

©ADOBESTOCKDESIGN

## Pharmakogenetik in den klinischen Alltag integrieren – 5 Fallberichte aus der Praxis

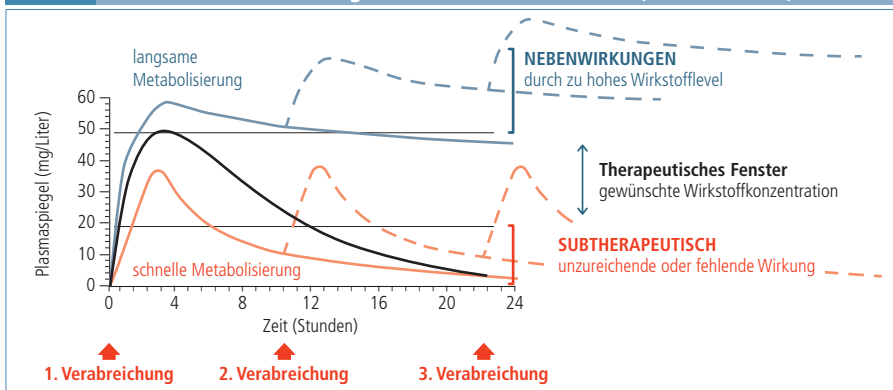
*Genetisch bedingte Veränderungen von Stoffwechsellzymen können die Reaktion auf Arzneimittel erheblich beeinflussen und zu Unterschieden im Ansprechen sowie Wechsel- und Nebenwirkungen führen. Die Pharmakogenetik untersucht diesen Zusammenhang einzelner Genvariationen mit der Wirksamkeit oder Toxizität von Medikamenten und kann als wesentlicher Erfolgsfaktor in der personalisierten Medizin verstanden werden. Eine pharmakogenetische Analyse kann somit Aufschluss darüber geben, welche Medikamente in welcher Dosierung am besten für einen Patienten geeignet sind. (1) Fünf Fallberichte aus unterschiedlichen Indikationsgebieten geben einen Einblick in die erfolgreiche Integration der pharmakogenetischen Testung in die klinische Praxis.*

Patienten können auf eine medikamentöse Therapie auf unterschiedliche Art und Weise reagieren. Ursächlich dafür zeigen sich unter anderem genetische Veränderungen in Enzymen des Cytochrom-P450-(CYP)-Systems, die für den Metabolismus körperfremder Stoffe und daher auch für die Verstoffwechslung von Arzneimitteln von zentraler Bedeutung sind. Solche genetischen Veränderungen sind keine Seltenheit, sondern treten bei über 90 % der Bevölkerung auf (1). Mögliche Folgen sind eine Unter- oder Überdosierung von Wirkstoffen, ein ausbleibender Therapieerfolg, aber auch Nebenwirkungen, Wechselwirkungen sowie unerwünschte Arzneimittelinteraktionen (1,2). Die Pharmakogenetik versucht, individuelle Unterschiede in der Wirkung von Pharmaka mit genetischen Polymorphismen in Zusammenhang zu bringen und zielt darauf ab, die medikamentöse Behandlung entsprechend dem genetischen Profil eines Patienten anzupassen. Der Grundstein für das Gebiet der Pharmakogenetik wurde bereits in den 1950er-Jahren gelegt. Ein wesentlicher Schritt im Bereich der personalisierten Medizin erfolgte im Jahr 2000 mit

der Entschlüsselung des menschlichen Genoms. In weiterer Folge wurde die Durchführung genetischer Analysen durch die Entwicklung innovativer molekularbiologischer Techniken zunehmend vereinfacht. (2)

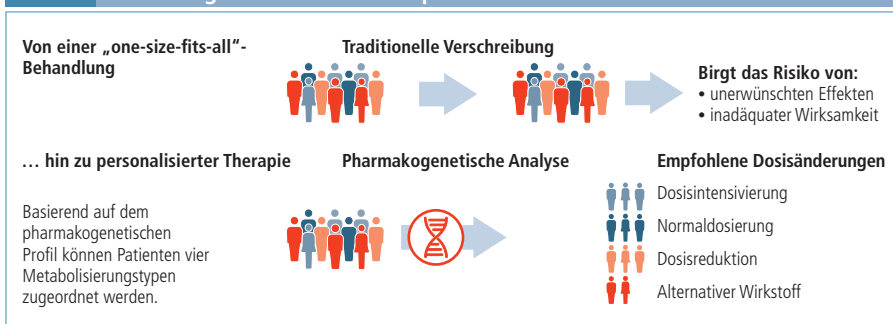
Die Wirksamkeit und Verträglichkeit zahlreicher Medikamente hängen entscheidend von der Funktionsfähigkeit der CYP-Enzyme und dem Arzneimittelmetabolismus in der Leber ab. Aus den vorliegenden genetischen CYP-Varianten lässt sich der jeweilige Metabolisierungstyp eines Patienten ableiten, dabei werden vier Typen unterschieden: poor, intermediate, normal und ultrarapid Metabolisierer. Während bei ultrarapid Metabolisierern oftmals keine oder nur unzureichende therapeutische Plasmakonzentrationen erreicht werden, kann ein erniedrigter Arzneistoffmetabolismus bei poor oder intermediate Metabolisierern zu erhöhten Medikamentenspiegeln und Unverträglichkeiten führen oder Prodrugs unzureichend aktivieren (**Abb. 1**). (1,3) In Anbetracht der Tatsache, dass klinische Symptome nicht immer auf eine Erkrankung zurückzuführen sein müssen, sondern auch das Resultat von Arzneimittelnebenwirkungen dar-

**Abb. 1** Schematische Darstellung des Medikamentenabbaus (Metabolismus)



Modifiziert nach: Sandritter TL et al., *Pediatr Rev* 2017; 38(5):195–206

**Abb. 2** Pharmakogenetik als Säule der personalisierten Medizin



Quelle: Eigene Darstellung

stellen können, kann eine pharmakogenetische Analyse vor Therapiebeginn sinnvoll sein, um gewisse Nebenwirkungen bereits vorab auszuschließen. Durch die Anpassung der Medikation an das individuelle genetische Profil kann die Pharmakogenetik im Sinne einer personalisierten Arzneimittelverschreibung des Weiteren dazu beitragen, die Wahrscheinlichkeit von unerwünschten Medikamenteninteraktionen zu reduzieren und bessere Behandlungsergebnisse zu erzielen (Abb. 2). (1, 4) Die Evidenz für den Einsatz und den klinischen Benefit der Pharmakogenetik

steigt stetig, angefangen von der Schmerzmedizin und der Psychiatrie über den kardiovaskulären Bereich bis hin zur Onkologie (5–8).

Etwa 30 % der Mitteleuropäer sind poor oder intermediate Metabolisierer für CYP2C19, das insbesondere für die Umwandlung des Thrombozytenaggregationshemmers Clopidogrel in seine therapeutisch aktiven Metaboliten erforderlich ist (9). Im Rahmen einer primären Koronarintervention bei STEMI-Patienten konnte eine Strategie, die mittels genetischer Testung Non-Responder auf Clopidogrel identifiziert, Blutungskomplikationen

signifikant reduzieren, ohne dass es zu einem Anstieg der Thrombosegefahr kam (7). Auch in der Psychiatrie kann die Pharmakogenetik hilfreich sein. Patienten, die Psychopharmaka erhalten, durchlaufen oftmals einen langwierigen Trial-and-Error-Prozess, bevor die richtigen Medikamente und Dosierungen festgelegt werden und ein Therapieerfolg erzielt werden kann. Von besonderer Bedeutung sind hier die Enzyme CYP2D6 und CYP2C19. Im Rahmen von klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass eine pharmakogenetisch abgestimmte Behandlung mit Antidepressiva die Wahrscheinlichkeit eines klinischen Ansprechens erhöhen und zu einer stärkeren Reduktion depressiver Symptome führen kann. (5) Im Hinblick auf den Einsatz von Opioiden in der Schmerztherapie ergab eine rezente klinische Studie, dass genetische Tests vor Behandlungsbeginn mit einer verbesserten Wirksamkeit assoziiert sind (6). Neben den klinischen Vorteilen für die Patienten sind auch ökonomische Benefits der Pharmakogenetik in unterschiedlichen Studien gut belegt (10–12).

Die Übersetzung eines pharmakogenetischen Befunds in die klinische Praxis kann aufgrund der Komplexität eine Herausforderung darstellen. Unterstützung dabei bietet der PGx-Optimizer, ein webbasiertes Analysetool, das auf Basis des individuellen pharmakogenetischen Phänotyps der Patienten Handlungsempfehlungen hinsichtlich Medikamentenwahl und Dosierung gibt. Als innovatives klinisches Werkzeug liefert der PGx-Optimizer dem behandelnden Arzt ein umfangreiches Bild darüber, wie sich die Medikamente einzeln, aber auch in Wechselwirkung zueinander bei jedem Patienten individuell verhalten. Im Folgenden werden fünf Fallberichte über die Anwendung der Pharmakogenetik in der klinischen Praxis vorgestellt.

**Psychiatrie**



**Pharmakogenetik und psychiatrische Erkrankungen – ein Erfahrungsbericht aus der niedergelassenen Praxis**

**Univ.-Doz. Dr. Karl Dantendorfer**  
 Facharzt für Psychiatrie und Neurologie, Wien

Eine über 40-jährige Patientin ohne materielle Probleme, die sozial sehr zurückgezogen lebt, berichtet über eine seit Langem anhaltende, starke Belastungswahrnehmung im Beruf. Eine langjährige depressive Symptomatik besteht bereits

seit der Pubertät, mit Ausnahme von kurzen Phasen relativer Besserung. Hinzu kommt eine mehrfach positive Familienanamnese. Relevante Traumatisierungen sind nicht bekannt. Aus der Anamnese sind mehrfache medikamentöse The-

rapieversuche erhebbbar, u. a. mit Venlafaxin, Duloxetine, Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin, Milnacipran und Amitriptylin, zum Teil kombiniert mit Psychotherapie. Diese waren allerdings allesamt mit starken Nebenwirkungen und/oder dem Aus-

bleiben einer länger anhaltenden positiven Wirkung verbunden.

In weiterer Folge wurde bei der Patientin eine Behandlung mit Escitalopram (einschleichend bis 20 mg) plus niedrig dosiertem Trazodon (25 mg) zur Verbesserung der Schlafqualität eingeleitet. Darunter zeigte sich eine mäßige Besserung der Befindlichkeit und Stimmung bei verminderter Libido sowie weiterhin starke Antriebshemmung und Energielosigkeit. Eine höhere Dosierung von Escitalopram war aufgrund einer Zunahme der Nebenwirkungen nicht möglich. Eine Add-on-Therapie mit Bupropion zur Antriebsverbesserung führte zu einer Verschlechterung des Gesamtbildes, woraufhin der Therapieversuch rasch wieder beendet werden musste.

Zu diesem Zeitpunkt wurde der Patientin die Möglichkeit einer pharmakogenetischen Untersuchung vorgestellt, die Aufschluss darüber geben könnte, warum in der Vergangenheit bestimmte Medikamente unwirksam waren bzw. schlecht vertragen wurden und welche Behandlung für die Patientin eventuell besser geeignet wäre. Die pharmakogenetische Analyse ergab u.a. folgende relevante Enzym-Aktivitäten: CYP1A2 ultrarapid

Metabolisierer, CYP2D6 intermediate/normal Metabolisierer, CYP2C19 rapid Metabolisierer. Das Therapie-Optimierungsprogramm wies auf die Blockade von CYP2D6 durch Bupropion hin, weshalb eine Dosisreduktion von Escitalopram empfohlen wurde, sollte dieses mit Bupropion kombiniert werden. Basierend auf diesen Ergebnissen erfolgten nach ausführlicher Aufklärung der Patientin eine Dosisreduktion von Escitalopram und ein neuerlicher Add-On-Therapieversuch mit Bupropion, der in weiterer Folge zu einer Remission führte. Unter Behandlung mit Escitalopram in reduzierter Dosierung (10 mg), Bupropion (300 mg) sowie Trazodon (25 mg) ist die Patientin seit einem Jahr beschwerdefrei stabil.

Dieser Fall steht stellvertretend für viele Patienten, die bereits von einer pharmakogenetischen Testung profitieren konnten. Seit Mitte 2019 wurde bei über 80 Patienten eine entsprechende Analyse durchgeführt. Empfohlen wurde die Untersuchung vor allem jenen Patienten, die nach langer Krankheitsdauer, mehrfachen Vorbehandlungen sowie Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen oder unbefriedigendem Therapieerfolg vorstellig wurden. Es handelt sich daher

zweifellos um eine selektierte Patientengruppe, bei der eine überzufällige Häufung von Besonderheiten in der Enzymaktivität zu erwarten war, die sich auch bestätigte. In der Aufklärung über die Zielsetzungen und möglichen Konsequenzen der pharmakogenetischen Untersuchung wurde eingehend darauf hingewiesen, dass diese eine Hilfe im Hinblick auf die Auswahl und allfällige Kombination von Medikamenten sein kann, eine Voraussage über die klinische Wirksamkeit allerdings nicht möglich ist.

## Fazit

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass bei der Mehrzahl der Patienten durch die pharmakogenetische Untersuchung ein besseres Therapieansprechen erreicht wurde. Besonders hilfreich erwies sich das Analysetool PGx-Optimizer, welches die patientenspezifischen Interaktionen auf Basis der individuellen Enzymaktivitäten berücksichtigt. Dieses bietet, über die bereits seit Langem verwendeten Medikamenteninteraktionsprogramme hinausgehend, eine wertvolle Unterstützung bei der Einleitung von Add-on-Therapien und Therapieumstellungen.

## Neurologie & Schmerz



### Wahl einer wirksamen Schmerztherapie dank der pharmakogenetischen Interaktionsprüfung

**Dr. Catherine Chaput**

Fachärztin für Neurologie, Wien

Die Mitte 50-jährige sportliche Patientin leidet seit 2016 an chronischen Schmerzen im Bereich des linken Vorfußes. 2018 erfolgte eine Morton Neurinom Exstirpation beiderseits. Postoperativ war die Patientin am linken Fuß nie komplett beschwerdefrei und es entwickelte sich allmählich ein Rezidivneurinom, welches im Frühjahr 2020 operiert wurde. Etwa ein Monat später musste die Patientin aufgrund ihrer anhaltenden ausgeprägten Schmerzsymptomatik für drei Wochen stationär aufgenommen werden.

Im Anschluss an diesen Krankenhausaufenthalt wurde die Patientin erstmals in meiner Ordination vorstellig und beschrieb einen quälenden brennenden Schmerz im Bereich des Vorfußes, der bei Belastung verstärkt auftrat. Sobald sie das Bein hängen ließ, kam es zu einer Schwellung, Rötung und Überwärmung des linken Fußes mit einschließ-

enden und pulsierenden Schmerzen. Zudem zeigte sich eine Dysästhesie und Hyperalgesie. Ein komplexes regionales Schmerzsyndrom war mehrfach von Spezialisten ausgeschlossen worden. Weder im MRT des Vorfußes noch durch einen Nervenultraschall konnte eine Nervenkompression dargestellt werden. Die Patientin war in ihrem Alltag allerdings deutlich eingeschränkt und verbrachte einen Großteil des Tages mit hochgelagertem Bein. Ihre Stimmung war depressiv und ihre Gedanken kreisten ununterbrochen um das Thema Schmerz und die daraus resultierende Behinderung.

Die Patientin hatte seit 2016 bereits mehrfache erfolglose Therapieversuche an Schmerzambulanzen hinter sich, u.a. mit Pregabalin, Gabapentin, Naproxen, Paracetamol, Tramadol, Hydromorphon, Duloxetin und Prednisolon. Eine topische Therapie mit Capsacain verweigerte sie aus Angst

vor einer Verstärkung der brennenden Schmerzen, die Wirkung von Lidocain-Pflastern war unzureichend. Zum Zeitpunkt ihrer Vorstellung nahm die Patientin täglich Gabapentin (1.800 mg), Tramadol (250 mg) und Metamizol (bis zu 3.500 mg) ein. Ihre Schmerzen waren allerdings weiterhin nur unzureichend behandelt, gleichzeitig litt sie massiv unter Nebenwirkungen in Form von Konzentrationschwierigkeiten und Müdigkeit.

Nachdem die Patientin im Krankenhaus Duloxetin in Kombination mit Tramadol und Gabapentin erhalten hatte, entwickelte sie aufgrund der schlechten Verträglichkeit eine regelrechte Aversion gegen Antidepressiva. In der Hoffnung einer besseren Verträglichkeit schlug ich ihr eine Add-on Therapie mit Dronabinol vor, um Tramadol und Gabapentin etwas reduzieren zu können. Die schmerzlindernde Wirkung war für das Empfin-

Abb. 3 Empfehlungen zur Therapieoptimierung im PGx-Optimizer

WIRKSTOFF	INTERAKTION (A)	INTERAKTION (B)
Gabapentin	✓	✓
Tramadol	↑↑	✓
Metamizol	✓	✓
Duloxetin	↓↓	
Venlafaxin		↑

① **HANDLUNGSEMPFEHLUNG**

**In Ordnung:**  
 ✓ Dosierung lt. Fachinformation

**Reduktion der Dosierung erwägen:**  
 ↓ Leicht   ↓↓ Mittel   ↓↓↓ Stark

**Erhöhung der Dosierung erwägen:**  
 ↑ Leicht   ↑↑ Mittel   ↑↑↑ Stark

**Warnungen:**  
 ✗ Nicht empfohlen  
 ⚠ Erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen aufgrund von Mutationen eines Transporters oder gelinkten Proteins

**Sonstige:**  
 # Nicht CYP metabolisiert

Quelle: PGx-Optimizer, PharmGenetix

den der Patientin jedoch nicht ausgeprägt genug, um die appetitsteigernde Wirkung der Medikation in Kauf zu nehmen.

Zu diesem Zeitpunkt besprach ich mit der Patientin die Option einer pharmakogenetischen Testung, die einen Einblick geben könnte, warum bestimmte Medikamentenkombinationen in der Vergangenheit so schlecht vertragen wurden. Die genetische Analyse ergab, dass die Patientin eine CYP2D6 intermediate/poor Metabolisiererin ist. Das bedeutet, dass in ihrem Fall Duloxetin das CYP 2D6 blockiert, welches für die Aktivierung des Pro-

drugs von Tramadol zur aktiven schmerzlindernden Form benötigt wird. In dieser Kombination wirkte das Tramadol also weniger gut schmerzlindernd, während das Duloxetin hingegen deutlich stärker wirkte als erwartet (**Abb. 3a**). Das kann gerade beim Einschleichen einer antidepressiven Medikation problematisch sein, da dabei verstärkt Nebenwirkungen auftreten können.

Durch die Ergebnisse der pharmakogenetischen Testung positiv überrascht stimmte die Patientin einem neuen Versuch mit einem Antidepressivum zu. Auf Patientenwunsch wurde Tramadol

beibehalten und in weiterer Folge mit Venlafaxin kombiniert. Obwohl Venlafaxin auch über CYP2D6 verstoffwechselt wird, zeigte das pharmakogenetische Interaktionsprogramm, dass Venlafaxin, weil es auch über andere Leberenzyme verstoffwechselt wird, in ihrem individuellen Fall aus pharmakogenetischer Sicht verträglich sei (**Abb. 3b**). Die Einstellung auf Venlafaxin gestaltete sich komplikationslos und sie konnte die Medikation bis 150 mg steigern. Auf Nachfrage nach einem halben Jahr berichtete die Patientin über eine Besserung der Schmerzen. Sie kann mittlerweile mehrere Stunden mit dem Auto fahren und fühlt sich nicht mehr so stark eingeschränkt.

### Fazit

Bei dieser Patientin mit therapierefraktären neuropathischen Schmerzen ermöglichte die pharmakogenetische Interaktionsprüfung mit dem PGx-Optimizer die Auswahl einer effizienten medikamentösen Kombinationsbehandlung. So war eine Optimierung der Behandlung möglich, ohne weitere „blinde“ Therapieversuche unternehmen zu müssen, unter denen das Vertrauen der Patientin gelitten hätte.

## Schmerz



### „Ein Mehr an Therapie ist nicht immer besser“ – Optimierung der Medikation bei einer Schmerzpatientin

**Dr. Martin Pinsger, MSc**

Facharzt für Orthopädie, Leiter des Schmerzkompetenzentrums Bad Vöslau

Die Leidensgeschichte der Patientin startete 2010 mit einer Reihe von Infekten und der dadurch bedingten Antibiotikagabe. Völlig unerklärlich lösten diese Ereignisse eine leukozytoklastische Vaskulitis mit starkem Brennen und Stechen in Füßen und Unterschenkeln sowie Schwellung, Rötung und unerträglichem Juckreiz aus. Die Vaskulitis konnte mit Cortison ausgeheilt werden, die Schmerzen blieben allerdings. Die Patientin hatte eine sekundäre Erythromelalgie (EM) entwickelt, eine seltene Erkrankung ohne kausale Therapiemöglichkeiten. Opiate, Ketamin, Antidepressiva und Cannabinoide kamen zum Einsatz. Im Jahr 2018 erreichte die Patientin einen Tiefpunkt im Beschwerdeverlauf: Sie konnte das Bett nicht mehr verlassen und war auf fortwährende Hilfe ihrer Mutter angewiesen. Das Kühlen der Beine half nur mehr bedingt und die Haut brach an den hitzenden Stellen auf.

In diesem Zustand wurde die Patientin erstmalig vorstellig. Wir versuchten zunächst weitere externe Behandlungen mit CBD(Cannabidiol)- und THC(Tetrahydrocannabinol)-haltigen Cremes, nachdem orales THC bereits erfolgreich gewirkt hatte. Als zweiten Schritt galt es, die Invalidität nachzuweisen, um die quälenden finanziellen Sorgen der Patientin durch eine angepasste Pflegestufe zu entschärfen. Eine stationäre Schmerztherapie an einer Spezialabteilung in Wien war leider frustan verlaufen und hatte nun eine tiefe Enttäuschung und Resignation auf Patienten- und Arztseite zur Folge. In dieser scheinbar ausweglosen Situation luden wir die Patientin ein, sich einer genetischen Austestung zu unterziehen. Dadurch erhofften wir, festzustellen, ob Interaktionen vorlagen und eine Optimierung der Schmerzmedikation möglich wäre.

Die Patientin wies gemäß umfangreicher pharmakogenetischer Testung einen klaren DYP2C19-Poor-Metabolisierer-Phänotyp, in Kombination mit einem UGT2B15-Poor/Intermediate-Status auf. Zudem zeigte sie verlangsamte Abbauege bei CYP2B6, UGT1A1, NAT2. CYP2D6 erwies sich laut aktuellem Forschungsstand als normal/intermediate. Darüber hinaus zeigte sich bei der Patientin eine bisher unbekannt Variante einer Genmutation, die wahrscheinlich mit einer stark erhöhten Funktion von CYP2D6 assoziiert ist. Durch die Ergebnisse der pharmakogenetischen Testung geriet die seit zehn Jahren bestehende Dauermedikation mit Amitriptylin ins Wanken, da die Patientin nicht in der Lage war, den Wirkstoff entsprechend abzubauen. Demnach litt sie zusätzlich zur zuvor beschriebenen EM unter einer latenten Medikamentenintoxikation. In weiterer

Folge wurde die Amitriptylin-Therapie dauerhaft abgesetzt und die weitere Medikation anhand des individuellen genetischen Profils der Patientin festgelegt. Zwischenzeitlich besserte sich der Zustand der Patientin deutlich: Die offenen Hautstellen haben sich geschlossen, die Schmerzen wurden tolerabel und sie konnte neue Hoffnung fassen. Nach einer wenig erfolgreichen Immuntherapie an der Dermatologie zeigen sich nun erste positive Effekte nach Infusionen mit Alpros-

tadil an der angiologischen Abteilung. Zudem setzt die Patientin große Hoffnung in einen Aufenthalt an der EM-Spezialambulanz in Erlangen, da es in Österreich keine diesbezügliche Anlaufstelle gibt.

**Fazit**

Der Trend in unserer heutigen Zeit ist oft von einem Mehr an Therapie geprägt, was allerdings zu ungewünschten Interaktionen oder Intoxikatio-

nen führen kann. Für mich ist es mittlerweile Standard geworden, Patienten, die Präparate schlecht vertragen oder schon eine veritable Multimedikation vorweisen, auf die pharmakogenetische Testung aufmerksam zu machen. Da diese Analyse nur einmal im Leben durchgeführt werden muss und Patient und Arzt danach auf eine individuelle digitale Datenbank für jeden weiteren Medikationsversuch zurückgreifen können, möchte ich diese Bereicherung nicht mehr missen.

**Innere Medizin**



**Die Pharmakogenetik lohnt sich – Therapieoptimierung bei einem kardiologischen Patienten**

**Dr. Theresa Thurner**

Fachärztin für innere Medizin und Kardiologie, Lanserhof Lans

In der vorliegenden Kasuistik handelt es sich um einen sportlich aktiven Patienten Anfang 70 mit dem Krankheitsbild einer koronaren Herzkrankheit (KHK), bei dem eine Neigung zu ventrikulären Extrasystolen (VES) bekannt ist. Der Patient weist eine ausgeprägte Carotissklerose mit deutlich progressiver Kalkplaquebildung auf. An Komorbiditäten bestehen eine arterielle Hypertonie sowie eine Hyperlipidämie. Überdies sind eine Aortensklerose sowie ein Vorhofseptumaneurysma bekannt. Anamnestisch sind ein Insult unklarer Genese ohne Nachweis von Vorhofflimmern im Jahr 2014 erhebbbar, eine Thrombolyseerfolge. Neurologische Residuen lagen nicht vor. In weiterer Folge wurde beim Patienten eine duale Thrombozytenaggregationshemmung mit Clopidogrel ohne Acetylsalicylsäure (ASS) zur Sekundärprävention initiiert.

Der Patient erhielt zudem Statine zur Reduktion des LDL-Cholesterins. Unter Therapie mit Atorvastatin entwickelte er allerdings zunehmend Myopathien, weshalb eine Umstellung auf ein Kombinationspräparat aus Ezetimib plus Rosuvastatin erfolgte. Unter der Fixkombination konnte ein LDL-Cholesterin-Wert von 41 mg/dl erzielt werden. Der Patient berichtete zwar immer noch über leichte Muskelschmerzen, weshalb er eine Supplementierung mit Coenzym Q10 erhielt, um die muskulären Begleiterscheinungen der Statintherapie auszugleichen.

Im Jahr 2021 kam es zu einem erneuten Insult unter Clopidogrel. Nach dem Zweitereignis zeigte sich der Patient verlangsamt, aber motorisch un-

auffällig und wurde mehrfach kardiologisch und neurologisch abgeklärt. Die Carotisplaques wurden als nicht interventionsbedürftig interpretiert. Eine Gerinnungsdiagnostik und die Abklärung bezüglich eines Antiphospholipidantikörpersyndroms waren unauffällig. Auch ein Vorhofflimmern wurde nie nachgewiesen.

Eine pharmakogenetische Testung zur Evaluierung und Optimierung der Therapie ergab u.a., dass der Patient ein CYP2C19 intermediate Metabolisierer ist (Abb. 4). Durch eine reduzierte CYP2C19-Enzymaktivität ist eine verminderte Aktivierung des als Prodrug aufgenommenen Clopidogrel möglich, was in einer verringerten Thrombozytenaggregationshemmung unter der Standarddosierung sowie einem höheren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse resultieren kann. Nach dem Zweitereignis erfolgte daher eine Umstellung auf ASS plus Apixaban 2,5 mg (1-0-1), das aus pharmakogenetischer Sicht als unbedenklich eingestuft wurde. Die Therapie ist allerdings derzeit off-label, da kein Nachweis von Vorhofflimmern vorliegt. Auch gegen die Lipidtherapie sowie die Gabe von Mirtazapin gab es aus pharmakogenetischer Sicht keine Einwände, weshalb diese Therapien weitergeführt werden. Da nach dem Zweitereignis ein LDL-Cholesterin-Zielwert von unter 40 mg/dl angestrebt wird, wurde zusätzlich eine Bempedoinsäure-Therapie bei normalen Harnsäurewerten eingeleitet.

Am Lanserhof erfolgt weiterhin ein regelmäßiges kardiologisches Follow-up des Patienten. Bei im Coronar-CT nachgewiesener KHK sollte in Zu-

kunft eine zusätzliche Coronarangiographie zur Erkennung etwaiger signifikanter Stenosierungen geplant werden. Zudem steht die neuerliche Implantation eines Loop-Rekorders zur Abklärung von Herzrhythmusstörungen im Raum.

**Fazit**

Nicht jeder Mensch reagiert auf Medikamente gleich. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen oder gar fehlende Wirksamkeit aufgrund eines veränderten Metabolismus können eine wesentliche Ursache für vermeidbare Hospitalisierungen und sogar Todesfälle darstellen. Die Prüfung auf bekannte Varianten, die sich auf die Stoffwechselwege von Medikamenten auswirken, kann vor Therapiebeginn sinnvoll sein. Die Ergebnisse der pharmakogenetischen Testung können bei der Wahl der optimalen Behandlung unterstützen, wenn aufgrund des individuellen pharmakogenetischen Profils eine alternative Therapie gefunden werden muss.

**Abb. 4** Auszug der Ergebnisse der pharmakogenetischen Testung

CYP2C19	vermindert = ⇒ erhöht
2*, 3*, 4*, 5*, 6*, 7*, 8*, 9*, 10*, 17*	
Abgeleiteter Phänotyp	Intermediate Metabolisierer (Vorsicht – stark vermindert)
Festgestellte Variationen	*2 HET

## Innere Medizin



## Wiederholte Episoden von akutem Leberversagen assoziiert mit Metamizol

A.o. Univ.-Prof. Dr. Elmar Aigner

Universitätsklinik für Innere Medizin I, Paracelsus Medizinische Universität Salzburg

Metamizol kommt als potentes analgetisch, antipyretisch wie auch spasmolytisch wirksames Medikament zum Einsatz, allerdings ist aufgrund der möglichen Agranulozytose die Verschreibung europaweit nicht überall möglich. Bei einer gesunden Patientin Mitte 40, mit insgesamt vier Episoden einer massiven Leberwertauslenkung bzw. akutem Leberversagen, stellte sich in der pharmakogenetischen Testung eine homozygote Defizienz von N-Acetyltransferase 2 (NAT2) als wahrscheinliche Ursache heraus.

Die erste Episode erhöhter Leberwerte (dominant Transaminasen, ca. 8 x ULN) wurde 2016 im Rahmen einer stationären Behandlung von unklarem Fieber nach Tonsillektomie beobachtet. Nach Ausschluss sonstiger Ätiologie wurde eine Begleithepatitis bei unklarem viralen Infekt angenommen. Die zweite Episode mit ähnlichen Laborveränderungen trat 2017 im Rahmen einer ambulanten Behandlung von abdominellen Krämpfen und einer Harnwegsinfektion auf. Da die Patientin vor der Tonsillektomie 2016 mehrere Antibiotika erhalten hatte, erschien eine medikamentös-toxische Schädigung durch Antibiotika am wahrscheinlichsten; eine weitere Abklärung diesbezüglich erfolgte nicht.

Die dritte Episode trat 2018 auf, als die Patientin im Urlaub aufgrund eines Bandscheibenvorfalles stationär aufgenommen wurde. Aufgrund einer CRP-Auslenkung erhielt die Patientin auch Ceftriaxon. Nach der stationären Überstellung nach Österreich wies die Patientin erhöhte Leber-

werte auf (Transaminasen > 1000 IU/L). In den Folgetagen entwickelte sich eine rasche Verschlechterung mit Aszites, erhöhtem Bilirubin (4,8 mg/dl) und Einschränkungen der Gerinnung (INR 1,4). Die üblichen Lebererkrankungen wurden ausgeschlossen. Eine Leberbiopsie zeigte ein moderates gemischtzelliges portal-lobuläres Infiltrat mit extensiver Nekrose sowie eine Interface-Hepatitis mit Plasmazellen, Eosinophilen und Neutrophilen, am ehesten passend zu einer toxischen Schädigung. Im Verlauf von etwa drei Wochen kam es zu einer vollständigen Erholung. Eine weitere Harnwegsinfektion im Folgejahr heilte unter Pivmecillinam komplikationslos aus. Im Jahr 2021 wurde im Rahmen einer Pyelonephritis die vierte Episode einer schweren Hepatotoxizität mit Aszites und ähnlichen Laborauslenkungen wie 2018 beobachtet, mit nahezu identem Verlauf und kompletter Erholung. Die verabreichten Medikamente waren Pivmecillinam, Ceftriaxon, Metamizol, Piritramid und Butylscopolaminbromid. Aufgrund der wiederholten Episoden und des anamnestisch nicht eindeutig zuordenbaren auslösenden Agens erfolgte eine pharmakogenetische Testung. Diese ergab eine „poor metabolizing capacity“ von NAT2 und Thiopurin-Methyltransferase. Da NAT2 eine zentrale Rolle in der Metabolisierung von Metamizol einnimmt, wurde der zeitliche Zusammenhang zwischen der Einnahme und den Episoden reevaluiert. In Zusammenschau des klinischen und histologischen Bildes sowie des zeitlichen Zu-

sammenhangs ergab sich eine komplette und schlüssige Übereinstimmung, weshalb die toxische Schädigung durch Metamizol bei entsprechender genetischer Prädisposition als wahrscheinliche Ursache angenommen wurde. Sämtliche medizinischen Behandlungen ohne Metamizol waren rückblickend und auch seither ohne Folgen für die Patienten geblieben, was die mögliche Kausalität ebenfalls nahelegt.

Während der vergangenen Jahre gab es vermehrt Berichte über die Hepatotoxizität von Metamizol. Eine rezente Fallserie postulierte die Akkumulation von toxischen Metaboliten bei Polymorphismen in den Genen für NAT2, CYP2C9 und CYP2C19 als Ursache für die Agranulozytose. Auch wenn dieser Zusammenhang für eine hepatozelluläre Schädigung noch nicht gezeigt ist, erscheint der Mechanismus bei unserer Patientin durchaus konklusiv und unterstützt die Annahme, dass Metamizol auch als Auslöser für eine hepatozelluläre Schädigung bis hin zum Leberversagen in Frage kommt.

## Fazit

Die pharmakogenetische Testung ergab den klinisch unerwarteten Verdacht auf Metamizol als kausatives Agens für die wiederholten Episoden von Leberversagen. Dieser Fall unterstreicht, dass die pharmakogenetische Untersuchung als diagnostisches Tool neben der klinischen und anamnestischen Einschätzung von hohem Nutzen für die weitere Behandlung sein kann.

## REFERENZEN:

- (1) Krebs K, Milani L, Hum Genomics 2019; 13(1):39 (2) Malsagova KA et al., Pharmaceutics 2020; 12(12):1240 (3) Nofziger C et al., Clin Pharmacol Ther 2020; 107(1):154–70 (4) Thornley T et al., Pharmacy 2021; 9(1):38 (5) Altar CA et al., Mol Neuropsychiatry 2015; 1(3):145–55 (6) Smith DM et al., Genet Med 2019; 21(8):1842–50 (7) Claassens DMF et al., N Engl J Med 2019; 381(17):1621–31 (8) Deenen MJ et al., J Clin Oncol 2016; 34(3):227–34 (9) Klein MD et al., Arterioscler Thromb Vasc Biol 2019; 39(4):647–52 (10) Epstein RS et al., J Am Coll Cardiol 2010; 55(25):2804–12 (11) Brixner D et al., J Med Econ 2016; 19(3):213–28 (12) Winner JG et al., Curr Med Res Opin 2015; 31(9):1633–43

Zum Schutz personenbezogener Daten wurden die in dieser Publikation dargestellten Patientendaten sowie die damit verbundenen Informationen anonymisiert.

PGx 046\_22/04

**IMPRESSUM:** Case Report ist eine Publikation von MEDahead, Gesellschaft für medizinische Information m.b.H., 1070 Wien, Seidengasse 9/Top 1.3, office@medahead.at. Für den Inhalt verantwortlich: MEDahead, Redaktion: Alexandra Wunder MSc. Druck: KO & KA GmbH, Bratislava. Hinweis: Diese Publikation ist für Angehörige von Gesundheitsberufen zugänglich und dient deren Fortbildung. Die in dieser Publikation dargestellten Empfehlungen stellen das Wissen und die Erfahrungen der teilnehmenden Ärzte dar. Angaben über Dosierungen, Applikationsformen und Indikationen von pharmazeutischen Spezialitäten entnehmen Sie bitte der aktuellen österreichischen Fachinformation. Trotz sorgfältiger Prüfung übernimmt der Medieninhaber keinerlei Haftung für inhaltliche oder drucktechnische Fehler. Die in dieser Publikation verwendeten Personen- und Berufsbezeichnungen treten der besseren Lesbarkeit halber nur in einer Form auf, sind aber natürlich gleichwertig auf beide Geschlechter bezogen. Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden. Die vorliegende Publikation wurde durch die finanzielle Unterstützung der Firma PharmGenetix GmbH ermöglicht.