

Rechtsmedizin 2011 · 21:233–244
 DOI 10.1007/s00194-011-0746-0
 Online publiziert: 10. April 2011
 © Springer-Verlag 2011

Redaktion
 B. Madea, Bonn



Punkten Sie online auf
CME.springer.de

Teilnahmemöglichkeiten

- kostenfrei im Rahmen des jeweiligen Zeitschriftenabonnements
- individuelle Teilnahme durch den Erwerb von CME-Tickets auf CME.springer.de

Zertifizierung

Diese Fortbildungseinheit ist mit 3 CME-Punkten zertifiziert von der Landesärztekammer Hessen und der Nordrheinischen Akademie für Ärztliche Fort- und Weiterbildung und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Hinweis für Leser aus Österreich

Gemäß dem Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) der Österreichischen Ärztekammer werden die auf CME.springer.de erworbenen CME-Punkte hierfür 1:1 als fachspezifische Fortbildung anerkannt.

Kontakt und weitere Informationen

Springer-Verlag GmbH
 Fachzeitschriften Medizin / Psychologie
 CME-Helpdesk, Tiergartenstraße 17
 69121 Heidelberg
 E-Mail: cme@springer.com
CME.springer.de

T. Krämer

Institut für Rechtsmedizin, Universität Zürich

Pharmakogenetik in der Rechtsmedizin

Zusammenfassung

Die Pharmakogenetik beschäftigt sich mit den genetisch bedingten Unterschieden bei der Arzneimittel-, Drogen oder Giftwirkung und ist somit auch für die rechtsmedizinische Begutachtung von Bedeutung. Die häufigsten Sequenzvariationen in der Desoxyribonukleinsäure („deoxyribonucleic acid“, DNA) sind die „single nucleotide polymorphisms“ (SNP). Neben den metabolisierenden Enzymen, z. B. Zytochrom-P450- (CYP-)Isoenzyme, können Transportproteine oder auch Rezeptorproteine betroffen sein. Führen sie tatsächlich zu Änderungen in der Funktionalität der Proteine, kann es zu deutlichen interindividuellen Unterschieden in der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik kommen. Aber auch Faktoren wie Komedikation, Alter, Geschlecht, Hormon- und Ernährungsstatus sowie Umweltfaktoren und Komorbidität sind von großer Bedeutung. Dies wird hauptsächlich durch Induktion oder Inhibition der Aktivität der Funktionsproteine bewirkt. Diese Interaktionen sind bei der Begutachtung ebenfalls zu berücksichtigen.

Schlüsselwörter

Einzelnukleotidpolymorphismus · Pharmazeutische Präparationen · Wirkstoffinteraktionen · Zytochrom-P450-Enzymsystem · Kodein

Pharmacogenetics in legal medicine

Abstract

Pharmacogenetics deals with the differences in the effects of medicaments, drugs of abuse or poisons caused by genetic differences. It is also of importance for furnishing expert reports in legal medicine. The most common variations in deoxyribonucleic acid (DNA) sequences are single nucleotide polymorphisms (SNP). Metabolizing enzymes, e.g. cytochrome P450 (CYP) isoenzymes, as well as transport proteins and receptor proteins can also be affected. Significant interindividual differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics can occur when the functionality of proteins is altered. However, factors such as comedication, age, sex, hormonal and nutritional status, as well as environmental factors and comorbidity are also of importance. This is mainly caused by induction or inhibition of functional proteins. These interactions must also be considered in the furnishing of expert reports.

Keywords

Single nucleotide polymorphism · Pharmaceutical preparations · Drug interactions · Cytochrome P-450 enzyme system · Codeine

Die Pharmakogenetik beschäftigt sich mit den genetisch bedingten Unterschieden der Arzneimittelwirkung. In der Rechtsmedizin kann diese Definition auch auf Unterschiede von Drogen- oder Giftwirkungen (Toxikogenetik) ausgedehnt werden. In der forensischen Praxis sind Kenntnisse der Pharmakogenetik wichtig, um im Einzelfall „individualisiert“ begutachten zu können. Grundlagen hierzu werden im vorliegenden Beitrag vermittelt.

Lazarou et al. [1] publizierten 1998 im *Journal of the American Medical Association (JAMA)* erschreckende Daten: In amerikanischen Krankenhäusern hätten 2,2 Mio. Patienten 1994 schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) erlebt; 106.000 Patienten seien sogar daran verstorben. In Deutschland ging man immerhin noch von 6000 bis 8000 Todesfällen/Jahr durch UAW aus [2]. Die Ursache war schnell ausgemacht. Genetische Variationen bei den Patienten sollten für die UAW verantwortlich sein. Das Fach Pharmakogenetik boomte. Die Zahl der Publikationen in *Medline* pro Jahr verzehnfachte sich innerhalb von 10 Jahren.

Begriffsklärungen

Häufig werden die Begriffe Pharmakogenetik und Pharmakogenomik synonym gebraucht. Nach strenger Definition handelt es sich bei der Pharmakogenetik um die Wissenschaft von den genetisch bedingten Unterschieden der Arzneimittelwirkung. In der Rechtsmedizin darf diese Definition gern auch auf Unterschiede bei Drogen- oder Giftwirkungen (Toxikogenetik) ausgedehnt werden. Diese Unterschiede können in der rechtsmedizinischen Begutachtung natürlich ebenfalls eine entscheidende Bedeutung erlangen. ► **Pharmakogenomik** hingegen beschreibt einen mehr systematischen Ansatz zur Erforschung dieser Unterschiede und beinhaltet u. U. auch die Nutzbarmachung dieser Erkenntnisse. Ziel könnte z. B. die Entwicklung hochspezifischer Medikamente sein, die dazu noch nebenwirkungsfrei wären.

Genetische Variationen

Die Pharmakogenetik beschäftigt sich mit den genetisch bedingten Unterschieden der Arznei-, Drogen- oder Giftwirkung. Wie bei allen Eukaryoten ist auch das humane Genom hoch komplex aufgebaut. Es besteht aus etwa 3,5 Mrd. Basenpaaren mit etwa 35.000 bis 40.000 Genen. Interindividuelle genetische Unterschiede betreffen allerdings normalerweise nur sehr wenige Positionen der Sequenz der Desoxyribonukleinsäure („deoxyribonucleic acid“, DNA). Es lassen sich 3 Gruppen solcher Sequenzvariationen unterscheiden:

- Einzelnukleotidpolymorphismen („single nucleotide polymorphisms“, SNP),
- Insertions- und Deletionspolymorphismen und schließlich
- Multiplikationen.

Die häufigsten Sequenzvariationen sind dabei die SNP. Es wird von einem SNP auf 200–1000 Basenpaaren im menschlichen Genom ausgegangen. Hier kommt es zum Austausch eines Nukleotids in der DNA. Liegt ein solcher SNP im codierenden Bereich einer Gensequenz, kann dies einen ► **Aminosäureaustausch** im resultierenden Protein zur Folge haben. Allerdings hat nicht jeder Basenaustausch in der DNA zwingend einen Aminosäureaustausch im Protein zur Folge, da viele Aminosäuren von mehreren Basentriplets codiert werden. Der Aminosäureaustausch kann die Stabilität und die Funktionalität des Proteins beeinflussen. Dies kann z. B. neben Aktivitätsverminderung auch zu einer Aktivitätserhöhung eines Enzyms führen. Wird mindestens ein Nukleotid in einer DNA-Sequenz eingebaut oder geht eines verloren, spricht man von Insertion resp. Deletion. Es wurden auch Multiplikationen eines gesamten Gens beobachtet. Hieraus kann eine erhebliche Steigerung der metabolischen Kapazität resultieren, z. B. beim Zytochrom-P450- (CYP)2D6.

Pharmakogenetische Mechanismen

Führen die oben genannten Sequenzvariationen tatsächlich zu Änderungen in der Funktionalität von Proteinen kann es zu deutlichen interindividuellen Unterschieden in der Arzneistoff-, Drogen- oder Giftwirkung kommen. Als ► **Funktionsproteine** kommen infrage:

Pharmakogenetik ist die Wissenschaft von den genetisch bedingten Unterschieden der Arzneimittelwirkung

► Pharmakogenomik

Das humane Genom besteht aus etwa 3,5 Mrd. Basenpaaren mit etwa 35.000 bis 40.000 Genen

► Aminosäureaustausch

Wird mindestens ein Nukleotid in einer DNA-Sequenz eingebaut oder geht eines verloren, spricht man von Insertion resp. Deletion

► Funktionsproteine

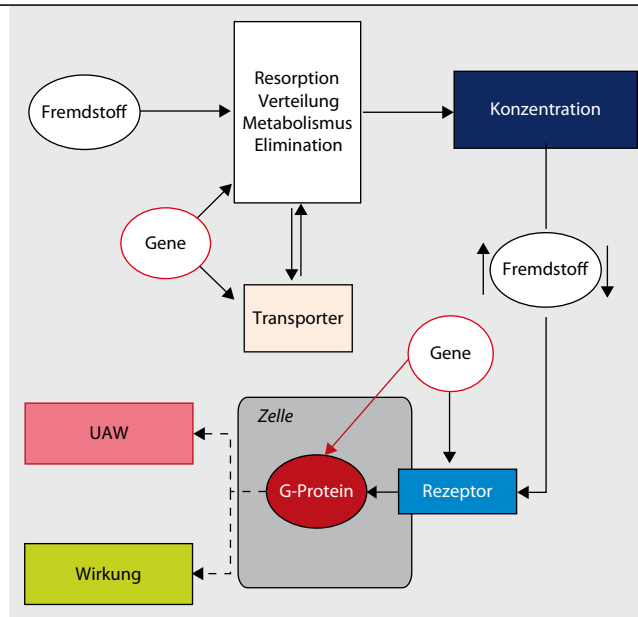


Abb. 1 ► Orte des Einflusses von Genen auf die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik (Rezeptoren/G-Proteine) von Arznei- oder Giftstoffen. *UAW* unerwünschte Arzneimittelwirkungen

- metabolisierende Enzyme (z. B. CYP-Isoenzyme),
- Transportproteine (z. B. „multidrug resistance protein“, MDR) und
- Rezeptorproteine (z. B. Opiatrezeptoren).

In **Abb. 1** sind die relevanten Signalwege mit den Positionen der einzelnen Gene, die für die Arzneistoff- oder Giftwirkungen wichtig sind, abgebildet.

Metabolisierende Enzyme

Nach der Aufnahme von Arzneistoffen, Drogen oder Giften (allgemein: von Fremdstoffen) stehen dem Körper vielfältige Enzymsysteme zur Verfügung, um die Fremdstoffe zu eliminieren. Viele der Fremdstoffe sind stark lipophil und können ohne weitere Modifikation nicht abgebaut werden. Man unterscheidet in Phase-I und Phase-II-Metabolismus.

Phase-I-Reaktionen umfassen im Wesentlichen oxidative Reaktionen. Ziel ist die Produktion von polaren oder aber auch reaktiven Metaboliten. Die CYP-abhängigen Monooxygenasen stellen hier wohl die bei Weitem bekannteste Enzymgruppe dar. Die Produkte des Phase-I-Metabolismus sind ihrerseits häufig Substrate für die Enzyme des ► **Phase-II-Metabolismus**. Bekannte Vertreter der Phase-II-Enzyme sind die Uridindiphosphatglukuronosyltransferasen (UDP-GT), Sulfotransferasen, Glutathion-S-Transferasen (GST) und die N-Acetyltransferasen (NAT).

Bei all diesen Enzymen sind Polymorphismen bekannt. Spielt eines dieser polymorph exprimierten Enzyme eine entscheidende Rolle bei der Elimination eines Arznei- oder Giftstoffs, so wird klar, dass es bei entsprechendem Funktionsausfall oder einer erheblichen Erhöhung der metabolischen Kapazität zu einer massiven Änderung der Arznei- oder Giftstoffwirkung kommen kann.

Zytochrom-P450-Enzyme

Beim Menschen unterscheidet man 14 CYP-Genfamilien und 20 Subfamilien. Insgesamt sind 33 menschliche CYP-Isoformen bekannt, von denen 12 aus 7 Subfamilien der Genfamilien 1, 2 und 3 für den Fremdstoffmetabolismus relevant sind. Die übrigen CYP-Enzyme katalysieren die Bio-transformation endogener Substrate. Die am Arzneistoffwechsel beteiligten Enzyme zeigen eine breite Substratspezifität. Bemerkenswert ist, dass das nur zu etwa 2% vorkommende CYP2D6 einen 30%igen Anteil am Arzneistoffwechsel hat. Dies ist auch deshalb von Bedeutung, weil CYP2D6 polymorph exprimiert wird. Ein genetischer Polymorphismus ist bis heute außerdem für CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 bekannt. Das *CYP2C19*-Gen fehlt bei 2–6% der kaukasischen Bevölkerung und bei bis zu 20% der Asiaten. Der Polymorphismus der *CYP2D6*- und *CYP2C19*-Gene ist deshalb von großer Bedeutung, weil bestimmte variante Allele entweder eine veränderte oder gar

Viele Fremdstoffe sind stark lipophil und können ohne weitere Modifikation nicht abgebaut werden

► Phase-II-Metabolismus

Polymorph exprimierte Enzyme können einen Funktionsausfall oder eine erhebliche Erhöhung der metabolischen Kapazität verursachen

Das nur zu etwa 2% vorkommende CYP2D6 hat einen 30%igen Anteil am Arzneistoffwechsel

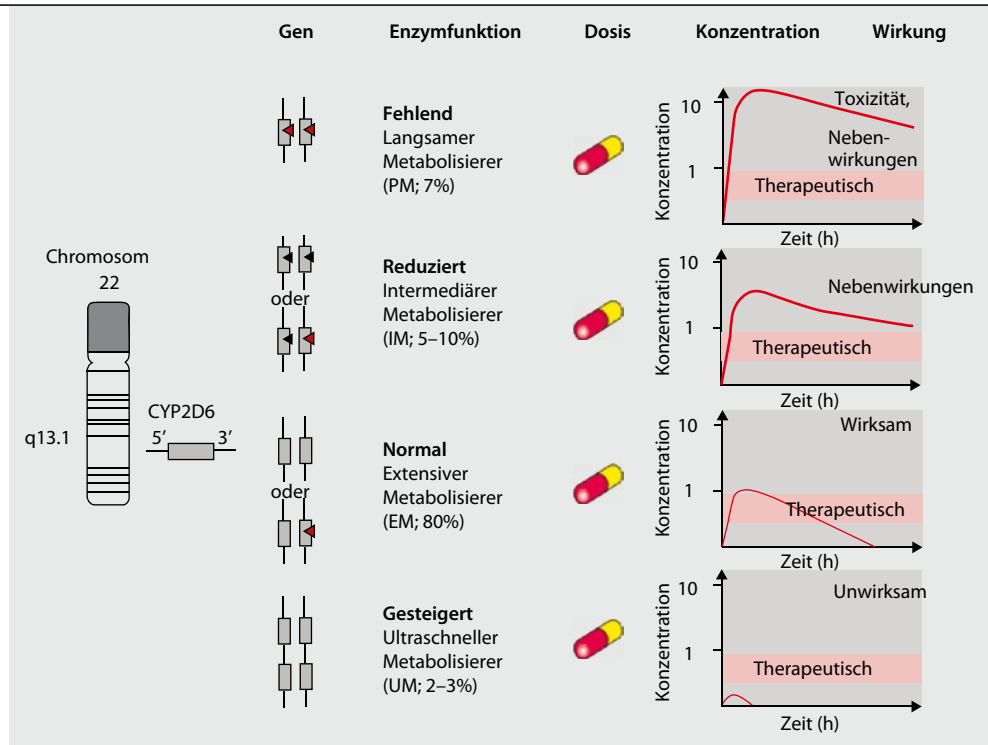


Abb. 2 ▲ Genetischer Polymorphismus des *CYP2D6*-Gens und Konsequenzen für davon betroffene Fremdstoffe. (Mod. nach [3], mit freundl. Genehmigung)

► Enzymaktivität

eine völlig fehlende ► **Enzymaktivität** codieren. Für das *CYP2D6*-Gen sind inzwischen mindestens 80 Allelvarianten bekannt (Stand Oktober 2010; <http://www.imm.ki.se/CYPalleles/cyp2d6.htm>). Vier Phänotypen ergeben sich daraus (■ **Abb. 2**):

- langsame Metabolisierer („poor metabolizer“, PM; beide Allele inaktiviert),
- eingeschränkte Metabolisierer („intermediate metabolizer“, IM; ein Allel mit reduzierter Aktivität, eines durch Mutation funktionslos: Nullallel),
- extensive Metabolisierer (EM; mindestens ein Allel mit normaler Funktion) und
- ultraschnelle Metabolisierer (UM; mehrere Kopien funktionsfähiger Gene).

Etwa 7% der Kaukasier sowie 1–3% der Asiaten und Afrikaner sind defizient für *CYP2D6* (PM). Etwa 80% der Kaukasier sind EM und 2–3% UM. Interindividuell variieren *CYP2D6*-Aktivitäten um das Tausendfache. Das *CYP2C19*-Gen besitzt 2 Hauptallele, die zu einem Enzymmangel bzw. zu einem vollständigen Fehlen des Enzyms führen. Hier können entsprechend die Phänotypen PM und EM unterschieden werden. Die Enzyme *CYP2D6* und *CYP2C19* sind für ca. ein Viertel des Fremdstoffmetabolismus in der Leber verantwortlich. Das *CYP2B6* kommt nur zu weniger als 1% in der Leber vor und wurde lange Zeit von der pharmakologischen Forschung vernachlässigt. In der Zwischenzeit weiß man, dass *CYP2B6* eine entscheidende Rolle bei der Metabolisierung zahlreicher Arzneistoffe spielt. Darüber hinaus sind inzwischen etwa 30 Allelvarianten bekannt, die zumindest teilweise fehlende Enzymaktivität aufweisen [4, 5].

„Poor metabolizer“ tragen ein erhöhtes Risiko, durch die zu hohe Arzneistoffkonzentration UAW zu erleiden. Bei UM werden oft erst gar keine Wirkstoffspiegel und damit auch keine Wirkung erreicht (Nonresponder). Handelt es sich um ein ► **Pro-Drug**, das erst enzymatisch zur Wirkform gewandelt wird, kann bei UM auch eine übertherapeutische oder toxische Konzentration entstehen; bei PM baut sich erst gar keine wirksame Konzentration auf.

Für die rechtsmedizinische Begutachtung ist die Kenntnis solcher metabolischer Besonderheiten von Bedeutung. Zahlreiche Arzneistoffe werden über polymorphe Isoenzyme metabolisiert; eine Auswahl ist in ■ **Tab. 1** zusammengestellt. Im Einzelfall kann online nachgeschlagen werden [6].

Eine entscheidende Rolle bei der Metabolisierung zahlreicher Arzneistoffe spielt *CYP2B6*

► Pro-Drug

Tab. 1 Auswahl an Substraten für die polymorph exprimierten Isoenzyme CYP2B6, 2C19 und 2D6. (Nach [6])

CYP2B6	CYP2C19	CYP2D6
Methadon	Protonenpumpeninhibitoren (Lansoprazol, Omeprazol, Pantoprazol, Rabeprazol)	β-Rezeptoren-Blocker (Carvedilol, S-Metoprolol, Propafenon, Timolol)
Bupropion	Antiepileptika (Diazepam → Nor, Phenytoin(O), S-Mephenytoin, Phenobarbital)	Antidepressiva (Amitriptylin, Clomipramin, Fluoxetin, Imipramin, Paroxetin)
Cyclophosphamid	Moclobemid	Antipsychotika (Haloperidol, Risperidon → 9-OH, Thioridazin, Zuclophenthixol)
Efavirenz	Indomethacin	Opiode (Kodein, Oxycodon, Dextromethorphan, Tramadol)
Propofol		Lidocain
		Metoclopramid

Der CYP2D6-Polymorphismus wird nach den Arzneistoffen, die zu seiner Entdeckung geführt haben, auch ► **Sparteïn-Debrisoquin-Polymorphismus** genannt. Die O-Desalkylierung von Kodein zu Morphin kann hier als ein für die Rechtsmedizin interessanteres Beispiel für eine CYP2D6 vermittelte metabolische Reaktion dienen: Das Verhältnis der Blutkonzentrationen von Morphin zu Kodein wird häufig herangezogen, um zwischen Heroin- und Kodeineinnahme zu unterscheiden, da Heroin selbst und der spezifische Metabolit 6-Monoacetylmorphin nur kurze Zeit nachweisbar sind. Ein Morphin-Kodein-Verhältnis <1 spricht für eine Kodeineinnahme. Ist mehr Morphin als Kodein vorhanden, liegt eine Heroineinnahme nahe. Bekannt ist, dass Kodein bei CYP2D6-PM nur geringe analgetische Effekte hat und dass nur sehr wenig Morphin gebildet wird [7]. Bei UM kann die Morphinkonzentration bis zu 45-mal höher als bei PM sein [8, 9]. Dies wirft die Frage auf, ob in einem solchen Fall auch nach Kodeineinnahme das Morphin-Kodein-Verhältnis >1, also wie nach Heroineinnahme, sein könnte. Das wäre für die rechtsmedizinische Begutachtungspraxis von entscheidender Bedeutung. He et al. [10] haben diese Frage allerdings im Jahr 2008 beantwortet. Weder bei den EM noch bei den UM konnten in den ersten 12 h in Blut oder Urin Morphin-Kodein-Verhältnisse >1 gemessen werden. Eine 2D6-Genotypisierung ist also auch zukünftig nicht notwendig, um Morphin-Kodein-Konzentrationsverhältnisse zu beurteilen.

Der CYP2C19-Polymorphismus wird auch ► **Mephenytoin-Polymorphismus** genannt. Inzwischen sind fast 30 Allelvarianten bekannt, von denen einige zu verminderter oder fehlender Enzymfunktion führen (<http://www.cypalleles.ki.se/cyp2c19.htm>). Ungefähr 3–5% der Kaukasier, aber etwa 20% der Asiaten tragen 2 Nullallele (funktionsloses Enzym). Klinisch relevant ist dieser Polymorphismus in der Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI). Diese werden über CYP2C19 metabolisiert. In PM für CYP2C19 werden höhere Plasmakonzentrationen erreicht. Dadurch verbessert sich in dieser Gruppe der Eradikationserfolg der *Helicobacter-pylori*-Behandlung signifikant [11].

Phase-II-Enzyme

Nach Einführung des Antituberkulotikums Isoniazid wurden große interindividuelle Unterschiede bei der Verstoffwechslung beschrieben. Es stellte sich heraus, dass der Polymorphismus einer zytosolischen N-Acetyltransferase Typ 2 (NAT2) verantwortlich war. Etwa die Hälfte der Kaukasier und 70–90% der Chinesen, Japaner und Eskimos inaktivieren Isoniazid rasch über dieses Enzym, der Rest nur langsam. Hier spricht man von ► **Schnell-/Langsamacetylierern**. Da bei langsamen Acetylierern vermehrt toxische Oxidationsprodukte von Isoniazid gebildet werden, kommt es in dieser Gruppe häufiger zu einer Hepatitis oder zu neurologischen Störungen. Weitere Substrate sind Koffein, Dapson, Procainamid, Hydralazin, Metamizol, Nitrazepam, Clonazepam, Sulfasalazin und verschiedene Sulfonamide.

Obwohl zahlreiche Polymorphismen bei Phase-II-Enzymen bekannt sind, ist die tatsächliche klinische Relevanz eher gering. Ursachen dafür sind die geringe Substratspezifität, das große Arsenal unterschiedlicher Formen in jeder Enzymklasse und wohl auch, dass nur wenige Arznei- oder Giftstoffe primär von Phase-II-Enzymen metabolisiert werden. Die wichtigsten Polymorphismen treten außer bei NAT2 bei der ► **Glutathion-Transferase M1** (GSTM1) und der ► **Thiopurinmethyltransferase** (TPMT) auf. Die TPMT-Aktivität wird monogenetisch determiniert und ist für das Auftreten von erheblichen UAW bei Thiopurinpräparaten verantwortlich, die zur Therapie von Autoim-

► Sparteïn-Debrisoquin-Polymorphismus

Eine 2D6-Genotypisierung ist nicht notwendig, um Morphin-Kodein-Konzentrationsverhältnisse zu beurteilen

► Mephenytoin-Polymorphismus

Der zytosolische NAT2-Polymorphismus bedingt interindividuelle Unterschiede der Isoniazidverstoffwechslung

► Schnell-/Langsamacetylierer

► Glutathion-Transferase M1

► Thiopurinmethyltransferase

Beim Gilbert-Meulengracht-Syndrom führen Genvarianten zur verminderten Expression der UDP-GT

Sequenzvariationen in der DNA, die für Transportproteine codieren, können zu Veränderungen der Transportleistung führen

► „Solute-carrier“-Familie

► „Multidrug resistance protein“

In der Leber transportieren Proteine in der sinusoidalen Membran die Arznei- oder Giftstoffe in den Hepatozyten

► Effluxtransporter

Mithilfe von Transportproteinen überwinden zentral wirksame Medikamente oder Drogen die Blut-Hirn-Schranke

munerkrankungen oder auch nach Organtransplantationen angewendet werden. Hier sind deutliche Dosisreduktionen notwendig, wenn die Patienten ein entsprechendes TPMT-Nullallel tragen.

In der Onkologie ist neben der TPMT auch die UDP-GT1A1 für die Toxizität von Zytostatika von Bedeutung, so z. B. für Irinotecan. Dessen Metabolit SN-38 wird durch UDP-GT1A1 glukuronidiert und entgiftet. Es gibt Genvarianten, die zur verminderten Expression des Enzyms führen (Gilbert-Meulengracht-Syndrom). Da die UDP-GT auch Bilirubin metabolisiert, resultiert bei dieser Erkrankung eine Hyperbilirubinämie.

Transportproteine

Sequenzvariationen in der DNA, die für Transportproteine codieren, können zu Veränderungen der Transportleistung führen. Ein Arznei- oder Giftstoff ist bei seiner Reise durch den Organismus auf zahlreiche transmembranäre Transporter bei der Resorption, der Verteilung, beim Metabolismus oder bei der Elimination angewiesen. Der Einfluss dieser genetischen Variationen der Transportproteine ist lange zugunsten der metabolisierenden Enzyme unterschätzt worden.

Bereits die Aufnahme von Arznei- oder Giftstoffen in den Enterozyten ist nicht nur von Diffusionsvorgängen bestimmt, sondern wird durch Transportproteine geregelt. An der Membran, die dem Darmlumen zugewandt ist, sitzen Transportproteine der ► „Solute-carrier“-Familie (SLC) für organische Anionen („organic anion transporting polypeptides“, OATP) und organische Kationen („organic cation transporter“, OCTN), die Arzneistoffe ins Innere dieser Zellen transportieren. Die Substanzen selbst oder ihre Metaboliten können auch wieder aus der Zelle heraus ins Blut oder ins Darmlumen transportiert werden (Efflux). Die Familie der „ATP-binding-cassette (ABC) transporter“ bildet eine der größten Genfamilien und codiert für etwa 50 humane Transmembranproteine. Das bekannteste Transportprotein ist das P-Glykoprotein (auch ► „multidrug resistance protein“, MDR1), das Produkt des humanen *MDR1-(ABCB1)*-Gens. Dass Sequenzvarianten in der DNA, die für diese Transportproteine codiert, klinisch und toxikologisch relevant sein können, belegt das Beispiel des Digoxins. Hier kommt es bei einer Variante des MDR1-Proteins zu einer besseren Bioverfügbarkeit von Digoxin. Der *3435TT*-Genotyp führt zu geringerer Expressionsrate für MDR1 und damit zu geringerem Efflux. Die Folge ist eine höhere Plasmakonzentration des Digoxins (■ **Abb. 3**; [12]). Bedenkt man die geringe therapeutische Breite der Herzglykoside, kann dies durchaus toxikologisch relevant werden. Multidrug resistance protein-1 kommt auch in der Leber, den Nieren sowie im Pankreas vor und transportiert noch viele andere Xenobiotika (Kolchizin, Tacrolimus, Chemotherapeutika wie Etoposid, Doxorubicin, Vinblastin, Glukokortikoide; „Human-immunodeficiency-virus“-Medikamente wie Proteaseinhibitoren oder nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren). Damit ist klar, dass pharmakogenetische Betrachtungen auch hier ansetzen müssen.

Damit sind aber noch nicht alle wichtigen Transportproteine angesprochen. Ähnlich wie im Dünndarm spielen im Hepatozyten insbesondere Transportprozesse für die Aufnahme und Exkretion von Arzneistoffen eine große Rolle. Dabei schützen diese Transporter den Hepatozyten vor toxischen Einflüssen. In der Leber transportieren Proteine in der sinusoidalen (zum Blut gewandten) Membran die Arznei- oder Giftstoffe in den Hepatozyten (OATP, OAT2 und OCT1). Die im Hepatozyten produzierten Metaboliten müssen die Zelle auch wieder verlassen können. Dafür gibt es ► **Effluxtransporter** wie „Multidrug resistance associated protein“- (MRP)2 oder MDR, die den Transport in die Galle oder ins Blut bewerkstelligen.

Zentral wirksame Medikamente oder Drogen müssen die Blut-Hirn-Schranke überwinden. Dies geschieht ebenfalls mithilfe von Transportproteinen (z. B. OATP). Damit das Gehirn vor toxischen Einflüssen geschützt wird, gibt es hier auch zahlreiche Effluxtransporter (MRP oder MDR1), die Fremdstoffe wieder ins periphere Blut transportieren.

Rezeptorproteine

Die eigentliche Wirkung von Arznei- oder Giftstoffen erfolgt über Bindung an Zellstrukturen (z. B. Rezeptoren, Ionenkanäle, Enzyme). Diese Strukturen sind wiederum Proteine, deren zugrunde liegende DNA Sequenzvariationen aufweisen kann. Eine Mutation im Rezeptorgen kann dazu führen, dass trotz vergleichbarer Konzentration des Arznei- oder Giftstoffs am Rezeptor die Wirkung deutlich differiert (■ **Abb. 4**). Rezeptorpolymorphismen sind bekannt für den Vitamin-D-Rezeptor, für

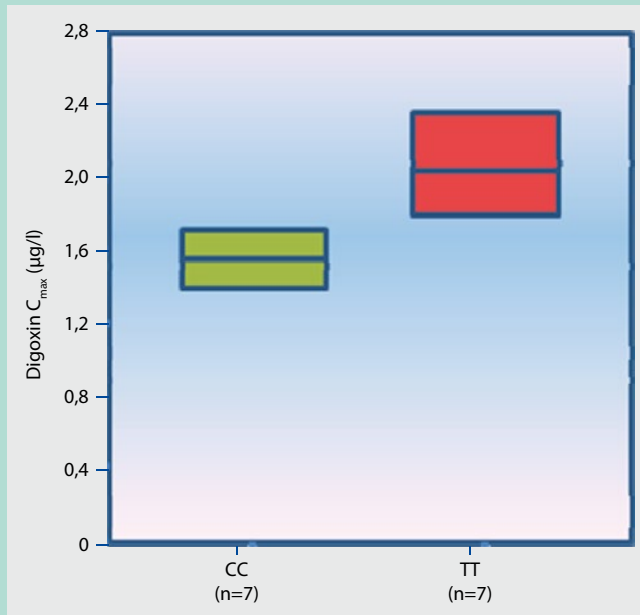


Abb. 3 ▲ Unterschiedliche Digoxinkonzentrationen durch „single nucleotide polymorphism“ des „multidrug resistance protein-1“. CC, TT Patienten, die homozygot für das C- bzw. T-Nukleotid sind (Mod. nach [12])

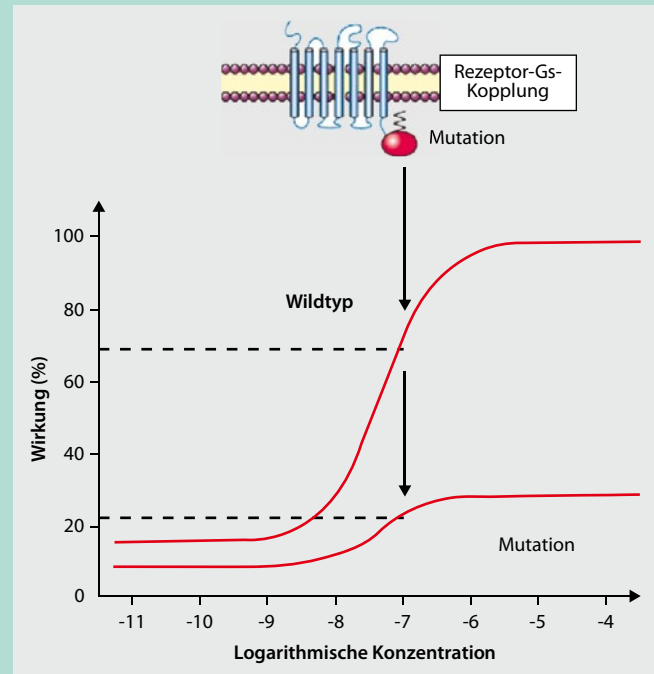


Abb. 4 ▲ Veränderte Arzneimittelwirkung durch Mutation im Rezeptorgen. (Mod. nach [3], mit freundlicher Genehmigung)

Dopaminrezeptoren, Adrenorezeptoren (β_1 , β_2) oder Estrogenrezeptoren. Rechtsmedizinisch bedeutsam sind natürlich Polymorphismen bei den Opioidrezeptoren [13, 14].

► **G-Proteine** besetzen eine Schlüsselposition in der Signalweiterleitung (Signaltransduktion) zwischen Rezeptor und „Second-messenger“-Systemen. Auch hier können Sequenzvariationen in der entsprechenden DNA zu Änderungen der Funktionalität führen. Als Folge werden interindividuelle Unterschiede bei der Häufigkeit von Krankheiten, deren Fortschreiten oder eben auch bei der Arzneistoff- oder Drogenwirkung diskutiert. Dies wird in Zukunft weiter zu erforschen sein.

Interaktionen

Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Arznei- oder Giftstoffen werden nicht nur durch die geschilderten Genpolymorphismen beeinflusst, sondern auch durch Faktoren wie Komedikation, Patientenalter, -geschlecht, Hormon- und Ernährungsstatus sowie durch Umweltfaktoren, Komorbidität oder eine bestehende Schwangerschaft. Auch nichtpolymorph exprimierte CYP-Isoenzyme wie CYP3A4 können in ihrem Auftreten variieren. Dies wird hauptsächlich durch Induktion oder Inhibition der Aktivität z. B. durch Arzneistoffe verursacht. So kann die enzymatische Funktion von CYP3A4 um das 20-Fache variieren [15, 16]. Wird die Aktivität eines CYP-Isoenzym durch Induktion oder Inhibition verändert, kann sich die biologische Aktivität von Fremdstoffsubstraten sehr deutlich ändern. Solche Effekte bezeichnet man als Interaktionen.

Interaktionen mit metabolisierenden Enzymen des CYP450-Systems und Transportern wie dem MDR1 stehen dabei im Vordergrund. Arzneistoffe können metabolisierende Enzyme und Transporter induzieren und hemmen sowie als Substrate von den Aktivitätsschwankungen der Eliminationssysteme betroffen sein. Das Antidepressivum Paroxetin ist ein CYP2D6-Hemmstoff. Nimmt eine Patientin, deren Mammakarzinom mit Tamoxifen behandelt wird, zusätzlich Paroxetin, steigt das Risiko, am Mammakarzinom zu versterben, um 90%. Der CYP2D6-Hemmstoff verhindert dann eine ausreichende Bioaktivierung des Estrogenrezeptormodulators Tamoxifen [17].

► **Phytopharmaka** sind erstaunlich häufig an Wechselwirkungen beteiligt, wie die bekannten Beispiele Grapefruit und Johanniskraut belegen. Zusätzliche Probleme können resultieren, wenn den Patienten nicht bewusst ist, dass sie solche Präparate einnehmen. Als Interaktionsmechanismen für Johanniskraut werden die Induktionen der CYP-Isoenzyme 3A4, 1A2 und 2C9 sowie eine Induktion

Rechtsmedizinisch bedeutsam sind Polymorphismen der Opioidrezeptoren

► G-Proteine

Auch nichtpolymorph exprimierte CYP-Isoenzyme können in ihrem Auftreten variieren

Arzneistoffe können metabolisierende Enzyme und Transporter induzieren und hemmen

► Phytopharmaka

Rifampicin induziert die Expression von P-Glykoprotein im Dünndarm und erhöht damit dessen Transportaktivität

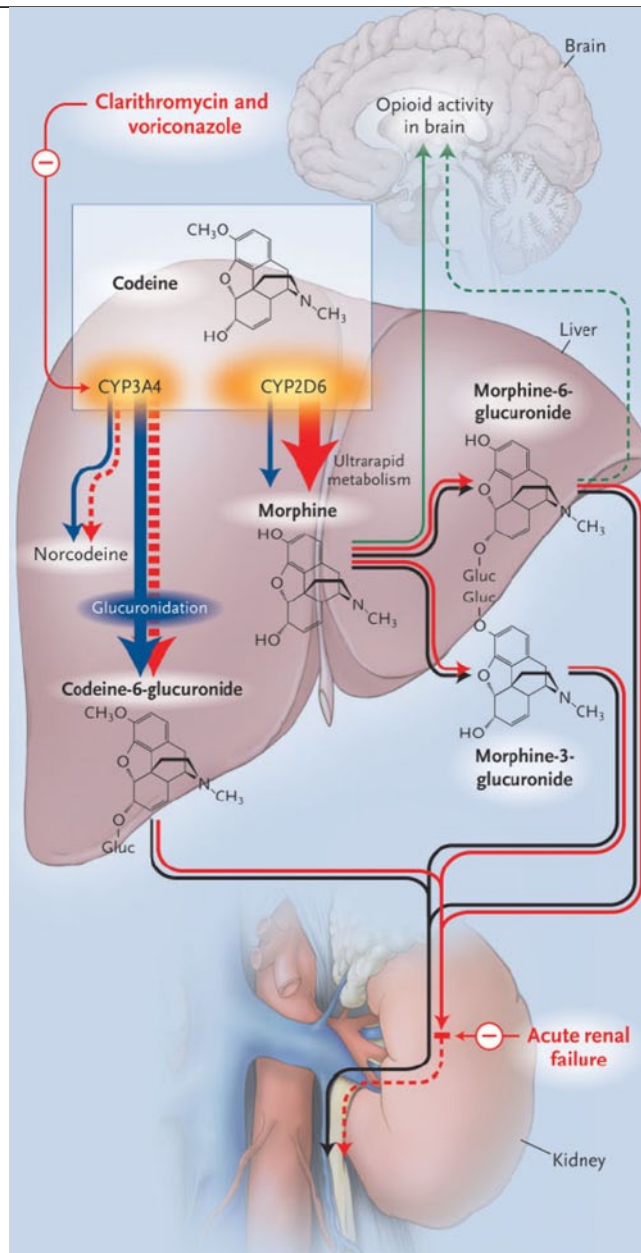


Abb. 5 ◀ Multifaktorielle Ursache einer Kodeinintoxikation (2D6-Polymorphismus, Inhibition von CYP3A4 durch Komedikation, Nierenversagen, Pneumonie). (Aus [19], mit freundlicher Genehmigung)

des MDR1 diskutiert. Grapefruitsaft (Inhaltsstoff Naringenin) ist ein starker Inhibitor von CYP3A4 im Darm. Die Hemmung ist irreversibel und hält 24–72 h an.

Wie oben schon gezeigt, hängt die Digoxinplasmakonzentration vom MDR-Transporter ab. Rifampicin induziert die Expression von P-Glykoprotein im Dünndarm und erhöht damit dessen Transportaktivität. Tatsächlich nahmen bei gleichzeitiger Einnahme von Digoxin und Rifampicin der bioverfügbare Anteil und die maximale Plasmakonzentration von Digoxin um jeweils etwa die Hälfte ab [18]. Eine Auflistung von Inhibitoren und Induktoren der CYP-Enzyme findet sich in [6].

Die Realität ist sehr viel komplexer!

„Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 metabolism“ war der Titel einer Arbeit im *New England Journal of Medicine* (▣ **Abb. 5**; [19]). Auch wenn dieser suggeriert, dass der CYP2D6-Polymorphismus hier für die Intoxikation verantwortlich zeichnet, ergibt die Lektüre des ganzen Beitrags ein differenzierteres Bild.

Zwar wurde im beschriebenen Fall wegen des ultraschnellen Metabolismus mehr Morphin aus Kodein gebildet, das allein hätte aber nicht für die Intoxikation gereicht. Der Abbaupfad von Kodein zu Norcodein war durch Hemmung des CYP3A4 aufgrund der Clarithromycin- und Voriconazol-

herapie (CYP3A4-Inhibitoren) blockiert, sodass mehr Kodein für die CYP2D6 katalysierte Bildung von Morphin zur Verfügung stand. Als weiterer Faktor kam ein Nierenversagen hinzu, was die Elimination von Morphin bzw. von Morphinglucuronid (M6G wirksamer als Morphin) verhinderte. Schließlich lag auch noch eine Pneumonie vor, die zusätzlich die Atmung behinderte. Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass diese Intoxikation auf einem ► **multifaktoriellen Geschehen** beruhte. Pharmakogenetik allein kann den Fall nicht lösen.

Genotypisierung oder Phänotypisierung?

Das ursprünglich erklärte Ziel der Pharmakogenetik war die Schaffung einer ► **personalisierten Medizin**. Die Kenntnis der genetischen Unterschiede und deren Einfluss auf Pharmakokinetik und Pharmakodynamik sollte eine nebenwirkungsfreie oder zumindest nebenwirkungsminimierte Arzneimitteltherapie ermöglichen. Bei pharmakogenetischen Testverfahren können 2 Typen unterschieden werden:

- genotypische Tests (analysieren die DNA des Patienten) und
- phänotypische Tests (analysieren die Proteine/Proteinfunktionen).

Genotypische Tests besitzen die Vorteile, mit geringsten Probenmengen, die auch noch minimalinvasiv (z. B. durch einen Abstrich der Mundschleimhaut) gewonnen werden können, auszukommen und kaum durch exogene Einflüsse bzw. aktuelle physiologische Einflüsse beeinflusst zu werden. Sie sind auch post mortem möglich. Am bekanntesten ist der AmpliChip der Fa. Roche. Er ermittelt den Genotyp für CYP2D6 und 2C19. Wie alle gendiagnostischen Verfahren lassen sie aber nur probabilistische Aussagen, z. B. über die Anwesenheit des pharmakogenetisch relevanten Proteins, zu. Ein genotypisch ermittelter CYP2D6 EM kann aufgrund von Interaktionen (z. B. Hemmung des CYP2D6-Isoenzym durch Chinidin oder Paroxetin) phänotypisch ein PM sein.

Phänotypische Tests untersuchen die momentane Aktivität des (polymorphen) Enzyms in einem bestimmten Gewebe. Für die Praxis hat das den Vorteil, dass sie nicht nur die An- oder Abwesenheit einer bestimmten Genvariante anzeigen, sondern auch dessen tatsächliche Aktivität. Im Vergleich zu DNA-Tests sind Proteinnachweise meist deutlich aufwendiger. Beispiele für phänotypische Tests sind die Aktivitätsmessung spezifischer CYP-Enzyme mithilfe von Testsubstanzen (z. B. TPMT-Aktivität in Erythrozyten) oder die Bestimmung von Metabolitenmustern nach Gabe spezifischer CYP-Substrate. Dabei können auch Mischungen von Substraten eingesetzt werden, um gleich mehrere CYP zu testen (z. B. für CYP1A2, 2C9, 2C19 2D6, 3A4; [20]). Postmortem sind solche Phänotypisierungen nicht möglich. Für eine Begutachtung bei Lebenden sollte beachtet werden, dass nachträglich durchgeführte Phänotypisierungen nicht unbedingt den Status zum Zeitpunkt des fraglichen Vorfalls widerspiegeln, da Interaktionen durch Nahrung oder durch jetzt neu oder nicht mehr eingenommene Medikamente einen anderen Phänotyp generieren können.

Tatsächlich hat sich der anfängliche „hype“ um die Möglichkeiten der Pharmakogenetik gelegt. Wir sind noch weit von einer individualisierten Medizin entfernt. Zwei Beispiele, bei denen pharmakogenetische Testung schon Routine ist, sollen noch genannt werden: Herceptin (Trastuzumab) ist ein monoklonaler Antikörper (Her2), der nur nach Gentest auf *HER2*-positiven Brustkrebs eingesetzt werden darf [21]. Bei der Dosierung von Warfarin und anderen Cumarinderivaten wie Acenocoumarol oder Phenprocoumon sollte zuerst eine Genotypisierung bezüglich der Vitamin-K-Epoxidreduktase (VKOR) und des CYP2C9 vorgenommen werden, um Komplikationen zu vermeiden [22]. In der ► **Arzneistoffentwicklung** der pharmazeutischen Industrie ist die Genotypisierung/Phänotypisierung der Probanden einer Studie inzwischen selbstverständlich. Man achtet ebenfalls darauf, möglichst keine Arzneistoffe zu entwickeln, die nur von einem polymorph exprimierten CYP-Enzym metabolisiert werden. Sind an einem Metabolisierungsschritt mehrere CYP-Isoenzyme beteiligt, ist in der Regel der Polymorphismus eines einzelnen Isoenzym nicht von großer Bedeutung, da selbst bei dessen Ausfall der Metabolismus über die anderen Isoenzyme gesichert ist.

Das Individuum ist mehr als die Summe seiner Gene. Denn obwohl die Zellen eines vielzelligen Organismus genetisch gleich sind, können sie aufgrund unterschiedlicher Genaktivität zu vielen verschiedenen Zell- und Gewebetypen differenzieren. Die ► **Epigenetik** beschäftigt sich mit den Mechanismen, die diese Genaktivität in der Zelle steuern. Dabei werden einzelne Gene und/oder Genabschnitte an- und abgeschaltet, ohne dass sich die Abfolge der DNA ändert. Die entstehenden, nicht in der Gensequenz festgelegten Expressionsmuster können dann sogar vererbt werden.

► Multifaktorielles Geschehen

► Personalisierte Medizin

Gendiagnostische Verfahren lassen nur probabilistische Aussagen zu

Phänotypische Tests untersuchen die momentane Aktivität des (polymorphen) Enzyms in einem bestimmten Gewebe

► Arzneistoffentwicklung

► Epigenetik

Fazit für die Praxis

Auch wenn die Pharmakogenetik die großen Hoffnungen („personalisierte Medizin“), die sie weckte, nicht erfüllen konnte, hat sie doch zum Verständnis interindividueller Unterschiede in Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Arzneistoffen, Drogen und Giften beigetragen. Dem Rechtsmediziner sollten die Grundlagen der Pharmakogenetik bekannt sein, damit er im Einzelfall „individualisierter“ begutachten kann. Neben den klassischen Polymorphismen (z. B. CYP2D6) sollten v. a. auch Interaktionen mit anderen Medikamenten, Drogen oder auch Nahrungsmitteln bei der Begutachtung bedacht werden.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. T. Krämer

Institut für Rechtsmedizin, Universität Zürich
Winterthurerstr. 190/52, 8057 Zürich
thomas.kraemer@irm.uzh.ch

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN (1998) Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 279(15):1200–1205
2. Schönhöfer PS, Lelgemann M, Maxen A, Wille H von (1998) Häufigkeit von Arzneimittelrisiken und Risikokommunikation. In: Hart D, Kemnitz W, Schnieders C (Hrsg) *Arzneimittelrisiken: Kommunikation und Rechtsverfassung*. Nomos, Baden-Baden, S 109–120
3. Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K (2004) Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Urban & Fischer, München
4. Court MH, Duan SX, Hesse LM et al (2001) Cytochrome P-450 2B6 is responsible for interindividual variability of propofol hydroxylation by human liver microsomes. *Anesthesiology* 94(1):110–119
5. Turpeinen M, Raunio H, Pelkonen O (2006) The functional role of CYP2B6 in human drug metabolism: substrates and inhibitors in vitro, in vivo and in silico. *Curr Drug Metab* 7(7):705–714
6. Flockhart DA (2007) Drug interactions: cytochrome P450 drug interaction table, 2010. Indiana University School of Medicine. Ref Type: Online Source. Zugegriffen 01 November 2010
7. Mikus G, Bochner F, Eichelbaum M et al (1994) Endogenous codeine and morphine in poor and extensive metabolisers of the CYP2D6 (debrisoquine/sparteine) polymorphism. *J Pharmacol Exp Ther* 268(2):546–551
8. Kirchheiner J, Schmidt H, Tzvetkov M et al (2007) Pharmacokinetics of codeine and its metabolite morphine in ultra-rapid metabolizers due to CYP2D6 duplication. *Pharmacogenomics* 7(4):257–265
9. Yue QY, Alm C, Svensson JO, Sawe J (1997) Quantification of the O- and N-demethylated and the glucuronidated metabolites of codeine relative to the debrisoquine metabolic ratio in urine in ultrarapid, rapid, and poor debrisoquine hydroxylators. *Ther Drug Monit* 19(5):539–542
10. He YJ, Brockmoller J, Schmidt H et al (2008) CYP2D6 ultrarapid metabolism and morphine/codeine ratios in blood: was it codeine or heroin? *J Anal Toxicol* 32(2): 178–182
11. Kang JM, Kim N, Lee DH et al (2008) Effect of the CYP2C19 polymorphism on the eradication rate of *Helicobacter pylori* infection by 7-day triple therapy with regular proton pump inhibitor dosage. *J Gastroenterol Hepatol* 23(8 Pt 1):1287–1291
12. Evans WE, McLeod HL (2003) Pharmacogenomics – drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med* 348(6):538–549
13. Kosarac B, Fox AA, Collard CD (2009) Effect of genetic factors on opioid action. *Curr Opin Anaesthesiol* 22(4):476–482
14. Nagashima M, Katoh R, Sato Y et al (2007) Is there genetic polymorphism evidence for individual human sensitivity to opiates? *Curr Pain Headache Rep* 11(2):115–123
15. Rendic S, Di Carlo FJ (1997) Human cytochrome P450 enzymes: a status report summarizing their reactions, substrates, inducers, and inhibitors. *Drug Metab Rev* 29(1–2):413–580
16. Eichelbaum M, Burk O (2001) CYP3A genetics in drug metabolism. *Nat Med* 7(3):285–287
17. Brauch H, Murdter TE, Eichelbaum M, Schwab M (2009) Pharmacogenomics of tamoxifen therapy. *Clin Chem* 55(10):1770–1782
18. Niemi M, Backman JT, Fromm MF et al (2003) Pharmacokinetic interactions with rifampicin: clinical relevance. *Clin Pharmacokinet* 42(9):819–850
19. Gasche Y, Daali Y, Fathi M et al (2004) Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 metabolism. *N Engl J Med* 351(27):2827–2831
20. Yin OQ, Lam SS, Lo CM, Chow MS (2004) Rapid determination of five probe drugs and their metabolites in human plasma and urine by liquid chromatography/tandem mass spectrometry: application to cytochrome P450 phenotyping studies. *Rapid Commun Mass Spectrom* 18(23):2921–2933
21. Kroese M, Zimmern RL, Pinder SE (2007) HER2 status in breast cancer – an example of pharmacogenetic testing. *J R Soc Med* 100(7):326–329
22. Grossniklaus D (2010) Testing of VKORC1 and CYP2C9 alleles to guide warfarin dosing. Test category: pharmacogenomic (treatment). *PLoS Curr* 2

CME-Fragebogen

kostenfreie Teilnahme für Abonnenten

Bitte beachten Sie:

- Antwortmöglichkeit nur online unter: CME.springer.de
- Die Frage-Antwort-Kombinationen werden online individuell zusammengestellt.
- Es ist immer nur eine Antwort möglich.

Wie viele Personen sterben in Deutschland jährlich an unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW)?

- 500–2500.
- 3000–5000.
- 6000–8000.
- 10.000–12.000.
- Mehr als 12.000.

Das humane Genom besteht aus etwa 35.000–40.000 Genen und insgesamt aus etwa ...

- 3,5 Mio. Basenpaaren.
- 7 Mio. Basenpaaren.
- 700 Mio. Basenpaaren.
- 3,5 Mrd. Basenpaaren.
- 35 Mrd. Basenpaaren.

Wie äußert sich die Sequenzvariation bei „single nucleotide polymorphisms“ (SNP)?

- Es kommt zwingend zu einem Aminosäureaustausch im Protein und damit zu einem Funktions- sowie Stabilitätsverlust.
- Es kommt zwingend zu einem Aminosäureaustausch im Protein und damit zur Aktivitätserhöhung des Enzyms.
- Bei SNP wird ein Nukleotid in die Sequenz der DNA eingebaut; dies führt zu einer Aktivitätserhöhung des codierten Enzyms.
- Bei SNP geht ein Nukleotid in der DNA-Sequenz verloren; dies führt zu einem Funktions- sowie Stabilitätsverlust des codierten Enzyms.

- Bei SNP wird ein Nukleotid in der DNA-Sequenz ausgetauscht. Es kann zu einem Aminosäureaustausch im Protein und damit zu einer Aktivitätsänderung kommen.

Welche Aussage zum Phase-II-Metabolismus trifft zu?

- Phase-II-Reaktionen umfassen im Wesentlichen oxidative Reaktionen. Ziel ist, die Hydrophilie der Fremdstoffe zu erhöhen.
- Unter anderem wegen der geringen Substratspezifität sind Polymorphismen bei Phase-II-Enzymen mit wenigen Ausnahmen klinisch eher weniger relevant als die bekannten Phase-I-Polymorphismen.
- Die Zytochrom-P450- (CYP) abhängigen Monooxygenasen übertragen in der Phase-II-Reaktion Sauerstoffatome auf ihre Substrate.
- Glutathion-S-Transferase ist kein Phase-II-Enzym.
- Die Uridindiphosphatglucuronosyltransferasen- (UDP-GT-) Aktivität ist für das Auftreten von erheblichen UAW bei Thiopurinpräparaten verantwortlich.

Bei der Metabolisierung von Fremdstoffen im Körper werden 4 Phänotypen unterschieden: langsame Metabolisierer („poor metabolizer“, PM), eingeschränkte Metabolisierer („intermediate metabolizer“, IM), extensive Metabolisierer (EM) und ultraschnelle Metabolisierer (UM). Welche Aussage trifft zu?

- PM tragen ein erhöhtes Risiko, durch die zu hohe Arzneistoffkonzentration UAW zu erleiden, wenn es sich beim Arzneistoff um ein Pro-Drug handelt, dessen Wirkform erst durch Umwandlung mithilfe des polymorphen Enzyms entsteht.
- Bei UM können Wirkstoffe in therapeutischer Dosierung toxisch wirken, da sehr schnell hohe Plasmakonzentrationen erreicht werden.
- Bei EM und UM ist nach Kodeineinnahme das Morphin-Kodein-Verhältnis im Blut nach den ersten 12 h immer >1. Um zwischen einer Heroin- und Kodeineinnahme unterscheiden zu können, ist deshalb zwingend eine CYP2D6-Genotypisierung notwendig.
- Protonenpumpeninhibitoren (PPI) werden über CYP2C19 metabolisiert. Bei PM für CYP2C19 kommt es deshalb zu einem besseren Eradikationserfolg der *Helicobacter-pylori*-Behandlung.
- EM besitzen in der CYP2D6 codierenden DNA-Sequenz ein Allel mit reduzierter Aktivität und ein Nullallel.

Welche Substrat-CYP-Kombination ist richtig?

- Bupropion und CYP3A4.
- Propofol und CYP2D6.
- Methadon und CYP2C19.
- Amitriptylin und CYP2D6.
- Moclobemid und CYP2B6.

Welche Aussage zu Phase-II-Enzymen trifft nicht zu?

- N-Acetyltransferase 2 (NAT2) wird in der Bevölkerung polymorph exprimiert.
- NAT2 aktiviert das Pro-Drug Isoniazid in seine Wirkform.
- Aktivitätsminderung der NAT2 kann zu Hepatitis führen.
- NAT2 ist am Metabolismus von Nitrazepam beteiligt.
- Nach Einführung des Antituberkulotikums Isoniazid wurden große interindividuelle Unterschiede bei der Verstoffwechslung beschrieben.

Welche Aussage zu Transportproteinen trifft zu?

- Die Aufnahme von Arznei- oder Giftstoffen in den Enterozyten ist nur von Diffusionsvorgängen bestimmt. Transportproteine spielen hier noch keine Rolle.
- Sequenzvariationen in der DNA, die für Transportproteine codieren, führen prinzipiell nicht zu Veränderungen der Transportleistung.
- „Organic anion transporting polypeptide“ (OATP), „organic anion transporter“- (OAT)2 und „organic cation transporter“- (OCT)1 kommen ausschließlich in den Nieren vor.

- Damit die Blut-Hirn-Schranke ihre Schutzfunktion wahrnehmen kann, gibt es hier keine Transportproteine.
- An der Membran, die dem Darmlumen zugewandt ist, sitzen Transportproteine der „Solute-carrier“-Familie (SLC, z. B. OATP).

Welche Aussage trifft zu? Eine geringe „Multidrug-resistance-protein“- (MDR)1-Aktivität im Darm ...

- führt zu geringer Bioverfügbarkeit von Digoxin, da der Arzneistoff somit schlechter absorbiert werden kann.
- kann zu toxischen Konzentrationen von Digoxin führen.
- spielt für die Bioverfügbarkeit von Digoxin keine Rolle, da der Arzneistoff eine hohe therapeutische Breite besitzt.
- schließt die Genotypvariante 3435TT des MDR1-Proteins aus.
- kann durch hohe MDR1-Aktivität in den Nieren ausgeglichen werden.

Welche Aussage trifft zu?

- Genotypische Tests können nur mit Blutserum durchgeführt werden.
- Genotypische Tests analysieren DNA und Proteine.
- Nahrung hat im Gegensatz zu Medikamenten keinen Einfluss auf die Aktivität von CYP-Enzymen.
- Genotypische Tests sind im Gegensatz zu phänotypischen Tests auch post mortem möglich.

- Aus genotypischen Tests kann direkt auf die Aktivität eines Enzyms geschlossen werden.

Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate auf CME.springer.de verfügbar. Den genauen Einsendeschluss erfahren Sie unter CME.springer.de

CME.springer.de



CME.Tickets: Zertifizierte Fortbildung für alle!

Auf CME.springer.de stehen Ihnen über 300 jährlich wechselnde Fortbildungseinheiten aus über 30 Bereichen der Medizin zu Verfügung. Punkten Sie jetzt online auf CME.springer.de!

1. Teilnahmemöglichkeiten:

- kostenfrei im Rahmen des jeweiligen Zeitschriftenabonnements
- individuelle Teilnahme durch den Erwerb von CME.Tickets auf CME.springer.de.

2. CME.Ticket erwerben

Auf CME.springer.de haben Sie 2 Möglichkeiten CME.Tickets zu erwerben:
 - CME.Ticket bestellen: Klicken Sie auf *Bestellen* > *CME.Ticket* und erwerben Sie hier Ihre individuelle Teilnahmemöglichkeit

- CME.Ticket im Beitragsumfeld kaufen und einlösen: Sobald Sie an einem Beitrag außerhalb Ihres Abonnements teilnehmen möchten, erscheint der Hinweis *CME.Ticket bestellen*. Nach dem Erwerb des CME.Tickets können Sie an der gewünschten Fortbildungseinheit teilnehmen.

Punkten Sie online!

Bei Fragen hilft Ihnen unser Helpdesk gerne weiter: CME@springer.com
CME.springer.de