



# Apotheker im Selbstversuch

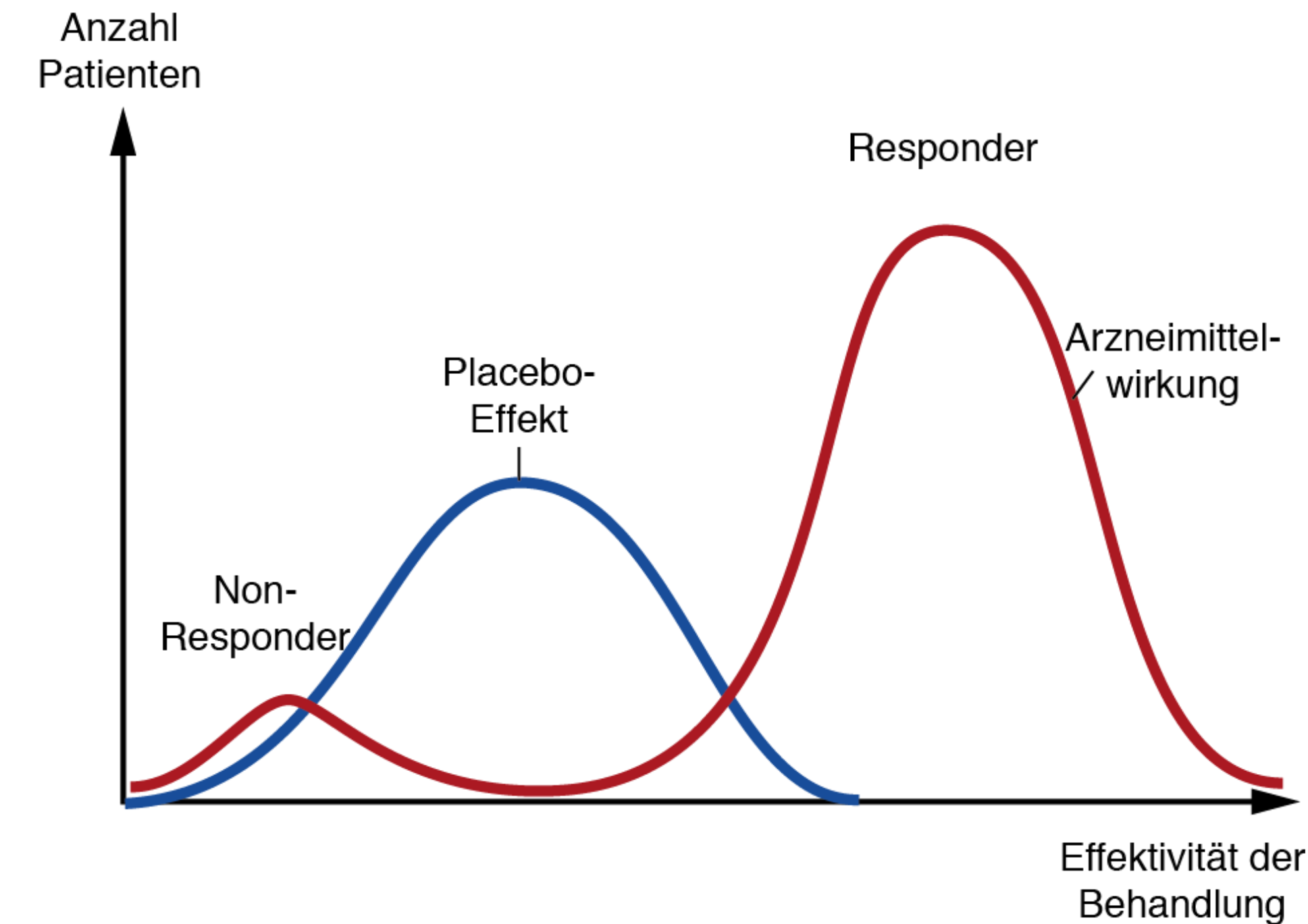
Eine neue Dimension der  
pharmazeutischen Betreuung

Prof. Dr. Theo Dingermann  
Institut für Pharmazeutische Biologie  
Biozentrum  
Max-von Laue-Str. 9  
60438 Frankfurt am Main  
[Dingermann@em.uni-frankfurt.de](mailto:Dingermann@em.uni-frankfurt.de)

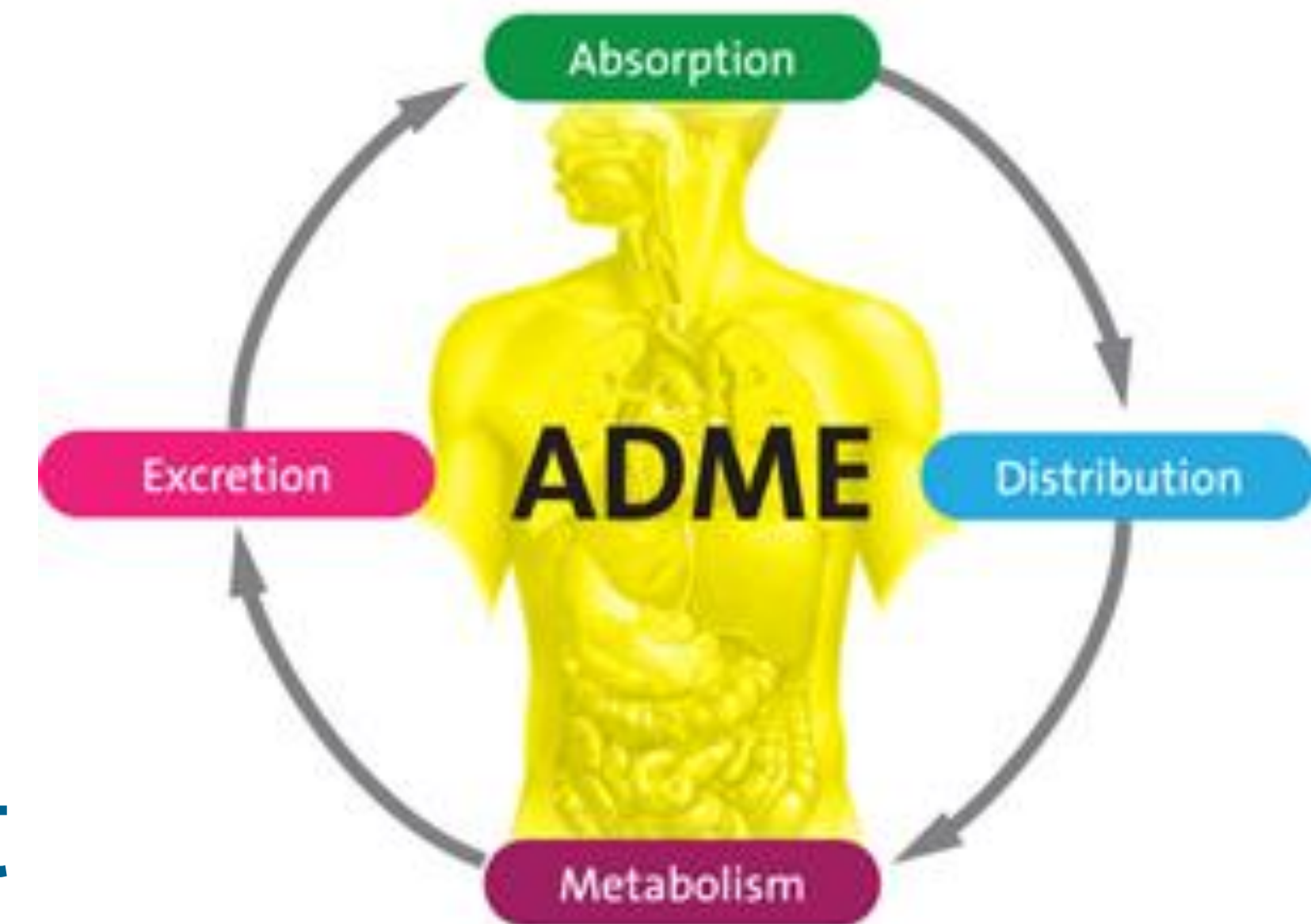


# Es ist mittlerweile eine Binsenweisheit

Arzneimittel wirken NICHT immer bei allen Menschen gleich!



# Ein Grund:



Verschiedene Arzneimittel, die ein Patient einnimmt, interagieren gleichzeitig mit wichtigen Strukturen, die nicht zwingend im Zusammenhang mit der zu behandelnden Krankheit stehen.

# Die Konsequenz:

Das kann dazu führen, dass ein Arzneimittel nicht wirkt oder nicht vertragen wird.



<http://de.freepik.com/>





Foto: Pharmazeutische Zeitung, 44/2013

Diese Probleme werden in den Österreichischen Apotheken im Rahmen eines Medikationsmanagements erkannt, und Lösungen werden in Absprache mit dem verordneten Arzt gefunden.

# Beispiel: Der Interaktions-Check

Die gleichzeitige Einnahme des Antidepressivums **Imipramin** mit dem Protonenpumpenhemmer **Omeprazol** führt zu einem erhöhten Wirkspiegel des Antidepressivums

WebMD *interactionchecker*

Print | How It Works

Enter at least 3 letters

Step 3

Add another medication

**Interaction Warning** 1 interactions found for the 2 drugs listed below.

[View Detail](#)

Interactions for the following medications

[Save My Medicine](#) [Start Over](#)



imipramine oral



omeprazole Oral



All (1)

Do Not Take Together (0)

Serious (0)

Significant (1)

Minor (0)

**Significant - Monitor Closely:**

Significant interaction possible (monitoring by your doctor required)

**imipramine oral + omeprazole oral**

omeprazole oral will increase the level or effect of imipramine oral by altering drug metabolism



STRATIPHARM



# Die Erklärung:

## SUBSTRATES

1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6
amitriptyline	artemisinin	amodiaquine <sup>2</sup>	<b>NSAIDs:</b>	<b>PPis:</b>	tamoxifen:
caffeine <sup>2</sup>	bupropion <sup>1</sup>	cerivastatin	diclofenac <sup>1</sup>	esomeprazole	<b>TAMOXIFEN GUIDE</b>
clomipramine	cyclophosphamide	paclitaxel	ibuprofen	lansoprazole	
clozapine	efavirenz <sup>1</sup>	repaglinide	lornoxicam	omeprazole <sup>2</sup>	<b>Beta Blockers:</b>
cyclobenzaprine	ifosphamide	sorafenib	meloxicam	pantoprazole	carvedilol
duloxetine	ketamine	torsemide	S-naproxen→Nor		S-metoprolol
estradiol	meperidine		piroxicam	<b>Anti-epileptics:</b>	propafenone
fluvoxamine	methadone		suprofen	diazepam→Nor	timolol
haloperidol	nevirapine			phenytoin(O)	
imipramine N-DeMe	propafol		<b>Oral Hypoglycemic Agents:</b>	S-mephenytoin <sup>1</sup>	<b>Antidepressants:</b>
mexiletine	selegiline		tolbutamide <sup>1</sup>	phenobarbitone	amitriptyline
nabumetone	sorafenib		glipizide	amitriptyline	clomipramine
naproxen				carisoprodol	desipramine
olanzapine				citalopram	fluoxetine
ondansetron			<b>Angiotensin II Blockers:</b>	chloramphenicol	<b>imipramine</b>
phenacetin <sup>1</sup> →acetaminophen			losartan	clomipramine	paroxetine
→NAPQI			irbesartan	clopidogrel	venlafaxine
propranolol				cyclophosphamide	
				hexobarbital	<b>Antipsychotics:</b>
			<b>Sulfonylureas:</b>	<b>imipramine N-DeMe</b>	haloperidol
			glyburide		perphenazine
					risperidone→9-OH

**Imipramin** ist Substrat  
der Leberenzyme  
CYP2C19 und CYP2D6

# Omeprazol hemmt das Leberenzym CYP2C19

■ A **Weak inhibitor** is one that causes a  $> 1.25$ -fold but  $< 2$ -fold increase in the plasma AUC values or  $> 1.25$ -fold but  $< 2$ -fold increase in the plasma  $C_{max}$  values. FDA preferred<sup>1</sup> and acceptable<sup>2</sup> **inhibitors** for in vitro experiments.\*

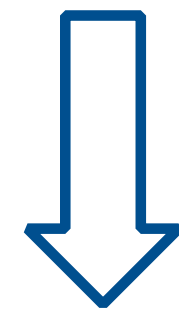


STRATIPHARM

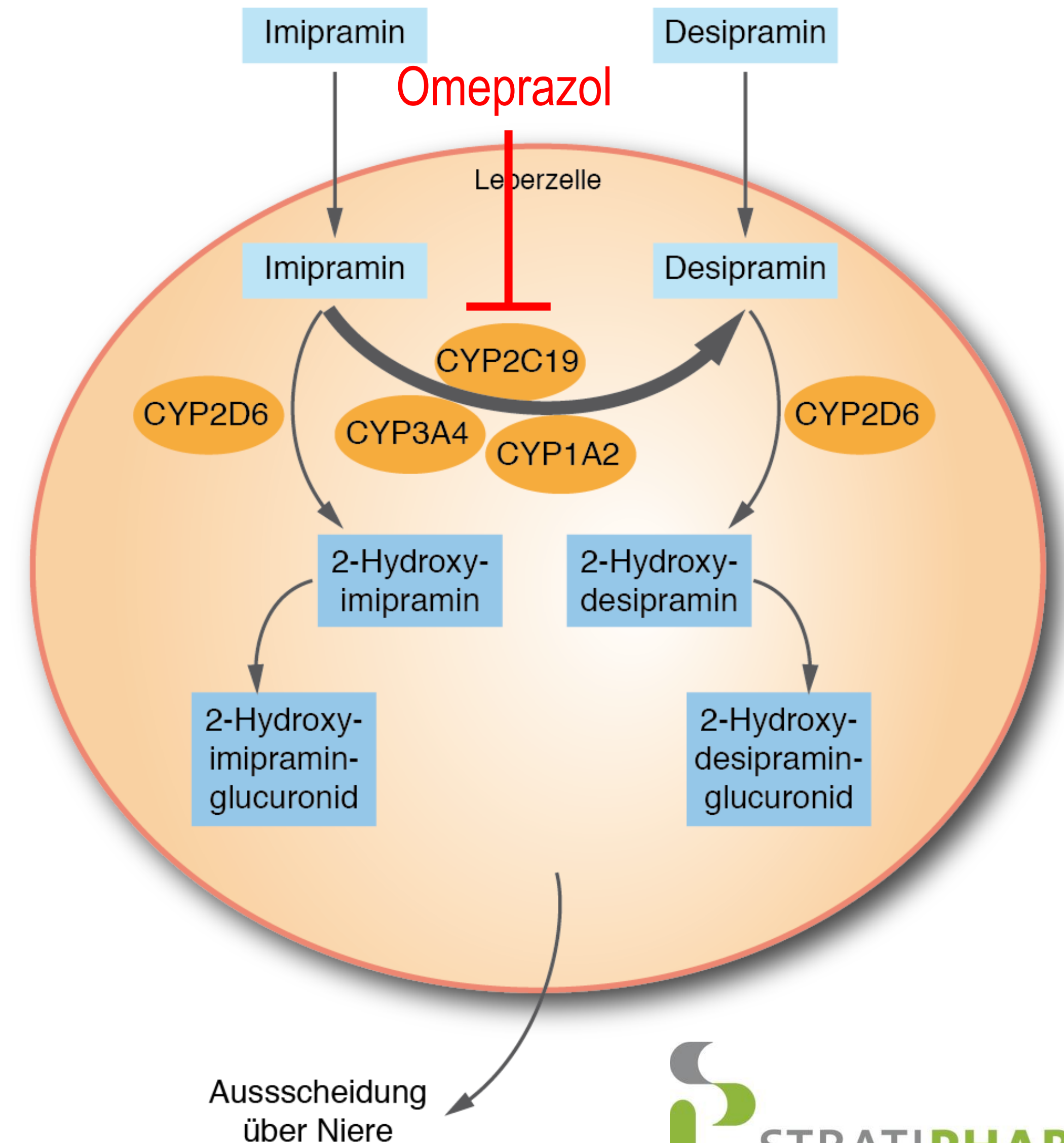


# Die Erklärung:

Da **Omeprazol** das  
Leberenzym CYP2C19 hemmt,

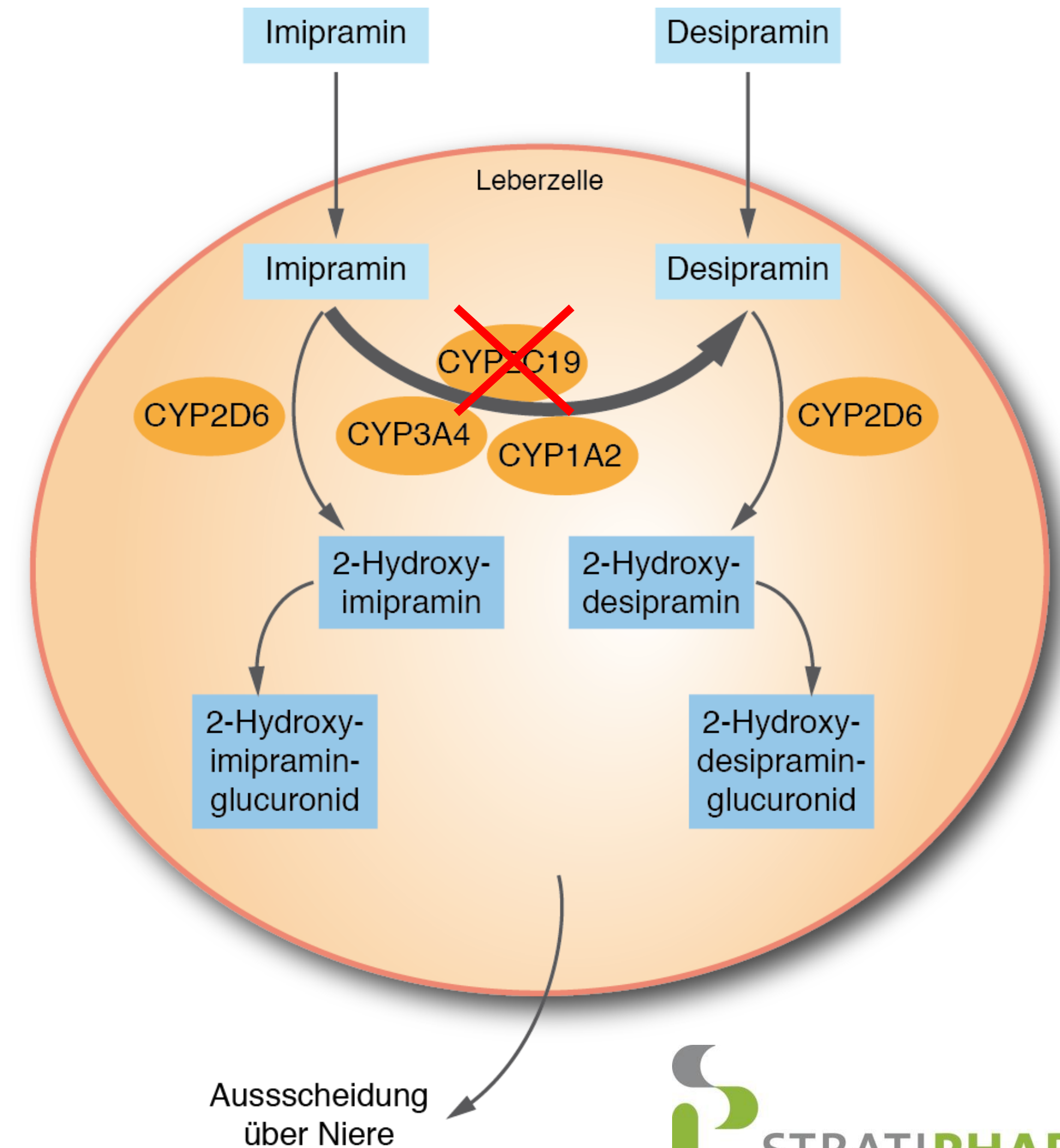


benötigt der Patient eine  
geringere Dosis **Imipramin**



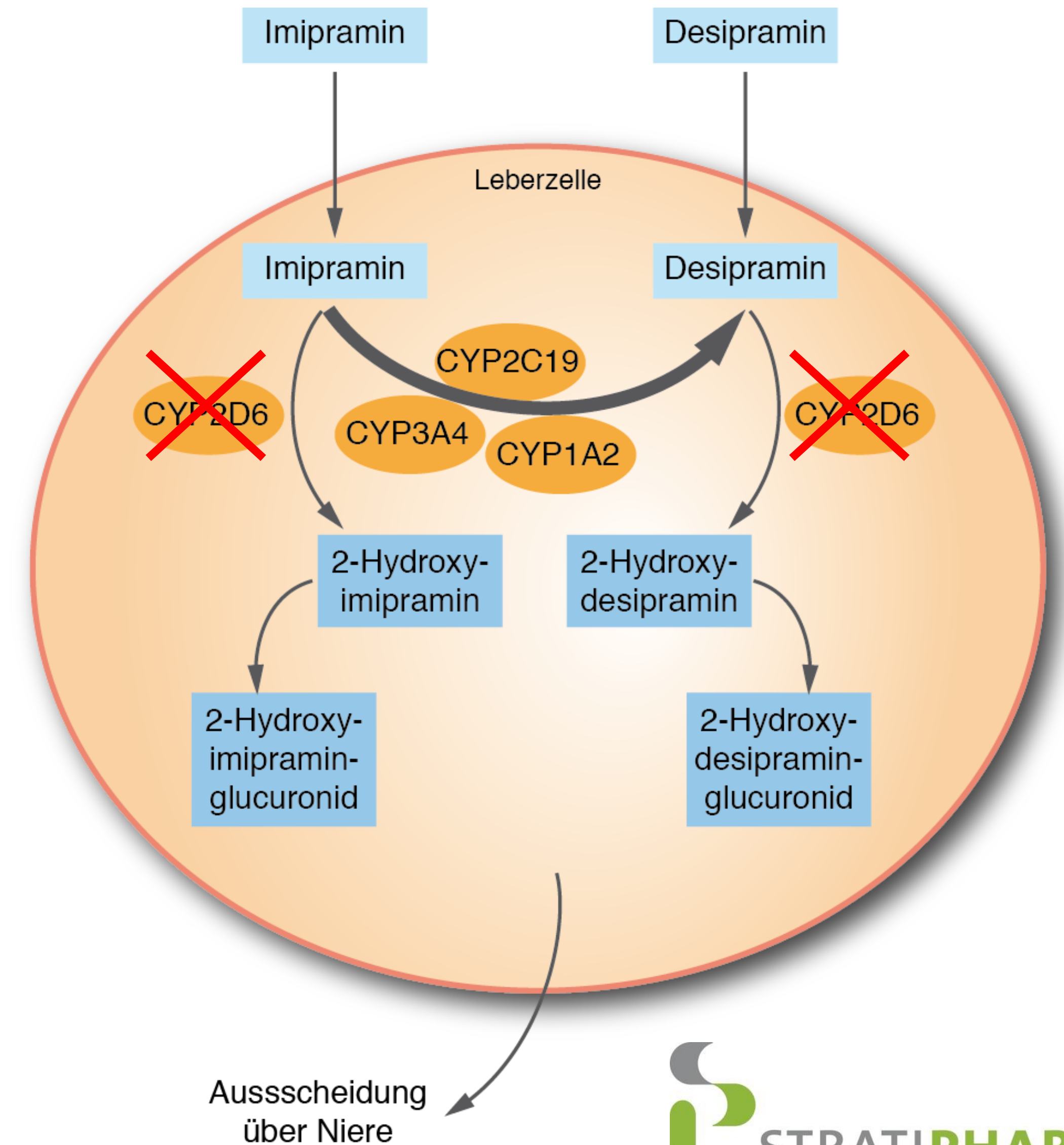
# Der ähnliche Fall:

Dem Patienten fehlt das  
Leberenzym CYP2C19



# Der ähnliche Fall:

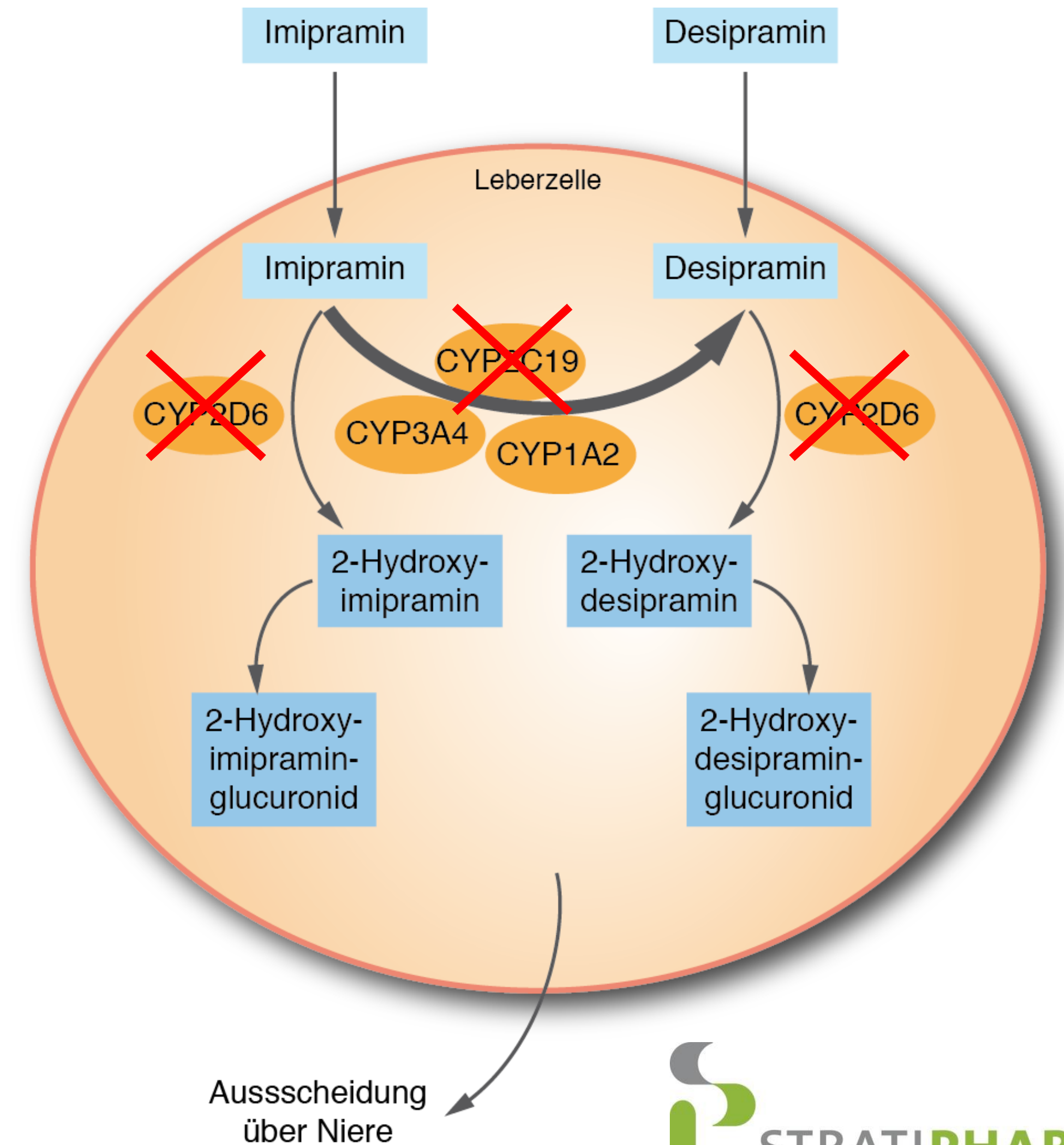
Dem Patienten fehlt das  
Leberenzym CYP2D6





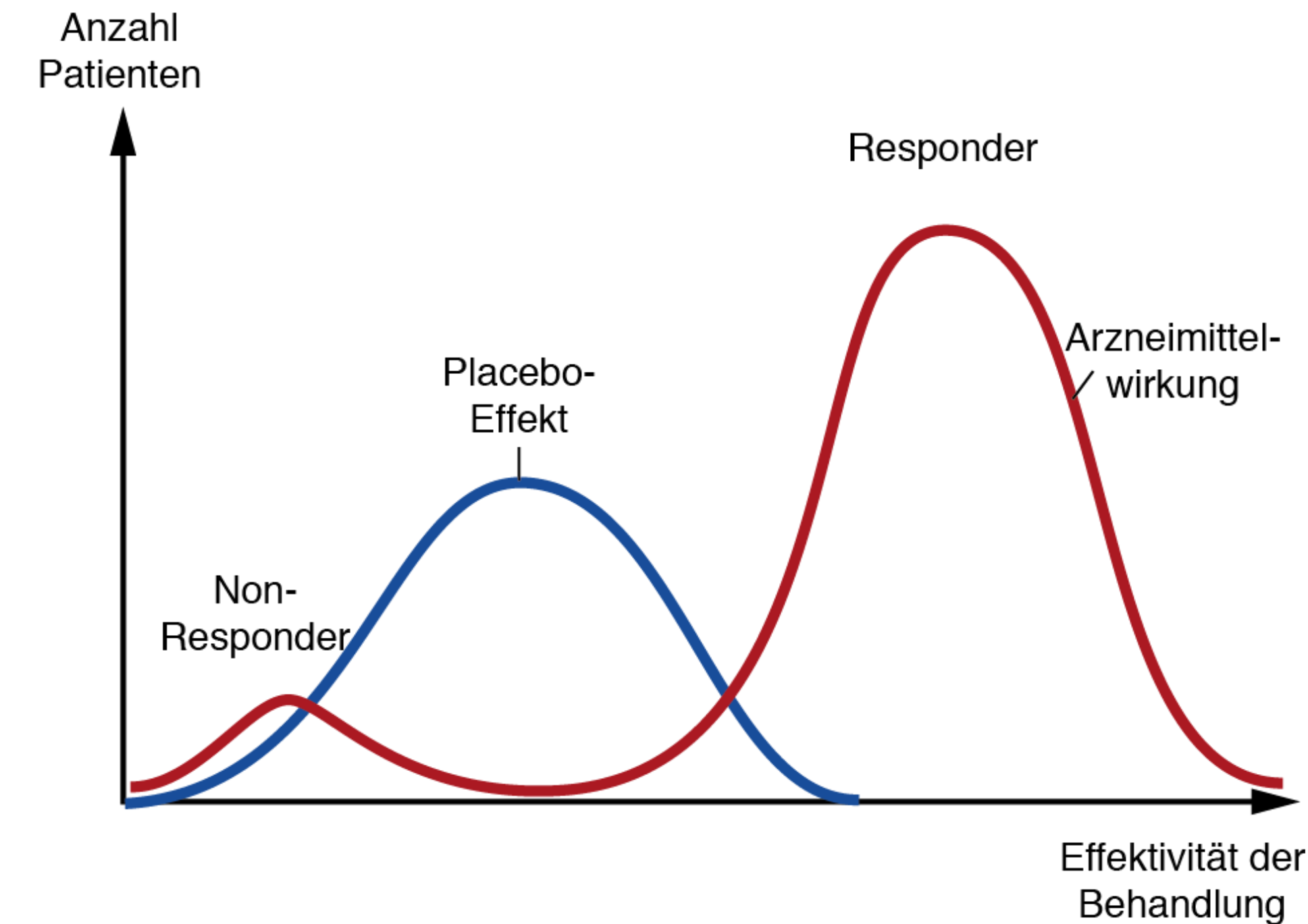
# Der ähnliche Fall:

Dem Patienten fehlen  
beide Leberenzyme.

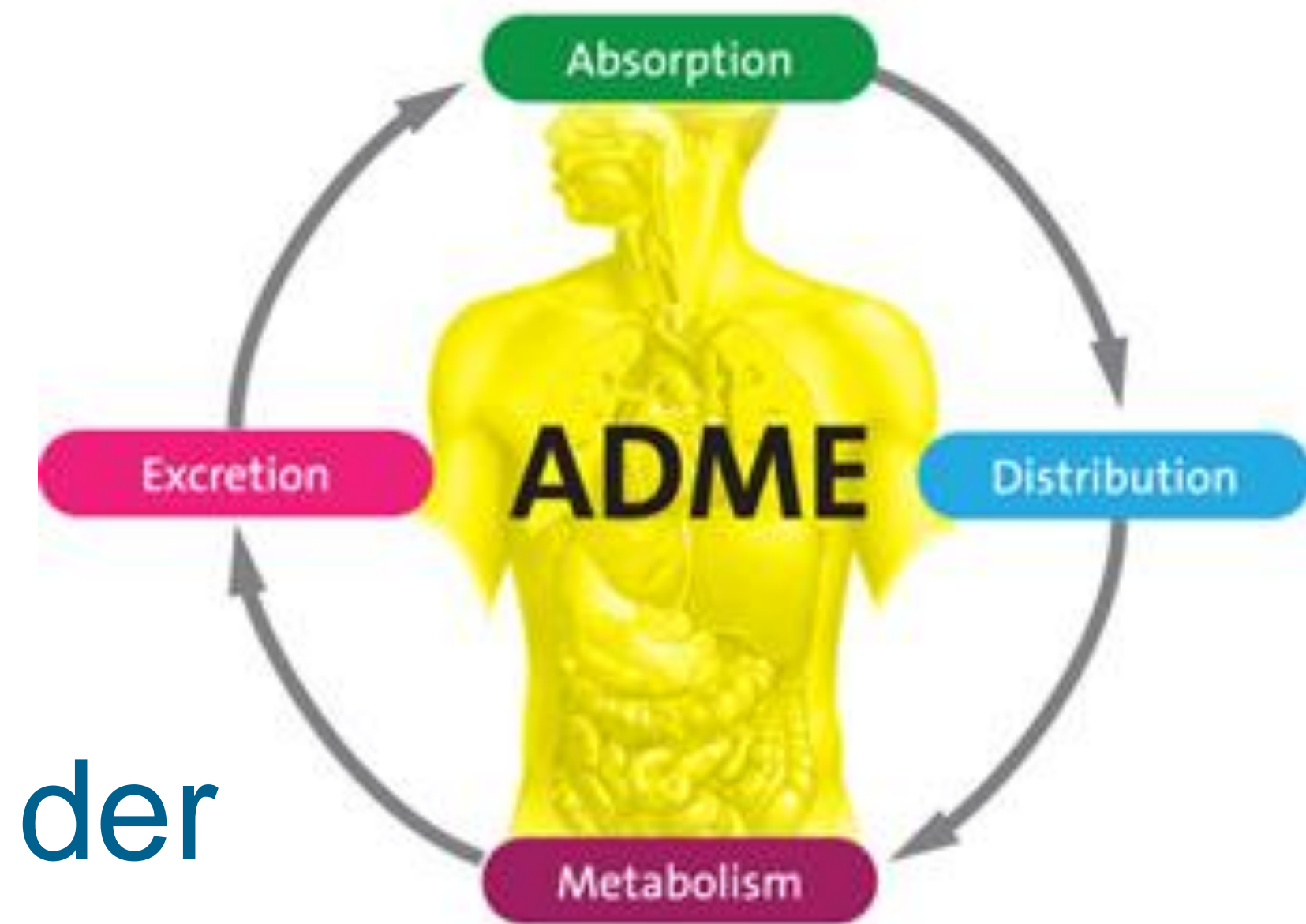


# Ein zweiter Grund:

Arzneimittel wirken NICHT immer bei allen Menschen gleich!



# Ein zweiter Grund:



Arzneimittel interagieren unabhängig von der zu behandelnden Krankheit mit Proteinen, die fehlerhaft oder gar nicht vorliegen.



# Daher:



Es lohnt sich genauer hinzusehen.



Ein Diagnostikum für die Arzneimittel!

# Ziel der Diagnose: Die DNA des Patienten



## Molekulare Diagnostik:

- Vorhersage von Arzneimittel-Wirksamkeit
- Arzneimittel-Verträglichkeit



# Das Arzneimittel bekommt seine Diagnostik:



Nur wenig beachtet:

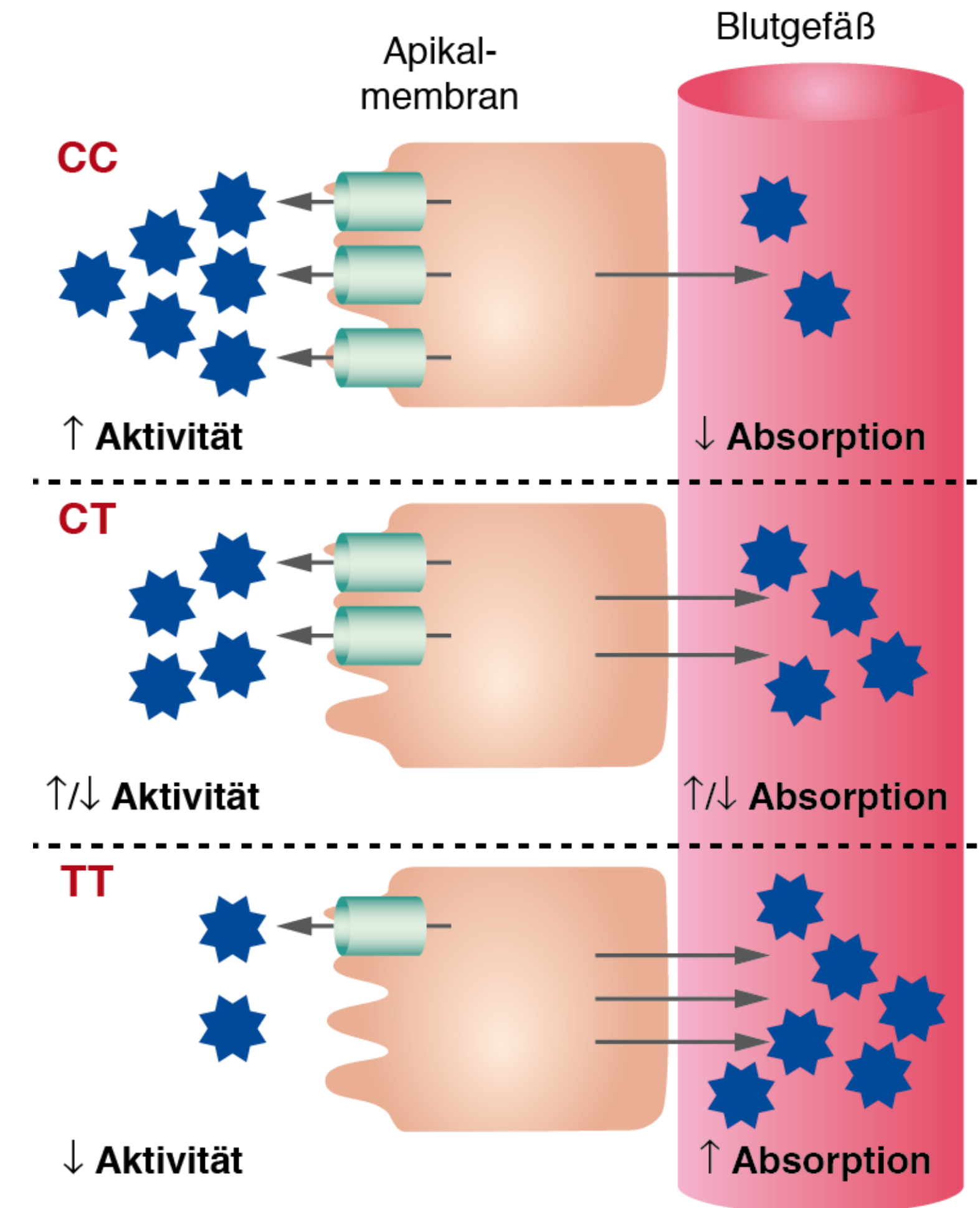
Arzneimittel interagieren mit einer Vielzahl anderer Strukturen, die mit der zu behandelnden Krankheit nichts zu tun haben.



# Das Arzneimittel bekommt seine Diagnostik:

ABC-Transporter, z.B.

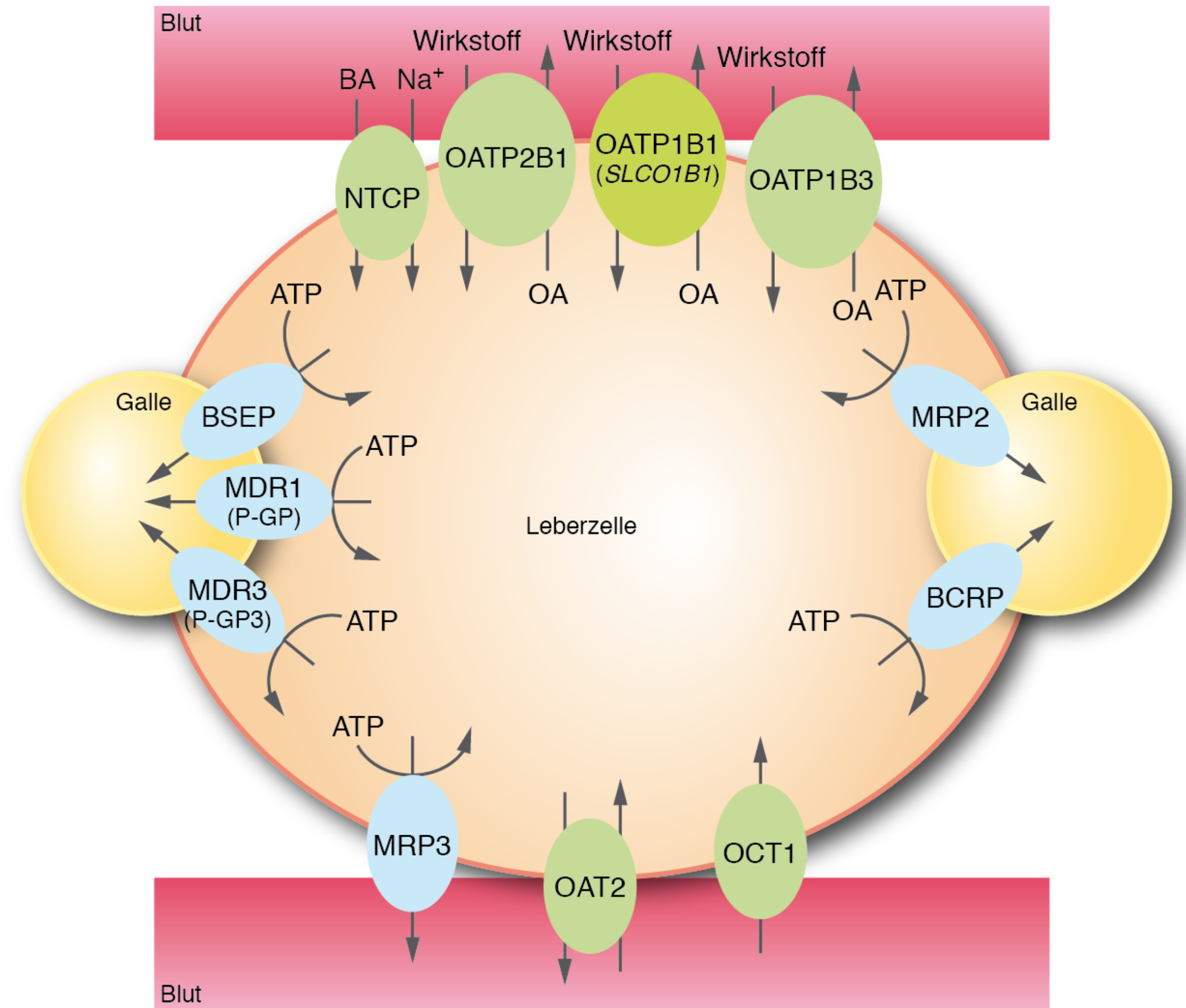
- ABCB1
- ABCG2



# Das Arzneimittel bekommt seine Diagnostik:

Einwärts-Transporter, z.B.

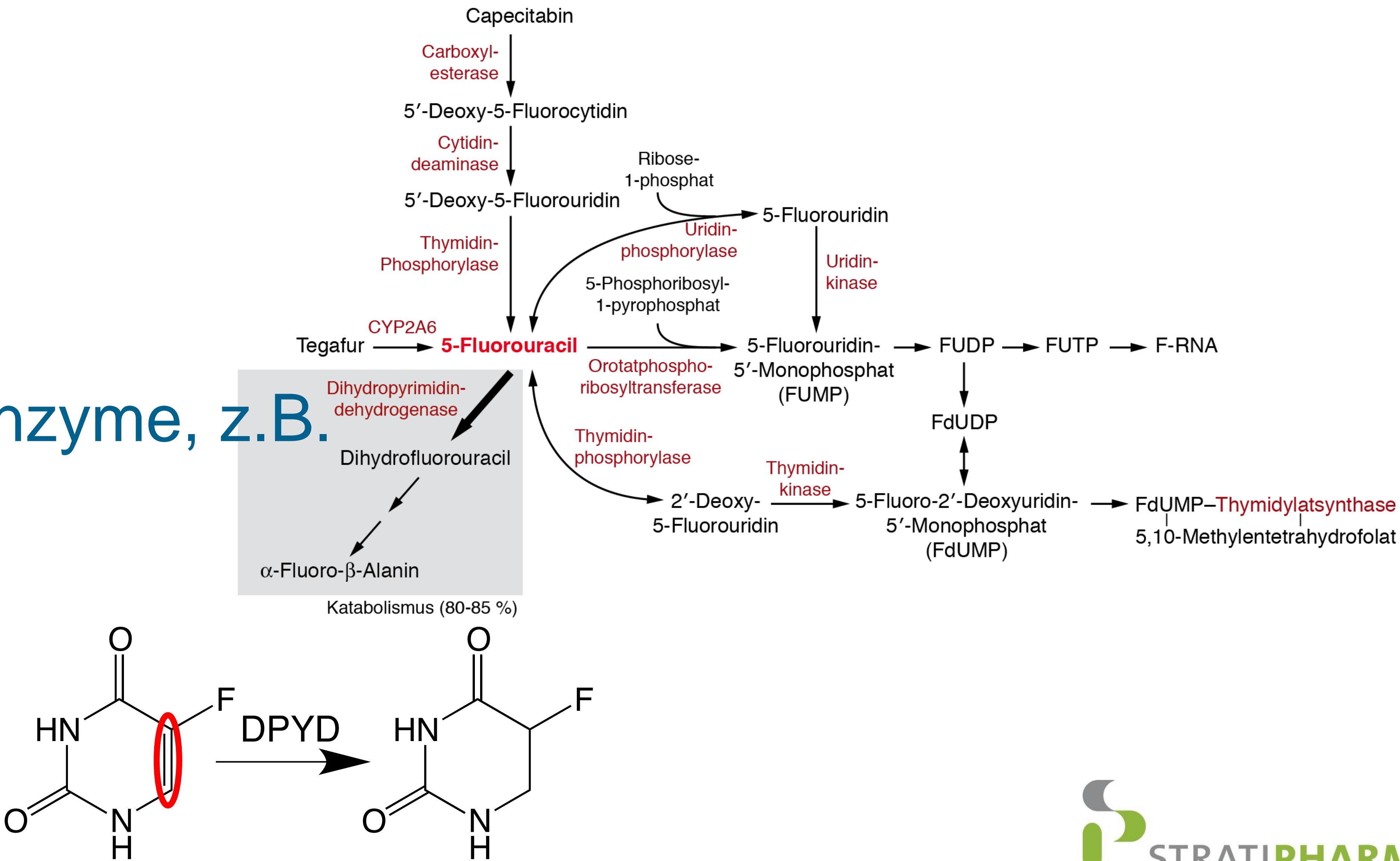
- OATP2B1
- OATP1B1/SLCO1B1
- OATP1B3



# Das Arzneimittel bekommt seine Diagnostik:

## Entgiftende Enzyme, z.B.

- DPYD
- TMT
- NAT2

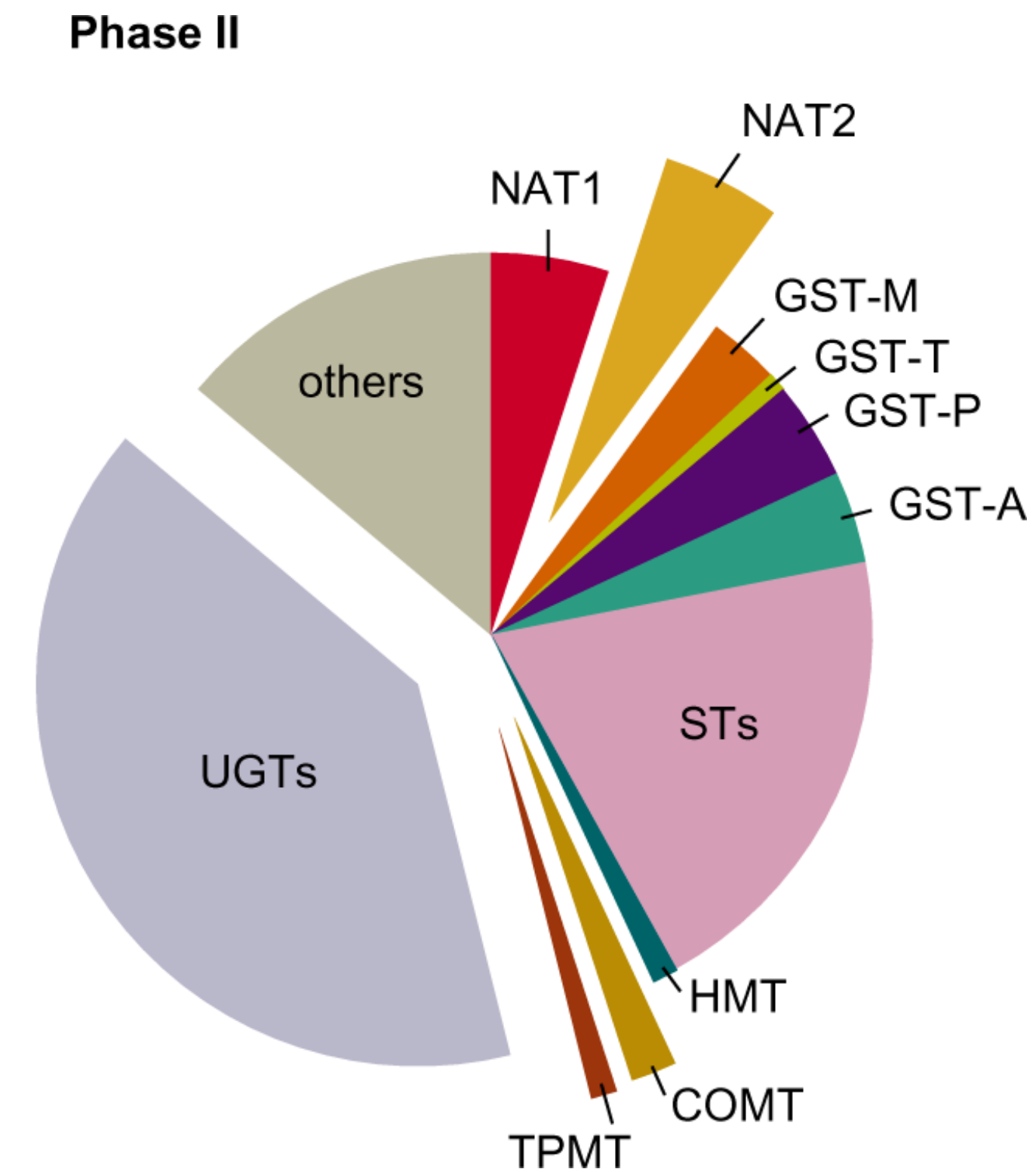
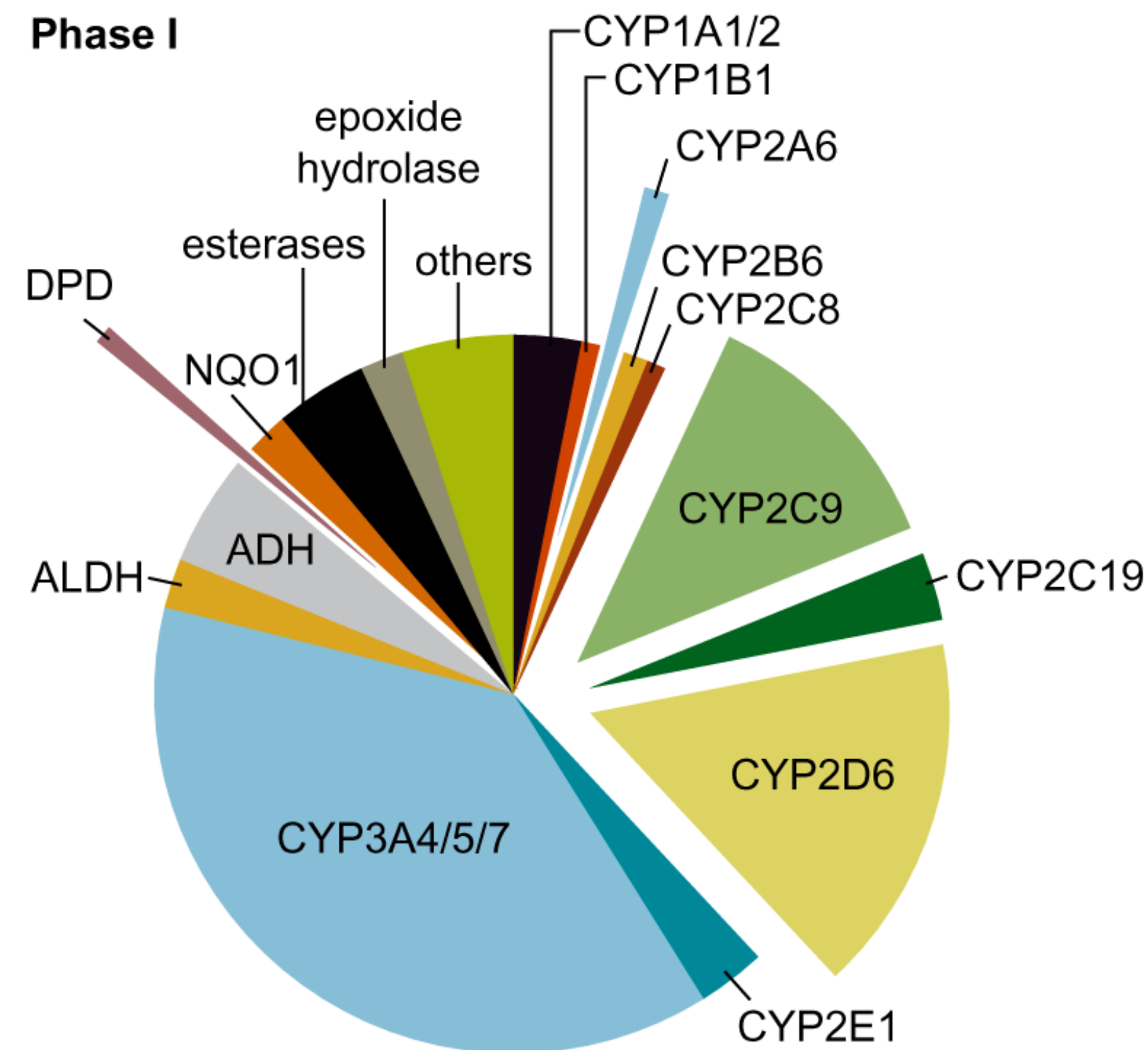




# Das Arzneimittel bekommt seine Diagnostik:

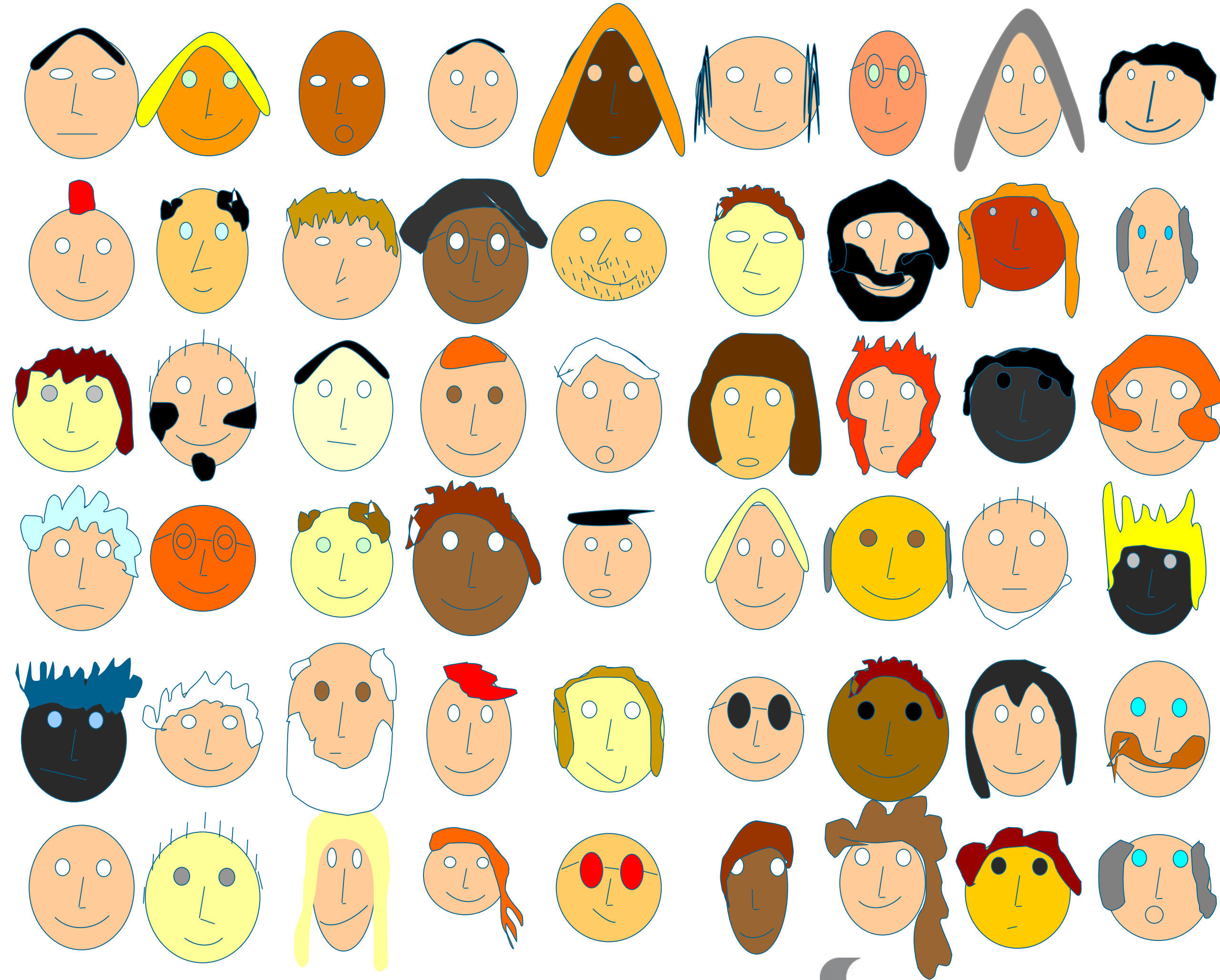
## Modifizierende Enzyme

- Phase-I-Enzyme
- Phase-II-Enzyme

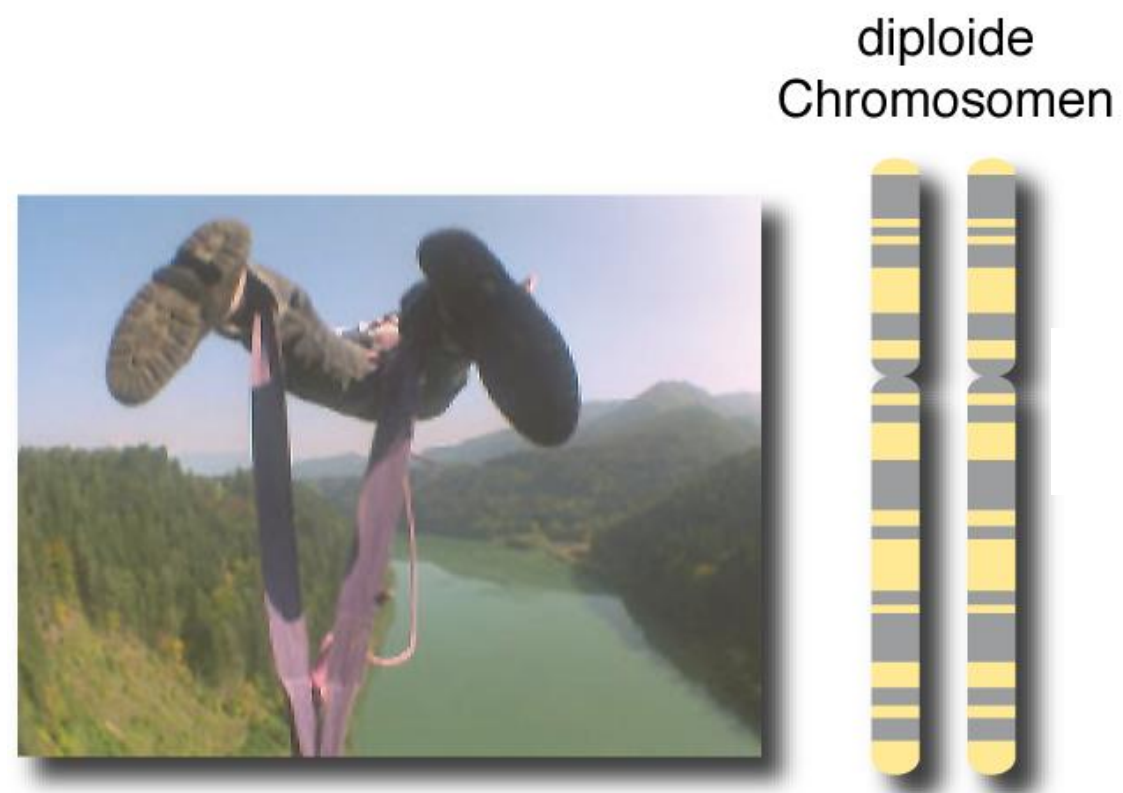


# Alle diese Strukturen sind polymorph:

Die Unterschiede basieren auf Buchstabenvariationen. Sie sind ererbt und sind somit in allen Zellen abgespeichert.



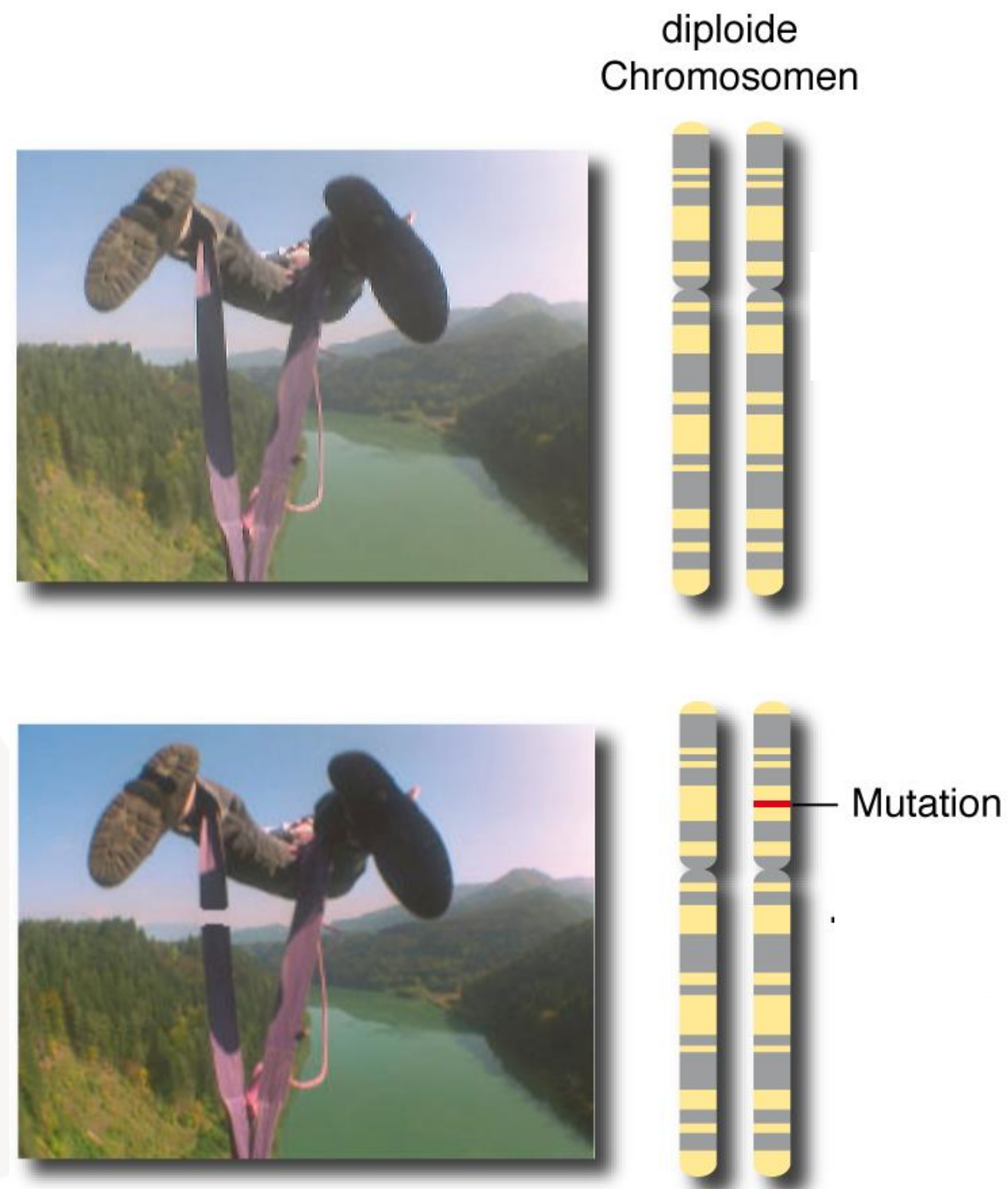
# SNPs und Arzneimittelwirksamkeit:



wirksam



# SNPs und Arzneimittelwirksamkeit:

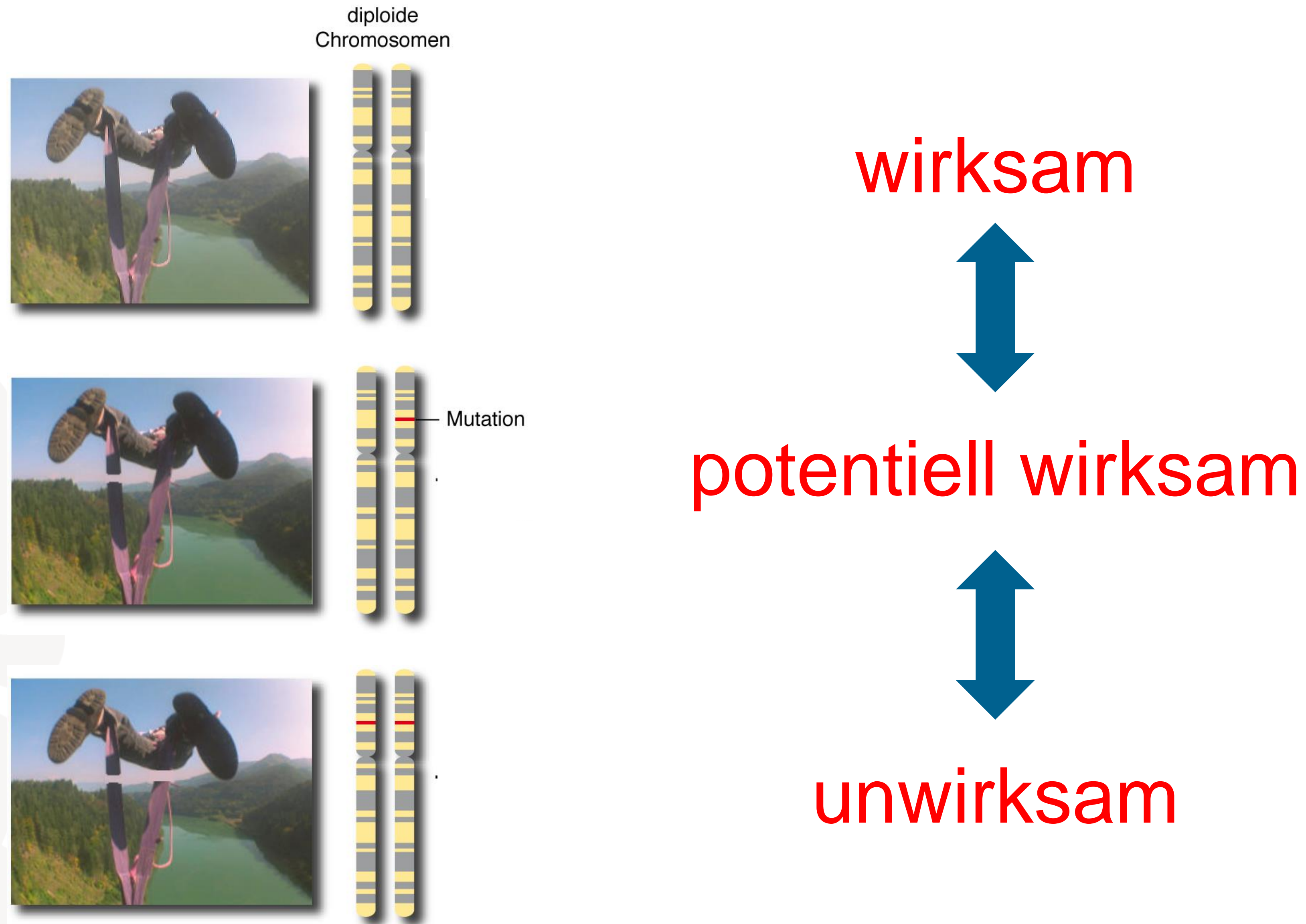


wirksam



potentiell wirksam

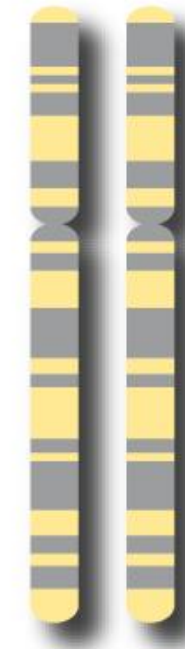
# SNPs und Arzneimittelwirksamkeit:



# SNPs und Arzneimittelverträglichkeit:



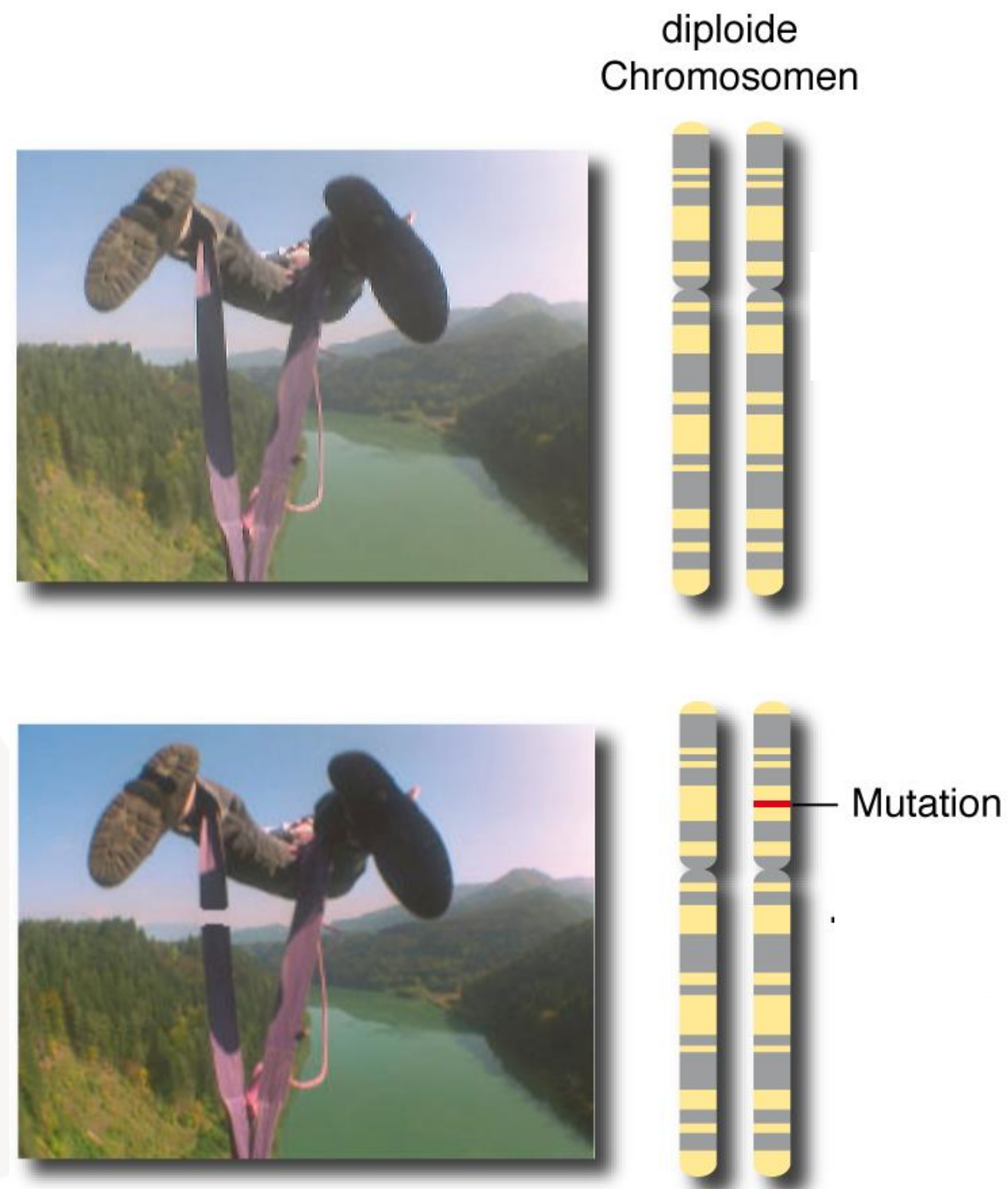
diploide  
Chromosomen



verträglich



# SNPs und Arzneimittelverträglichkeit:

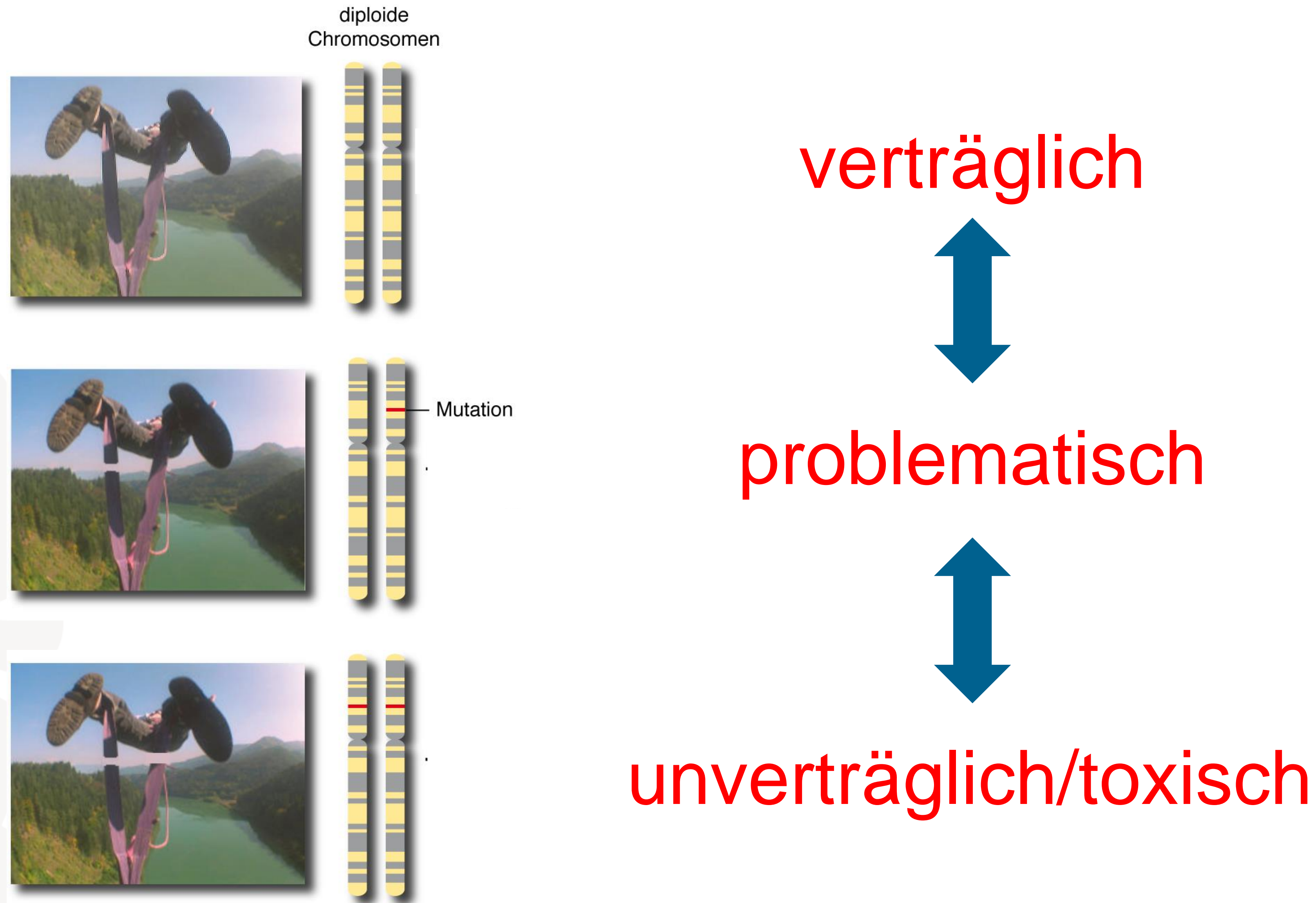


verträglich



problematisch

# SNPs und Arzneimittelverträglichkeit:

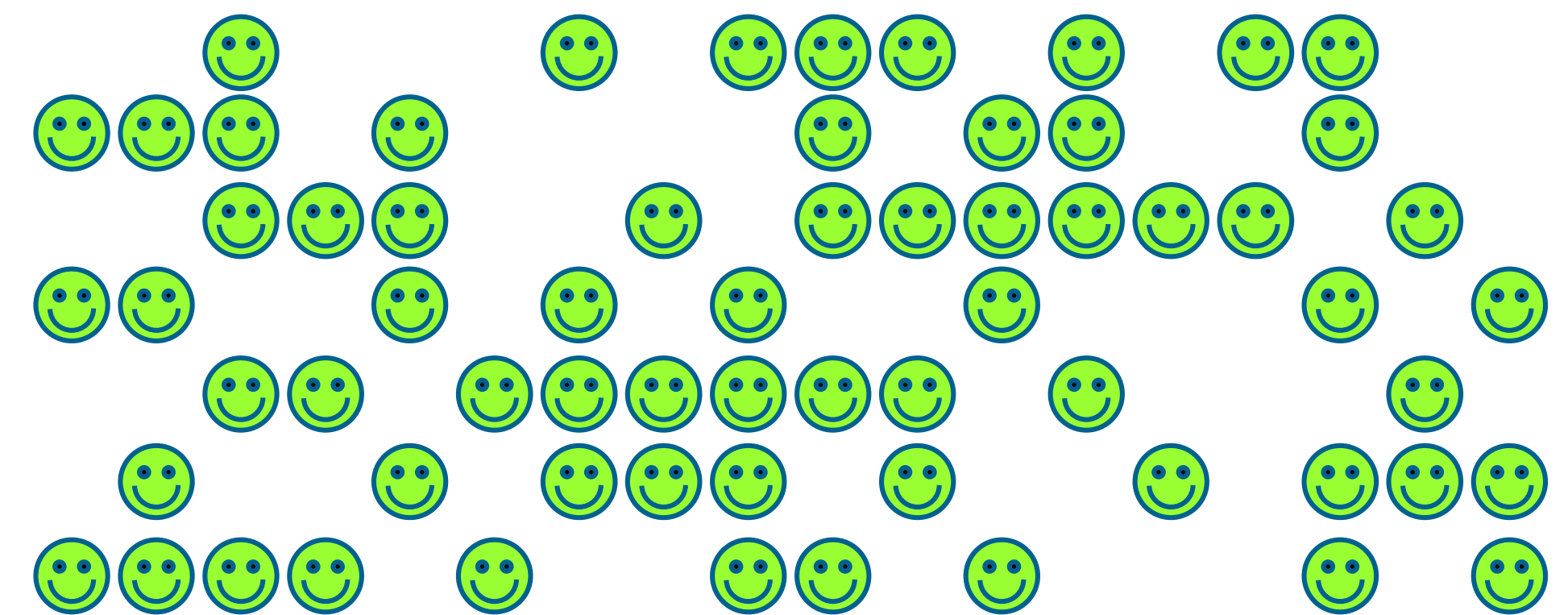
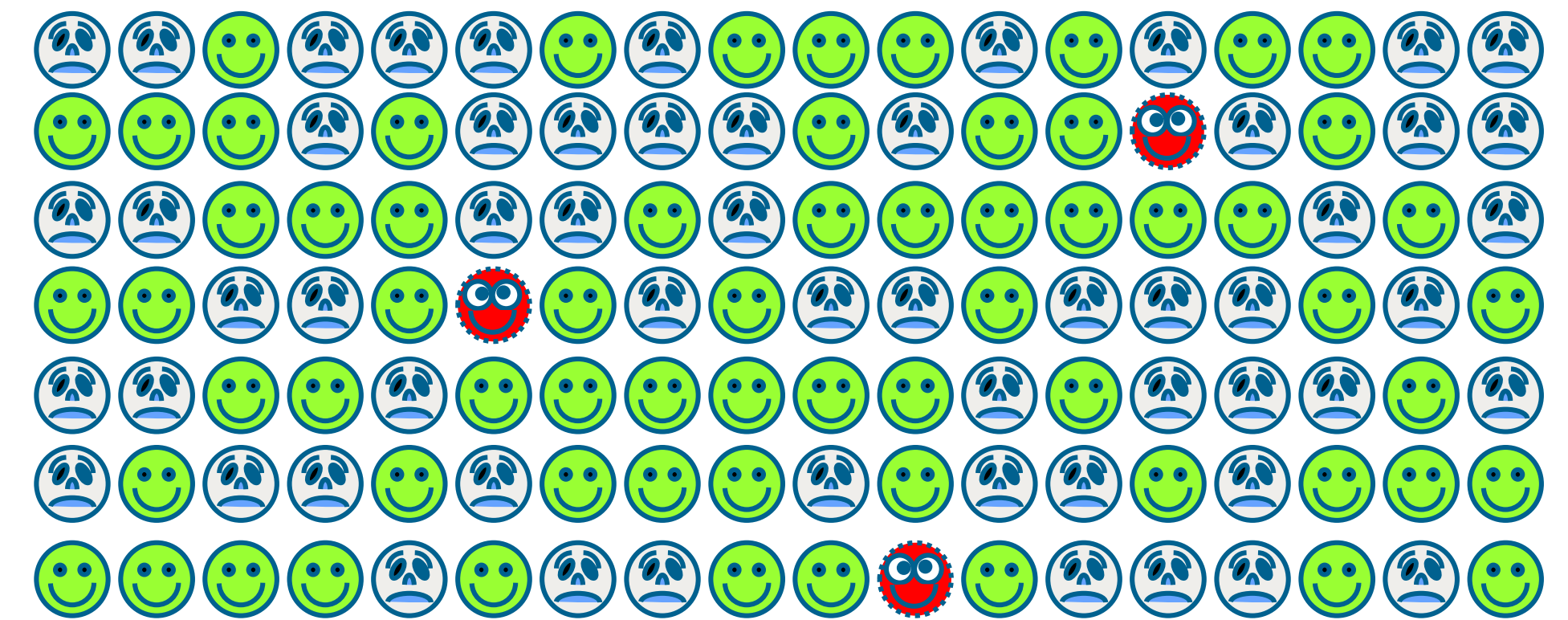




# Das Ziel:

## Stratifizierte Arzneimitteltherapie

Auswahl eines Arzneimittels aus dem allgemeinen Arzneimittelschatz, wobei sowohl molekulare Charakteristika der Krankheit als auch die individuelle Ausstattung des Patienten mit Enzymen berücksichtigt werden, die für Arzneimittel relevant sind.





# Der Selbstversuch:

- 1. Mai 2017
  - 526 Teilnehmer
  - 31 Gene
  - 280 Wirkstoffe



## Die vier Warnstufen



### Normal

Keine Warnung vorhanden. Wirkstoff kann nach Verordnung verabreicht werden.



### Hinweis

Ein Problem könnte auftreten. Wirkstoff zunächst normal verabreichen, Problem beobachten.



### Verdacht


Das Problem wird sehr wahrscheinlich auftreten. Dosisanpassung oder Alternativmedikation empfohlen.



### Gefahr

Es besteht ein akutes Problem. Alternativmedikation oder starke Dosisanpassung dringend erforderlich.

# Der Test:


 **ABCB1-Gen** Chromosom 7q21.12

 **ABCG2-Gen** Chromosom 4q22-q23

 **ADRB1-Gen** Chromosom 10q24-q26

 **ADRB2-Gen** Chromosom 5q31-q32

 **ATM-Gen** Chromosom 11q22-q23

 **COMT-Gen** Chromosom 22q11.21

 **COQ2-Gen** Chromosom 4q21.23

 **CYP1A2-Gen** Chromosom 15q24.1

 **CYP2B6-Gen** Chromosom 19q13.2

 **CYP2C8-Gen** Chromosom 10q24.1

 **CYP2C9-Gen** Chromosom 10q24.1

 **CYP2C19-Gen** Chromosom 10q24

 **CYP2D6-Gen** Chromosom 22q13.1

 **CYP3A4-Gen** Chromosom 7q21.1

 **CYP3A5-Gen** Chromosom 7q21.1


 **DPYD-Gen** Chromosom 1p22

 **FLOT1-Gen** Chromosom 6p21.3

 **GNB3-Gen** Chromosom 12p13


 **HCP5-Gen** Chromosom 6p21.3

 **HMGCR-Gen** Chromosom 5q13.3-q14

 **HTR2A-Gen** Chromosom 13q14-q21


 **IL28B-Gen** Chromosom 19q13.13

 **ITPA-Gen** Chromosom 20p

 **MTRNR1-Gen** mitochondriale DNA


 **NAT2-Gen** Chromosom 8p22

 **OPRM1-Gen** Chromosom 6q24-q25

 **P2RY12-Gen** Chromosom 3q24-q25

 **SLC19A1-Gen** Chromosom 21q22.3

 **SLC01B1-Gen** Chromosom 12p12

 **TPMT-Gen** Chromosom 6p22.3

 **VKORC1-Gen** Chromosom 16p11.2



# Verteilung der Warnstufen:

WARNSTUFEN (4)	ANZAHL (147280)	DURCHSCHNITT PRO PATIENT	VERTEILUNG
(red)	274	0,5	0,2%
(orange)	10288	19,6	7,0%
(yellow)	70101	133,3	47,6%
(green)	66617	126,6	45,2%

Für die Teilnehmer wären 274 Warnungen für schwerwiegende Probleme (rot) und 10288 Warnungen (orange) für relevante Probleme ausgesprochen worden.  
In jedem Fall lassen sich Lösungen für die erkannten Probleme finden.

# Beispiele:



Beispiele für Einzelne kritische Wirkstoffe

- Metoprolol gehört zur Wirkstoffklasse der Betablocker. Diese werden u.a. zur Therapie einer Herzinsuffizienz eingesetzt.

*Verdacht auf Unverträglichkeit*

229

45,4%

- 45 % der Teilnehmer dieser Studie hätten eine Warnung erhalten und geeignete Lösungsvorschläge erhalten.



- Metoprolol gehört zur Wirkstoffklasse der Betablocker. Diese werden u.a. zur Therapie einer Herzinsuffizienz eingesetzt.

*Verdacht auf Unverträglichkeit*

229

45,4%

Metoprolol

Verdacht auf  
Unverträglichkeit

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

Bei Herzinsuffizienz:  
Dosis auf 50% der Standarddosis reduzieren oder auf Alternativwirkstoff ausweichen (z.B. Bisoprolol, Carvedilol).  
Andere Anwendungen: verstärkte Beobachtung oder Ausweichen auf Alternativwirkstoff empfohlen (z.B. Atenolol, Bisoprolol).

- Metoprolol gehört zur Wirkstoffklasse der Betablocker. Diese werden u.a. zur Therapie einer Herzinsuffizienz eingesetzt.

*Verdacht auf Unwirksamkeit*

14

2,8%

- 2,8 % der Teilnehmer dieser Studie wären gewarnt worden, dass der Wirkstoff bei ihnen unwirksam sein könnte. Eine Lösung dieses Problems ist dringend erforderlich.

- Metoprolol gehört zur Wirkstoffklasse der Betablocker. Diese werden u.a. zur Therapie einer Herzinsuffizienz eingesetzt.

*Verdacht auf Unwirksamkeit*

14

2,8%

Metoprolol



Verdacht auf  
Unwirksamkeit

Aus dem genetischen Profil resultiert ein erhöhtes Risiko für verstärkten Abbau des Wirkstoffs.



Schrittweise  
Dosiserhöhung auf bis zu  
250% der Standarddosis  
oder Ausweichen auf  
Alternativwirkstoff  
empfohlen (z.B. Atenolol,  
Bisoprolol, Carvedilol).



# Acetylsalicylsäure

- Acetylsalicylsäure nehmen täglich von Tausenden von Patienten ein, um leichtere Schmerzen zu behandeln.

*Verdacht auf Unverträglichkeit*

229

45,4%

- Knapp 36 % der Teilnehmer dieser Studie hätten eine Warnung erhalten, dass sie dieses Schmerzmittel möglicherweise nicht optimal vertragen.
- Bei den Betroffenen kann es zu vermehrtem Magenbluten kommen, weil ASS langsamer abgebaut wird.

# Acetylsalicylsäure

- Acetylsalicylsäure nehmen täglich von Tausenden von Patienten ein, um leichtere Schmerzen zu behandeln.

*Verdacht auf Unverträglichkeit*

229

45,4%

Acetylsalicylsäure



Hinweis auf  
Unverträglichkeit

Aus dem genetischen Profil resultiert  
möglicherweise ein erhöhtes Risiko  
für unerwünschte  
Arzneimittelwirkungen.



Einnahme gemäß  
Verordnung.  
Verstärkte  
Beobachtung  
empfohlen.

- Doxepin ist ein Arzneistoff aus der Gruppe der trizyklischen Antidepressiva. Diese Wirkstoffklasse macht kritische Probleme bei vielen Patienten.

---

*Verdacht auf Unwirksamkeit und/oder  
Unverträglichkeit*

76

15,1%

---

- 45 % der Teilnehmer dieser Studie hätten eine Warnung und geeignete Lösungsvorschläge erhalten.



- Doxepin ist ein Arzneistoff aus der Gruppe der trizyklischen Antidepressiva. Diese Wirkstoffklasse macht kritische Probleme bei vielen Patienten.

*Verdacht auf Unwirksamkeit und/oder Unverträglichkeit*

76

15,1%

Doxepin

Verdacht auf  
Unwirksamkeit und/oder  
Unverträglichkeit

Aus dem genetischen Profil resultiert eine uneindeutige Abbaurate des Wirkstoffs.

Ausweichen auf  
Alternativwirkstoff  
empfohlen (kein  
Trizyklikum). Andernfalls  
Dosis nach  
therapeutischem Drug-  
Monitoring (TDM)  
anpassen.

- Flecainid ist ein Mittel gegen Herzrhythmusstörungen. Dieser Wirkstoff wird von vielen Patienten nicht optimal vertragen.

*Verdacht auf Unverträglichkeit*

229

45,4%

- 45,4 % der Teilnehmer dieser Studie wären von diesem Problem betroffen gewesen. Als Lösung wird eine Reduktion der Dosis um 50 % empfohlen.

- Flecainid ist ein Mittel gegen Herzrhythmusstörungen. Dieser Wirkstoff wird von vielen Patienten nicht optimal vertragen.

*Verdacht auf Unverträglichkeit*

229

45,4%

Flecainid



Verdacht auf  
Unverträglichkeit

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



Dosissenkung auf 50%  
der Standarddosis und  
engmaschiges  
Monitoring empfohlen.



- Clopidogrel zählt zu der Gruppe der Arzneistoffe, die Blutgerinnung beeinflussen. Das Medikament wird zur Therapie und zur Vorbeugung gegen die Bildung von Blutgerinnseln verwendet.

---

*Verdacht auf Unwirksamkeit*

155

30,8%

---

- 30,8 % der Teilnehmer dieser Studie hätten eine Warnung erhalten, dass eine Therapie mit diesem wichtigen Wirkstoff unwirksam sein könnte.

- Clopidogrel zählt zu der Gruppe der Arzneistoffe, die Blutgerinnung beeinflussen. Das Medikament wird zur Therapie und zur Vorbeugung gegen die Bildung von Blutgerinnseln verwendet.

*Verdacht auf Unwirksamkeit*

155

30,8%

Clopidogrel



Verdacht auf  
Unwirksamkeit

Aus dem genetischen Profil resultiert eine deutlich verminderte Aktivierung des Wirkstoffs.



Ausweichen auf  
Alternativpräparat  
empfohlen (z.B.  
Prasugrel, Ticagrelor).

- Codein wird als Hustenblocker und teilweise auch als Schmerzmittel eingesetzt. Um wirken zu können, muss es in der Leber zu Morphin umgewandelt werden.

*Verdacht auf Unwirksamkeit*

229

45,4%

- Bei 45,4 % der Teilnehmer wird ein Verdacht auf Unwirksamkeit in der Schmerztherapie angezeigt. Es wird dringend die Umstellung auf einen anderen Wirkstoff empfohlen.



- Codein wird als Hustenblocker und teilweise auch als Schmerzmittel eingesetzt. Um wirken zu können, muss es in der Leber zu Morphin umgewandelt werden.

*Verdacht auf Unwirksamkeit*

229

45,4%

Codein

Verdacht auf  
Unwirksamkeit

Aus dem genetischen Profil resultiert ein erhöhtes Risiko für unzureichende Aktivierung des Wirkstoffs.

Bei unzureichender Wirksamkeit in der Schmerztherapie Ausweichen auf Alternativwirkstoff empfohlen (Morphin oder nicht-opioide Analgetika, nicht Tramadol oder Oxycodon).

- Fluorouracil ist ein Krebsmedikament, das eingesetzt wird, um Zellen abzutöten. Patienten, die dieses Medikament nicht normal abbauen können, sollten mit einem anderen Wirkstoff behandelt werden.

---

*Gefahr der Unverträglichkeit*

11

2,2%

---

- 2,2 % der Teilnehmer dieser Studie sind betroffen. Würden sie mit dem Wirkstoff behandelt, würden massive Probleme auftreten.

# Fluorouracil

- Fluorouracil ist ein Krebsmedikament, das eingesetzt wird, um Zellen abzutöten. Patienten, die dieses Medikament nicht normal abbauen können, sollten mit einem anderen Wirkstoff behandelt werden.

*Gefahr der Unverträglichkeit*

11

2,2%

Fluorouracil



Gefahr der  
Unverträglichkeit

Aus dem genetischen Profil resultiert ein stark erhöhtes Risiko für potentiell lebensbedrohliche Toxizität.



Ausweichen auf einen  
Alternativwirkstoff  
dringend empfohlen  
(kein Pyrimidinderivat).



- Tamoxifen erhalten Patientinnen, die an einem Brustkrebs operiert wurden, um ein Wiederauftreten des Tumors möglichst zu verhindern. Bei vielen Patientinnen kann der Wirkstoff jedoch nicht wirken.

---

*Verdacht auf Unwirksamkeit*

309

61,3%

---

- 61.3 % der Teilnehmer dieser Studie wären von diesem Problem betroffen. Eine alternative Therapie sollte in Erwägung gezogen werden.

- Tamoxifen erhalten Patientinnen, die an einem Brustkrebs operiert wurden, um ein Wiederauftreten des Tumors möglichst zu verhindern. Bei vielen Patientinnen kann der Wirkstoff jedoch nicht wirken.

*Verdacht auf Unwirksamkeit*

309

61,3%

Tamoxifen

Verdacht auf  
Unwirksamkeit

Aus dem genetischen Profil resultiert ein erhöhtes Risiko für unzureichende Aktivierung des Wirkstoffs.

Postmenopausal:  
Behandlung mit  
Aromatasehemmer (z.B.  
als sequentielle  
Kombinationstherapie)  
empfohlen.  
Prämenopausal:  
Behandlung mit  
Tamoxifen und  
unterstützende Therapie  
empfohlen.

- Ribavirin wird zur Therapie einer Infektion mit dem Hepatitis B- oder C-Virus eingesetzt. Man weiß, dass bestimmte Patienten schlechter auf den Wirkstoff ansprechen, was berücksichtigt werden sollte.

---

*vermindertes Ansprechen*

279

55,4%

---

- 55,4 % der Teilnehmer dieser Studie zeigen ein schlechteres Ansprechen auf eine Therapie mit Ribavirin. Diese Patienten sollten die Therapie über 48 Monate statt nur über 24 Monate erhalten.



- Ribavirin wird zur Therapie einer Infektion mit dem Hepatitis B- oder C-Virus eingesetzt. Man weiß, dass bestimmte Patienten schlechter auf den Wirkstoff ansprechen, was berücksichtigt werden sollte.

*vermindertes Ansprechen*

279

55,4%

Ribavirin



Verdacht auf  
Unwirksamkeit

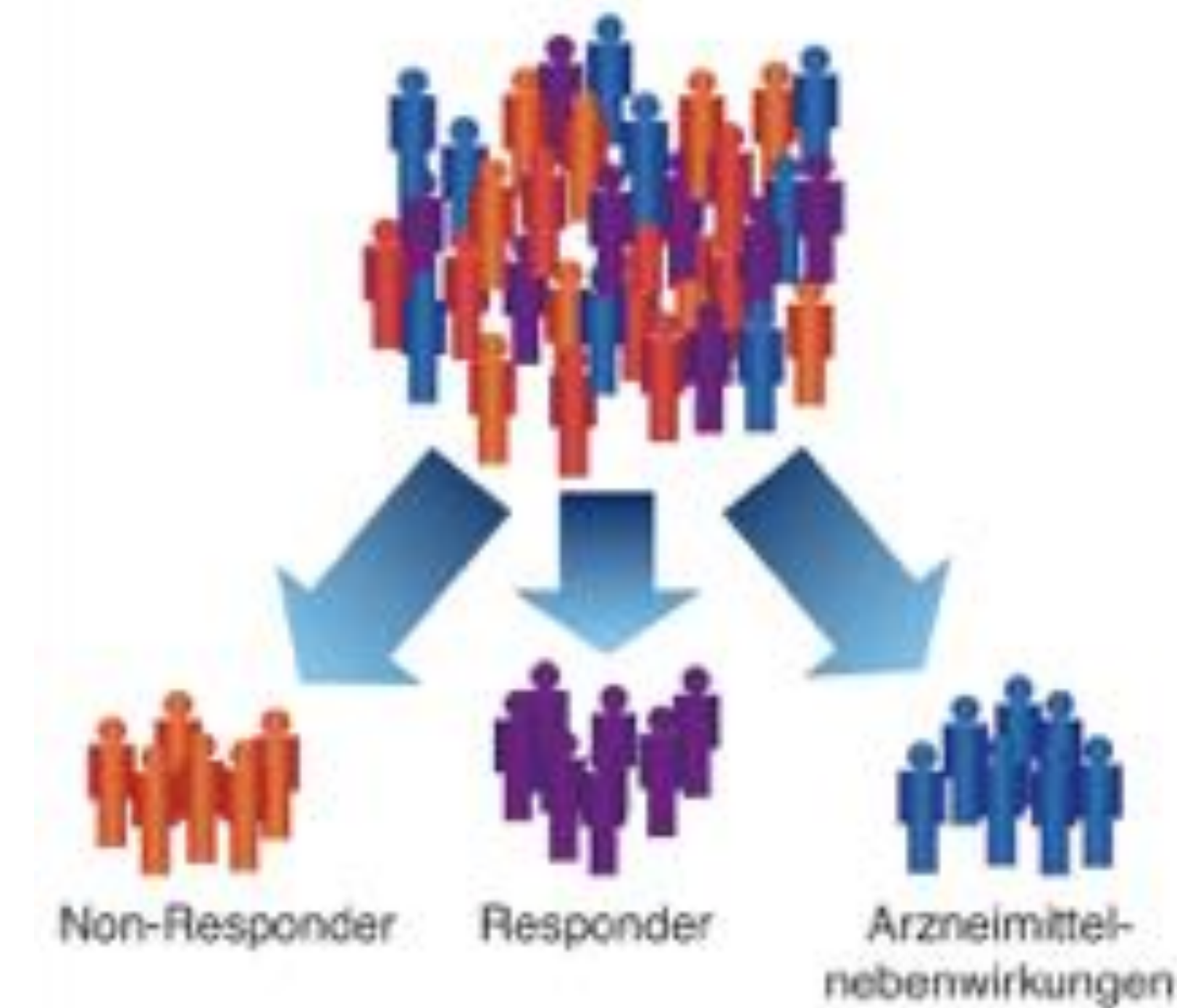
Aus dem genetischen Profil resultiert  
ein erniedrigtes virologisches  
Ansprechen.



Verkürzte Therapie (24-28  
statt 48 Wochen) nicht  
empfohlen.

# Es ist mittlerweile eine Binsenweisheit:

## Arzneimittel wirken NICHT immer bei allen Menschen gleich!





- Die Österreichischen Apotheker haben sich auf diese neuen Herausforderungen vorbereitet.
- Ihre Apotheke hilft Ihnen bei der Interpretation der Probleme und bietet immer Lösungen an.





# Apotheker im Selbstversuch

Vielen Dank

Prof. Dr. Theo Dingermann  
Institut für Pharmazeutische Biologie  
Biozentrum  
Max-von Laue-Str. 9  
60438 Frankfurt am Main  
[Dingermann@em.uni-frankfurt.de](mailto:Dingermann@em.uni-frankfurt.de)

