

Pharmakogenetik – ein Schritt zur individualisierten Schmerzmedizin

Erkenntnisse aus der Pharmakogenetik tragen wesentlich dazu bei, dass Opiate oder NSAR individualisiert auf die Patient:innen abgestimmt werden können. Für die Schmerztherapie sind vor allem Polymorphismen relevant, die die Enzymtätigkeit und Transporter beeinflussen, sowie Gen-Varianten, die sich auf die Rezeptordichte auswirken.

Wien, 17. Oktober 2024 - Dass nicht alle Menschen gleich auf Schmerzmedikamente reagieren, liegt unter anderem daran, dass die Wirkung, Nebenwirkungen der Abbau von Wirkstoffen von Genen gesteuert werden, die individuell unterschiedlich sein können. Mindestens 95 Prozent der europäischen Bevölkerung haben eine Gen-Variante, die die Pharmakokinetik und die Pharmakodynamik von Arzneistoffen beeinflussen könnte. „Um behandelnde Ärzt:innen dabei zu unterstützen, die für jede:n Patient:in individuell am besten geeigneten Medikamente und Dosierungen auszuwählen und eine individuelle Schmerz-Therapie zu ermöglichen, ist es wichtig, auch die Erkenntnisse der Pharmakogenetik zu berücksichtigen, also jenem Teilgebiet der Pharmakologie, das sich mit dem Einfluss genetischer Merkmale auf die Wirkung von Arzneimitteln beschäftigt“, sagt Priv.-Doz. MMag. Dr.in Irene Lagoja, Leiterin der Anstaltsapotheke der Klinik Ottakring, Wien.

Unterschiedliche Enzymtätigkeit führt zu unterschiedlicher Metabolisierung von Medikamenten

Polymorphismen, monogenetisch vererbte Merkmale innerhalb der Bevölkerung können die Enzym- bzw. Cytochromaktivität beeinflussen und somit dazu führen, dass Patient:innen Medikamente unterschiedlich schnell verstoffwechseln. „Wir können die Patient:innen in verschiedene Gruppen einteilen: Von ‚poor metabolizern‘ – mit geringer oder fehlender Enzymaktivität bis zu ‚ultra-rapid metabolizern‘ – Patient:innen, die eine signifikant gesteigerte Enzymtätigkeit haben“, erklärt Dr.in Lagoja. Bei Substanzen, die direkt als aktiver Wirkstoff verabreicht werden, kommt es bei verstärkter Enzymtätigkeit zum Wirkverlust, da die nötigen Plasmaspiegel nicht erreicht werden können. Bei Prodrugs – inaktiven oder weniger aktiven Vorstufen eines Arzneistoffes, die erst im Körper in die aktive Wirksubstanz überführt werden – haben „ultra-rapid metabolizer“ verstärkt Nebenwirkungen, da viel zu hohe Plasmaspiegel des Wirkstoffes generiert werden und es zu einer Überdosierung kommt.

Der bekannteste dieser genetischen Polymorphismen ist die Cytochrom-P450-abhängige Monooxygenase CYP2D6, die vor allem bei der Behandlung mit Klasse-I-Antiarrhythmika, Betablockern, Neuroleptika und Antidepressiva vorkommt. Bei langsamen Metabolisierern führt es zu höheren Plasmaspiegeln unter stärkerer Ausprägung von Nebenwirkungen. „Prodrugs wie Codein und Tramadol werden beim langsamen Metabolisierer in ihrer Bioaktivierung gehemmt, wohingegen bei ultraschnellen Metabolisierern signifikant mehr Morphin aus Codein gebildet wird. Das ist insbesondere bei Kindern zu beachten“, erklärt Dr.in Lagoja.

Genetische Varianten können die Pharmakodynamik von Opiaten beeinflussen. „Die genetisch gesteuerten Unterschiede im Wirkspektrum von Opiaten ergeben sich aus dem CYP2D6-Metabolisierungsstatus und aus der Bildung des aktiven Metaboliten sowie dem OPRM1 (μ -Opioid Receptor Gene) Genotyp“, sagt Dr.in Lagoja. Besonders betroffen von den genetischen Varianten der

Opiat-Pharmakodynamik sind Tramadol, Codein, Dextromethorphan, Oxycodon, Hydrocodon, Methadon und Tapentadol. „Für die Praxis bedeutet das, auf ein Opiat mit einem anderen Metabolismus zu wechseln, wenn das zuerst verschriebene keine ausreichend schmerzlindernde Wirkung hat“, erklärt Dr.in Lagoja.

Die häufig verordneten oralen Schmerzmedikamente aus der Gruppe der NSAR unterliegen einem Metabolismus, der durch das Enzym CYP2C9 vermittelt wird. Liegen hier Polymorphismen vor, so kann die Halbwertszeit der Wirkstoffe beeinflusst werden. Das betrifft das frei erhältliche Medikament Ibuprofen (Halbwertszeit 2-4h) und die verschreibungspflichtigen Celecoxib (11-16h), Mefenaminsäure (2h), Meloxicam (15-20h), Fluriprofen (7,5h) und Piroxicam (30-86h). „Die Guideline des Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) empfiehlt daher auch bei Ibuprofen eine Dosisanpassung unabhängig von der Behandlungsdauer“, sagt Dr.in Lagoja. Vermieden werden sollte der routinemäßige Einsatz von potenten CYP2D6- und CYP3A4-Hemmern. Damit kann das Risiko der NSAR-Medikamente für gastrointestinale Blutungen und Herzinfarkt deutlich gesenkt werden. „Die Halbwertszeit hat einen großen Impact auf das therapeutische Outcome. Neben dem Polymorphismus müssen aber auch andere Risikofaktoren wie Alter, Leberfunktion und Arzneimittelinteraktionen beachtet werden“, rät Dr.in Lagoja.

Einfluss von Polymorphismen auf Transporterproteine

Polymorphismen können durch eine unterschiedliche Expression der Transportproteine den Plasmaspiegel beeinflussen oder eine veränderte Anzahl von Bindungsstellen bzw. Rezeptoren bedingen. „Das bekannteste Beispiel dafür ist der transmembrane G-Protein-gekoppelte Rezeptor MC1R. Rothaarige Menschen sind Träger einer MC1R-Genvariante. Sie reagieren deshalb auf mechanischen Druck unempfindlicher, während ihnen Kälte oder Hitze mehr zusetzen als Menschen mit anderer Haarfarbe. Rothaarige sprechen auch schlecht auf die schmerzstillende Wirkung von Lidocain an und benötigen bis zu 20 Prozent mehr Anästhetika“, sagt Dr.in Lagoja.

Bekannt ist auch, dass ein Polymorphismus des ABCB1-Gens, das die Produktion des Transporterproteins P-Glycoprotein steuert, das Nebenwirkungsprofil von Methadon beeinflusst. „Wie und ob weitere Polymorphismen die Transportproteine und somit die Wirkung von Medikamenten beeinflussen, wird kontrovers diskutiert“, sagt Dr.in Lagoja.

Einfluss auf Rezeptoren und Rezeptordichte

Arzneistoffe wirken über die Bindung an Zellstrukturen wie Rezeptoren, Ionenkanäle und Enzyme. „Bei Polymorphismen dieser Zellstrukturen kann es sein, dass trotz vergleichbarer Arzneistoffkonzentrationen am Wirkort keine oder nur abgeschwächte Wirkung eintritt. Eine fehlende Wirkung etwa bei einer Regionalanästhesie kann auch darauf zurückzuführen sein, dass die Zielstruktur genetisch bedingt gar nicht vorhanden ist“, erklärt Dr.in Lagoja.

Pharmakogenetische Tests nur in bestimmten Fällen sinnvoll

Es wird in Zukunft nicht so sein, dass Medikamente nur nach erfolgter genetischer Testung verordnet werden können. „Alle zugelassenen Medikamente haben eine gewisse therapeutische Breite, in der sie wirksam sind. Pharmakogenetische Tests sind nur sinnvoll, wenn eine medikamentöse Therapie versagt oder bei Patient:innen mit chronischen Leiden, bei denen man die inadäquate Wirkung sonst nicht erklären kann“, betont Dr.in Lagoja. Erste Hinweise, dass die Patient:innen möglicherweise einen die Medikamente beeinflussenden CYP-Status haben, sind, wenn sie sich selbst als „sensitiv auf“ oder „resistent gegen“ bestimmte Medikamente bezeichnen. Dass pharmakogenetische Untersuchungen in absehbarer Zeit Teil der täglichen ärztlichen Praxis werden, ist allerdings nicht zu erwarten. „Der Gentest, bei dem ein wenig Mundschleimhaut abgetragen wird, ist zwar einfach

durchzuführen, die entsprechende Analyse kostet aber zwischen 400 und 900 Euro“, weiß Dr.in Lagoja. Pharmakogenetische Untersuchungen werden daher in Österreich hauptsächlich im Zusammenhang mit HIV oder onkologischer Erkrankung durchgeführt. „Eine Erweiterung auf Patient:innen mit chronischen therapieresistenten Schmerzen wäre aber wünschenswert“, resümiert Dr.in Lagoja.

Quelle: Priv.-Doz. MMag. Dr. Irene Lagoja, aPhD: Pharmakogenetik in der Schmerztherapie. Online-Vortrag „Pain Update 4.3“ der Österreichischen Schmerzgesellschaft (ÖSG), 24. September 2024

Literatur:

Bruckmueller H, Review Artikel CI.ABCB1, ABCG2, ABCC1, ABCC2 and ABCC3 drug transporter polymorphisms and their impact on drug bio-availability: what is our current understanding? *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2021;369-96

Iwersen-Bergmann S, Plattner S, Hischke S et al: Brain/blood ratios of methadone and ABCB1 polymorphisms in methadone-related deaths. *Int J Leg Med* 2021;135(2):473-82

Kathuria A, Roosan MR, Sharma A: CYP2C9 polymorphism and use of oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *UsPharm* 2021;54(3):23-30

Liem EB, Joiner TV, Tsueda K et al: Increased Sensitivity to thermal pain and reduced subcutaneous Lidocaine efficacy in redheads. *Anesthesiology* 2005;102 (3):509-14

Osanlou R, Walker L, Hughes D et al: Adverse drug reactions, multimorbidity and polypharmacy. A prospective analysis of 1 month of medical admissions. *BMJ Open* 2022;12(7):e55551

Rakvag TT, Klepstad P, Baar C et al: The Val158Met polymorphism of the human catechol-O-methyltransferase (COMT) gene may influence morphine requirements in cancer pain patients. *Pain* 2005;116(1-2):73-8

Theken KN, Lee CR, Gong L et al: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline (CPIC) for CYP2C9 and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;108:191-200

Zahari Z, Lee CS, Ibrahim MA et al: ABCB1 Polymorphisms and cold pressor pain responses opioid-dependent patients on Methadone maintenance therapy. *Therapy Nurs Res* 2017;66(2):134-44

Mit freundlicher Unterstützung von:



(Die inhaltliche Verantwortung für alle Presstexte liegt ausschließlich bei der Österreichischen Schmerzgesellschaft.)

Rückfragehinweis

Gehrer Plötzeneder DDWS

Clara Girstmair

girstmair@gp-ddws.com

+4369910086773