

Pharmakogenetik

Pharmakogenetik (PGx)-Genpanel und Einzelgennachweise

Klinischer Hintergrund

Die Pharmakogenetik untersucht den Einfluss von genetischen Varianten auf den Metabolismus von Wirkstoffen in der Arzneimitteltherapie. Es werden genetische Marker identifiziert, die das Risiko von Nebenwirkungen oder das individuelle Ansprechen auf ein Medikament vorhersagen können. Dadurch erhöht sich nicht nur die Sicherheit in der pharmakologischen Therapie, sondern auch die Effektivität in der Einstellung auf eine optimale Dosierung. Hierdurch kann z. B. die Häufigkeit von Spiegelbestimmungen für bestimmte Wirkstoffe verringert werden.

Ein typisches Beispiel ist das Enzym CYP2D6, welches an der Verstoffwechslung von 20–25 % aller Arzneimittel beteiligt ist (z. B. Opioide, Antidepressiva und Antipsychotika). Polymorphismen im CYP2D6-Gen können zu einer Veränderung der Enzymaktivität führen und beeinflussen somit die Wirksamkeit und/oder die Nebenwirkungen von Medikamenten, die von diesem Enzym metabolisiert werden. Bei Individuen mit einer sogenannten „ultrarapiden“ oder „schnellen“ Verstoffwechslung liegt eine deutlich erhöhte Aktivität des CYP2D6-Enzyms vor. Dies führt dazu, dass die Medikamente schneller verstoffwechselt werden und somit schneller ihre Wirkung verlieren bzw. schneller aus dem Körper ausgeschieden werden. Eine ultrara-

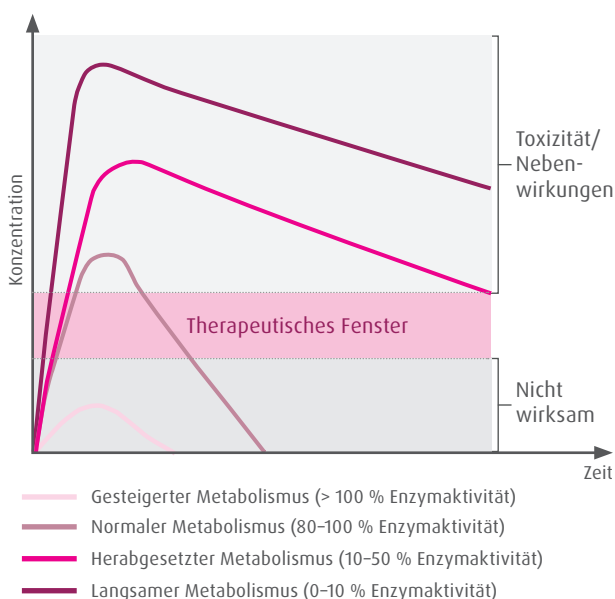


Abb. 1: Beispielhafte Auswirkungen des CYP2D6-Haplotyps auf die Pharmakodynamik einer großen Anzahl von Medikamenten

Das Wichtigste auf einen Blick

- Dosisanpassung kann schneller und effektiver erfolgen (z. B. Antidepressiva)
- Verringerung von Nebenwirkungen durch toxische Wirkstoffkonzentrationen (z. B. Chemotherapie)
- Aufklärung von Therapieresistenzen
- Reduzierung von Behandlungskosten

pide Verstoffwechslung durch CYP2D6 beinhaltet das Risiko einer Unterdosierung, welche eine Dosisanpassung erforderlich macht. Im Gegensatz dazu führt eine niedrige Metabolisierungsrate (low- oder poor-metabolizer) zu erhöhten Wirkstoffspiegeln und damit zu einem verstärkten Risiko für Nebenwirkungen. Für CYP2D6 sind mindestens 171 verschiedene Allele und Sub-Haplotypen beschrieben. Das CYP2D6-Gen ist in einer hoch polymorphen Region lokalisiert, in der es häufig zu Rekombinationen mit anderen Genen (z. B. CYP2D7) und in der Folge zu Deletionen oder Genduplikationen kommt. Um diese zu erkennen, wird auch die Kopienzahl von CYP2D6 untersucht.

Beispiele pharmakogenetischer Untersuchungen und Wirkstoffgruppen

| | |
|--------------|--|
| CYP2D6 | Psychopharmaka/ Betablocker/Opioide |
| CYP2C19 | Psychopharmaka/ Protonenpumpeninhibitoren |
| CYP2C9 | NSAR |
| ABCB1 | Multi-Drug-Resistenz |
| SLC01B1 | Statine |
| CYP3A5/ABCB1 | Immunmodulatoren |
| DPYD | 5-Fluorouracil oder dessen Vorstufen |

Indikation

Pharmakogenetische Analytik zur prädiktiven Therapieplanung, wenn die begründete Annahme besteht, dass genetische Eigenschaften eine Bedeutung für die individuelle Sicherheit und Wirksamkeit oder die Dosierung eines Arzneimittels haben:

- Therapieplanung und -überwachung
- Dosiermittlung
- Vorhersage von Nebenwirkungen
- personalisierte Medizin

Methode

Aus EDTA-Vollblut wird die genomische DNA aus Leukozyten extrahiert. Die betreffenden Gene werden mit mehreren Multiplex-PCRs amplifiziert und die zu detektierenden Varianten mittels einer MALDI-ToF-Methode (MassARRAY®-Agena Bioscience) analysiert.

In unserem Pharmakogenetik (PGx)-Genpanel werden aktuell 69 Targets in 16 verschiedenen Genen untersucht:

ABCB1, APOE, COMT, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, F2, F5, MTHFR, OPRM1, SLC01B1, VKORC1

Die gezielte Untersuchung einzelner Gene (z. B. nur CYP2D6) ist möglich (siehe Anforderungsschein).

Fachliche Voraussetzungen zur genetischen Beratung

Voraussetzung für die Durchführung einer pharmakogenetischen Untersuchung ist in jedem Fall, dass die betroffene Person nach § 9 GenDG aufgeklärt ist und nach § 8 Abs. 1 GenDG eingewilligt hat (Unterschrift

auf dem Anforderungsschein). Die Indikationsstellung und Beratung kann durch jeden Arzt und jede Ärztin (unabhängig von der Fachrichtung) erfolgen.

Befundbewertung

Als Befund wird der Genotyp (Allelverteilung, Haplotypen und Kopienanzahl für CYP2D6) übermittelt. Eine Befundübermittlung direkt an Patient*innen ist auf Grund der Regelungen des GenDG nicht möglich (gilt auch für IGEL-Leistungen).

Der Genotyp wird mit Hilfe der Software SONOGEN (Intlab AG, Uetikon, CH) interpretiert (pharmakogenetische Datenbank mit wissenschaftlichen Entscheidungsalgorithmen; ISO-13485-zertifiziert).

Es findet eine Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe „Therapeutic Drug Monitoring“ (TDM) statt, sodass auch gemeinsame Beratungen angeboten werden können.

Autoren:

Dr. med. habil. Egbert Schulze; Dr. med. Konrad Bode
MVZ Labor Dr. Limbach & Koll. GbR, Heidelberg

Literatur:

1. Swen JJ et al.: A 12-gene pharmacogenetic panel to prevent adverse drug reactions: an open-label, multicentre, controlled, cluster-randomised crossover implementation study. *Lancet* 2023; 401: 347-356.
2. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines. March 26, 2021. <https://cpicpgx.org/guidelines/>
3. Gaedigk, A et al.: The Pharmacogene Variation (PharmVar) Consortium: Incorporation of the human cytochrome P450 allele nomenclature database. *Clin. Pharm. Ther.* 2018; 103 (3): 399-401.

Stand: April 2023

Ihr*e Ansprechpartner*innen:
Dr. med. habil. Egbert Schulze
Dr. rer. nat. Christine Haag
Elena de la Fuente
Tel.: 06221-65 8883

Für Sie vor Ort

Laboratorien

Aachen

MVZ Labor Limbach Aachen
www.labor-aachen.de

Berlin

MDI Limbach Berlin
www.mdi-limbach-berlin.de

Cottbus

MVZ Gemeinschaftslabor Cottbus
www.labor-cottbus.de

Dessau

MVZ Medizinische Labore Dessau Kassel
Labor Dessau
www.laborpraxis-dessau.de

Dortmund

MVZ Labor Dortmund
Dr. Niederau und Kollegen
www.labor-dortmund.de

Dresden

MVZ Labor Limbach Dresden
www.labordresden.de

Erfurt

MVZ Labor Limbach Erfurt
www.labor-erfurt.de

Essen

MVZ Labor Nienkampstraße
www.labor-eveld.de

Frankfurt

MVZ Labor Limbach Frankfurt GmbH

Frankfurt

Laborarztpraxis Rhein-Main MVZ GbR
www.laborarztpraxis.de

Freiburg

MVZ Clotten
Labor Dr. Haas, Dr. Raif & Kollegen
www.mvz-clotten.de

Hannover

MVZ Medizinisches Labor Hannover
www.mlh.de

Hannover - Lehrte

MVZ Labor Limbach Lehrte
www.labor-limbach-lehrte.de

Heidelberg

MVZ Labor Dr. Limbach & Kollegen
www.labor-limbach.de

Karlsruhe

MVZ Labor PD Dr. Volkmann und Kollegen
www.laborvolkmann.de

Kassel

MVZ Medizinische Labore Dessau Kassel
Labor Kassel
www.labor-kassel.de

Leipzig

MVZ Labor Dr. Reising-Ackermann und Kollegen
www.labor-leipzig.de

Ludwigsburg

MVZ Labor Ludwigsburg
www.mvz-labor-lb.de

Mainz

Medizinische Genetik Mainz
www.medgen-mainz.de

Mönchengladbach

MVZ Dr. Stein + Kollegen
www.labor-stein.de

München

MVZ Labor Limbach München
www.labor-limbach-muenchen.de

Münster

MVZ Labor Münster Hafengeweg
www.labor-muenster.de

Nürnberg

MVZ Labor Limbach Nürnberg
www.labor-limbach-nuernberg.de

Passau

MVZ Labor Passau
www.labor-passau.de

Ravensburg

MVZ Labor Ravensburg
www.labor-gaertner.de

Rosenheim

Medizinisches Labor Rosenheim MVZ
www.medlabor.de

Schweinfurt

MVZ Labor Schweinfurt
www.laboraerzte-schweinfurt.de

Schwerin

Labor MVZ Westmecklenburg
www.labor-schwerin.de

Stralsund

MVZ Labor Limbach Vorpommern-Rügen
www.labor-stralsund.de

Suhl

MVZ Gemeinschaftslabor Suhl
www.labor-suhl.de

Ulm

MVZ Humangenetik Ulm
www.humangenetik-ulm.de

Klinische Zentren

Freiburg

Infektionsmedizin Freiburg
Zweigpraxis MVZ Clotten
www.infektionsmedizin-freiburg.de

Füssen

MVZ Limbach Füssen
Zentrum für Nieren- und Hochdruckkrankheiten
www.nierenzentrum-fuessen.de

Hamburg

MVZ Praxis im Chilehaus | Praxis für Innere Medizin, Endokrinologie, Andrologie, Kinder- und Jugendmedizin und Pädiatrische Endokrinologie
www.praxis-chilehaus.de

Hamburg

MVZ für Rheumatologie und Autoimmunmedizin
www.rheuma-hh.de

Langenhagen

Kinderwunschzentrum Langenhagen-Wolfsburg MVZ
Praxis für Reproduktionsmedizin, Endometriose und Pränatalmedizin
www.kinderwunsch-langenhagen.de

Leipzig

MVZ Stoffwechselmedizin
www.stoffwechselmedizin-leipzig.de

Leipzig

Praxis für Klinische Transfusionsmedizin und Immundefizienz
www.labor-leipzig.de

Leipzig

Zentrum für Blutgerinnungsstörungen
www.gerinnungspraxis-leipzig.de

Magdeburg

MVZ Limbach Magdeburg | Zentrum für Blutgerinnungsstörungen und Gefäßkrankheiten
www.gerinnungszentrum-md.de

Münster

MVZ Gynäkologie und Hormonzentrum
www.hormonzentrum-muenster.de

Wuppertal

MVZ Limbach Wuppertal
Praxis für Endokrinologie und Rheumatologie
www.endokrinologie-wuppertal.de

Humangenetische Beratung

Berlin

MVZ Humangenetik Limbach Berlin
www.mvz-humangenetik-limbach-berlin.de

Bremen

Limbach Genetics | MVZ Humangenetik Bremen
www.mvzhumangenetik.de

Frankfurt

MVZ Humangenetik Berner Straße
www.laborarztpraxis.de/startseite/humangenetik

Freiburg

MVZ Clotten Labor Dr. Haas, Dr. Raif & Kollegen
www.mvz-clotten.de/fachbereiche/humangenetik/

Heidelberg

MVZ Labor Dr. Limbach & Kollegen
www.labor-limbach.de/fachbereiche/humangenetik/

Ingolstadt

Limbach Genetics | MVZ Humangenetik München
Zweigpraxis Ingolstadt
www.genetik-muenchen.de

Karlsruhe

MVZ Labor PD Dr. Volkmann und Kollegen
www.laborvolkmann.de

Leipzig

Praxis für Humangenetik
www.genetik-praxis.de

Mainz

Medizinische Genetik Mainz
www.medgen-mainz.de

München

Limbach Genetics | MVZ Humangenetik München
www.genetik-muenchen.de

Passau

Limbach Genetics | MVZ Humangenetik München
Zweigpraxis Passau
www.genetik-muenchen.de

Limbach Gruppe SE

Im Breitspiel 15 | 69126 Heidelberg
info@limbachgruppe.com | www.limbachgruppe.com