

Pharmakogenetik

Pharmakogenetik (PGx)-Genpanel und Einzelgenachweise

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-

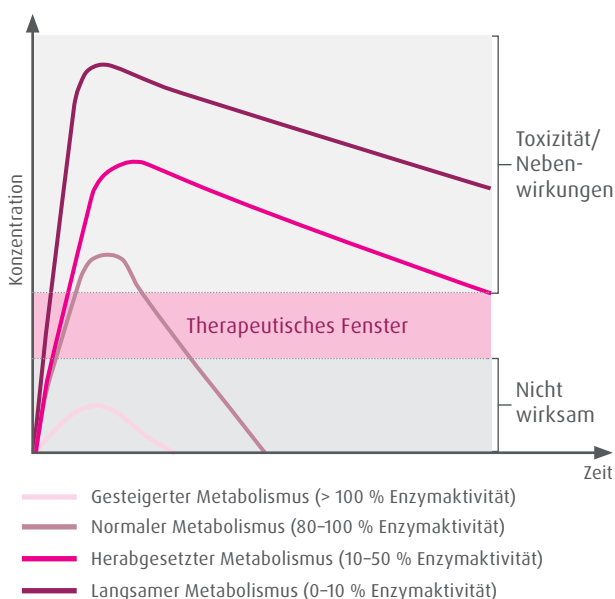


Abb. 1: Beispielhafte Auswirkungen des CYP2D6-Haplotyps auf die Pharmakodynamik einer großen Anzahl von Medikamenten

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
- Dosierermittlung
- 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.

Hinweise zu Präanalytik und Abrechnung

Probenmaterial	2,5 ml EDTA-Vollblut				
Probentransport	Standardtransport				
Methode	PCR und Massenspektrometrie (MALDI-ToF)				
	EBM		GOÄ	1-fach	1,15-fach
Pharmakogenetik (PGx)-Genpanel*	/	/	3920, 8 x 3922, 3925	€ 320,55	€ 368,63
CYP2D6-Genotypisierung*	32865	€ 308,50	3920, 5 x 3922, 3925	€ 233,13	€ 268,10
CYP2C9-Genotypisierung*	32866	€ 82,00	3920, 3 x 3922, 3925	€ 174,85	€ 201,08
DPYD-Genotypisierung*	32867	€ 120,00	3920, 3922, 2 x 3924	€ 116,58	€ 134,06
Meulengracht-Syndrom (UGT1A1-Gen)*	32868	€ 50,00	3920, 3922, 3925, 3926	€ 233,14	€ 268,12

* Eine Patient*innen-Einwilligung ist bei der Laboranforderung nach § 9 Gendiagnostikgesetz (GenDG) erforderlich. Diese befindet sich auf dem Anforderungsschein. Die pharmakogenetische Diagnostik wird bis auf wenige Ausnahmen bisher nicht im EBM abgebildet. Deshalb erfolgt die Abrechnung direkt mit dem Einsender oder mit den Patient*innen als Selbstzahler*innen-Leistung (IGEL).

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