

Pharmakogenetik und Anästhesie

Klinische Bedeutung von genetischen Variationen in der Anästhesie

Preisig Anette

NDS HF Anästhesiepflege

Kurs F13

**Kantonsspital Winterthur, Institut für Anästhesiologie und
Schmerztherapie**

25.08.2014

Zusammenfassung

In der Pharmakogenetik befasst man sich mit genetischen Variationen und deren Auswirkungen auf den Arzneimittelmetabolismus. Genetische Veränderungen, in der Fachsprache „Polymorphismen“ genannt, können Funktionsproteine in ihrer Aktivität oder Wirkung beeinträchtigen, womit es zu einer klinisch relevanten Wirkungsveränderung von Medikamenten kommen kann. Die bekanntesten Beispiele für die Pharmakogenetik in der Anästhesie sind die Maligne Hyperthermie und die atypische Cholinesterase. Auch in der Anästhesie gebräuchliche Medikamente wie Analgetika, Narkotika, Antiemetika und Andere, sind in unterschiedlicher Ausprägung davon betroffen. Die Pharmakogenetik gilt noch als junge Disziplin und viele pharmakogenetisch bedingte Wirkungsveränderungen von Arzneimitteln gelten als noch nicht genügend erforscht. In der Zukunft setzt man viel Hoffnung in die Pharmakogenetik, die Rede ist von einer personalisierten Medizin. Abgestimmt auf den genetischen Code jedes einzelnen Patienten will man optimale Therapie- und Wirkungsergebnisse der Pharmaka erzielen. Bis dahin ist aber noch ein langer Weg, die Diagnostik ist noch sehr kostspielig und oft fehlt es an Wissen und Möglichkeiten. Für eine optimierte und kompetente Patientenbetreuung sollte jedoch in der heutigen Anästhesie Fachwissen über die Pharmakogenetik nicht fehlen.

Inhaltsverzeichnis

- 1 Einführung..... 1
 - 1.1 Motivation, Themenwahl 1
 - 1.2 Fragestellung 1
 - 1.3 Zielsetzung 1
 - 1.4 Abgrenzung..... 2
 - 1.5 Methode zur Untersuchung der Fragestellung 2
- 2 Hauptteil 2
 - 2.1 Grundlagen des Arzneimittelstoffwechsels 2
 - 2.1.1 Individuelle Medikamentenwirkung 2
 - 2.1.2 Pharmakokinetik und Pharmakodynamik 3
 - 2.1.3 Absorption..... 3
 - 2.1.4 Distribution/Verteilung 3
 - 2.1.5 Metabolismus - Phase I und Phase II 3
 - 2.1.6 Elimination/Exkretion 3
 - 2.2 Grundlagewissen der Pharmakogenetik..... 4
 - 2.2.1 Pharmakogenetik – Pharmakogenomik..... 4
 - 2.2.2 Phänotyp – Genotyp 4
 - 2.2.3 Polymorphismus und Mutationen 4
 - 2.2.4 Enzyme und Polymorphismus 4
 - 2.2.5 Metabolische Phänotypen 4
 - 2.3 Phase I-Enzymsysteme und klinische Bedeutung 5
 - 2.3.1 Cytochrom-P450-Enzyme (CYP-Enzyme) 5
 - 2.3.2 CYP2D6..... 5
 - 2.3.3 CYP2B6 6
 - 2.3.4 CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7 6
 - 2.3.5 CYP2C9 7
 - 2.3.6 CYP2C19 7
 - 2.3.7 Butyrylcholinesterase..... 8
 - 2.4 Phase II-Enzymsysteme und klinische Bedeutung 9
 - 2.4.1 UDP-Glucuronyl-Transferasen (UGT) 9
 - 2.5 Transportproteine und klinische Bedeutung 9
 - 2.5.1 ABCB1 (P-Glykoprotein) 9
 - 2.6 Rezeptorproteine und klinische Bedeutung 9
 - 2.6.1 Opioidrezeptoren..... 9
 - 2.6.2 Ryanodinrezeptor 9
 - 2.6.3 Adrenorezeptoren..... 10
 - 2.7 Pharmakogenetik in der Praxis 10
 - 2.7.1 Ziele und Chancen der Pharmakogenetik 10
 - 2.7.2 Aktueller Stand der Pharmakogenetik 10
 - 2.7.3 Pharmakogenetische Diagnostik 11
 - 2.7.4 Evidenzbasierte pharmakogenetische Therapieempfehlungen..... 11
 - 2.8 Zukunftsvision 13
- 3 Schlussteil 13
 - 3.1 Beantwortung der Fragestellung 13
 - 3.1.1 Ergebnisse der Fragestellung 14
 - 3.1.2 Mein persönliches Ergebnis für mein Anästhesiemanagement..... 14
 - 3.1.3 Praxistransfer 15
 - 3.2 Reflexion 15
 - 3.2.1 Reflexion des Lernprozesses 15
 - 3.3 Schlussfolgerung 16

1 Einführung

1.1 Motivation, Themenwahl

Pharmakogenetik; vor kurzen hatte ich kaum Assoziationen zu diesem Begriff. Nachdem ich mich ein bisschen ins Thema eingelese habe, hat mich der „Wissenshunger“ zu diesem Thema gepackt. Ich möchte mehr erfahren! Ausschlaggebend war ein Ereignis in der Praxis. Ich betreute im Rahmen eines operativen Eingriffs eine Patientin mit der Nebendiagnose „low metabolizer“ gemäss dem Prämedikationsblatt. Mir war der Begriff unbekannt und auch meinem zugeteilten Assistenzarzt war diese Diagnose fremd. Die Patientin erzählte uns, dass ihr Körper Medikamente sehr langsam abbauen und allgemein eine reduzierte Dosierung brauchen würde. Die Patientin hatte einen kurzen Eingriff geplant mit Larynxmaske und einer total intravenösen Anästhesie (TIVA) mit Fentanyl® und Propofol®. Da wir den Narkotikaverbrauch nicht abschätzen konnten, aufgrund ihrer uns fremden Nebendiagnose, brachten wir zusätzlich eine Elektrode zur Messung des Bispektral Index (BIS) an. Die Narkose verlief problemlos, der Propofolbedarf schien mir nur wenig reduziert. Der zuständige Assistenzarzt machte die postoperativen Verordnungen, wobei er alle Schmerzmittel in reduzierter Dosis anordnete.

Als ich zum späteren Zeitpunkt weitere Anästhesiefachpersonen auf das Thema ansprach wurde mir bewusst, dass es sich hierbei um ein noch nicht sehr etabliertes Thema handelt mit viel Spekulationen aber wenig konkretem Wissen. Meine Eigenrecherche hat ergeben, dass es um Pharmakogenetik geht, ein komplexes Thema was man nicht in wenigen Minuten verstehen kann.

Die Antworten auf meine Fragen waren für mich nicht zufriedenstellend und nicht beantwortet. Ich will mehr darüber wissen. Ich möchte wissen was es mit dieser Diagnose auf sich hat. Wie kommt man zu dieser Diagnose? Welche Medikamente sind betroffen? Wie viele und welche Patienten sind betroffen? Was bedeutet dies für mich konkret in der Anästhesie? Müssten wir mehr darauf sensibilisiert sein um mit der Wirkungsveränderung von Medikamenten einhergehenden Komplikationen zu verhindern?

Ich möchte mich in dieses Komplexe Thema einlesen, möchte es verstehen und vor allem will ich wissen welche Bedeutung das Thema Pharmakogenetik in der Anästhesie hat. Dieses neue Fachwissen möchte ich auch meinen Mitarbeitern weitergeben.

1.2 Fragestellung

Folgende Fragestellung wird mich beim Schreiben meiner Diplomarbeit leiten:

- Welche genetischen Variationen beim Menschen haben eine klinische Bedeutung im Fachbereich Anästhesie und erfordern ein angepasstes Anästhesiemanagement?

Um diese Fragestellung beantworten zu können werde ich folgenden Themen nachgehen:

- Grundlagewissen der Pharmakogenetik: Von der Genvariation zur veränderten Medikamentenwirkung
- Genetisch bedingt relevante Wirkungsveränderungen von in der Anästhesie verwendeten Medikamente und entsprechende Handhabung
- Pharmakogenetik und ethnische Gruppen
- Diagnoseverfahren

1.3 Zielsetzung

- Ich weiss durch welche genetisch bedingten Mechanismen es zu einer Wirkungsveränderung von Medikamenten kommt.

- Ich weiss bei welchen Medikamenten genetische Faktoren zu welchen Wirkungsveränderungen führen können und kann entsprechend Konsequenzen für mein Anästhesiemanagement ableiten.
- Ich kann mein Wissen in einfachen Worten an mein Team weitergeben.

1.4 Abgrenzung

- Ich werde mich in meiner Arbeit nur auf die relevantesten Medikamente und deren metabolisierenden Enzymsysteme aus dem Anästhesiealltag beziehen.
- Die für mich relevantesten Medikamente wähle ich nach Kriterien wie; eigener Gebrauch und Anwendung am Kantonsspital Winterthur (KSW) und Ausprägung und Wichtigkeit der Nebenwirkung betroffener Medikamente.
- Ich ziehe keine Diagnosen mit ein, welche nicht im Bezug zur Pharmakogenetik in der Anästhesie stehen.
- In meiner Arbeit beziehe ich mich ausschliesslich auf den erwachsenen menschlichen Organismus.
- Ich setze Grundlagewissen im Fachbereich Anästhesie sowie pharmakologisches Grundlagewissen der in der Anästhesie gebräuchlichen Medikamente voraus.
- Ich verzichte darauf im Text jeweils die männliche und weibliche Form zu formulieren. Wenn es nicht anders vermerkt ist, sind immer beide Geschlechter gemeint.
- Fachfremde Begriffe sowie die wichtigsten Begriffserklärungen aus der Humangenetik werden in einem Glossar alphabetisch aufgeführt.
- Die Literatur erwähnt oft weitere Faktoren wie Ernährung, Nikotin- und Alkoholkonsum, Hormone und Komedikation, welche Einfluss auf die Arzneimittelwirkung haben. Ich werde mich von diesen Themen klar abgrenzen da es nicht Absicht meiner Fragestellung ist und es den Rahmen meiner Arbeit sprengen würde. Aus eigenem Interesse erwähne ich unter dem Punkt 2.7.4 eine Internetseite mit Auflistung von Medikamente welche unsere arzneimittelmetabolisierenden Enzyme beeinflussen.

1.5 Methode zur Untersuchung der Fragestellung

Um meine Fragestellung beantworten zu können werde ich reine Literaturrecherche betreiben und anschliessend mein Fachwissen durch ein Interview mit einer Fachperson komplettieren und/oder Unklarheiten klären.

Durch eine intensive Literaturrecherche möchte ich mir grundlegendes Wissen über die Pharmakogenetik aneignen. Anschliessend werde ich mich mit anästhesierelevanten Genvariationen und dessen Auswirkungen auf die Medikamentenwirkung befassen. Weiter werde ich den Praxisbezug machen, indem ich konkrete Fakten zum Thema und Empfehlungen herausarbeiten will, um diese kurz, prägnant und gut verständlich an mein Team weiter zu geben in Form einer Power-Point-Präsentation.

2 Hauptteil

2.1 Grundlagen des Arzneimittelstoffwechsels

2.1.1 Individuelle Medikamentenwirkung

Jan Murken (2006) beschreibt, dass sich die Auswirkungen eines Medikaments auf den Organismus aus folgenden Faktoren ergeben:

- Biotransformation (Zusammenwirken der Aufnahme, Verteilung und Verstoffwechslung)
- Ausscheidung (Pharmakokinetik)
- Wirkung (Pharmakodynamik)

Diese Faktoren unterliegen wiederum folgenden Einflüssen, welche die Wirksamkeit eines Medikaments sowie das Auftreten von Nebenwirkungen beim Patient beeinflussen.

Extrinsisch:

- Klima, Ernährung, Schadstoffbelastung, Komedikation, Stress, Kultur, Bildung, etc.

Intrinsisch:

- Pathologische Bedingungen (Erkrankungen)
- Physiologische Bedingungen (genetischer Hintergrund, Alter, Geschlecht, etc.)

2.1.2 Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Zur Pharmakokinetik gehören laut Schaaf und Zschocke (2013) Prozesse wie Absorption, Verteilung, Biotransformation, Metabolisierung und Ausscheidung von Wirkstoffen. Also die Wirkung des Körpers auf das Medikament. Die Pharmakodynamik beschreibt, wie sich die Wirkstoffmoleküle eines Medikaments auf das Zielgewebe auswirken.

Beide dieser Prozesse sind unter anderem von individuellen genetischen Dispositionen abhängig.

2.1.3 Absorption

Herdegen (Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie, 2014, S.34) definiert Absorption „als die Passage der Wirksubstanz vom Ort der Applikation in das Blutplasma“. Faktoren wie Löslichkeit, Transportproteine oder der First-Pass-Effekt können die Absorption limitieren. Der Anteil der Wirksubstanz im Plasma nach Verabreichung des Arzneistoffes nennt man Bioverfügbarkeit.

2.1.4 Distribution/Verteilung

„Der reversible Hin- und Rücktransfer eines Wirkstoffes aus dem Plasma in Organe und Kompartimente“ wird von Herdegen (Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie, 2014, S.35) als Verteilung oder Distribution definiert. Der Transfer passiert durch Diffusion, passive Kanäle oder Transportproteine.

2.1.5 Metabolismus - Phase I und Phase II

Die grosse Mehrheit von Medikamenten wird laut Schaaf und Zschocke (2013) durch Phase I - und Phase II-Reaktionen verstoffwechselt. Oft sind Arzneistoffe stark lipophil und müssen modifiziert werden damit sie vom Körper abgebaut werden können. Eine in Phase I relevante Enzymgruppe sind die P450-Cytochrome. Zu den Phase I-Reaktionen gehören Oxidation, Reduktion oder Hydrolysen eines Wirkstoffes. In einer Phase II-Reaktion wird das Wirkstoffmolekül an ein anderes Molekül konjugiert, wodurch die Löslichkeit und renale Ausscheidung des modifizierten Moleküls gesteigert wird. Laut Roots, Laschinski und Meyer (2008) können Phase I- und Phase II-Reaktionen zu einer Inaktivierung oder- wie im Fall von Prodrugs zu einer Aktivierung eines Wirkstoffmoleküls führen.

2.1.5.1 Prodrugs

Wie Roots et.al (2008) beschreibt, sind Prodrugs pharmakologisch inaktive Substanzen, welche erst im Körper durch Metabolisierung zum eigentlichen aktiven Wirkstoff umgewandelt werden.

2.1.6 Elimination/Exkretion

Herdegen (Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie, 2014, S.39) schreibt, „die Elimination ist pharmakologisch definiert als der irreversible Verlust der Wirksubstanz aus dem Plasma“. Beteiligt sind dabei die renale Exkretion mit der renalen Filtration und die hepatische Metabolisierung durch arzneistoffmetabolisierende Enzyme.

2.2 Grundlagewissen der Pharmakogenetik

2.2.1 Pharmakogenetik – Pharmakogenomik

Laut Schaaf und Zschocke (Basiswissen Humangenetik, 2008, S.97) wird der Begriff Pharmakogenetik wie folgt definiert; „Untersuchung der Auswirkung einzelner genetischer Varianten auf den Medikamentenstoffwechsel“. Die Pharmakogenomik als „Untersuchung des Medikamentenstoffwechsels in Bezug auf das Gesamte Genom bzw. die gesamte genetische Konstitution einer Person“ (Basiswissen Humangenetik, 2008, S.97).

2.2.2 Phänotyp – Genotyp

Nach Stamer und Stüber (2005) ist der Phänotyp die äussere Erscheinung eines Menschen, das klinische Bild gegen aussen oder die Form eines bestimmten Enzyms und wird durch den Genotyp festgelegt. Der Genotyp ist der genetische Code oder wie Schaaf und Zschocke (2013) sagt, die Gesamtheit der genetischen Information.

2.2.3 Polymorphismus und Mutationen

Stamer, Bayerer und Stüber (2006) definieren Polymorphismus als ein vererbtes Merkmal, welches an einer bestimmten Position der Desoxyribonukleinsäure (DNA) verändert ist, sodass mehr als eine Variante des Gens vorliegt. Diese Varianten werden auch Allele genannt. Als Polymorphismus wird eine Allelenhäufung von über 1% in einem Chromosomensatz einer Population definiert. Liegt die Häufigkeit der Allele unter 1%, so handelt es sich um eine Mutation. Wie Zeidler, Goetz und Zöllner (2013) schreiben, können Polymorphismen metabolisierende Enzyme, Transportproteine oder Rezeptoren beeinflussen und verändern. Stamer et.al. (2006) erwähnen, dass Polymorphismen zwischen verschiedenen ethnischen Bevölkerungsgruppen und geographischen Regionen unterschiedlich häufig auftreten.

2.2.3.1 Single Nucleotid Polymorphismus

Ein Single Nucleotid Polymorphismus (SNP), wie Stamer et.al. (2008) beschreibt, ist ein Austausch einzelner Basen in der DNA. Nach Zeidler et.al. (2013) befindet sich die Zahl der sich in der menschlichen DNA befindlichen SNP zwischen 1- 10 Mio., wovon man 5-10% als therapierelevant einschätzt. Der Basenaustausch kann zu einer veränderten Funktion des gebildeten Proteins führen.

2.2.4 Enzyme und Polymorphismus

Krämer (2011) schreibt, dass der Körper über diverse Enzymsysteme verfügt, welche Arzneistoffe eliminieren. Es handelt sich hierbei um Funktionsproteine, was metabolisierende Enzyme, Transportproteine oder Rezeptorproteine sein können. Die am bekanntesten und wichtigsten Enzyme im Phase-I-Metabolismus sind die Cytochrom (CYP) P450-Enzyme. Krämer (2011) nennt auch die relevanten Phase-II-Enzyme; am häufigsten vertreten ist neben anderen die UDP-Glukuronosyl-Transphasen (UGT). Polymorphismen können alle diese Enzyme in ihrer Aktivität erheblich beeinflussen. Kommt es bei entsprechenden Enzymen zum Funktionsausfall, zu einem gehemmten oder erhöhten Metabolismus, so kann dies mit veränderter Arzneimittelwirkung einhergehen.

2.2.5 Metabolische Phänotypen

Genetische Polymorphismen welche die metabolisierenden Enzyme in Ihrer Aktivität beeinflussen, prägen sich laut Herdegen (2014) in 4 metabolischen Phänotypen aus:

- Langsame Metabolisierer, poor metabolizers (PM)
- Intermediäre Metabolisierer, intermediate metabolizers (IM)
- Extensive bzw. normale Metabolisierer, extensive metabolizers (EM)
- Ultraschnelle Metabolisierer, ultrarapid metabolizers (UM)

Metabolische Phänotypen des CYP2D6

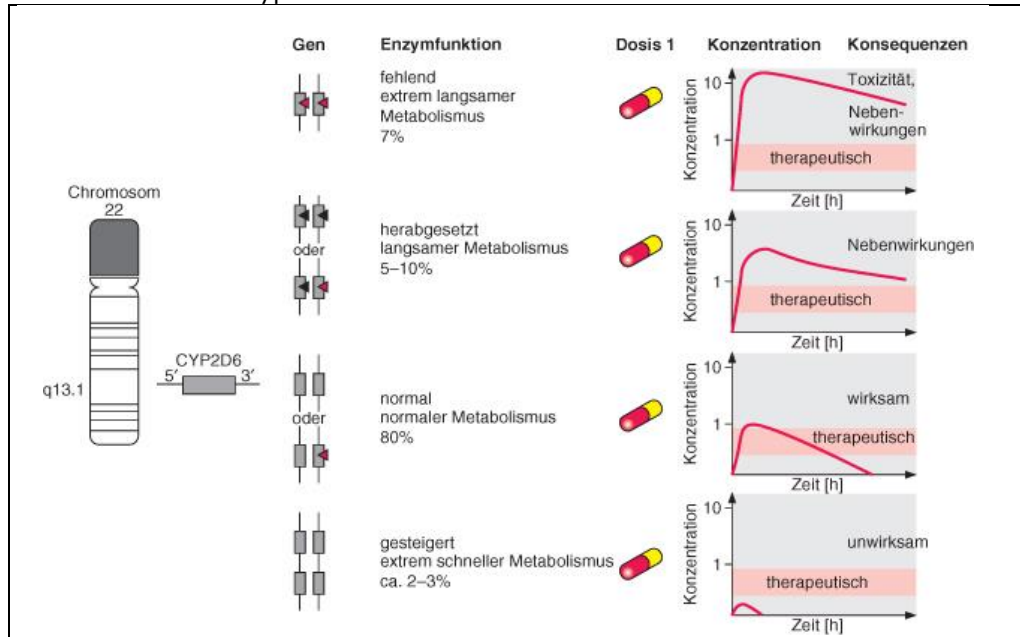


Abb.1 A.Jetter (2014)

2.3 Phase I-Enzymsysteme und klinische Bedeutung

2.3.1 Cytochrom-P450-Enzyme (CYP-Enzyme)

Nach Stamer et.al. (2006) kommen die CYP-Enzyme überwiegend in der Leber vor. Über Millionen von Jahren haben sich neue CYP-Familien und Subfamilien entwickelt. Am Metabolismus von Arzneimittel sind vor allem CYP1, CYP2 und CYP3 beteiligt wobei der Metabolismus von endogenen Substanzen via CYP4, CYP5 und CYP7 stattfindet. Laut Krämer (2011) werden 14 CYP-Familien mit 20 Subfamilien unterschieden, wovon nach heutiger Erkenntnis 12 für den Arzneimittelmetabolismus relevant sind.

2.3.2 CYP2D6

Krämer (2011) meint, dass CYP2D6 alleine einen 30 prozentigen Anteil des Arzneimittelmetabolismus übernimmt, wobei es nur 2% der vorkommenden CYP-Enzyme ausmacht. Ein Polymorphismus des CYP2D6-Gen ist deshalb von grosser Bedeutung, da eine veränderte bis fehlende Enzymaktivität daraus resultieren kann, mit entsprechenden Konsequenzen für die davon betroffenen Arzneimittel. Laut Zeidler et.al. (2013) sind etwa 7% der Kaukasier und 1-3% der Asiaten und Afrikaner PM. 5,5% der Kaukasier sind UM mit besonders schneller Metabolisierung, was zu einem Wirkverlust des Arzneistoffes führt, da kein adäquater Wirkstoffspiegel aufgebaut werden kann. Beim UM hat man ein starkes Nord-Südgefälle beobachtet; 1-2% der Nordeuropäer sind UM, wobei es in Südeuropa 7-10% sind. Roots et.al. (2008) erwähnen zusätzlich die Araber und Äthiopier, bei welchen 5-25% eine sehr hohe CYP2D6-Aktivität aufweisen.

2.3.2.1 CYP2D6 und anästhesierelevante Medikamente

Codein und Tramadol; Zeidler et.al. (2013) schreiben, bei Codein und Tramadol handelt es sich um Prodrugs welche erst durch CYP2D6 zu wirksamen Substanzen metabolisiert werden, dem Morphin und dem O-Desmethyltramadol. Prodrugs sind beim PM nicht wirksam. Wobei sich beim UM sehr rasch ein Wirkstoffspiegel mit toxischer Konzentration

entwickelt was zur Überdosierung und Nebenwirkungen führt. Beim UM ist eine Dosisreduktion zu empfehlen.

5-HT-3-Rezeptor-Antagonist; Ondansetron wird unter anderen auch über das CYP2D6 metabolisiert. Zeidler et.al. (2013) erwähnen eine Studie, wo festgestellt wurde das Patienten mit einer erhöhten CYP2D6-Aktivität, also ein UM, trotz Therapie ein höheres Risiko für PONV hatten als Patienten mit normaler Enzymaktivität.

Beta-Rezeptoren-Blocker; Wie Zeidler et.al. (2013) beschreiben, werden viele Beta-Rezeptoren-Blocker über CYP2D6 metabolisiert. Laut Jetter (2014, Interview Fachexperten) „wird die Herzfrequenz beim PM stärker herabgesetzt als beim EM“. Der UM zeigt entsprechend eine schwächere Senkung der Herzfrequenz. Auf den Blutdruck wurde beim PM und beim UM kein Effekt beobachtet. Betroffen sind **Timolol** und besonders stark, mit einer CYP2D6- Metabolisierung von 70-80%, das **Metoprolol**.

2.3.3 CYP2B6

Wie das Institut für Pharmakogenetik und genetische Disposition auf ihrer offiziellen Internetseite (www.igpd-labore.de, gesehen am 07.08.2014) schreibt, kann ein Polymorphismus am CYP2B6-Gen eine reduzierte Aktivität des Enzyms verursachen. Etwa 5% der Kaukasier sind davon betroffen.

2.3.3.1 CYP2B6 und anästhesierelevante Medikamente

Propofolum; Wie Cohen, Sadhasivam und Vinks (2012) in ihrem Artikel schreiben, wird **Propofol®** vor allem über das CYP2B6 hydroxiert. Studien haben gezeigt, dass die Metabolisierungsrate von Propofol® bei den unterschiedlichen Testpersonen stark variiert. Jedoch besteht bis heute noch keine Evidenz über den Zusammenhang zwischen pharmakogenetischen Variationen und der klinischen Relevanz in der Anästhesie mit Propofol®.

Pethidin; „Pethidin wird über 3 verschiedene CYP-Enzyme verstoffwechselt: CYP3A, CYP2B6 und CYP2C19. Für die beiden letztgenannten sind genetische Polymorphismen beschrieben, die zu einer Verlangsamung oder Beschleunigung des Pethidin-Abbaus führen können“ (Jetter, 2014, Expertenmeinung)

2.3.4 CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7

Zu mehr als 50% der Arzneimittel werden über das CYP3A4 metabolisiert wie Zeidler et.al. (2013) schreiben. Brehm und Brinkmann (2002) meinen, die CYP3A- Unterfamilien seien die wichtigsten und sind in grossen Mengen in Darm, Niere und Leber vorhanden. Das CYP3A4 ist von allen am prominentesten vertreten und variiert in seiner Aktivität um das Zehn- bis Dreissigfache. Der Aktivitätslevel dieses Enzyms hat entsprechend eine hohe klinische Relevanz wenn es um Arzneimittelwirkungen geht. Laut Roots et.al. (2008) führen wenige der Polymorphismen zu einer reduzierten Enzymaktivität. Herdegen (2014) schreibt, dass Europäer in der Regel CYP3A4 und CYP3A5 PM sind und Asiaten EM.

2.3.4.1 CYP3A4/5/7 und anästhesierelevante Medikamente

Opioide; Wie Zeidler et.al. (2013) publizierten, werden **Fentanyl, Alfentanil** und **Sufentanil** über das CYP3A4 metabolisiert. Wobei dieser Polymorphismus eine bis heute noch unklare Bedeutung hat. Bekannt ist aber, dass Frauen Träger eines SNP des CYP3A4-Gen sein können, wo eine bis zu 40% schnellere Metabolisierungsrate des CYP3A4 vorliegt

als bei Männern. Dies könnte ein Grund dafür sein, weshalb Frauen rascher aus der Narkose erwachen und ein bis zu 3faches Risiko von Awareness aufweisen als Männer bei einer TIVA. **Pethidin** siehe unter CYP2B6.

Midazolam; Zeidler et.al. (2013) beschreiben, dass ein Polymorphismus mit verminderter Elimination einhergehen kann. Bei Midazolam wurde bis heute jedoch nur ein geringer Zusammenhang zu genetischen Variationen festgestellt.

2.3.5 CYP2C9

Die CYP2C-Familie ist auf dem Chromosom 10 in einem Gencluster lokalisiert, wie Eichelbaum und Schwab (2005) schreiben. Durch Aminosäureaustausch führen hier die Polymorphismen zu 2 relevanten CYP2C9-Enzymmutationen, dem CYP2C9*2 und CYP2C9*3. Diese zwei Mutationen beeinträchtigen die Enzymaktivität erheblich, indem sie herabgesetzt wird. Laut Roots et.al. (2008) sind von den Kaukasier 1-3% betroffen, wobei bei afrikanischen und fernöstlichen Bevölkerungsgruppen diese Allele sehr selten auftritt.

2.3.5.1 CYP2C9 und anästhesierelevante Medikamente

Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAR); Viele der NSAR, wie **Diclofenac**, **Ibuprofen** oder **Celecoxib**, werden über CYP2C9 metabolisiert, so Zeidler et.al. (2013). Es wird angenommen, dass durch den verzögerten Abbau ein höherer Plasmaspiegel entsteht, wodurch eine Wirkungsverstärkung der NSAR und auch deren Nebenwirkungen resultiert. Diese Annahme konnte jedoch bis jetzt noch nicht in klinischen Studien belegt werden wie Zeidler et.al. (2013) schreiben.

Vitamin-K-Antagonisten; Durch die geringere Enzymaktivität des CYP2C9*2/*3 ist bei **Phenprocoumon** eine geringere Dosierung für eine therapeutische Antikoagulation nötig und es besteht die Gefahr einer Überdosierung mit Blutungsrisiko. Im englischsprachigen Raum wird häufiger das Medikament **Warfarin**® verschrieben, wo die Dosis noch deutlicher reduziert werden soll bei CYP2C9-PM, wie Tonner und Lutz (2011) schreiben.

AT II-Rezeptor-Antagonist; Nach Tonner und Lutz (2011) ist **Losartan**® eine Prodrug und wird erst durch das CYP2C9 zum aktiv wirksamen Metaboliten umgewandelt. Tonner und Lutz (2011) erwähnen eine Studie in welcher ein schlechteres Ansprechen bei PM, also eine geringere blutdrucksenkende Wirkung auf die Therapie mit Losartan® beobachtet wurde. Jedoch fehlen hier noch grosse klinische Studien um die Relevanz in der Therapie mit AT-II-Rezeptor-Antagonisten abzuschätzen.

2.3.6 CYP2C19

Beim CYP2C19 konnten laut Eichelbaum und Schwab (2005) mehrere Polymorphismen mit defizienter oder fehlender Enzymaktivität identifiziert werden. Bei Japanern, Koreanern und Chinesen tritt die fehlende CYP2C19-Enzymaktivität bis zu 15-23% auf, wobei es bei den Europäern nach Roots et.al. (2008) etwa 3% sind. Es liegt hier also eine grosse ethnische Variabilität vor. Das CYP2C19 ist auch unter dem Namen Mephenytoinhydroxylase bekannt.

2.3.6.1 CYP2C19 und anästhesierelevante Medikamente

Protonenpumpenhemmer; Wie Roots et.al. (2008) schreiben, wird der Wirkstoff **Omeprazol** zu über 80% über das CYP2C19 metabolisiert. Patienten welche eine niedrige CYP2C19-Aktivität haben, also PM sind, metabolisieren den Wirkstoff über das CYP3A4, jedoch deutlich langsamer. Beim PM wurde in Untersuchungen eine zehn Mal höhere

Plasmakonzentration gemessen als beim EM. Laut einer Studie die Roots et.al. (2008) erwähnen, hat beim PM die Therapie mit Omeprazol eine bessere Eliminationsquote des *Helicobacter pylori* ergeben als beim EM. Ein PM profitiert also mehr von der Therapie mit Omeprazol. Omeprazol weist eine grosse therapeutische Breite auf und auch hohe Plasmakonzentrationen sind für den Menschen nicht toxisch. Auch andere Protonenpumpenhemmer wie **Pantoprazol** weisen bei CYP2C19-Polymorphismen eine veränderte Enzymaktivität auf.

Clopidogrel; Es handelt sich hier laut Zeidler et.al. (2013) um eine Prodrug, welche erst durch Oxidation in seinen aktiven Metaboliten umgewandelt wird. Mehrere Studien haben den Zusammenhang zwischen Wirksamkeit und kardiovaskulärem Outcome bei der Behandlung mit Clopidogrel und dem CYP2C19-Polymorphismus belegt. Polymorphismen an diesem Cytochrom sind also unter anderem für eine geringere Konzentration der aktiven Clopidogrelmetaboliten verantwortlich, woraus eine geringere Thrombozytenaggregationshemmung resultiert.

Pethidin; siehe Opioide unter CYP2B6.

2.3.7 Butyrylcholinesterase

Nach Zeidler et.al. (2013) sind mehr als 60 genetisch bedingte Varianten der Butyrylcholinesterase (BCHE) – auch Pseudocholinesterase genannt, bekannt. Die Varianten werden in zwei Formen unterteilt; die atypische - oder auch qualitative Form, wo der Enzymmetabolismus verändert wird, oder die quantitative Form mit kleinerer Anzahl an funktionsfähigen Enzymen. Bei einem Patienten können beide Formen gleichzeitig bestehen. Genetische Veränderungen im BCHE-Gen kommen bis zu 25% in der weissen Bevölkerung vor, laut Herdegen (2014) sind jedoch nur 0,1% PM mit daraus resultierender klinischer Bedeutung.

2.3.7.1 BCHE und anästhesierelevante Medikamente

Depolarisierende Muskelrelaxantien (DMR); Laut Schaaf und Zschocke (2013) wird **Suxamethonium** durch BCHE hydrolysiert und somit unwirksam gemacht. Wie Larsen (2010) beschreibt, kann die durch genetische Varianten veränderte BCHE das Suxamethonium nicht hydrolytisch spalten, wodurch die motorische Endplatte einer sehr hohen Suxamethoniumkonzentration ausgesetzt wird. Das kann zu einem langanhaltenden Dualblock führen mit verlängerter Relaxation. Herdegen (2014) meint, dass 1 von 2500 Patienten davon betroffen ist. Wie Tonner und Lutz (2011) schreiben, haben Humangenetiker bereits in den 50er Jahren über die verlängerte Relaxierung unter Suxamethonium geschrieben, es handelt sich hier um das älteste Beispiel der Pharmakogenetik in der Anästhesie.

Nichtdepolarisierende Muskelrelaxantien (NDMR); Unter den NDMR wird **Mivacurium** als einziges vollständig durch BCHE hydrolysiert und inaktiviert. Wie beim Suxamethonium kann es laut Larsen (2010) auch beim Mivacurium zu einer mehrstündigen Lähmungserscheinung kommen aufgrund einer genetisch bedingten Veränderung der BCHE.

Lokalanästhetika vom Estertyp; **Procain** oder **Kokain** werden durch BCHE gespalten. Mit dem Lokalanästhetika Dibucain wird noch heute die Wirksamkeit der BCHE überprüft, wie Tonner und Lutz (2011) und auch Larsen (2010) schreiben.

2.4 Phase II-Enzymsysteme und klinische Bedeutung

2.4.1 UDP-Glucuronyl-Transferasen (UGT)

Die UGT ist ein Phase-II-Enzym und für die 3- und 6-Glucuronidierung von **Morphin** verantwortlich. Das 3-Glucuronid ist inaktiv und analgetisch nicht wirksam, im Gegensatz zum aktivem 6-Glucuronid. Ein Polymorphismus kann eine schnellere Glucuronidierung bewirken, was zu einer rascheren Inaktivierung von Morphin führt und somit zu einer ungenügenden Analgesie führen kann, wie Zeidler et.al. (2013) schreiben.

2.5 Transportproteine und klinische Bedeutung

Neben den metabolisierenden Enzymen spielen Transportproteine eine wichtige Rolle bei der Bioverfügbarkeit und Verteilung eines Medikaments, wie Tonner und Lutz (2011) schreiben. Am bekanntesten ist das P-Glykoprotein, ein sogenannter Effluxtransporter, welcher Stoffe aus der Zelle in den Extrazellulärraum transportiert.

2.5.1 ABCB1 (P-Glykoprotein)

Das P-Glykoprotein ist ein ATP-abhängiger Effluxtransporter mit einer **ATP-Binding-Cassette**, daher der Name ABC-Transporter. ABC-Transporter sind immer zellauswärts gerichtet und stellen eine Pumpe dar für viele lipophile Verbindungen. Die Effluxtransporter kommen in den Membranen der Leber, Niere, Interstinum, Blut-Hirnschranke und der Plazenta vor. Durch SNP im ABCB1-Gen kann die Expression von ABCB1 im Darm beeinflusst werden was wiederum die Bioverfügbarkeit gewisser Substrate beeinflusst.

2.5.1.1 ABCB1 und anästhesierelevante Medikamente

Clopidogrel; Wie diese Prodrug bereits unter dem metabolisierenden Enzym CYP2C19 (Seite 8) beschrieben wird, kann auch ein Polymorphismus im ABCB1-Gen eine deutliche Konzentrationsverminderung der aktiven Clopidogrelmetaboliten hervorrufen. Laut Zeidler et.al. (2013) kommt es auch hier zu einer geringeren Thrombozytenaggregationshemmung.

2.6 Rezeptorproteine und klinische Bedeutung

Polymorphismen können zu einer behinderten Rezeptoraffinität des Arzneistoffes oder zu einer Funktionsstörung des Rezeptors führen. Herdegen (2014) meint, dass Polymorphismen die Ursache für einen ungenügenden Therapieerfolg sein können, wobei bis heute im klinischen Alltag kaum genetische Diagnostik diesbezüglich durchgeführt wird.

2.6.1 Opioidrezeptoren

Bei den Opioidrezeptoren sind bereits mehrere Polymorphismen bekannt, mit Veränderungen der Signalübermittlung, der Rezeptorsensibilisierung, der Bindungsaffinität von Endorphin oder auch veränderte Wirkung und Potenz von **Morphin**. Stamer et.al. (2006) beschreiben eine reduzierte Wirkung des aktiven Morphin-6-Glucuronid aufgrund eines Polymorphismus. Diese Patienten tolerieren höhere Dosen Morphin ohne an den zentralnervösen Nebenwirkungen zu leiden. **Alfentanil** zeigt bei diesen Patienten ebenfalls eine schwächere Wirkung. Laut Zeidler et.al. (2013) ist der μ -Rezeptor am besten untersucht und 10-15% der Kaukasier weisen diesen Polymorphismus am μ -Opioidrezeptor auf.

2.6.2 Ryanodinrezeptor

Laut Zeidler et.al. (2013) sind im Ryanodin-Gen sehr viele Mutationen und Polymorphismen bekannt, wobei 30 dieser Polymorphismen als Ursache für die in der

Anästhesie gefährdeten Malignen Hyperthermie (MH) darstellen. Ein Polymorphismus kann den Ryanodinrezeptor verändern, worauf dieser bei Exposition mit Triggersubstanzen wie **volatile Anästhetika** oder **Suxamethonium**, mit einer unkontrollierten Freisetzung von Calcium aus dem sarkoplasmatischen Retikulum der Skelettmuskelzelle reagiert. Es kommt zu einem hyperkatabolen Metabolismus und schlimmstenfalls zu einer Rhabdomyolyse mit Multiorganversagen. Die Disposition liegt bei Kindern bei 1:15`000 und bei Erwachsenen bei 1:50`000. Tonner und Lutz (2011) erwähnen jedoch auch Individuen ohne nachweisbaren Polymorphismus, bei welchen trotzdem eine MH auftritt mit verändertem Ryanodinrezeptor. Laut Urwyler (2014) beträgt die genetische Inzidenz in der Schweiz 1:10:000. Dass es in der Schweiz Regionen mit gehäufterem Vorkommen geben soll, bestätigt Urwyler (2014) nicht.

2.6.3 Adrenorezeptoren

Beim Abschnitt CYP2D6 ist bereits erwähnt, dass viele Beta-Blocker über das Cytochrom abgebaut werden. Weiter sind jedoch auch Polymorphismen an den Beta-Adrenorezeptoren selbst bekannt, welche die Funktion dessen verändern können. Laut Tonner und Lutz (2011) sind bis zu 20 Polymorphismen bekannt, welche eine funktionelle Bedeutung haben. Bei **Metoprolol**-Therapie wurde laut Zeidler et.al. (2013) eine bessere Wirksamkeit der Beta1-Blockierung beobachtet. Bei dem Beta1-Blocker **Atenolol** zeigte sich keine bessere Blutdrucksenkung beim Hypertoniker, sondern nur beim herzgesunden Patienten.

2.7 Pharmakogenetik in der Praxis

2.7.1 Ziele und Chancen der Pharmakogenetik

Die Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften (2011) sieht die noch junge Disziplin Pharmakogenetik als Hoffnung über die Wirkung von Arzneimitteln Voraussagen machen zu können. Somit will man die Sicherheit und Individualität des einzelnen Patienten möglichst gewährleisten. Zeidler et.al. (2013) nennt als Ziel der Pharmakogenetik die Verwirklichung der personalisierten Medizin. In Zukunft soll eine Blutentnahme ermöglichen genetische Marker eines Patienten zu identifizieren welche eine Relevanz in der Arzneimitteltherapie haben. Diese Ergebnisse sollen bei der Wahl und Dosierung von Medikamenten miteinbezogen werden um Nebenwirkungen zu verhindern und Effektivität der Behandlung für den einzelnen Patienten zu optimieren.

2.7.2 Aktueller Stand der Pharmakogenetik

Wie Stringl und Brockmüller (2013) in ihrem Artikel schreiben, wird eine pharmakogenetische Diagnostik, in Bezug auf genetisch bedingte Veränderungen der Arzneimittelwirkung, in der medizinischen Praxis noch sehr selten durchgeführt. Grund dafür ist das Fehlen von Wissen, Daten und Verfügbarkeit der Labordiagnostik und deren Interpretationen. Zudem werden die Kosten für die Diagnostik und Beratungsgespräche meistens nicht von den Krankenkassen übernommen und muss vom Patienten selbst bezahlt werden. Der Test mit Beratung kostet ca. 950 Franken, wie Anderegg (2014) schreibt. Am bekanntesten und sogar auch obligatorisch, ist die Durchführung von pharmakogenetischen Tests im Rahmen einer individualisierten onkologischen Therapie. Zeidler et.al. (2013) erachten ein pharmakogenetisches Testverfahren als sinnvoll bei schweren und häufigen genetisch bedingten Nebenwirkungen eines Pharmaka, bei klinischer Evidenz, wenn eine langfristige Einnahme eines Arzneimittels geplant ist oder keine Alternative der Behandlung besteht.

2.7.2.1 Aktueller Stand in der praktischen Anästhesie

Eine diagnostische Abklärung wird in der Anästhesie bis heute nur bei familiärer Disposition zur MH oder bei Verdacht auf einen Cholinesterasemangel empfohlen. „Ein routinemässiges

präoperatives genetisches Screening gibt es nicht. Aktuell ist eine sorgfältige Anamnese mit gezielten Fragen hinsichtlich pharmakogenetischen Komplikationen/Fragestellungen bei Patienten und in der Familie der Ist-Zustand“ (Urwyler, 2014, Expertenmeinung). Laut Szucs (2014) wird bei bekannter vorhergehender MH Episode in der Familie, die Kosten für den Gentest von der Krankenkasse übernommen. Mellios (2014) sieht die Pharmakogenetik als ein sehr fachspezifisches Gebiet und empfindet sein Wissen darüber, als ein auf die Anästhesie spezialisierter Arzt, als eher allgemein. „Sicherlich merkt man einfach individuelle Unterschiede, was den Verbrauch von Narkotika oder auch v.a. Muskelrelaxantien angeht, aber darauf stellt man sich dann einfach intraoperativ ein“ (Mellios, 2014, Expertenmeinung). Da jedoch bei zahlreichen in der Anästhesie gebrauchten Medikamente genetisch bedingte Wirkungsveränderungen bekannt sind, sollten pharmakogenetische Kenntnisse in der modernen Narkoseführung nicht fehlen wie Zeidler et.al. (2013) schreiben. Mellios (2014) erwähnt, dass die Pharmakogenetik in Zukunft mit fortschreitender Forschung eine zunehmende Rolle spielen wird.

2.7.3 Pharmakogenetische Diagnostik

Krämer (2011) erläutert zwei verschiedene pharmakogenetische Diagnoseverfahren:

- Genotypische Test (Analyse der DNA)
- Phänotypische Test (Analyse der Proteinfunktion)

Genotypische Tests können durch einen Abstrich der Schleimhaut entnommen werden und sind somit sehr minimalinvasiv. Hier wird jedoch nur der Genotyp bestimmt, also das Vorhandensein von pharmakogenetisch relevanten Proteinen, und nicht wie sich das Protein phänotypisch verhält. Bei phänotypischen Tests wird auch die aktuelle Aktivität eines Proteins mit Hilfe von Testsubstanzen angezeigt, was eine Blutentnahme erfordert und den Test auch aufwändiger macht als bei einer DNA-Analyse. Pharmakogenetische Tests und deren Interpretation bedarf einer Zusammenarbeit von verschiedenen Fachpersonen wie die Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaft (2011) schreibt. Stringl und Brockmöller (2013) schreiben, dass zuständige Ärzte und Patienten nach einem Arzneistoffwechseltest eine detaillierte Aufführung der Ergebnisse erhalten. Der Patient soll auch ein Beratungsgespräch diesbezüglich erhalten.

2.7.4 Evidenzbasierte pharmakogenetische Therapieempfehlungen

Ziel vieler sich mit Pharmakogenetik befassender Institutionen ist das Erstellen von Leitlinien mit Therapie- oder Dosierungsvorgaben basierend auf pharmakogenetischer Diagnostik und evidenzbasiertem Wissen. Im Jahr 2011 erstellte eine Gruppe von Autoren (Swen, Nijenhuis & Guchelaar (2011)) ein Update von Guidelines mit pharmakogenetisch-basierten Empfehlungen von Arzneydosierungen gewisser Medikamente.

In folgender Tabelle habe ich nach diesen Guidelines die Dosierungsempfehlungen anästhesierelevanter Medikamente entnommen und aufgelistet:

CYP2D6	Genotyp / Phänotyp	Dosierungsempfehlung
Codein	PM	Zur Analgesie Alternative wählen (NSAR oder Morphin, kein Tramadol) oder auf unerwünschte Arzneimittelwirkung achten.
Codein	IM	Wie beim PM
Codein	UM	Zur Analgesie Alternative wählen (NSAR oder Morphin, kein Tramadol) oder gut auf unerwünschte Arzneimittelwirkung achten -> CAVE: erhöhte Morphinkonzentration im Plasma!

CYP2D6	Genotyp/Phänotyp	Dosierungsempfehlung
Metoprolol	PM	Zur Therapie der Herzinsuffizienz: Alternative wählen (Bisoprolol oder Carvedilol) oder bis 75% Dosisreduktion. Andere Indikationen: auf Arzneimittelunverträglichkeit achten (Bradykardie, kalte Extremitäten) oder Alternative wählen (Atenolol, Bisoprolol)
Metoprolol	IM	Zur Therapie der Herzinsuffizienz: Alternative wählen (Bisoprolol oder Carvedilol) oder bis 50% Dosisreduktion. Andere Indikationen: wie beim PM
Metoprolol	UM	Zur Therapie der Herzinsuffizienz und anderen Indikationen: Alternative wählen (Bisoprolol oder Carvedilol) oder Dosistitration bis Max. 250% der normalen Dosis in Kontext von Wirksamkeit und Arzneimittelunverträglichkeit.
Tramadol	PM	Alternative wählen (kein Oxycodon oder Codein) auf unerwünschte Arzneimittelwirkung oder ungenügende Wirkung achten
Tramadol	IM	Auf verminderte Wirkung achten, ggf. Dosiserhöhung. Alternative wählen (kein Oxycodon oder Codein) auf unerwünschte Arzneimittelwirkung oder ungenügende Wirkung achten.
Tramadol	UM	Dosisreduktion um -30% und auf unerwünschte Arzneimittelwirkung achten, Alternative wählen (NSAR, Moprhin, kein Oxycodon oder Codein)
CYP2C9	Genotyp/Phänotyp	Dosierungsempfehlung
Phenprocoumon	*2 / *3	INR häufiger bestimmen
CYP2C19	Genotyp/Phänotyp	Dosierungsempfehlung
Clopidogrel	PM / IM	Risiko für verminderte Wirkung, Alternative wählen.
Omeprazol	PM / IM	keine
Omeprazol	UM	Therapie Helicobacter pylori und andere Indikationen: Dosiserhöhung um 100%-200%. Extrem auf unerwünschte Arzneimittelwirkung achten.
Pantoprazol	PM / IM	keine
Pantoprazol	UM	Therapie Helicobacter pylori und andere Indikationen: Dosiserhöhung um 400%. Extrem auf unerwünschte Arzneimittelwirkung achten.

Folgende Empfehlungen sind von Larsen (2010):

BCHE		
Mivacurium	Abbau eingeschränkt	Bei einer Dosierung von 0,2 mg/kg/KG (Intubationsdosierung) wird die Wirkung um 50% verlängert. Bei einigen Patienten reicht eine Dosierung von 0,03 mg/kg/KG aus um eine vollständige Parese zu erlangen.

		Vorhandene Blockaden mit Mivacurium werden empfohlen unter kontrollierter Beatmung abzuwarten, nicht antagonisieren.
Suxamethonium	Abbau eingeschränkt	Behandlung eines Dualblocks: unter kontrollierter Beatmung Spontanerholung abwarten. Gabe von Blut- oder Plasmatransfusionen nicht empfohlen.
Ryanodin-rezeptor		
Suxamethonium + volatile Anästhetika	Rezeptor verändert	Bei bekannter MH darf kein Suxamethonium und keine volatilen Anästhetika verwendet werden! Behandlung der MH: siehe im Anhang Algorithmus MH Kantonsspital Winterthur (KSW)

Nach der Befragung von Dr. Szucs (2014) empfehle ich folgende Internetseite mit verbindlichen Informationen und Dosierungsempfehlungen:

- www.pharmgkb.org/index.jsp. (siehe unter: CIPC dosing recommendations)

Wenn für ein Medikament einzeln recherchiert wird, empfiehlt Jetter (2014)

- Medline, US-amerikanische Arzneimittelinformationen, Medikamentendatenbanken

Bei der Eigenrecherche habe ich folgende Seite entdeckt und dient lediglich als Informationsergänzung für Interessierte:

- www.drug-interactions.com

2.8 Zukunftsvision

Prof. Dr. med. Szucs führt eine Praxis für personalisierte Medizin in der Klinik Hirslanden in Zürich. Er startet in seiner Klinik eine Arbeitsgruppe zusammen mit dem Chefarzt der Anästhesie, um die Pharmakogenetik dem Praxisalltag näher zu bringen und zu integrieren. In einem Interview schildert er kurz seine Zukunftsvision: „Ich wünsche mir ein Genpanel das wir bei allen Patienten routinemässig einsetzen. Es müsste billig sein und rasch verfügbar (1 Tag!). Das ist kein unrealistisches Ziel. Vielleicht in 1-2 Jahren realisierbar. Zudem erhoffe ich Integration der Ergebnisse in der elektronischen Patientenakte“ (Szucs, 2014, Interview mit Fachexperten)

3 Schlussteil

3.1 Beantwortung der Fragestellung

Um die Ergebnisse meiner Diplomarbeit ersichtlich zu machen, möchte ich auf meine anfängliche Fragestellung zurückgreifen:

- Welche genetischen Variationen beim Menschen haben eine klinische Bedeutung im Fachbereich Anästhesie und erfordern ein angepasstes Anästhesiemanagement?

Der erste Teil der Fragestellung, genetischen Variationen welche Funktionsproteine verändern und relevant im Fachbereich Anästhesie sind, wurden beantwortet. Ich habe die Struktur meiner Arbeit im Hauptteil nach den verschiedenen Funktionsproteinen gerichtet und jeweils entsprechende Medikamente zugeteilt (S.5-10). Schwieriger dagegen stellte sich der Rest der Fragestellung heraus, wenn es darum geht wie sich der Phänotyp auf

unsere Medikamentenwirkung und unser Anästhesiemanagement auswirkt. Bei wenigen Medikamenten stehen evidenzbasierte Informationen zu Verfügung wie relevant die Wirkungsveränderung des Arzneimittels sein kann, wie sie sich äussern und wie unser Umgang mit entsprechenden Medikamenten sein soll. Die einzigen angewandten pharmakogenetisch basierten Dosierungsempfehlungen habe ich aufgelistet (Punkt 2.4.7, S.12-13). Zu den restlichen Arzneistoffe sind bis heute nur Annahmen oder gehäufte Beobachtungen bekannt, welche jedoch noch nicht genügend erforscht sind. Gerade wenn es um die immer mehr angewendete TIVA geht, kann ich anhand der aktuellen Datenlage keine Aussage machen, was die Dosierungsempfehlungen bei bekannten Polymorphismen mit einhergehender veränderter Arzneistoffwirkung sind. Das Diagnoseverfahren und wann es zum Einsatz kommt ist mir nun bekannt und auf S. 11 beschrieben.

3.1.1 Ergebnisse der Fragestellung

Ich möchte hier kurz und prägnant die für mich wichtigsten Informationen und Ergebnisse in Bezug auf mein Arbeitsfeld Anästhesie zusammenfassen:

- Polymorphismen können unsere Schmerztherapie durch Veränderung verschiedener Funktionsproteine beeinflussen. Von Polymorphismen betroffene Schmerzmittel sind: **Opiode, NSAR, Codein** und **Tramadol** und auch **Lokalanästhetika** vom Aminoestertyp wie **Kokain**.
- **Volatile Anästhetika** sind Triggersubstanzen für die **Maligne Hyperthermie** welche meistens durch einen Polymorphismus am Ryanodinrezeptor verursacht wird. Die MH ist aktuell noch einziger Grund warum ein **Gentest** aus anästhesiologischer Sicht empfohlen wird.
- Eine **TIVA** mit Propofol und Fentanyl, wie sie häufig praktiziert wird, kann ebenfalls einer durch Polymorphismen verursachten veränderter Pharmakokinetik unterliegen. Hierzu **fehlen noch evidente Forschungsergebnisse**.
- Das älteste beschriebene Beispiel der Pharmakogenetik in der Anästhesie ist die **atypische Cholinesterase**. Die Häufung dieser Erscheinung liegt bei 1:1000.
- In Arzneimittelinformationen wird oft der Zusammenhang von Wirkung des Pharmaka und Polymorphismen erwähnt, jedoch sind bis jetzt nur bei wenigen Arzneimittel klare Dosierungsempfehlungen vorhanden. Dazu gehören unter anderem: **Phenprocoumon, Clopidogrel, Metoprolol und Pantoprazol**. All diese Medikamente haben je nach Metabolisierungstyp klinisch relevante sehr unterschiedliche Plasmakonzentrationen erwiesen.
- Inwiefern sich ein Arzneimittel von pharmakogenetischen Variationen beeinflussen lässt oder dessen Dosierung angepasst werden muss, hängt von den genetisch bedingten Veränderungen der **Pharmakokinetik** ab. Hängt die Elimination des Arzneimittels vor allem von einem bestimmten Enzym ab, so kann das im Falle eines Polymorphismus die Pharmakokinetik erheblich beeinflussen. Wird das Arzneimittel jedoch durch verschiedene Enzymsysteme eliminiert, so verändert sich die Pharmakokinetik deutlich geringer.

3.1.2 Mein persönliches Ergebnis für mein Anästhesiemanagement

Im Wissen um die vielen Faktoren welche die Pharmakokinetik meiner verwendeten Medikamente verändern, inklusive Pharmakogenetik, werde ich weiterhin auf die klinischen Zeichen bei meinem Patienten achten. Anamnestisch bekannte oder neues Auftreten von Narkoseereignisse wie z.B. Awareness, fehlende Wirkung oder unerwünschte Nebenwirkungen von Medikamenten, nehmen Einfluss auf meine peri- und postoperative Patientenbetreuung und Erfordern ein auf den Patienten abgestimmtes Management.

Angaben zu Polymorphismen und Vorkommen in ethnischen Gruppen wurden häufig gemacht und sind bei wenigen Medikamenten beeindruckend unterschiedlich verteilt. Die

Angaben sind mir bewusst und ich bedenke sie bei entsprechend auffälliger Symptomatik, jedoch veranlassen sie mich in erster Linie nicht zu einem angepassten Anästhesiemanagement diesbezüglich.

Ich kenne die metabolischen Phänotypen und weiss, je nach betroffenem Funktionsprotein, was es für pharmakokinetische Auswirkungen, der in meiner Arbeit genannten Medikamente haben könnte. Ich weiss welche verbindlichen Informationsquellen ich bei Unklarheiten nutzen kann.

3.1.3 Praxistransfer

Ich stelle die Diplomarbeit, auf das wichtigste und prägnanteste reduziert, meinem Arbeitsteam an der nächsten Teamsitzung vor. Beim erstellen der Präsentation war mir wichtig, das Thema gut verständlich zu verpacken und einen Überblick zu verschaffen. Ziel ist nicht alle Enzymsysteme und betroffene Medikamente auswendig zu kennen, sondern das Team für das Thema zu sensibilisieren, aufzuklären und Tipps abzugeben wo man schnell zu verbindlichen Informationen kommt. Die Vorstellung wird im Rahmen einer Power-Point-Präsentation stattfinden und ist im Anhang angefügt. Ebenfalls werde ich auf der ärztlichen Seite abklären, ob ein Informationsbedarf bezüglich meinem Thema besteht.

3.2 Reflexion

3.2.1 Reflexion des Lernprozesses

Ich bin mit sehr viel Motivation in das Thema eingestiegen und kam gut voran bei der Literaturrecherche. Schnell hatte ich die Idee wie ich den Aufbau meiner Arbeit gestalte. Beim Vertiefen in die Thematik war meine vorhandene Literatur sehr aussagekräftig und ich musste kaum noch auf weitere Literatursuche. In unterschiedlicher Literatur wurden immer dieselben Enzymsysteme angesprochen. Ich war positiv überrascht, dass die ethnische Häufung oft erwähnt wurde. Beim voranschreiten der Arbeit wurde mir zunehmend der Umfang und die Komplexität meines Themas bewusst, was mich verunsicherte. Ich fand es schwierig abzuschätzen wie viel Inputs zu Grundlagewissen ich einbringen soll. Die Herausarbeitung der verschiedenen Enzymsysteme mit Polymorphismen und entsprechende Medikamente fand ich herausfordernd, ich kam sehr schleppend voran, wodurch sich meine vorgängige Arbeitsplanung verzögerte. Oft musste ich mich mehreren Literaturen widmen um erst den Sachverhalt zu verstehen und gute Aussagen zu finden. Ich hatte oft Zweifel und Mühe beim Abgrenzen und Reduzieren vom Inhalt. Zudem tat ich mich schwer damit, dass oft nur wage Angaben oder Empfehlungen beschrieben sind aufgrund mangelnder Evidenz. Auch war ich enttäuscht, dass über die Medikamente welche ich in meinem Alltag am meisten brauche, wie z.B. Propofol oder Fentanyl, nur sehr wenig und oberflächlich geschrieben wurde. Ich hatte mehr neue Erkenntnisse erwartet. Mein Thema ist sehr theoretisch und es war für mich nicht einfach den Praxistransfer und meine Arbeit lebendig und spannend zu gestalten. Jetzt, am Schluss der Arbeit angekommen, bin ich froh und zufrieden mich der Thematik gestellt zu haben und sie jetzt zu verstehen. Ich freue mich darauf dieses Wissen weiter zu geben und ich denke es ist mir gelungen es auf eine gut verständliche Weise zu vermitteln. Ich konnte meine gesetzten Ziele erreichen, soweit es die aktuelle Datenlage erlaubt, auch wenn ich mir anfangs mehr erhofft hatte.

3.3 Schlussfolgerung

Heutzutage werde ich in meinem Arbeitsalltag auf der Anästhesie noch selten Patienten antreffen mit diagnostiziertem Aktivitätslevel eines Enzyms oder verändertem Funktionsprotein. Wenn ich auf meine Patientin zurückgreife mit der Diagnose „low metabolizer“, so steht für mich fest, dass die Diagnose so nicht aussagekräftig ist, wenn nicht auch das betroffene Enzym genannt ist. Korrekterweise ist die Bezeichnung zudem „poor metabolizer“. Mein Wissenstand jetzt hätte nichts an der Narkoseführung selbst geändert, jedoch hätten bei der Patientin nicht alle Schmerzmittel reduziert werden müssen. Im Allgemeinen wird das Thema eher unsere Kollegen aus der Ärzteschaft beschäftigen, da sie in erster Linie Anamnese und Prämedikationsgespräche durchführen und für die Narkoseplanung verantwortlich sind. Bei uns im KSW wird auch der Schmerzdienst durch ärztliches Personal abgedeckt. Nichts desto trotz finde ich es sinnvoll wenn auch das Pflegepersonal der Anästhesie über die Thematik informiert ist. Auch wir tragen ein Teil der Verantwortung ein optimales und individuell dem Patienten angepasstes Anästhesiemanagement zu gestalten und auch wir sollen sensibilisiert sein, wenn es um einen Problem- und Lösungsfindungsprozess im Rahmen von Narkosezwischenfälle oder insuffizientes Ansprechen auf eine Arzneimitteltherapie geht. Die Zukunft verspricht sich viel von der Pharmakogenetik und es wird ein Thema sein welches zunehmend Relevanz in der Praxis, auch bei uns auf der Anästhesie, haben wird. Ich selbst bin sehr gespannt was noch auf uns zukommt diesbezüglich und ob sich die Zukunftsvision von Herrn Szucs auf S. 13 verwirklichen wird.

Literaturverzeichnis

Artikel aus Zeitschriften

Anderegg S. (2014) Vor der Operation zum Gentest, *Tages-Anzeiger*, 25.07.2014, S.13

Brehm I., Brinkmann U. (2002) Pharmakogenetik – Medikamente nach Mass, *Biologie in unserer Zeit*, 6, S.344-350

Eichelbaum M., Schwab M. (2005) Pharmakogenetik, *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 8, S.741-750

Krämer T. (2011) Pharmakogenetik in der Rechtsmedizin (Electronic version), *Rechtsmedizin*, 3, S.233-244

Stamer U., Bayerer B., Stüber F. (2006) Genetik, Schmerz und Analgesie (Electronic version), *Der Anaesthetist*, 7, S.746-752

Stamer U., Stüber F. (2005) Pharmakogenetik: Bestimmt das Gen die Wirksamkeit des Analgetikums? (Electronic version), *Der Schmerz*, 5, S.372-377

Stingl J.C., Brockmöller J. (2013) Personalisierte Pharmakotherapie (Electronic version), *Bundesgesundheitsblatt*, 11, S.1509-1521

Zeidler E.M., Goetz A.E., Zöllner C. (2013) Pharmakogenetik, klinische Bedeutung in der Anästhesiologie (Electronic version), *Der Anaesthetist*, 11, S.874-886

Bücher

Herdegen T. (2014) *Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie*, 3. Auflage, Stuttgart: Georg Thieme Verlag

Larsen R. (2010) *Anästhesie*, 9. Auflage, München: Urban & Fischer Verlag

Murken J., Grimm T., Holinski-Feder E. (2006) *Taschenlehrbuch Humangenetik*, 7. Auflage, Stuttgart: Georg Thieme Verlag

Pschyrembel (2007 & 1994), *Klinisches Wörterbuch*, 261. Auflage und 257. Auflage, Berlin: Walter de Gruyter GmbH

Roots I., Laschinski G., Meyer U.A. (2008) *Grundlagen der Molekularen Medizin*, 3. Auflage, Berlin – Heidelberg: Springer Verlag

Schaaf Ch.P., Zschocke J. (2013) *Basiswissen Humangenetik*, 2. Auflage, Berlin – Heidelberg: Springer Verlag

Tonner P.H., Lutz H. (2011) *Pharmakotherapie in der Anästhesie und Intensivmedizin*, 1. Auflage, Berlin – Heidelberg: Springer Verlag

Broschüre

Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften (2011) *Genetik im medizinischen Alltag: Ein Leitfaden für die Praxis*, 2. Auflage, Muttenz: Schwabe Druckerei

Artikel von Internetseiten

Cohen M., Sadhasivam S., Vinks A. (2012) *Pharmacogenetics in perioperative medicine*, Verfügbar unter: http://journals.lww.com/co-anesthesiology/Abstract/2012/08000/Pharmacogenetics_in_perioperative_medicine.5.aspx (08. 2012)

Institut für Pharmakogenetik und genetische Disposition (o.J) *Cytochrom P450 2B6 (CYP2B6)*, Verfügbar unter: <http://www.ipgd-labore.de/institut-leistungsspektrum/analysen-a-z/cytochrom-p450-2b6/artikel-cytochrom-p450-p2b6.html> (gesehen am 07.08.2014)

Swen JJ., Nijenhuis M. & Guchelaar H-J. (2011) *Pharmacogenetics: From Bench to Byte – An Update of Guidelines*, Verfügbar unter: www.nature.com/clpt/journal/v89/n5/full/clpt201134a.html (16.03.2011)

Andere Quellen

Hausinterne Weisung KSW: Ganter, M. (2013), *Algorithmus: Vorgehen bei V.a. Maligne Hyperthermie*, nicht veröffentlichtes Dokument, Kantonsspital Winterthur

Expertenmeinung: Prof. Dr. med. Thomas Szucs (13.08.2014)

Expertenmeinung: Prof. Dr. med. Albert Urwyler (13.08.2014)

Expertenmeinung: PD Dr. med. Alexander Jetter (14.08.2014)

Expertenmeinung: Dr. med. Phillipp Mellios (14.08.2014)

Abbildungsverzeichnis

Abb.1. Jetter A. (2014) *Skript Z-INA – Pharmakogenetik – Modul Schlüsselkompetenzen*

Glossar

- Autosomen:** Bezeichnung für alle Chromosomen die keine Geschlechtschromosomen sind, der Mensch besitzt 22 homologe Autosomenpaare (Pschyrembel, S. 186)
- Chromosomen:** Mikroskopisch sichtbare Körperchen, Träger der Genetischen Information, fadenförmige Bestandteile des Zellkerns, auf den Chromosomen sind die Gene linear angeordnet, sie sind in allen Körperzellen doppelt vorhanden (diploider Chromosomensatz), mit Ausnahme der Geschlechtschromosomen wo nur ein einfacher (haploider) Chromosomensatz vorliegt. Der Mensch besitzt 23 Chromosomenpaare, also im diploiden Satz 46 Chromosomen. (Pschyrembel, S. 344)
- Chromosomensatz:** Auch als Euploide bezeichnet, besteht beim Menschen aus 22 Autosomen und dem Geschlechtschromosom (X oder Y) (Pschyrembel, S. 572)
- Cytochrome:** Auch Zytochrome, Enzyme der Atmungskette, übertragen Elektronen von geeigneten Substraten auf Sauerstoff (Pschyrembel, S. 1708)
- DNA:** Synonym: Desoxyribonukleinsäure, Träger der genetischen Information, die Reihenfolge der Basen Adenin, Guanin, Cytosin und Thymin bestimmen den genetischen Code. Die DNA ist vor allem in den Chromosomen im Zellkern lokalisiert. (Pschyrembel, S. 439)
- Enzyme:** Biokatalysatoren, Makromoleküle, meist Proteine die chemische Reaktionen in biologischen Systemen katalysieren. Ermöglichen den Ablauf von chem. Reaktionen bei Körpertemperatur. (Pschyrembel, S. 532)
- Gen:** Synonym: Erbfaktor, Erbinheit, Erbanlage. Gene sind in den Chromosomen linear aneinandergereiht. Mehrere Gene können gemeinsam an der Ausbildung eines Merkmals beteiligt sein oder ein Gen kann die Ausprägung verschiedener Merkmale beeinflussen. (Pschyrembel S. 674)
- Gencluster:** Ein Gencluster ist ein Ort auf einem Chromosom, an dem die Erbinformation für mehrere Proteine nahe beieinanderliegen. (Jetter, Expertenmeinung)
- Genom:** Gesamtheit des genetischen Materials in einer Zelle oder eines Organismus. (Pschyrembel, S. 676)

Genpanel-Analyse:	Genetische Diagnostik, welche eine parallele Untersuchung einer Vielzahl von Genen ermöglicht (http://www.mgz-muenchen.de/aktuell-leser/diagnostik.html)
Helicobacter pylori:	Bakterium welches die Magenschleimhaut infiziert, Erreger von Gastritis und Faktor bei Entstehung von Ulcera (Pschyrembel, S. 772)
Hydrolyse:	Die Hydrolyse ist die Spaltung einer (bio)chemischen Verbindung durch Reaktion mit Wasser. (http://de.wikipedia.org/wiki/Hydrolyse)
Kaukasier:	Kaukasische Rasse, Heutzutage wird im englischen Sprachraum „caucasian“ als Synonym für Europäer im Sinne hellhäutiger Menschen verwendet. (http://de.wikipedia.org/wiki/Kaukasische_Rasse)
Kompartiment:	Ein durch seinen Inhalt definierter Raum, Physiologisch; einer der verschiedenen Flüssigkeitsräume innerhalb des Körpers, auch physiologisch und pharmakokinetisch wichtige Kompartimente wie Fett- und Knochengewebe (Pschyrembel, S.806)
Oxidation:	Chemische Reaktion, bei der ein Atom, Ion oder Molekül Elektronen abgibt. Ein anderer Stoff nimmt die Elektronen auf und wird dadurch reduziert. Mit der Oxidation ist immer eine Reduktion verbunden. (http://de.wikipedia.org/wiki/Oxidation)
Population:	Population ist die Gesamtheit derer, die untersucht wurde. Das können Menschen mit bestimmten Merkmalen sein (z. B. nur Männer, nur Frauen, nur Europäer, nur Afrikaner, nur Gesunde, nur die, die heute ins USZ kamen, usw.), muss aber nicht. (Jetter, Expertenmeinung)
Reduktion:	Reduktion ist eine chemische Reaktion, bei der Elektronen von einem Atom, Ion oder Molekül aufgenommen werden. Sie tritt zusammen mit der Oxidation auf. (http://de.wikipedia.org/wiki/Reduktion_(Chemie))

Anhang:

- 1. Expertenmeinung: Interview Prof. Dr. med. Thomas Szucs**
- 2. Expertenmeinung: Interview Prof. Dr. med. Albert Urwyler**
- 3. Expertenmeinung: Interview PD Dr. med. Alexander Jetter**
- 4. Expertenmeinung: Interview Dr. med. Philipp Mellios**
- 5. Algorithmus KSW MH**
- 6. Power-Point-Präsentation**

Anhang 1**Expertenmeinung zum Thema Pharmakogenetik und Anästhesie:**

Interview mit Prof. Dr. Thomas D. Szucs, Facharzt FMH Pharmazeutische Medizin, Facharzt FMH Prävention, Praxis für personalisierte Medizin, Klinik Hirslanden, Zürich

13.08.2014

Frage 1: Im Zeitungartikel (Anderegg S. (2014) Vor der Operation zum Gentest, *Tages-Anzeiger*, 25.07.2014, S.13) worin Sie und Ihre Arbeit erwähnt werden, äusserten Sie, dass die Gentests nicht von der Krankenkasse übernommen werden. Ist dies auch der Fall wenn ein Test aus ärztlicher Sicht dringend empfohlen wird, wie z.B. bei nahen Verwandten mit bekannter MH?

Szucs: Ja, bei familiärer Anamnese und wenn es bereits eine MH Episode gab, übernimmt die Kasse in der OKP (obligatorische Krankenpflegeversicherung)

Frage 2: Sie haben mir das Dokument aus dem Jahr 2011 „Pharmacogenetics: From Bench to Byte-An Update of Guidelines“ zugestellt, dies ist die aktuellste Empfehlung?

Szucs: Ja diese sind aktuell. Auf dieser Pharmacogenetics Knowledgebase Website gibt es das Neueste. Am wichtigsten die CPIC dosing recommendations. Diese werden auch immer in *Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* publiziert.

Frage 3: Ich hatte bei mir in der Narkoseeinleitung eine Patientin mit der Diagnose "poor metabolizer", was mich zu meiner Arbeit bewegt hat. Heute ist mir klar dass diese Info alleine nicht reicht um meine Medikation individuell für sie anzupassen. In dieser Situation, wenn belegt ist um welches Enzym es sich handelt, was würden Sie mir oder meinen Ärztekollegen raten, wo man schnell zu zuverlässigen Informationen kommt (Internetseiten, Auflistungen der Enzyme mit entsprechenden Dosierempfehlungen, etc..)?

Szucs: Diese in der Antwort zu Frage 2 genannte Website enthält alles:
<http://www.pharmgkb.org/index.jsp> Man kann alle Gene und Medis nachschauen.

Frage 4: Sie erzählten mir im persönlichen Gespräch, dass Sie auch zusammen mit dem Chefarzt Anästhesie arbeiten und Zukunftspläne haben. Wie sehen sie den aktuellen "IST-Zustand"? Welchen Stellenwert hat die Pharmakogenetik in der Anästhesie? Wie empfinden Sie das Interesse aus diesem Fachbereich für Ihr Thema? Wenden sich Anästhesisten an Sie?

Szucs: Wir starten nach den Ferien mit einer Arbeitsgruppe.

Frage 5: Könnten Sie mir kurz eine Zukunftsvision von Ihnen schildern bezüglich der Pharmakogenetik. Was ist Ihr Ziel? Wie könnte Ihre Vision in Bezug auf die Anästhesie aussehen?

Szucs: Ich wünsche mir ein Genpanel das wir bei allen Patienten routinemässig einsetzen. Es müsste billig sein und rasch verfügbar (1 Tag!). Das ist kein unrealistisches Ziel. Vielleicht in 1-2 Jahren realisierbar. Zudem erhoffe ich Integration der Ergebnisse in der elektronischen Patientenakte.

Ich bedanke mich herzlich.

Anhang 2

Expertenmeinung zum Thema Pharmakogenetik und Anästhesie: Interview mit Prof. Dr. med. Albert Urwyler, Departement of Biomedicine, Universitätsspital Basel

13.08.2014

Frage 1: Ich habe gelesen, dass es Regionen gibt in welchen die MH sehr gehäuft auftritt, wissen Sie welche Regionen?

Urwyler: Weil im Kantonsspital Chur vor ca. 40 Jahren gleich mehrere MH-Fälle aufgetreten sind, und mit Dr. Bernhardt eine Anästhesie-Chefarzt im Amt war, der sich für dieses Thema interessierte, wurde immer wieder die Meinung vertreten, dass es im Kanton Graubünden mehr MH-Prädisponierte gibt. Zwischenzeitlich wissen wir aber, dass es in der ganzen Schweiz solche Fälle gibt, und die Verteilung einer seltenen Prädisposition wird natürlich auch durch die verstärkte Mobilität in den letzten Jahrzehnten beeinflusst. Wir schätzen die genetische Inzidenz der MH in der Schweiz auf ca. 1:10'000. Bei einer Häufung in bestimmten Regionen müssten somit die ca. 800 MH-positiven Personen in unserem Land sehr ungleich verteilt sein um von einer Häufung sprechen zu können. Dies ist gemäss unseren Daten aber nicht so. Wir wissen auch aus andern Ländern (Deutschland, Frankreich, USA, Kanada), dass es in den Einzugsgebieten von MH-Diagnostikzentren eine „Häufung“ von MH-Fällen vorliegt. Dies bestätigt aus meiner Sicht die Hypothese, dass durch die Thematisierung und Diagnostik der MH eine Sensibilisierung stattfindet und so eine vermeintliche Häufung auftreten könnte.

Frage 2: Wie sehen Sie den "IST-Zustand" zum Thema Pharmakogenetik und Anästhesie in Ihrem Praxisalltag?

Urwyler: Aktuell ist eine sorgfältige Anamnese mit gezielten Fragen hinsichtlich pharmakogenetischen Komplikationen/Fragestellungen bei Patient/innen und in der Familie der Ist-Zustand im Alltag. Nur eine kleine Zahl von Patient/innen ist davon betroffen, oft haben diese Leute auch Ausweise. Relevant sind diesbezüglich die MH-Empfindlichkeit und der Cholinesterasemangel, alle andern beschriebenen pharmakogenetischen Prädispositionen kommen wesentlich seltener vor, sind meistens nicht bekannt und werden wohl auch nicht bemerkt. Ein routinemässiges präoperatives genetisches Screening gibt es nicht. Abklärungen für die genannten Prädispositionen werden aber den Angehörigen empfohlen, diese finden nur elektiv statt.

Herzlichen Dank.

Anhang 3**Expertenmeinung zum Thema Pharmakogenetik und Anästhesie:**

Interview mit PD Dr. med. Alexander Jetter, Oberarzt Pharmakokinetik, Klinik für klinische Pharmakologie und Toxikologie, Universitätsspital Zürich

14.08.2014

Frage 1: Der genaue Unterschied zwischen Polymorphismus und SNP? Wenn ich das richtig verstanden habe, entstehen SNP nur bei individuellem Austausch von Aminosäuren, wobei bei Polymorphismen eine längere Sequenz betroffen ist? Wie lang sind diese Sequenzen? Wie kann ich mir das vorstellen?

Jetter: SNP bedeutet „Single nucleotide polymorphism“, ist also ebenfalls ein Polymorphismus. Beide Begriffe werden meist synonym verwendet. Bei einem SNP ist ein (single) Basenpaar betroffen, bei Polymorphismen können das auch mehrere sein, man spricht dann von Deletionen, Insertionen u.ä., je nachdem, um was es sich handelt.

Frage 2: Wenn in einer Population eine Allele mehr als 1% vorkommt ist es ein Polymorphismus, ansonsten eine Mutation. Wie definiert sich eine Population??

Jetter: Population ist die Gesamtheit derer, die untersucht wurde. Das können Menschen mit bestimmten Merkmalen sein (z. B. nur Männer, nur Frauen, nur Europäer, nur Afrikaner, nur Gesunde, nur die, die heute ins USZ kamen, usw.), muss aber nicht.

Frage 3: Das CYP2C9 liegt zusammen mit CYP2C8 und CYP2C19 auf einem Gencluster, was ist ein Gencluster??

Jetter: Ein Gencluster ist ein Ort auf einem Chromosom, an dem die Erbinformation für mehrere Eiweiße nahe beieinanderliegen.

Frage 4: Eine erfahrene Anästhesiepflegende erzählte mir, bei Pethidin gibt es ebenfalls Polymorphismen welche zu Wirkungsveränderung führen. In meiner Literatur habe ich dazu jedoch keinerlei Infos gefunden, wissen Sie etwas??

Jetter: Pethidin wird über 3 verschiedene Cytochrom P450 Enzyme verstoffwechselt: CYP3A, CYP2B6 und CYP2C19. Für die beiden letztgenannten sind genetische Polymorphismen beschrieben, die zu einer Verlangsamung oder Beschleunigung des Pethidin-Abbaus führen können.

Frage 5: " Wie Zeidler et al. (2013) publizierte, werden Fentanyl, Alfentanil und Sufentanil über das CYP3A4 metabolisiert. Wobei dieser Polymorphismus eine bis heute noch unklare Bedeutung hat. Bekannt ist aber, dass Frauen Träger eines SNP des CYP3A4-Gen sein können, bei denen eine bis zu 40% schnellere Metabolierungsrate des CYP3A4 vorliegt als bei Männern. Dies könnte ein Grund dafür sein, weshalb Frauen rascher aus der Narkose erwachen und ein bis zu 3faches Risiko von Awareness aufweisen bei einer totalen intravenösen Anästhesie (TIVA)." dies ein Ausschnitt aus meiner Arbeit. Leider ist dies alles an deutschsprachiger Literatur was ich gefunden habe, und doch interessiert mich genau diese Opiatgeschichte sehr! Liegen Ihnen noch weitere Infos vor zu diesem Thema vor? Was meinen Sie dazu?

Jetter: Meinen Sie hier die Arbeit Zeidler, Goetz, Zöllner in der Zeitschrift „Der Anästhesist“ von 2013? Die in dieser angegebene Referenz (Nr.18) enthält keinen Hinweis auf die Variation in Intron 7. Insgesamt ist gerade beim CYP3A4 nur in Einzelfällen eine genetische Variation im CYP3A4-Gen vorhanden, die zu Funktionsänderungen führt. Die Regulation über nukleäre Rezeptoren und deren Liganden, sowie über Cytokine und andere Botenstoffe ist beim CYP3A4 sehr bedeutend. Die Diskussion um Geschlechtsunterschiede in der Aktivität wird ebenfalls kontrovers geführt, es gibt Daten, die relevante Einflüsse nahelegen, aber auch Daten, die diese nicht nachweisen. Manche Autoren zeigten, dass die

CYP3A4-Expression in Frauen grösser ist als in Männern. Das ist aber aller Voraussicht nach nicht auf genetische Unterschiede im CYP3A4 zurückzuführen, sondern auf die Regulationsmechanismen, die auch über Glucocortikoide und Geschlechtshormone, z. B. Östrogen, gesteuert werden.

Frage 6: Wie mir in der Praxis gesagt wurde, haben Asiaten häufig eine Alkoholunverträglichkeit, dies mache sich bei uns bei der Fentanylgabe bemerkbar, da diese Fentanyl ebenfalls nicht vertragen/nicht abbauen können. Ich hoffte bei meiner Literaturrecherche mehr darüber zu erfahren, es wurden aber nirgends diese zwei Gegebenheiten in Verbindung gebracht. Wie wird Alkohol metabolisiert? Kann ein Zusammenhang bestehen?

Jetter: Alkohol (Ethanol) wird durch die Alkoholdehydrogenase zu Acetaldehyd überführt, dieses wird durch die Aldehyddehydrogenase zu Essigsäure weiter abgebaut. Bei chronischen Trinkern und / oder grossen Ethanolmengen kommen noch zusätzliche mikrosomale Systeme ins Spiel, vermutlich hauptsächlich CYP2E1. Meines Wissens gibt es da keine Zusammenhänge. Es wäre mir auch unbekannt, dass die gewichtsadaptierte Fentanyl-dosis bei Asiaten niedriger zu wählen wäre als bei Europäern.

Frage 7: In der Anästhesie beobachten wir häufig das Patienten mit chronischem C2-Abusus mehr Narkotika und Opioide brauchen, wir sprechen dann von einer Enzyminduktion welche durch die gesteigerte Leberaktivität entsteht. Ist das richtig so?? Werden alle Cytochrome induziert?

Jetter: Chronische C2 Einnahme führt zu einer Enzyminduktion. Zumindest für CYP2E1 ist das gezeigt worden, für manche andere Leberenzyme ist es zumindest wahrscheinlich. Der Mechanismus ist allerdings nicht unbedingt eine direkte Steigerung der Expression, sondern kann auch durch Botenstoffe oder Hormone vermittelt sein. Des Weiteren ist zu beachten, dass bei Alkoholikern auch die Rezeptoren verändert sein können, d. h. weniger auf sedierende Reize ansprechbar sind. Für die zentralen GABA-Rezeptoren (Wirkort der Benzodiazepine) ist das im Tiermodell auch untersucht worden, vermutlich gibt es aber noch eine Reihe weiterer Effekte, z. B. im Dopamin- und Serotoninsystem. Fazit: Es gibt viele Möglichkeiten, einen Mehrverbrauch von analgetischen und sedierenden Stoffen bei chronischem C2 Abusus zu erklären.

Frage 8: Timolol und Metoprolol werden via CYP2D6 metabolisiert, beim PM sind höhere Plasmakonzentrationen, jedoch ohne Wirkungsveränderung bekannt. Soll hier eine Dosisanpassung vorgenommen werden? Wie sieht es beim UM aus? Dazu steht bei mir nichts in der Literatur. Was wissen Sie darüber?

Jetter: Wirkveränderungen gibt es: Die Herzfrequenz wird bei PM stärker herabgesetzt als bei EM. Effekte auf den Blutdruck sind aber wiederholt nicht gezeigt worden. Bei den UM sieht es analog aus: Bei gleicher Dosis schwächere Senkung der Herzfrequenz, aber auch keinen Einfluss auf den Blutdruck.

Frage 9: Gibt es eine Liste, wo aktuelle Dosierungsempfehlungen für Medis angegeben sind? Wo kann ich nachschauen? Wie kommen Sie bei Ihrer Arbeit auf entsprechende Dosierungsempfehlungen?

Jetter: Die Fachinformationen enthalten die Dosierungsempfehlungen. Eine Differenzierung nach Genotyp wird in der Schweiz ja bisher nicht gemacht. Hier muss ich die Angaben auch für jedes Medikament einzeln recherchieren (Medline, US-amerikanische Arzneimittelinformationen, Medikamentendatenbanken usw.)

Frage 10: Es gibt bestimmte Variationen die haben einen Einfluss auf volatile Anästhetika?? Ist das richtig?

Jetter: Ein Einfluss auf volatile Anästhetika ist mir nicht bekannt. Es gibt Hinweise darauf, dass das Schmerzempfinden bei Personen mit MC1-R Mutationen verändert ist.
Herzlichen Dank!

Anhang 4**Expertenmeinung zum Thema Pharmakogenetik und Anästhesie:
Interview mit Dr. med. Philipp Mellios, Oberarzt Anästhesie, Kantonsspital
Winterthur**

14.08.2014

Frage 1: Ich schreibe über das Thema Pharmakogenetik und Anästhesie, ganz spontan, was kommt dir dazu in den Sinn? Wie ist dein Wissenstand darüber? kurz und knapp beschreiben..

Mellios: Ehrlich gesagt fiel mir im ersten Gedanke nicht viel ein, aber wenn man sich den Begriff herleitet, dann weiss man, dass es um Medikamente ("Pharmako") und Vererbungslehre ("Genetik") geht, also, der von Mensch zu Mensch unterschiedliche genetische und somit vererbte und auf dem Genom festgelegte Stoffwechsel von einzelnen Medikamenten im Körper. In der Anästhesie ist hier sicherlich der Mangel bei an Pseudocholinesterase und der damit verbundene verlangsamte Abbau von Succinylcholin am bedeutsamsten. Des weiteren ist auch die unterschiedliche Ausprägung von Cytochrom P450-Enzymen wichtig, die im Abbau von verschiedenen pharmakologischen Stoffen relevant sind. Hier gibt es verschieden stark aktive Enzyme, durch die verschiedene Menschen je nach Vererbung zu sehr langsamen bis zu sehr schnellen Verstoffwechslern (poor oder fast metabolizer) werden.

Frage 2: Wie siehst du den heutigen Stand der Pharmakogenetik und Anästhesie? Wie könnte die Zukunft sein?

Mellios: Inzwischen weiss man sicherlich von den meisten Medikamenten wie sie im Körper verstoffwechselt werden und bei manchen gibt es genetisch-bedingt von Mensch zu Mensch sicherlich bedeutsame Unterschiede. Aber dies ist doch ein sehr spezifisches Fachgebiet und wenn man selber nicht auf diesem Gebiet forscht, dann kennt man als Arzt keine hochwissenschaftlichen Einzelheiten, sondern nur allgemein wichtige Dinge. In jedem medizinischen Bereich spielen pharmakologische Stoffe eine wichtige Rolle, in der Anästhesie mit den verschiedenen Anästhetika, Relaxantien und Narkotika sicherlich ganz besonders. Und überall wo bekannte Medikamente genauer erforscht und verstanden werden oder neue Medikamente auf den Markt kommen, spielt die Pharmakogenetik und die dortige Forschung auch in Zukunft eine Rolle.

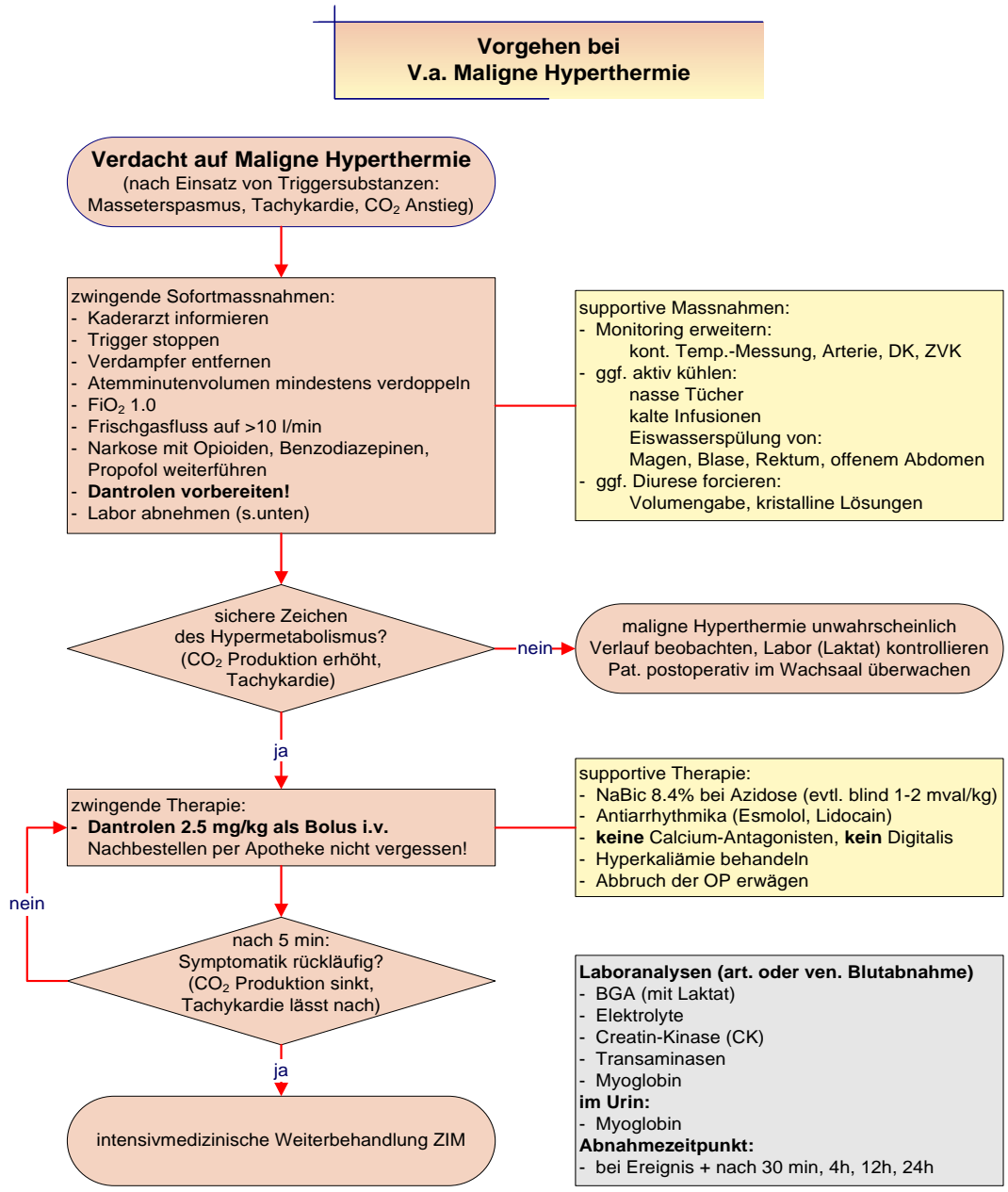
Frage 3: Gibt es zum Thema persönliche Erfahrungen?

Mellios: Ich muss gestehen, dass ich diesbezüglich keine grossen eigenen Erfahrungen habe, v.a. was Patienten mit Pseudocholinesterase-Mangel betrifft, bei denen es nach Lysthenon-Gabe ein Problem mit verlängerter Wirkung gab, oder Patienten, die als "poor oder fast metabolizer" bekannt waren. Sicherlich merkt man einfach individuelle Unterschiede, was den Verbrauch von Narkotika oder auch v.a. Muskelrelaxantien angeht, aber darauf stellt man sich dann einfach intraoperativ darauf ein (oder muss die Narkose dann halt aussitzen ;-)

Frage 4: Angenommen ein junger AA kommt zu dir und fragt dich um Rat, er hat eine Patientin prämediziert welche diagnostiziert ein poor metabolizer eines bestimmten Cytochrom's ist und er hat keine Ahnung welche Medis betroffen sind. Was rätst du ihm? Wo findet er verbindliche Informationen dazu, auch was betroffene Medis und Dosierung betrifft? Welche Möglichkeiten nutzt das KSW? Anlaufstellen? Informationsquellen?

Mellios: Mir selber sind im KSW keine dirkten Anlaufstellen bekannt. Ich würde primär einfach mal im Internet danach suchen, meistens findet man dort dann ja irgendwelche Informationen, denen man weiter nachgehen kann. Gegebenenfalls würde ich mich auch selber mit meinen erfahreneren Oberarzt-Kollegen austauschen.
Herzlichen Dank.

Anhang 5



Dantrolen:

- eine Flasche wird mit 60 ml Aqua ad inject. (beiliegend) aufgelöst (löst sich schlecht = gut schütteln bis klare Lösung)
- eine Flasche enthält 20 mg Dantrolen + 3 g Mannitol, sowie NaBic, pH Wert 9.5
- beim 70 kg Pat. entsprechen 2.5 mg/kg 175 mg = fast 9 Flaschen
- oft sind mehrere Boli à 2.5 mg/kg nötig, manchmal eine Totaldosis >10 mg/kg (bis über 40 mg/kg)
- weiteres Dantrolen **mus** in der Apotheke bestellt werden, Anästhesie-Vorrat = 36 Flaschen = 10 mg/kg beim Pat. mit 72 kg
- zu Geschäftszeiten über Tel. 2540, sonst Notfallpikett KAW 7/24 Tel. 079 258 17 75 (Lieferung aus KAZ)

Kantonsspital Winterthur	erstellt von: OA. M. Busch		31.05.2013
Institut für Anästhesiologie und Schmerztherapie	überarbeitet von:	vis.: PD Dr. M. Ganter	04.06.2013

Anhang 6

Selbständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass diese Diplom-/ Projektarbeit von mir selbständig erstellt wurde. Das bedeutet, dass ich keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel beigezogen und keine fremden Texte als eigene ausgegeben habe. Alle Textpassagen in der Diplom-/ Projektarbeit, die wörtlich oder sinngemäss aus Quellen entnommen wurden, sind als solche gekennzeichnet.

Datum:

Unterschrift:

Veröffentlichung und Verfügungsrecht

Die Z-INA verpflichtet sich, die Diplom-/ Projektarbeit gemäss den untenstehenden Verfügungen jederzeit vertraulich zu behandeln.

Bitte wählen Sie die Art der vertraulichen Behandlung:

<input type="checkbox"/>	Veröffentlichung ohne Vorbehalte
<input type="checkbox"/>	Keine Veröffentlichung

Datum:

Unterschrift:

Bei Paararbeit Unterschrift der 2. Autorin/ des Autors:

Von der Z-INA auszufüllen:

Die Z-INA behält sich vor, eine Diplom-/ Projektarbeit nicht zur Veröffentlichung frei zu geben.

<input type="checkbox"/>	Die Diplom-/ Projektarbeit kann seitens Z-INA veröffentlicht werden
<input type="checkbox"/>	Die Diplom-/ Projektarbeit kann seitens Z-INA nicht veröffentlicht werden

Datum:

Unterschrift der Studiengangsleitung: