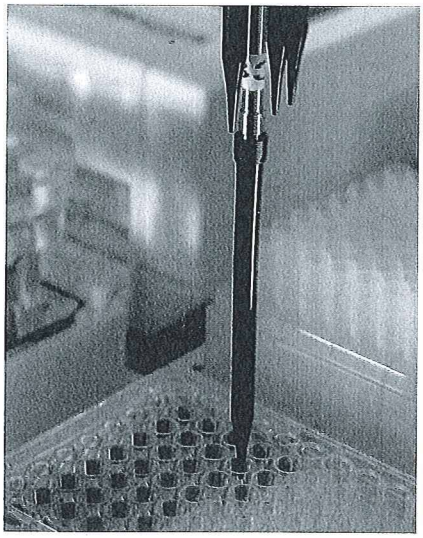
BLICKPUNKT MEDIZIN
Fortschritte der Neurologie · Psychiatrie



DNA-Test erleichtert die Wahl und Einstellung von Antidepressiva

Viele der gängigen Antidepressiva werden von den Cytochrom-P450-Enzymen CYP2C19 und CYP2D6 verstoffwechselt, deren Aktivität von Mensch zu Mensch stark variiert. Dies führt zu einer individuell unterschiedlichen Pharmakokinetik bei jedem Patienten, die bisher für den Arzt nicht vorhersehbar war. In der Praxis kommt es daher anfänglich immer wieder zu Über- bzw. Unterdosierungen bis hin zur völligen Wirkungslosigkeit des gewählten Antidepressivums. Mit dem jetzt verfügbaren DNA-Test von STADA Diagnostik lässt sich der Metabolisierungstyp eines Patienten feststellen, um eine optimierte Behandlung bereits von Therapiebeginn an zu ermöglichen.

Es gibt eine Fülle von Antidepressiva. Doch welches Präparat ist für welchen Patienten geeignet? Auch wenn der Arzt sich am Wirkprofil orientiert, häufig auftretende Nebenwirkungen, bestehende Begleitmedikation und Komorbidität beachtet – hat er keine Gewissheit, dass dieses Präparat beim Patienten wie gewünscht wirkt. Und ob es das richtige Präparat ist, kann auch erst nach 2–3 Wochen beurteilt werden. In diesem Zeitraum sind viele Nebenwirkungen bereits voll ausgeprägt, aber die Wirkung baut sich erst auf – oder eben auch nicht, wenn es das falsche Antidepressivum und / oder die falsche Dosis ist.

Diese Zeit der Therapiefindung kann für Patienten mit mittelschweren bis schweren Depressionen ausgesprochen kritisch sein. Der Betroffene hat meist bereits eine längere Leidenszeit hinter sich, bevor er sich in ärztliche Behandlung begibt – mit dem dringenden Wunsch nach schneller Hilfe. Doch um diese tatsächlich bei jedem Patienten leisten zu können, fehlte dem Arzt bisher ein entscheidendes Puzzleteil, nämlich der Metabolisierungstyp des Patienten.

Pressegespräch im Rahmen der PerMediCon (Personalized Medicine Convention), 20. März 2014, Köln; Veranstalter: STADApharm GmbH

Welche Rolle spielt der individuelle Stoffwechsel?

Dieser ist deshalb so entscheidend, weil Antidepressiva in der Leber von Enzymen abgebaut werden, deren Aktivität von Mensch zu Mensch unterschiedlich ist. Für die meisten gängigen Antidepressiva sind dies die Cytochrom-P450-Enzyme CYP2C19 und CYP2D6. Der „normale" Enzymtyp ist der Extensive Metabolizer (EM). Die Anwendungs- und Dosierungsempfehlungen für das Präparat beziehen sich auf Patienten, die in beiden Enzymen den EM-Typ aufweisen. Das trifft jedoch nur für etwa die Hälfte der Menschen zu. Die andere Hälfte hat davon abweichende Metabolisierungsmuster. Es gibt Typen mit verminderter (Intermediate Metabolizer, IM), vernachlässigbarer (Poor Metabolizer, PM) sowie übermäßiger Aktivität (Ultrarapid Metabolizer, UM). Für all diese Patienten ist es je nach Wirkstoff und vorliegenden Enzymtypen erforderlich, die Dosis zu senken oder anzuheben (Abb. 1). Auch können einzelne Medikamente gänzlich ungeeignet sein, egal in welcher Dosierung.

DNA-Test Antidepressiva

Welchen Metabolisierungstyp er vor sich hat, kann der Arzt nun mit einem Bluttest bestimmen lassen. Der Test untersucht die Gene, die für die beiden relevanten Cytochrom-P450-Enzyme codieren. Er kann entweder zu Beginn einer Antidepressivabehandlung oder auch im Verlauf durchgeführt werden, wenn der Patient bspw. starke Nebenwirkungen hat oder das Präparat nicht die erwartete Wirksamkeit zeigt.

Der Labor-Test wird vom Patienten in der Apotheke erworben. Bei der Durchführung des Tests handelt es sich um eine IGeL-Leistung des Arztes. Nach einer eingehenden Beratung gemäß dem Gendiagnostikgesetz entnimmt der Arzt eine Blutprobe und sendet diese an das Analy-

Thieme

Tab.1 Testergebnis zur Eignung von Antidepressiva.

Antidepressiva	
• Amitriptylin	• Maprotilin
• Citalopram	• Mirtazapin
• Clomipramin	• Nortriptylin
• Doxepin	• Opipramol
• Escitalopram	• Paroxetin
• Fluoxetin	• Sertralin
• Fluvoxamin	• Trimipramin
• Imipramin	• Venlafaxin

selabor von humatrix. Nach wenigen Tagen erhält der Arzt das Testergebnis mit detaillierten Empfehlungen zur Eignung bzw. erforderlichen Dosisanpassungen diverser Antidepressiva (Tab.1).

Ist der Patient z.B. in Bezug auf CYP2D6 ein PM, was bei rund 7% der Fall ist, können Amitriptylin, Clomipramin, Doxepin, Fluoxetin, Fluvoxamin, Imipramin, Maprotilin, Mirtazapin, Nortriptylin, Opipramol, Trimipramin und Venlafaxin akkumulieren. Das führt zu einer erhöhten Nebenwirkungsrate. In diesem Fall sollten die genannten Antidepressiva durch ein Alternativpräparat ersetzt oder in einer niedrigeren Dosis verwendet werden. Der Befund enthält zu jedem der 16 Antidepressiva eine ausführlich erläuterte Empfehlung für den individuellen Stoffwechseltypen des Patienten.

Metabolisierung von Arzneimitteln

Die Metabolisierungstypen bez. der Enzyme CYP2C19 und CYP2D6 sind nicht nur für viele Antidepressiva relevant, sondern auch am Abbau bzw. der Aktivierung weiterer Medikamente bzw. Prodrugs beteiligt. Etwa 25% aller gängigen Arzneimittel werden durch CYP2D6 metabolisiert. CYP2C19 spielt eine wichtige Rolle beim Metabolismus verschiedener Antidepressiva, ist aber z.B. auch an der Aktivierung des Prodrugs Clopidogrel beteiligt.

Welche DNA-Tests sind verfügbar?

Das verfügbare Wissen über die Metabolisierung von Arzneimitteln hat nun Einzug in den Praxisalltag gehalten. Bisher sind von STADA neben dem Antidepressiva-Test noch 3 weitere DNA-Tests erhältlich:

- Mit dem DNA-Test zum Thrombozytenaggregationshemmer Clopidogrel lässt sich ermitteln, wie effektiv dessen Aktivierung durch CYP2C19 erfolgt. Ungefähr 30% der Patienten weisen eine verminderte Enzymaktivität auf und sollten mit einem Alternativpräparat versorgt werden. Bei erhöhter Enzymaktivität ist dagegen eine Dosissenkung ratsam.
- Die Langzeitcompliance in der Statintherapie ist gering. In großen epidemiologische Studien betrug sie nach 2 Jahren nur noch 25 bzw. 33%. Ein wesentlicher Grund hierfür ist die sog. Statin-Toxizität, Nebenwirkungen, wie schmerzhaften Myopathien, welche auf erhöhte Wirkstoffspiegel zurückgehen. Mit dem DNA-Test Statine lassen sich das am besten geeignete Statin und die richtige Dosierung auswählen.
- Der DNA-Test Tamoxifen ermittelt Polymorphismen im CYP2D6-Gen und sagt damit vorher, wie gut der Hormonrezeptorblocker in den aktiven Metaboliten Endoxifen umgewandelt wird. Aufgrund der unterschiedlichen CYP2C19-Aktivitäten ist bei 47% der Brustkrebspatientinnen die Umwandlung nur eingeschränkt oder kaum möglich, bei 3% ist die Umwandlung dagegen zu intensiv.

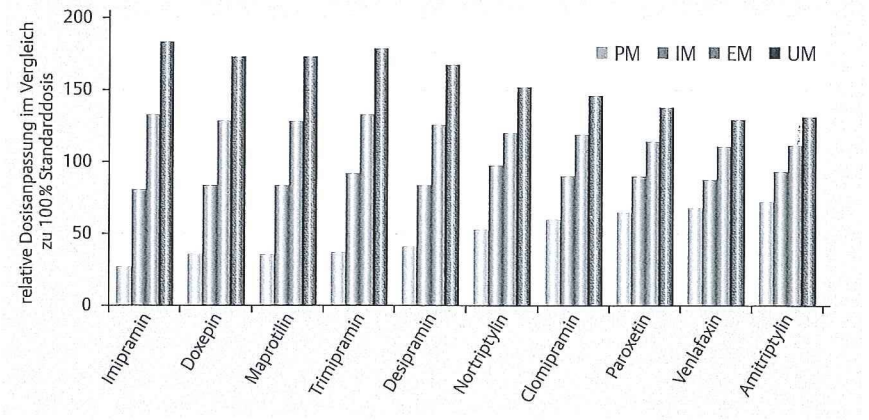


Abb.1 Empfohlene Dosisanpassung antidepressiver Medikationen in Abhängigkeit vom Metabolisierungstyp des Patienten; mod. nach [1].

Die Basis der individualisierten Medizin

Eine Basis für die DNA-Diagnostik und eine auf die genetische Ausstattung des einzelnen Patienten zugeschnittene Therapie wurde durch das Human-Genom-Projekt geschaffen. Seit der vollständigen Entschlüsselung des menschlichen Genoms im Jahr 2001 wurden viele individuelle Abweichungen aufgedeckt und deren Auswirkungen analysiert. „Das heißt, man kennt jetzt die 3,2 Mrd. Basen langen Buchtstabenketten und die 22000 darauf codierten Gene – einschließlich vieler ihrer Variationen. Allein bei CYP2D6 gibt es 80 Punktmutationen, also Veränderungen einzelner Buchstaben", erläuterte Dr. Anna C. Eichhorn, humatrix.

Das Wissen nutzbar machen

Kennt man die Bedeutung der Variationen, ist der Weg zur praxisnahen Aufbereitung nützlicher diagnostischer Tests geebnet. „Uns ist wichtig, nur Tests anzubieten, bei denen für jeden Patienten eine Behandlungsoption zur Verfügung steht", erläuterte Lothar Guske, STADA. „Solche Tests verbessern die Therapie-Adhärenz und die Arzt-Patienten-Bindung", ist er überzeugt. Die Rückmeldungen der Ärzte zum ersten Jahr STADA Diagnostik seien sehr positiv.

Literatur

1 Kirchheiner J et al. Molecular Psychiatry 2004; 9: 442–473

Impressum
Blickpunkt Medizin zur Zeitschrift Fortschritte der Neurologie · Psychiatrie, 82. Jahrgang, Heft 5, Mai 2014
Der Blickpunkt Medizin erscheint außerhalb des Verantwortungsbereichs der Herausgeber der Zeitschrift Fortschritte der Neurologie · Psychiatrie.
Berichterstattung: Dipl.-Biol. Anne Bleick, Stuttgart
Redaktion: Joachim Ortleb, Stuttgart
Dr. Maike Schwidder, Stuttgart
Titelbild: Copyright © humatrix AG
Eine Sonderpublikation unterstützt von STADApharm GmbH, Bad Vilbel.
Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. **Jeder Benutzer ist angehalten,** durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und ggf. nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierung oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Beilage abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. **Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.**
© 2014 Georg Thieme Verlag KG, 70469 Stuttgart