

**Pharmakogenetik – Auswirkungen auf die
medikamentöse Schmerztherapie**

Masterthese eingereicht bei
Univ.-Prof. Mag. Dr. Eckhard Beubler

vorgelegt von:

Olga Schiffer DESA

Roteiser Hof 6, 53859 Niederkassel

Bonn, 28-April-2011

1 Abstrakt Zusammenfassung

Der Schmerz ist ein Symptom das trotz seiner Warnungsfunktion eine äußerst unangenehme Erscheinung ist. Der Schmerz ist schon immer auf unterschiedliche Art und Weise bekämpft worden ist. Der wichtigste Punkt in der Therapie des Schmerzes stellt die Pharmakotherapie dar. Für Jahrhunderte wurden Substanzen angewendet und neu entwickelt, um eine Linderung bei Schmerzen zu bringen. Dosierungsregime wurden empirisch erstellt mit der Beobachtung, dass es gravierende Unterschiede im Schmerzmittelbedarf zwischen den Patienten gibt. Diese Unterschiede konnten bislang nicht ausreichend erklärt werden. Mit dem Fortschritt der Medizinwissenschaften wurden sukzessiv genetische Hintergründe vieler Krankheiten und biochemischen Prozesse recherchiert. Die Wissenschaftler sind zu der Erkenntnis gekommen, dass mit der der Entstehung des Lebens in der DNA Helise kodiert ist, wie der Mensch auf gewisse Medikamente reagiert. Die Pharmakogenetik vereint Elemente aus der Pharmakologie, Genetik und Medizin und versucht die intermenschliche Unterschiede in der Medikamentenwirkung zu erklären. Da die medikamenteninduzierte Nebenwirkungen und Komplikationen eine große Belastung sowohl für den Patienten als auch für den medizinischen Personal und Kostenträger sind, wird es versucht die Pharmakotherapie so sicher wie möglich zu gestalten. Genkandidaten werden postuliert und untersucht mit dem Ziel in der Zukunft anhand der Genanalyse optimale Therapie vorschlagen zu können. In den letzten Jahren wurden im Bereich der Schmerzpharmakotherapie viele Gene untersucht, vor allem die, die Zielstrukturen für Medikamente wie Opioidrezeptoren als auch Transportproteine und abbauende Enzyme kodieren. Zu den am besten untersuchten Genen soweit gehören: OPRM1, COMT, ABCB1, GCH1 und die Gene des CYP Komplexes. Die Studien wurden in meisten Fällen nur in kleinen Patienten-/Probandengruppen durchgeführt Für fundierte Aussagen sind weitere multizentrische Studien unabdingbar. Es konnte jedoch ein Zusammenhang zwischen gewissen Polymorphismen und Therapieergebnissen und Komplikationen

festgestellt werden – fehlende Codein Wirkung in Poor Metabolisiers CYP2D6 und mögliche Morphin Intoxikationen nach Codein in Ultrarapid Metabolisiers CYP2D6. Es sind pharmakogenetischen Tests für Zytochrom P 450 bereits verfügbar und angewendet. Basierend auf seltenen genetischen Syndromen wie HSAN(Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathy) wird es versucht neue Schmerzmittel zu entwickeln. Die Pharmakogenetik gewinnt mehr und mehr an Bedeutung und in den nächsten Jahren sind sicherlich neue Therapiekonzepte zu erwarten.

Inhaltsverzeichnis

1	Abstrakt Zusammenfassung.....	2
2	Pharmakogenetik und Pharmakogenomik.....	5
2.1	Geschichte der Pharmakogenetik.....	5
2.2	Definitionen	7
2.3	Genetische Grundlagen der Pharmakogenetik.....	8
2.4	Arten der genetischen Polymorphismen.....	9
2.4.1	Single Nucleotide Polymorphismen	9
2.4.2	Short Tandem Repeats.....	10
2.4.3	Amplifikationen und Deletionen.....	10
2.4.4	Linkage Disequilibrium.....	11
2.5	Vielfalt der Ansätze in der Pharmakogenetik.....	11
2.5.1	Geänderte Mechanismen der Medikamentenwirkung.....	11
2.5.2	Geänderte Zielstrukturen	11
2.6	Hypothese und Zielformulierung.....	12
3	Methodische Erläuterung	13
4	Ergebnisse	13
4.1	Pharmakogenetische Aspekte der Opiatanwendung.....	13
4.1.1	μ - Opioid Rezeptor(OPRM1).....	13
4.1.2	Transportproteine.....	17
4.1.3	COMT (Catechol-O-Methyltransferase)	18
4.2	MCR1(Melanocortin-1-Rezeptor).....	19
4.3	GCH1(GTP-Cyclohydrolase) und Tetrahydrobiopterin(BH4).....	20
4.4	Cytochrom P 450.....	23
4.4.1	CYP2D6.....	24
4.4.2	CYP2C9.....	29
5	Diskussion.....	31
6	Fazit für die Praxis.....	37
7	Literaturverzeichnis	40

2 Pharmakogenetik und Pharmakogenomik

Der Schmerz begleitet die Menschheit seit deren Entstehen. Er erfüllt eine wichtige Funktion als Warnsignal. Ohne Schmerz könnten viele Krankheiten nicht erkannt und entsprechend therapiert werden. Trotzdem ist er eine der unangenehmsten Erscheinungen in unserem Leben und die Menschheit versucht, den Schmerz auf unterschiedliche Art und Weise zu bekämpfen. Eine der zur Verfügung stehenden Alternativen stellt die medikamentöse Schmerztherapie dar. Um sie richtig betreiben zu können, ist profundes pharmakologisches Wissen notwendig. Die Pharmakogenetik vereint Elemente aus drei der folgenden Bereiche: Pharmakologie, Genetik und Medizin. Gegenstand der Pharmakogenetik sind genetische Variationen sowie deren Einfluss auf die Reaktionen auf Medikamente.

2.1 Geschichte der Pharmakogenetik

Die erste idiosynkratische Reaktion wurde bereits durch Pythagoras im Jahr 510 v. Chr. beschrieben. Es handelt sich um die Beobachtung, dass einige Menschen nach dem Konsum von Puffbohnen Hämaturie entwickelt haben. Favismus, wie wir heute wissen, wird durch einen Mangel an Glukose-6-Phosphatdehydrogenase verursacht – einen Defekt, der mit dem Chromosom X verlinkt ist und zu hämolytischer Anämie führt(1). Die Basis zur Entwicklung der Pharmakogenetik verdanken wir Sir Archibald Garrod. Er hatte bereits vor über 100 Jahren die Vermutung geäußert, dass die Krankheiten: Alkaptonurie, Cystinurie, Pentosurie und Albinismus aufgrund angeborener Störungen des Metabolismus, „inborn errors of metabolism“, entstehen. Seine Untersuchungen zur individuellen Prädisposition bestimmter Reaktionen auf chemische Substanzen hat er in seinem Buch „The Inborn Errors of Metabolism“ 1909 beschrieben. Darin entwickelte er ein Konzept der chemischen Individualität (chemical individuality). Die nächste wichtige Beobachtung wurde nach dem II Weltkrieg im Jahr 1954 gemacht. Kurz nach der Einführung des neuen tuberkulostatischen Medikaments Isoniazid. Ein Zusammenhang zwischen Metabolismus und der nach Isoniazidgabe auftretenden Neuropathie wurde festgestellt (4). Drei Jahre später beschrieb Kalow

die Acetylcholinesteraseinsuffizienz (5) und wenig später benutzte Friedrich Vogel die Bezeichnung Pharmakogenetik zum ersten Mal. Er definierte Pharmakogenetik als Lehre von der Rolle der Genetik bei Reaktionen auf Medikamente (6). In den folgenden Jahren wurde die Struktur der DNA entschlüsselt und die Informationsübertragung von Nukleinsäuren zu Proteinen entdeckt. Dank Molekulargenetik war die Pharmakogenetik nicht mehr auf die phänotypischen Eigenschaften wie z.B. Metabolitkonzentrationen etc. angewiesen. Es war möglich, genetische Sequenzen zu isolieren und sie anschließend Reaktionen zuzuordnen. Im Jahr 1977 wurden die Debrisoquinepolymorphismen (7) und 1979 von Eichelbaum die Sparteinepolymorphismen beschrieben (8). Ein paar Jahre später ergab sich, dass die metabolischen Prozesse in beiden Fällen durch dasselbe Enzym katalysiert werden (9). Das Enzym ist heute als CYP2D6 bekannt. Im Jahr 1988 beschrieben Gonzalez et al. zwei Phänotypen in Debrisoquinemetabolismus – „poor metabolisers“ und „extensive metabolisers“. Die entsprechenden DNA Sequenzen für CYP2D6 wurden geklont. Dank der neuen Entdeckungen und Einführung neuer Techniken wie PCR (Polymerase Chain Reaction) durch Kary B. Mulis (11) und Automatisierung der DNA-Sequenzierung, expandierte die Pharmakogenetik weiter. Im Jahr 1997 wird ein neuer Begriff – Pharmakogenomik – eingeführt. Er soll die zunehmende Komplexität des Gebietes widerspiegeln, in dem das ganze Genom betrachtet und dessen Informationen für die Entwicklung von Medikamenten verwendet wird.

Jahr	Autor	Entdeckung
510 BC	Pythagoras	Unterschiedliche Reaktionen nach Puffbohnen
1866	Mendel	Erstellt die Vererbungsregeln
1902	Garrod	Konzept der chemischen Individualität
1954	Hughes et al.	Metabolischer Hintergrund der Isoniasid-Neuropathie
1956	Carson et al.	Entdeckung der G-6-P-Dehydrogenase Defizienz
1957	Motulsky	Artikel über genetisch bedingten Variationen in Reaktionen auf Medikamente
1959	Vogel	Der Begriff Pharmakogenetik wird eingeführt
1960	Price Evans	Beschreibt Acetylierer-Polymorphismus
1962	Kalow	Das erste Lehrbuch zur Pharmakogenetik
1967		Erste internationale Konferenz zur Thema Pharmakogenetik
1977	Mahgoub et al.	Beschreibt Debrisoquine-Polymorphismus
1979	Eichelbaum et al.	Beschreibt Sparteine-Polymorphismus
1980	Weinshilboum	Entdeckt TPMT-Polymorphismus
1982	Eichelbaum	Erkennt den Zusammenhang zwischen Debrisoquine- und Sparteine-Polymorphismen
1983	Muller	Entwicklung der PCR-Technik
1984	Wedlund	Beschreibt CYP2C19 Polymorphismen
1986	Gonzalez	Entdeckt CYP2D6
1997		Der Begriff Pharmakogenomik wird eingeführt
2000		Die Zeitschrift „Pharmacogenomics“ wird gegründet
2003		Amplichip CYP450® der Fa. Roche

Tabelle 1: Geschichte der Pharmakogenetik

2.2 Definitionen

In der Fachliteratur werden heutzutage zwei Begriffe verwendet – die Pharmakogenetik und die Pharmakogenomik. Einige Autoren verwenden sie als Synonyme, andere betrachten sie als zwei unterschiedliche Wissenschaften.

EMA Definition 2006(12):

Pharmakogenomik(Pharmacogenomics) – “The study of variations of DNA and RNA characteristics as related to drug response”

Pharmakogenetik(Pharmakogenetics) – “Subset of pharmacogenomics, study of variations in DNA sequence as related to drug response”

In der Pharmakogenomik wird eher das ganze Genom betrachtet, in der Pharmakogenetik die einzelnen genetischen Varianten.

2.3 Genetische Grundlagen der Pharmakogenetik

In der Zelle ist das Genom eines Menschen in Form von DNA enthalten. Das menschliche Genom enthält ca. 30000-40000 proteinkodierende Gene, wobei aus einem Gen mehrere Proteine synthetisiert werden können, je nachdem an welcher Stelle der Splicingprozess anfängt. Die DNA befindet sich im Zellkern in Verbindung mit Chromatin in Form von Chromosomen. Der Informationsfluss findet von DNA über RNA zu Proteinen statt. Zuerst wird die Information von der DNA im Transkriptionsprozess auf die die RNA umgeschrieben. Unabdingbar dafür sind bestimmte Enzyme – RNA-Polymerasen. Diese erkennen auf der DNA Promotor-Sequenzen, binden sich an dieseer Stelle und beginnen mit der Transkription. Genau wie Startsequenzen, gibt es auch terminierende Sequenzen. Damit die Transkription überhaupt stattfinden kann, muss der betroffene DNA-Abschnitt für die Proteine zugänglich sein. So entstandene RNA gelangt durch die Kernporen in das Cytosol, wo es an den Ribosomen als Matrize für Proteinsynthese dient. Dieser Prozess heißt Translation.

Eine Basiseinheit von DNA besteht aus drei Basen und wird Kodon genannt. Jedem Kodon entspricht eine Aminosäure, wobei die maximale Zahl an Kodonen mit 64 größer ist als die 20 vorhandenen Aminosäuren. Es bedeutet also, dass jede Aminosäure durch mehrere Kodone verschlüsselt sein kann.

Jedes Gen besteht aus Proteinen, kodierenden und nichtkodierenden DNA Bereichen, die entsprechend Exone und Introne genannt werden. Dazu gehören auch regulatorische Sequenzen , die vorher erwähnte Promoter und terminierende Sequenz. An jeder Stelle kann es zu Veränderungen in der Basensequenz kommen – es entstehen sogenannte Mutationen. Wenn eine Mutation an einem bestimmten

Genlocus mit der Häufigkeit über 1% vorkommt, wird sie Polymorphismus genannt und kann ein Zeichen der Evolution sein. Ist nur ein Nukleotid betroffen, redet man von SNP (Single Nucleotide Polymorphism). Verschiedene Versionen eines Gens nennt man Allele. Da in jeder somatischen Zelle jedes Chromosom doppelt vorliegt, besitzt jeder Mensch jeweils zwei Allele. Sind die Allele gleich – ist der Träger homozygot was die Eigenschaft angeht. Unterscheiden sich die beide Allele, ist der Träger heterozygot. Wenn zwei gleiche Allele benötigt werden damit eine phänotypische Eigenschaft ausgeprägt wird, nennt man die Eigenschaft rezessiv. Wenn nur ein funktionierendes Allel dafür ausreichend ist, wird die Eigenschaft als dominant bezeichnet.

2.4 Arten der genetischen Polymorphismen

2.4.1 Single Nucleotide Polymorphismen

SNP's sind die am häufigsten auftretenden Polymorphismen und für ca. 80-90% allen Polymorphismen zuständig. Sie können in kodierenden oder nicht-kodierenden Genbereichen auftreten. In Exonen können die Polymorphismen zu Aminosäureaustausch führen, müssen aber nicht zwingend. Ob ein solcher Tausch Proteinfunktion beeinflusst, hängt von der Lage der Aminosäure innerhalb des Proteins ab. Innerhalb der nicht-kodierenden Genbereiche können die SNP's entweder ohne Auswirkung bleiben oder bei betreffenden regulatorischen Sequenzen, Splicing-sequenzen zu Veränderungen oder gar Ausbleiben des Genproduktes führen.

Die Nomenklatur der Polymorphismen ist nicht einheitlich. Es existieren Systeme, wie Polymorphismen benannt werden. In dem ersten wird eine Zahl, die die genaue Lage des Genlocus auf dem Chromosom bezeichnet, mit einem Buchstabe davor und dahinter kombiniert. Der Buchstabe vor der Zahl bedeutet das Nukleotid, das normalerweise an dieser Stelle zu finden ist (wild allele), der Buchstabe hinter der Zahl bezeichnet das polymorphe Nukleotid. Als Beispiel dafür dient der Polymorphismus des Opioidrezeptorgen A118G Adenin wurde hier an der Stelle 118 durch Guanin ersetzt. Alternativ kann man es auch

118A>G schreiben. Ein Polymorphismus, der in einem Aminosäureaustausch resultiert kann mit der Hilfe von dreistelligen Abkürzungen der betroffenen Aminosäuren beschrieben werden. So wird der Polymorphismus im Cholinoesterasegen wie folgt bezeichnet – Asp70Gly – es bedeutet, dass an der Stelle Nr. 70 der Aminosäurekette Aspartat gegen Glycin getauscht wurde. Das dritte Nomenklatorsystem nummeriert unterschiedliche Allele mit einem Sternchen vor der Allelnummer. So werden z.B. die Allele von Cytochrom P450 bezeichnet – CYP2D6*5(29)

2.4.2 Short Tandem Repeats

In Fall der Short Tandem Repeats werden kurze Nukleotidsequenzen nacheinander entlang des Gens wiederholt. Dieser Polymorphismus kommt meistens in nicht kodierenden Genbereichen vor. Er kann bei der Bildung von 5-Lipoxygenase beobachtet werden. Das Enzym kontrolliert die Leukotriensynthese. Bei Patienten mit einem STR Polymorphismus im Bereich des Genpromoters, entsteht weniger 5-Lipoxygenase und dadurch sprechen sie schlechter oder gar nicht auf die Lipoxygenaseinhibitoren an(19, 20)

2.4.3 Amplifikationen und Deletionen

In manchen Fällen kann es im Rahmen einer Mutation zu Gendeletionen (das ganze Gen verschwindet aus dem Chromosom) oder in Gegenteil zur Genamplifikationen (Gen wird mehrmals wiederholt) kommen. Das beste Beispiel für eine solche Veränderung stellt das CYP2D6 dar. Zur Gendeletion kommt im Fall von Allel CYP2D6*5, deren Häufigkeit bei Kaukasiern auf 2-7% geschätzt wird und in PM(poor metaboliser) Phänotyp resultiert. In diesem Fall besitzen die Patienten kein CYP2D6 Enzym. Das Gegenteil ist der Fall bei Allel CYP2D6*2xn, wo es zu Duplikation oder sogar Multiplikation kommt. Dieser Polymorphismus tritt mit einer Häufigkeit von ca.1-5% auf und ist für das UM(Ultrarapid Metaboliser) Phänotyp verantwortlich.(21,22,23). Patienten mit beiden oben genannten Polymorphismen sind einem erhöhten Risiko von unerwünschten

Nebenwirkungen ausgesetzt, wenn mit Pharmaka therapiert wird, deren Abbau über CYP2D6 erfolgt.(24, 25))

2.4.4 Linkage Disequilibrium

Linkage Disequilibrium bedeutet ein häufigeres Auftreten von Kombinationen bestimmter Allele auf zwei oder mehr Loci (nicht unbedingt auf einem Chromosom) in einer Population, als nach dem Zufallsprinzip zu erwarten wäre.

2.5 Vielfalt der Ansätze in der Pharmakogenetik

Die Unterschiede in der Medikamentenwirkung sind multifaktoriell, oft genetisch definiert. Gendefinierte Unterschiede betreffen Prozesse der Pharmakokinetik(Medikamententransport, Metabolismus, Serumeiweißbindung), sowie Zielstrukturen und physiologische Prozesse, die nicht direkt mit dem Medikamentenabbau gebunden sind.

2.5.1 Geänderte Mechanismen der Medikamentenwirkung

Es bestehen über 170 Wege über die Aufnahme, Metabolismus und Ausscheidung beeinflusst werden können(13, 14). Zu den bekanntesten Beispielen gehören u.a. Empfindlichkeit gegenüber Succinylcholin, aufgrund genetischer Polymorphismen in dem Gen, das die Cholinesterase kodiert und Polymorphismen, die die Enzymkomplex P450 betreffen. Die Transportproteine , deren Funktion die Medikamentenkonzentration an den Zielstrukturen und deren Aufnahme bestimmt, werden ebenso durch genetische Polymorphismen beeinflusst. Ein Beispiel dafür ist ABCB1, ein Transportprotein, das in Darmschleimhaut, Leber, Nieren und Blut-Hirnschranke vorhanden ist. Es wurde festgestellt, dass Patienten mit ABCB1 Polymorphismus 3435CC signifikant höhere Tagesdosen an Clozapin(atypisches Antipsychotikum) brauchten, als CT und TT Patienten(15)

2.5.2 Geänderte Zielstrukturen

Hierzu gehören die Polymorphismen in den Genen, die Rezeptoren betreffen(14). Als Beispiele in der Gruppe gehören HER2(Human Epidermal Growth Factor Receptor2). Mehrere Kopien von HER2 Genen werden bei ca. 20 % aller Mammakarzinome festgestellt . In der

Therapie dieser Tumore werden anti-HER2-Substanzen wie Trastuzumab(Herceptin) empfohlen(16).Herceptin ist ein monoklonaler Antikörper, der sich gezielt gegen HER2 richtet. Die HER2 Expression wird im Tumorgewebe getestet und das Medikament wird nur nach Feststellung einer Überexpression verabreicht

Ein anderer Beispiel für Rezeptorpolymorphismen ist das OPRM1 Gen, das die mu-Opioidrezeptoren kodiert.. Die Substitution von Adenin durch Guanin in 118 Position ist mit erhöhtem Opiatbedarf bei den betroffenen Patienten verbunden(17,18)

2.6 Hypothese und Zielformulierung

Die Unterschiede zwischen Menschen sind seit den Zeiten von Hippokrates bekannt. Die Unterschiede in der Wirkung von Medikamenten wurden schon immer beobachtet, konnten allerdings nicht explizit erklärt werden. Dank dem Fortschritt von Molekularbiologie und der zur Verfügung stehenden Techniken konnten einige Zusammenhänge zwischen dem genetischen Profil eines Individuum und der Art, wie es auf die verabreichten Medikamente reagiert, erklärt werden. Die Interesse der Wissenschaftler wird zusätzlich angeregt, potentielle unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die sogar zum Tode führen können, voraussehen zu können und dadurch zu vermeiden. Nach der Studie von Pirmohamed et al. waren 6,5% aller Krankenhausaufnahmen durch ADR's(Adverse Drug Reaction – unerwünschte Medikamentenreaktion) verursacht.(26). Die Kosten laut der Studie betragen jährlich ca. 466 Millionen Pfund.(26). Da die pharmakologischen Erkenntnisse in manchen Bereichen zu veränderten Therapieempfehlungen geführt (16) bzw eine Dosisanpassung aufgrund der genetischen Merkmale angedeutet haben(24, 27), steigt das Interesse an Implementierung von Pharmakogenetik im Bereich der Schmerztherapie. Ziel dieser Arbeit ist Darstellung aktueller Erkenntnisse zur Pharmakogenetik der Schmerzmittel.

3 Methodische Erläuterung

Die Grundlage für Literaturübersicht bildete eine PubMed Literaturrecherche der letzten 10 Jahre – Suchbegriffe „pharmakogenetics“, „analgesics“, „opioids“, NSAID’s“. Folgende Publikationen wurden berücksichtigt: klinische Studien, Fallberichten, Metaanalysen, Übersichtsarbeiten. Einbezogen wurden Publikationen ausschließlich in englischer Sprache und nur solche, die sowohl Erwachsene als auch Kinder aller Altersklassen betrafen. Nach einer ersten Durchsicht wurden weitere Veröffentlichungen berücksichtigt, die sich inhaltlich mit den pharmakogenetischen Faktoren in der Wirkung von Schmerzmitteln befassten. Die manuelle Suche nach relevanten Publikationen in den Referenzlisten der Veröffentlichungen ergänzte die Literaturrecherche.

4 Ergebnisse

4.1 Pharmakogenetische Aspekte der Opiatanwendung

Opioide sind Hauptbestandteil der Schmerztherapie – sie werden sowohl bei akuten als auch bei chronischen Schmerzen verabreicht. Die großen interindividuellen Unterschiede spiegeln sich zum Beispiel in den Morphindosen, die bei unterschiedlichen Patienten sogar das 40fache betragen können(29). Die Opioide gehören zu den Medikamenten mit einer engen therapeutischen Breite, die trotz vorsichtiger Dosistitration schnell zu unerwünschten Nebenwirkungen führen und so eine zuverlässige Schmerzkontrolle unmöglich machen. Aus diesen Gründen beschäftigen sich viele Wissenschaftler damit, in wieweit aufgrund des genetischen Profils eine Voraussage zur Therapiesteuerung möglich ist.

4.1.1 μ - Opioid Rezeptor(OPRM1)

Sowohl endogene als auch exogene Opioide erzeugen ihre Wirkung durch Interaktion mit Opioidrezeptoren – μ (μ), κ (κ) und δ (δ). Die Opioidrezeptoren sind Proteine mit 7 transmembranen Fragmenten, gekoppelt mit dem G-Protein. Dessen Aktivierung führt zur Hyperpolarisation der sensorischen Neuronen. Der μ Rezeptor spielt die Hauptrolle bei der Vermittlung der analgetischen Effekte. Gen

OPRM1, das den Rezeptor kodiert, liegt auf Chromosom 6 und weist über 800 Polymorphismen auf(30) Der am Besten untersuchte Polymorphismus in diesem Gen ist A118G. Die Häufigkeit dieses Allels wird bei Kaukasiern auf 8-17% geschätzt, bei Asiaten noch höher. Mehrere Studien haben den Polymorphismus im Zusammenhang mit Opioidanwendung sowohl bei akuten postoperativen Schmerzen, als auch bei chronischen Schmerzpatienten. untersucht.

In der Studie von Klepsted et al(32) wurden Patienten mit Tumorerkrankungen untersucht, die mit Morphin oral behandelt worden sind. Alle Patienten waren Kaukasier. In die Studie wurden 99 Patienten mit gut kontrollierten Schmerzen inkludiert. Es wurden mehrere Polymorphismen im Gen OPRM1 untersucht. 78 Patienten waren AA homozygot, 17 waren AG heterozygot und 4 GG homozygot. Alle Patienten mit GG Genotyp waren Männer. Die kognitiven Funktionen und Symptome wie: Übelkeit, Müdigkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Schlafprobleme, Dyspnoe waren in allen Gruppen ähnlich. Patienten mit zwei GG Allelen hatten deutlich höhere Tagesdosen von Morphin erhalten (durchschnittlich 225 mg/24h), als Patienten mit anderen Genotypen(AA 97mg/24h, AG 66mg/24h).

Einige Studien haben auch den Einfluß von OPRM1 Polymorphismen auf die postoperative Schmerztherapie untersucht. Chou et al.(33) untersuchten 80 taiwanesischen Patientinnen nach einer abdominalen Hysterektomie, die zur postoperativen Schmerztherapie eine Morphin-PCA-Pumpe bekommen hatten. Laut Genotypisierung waren 43 Patientinnen AA homozygot, 19 AG heterozygot und 18 GG homozygot. Die Allelfrequenz befand sich nicht im Hardy-Weinberg Equilibrium. Die Studie ergab in den ersten 24h statistisch signifikante Unterschiede in der applizierten Morphindosis – die GG Patientinnen verlangten öfter Morphinboli und brauchten insgesamt mehr Morphin. Die Unterschiede waren allerdings nach 48h nicht mehr signifikant. Es bestanden auch keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Nebenwirkungen (PONV und Sedierung). Eine weitere Studie wurde von Hayashida et al(34) veröffentlicht. Die Studie umfasste 138 Japaner nach großen

abdominalen Operationen wie Gastrektomie, Kolektomie, Leberteilresektion und Pankreasresektion aufgrund von Krebs. Die Patienten erhielten Epiduralkatheter mit einer kontinuierlichen Infusion 2ml/h von 0,25% Bupivacain mit entweder Fentanyl(n 78) oder Morphin(n 60). Bei Bedarf wurden zusätzlich andere Schmerzmittel wie Buprenorphin, Pentazocin, Pethidin und NSAR verabreicht. Die Dosen von allen Opioiden wurden in Fentanylequivalenten umgerechnet und addiert für die ersten postoperativen 24h. Die Allelverteilung in der untersuchten Population befand sich in Hardy-Weinberg Equilibrium. Die Studie ergab relevant höheren Verbrauch an Analgetika in GG Gruppe. Von den gleichen Wissenschaftlern stammt eine weitere Studie(35). Hier wurde die Empfindlichkeit gegenüber Fentanyl bei Patienten, die sich einer kosmetischen Operation – sagittalen mandibulären Osteotomie – unterzogen in Abhängigkeit mit 2 Polymorphismen(A118G und IVS3+A8449G) untersucht. Präoperativ wurde ein „cold-pressor-induced-pain-test“ durchgeführt und die Gesamtdosen von perioperativ verabreichtem Fentanyl untersucht. Diese Studie ergab eine erniedrigte analgetische Wirkung von Fentanyl in Bezug auf präoperativen kälteinduzierten Schmerz bei Patienten mit GG Polymorphismus A118G. Zusätzlich wurde festgestellt, dass GG Patienten mit SNP IVS3+A884G signifikant weniger Fentanyl in den ersten 24 h(durchschnitt 1,5mcg/kg) brauchten als Patienten ohne diesen Polymorphismus(durchschnitt 2,5mcg/kg; p=0.010)

Studien zur OPRM1 Bedeutung für die Schmerztherapie

Der Schmerz	Autor	Patientenzahl	Untersuchter Medikament	Untersuchte Werte	Genetischen Zusammenhänge	Hardy-Weinberg
Chronisch/Krebs	Klepsted(2004)	99	MF	MF Tagesdosis	GG>A	Ja
Chronisch/Krebs	Campa(2008)	138	MF	MF Wirkung	AA>G	Ja
Chronisch/Unterschiedlich	Lötsch(2009)	352	mehrere	24-h-Schmerz	Trend G↑	Ja
Akut/Knie-TEP	Chou(2006)	120	MF	48-h-MF	GG>AA	Nein
Akut/Abdominelle Hysterektomie	Chou(2006)	80	MF	24-h-MF	GG>AA	Nein
				48-h-MF	Kein	
Akut/Bauch-OP	Hayashida(2008)	138	mehrere	24-h-Opiatbedarf	GG>AA	Ja
					GG>AG	
Akut/MKG-OP	Hayashida(2009)	280	Fentanyl	intra- und postop. Fentanyl Bedarf	Kein	?
Akut/Geburt	Landau(2008)	223	Fentanyl	Intrathekal Fentanyl ED50	AA>G	ja
Akut/Kaiser-schnitt	Tan(2009)	994	MF	24-h-MF	GG>A	?

MF: Morphin, GG: OPRM1 118G Homozygot, AA: OPRM1 118A Homozygot
 Tabelle 2: Studien zur OPRM1 Bedeutung für die Schmerztherapie

4.1.2 Transportproteine

Die in den Organismus aufgenommenen Substanzen können ihre Wirkung nur am Wirkungsort erzielen. Dazu müssen sie mehrere Zellmembranen überwinden. Oft dringen sie in die Zelle auf dem Weg der Diffusion ein, aber um die Zelle zu verlassen werden spezielle Transportproteine benötigt. Opiode sind lipophil und aus diesem Grund nicht in der Lage den Diffusionsmechanismus zu benutzen.

P-glycoprotein gehört zu den Effluxtransportern. Deren Funktion ist die Senkung der intrazellulären Konzentration von verschiedenen Medikamenten und Xenobiotika. Dadurch wird auch die Konzentration am Wirkungsort gesenkt. Die P-glycoprotein gehört zu der ABC Superfamilie(ATP Binding Casette), wird durch das ABCB1 Gen kodiert und vor allem in den Nieren, dem Magen-Darm-Trakt und der Blut-Hirnschranke produziert. Für den ABCB1 Locus sind mehrere Polymorphismen beschrieben – die am meisten untersuchten davon sind: C3435T, G2677T und C1236T(36, 37, 38). Zu den Medikamenten, die durch das P-glycoprotein transportiert werden, gehören u.a. Morphin, Methadon, Loperamid, und Fentanyl. Zu den Transporterhibitoren gehören Quinidin, Verapamil and Ciclosporin. In einer koreanischen Studie bei Patienten mit SPA und Fentanyl intravenös, wurde eine erhöhte Atemdepression während der ersten 2-3 min. festgestellt bei Anwesenheit von 1236TT- 2677TT- 3435TT im Vergleich zu Patienten mit anderen Diplotypen(39). Levran et al.(40) untersuchten 98 heroinabhängige Patienten unter Methadontherapie. Ein Zusammenhang zwischen Patientengenotyp und Erhaltungsdosis von Methadon wurde festgestellt. Zusätzlich war für Patienten mit dem oben erwähnten TT-TT-TT Diplotyp die Wahrscheinlichkeit, höhere Dosen an Methadon zu benötigen, um das fünffache erhöht. Im Gegensatz dazu hatte eine Studie von Crettol et al. keinen Zusammenhang zwischen Methadondosen und ABCB1 Haplotyp gefunden. Zwisler et al(41). untersuchten die Oxycodonwirkung in 33 Probanden, die einem elektrischem Schmerzreiz und dem Cold Pressor Test ausgesetzt worden sind. Diejenigen, die den 2677TT Genotyp

aufwiesen, hatten weniger Nebenwirkungen und eine bessere analgetische Wirkung im Cold Pressor Test. Dafür war bei den Individuen mit Haplotyp 3435CC-2677GG die analgetische Oxycodonwirkung schlechter und die Patienten erlitten mehr Nebenwirkungen. Loperamid ist ein peripher wirkender MOR Agonist und wird durch P-glycoprotein transportiert. In einer Studie von Skarke et al wurde festgestellt, dass der Haplotyp G2677/T3435 mit der höchsten Loperamid Konzentration verbunden war, ungefähr um das 1,5 fach höher als in Probanden ohne diesen Haplotyp. Der Genotyp TT3435 war in Verbindung mit verabreichtem Quinidin mit der größten Pupillenverengung vergesellschaftet(42). Theoretisch könnte es zu schwerwiegenden Medikamenteninteraktionen zwischen P-glycoproteininhibitoren und Opioiden kommen. Nach der klinischen Relevanz von Loperamid und Glycoproteininhibitoren haben die Autoren eines Reviews gesucht(43). Aber nur eine von den gefundenen Studien war mit klinisch relevanten Symptomen seitens des ZNS verbunden. Eine italienische Studie(18) hat den Einfluss von Polymorphismen C3435T in ABCB1 und A118G in OPRM1 untersucht. Die Variabilität in der Analgesie war signifikant mit beiden Polymorphismen verbunden, am größten bei Patienten mit den Genotypen ABCB1 TT oder OPRM1 AA. Im Fall einer Kombination beider Polymorphismen, war die analgetische Wirkung besser als für den einzelnen Polymorphismus.

4.1.3 COMT (Catechol-O-Methyltransferase)

Katecholamine sind in die Modulation des Schmerzes involviert. Catechol-O-Methyltransferase ist ein Enzym, das Dopamin, Adrenalin und Noradrenalin metabolisiert und somit Signalüberleitung in ZNS moduliert. Die meisten Berichte beziehen sich auf ein SNP im Comt Gen, das den Aminosäurenwechsel von Met auf Val verursacht. Es führt zur Reduktion der COMT Aktivität. Zubieta et al. haben den COMT Val158Met Polymorphismus und dessen Einfluss auf Schmerzempfindung untersucht. Als Ergebniss stellte sich heraus, dass die Met-Met homozygoten Patienten sowohl sensorisch als auch affektiv stärkeren Schmerz empfunden haben, was mit der erniedrigten

Aktivierung von mu-Opioid Systems/erhöhten regionalen Konzentration von mu-Opioidrezeptoren im Gehirn gekoppelt war(44). Eine fMRI Studie(45) untersuchte BOLD Antwort(Blood Oxygen Level-Dependent) auf schmerzhaft Laserreize im Bezug auf den COMT Polymorphismus. Es ergab höhere BOLD Werte im ACC Bereich(Anterior Cingular Cortex) bei Probanden mit Met-Met Genotyp. Rakvag et al(46) untersuchten 197 Krebspatienten die Morphin als Schmerztherapie bekommen hatten. Es wurden 11 SNP in COMT Gen bestimmt und zu Haplotypen verbunden. Der am häufigsten auftretende Haplotyp(34,5% der Patienten) war mit niedrigeren Morphintagesdosen gekoppelt als die anderen Haplotypen. Da Schmerz ein sehr komplexes Symptom ist, werden immer öfter kombinierte Effekte von 2 Genen beobachtet. Reyes-Gibby et al (47) untersuchten 207 Patienten unter Morphinbehandlung – es wurden dazu COMT und OPRM1 genotypisiert und Morphintagesdosen erfasst. Patienten mit COMT Val/Val und Val/Met brauchten entsprechend 63% und 23% mehr Morphin als diejenigen mit Met/Met Genotyp. Die Patienten mit OPRM1 GG Genotyp brauchten 93% höhere Morphindosen als solche mit dem AA Genotyp. Nach Erfassung der kombinierten Geneffekte, stellte sich heraus, dass Patienten mit dem Genotyp OPRM1 AA + COMT Met/Met die niedrigsten und solche mit dem Genotyp ohne dieses Merkmale die höchsten Morphindosen benötigten. Auch andere SNP's im COMT Gen gewinnen in letzter Zeit an Bedeutung. In einer neulich publizierten Studie(48) wurde der Zusammenhang zwischen COMT Polymorphismus rs4633 und dem Erfolg der operativen Behandlung von lumbalen Bandscheibendegeneration untersucht. Es wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen ODI(Ovestry disability Index) Verbesserung nach 1 Jahr und dem Genotyp rs4633 TT festgestellt. Der Zusammenhang zwischen VAS Verbesserung und dem oben genannten Genotyp war nicht signifikant.

4.2 MCR1(Melanocortin-1-Rezeptor)

Das MCR-1 Gen befindet sich auf dem Chromosom 16 und kodiert einen der Melanocortinrezeptoren, einen G-Protein gekoppelten

Rezeptor, der in Melanozyten exprimiert wird und die Melanogenese reguliert. Die wichtigsten für ein inaktives Genprodukt zuständigen SNP sind: 451C>T, 478C>T, 880G>C. In einer Studie von Mogil et al.(49) wurde festgestellt, dass die rothaarigen Probanden mit nicht funktionierenden MCR1 eine reduzierte Sensibilität gegenüber Schmerzreizen und eine verstärkte Wirkung des Morphinmetabolit M6G hatten. 75 % der rothaarigen Probanden hatten zwei oder mehr inaktiven MCR1 Varianten. Eine weitere Studie(50) untersuchte 30 rothaarige und 30 dunkelhaarige Patientinnen und stellte fest, dass die rothaarigen empfindlicher gegen thermische Schmerzreize waren und resistenter gegen analgetische Effekte von s.c. Lidokain. Binkley et al.(51) stellten die Hypothese auf, dass der rothaarige Phänotyp und/oder MCR1 Inaktivität im Zusammenhang mit der Angst vorm Zahnarzt und der Vermeidung von Zahnarztbehandlung stehen. Die Studie ergab, dass Probanden mit inaktiven MCR1 Varianten über Angst vorm Zahnarzt berichteten und die Wahrscheinlichkeit die Zahnarztbehandlung zu vermeiden bei ihnen zweimal so groß wie bei den Probanden ohne MCR1 Varianten war.

4.3 GCH1(GTP-Cyclohydrolase) und Tetrahydrobiopterin(BH4)

BH4 ist ein Kofaktor für Enzyme, die Stickstoffmonoxid synthetisieren, gleichzeitig auch Kofaktor in der Synthese von Noradrenalin, Dopamin und Serotonin. Im Überschuss von BH4 in peripheren sensorischen Neuronen nach einer Verletzung führt zu neuropathischem Schmerz(52). Das Enzym GCH1 katalysiert die Entstehung von Dihydroneopterintriphosphat und ist limitierend für die BH4 Produktion. In Tierexperimenten führte die Hemmung der Reaktion zur Reduktion des Schmerzverhaltens, dafür verursachte die Injektion von BH4 Schmerzen(53). Lötsch et al(54) untersuchten den Einfluss von GCH1 Polymorphismen auf das Auftreten von Schmerz bei krebserkrankten Patienten. Sie stellten fest, dass die erniedrigte BH4 Expression aufgrund von GCH1 reduzierter Upregulation zur Verzögerung des Schmerzbeginns bei Krebspatienten führt. Das Intervall zwischen Diagnose und Einleitung der Opioidtherapie betrug bei

Varianthomozygoten 78 ± 65.2 Monate, bei den Heterozygoten 37 ± 46.5 Monate und bei Patienten ohne GCH1 Polymorphismus 30.4 ± 43.8 Monate. Die Ergebnisse könnten darauf hinweisen, dass eine GCH1 Blockade, bzw. BH4 Inhibition in Zukunft das Auftreten vom Krebschmerz verzögern könnte. Andere Wissenschaftler(55) konnten nachweisen, dass ein GCH1 Polymorphismus zu einem besseren 1 Jahres Outcome bei Patienten führt, die sich einer operativen Behandlung der degenerativen Bandscheibenveränderung unterziehen.

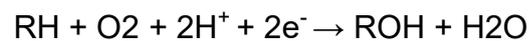
Gene mit Bedeutung für die Schmerztherapie

Gen	Kodiertes Protein	Polymorphismus	Phänotyp	Klinische Konsequenzen
OPRM1	μ-Opioidrezeptor	A118G	Opioideffekt↓	Opioiddosen↑
COMT	Catechol-O-Methyltransferase	Val158Met	μ-Opioidrezeptor-expression↑	Opioidbedarf↓
ABCB1	P-Glycoprotein	C3435T G2677T C1236T	Opioid-Clearance im Gehirn↓	Opioidbedarf↓
MCR1	Melanocortin-1-Rezeptor		Rote Haare	Opioideffekt↑
GCH1	GTP-Cyclohydrolase		Tetrahydrobiopterin-Synthese↓	Schmerz verzögert/schwächer
CYP2D6	ZytochromP450 2D6	2 Null-Allele	PM	Kodein/Tramadoleffekt ↓TCA Toxizität↑ ↑↑ Morphin aus Kodein, TCA- Dosenerhöhung notwendig
CYP2C9	Zytochrom P450 2C9	>2 funktionierende Allele CYP2C9*3	EM PM	Clearance von Celecoxib↓

Tabelle 3: Gene mit Bedeutung für die Schmerztherapie

4.4 Cytochrom P 450

Zytochrom P450 ist eine Gruppe von Proteinen – Enzymen, deren Hauptaufgabe die Durchführung oxydativer Prozesse darstellt. Zu den Substraten, die durch Zytochrom P450 oxydiert werden, gehören Lipide, Steroidhormone und Xenobiotika. Die Enzyme befinden sich vor allem in der Leber, hier mit dem endoplasmatischen Retikulum verbunden, sind aber auch in der Lunge und im Darm zu finden. Zytochrom P450 Proteine bestehen aus durchschnittlich 500 Aminosäuren, besitzen ein aktives Zentrum mit einem Eisen Ion (Häm b), deswegen werden sie auch Hämoproteine genannt. Die Hauptreaktion, die durch Zytochrome durchgeführt wird, ist die Monooxygenation, in der es zur Verbindung eines Sauerstoffatoms mit der zu metabolisierenden organischen Substanz(RH) kommt. Gleichzeitig wird das zweite Sauerstoffatom zu Wasser reduziert.



Die Zytochrom P450 Enzyme sind in allen lebenden Organismen vorhanden: Archaea, Bakterien, Pilzen, Pflanzen und Tieren. Beim Menschen wird die Superfamilie Zytochrom P450(CYP) in Familien unterteilt. Jede Familie wird mit einer arabischen Ziffer gekennzeichnet, die Proteine dann weiter in Subfamilien unterteilt. Jede Subfamilie wird mit einem Großbuchstaben gekennzeichnet und die Proteine innerhalb einer Familie erhalten eine Nummer. Die Nomenklatur ist analog bei den Genen, die einzelne Proteine kodieren. Innerhalb einer Familie weisen die Proteine über 40% Homologie auf, was die Aminosäuresequenz betrifft, die innerhalb einer Subfamilie 55% überschreitet. Die einzelne Enzyme innerhalb einer Subfamilie können über 97% homolog sein.

Folgende Familien von Zytochromen wurden bis jetzt entdeckt und mehr oder weniger untersucht:

CYP1 Familie: CYP1A1; CYP1A2; CYP1B1

CYP2 Familie: CYP2A6; CYP2A13; CYP2B6; CYP2C8; CYP2C9;
CYP2C19; CYP2D6;

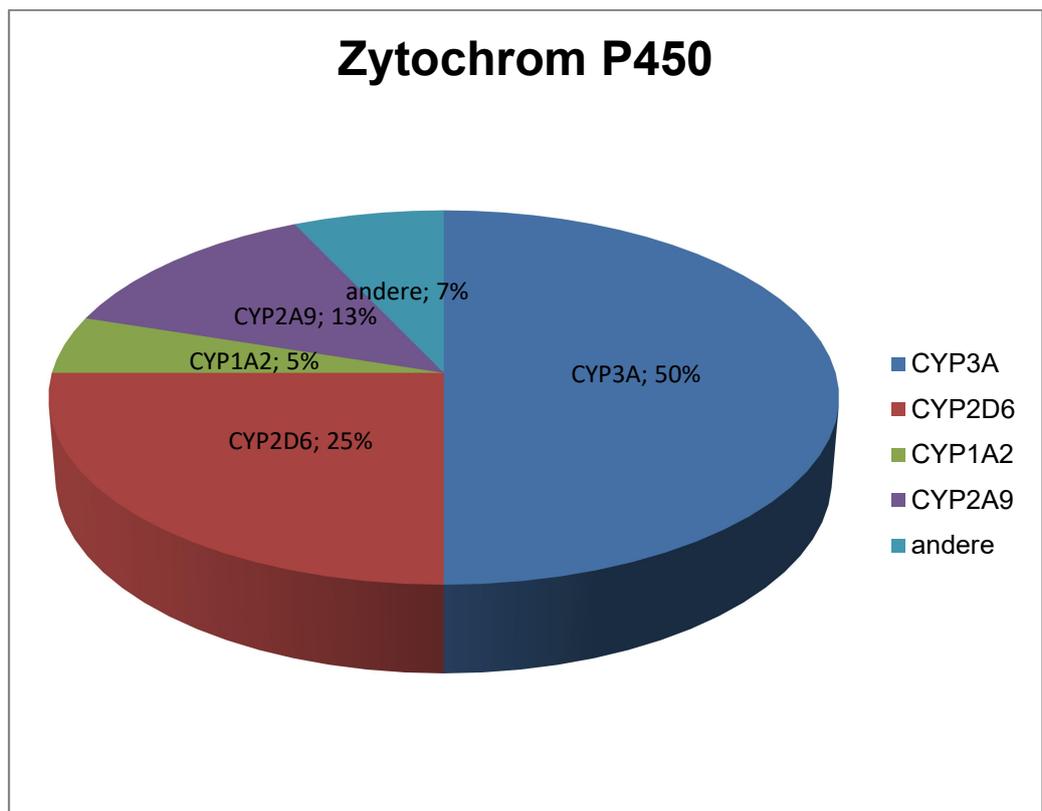
CYP2E1; CYP2F1; CYP2J2; CYP2R1; CYP2S1; CYP2W1

CYP3 Familie: CYP3A4; CYP3A5; CYP3A7; CYP3A43

CYP4 Familie: CYP4A11; CYP4A22; CYP4B1; CYP4F2

CYP>4 Familien: CYP5A1; CYP8A1; CYP19A1; CYP21A2; CYP26A1

Was den Metabolismus von Xenobiotika betrifft, vor allem von Medikamenten, die in der Schmerztherapie angewendet werden, spielen folgende Zytochrome eine besonders große Rolle: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4.



Zytochrom P450 - Aktivität in der Leber

4.4.1 CYP2D6

CYP2D6 ist das am besten untersuchte Enzym des CYP Komplexes(56). CYP2D6 ist vor allem in der Leber vorhanden, wird aber auch in Darm und ZNS gefunden. Obwohl sein prozentualer Anteil in der Leber im Vergleich zu den anderen CYPs niedrig ist(2-4% aller CYPs in der Leber), ist es für den Metabolismus von ca. 25% aller heutzutage verwendeten Medikamente zuständig(56). CYP2D6 ist ein Polypeptid, das aus 497 Aminosäuren besteht und nicht durch Steroide induziert wird (25). Das CYP2D6 Gen befindet sich auf Chromosom 22

und wird durch 2 Pseudogene 2D7P und 2D8P benachbart(56, 25). Die genetischen Polymorphismen sind bei CYP2D6 besonders ausgeprägt – es werden über 80 Allele beschrieben (23). Unter diesen finden sich Allele ohne Funktionseinschränkung, solche mit gestörter Funktion, Allele, die gar keine Funktionalität aufweisen oder Allelmultiplikationen mit erhöhter Aktivität. Unten sind die am häufigsten auftretenden Allele aufgelistet:

1. Allele mit Normalfunktion: *1, *2, *35
2. Nullallele/keine Funktion: *3, *4(**vorhanden in 70-90% PM's**), *5, *6
3. Allele mit erniedrigter Funktion: *9, *10, *17, *41
4. Allele mit erhöhter Funktion: *1xN, *2xN, *35xN

Die Expression der Proteine mit unterschiedlicher Aktivität resultiert in der Entstehung von vier Phänotypen: PM(poor metaboliser), IM(intermediate metaboliser), EM(extensive metaboliser) und UM(ultrarapid metaboliser). Verteilung den Phänotypen bei der kaukasischen Rasse ist entsprechend: 5-10% für PM, 10-17% für IM, 70-80% für EM und 3-5% für UM. In unterschiedlichen ethnischen Populationen sieht die Verteilung anders aus, z.B. bei den Chinesen sind die PMs eine Seltenheit(1%). Es wird geschätzt, dass in Westeuropa ca. 5,45% der Population UMs sind (25). Diese ausgeprägten Unterschiede in der Enzymaktivität können Konsequenzen im Bezug auf zu die zu metabolisierenden Medikamente haben. Bei den Medikamenten, die durch CYP2D6 zu aktiven Substanzen metabolisiert werden, weisen die PMs keine ausreichende Wirkung auf, dafür sind die UMs durch extrem hohe Konzentrationen an Aktivsubstanzen gefährdet. Bei Medikamenten, die keine Prodrugs sind, können bei den PMs unerwünschte Nebenwirkungen selbst bei niedrigen Dosierungen auftreten, hingegen werden bei UMs die Medikamente keine ausreichende Wirkung haben. Ein weiterer Punkt, der unbedingt beachtet werden muss, sind die potentiellen Medikamenteninteraktionen. Durch eine Hemmung des Enzyms bei Gabe eines Medikamentes kann es zur Änderung des Phänotyps

kommen – d.h. ein genetisch definierter EM könnte dadurch die Eigenschaften eines PMs aufweisen.

Zu den Medikamenten, die durch CYP2D6 metabolisiert werden, gehören: β -Blocker, etliche Antidepressiva, Opiate (Codein, Tramadol, Oxycodon,) uvm.(57).

Codein gehört zu den sog. schwachen Opioiden. Es wird in der Therapie der leichten bis mäßigen Schmerzen und als Antitussivum angewendet. Es befindet sich auch in vielen, ohne Rezept verfügbaren Kombinationspräparaten mit Paracetamol. Als Prodrug wird Codein von CYP2D6 durch O-Demethylierung zur Morphin umgewandelt. Auf dem Weg wird die analgetische Wirkung erzeugt. In Patienten die PM Phänotyp aufweisen – ca. 10-17% der Kaukasier – wird Codein keine ausreichende analgetische Wirkung haben. In den UMs, die mehr als erwartet Morphin aus Codein produzieren, könnte es zu ausgeprägten Nebenwirkungen kommen(58). Kirchheiner et al(59) konnten feststellen, dass nach einmaliger Gabe von 30 mg Codein UM Probanden 50% höhere Konzentrationen von Morphin und Morphinglucuronid hatten als EM Probanden. 10 von 11 untersuchten UMs(91%) berichteten über Sedierung, eine Nebenwirkung, die nur 6 von 12(50%) untersuchten EMs aufwiesen. In einem Fallbericht (60) wurde ein Patient mit Opiatintoxikation vorgestellt, der Codein 3x25 mg zur Hustenreizdämpfung bekommen hat. Die Genotypisierung ergab CYP2D6 Gen Duplikation. Zusätzlich wurde die Codeinmetabolisierung durch gleichzeitige Hemmung von CYP3A4 durch die Gabe von Klarithromycin bei partieller Niereninsuffizienz beeinträchtigt. In den letzten Jahren wurden auch Fälle von tödlichen Codeinintoxikationen bei Kindern beschrieben(61-63), die den Einsatz von Codein in der postoperativen Schmerztherapie in Frage stellen. Auch der Einsatz von Codein oder codeinhaltigen Präparaten bei stillenden Müttern wird kontrovers diskutiert, da eine fatale Opioidintoxikation bei einem Neugeborenen einer UM Mutter als Fallbericht beschrieben wurde (64).

Tramadol gehört wie Codein zu den schwachen Opioiden und wird auch CYP2D6 abhängig zu dem aktiven Metaboliten – O-

Desmethyltramadol umgewandelt. Diese Substanz hat eine ca. 200-fach höhere Affinität zum μ -Opioidrezeptor im Vergleich zu Tramadol. (+)-Tramadol und (-)-Tramadol hemmen die Serotonin- und Noradrenalinwiederaufnahme in der Synapse. Diese 2 Wirkungsmechanismen führen dazu, dass der analgetische Effekt von Tramadol obwohl viel schwächer, auch bei Patienten ohne CYP2D6 Aktivität tritt. Bei PMs akkumulieren beide Tramadolenantiomere und O-Desmethyltramadol ist in viel niedrigeren Konzentrationen vorhanden – im Endeffekt steigt die monoaminerge Wirkung, bei gleichzeitigen verminderter Opioidwirkung(58). Kirchhainer et al(65) untersuchten Pharmakokinetik und Effekte nach einmaliger Gabe von 100 mg Tramadol p.o.. Die maximale Serumkonzentration von O-Desmethyltramadol was signifikant höher in der UM Gruppe im Vergleich zu EMs. Die UM Probanden wiesen auch eine höhere Schmerzschwelle und stärkere Pupillenkonstriktion als die EMs auf. Was das Nebenwirkungsprofil angeht, hatten 50% der UMs Übelkeit. In der EM Gruppe betraf die Übelkeit nur 9% der Probanden. Stamer et al.(66) untersuchten den Einfluss vom Genotyp auf die postoperative PCA Analgesie mit Tramadol nach abdominalen Eingriffen. Die Patienten mit PM Genotyp wiesen sowohl höhere Aufsättigungsdosen als auch anschließend einen höheren Tramadol-Verbrauch auf, gekoppelt mit einem um das 2-fache erhöhten Bedarf an Rescue-Analgetikagabe. Die Non-Respondersrate betrug unter PMs 46,7% und bei den EMs 21,6%. In einer chinesischen Studie(67) wurde der Einfluss von CYP2D6*10 Allel auf die postoperative Tramadolanalgesie untersucht. CYP2D6*10 ist in der chinesischen Population weit verbreitet und resultiert in einem instabilen Enzym mit reduzierter Enzymaktivität. Die für dieses Allel homozygoten Patienten brauchten mehr Tramadol in den ersten 48 Stunden als die Heterozygoten bzw. die Patienten ohne dieses Merkmal. Neben insuffizienter Wirkung von Tramadol bei Patienten ohne CYP2D6 Aktivität, sind auch Patienten mit übermäßiger Enzymaktivität einem höheren Risiko an Nebenwirkungen ausgesetzt, vor allem diejenigen mit koexistierender Nierenfunktionsbeeinträchtigung. Beschrieben wurde ein Fall von

respiratorischer Insuffizienz während Tramadol-PCA (68). Der Patient war niereninsuffizient und hatte CYP2D6 Genduplikation, somit wurde eine verstärkte O-Desmethyltramadolbildung mit eingeschränkter Elimination gekoppelt.

Oxycodon ist ein halbsynthetisches Opioid, das sowohl in der postoperativen Schmerztherapie als auch in der Therapie chronischer Schmerzen angewendet wird. Der Metabolismus erfolgt über CYP2D6(0-Demethylierung zur Oxymorphon) und CYP3A4(N-Demethylierung), nur ca. 10% der Substanz wird unverändert ausgeschieden(69). Die N-Demethylierung über CYP3A4 scheint quantitativ eine größere Rolle zu spielen. In einer Studie von Samer et al(70) mit 10 gesunden Probanden wiesen die UMs erhöhte pharmakodynamische Effekte nach Oxycodongabe auf. Eine CYP2D6 Blockade hatte die subjektive Schmerzschwelle mit Oxycodon gesenkt, ein Effekt, der ähnlich wie Placebo war. Die Blockade von CYP3A4 hatte die Schmerzschwelle um 15 % erhöht. Eine neulich publizierte Studie (71) untersuchte den Einfluss von CYP2D6 und CYP3A4 Blockade, entsprechend mit Paroxetine und Itrakonazol. Laut den Wissenschaftlern hat die alleinige CYP2D6 Blockade keine klinisch relevanten Interaktionen mit Oxycodon i.v. zur Folge. Eine Blockade der beiden metabolisierenden Enzyme resultiert in einer signifikant erhöhten Medikamentenwirkung. Potentiell existiert demnach das Risiko einer unerwarteten, verstärkten Oxycodonwirkung bei CYP2D6 PMs, die begleitend mit CYP3A4 Inhibitoren wie Ketokonazol therapiert werden. Zwisler et al(72) untersuchten den Einfluss vom CYP2D6 Genotyp auf die postoperative, analgetische Oxycodonwirkung in 270 Patienten. Obwohl das durchschnittliche Oxymorphone/Oxycodone Verhältnis zwischen PMs und EMs statistisch relevant waren – entsprechend 0,00081 und 0,0031 – gab es keine Unterschiede in der analgetischen Wirkung.

Tricyklische Antidepressiva(TCA) als sog. Koanalgetika sind ein wichtiger Bestandteil in der Therapie chronischer Schmerzen. TCAs werden in der Therapie von neuropatischen Schmerzen und

Kopfschmerzen angewendet. Die Dosen, die in der Schmerztherapie zum Einsatz kommen, sind viel niedriger als in der Therapie von Depression. PMs haben eine deutlich erniedrigte Clearance für Amitriptylin, Clomipramin, Desipramin, Nortriptylin, Doxepin, Imipramin(24). Die höheren Plasmakonzentrationen von TCA bei PMs führen zu häufig auftretenden Nebenwirkungen, während Patienten mit CYP2D6 Duplikation und erhöhter Enzymaktivität durch Therapieversagen bei Standarddosierung gefährdet sind. Eine Dosisanpassung im Bezug auf CYP2D6 Genotyp erscheint deswegen sinnvoll, allerdings beziehen sich die aktuellen Empfehlungen auf die „psychiatrischen“ Dosen(73). Eine Studie(74) konnte nach einjährigen Beobachtungszeit von 100 im Krankenhaus behandelten Patienten eine Tendenz zu verlängerten Krankenhausaufenthalten und höheren Behandlungskosten bei den PMs und Ums zeigen.

4.4.2 CYP2C9

Zu den Isoformen des Zytochroms P450 gehört auch CYP2C9. Es ist für ca. 20 % der Gesamtaktivität vom P450 in der Leber verantwortlich und metabolisiert ungefähr 15% verfügbaren Medikamente. Zur den CYP2C9 Substraten gehören: Phenytoin, Warfarin, Losatran, Sulfonylureaderivate und etliche nichtsteroidale Antiphlogistika wie: Ibuprofen, Diclofenak, Ketoprofen, Naproxen, Indometacin, Meloxicam, Piroxicam, Lornoxicam. Die COX-2 Hemmern wie Celecoxib, Valdecoxib und Etoricoxib werden ebenso über CYP2C9 abgebaut(75). Wie CYP2D6 weist auch CYP2C9 mehrere Polymorphismen auf – es sind über 33 Allele beschrieben. Das Gen CYP2C9 befindet sich auf Chromosom 10. Die am meisten in der Population verbreiteten Allele sind: 2C9*1, 2C9*2 und 2C9*3, wobei *1 das vollfunktionsfähige Allel und *2 und *3 die Allele mit verminderter Funktion sind. Deren Häufigkeit bei Kauasiern wird auf 11% und 7% geschätzt(76). Die Effekte sind bei homozygoten Individuen am stärksten ausgeprägt, wobei auch *3 Heterozygote ca. 50% der Clearencewerte aufweisen im Vergleich zu Patienten mit CYP2C9*1/*1 Genotyp(75). Die Effekte von CYP2C9 *2 und *3 auf den Metabolismus von Warfarin und Acenokumarol sind vergleichbar. Im Fall von Celecoxib und Tolbutamid

ist der Clearance niedriger bei Trägern von *3 im Vergleich zu Patienten mit *2.(75). Kirchheiner et al.(77) untersuchten die Pharmakokinetik von Celecoxib bei 21 gesunden Probanden. Bei Homozygoten CYP2C9*3 Trägern war der Clearance mehr als das zweifache vermindert gegenüber den homozygoten Trägern vom Variante CYP2C9*1. Die Werte bei Heterozygoten *3 lagen dazwischen. Der Polymorphismus *2 schien keinen Einfluss auf Celecoxib Pharmakokinetik zu haben. Dorado et al.(78) untersuchten den Einfluss vom CYP2C9 Genotyp auf eine Einzeldosis von 50 mg Diclofenac bei gesunden Probanden. Das Verhältnis Diclofenac/4'-OH Metabolit war signifikant höher in Probanden CYP2C9*1/*3(0,83+/-0,4) und CYP2C9*2/*3 (1,10+/-0,5) als in Homozygoten *1(0,62+/-0,3). In den *3 Homozygoten war das Verhältnis dreifach so hoch und betrug 1,8. Auch der Ibuprofen-Metabolismus wurde untersucht – bei 130 Probanden wurde eine Einzeldosis von 400 mg Ibuprofen verabreicht und der zeitliche Verlauf der Plasmakonzentrationen gemessen(79). Hier wurde die Clearance im Vergleich von zwei Genotypen, nämlich CYP2C9 und CYP2C8 bestimmt. Unterschiedliche genetische Faktoren waren für Bestandteile der Razematmischung verantwortlich – CYP2C8*3 reduzierte die Clearance von R-(-)-Ibuprofen, S-(+)-Ibuprofen wurde von CYP2C9*3 und CYP2C8*3 in gleichem Umfang beeinflusst. Die für eins oder beide Allele(CYP2C9*3 und CYP2C8 *3) homozygoten Probanden hatten die niedrigsten Ibuprofen Clearance-Werte, die ca. 7-27 % der entsprechenden Werte in Träger der Wild-Typ Allele(CYP2C9*1, CYP2C8*1) betragen.

Die Metabolismusbeeinträchtigung von Medikamenten kann zu schwerwiegenden, unerwünschten Nebenwirkungen z.B. aufgrund von erhöhten Konzentrationen oder erniedrigter Clearance führen. Im Fall von NSARS ist eine akute gastrointestinale Blutung eine der schwerwiegendsten Komplikationen. Einige Wissenschaftler haben sich auf Untersuchungen der Zusammenhänge genetisch definierter Aktivitätsverminderung von CYP2C9 und den unerwünschten Nebenwirkungen von NSARs konzentriert. Martinez et al(80) verglichen 94 Patienten mit akuter gastrointestinaler Blutung nach NSARs und 124

Patienten unter NSAR Therapie ohne diese Komplikation. Patienten mit akuter gastrointestinaler Blutung wiesen häufiger CYP2C9 Polymorphismen auf. Die OR(odds ratio) war 2,5 in Heterozygoten und 3,7 in Homozygoten im Vergleich zur Patienten ohne Blutung. Die Autoren stellten einen Zusammenhang zwischen gastrointestinaler Blutung und CYP2C9*2 Allel fest und postulierten eine zusätzliche Rolle des „linkage disequilibrium“ zwischen CYP2C9*2 und CYP2C8*3. Eine eventuell koexistierende Helicobacter pylori Infektion wurde allerdings nicht berücksichtigt. Pilotto et al(81) verglichen 26 Patienten mit gastroscopisch bewiesener, NSAIR verursachter Blutung mit einer Kontrollgruppe von 52 Patienten mit NSAR Therapie ohne gastroscopisch festgestellten Veränderungen. In die Studie wurden nur Patienten ohne Helicobacter Infektion aufgenommen. In der Blutungs-Gruppe traten die Genotypen CYP2C9*1/*3 und CYP2C9*1/*2 signifikant häufiger auf als in der Kontrollgruppe - CYP2C9*1/*3 (34.6% vs 5.8%; $P < .001$; odds ratio [OR], 12.9; 95% confidence interval [CI], 2.917-57.922) and CYP2C9*1/*2 (26.9% vs 15.4%; $P = .036$; OR, 3.8; 95% CI, 1.090-13.190). Es gab keine Unterschiede in der Häufigkeit von CYP2C9*2/*3 zwischen den beiden Gruppen. Nach Berücksichtigung der Allelträger, war die Anwesenheit von CYP2C9*3 mit dem signifikanten Risiko einer gasrtointestinalen Blutung verbunden (adjusted OR, 7.3; 95% CI, 2.058-26.004). Die Autoren postulierten der Nutzen von CYP2C9 Genotypisierung zur Identifikation blutungsgefährdeten Patienten während der Therapie mit NSAR. Eine weitere Studie(82) hat den Zusammenhang von CYP2C9*3 mit der akuten gastrointestinalen Blutung bestätigt

5 Diskussion

Die Genotypisierung hat sich bereits in einigen Bereichen der Medizin wie der Tumorthherapie und bei der Antikoagulation mit Warfarin bewährt. Obwohl ähnliche Fortschritte auch für die Schmerztherapie erwünscht wären, bleibt sie momentan der Medikamentenentwicklung und kleinen klinischen Studien vorbehalten. Schmerz ist eine Erscheinung, die nicht durch ein Gen, sondern mehrere Gene definiert

wird. Zur Zeit werden 331 Gene, die in einem Zusammenhang mit Schmerz stehen, beschrieben(83). Der Schmerz ist somit eine der komplizierteren Eigenschaften des menschlichen Körpers. Es wäre erwünscht anhand des Genotyps sowohl die Dosierung von Medikamenten mit niedrigem therapeutischen Index anzupassen als auch bei der Einleitung der Therapie sich nur auf die wirksamen Medikamente zu konzentrieren. Im Fall der Opiate verliert die genotypunterstützte Dosisanpassung an Bedeutung, da die Medikamente schrittweise nach dem Prinzip „quantum satis“ titriert werden, unter Berücksichtigung unerwünschter Nebenwirkungen und analgetischer Wirkung. An eine Vernachlässigung respiratorischer Komplikationen wie Apnoe aufgrund von nachgewiesenen genetischen OPRM1 Polymorphismen, die potentiell davor schützen, ist nicht zu denken. Viel mehr könnte der Patient davon profitieren, wenn man ein optimal wirkendes Medikament direkt am Anfang der Therapie einsetzen könnte. So ist es möglich im Fall von CYP2D6 Poor Metabolisiers auf die Prodrugs wie Tramadol oder Codein zu verzichten. Ansonsten ist eine genetisch unterstützte Wahl der Analgetika im Moment nur begrenzt möglich. Beispiele dafür wären die Anwendung von κ -Opiatagonisten bei Frauen mit gewissen Varianten des Melanocortin-1 Rezeptors, oder der Verzicht auf COX-2 Hemmer bei Patienten mit PTGS2 Polymorphismen(84), die unter Schmerzen entzündlicher Herkunft leiden.

Obwohl pharmakogenetische Untersuchungen noch nicht zum Repertoire der Standardanalysen gehören, gibt es bereits Kliniken, die sie routinemäßig anbieten – The Mayo Clinic(MN USA) wendet Zytochrom p450 Tests als Hilfsmittel an um die Reaktion auf gewisse Antidepressiva vorzusehen. Die Aussage, welche Medikamente am besten wirken, ist zwar nicht möglich, es besteht aber ein Hinweis dafür, welches Mittel die stärksten Nebenwirkungen verursachen könnte und welches keine Wirkung hat(85). Jannetto et al(85) untersuchten Zusammenhänge zwischen Genotyp, steady-state Plasmamedikamentenkonzentrationen und unerwünschten Nebenwirkungen bei 61 chronischen Schmerzpatienten. Die Studie hat

ergeben, dass die PMs höhere steady-state Plasmakonzentrationen von Medikamenten im Vergleich zu EMs hatten. 80% Patienten, die unerwünschte Nebenwirkungen meldeten, hatten gleichzeitig einen gestörten CYP2D6 Metabolismus. Es wurde auch ein Zusammenhang zwischen Oxycodon steady-state Plasmakonzentration und analgetischer Wirkung gefunden. Die Wissenschaftler betonten nochmals die Notwendigkeit, Medikamenteninteraktionen zu berücksichtigen, da nur die wenigsten Patienten Analgetika ohne Komedikation bekommen. Vor allem zusätzlich verschriebene Antidepressiva wie Fluoxetine können durch CYP2D6 Hemmung zur Phänotypänderung von EM auf PM führen.

Im Gegensatz zur Cytochrom P450 hat sich die Genotypisierung anderer schmerzgebundener Gene(OPRM1, ABCB1, COMT etc) im klinischen Alltag nicht durchgesetzt. Deren Bedeutung wird auch kontrovers diskutiert. Als Beweis für den limitierten Nutzen genetischer Analysen zur Voraussage der analgetischen Wirkung haben Peiro et al(86). einen Patienten vorgestellt. Der 47-jährige Mann hatte nach einer Magen OP deutlich erhöhten, nicht erklärbaren Morphinbedarf – Gesamtdosis von 4,5 mg/h Morphin über PCA. Aus diesem Grund wurden pharmakogenetische Untersuchungen durchgeführt. Folgende genetischen Merkmale wurden untersucht: OPRM1, ABCB1, COMT, UGT2B7, Neuropeptid FF Rezeptor). Die Genotypisierung ergab unter anderem: OPRM1 – A/A Homozygot, ABCB1 – T/T Homozygot, COMT – Met/Met Homozygot. Laut Genotyp sollten bei diesem Patienten erhöhte Plasmakonzentrationen, aufgrund eines ineffektiven ABCB Transporters die voll funktionsfähigen Morphinrezeptoren erreichen. Analog zur Studie von Campa(18) sollte der Diplotyp OPRM1 A/A + ABCB1 T/T mit einer verbesserten analgetischen Opiatwirkung vergesellschaftet sein. Der Effekt sollte noch durch Upregulation von Opioidrezeptoren durch Reduktion in COMT Aktivität verbessert werden – der Genotyp COMT Met/Met ist mit 3-4 facher Reduktion von COMT gebunden. Die 3 genannten Polymorphismen sollten also gemeinsam zur Morphindosisreduktion führen. Die Autoren betonten die Bedeutung von nichtgenetischen Faktoren und die Notwendigkeit weiterer

pharmakogenetischen Studien, denn es fehlen noch immer Prozeduren, die eine Voraussage zur Morphinwirksamkeit anhand der bekannten Polymorphismen ermöglichen.

Die klinische Relevanz von OPRM1 Varianten für die Schmerztherapie wurde in Rahmen einer Metaanalyse untersucht(87). Es konnte gezeigt werden, dass die pharmakogenetischen Effekte nur in sehr begrenztem Umfang auf das klinische Umfeld übertragen werden können. Die Autoren haben 10 unterschiedliche Studien analysiert und festgestellt, dass die Datenlage zum Zeitpunkt der Publikation nicht ausreichend sei, um die Bedeutung für die Klinik zu bestätigen. Es gäbe viele nicht genetische Faktoren, die größere Bedeutung für die Opioidtherapie haben könnten als die bekannten genetischen Polymorphismen. Hierher gehören unter anderem Geschlecht, Compliance, Alter, koexistierende Krankheiten und gleichzeitig verabreichte Medikamente. Ein laut der Metaanalyse begrenzter Schutz vor Übelkeit und ein geringgradig erhöhter Bedarf an Opiaten könnte in den Varianthomozygoten erwartet werden, allerdings gibt es für den zweiten Punkt nur eine ganz schwache Evidenz.

Da die pharmakogenetischen Polymorphismen mit großer Häufigkeit in einer Population auftreten(OPRM1 ca. 8-17%, COMT 51,8%, GCH1 13,6%, CYP2D6 PM 5-10% und UM 3-5%) ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient keine der Polymorphismen in seinem Genom besitzt, niedrig, genauso wie die Wahrscheinlichkeit, dass alle Polymorphismen gleichzeitig auftreten. Dabei muss berücksichtigt werden, dass es mehrere Schmerzgene gibt, die nicht alle zur Zeit bekannt sind. Die menschlichen Haplotypen sind also ein Resultat aus teilweise gegenseitig wirkenden Genotypen.

Zur Zeit am besten untersucht sind die pharmakogenetischen Einflüsse von Cytochrom P450. Hier existieren bereits Empfehlungen bzw. Leitlinien zur Dosierung von Medikamenten wie im Fall von Warfarin und in der Onkologie, wo vor der Einleitung der Therapie eine Genotypisierung indiziert ist. Eine CYP2D6 Genotypisierung könnte als Entscheidungshilfe bei der Verschreibung von Codein und Tramadol

dienen, denn ca. 10% der Population besitzt keine Enzymaktivität und wird von den oben genannten Medikamenten nicht profitieren. Die UMs hingegen könnten vor schwerwiegenden Komplikationen geschützt werden. Eine Reihe von Fallberichten über letale Konsequenzen in der Perinatalmedizin und in der Kinderheilkunde(63, 64) führte zur Veröffentlichung einer offiziellen Warnung vor der Anwendung von Codein und codeinhaltigen Präparaten bei stillenden Mütter in den USA durch die FDA(Food and Drug Administration),. Codein sollte in der kleinst möglichen Dosierung und für nur für kurze Zeit angewendet werden und die Frauen sollten über Symptomen einer Morphinüberdosierung beim Kind aufgeklärt werden(88).

Alle Wissenschaftler die sich mit Pharmakogenetik in der Schmerztherapie beschäftigen sind sich einig, dass weitere Studien mit größeren und einheitlicheren Patientenkollektiven notwendig sind(89, 29,30,31).

Abgesehen von der Genotypisierung von Schmerzpatienten, wobei als Ziel Dosisanpassung bzw. Medikamentenauswahl gesetzt werden, spielen die genetischen Untersuchungen eine Rolle in der Entwicklung neuer Schmerzmittel. Hier werden vor allem die ganz seltenen Syndrome, bei denen Patienten entweder gar keinen Schmerz empfinden oder die Schmerzempfindlichkeit deutlich reduziert ist berücksichtigt. Die sechs erblichen Syndrome mit totaler Schmerzunempfindlichkeit werden gemeinsam HSAN I – VI genannt(Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathy). Die Mutationen betreffen dort entsprechend die Gene: SPTLC1, WNK1, IKBKAP, NTRK1, NGFB und SCN9A(84, 90). Nach der Entdeckung von NGF(Nerve Growth Factor) Beteiligung in Schmerzentstehung und HSAN V Patienten, wurde ein monoklonaler Antikörper gegen NGF entwickelt mit guten Ergebnissen(91) bei unterschiedlichen Schmerzsyndromen (Osteoarthritis, schmerzhafte, diabetische Polyneuropathie und Rückenschmerzen). Die Phase-III Untersuchungen wurden durch die FDA gestoppt, nachdem einige der mit Tanezumab behandelten Patienten eine Verschlechterung erlitten

mit der Notwendigkeit eines Gelenkprotheseneinbaus(92). SCN9A ist ein Gen, das die α -Einheit des Nav1,7 Kanals kodiert. Der Natriumkanal wird vor allem in den nociceptiven Neuronen der dorsalen Ganglien gefunden. Mutationen, die die Funktion des Kanals verstärken und eine Hyperpolarisation der Spannungsabhängigkeit hervorrufen, führen zur erblichen Erythromelalgia (wird durch starke, brennende Schmerzen in den Extremitäten nach Wärmeapplikation oder Anstrengung charakterisiert). Der mutationsbedingte Funktionsverlust des Kanals führt zum Verlust der Schmerzempfindlichkeit(93). Der Autor suggeriert, es könne Polymorphismen in den Genen, die Ionenkanäle kodieren, geben, die die Reaktionsfähigkeit der Kanäle auf bestimmte Medikamente verändern(93). Ein weiteres potentiell Ziel der neu zu entwickelnden Medikamente könnte auch die Achse GTP-Cyclohydrolase – Tetrahydrobiopterin(BH4) werden, denn in den Tierexperimenten hatte eine Hemmung der BH4 Synthese den Schmerz abgeschwächt (52). Bei Menschen konnte gezeigt werden, dass ein gewisser GCH1 Haplotyp mit einer reduzierten Empfindlichkeit gegenüber experimentellen Schmerzreizen verbunden ist (94) und die Notwendigkeit einer Opioidgabe bei Tumorpatienten verzögert (54). Entweder eine Hemmung des limitierenden Enzyms(GCH1) oder BH4 Antagonisierung könnten demnach als therapeutische Optionen angewendet werden.

Angeborene Syndrome mit genetisch bedingter Schmerzabwesenheit

Syndrom	Gen	Chromosom	Vererbung	Betroffenes Protein
HSAN-I (98,99)	SPTLC1	9	AD	Serin-Palmitoyltransferase
HSAN-II (99, 100)	WNK1	12	AR	WNK Lyzine-Deficient Proteinkinase-1
HSAN-III / Riley-Day Syndrom (99, 100)	IKBKAP	9	AR	Inhibitor κ -light polypeptide gene enhancer in B-cells, kinase complex-associated protein
HSAN-IV (99, 100)	NTRK1	1	AR	Neurotrophic tyrosine kinase receptor type 1
HSAN-V (97, 99)	NGFB	1	?	Nerve growth factor β -polypeptide
Channelopathy associated insensitivity to pain (99, 101)	SCN9A	2	?	Nav1.7(α -subunit)

Tabelle 4: Angeborene Syndrome mit genetisch bedingter Schmerzabwesenheit

6 Fazit für die Praxis

Die Polymorphismen von Zytochrom P450 sind bereits gut untersucht. Viele Pharmafirmen erwähnen in den Beipackzetteln über welches Enzym des P450 Komplexes besagtes Medikament metabolisiert wird und welchen Interaktionen besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden sollte. In der Fachliteratur und im Internet sind umfangreiche Tabellen vorhanden, die die Substrate und Inhibitoren der CYP

Enzymen auflisten(57). Es gibt auch Programme frei zugänglich im Internet (95) oder als Apps kostenpflichtig für PDA - (96), auf die jeder Arzt zugreifen kann, bevor er dem Patienten ein neues Medikament verschreibt. Vor allem ältere Menschen, die mehrere Medikamente einnehmen, sind durch unerwünschte Nebenwirkungen und Medikamenteninteraktionen gefährdet. Hier sollte erwogen werden, ob man nicht lieber auf ein Opiat, das unabhängig von Zytochrom P450 abgebaut wird, wie z.B. Morphin oder Hydromorphon übergeht. Begleiterkrankungen wie Nieren- und Leberinsuffizienz sollten auf jeden Fall berücksichtigt werden. Eine genaue Anamnese, was unerwünschte Nebenwirkungen angeht, ist notwendig. Im Fall von unerwartet auftretenden und extrem starken Nebenwirkungen bei mehreren Medikamenten sollte an CYP2D6 Polymorphismus gedacht werden und ggf. eine pharmakogenetische Analyse durchgeführt werden.

CYP2D6 Polymorphismus spielt in der moderner Schmerztherapie eine große Rolle. Einer der Gründe dafür ist breite Anwendung von Psychopharmaka, vor allem Mittel wie tricyklische Antidepressiva und Serotoninaufnahmehemmer. Die erste Gruppe wird oft als Koanalgetika bei Schmerzen mit neuropathischer Komponente oder bei Schlafstörungen angewendet, die SSRI Gruppe wird unter anderem in der Therapie der Depression, die in unterschiedlichem Ausmaß die Schmerzpatienten begleitet, verwendet. Ein tragisches Beispiel für SSRI Toxizität in einem PM Patienten stammt aus der Jugendpsychiatrie(97). Ein 9-jähriges Kind wurde seit dem 5 Lebensjahr wegen ADHD mit Clonidin und Fluoxetin in steigender Dosierung behandelt. Das Kind starb im Status Epilepticus mit nachfolgendem Herzstillstand. Die post mortem Fluoxetinkonzentrationen betragen 21 mcg/ml, was deutlich höher war als die Werte von 5-6 mcg/ml, die in tödlichen Fällen bei Erwachsenen festgestellt worden sind. Die Adoptiveltern des Kindes wurden wegen absichtlicher Überdosierung als Todesursache verklagt. Dank der genetischen Untersuchungen konnten sie letztendlich freigesprochen werden – das Kind war ein homozygoter PM. Man darf aber die Rolle des behandelnden Arztes nicht vernachlässigen, der das Kind mit

Fluoxetindosen behandelt hatte, die weit die höchstempfohlene Dosis für Erwachsene überschritten hatten 4mg/kg/Tag entsprechend 280 mg/Tag für 70 kg Erwachsenen). Ferner ist die Dosierung weiter gesteigert worden trotz offensichtlicher Anzeichen von Toxizität wie Übelkeit, Erbrechen, Schwindel und epileptischer Anfälle.

7 Literaturverzeichnis

1. Nebert, D., Zhang, G. From Human Genetics and Genomics to Pharmacogenetics and Pharmacogenomics: Past Lessons, Future Directions. *Drug Metab Rev*, 2008, 40, 187-224
2. Garrod, A. , *Lancet* ii, 1902, 1616-1620
3. Marx-Stölting, L. *Pharmakogenetik und Pharmakogentests*, LIT Verlag, 2007
4. HUGHES HB, BIEHL JP, JONES AP, SCHMIDT LH, Metabolism of isoniazid in man as related to the occurrence of peripheral neuritis, *Am Rev Tuberc*. 1954 Aug;70(2):266-73
5. Kalow, W. On distribution and inheritance of atypical forms of human serum cholinesterase, as indicated by dibucaine numbers, *Can J Biochem Physiol*. 1957 Dec;35(12):1305-20
6. Vogel, F. *Moderne Probleme der Humangenetik*, *Ergebn Inn Med Kinderheilk*(12) 52-125
7. Mahgoub A, Idle JR, Dring LG, Lancaster R, Smith RL, Polymorphic hydroxylation of Debrisoquine in man, *Lancet*. 1977 Sep 17;2(8038):584-6
8. Eichelbaum M, Spannbrucker N, Steincke B, Dengler HJ., Defective N-oxidation of sparteine in man: a new pharmacogenetic defect, *Eur J Clin Pharmacol*. 1979 Sep;16(3):183-7
9. Eichelbaum M, Bertilsson L, Säwe J, Zekorn C, Polymorphic oxidation of sparteine and debrisoquine: related pharmacogenetic entities, *Clin Pharmacol Ther*. 1982 Feb;31(2):184-6
10. Gonzalez FJ, Skoda RC, Kimura S, Umeno M, Zanger UM, Nebert DW, Gelboin HV, Hardwick JP, Meyer UA, Characterization of the common genetic defect in humans deficient in debrisoquine metabolism, *Nature*. 1988 Feb 4;331(6155):442-6
11. Mullis, KB, The unusual origin of the polymerase chain reaction, *Sci Am*. 1990 Apr;262(4):56-61, 64-5

12. European Medicines Agency, Definitions for genomic biomarkers, pharmacogenomics, pharmacogenetics, genomic data and sample coding categories, 2007, EMEA/CHMP/ICH/437986/2006#
13. Katz DA, Murray B, Bhathena A, Sahelijo L, Defining drug disposition determinants: a pharmacogenetic-pharmacokinetic strategy, *Nat Rev Drug Discov.* 2008 Apr;7(4):293-305
14. Katz DA, Bhathena A, Overview of Pharmacogenetics, *Curr Protoc Hum Genet.* 2009 Jan;Chapter 9:Unit 9.19. Review
15. Consoli G, Lastella M, Ciapparelli A, Catena Dell'Osso M, Ciofi L, Guidotti E, Danesi R, Dell'Osso L, Del Tacca M, Di Paolo A, ABCB1 polymorphisms are associated with clozapine plasma levels in psychotic patients, *Pharmacogenomics.* 2009 Aug;10(8):1267-76
16. Capala J, Bouchelouche K, Molecular imaging of HER2-positive breast cancer: a step toward an individualized 'image and treat' strategy, *Curr Opin Oncol.* 2010 Nov;22(6):559-66
17. Somogyi AA, Barratt DT, Collier JK., Pharmacogenetics of opioids, *Clin Pharmacol Ther.* 2007 Mar;81(3):429-44
18. Campa D, Gioia A, Tomei A, Poli P, Barale R, Association of ABCB1/MDR1 and OPRM1 gene polymorphisms with morphine pain relief, *Clin Pharmacol Ther.* 2008 Apr;83(4):559-66. Epub 2007 Sep 26
19. Drazen JM, Yandava CN, Dubé L, Szczerback N, Hippensteel R, Pillari A, Israel E, Schork N, Silverman ES, Katz DA, Drajesk J., Pharmacogenetic association between ALOX5 promoter genotype and the response to anti-asthma treatment., *Nat Genet.* 1999 Jun;22(2):168-70
20. Tantisira KG, Drazen JM., Genetics and pharmacogenetics of the leukotriene pathway, *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Sep;124(3):422-7. Epub 2009 Aug 8. Review

21. Meijerman I, Sanderson LM, Smits PH, Beijnen JH, Schellens JH, Pharmacogenetic screening of the gene deletion and duplications of CYP2D6., *Drug Metab Rev.* 2007;39(1):45-60
22. Løvlie R, Daly AK, Molven A, Idle JR, Steen VM., Ultrarapid metabolizers of debrisoquine: characterization and PCR-based detection of alleles with duplication of the CYP2D6 gene, *FEBS Lett.* 1996 Aug 19;392(1):30-4.
23. <http://www.cypalleles.ki.se/cyp2d6.htm>
24. Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, Wong ML, Licinio J, Roots I, Brockmöller J., Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response, *Mol Psychiatry.* 2004 May;9(5):442-73
25. Ingelman-Sundberg M., Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity., *Pharmacogenomics J.* 2005;5(1):6-13.
26. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, Farrar K, Park BK, Breckenridge AM, Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients, *BMJ.* 2004 Jul 3;329(7456):15-9.
27. Joffe HV, Xu R, Johnson FB, Longtine J, Kucher N, Goldhaber SZ, Warfarin dosing and cytochrome P450 2C9 polymorphisms, *Thromb Haemost.* 2004 Jun;91(6):1123-8
28. Palmer SN, Giesecke NM, Body SC, Shernan SK, Fox AA, Collard CD, Pharmacogenetics of anesthetic and analgesic agents, *Anesthesiology.* 2005 Mar;102(3):663-71.
29. Argoff CE, Clinical implications of opioid Pharmacogenetics, *Clin J Pain.* 2010 Jan;26 Suppl 10:S16-20.
30. Kosarac B, Fox AA, Collard CD, Effect of genetic factors on opioid action, *Curr Opin Anaesthesiol.* 2009 Aug;22(4):476-82.

31. Kleine-Brueggeney M, Musshoff F, Stuber F, Stamer UM, Pharmacogenetics in palliative care, *Forensic Sci Int.* 2010 Dec 15;203(1-3):63-70.
32. Klepstad P, Rakvåg TT, Kaasa S, Holthe M, Dale O, Borchgrevink PC, Baar C, Vikan T, Krokan HE, Skorpen F, The 118 A > G polymorphism in the human mu-opioid receptor gene may increase morphine requirements in patients with pain caused by malignant disease., *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004 Nov;48(10):1232-9
33. Chou WY, Wang CH, Liu PH, Liu CC, Tseng CC, Jawan B, Human opioid receptor A118G polymorphism affects intravenous patient-controlled analgesia morphine consumption after total abdominal hysterectomy., *Anesthesiology.* 2006 Aug;105(2):334-7
34. Hayashida M, Nagashima M, Satoh Y, Katoh R, Tagami M, Ide S, Kasai S, Nishizawa D, Ogai Y, Hasegawa J, Komatsu H, Sora I, Fukuda K, Koga H, Hanaoka K, Ikeda K, Analgesic requirements after major abdominal surgery are associated with OPRM1 gene polymorphism genotype and haplotype., *Pharmacogenomics.* 2008 Nov;9(11):1605-16
35. Fukuda K, Hayashida M, Ide S, Saita N, Kokita Y, Kasai S, Nishizawa D, Ogai Y, Hasegawa J, Nagashima M, Tagami M, Komatsu H, Sora I, Koga H, Kaneko Y, Ikeda K, Association between OPRM1 gene polymorphisms and fentanyl sensitivity in patients undergoing painful cosmetic surgery, *Pain.* 2009 Dec 15;147(1-3):194-201
36. Kerb R., Implications of genetic polymorphisms in drug transporters for pharmacotherapy, *Cancer Lett.* 2006 Mar 8;234(1):4-33
37. Zwisler ST, Enggaard TP, Noehr-Jensen L, Mikkelsen S, Verstuyft C, Becquemont L, Sindrup SH, Brosen K, The antinociceptive effect and adverse drug reactions of oxycodone in human experimental pain in relation to genetic variations in the OPRM1 and ABCB1 genes, *Fundam Clin Pharmacol.* 2010 Aug;24(4):517-24

38. Leschziner GD, Andrew T, Pirmohamed M, Johnson MR., ABCB1 genotype and PGP expression, function and therapeutic drug response: a critical review and recommendations for future research., *Pharmacogenomics J.* 2007 Jun;7(3):154-79
39. Park HJ, Shinn HK, Ryu SH, Lee HS, Park CS, Kang JH, Genetic polymorphisms in the ABCB1 gene and the effects of fentanyl in Koreans, *Clin Pharmacol Ther.* 2007 Apr;81(4):539-46
40. Levran O, O'Hara K, Peles E, Li D, Barral S, Ray B, Borg L, Ott J, Adelson M, Kreek MJ, ABCB1 (MDR1) genetic variants are associated with methadone doses required for effective treatment of heroin dependence., *Hum Mol Genet.* 2008 Jul 15;17(14):2219-27
41. Zwisler ST, Enggaard TP, Noehr-Jensen L, Mikkelsen S, Verstuyft C, Becquemont L, Sindrup SH, Broesen K, The antinociceptive effect and adverse drug reactions of oxycodone in human experimental pain in relation to genetic variations in the OPRM1 and ABCB1 genes, *Fundam Clin Pharmacol.* 2010 Aug;24(4):517-24
42. Skarke C, Jarrar M, Schmidt H, Kauert G, Langer M, Geisslinger G, Lötsch J., Effects of ABCB1 (multidrug resistance transporter) gene mutations on disposition and central nervous effects of loperamide in healthy volunteers, *Pharmacogenetics.* 2003 Nov;13(11):651-60
43. Vandenbossche J, Huisman M, Xu Y, Sanderson-Bongiovanni D, Soons P, Loperamide and P-glycoprotein inhibition: assessment of the clinical relevance, *J Pharm Pharmacol.* 2010 Apr;62(4):401-12
44. Zubieta JK, Heitzeg MM, Smith YR, Bueller JA, Xu K, Xu Y, Koeppe RA, Stohler CS, Goldman D., COMT val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor, *Science.* 2003 Feb 21;299(5610):1240-3
45. Mobascher A, Brinkmeyer J, Thiele H, Toliat MR, Steffens M, Warbrick T, Musso F, Wittsack HJ, Saleh A, Schnitzler A, Winterer G, The val158met polymorphism of human catechol-O-

methyltransferase (COMT) affects anterior cingulate cortex activation in response to painful laser stimulation., *Mol Pain*. 2010 May 31;6:32.

46. Rakvåg TT, Ross JR, Sato H, Skorpen F, Kaasa S, Klepstad P, Genetic variation in the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene and morphine requirements in cancer patients with pain, *Mol Pain*. 2008 Dec 18;4:64.
47. Reyes-Gibby CC, Shete S, Rakvåg T, Bhat SV, Skorpen F, Bruera E, Kaasa S, Klepstad P, Exploring joint effects of genes and the clinical efficacy of morphine for cancer pain: OPRM1 and COMT gene, *Pain*. 2007 Jul;130(1-2):25-30
48. Dai F, Belfer I, Schwartz CE, Banco R, Martha JF, Tighioughart H, Tromanhauser SG, Jenis LG, Kim DH, Association of catechol-O-methyltransferase genetic variants with outcome in patients undergoing surgical treatment for lumbar degenerative disc disease, *Spine J*. 2010 Nov;10(11):949-57
49. Mogil JS, Ritchie J, Smith SB, Strasburg K, Kaplan L, Wallace MR, Romberg RR, Bijl H, Sarton EY, Fillingim RB, Dahan A, Melanocortin-1 receptor gene variants affect pain and mu-opioid analgesia in mice and humans, *J Med Genet*. 2005 Jul;42(7):583-7
50. Liem EB, Joiner TV, Tsueda K, Sessler DI, Increased sensitivity to thermal pain and reduced subcutaneous lidocaine efficacy in redheads, *Anesthesiology*. 2005 Mar;102(3):509-14
51. Binkley CJ, Beacham A, Neace W, Gregg RG, Liem EB, Sessler DI, Genetic variations associated with red hair color and fear of dental pain, anxiety regarding dental care and avoidance of dental care, *J Am Dent Assoc*. 2009 Jul;140(7):896-905
52. Tegeder I, Costigan M, Griffin RS, Abele A, Belfer I, Schmidt H, Ehnert C, Nejim J, Marian C, Scholz J, Wu T, Allchorne A, Diatchenko L, Binshtok AM, Goldman D, Adolph J, Sama S, Atlas SJ, Carlezon WA, Parsegian A, Lötsch J, Fillingim RB, Maixner W, Geisslinger G, Max MB, Woolf CJ, GTP cyclohydrolase and

tetrahydrobiopterin regulate pain sensitivity and persistence, *Nat Med.* 2006 Nov;12(11):1269-77

53. Stamer UM, Stüber F, Genetic factors in pain and its treatment, *Curr Opin Anaesthesiol.* 2007 Oct;20(5):478-84
54. Lötsch J, Klepstad P, Doehring A, Dale O, A GTP cyclohydrolase 1 genetic variant delays cancer pain, *Pain.* 2010 Jan;148(1):103-6
55. Kim DH, Dai F, Belfer I, Banco RJ, Martha JF, Tighiouart H, Tromanhauser SG, Jenis LG, Hunter DJ, Schwartz CE, Polymorphic variation of the guanosine triphosphate cyclohydrolase 1 gene predicts outcome in patients undergoing surgical treatment for lumbar degenerative disc disease, *Spine (Phila Pa 1976).* 2010 Oct 1;35(21):1909-14
56. Zhou SF, Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: Part I., *Clin Pharmacokinet.* 2009;48(11):689-723
57. <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/table.asp>
58. Rollason V, Samer C, Piguet V, Dayer P, Desmeules J., Pharmacogenetics of analgesics: toward the individualization of prescription, *Pharmacogenomics.* 2008 Jul;9(7):905-33
59. Kirchheiner J, Schmidt H, Tzvetkov M, Keulen JT, Lötsch J, Roots I, Brockmöller J, Pharmacokinetics of codeine and its metabolite morphine in ultra-rapid metabolizers due to CYP2D6 duplication, *Pharmacogenomics J.* 2007 Aug;7(4):257-65
60. Gasche Y, Daali Y, Fathi M, Chiappe A, Cottini S, Dayer P, Desmeules J, Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 metabolism, *N Engl J Med.* 2004 Dec 30;351(27):2827-31
61. Ciszkowski C, Madadi P, Phillips MS, Lauwers AE, Koren G, Codeine, ultrarapid-metabolism genotype, and postoperative death, *N Engl J Med.* 2009 Aug 20;361(8):827-8

62. Voronov P, Przybylo HJ, Jagannathan N., Apnea in a child after oral codeine: a genetic variant - an ultra-rapid metabolizer, *Paediatr Anaesth.* 2007 Jul;17(7):684-7
63. Ferreirós N, Dresen S, Hermanns-Clausen M, Auwaerter V, Thierauf A, Müller C, Hentschel R, Trittler R, Skopp G, Weinmann W, Fatal and severe codeine intoxication in 3-year-old twins-- interpretation of drug and metabolite concentrations, *Int J Legal Med.* 2009 Sep;123(5):387-94
64. Madadi P, Koren G, Cairns J, Chitayat D, Gaedigk A, Leeder JS, Teitelbaum R, Karaskov T, Aleksa K., Safety of codeine during breastfeeding: fatal morphine poisoning in the breastfed neonate of a mother prescribed codeine, *Can Fam Physician.* 2007 Jan;53(1):33-5
65. Kirchheiner J, Keulen JT, Bauer S, Roots I, Brockmöller J, Effects of the CYP2D6 gene duplication on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of tramadol, *J Clin Psychopharmacol.* 2008 Feb;28(1):78-83
66. Stamer UM, Lehnen K, Höthker F, Bayerer B, Wolf S, Hoeft A, Stuber F., Impact of CYP2D6 genotype on postoperative tramadol analgesia, *Pain.* 2003 Sep;105(1-2):231-8
67. Wang G, Zhang H, He F, Fang X., Effect of the CYP2D6*10 C188T polymorphism on postoperative tramadol analgesia in a Chinese population, *Eur J Clin Pharmacol.* 2006 Nov;62(11):927-31
68. Stamer UM, Stüber F, Muders T, Musshoff F., Respiratory depression with tramadol in a patient with renal impairment and CYP2D6 gene duplication, *Anesth Analg.* 2008 Sep;107(3):926-9
69. Zhou SF., Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: part II., *Clin Pharmacokinet.* 2009;48(12):761-804
70. Samer CF, Daali Y, Wagner M, Hopfgartner G, Eap CB, Rebsamen MC, Rossier MF, Hochstrasser D, Dayer P, Desmeules JA, Genetic polymorphisms and drug interactions modulating CYP2D6

and CYP3A activities have a major effect on oxycodone analgesic efficacy and safety, *Br J Pharmacol.* 2010 Jun;160(4):919-30

71. Grönlund J, Saari TI, Hagelberg NM, Neuvonen PJ, Laine K, Olkkola KT, Effect of Inhibition of Cytochrome P450 Enzymes 2D6 and 3A4 on the Pharmacokinetics of Intravenous Oxycodone: A Randomized, Three-Phase, Crossover, Placebo-Controlled Study, *Clin Drug Investig.* 2011;31(3):143-53
72. Zwisler ST, Enggaard TP, Mikkelsen S, Brosen K, Sindrup SH., Impact of the CYP2D6 genotype on post-operative intravenous oxycodone analgesia, *Acta Anaesthesiol Scand.* 2010 Feb;54(2):232-40
73. Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, Wong ML, Licinio J, Roots I, Brockmüller J., Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response, *Mol Psychiatry.* 2004 May;9(5):442-73
74. Kawanishi C, Lundgren S, Agren H, Bertilsson L., Increased incidence of CYP2D6 gene duplication in patients with persistent mood disorders: ultrarapid metabolism of antidepressants as a cause of nonresponse. A pilot study., *Eur J Clin Pharmacol.* 2004 Jan;59(11):803-7
75. Zhou SF, Zhou ZW, Huang M., Polymorphisms of human cytochrome P450 2C9 and the functional relevance., *Toxicology.* 2010 Dec 5;278(2):165-88
76. Kirchheiner J, Brockmüller J., Clinical consequences of cytochrome P450 2C9 polymorphisms, *Clin Pharmacol Ther.* 2005 Jan;77(1):1-16.
77. Kirchheiner J, Störmer E, Meisel C, Steinbach N, Roots I, Brockmüller J., Influence of CYP2C9 genetic polymorphisms on pharmacokinetics of celecoxib and its metabolites., *Pharmacogenetics.* 2003 Aug;13(8):473-80

78. Dorado P, Berez R, Norberto MJ, Yasar U, Dahl ML, LLerena A., CYP2C9 genotypes and diclofenac metabolism in Spanish healthy volunteers, *Eur J Clin Pharmacol.* 2003 Jul;59(3):221-5
79. García-Martín E, Martínez C, Tabarés B, Frías J, Agúndez JA., Interindividual variability in ibuprofen pharmacokinetics is related to interaction of cytochrome P450 2C8 and 2C9 amino acid polymorphisms, *Clin Pharmacol Ther.* 2004 Aug;76(2):119-27
80. Martínez C, Blanco G, Ladero JM, García-Martín E, Taxonera C, Gamito FG, Diaz-Rubio M, Agúndez JA., Genetic predisposition to acute gastrointestinal bleeding after NSAIDs use., *Br J Pharmacol.* 2004 Jan;141(2):205-8
81. Pilotto A, Seripa D, Franceschi M, Scarcelli C, Colaizzo D, Grandone E, Niro V, Andriulli A, Leandro G, Di Mario F, Dallapiccola B., Genetic susceptibility to nonsteroidal anti-inflammatory drug-related gastroduodenal bleeding: role of cytochrome P450 2C9 polymorphisms, *Gastroenterology.* 2007 Aug;133(2):465-71
82. Carbonell N, Verstuyft C, Massard J, Letierce A, Cellier C, Deforges L, Saliba F, Delchier JC, Becquemont L, CYP2C9*3 Loss-of-Function Allele Is Associated With Acute Upper Gastrointestinal Bleeding Related to the Use of NSAIDs Other Than Aspirin., *Clin Pharmacol Ther.* 2010 Jun;87(6):693-8
83. <http://www.jbldesign.com/jmogil/enter.html>
84. Lötsch J., Genetic variability of pain perception and treatment-clinical pharmacological implications., *Eur J Clin Pharmacol.* 2011 Feb 23
85. Jannetto PJ, Bratanow NC., Utilization of pharmacogenomics and therapeutic drug monitoring for opioid pain management., *Pharmacogenomics.* 2009 Jul;10(7):1157-67
86. Peiró AM, Margarit C, Giménez P, Horga JF., Pharmacogenetic testing is of limited utility for predicting analgesic response to morphine., *J Pain Symptom Manage.* 2010 Jan;39(1):e8-e11

87. Walter C, Lötsch J., Meta-analysis of the relevance of the OPRM1 118A>G genetic variant for pain treatment., Pain. 2009 Dec;146(3):270-5
88. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm118108.htm>
89. Stamer UM, Zhang L, Stüber F, Personalized therapy in pain management: where do we stand?, Pharmacogenomics. 2010 Jun;11(6):843-64
90. Oertel B, Lötsch J., Genetic mutations that prevent pain: implications for future pain medication., Pharmacogenomics. 2008 Feb;9(2):179-94
91. Cattaneo A., Tanezumab, a recombinant humanized mAb against nerve growth factor for the treatment of acute and chronic pain, Curr Opin Mol Ther. 2010 Feb;12(1):94-106
92. <http://www.knol.google.com/k/krishan-maggon/tanezumab-pfizer-review-chronic-pain/3fy5eowy8suq3/121#>
93. Waxman SG., Polymorphisms in ion channel genes: emerging roles in pain., Brain. 2010 Sep;133(9):2515-8
94. Campbell CM, Edwards RR, Carmona C, Uhart M, Wand G, Carteret A, Kim YK, Frost J, Campbell JN., Polymorphisms in the GTP cyclohydrolase gene (GCH1) are associated with ratings of capsaicin pain, Pain. 2009 Jan;141(1-2):114-8
95. http://www.drugs.com/drug_interactions.html
96. <http://www.skyscape.com/estore/ProductDetail.aspx?ProductId=217>
97. http://www.genenames.org/data/hgnc_data.php?hgnc_id=7808
98. Auer-Grumbach M., Hereditary sensory neuropathy type I, Orphanet J Rare Dis. 2008 Mar 18;3:7
99. Lötsch J., Genetic variability of pain perception and treatment-clinical pharmacological implications., Eur J Clin Pharmacol. 2011 Feb 23

100. Axelrod FB, Gold-von Simson G, Hereditary sensory and autonomic neuropathies: types II, III, and IV, Orphanet J Rare Dis. 2007 Oct 3;2:39
101. <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=SCN9A>