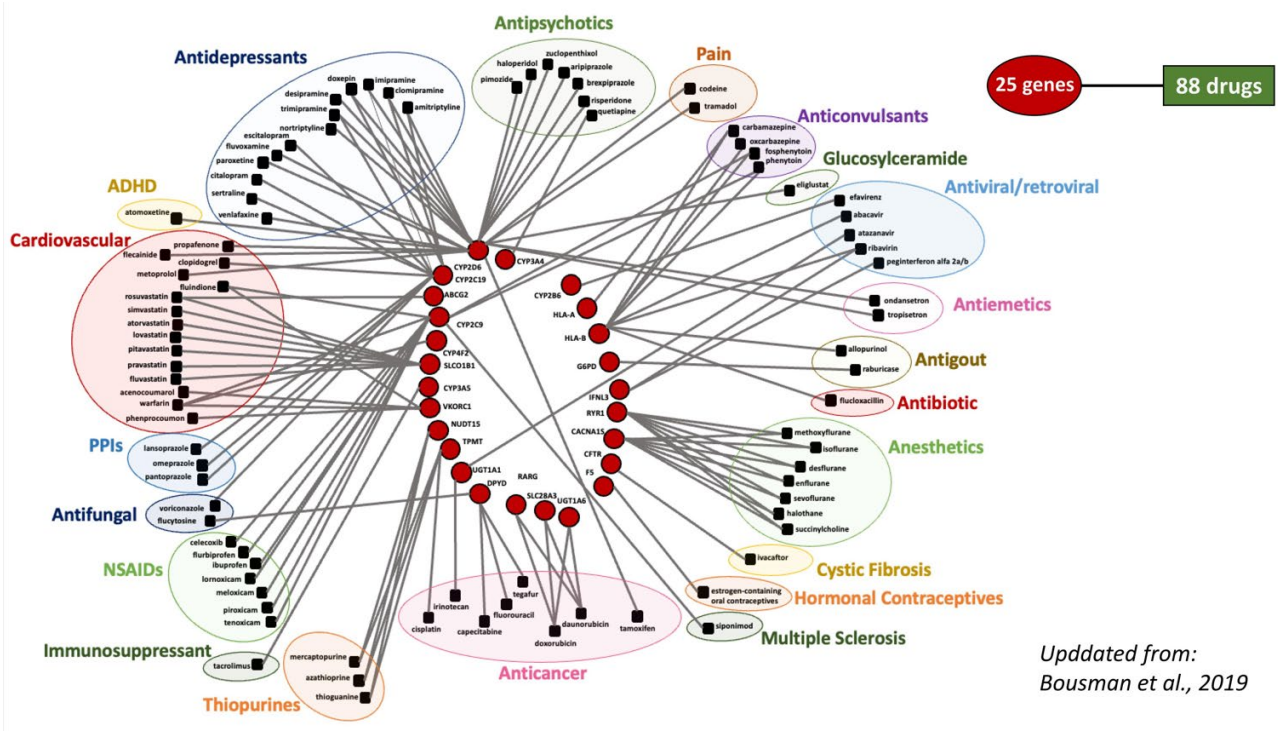


Abb. 6: 25 Gene interagieren mit rund 90 Medikamenten. Mindestens ein Viertel der relevanten Arzneimittel kommen aus dem psychiatrischen Bereich

Gendosis und CYP-System
Die Gendosis bestimmter Cytochrome spielt bei der Pharmakogenetik eine entscheidende Rolle. (Abb. 7) Das gilt bei Antidepressiva, aber auch bei vielen anderen Medikamenten. Die Gendosis bei CYP2D6 beispielsweise liegt bei Menschen, die normal metabolieren um den Wert 2. Bei einer Gendosis von 0,5 bis 1 gilt die Person als intermediärer Metabolizer. Liegt die Gendosis bei 3 oder mehr, sprechen wir von einem Ultra Rapid Metabolizer, Gendosis 0 bedeutet Poor Metabolizer. Man sieht also: Die Veränderung am Cytochrom ist aus genetischer Sicht dramatisch.

Pharmakogenetik bei Antidepressiva

Table 1. Translation of genotype to predicted phenotype for CYP2C19 and CYP2D6.

Gene	Examples of diplotypes	Genotypes	Predicted phenotypes
CYP2C19	*1/*1, *1/*17	Two normal function alleles or one normal function and one increased function allele.	Normal metabolizer
	*1/*2, *1/*3, *2/*17, *3/*17	One no or decreased function allele in combination with either one normal function allele or one increased function allele.	Intermediate metabolizer
	*2/*2, *2/*3, *3/*3	Two no or decreased function alleles.	Poor metabolizer
	*17/*17	Two increased function alleles.	Ultrarapid metabolizer
CYP2D6	*1/*1, *1/*41, *1/*41×3[a]	Gene dose[b] 1.5–2.5	Normal metabolizer
	*1/*4, *41/*41, *4/*41	Gene dose[b] 0.5–1	Intermediate metabolizer
	*4/*4, *4/*5	Gene dose[b] 0	Poor metabolizer
	*1/*1×2, *1/*2×2, *2×3/*4, *1/*41×4[a]	Gene dose[b] ≥ 3	Ultrarapid metabolizer

Brouwer et al, Eur J Hum Genet. 2022

Abb. 7: Die Gendosis bestimmter Cytochrome spielt bei der Pharmakogenetik eine entscheidende Rolle

Empfehlungen für Citalopram, Escitalopram, Sertralin, Paroxetin
Die Erkenntnisse rund um die Gendosen münden in klaren Empfehlungen, wie hier bei Citalopram, Escitalopram, Sertralin und Paroxetin. (Abb. 8 bis 11)

Pharmakogenetische Empfehlungen bei Citalopram

Drug	Gene	Phenotype	Therapeutic recommendation (if present)[a]
Citalopram	*CYP2C19*	PM	Do not exceed the following daily doses (50% of the standard maximum dose): - Adults up to 65 years: 20 mg as tablets or 16 mg as drops, - Adults 65 years or older: 10 mg as tablets or 8 mg as drops
		IM	Do not exceed the following daily doses: - Adults up to 65 years: 30 mg as tablets or 22 mg as drops, - Adults 65 years or older: 15 mg as tablets or 10 mg as drops
		UM	-

Brouwer et al, Eur J Hum Genet. 2022

Abb. 8: Empfehlungen bei Citalopram für unterschiedliche CYP2C19-Metabolisierer

Pharmakogenetische Empfehlungen bei Escitalopram

Drug	Gene	Phenotype	Therapeutic recommendation (if present)[a]
Escitalopram	*CYP2C19*	PM	Do not exceed the following doses (50% of the standard maximum dose): - Adults up to 65 years: 10 mg/day - Adults 65 years or older: 5 mg/day
		IM	Do not exceed the following doses (75% of the standard maximum dose): - Adults <65 years: 15 mg/day - Adults 65 years or older: 7.5 mg/day
		UM	Avoid escitalopram. Antidepressants that are not metabolized or that are metabolized to a lesser extent by CYP2C19 are, for example, paroxetine or fluvoxamine.

Brouwer et al, Eur J Hum Genet. 2022

Abb. 9: CYP2C19: Empfehlungen für Escitalopram bei unterschiedlichen Metabolisierern

Pharmakogenetische Empfehlungen bei Sertralin

Drug	Gene	Phenotype	Therapeutic recommendation (if present)[a]
Sertraline	*CYP2C19*	PM	Do not give doses exceeding 75 mg/day. Guide the dose by response and side effects and/or sertraline plasma concentration.
		IM	-
		UM	-

Brouwer et al, Eur J Hum Genet. 2022

Abb. 10: Empfehlungen für Sertralin bei unterschiedlichen CYP2C19-Metabolisierern

Pharmakogenetische Empfehlungen bei Paroxetin

Drug	Gene	Phenotype	Therapeutic recommendation (if present)[a]
Paroxetine	*CYP2D6*	PM	-
		IM	-
		UM	Avoid paroxetine. Antidepressants that are not metabolized by CYP2D6, or to a lesser extent, include for example citalopram or sertraline.

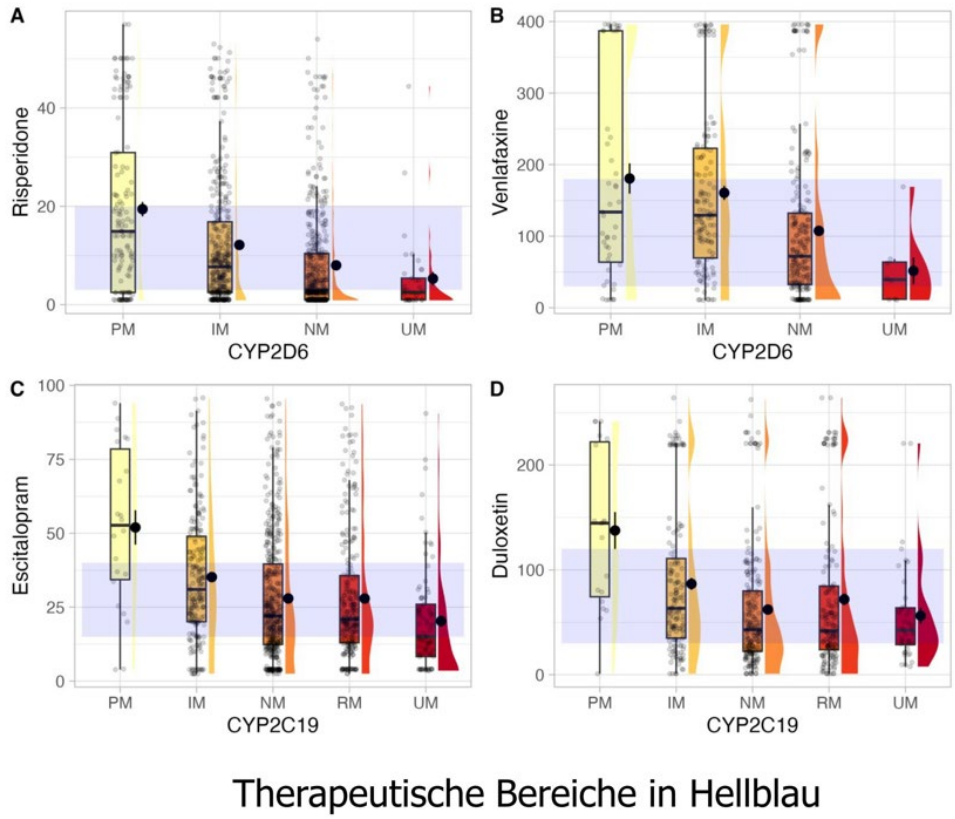
Brouwer et al, Eur J Hum Genet. 2022

Abb. 11: CYP2C19: Poor, Intermediate und Ultra Rapid Metabolizer und Paroxetin

Pharmakologische Tests an der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Wien (UKPP)
Seit etwa 2012 führt die UKPP in Kollaboration mit dem Klinischen Institut für Labormedizin am AKH Wien pharmakogenetische Tests durch. Als Indikationen gelten zu hohe bzw. zu niedrige Spiegel, Therapieresistenz und Nebenwirkungen. Inzwischen laufen die Tests oft routinemäßig bei der Aufnahme mit und die Ergebnisse stehen den Patienten anschließend zur Verfügung. Zwischen 2012 und 2017 konnten wir rund 650 Patienten befunden; seit 2017 waren es über 1.000 Personen. Ursprünglich waren die Untersuchungen auf den stationären Bereich beschränkt, seit 2022 führen wir sie auch in der Therapieresistente-Depressionsambulanz (TRD) durch sowie in der Pharmakogenetik-Ambulanz (PGX), die geschaffen wurde, um genetisch bedingte Nebenwirkungen bei Psychopharmaka abzuklären. Die Voraussetzung für die Abklärung ist eine Überweisung von Fachärzten für Psychiatrie und ein aktueller Spiegel.

Erste Ergebnisse aus Wien
Für die laufende Studie an der UKPP liegen uns rund 1.800 Testungen und etwa 20.000 Spiegelbestimmungen vor. Getestet wurden alle relevanten Psychopharmaka (in Klammern die Zahl der Stichproben): Venlafaxin (639), Quetiapin (504), Sertralin (448), Escitalopram (476), Aripiprazol (428), Risperidon (421), Mirtazapin (415), Trazodon (317), Duloxetin (291), Olanzapin (256), Valproat (210), Clozapin (162), Bupropion (162), Haloperidol (136).

Abb. 12 zeigt die Liste der getesteten Pharmaka und Gene. Dies sind erste, sehr frische Daten, doch schon jetzt zeigen sich beachtliche Ergebnisse, die mit großer Wahrscheinlichkeit in ihrer Aussage unverändert bleiben: CYP2D6 Ultra Rapid Metabolizer bauen bei Einnahme von Risperidon oder Venlafaxin kaum Spiegel auf. Bei den Poor Metabolizern zeigen sich dagegen sehr deutliche Spiegel. Ähnlich ist es bei Escitalopram und Duloxetin. Die Poor Metabolizer sind prädestiniert für Nebenwirkungen, die Ultra Rapid Metabolizer für Non Response. Als Gegenprobe haben wir auch Lithium und Clozapin getestet. Beide blieben ohne Effekt. (Abb. 13)



Therapeutische Bereiche in Hellblau

Abb. 12: Ergebnisse der UKPP geben Aufschluss über die Wirkung gängiger Psychopharmaka bei Poor, Intermediate, Normal und Ultra Rapid Metabolizern

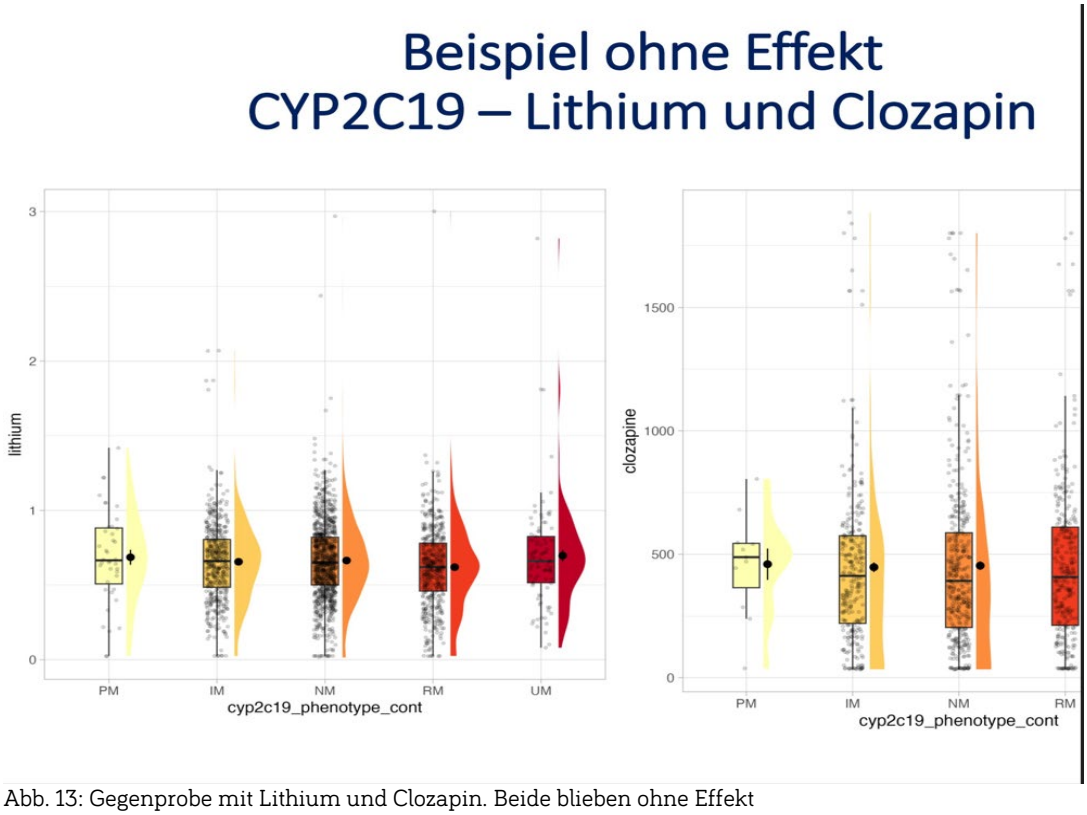


Abb. 13: Gegenprobe mit Lithium und Clozapin. Beide blieben ohne Effekt

Pharmakogenetische Tests: weniger Kosten, weniger Nebenwirkungen

Eine kleine, aber sehr spannende Studie zeigte 2023, dass es sinnvoll ist, die pharmakogenetische Testung zu benutzen, um die therapeutische Dosis zu erreichen.[7] 125 Patienten wurden in zwei Gruppen geteilt; die eine Gruppe unterzog sich pharmakogenetischen Tests, die andere nicht. Die Forscher untersuchten, wie lange es dauerte, bis die therapeutische Dosis erreicht war. Die Gruppe, die pharmakogenetisch getestet wurde, erreichte die gewünschte Dosis im Durchschnitt nach 17 Tagen, die Probanden ohne Tests kamen nach 22 Tagen auf ihren Zielwert. Wenn man sich die Kosten stationärer Behandlung vor Augen führt, ist das ein durchaus relevanter Unterschied. (Abb. 14)

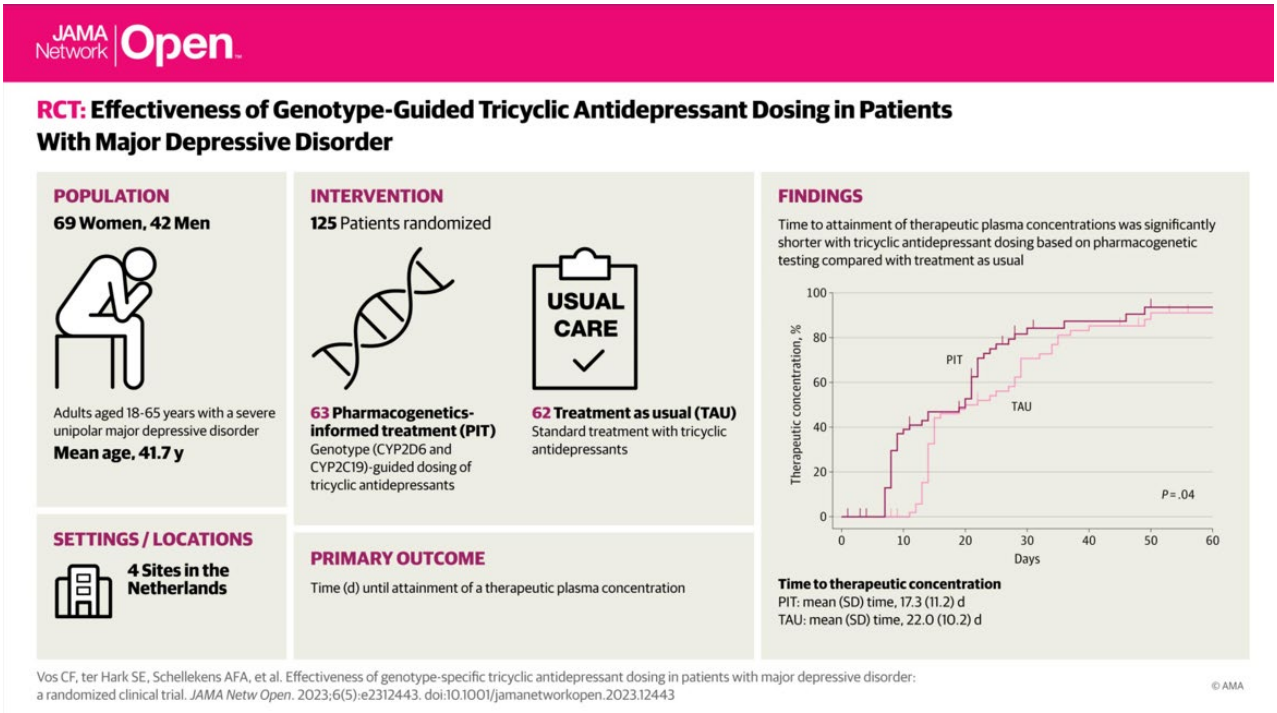


Abb. 14: Patienten mit pharmakogenetischer Testung erreichten die Zieldosis schneller als solche, die nicht getestet wurden

2023 fragten sich unter anderem Kollegen der Medizinischen Universität Wien, ob ein Gentest unerwünschte Arzneimittelreaktionen vermeiden kann.[8] Die Multicenter-Studie mit rund 7.000 Patienten wurde 2023 in The Lancet publiziert und zeigte, dass die Testung zu einer Abnahme der unerwünschten Nebenwirkungen oder Arzneimittelreaktionen um 30 Prozent führt.

[7] Vos CF, Ter Hark SE, Schellekens AFA, Spijker J, van der Meij A, Grotenhuis AJ, Mihaescu R, Kievit W, Donders R, Aarnoutse RE, Coenen MJH, Janzing JGE. Effectiveness of Genotype-Specific Tricyclic Antidepressant Dosing in Patients With Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 2023 May 1;6(5):e2312443. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.12443. PMID: 37155164; PMCID: PMC10167565.

[8] Swen JJ, van der Wouden CH, Manson LE, Abdullah-Koolmees H, Blagec K, Blagus T, Böhringer S, Cambon-Thomsen A, Cecchin E, Cheung KC, Deneer VH, Dupui M, Ingelman-Sundberg M, Jonsson S, Joefield-Roka C, Just KS, Karlsson MO, Konta L, Koopmann R, Kriek M, Lehr T, Mitropoulou C, Rial-Sebbag E, Rollinson V, Roncato R, Samwald M, Schaeffeler E, Skokou M, Schwab M, Steinberger D, Stingl JC, Tremmel R, Turner RM, van Rhenen MH, Dávila Fajardo CL, Dolžan V, Patrinos GP, Pirmohamed M, Sunder-Plassmann G, Toffoli G, Guchelaar HJ; Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium. A 12-gene pharmacogenetic panel to prevent adverse drug reactions: an open-label, multicentre, controlled, cluster-randomised crossover implementation study. Lancet. 2023 Feb 4;401(10374):347-356. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01841-4. Erratum in: Lancet. 2023 Aug 26;402(10403):692. PMID: 36739136.

Dass die Kosten für die Testung seit Jahren sinken, ist eine zusätzliche erfreuliche Nachricht. Lagen sie 2007 noch bei etwa zehn Millionen USD, sind sie jetzt bei rund 500 USD. Für die Zukunft bedeutet das: Wir werden es ganz sicher mit sehr viel genomischen Daten zu tun haben.

Zusammenfassung

- Medikamentennebenwirkungen sind für 25 Prozent aller Spitalsaufnahmen verantwortlich und gelten als vierthäufigste Todesursache
- Die Begeisterung der Ärzteschaft für das Thema Nebenwirkungen hat Entwicklungspotential
- 30 bis 50 Prozent aller Medikamentennebenwirkungen sind vermeidbar
- Die Zeit der Pharmakogenetik ist gekommen, es mehren sich die Studien, die ihre Evidenz bestätigen
- Die Pharmakogenetik führt laut einer großen europaweiten Studie zu 30 Prozent weniger Nebenwirkungen und
- ihr Einsatz erhöht die Wirksamkeit einer Therapie um bis zu 300 Prozent

Herausforderung Polypharmazie: Interaktionen gängiger Arzneimittel erkennen und vermeiden

Mag.[a] Martina Anditsch, Leiterin der Anstaltsapotheke am AKH Wien

Definition und Häufigkeit der Polypharmazie

Die WHO bezeichnet Polypharmazie als die regelmäßige Einnahme von mehr als fünf Medikamenten, einschließlich OTC-Präparaten und Phytopharmaka. Die Wirkung letzterer ist nicht zu unterschätzen und Ärzte sollten immer genau nachfragen, welche nicht verschreibungspflichtigen Substanzen eingenommen werden. Je mehr Medikamente ein Mensch einnehmen muss, umso schlechter ist die Adherence. Bei Frauen ist diese in der Regel besser als bei Männern, was im Fall der Polypharmazie jedoch nicht immer ideal ist.

US-amerikanische Daten zeigen, dass niemand mehr Medikamente einnimmt als Personen über 65 Jahre. Zwölf Prozent der Menschen in dieser Altersgruppe verwenden mindestens zehn Medikamente regelmäßig.[9] Der Trend ist steigend: Waren es in den USA in den Jahren 1999 bis 2000 noch 8,2 Prozent, lag die Zahl im Zeitraum von 2011 bis 2012 bei 15 Prozent.[10] Schwedische Daten zeigen, dass die durchschnittliche Anzahl an eingenommenen Medikamenten in der Gruppe der 70- bis 79-Jährigen bei 7,9 liegt, bei den 80- bis 89-Jährigen bei 9,3 und bei Personen, die älter sind als 90 Jahre bei 9,7.[11]

Es ist anzunehmen, dass für Österreich ähnliche Zahlen gelten. Daher ist es in jedem Fall sinnvoll, die Medikamentenliste zu durchforsten und zu evaluieren, ob die bestehende Medikation aufrechterhalten werden soll oder es geeignetere Substanzen gibt.

Es existiert kaum eine medizinische Disziplin, die nicht von Polypharmazie betroffen ist, egal ob auf der Gerontopsychiatrie, in der Inneren Medizin oder der Chirurgie: Patienten nehmen bis zu 15 Medikamente ein und die Frage ist immer wieder, ob die Symptome, mit denen sie im Spital aufgenommen werden durch Medikamente getriggert wurden.

Die Polypharmazie ist besonders dann ein Thema, wenn die Patienten Symptome entwickeln und als Antwort darauf das nächste Medikament verschrieben wird, um diese Symptome zu therapieren. Es ist jedenfalls ab dem fünften Arzneimittel sehr ratsam, die Medikation zu durchforsten und zu eruieren, warum der Patient Symptome hat.

Substanzklassen mit besonderem Risiko

Leider gibt es keine Liste mit riskanten Medikamenten, die sich immer und überall anwen-

[9] Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L, Anderson TE, Mitchell AA. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the Slone survey. JAMA. 2002 Jan 16;287(3):337-44. doi: 10.1001/jama.287.3.337. PMID: 11790213.

[10] Kantor ED, Rehm CD, Haas JS, Chan AT, Giovannucci EL. Trends in Prescription Drug Use Among Adults in the United States From 1999-2012. JAMA. 2015 Nov 3;314(17):1818-31. doi: 10.1001/jama.2015.13766. PMID: 26529160; PMCID: PMC4752169.

[11] Hovstadius B, Astrand B, Petersson G. Dispensed drugs and multiple medications in the Swedish population: an individual-based register study. BMC Clin Pharmacol. 2009 May 27;9:11. doi: 10.1186/1472-6904-9-11. PMID: 19473486; PMCID: PMC2696422.

den lässt, denn die Reaktion auf Polypharmazie ist immer individuell vom Patienten abhängig; von seinem Körpergewicht beispielsweise oder seiner Nieren- und Leberfunktion.

Es gibt jedoch einige Arzneimittel, bei denen Interaktionen häufiger beobachtet wurden als bei anderen. Zu diesen gehören NSAR, Diuretika, ß-Blocker, Ca-Antagonisten und Antikoagulantien.[12] NSAR sind jene Gruppe von Arzneimitteln mit den meisten Nebenwirkungen im Bereich der Analgetika, vor allem in Kombination mit Protonenpumpenhemmern (PPI).

Symptome der Polypharmazie
Zu den klinisch relevanten Symptomen, die sich auf Arzneimittelinteraktionen zurückführen lassen können, gehören unter anderem

- Gastrointestinale oder allgemeine Blutungen
- Elektrolytstörungen
- Orthostase, Hypertension und Sturz
- Herzrhythmusstörungen
- Kognitive Einbußen
- Delir
- Nierenversagen

Ein klassisches Beispiel ist die Hyponatriämie: Sie ist gekennzeichnet durch Übelkeit, Sturz-, Krampf- und Delir-Risiko und hat eine hohe Mortalität. Die Hyponatriämie ist ein großes Problem und muss frühzeitig erkannt und anschließend langsam substituiert werden. Der Hebel der medikamenteninduzierten Hyponatriämie setzt im RAAS an. (Abb. 15)

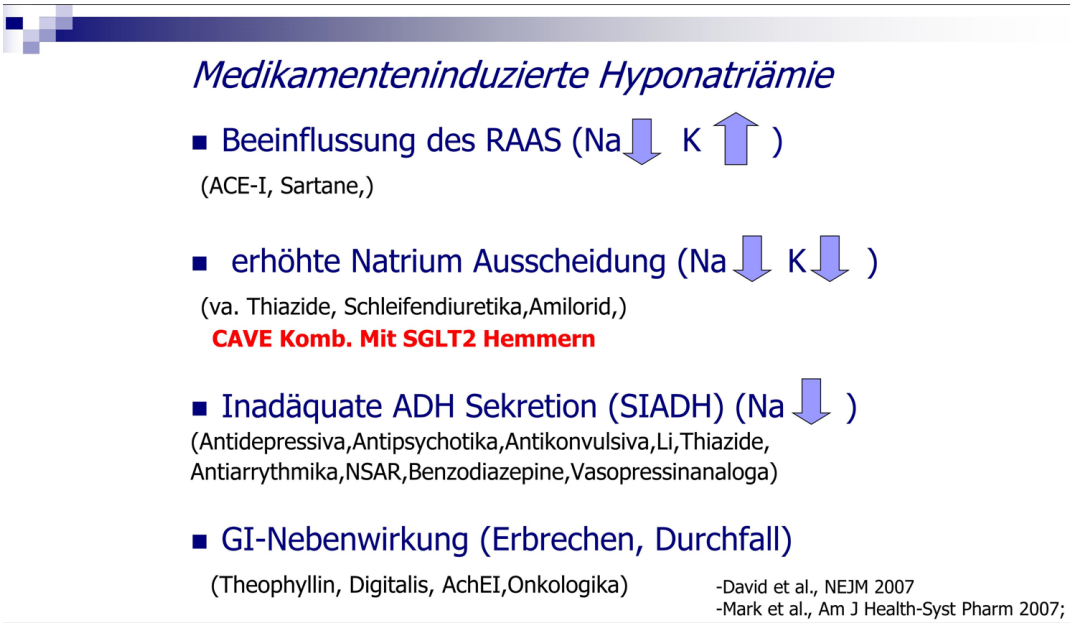


Abb. 15: Polypharmazie und Hyponatriämie: Beeinflussung des RAAS

Wirkung von Phytopharmaka auf die Blutgerinnung
Zu einigen Phytopharmaka ist die aktuelle Datenlage bezüglich Wirkungen, Neben- und Wechselwirkungen sehr gut. (Abb. 16) Nattokinase (fermentierte Sojabohnen als Antioxidans) zum Bespiel sollte keinesfalls mit Neuen Oralen Antikoagulanzien (NOAK) kombiniert werden. Es ist wichtig, Patienten über das erhöhte Blutungsrisiko aufzuklären. Auch die Teufelskralle ist nicht ohne, ebenso wenig Kurkuma und Grapefruitsaft. Granatapfelsaft dürfte ebenfalls zu Interaktionen führen; hier laufen aktuell Forschungen. Pflanzliche Arzneimittel sind keinesfalls harmlos, vor allem wenn sie hochdosiert und hochkonzentriert sind.

[12] Howard RL, Avery AJ, Slavenburg S, Royal S, Pipe G, Lucassen P, Pirmohamed M. Which drugs cause preventable admissions to hospital? A systematic review. Br J Clin Pharmacol. 2007 Feb;63(2):136-47. doi: 10.1111/j.1365-2125.2006.02698.x. Epub 2006 Jun 26. PMID: 16803468; PMCID: PMC2000562.

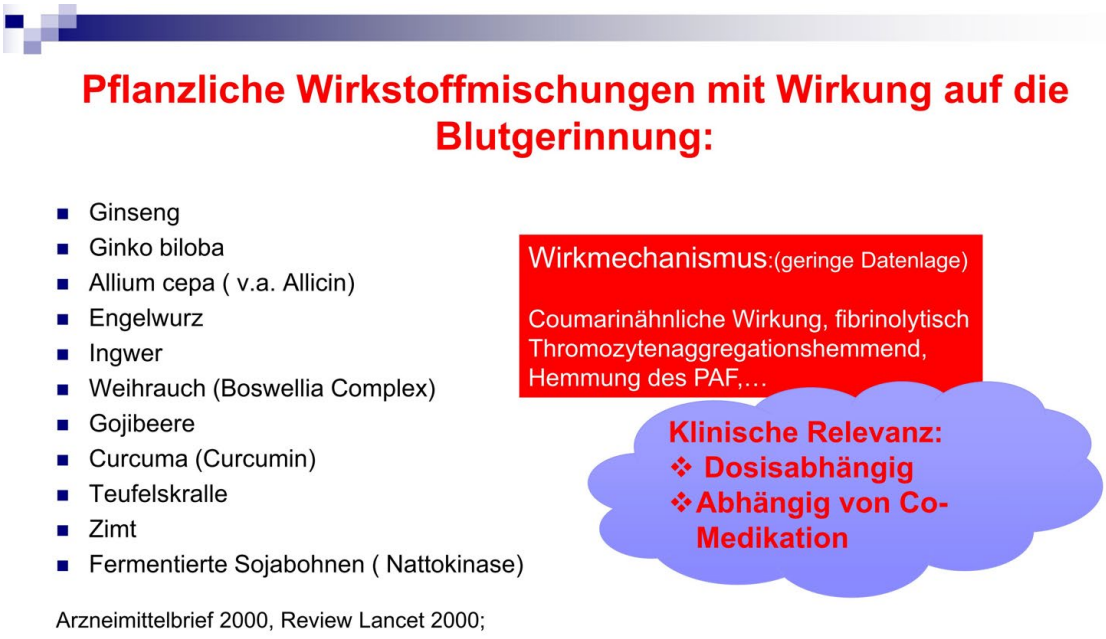


Abb. 16: Auch zahlreiche Phytopharmaka beeinträchtigen die Blutgerinnung

Cytochrom P450 – Enzymsystem der Leber
Verschiedene Isoformen von Cytochrom P450 spielen bei der Interaktion von Medikamenten eine wichtige Rolle. In diesem Enzymsystem werden sehr viele Medikamente in wasserlösliche Metabolite umgewandelt und dann ausgeschieden. Kommen mehrere Substanzen zusammen, kann es zu Blockierungen und damit zur Steigerung der Serumkonzentration des dominierenden Wirkstoffes kommen. Diese Substanzen inhibieren also das Cytochrom-System. Die Wirkung ist mit der doppelten Dosis vergleichbar und dies wiederum erhöht die Gefahr der Intoxikation. Auf der anderen Seite finden wir die Induktoren des CYP-Systems: Sie verursachen einen zu schnellen Abbau der Wirksubstanzen und die Wirkung bleibt aus. (Abb. 17)

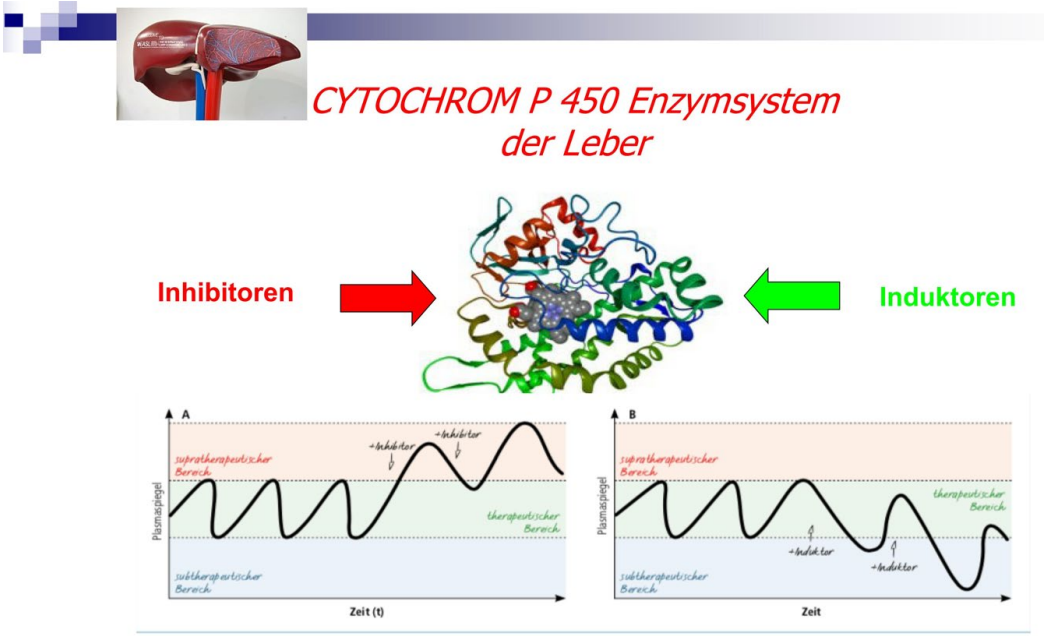


Abb. 17: Inhibitoren des CYP-Systems führen zu verstärkter Wirkung des Arzneimittels, Induktoren verursachen einen zu raschen Abbau

Cytochrom P450 3A4
Die Inhibitoren und Induktoren von CYP3A4 finden Sie in Abb. 18. Grapefruitsaft beispielsweise ist ein No-Go im Bereich der Polypharmazie, denn er kann den Abbau vieler Wirkstoffe massiv beeinflussen (s. Abb. 18 Mitte). Weitere Inhibitoren sind unter anderem Erythromycin, Clarithromycin, Amiodaron und Fluoxetin. Johanniskraut wirkt in hoher Konzentration als Induktor und beeinflusst die Wirkspiegel ebenfalls deutlich.

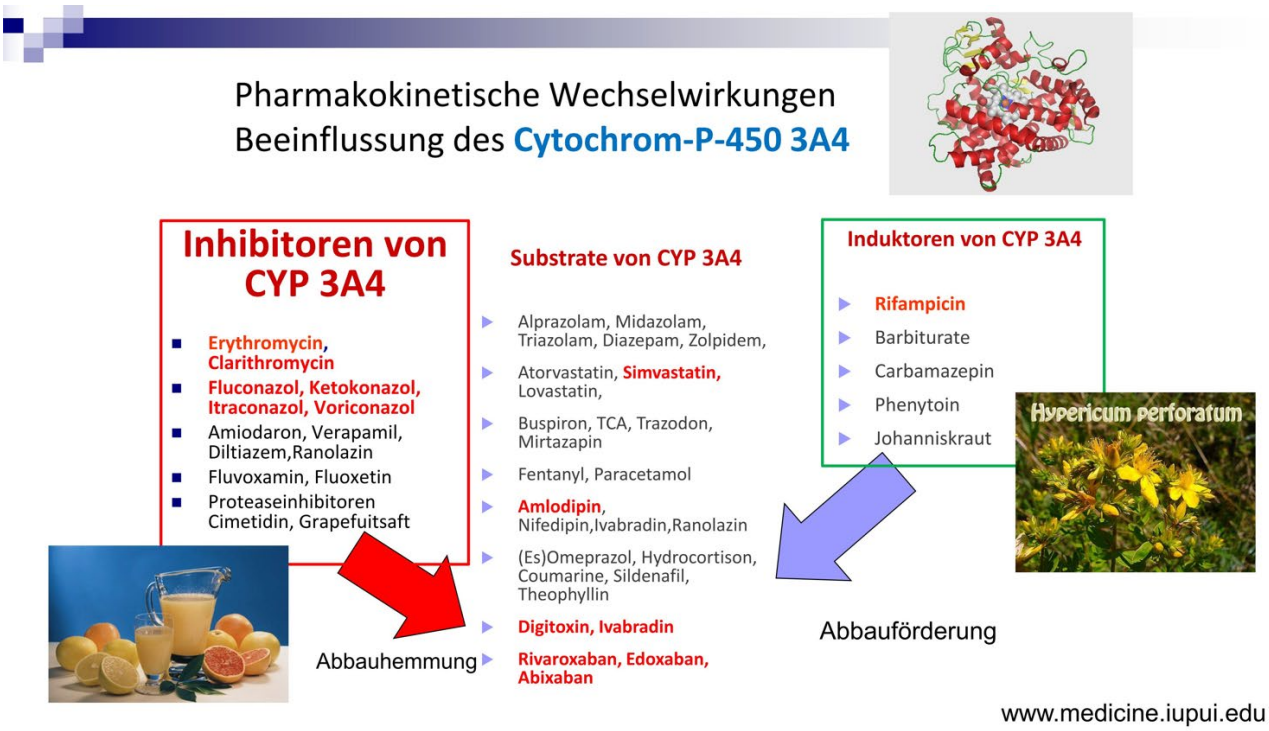


Abb. 18: Inhibitoren und Induktoren von CYP3A4

Tramadol und CYP2D6
Am Beispiel dieser Arzneimittel lassen sich die Wechselwirkungen gut veranschaulichen. Tramadol ist ein Prodrug, das heißt, der Anteil des Tramadols, der als schwaches Opiat über die μ-Rezeptoren wirksam sein soll, muss erst aktiviert werden. Erst wenn der Wirkstoff aufgenommen wurde, setzt der Firstpass-Mechanismus ein: Cytochrom 2D6 aktiviert Tramadol.

Kommt nun ein Inhibitor von CYP2D6 hinzu, zeigen sich beim Patienten Übelkeit und ein instabiler Kreislauf, weil der Serotoninspiegel steigt. Die analgetische Potenz dagegen fehlt. Meist wird daraufhin die Dosis erhöht, der Serotoninspiegel steigt weiter und damit auch die Gefahr eines Serotoninsyndroms. (Abb. 19)

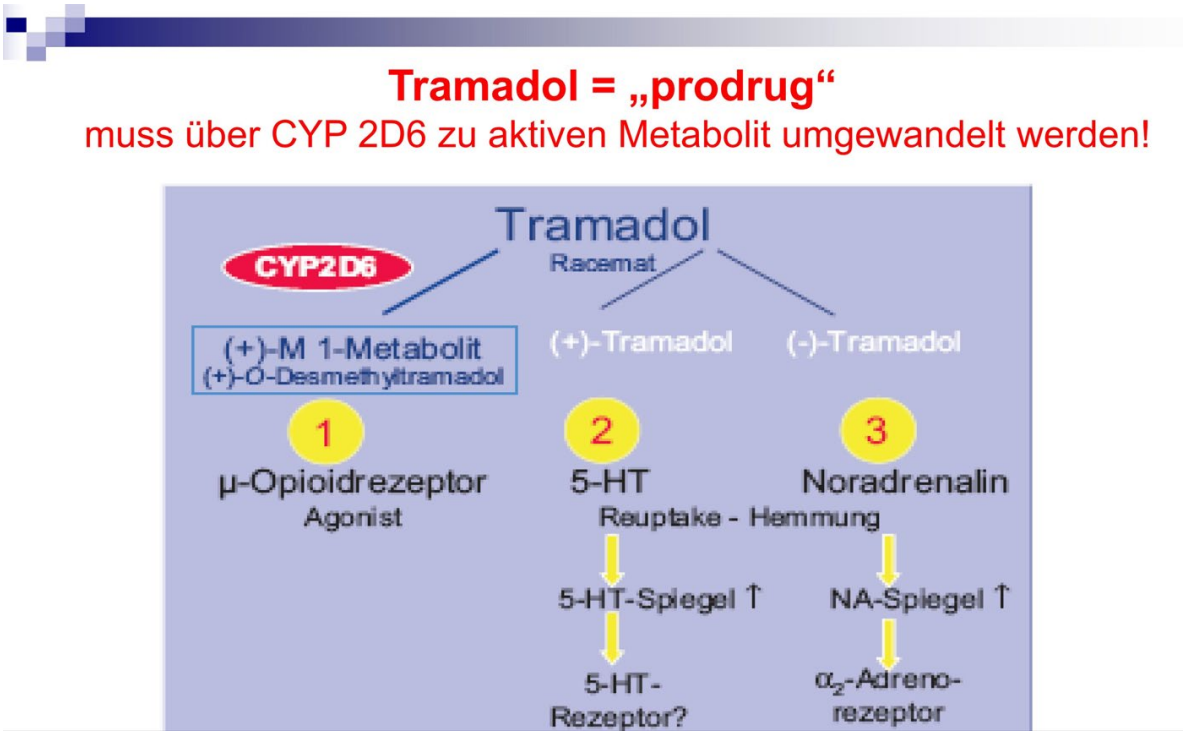


Abb. 19: Ein Inhibitor von CYP2D6 kann zu Übelkeit und instabilem Kreislauf führen, während die analgetische Potenz fehlt. Wer hier die Dosis erhöht, riskiert ein Serotoninsyndrom

Folgende Arzneimittel hemmen die Wirkung des Tramadols über die Blockade von CYP2D6: Phenothiazin, Thioxanthen, Butyrophenon, Clozapin, Risperidon, Fluoxetin, Paroxetin, Bupropion, Duloxetin, Dronedaron, Amiodaron.

Bei Ultra Rapid Metabolizern besteht das Risiko für erhöhte Toxizität von Tramadol und damit für Atemdepression. Das ist der Grund, warum die FDA Tramadol im Jahr 2017 für Kinder unter zwölf Jahren als kontraindiziert eingestuft hat. In Europa gilt die Empfehlung, in diesem Alter niedrig zu dosieren und engmaschig zu kontrollieren.

Clopidogrel und CYP2C19

Auch bei Clopidogrel ist die Datenlage inzwischen gut. Clopidogrel ist ebenfalls ein Prodrug und muss über das Cytochrom 2C19 aktiviert werden. Inhibitoren sind hier Ketoconazol, Fluconazol, Voriconazol, Fluvoxamin, Fluoxetin, Paroxetin, Topiramat, Omeprazol und Esomeprazol.[13] Alternativ lässt sich Pantoprazol verabreichen, wie auch in den Guidelines der European Society of Cardiology empfohlen. Die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin hat 2023 die S2k-Leitlinie „Arzneimitteltherapie bei Multimorbidität“ publiziert, die in der Praxis sehr hilfreich ist, da sie konkrete Handlungsempfehlungen gibt: „Bei gleichzeitiger Behandlung mit einem Thrombozytenaggregationshemmer (TAH) und einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) soll für die Dauer der Kombinationstherapie wegen des erhöhten Risikos für eine gastrointestinale Blutung regelhaft ein PPI verordnet werden. Bei Behandlung mit Clopidogrel sollten Omeprazol und Esomeprazol hierbei vermieden werden“.

[13] Agewall S, Cattaneo M, Collet JP, Andreotti F, Lip GY, Verheugt FW, Huber K, Grove EL, Morais J, Husted S, Wassmann S, Rosano G, Atar D, Pathak A, Kjeldsen K, Storey RF; ESC Working Group on Cardiovascular Pharmacology and Drug Therapy and ESC Working Group on Thrombosis. Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy. Eur Heart J. 2013 Jun;34(23):1708-13, 1713a-1713b. doi: 10.1093/eurheartj/eht042. Epub 2013 Feb 20. PMID: 23425521.

Beeinflussung des P-Glykoproteins
P-GP hemmt das Durchdringen der Blut-Hirn-Schranke. Verschiedene Substanzen beeinträchtigen seine Wirkung, was dazu führt, dass mehr ZNS-Gängigkeit gegeben ist. Ein Klassiker ist Imodium, das ausschließlich im Darm wirksam sein soll. Wird es mit P-GP-Inhibitoren kombiniert, wirkt es im ZNS wie ein Opiat. Als Inhibitoren gelten unter anderem Verapamil, Chinidin, Valspodar (PSC), Ciclosporin, Ketoconazol, aber auch einige Phytopharmaka, wie Ginko biloba, Curcumin, CBD, THC und Harpagophytum (Teufelskralle). Diese Substanzen werden als Lipophile sehr stark in der Leber metabolisiert und gelten als Hemmstoffe der wesentlichen Cytochrom-Enzymsysteme 3A4, 2C9 und 2C19.

Fallbeispiel
Patientin, 64 Jahre, 1,66 cm, 72 kg. Aufnahme aufgrund von Schwindel und Sturz, dazu massives Nasenbluten. Anamnese: Stenting der RCA vor drei Monaten, DM II, Hypertonie, depressive Verstimmung (unklarer Schweregrad), Schlafstörungen, mittelgradige Arthrose in Armen und Beinen. Aufnahmeblute: Hb: 8,4g/dl. Medikation: Clopidogrel 75mg 1-0-0, ASS 100mg 1-0-0, Esomeprazol 40mg 1-0-0, Edoxaban 60mg 0-1-0, Bisoprolol 5mg 1-0-0, Amlodipin 10mg 1-0-0, Candesartan 8mg 0-0-1, Citalopram 20mg 1-0-0, Trazodon 75mg 0-0-2/3, Seractil bei Bedarf. Dazu die OTC-Präparate Teufelskralle und Kurkuma.

Hier passt alles zusammen: Die Arthrose ist sehr schmerzhaft, verursacht Schlafstörungen und wer längere Zeit Schlafstörungen hat, rutscht leicht in ein depressives Stimmungsbild ab. Sieht man sich die Medikation genauer an, erkennt man die Ursachen für den Schwindel und die Blutung: Der Medikamentencocktail enthält mehrere Substanzen mit ähnlicher Wirkung und verschiedenen Wirkmechanismen, was die Wirkung und auch die Nebenwirkungen aller verstärkt.

Welche Medikamente induzieren die starke Blutung? Die beiden Thrombozyten-Aggregationshemmer Clopidogrel und ASS sowie Citalopram. Letztes wirkt wie Thrombo ASS: Es ist ein Serotonin-Wiederaufnahmehemmer und bewirkt einen Mangel an Serotonin im Thrombozyten, was die Aggregation reduziert. Ähnlich, wenn auch weniger stark, wirkt Trazodon. Teufelskralle und Kurkuma können in hoher Konzentration ebenfalls die Blutgerinnung beeinflussen. Dasselbe gilt für Seractil. In diesem Fall zeigt sich eine massive Potenzierung des Blutungsrisikos. Dieses lässt sich derzeit mit keiner Routine-Laboruntersuchung feststellen. Es braucht also hier besondere Achtsamkeit im klinischen Alltag.

Wie geht man nun vor? Die Patientin nahm Clopidogrel, ASS und Edoxaban zu diesem Zeitpunkt bereits drei Monate lang ein. Laut Guidelines ist die maximale Einnahmedauer der Tripletherapie damit erreicht. Aspirin kann weggelassen werden, übrig bleiben Clopidogrel und Edoxaban. Esomeprazol lässt sich durch Pantoprazol ersetzen, falls es überhaupt noch notwendig ist. Um das Blutungsrisiko weiter zu senken, ist es sinnvoll, auf Teufelskralle und Kurkuma zu verzichten. Seractil sollte auf jeden Fall abgesetzt werden. Die mögliche Schmerztherapie der Arthrose besteht neben Bewegung und Physiotherapie aus einer Substanz oder einer Kombinationstherapie, die das Cytochrom-System nicht blockiert. Sinnlos ist die Kombination von Amlodipin und Edoxaban, da der Abbau von Edoxaban gehemmt wird.

Zusammenfassung
- Es ist wichtig, Polypharmazie-Patienten immer wieder zu kontrollieren und die Medikation kritisch und in Abhängigkeit des Blutbefundes zu hinterfragen. Wichtig sind hier die Elektrolyte sowie die Nieren- und Leberfunktionswerte
- Phytopharmaka können beträchtlichen Einfluss haben und müssen in die Evaluation mit aufgenommen werden
- Die Beurteilung erfolgt anhand der Symptome: Erscheint ein Patient mit Orthostase, Blutdruckabfall und Übelkeit, könnte ein Medikamentencocktail dafür verantwortlich sein

Spezialambulanz für Arzneimitteltherapie und Interaktionen
Seit 2023 befindet sich im AKH Wien die Spezialambulanz für Arzneimitteltherapie und Interaktionen. Kollegen aus dem niedergelassenen Bereich sind eingeladen, Patienten mit verdächtigen Symptomen zuzuweisen. Die Terminambulanz steht zweimal pro Woche zur Verfügung und dient dazu, eine Zweitmeinung einzuholen. Das Team hat rein beratende Funktion und schlägt eine alternative Medikation vor, sofern diese sinnvoll ist. Für Kollegen besteht die Möglichkeit, telefonisch und kostenlos eine Zweitmeinung einzuholen.

Leitung: Ap.Prof. Priv.-Doz. DDr. Christian Schörgenhofer, Mag.[a] Martina Anditsch
Telefonische Terminvereinbarung notwendig: 01 404 00 – 29970
Ambulanzzeiten: Dienstag und Donnerstag jeweils von 10.00 bis 13.00 Uhr – Aufnahmezeit 8.00 bis 11.00 Uhr

Wichtige Adressen zur Arzneimittelsicherheit
Eko2go: App mit Info zu Zulassung und Verfügbarkeit
www.epha.health/clinic (von PubMed)
www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/psn/viewbroadcasts.cfm
www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/UAW
www.drugs.com
www.pei.de
www.ema.europa.eu
www.adrreports.eu
www.medscape.com
www.dosing.de
www.torsades.org (crediblemeds.org)
www.diagnosia.com
www.mediq.ch

Umsetzung der Pharmakogenetik in die klinische Praxis

Priv.-Doz. Dr. Stefan Wöhrer, Facharzt für Innere Medizin, Gruppenpraxis für Innere Medizin Wöhrer & Partner, Neunkirchen, Gründer und CEO von Permedio

Wie lässt sich die Pharmakogenetik in die klinische Praxis umsetzen, wenn Patienten mit 15 Minuten getaktet sind? Wir haben ein Tool programmiert, das dabei helfen soll, die Benefits all dieser neuen Methoden an die Patienten zu bringen. Bevor ich über die praktische Anwendung berichte, einige Informationen über die klinische Relevanz pharmakogenetischer Testungen:

Clopidogrel und CYP2C19*2
Shuldiner et al haben im Jahr 2009 eine beachtenswerte Studie im Journal of the American Medical Association (JAMA) publiziert, die zeigte, dass Träger von CYP2C19*2 ein wesentlich höheres Risiko für Herzinfarkt und Tod haben als Personen ohne dieses Allel, das mit einer herabgesetzten Enzymaktivität assoziiert ist.[14] Das absolute Risiko steigt von 10 auf 30 Prozent. (Abb. 20)

[14] Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP, Gandhi A, Ryan K, Horenstein RB, Damcott CM, Pakyz R, Tantry US, Gibson Q, Pollin TI, Post W, Parsa A, Mitchell BD, Faraday N, Herzog W, Gurbel PA. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. JAMA. 2009 Aug 26;302(8):849-57. doi: 10.1001/jama.2009.1232. PMID: 19706858; PMCID: PMC3641569.

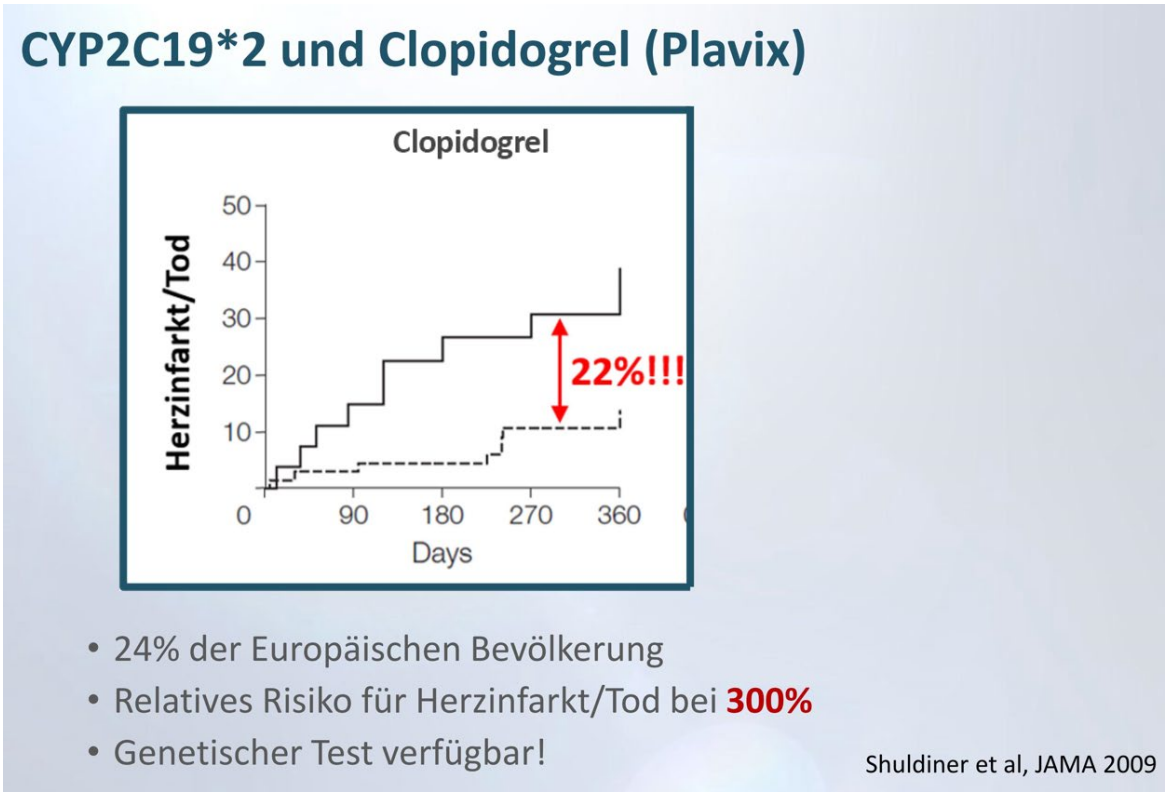


Abb. 20: Träger von CYP2C19*2 haben ein wesentlich höheres Risiko für Herzinfarkt und Tod als Personen ohne dieses Allel

Wenn man bedenkt, dass circa 20 Prozent der europäischen Bevölkerung diese genetische Veränderung haben, ist das relevant. Holt man sich zusätzlich ins Bewusstsein, welche Rolle Clopidogrel (Plavix) im Zusammenhang mit CYP2C19 spielt und wie oft es verschrieben wird, erhöht sich die Relevanz umso mehr. Nach einer Intervention nach kardiovaskulärem Ereignis erhalten sehr viele Patienten Clopidogrel und es kommt immer wieder vor, dass diese Personen innerhalb von sechs Monaten oder einem Jahr einen zweiten Herzinfarkt erleiden.

Kaum Information zu pharmakogenetischen Tests

Clopidogrel-assoziierte Re-Infarkte ließen sich mit genetischen Tests vermeiden. Shuldiners Studie zeigte schon 2009: Es gibt genetische Tests und sie sind sinnvoll. Warum werden Testungen dann kaum durchgeführt? Ich sehe das Problem auch in der österreichischen Fachinformation zu Clopidogrel, die Ärzten vorbehalten ist. Hier heißt es: „Bei Patienten, die langsame CYP2C19-Metabolisierer sind, wird bei empfohlener Clopidogrel-Dosierung weniger aktiver Metabolit von Clopidogrel gebildet, was einen verminderten Effekt auf die Thrombozytenfunktion zur Folge hat. Es sind Tests verfügbar, mit denen der CYP2C19-Genotyp des Patienten bestimmt werden kann."

Für mich als Arzt ist diese Information zwar interessant, aber unvollständig, denn es wird nicht erwähnt, ob der Test aus medizinischer Sicht verpflichtend ist und welche Maßnahmen getroffen werden sollen, falls sich herausstellt, dass der Patient ein langsamer Metabolisierer ist.

Patienten erhalten noch weniger Information: In dem ihnen zur Verfügung stehenden Beipacktext fehlt jeglicher Hinweis auf den eingeschränkten Effekt auf die Thrombozytenfunktion bei Poor Metabolizern. Die Menschen sind skeptisch was den Test betrifft, wenn man sie darüber informiert und ich höre des Öfteren „Dr. Wöhrer, Sie wollen eigentlich nur Geld machen".

Während Patienten in Österreich kaum etwas von der genetischen Komponente und der

Möglichkeit einer Testung erfahren, lesen US-Amerikaner auf der Clopidogrel-Packung in großer Schrift: „Warning: Diminished antiplatelet effect in patients with two loss-of-function alleles of the CYP2C19 gene." Dieses sogenannte Black Box Warning ist die stärkste Warnung, die von der FDA ausgegeben werden kann, ähnlich wie der Schriftzug „Rauchen tötet Sie" auf europäischen Zigarettenpackungen. (Abb. 21)

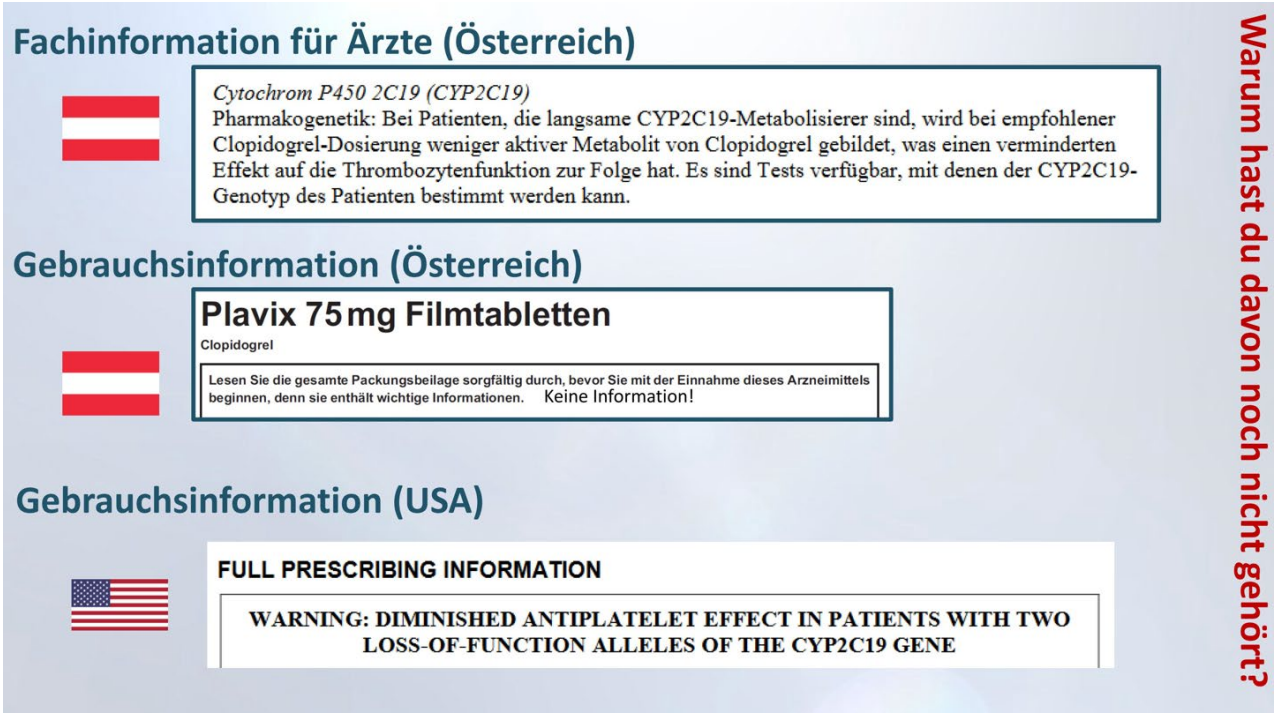


Abb. 21: Die österreichischen Informationen zum Thema CYP2C19 Poor Metabolizer und pharmakogenetischen Tests sind mangelhaft

Shuldiner hat in seiner Stude 2009 auch untersucht, welchen Effekt der Tausch von Clopidogrel durch Ticagrelor hat. Das relative Risiko für einen Re-Infarkt sank um 300 Prozent. Das entspricht jenem Risiko, das Personen tragen, die diese CYP2C19-Veränderung nicht haben. Ich kenne nicht viele internistische Medikamente, die einen derart gravierenden Unterschied für Patienten machen. (Abb. 22)

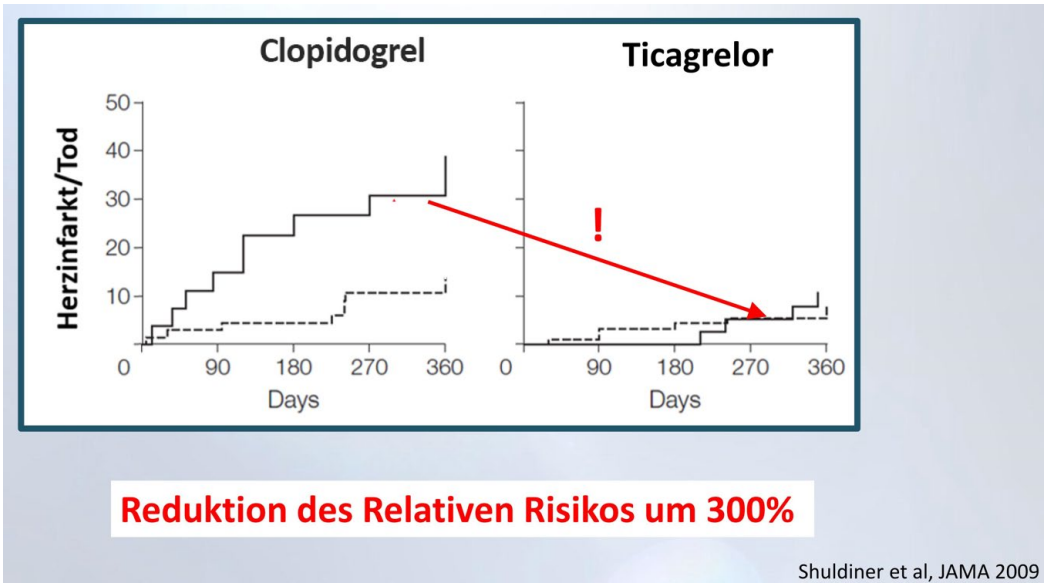


Abb. 22: Ticagrelor statt Clopidogrel: Das relative Risiko für einen Re-Infarkt sinkt um 300 Prozent

Auch bei anderen Medikamenten wird immer klarer, dass eine genetische Testung sinnvoll ist. Im Dezember 2023 erschien die Warnung, dass irinotecanhaltige Arzneimittel kontraindiziert sind bei Patienten, die homozygot für das CYP2C9*3-Allel sind. Auch im Fall von 5-fluorouracil-, capecitabin- und tegafurhaltigen Arzneimitteln sind Tests vor Behandlungsbeginn zur Bestimmung von Patienten mit DPD-Mangel angezeigt, da diese ein erhöhtes Risiko für schwere Toxizität haben. (Abb. 23) Genetische Test können die Nebenwirkungen um 30 Prozent senken, zeigte die im ersten Teil dieses Artikels erwähnte Multicenter-Studie von Swen et al aus dem Jahr 2023.

Abb. 23: Irinotecanhaltige Arzneimittel sind kontraindiziert bei Patienten, die homozygot für das CYP2C9*3-Allel sind. Auch im Fall von 5-fluorouracil-, capecitabin- und tegafurhaltigen Arzneimitteln sind Tests vor Behandlungsbeginn zur Bestimmung von Patienten mit DPD-Mangel angezeigt

Anbieter genetischer Tests in Österreich
In Österreich gibt es eine Handvoll Unternehmen, die genetische Tests anbieten: Stratipharm, Novogenia, PharmGenetix und Permedio. Desweiteren existieren auch Spitalslösungen, etwa am AKH Wien. Die Tests kosten zwischen 289,- und 1.300,- Euro; die Schwankungsbreite ist also groß und es ist für Laien nicht durchsichtig, welcher Test nun wirklich der passendste ist. Hier gilt es, selbst ein wenig zu recherchieren.

Die Kosten des Tests werden teilweise von den gesetzlichen Kassen bezahlt; sind Patienten zusatzversichert, wird der Rest von der privaten Versicherung übernommen. Als Honorarposition empfiehlt sich die Ärztliche Beratung bei Polypharmazie.

Evidenzgrade in der Pharmakogenetik
Die Evidenzlevel in der Pharmakogenetik werden gemäß den Guidelines des Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) in vier Blöcke aufgeteilt. (Abb. 24)

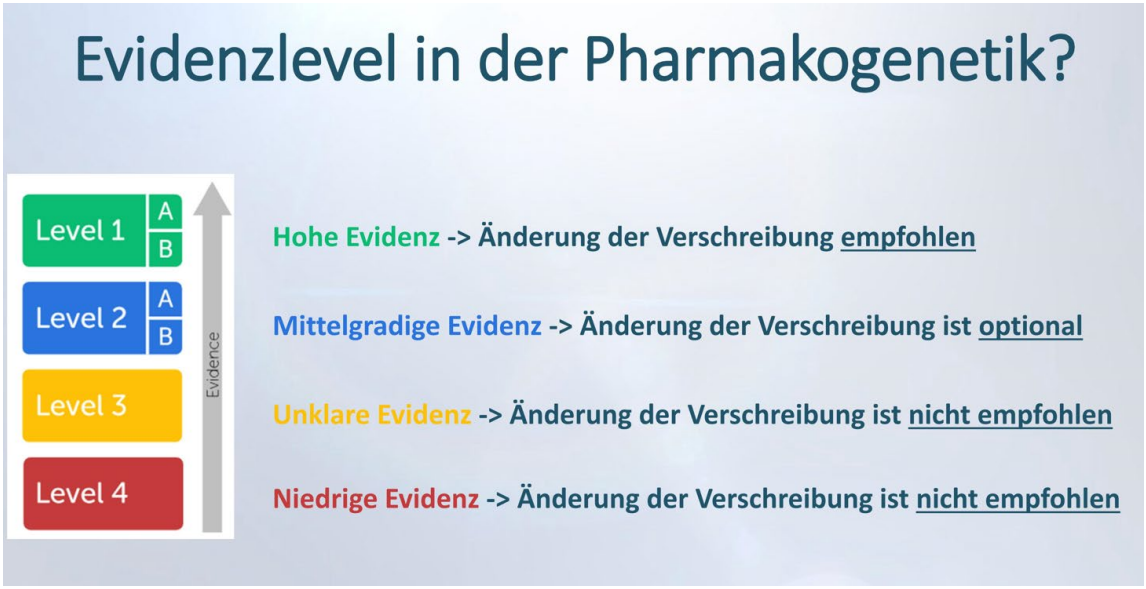


Abb. 24: Nur Evidenzlevel 1 und 2 sind klinisch relevant

Level 1 ist das, was für die Praxis am relevantesten ist: Hier gibt es hohe Evidenz und die Änderung der Verschreibung wird empfohlen. Bei Level 2 ist die Änderung der Verschreibung optional. Level 3 und 4 sind eher niedrige Evidenzen und es wird derzeit nicht empfohlen, hier Modifikationen an der Verschreibung vorzunehmen.

Der Hintergrund ist folgender: Würde man alle derzeit vorhandenen Informationen einfließen lassen, wäre es schwer, überhaupt ein Medikament zu verschreiben, da in jedem Fall irgendwo ein Marker rot aufleuchten würde. Es ist also wichtig, sich auf Substanzen zu konzentrieren, für die eine gute Evidenz und evidenzbasierte Handlungsempfehlungen vorliegen – wo also der größte Nutzen für die Patienten liegt.

Welche Gene sind wichtig?
Es gibt zwei große Konsortien, an die man sich in Bezug auf Empfehlungen halten kann: Das schon erwähnte CPIC und die Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG). Die Niederländer sprechen sich für die Auswertung von 60 Genen aus, CPIC empfiehlt 80; hier sind auch die Onkogene eingeschlossen. Interessant ist: Es gibt einen großen Bereich, für den keine Empfehlungen existieren. Das heißt, es gibt zwar einen genetischen Test, aber es wird nicht empfohlen, ihn zu machen, da er nur Verwirrung stiftet. (Abb. 25)

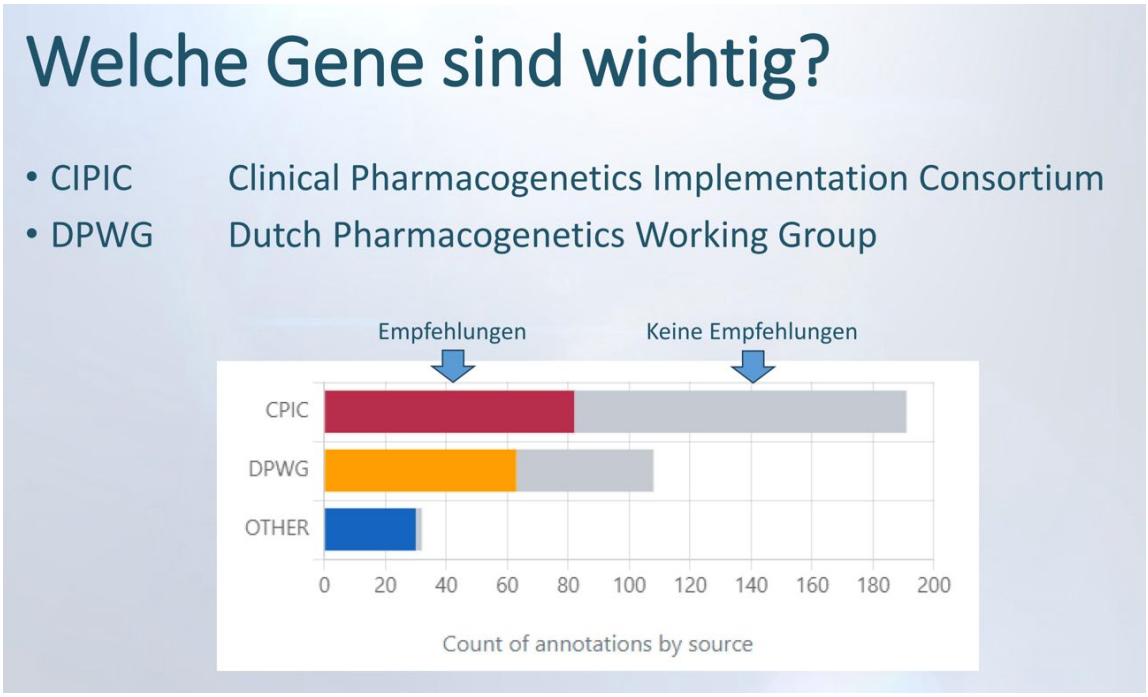


Abb. 25: CPIC und DPWG sind verlässliche Quellen, wenn es um Auswertung und Handlungsempfehlungen pharmakogenetischer Testergebnisse geht

Arbeiten mit PharmGKB

Die Beschäftigung mit der im ersten Teil dieses Artikels bereits erwähnten Datenbank ist relativ komplex, weshalb hier kurz das Wichtigste aufgezeigt werden soll. Bei PharmGKB wird nicht nur die Pharmakodynamik berücksichtigt, sondern auch die Pharmakokinetik, also Absorption, Distribution, Metabolisierung und Ausscheidung von Arzneimitteln. All dies wird mit den genetischen Varianten verknüpft, die uns helfen, Rückschlüsse über die Pharmakogenetik zu erhalten. (Abb. 26)

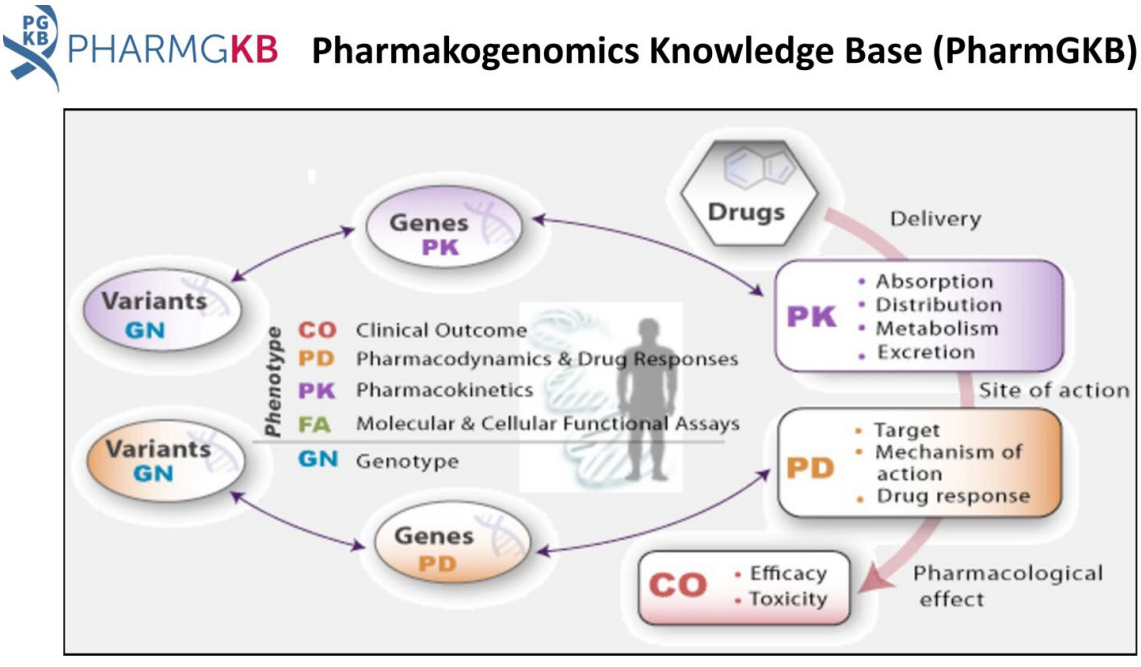


Abb. 26: PharmGKB berücksichtigt nicht nur die Pharmakodynamik, sondern auch die Pharmakokinetik

Bei der Suche nach dem Medikament Clopidogrel zum Beispiel erhält man sowohl die CPIG- als auch die DPWG-Empfehlungen. Ich halte mich gerne an die niederländischen Experten, da sie sehr klare Handlungsempfehlungen abgeben. Abb. 27 zeigt ganz klar den Zusammenhang mit CYP2C19. Im Fall eines Poor Metabolizers wird empfohlen, Clopidogrel zu vermeiden und stattdessen Prasugrel oder Ticagrelor zu verwenden.

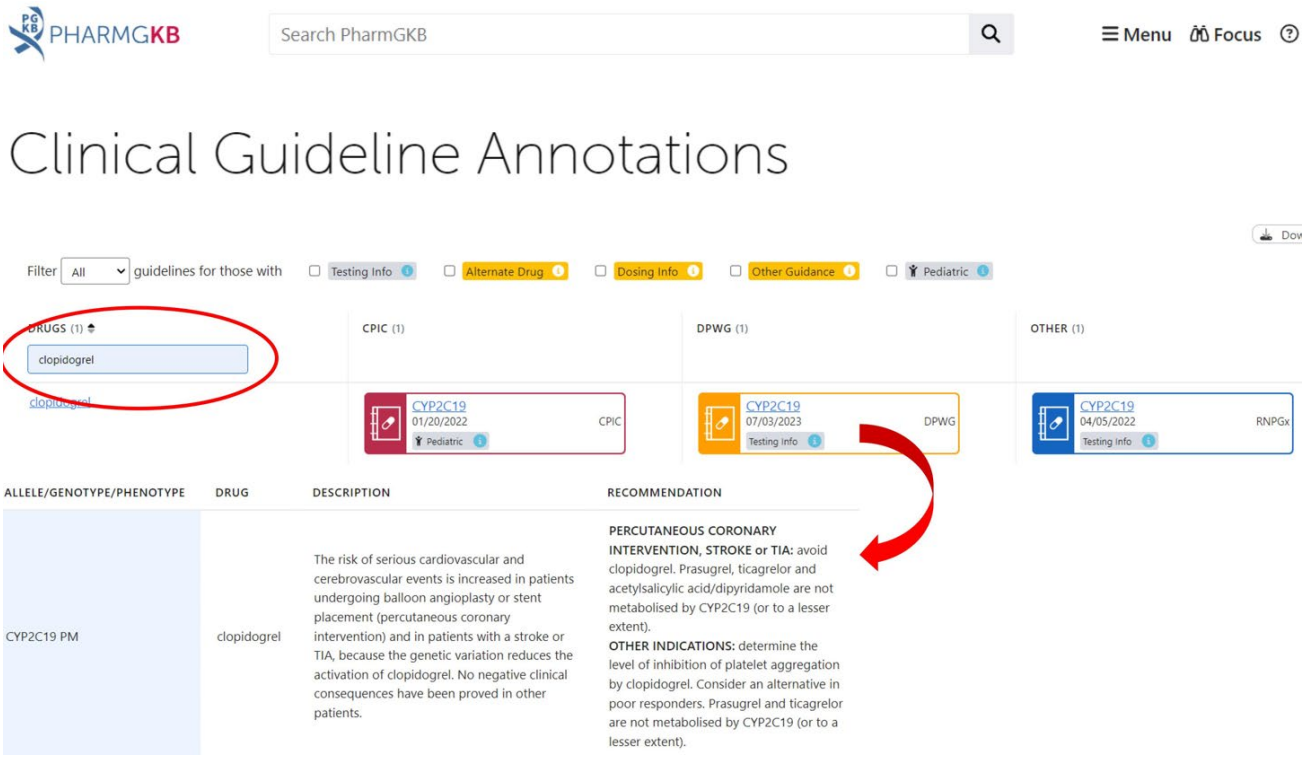


Abb. 27: DPWG ist bekannt für sehr klare Handlungsempfehlungen

Was macht einen Poor Metabolizer aus? Das CYP2C19-Gen besteht aus sehr vielen Abschnitten, sogenannten Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs). Es können bis zu mehrere 1.000 SNPs sein. Jedes SNP hat zwei Varianten: Eine vom Vater und eine von der Mutter. Es gibt also zwei Allele. Nun befinden sich auf diesen bestimmte Veränderungen: Bei CYP2C19 Poor Metabolizern findet sich zum Beispiel die Veränderung *2/*2, eine homozygote Veränderung an SNP2. (Abb. 28)

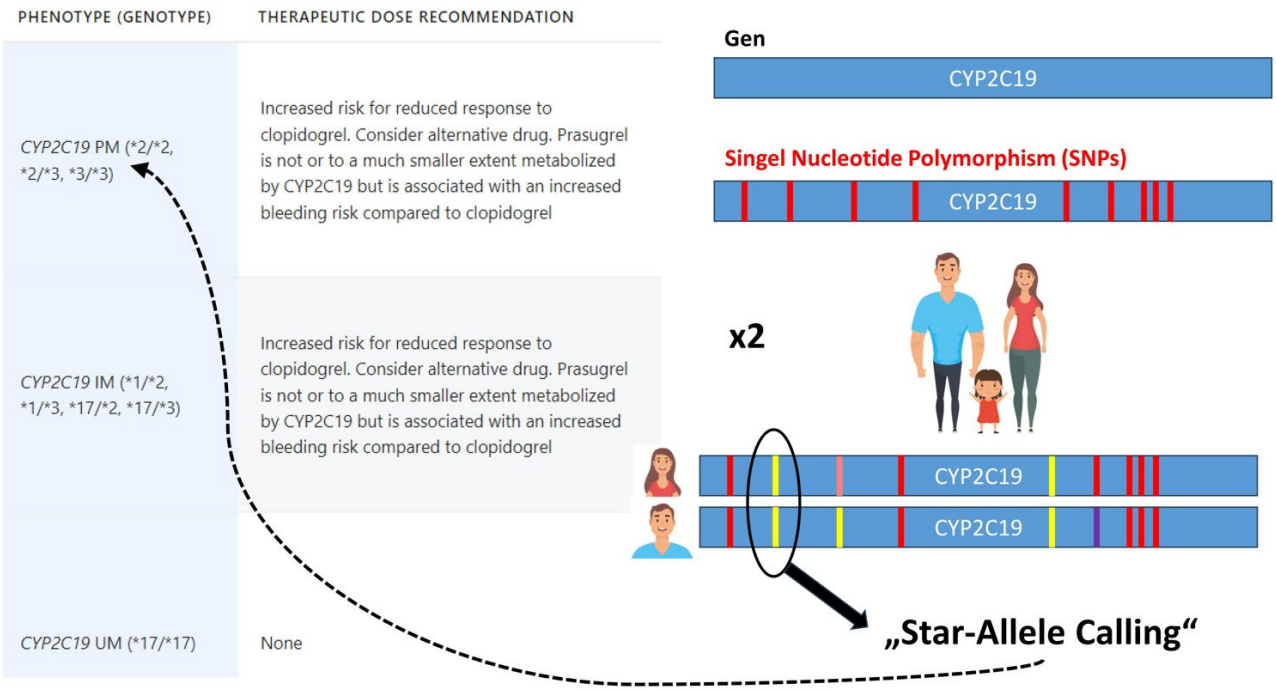


Abb. 28: Bei CYP2C19 Poor Metabolizern lässt sich eine homozygote Veränderung an SNP2 feststellen

Richtlinien für die Praxis
Genetische Test sind in der modernen klinischen Praxis etabliert. Wichtig ist, bei der Wahl des Tests darauf zu achten, ob alle Level-1-Veränderungen inkludiert sind und welche Handlungsempfehlungen mit dem Test mitgeliefert werden. Wichtig zu wissen ist überdies, dass nicht 100, sondern 80 Prozent aller in Österreich verfügbaren Medikamente in die pharmakogenetische Testung eingeschlossen sind. Es sind also nicht alle und hier ist der ärztliche Hausverstand stets der beste Berater.

Permedio Medikamentencheck
Bei Permedio erfolgt die genetische Analyse über ein Microarray (Illumina-Chip) mit 2,5 Millionen Markern, den sogenannten SNPs. Bei Bedarf wenden wir Next Generation Sequencing an. Möglich ist eine hundertprozentige Abdeckung mit Level A und Level B der CPIC-Gene und die Targeted Gene Amplification (TGA) für CYP2D6, TPMT und CYP2B6, die sehr schwierig zu analysieren sind. Der Global Diversity Array bildet alle ethnischen Gruppen ab. Durchschnittlich haben wir für diesen pharmakogenetischen Test drei Tage Durchlaufzeit. Die Kosten liegen bei 389,- Euro für Patienten.

Der Medikamentencheck kombiniert den genetischen Test mit einer Interpretationssoftware. Die Bestellung erfolgt entweder online oder offline per Formular, die Proben stammen aus dem Speichel oder aus dem Blut, wobei die Blutanalyse die verlässlicheren Ergebnisse liefert. Sowohl Arzt als auch Patient erhalten Zugang zur Interpretationssoftware; wenn gewünscht können auch andere Personen Einsicht nehmen.

Die Software ermöglicht die Eingabe der verschriebenen Medikamente, Patient und Arzt erhalten anschließend über ein Ampelsystem Informationen über Genetik, Wechselwirkungen und Allergien (basierend auf der Information des Patienten) pro Medikament. (Abb. 29) Bei Klick auf die roten Felder erscheint ein Pop-up-Fenster mit Informationen zu Effekt und Mechanismus sowie die Handlungsempfehlung inklusive zugrundeliegender Literatur.

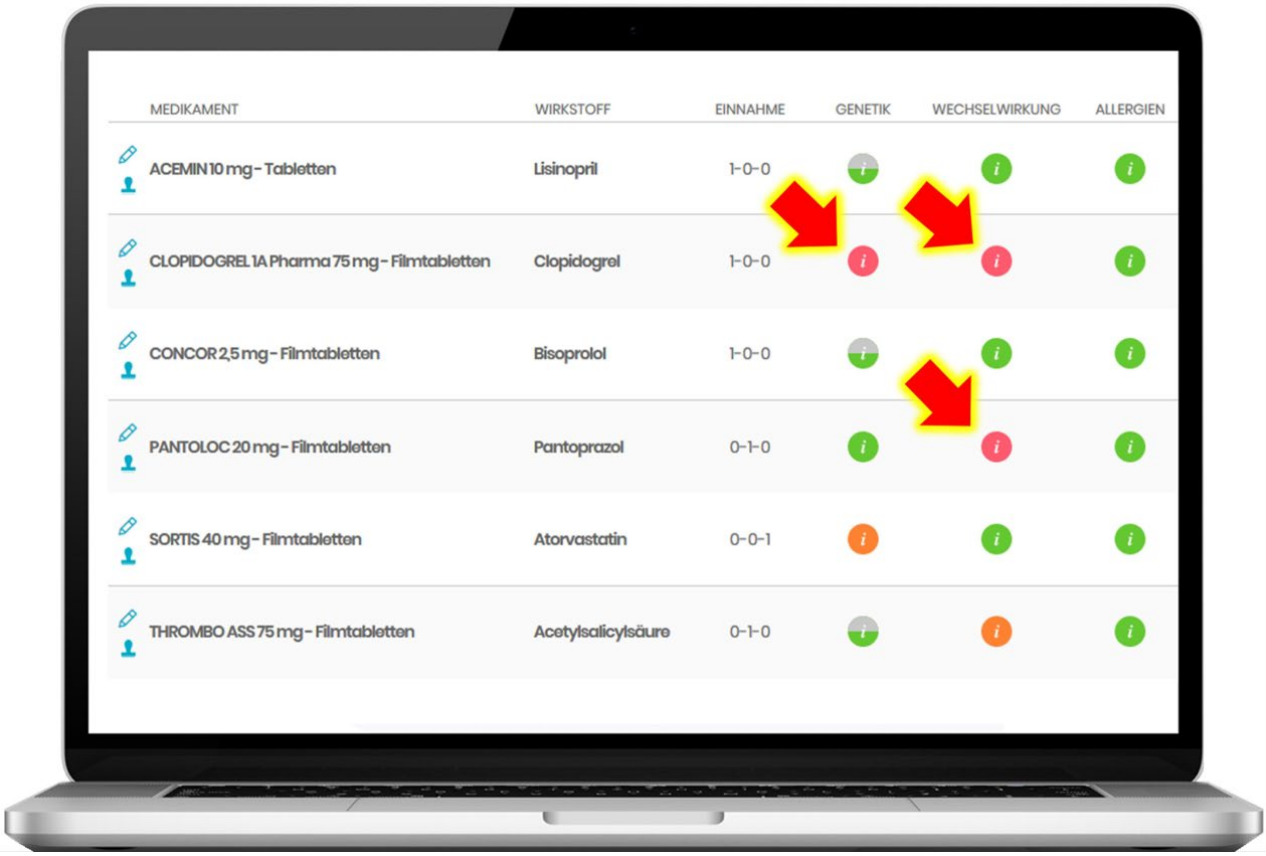


Abb. 29: Ampelsystem des Permedio Medikamentenchecks

Das System berücksichtigt auch Laktose- und Histaminintoleranzen, was die Verschreibung deutlich erleichtert. Ebenso vorhanden ist eine Schnittstelle zu Apple Health, über die sämtliche Daten, die der Patient freigibt, miteinbezogen werden können. Dies beginnt bei Blutdruckwerten und Ruhepuls, geht über das Körpergewicht bis hin zur Stärke des Tremors bei Parkinsonpatienten. Ein praktisches Tool für das Therapiemonitoring.

Die Anwendungsgebiete des Tests und der Software reichen von Herzinfarkt, Schlaganfall, Depressionen bis hin zu Krebserkrankungen; insgesamt gibt es 2.000 evidenzbasierte Anwendungsgebiete.

DFP Punkte
Die Fragen können Sie direkt über das DFP Portal beantworten, die Punkte werden bei erfolgreicher Beantwortung für Sie direkt gebucht. Anmeldung über diesen Link DFP Portal oder mit folgendem QR Code