



# STRATIPHARM

## Apotheker im Selbstversuch

Eine neue Dimension der  
pharmazeutischen Betreuung

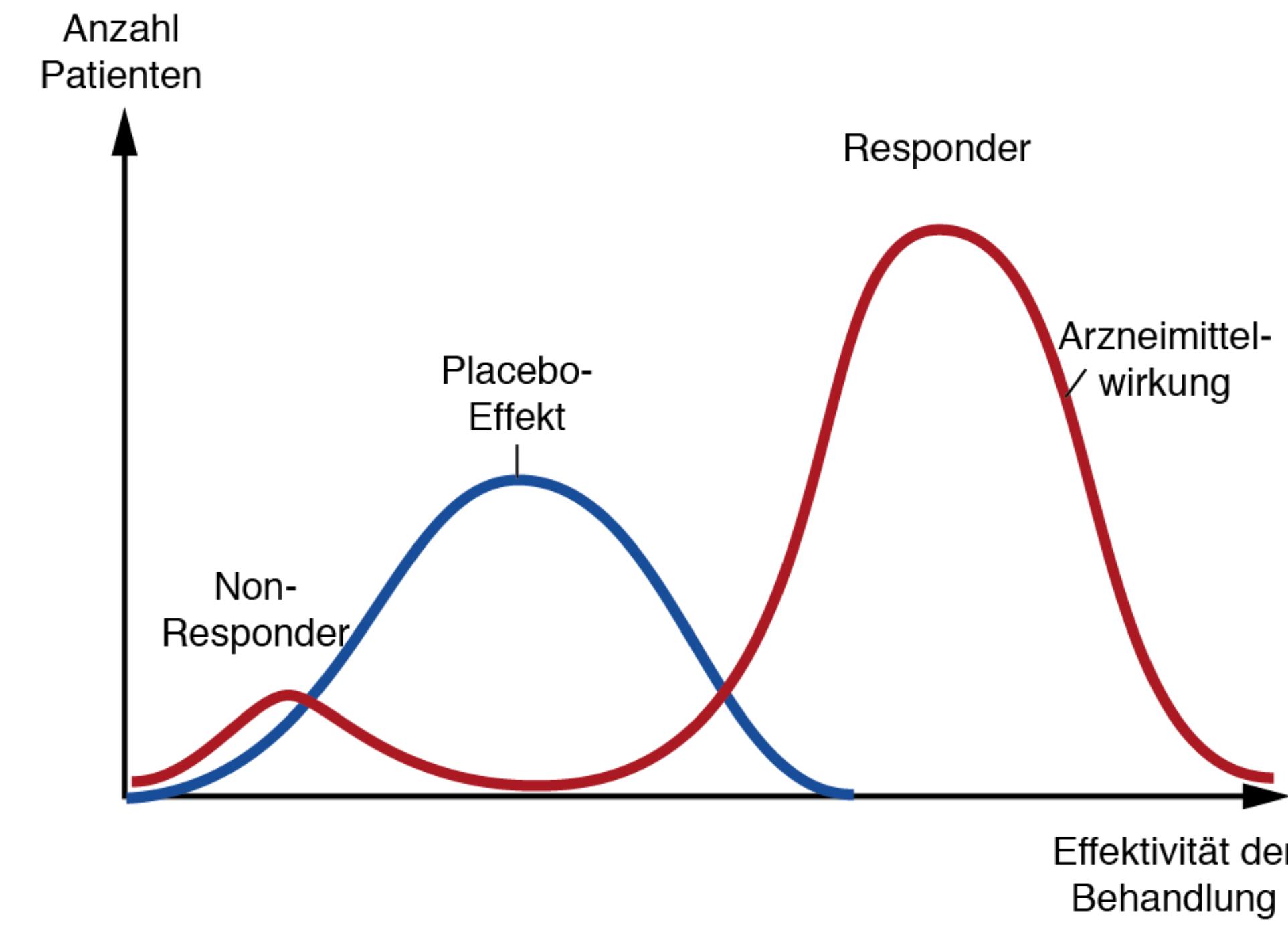
Prof. Dr. Theo Dingermann  
Institut für Pharmazeutische Biologie  
Biozentrum  
Max-von Laue-Str. 9  
60438 Frankfurt am Main  
[Dingermann@em.uni-frankfurt.de](mailto:Dingermann@em.uni-frankfurt.de)



# Es ist mittlerweile eine Binsenweisheit

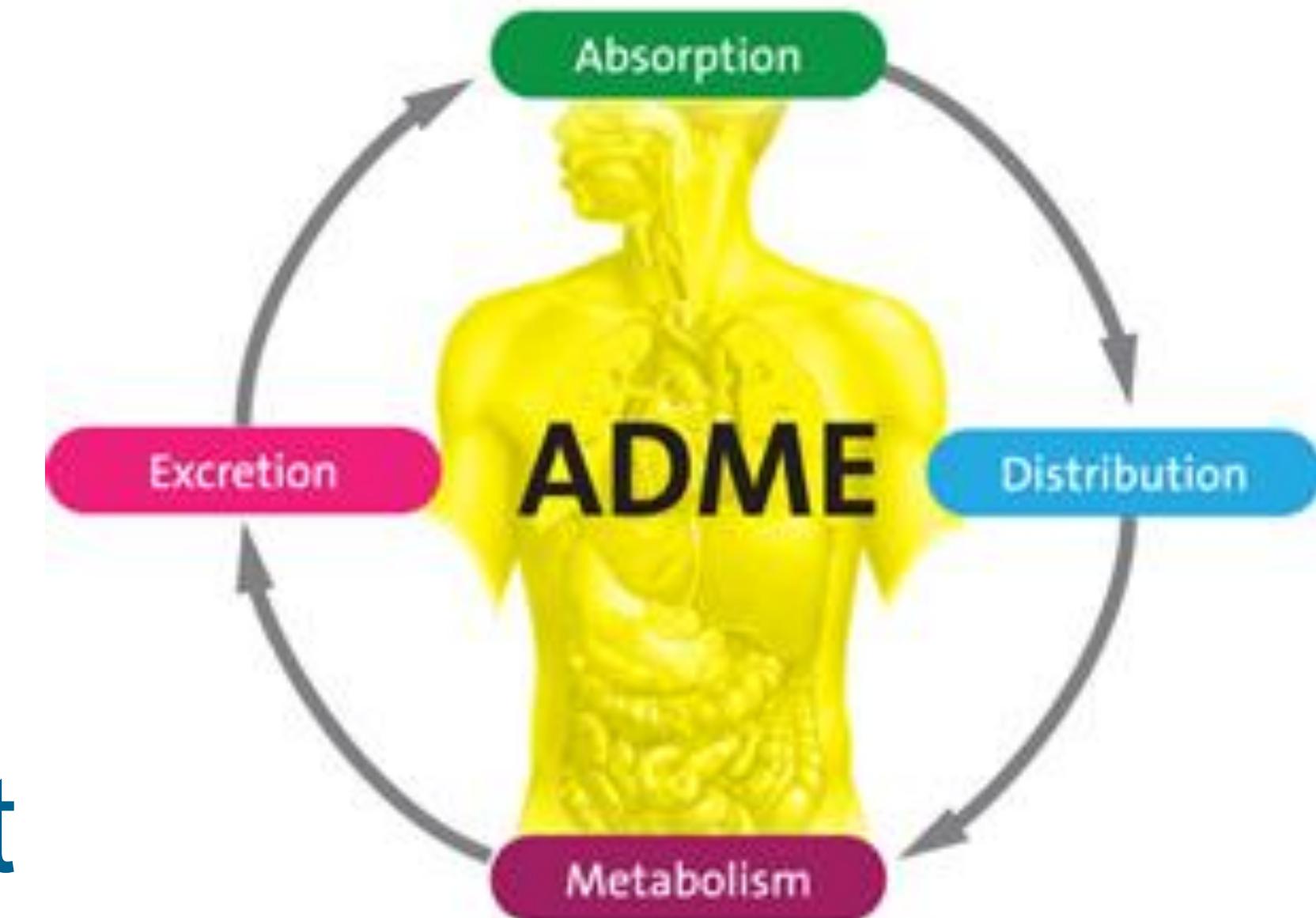


Arzneimittel wirken NICHT immer bei allen Menschen gleich!



# 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/>

# Arzneimittelinteraktionen:



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



Foto: Pharmazeutische Zeitung, 44/2013

# Beispiel: Der Interaktions-Check

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

## WebMD interaction checker

 Print | How It Works

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

# Die Erklärung:

# SUBSTRATES

1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2
amitriptyline	artemisinin	amodiaquine <sup>2</sup>	NSAIDs:	PPIs:	tamoxifen:	
caffeine <sup>2</sup>	bupropion <sup>1</sup>	cerivastatin	diclofenac <sup>1</sup>	esomeprazole	TAMOXIFEN GUIDE	
clomipramine	cyclophosphamide	paclitaxel	ibuprofen	lansoprazole	Beta Blockers:	
clozapine	efavirenz <sup>1</sup>	repaglinide	lornoxicam	omeprazole <sup>2</sup>	carvedilol	
cyclobenzaprine	ifosfamide	sorafenib	meloxicam	pantoprazole	S-metoprolol	
duloxetine	ketamine	torsemide	S-naproxen→Nor		propafenone	
estradiol	meperidine		piroxicam	Anti-epileptics:	diazepam→Nor	timolol
fluvoxamine	methadone		suprofen	phenytoin(O)		
haloperidol	nevirapine			S-mephenytoin <sup>1</sup>	Antidepressants:	
imipramine N-DeMe	propafol			phenobarbitone	amitriptyline	
mexiletine	selegiline				clomipramine	
nabumetone	sorafenib				desipramine	
naproxen					fluoxetine	
olanzapine					imipramine	
ondansetron					paroxetine	
phenacetin <sup>1</sup> →acetaminophen					venlafaxine	
→NAPQI						
propranolol						

# Imipramin ist Substrat der Leberenzyme CYP2C19 und CYP2D6

# Die Erklärung:

Omeprazol hemmt das Leberenzym CYP2C19

## INHIBITORS

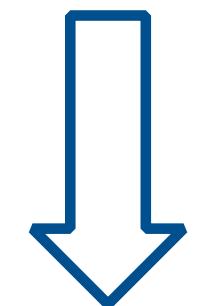
Inhibitors compete with other drugs for a particular enzyme thus affecting the optimal level of metabolism of the individual's response to that particular medication, e.g. making it ineffective.

- **A Strong inhibitor** is one that causes a > 5-fold increase in the plasma AUC values or more than 80% decrease.
  - **A Moderate inhibitor** is one that causes a > 2-fold increase in the plasma AUC values or 50-80% decrease.
  - **A Weak inhibitor** is one that causes a > 1.25-fold but < 2-fold increase in the plasma AUC values or 20-50% decrease.
- FDA preferred<sup>1</sup> and acceptable<sup>2</sup> **inhibitors** for in vitro experiments.\*

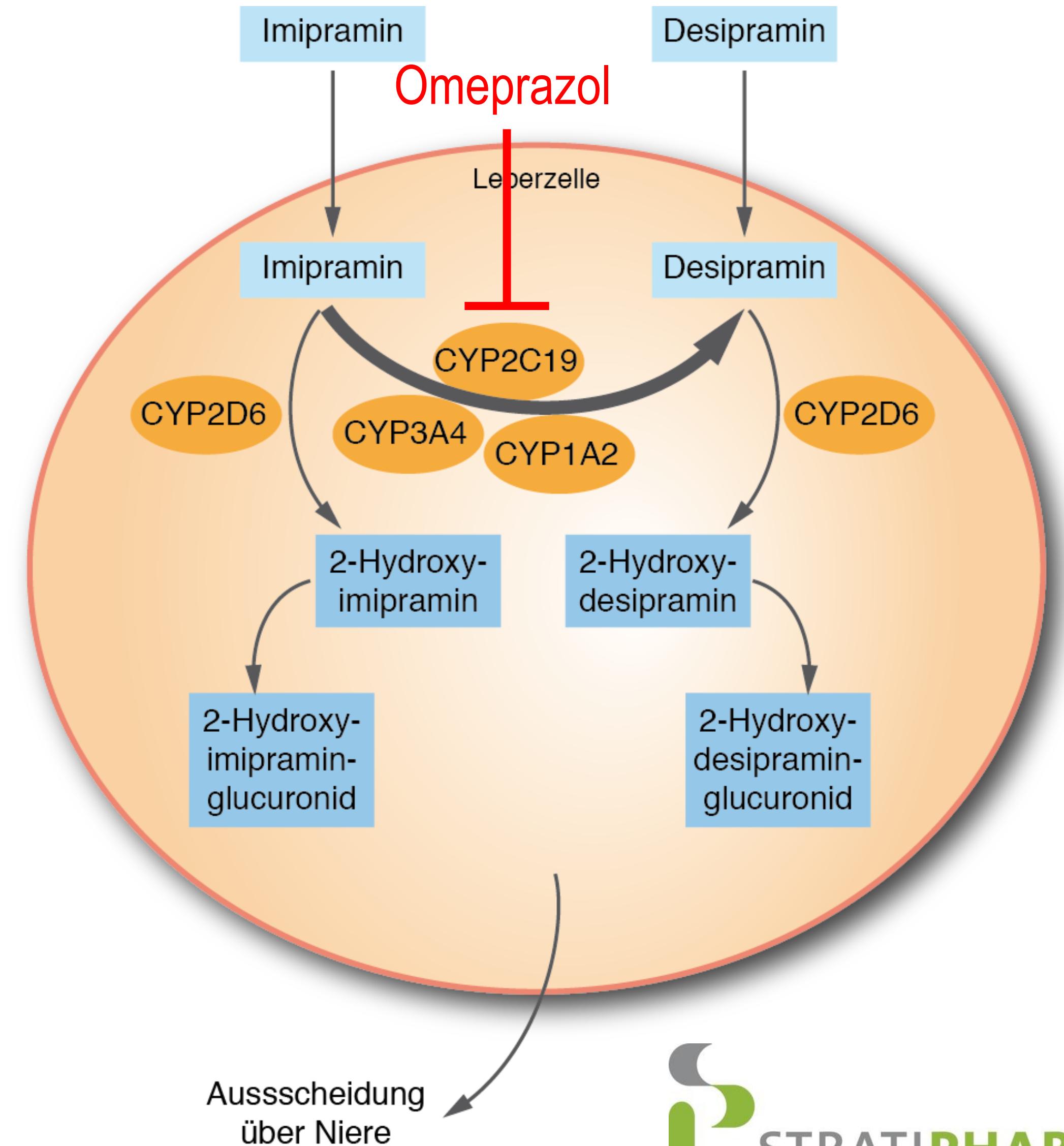
1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6
■ fluvoxamine ■ ciprofloxacin ■ cimetidine	clopidogrel thioteprin ticlopidine <sup>2</sup> voriconazole	■ gemfibrozil <sup>2</sup> ■ trimethoprim <sup>2</sup> glitazones montelukast <sup>1</sup> quercetin <sup>1</sup>	■ fluconazole <sup>2</sup> amiodarone efavirenz fenofibrate fluconazole fluvastatin fluvoxamine <sup>2</sup> isoniazid lovastatin metronidazole paroxetine phenylbutazone probenecid	■ PPIs: esomeprazole lansoprazole omeprazole <sup>2</sup> pantoprazole	■ bupropion ■ cinacalcet ■ fluoxetine ■ paroxetine ■ quinidine <sup>1</sup> ■ duloxetine ■ chloramphenicol ■ sertraline ■ cimetidine ■ terbinafine ■ amiodarone ■ cimetidine
amiodarone efavirenz fluoroquinolones fluvoxamine furafylline <sup>1</sup> interferon methoxsalen mibefradil ticlopidine					
					Other: ■ duloxetine ■ chloramphenicol ■ sertraline ■ cimetidine ■ terbinafine ■ amiodarone ■ cimetidine

# Die Erklärung:

Da **Omeprazol** das  
Leberenzym **CYP2C19** hemmt,

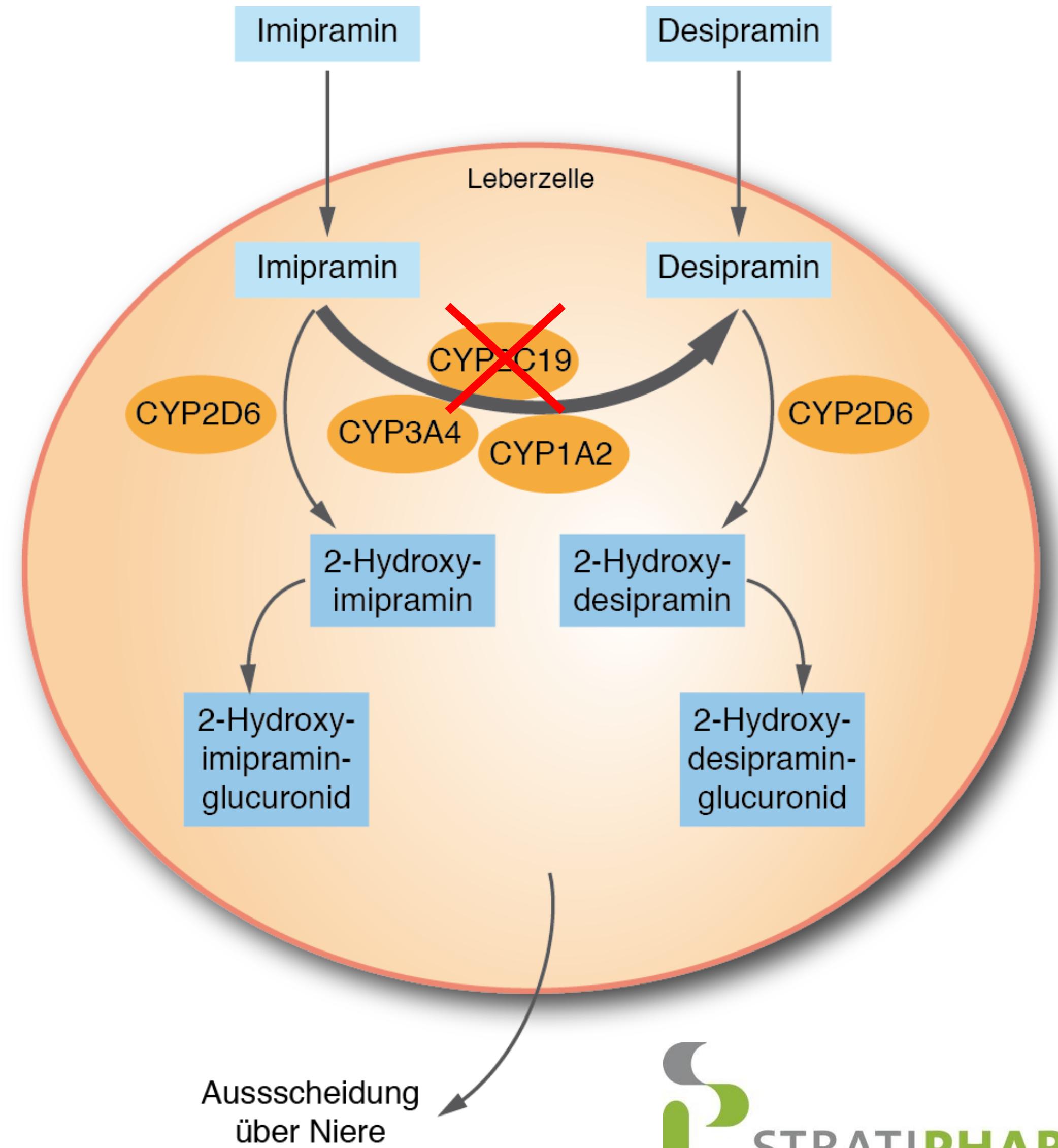


benötigt der Patient eine  
geringere Dosis **Imipramin**



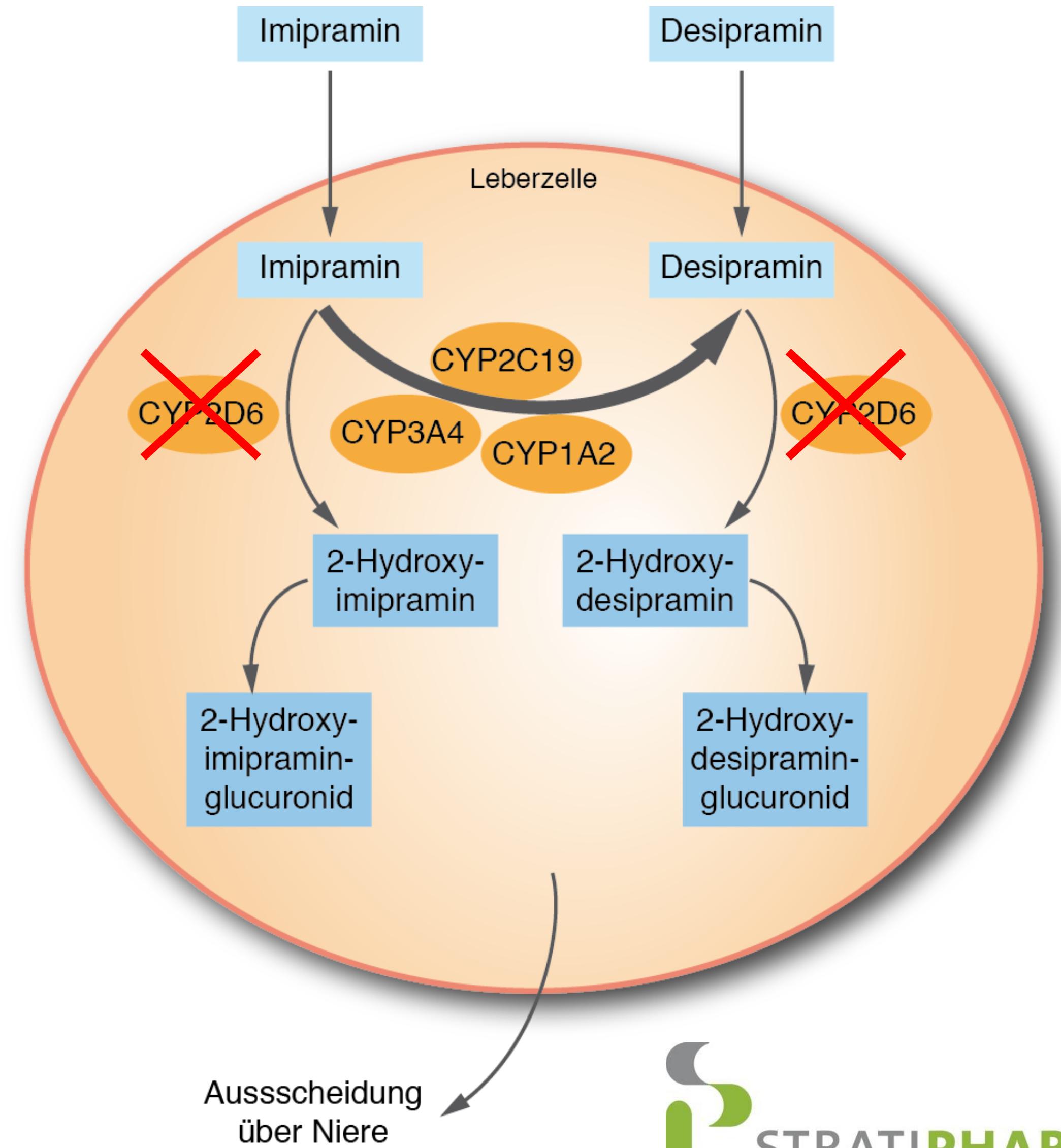
# Der ähnliche Fall:

Dem Patienten fehlt das Leberenzym CYP2C19



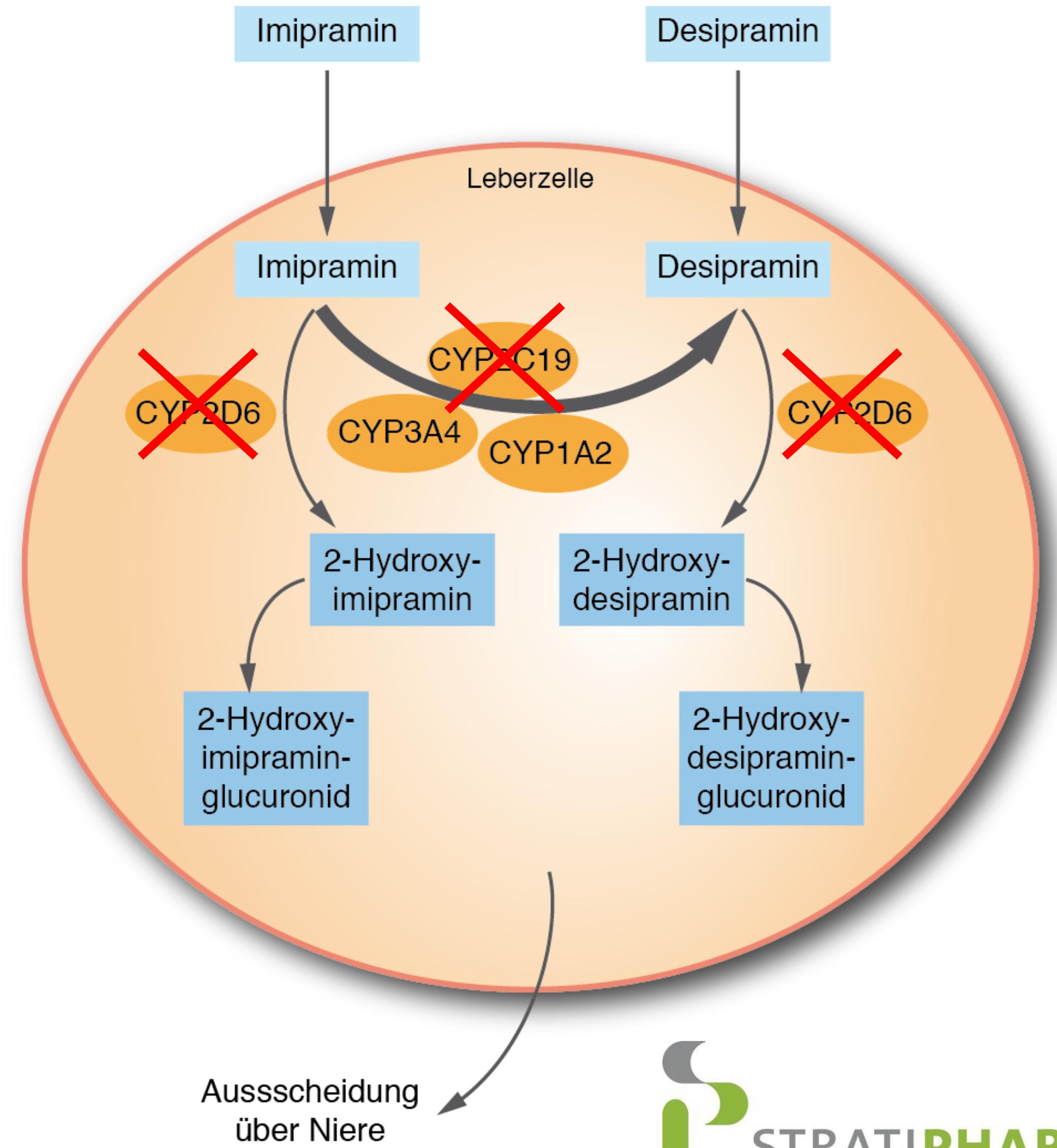
# Der ähnliche Fall:

Dem Patienten fehlt das Leberenzym CYP2D6



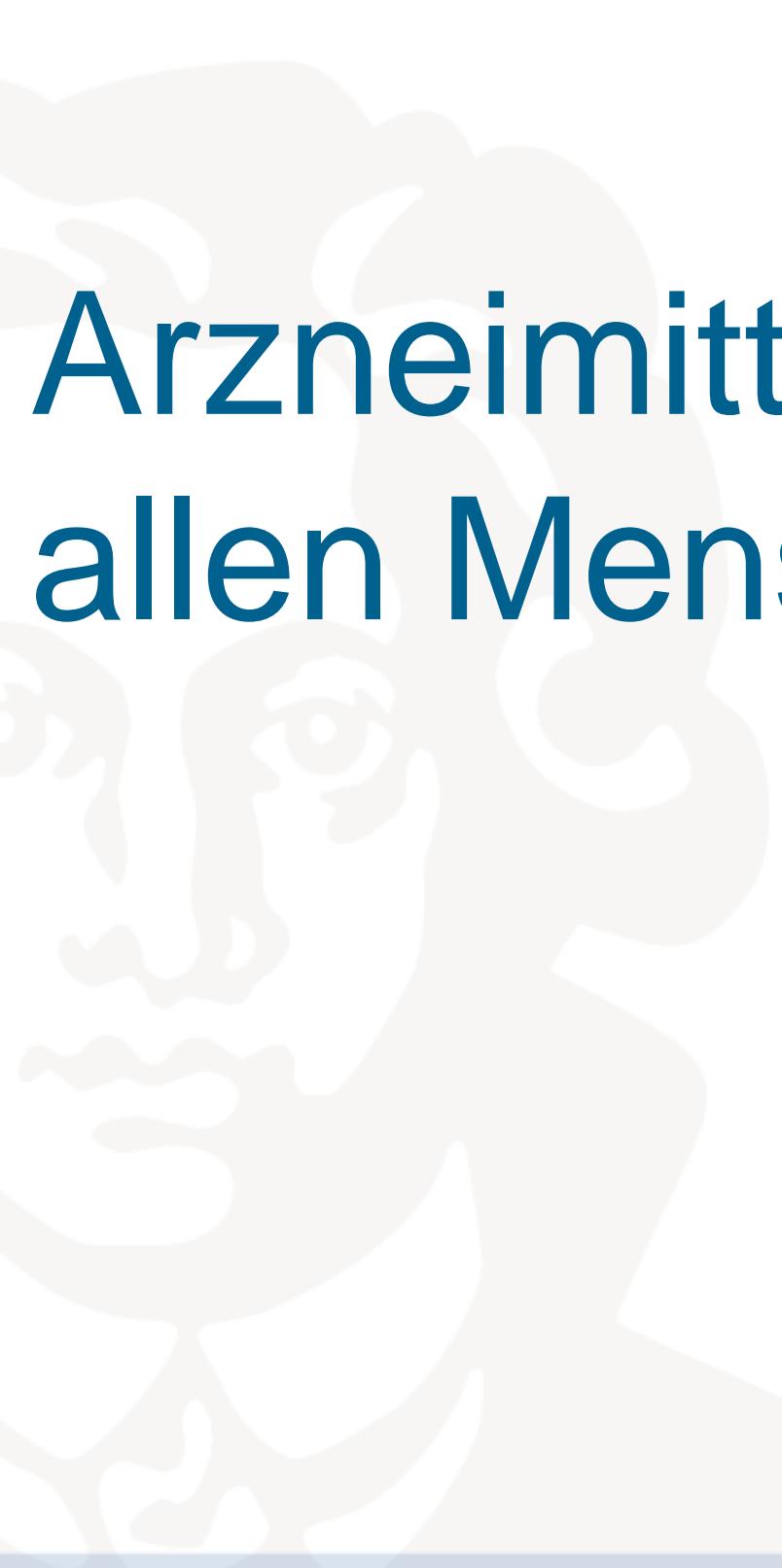
# Der ähnliche Fall:

Dem Patienten fehlen  
beide Leberenzyme.

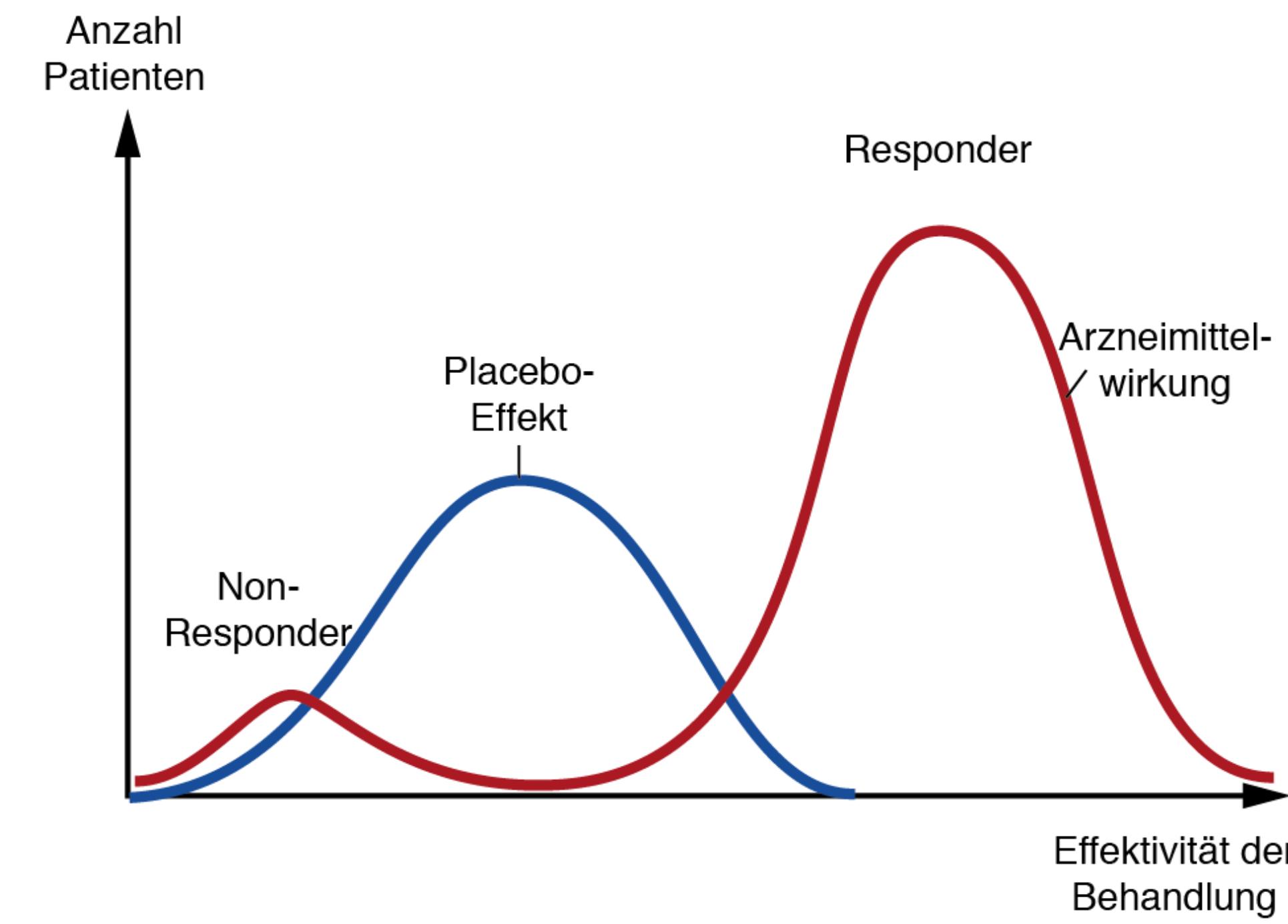


Ausscheidung  
über Niere

# Ein zweiter Grund:



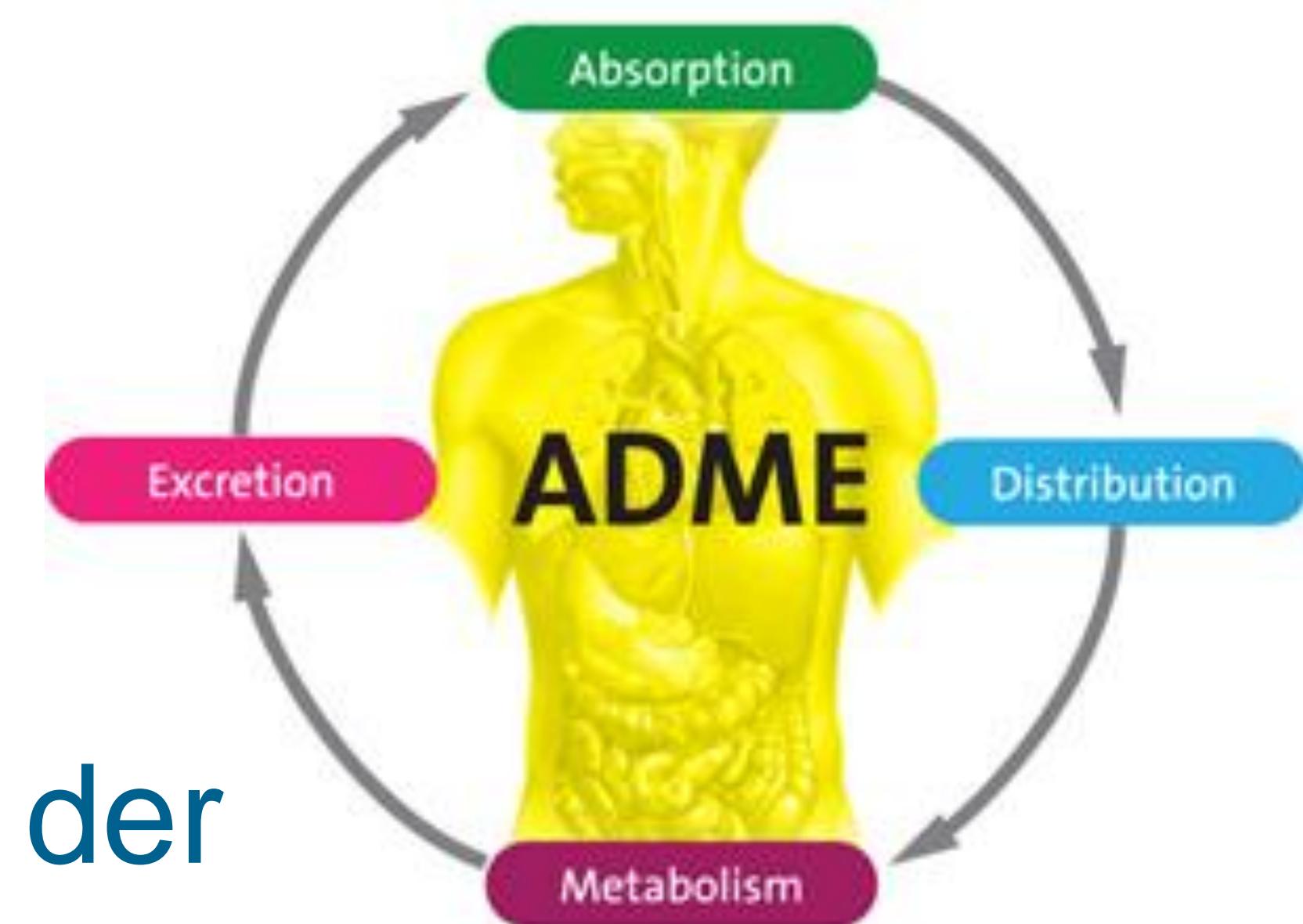
Arzneimittel wirken NICHT immer bei allen Menschen gleich!



## Ein zweiter Grund:

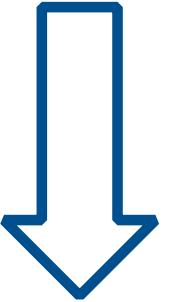


Arzneimittel interagieren unabhängig von der zu behandelnden Krankheit mit Proteinen, die fehlerhaft oder gar nicht vorliegen.



Daher:

Es lohnt sich genauer hinzusehen.



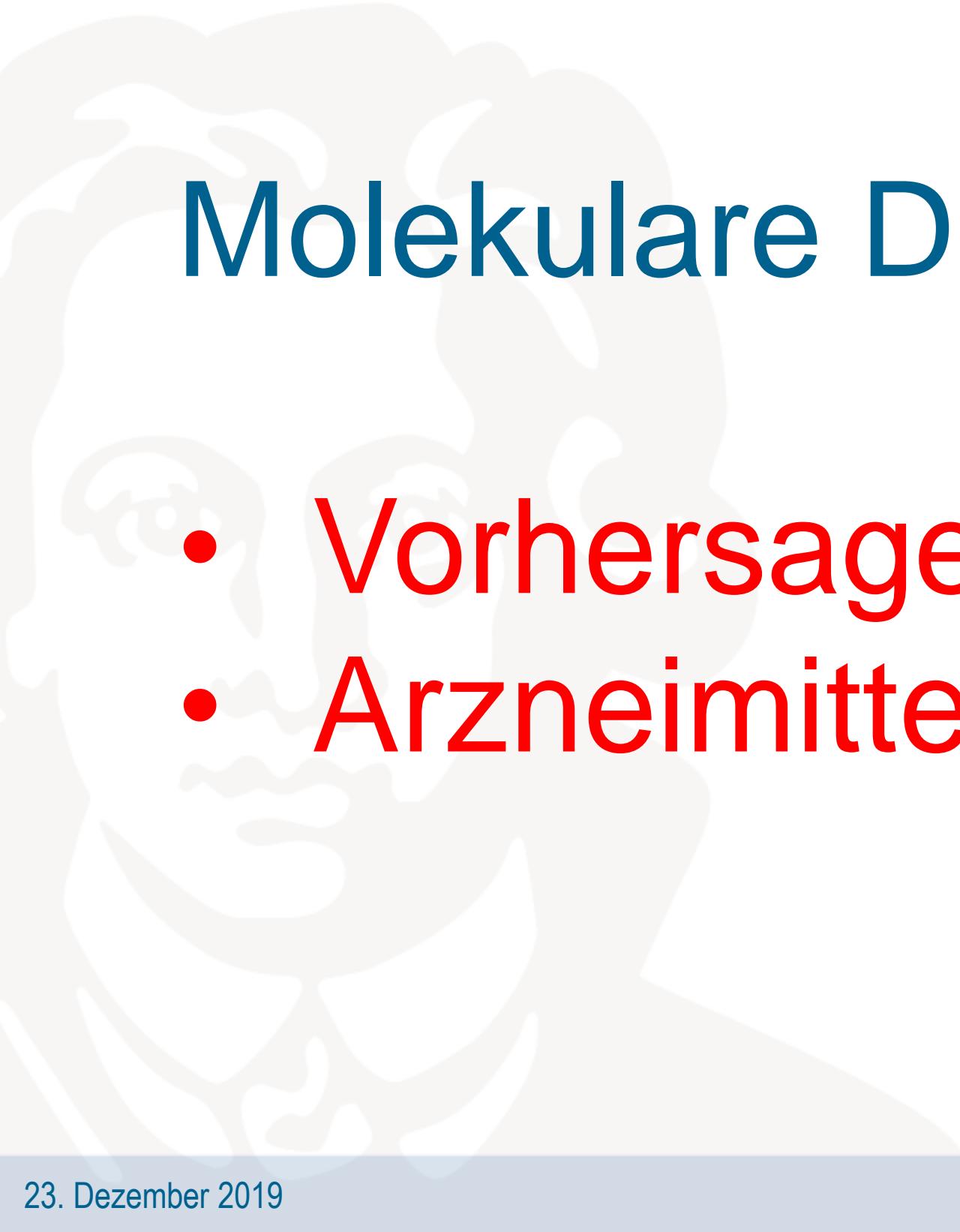
Ein Diagnostikum für die Arzneimittel!



# Ziel der Diagnose: Die DNA des Patienten

## Molekulare Diagnostik:

- Vorhersage von Arzneimittel-Wirksamkeit
- Arzneimittel-Verträglichkeit



GCAGGGAGAG GCGATACIGC GTCAGGAGG T  
A CGCTTCAGGC ACGAAGGAGG CAGTCTGTCC T  
A GTTAACCAAG GTCAGAACAT TCACCGAAG A  
A AGTGTCACTG GCCCCTCAGG CAAACTTGAC T  
A GAAGGTTATC TCAAGAAACT GGCTTGGAAA T  
A GAAGACTTAA AGGAGTGCCT TTTTGTGAT A  
T GACTACATGG AACACATACC TTGGATAATAT T  
T TTTTGTGCT AATTGGTGC TTAGTAATT T  
A GGTCCAAAC

# Das Arzneimittel bekommt seine Diagnostik:



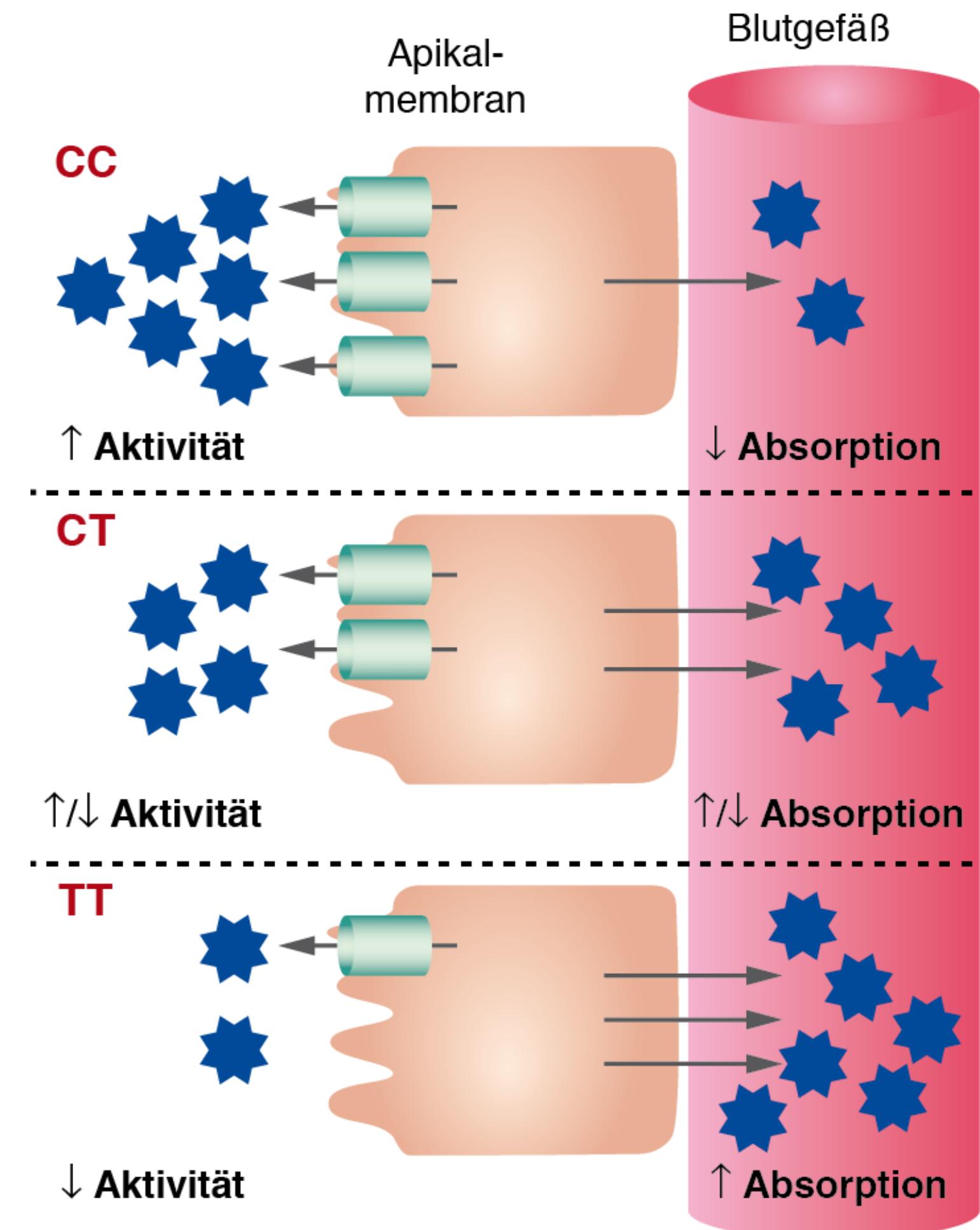
Nur wenig beachtet:

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

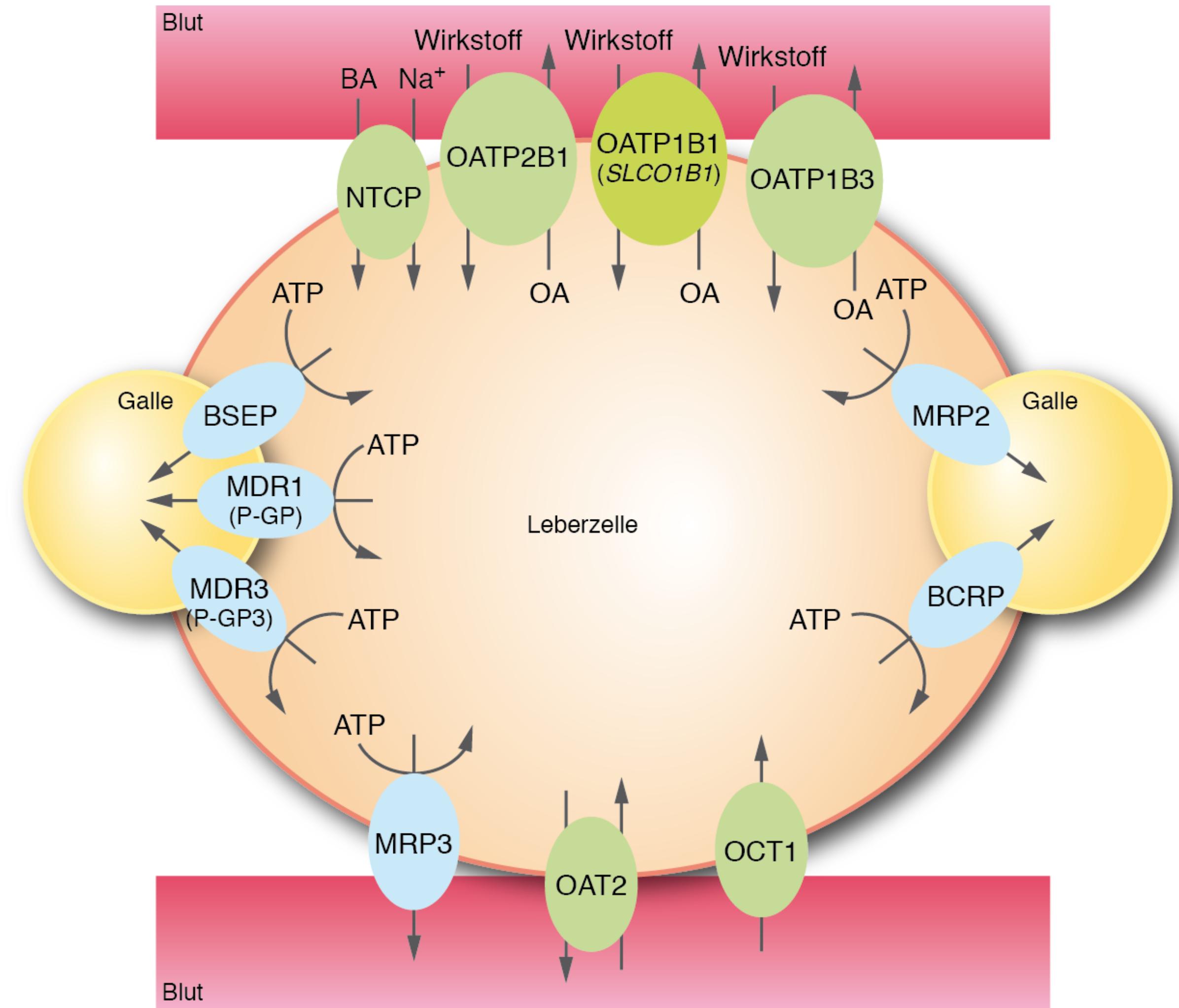


# Das Arzneimittel bekommt seine Diagnostik:



Einwärts-Transporter, z.B.

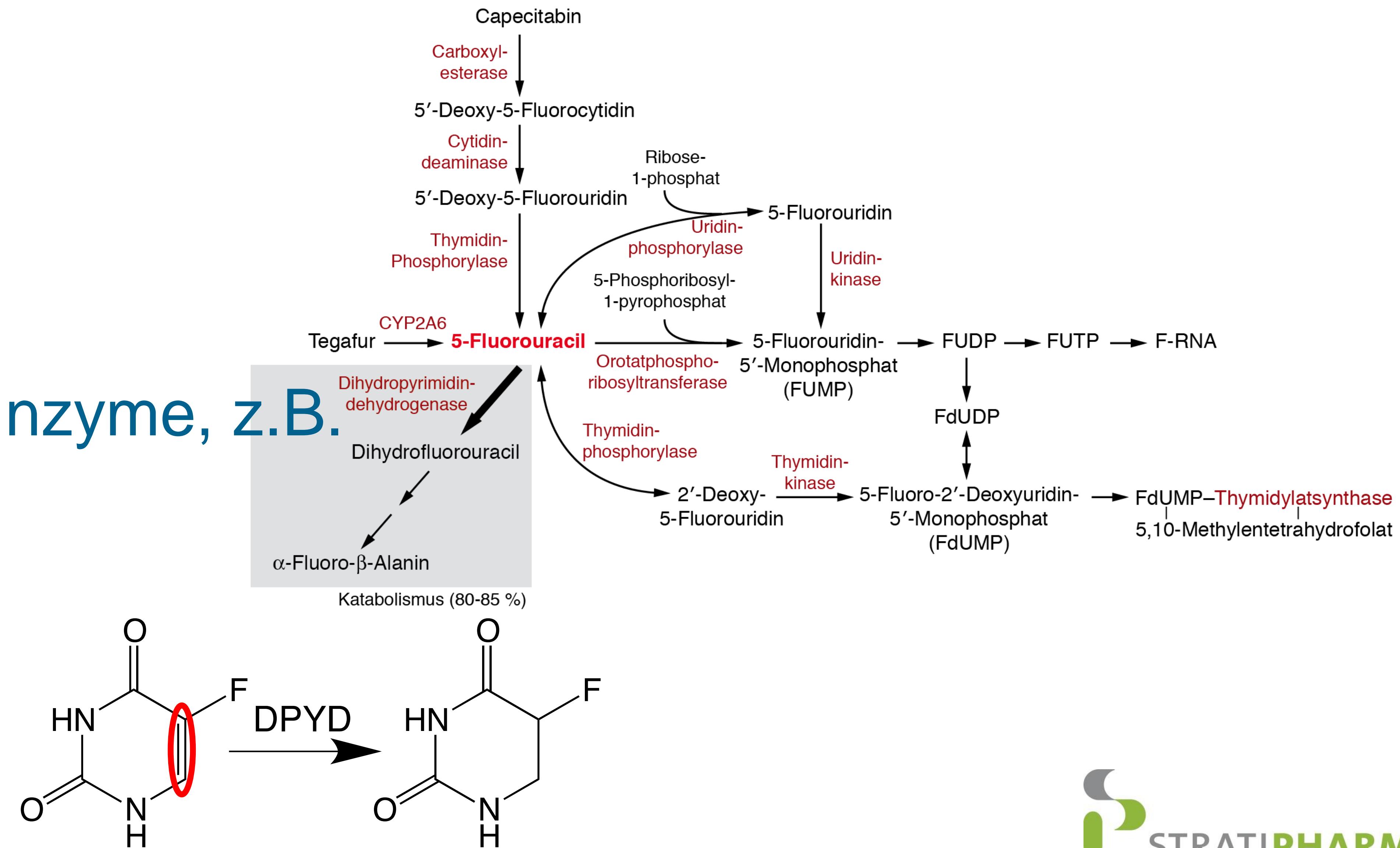
- OATP2B1
- OATP1B1/SLCO1B1
- OATP1B3



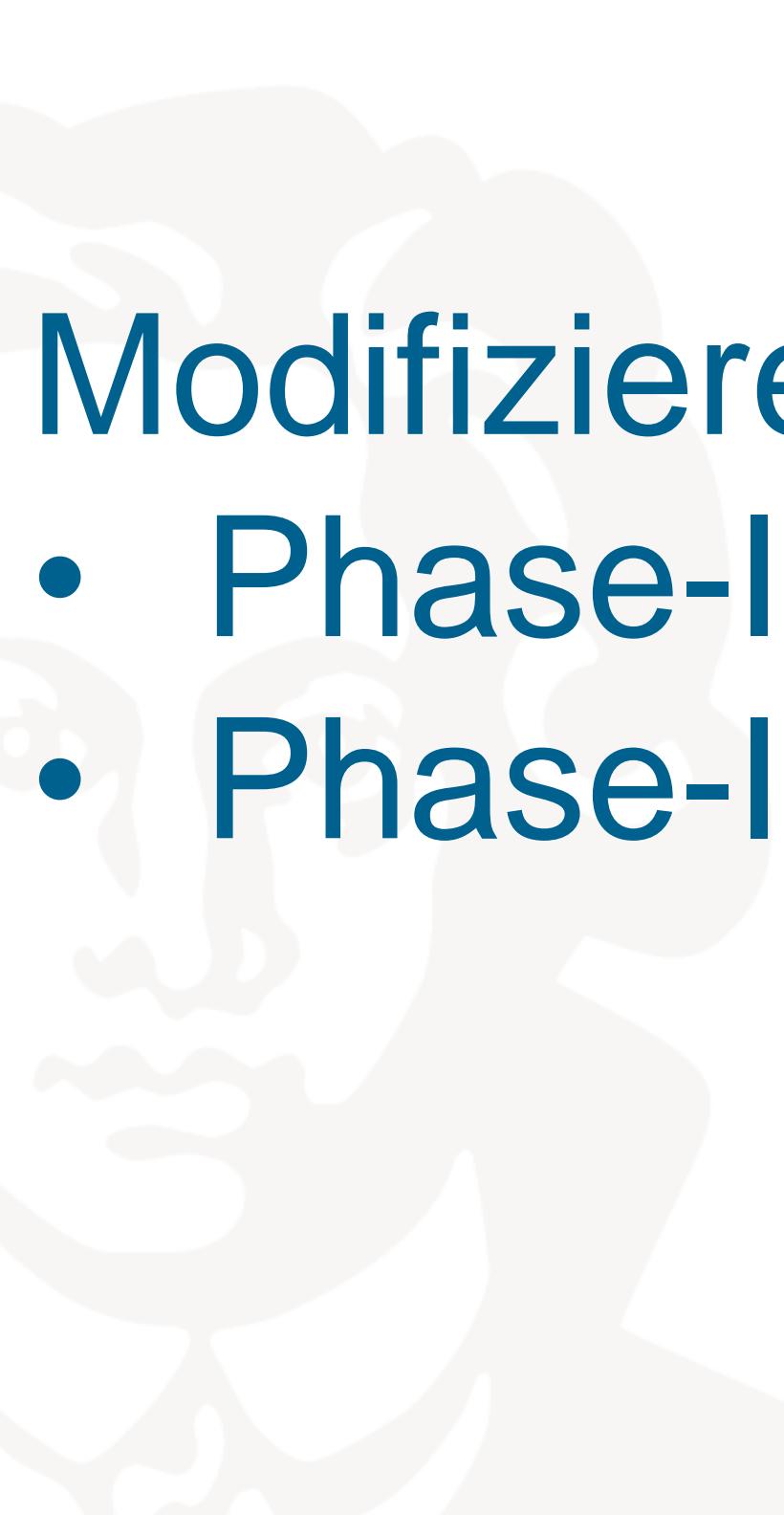
# Das Arzneimittel bekommt seine Diagnostik:

## Entgiftende Enzyme, z.B.

- DPYD
- TMT
- NAT2

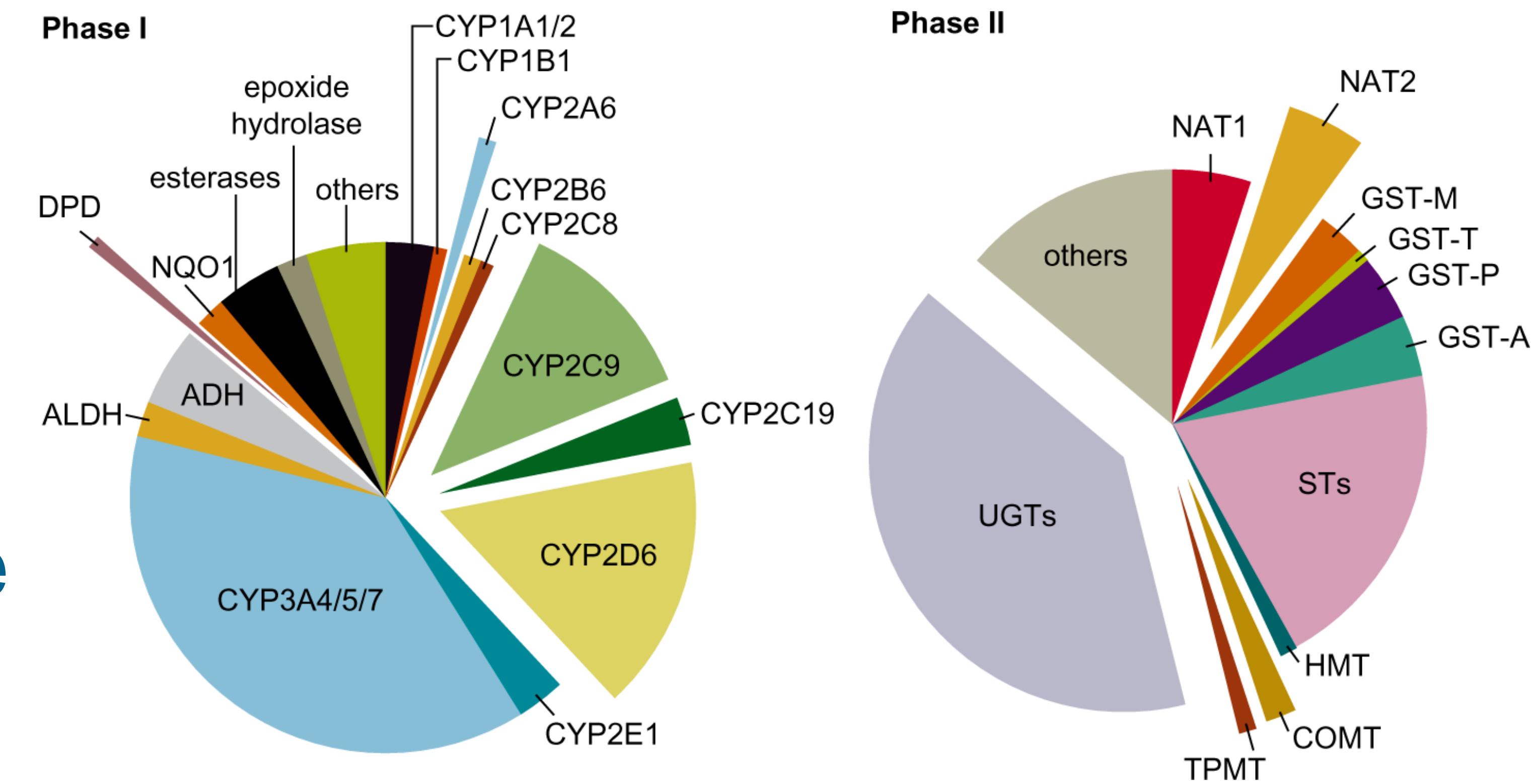


# Das Arzneimittel bekommt seine Diagnostik:



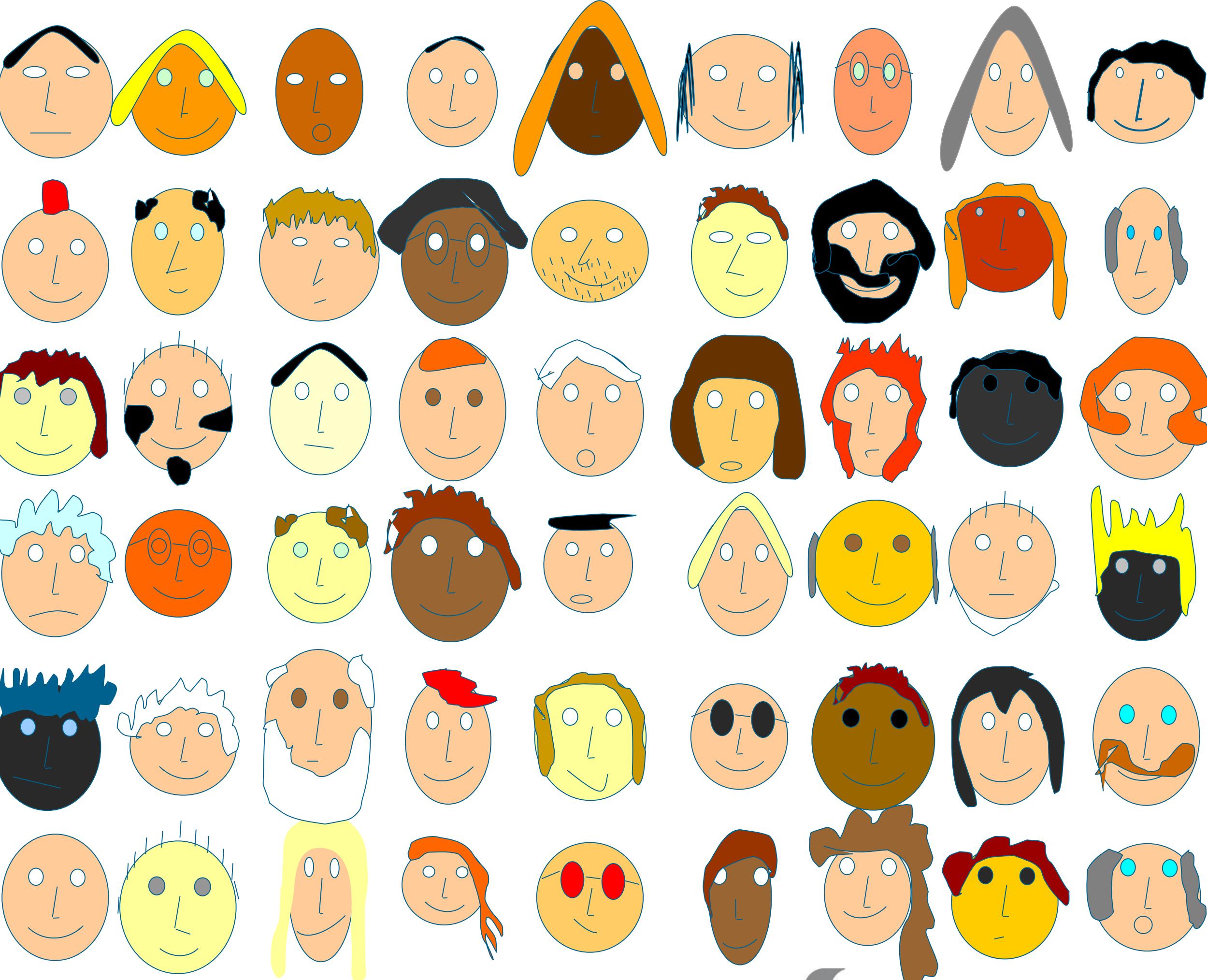
## Modifizierende Enzyme

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

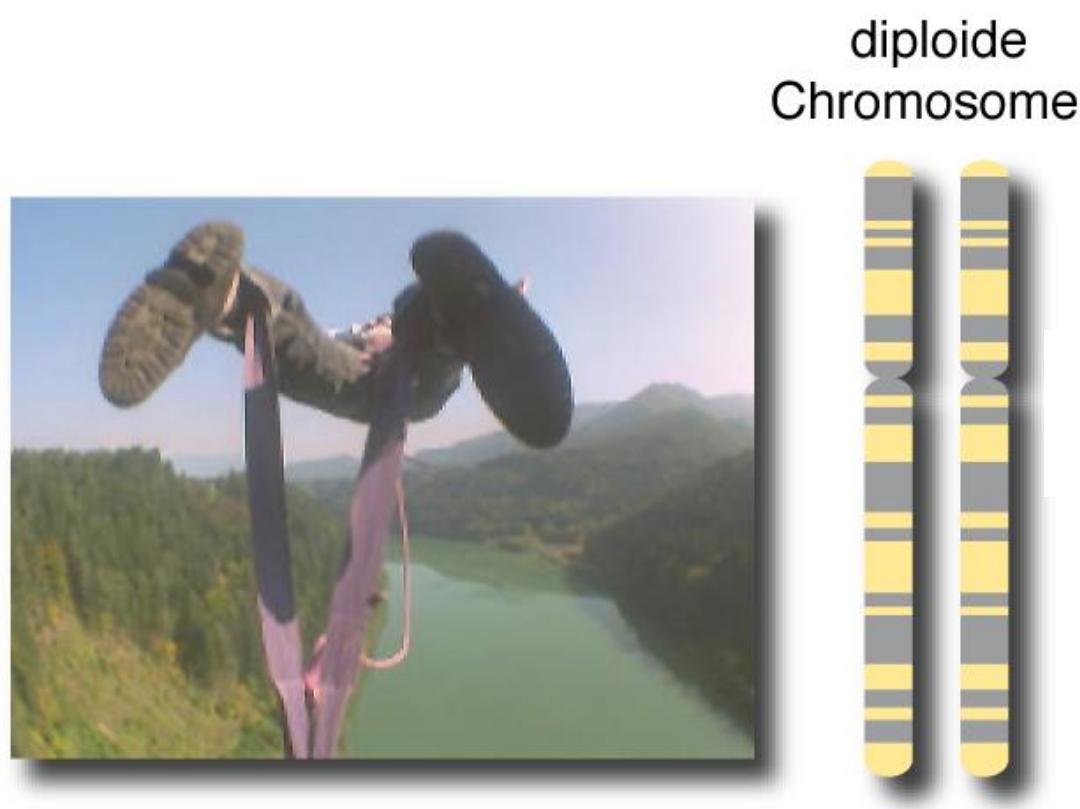


# Alle diese Strukturen sind polymorph:

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



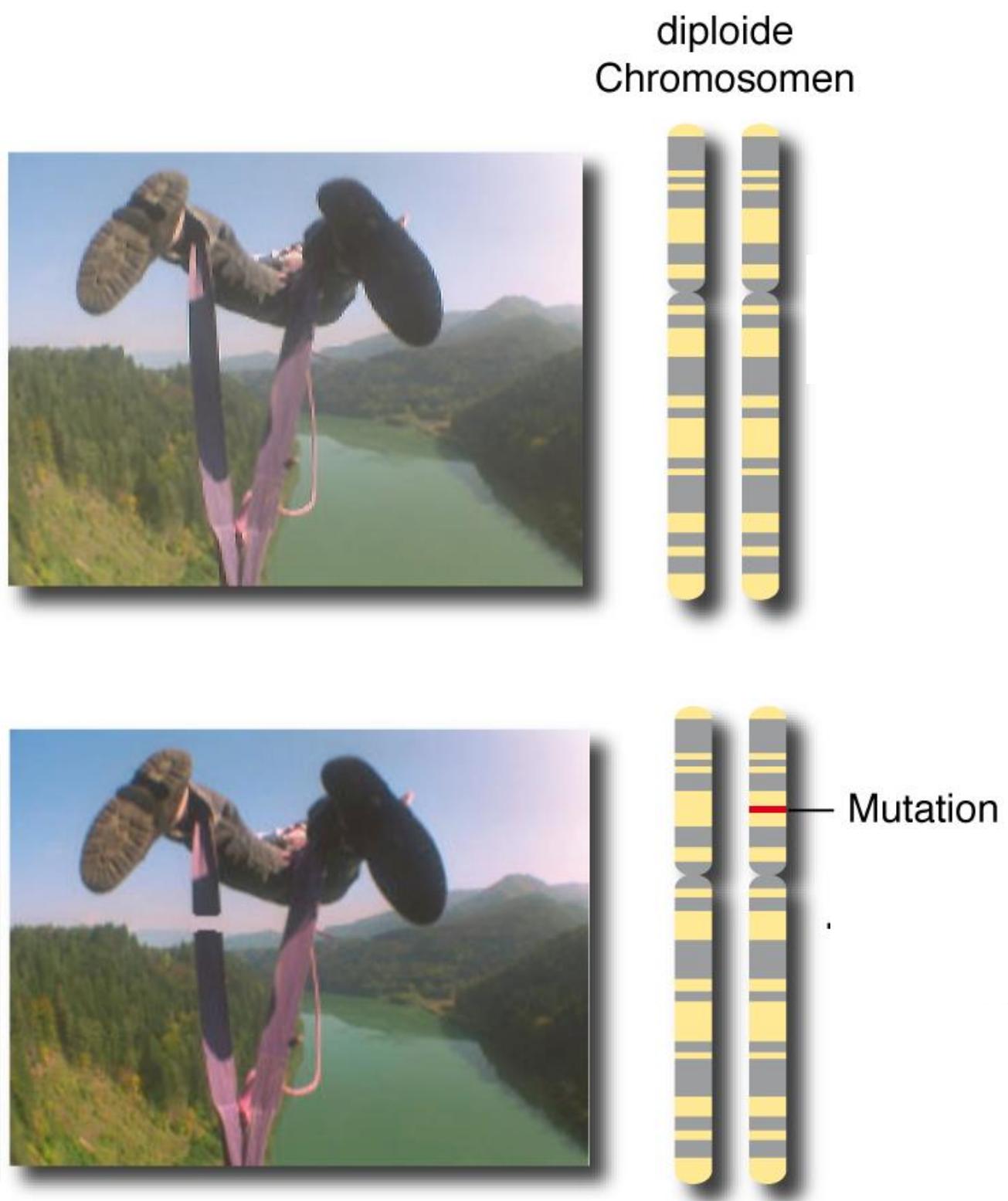
# SNPs und Arzneimittelwirksamkeit:



wirksam



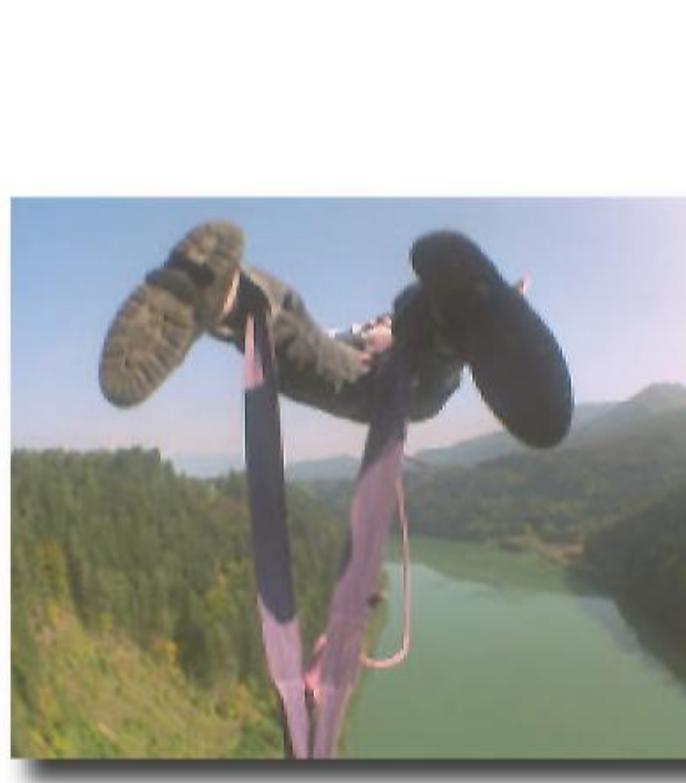
# SNPs und Arzneimittelwirksamkeit:



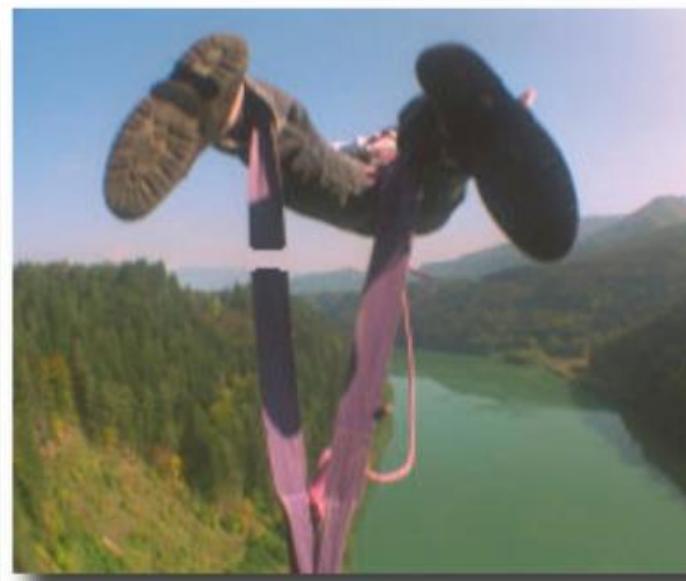
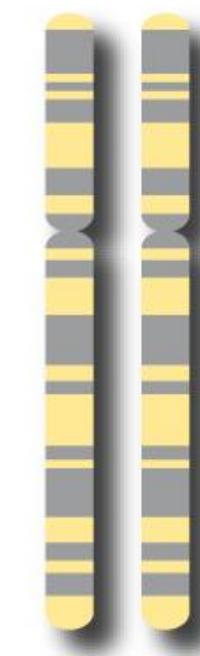
wirksam

potentiell wirksam

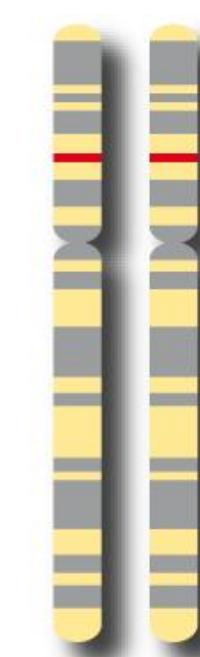
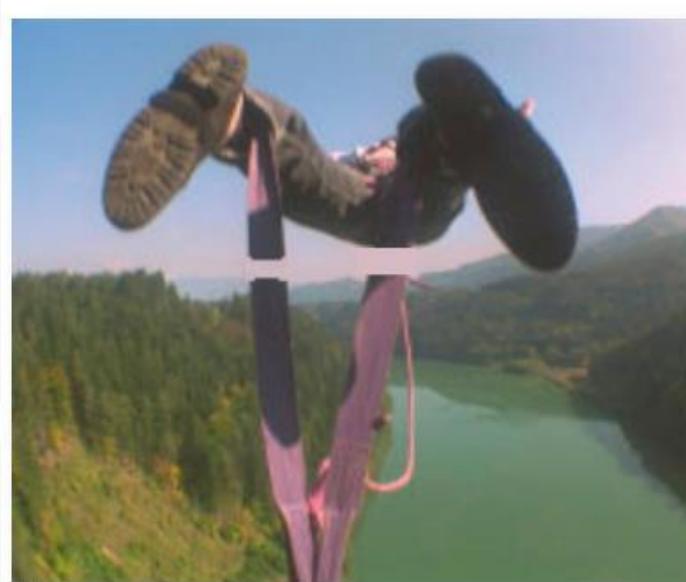
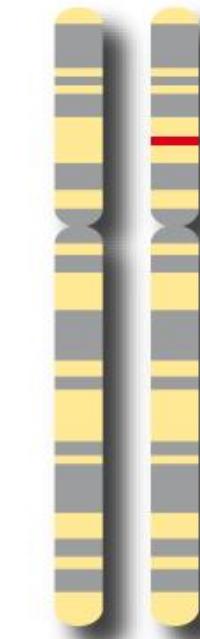
# SNPs und Arzneimittelwirksamkeit:



diploide  
Chromosomen



Mutation



wirksam

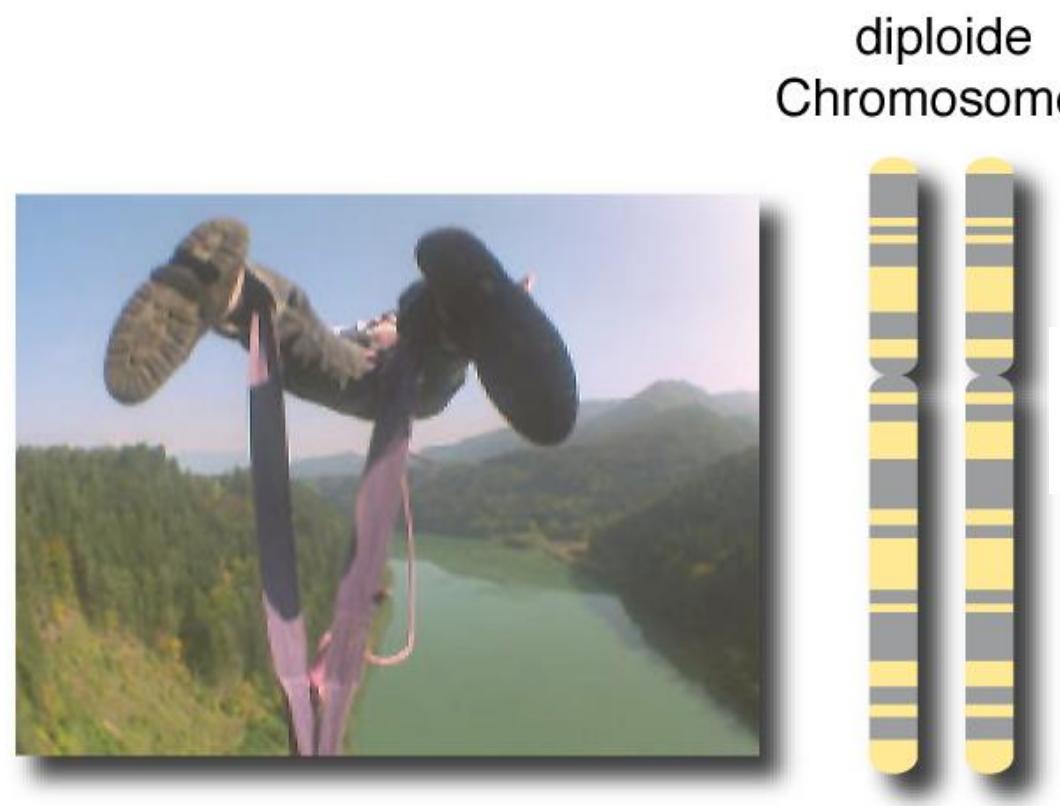


potentiell wirksam



unwirksam

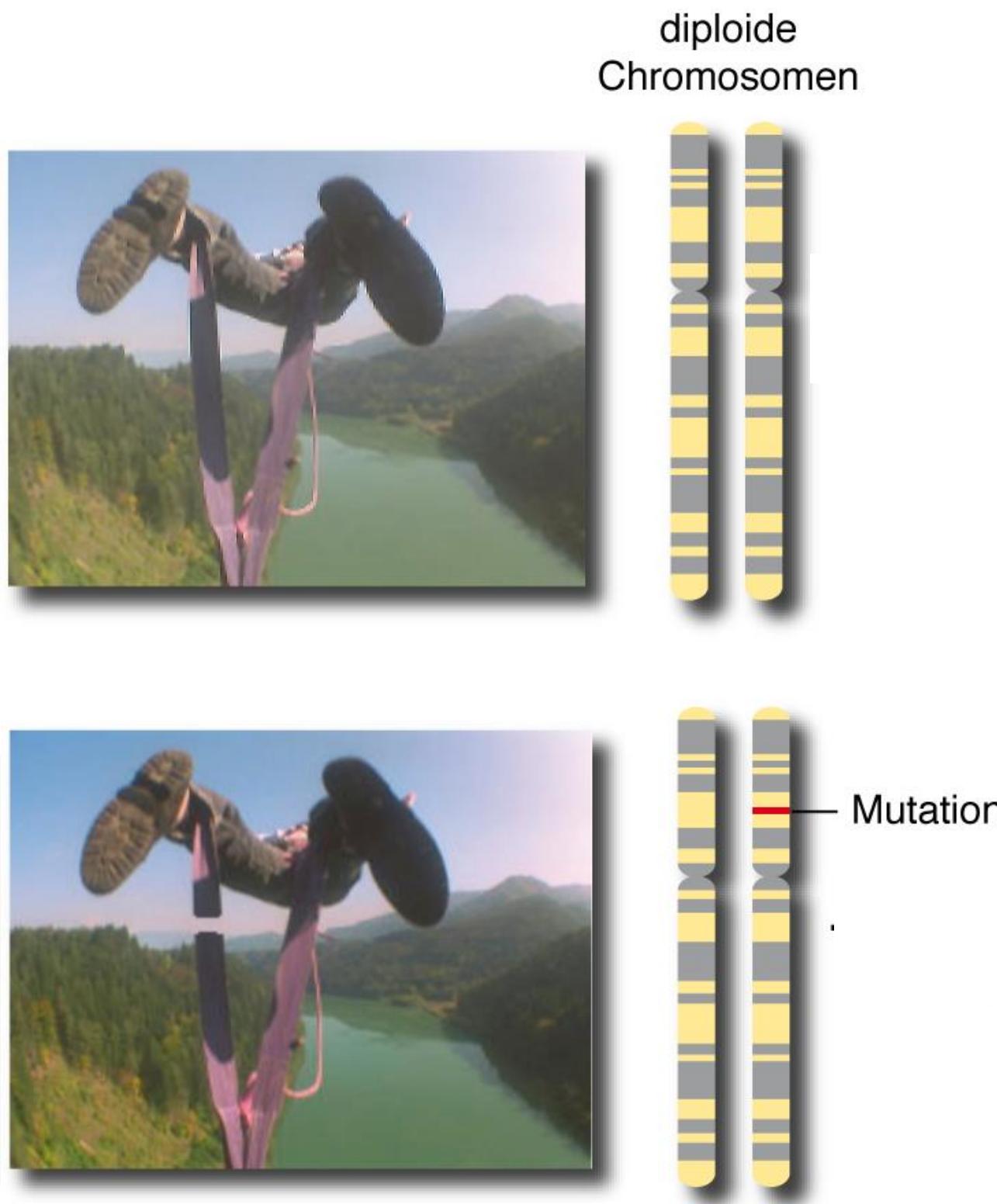
# SNPs und Arzneimittelverträglichkeit:



verträglich



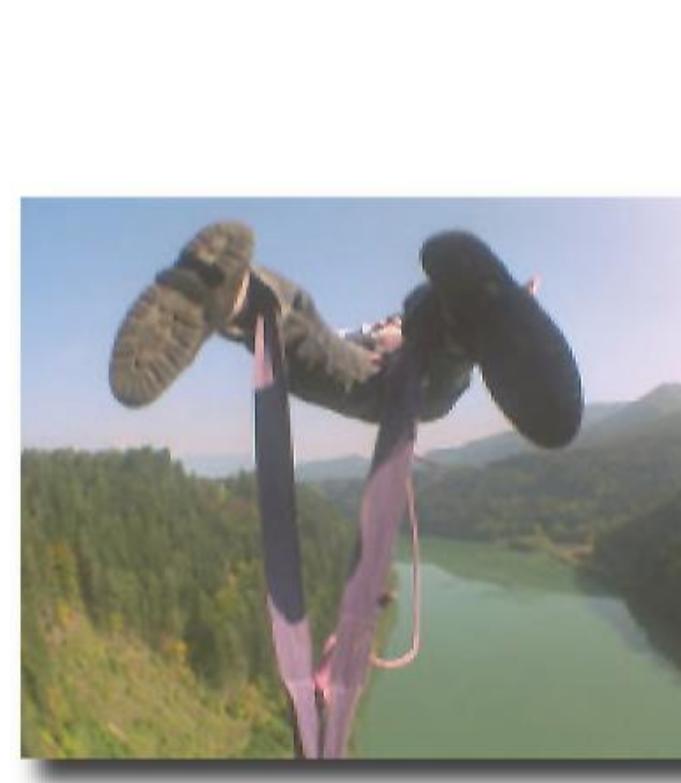
# SNPs und Arzneimittelverträglichkeit:



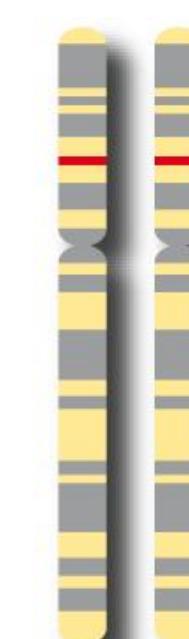
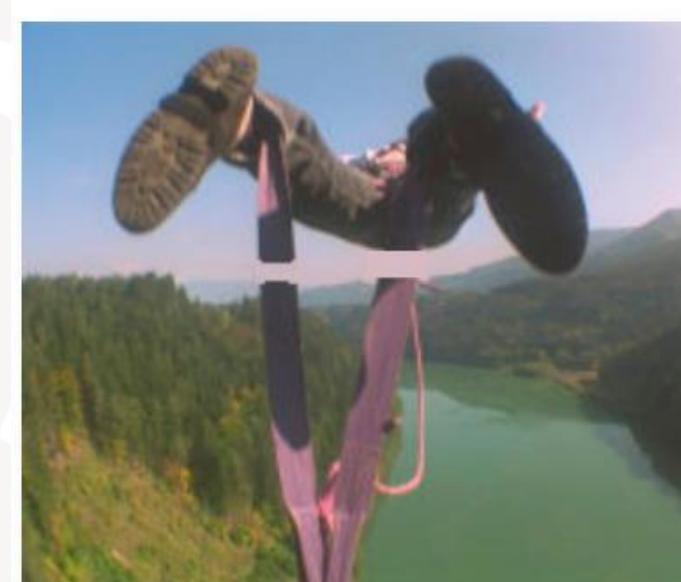
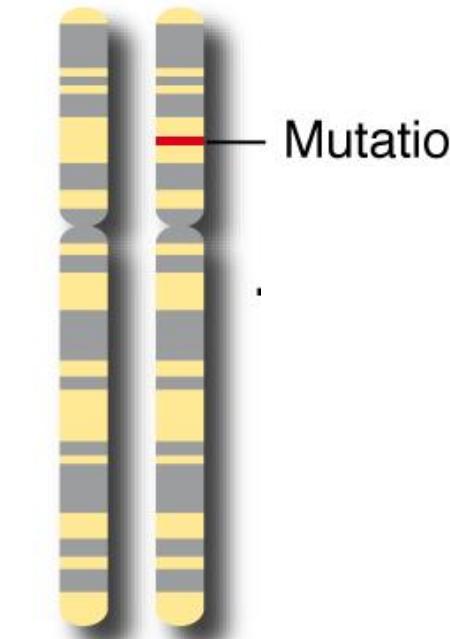
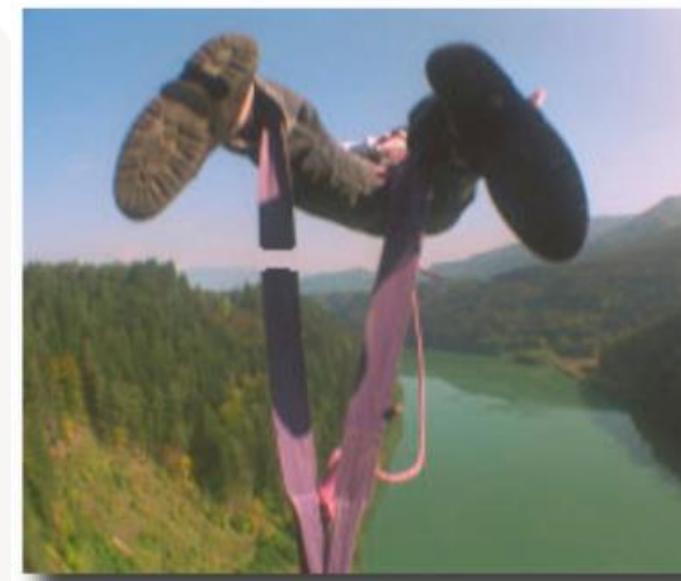
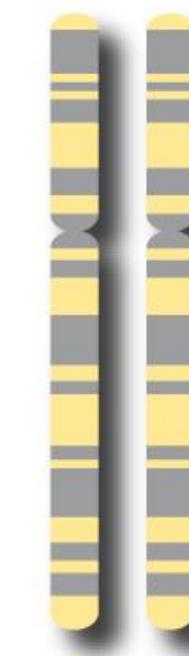
verträglich

problematisch

# SNPs und Arzneimittelverträglichkeit:



diploide  
Chromosomen



verträglich



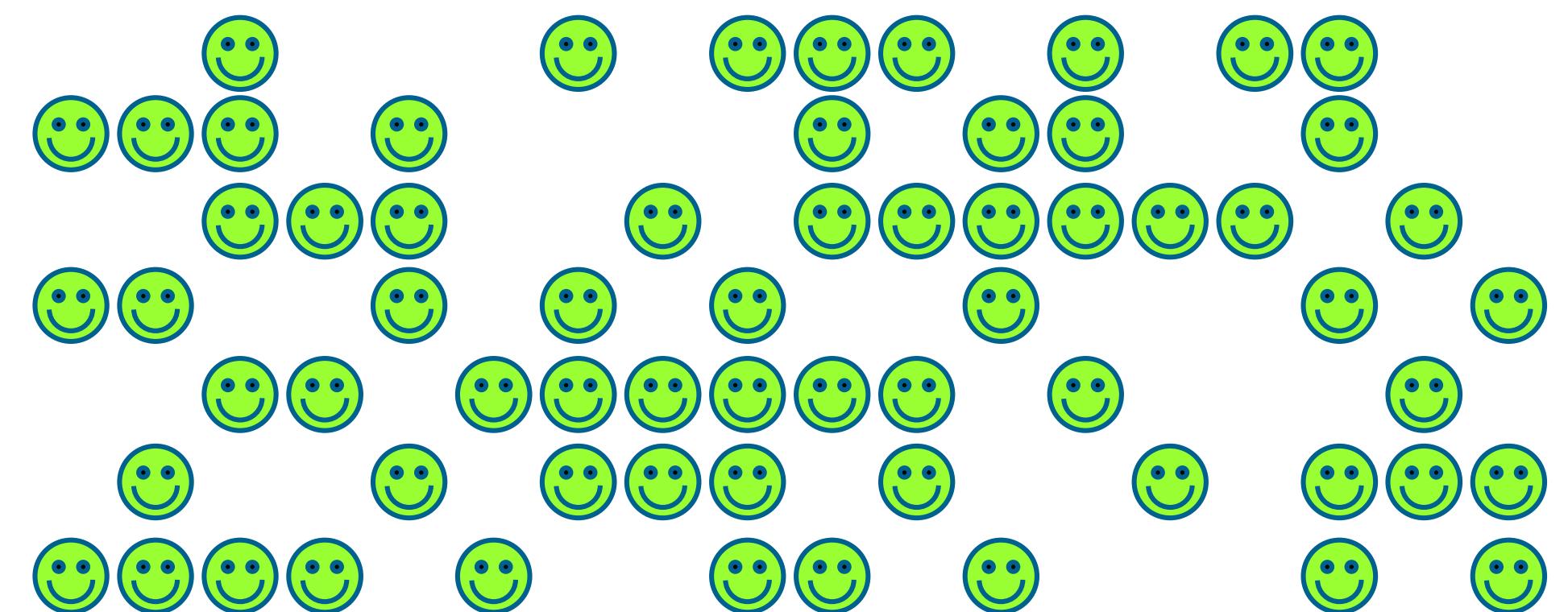
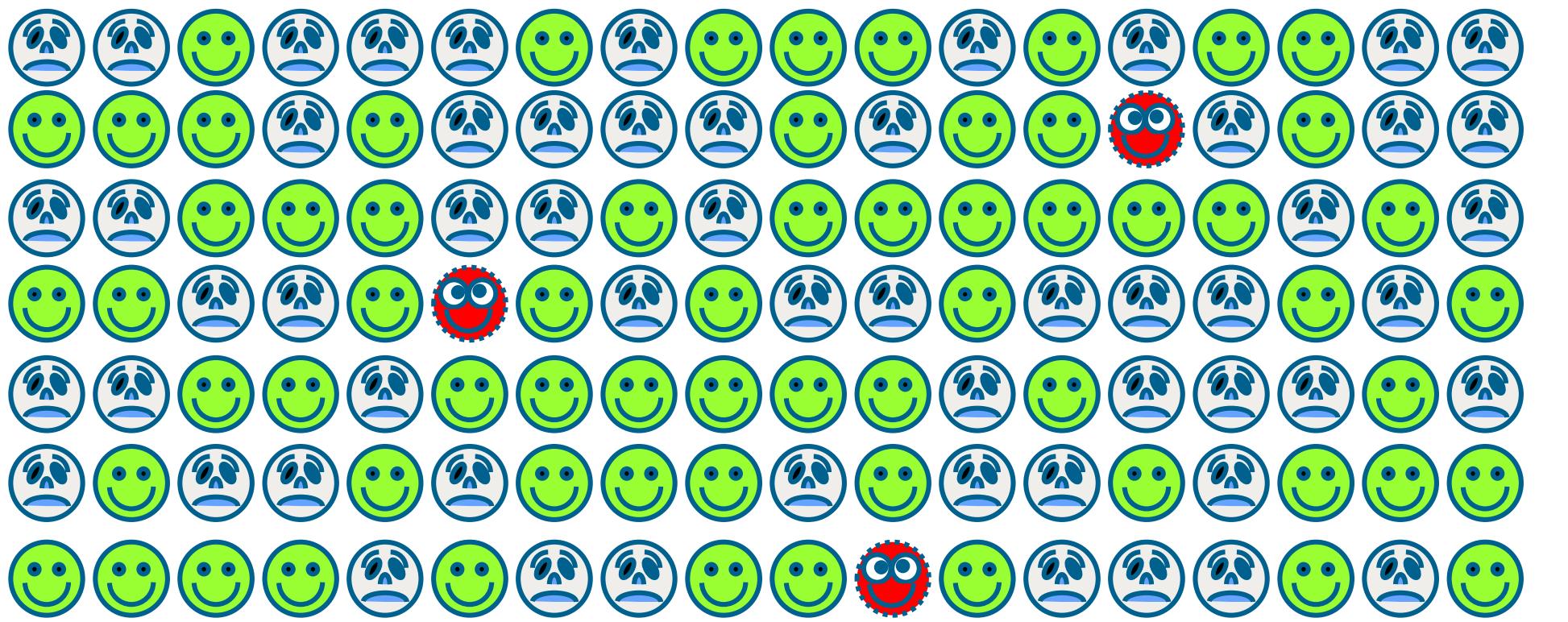
problematisch



unverträglich/toxisch

## 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



# Der Test:

## Die vier Warnstufen



### Normal

Keine Warnung vorhanden. Wirkstoff kann nach Verordnung verabreicht werden.



### Verdacht

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



### Hinweis

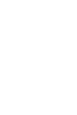
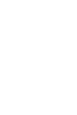
Ein Problem könnte auftreten. Wirkstoff zunächst normal verabreichen, Problem beobachten.



### Gefahr

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

# Der Test:

 <b>ABCB1-Gen</b> Chromosom 7q21.12	 <b>CYP2B6-Gen</b> Chromosom 19q13.2	 <b>FLOT1-Gen</b> Chromosom 6p21.3	 <b>NAT2-Gen</b> Chromosom 8p22
 <b>ABCG2-Gen</b> Chromosom 4q22-q23	 <b>CYP2C8-Gen</b> Chromosom 10q24.1	 <b>GNB3-Gen</b> Chromosom 12p13	 <b>OPRM1-Gen</b> Chromosom 6q24-q25
 <b>ADRB1-Gen</b> Chromosom 10q24-q26	 <b>CYP2C9-Gen</b> Chromosom 10q24.1	 <b>HCP5-Gen</b> Chromosom 6p21.3	 <b>P2RY12-Gen</b> Chromosom 3q24-q25
 <b>ADRB2-Gen</b> Chromosom 5q31-q32	 <b>CYP2C19-Gen</b> Chromosom 10q24	 <b>HMGCR-Gen</b> Chromosom 5q13.3-q14	 <b>SLC19A1-Gen</b> Chromosom 21q22.3
 <b>ATM-Gen</b> Chromosom 11q22-q23	 <b>CYP2D6-Gen</b> Chromosom 22q13.1	 <b>HTR2A-Gen</b> Chromosom 13q14-q21	 <b>SLCO1B1-Gen</b> Chromosom 12p12
 <b>COMT-Gen</b> Chromosom 22q11.21	 <b>CYP3A4-Gen</b> Chromosom 7q21.1	 <b>IL28B-Gen</b> Chromosom 19q13.13	 <b>TPMT-Gen</b> Chromosom 6p22.3
 <b>COQ2-Gen</b> Chromosom 4q21.23	 <b>CYP3A5-Gen</b> Chromosom 7q21.1	 <b>ITPA-Gen</b> Chromosom 20p	 <b>VKORC1-Gen</b> Chromosom 16p11.2
 <b>CYP1A2-Gen</b> Chromosom 15q24.1	 <b>DPYD-Gen</b> Chromosom 1p22	 <b>MTRNR1-Gen</b> mitochondriale DNA	

# 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

- 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

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



# Metoprolol

- 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

- 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

- 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  
Trizyklum). Andernfalls  
Dosis nach  
therapeutischem Drug-  
Monitoring (TDM)  
anpassen.

- Flecainid ist ein 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

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



# Clopidogrel

- 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

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



- 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

- 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

- 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

- 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.

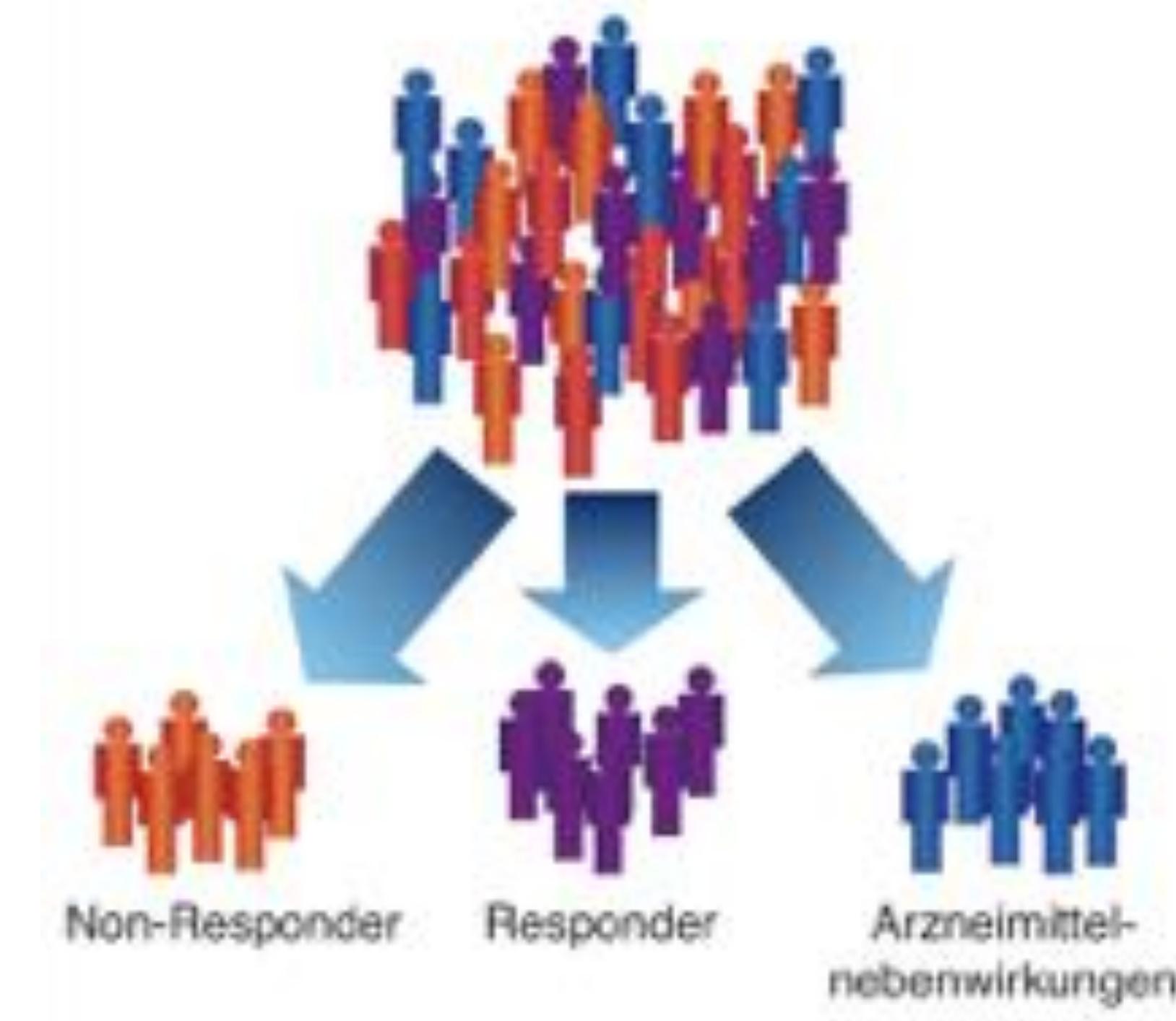
# Ribavirin

- 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.



# 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.



# STRATIPHARM

## 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)

