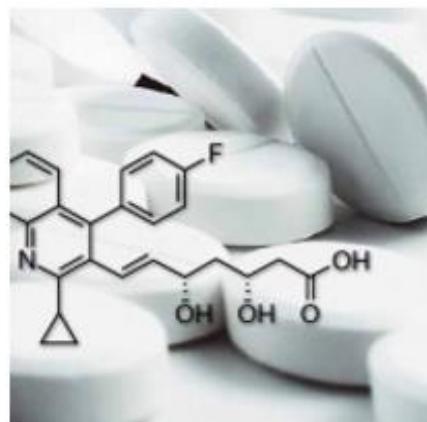


Problem 1: Wirksamkeit und Verträglichkeit wäre durch einen pharmakogenetischen Test abklärbar!

Beispiel: Wirkstoff Statine



- Um das **Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen** zu senken, nehmen viele Menschen sogenannte **Statine** ein. Diese **hemmen** das Enzym **HMG-CoA-Reduktase** und **bremsen** dadurch die körpereigene **Cholesterinsynthese**.
- Viele Menschen haben jedoch auch Probleme mit der Einnahme von **Statinen** aufgrund ihrer **Nebenwirkungen**, am häufigsten treten hierbei sogenannte **Myopathien** auf.



Schema: drei unabhängige Problemfelder!

Schlechtes Ansprechen

- HMG-CoA-Reduktase Varianten

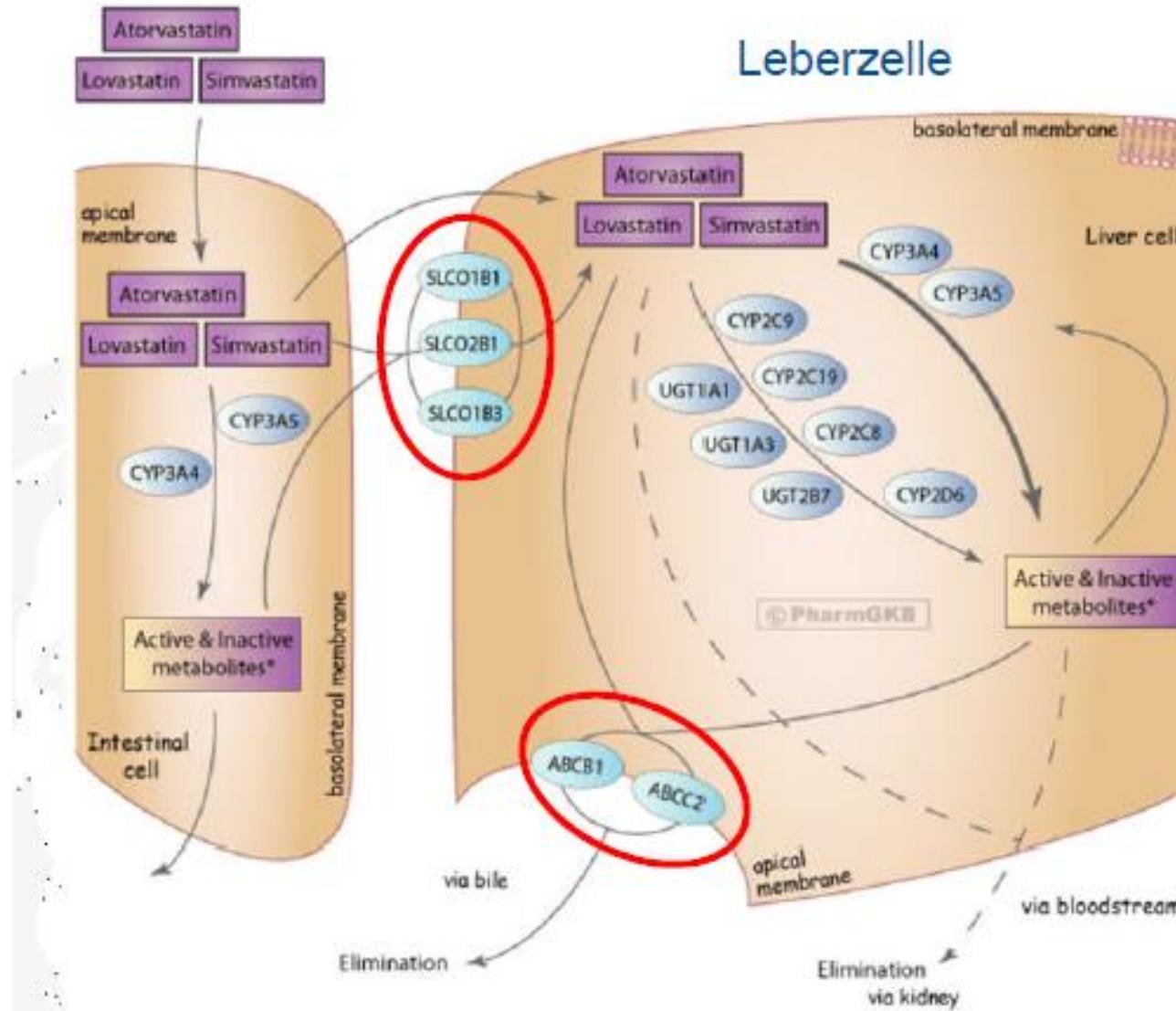
Myopathie-Risiko

- COQ2-Gen Varianten

Extrahepatische Überdosierung

- ABCB1
- ABCG2
- SLC01B1

Zelluläre Aufnahme von Statinen



Org. Anionentransporter
(SLCO1B1)

Gen-Ebene: 521T>C



SLCO1B1-Protein: V174A



Geringere Aktivität beim
C-Genotyp



Geringere
Hepatoselektivität?

Häufigkeit von SLCO1B1-Polymorphismen



SLCO1B1-Phänotyp	Genausstattung
Normaler Einwärtstransport	SLCO1B1*1 und SLCO1B1*1A
Normaler Einwärtstransport	SLCO1B1*1B (rs2306283; c.388A>G, p.N130D)
Eingeschränkter Einwärtstransport	SLCO1B1*5 (rs4149056; c.521T>C, p.V174A)
Eingeschränkter Einwärtstransport	SLCO1B1*4 (rs11045819; c.463C>A, p.P155T)
Eingeschränkter Einwärtstransport	SLCO1B1*15 (rs11045819 plus rs2306238)
Eingeschränkter Einwärtstransport	SLCO1B1*17 (rs4149015; g.-11187G>A)

Genotyp TD

Phänotyp	Beispiele für Diplotypen	Genotyp für rs4149056	Myopathie-Risiko für Simvastatin	Dosisempfehlung für Simvastatin
Normale Funktion (zwei aktive Transporter-Allele)	*1A/*1A, *1A/*1B, *1B/*1B	TT	normal	Empfohlene Dosis
Intermediäre Funktion (1 aktives Transporter-Allel plus 1 Transporter-Allel mit eingeschränkter Funktion)	*1A/*5, *1A/*15, *1A/*17, *1B/*5, *1B/*15, *1B/*17	TC	intermediär	Reduzierte Dosis oder auf Pravastatin oder Rosuvastatin ausweichen. Gegebenenfalls CK kontrollieren
11 – 36 % der Kaukasier				
Schwache Funktion (2 Transporter-Allel mit eingeschränkter Funktion)	*5/*5, *5/*15, *5/*17, *15/*15, *15/*17, *17/*17	CC	hoch	Reduzierte Dosis oder auf Pravastatin oder Rosuvastatin ausweichen. Gegebenenfalls CK kontrollieren
bis 6 % der Kaukasier				

Guideline des Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortiums (CPIC) zur Dosierung von Simvastatin in Abhängigkeit vom SLCO1B1-Genotyp.

Obrecht-Pock, Sabine ∞

*05.07.1964 [zu den Kundendaten](#)

Autorisation endet in:

⌚ 3 Min.

Jetzt beenden

Wirkstoffprüfung Betroffene Wirkstoffe Genetisches Profil

Ergebnis für:
Simvastatin

Neue Wirkstoffprüfung

PDF erstellen

Verdacht auf Unverträglichkeit und
Hinweis auf Unwirksamkeit

Aufgrund des genetischen Profils besteht ein erhöhtes
Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen (z.B.
Myopathien) bei möglicherweise verminderter
Ansprechen

Empfehlung

Behandlung mit maximal 20 mg/Tag oder Wechsel
auf alternatives Statin (z.B. Pravastatin,
Rosuvastatin, Fluvastatin) empfohlen.

Pock, Peter ∞

*25.02.1941 [zu den Kundendaten](#)

Autorisation endet in:

⌚ 5 Min.

Jetzt beenden

Wirkstoffprüfung Betroffene Wirkstoffe Genetisches Profil

Ergebnis für:
Simvastatin

Neue Wirkstoffprüfung

PDF erstellen

Meine Wirkstoffprüfung auf Simvastatin:

Verdacht auf Unverträglichkeit und
Hinweis auf Unwirksamkeit

Aufgrund des genetischen Profils besteht ein erhöhtes
Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen (z.B.
Myopathien) bei möglicherweise verminderter
Ansprechen

Empfehlung

Behandlung mit maximal 20 mg/Tag oder Wechsel
auf alternatives Statin (z.B. Pravastatin,
Rosuvastatin, Fluvastatin) empfohlen.



ABCB1-Gen Chromosom 7q21.12



ABCG2-Gen Chromosom 4q22-q23



COQ2-Gen Chromosom 4q21.23



CYP3A5-Gen Chromosom 7q21.1



HMGCR-Gen Chromosom 5q13.3-q14



SLCO1B1-Gen Chromosom 12p12



ABCB1-Gen Chromosom 7q21.12



ABCG2-Gen Chromosom 4q22-q23



COQ2-Gen Chromosom 4q21.23



CYP3A5-Gen Chromosom 7q21.1



HMGCR-Gen Chromosom 5q13.3-q14



SLCO1B1-Gen Chromosom 12p12

Gene, die nach dem
jetzigen Stand des
Wissens abgecheckt
gehören, und wie
man sieht, habe ich
einiges von meinem
Vater geerbt.

Mein Genprofil bezüglich dieses Einwärtstransporters:

SLCO1B1-Gen Chromosom 12p12

Ergebnis der untersuchten Variationen

ANNOTATION	AS-AUSTAUSCH	POS.-INFO	IN HAPLOYP	GENOTYP		
rs4149056	V174A	NM_006446.4:c.521T>C	*5, *15	T/T	T/C	C/C
rs11045819	P155T	NM_006446.4:c.463C>A	*4	C/C	C/A	A/A
rs2306283	N130D	NM_006446.4:c.388A>G	*1B, *15	A/A	A/G	G/G
rs4149015	-	NG_011745.1:g.4195G>A	*17	G/G	G/A	A/A

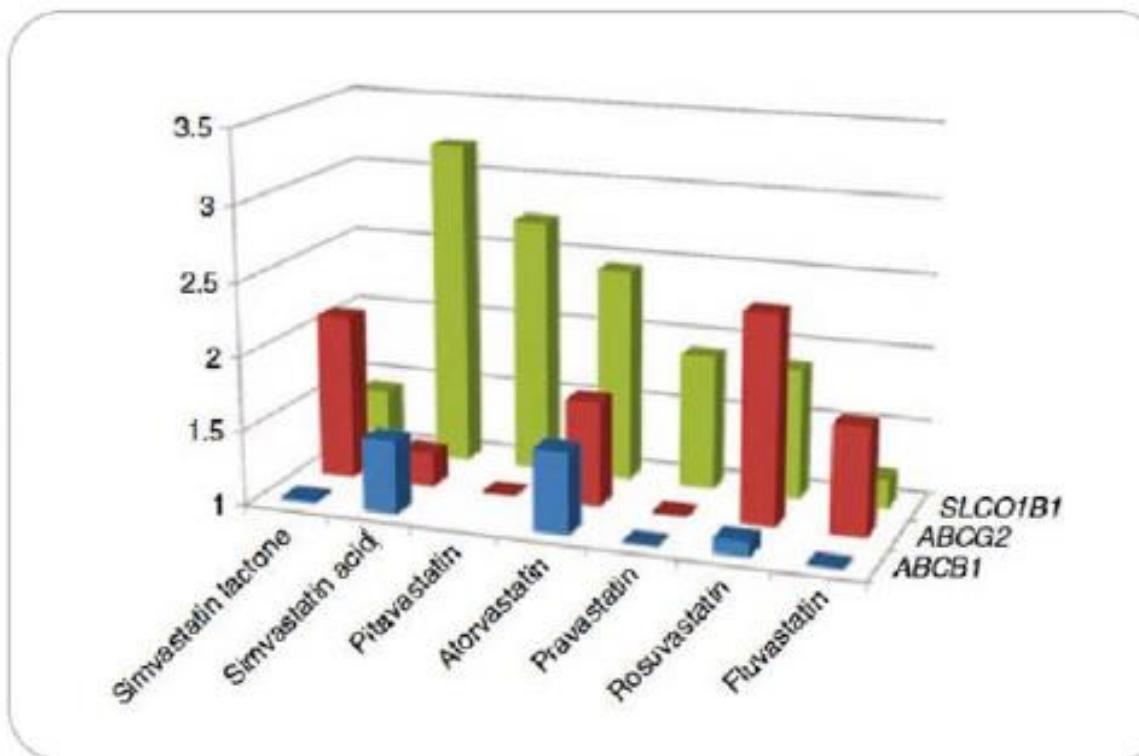
Das meines Vaters:

SLCO1B1-Gen Chromosom 12p12

Ergebnis der untersuchten Variationen

ANNOTATION	AS-AUSTAUSCH	POS.-INFO	IN HAPLOYP	GENOTYP		
rs4149056	V174A	NM_006446.4:c.521T>C	*5, *15	T/T	T/C	C/C
rs11045819	P155T	NM_006446.4:c.463C>A	*4	C/C	C/A	A/A
rs2306283	N130D	NM_006446.4:c.388A>G	*1B, *15	A/A	A/G	G/G
rs4149015	-	NG_011745.1:g.4195G>A	*17	G/G	G/A	A/A

Genetische Polymorphismen mit Effekt auf die Pharmakokinetik

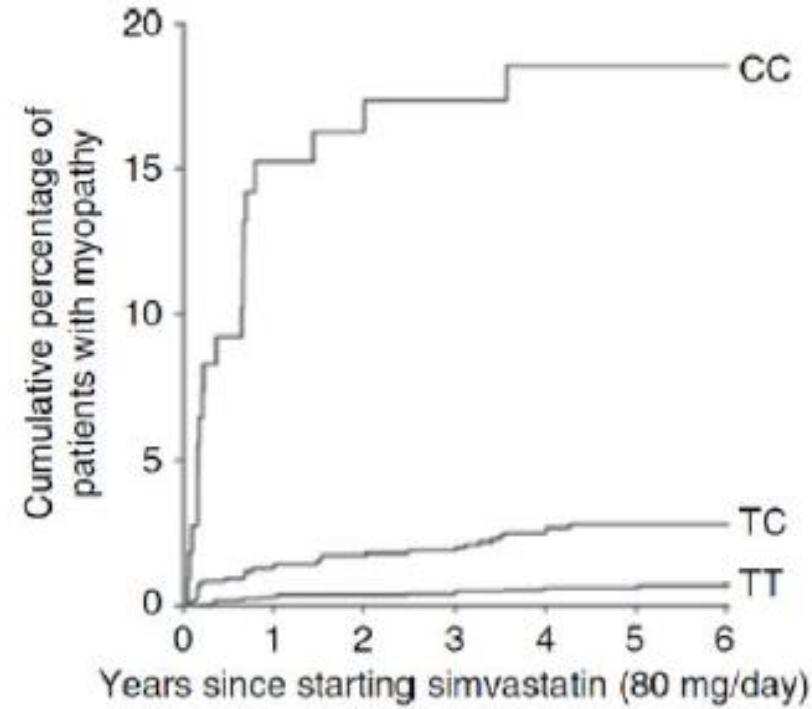
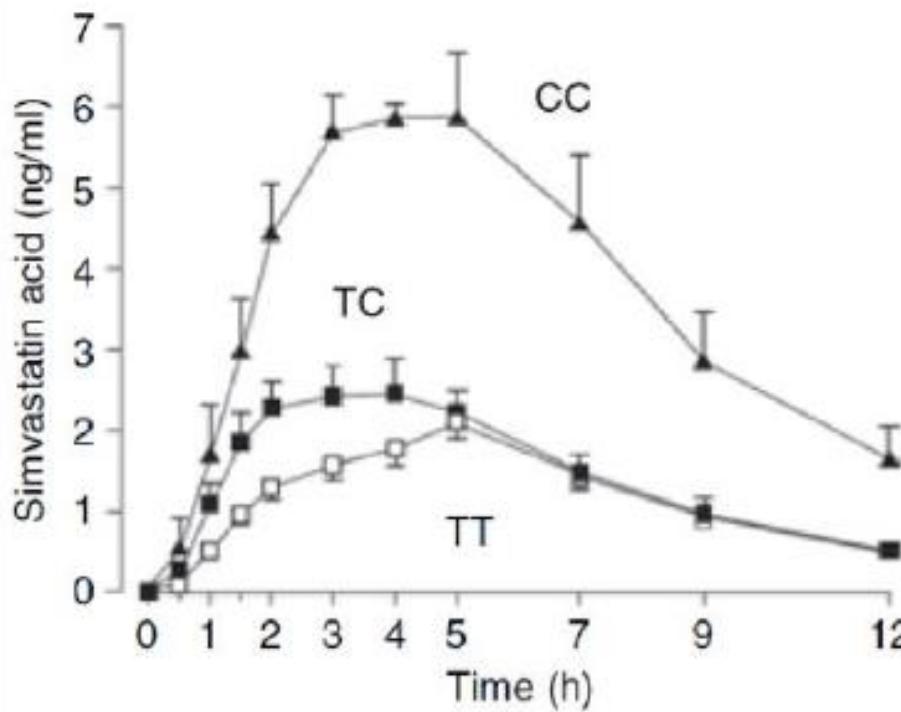


SLCO1B1 = leberspezifischer Anionentransporter

ABCG2 = ABC-Transporter G2

ABCB1 = ABC-Transporter; P-Glykoprotein

Mein Vater hat diesen CC-Genotyp!



	Generelle Dispositionen		Systemische Statin-Exposition			Abbauwege Cytochrome	Dosierungshinweise (mg/d) nach STRATIPHARM Wirkstoffprüfung:
	schlechteres Ansprechen	Erhöhtes Myopathie- Risiko	Transporter				
Gene:	HMGCR	COQ2	ABCB1	ABCG2	SLCO1B1	CYP	
Atorvastatin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3A5: <input type="checkbox"/>	
Fluvastatin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2C9: <input type="checkbox"/>	
Lovastatin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-	-	<input type="checkbox"/>	2D6: <input type="checkbox"/> 3A5: <input type="checkbox"/>	
Pitavastatin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-	-	<input type="checkbox"/>	-	
Pravastatin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-	<input type="checkbox"/>	-	
Rosuvastatin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-	
Simvastatin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3A5: <input type="checkbox"/>	

Problem 2: Weiteres Medikament, das Probleme macht, und das eine Kontraindikation bei gleichzeitiger Gabe von Simvastatin wäre.

Ergebnis für:
Voriconazol

+ Neue Wirkstoffprüfung PDF erstellen

 Verdacht auf Unverträglichkeit
Aus dem genetischen Profil resultiert ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Akkumulation des Wirkstoffs.

 Empfehlung
Engmaschiges Monitoring der Serumkonzentration empfohlen.

 CYP2C9-Gen Chromosom 10q24.1 >

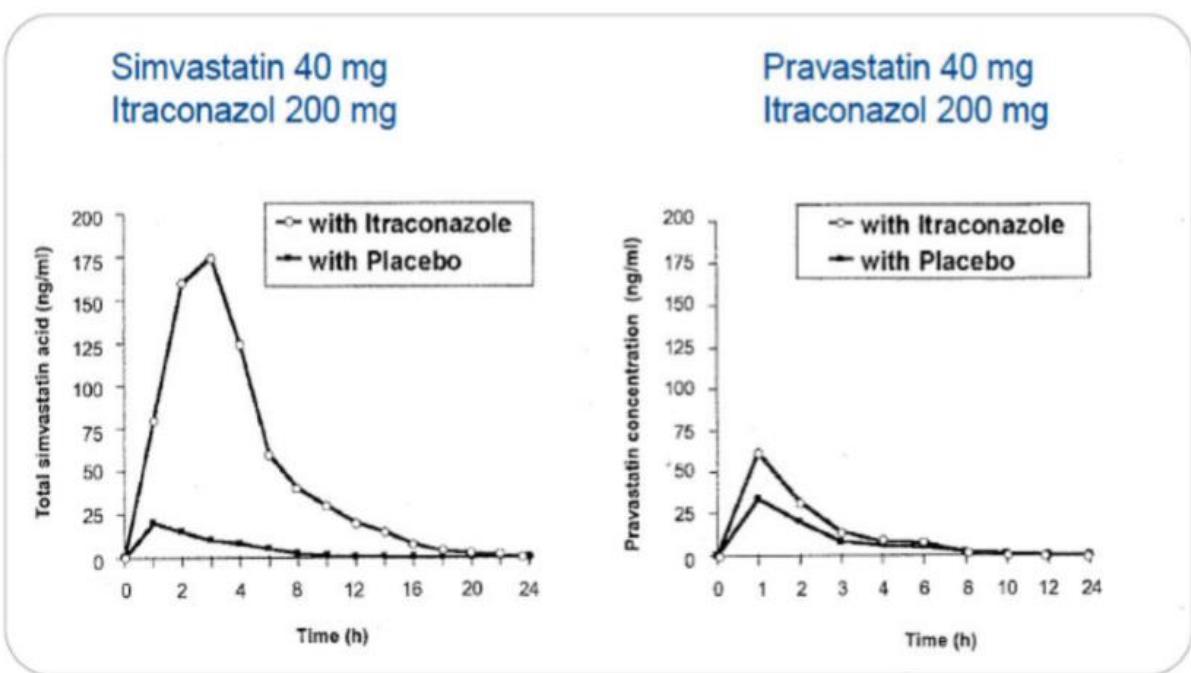
 CYP2C19-Gen Chromosom 10q24 >

 CYP3A4-Gen Chromosom 7q21.1 >

Interaktion von Simvastatin und Pravastatin mit dem CYP-Inhibitor Itraconazol



Bei einem anderen Medikament aus der selben Substanzklasse steigt die Bioverfügbarkeit um das 19-fache an. Die extrahepatische Bioverfügbarkeit von Simvastatin war auch vorher aufgrund des CC-Genotyps des Einwärtstransporters schon um das Dreifache erhöht!



19fache Erhöhung der AUC!!!

CYP3A4-Inhibitoren

- Grapefruitsaft (Bergamottin und Naringin)
- Baldrian
- Gelbwurzel
- Ginseng
- viele Makrolid-Antibiotika (Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin)
- Metronidazol
- Antimykotika (Fluconazol, Ketoconazol, Itraconazol)
- Proteasehemmer aus der HIV-Therapie (Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir)
- Aprepitant (Antiemetikum)
- Verapamil (Calciumkanal-Blocker)
- Diltiazem (Calciumkanal-Blocker)
- Nefazodon (Antidepressivum)

Therapieempfehlung Medikament (Wirkstoff)	Verabreichung	Bemerkung
Original digital signiert von: 17.04.2014		
2014081571 Pock, Peter		
VFEND PLV ILSG 200MG DFL (Voriconazol 200 mg)	2-0-2	2-0-2
ZIENAM TRSUB 500MG IFL (Cilastatin 500.0000 mg)	1-0-1	
ACICLOSTAD TBL 400MG (Aciclovir 400 mg)	1-1-1	
vigamox	6 x täglich	
Fluconazol	6 x täglich	
internistische Therapie		
Medikament (Wirkstoff)	Verabreichung	Bemerkung
XARELTO FTBL 20MG (Rivaroxaban 20 mg)	1-0-0	
NYZOC FTBL 40MG (Simvastatin 40 mg)	0-0-1	
GLUCOPHAGE FTBL 1000MG (Metformin hydrochlorid 1000 mg, Metformin 780.0000 mg)	1-0-0	
SOTACOR TBL 80MG (Sotalol hydrochlorid 80 mg)	1-0-1	

Mein Vater wurde mit Ganzkörperschmerzen aus dem Krankenhaus entlassen!
Kontraindikation wurde offensichtlich übersehen und nicht einmal die Symptome als Warnhinweis wahrgenommen!

Anamnese

subj. Verschlechterung; lt. HA Leberwerte erhöht -> will VFend Therapie nur unter stat. Bedingungen

Pat. selbstständig Nyzoc abgesetzt, da in Kombination mit VFend Nierenbelastung beschrieben, ev. LFP dadurch erhöht?
seit 2 Tagen eigenmächtig 200 mg FVend tgl (1/2-0-1/2) -> seitdem wieder Besserung

Therapieempfehlung Medikament (Wirkstoff)	Verabreichung	Bemerkung
VFEND FTBL 200MG (Voriconazol 200 mg)	½-0-½	
VIGAMOX 5MG/ML 5ML AUGENTROPFEN	6 x täglich, LI	Vigamox AT
FLUCONAZOL AUGENTROPFEN 0,2%	stündig, LI	Fluconazol AT
SICCASAN AU-GEL (Dexpanthenol 50 mg)	2 stündig (1), LI	

Einteilung der Statine nach dem CYP-Interaktionspotenzial

hoch

- Lovastatin (CYP3A4, CYP2C8)
- Simvastatin (CYP3A4)

niedrig

- Fluvastatin (CYP2C9)
- Atorvastatin (CYP3A4)

Interaktionen

Beispiel:

Das Makrolidantibiotikum Clarithromycin steigert die AUC von:

- Simvastatinsäure: 10fach !!!
- Atorvastatin: ca. 4fach !!
- Pravastatin: ca. 2fach !



ohne wesentliche CYP-Beteiligung

- Pravastatin
- Rosuvastatin

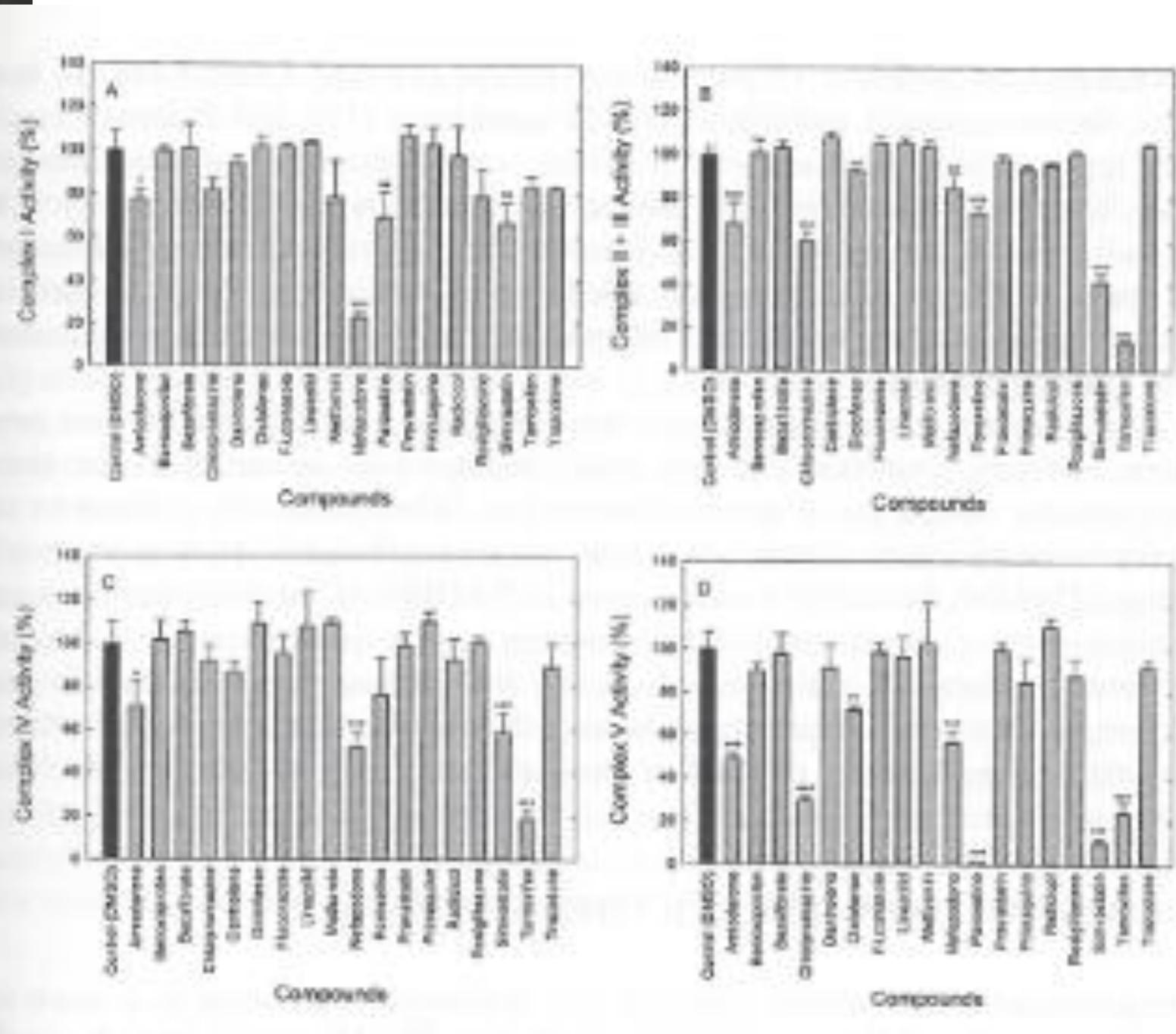
Prof. Theo Dingermann

***Problem 3: Verträglichkeit aufgrund der
der verringerten CoenzymQ10-Produktion
durch Statine und zusätzlich der
mitochondrialen Toxizität von Statinen:***

Simvastatin wird im folgenden Bild in den
Diagrammen an der drittletzten Stelle
angeführt.

Edited by
JAMES A. DYKENS
YVONNE WILL

Drug-Induced Mitochondrial Dysfunction



Tab. 4. Mechanismen arzneimittelinduzierter mitochondrialer Funktionsstörungen [nach 25, 46]

Mechanismus	Wirkstoff(e) und Wirkstoffgruppe (Beispiele)
Hemmung von Enzymen der Atmungskette	<ul style="list-style-type: none"> • Simvastatin (CSE-Hemmer) • Metformin (orales Antidiabetikum) • Amiodaron (Antiarrhythmikum) • Haloperidol (Neuroleptikum)
Entkopplung der oxidativen Phosphorylierung	<ul style="list-style-type: none"> • Ibuprofen, Diclofenac (NSAID) • Tamoxifen (Antiestrogen)
Hemmung der Fettsäure-Beta-Oxidation	<ul style="list-style-type: none"> • Tetracycline (Antibiotika) • Tamoxifen (Antiestrogen)
Lipidperoxidation und mitochondriale Glutathion-Depletion	<ul style="list-style-type: none"> • Epirubicin, Cisplatin (Zytostatika) • Valproinsäure (Antiepileptikum) • Paracetamol (Analgetikum)
Depletion der mitochondrialen DNS (mtDNS)	<ul style="list-style-type: none"> • Stavudin, Didanosin (Nukleosidanaloge)
Störungen der Membranpermeabilität und -integrität	<ul style="list-style-type: none"> • Epirubicin, Doxorubicin (Zytostatika)

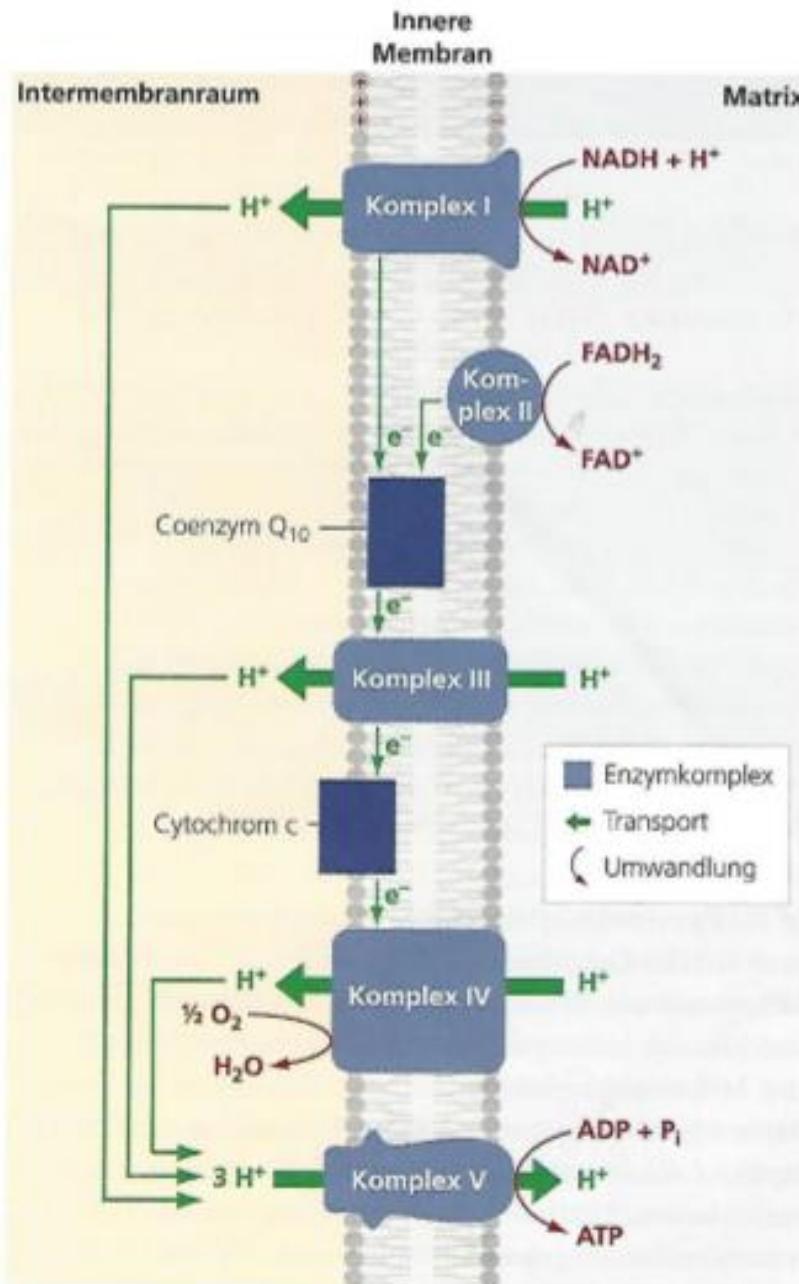


Abb. 2. Vereinfachtes Schema der Elektronentransportkette und der oxidativen Phosphorylierung in der Mitochondrienmembran

Tab. 1. Enzymkomplexe der Atmungskette (Elektronentransportkette und oxidative Phosphorylierung)

Enzym-komplex	Alternative Bezeichnung(en)	Coenzyme und Cofaktoren	Kodierende mtDNS-Gene
Komplex I	NADH-Dehydrogenase-Ubichinon-Oxidase, NADH-Dehydrogenase	Coenzym Q ₁₀ , Riboflavin, Niacin, 3 Eisen-Schwefel-Zentren, NADH, FADH ₂	7
Komplex II	Succinat-Dehydrogenase-Ubichinon-Oxidoreduktase	Coenzym Q ₁₀ , Riboflavin, 3 Eisen-Schwefel-Zentren, FADH ₂	0
Komplex III	Ubichinon-Cytochrom-c-Oxidoreduktase, Ubichinol-Cytochrom-c-Reduktase	Coenzym Q ₁₀ , 1 Eisen-Schwefel-Zentrum	1
Komplex IV	Cytochrom-c-Oxidase	Vitamin C, Kupfer	3
Komplex V	ATP-Synthase	Magnesium	2

Tab. 5. Inhibitoren der mitochondrialen Atmungskettenkomplexe

Komplex-I-Inhibitoren

Amiodaron, Haloperidal, Ifosfamid, Metformin, MPTP, Nefazodon, Rosiglitazon, Rotenon, Simvastatin, Troglitazon

Komplex-II-Inhibitoren

Isoniazid, TTFA

Komplex-III-Inhibitoren

Amiodaron, Antimycin A, Chlorpromazin, Tamoxifen

Komplex-IV-Inhibitoren

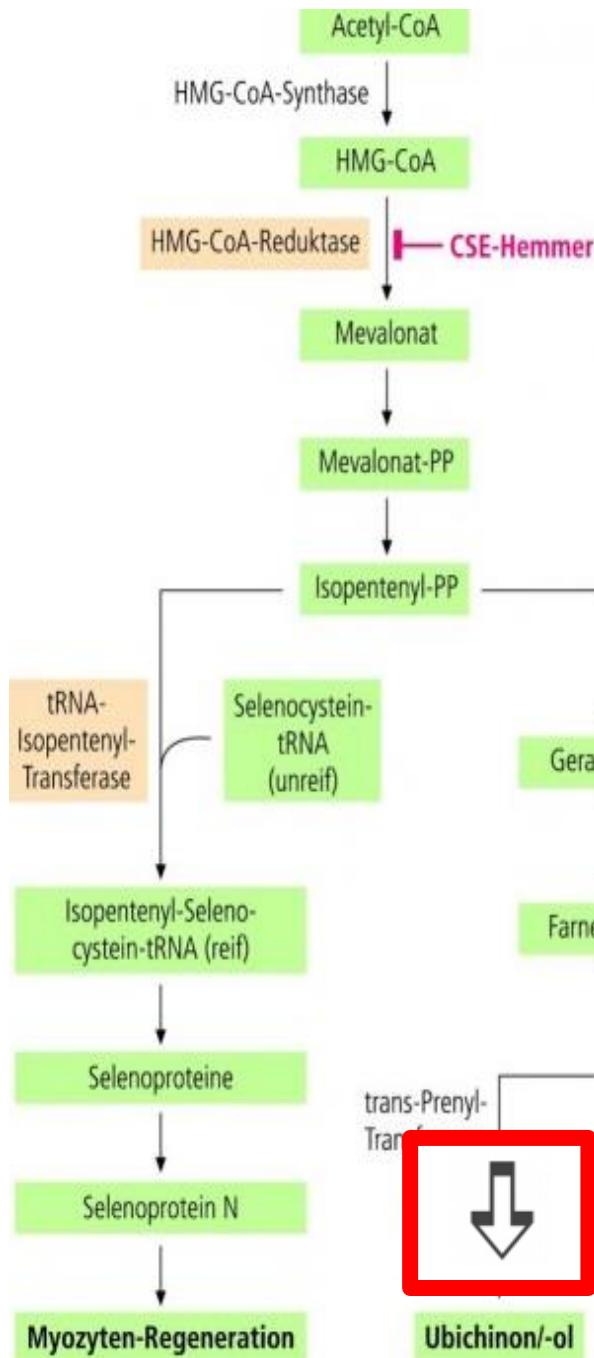
Amiodaron, KCN, Nefazodon, Simvastatin, Tamoxifen

Komplex-V-Inhibitoren

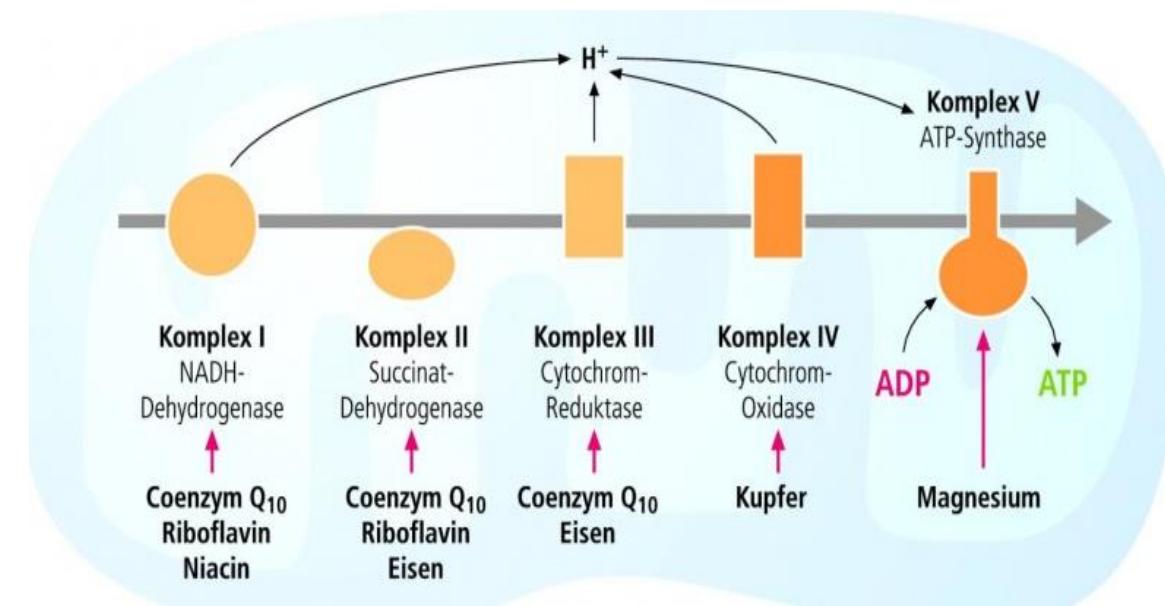
Chlorpromazin, Oligomycin, Paroxetin, Simvastatin, Tamoxifen

Entkoppler

Diclofenac, Fluoxetin, Pentamidin, Propofol, Tamoxifen, Tolcapon



Statine greifen
massiv in die
Coenzym Q10-
Produktion ein!



Altersbedingte Abnahme der CoEnzymQ10-Produktion in einzelnen Organen im Vergleich einer 20-jährigen Person

Organ	39-43 Jahre	77-81 Jahre
Herz	-32%	-58%
Milz	-13%	-60%
Lunge	k.A.	-48%
Niere	-27%	-45%
Leber	-5%	-17%
Pankreas	-8%	-83%



COQ2-Gen Chromosom 4q21.23

Allgemeine Informationen

Es gibt Menschen, die genetisch schon von vornherein über eine geringere Coenzym Q10 - Produktion verfügen.

Das COQ2-Gen kodiert für ein wichtiges Enzym der Biosynthese von Ubichinon-10 (Q-10). Q-10 ist an der Bereitstellung der Körperenergie in Form von ATP beteiligt und somit Teil der mitochondrialen Atmungskette.

Einige Wirkstoffe, darunter verschiedene Statine, sind mit Muskelschmerzen als unerwünschte Arzneimittelwirkung assoziiert. Diese Nebenwirkungen können durch Variationen im COQ2-Gen noch verstärkt werden.

Ergebnis der untersuchten Variationen

ANNOTATION	AS-AUSTAUSCH	POS.-INFO	IN HAPLOYP	GENOTYP	
rs4693075	-	NC_000004.11:g.84192168G>C	-	C/C	C/G
rs6535454	D298D	NM_015697.7:c.894T>C	-	C/C	C/T

Wirkstoffunabhängige Auswertung

Eine Einteilung oder Klassifizierung in verschiedene Ergebnistypen kann für das COQ2-Gen nicht vorgenommen werden. Die Ergebnisse der untersuchten Variationen sind stets im Kontext des jeweiligen Wirkstoffs zu betrachten.

Der Abfall des Coenzym Q10-Spiegels wird als Prädiktor für eine mögliche Entstehung einer Typ 2-Diabetes-Erkrankung gesehen. Mit den Statinen wird der ***Coenzym Q10-Spiegel*** zusätzlich zu dem mit dem Alter eintretenden Verringerung ***noch einmal künstlich gesenkt***. Ich habe noch nie eine Empfehlung für eine Coenzym Q10-Substitution gleichzeitig mit einer Verordnung eines Statins gesehen! Abgesehen davon, dass eine Statin-Gabe zu einer belastenden Müdigkeit führen kann, ***hat sie eine nicht so unbeträchtliche diabetogene Wirkung!***