GOETHE UNIVERSITÄT FRANKFURT AM MAIN

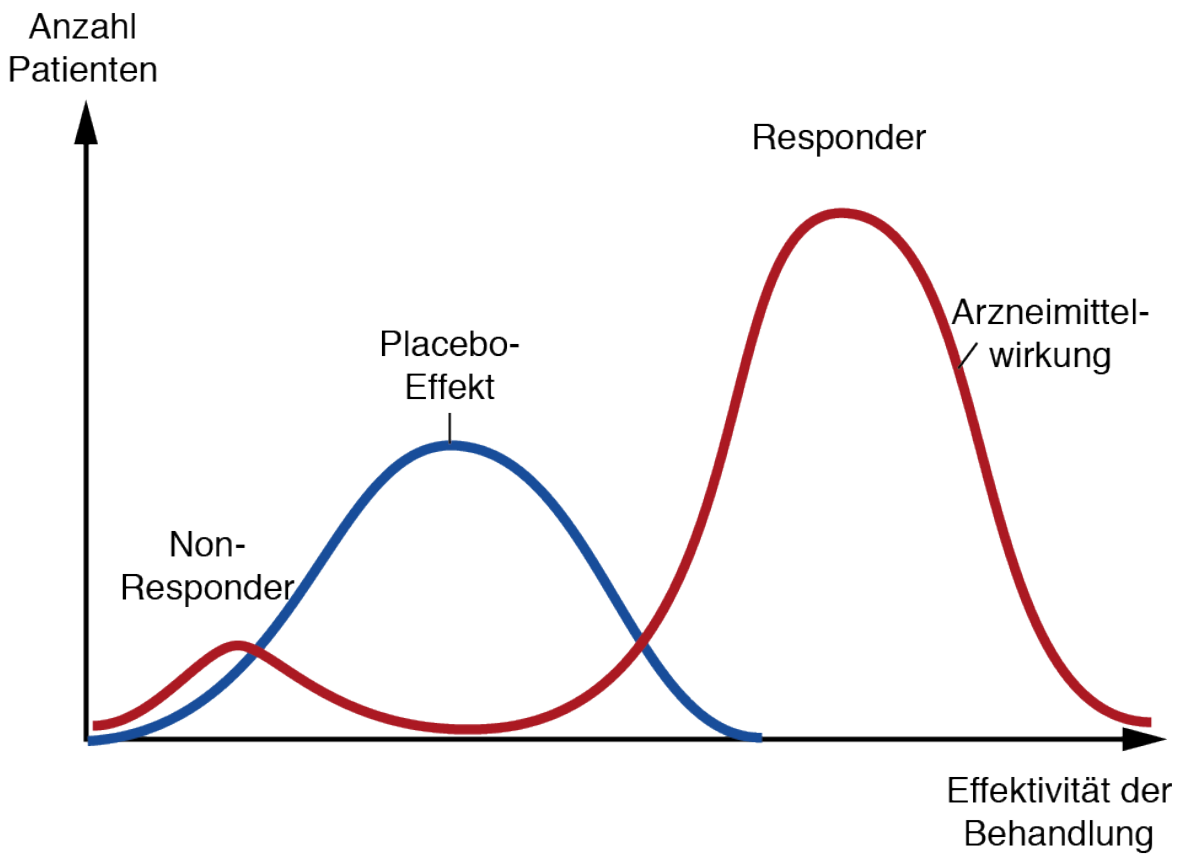
VON UNWIRKSAMKEITEN UND UNVERTRÄGLICHKEITEN

Medikamentöse Therapien im genetischen Fokus

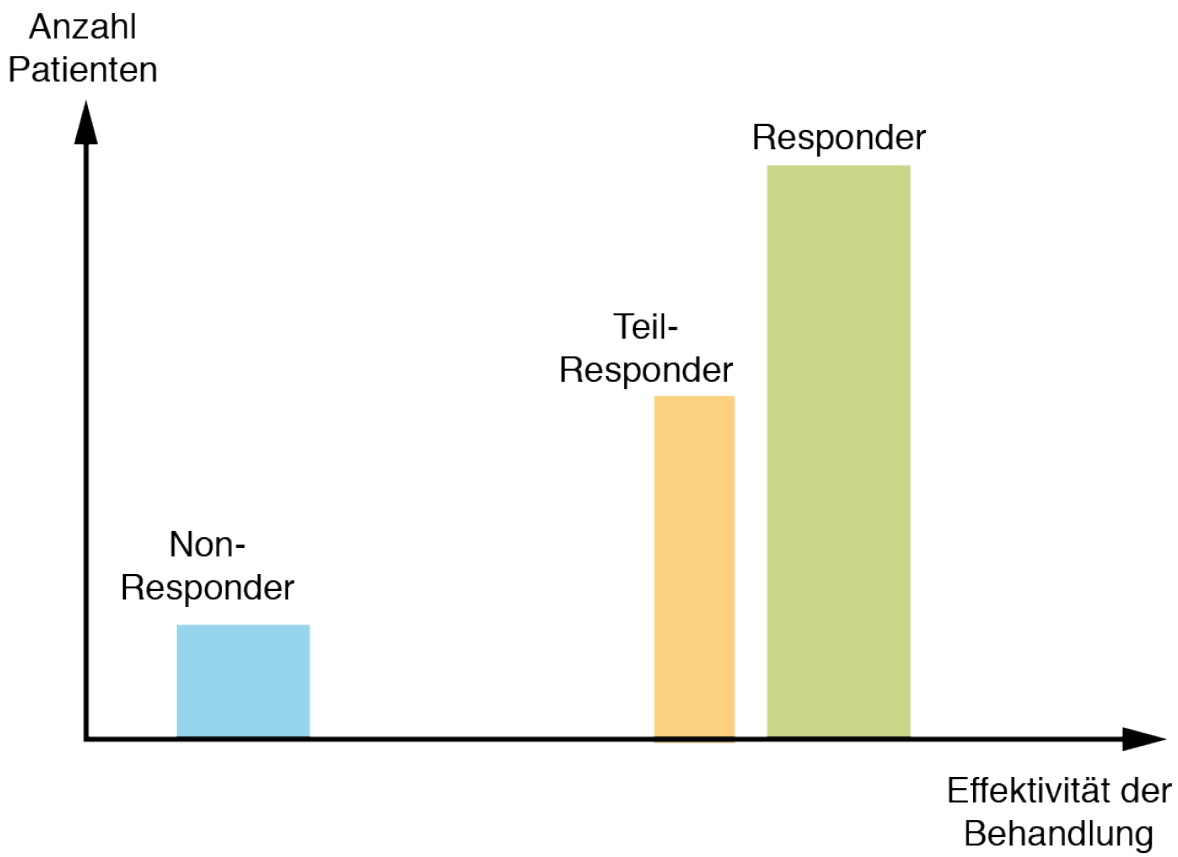
Pressekonferenz Therapiesicherheit Tamoxifen

Prof. Dr. Theodor Dingermann
Institut für Pharmazeutische Biologie
Dingermann@em.uni-frankfurt.de

Das aktuelle Paradigma der evidenzbasierten Medizin lautet: „prospektiv und doppelblind“



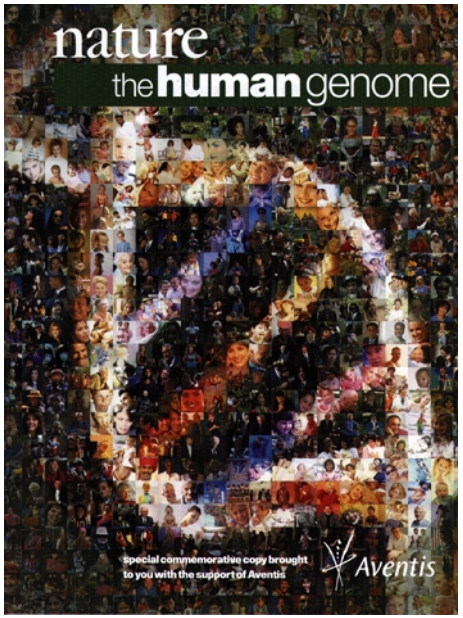
Ein neues Paradigma könnte lauten: „individuell und plausibel“



In Zeiten wissenschaftlicher Sensationen

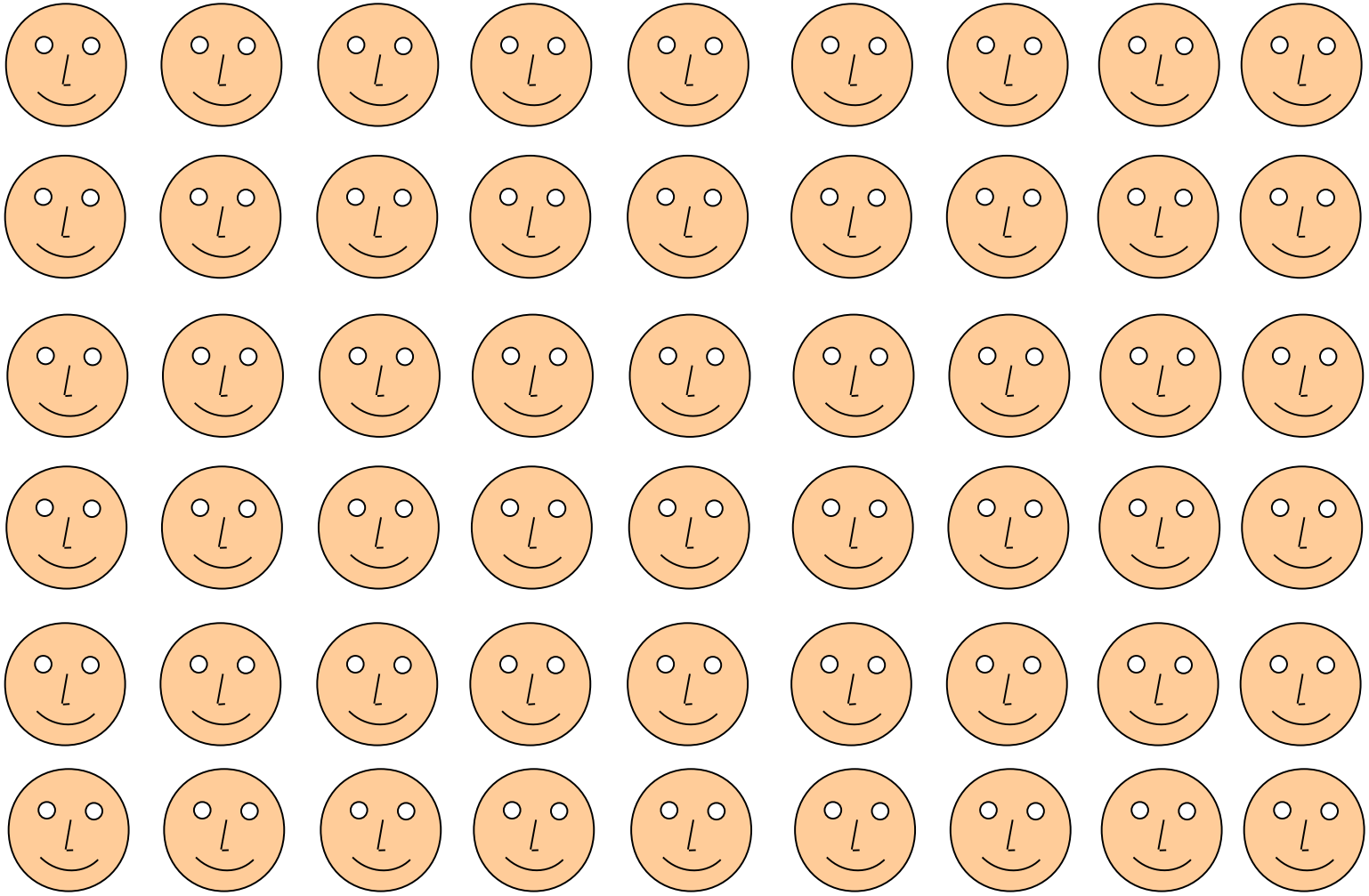
1953 entdeckten James Watson und Francis Crick die DNA-Doppelhelix als das generelle Prinzip der Kodierung biologischer Information

50 Jahre

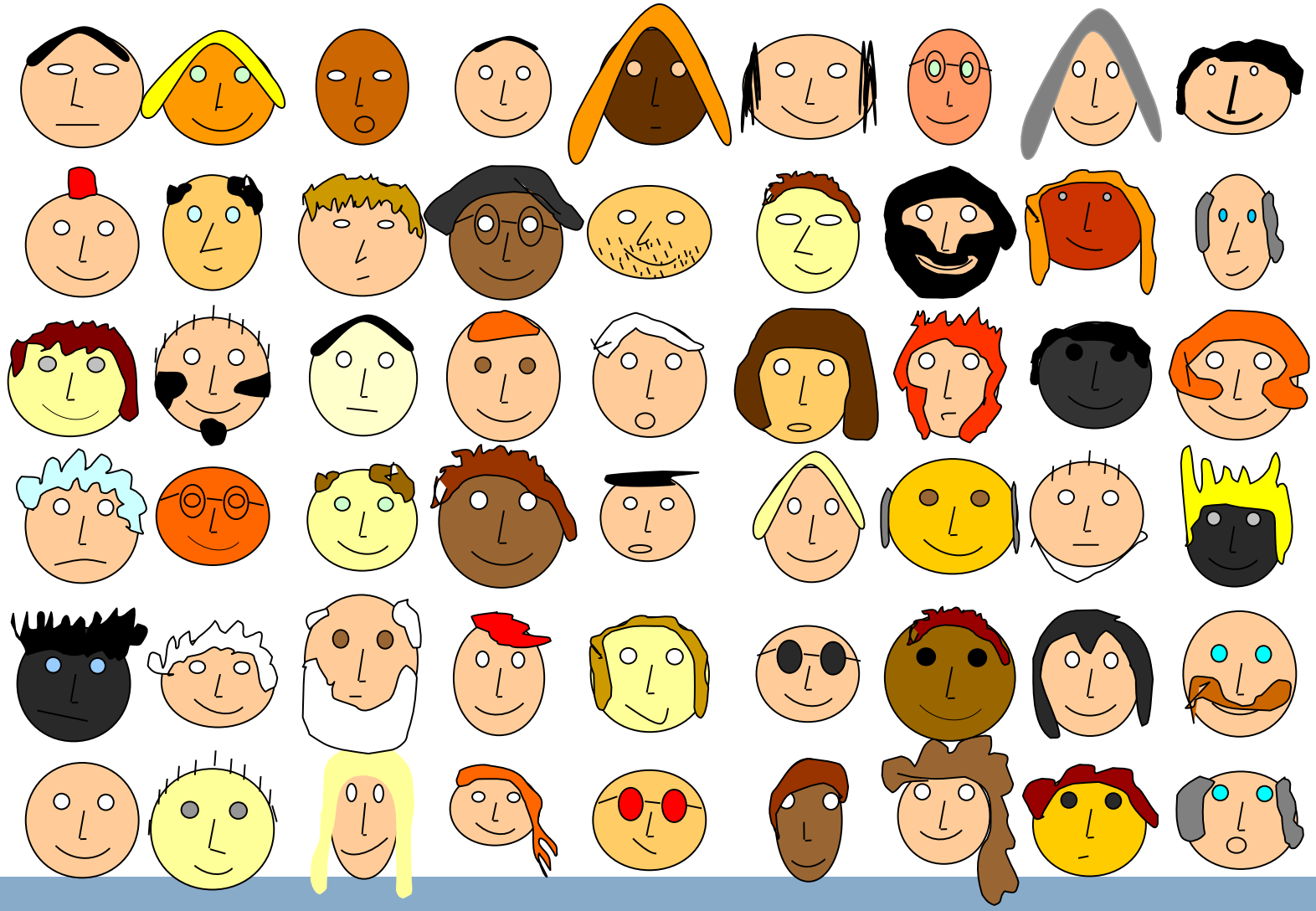


Im Jahre 2001/2003 wurde Entschlüsselung des kompletten humanen Genoms publizierte

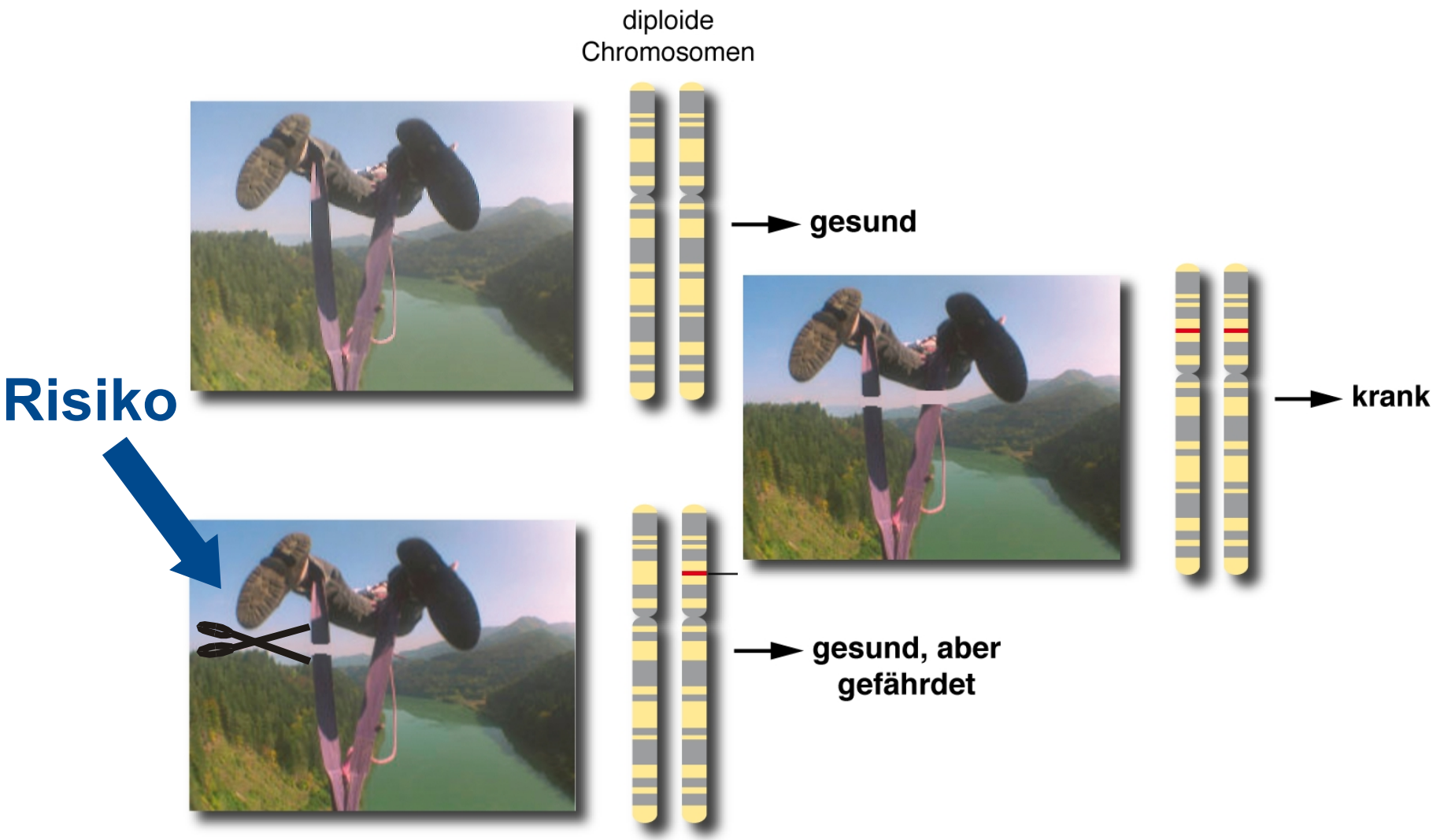
Gibt es nur ein humanes Genom?



Natürlich nicht! Es gibt ganz aktuell 7 Milliarden humane Genome!



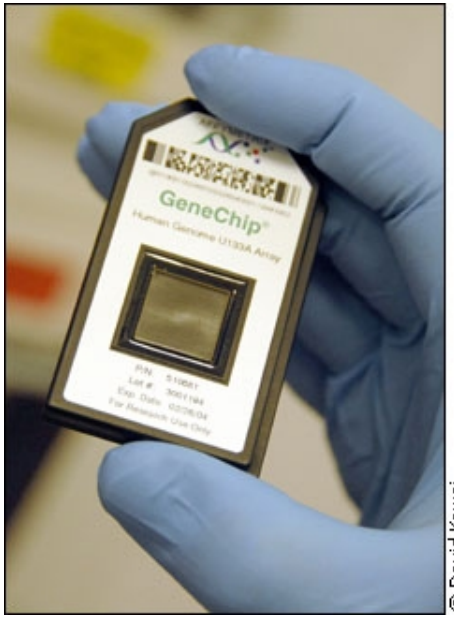
Alle Information ist doppelt vorhanden, weil das sehr viel sicherer ist!



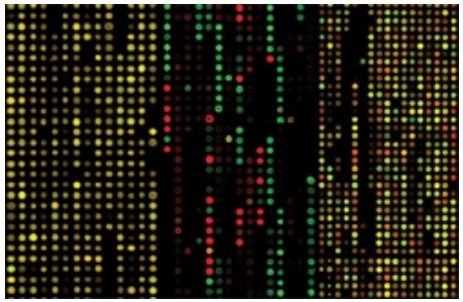
Wir kennen nicht nur alle Buchstaben. Wir kennen auch die wichtigsten Variationen.

GOETHE UNIVERSITÄT FRANKFURT AM MAIN

Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs)



© David Kawai



…TGGCTAGACTAGACATT… C

…TGGCTAGACTAGACATT… C

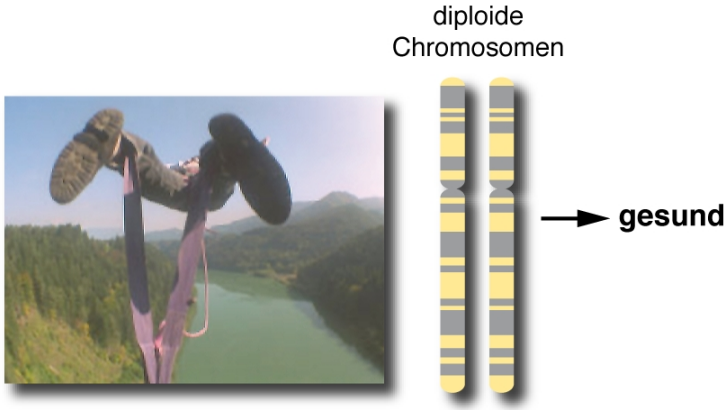
…TGGCTAGACTAGACATT… C

…TGGCTAGATTAGACATT… T

…TGGCTAGATTAGACATT… T

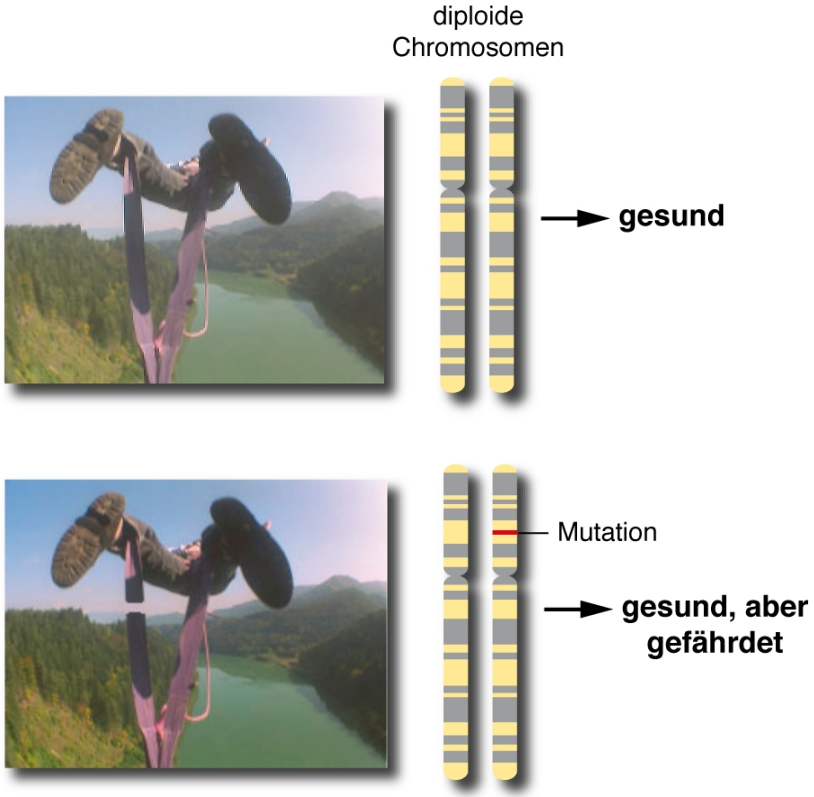
…TGGCTAGATTAGACATT… T

SNPs und Krankheiten



gesund

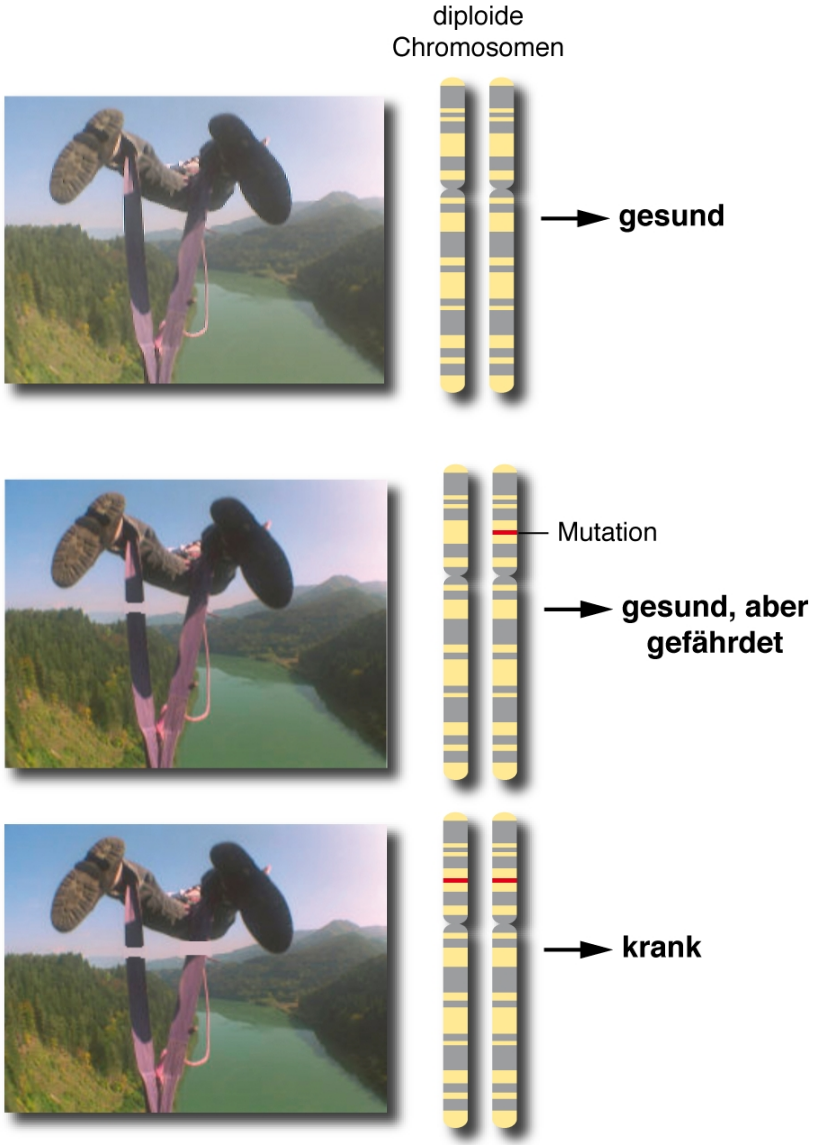
SNPs und Krankheiten



gesund

gefährdet

SNPs und Krankheiten

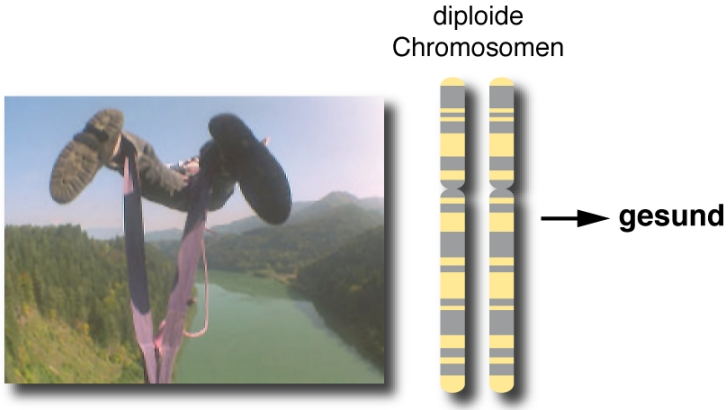


gesund

gefährdet

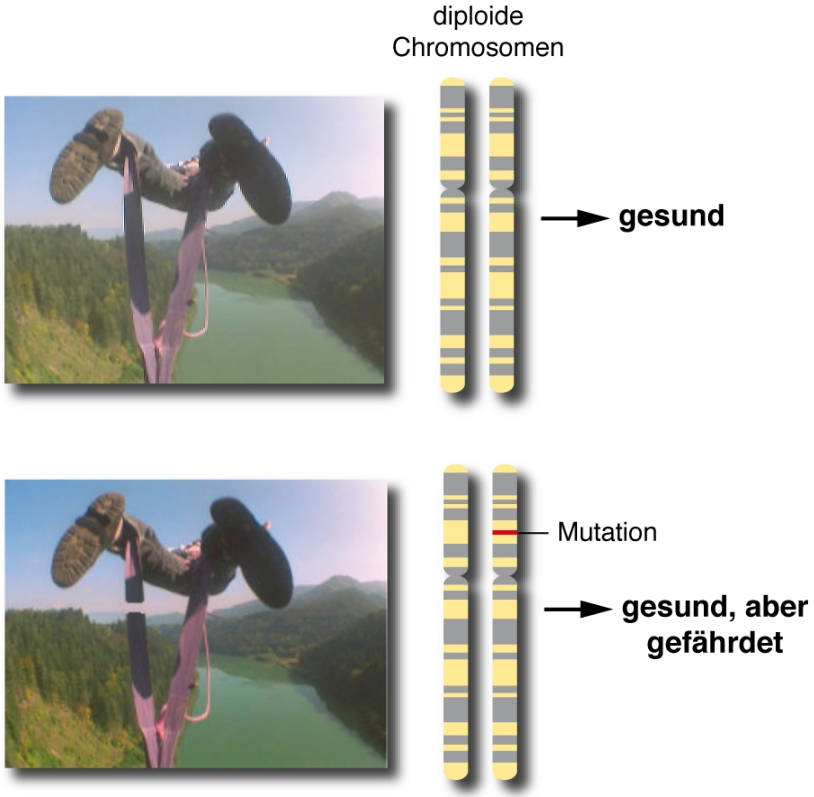
krank

SNPs und Krankheiten



wirksam

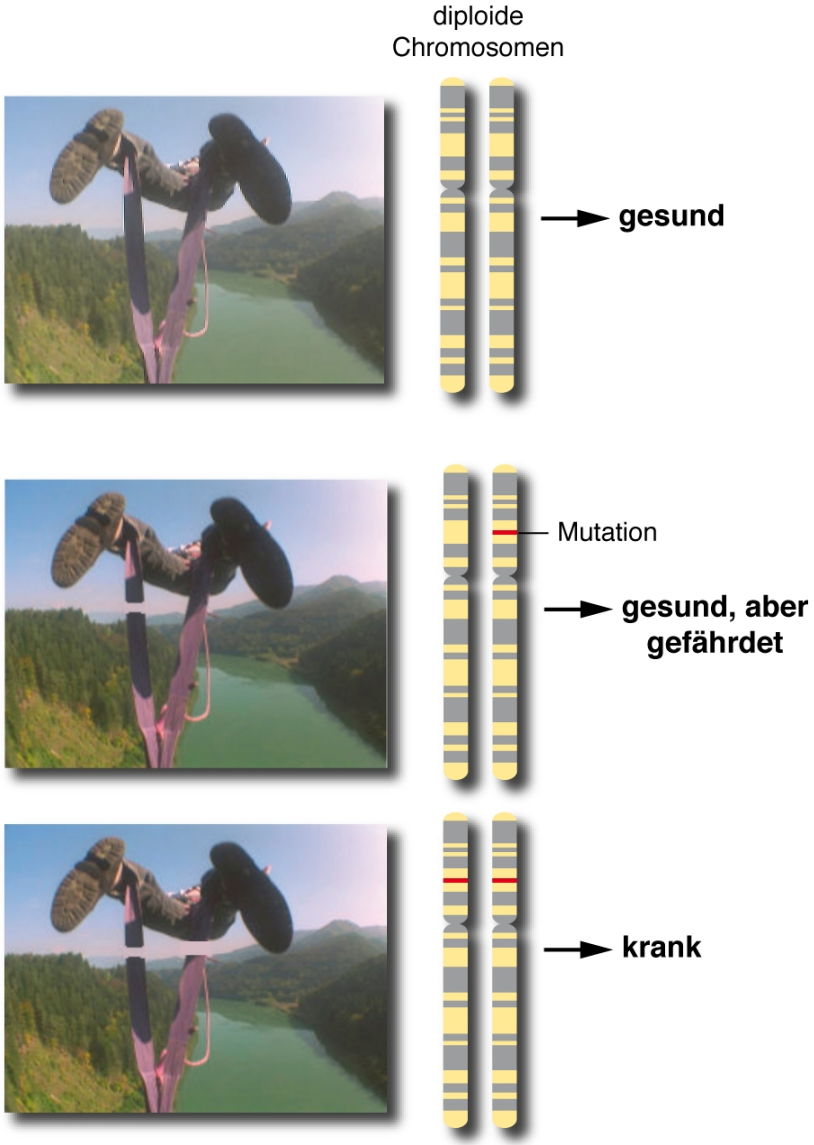
SNPs und Krankheiten



wirksam

partiell wirksam

SNPs und Krankheiten

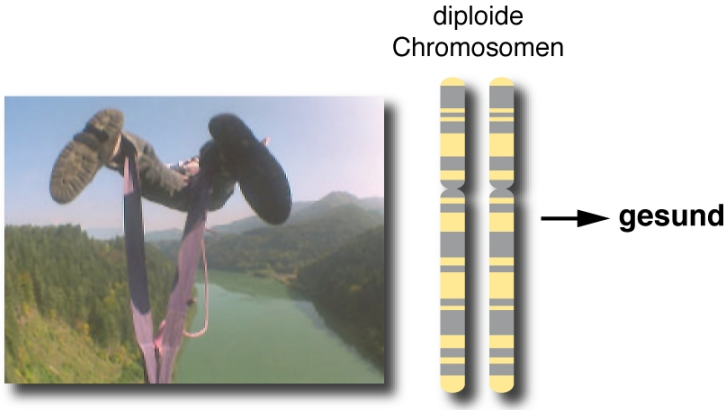


wirksam

partiell wirksam

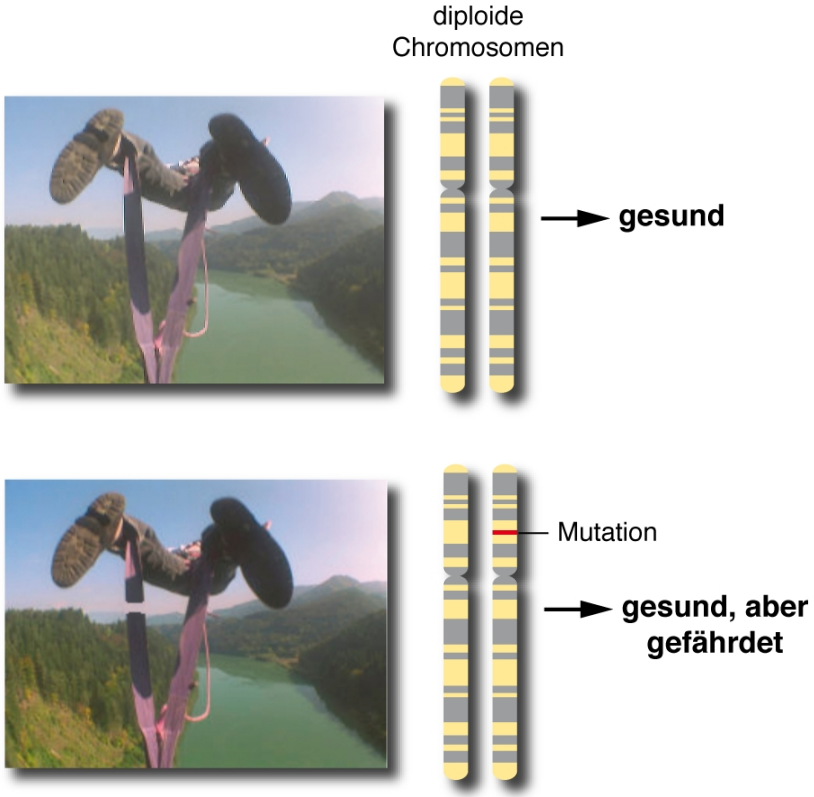
unwirksam

SNPs und Arzneimittelverträglichkeit



verträglich

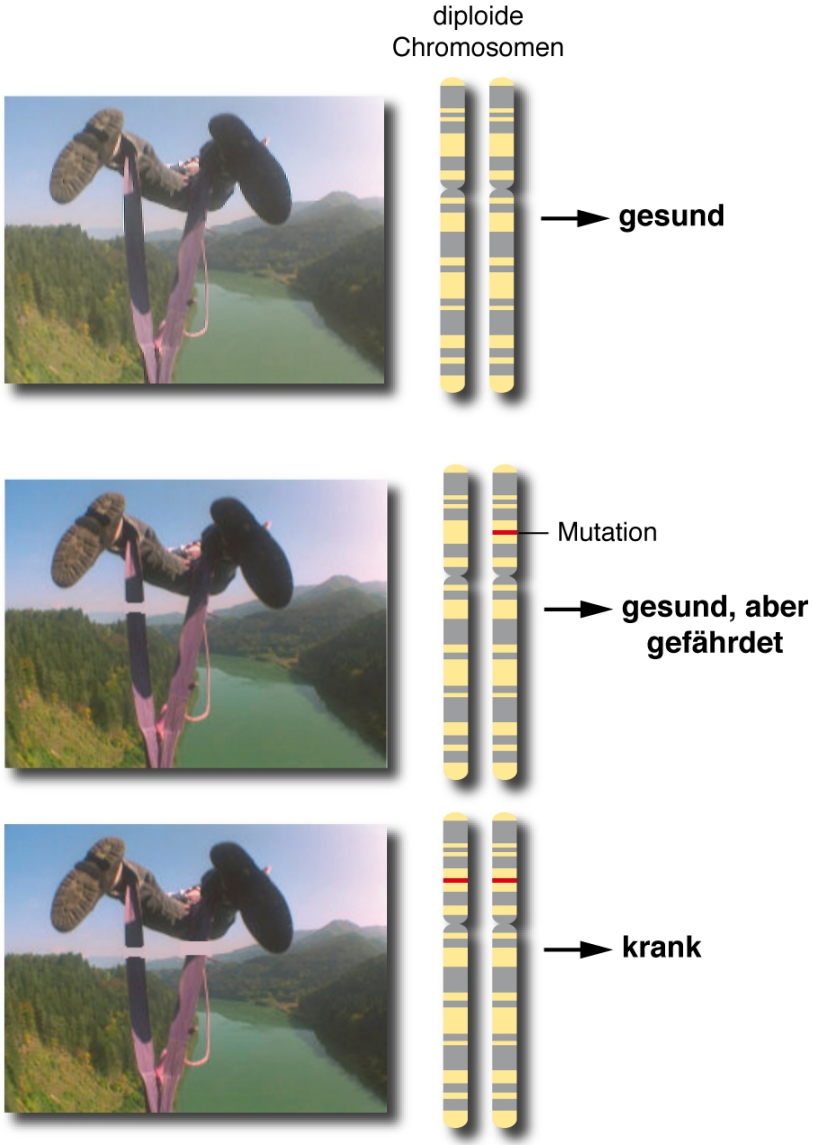
SNPs und Arzneimittelverträglichkeit



verträglich

problematisch

SNPs und Arzneimittelverträglichkeit



verträglich

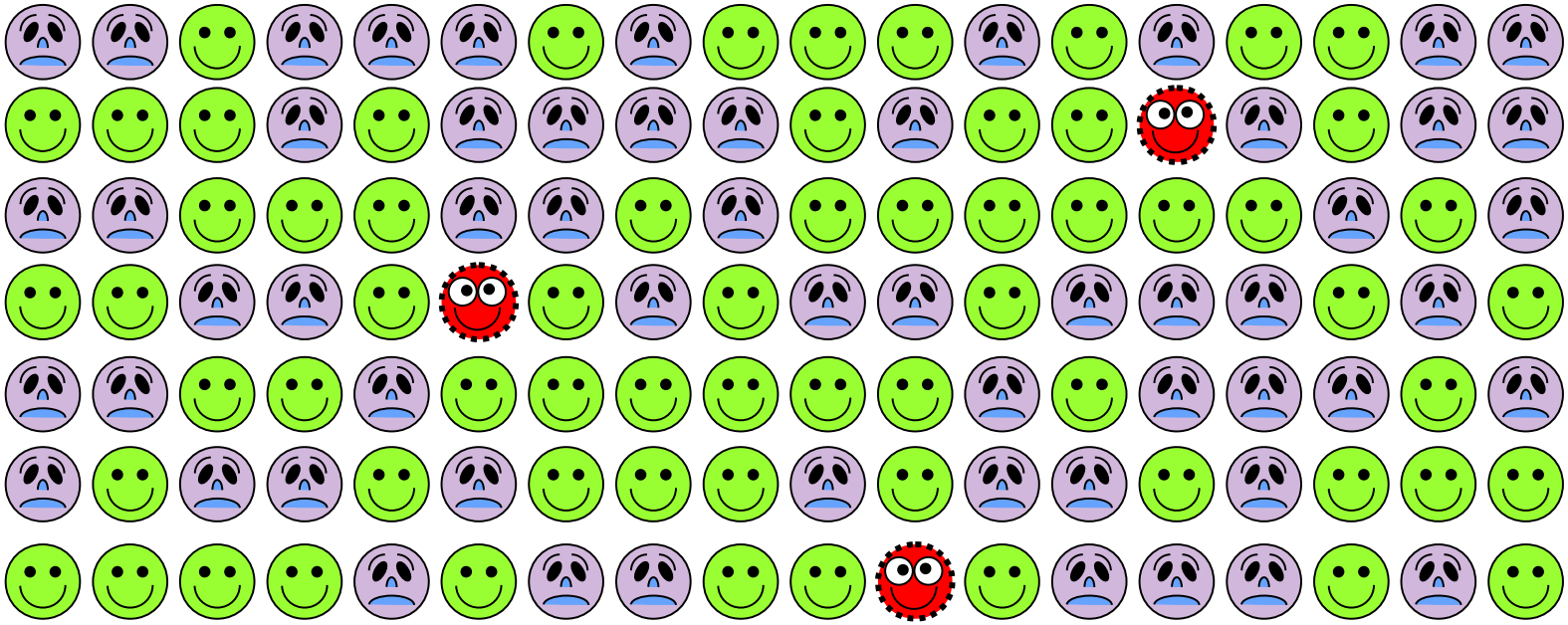
problematisch

unverträglich

Stratifizierte Pharmakotherapie = Effizienz & Effektivität

GOETHE UNIVERSITÄT FRANKFURT AM MAIN

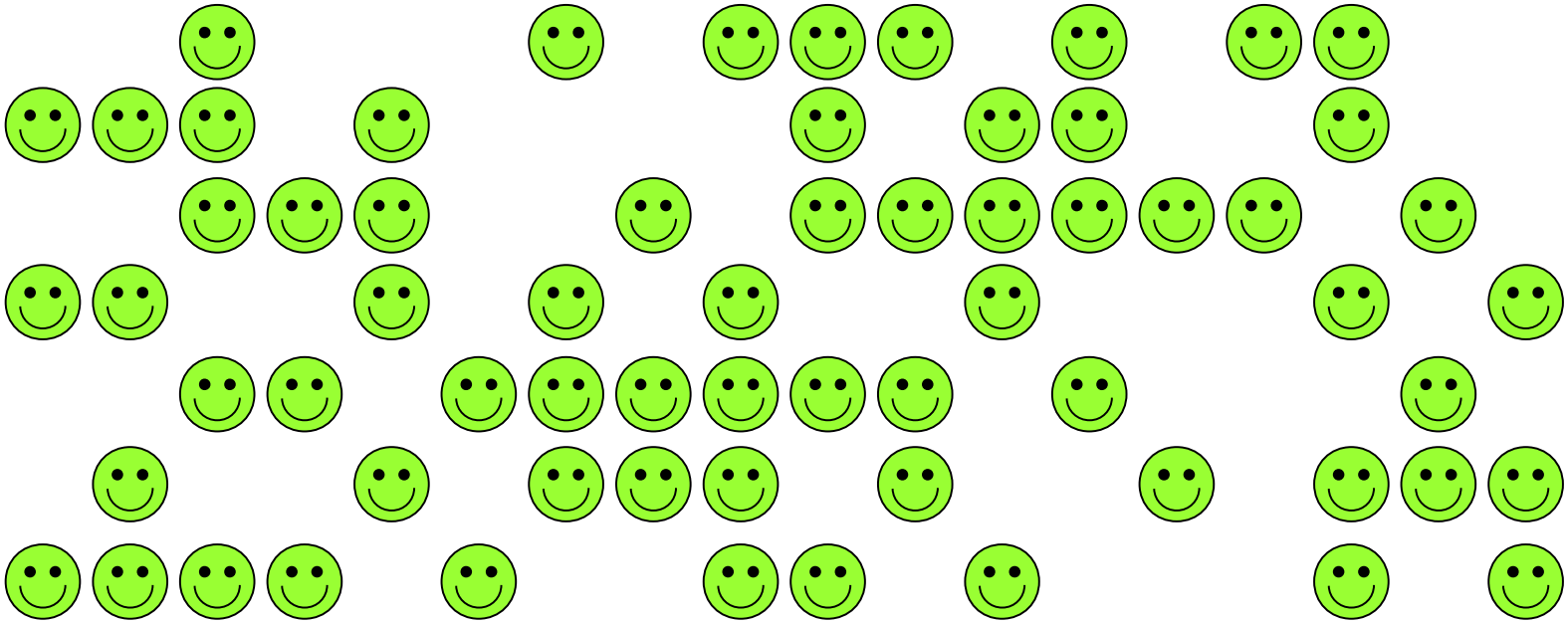
Nicht „Krankheiten“ …



Molekulare Diagnostik wird die Ratio für eine stratifizierte Therapie bilden und wird den medizinischen Fortschritt skalierbar machen.

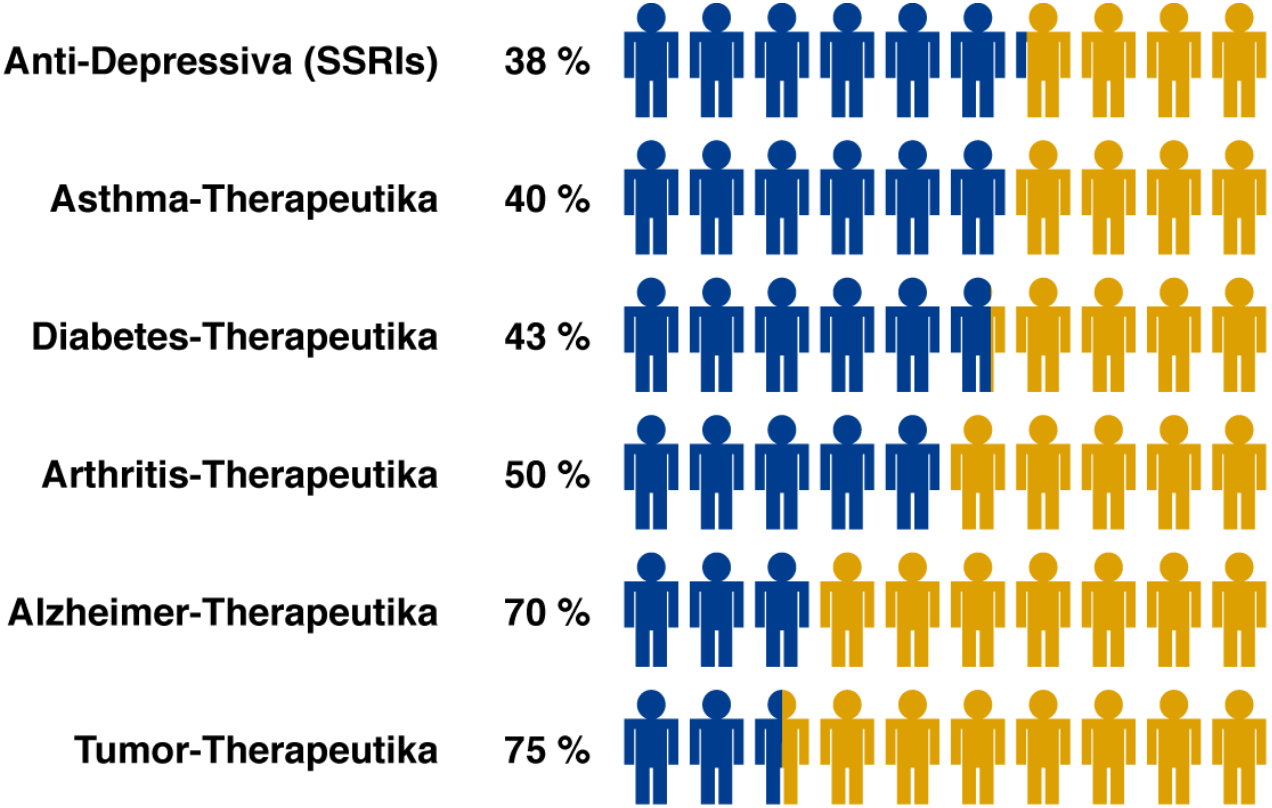
Stratifizierte Pharmakotherapie = Effizienz & Effektivität

… sondern „kranke Menschen“ behandeln



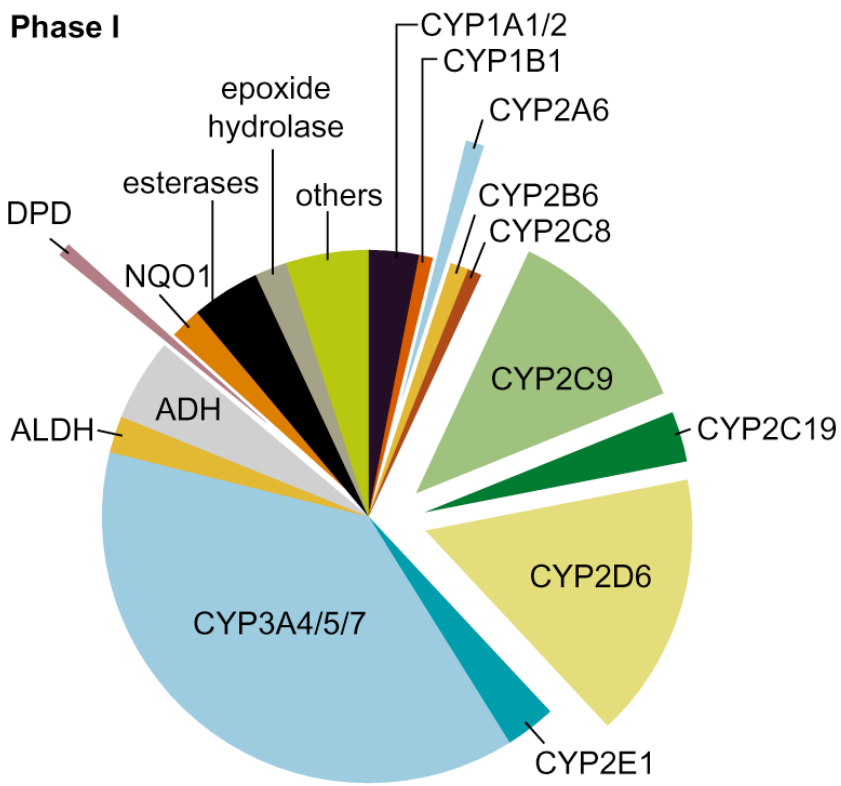
Molekulare Diagnostik wird die Ratio für eine stratifizierte Therapie bilden und wird den medizinischen Fortschritt skalierbar machen.

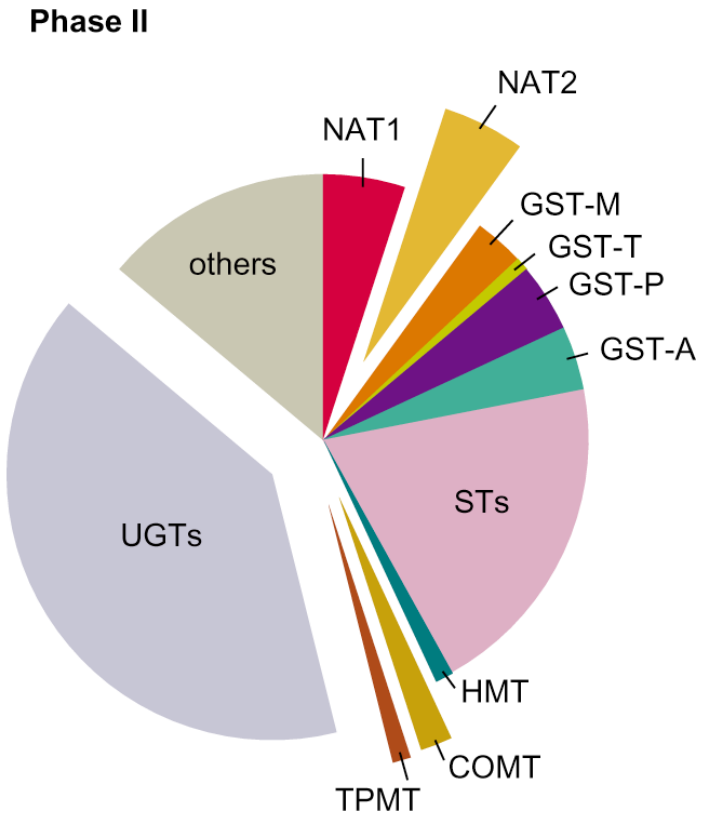
Responder vs. Non-Responder



Anteil der Patienten, die im Mittel nicht von einer bestimmten Arzneimittelklasse profitieren.
Quelle: Brian B. Spear, Margo Heath-Chiozzi, Jeffrey Huff; Clinical Trends in Molecular Medicine 7 (2001), 201-204.

Arzneimittel werden metabolisiert





Klinisch relevante Substrate für CYP2D6

GOETHE UNIVERSITÄT FRANKFURT AM MAIN

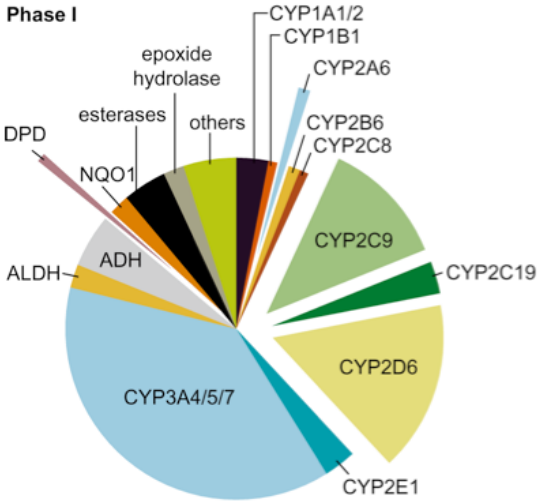
Antiarrhythmika
Amiodaron
Encainid
Flecainid
Mexilitin
N-Propylamalin
Spartein

Antidepressiva
Imipramin
Desipramin
Amitriptylin
Nortriptylin
Clomipramin
Paroxetin

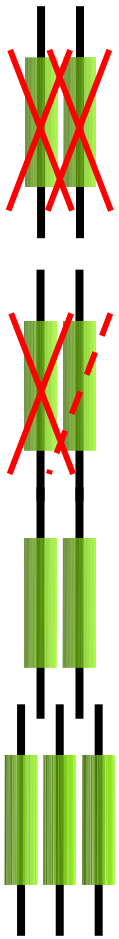
Beta-Blocker
Propranolol
Timolol
Bufuralol
Metoprolol
Carvedilol
Propafenon

Neuroleptika
Perphenazin
Thioridazin
Haloperidol
Risperidon

Andere
Codein
Debrisoquin
Amphetamine (Ecstasy!)
Indoramin
Phenformin

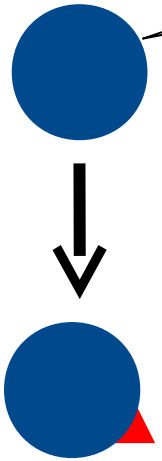


Verträglichkeit vs. Unverträglichkeit



CYP-Phänotyp	Definition	Mögl. Konsequenz bei Verabreichung einer aktiven Substanz	Mögl. Konsequenz bei Verabreichung eines Prodrugs
Langsame Metabolisierer (PM)	Keine Enzym-aktivität: Zwei inaktive Allele	Mehr Nebenwirkungen bei der normalen Dosis, da reduzierter Metabolismus und erhöhte Plasmakon-zentration	Kein Ansprechen auf die Therapie, da weniger aktiver Metabolit als erwartet
Intermediäre Metabolisierer (IM)	Verminderte Enzymaktivität: Nur ein inaktives Allel oder zwei mutierte Allele	Ähnliche, aber abgeschwächte Konsequenzen wie bei PM	Ähnliche, aber abgeschwächte Konsequenzen wie bei PM
Extensive Metabolisierer (EM)	Normale Enzym-aktivität: Zwei Wildtyp-Allele	Erwartetes Ansprechen auf die Standarddosis	Erwartetes Ansprechen auf die Standarddosis
Ultraschnelle Metabolisierer (UM)	Sehr hohe Enzymaktivität: Amplifizierte aktive Allele	Kein Ansprechen auf die Therapie! Wegen zu schnelle Metabolisierung lassen sich therapeutische Plasmakonzentrationen mit der Standarddosis nicht erreichen.	Mehr Nebenwirkungen bei der normalen Dosis, da erhöhte Plasmakon-zentration des aktiven Metaboliten

CYP2D6: Tamoxifen



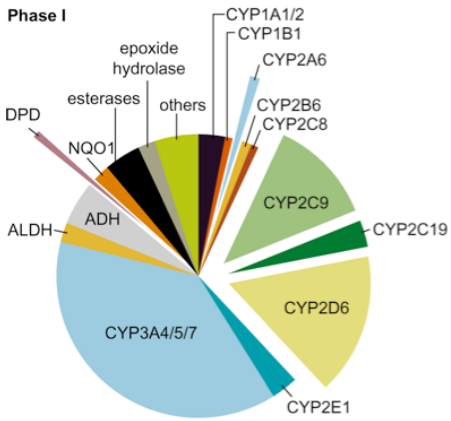
Tamoxifen ist nur eine Vorstufe

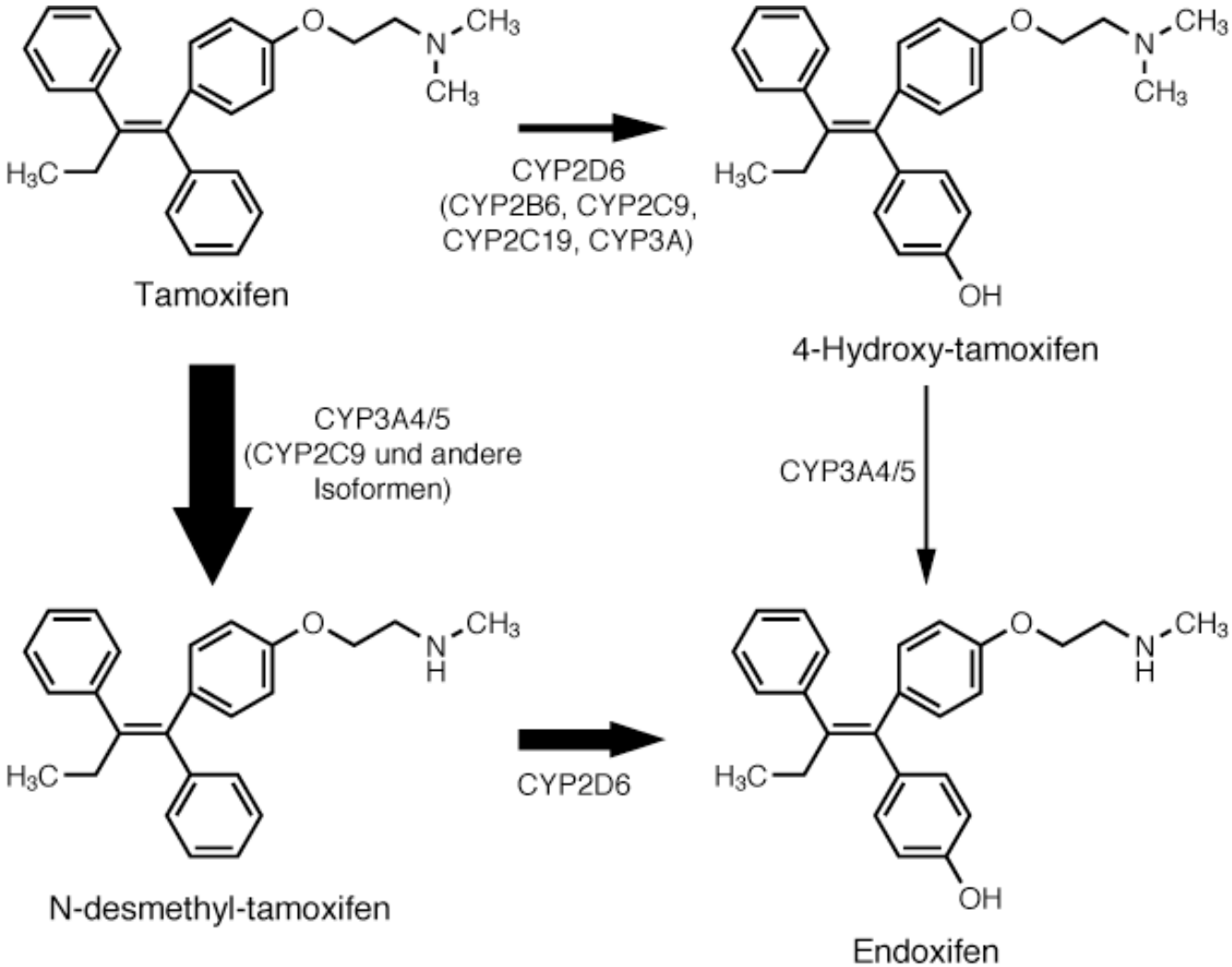
Das Enzym CYP2D6 katalysiert diese Umwandlung

der Wirkstoff heißt Endoxifen

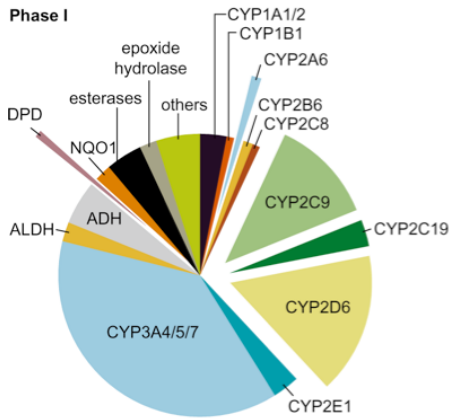
Patientinnen, die das Enzym CYP2D6 nicht in einer funktionsfähigen Form besitzen, werden praktisch nicht behandelt, obwohl sie jeden Tag ein Medikament einnehmen!

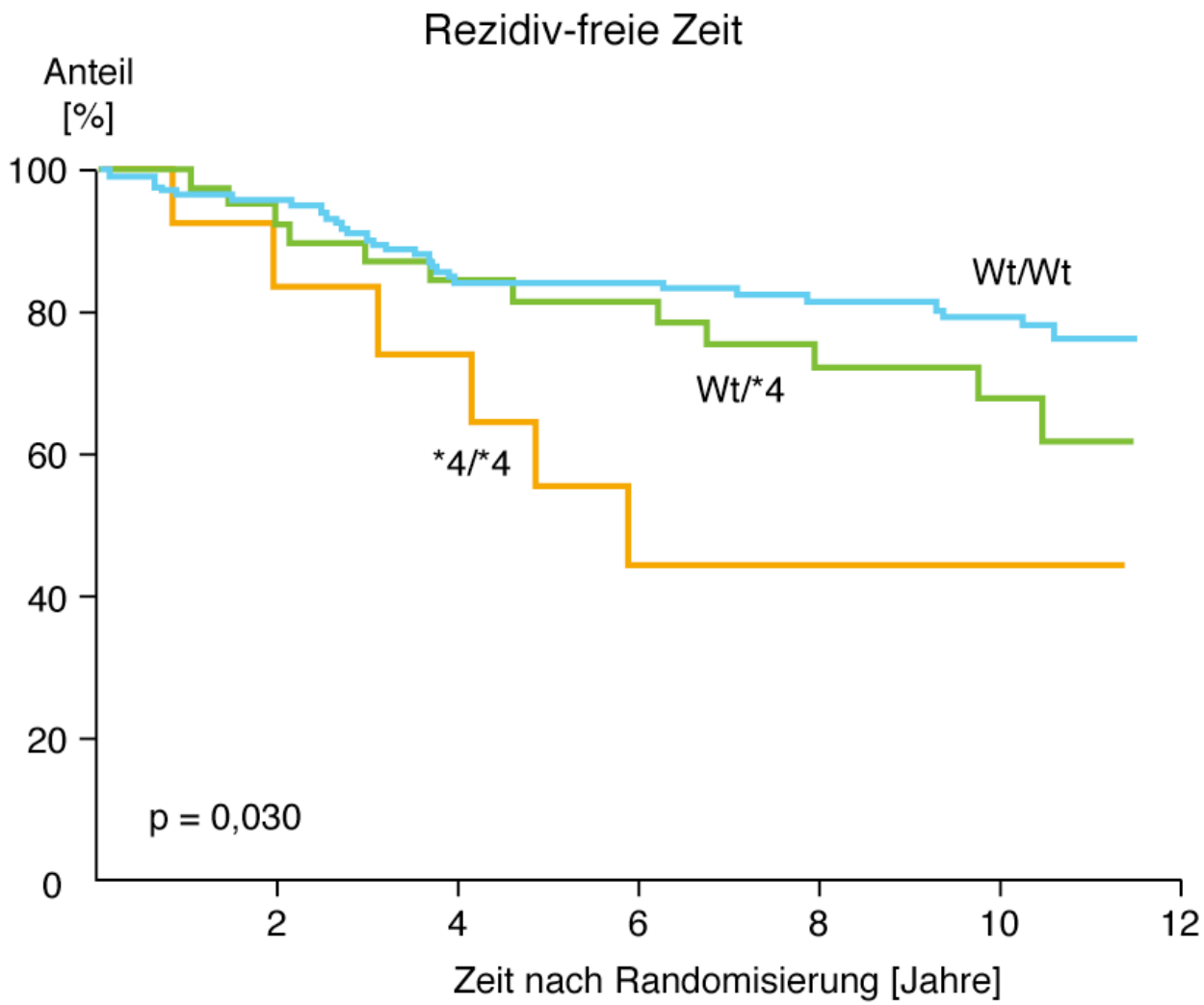
Problemwirkstoff Tamoxifen



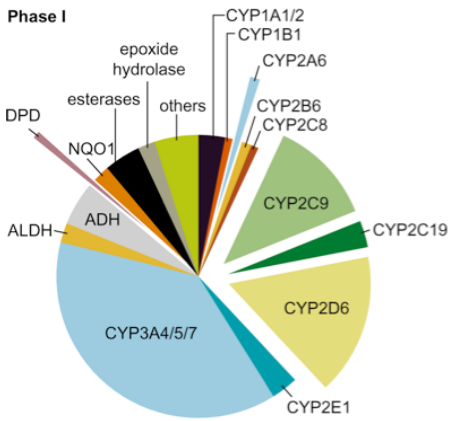


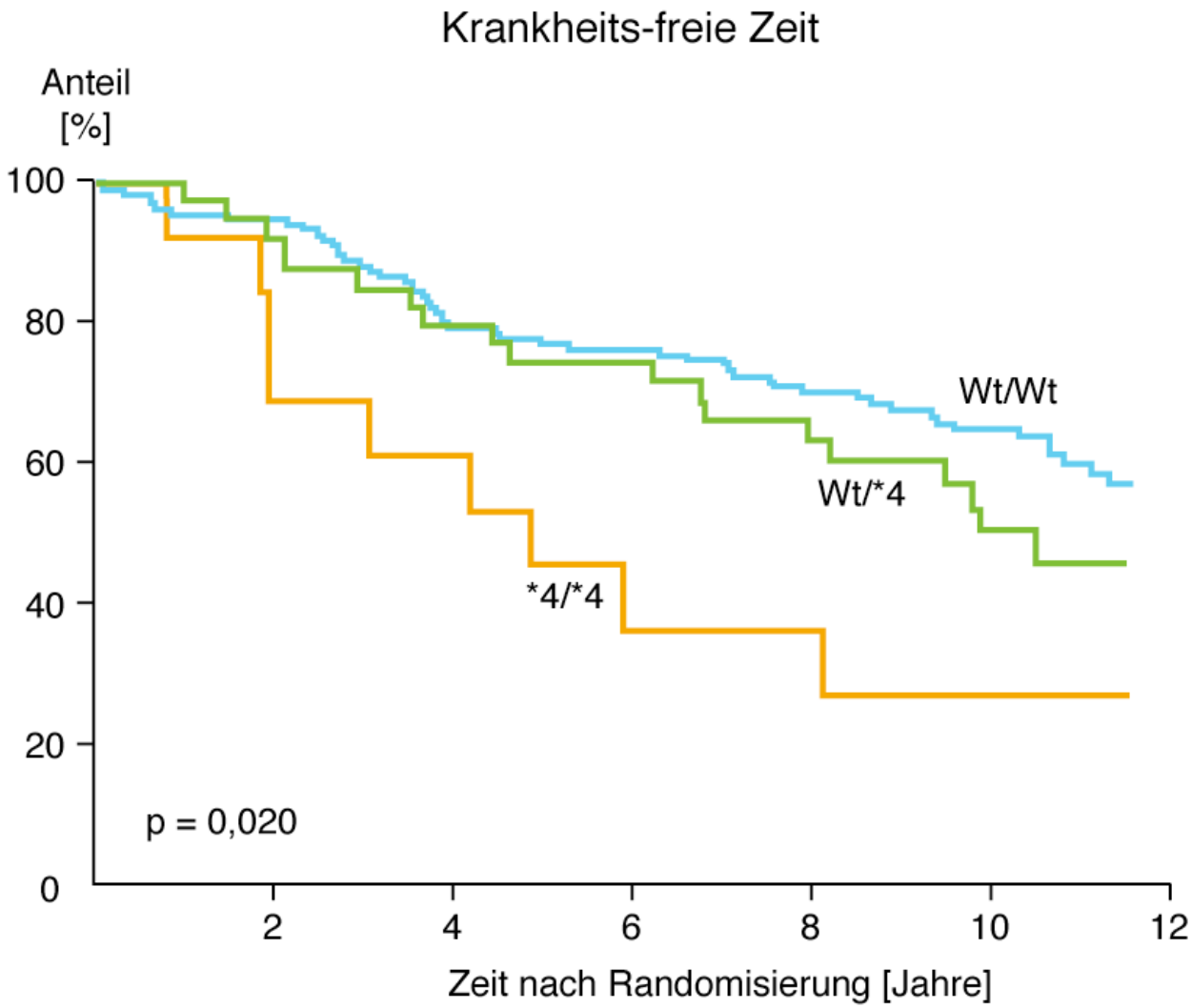
Problemwirkstoff Tamoxifen





Problemwirkstoff Tamoxifen





Das Problem ist nicht neu:

GOETHE UNIVERSITÄT FRANKFURT AM MAIN

Z.B. Inhibitoren für CYP2D6 (Tamoxifen-Relevanz)

Starke CYP2D6 Inhibitoren	Moderate CYP2D6 Inhibitoren
Fluoxetin (Fluctin®)	Duloxetin (Cymbalta®)
Paroxetin (Seroxat®)	Diphenhydramin (Betadorm®)
Chinidin (Cordichin®)	Thioridazin (Melleril®)
Bupropion (Elontril®, Zyban®)	Amiodaron (Cordarex®)
	Cimetidin (Cimetidin-CT®)
	Sertralin (Zoloft®)

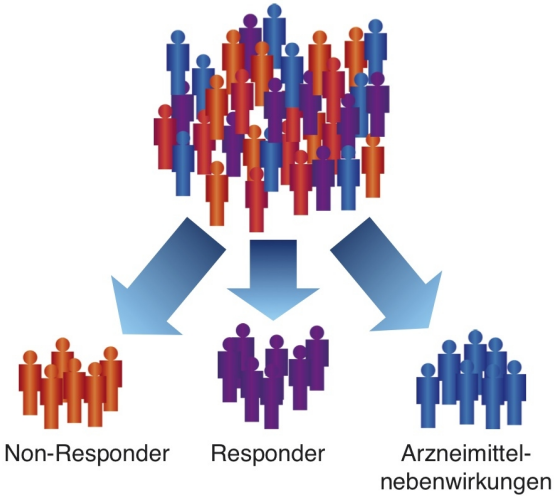
SSRIs und SNRIs die CYP2D6 nicht inhibieren
Venlafaxin (Trevilor®)
Citalopram (Cipramil®)
Escitalopram (Cipralex®)

Die Möglichkeiten einer stratifizierten Pharmakotherapie

GOETHE UNIVERSITÄT FRANKFURT AM MAIN

Die Fortschritte bei der stratifizierten Pharmazie basieren auf der Kenntnis, wie der Genotyp eines Patienten (*genetic makeup*) seinen oder ihren Phänotyp beeinflussen (*observable traits or characteristics*).

1. Durch Anwendung der Prinzipien einer stratifizierten Pharmakotherapie werden Ärzte und Apotheker in die Lage versetzt, jenseits vor "*one-size-fits-all*" zu therapieren.



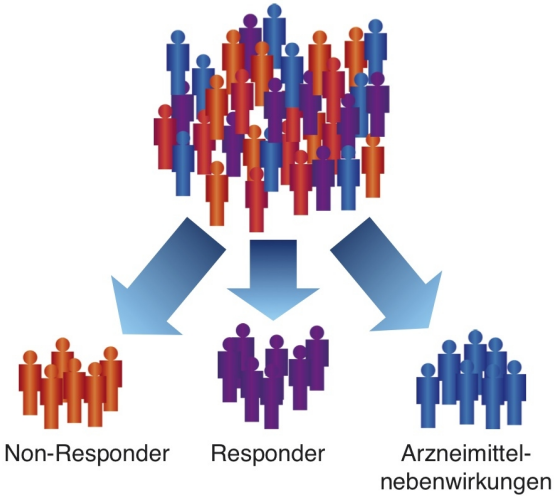
Die Möglichkeiten einer stratifizierten Pharmakotherapie

GOETHE UNIVERSITÄT FRANKFURT AM MAIN

Die Fortschritte bei der stratifizierten Pharmazie basieren auf der Kenntnis, wie der Genotyp eines Patienten (*genetic makeup*) seinen oder ihren Phänotyp beeinflussen (*observable traits or characteristics*).

2. Es lassen sich Subklassen von Patienten definieren:

- solche, die von einer Therapie profitieren,
- solche, bei denen die Therapie nicht anspricht
- und solche, die teils schwere bis lebensbedrohliche Nebenwirkungen erfahren.



Beispiele für Genotyp-Information in der Arzneimittel-Information (**FDA**)

GOETHE UNIVERSITÄT FRANKFURT AM MAIN

Wirkstoff	Biomarker	Klinische Konsequenzen
Antidepressiva, Anxiolytika, Antipsychotika		
Aripiprazol	CYP2D6	Erhöhte Wirkstoffspiegel bei PMs; Dosis ⬇
Atomoxetin	CYP2D6	Erhöhte Wirkstoffspiegel bei PMs; Dosis ⬇!
Clozapin	CYP2D6	Erhöhte Wirkstoffspiegel bei PMs; Dosis ⬇?
Diazepam	CYP2C19	PMs: zu starke Sedierung; Dosis ⬇
Doxepin	CYP2D6	Erhöhte Wirkstoffspiegel bei PMs; Dosis ⬇
Fluoxetin	CYP2D6	Erhöhte Wirkstoffspiegel bei PMs; Dosis ⬇?
Protriptylin	CYP2D6	Erhöhte Wirkstoffspiegel bei PMs; Dosis ⬇
Risperidon	CYP2D6	Erhöhte Wirkstoffspiegel bei PMs; Dosis ⬇?
Thioridazin	CYP2D6	Erhöhte Wirkstoffspiegel bei PMs; Risiko für QT-Zeit-Verlängerung; Thioridazin ist kontraindiziert bei CYP2D6 PMs
Venlafaxin	CYP2D6	Erhöhte Wirkstoffspiegel bei PMs; Dosis ⬇!

Beispiele für Genotyp-Information in Arzneimittel-Information (**FDA**)

GOETHE UNIVERSITÄT FRANKFURT AM MAIN

Wirkstoff	Biomarker	Klinische Konsequenzen
Analgetika		
Celecoxib	CYP2C9	Erhöhte Wirkstoffspiegel bei PM; Dosis ⬇ bei *3/*3-Allelträgern !
Codein	CYP2D6	Zu geringe Rate der Bildung von Morphin bei PMs —> keine ausreichende Schmerzversorgung.
Tramadol	CYP2D6	Zu geringe Rate der Bildung von O-Desmethyltramadol bei PMs —> keine ausreichende Schmerzversorgung.

Beispiele für Genotyp-Information in Arzneimittel-Information (**FDA**)

GOETHE UNIVERSITÄT FRANKFURT AM MAIN

Wirkstoff	Biomarker	Klinische Konsequenzen
Kardiaka		
Carvedilol	CYP2D6	Erhöhte Spiegel von R-Carvedilol bei PMs; Gefahr kardiovaskulärer ADRs; Dosis ⬇
Clopidogrel	CYP2C19	Verminderte Bildung des aktiven Metaboliten; Gefahr von *non-response* (z.B. auch bei Stent-Thrombosen)
Metoprolol	CYP2D6	Erhöhte Wirkstoffspiegel bei PMs; Dosis ⬇?
Propafenon	CYP2D6	Erhöhte Wirkstoffspiegel bei PMs; Dosis ⬇?
Propranolol	CYP2D6	Erhöhte Wirkstoffspiegel bei PMs; Dosis ⬇?
Warfarin	CYP2C9	Verringerte Warfarin-*Clearence* bei PMs und IMs; erhöhtes Blutungsrisiko; Dosis ⬇

Beispiele für Genotyp-Information in Arzneimittel-Information (**FDA**)

GOETHE UNIVERSITÄT FRANKFURT AM MAIN

Wirkstoff	Biomarker	Klinische Konsequenzen
PPIs		
Omeprazol	CYP2C19	Zu niedrige Wirksamkeit bei EMs; Dosis ⬆
Rabeprazol	CYP2C19	Zu niedrige Wirksamkeit bei EMs; Dosis ⬆

Beispiele für Genotyp-Information in Arzneimittel-Information (**FDA**)

GOETHE UNIVERSITÄT FRANKFURT AM MAIN

Wirkstoff	Biomarker	Klinische Konsequenzen
Verschiedene Wirkstoffe		
Cevimelin	CYP2D6	Zu hohe Wirkspiegel bei PMs; Mit Vorsicht einsetzen bei PMs
Nelfinavir	CYP2C19	Hohe Wirkspiegel bei PMs —> eventuell bessere Wirksamkeit!
Tetrabenazin	CYP2D6	Zu hohe Spiegel des aktiven Metaboliten bei PMs; Mit Vorsicht einsetzen bei PMs. Patienten, die Tetrabenazin in Konzentrationen > 50 mg/Tag benötigen, sollten genotypisiert werden. Die maximale Dosis für PMs ist 50 mg/Tag (maximal 25 mg pro Einzeldosis). Die maximale Dosis für EMs ist 100 mg/Tag (maximal 37,5 mg pro Einzeldosis).
Tolterodin	CYP2D6	Erhöhte Wirkstoffspiegel bei PMs; Dosis ⬇?

Das Problem ist kein „Nischen-Problem“

GOETHE UNIVERSITÄT FRANKFURT AM MAIN

Beispiele für den potentiellen Patienten T.D.

ABCB1	ABCB1 c.3435T/T
COMT	COMT*1/*1
CYP1A2	CYP1A2 c.-9-154C>A im homozygoten Status
CYP2A6	CYP2A6*1/*1
CYP2B6	CYP2B6*1/*6
CYP2C19	CYP2C19*2/*17
CYP2D6	CYP2D6*2A/*4
CYP3A4	CYP3A4*1A/*1A
CYP3A5	CYP3A5*3/*3
NAT2	NAT2*4/*5D
SLC19A1	SLC19A1 c.80A/G (Reduced Folate Carrier 1)
SOD2	SOD2 c.47T/T (reduzierte Aktivität der Superoxid-Dismutase 2)
UGT1A1	UGT1A1*1/*1
VKORC1	VKORC1*3/*3