

# Pharmakogenetische und pharmakogenomische Analysen in Phasen 0 bis 4 der Arzneimittelentwicklung

Jürgen Brockmüller

Abteilung Klinische Pharmakologie,  
Universitätsklinikum  
der Georg-August-Universität  
Göttingen

## Zusammenfassung

Die Entwicklung neuer Arzneimittel beginnt mit der Synthese und der In-vitro-Testung sowie der tierexperimentellen Testung von Substanzen. Die erste Anwendung am Menschen erfolgt typischerweise an kleinen Gruppen gesunder Probanden (Phase I), und erst danach wird in kontrollierten klinischen Phase-II- und Phase-III-Studien an zunehmend größeren Patientenzahlen Wirksamkeit und Unbedenklichkeit geprüft. Auch nachdem ein Arzneimittel in den Verkehr gebracht wurde, müssen weitere kontrollierte klinische Studien und pharmakoepidemiologische Untersuchungen durchgeführt werden, um die breite Wirksamkeit und seltene Nebenwirkungen zu erfassen (post marketing surveillance).

Pharmakogenetische und pharmakogenomische Untersuchungen im Rahmen der Arzneimittelentwicklung verfolgen drei Ziele, nämlich (1) zu klären, in welchem Umfang interindividuelle Variabilität bei Wirkungen und Nebenwirkungen von Arzneimitteln auf genetische Variabilität zurückzuführen ist, (2) diese Erkenntnisse gegebenenfalls in Form einer individualisierten Therapie zu berücksichtigen, und schließlich (3) aus Analysen der genetischen Variabilität die Pathogenese chronischer Krankheiten besser verstehen zu lernen und darauf aufbauend neue Therapieprinzipien zu entwickeln. Gegenwärtig fehlen in der Arzneimittelforschung spezifische Leitlinien zum Umfang pharmakogenetischer Typisierung und zur Durchführung

der pharmakogenetischen Diagnostik. Ferner bestehen vielfach ein Wissensdefizit zu Art und Bedeutung genetischer Polymorphismen. Die sehr umfangreichen pharmakogenetischen Daten machen dringend ein computer-basiertes Wissens-Management erforderlich, um Pharmakogenomik erfolgreich in Forschung und Therapie einsetzen zu können. Schließlich müssen wir davon ausgehen, dass fast alle Polymorphismen alleine nur einen moderaten Effekt ausüben und andererseits vielfältige Wechselwirkungen bestehen. Um derartige Daten zur Voraussage von Wirksamkeit und Nebenwirkungen von Arzneimitteln verwenden zu können, sind umfangreiche Untersuchungen erforderlich und ebenso auch grundlegende Erweiterungen der statistischen Datenauswertung.

## Schlüsselwörter

klinische Studien; Pharmakogenetik; Phase 0–4

## Summary

Development of new drugs starts with synthesis and in-vitro as well as animal testing of candidate compounds (pre-clinical phase or phase 0 of drug development). First application in Humans is typically performed in small number of healthy volunteers (phase I). After that step, efficacy and adverse events are evaluated in phase II and phase III trials in patients. Even after approval of new drugs further studies are required in particular to evaluate rare adverse events (post marketing surveillance).

Pharmacogenetic and pharmacogenomic studies in drug development have three aims in general, namely (i) assessment of the extent to what interindividual variability in efficacy and in adverse events is due to genetic variability. This data may be used (ii) in some therapeutic areas to develop therapeutic schemes in which selection of drugs and their dosage is based on the result of individual pharmacogenetic testing. Finally (iii), there are broad expectations that analysis of inherited genetic variability and variability in gene expression will help to understand causes of the major chronic diseases and will allow to develop new therapeutic principles. At present, there appears to be a lack of specific guidelines to what extent pharmacogenetics studies should be performed during clinical drug development and details of pharmacogenetics testing are handled differently in different companies. In addition, knowledge about the details and about the potential impact of genetic polymorphism is frequently lacking. The large amount of specific pharmacogenetics data will make a computer-based knowledge management necessary, in order to apply pharmacogenomics successfully in drug development and in drug treatment. And finally, major developments in statistical approaches are necessary, to use data of many polymorphisms for assessment of efficacy and adverse events of drugs.

## Keywords

clinical trials; pharmacogenetics; phase 0–4

**Textkasten 1**

**Pharmakogenomik in den Phasen 0 bis 4 der Arzneimittelentwicklung**

Der Ablauf von der Entdeckung neuer Wirkstoffe bis zu deren Einführung als Arzneimittel erfolgt in einer weltweit sehr ähnlich geregelten Abfolge von Schritten. Es beginnt mit der experimentellen Phase, in der neue Wirkstoffe identifiziert werden und an biochemisch-zellbiologischen Systemen sowie an Versuchstieren auf erwünschte und unerwünschte Wirkungen geprüft werden (Phase 0).

Die erste Anwendung von Arzneimitteln am Menschen erfolgt im Rahmen von sogenannten Phase-I-Studien, hier wird in der Regel an gesunden Probanden Verträglichkeit und Pharmakokinetik von Arzneimitteln untersucht. Für viele Wirkstoffe ergeben sich auch bereits erste Hinweise zu Wirksamkeit.

Die Wirksamkeit wird in den dann folgenden Phase-II- und Phase-III-Studien typischerweise durch randomisiert und doppel-blind durchgeführte kontrollierte klinische Studien untersucht. Dabei erfolgt die Untersuchung zunächst in Phase-II an ausgewählten und oft weniger schwer erkrankten Patienten, bevor in den Phase-III-Studien eine ausreichend große Anzahl von solchen Patienten untersucht wird, die dem Kollektiv nahe kommen sollen, das später nach Zulassung mit dem Medikament behandelt werden soll.

Auch nach Zulassung des Arzneimittels, also wenn das Arzneimittel bereits regelmäßig von Ärzten verordnet wird, finden weitere Studien im Rahmen einer sog. Postmarketing Surveillance statt, dazu gehören neben den Phase-IV-Studien (kontrollierte klinische Studien) beobachtende Studiendesigns wie die Anwendungsbeobachtungen, Kohortenstudien und Fall-Kontroll-Studien. Hier werden epidemiologische und pharmakologische Denkweisen verknüpft, dieses Gebiet heisst daher auch Pharmakoepidemiologie. Es geht insbesondere darum, Art und Häufigkeit seltener Nebenwirkungen zu erfassen. In der Arbeit von Meisel und Garbe (dieses Heft) wird das Konzept der molekularen Pharmakoepidemiologie vorgestellt, ein Fächer-übergreifendes Arbeitsgebiet das unerlässlich sein wird, um die epidemiologische Bedeutung genetischer Polymorphismen für die Arzneitherapie zu verstehen.

Tabelle 1 fasst die Phasen der Arzneimittelprüfung zusammen und bietet gewissermaßen eine Checkliste, welche pharmakogenomischen Untersuchungen unter Umständen berücksichtigt werden müssen.

**Tab 1 Studienumfang und Vorgehen**

Entwicklungsphase (Studienumfang)*	Pharmakogenetische Untersuchungen
<b>Präklinische Forschung (Phase 0)</b>	Biotransformation katalysiert von genetisch polymorphen Enzymen (z.B. CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, GSTM1, GSTT1, NAT2) z.B. durch Inkubationen mit gentechnisch produzierten Enzymen oder durch Anwendung enzym-spezifischer Inhibitoren.  Differenzielle Bindung oder Wirkung im Falle von Genpolymorphismen bei Rezeptoren und anderen an der Arzneimittelwirkung beteiligten Proteinen.
<b>Phase I (ca. 50 Probanden)</b>	Charakterisierung der Probanden zu den bedeutsamen Polymorphismen der Arzneistoff-Biotransformation. Charakterisierung der Probanden zu für das Prüfpräparat relevanten Rezeptorpolymorphismen. Sammlung von DNA-Proben um bei Auftreten unerwünschter Wirkungen Risikogene ermitteln zu können.  Probengewinnung für mRNA-Messungen vor und unter Wirkung des Präparates.
<b>Phase II (ca. 300 Patienten)</b>	Charakterisierung der Patienten hinsichtlich aller Genpolymorphismen, die für Wirkung und Nebenwirkung bedeutsam sein können.  Durch Berücksichtigung der Einflussgröße Genotyp in der statistischen Analyse kann die Arzneimittelwirkung klarer erfasst werden (höhere statistische Power, d.h. es müssen weniger Personen untersucht werden).
<b>Phase III (ca. 3.000 Patienten)</b>	Sofern genetische Polymorphismen eine Rolle spielen können, muss spätestens hier gezeigt werden, dass das Medikament bei den genotypisch bestimmten Untergruppen wirkt (analog wie z.B. der Einfluss von Nierenerkrankungen vor Zulassung in der Regel geklärt werden muss, vergl. Tab. 2) Sammlung von DNA-Proben, um bei Auftreten unerwünschter Wirkungen Risikogene ermitteln zu können.  Die an breiten und medizinisch gut charakterisierten Bevölkerungsgruppen durchgeführten Phase-III-Studien bieten hervorragende Möglichkeiten für pharmakogenomische Forschung, deren Bedeutung weit über das hinausgeht, was für die jeweilige Arzneimittelzulassung erforderlich ist (siehe Abschnitt zur pharmakogenomischen Entwicklung neuer Arzneimittel).
<b>Phase IV (ca. 30.000 Patienten)</b>	Identifizierung molekularer Prädiktoren für das Auftreten seltener Arzneimittel-Nebenwirkungen.

\*) Die Zahl der zu untersuchenden Probanden oder Patienten kann je nach Therapiegebiet und Präparatgruppe unterschiedlich ausfallen.

**Rolle der Pharmakogenetik in der klinischen Arzneimittelforschung**

Schon in der vorklinischen Entwicklung der Arzneimittel (Biochemisches Substanz-Screening, Tierexperimente) wird untersucht, welche Rolle genetisch polymorphe Enzyme bei der Arzneistoff-Biotransformation spielen; die jeweils weniger von genetischen Polymorphismen betroffenen Substanzen werden bevorzugt. In den klinischen Studien muss dann am Menschen die Bedeutung der Polymorphismen für Wirkungen und Nebenwirkungen überprüft werden (siehe Textkasten 1).

**Grundregel: Individuelle Besonderheiten bei der Therapie berücksichtigen**

Es ist ein in der Arzneimittelforschung fest etablierter Grundsatz, dass vor Zulassung die wesentlichen Einflussfaktoren ermittelt und bekannt ge-

macht werden müssen, welche die Wirkstoffkonzentrationen im menschlichen Körper beeinflussen (Pharmakokinetik) und welche die Wirkungen und Nebenwirkungen (Pharmakodynamik und Toxizität) von Arzneimitteln bestimmen können (Tab. 2). Diese Daten sollen nunmehr um Daten zur Bedeutung genetischer Polymorphismen ergänzt werden. Die Messung genetischer Polymorphismen in einigen Enzymsystemen gehört an einigen Orten schon zum selbstverständlichen Bestandteil einer Arzneimittelstudie, das gilt zum Beispiel für die vielen genetischen Polymorphismen in den Arzneimittel-metabolisierenden Cytochrom-P450-Enzymen (Brockmöller et al., 2000).

Ein Hauptziel klinischer Studien im Rahmen der Arzneimittelentwicklung ist, den Beleg für Wirksamkeit und Unbedenklichkeit einer als wertvoll er-

kannten Substanz zu erbringen und damit die Anforderungen der gesetzlich geregelten Arzneimittelzulassung zu erfüllen. Jedes Unternehmen wird dabei anstreben, eine neue Substanz so schnell wie möglich als Arzneimittel einführen zu können. Für die langfristige Weiterentwicklung der Arzneitherapie ist es aber über dieses „Nahziel“ hinaus nicht unwesentlich, in klinischen Studien so viel wie möglich über die Wirkweisen und das individuell variable Wirkspektrum der Arzneimittel zu erfahren. Aus diesen Daten lassen sich Hinweise für die Weiterentwicklung von Nachfolgepräparaten gewinnen, aber auch Zusatzindikationen oder Kontraindikationen lassen sich daraus ableiten. Es ist demzufolge sowohl unter ethisch-medizinischen Gesichtspunkten als auch unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten fragwürdig, wenn heute noch vielfach auf die Bestimmung genetischer Vari-

**Tab 2 Einflussgrößen, deren Bedeutung im Rahmen der Arzneimittelentwicklung identifiziert werden muss und die bei der Arzneitherapie berücksichtigt werden müssen.**

**Beispiele allgemein etablierter Parameter**

Einflussgröße	Messverfahren und weitere Maßnahmen im Rahmen der Arzneimittelentwicklung
<b>Nierenerkrankungen</b>	Messung von Nierenfunktionsparametern wie Serum-Kreatinin oder Kreatinin-Clearance. Untersuchungen an Patienten mit bekannter Nierenfunktionseinschränkung.
<b>Lebererkrankungen</b>	Messung von Leberfunktionsparametern wie Albumin, Bilirubin, INR, oder Transaminasen. Untersuchungen an Patientengruppen mit unterschiedlichen Schweregraden von Leberfunktionsstörungen.
<b>Alter</b>	Erfassung und Stratifizierung nach Alter. Untersuchungen an Patientengruppen in hohem Alter und ggf. auch an Kindern.
<b>Männer/Frauen</b>	Berücksichtigung beider Geschlechter im Rahmen der Arzneimittelstudien.
<b>Fremdstoff-Wechselwirkungen</b>	Erfassung von Zigarettenrauchen und Alkoholkonsum im Rahmen von Arzneimittelstudien, Ausschluss von Rauchern und Verbot von Alkohol bei Arzneimittelstudien.
<b>Arzneimittel-Wechselwirkungen</b>	Arzneimittel-Wechselwirkungsuntersuchungen an Patienten und Probanden zu charakteristischerweise von Wechselwirkungen betroffenen Medikamenten und zu Medikamenten, die bei der jeweiligen Therapierichtung wahrscheinlich gemeinsam gegeben werden müssen.

**Beispiele für molekulargenetische Parameter**

<b>Genetische Variabilität in der Arzneistoff-Biotransformation</b>	Genotypisierung wesentlicher Polymorphismen in Enzymen der Arzneistoff-Biotransformation (alternativ: Phänotypisierung). Gezielte Untersuchungen an Probanden- und Patientengruppen, die nach pharmakogenetischer Typisierung ausgewählt wurden. Immer, wenn aus präklinischen Untersuchungen hervorgeht, dass genetische Polymorphismen bedeutsam sein könnten.
<b>Genetische Variabilität in Arzneimittel-Rezeptoren und weiteren Zielstrukturen der Arzneitherapie</b>	Vorgehensweise analog zu Biotransformation.
<b>Einfluss der Arzneitherapie auf die Genexpression</b>	Messung der mRNA-Expression mittels Chip-Technologie oder anderen Verfahren vor und unter Arzneitherapie. Messungen zur Beeinflussung der Proteinexpression durch Arzneimittel.

anten im Rahmen der Arzneimittelentwicklung verzichtet wird. Es lässt sich an vielen Beispielen zeigen, dass die Bedeutung genetischer Variabilität viel größer sein kann, als die Bedeutung konventioneller Parameter wie Alter, Geschlecht oder Lebensgewohnheiten.

**Pharmakogenomik der Arzneimittelnebenwirkungen**

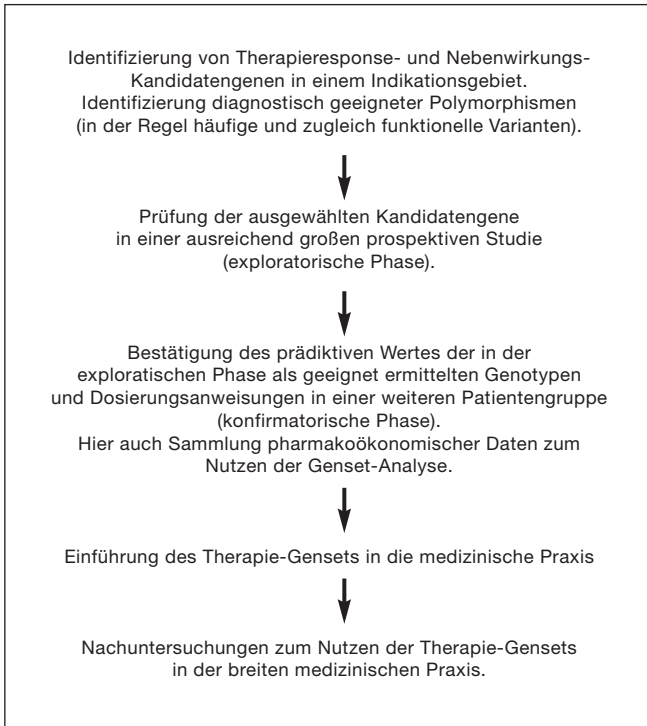
Schon wenige Beispiele, wie die Isoniazid-Toxizität bei langsamen Acetylierern, die Hämolyse beim Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel oder

die protrahierte Atemlähmung beim Pseudocholinesterasemangel belegen, wie mächtig die Pharmakogenomik in einigen Fällen sein kann, wenn es darum geht, Arzneimittel-Nebenwirkungen zu klären (Pirmohamed und Park, 2001). Dennoch stehen wir, was die Aufklärung heute häufiger Arzneimittel-Nebenwirkungen betrifft, vielfach noch am Anfang. In der Regel wird man sich an den funktionellen Zusammenhängen (Metabolisierungswege, Hypothesen zur Pathogenese toxischer oder allergischer Nebenwirkungen) orientieren (Tab. 3), wobei

**Tab 3 Kandidatengene, die seltene Arzneimittel-Nebenwirkungen erklären können**

Gengruppe	Beispiele	Mögliche Mechanismen
<b>Phase-I-Enzyme der Biotransformation</b>	Cytochrom-P450-1A1, 1A2, 1B1, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4, 3A5, 3A7. Alkohol-Dehydrogenasen Aldehyd-Dehydrogenasen	Bildung reaktiver Metabolite, die zytotoxische oder immunologische Reaktionen auslösen können.
<b>Phase-II-Enzyme der Arzneistoff-Biotransformation</b>	Glutathion-S-Transferase M1 Glutathion-S-Transferase T1 Arylamin-N-Acetyltransferase 2 UDP glucuronosyltransferase 1A1 Thiopurin-S-Methyltransferase	Geringere Entgiftung
<b>Enzyme, die an der Bildung oder Detoxifizierung freier Sauerstoffradikale beteiligt sind.</b>	Myeloperoxidase Glutathion-Peroxidase Mn- und Cu/Zn-Superoxid-Dismutase Glutathion-Reduktase Xanthinoxidase NO-Synthetasen	Vermehrte Zellschädigung durch reaktive Substanzen, die auch immunologische Reaktionen auslösen können.
<b>Polymorphismen in Genen für Zytokine und Chemokine und deren Rezeptoren.</b>	Cyteinyl-Chemokin-Rezeptor 5 (CCR5) Tumor-Nekrose-Faktor alpha	Disposition zu allergischen Reaktionen
<b>Polymorphismen in Proteinen, die für den (aktiven) Membrantransport von Substanzen verantwortlich sind.</b>	P-Glycoprotein (MDR1), Multidrug-Resistenz related Proteins MRP1, MRP2, MRP3. Multispezifischer organischer Anionentransporter (cMOAT)	Intrazelluläre Kumulation von Arzneimitteln oder deren (unter Umständen toxischen) Metaboliten
<b>Polymorphismen in Ionenkanälen (Natrium-, Kalium- und Calciumkanäle)</b>	Natriumkanäle: SCN5A Kaliumkanäle: KCNH2, KCNE1, KCNQ1	Erhöhte Suszeptibilität von Trägern einiger Varianten für Arzneimittel-ausgelöste Herzrhythmusstörungen.

möglichst umfassend die beteiligten Gene einbezogen werden sollten. Bei diesem Screening kann die Kombination mit funktionellen ex-vivo Untersuchungen (z.B. an Leukozyten von Probanden) hilfreich sein. Derartige ex-vivo Untersuchungen sind bereits vor Jahrzehnten durchgeführt worden, mussten aber so lange deskriptiv bleiben (Spielberg, 1981), wie man die individuelle Reaktionsweise nicht auf definierte Protein- bzw. Genvarianten zurückführen konnte. Heute können wir dies prinzipiell durch die Kombination funktioneller Analysen mit mo-



**Abb 1 Arbeitsschritte, die für die Einführung des Konzepts der Genotyp-adjustierten Arzneitherapie erforderlich sind.**

**Textkasten 2**

**Arzneimittel-Fachinformationen**

Der gegenwärtige Status Beurteilung der Pharmakogenetik und Pharmakogenomik durch die Zulassungsbehörden kann auch daraus abgelesen werden, wie genetische Variabilität beim Menschen in den Arzneimittelinformationen dargestellt wird. Die Arzneimittelinformationen sind wertvolle Dokumente, die die Hersteller den Ärzten mit dem Arzneimittel an die Hand geben. Derartige Arzneimittelinformationen für Fachkreise werden detailliert von den Behörden überwacht und die Anweisungen in diesen Anweisungen können juristisch relevant sein. Was steht dort nun zu Pharmakogenetik? Das sei hier anhand der kürzlich zugelassenen Medikamente Celecoxib und Nateglinide diskutiert.

Die Arzneimittel-Fachinformation zu Celecoxib (Celebrex® Fachinformation, Pharmacia, 2001) lautet wörtlich: „Der Phase-I-Metabolismus wird hauptsächlich durch CYP 2C9 katalysiert. Dieses Enzym unterliegt einem genetischen Polymorphismus. Weniger als 1% der Bevölkerung sind schlechte Metabolisierer und besitzen ein Enzym mit verminderter Aktivität. Die Plasmakonzentrationen von Celecoxib sind bei solchen Patienten wahrscheinlich deutlich erhöht. Patienten, die bekanntermaßen ein CYP 2C9-Enzymsystem mit verminderter Aktivität haben, sollen mit Vorsicht behandelt werden.“ Die Ärzte werden also auf Probleme durch genetische Polymorphismen hingewiesen, es wird aber nicht genannt, in welchem Umfang die Dosis angepasst werden soll und es wird auch nicht gefordert, regelmäßig eine Typisierung durchzuführen, obwohl sich implizit aus der Darstellung ergibt, dass dies zur Abwehr von Nebenwirkungen hilfreich sein könnte.

Im Falle des Diabetes-Medikamentes Nateglinide sind die Daten zur Pharmakogenetik noch weniger klar. Die Fachinformation (Starlix® Fachinformation, Novartis, 2001) beschreibt: „Die Enzyme, die bei der Verstoffwechslung von Nateglinide beteiligt sind, sind nicht vollständig charakterisiert worden. In vitro Studien haben jedoch gezeigt, dass Nateglinide vor allem durch CYP2C9 metabolisiert wird.“ Hier ist also vor der Arzneimittelzulassung noch nicht einmal die grundlegende Arbeit geleistet worden, die erforderlich ist, um die potentielle Bedeutung des genetischen Polymorphismus in einem an der metabolischen Inaktivierung beteiligten Enzym zu erfassen. Selbstverständlich hätte diese Frage hervorragend geklärt werden können, wenn die Probanden und Patienten in den entsprechenden klinischen Phase-I bis Phase-III-Studien hinsichtlich des CYP2C9-Polymorphismus typisiert worden wären. An anderer Stelle in der Nateglinide-Fachinformation wird auf die große inter-individuelle Variabilität hingewiesen und es wird darauf verwiesen, diese Variabilität im Verlaufe der Therapie durch Dosisanpassung auszugleichen.

lekulargenetischer Analyse klären. Ohne diese funktionell-genomische Analysen wird auch der große Aufwand umfangreicher SNP-Messungen vielfach wertlos bleiben.

**Standards in der Indikation und Durchführung pharmakogenetischer Untersuchungen**

Für klinische Pharmakologen, aber auch für Humangenetiker und Klinische Chemiker werden im Zusammenhang mit diesen neuen Entwicklungen der Arzneimittelforschung zusätzliche Qualifikationen erforderlich. Es müssen allgemein akzeptierte Normen für die technische Durchführung und Qualitätskontrolle pharmakogenomischer Messungen festgelegt werden und es muss Konsens erzielt werden, wie mit Blut- und DNA-Proben bei pharmakogenetischen Untersuchungen vorzugehen ist und ebenso, wie mit den gewonnenen Daten umzugehen ist.

Insgesamt besteht gegenwärtig noch kein vollständiger Konsens über den Umfang, in dem pharmakogenetische Untersuchungen erforderlich und sinn-

voll sind, was auch in den teils divergierenden Standpunkten zum Ausdruck kommt, die im vorliegenden Heft vertreten werden. In der zunehmend international orientierten Arzneimittelentwicklung gelten Leitlinien, die allgemeingehalten eine Berücksichtigung genetischer Polymorphismen insbesondere in der Arzneistoff-Biotransformation nahe legen (US Department of Health, 1999) (<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>).

Auch die Leitlinien der International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) verweisen in den Ausführungen zur Dosis-Wirkungs-Beziehung ausdrücklich darauf, dass die Dosis-Findung von Arzneimittel-metabolischen Polymorphismen abhängen kann und dass die relevanten Einflussfaktoren soweit wie möglich identifiziert werden sollten (ICH Guidelines, 1994).

Gegenwärtig tut ein Arzneimittel-entwickelndes Unternehmen gut daran, pharmakogenetische Parameter zu berücksichtigen. Nicht zuletzt muss

befürchtet werden, dass entsprechende Daten im Rahmen des Zulassungsverfahrens nachgefordert werden, was zu erheblichen Verzögerungen in der Zulassung führen kann. Unter anderem deswegen ist es bei vielen Arzneimittel-entwickelnden Firmen Praxis, frühzeitig mit den Behörden Gespräche zu führen, um zu klären, in welchem Umfang pharmakogenetische Daten vorgelegt werden müssen (siehe Textkasten 2).

**Pharmakogenetisch individualisierte Arzneitherapie**

Die gegenwärtigen Arznei-Therapieempfehlungen (Fachliteratur, Fachinformationen, Beipackzettel, Rote-Liste) basieren auf dem durchschnittlichen beobachteten Therapieerfolg und der durchschnittlichen Nebenwirkungshäufigkeit. Individuelle genetisch bedingte Besonderheiten bleiben dabei unberücksichtigt. Das bedeutet, dass zum Beispiel ein schneller Metabolisierer (also eine Person, bei der die Arzneimittelwirkung schnell nachlässt aufgrund einer schnellen metabolischen Inaktivierung des Medikamentes) typischerweise unterdosierte



ist, während ein genetisch bedingt langsamer Metabolisierer überdosiert ist (Kirchheiner et al., 2001).

Pharmakogenetisch individualisierte Arzneitherapie ist nun ein innovatives Konzept der Arzneitherapie: Die Auswahl, Dosierung (Dosishöhe und Behandlungsdauer) eines Medikamentes kann differenziert erfolgen je nach der individuellen Ausprägung molekularer Parameter, z.B. Einzelnukleotidpolymorphismen (SNP) in Genen, die für die jeweilige Pharmakokinetik und/oder Pharmakodynamik wesentlich sind. Dieses Konzept dürfte von besonderem Wert sein bei Behandlung solcher Krankheiten, die gegenwärtig schlecht behandelbar sind, wie z.B. Tumorleiden oder schwere neuropsychiatrische Krankheiten. Im Gegensatz zum sogenannten Therapeutischen Drug Monitoring (Arzneimittel-Blutspiegelbestimmungen) kann die Information bereits vor erster Gabe eines Arzneimittels gewonnen werden. Damit besteht die Aussicht, gerade die bei den ersten Dosen einer Arzneitherapie häufigen Nebenwirkungen zu reduzieren.

Man geht davon aus, dass in Zukunft die Medikation nicht von einzelnen genetischen Parametern abhängig gemacht wird, sondern das Auswahl und Dosierung von Arzneimitteln aus einer Reihe von Genpolymorphismen errechnet werden wird. Unter diesem Konzept sind „Therapie-Gensets“ etwa für die Behandlung der Hypertonie, der Herzinsuffizienz, der Hypercholesterinämie oder maligner Tumo-

ren in Entwicklung, mit denen die für das jeweilige Therapiegebiet relevanten Genvarianten gemessen werden. Anschließend würde entsprechend den Daten aus klinischen Studien, in denen diese Analysen zunächst explorativ eingesetzt werden, die für den jeweiligen Patienten optimale Dosierung errechnet werden. Die bis zur Einführung dieser „Therapie-Gensets“ erforderlichen Arbeitsschritte sind in Abb. 1 zusammengefasst, wobei dort von einer sehr strengen Prüfung der Effizienz der pharmakogenetischen Diagnostik unter medizinischen Routinebedingungen ausgegangen wird.

#### **Perspektiven umfassender Genotypisierungen in Phasen-I bis IV der Arzneimittelentwicklung**

Individualisierte Arzneitherapie ist nur ein Teilziel der weltweit sehr umfangreichen Forschungsaktivitäten auf dem Gebiet der Pharmakogenomik. Im Rahmen der klinischen Arzneimittelstudien (Phasen I bis IV) können und sollten fast immer Daten und DNA-Proben für pharmakogenomische Studien gesammelt werden. Dies ermöglicht, die Bedeutung von DNA-Polymorphismen in Kandidatengenen bei Respondern auf Arzneitherapie mit denjenigen bei Non-Respondern zu vergleichen. Analoges gilt für den Vergleich der Patienten mit und ohne Nebenwirkungen. Neben dem Kandidatengen-Ansatz wird auch ein genomweites Screening geprüft. Sofern die entsprechenden DNA-Proben nicht bereits während der Phase-II oder Phase-III-Studien gesammelt werden, sind sehr aufwendige zusätzliche Stu-

dien erforderlich, mit zusätzlicher Belastung der Patienten und mit sehr großem finanziellen Aufwand.

#### **Literatur**

Brockmöller, J., Kirchheiner, J., Meisel, C., Roots, I. Pharmacogenetic diagnostics of cytochrome P450 polymorphisms in clinical drug development and in drug treatment. *Pharmacogenomics* 2000; 1: 125-151.

ICG-Guidelines, International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use - ICH harmonized tripartite guideline. Dose-response information to support drug registration, 1994.

Kirchheiner, J., Brösen, K., Dahl, M.L., Gram, L., Kasper, S., Roots, I., Sjöqvist, F., Spina, E., Brockmöller, J. CYP2D6 and CYP2C19 genotype-based dose recommendations for antidepressants: A first step towards subpopulation specific dosages. *Scand. J. Psychiatry* 2001; 104: 173-192.

Pirmohamed, M., Park, B.K. Genetic susceptibility to adverse drug reactions. *TIPS* 2001; 22: 298-305.

Spielberg, S.P., Gordon, G.B., Blake, D.A., Mellets, E.D., Bross, D.S. Anticonvulsant toxicity in vitro: possible role of arene oxides. *J Pharmacol Exp Ther.* 1981; 217: 386-9.

U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). In Vivo Drug Metabolism/Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, and Recommendations for Dosing and Labeling, November 1999.

#### **Korrespondenzadresse**

Prof. Dr. med. Jürgen Brockmöller  
Abteilung Klinische Pharmakologie  
Universitätsklinikum der Georg-August-Universität Göttingen  
Robert-Koch-Str. 40  
37073 Göttingen  
Tel. 0049 551 39 5770  
Fax 0049 551 39 12767  
jbrockm@gwdg.de

Anzeige