

PERSONALISIERTE MEDIZIN IN DER KARDIOLOGIE WELCHE GENE SIND WICHTIG?

Prof. Dr. med. Thomas D. Szucs
Prävention und Gesundheitswesen/Pharmazeutische Medizin

Herz-Kreislaufkrankheiten stellen die führende Todesursache in der industrialisierten Welt dar. In den vergangenen Dekaden konzentrierten sich Forschung und Klinik sehr stark auf die Identifikation und das Management von klassischen Risikofaktoren. Um die Ergebnisse (Outcomes) zu verbessern und Gesundheitskosten zu reduzieren, gilt die Aufmerksamkeit künftig der krankheitsspezifischen Variation und der Erklärung dieser Variation auf der Basis des genetischen Hintergrundes sowie den Umweltfaktoren.

Das bessere Verständnis der genomischen Variation im Hinblick auf die Arzneimitteltherapie hat folgende Konsequenzen:

- Identifikation von Patienten, denen die Therapie am ehesten einen Nutzen bringt
- Stratifikation von Patienten, im Hinblick auf das Risiko von unerwünschten Wirkungen
- Optimierung der Arzneimitteldosis
- Verbesserung künftiger klinischer Studien und Optimierung der Arzneimittelentwicklung

Dank der personalisierten Medizin können zusätzliches Wissen über Prädispositionen und bessere Prädiktionen gewonnen werden. Damit können gezieltere Präventionsmassnahmen ergriffen werden, was eine umfassendere und gezieltere Vorsorge erwarten lässt. Erkrankungen werden effizienter verhindert oder wenigstens früher erkannt.

URSACHEN UND FOLGEN DER MEDIKAMENTENUNVERTRÄGLICHKEIT

Die individuelle Verträglichkeit eines verabreichten Medikaments stellt für den Arzt eine alltägliche Herausforderung dar. Wir unterscheiden zwischen drei Szenarien: Ein Medikament erzielt einen positiven Krankheitsverlauf; eine Therapie schlägt beim Patienten nicht an; oder es kommt zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen.

Untersuchungen haben ergeben, dass bei 20–50% aller Patienten kein ausreichender therapeutischer Nutzen nachweisbar ist. Davon umfasst sind auch Patienten, die eine Therapie aufgrund unerwünschter Nebenwirkungen abbrechen. In 20–50% der Fälle wirken bestimmte Medikamentengruppen wie Betablocker, Antidepressiva oder Fettsenker schlichtweg nicht oder werden nicht vertragen. Allein in den USA werden ca. 100 000 Todesfälle unerwünschten Nebenwirkungen zugeschrieben. Genetische Unterschiede des Menschen spielen eine wesentliche Rolle für das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Weiter können Alter, Ernährungsgewohnheiten, gesundheitliche Verfassung, Umwelteinflüsse und begleitende therapeutische Massnahmen eine Rolle spielen. Eine genetische Untersuchung, wie in der personalisierten Medizin beschrieben, ermittelt die Disposition von Patienten und erlaubt, Medikamente individuell zu verabreichen und zu dosieren. Nur so können Ärzte gewährleisten, dass ein Medikament wirkt und keine Nebenwirkungen verursacht.

Die Medikamentenwirkstoffe reagieren nämlich mit körpereigenen Eiweissen. Je nach genetischer Bauweise der Eiweisse können gewisse Medikamentenwirkstoffe nicht, ungenügend oder nur mit Nebenwirkungen aufgenommen werden. Wenn der Arzt die genetischen Varianten erkennt, kann er bei der Medikamentenabgabe darauf achten, dass ein Medikament korrekt eingesetzt und sinnvoll dosiert wird.

Nehmen wir einen 65-jährigen Mann als Beispiel: Nachdem die Ärzte einen Herzinfarkt feststellten und Gefäss-Stents eingesetzt haben, haben sie richtig gehandelt und Blutgerinnseln medikamentös vorgebeugt. Der Wirkstoff Clopidogrel, der dem Mann verabreicht wurde, ist aufgrund der heutigen Datenlage und der aktuellen Empfehlungen das Mittel der



**Prof. Dr. med. Thomas D. Szucs führt
an der Klinik Hirslanden sämtliche
Genanalysen durch.**

«Es ist wichtiger zu wissen, welche Person eine Krankheit hat, als zu wissen welche Krankheit eine Person hat.»

Hippokrates von Kos

Der medizinische Fortschritt durch die personalisierte Medizin führt zu einem eindeutigen Mehrwert für den Patienten. Wenn wir berücksichtigen, wie viele Patienten von unerwünschten Nebenwirkungen betroffen sind, erzielt die Pharmakogenetik für unser Gesundheitssystem ausserordentlich viel. Pharmakogenetik verbessert nicht nur den Behandlungsablauf und die Lebensqualität vieler Patienten, sondern spart Geld ein. Es gibt mittlerweile hervorragende ökonomische Analysen, die zeigen, dass eine diagnostik-basierte, auf den Patienten zugeschnittene Therapie im Vergleich zu einer traditionellen Strategie wirtschaftlicher ist. Das heutige Giesskannenprinzip hat ausgedient. Allen alles anzubieten – das können wir uns bald nicht mehr leisten. Des Weiteren ermöglicht die Pharmakogenetik eine frühere Genesung und eine frühere Eingliederung des Patienten in seinem Arbeits- und Familienumfeld. Es ist denkbar, dass Patienten dank der Pharmakogenetik in den Bereichen Pflege und Haushalt auch Geld einsparen. Angesichts der zunehmenden innovativen Medikamente und deren Kostenentwicklung unterstützt uns die Pharmakogenetik in Zukunft auch darin, neue und besonders teure Medikamente effizient einzusetzen.

GENOTYPEN, DIE IM RAHMEN DER PHARMAKOGENETIK UNTERSUCHT WERDEN

a. Cytochrome (CYPs)

CYPs sind die wichtigsten Enzyme im Arzneimittelstoffwechsel. Sie bestimmen mehr als 75% des gesamten Stoffwechsels. Die meisten Medikamente werden durch CYP deaktiviert, einige wenige durch CYPs bioaktiviert, das heisst, die CYPs wandeln inaktive Medikamentenvorstufen in aktive Wirkstoffe (z.B. Clopidogrel) um. Viele Arzneimittel erhöhen bzw. verringern die Aktivität verschiedener CYP-Isoenzyme entweder durch Induktion der Biosynthese eines Isoenzym (Enzyminduktion) oder durch direkte Hemmung der Aktivität der CYP (Enzymhemmung). Dies ist eine wichtige Ursache für unerwünschte Arzneimittelwechselwirkungen, da Änderungen der CYP-Enzymaktivität den Abbau und die Nierenausscheidung von verschiedenen Medikamenten beeinflussen können. Zum Beispiel, wenn ein Arzneimittel den CYP-vermittelten Metabolismus von einem bestimmten Medikament hemmt, kann sich das zweite Arzneimittel im Körper in toxischen Mengen ansammeln. Daher können diese Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten eine Dosisanpassung oder eine Umstellung auf Medikamente, die nicht mit dem CYP-System interagieren, erforderlich machen. Es ist wichtig, solche Wechselwirkungen mit anderen

Wahl. Damit Clopidogrel seine Wirksamkeit entfalten kann, muss es zunächst durch körpereigene Enzyme aktiviert werden. Das Enzym CYP2C19 spielt hierbei eine zentrale Rolle. Zusammen mit anderen Enzymen wandelt das Enzym Clopidogrel in den aktiven Wirkstoff um. Vom CYP2C19-Gen des Enzyms gibt es allerdings verschiedene Varianten, die diesen Prozess beeinflussen. Mit Folgen: 25–30% der Mitteleuropäer sind sogenannte «langsame» oder «intermediäre Metabolisierer». Sie verarbeiten Clopidogrel vergleichsweise schlecht. Bei ihnen ist die Menge des aktiven Wirkstoffs häufig deutlich geringer als bei den meisten anderen Menschen: das Medikament kann nicht ausreichend wirken. Klinische Studien zeigen, dass es bei diesen Patienten häufiger zu erneuten kardiovaskulären Ereignissen wie Herzinfarkten oder Schlaganfällen kommt. Unser Beispiel ist dabei eines von vielen. Besonders häufig beobachten wir dies bei Patienten mit Stent-Implantaten.

Ein Gentest kann insofern klären, wie Clopidogrel bei einem Patienten wirkt. Weist der Test eine Genvariante nach, die mit einer geringeren Wirksamkeit verbunden ist, können Ärzte besser wirksame Substanzen wie Ticagrelor und Prasugrel verschreiben.

In der Medizin setzt die Pharmakogenetik genetische Biomarker ein, um prognostische und prädiktive Aussagen über die Wirkung von Medikamenten machen zu können. Die Pharmakogenetik fragt sich, ob gewisse Behandlungen notwendig sind und welche Therapie am besten für den Patienten geeignet ist.

GENE UND ARZNEIMITTELWIRKUNG

Die Wirkung von Medikamenten wird stark durch Gene bestimmt. Die Angriffspunkte dieser Gene sind an verschiedenen Stellen innerhalb und auf der Zelle. Die Pharmakogenetik möchte bewirken, dass Patienten individuell auf ein Medikament eingestellt werden, und sie erforscht, welche Wirkstoffe in welcher Dosierung dem Patienten verabreicht werden. Ziel ist es, eine bessere Wirksamkeit, tiefere «non-response» Raten und weniger Nebenwirkungen zu bewirken sowie eine kürzere und kostengünstigere Arzneimittelentwicklung zu erreichen.

Die Bestimmung des Genotyps vor einer Behandlung gibt dem Arzt einen grösseren Handlungsspielraum, um die Sicherheit seiner Patienten zu gewährleisten. Er kann davon absehen, ein Medikament zu verschreiben; ein alternatives Medikament einsetzen; mit einer niedrigeren oder mit einer höheren Dosis beginnen; oder den Patienten besser überwachen hinsichtlich Wirkung und Nebenwirkungen.

Medikamenten besonders zu berücksichtigen, vor allem bei Arzneimitteln mit kleinem therapeutischen Fenster (z.B. Antiepileptika). Abbildung 1 zeigt die Arzneimittelkonzentrationen im Blut abhängig von Genvarianten (Genotypen). Als Wildtyp werden Genvarianten bezeichnet, welche die Pharmakokinetik des Medikamentes nicht verändern. Tabelle 1 zeigt die Ausprägung des klinischen Phänotyps (z.B. ultraschneller Metabolisierer) als Ergebnis der unterschiedlichen Genvarianten (Allele).

b. Transporter

Medikamenten-Transporter-Proteine sind in zahlreichen Therapiegebieten von zunehmendem Interesse. Sie beeinflussen und regeln die pharmakokinetischen Eigenschaften von Arzneimitteln (Absorption, Verteilung und Ausscheidung) und die Entwicklung von Resistenzen durch eine verringerte

Aufnahme oder erhöhten Efflux. Die beiden am häufigsten untersuchten Membrantransporter sind Mitglieder der ATP-Bindungskassetten-Transporter. Einige (z.B. ABCB1) Transporter steuern das Herauspumpen von Medikamenten aus der Zelle (Efflux Transporter), während andere Transporter (z.B. SLC Transporter) Medikamente in die Zelle hineinpumpen (Influx Transporter). Das Vorkommen der ABC- und SLC-Transporter ist in den Geweben wie Darm (Absorption), Blut-Hirn-Schranke (Verteilung), Leber (Metabolismus) und Nieren (Ausscheidung). Die genetische Variation dieser Transporter hat einen wesentlichen Einfluss auf die systemische Verfügbarkeit und die Toxizität von Medikamenten.

c. HLA-Gene

HLA-Genvarianten spielen ebenfalls eine wichtige Rolle im Rahmen der Arzneimittelsicherheit. Beispielsweise müssen Patienten, die Carbamazepin einnehmen, vorgängig im Hinblick auf die HLA Konstellation HLA-B*1501 untersucht werden. Ansonsten besteht die Gefahr von gefährlichen (oft tödlichen) Hautreaktionen.

GENVARIANTEN UND ARZNEIMITTELKONZENTRATIONEN IM BLUT

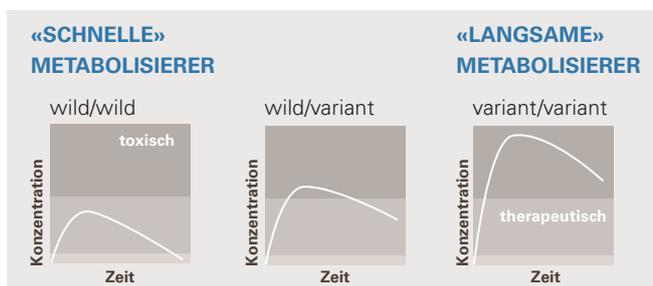


Abbildung 1

GENVARIANTEN IN UNTERSCHIEDLICHEN ETHNISCHEN GRUPPEN

Genvarianten unterscheiden sich nicht nur zwischen Individuen, sondern unterliegen auch einer Variation bei verschiedenen Ethnien. Gerade heutzutage spielt diese Erkenntnis eine grosse Rolle bei der Versorgung von Patienten mit Migrationshintergrund. Tabelle 1 zeigt das Vorkommen von Varianten des CYP2C19 in unterschiedlichen ethnischen Gruppen.

CYP2C19-VARIANTEN IN UNTERSCHIEDLICHEN ETHNISCHEN GRUPPEN

GENOTYP	MÖGLICHER PHÄNOTYP	EUROPÄER	AFRIKANER	CHINESEN
CYP2C19*17/*17	UM Erhöhte Enzymaktivität	3–7%	5%	<1%
CYP2C19*1/*17	UM-EM	30–40%	33%	2%
CYP2C19*1/*1	EM Typische Enzymaktivität	19–45%	27%	38%
CYP2C19*2/*17	IM-EM	<1%	k.a.	k.a.
CYP2C19*1/*2 CYP2C19*1/*3	IM Verminderte Enzymaktivität	20–27%	32%	50%
CYP2C19*3/*3 CYP2C19*3/*3 CYP2C19*2/*2	PM Keine Enzymaktivität	2–7%	3%	10%

UM = ultraschneller Metabolisierer
EM = extensiver Metabolisierer
IM = intermediärer Metabolisierer
PM = schlechter (poor) Metabolisierer

Tabelle 1

ANWENDUNGSBEISPIELE IN DER HERZMEDIZIN

In den letzten Jahren wurden einige wichtige genomische Biomarker in der Herzmedizin erforscht. Diese kommen immer mehr in die klinische Praxis. Tabelle 2 zeigt eine Übersicht von klinisch relevanten genomischen Markern.

a. Hypercholesterinämie

In den vergangenen Dekaden konzentrierte man sich vorwiegend auf die familiären Hypercholesterinämie-Syndrome. Die Kenntnisse der Genetik dieser Patienten erlaubte eine differenzierte kardiovaskuläre Risikoabschätzung, insbesondere die frühzeitige Therapie mit Cholesterinsenkern. In den letzten Jahren wurden jedoch Genvarianten in den Transportsystemen entdeckt, welche massgeblich an der Pharmakologie der Statine beteiligt sind. Grosse randomisierte Studien haben gezeigt, dass Patienten mit Mutationen des Anionentransportergens SLCO1B1 eine erhöhte Toxizität (Myopathien und Rhabdomyolysen) aufweisen. Dieser Transporter ist dafür verantwortlich, dass Statine in die Leber aufgenommen werden. Bei einem Defekt dieses Transporters verteilt sich das eingenommene Statin zwangsläufig in andere Kompartimente, vorzugsweise in die Skelettmuskulatur.

Dieser Umstand ist aus klinischer Sicht besonders interessant, zumal sehr viele Patienten Statine einnehmen und aufgrund der muskelbedingten Nebenwirkungen die Therapie teils selbständig absetzen. Durch die Bestimmung dieses Defektes sowie unter Berücksichtigung der persönlichen Anamnese kann die Indikationsstellung für die neuen monoklonalen Antikörper (PCSK9-Hemmer) gerechter gestellt werden.

b. Plättchenhemmung

Die Genetik der Plättchenhemmung, insbesondere im Bereich von Clopidogrel und Ticagrelor, ist sehr gut untersucht. Variationen des Cytochrom 2C19 Gens (verantwortlich für die Bildung eines spezifischen Enzyms aus der Cytochrom Gruppe) haben einen starken Einfluss auf die Wirksamkeit von Clopidogrel. Mutationen können sowohl zu einem Funktionsverlust wie auch zu einer Funktionszunahme von Clopidogrel führen. Da Clopidogrel ein Prodrug darstellt und im Körper aktiviert werden muss, führt eine Zunahme der Aktivität von Cytochrom 2C19 zu einer verstärkten Aktivierung von Clopidogrel. Es kommt infolgedessen zu einer verstärkten Plättchenhemmung, was zu einer erhöhten Blutungsneigung führen kann. Demgegenüber gibt es Mutationen, die zu einem Funktionsverlust des Cytochrom 2C19 führen, mit der Folge, dass zu wenig aktives Clopidogrel ge-

WICHTIGE GENOMISCHE BIOMARKER IN DER KARDIOLOGIE

BIOMARKER	INDIKATION
Cytochrom CYP2C19	Funktionsverlust führt zur mangelnden Umwandlung von Clopidogrel in den aktiven Metaboliten
Kaliumkanal Gene KCNQ1 und KCNH2	Verursachen Long-QT Syndrome 1 und 2, mit unterschiedlichen Auslösefaktoren und Behandlungsoptionen
Natriumkanal SGN5A Gen	Führt zum Long-QT Syndrom 3, Brugada Syndrom oder zu beiden Defekten
Faktor V Leiden/ Prothrombin F2 Gen	Erhöhte Gerinnungsneigung, vor allem in Kombination mit oralen Kontrazeptiva
9p21 Region	Assoziiert mit koronarer Herzkrankheit, akutem Koronarsyndrom sowie Aortenaneurysmen
4q25 Region	Assoziiert mit Vorhofflimmern
SLCO1B1	Statin Toxizität
BKI Rezeptor Haplotyp/AT-III Rezeptor Haplotyp	Behandlungsnutzen mit ACE-Hemmern
Niemann-Pick-C1 Like 1 (NPC1L1)	Besseres Ansprechen auf Ezetimib
KIF6-Gen	Grösserer Nutzen durch Statine

Tabelle 2



«Die personalisierte Medizin führt zu einer effizienteren Arzneimitteltherapie.»

bildet wird. Die Konsequenz daraus ist eine verminderte Plättchenhemmung, was beispielsweise zu Stentthrombosen und einem erhöhten Risiko von kardiovaskulären Komplikationen führen kann. (Tabelle 3)

Aus diesem Grund kann es sinnvoll sein, den Mutationsstatus zu bestimmen, um vor Beginn der Therapie abzuschätzen, ob diese tatsächlich zum gewünschten Effekt führt. Im Fall einer klinisch relevanten Mutation kann der behandelnde Arzt auf einen alternativen Wirkstoff, beispielsweise Ticagrelor, wechseln. Dieses Medikament ist zwar teurer, aber sicherlich in einer solchen Konstellation besser indiziert.

CYTOCHROM 2C19 GENVARIANTEN UND KLINISCHE ENDPUNKTE

KLINISCHER ENDPUNKT	RELATIVES RISIKO
Kardiovaskuläre Komplikationen	
Träger von einer oder zwei CYP2C19 Varianten mit Funktionsverlust im Vergleich zu Nicht-Trägern	1,57
Träger von einer CYP2C19 Variante mit Funktionsverlust im Vergleich zu Nicht-Trägern	1,11
Träger von zwei CYP2C19 Varianten mit Funktionsverlust im Vergleich zu Nicht-Trägern	1,24
Stent Thrombosen	
Träger von einer oder zwei CYP2C19 Varianten mit Funktionsverlust im Vergleich zu Nicht-Trägern	1,81
Träger von einer CYP2C19 Variante mit Funktionsverlust im Vergleich zu Nicht-Trägern	1,69
Träger von zwei CYP2C19 Varianten mit Funktionsverlust im Vergleich zu Nicht-Trägern	1,75

Tabelle 3

c. Bluthochdruck

Der arterielle Hochdruck ist aus genetischer Sicht deshalb interessant, weil die medikamentöse Therapie durchaus in Abhängigkeit von Varianten besser oder schlechter anspricht. Relativ gut erforscht ist das Ansprechen auf Beta-blocker und ACE-Hemmer.

d. Plötzlicher Herztod (PHT)

Die Prävention des PHT beruht zum grössten Teil auf der Verwendung eines Stratifikationsalgorithmus, welcher es ermöglicht, diejenigen Patienten im Pool der Patienten mit häufigen Herz-Kreislaufkrankheiten zu identifizieren, die ein hohes Arrhythmierisiko aufweisen, zum Beispiel bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Tabelle 4 zeigt die Ursachen des plötzlichen Herztodes bei jungen Personen unter 40 Jahren.

URSACHE DES PLÖTZLICHEN HERZTODES BEI JUNGEN PERSONEN (1–40 JAHRE)

URSACHE	ANTEIL IN %
Atherosklerotische koronare Herzkrankheit	2–25
Koronare Vaskulitis	≈ 2
Hypertrophe Kardiomyopathie	4–36
Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie	4–13
Dilatative Kardiomyopathie	3–5
Normales, gesundes Herz	20–40
Long-QT Syndrom	16–20
Brugada Syndrom	4–20
Myokarditis	1–10
Angeborene Herzkrankheit (nicht koronar)	3–7
Unbekannte Gründe	≈ 6

Tabelle 4

Ungefähr 5% aller plötzlichen Herztode erfolgen bei Patienten ohne koronare Herzkrankheit oder strukturelle Herzerkrankung. Die wesentlichsten genetischen Syndrome sind das Long-QT-Syndrom (LQTS) sowie das Brugada-Syndrom. Das LQTS entsteht entweder aufgrund eines mutationsbedingten Funktionsverlustes des Kaliumkanals oder aber einer mutationsbedingten Funktionszunahme des Natrium- oder Kalziumkanal-Genes. Die Erkrankungen LQT Form 1 und 2 (LQT1 resp. LQT2) (Kaliumkanalmutationen) haben ein signifikant reduziertes Risiko für den plötzlichen Herztod unter Betablocker-Therapie. Jedoch sprechen Patienten mit einem LQT3 (SCN5A Mutation des Kalziumkanales) auf eine Betablocker-Therapie nicht an.

Hereditäre Arrhythmogene Erkrankungen kommen in einer Häufigkeit von ca 1:2000 vor und werden in 2 Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe umfasst Patienten mit strukturellen Schäden und Funktionseinschränkungen am Herzmuskel (Kardiomyopathien), die zweite Gruppe umfasst Patienten ohne Veränderungen am Herzmuskel aber mit einem erhöhten Risiko einer lebensbedrohlichen Arrhythmie (Kanalopathien). Die Prognose dieser angeborenen Störungen hängt wesentlich von der zugrundeliegenden ursächlichen Mutation ab.

STELLENWERT DER PERSONALISIERTEN MEDIZIN IM KONTEXT DER HERZMEDIZIN

Die personalisierte Medizin wird in den verschiedenen Lebensabschnitten eine wichtige Rolle spielen, wenn es um die Erarbeitung des individuellen Gesundheitsplanes geht. Die genomischen Biomarker werden es ermöglichen, die unterschiedlichen Risiken im Verlauf der Krankheitsentwicklung und im Kontext der Prävention präziser und spezifischer abzuschätzen.

Im Weiteren wird es konkret auch möglich sein, Herzpatienten eine bessere, persönlichere Arzneimitteltherapie zu offerieren. Abbildung 2 illustriert, wie die personalisierte Medizin vom Prinzip her gewissermassen auch zu einer Präzisionsmedizin führen kann.

Wie das im Bereich der Herzmedizin aussehen mag, wurde oben bereits anhand einiger Indikationen aufgezeigt. Wie konkret Gen-Medikamenten-Paare die bessere Patientenselektion, die Identifikation von Patienten mit Medikamenten-

TRADITIONELLE MEDIZIN VERSUS PRÄZISIONSMEDIZIN

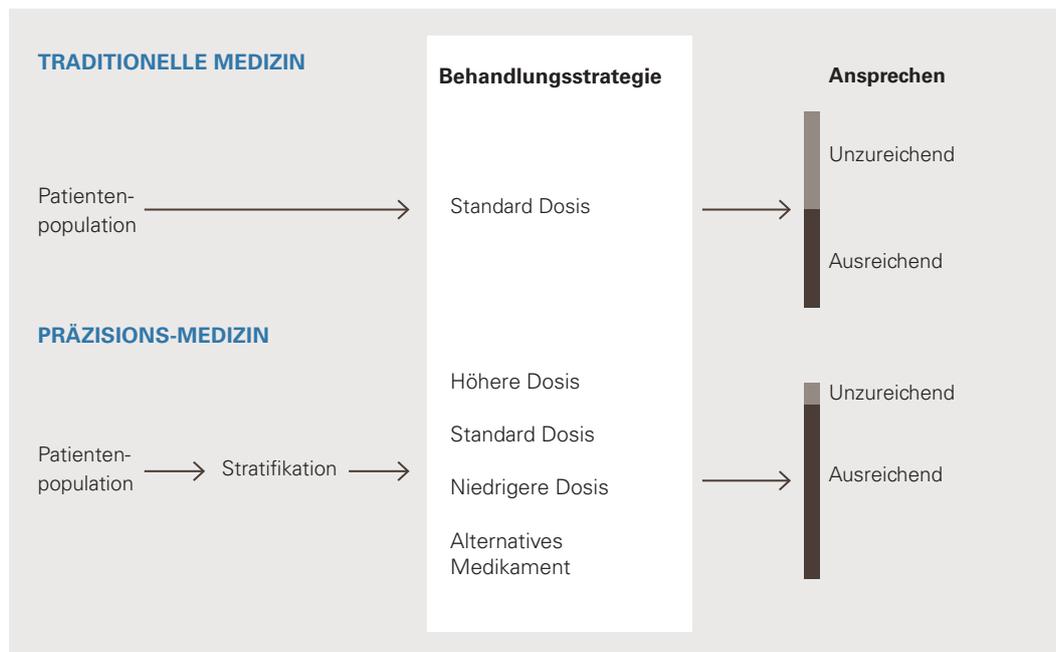


Abbildung 2

nebenwirkungen, eine Optimierung der Dosierung oder die Verbesserung der klinischen Forschung und Entwicklung vorantreiben kann, zeigt Tabelle 5. Welche Medikamente in der Herzmedizin von bestimmten Genen abhängen, zeigt Tabelle 6.

BEISPIEL VON KONKRETEN GENMEDIKAMENTEN-PAAREN ZUR VERBESSERUNG DER HERZMEDIZIN

Bessere Patientenselektion	– Cytochrom 2C19 und Clopidogrel – SCN5A und spezifische Therapie des Long-QT Syndromes
Identifikation von Patienten mit Medikamentennebenwirkungen	– SLCO1B1 Transporter und Statine – NAT2 und Procainamid
Optimierung der Dosierung	– Cytochrom 2D6 und Betablocker
Verbesserung der klinischen Forschung und Entwicklung	– Betarezeptor (1-Arg-389-Genotyp) und Bucindolol bei Herzinsuffizienz

Tabelle 5

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die unter der personalisierten Medizin subsumierten Entwicklungen besitzen ein enormes Potential sowohl für die bessere Versorgung der Patienten als auch für die Kostenträger.

Jedoch sind die Rahmenbedingungen so zu gestalten, dass die Chancen genutzt und gleichzeitig die Risiken eingedämmt werden können. Im Bereich der Herzmedizin werden die Erkenntnisse aus dem Humanen Genom Projekt definitiv einen riesigen Einfluss haben. Wir dürfen gespannt sein.

KARDIOVASKULÄRE MEDIKAMENTE UND ASSOZIIERTE GENVARIANTEN

MEDIKAMENTEN-GRUPPE	WIRKSTOFF	VARIANTE/N IN GEN
Betablocker	Propranolol	CYP2D6/CYP2C19
	Carvedilol	CYP2D6
	Metoprolol	CYP2D6, ADRB1
ACE-Hemmer	Irbesartan	CYP2C9
Fettsenker (Statine)	Fluvastatin	CYP2C9
	Simvastatin	SLCO1B1
Blutverdünnungsmittel (Kumarinderivate)	Marcumar	CYP2C9
Schmerzmittel (Analgetika/Anästhetika)	Phenacetin, Paracetamol	CYP1A2
	Codein	CYP2D6
	Diclofenac, Ibuprofen	CYP2C9, CYP2C8
	Fentanyl	CYP3A4, OPRM1
	Tramadol	CYP2D6
	Propofol	CYP2C9, CYP2B6, UGTs
	Diazepam	CYP2C19
	Lidocain	CYP3A4, MC1R
Antidiabetika	Glibenclamid	CYP2C9
	Tolbutamid	CYP2C9
Diuretika	Torasemid	CYP2C9
Magensäureblocker (Protonenpumpenhemmer)	Omeprazol	CYP2C19
	Lansoprazol	CYP2C19

Tabelle 6