Universität Ulm

Institut für Naturheilkunde & Klinische Pharmakologie

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Thomas Simmet

Die Bedeutung pharmakogenetischer Varianten in UDP-Glucuronosyltransferasen (UGT) für den Arzneimittelstoffwechsel

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von

Hauke Bartels

geboren in Wilhelmshaven

Ulm 2012

Meiner Familie in Dankbarkeit gewidmet

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Julia Stingl

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Dietrich Rothenbacher

Tag der Promotion: 12.07.2013

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis II

1. Einleitung.....1
1.1. Die UDP-Glucuronosyltransferasen.....3
1.1.2. Die Nomenklatur.....3
1.1.3. Die Konjugationsreaktion.....5
1.1.4. Die Produkte der Glucuronidierung 5
1.1.5. Gewebespezifität 7
1.1.6. Substratspezifität 7
1.1.7. Genetische Varianten der UGT-Enzyme 8
1.2. Die Rolle der UGTs im Arzneimittelstoffwechsel.....13
1.2.1. Beeinflussung von Arzneimittelwirkungen durch die UGT-Enzyme.....14
1.2.2. Das Medikament Irinotecan und die Bedeutung der Glucuronidierung.....14
1.2.3. Das Medikament MMF und die Bedeutung der Glucuronidierung 18
1.3. Zielsetzung dieser Doktorarbeit.....24
2. Studiendesign und Methoden 25
2.1. Datenrecherche und Suchstrategie.....25
2.2. Ein- und Ausschlusskriterien.....26
2.3. Datenbearbeitung und Datenanalyse.....29
2.3.1. Darstellung der pharmakokinetischen Unterschiede als CL-Werte in %.....30
2.3.2. Modellierung von gewichteten Mittelwerten.....31
3. Ergebnisse 33
3.1. Bedeutung der UGT-Genvarianten für den Metabolismus von Irinotecan.....35
3.2. Bedeutung der UGT-Genvarianten für den Metabolismus von MMF.....43
3.3. Einfluss der UGT1A- und UGT2B-Familie auf sonstige Medikamente.....53
4. Diskussion 59
5. Zusammenfassung.....84
6. Literaturverzeichnis.....86
Curriculum Vitae.....102

Abkürzungsverzeichnis

AcMPAG	Acetyl-Mycophenolsäure-Glucuronid
AFR	Afrikaner
APC	7-ethyl-10- [4-N-(5-aminopentanoic acid)-1-piperidino]-carbonyloxy-camptothecin
AS	Asiaten
AUC	Englisch: Area under the curve
BSA	Körperoberfläche (BSA, Englisch: body surface area)
CL	Clearance
C_t	Talspiegel
cyc	Cyclosporin
CYP	Cytochrom-P-450-Enzyme
DMARD	Englisch: Disease-modifying anti-rheumatic drugs
ED	Einmalige Einnahme der Dosis
KAU	Kaukasier
KOR	Korea
Het	Heterozygoter Genotyp
Hom	Homozygoter Genotyp
JP	Japan
M3G	Morphin-3-Glucuronid
M6G	Morphin-6-Glucuronid
MEDLINE	Englisch: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MD	Mehrfache Einnahme der Dosis
MMF	Mycophenolat-Mofetil
MPA, deutsch: MPS	Mycophenolsäure
MPAG	Mycophenolsäure-Glucuronid
MRP-2	Englisch: Multi Resistance Protein 2
MTX	Methotrexat
NNRTI	Nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
NRTI	Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NPC	7-ethyl-10-[4-(1-piperidino)-1-amino]-carbonyloxycamptothecin
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika

OLZ-10NG	Olanzapin-10-N-Glucuronid
PCM	Paracetamol
PCM-G	Paracetamol-Glucuronid
REG	Englisch: Relative extent of glucuronidation
SD	Standardabweichung, (SD, Englisch: Standard deviation
SEM	Standardfehler, (SEM, Englisch: Standard error of mean)
SLE	Systemischer Lupus erythematodes
SN-38	7-ethyl-10-hydroxycamptothecin
SN-38G	SN-38-Glucuronid
SNP	Einzelnukleotid-Polymorphismus (SNP, Englisch: Single Nukleotide Polymorphism)
sir	Sirolimus
tac	Tacrolimus
UAW	Unerwünschte Arzneimittelnebenwirkung
UDP-Glucuronosyltransferasen	Uridin-5‘-diphospho-Glucuronosyltransferasen
UGT	Uridin-5‘-diphospho-Glucuronosyltransferasen
Wt	Wildtyp

1. Einleitung

Unwirksamkeit von Medikamenten und unerwartet schwere Nebenwirkungen sind alltägliche Probleme der Pharmakotherapie. Eine einheitliche Dosierung kann individuell sehr unterschiedliche Auswirkungen auf den menschlichen Organismus haben [41, 80].

Die Pharmakogenetik erforscht eine interindividuelle genetische Variabilität als Ursache für Unterschiede in der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Arzneimitteln. Mitte des 20. Jahrhunderts als Begriff entstanden, gewinnt die Pharmakogenetik seitdem als Wissenschaft enorm an Bedeutung [105, 108].

Die Metabolisierung von Arzneimittel erfolgt im menschlichen Organismus über Phase I-Enzyme, sogenannte Cytochrom-P450-Enzyme, und Phase II-Enzyme, darunter die Uridin-5'-diphospho-glucuronosyltransferasen (UGTs). Die UGT-Enzyme haben die Aufgabe die Arzneimittel durch Konjugation mit einem Glucuronsäurerest wasserlöslich zu machen, bevor die Produkte über den Urin oder Stuhl ausgeschieden werden. Die UGTs metabolisieren ca. 35 % aller Phase II-Reaktionen und sind somit von zentraler Bedeutung [40].

Aufgrund von genetischen Mutationen kann eine interindividuelle Variabilität der Nukleotidsequenz des Genoms entstehen. Man nennt dies eine Genvariante. Darüber hinaus ist ein genetischer Polymorphismus als eine phänotypische Ausprägung einer Genmutation definiert, die häufiger als 1-2% in der Bevölkerung vorkommt. Besteht der Unterschied nur in einer einzigen Nukleotidbase bezeichnet man dies als Einzelnukleotid-Polymorphismus. Sollte die beschriebene Häufigkeit kleiner als 1% sein, bezeichnet man dieses Merkmal als (seltene) genetische Variation [18]. Da das Vorkommen einer Genvariante in verschieden ethnischen Gruppen variiert, kann die gleiche Genvariante für eine Bevölkerungsgruppe relevant, für die andere Gruppe unbedeutend sein. Daher ist eine differenzierte Betrachtung verschiedener ethnischer Gruppen erforderlich [50].

Für CYP-P450-Enzyme sind genetische Polymorphismen bekannt, die in ihrer Bedeutung für den Arzneimittelstoffwechsel bereits gut in der medizinischen Literatur beschrieben und charakterisiert sind [81]. Ziel dieser Arbeit ist es die funktionelle Relevanz der UGT-Enzyme im Arzneimittelstoffwechsel des menschlichen Organismus darzustellen und die bisher veröffentlichten Forschungsergebnisse zu strukturieren.

1.1. Die UDP-Glucuronosyltransferasen

Uridin-5'-diphospho-glucuronosyltransferasen (UGTs) gehören zu der Gruppe der Glycosyltransferasen [159]. Glycosyltransferasen unterstützen den Transfer von aktivierten Monosaccharideinheiten auf ausgewählte Substrate. In der Untergruppe der UGTs handelt es sich dabei um den Transfer aktivierter Glucuronsäure, einer Uronsäure, die aus der Oxidation von Glucose entstanden ist [95].

UGTs sind Enzyme, die im menschlichen Körper vorwiegend in der Leber und im Gastrointestinaltrakt vorkommen. Dort katalysieren sie die Glucuroniderung von einer Mehrzahl endogener und exogener Substanzen [3, 50]. Zu den endogenen Substraten zählen Bilirubin, Steroide und Gallensäuren. Eine große Zahl von Xenobiotika, wie Umweltschadstoffe und Karzinogene, aber auch viele klinisch relevante Medikamente gehören zu der exogenen Substanzklasse [159].

1.1.2. Die Nomenklatur

Die Nomenklatur der UGT-Enzyme ist der Nomenklatur der Cytochrom-P450-Enzyme sehr ähnlich. Genfamilie, Subfamilie und Isoenzym werden in dieser Reihenfolge nummerisch benannt, nur die Subfamilie wird mit einem Buchstaben bezeichnet.

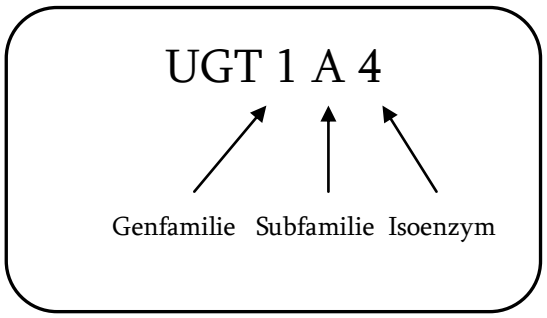

Abbildung 1: Darstellung der UGT-Nomenklatur am Beispiel von UGT1A4.

Laut einem Nomenklatur-Update von 2005 werden die UDP-Glucuronosyltransferasen der UGT1- und UGT2-Genfamilie zugordnet. Die Genfamilie UGT2 wird in die Unterfamilien UGT2A und UGT2B unterteilt [96]. Die 19 bekannten Isoenzyme im Menschen sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Die UGT-Genfamilie mit den bekannten UGT-Isoenzymen.

Quelle: [96]. Isoenzyme, die in dieser Doktorarbeit analysiert werden, sind fett gedruckt.

UGT1:	**1A1**,**1A3**,**1A4**,1A5,**1A6**,**1A7**,**1A8**,**1A9**,1A10
UGT2A:	2A1,2A2, 2A3
UGT2B:	2B4,**2B7**,2B10, 2B11, **2B15**,**2B17**,2B28

Das menschliche UGT1-Gen ist auf Chromosom 2q37 lokalisiert und ist etwa 200kb groß. Das Gen besitzt fünf Exons. Das C-terminale Ende wird von den Exons 2-5 kodiert und ist bei allen Isoenzymen identisch. Im Gegensatz dazu unterscheiden sich alle Isoenzyme im N-terminalen Ende, welches durch das Exon 1 bestimmt wird.

Das N-terminale Ende des Isoenzyms bestimmt durch seine Bindungsaffinität an die Substrate die Substratspezifität. Für die Bindung des Kosubstrats UDP-Glucuronsäure sind sowohl das N-terminale als auch das C-terminale Ende von Bedeutung [120].

Durch die Möglichkeit des „Exon-Sharings“ können insgesamt bis zu 13 verschiedene Proteine codiert werden, von denen neun funktionell sind und vier als Pseudogene (1A2P,1A11P,1A12P,1A13P) identifiziert wurden [96].

In dieser Metaanalyse wurden bei der Datenrecherche Studien zu den UGT-Enzymen 1A1, 1A3, 1A4, 1A6, 1A7, 1A8 und 1A9 gefunden.

Die UGT-Superfamilie 2 wird in die Subfamilien UGT2A und UGT2B unterteilt. Das Gen der Familie liegt auf Chromosom 4q13. Jede der zwei Subfamilien verfügt über ein Gen mit sechs Exons. In der Subfamilie UGT2A gibt es drei identifizierte Isoenzyme. Die Subfamilie 2B wird durch sieben funktionelle Isoenzyme und fünf Pseudogene (2B24P, 2B25P, 2B26P, 2B27P, 2B29P) repräsentiert [96].

In dieser Metaanalyse werden Studien zu den Enzymen UGT2B7, 2B15, 2B17 analysiert, da für diese Isoenzyme Studienergebnisse vorlagen.

1.1.3. Die Konjugationsreaktion

Glucuronidierung ist eine der bedeutendsten Reaktionen des Phase II-Metabolismus der Biotransformation. UGTs katalysieren den Transfer von Glucuronsäure auf eine funktionelle, reaktive Gruppe der Substrate (R). Um eine Verbindung mit der Glucuronsäure eingehen zu können, benötigen die Substrate eine funktionelle Gruppe. Zu der großen Vielfalt an funktionellen Akzeptoren zählen Hydroxyl- (alkohol/phenol), Carboxyl-, Carbonyl-, Sulfat- oder Aminogruppen [159]. UDP-Glucuronsäure ist die aktive Form der Glucuronsäure und unterstützt als Kosubstrat die Glucuroniderung aus energetischer Sicht. Mit Hilfe der UDP-Glucuronsäure werden durch die Glucuronidierung ß-D-Glucuronide gebildet. Ziel dieser Glucuroniderung ist die Entstehung von polaren und hydrophilen Verbindungen. Zudem besitzt das Glucuronid eine höhere Affinität zu Transportproteinen [131]. Demzufolge kann das Endprodukt der Phase II der Biotransformation anschließend leichter über den Urin oder Stuhl ausgeschieden werden [50].

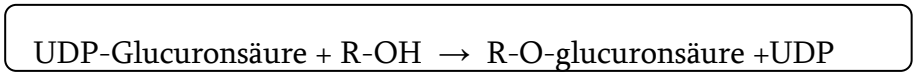

Abbildung 2: Chemische Grundformel der Glucuronidierung.
Das Substrat (R) besitzt hier als Beispiel eine reaktive Hydroxylgruppe.

Werden die Glucuronide mit der Galle ausgeschieden, ist die Entstehung eines Enterohepatischen Kreislaufs möglich, da manchen Metaboliten im Darmtrakt dekonjugiert werden (intestinale Dekonjugation) [159]. Über den Darmtrakt kann der dekonjugierte Metabolit wieder dem Blutkreislauf zugefügt werden.

1.1.4. Die Produkte der Glucuronidierung

Generell gilt, dass durch die Glucuronidierung eine Entgiftung von schädlichen Substanzen stattfindet. Durch die Glucuronidierung entsteht meist ein inaktiver Metabolit, dennoch konnte auch gezeigt werden, dass auch toxische und aktive Metaboliten entstehen können. Eine wichtige Substanz ist beispielsweise Morphin, bei

dessen Glucuronidierung ein aktiver Metabolit entsteht. Dieser Metabolit enthält eine alkoholischen 6-Hydroxylgruppe (M6G) und damit größere biologische und analgetische Wirkung als die Muttersubstanz Morphin [30, 31].

Toxische Metaboliten sind oft Acylglucuronide. Schon in den 70er Jahren des 20. Jahrhunderts wurde bekannt, dass diese elektrophilen, reaktiven Verbindungen als Ursache für die Nebenwirkungen einiger Medikamente anzusehen sind [4]. Acylglucuronide entstehen durch die Verbindung einer Carboxylgruppe mit einer Glucuronsäure [159]. Diese Form der Glucuronidierung wird hauptsächlich von den UGT-Isoenzymen 1A3, 1A9 und 2B7 übernommen [136]. Nicht nur endogene Proteine wie Bilirubin und Retinolsäure haben eine Carboxylgruppe, sondern auch viele Medikamente, wie zum Beispiel Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), z.B. Diclofenac, werden zu Acylglucuroniden metabolisiert [124]. Ein weiteres Beispiel, welches später noch thematisiert wird, ist das Acylglucuronid der Mycophenolsäure [171] (Kapitel 1.2.3.). Aufgrund der chemischen Zusammensetzung neigen Acylglucuronide zu mannigfaltigen Reaktionen, die das große Nebenwirkungsspektrum erklären, so sind auch kovalente Bindungen mit Plasma-, Gewebeproteinen und Nukleinsäuren möglich [126, 137]. Ergebnisse dieser Reaktionen sind unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen (UAWs), wie zum Beispiel Hepato- und Nephrotoxizität, sowie allergische Hypersensibilitätsreaktionen [126].

Welche Rolle die Acylglucuronide wirklich einnehmen ist bis heute noch nicht abschließend geklärt. Abgesehen von in vitro Studien zur Zelltoxizität, sind die Daten bei Patienten nicht eindeutig [124]. Besonders Studien, die eine Adduktbildung durch Acylglucuronide in vivo nachwiesen, aber keine Nebenwirkungen beobachteten, tragen zu dieser ambivalenten Beweislage bei [179].

1.1.5. Gewebespezifität

Die Isoenzyme der UGTs weisen eine unterschiedliche Verteilung im Organsystem des Menschen auf. Auf Zellebene sind die UGT-Enzyme membrangebunden im Endoplasmatischem Retikulum (ER) lokalisiert [120].

Werden Medikamente oral aufgenommen, gelangen sie vom Darm, über die Portalvene, direkt in die Leber. Die Leber nimmt in der Pharmakokinetik der Arzneimittel einen wichtigen Stellenwert ein und stellt auch für die Glucuronidierung das zentrale Organ dar. In der Leber wurden insgesamt 10 der 19 bekannten Isoenzyme nachgewiesen. Darunter waren fünf UGT1-Isoenzyme (1A1, 1A3, 1A4, 1A6, 1A9) und fünf Isoenzyme der Superfamilie UGT2 (2B4, 2B7, 2B10, 2B15, 2B17). Untersuchungen ergaben, dass es große interindividuelle Unterschiede bezüglich des Expressionsniveaus der Isoenzyme in der Leber gibt [71].

Die Isoenzyme 1A7, 1A8, 1A10 wurden ausschließlich im extrahepatischen Geweben, wie zum Beispiel im Magen oder im Darm gefunden [152, 159]. Die Enzyme erfüllen dort jedoch die gleiche Funktion wie in der Leber, und auch hier gibt es eine große interindividuelle Variabilität des Expressionsniveaus [160]. Erstaunlicherweise wurde eine UGT-Aktivität nicht nur in extrahepatischen Organen wie Magen, Dünn- und Dickdarm gefunden, sondern auch in Ösophagus, Niere, Lunge, Prostata, Brustdrüse, Gehirn und olfaktorischem Gewebe werden gewebespezifische UGT-Isoenzyme exprimiert [74, 79, 114, 152]. Es wird zum Beispiel vermutet, dass UGT1A6 durch Glucuronidierung von Serotonin die Neurotransmitteraktivität im Gehirn terminieren könnte [79].

1.1.6. Substratspezifität

Die meisten UGT-Enzyme zeichnen sich durch eine breite und überlappende Substratspezifität aus. Viele Isoenzyme können eine Vielzahl an exogenen und endogenen Substraten metabolisieren, so dass es nur selten gelingt ein einziges Hauptenzym für ein Substrat zu identifizieren [17]. Beispielsweise sind eine Reihe von

Isoenzymen an der Metabolisierung von Mycophenolsäure beteiligt, doch die Untersuchungen zeigen, dass nur bei wenigen Isoenzymen eine starke Aktivität nachzuweisen ist [9]. Eine überlappende Substratspezifität konnte auch für das Isoenzym UGT2B7 beobachtet werden, dass sowohl im Morphin-Stoffwechsel, als auch im Stoffwechsel von Codein eine Rolle spielt [30].

1.1.7. Genetische Varianten der UGT-Enzyme

In Tabelle 2 werden die Genvarianten der UGTs dargestellt, die in den eingeschlossenen Studien auf Relevanz für den Arzneimittelstoffwechsel untersucht wurden. Jede Genvariante lässt sich durch typische Nukleotidveränderungen mit einer funktionellen Konsequenz charakterisieren. Um die interethnischen Unterschiede darzustellen, sind die Allelfrequenzen von Kaukasiern, Asiaten und Afrikanern beschrieben.

Am Beispiel des Polymorphismus UGT1A1*28, der in dieser Doktorarbeit eine zentrale Rolle einnimmt, soll die Nomenklatur der UGT-Polymorphismen erläutert werden. **UGT1A1*28** ist sicherlich das bekannteste Beispiel für einen Polymorphismus der UGT- Enzyme. „*28“ bezeichnet den Allelnamen des Isoenzyms UGT1A1.

Wie auch in Tabelle 2 dargestellt, handelt es sich bei diesem Polymorphismus um eine genetische Mutation in der Promoterregion. Das Allel *28 bezeichnet die genetische Variante eines Tandem Repeats der TATA-Promoterbox, der aus einer unterschiedlichen Anzahl an Wiederholungen der Basen T und A (TA-Wiederholungen) besteht. Möglich sind zwischen fünf und acht TA-Wiederholungen. Das Wildtyp-Allel UGT1A1*1 besitzt sechs TA-Wiederholungen, das Allel des Polymorphismus UGT1A1*28 sieben TA- Wiederholungen.

Da ein Genotyp immer aus zwei Allelen besteht, ergeben sich die Kombinationen: 6/6 oder *1/*1 für den Wildtyp, bzw. für Heterozygote 6/7 oder *1/*28 und für Homozygote 7/7 oder *28/*28.

Tabelle 2: Bekannte UGT-Genvarianten und dessen funktionelle Konsequenzen für den Arzneimittelstoffwechsel. Allelfrequenzen der Varianten.

Quelle: Modifiziert nach [161]. Sofern mehrere Quellen für die Allelfrequenz einer Variante vorhanden waren, wurden die zugrundeliegenden Allelfrequenzen unter Hinzuziehung der Fallzahlen gewichtet. Einigen Nukleotidveränderungen konnte kein eindeutiges Allel zugeordnet werden, so dass diese direkt nach Nukleotidveränderung bezeichnet werden.

Allel	Nukleotidveränderung	Protein-veränderung	Lokalisation	Funktionelle Konsequenz	Allelfrequenz Kaukasier	Allelfrequenz Asiaten	Allelfrequenz Afrikaner	Referenz
UGT1A1*1	Wildtyp	-	-	-	0,68	0,87	0,50	[50]
UGT1A1*6	211 G>A	G71R	Exon 1	Verminderte Aktivität	0,00	0,18		[50]
UGT1A1*28	TA Wiederholungen -53 (TA) 6>7	-	Promoter	Verminderte Expression	0,32	0,13	0,40	[50]
UGT1A1*60	-3279 T>G	-	Promoter	Verminderte Expression	0,47	0,27	0,85	[133, 134]
UGT1A1*93	-3156 G>A	-	Promoter	Verminderte Expression	0,28		0,15	[21, 68]
UGT1A3*2	Promoter :-758 A>G/ -751 T>C/-581 C>T/ -204 A>G/-66 T>C Kodierend :31 T>C/ 81 G>A/140 T>C/477 A>G	W11R/ E27E/ V47A/A159A	Promoter Kodierende Region	Verminderte Expression	0,58	0,11		[25]
UGT1A3*3	Promoter :-758 A>G/ -581 C>T/-204 A>G/ -66 T>C Kodierend :31 T>C/81 G>A/477 A>G	W11R/E27E/A 159A	Promoter Kodierende Region	Verminderte Expression	0,07	0,11		[25]
UGT1A3*6	Promoter : -758 A>G/-751T>C/-581 C>T/-204 A>G/-66 T>C Kodierend :31 T>C/ 81 G>A/140 T>C/477 A>G/808 A>G	W11R/E27E/V 47A/A159A/M 270V	Promoter Kodierende Region	Gesteigerte Expression	0,05			[125]

Tabelle 2: Fortsetzung

Allel	Nukleotidveränderung	Protein-veränderung	Lokalisation	Funktionelle Konsequenz	Allelfrequenz Kaukasier	Allelfrequenz Asiaten	Allelfrequenz Afrikaner	Referenz
UGT1A4*3	142 T>G	L48V	Kodierende Region	Substratspezifisch	0,12	0,10		[44, 51, 104, 132]
UGT1A6*2	19 T>G/315 A>G/541 A>G/552 A>C	S7A/L105L/ T181A/ R184S	Kodierende Region	Verminderte Aktivität	0,30	0,23		[50, 164]
UGT1A7*2	387 T>G/391 C>A/392 G>A	N129K/R131K	Kodierende Region	Keine veränderte Aktivität	0,27	0,15	0,39	[50]
UGT1A7*3	387 T>G/391 C>A/392 G>A/622 T>C	N129K/R131K/ W208R	Kodierende Region	Verminderte Aktivität	0,31	0,26	0,23	[50]
UGT1A8*2	518 C>G	A173G	Kodierende Region	Keine veränderte Aktivität	0,19			[50]
UGT1A8*3	830 G>A	C277Y	Kodierende Region	Verminderte Aktivität	0,02			[50]
UGT1A9*22 (*1b)	-118(dT) 9>10	-	Promoter	Gesteigerte Expression	0,42	0,57		[21, 53, 172]
UGT1A9*1c	-440 C>T/-331 T>C	-	Promoter	Gesteigerte Expression	0,39	-		[6, 45]
UGT1A9*1l,n,v,w	-275 T>A/-2152C>T	-	Promoter	Gesteigerte Expression	0,06	-		[45, 75]
UGT1A9 *1q,u,v	I399 (C>T)	-	Intron 1	Gesteigerte Expression		0,64		[135]
UGT1A9	1887 T>G	-	Promoter	Verminderte Expression	0,13			[6, 45]
UGT1A9	665 C>T	-	Promoter	Gesteigerte Expression	0,04			[6, 45]
UGT1A9*3	98 T>C	M33T	Kodierende Region	Substratspezifisch	0,02			[165, 167]
UGT2B7*1a	Wildtyp	-	-	-			0,55	[86]
UGT2B7*1c	735G/Exon4+1062T	T245T/Y354Y	Kodierende Region	silent			0,25	[86]
UGT2B7*2	802 C>T	H268Y	Kodierende Region	Gleiche oder verminderte Aktivität	0,52	0,27		[50]
UGT2B7	-840 G>A	Promoter	-	Verminderte Expression	0,53			[62, 162]

Tabelle 2: Fortsetzung

Allel	Nukleotidveränderung	Protein-veränderung	Lokalisation	Funktionelle Konsequenz	Allelfrequenz Kaukasier	Allelfrequenz Asiaten	Allelfrequenz Afrikaner	Referenz
UGT2B7	-842 G>A	Promoter	-	Gesteigerte Expression	0,44			[37]
UGT2B7*3	211 G>T	Ala71Ser	Kodierende Region	Verminderte Aktivität		0,29		[155, 176]
UGT2B15*2	253 G>T	D85Y	Kodierende Region	Substratspezifisch	0,55	0,44	0,39	[50]
UGT2B15*4	1568 C>A	K523T	Kodierende Region	Gesteigerte Aktivität	0,17			[32, 56]
UGT2B17*2	Deletion einer 150kb Region auf Chromosom 4q		Kodierende Region	Verminderte Aktivität	0,32			[56]

Die Häufigkeiten und auch die Eigenschaften bzw. Auswirkungen von UGT1A1*28 sind in den verschiedenen ethnischen Gruppen unterschiedlich. Bei Kaukasiern ist der Polymorphismus UGT1A1*28 eine häufig vorkommende Genvariante. Während etwa 50% der Kaukasier dieses Allel nicht besitzen (hier als Wildtyp bezeichnet), sind ca. 40% heterozygote und ca. 10% homozygote Träger [14]. Bei Kaukasiern geht man davon aus, dass die Transkriptionsaktivität mit der Anzahl der TA-Wiederholungen abnimmt [50]. Am Beispiel des Immunsuppressivum Irinotecan, bedeutet ein homozygotes Genprofil für Kaukasier eine erniedrigte Transkriptionsaktivität, demnach eine erniedrigte Enzymaktivität und somit eine höhere Blutkonzentration des Metaboliten SN-38. Dies bedingt ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen wie Neutropenie und Diarrhoe [66, 70].

In asiatischen Bevölkerungen hingegen, ist *28 eine seltene Genvariante. Zudem gibt es innerhalb der verschiedenen asiatischen Bevölkerungsgruppen große Unterschiede bezüglich der Allelfrequenzen der jeweiligen Genotypen [94]. Die pharmakokinetischen Daten lassen eine Interpretation eines Zusammenhangs zwischen der Anzahl der TA-Wiederholungen und der Transkriptionsaktivität wie bei Kaukasiern momentan nicht zu [50, 90, 178].

Die Anzahl der vorhandenen Allele bestimmt die Einteilung in Genotypen in Wildtyp (Wt), heterozygoter Träger (Het) und homozygoter Träger (Hom) der Genvariante. Die Genvarianten können entweder die Promoterregion verändern oder in der kodierenden Region des Gens liegen. Ist die Promoterregion betroffen, kann die Expression des Gens beeinflusst werden. Ist hingegen im kodierenden Bereich eine Veränderung vorhanden, können sich einzelne Aminosäurebausteine des Proteins verändern (Proteinveränderungen). Diese Proteinveränderungen können entscheidende Auswirkungen auf die Aktivität des Enzyms haben. Natürlich können auch andere Elemente, wie z.B. Trankriptionsfaktoren Polymorphismen aufweisen, dies wird aber in dieser Arbeit nicht näher erläutert [97].

Sowohl Transkriptionsaktivität als auch Proteinveränderungen können erhebliche Folgen auf die Enzymaktivität haben, was sich letztendlich auf pharmakokinetische Größen, wie die Blutkonzentration von Arzneimitteln, auswirkt [40]. Die Blutkonzentrationen von Arzneimitteln können die Wirkung erheblich beeinflussen. Eine niedrige Blutkonzentration eines Arzneistoffs oder dessen aktiven Metaboliten kann zu unzureichender Wirkung führen, umgekehrt können hohe Konzentrationen zu Toxizität führen [80]. Aufgrund der genetisch bedingten unterschiedlichen Aktivitätslevel der Enzyme spricht man in der Pharmakokinetik von vier Metabolisierer-Typen eines Enzyms: Langsam-Metabolisierer (poor metabolizer, PM), Intermediär-Metabolisierer (intermediate metabolizer, IM), Schnell-Metabolisierer (extensive metabolizer, EM) oder Ultra-schnell Metabolisierer (ultra-rapid metabolizer, UM) falls eine genetische Variante zu einem besonders aktivem Enzym führt.

Genvarianten (Wt, Het, Hom) können jedoch nicht pauschal zur Vorhersage der Enzymaktivität bzw. eines Anstiegs oder Abstiegs der Blutkonzentration verwendet werden. Ein Allel kann sich je nach ethnischer Gruppe unterschiedlich auswirken: Während Iyer et al., 2002 bei Kaukasiern mit heterozygotem oder homozygotem Genotyp ein Anstieg der Blutkonzentrationen des Irinotecan Metaboliten SN-38 beobachteten, wurden von Zhou et al., 2005 bei Asiaten bei den gleichen Genotypen eine niedrigere SN-38 Konzentration festgestellt [70, 178].

1.2. Die Rolle der UGTs im Arzneimittelstoffwechsel

Arzneimittel werden im Körper über Phase I-Enzyme, sogenannte CYP-Enzyme, und Phase II-Enzyme, zum Beispiel den UGTs, abgebaut. Die UGTs besitzen eine große Bedeutung für den endogenen und exogenen Metabolismus. Es wird geschätzt, dass ungefähr 35% der Phase II-Reaktionen im Arzneimittelstoffwechsel von UGTs katalysiert werden [40].

Der Stoffwechsel der Arzneimittel und die beteiligten Enzyme unterscheiden sich je nach Medikament erheblich. Stoffe, die vorwiegend über UGTs abgebaut werden sind

Irinotecan und Mycophenolat-Mofetil, aber auch zahlreiche andere Medikamente, wie zum Beispiel Aspirin, Atazanavir, Atorvastatin, Efavirenz, Etoposid, Lamotrigin, Lorazepam, Methadon, Methotrexat, Morphin, Olanzapin, Oxazepam, Paracetamol, Raltegravir, Valproat, Zidovudin zählen zu den Substraten der UGT-Enzyme.

1.2.1. Beeinflussung von Arzneimittelwirkungen durch die UGT-Enzyme

Die Arzneimittelstoffwechsel einiger Arzneimittel kann durch die Aktivität der UGT-Enzyme beeinflusst werden. Diese Aktivität kann durch genetische Veränderungen stark beeinflusst werden. Dadurch können unterschiedliche, individuelle Arzneimittelwirkungen und Nebenwirkungen auftreten. Um daher die Auswirkungen der genetischen Veränderungen verstehen zu können, ist eine Kenntnis von dem jeweiligen Arzneimittelmetabolismus nötig.

Zwei Medikamente, bei denen der Einfluss von unterschiedlichen UGT-Varianten besonders gut untersucht wurde, sind Irinotecan und Mycophenolat-Mofetil. Für diese zwei Medikamente wurden besonders viele Studien gefunden. Um den Einfluss von UGT-Genvarianten auf den Metabolismus dieser zwei Mediakamente beschreiben zu können, soll in den folgenden Kapiteln der Metabolismus dieser zwei Medikamente näher erläutert werden.

1.2.2. Das Medikament Irinotecan und die Bedeutung der Glucuronidierung

Irinotecan bzw. CPT-11 oder 7-ethyl-10- [4-(1-piperidino)-1-piperidino]-carbonyloxy-camptothecin ist ein wasserlösliches, halbsynthetisches Analog des natürlichen Pflanzeninhaltsstoffes Camptothecin [127]. Camptothecin ist ein Alkaloid, das vor ca. 50 Jahren erstmals aus der chinesischen Pflanze Camptotheca acuminata isoliert worden ist [168].

Das Medikament Irinotecan ist als solches inaktiv (ein Prodrug) und wird im Körper enzymatisch zu dem biologisch aktiven Metaboliten SN-38 aktiviert [127].

Indikationen

Irinotecan wird häufig in der Therapie des fortgeschrittenen und metastasiertem Dickdarm-/Mastdarmkrebs eingesetzt. Weitere Indikationen sind Lungen-, Ovar-, Cervix-, Pancreas-, Magen-, Brusttumore und Leukämien sowie Lymphome [23].

Nebenwirkungen

Das Zytostatikum hat ein kleines therapeutisches Fenster und weist typische, aber auch unvorhersehbare, lebensbedrohliche Nebenwirkungen auf. Wichtigste Nebenwirkungen von Irinotecan sind Diarrhoe und Leuko-(Neutro-)penie [98, 127]. Durchschnittlich erkranken 20-25% der Patienten 5 Tage nach Therapiestart an einer schweren, zum Teil lebensbedrohlichen Diarrhoe. Da diese Diarrhoe meistens mit einer Latenz von mindestens 24 h auftritt, spricht man auch von einer verspäteten Diarrhoe („delayed-type“). Andere häufige Folgen der Irinotecantherapie sind Übelkeit, Erbrechen, Alopezie und Müdigkeit [88, 166].

Wichtig für das Verständnis der Nebenwirkungen von Irinotecan ist die Tatsache, dass die „Area und the Curve“ (AUC) des Metaboliten SN-38 mit dem Auftreten von Nebenwirkungen in Beziehung steht [23]. Dieser Zusammenhang wurde für das Auftreten von Neutropenie genügend beobachtet, so dass man von einem Zusammenhang mit der Bildung des aktiven Metaboliten und Wirkung bzw. Nebenwirkung ausgehen kann.

Desweiteren besteht ein Zusammenhang zwischen der Menge der verabreichten Dosis und dem Auftreten von Neutropenien, wie eine Metaanalyse mit 821 Tumorpatienten feststellte [63]. Für das Auftreten der Diarrhoe ist keine so eindeutige Beweislage vorhanden, aber eine Vielzahl von Studien postulieren eine direkte Korrelation zwischen der AUC von SN-38 und den Nebenwirkungen von Irinotecan [23, 34, 36].

Das Zustandekommen dieser zwei häufigsten Nebenwirkungen kann pathophysiologisch erklärt werden. SN-38 hat eine direkte suppressive Wirkung auf

das Knochenmark, dadurch kommt es zu einer verminderten Bildung von Neutrophilen. Pathophysiologischer Hintergrund für das Auftreten der Diarrhoen ist eine intraluminale Umwandlung von SN-38G durch bakterielle Glucuronidasen. Je mehr SN-38 im Darmlumen vorhanden ist, desto höher ist der Schweregrad der Diarrhoen [123].

Metabolismus

In der Leber wird Irinotecan durch Carboxylesterasen zu dem aktiven Metaboliten SN-38 metabolisiert [142]. SN-38 wirkt 100-1000 fach zytotoxischer als Irinotecan. Folglich ist die biologische Wirkung von der Muttersubstanz sehr gering, und Irinotecan selbst wird deshalb gemeinhin als Prodrug bezeichnet [78, 98].

Der Wirkungsmechanismus beruht auf einer Hemmung der Topoisomerase I. Irinotecan verursacht einerseits Einzelstrangbrüche und kann andererseits durch Inhibition der Topoisomerase den Wiederverschluss der DNA bei der Replikation verhindern. Aufgrund nicht vorhandener Reparationsmechanismen in Eukaryoten wird daraufhin die Apoptose induziert [64].

Wie in der Abbildung 3 dargestellt, wird eine geringe Menge Irinotecan durch CYP3A4 und CYP3A5 in 7-ethyl-10- [4-N-(5-aminopentanoic acid)-1-piperidino]-carbonyloxy-camptothecin (APC) und in 7-ethyl-10-[4-(1-piperidino)-1-amino]-carbonyloxycamptothecin (NPC) umgewandelt. Im Vergleich zu SN-38 wirken diese Metaboliten weniger hemmend auf das Zellwachstum [38]. APC und NPC können durch die Carboxylesterasen 1-3 in SN-38 umgewandelt werden [142].

SN-38 wird aber hauptsächlich mit der Hilfe der UGT-Enzyme zum inaktiven Metaboliten SN-38G abgebaut (Abbildung 3) [98]. UGT1A1 ist dabei das dominierende Isoenzym [70]. Ferner ist es den Isoenzymen 1A6, 1A7 und 1A9 möglich diese Reaktion zu katalysieren [29].

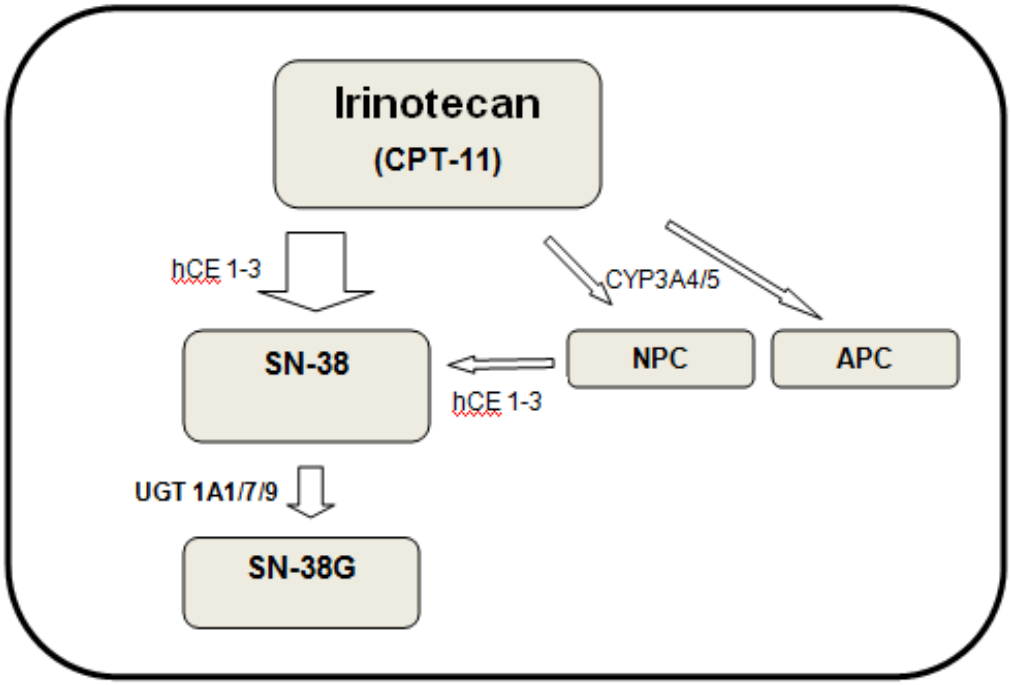

Abbildung 3: Graphische Übersicht über den Metabolismus von Irinotecan.

Irinotecan wird hauptsächlich zu SN-38 und SN-38G abgebaut. SN-38: 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin; SN-38G: SN-38 Glucuronid; hCE1- menschliche (humane) carboxylesterase isoform 1. 2 und 3; CYP3A4/5: Cytochrom-P450-Isoform 3A4 und 3A5; UGT1A1/7/9: UDP- glucuronosyltransferasen-Isoform 1A1,1A7, und 1A9; APC: 7-ethyl-10- [4-N-(5-aminopentanoic acid)-1-piperidino]-carbonyloxy-camptothecin; NPC: 7-ethyl-10-[4-(1-piperidino)-1-amino]-carbonyloxycamptothecin.

SN-38G wird anschließend mit Hilfe von Transportern in die Galle ausgeschieden. Im Bereich des hepatobiliären Übergangs sind sowohl Transporter von der Gruppe der ABC-Transporter, als auch Organo-Anion-Transporter (OATPs) an der Ausscheidung von Irinotecan und seiner Metaboliten beteiligt. Der Einfluss von Polymorphismen in den Transportergenen auf die Transporterleistung ist umstritten [110].

Die renale Clearance von Irinotecan und dessen Metaboliten macht nur einen kleinen Teil der Gesamtclearance aus [150].

Der Stoffwechsel von Irinotecan verfügt über einen Enterohepatischen Kreislauf. Nachdem SN-38G in den Darm ausgeschieden wurde, wird SN-38G im Darmlumen dekonjugiert und in Form von SN-38 resorbiert [22].

Pharmakokinetik

Die durchschnittliche Halbwertszeit von Irinotecan beträgt ca. 10 Stunden, die von SN-38 ca. 12 Stunden. Beide Substanzen kommen im Körper als aktive Lacton-Form und als inaktive Carboxylat-Form vor. Diese stehen in einem pH-abhängigen Gleichgewicht [88, 127].

Dosierung und Therapieschema

In der Standardtherapie wird Irinotecan in einer Dosis von 350 mg/m² verabreicht. Abhängig vom Therapieschema bekommen die Patienten diese Dosis in unterschiedlichen Zeitabständen verabreicht. Die Applikation von Irinotecan erfolgt täglich [151], wöchentlich [178], jede zweite [36, 55, 157] oder jede dritte Woche [12, 34, 35, 52, 53, 66, 70, 73, 100, 101]. Nicht nur aufgrund der beachtlichen Nebenwirkungen, sondern auch durch die Kombination mit Medikamenten wie Leucovorin oder 5-Fluorourcil wurden Studien auch mit niedrigeren Dosierungen durchgeführt [151].

In mehreren Studien hat sich die Kombination von Irinotecan, Leucovorin und 5-Fluorouracil (FOLFIRI) als besonders effektiv dargestellt und wird daher als „first-line Therapie“ des metastasierten Kolorektalen Karzinoms angesehen. Eine Irinotecan Monotherapie ist ebenfalls möglich, wird aber nur als „second-line Option“ für das metastasierte Kolorektalen Karzinoms genannt [138].

1.2.3. Das Medikament MMF und die Bedeutung der Glucuronidierung

Mycophenolat-Mofetil (MMF) ist ein hochwirksames Immunsuppressivum und wird von der Firma Roche unter dem Handelsnamen CellCept® vertrieben. Der aktive Metabolit von Mycophenolat-Mofetil ist die Mycophenolsäure (MPS) bzw. in der englischen Übersetzung mycophenolic acid (MPA).

MPA ist der Wirkstoff des Produktes Myfortic®, welches neben Cellcept® Anwendung im klinischen Alltag findet. Um gastrointestinale Nebenwirkungen zu

vermindern, wurde Myfortic® in Form einer magensaftresistenten Tablette entwickelt. Der Wirkstoff von Myfortic® wird daher auch als „enteric-coated mycophenolat sodium“ (EC-MPS) bezeichnet [149].

Indikationen

MMF wird hauptsächlich in der Transplantationsmedizin bei Erwachsenen und Kindern eingesetzt. MMF soll als Immunsuppressivum die Abstoßung von allogenen Organen, wie Nieren-, Herz- und Lebertransplantaten verhindern. Aus dem gleichen Grund wird MMF auch in der Stammzelltherapie eingesetzt [149]. Obwohl MMF über keine Zulassung für die Behandlung von Autoimmunerkrankungen, wie zum Beispiel des Systemischen Lupus erythematodes (SLE) und der Psoriasis Arthritis verfügt, wird vor allem bei der Behandlung des SLE von vielversprechenden Therapieerfolgen berichtet [43, 49].

Nebenwirkungen

Die Patienten leiden meist unter den gastrointestinalen Nebenwirkungen von MMF. Für gewöhnlich manifestieren sich diese als Diarrhoen [113, 149]. Allerdings kann es auch zu Knochenmarkssuppressionen (Leukopenien), Sepsis, Erbrechen und opportunistischen Infektionen kommen [89].

Wirkmechanismus und Metabolismus

MMF ($C_{23}H_{31}NO_7$, Molekulargewicht 433,50 g/mol) ist der 2-Morpholinoetylester der aktiven Wirksubstanz Mycophenolsäure (MPA).

Die chemische Bezeichnung lautet:

2-morpholinoetyl-€-6-(1,3-dihydro-4-hydroxy-6-methoxy-7-methyl-3-oxo-5-iso-benzofuranyl)-4-methyl-4-hexenoate.

Die Strukturformel von MMF ist in Abbildung 4 dargestellt.

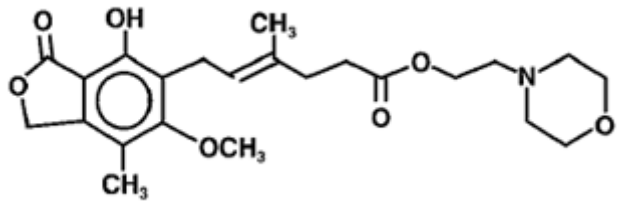

Abbildung 4: Strukturformel Mycophenolat-Mofetil. Quelle:[89].

Nach der oralen Einnahme (Kapsel, Tablette, Suspension) und gastrointestinaler Absorption wird MMF rasch und beinahe komplett durch Esterasen zu dem aktiven Metaboliten MPA hydrolysiert (siehe Abbildung 5) [89].

MPA ist ein selektiver, reversibler, nicht kompetitiver Inhibitor der Inosin Monophosphat Dehydrogenase (IMPDH). Durch die Inhibition dieses Enzyms wird die de-novo-Purinsynthese bzw. exakter die de-novo-Guanosin-Nukleotidsynthese blockiert [1].

Während die meisten Zellen in der Lage sind ihren Bedarf an Guanosin-Monophosphat (GMP) aus dem Wiederverwertungsstoffwechsel zu decken, sind besonders B- und T-Lymphozyten auf die de-novo-Synthese von Purinen angewiesen. Die Folge dieses Wirkmechanismus ist die selektive Hemmung der B- und T-Lymphozytenproliferation. Dadurch werden die zellvermittelte Immunantwort und die Antikörperproduktion unterdrückt.

Verstärkt wird der zellartspezifische Wirkmechanismus durch die Inhibition der Lymphozyten-spezifischen IMPDH Typ II. Man geht davon aus, dass die Mycophenolsäure den Typ II etwa fünffach stärker hemmt als den in gewöhnlichen Zellen vorkommenden Typ I der IMPDH [1, 19].

Ergänzt wird der Wirkmechanismus von MPA durch Inhibition der Glykosylierung und Expression von Adhesionsmolekülen. Dies verhindert die Rekrutierung von Lymphozyten und Monozyten ins Inflammationsgebiet [1].

Der Metabolismus von MPA ist in Abbildung 5 dargestellt. Der größte Teil von MPA wird durch die UGTs in der Leber glucuronidiert.

Der Hauptmetabolit des Abbauwegs ist ein Mycophenolsäure Glucuronid (MPAG), der durch Konjugation der Phenolgruppe von MPA entsteht [16, 147]. Mehrere Isoenzyme können diesen Schritt enzymatisch katalysieren, jedoch wird dem Isoenzym UGT1A9 eine zentrale Rolle zugeschrieben [9]. MPAG ist biologisch nicht aktiv und wird überwiegend mit dem Urin (87% von MMF) über die Niere, und nur in geringen Mengen mit dem Stuhl, ausgeschieden [89]. Allerdings kommt dem über die Galle ausgeschiedenen MPAG eine besondere Rolle zu. Mehrere ABC-Transporter, zum Beispiel das Multi Resistance Protein 2 (MRP2) sind für die Ausscheidung von MPAG in die Galle zuständig. MPAG gelangt dann in den Darm und wird dort durch Darmbakterien dekonjugiert und von der Darmwand reabsorbiert, so dass ein Enterohepatischer Kreislauf entsteht. Man geht davon aus, dass 10-60% der AUC von MPA auf den Enterohepatischen Kreislauf zurückzuführen ist [16].

Ebenfalls durch UGTs katalysiert, können ca. 5% der MPA in ein MPA-Acylglucuronid (AcMPAG) umgewandelt werden [148]. Der dominante Biokatalysator dieser Reaktion ist das Isoenzym UGT2B7, aber auch das extrahepatische UGT1A8 ist für die Transformation verantwortlich [117]. Im Gegensatz zu MPAG ist AcMPAG ein aktiver Metabolit und chemisch betrachtet ein Acylglucuronid. Dieses Acylglucuronid entsteht wenn die Carboxylgruppe von MPA konjugiert wird. Wie in der Einleitung erörtert, werden den Acylglucuroniden toxische Wirkungen, zum Beispiel durch das Bilden kovalenter Bindungen, zugesprochen (Kapitel 1.1.4) [147, 171].

Ebenfalls zu erwähnen ist die geringe Produktion von zwei Metaboliten M1 und M3, obwohl diese Reaktionen nicht durch UDP-Glucuronosyltransferasen katalysiert werden [147].

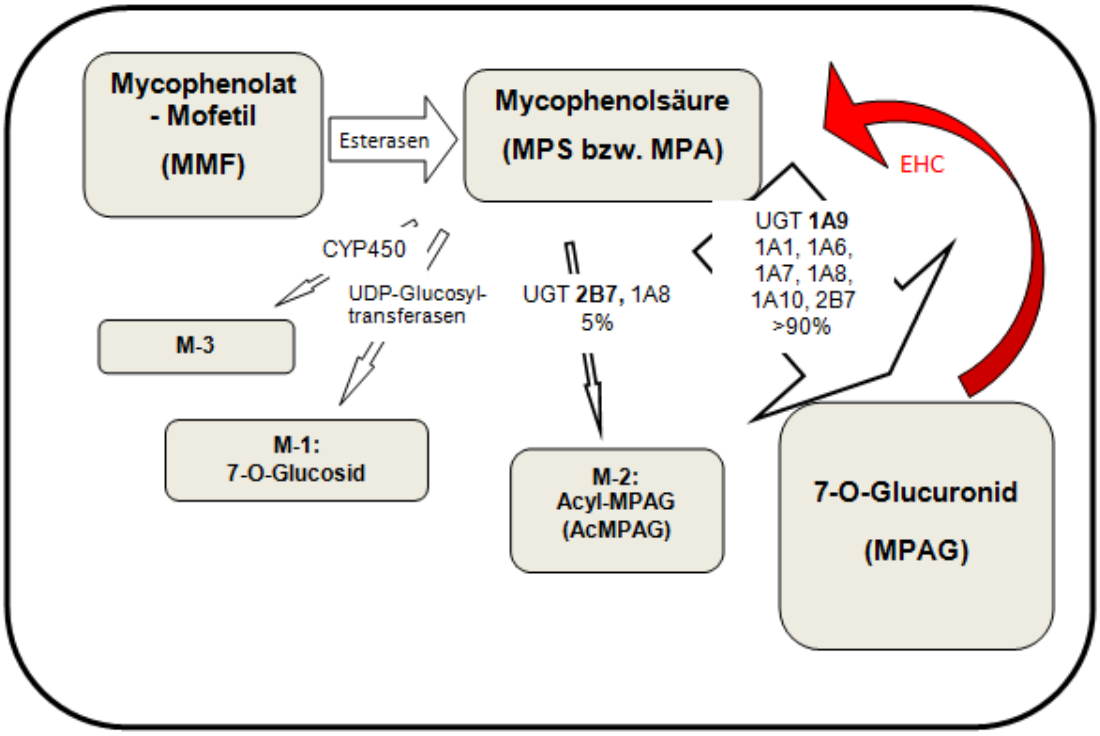

Abbildung 5: Stoffwechsel von Mycophenolat-Mofetil.

Nach der Hydrolyse des Substrates MMF wird der aktive Metabolit Mycophenolsäure (MPA) überwiegend (ca. 90%) zu dem inaktiven Metaboliten Mycophenolat Glucuronid (MPAG) glucuronidiert. Dieser nimmt an einem enterohepatischem Kreislauf (EHC) teil. Der restliche Teil von MPA wird zu den Metaboliten M-1, M-2 und M-3 abgebaut.

Pharmakokinetik

Neben der intravenösen Gabe kann MMF als Tablette, Kapsel oder auch als Suspension oral eingenommen werden. Nach der vollständigen enteralen Absorption und einer kompletten Hydrolyse entsteht MPA. Die mittlere Halbwertszeit von MPA beträgt 17,9 h wenn die Einnahme oral erfolgt. MPA ist normalerweise zu 97%, MPAG bis zu 82% an Albumin gebunden [89].

Der oben beschriebene Enterohepatische Kreislauf von MPAG führt dazu, dass es nach 6-12 h nach Dosiseinnahme zu einer zweiten Konzentrationsspitze der MPA kommt [89].

Messungen der MPA-Plasmaspiegel zeigen große interindividuelle Unterschiede auf. Da MMF über ein enges therapeutisches Fenster verfügt, wird oft ein therapeutisches

Monitoring der Patienten („Therapeutic Drug Monitoring"- TDM) durchgeführt. Dadurch entstehen individuell unterschiedliche Dosierungen von MMF, die eine Optimierung der Therapie unterstützen sollen [61, 106].

Dosierung und Komedikationen

Für erwachsene Patienten gibt es dennoch eine Dosisempfehlung von 1 g MMF zweimal täglich [89]. In den Studien, die in diese Doktorarbeit eingeschlossen wurden, wurde den Studienteilnehmern täglich eine Dosis zwischen 0,5 und 2 g gegeben. Das Immunsuppressivum MMF wird in der Regel in einer Medikamentenkombination mit einem Calcineurininhibitor und einem Kortikosteroid eingesetzt. Die Medikamenteninformation von CellCept® empfiehlt als Calcineurininhibitor Cyclosporin, da hier die klinischen Erfolge am besten einzuschätzen seien [89]. Neben einer Vielzahl von Varianten in der Zusammensetzung und Applikationsfrequenz der Kombinationstherapien wurden in den Studien dieser Metaanalyse die Calcineurininhibitoren Cyclosporin, Tacrolimus und Sirolimus verwendet.

Wenn MMF ohne Cyclosporin appliziert wird, ist die durchschnittliche AUC von MPA um 30-50% höher als bei einer Applikation von MMF mit Cyclosporin [89]. Cyclosporin inhibiert das Multi Resistance Protein 2 (MRP2), einen ABC-Transporter am Leber-Gallengang-Übertritt. Durch die verminderte Ausscheidung von MPAG in die Galle wird der enterohepatische Kreislauf gebremst. Der Einfluss des enterohepatischen Kreislaufes auf die MPA-Plasmakonzentration ist so groß, dass die Transporterinhibition zu einem Absinken der systemischen MPA-Konzentration führt [59].

Im Gegensatz zu Cyclosporin erhöht Tacrolimus die MPA-Konzentrationen durch Hemmung der UGTs [180]. Johnson et al., 2008 stellen sogar die These auf, dass diese Inhibition bei UGT1A8*2 genotypabhängig erfolgen könnte. Das bedeutet, dass das UGT-Enzym mit einer genetischen Veränderung durch Tacrolimus stärker gehemmt werden würde als ohne eine Genvariante [75].

Sirolimus hat einen anderen Wirkmechanismus als Cyclosporin und Tacrolimus. Sirolimus ist ein mTOR-Hemmer und wird in der Transplantationsmedizin als Alternative zu den Calcineurininhibitoren eingesetzt, da es weniger Nephrotoxizität verursacht. Eine genaue Erklärung für die Interaktion von Sirolimus und MMF existiert bisher noch nicht [13].

In fast allen Studien gehören Glukokortikoide zum Therapieschema. Meistens wird eine mögliche Interaktion auf den MPA-Metabolismus nicht diskutiert, dennoch gibt es Hinweise auf eine Induktion der UGT-Enzyme durch die Glukokortikoide [20]. Durch Induktion der UGTs wird der MPA-Spiegel erniedrigt und MPAG vermehrt produziert. Da die Datenlage zu diesem Thema nicht ausreichend ist, wird die Komedikation der Glukokortikoide bei der Beschreibung der Studien nicht ausführlich behandelt.

1.3. Zielsetzung dieser Doktorarbeit

Es gibt bisher keine zusammenfassende Darstellung, die die Bedeutung von UGT-Varianten im Arzneimittelstoffwechsel beschreibt. Wie bereits in der Einleitung beschrieben, gibt es verschiedene Substrate, welche durch die unterschiedliche Aktivität der UGT-Enzyme beeinflusst werden. Die Aktivität wird durch genetische Veränderungen moduliert.

Ziel dieser Arbeit war es, sämtliche Studien in einer Arbeit zusammenzufassen, die pharmakokinetische Unterschiede in Abhängigkeit von verschiedenen UGT-Varianten in Menschen untersuchten, um mögliche pharmakogenetisch bedingte Dosisanpassungen anhand der Unterschiede in der CL abzuschätzen. Aus allen gesammelten Studien wurden die Arzneimittel sowie die verantwortliche Genvariante ermittelt, bei denen klinisch relevante CL-Unterschiede Anlass für Dosisanpassungen aufzeigten. Diese Analyse ist vergleichbar mit ähnlichen Arbeiten zu CYP-Enzymen, die mittlerweile in der klinischen Praxis berücksichtigt werden [81, 154].

2. Studiendesign und Methoden

2.1. Datenrecherche und Suchstrategie

Gesucht wurde nach allen Studien, die in wissenschaftlichen Fachjournalen, die dem sog. Peer-Review Prozess unterliegen, pharmakokinetische Daten in Abhängigkeit von UGT-Genvarianten darstellten.

Für die systematische Recherche wurde die Datenbank MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online) des National Center for Biotechnology Information (NCBI) genutzt. Mit Hilfe von PubMed wurde auf MEDLINE zugegriffen [119].

Für jedes Medikament wurde die Bezeichnung des am Stoffwechsel beteiligten Isoenzyms in PubMed eingegeben und die gefundenen Studien nach Informationen über exogene Substrate durchsucht.

Anschließend wurden Suchkombinationen aus dem Substrat und dem Isoenzym gebildet und in PubMed eingegeben (z.B. „Irinotecan“ und „UGT1A1“). Die Ergebnisse der PubMed Suche wurden anschließend begutachtet und mit Hilfe der Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. Wurden zu viele Suchergebnisse von PubMed angezeigt, grenzte man die Suche mit zusätzlichen Suchbegriffen, wie „clearance“, „plasma concentration“, „pharmacogenetic“ und der Bezeichnung des Allels (z.B. *28) ein.

Ziel war es, möglichst alle veröffentlichten Studien zu finden, weshalb die Suche mehrmals in unterschiedlichen Abfolgen durchgeführt wurde. Außerdem wurden mit Hilfe von Übersichtsartikeln zum Thema nach weiteren Originalartikeln zu den Medikamenten gesucht. Auch Websites zum Thema wurden durchforstet, um Studien zu identifizieren, so zum Beispiel die PharmGKB Webseite. Auf dieser Webseite befand sich eine Zusammenstellung von pharmakokinetisch bedeutsamen Genen über die UGT-Isoenzyme und die Medikamente, die mit diesen Isoenzymen in Verbindung stehen [116].

Für die Analyse war es von Bedeutung, dass alle in Frage kommenden Studien als vollständige Arbeiten mit dem veröffentlichten Ergebnis- und Diskussionsteil vorlagen. Sofern die aufgenommenen Originalstudien nicht über PubMed verlinkt waren, wurden die Volltexte über die Elektronische Zeitschriftenbibliothek gesucht [39]. Es wurden keine Kongressabstracts in die Metaanalyse aufgenommen.

Waren die benötigten pharmakokinetischen Informationen nicht explizit im Artikel veröffentlicht, wurden die Autoren per e-mail kontaktiert und nach den fehlenden Daten gefragt. Gab es eine Rückmeldung, wurden die Informationen in die Datenbank eingefügt.

Das Ziel dieser Analyse war das Auffinden und das Analysieren aller verfügbaren Studien, die bis Mai 2011 veröffentlicht wurden. Aufgrund geringer Veröffentlichungen zum Thema, oblagen der Datenrecherche keine besonderen Kriterien bezüglich des Studiendesign der ausgewählten Studien, wie z.B. randomisiert oder prospektiv. Einzige Ausnahmen stellten „Case-Reports“ dar. Einzelfallanalysen haben zu geringe Teilnehmerzahlen und wurden in der Datenerfassung nicht berücksichtigt.

2.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Für die Datenauswahl wurden klare Auswahlkriterien formuliert. Diese beschreiben den Charakter jeder aufgenommen Studie, teilen aber auch der Metaanalyse die nötigen Einschränkungen zu. Die Studien wurden anhand bestimmter Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt und dann in einer zentralen Datenbank erfasst.

Ein zentrales Einschlusskriterium war die Messung der Substrate und deren Metabolite in Körperflüssigkeiten (Plasma). Eine Studie untersuchte Speichelkonzentrationen. Notwendigerweise mussten die Konzentrationen spezifisch für die einzelnen Genotypen dargestellt worden sein, eine Zusammenfassung mehrerer Genotypen zu Haplotypen, konnte nicht ausgewertet werden.

Wenn möglich, wurde bei der Datenauswahl der Median gewählt, da dieser bei kleinen Fallzahlen nicht so sehr von Ausreißern betroffen ist. War dieser in den Studien nicht berechnet, wurde das arithmetische Mittel (mean) übernommen.

Bei der Auswahl der Konzentrationsgrößen wurden nur dosisproportionale Parameter wie AUC (Area under the curve), CL (Clearance) und c_t (Trough level, deutsch: Talspiegel) als Aufnahmekriterium für die Datenbank festgelegt. Verhältniszahlen (metabolic ratios) der Muttersubstanz und der Metaboliten wurden nicht erfasst.

Für die Vertrauensbereiche wurden das 95% Konfidenzintervall, die Standardabweichung (SD) bzw. der Standardfehler (SEM) in die Datenbank aufgenommen, sofern es in den Studien angegeben wurde. Andere Angaben zu den Vertrauensbereichen (z.B. Range) wurden nicht für die weitere Berechnung der Daten verwendet, um eine Vergleichbarkeit der Daten abschließend zu gewährleisten.

Es wurden nur in vivo Studien mit Patienten oder gesunden Probanden in die Datenbank aufgenommen. In vitro Studien wurden bei der Datenrecherche nicht erfasst. Studien mit Teilnehmern unterschiedlicher Ethnizitäten wurden aufgenommen und getrennt ausgewertet, da der ethnische Unterschied von großer Bedeutung in der Pharmakogenetik ist. Insgesamt konnte man die Studienpopulationen in drei große ethnische Gruppen mit Kaukasiern, Afrikanern und Asiaten, einteilen. Die US-amerikanischen Studien wurden der Gruppe der Kaukasier zugeteilt, da meist nahezu alle Teilnehmer der Studien von kaukasischer Herkunft waren. Desweiteren wurde das Geschlechterverhältnis, Raucherstatus und die Teilnehmerzahl der Studien in die Datenbank eingefügt. Außerdem wurde sortiert, ob Medikamente einmal (ED: Einmalige Dosis), oder mehrmals (MD: Mehrfachdosierung) verabreicht wurden.

Für alle Medikamente, die in dieser Metaanalyse zusammengestellt wurden, gilt, dass sie als Substrate der UGT-Enzyme angesehen werden. Substrate, die zu den endogenen Substanzen zählen, wie zum Beispiel Bilirubin, wurden nicht aufgenommen.

Alle Studien, die die Aufnahmekriterien des Studiendesigns erfüllten, wurden systematisch in einer Datenbank abgespeichert. Die Daten wurden in der Regel den Tabellen und dem Text entnommen. In Einzelfällen mussten die Daten aus den Schaubildern abgelesen oder die Teilnehmerzahl errechnet werden [83, 135, 165].

Die Informationen aus den Bereichen Isoenzym, Genvariante, Substrat, Teilnehmerzahl, Altersgruppe der Teilnehmer, Geschlecht, Raucherstatus, Dosis des Medikaments, Konzentrationsparameter, Signifikanz, Autor und die Quellen wurden in einer zentralen Datenbank erfasst. Ein Ausschnitt der zentralen Datenbank ist in Abbildung 6 dargestellt.

	A	B	D	H	J	K	L	M	N	O	BC	BD	BE
1		drug	allele	SD/MD	participants	A / C	smoking	gender	origin	dose	author	journal	volume
2	1A1	Irinotecan	*28	SD	14/7/0	Ch	unknown	mix	USA	50 mg/m²/d	Lisa R. Bomgaar	Journal of clinical oncology	25
3	1A1	Irinotecan	*28	SD	14/7/0	Ch	unknown	mix	USA	50 mg/m²/d	Lisa R. Bomgaar	Journal of clinical oncology	25
4	1A1	Irinotecan	*28	SD	14/6/0	Ch	unknown	mix	USA	50 mg/m²/d	Lisa R. Bomgaar	Journal of clinical oncology	25
5	1A1	Irinotecan	*28	SD	9/7/4	A	unknown	mix	Caucasian	300 mg/m²	L Iyer	The Pharmacogenomics Journal	2
6	1A1	Irinotecan	*28	SD	9/7/4	A	unknown	mix	Caucasian	300 mg/m²	L Iyer	The Pharmacogenomics Journal	2
7	1A1	Irinotecan	*28	SD	30/25/6	A	unknown	mix	mixed	350 mg/m²	Federico Innoce	Journal of clinical oncology	22
8	1A1	Irinotecan	*28	SD	31/32/8	A	unknown	mix	Caucasian	180 mg/m²	Giuseppe Toffoli	Journal of clinical oncology	24
9	1A1	Irinotecan	*28	SD	31/32/8	A	unknown	mix	Caucasian	180 mg/m²	Giuseppe Toffoli	Journal of clinical oncology	24
10	1A1	Irinotecan	*28	SD	31/32/8	A	unknown	mix	Caucasian	180 mg/m²	Giuseppe Toffoli	Journal of clinical oncology	24
11	1A1	Irinotecan	*28	SD	18/9/0	A	unknown	mix	Japanese	100 mg/m²	Shoichi Hazama	Cancer Science	101
12	1A1	Irinotecan	*28	SD	18/9/0	A	unknown	mix	Japanese	100 mg/m²	Shoichi Hazama	Cancer Science	101
13	1A1	Irinotecan	*28	SD	18/9/0	A	unknown	mix	Japanese	100 mg/m²	Shoichi Hazama	Cancer Science	101
14	1A1	Irinotecan	*28	SD	30/15/0	A	unknown	mix	Asian	375 mg/m²	Srinivasa Rao J	Cancer Science	98
15	1A1	Irinotecan	*28	SD	30/15/0	A	unknown	mix	Asian	375 mg/m²	Srinivasa Rao J	Cancer Science	98

Abbildung 6: Ausschnitt aus der zentralen Datenbank.

drug: Medikament; allele: Allel; Single/Multiple dose (SD/MD): Einfache/Mehrfache Dosisgabe; participants: Teilnehmer; Adults/Children (A/C): Erwachsene/Kinder; smoking: Rauchen; gender: Geschlecht; Origin: Herkunft; dose: Dosis; author: Autor; journal: Zeitschrift; Volume: Band.

Ausgehend von dieser zentralen Datenbank wurden automatisch separate Einzeltabellen für jedes Isoenzym erstellt, damit eine differenzierte Betrachtung der Isoenzyme und deren genetischen Varianten möglich wurde. Mit dem Ziel Dosisanpassungen bei besonders starken Genotypunterschieden zu empfehlen, wurden die Daten in diesen Einzeltabellen bearbeitet und analysiert.

Doppelte Datenkontrollen wurden von einer unabhängigen Person vorgenommen. Dabei wurden Stichproben aus dem Datenfeld entnommen, ohne dass markante Fehler bei der Datenübernahme in die Einzeltabellen aufgedeckt wurden.

2.3. Datenbearbeitung und Datenanalyse

Die Datenbearbeitung umfasste die Strukturierung der Daten bis hin zur Darstellung in Diagrammen. Ziel dieser Metaanalyse war es, die Studiendaten zu einem Substrat zusammenzufassen. Da in den Studien verschiedene Konzentrationsparameter der Substrate angegeben wurden und individuelle Dosisanpassungen üblicherweise auf CL-Werte basieren, wurde versucht alle Parameter in CL ähnliche Werte umzuwandeln. Beispielsweise hätte eine 50% Reduzierung der renalen CL bei einer Niereninsuffizienz eine 50% Reduzierung der Dosis zur Folge. Schlussendlich gab es wenige Studien, die andere Konzentrationsgrößen als CL oder AUC verwendeten.

Die Einheit der AUC war in den Studien nicht einheitlich angegeben, deshalb mussten die Studieninformationen mit Hilfe der Molekularen Masse mehrmals in die Einheit ng*h/ml umgerechnet werden. Für die Berechnungen wurden die molekularen Massen einiger Substanzen und deren Metaboliten benötigt: *Molekulare Masse Irinotecan: 586,68 g/mol, SN-38: 393,41 g/mol, SN-38G 568 g/mol, Olanzapin: 312,43 g/mol.*

War für die Streuung der pharmakokinetischen Daten (AUC/CL) die Standardabweichungen (SD) gegeben, wurde diese mit Hilfe der Formel in Abbildung 7 in 95% Konfidenzintervalle umgerechnet.

Oberes/unteres Konfidenzintervall	= Mittelwert $^{+}/_{-}$ KONFIDENZ (alpha, SD, n)
	= Mittelwert $^{+}/_{-}$ $z(1-(alpha/2)) \times SD/\sqrt{n}$
	= Mittelwert $^{+}/_{-}$ $z\ (0{,}975) \times SD/\sqrt{n}$
	= Mittelwert $^{+}/_{-}$ $1{,}96 \times SD/\sqrt{n}$

Abbildung 7: Berechnung der 95 % Konfidenzintervalle aus der Standardabweichung (SD).

Mit alpha = 0,05; n = Anzahl der Studienteilnehmer einer Genotypgruppe; z = 1,96 aus Standardnormalverteilungstabelle.

In einigen Studien war der Standardfehler (SEM) zur Darstellung der Abweichung vom Mittelwert gegeben. Mit einer mathematischen Berechnung konnte der Standardfehler

mit Hilfe der Anzahl der Studienteilnehmer „n“ in die Standardabweichung transferiert werden (SD = SEM * $\sqrt{n}$).

2.3.1. Darstellung der pharmakokinetischen Unterschiede als CL-Werte in %

Um die Auswirkungen von unterschiedlichen Metabolisierungsfähigkeiten der Genotypen so transparent wie möglich darzustellen, wurden die absoluten CL-Werte der Hetero- und Homozygoten in % vom Wildtyp (Wt) dargestellt. Die CL des Wildtyps ist immer 100%. Die Berechnung von prozentualen Parametern soll dem Betrachter die Unterschiede zwischen den Genotypgruppen (Wt, Het, Hom) besser aufzeigen. Die prozentualen CL-Unterschiede werden für jede Genotypgruppe einer Genvariante getrennt betrachtet (Abbildung 8).

$$\text{D\% (Wt)} = 100\%$$
$$\text{D\% (Het)} = \frac{\text{CL(Het)}}{CL(Wt)} \times 100$$
$$\text{D\% (Hom)} = \frac{\text{CL(Hom)}}{CL(Wt)} \times 100$$

Abbildung 8: Umrechnung absoluter CL-Werte in prozentuale Dosis-Werte.

D%: Die prozentualen CL-Unterschiede der Genotypen können Dosisanpassungen entsprechen. CL: Clearance; Wt: Wildtyp; Het: Heterozygot; Hom: Homozygot.

Konnten aus den Studien nur AUC-Werte entnommen werden, wurde die Berechnung wie in Abbildung 9 dargestellt durchgeführt.

Sind im Falle eines Substrates die prozentualen CL-Werte der heterozygoten und homozygoten Träger zum Beispiel niedriger als 100% ergibt sich daraus der Rückschluss, dass die verantwortliche UGT- Genvariante eine niedrigere Aktivität besitzt und somit die biologischen Spiegel des Substrates im Blut (AUC) höher sind. Sollten die prozentualen CL-Angaben der Genvarianten höher als 100% sein, gelten gegenteilige Rückschlüsse.

$$D\%\ (Wt) = 100\%$$

$$D\%\ (Het) = \frac{AUC(Wt)}{AUC(Het)} \times 100$$

$$D\%\ (Hom) = \frac{AUC(Wt)}{AUC(Hom)} \times 100$$

Abbildung 9: Umrechnung absoluter AUC-Werte in prozentuale Dosis-Werte.

D%: Die prozentualen CL-Unterschiede der Genotypen (Het, Hom) können Dosisanpassungen entsprechen. AUC: Area under the curve; CL: Clearance; Wt: Wildtyp; Het: Heterozygot; Hom: Homozygot.

Im Diskussionsteil wird ausführlich darauf eingegangen, in wieweit die prozentualen CL-Unterschiede für die Genvarianten als Dosisanpassungen gewertet werden können.

2.3.2. Modellierung von gewichteten Mittelwerten

Bei einigen Genvarianten wurden mehrere Studien mit den gleichen Voraussetzungen gefunden. Dabei spielten besonders die ethnische Zugehörigkeit der Studienpopulation und die verwendeten Komedikationen eine große Rolle.

Um die Daten aus den einzelnen Studien zu kumulieren, wurde ein gewichteter Mittelwert mit zugehörigen Konfidenzintervallen berechnet. Die Gewichtung erfolgte zum Einen mit der durchschnittlichen Standardabweichung der Einzelstudien (SD), zum Anderen mit der Anzahl der Studienteilnehmer der Genotypgruppen in den Einzelstudien [153].

Die Standardabweichung der einzelnen Studien wurde aus den zugehörigen Konfidenzintervallen der prozentualen CL-Werte berechnet. Dabei wurde die, in Abbildung 7 beschriebene Formel nach SD aufgelöst und anschließend für die Ermittlung der Standardabweichung der Einzelstudien verwendet. Für Studien, bei denen keine Konfidenzintervalle vorlagen, wurde eine durchschnittliche Standardabweichung zugrundegelegt.

Aus den berechneten gewichteten CL-Unterschieden soll der Rückschluss gezogen werden wie groß eine mögliche Dosisanpassung D(%) für heterozygote (Het) und homozygote (Hom) Teilnehmer sein müsste um den gleichen Plasmakonzentrationszeitverlauf wie beim Wildtyp erreichen zu können. Eine mögliche Dosisanpassung für die jeweilige Genvariante wird im Diskussionsteil beschrieben.

3. Ergebnisse

Insgesamt wurden unter den angegeben Ein- und Ausschlusskriterien des Studiendesigns 54 Studien in diese Doktorarbeit eingeschlossen. Für 18 unterschiedliche Arzneimittel wurden pharmakogenetische Daten gefunden.

Für das Zytostatikum Irinotecan und das Immunsuppressivum MMF wurden mit 20 und 15 veröffentlichten Arbeiten die meisten Studien gefunden.

Die eingeschlossenen Studien wurden weltweit durchgeführt, deshalb gehören die Studienpopulationen verschiedenen Ethnizitäten an. Um die verschiedenen Studienpopulationen zu gruppieren wurden sie in Afrikaner, Asiaten und Kaukasier eingeteilt.

Die Studienpopulationen bestanden aus männlichen und weiblichen Probanden. Bei der Auswertung der Ergebnisse erfolgte keine Sortierung nach dem Geschlecht der Probanden.

Die meisten untersuchten Studienpopulationen der Studien bestanden aus erkrankten Patienten und nur wenige Populationen bestanden aus gesunden Probanden. Die kranken Probanden litten an verschiedenen Krankheiten. Zum Beispiel bestanden die Studien, welche das Neuroleptikum Olanzapin untersuchten, aus schizophrenen Patienten. In insgesamt acht Studien wurden gesunden, freiwilligen Probanden die Arzneimittel verabreicht und untersucht [26-28, 56, 91, 92, 125, 164].

Studien mit minderjährigen Studienpopulationen wurden separat dargestellt [12, 82, 83, 151, 177]. Diese Studien sind an der jeweiligen Stelle gesondert dargestellt, da sich die Pharmakokinetik in Kindern und Erwachsen unterscheidet und nicht vergleichbar sind. Für die Erwachsenen erfolgte keine extra Aufschlüsselung in Altersgruppen.

Die die verschiedenen Genvarianten unterschiedliche Einflüsse auf die Arzneimittel haben, wurden die CL-Unterschiede gesondert für jede Genvariante dargestellt. Insgesamt wurden 30 verschiedene Genvarianten der UGT-Enzyme in dieser Arbeit

untersucht. Für die UGT1-Genfamilie wurden mit UGT1A1, 1A3, 1A4, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9 sieben unterschiedliche Isoenzyme mit unterschiedlichen genetischen Veränderungen eingeschlossen. Für die Genfamilie UGT2B wurden genetische Varianten der Isoenzyme UGT2B7, 2B15 und 2B17 gefunden und untersucht.

Bei den dargestellten 18 Arzneimitteln handelt es sich ausnahmslos um Substrate der UGT-Enzyme. Die verabreichte Dosis der Arzneimittel variierte je nach Studie und Arzneimittel. Die applizierte Dosis wurde separat für jede Studie in den Tabellen festgehalten und dargestellt. Beim Zytostatikum Irinotecan erhielten Kinder eine niedrigere Dosis als die erwachsenen Studienteilnehmer.

Bei der Analyse der Daten wurde besonders zwischen Studien unterschieden, die eine einmalige Dosis verabreichten (ED) und Studien, die die pharmakinetischen Messungen erst nach mehrmaliger Gabe der Arzneimittel (MD) vornahmen. Besonders bei Mycophenolat-Mofetil spielte dies eine große Rolle, da man davon ausgeht, dass bei mehrfacher Applikation der enterohepatische Kreislauf die Plasmaspiegel des Substrates verändert (Kapitel 1.2.3.).

Meist wurden in den Studien nicht nur die pharmakokinetischen Daten der Substrate, sondern auch der glucuronidierten Metabolite untersucht. Nur in einigen Fällen machte es Sinn die Daten der Metaboliten darzustellen, da der direkte Einfluss der UGTs am besten beim Substrat beurteilt werden kann.

Wie bereits berichtet, untersuchten die Mehrzahl der identifizierten Studien die Medikamenten Irinotecan und MMF, daher werden die Ergebnisse dieser zwei Medikamente in den ersten zwei Abschnitten des Ergebniskapitels getrennt betrachtet, um eine übersichtliche Darstellung der Ergebnisse zu ermöglichen.

Der dritte Teil bezieht sich auf einige weitere Medikamente, die ebenfalls unter dem pharmakogenetischen Aspekt einzelner UGT-Isoenzyme untersucht wurden.

3.1. Bedeutung der UGT-Genvarianten für den Metabolismus von Irinotecan

Insgesamt wurden für das Zytostatikum Irinotecan die Daten aus 20 unterschiedlichen Studien zusammengefasst.

Drei unterschiedliche UGT-Isoenzyme mit unterschiedlichen genetischen Varianten wurden untersucht. Für das Isoenzym UGT1A1 die Genvarianten *6, *28, *60 und *93, für das Isoenzym UGT1A7 die Genvarianten *2 und *3 und auch das Isoenzym UGT1A9 und dessen Genvarianten *22 und *1q,u,v waren Grundlagen der erfassten Studien.

Im Irinotecan Stoffwechsel sind besonders die CL-Unterschiede von SN-38 von Bedeutung, da es sich um den aktiven Metaboliten und um das Substrat der UGT-Enzyme handelt. Obwohl alle CL-Unterschiede auch von der Muttersubstanz Irinotecan und des glucuronidierten Metaboliten SN-38G berechnet wurden, werden diese Werte im Ergebnisteil nicht ausführlich dargestellt, da diese Werte nur einen indirekten Einfluss der UGT-Enzyme zeigten.

In Tabelle 3 sind die Ergebnisse für die genotypspezifischen CL-Unterschiede im Irinotecan-Stoffwechsel dargestellt, geordnet nach den jeweiligen Isoenzymen und dessen Genvarianten.

Waren mehrere Studien für eine Genvariante vorhanden, wurden neben den Ergebnissen der einzelnen Studien auch die gewichteten Mittelwerte dargestellt (grau hinterlegt). Dabei wurden nur Studienpopulationen mit der gleichen ethnischen Zugehörigkeit zusammengezogen.

Wie Tabelle 3 zeigt, konnte ein gewichteter Mittelwert bei den Genvarianten UGT1A1*6, UGT1A1*28, UGT1A7*3, UGT1A9*1q,u,v und UGT1A9*22 ermittelt werden.

Tabelle 3: Genotypspezifische CL-Unterschiede von SN-38 (Irinotecan) in % vom Wildtyp.

Dargestellt sind die genotypspezifischen CL-Unterschiede von SN-38 nach mehrfacher Einnahme von Irinotecan mit den Konfidenzintervallen (KI) in Prozent vom Wildtyp. Studienrelevante Informationen wie der extrahierte pharmakokinetische Parameter (AUC/CL), die applizierte Dosis des Substrates (mg/m^2), das Land in der die Studie durchgeführt wurde, die Anzahl der Studienteilnehmer (Wt/Het/Hom) sowie die Signifikanz der Studien, Signifikanz (J=Ja/N=Nein) wurde für jede Studie (Ref.: Referenz) einzeln aufgeführt. Lagen mehrere vergleichbare Studien für eine Genvariante vor, wurde ein gewichteter Mittelwert errechnet (grau unterlegt).

Wt: Wildtyp; Het: Heterozygot; Hom: Homozygot; [a]: Wt und Het als Wt dargestellt; [b]: Studie an Kindern; SNP: Einzelnukleotid-Polymorphismus; ITA: Italien; JP: Japan; KAU: Kaukasien; KOR: Korea, NED: Niederlande.

SNP/	Studieninformationen				CL- Unterschiede (%)							
Substrat	CL/ AUC	Dosis	Land	Anzahl	**Wt**	KI Wt	**Het**	KI Het	**Hom**	KI Hom	J/N	Ref.
UGT1A1*6												
SN-38	AUC	80/65	KOR	100/0/7	**100** [a]				**58**		J	[53]
	AUC	80	KOR	49/26/6	**100**	(90-112)	**90**	(76-110)	**57**	(49-67)	J	[52]
	AUC	375	AS	35/8/2	**100**		**60**		**41**		J	[73]
					100	(93-107)	**80**	(52-108)	**57**	(48-66)		
UGT1A1*28												
SN-38	AUC	50	USA	14/7/0	**100**	(81-131)	**110**	(72-235)			N	[12] [b]
	AUC	20	USA	11/19/7	**100**		**91**		**71**		N	[151] [b]
					100	(80-120)	**93**	(69-116)	**71**	(30-112)		
	AUC	180	ITA	31/32/8	**100**		**80**		**72**		N	[157]
	CL	350	KAU	68/58/8	**100**		**82**		**69**		J	[35]
	AUC	350	NED	34/22/2	**100**	(85-122)	**90**	(71-120)	**109**	(76-191)	N	[100]
	AUC	350	NED	12/15/3	**100**	(82-128)	**69**	(57-87)	**33**		J	[101]
	AUC	350	KAU	44/37/5	**100**		**85**		**85**		N	[112]
	AUC	300	USA	9/7/4	**100**	(82-129)	**71**	(61-86)	**39**	(24-103)	J	[70]
	AUC	350	USA	30/25/6	**100**	(85-122)	**73**	(55-109)	**62**	(48-87)	J	[66]
	CL	350	KAU	21/19/2	**100**		**63**		**39**		J	[34]
	AUC	180	USA	9/15/5	**100**	(63-246)	**95**	(70-148)	**47**	(38-65)	J	[36]
					100	(94-106)	**77**	(71-83)	**58**	(46-69)		
	AUC	80	KOR	69/12/0	**100**	(91-112)	**113**	(95-140)			N	[52]
	AUC	80/65	KOR	93/14/0	**100**		**118**				N	[53]
	AUC	375	AS	30/15/0	**100**		**100**				N	[73]
	AUC	100	AS	16/10/2	**100**	(78-138)	**129**	(102-175)	**130**	(77-414)	-	[178]
	AUC	100	JP	18/9/0	**100**	(72-128)	**26**	(16-36)			J	[55]
	AUC	50	JP	7/1/1	**100**	(91-111)	**46**		**58**		-	[2]
					100	(94-106)	**91**	(44-139)	**79**	(0-169)		

Tabelle 3: Fortsetzung

SNP/	Studieninformationen				CL- Unterschiede (%)							
Substrat	CL/ AUC	Dosis	Land	Anzahl	**Wt**	KI Wt	**Het**	KI Het	**Hom**	KI Hom	J/N	Ref.
UGT1A1*60												
SN-38	AUC	180	KAU	18/42/11	**100**		**69**		**75**		N	[21]
	AUC	80	KOR	46/32/3	**100**	(89-114)	**120**	(105-140)	**110**	(79-180)	N	[52]
UGT1A1*93												
SN-38	AUC	180	KAU	34/31/6	**100**		**100**		**109**		N	[21]
UGT1A7*2												
SN-38	AUC	180	USA	3/5/3	**100**	(86-119)	**66**	(36-354)	**111**	(80-181)	N	[36]
	AUC	80	KOR	24/21/0	**100**	(88-116)	**90**	(76-111)			N	[52]
UGT1A7*3												
SN-38	AUC	180	KAU	32/32/7	**100**		**92**		**106**		N	[21]
	AUC	180	USA	3/10/5	**100**	(86-119)	**84**	(55-181)	**53**	(37-94)	N	[36]
					100	(88-112)	**91**	(73-109)	**77**	(26-129)		
	AUC	80	KOR	24/25/6	**100**	(88-116)	**81**	(68-100)	**59**	(49-75)	J	[52]
UGT1A9*1q,u,v												
SN-38	AUC	375	AS	6/24/15	**100**	(76-147)	**179**	(149-222)	**182**	(148-236)	J	[140]
	AUC	100/150	JP	23/66/41	**100**		**146**		**175**		J	[135]
					100	(81-119)	**158**	(127-189)	**176**	(160-192)		
UGT1A9*22												
SN-38	AUC	180	KAU	21/36/14	**100**		**116**		**140**		N	[21]
	AUC	80	KOR	23/45/11	**100**	(85-120)	**85**	(75-98)	**70**	(59-86)	J	[52]
	AUC	80/65	KOR	72//34	**100** [a]				**129**		J	[53]
					100	(90-110)	**85**	(75-98)	**99**	(41-157)		

Um deutlich zu machen, dass sich die Auswirkungen der UGT-Enzyme je nach Genvariante stark unterscheiden, werden die Ergebnisse für die unterschiedlichen Genvarianten im Folgenden getrennt beschrieben.

UGT1A1*6: Zu dieser Genvariante wurden insgesamt drei Studien gefunden. Wie in Tabelle 3 dargestellt, zeigten allen drei Studien signifikante Unterschiede zwischen den

CL-Werten von SN-38. Alle aufgeführten Studien wurden mit asiatischen Studienpopulationen durchgeführt.

Sowohl die heterozygoten als auch die homozygoten Träger wiesen reduzierte CL-Werte von SN-38 im Vergleich zur Wildtypgruppe auf. Je mehr mutierte Allele ein Patient trägt, umso größer war der beschriebene Effekt. Folglich spiegelte auch der gewichtete Mittelwert diese Tendenz wieder (grau hinterlegt). Der gewichtete CL-Mittelwert von SN-38 entsprach nach Berechnung für heterozygote Träger 80% und für Homozygote 57% der Wildtyp-CL (Tabelle 3 und Abbildung 10).

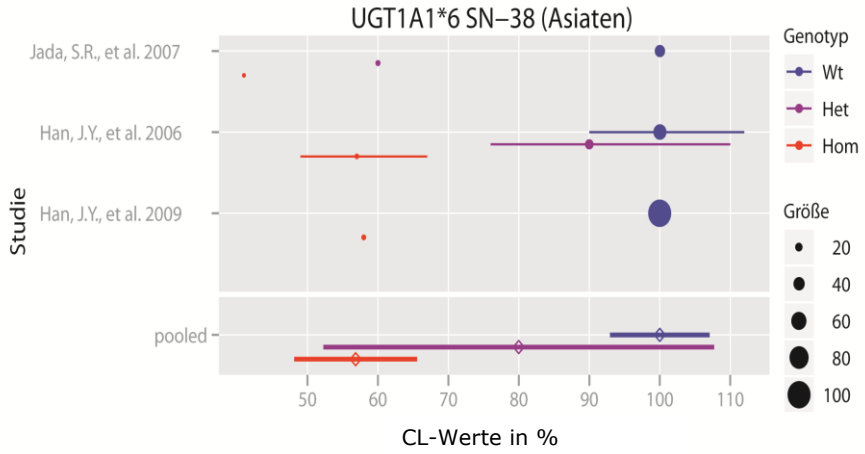

Abbildung 10: Darstellung der Studienergebnisse für UGT1A1*6 mit asiatischer Studienpopulation.

Die Wt-Genotypgruppe von Han et al., 2009 fasst Wt- und Het-Teilnehmer der Studie zusammen [53]. Die gewichteten Mittelwerte und Konfidenzintervalle der Genotypgruppen sind unter „pooled“ aufgeführt. CL: Clearance; Wt: Wildtyp; Het: Heterozygot; Hom: Homozygot.

UGT1A1*28: Für diese Genvariante kann die beste Studienlage präsentiert werden. Insgesamt konnten 17 Studien in die Datenbank übernommen werden, die pharmakokinetische Parameter von SN-38 in Abhängigkeit vom UGT1A1*28-Genotyp gemessen hatten.

In zwei Studien wurden direkt CL-Werte angegeben [34, 35]. Bei allen anderen Studien waren die AUC-Werte Ausgangswerte der CL-Berechnung (Tabelle 3).

Zwei amerikanische Studien mussten bei der Auswertung der Ergebnisse separat dargestellt werden, da es sich bei den Studien von Bomgaars et al., 2007 und Stewart et al., 2007 zum Einen um Studien mit minderjährigen Studienpopulationen (Studien an Kindern) handelt und diese Studien zum Anderen eine sehr niedrige Dosis von Irinotecan (50 bzw. 20 mg/m^2) verabreichten. Bei diesen Niedrig-Dosis-Therapien wurden keine signifikanten genotypabhängigen Veränderungen bezüglich AUC und Toxizität festgestellt [12, 151].

Zudem bestätigte die Zusammenschau der Studienergebnisse die schon bekannte Beobachtung, dass sich die verschiedenen ethnischen Gruppen nicht nur in der Genotyphäufigkeit unterscheiden, sondern sich auch in den metabolischen Einflüsse des Polymorphismus UGT1A1*28 scheinbar unterschiedlich auswirken [50, 94]. Deshalb wurden die Studien für UGT1A1*28 in **zwei Gruppen** nach Ethnizität in kaukasischer und asiatischer Studienpopulation unterteilt.

Die kaukasische Gruppe enthält sechs europäische und drei amerikanische Studien. Da die Studienpopulationen der US-amerikanischen Studien nahezu vollständig aus Kaukasiern bestanden, wurden die amerikanischen Studien und die europäischen Studien zusammen betrachtet (KAU). Von diesen insgesamt neun Studien der ersten Gruppe zeigten sechs Studien signifikante Ergebnisse. Die Studien von de Jong et al., 2007, de Jong et al., 2006, Denlinger et al., 2009, Innocenti et al., 2004, Iyer et al., 2002 und Mathijssen et al., 2004 kommen alle zu einer signifikanten CL-Reduktion von SN-38 im Vergleich zum Wildtyp [34-36, 66, 70, 101]. Paoluzzi et al., 2004 stellte zwar keine Signifikanz der einzelnen AUC-Werte fest, aber alle, in der Studie berechneten AUC-Quotienten, waren signifikant [112].

Der durchschnittliche gewichtete Mittelwert der neun kaukasischen Studien beträgt für SN-38 bei Heterozygoten 77% der Wildtyp-CL, bei Homozygoten 58%. In

Abbildung 11 werden die Ergebnisse der einzelnen Studien und der zusammenfassende gewichtete Mittelwert veranschaulicht.

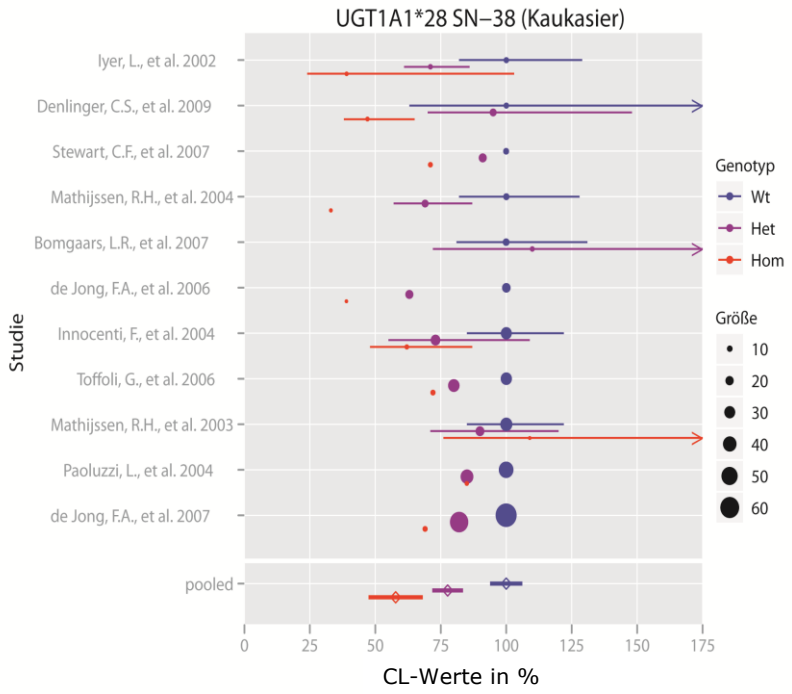

Abbildung 11: Darstellung der, aus den einzelnen Studien ermittelten, mittleren Unterschiede in der CL von SN-38 für UGT1A1*28 mit kaukasischer Studienpopulation (alle Altersgruppen).

Soweit vorhanden wurden die SD der einzelnen Studien verwendet. Unter „pooled" sind die zusammengefassten Mittelwerte und die geschätzte SD der Genotypgruppen dargestellt. CL: Clearance; SD: Standardabweichung; Wt: Wildtyp; Het: Heterozygot; Hom: Homozygot.

Die zweite Gruppe der Studien für UGT1A1*28 besteht aus sechs asiatischen Studien (AS/KOR/JP). Von den sechs Studien der asiatischen Gruppe ermittelte lediglich eine Studie signifikante CL-Unterschiede zwischen den Genotypgruppen, zwei Studien errechneten keinen p-Wert. Bei der Auswertung der Studienergebnisse fiel auf, dass die japanischen Studien andere genotypspezifische CL-Unterschiede aufwiesen als die übrigen asiatischen Studien. Hierauf wird im Diskussionsteil näher eingegangen. Trotzdem wurden alle asiatischen Studien zu einem gewichteten Mittelwert zusammengefasst.

Im Gegensatz zu den Kaukasiern wirkt sich die Genvariante UGT1A1*28 bei Asiaten scheinbar nicht so stark aus. Betrachtet man alle asiatischen Studien zusammen, beträgt der gewichtete Mittelwert für die Heterozygoten 91% der Wildtyp-CL, und 79% für Homozygote (Tabelle 3 und Abbildung 12). Ohne den Einfluss der japanischen Studien würde der Mittelwert für Asiaten sogar eine prozentuale CL-Zunahme für die heterozygoten und homozygoten Genotypgruppen ergeben (nicht dargestellt).

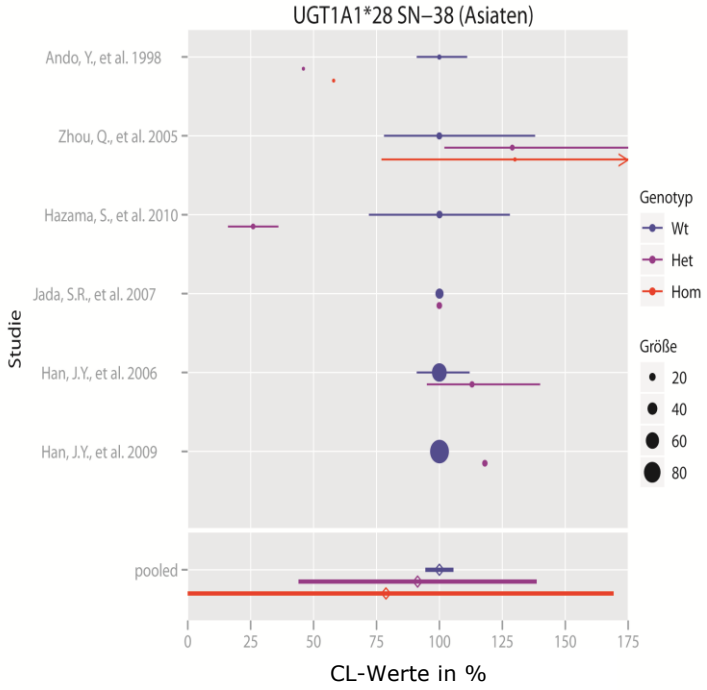

Abbildung 12: Darstellung der, aus den einzelnen Studien ermittelten, mittleren Unterschiede in der CL von SN-38 für UGT1A1*28 mit asiatischer Studienpopulation.

Soweit vorhanden wurden die SD der einzelnen Studien verwendet. Unter „pooled" sind die zusammengefassten Mittelwerte und die geschätzte SD der Genotypgruppen dargestellt. CL: Clearance; SD: Standardabweichung; Wt: Wildtyp; Het: Heterozygot; Hom: Homozygot.

UGT1A1*60, 1A1*93: Pharmakokinetische Daten fanden sich bei UGT1A1*60 nur in zwei Studien, bei UGT1A1*93 nur in einer Studie. Hierbei zeigte sich keine signifikante Auswirkung des genetischen Unterschieds zwischen den Genotypgruppen.

UGT1A7*2: Für UGT1A7*2 wurden zwei Studien mit unterschiedlicher Ethnizität der Studienpopulation gefunden, die den Effekt dieser Genvariante auf den Metabolismus von Irinotecan untersuchten. Jedoch konnten keine signifikante Effekte beschrieben werden [52].

UGT1A7*3: Für das Isoenzym 1A7 und das Allel *3 konnten nach der Datenrecherche drei Studien in der Datenbank erfasst werden. Die Ergebnisse der kaukasischen Studien waren nicht signifikant. Bei der asiatische Studie wurde eine signifikanter CL-Unterschied von 81% für Heterozygote (n=25), für Homozygote (n=6) von 59% im Vergleich zur Wildtyp-CL ermittelt (Tabelle 3).

UGT1A9*1q,u,v: Zwei Studien untersuchten die Intronveränderung UGT1A9 I399. Beide errechneten erhöhte, signifikante CL-Messwerte für die Genotypen (Tabelle 3). Im Vergleich zum Wildtyp lag der gewichtete CL-Mittelwert von SN-38 für Heterozygote bei 158%, für Homozygote sogar bei 176% (Tabelle 3).

UGT1A9*22: Insgesamt wurden drei Studien gefunden. Eine mit kaukasischer Studienpopulation, zwei mit asiatischer. Im Gegensatz zu der kaukasischen Studie, zeigten beide asiatischen Studien signifikante Unterschiede der Genotypgruppen auf [21, 52, 53].

Allerdings sind die dargestellten CL-Unterschiede nicht einheitlich. Während Han et al., 2006 reduzierte SN-38-CL-Werte für heterozygote und homozygote Träger präsentieren, fanden Han et al., 2009 ansteigende CL-Werte für homozygote Träger (Tabelle 3) [52, 53]. Obwohl die angesprochenen Studien von dem gleichen Erstautor veröffentlicht wurden, wurde diese Diskrepanz der Ergebnisse in diesen Studien nicht diskutiert. Ergänzend muss darauf hingewiesen werden, dass die Vergleichbarkeit der zwei asiatischen Studien eingeschränkt ist, da die Wildtyp und heterozygoten Varianten in der Studie zusammengefasst wurden [53]. Der berechnete, gewichtete Mittelwert für die asiatischen Studien ergab keine wesentlichen CL-Unterschiede (Tabelle 3).

3.2. Bedeutung der UGT-Genvarianten für den Metabolismus von MMF

Für Mycophenolat-Mofetil wurden die Daten aus 15 unterschiedlichen Studien eingeschlossen. Die Studien verwendeten drei unterschiedliche Komedikation für die MMF-Therapie (cyclosporin/tacrolimus/sirolimus). Da der Einfluss der Komedikation auf die Therapie nicht vollständig geklärt ist, werden diese drei Studientypen separat betrachtet.

Tabelle 4 listet die CL-Unterschiede der einzelnen Studien auf. Insgesamt wurden für sechs UGT-Isoenzyme passende Daten gefunden. Für das Isoenzym UGT1A1 wurden Ergebnisse für die Genvarianten *6 und *28 gefunden. Weitere Vertreter der UGT1-Superfamilie waren UGT1A6*2, UGT1A7*2 und *3, UGT1A8*2 und *3, UGT1A9*1c, *1l,n,v,w und *1q,u,v, sowie die Genvarianten 1887 T>G und 665 C>T von UGT1A9. Für die UGT2-Superfamilie wurde das Isoenzym UGT2B7 mit den Genvarianten *2, *3, -842G>A, 840G>A untersucht.

Um auf die unterschiedlichen Auswirkungen der UGT-Genvarianten einzugehen, werden die Ergebnisse der Studien im Zusammenhang mit dem MMF-Metabolismus getrennt beschrieben und dargestellt (Tabelle 4).

UGT1A1*6 und 1A6*2: Diese Genvarianten wurden nur von Miura et al., 2008 untersucht [103]. Wie in Tabelle 4 dargestellt, waren die Unterschiede des glucuroniderten Metaboliten MPAG für beide Genvarianten signifikant.

UGT1A1*28: UGT1A1*28 wurde im Zusammenhang mit der Einnahme von MMF nur in einer Studie bestimmt. Der dort gemessene Metabolit MPAG wies keine signifikanten Ergebnisse auf [143].

UGT1A7*2: Eine japanische und eine kanadische Forschergruppe untersuchten diese Genvariante unter unterschiedlichen Studienbedingungen. Die Japaner Inoue et al., 2007 verabreichten mehrmals MMF in Kombination mit dem Calcineurininhibitor Tacrolimus. Allerdings konnte kein signifikanter Einfluss der Genvariante auf die

MPA-Konzentrationen festgestellt werden [69]. Im Gegensatz dazu konnten Lévesque et al., 2008 nach einer einmaligen Dosis von 1,5 g MMF signifikante Unterschiede zwischen den Genotypen bestimmen [92].

Tabelle 4: Genotypspezifische CL-Unterschiede der Metaboliten von MMF in % vom Wildtyp.

Dargestellt sind die genotypspezifischen CL-Unterschiede nach Einnahme von MMF mit den Konfidenzintervallen (KI) in Prozent vom Wildtyp. Dargestellt sind das Substrat MPA und der toxische Metabolit AcMPAG. Der Metabolit MPAG wurde nur dargestellt, wenn die Daten für MPA nicht vorhanden waren, oder keine signifikanten CL-Unterschiede zeigten. Zudem wurden die Ergebnisse nach Ethnizität der Studienpopulation, einmaliger / mehrmaliger Einnahme (ED / MD) von MMF und nach Komedikation (cyclosporin / tacrolimus / sirolimus / keine Komedikation) geordnet.

Studienrelevante Informationen wie der extrahierte pharmakokinetische Parameter (AUC/CL/$c_{t:}$ Troughlevel, Talspiegel), die applizierte Dosis des Substrates, ED: Einmalige Dosis, MD: Mehrfachdosierung (g/d), das Land in der die Studie durchgeführt wurde, die Anzahl der Studienteilnehmer (Wt/Het/Hom) sowie die Signifikanz der Studien (J=Ja/N=Nein) wurde für jede Studie (Ref.: Referenz) einzeln aufgeführt. Wurden mehrere vergleichbare Studien gefunden, wurde ein gewichteter Mittelwert errechnet (grau unterlegt).

Wt: Wildtyp; Het: Heterozygot; Hom: Homozygot; [a]: Het und Hom als Het dargestellt; [b]: Studie an Kindern; SNP: Einzelnukleotid-Polymorphismus; BEL: Belgien; CAN: Kanada, CN: China; FRA: Frankreich; ITA: Italien; JP: Japan; KAU: Kaukasien; KOR: Korea; NED: Niederlande.

SNP/	Studieninformationen				CL- Unterschiede (%)							
Substrat	CL/ AUC	Dosis	Land	Anzahl	**Wt**	KI Wt	**Het**	KI Het	**Hom**	KI Hom	J/N	Ref.
UGT1A1*6												
MPAG+tac	AUC	MD: 1-2	JP	50/30[a]	**100**		**74**[a]				J	[103]
UGT1A1*28												
MPA+tac	AUC	MD: ~ 1	JP	26/4/0	**100**	(85-122)	**75**	(55-117)			N	[143]
UGT1A6*2												
MPAG+tac	AUC	MD: 1-2	JP	40/40[a]	**100**		**83**[a]				J	[103]
UGT1A7*2												
MPA	AUC	ED: 1,5	CAN	16/0/31	**100**	(92-113)			**108**	(98-119)	J	[92]
+tac	CL	MD: 1-2	JP	35/5/0	**100**	(88-112)	**88**	(57-119)			N	[69]
AcMPAG	AUC	ED: 1,5	CAN	16/0/31	**100**	(84-124)			**91**	(76-113)	N	[92]
UGT1A7*3												
MPA+tac	CL	MD: 1-2	JP	35/28/4	**100**	(88-112)	**112**	(100-123)	**118**	(65-171)	N	[69]

Tabelle 4: Fortsetzung

SNP/	Studieninformationen				CL- Unterschiede (%)							
Substrat	CL/ AUC	Dosis	Land	Anzahl	**Wt**	KI Wt	**Het**	KI Het	**Hom**	KI Hom	J/N	Ref.
UGT1A8*2												
MPA	AUC	ED: 1,5	CAN	17/0/9	**100**	(88-112)			**88**	(76-106)	N	[91]
+cyc	c_t	MD: ~ 2	USA	22/25/8	**100**		**95**		**75**		N	[75]
+cyc	AUC	MD: 1	NED	95/63/12	**100**		**100**		**83**		J	[165]
					100	(90-110)	**99**	(87-110)	**80**	(56-104)		
+tac	CL	MD: 1-2	JP	14/33/25	**100**	(75-125)	**127**	(81-172)	**107**	(86-127)	N	[76]
+tac	c_t	MD: ~ 2	USA	23/15/2	**100**		**65**		**66**		J	[75]
+tac	AUC	MD: 1	NED	95/63/12	**100**		**92**		**90**		N	[165]
					100	(90-110)	**81**	(55-107)	**87**	(58-115)		
MPAG	AUC	ED: 1,5	CAN	17/0/9	**100**	(85-121)			**84**	(71-103)	N	[91]
MPAG+tac	AUC	MD: 1-2	JP	14/37/29	**100**		**121**		**113**		N	[103]
AcMPAG	AUC	ED: 1,5	CAN	17/0/9	**100**	(84-123)			**90**	(64-150)	N	[91]
UGT1A8*3												
MPA	AUC	ED: 1,5	CAN	17/4/0	**100**	(88-112)	**124**	(118-129)			N	[91]
MPAG	AUC	ED: 1,5	CAN	17/4/0	**100**	(85-121)	**79**	(66-99)			N	[91]
AcMPAG	AUC	ED: 1,5	CAN	17/4/0	**100**	(84-123)	**125**	(103-158)			N	[91]
UGT1A9*1c												
MPA+cyc	AUC	MD: 1,5	ITA	13/21/6	**100**	(87-117)	**90**	(79-104)	**66**	(64-69)	J	[6]
UGT1A9*1l,n,v,w												
MPA	AUC	ED: 1,5	CAN	17/17/0	**100**	(90-113)	**103**	(95-115)			N	[91]
+cyc	AUC	MD: 1,5	ITA	36/4/0	**100**	(92-110)	**106**	(69-237)			N	[6]
+cyc	c_t	MD: ~ 2	USA	48/7/0	**100**		**284**				J	[75]
+cyc	AUC	MD: 1	NED	157/17/0	**100**		**102**				N	[165]
					100	(94-106)	**165**	(32-299)				
+tac	CL	MD: 1	BEL	52/11 [a]	**100**	(85-115)	**118** [a]	(62-173)			N	[85]
+tac	CL	MD: 2	BEL	26/6 [a]	**100**	(79-121)	**206** [a]	(124-289)			J	[85]
+tac	c_t	MD: ~ 2	USA	37/3/0	**100**		**89**				N	[75]
+tac	AUC	MD: 0,5	KAU	117/16 [a]	**100**	(98-102)	**136** [a]	(132-142)			J	[139]
+tac	AUC	MD: 1	NED	157/17/0	**100**		**110**				J	[165]
					100	(98-102)	**126**	(103-149)				
MPAG	AUC	ED: 1,5	CAN	17/17/0	**100**	(85-121)	**90**	(79-103)			N	[91]
MPAG+cyc	AUC	MD: 1,5	ITA	36/4/0	**100**	(87-116)	**92**	(60-205)			N	[6]
AcMPAG	AUC	ED: 1,5	CAN	17/17/0	**100**	(84-123)	**111**	(82-140)			N	[91]

Tabelle 4: Fortsetzung

SNP/	Studieninformationen				CL- Unterschiede (%)							
Substrat	CL/ AUC	Dosis	Land	Anzahl	**Wt**	KI Wt	**Het**	KI Het	**Hom**	KI Hom	J/N	Ref.
UGT1A9*1q,u,v												
MPA+tac	CL	MD: 1-2	JP	12/33/35	**100**	(83-117)	**100**	(83-117)	**94**	(83-106)	N	[69]
MPAG+tac	AUC	MD: 1-2	JP	10/34/36	**100**		**103**		**128**		N	[103]
UGT1A9*3												
MPA	AUC	ED: 1,5	CAN	17/5/0	**100**	(88-112)	**76**	(59-106)			J	[91]
+cyc	AUC	MD: 1	NED	164/5/0	**100**		**64**				J	[165]
+tac	AUC	MD: 1	BEL	92/2/0	**100**	(88-113)	**54**	(42-79)			J	[85]
	AUC	MD: 1	NED	164/5/0	**100**		**74**				J	[165]
					100	(93-107)	**57**	(39-74)				
AcMPAG	AUC	ED: 1,5	CAN	17/5/0	**100**	(84-123)	**54**	(37-100)			J	[91]
UGT1A9*22												
MPA+cyc	CL	MD: 1-2	CN	13/21/12	**100**	(72-128)	**108**	(81-134)	**103**	(83-124)	N	[176]
MPAG+cyc	AUC	MD: 1-2	CN	13/21/12	**100**	(78-133)	**89**	(67-111)	**58**	(44-100)	J	[176]
AcMPAG+cyc	CL	MD: 1-2	CN	13/21/12	**100**	(49-151)	**95**	(70-120)	**85**	(60-111)	N	[176]
UGT1A9 1887 T>G												
MPA+cyc	AUC	MD: 1,5	ITA	30/10/0	**100**	(91-112)	**108**	(89-134)			N	[6]
MPAG+cyc	AUC	MD: 1,5	ITA	30/10/0	**100**	(88-116)	**89**	(66-135)			N	[6]
UGT1A9 665 C>T												
MPA+cyc	AUC	MD: 1,5	ITA	37/3/0	**100**	(91-111)	**86**	(67-119)			N	[6]
MPAG+cyc	AUC	MD: 1,5	ITA	37/3/0	**100**	(88-117)	**138**	(114-176)			N	[6]
UGT2B7*2												
MPA	AUC	ED: 1,5	CAN	10/25/17	**100**	(90-113)	**84**	(76-93)	**75**	(67-85)	J	[91]
+cyc	AUC	MD: 1,5	ITA	16/15/9	**100**	(86-120)	**99**	(87-115)	**78**	(70-89)	N	[6]
+tac	CL	MD: 1-2	JP	30/37/5	**100**	(83-117)	**127**	(86-167)	**87**	(57-116)	N	[76]
+cyc/tac	CL	MD: 1-2	FRA	24/44/21	**100**	(82-118)	**133**	(109-157)	**146**	(118-173)	J	[177][b]
MPAG+cyc	AUC	MD: 1,5	ITA	16/15/9	**100**	(82-128)	**99**	(80-130)	**92**	(75-120)	N	[6]
AcMPAG	AUC	ED: 1,5	CAN	10/25/17	**100**	(84-124)	**66**	(56-82)	**64**	(50-89)	N	[91]
UGT2B7*3												
MPA+cyc	CL	MD: 1-2	CN	24/19/3	**100**	(83-117)	**77**	(62-91)	**99**	(11-167)	N	[176]
MPAG+cyc	CL	MD: 1-2	CN	24/19/3	**100**	(64-136)	**60**	(48-73)	**107**	(49-164)	N	[176]
AcMPAG+cyc	CL	MD: 1-2	CN	24/19/3	**100**	(64-136)	**92**	(57-127)	**65**	(15-115)	N	[176]

Tabelle 4: Fortsetzung

SNP/	Studieninformationen				CL- Unterschiede (%)							
Substrat	CL/ AUC	Dosis	Land	Anzahl	**Wt**	KI Wt	**Het**	KI Het	**Hom**	KI Hom	J/N	Ref.
UGT2B7 -840G>A												
AcMPAG+ cyc/tac	AUC	MD: 2	KAU	33/48/43	**100**	(78-133)	**103**	(86-127)	**83**	(67-108)	N	[162]
UGT2B7 -842G>A												
MPA+cyc	AUC	MD: 2	FRA	10/15/13	**100**		**80**		**68**		N	[37]
MPA+sir	AUC	MD: 2	FRA	11/19/8	**100**		**100**		**67**		N	[37]
MPA+tac	AUC	MD: 2	FRA	6/9/5	**100**		**108**		**117**		N	[37]
MPAG+cyc	AUC	MD: 2	FRA	10/15/13	**100**		**115**		**106**		N	[37]
MPAG+sir	AUC	MD: 2	FRA	11/19/8	**100**		**110**		**62**		N	[37]
MPAG+tac	AUC	MD: 2	FRA	6/9/5	**100**		**91**		**142**		N	[37]
AcMPAG+cyc	AUC	MD: 2	FRA	10/15/13	**100**		**89**		**117**		N	[37]
AcMPAG+sir	AUC	MD: 2	FRA	11/19/8	**100**		**64**		**46**		J	[37]
AcMPAG+tac	AUC	MD: 2	FRA	6/9/5	**100**		**84**		**208**		N	[37]

UGT1A7*3: Lediglich eine Studie untersuchte die Variante UGT1A7*3, ohne dass signifikante Ergebnisse ermittelt werden konnten [69].

UGT1A8*2: Zu dieser Genvarianten wurden Informationen aus insgesamt fünf Studien gesammelt. Da bei dieser Genvariante verschiedene Komedikationen verwendet wurden, wurden die verschiedenen Gruppen getrennt betrachtet.

Dabei handelt es sich bei Lévesque et al., 2007 um ein Studiendesign, das den Patienten nur eine einmalige Dosis von MMF ohne Zusatz von Calcineurininhibitoren verabreichte [91].

Zwei Studien aus den USA und den Niederlanden untersuchten die Abhängigkeit vom Genotyp nach Gabe einer MMF-Cyclosporin-Kombination [75, 165]. Signifikante Unterschiede für den aktiven Metaboliten MPA wurden von van Schaik et al., 2009 veröffentlicht [165]. Der gewichtete CL-Mittelwert für MPA war bei einer MMF-

Cyclosporin-Kombination für Heterozygote und Homozygote nur unwesentlich im Vergleich zum Wildtyp reduziert (Tabelle 4).

Unter den drei Studien mit einer MMF-Tacrolimus-Kombination konnten nur Johnson et al., 2008 signifikante Ergebnisse ermitteln [75, 76, 165]. Unter der Betrachtung der zwei kaukasischen Studien war der gewichteten Mittelwerte für MPA nur unwesentlich reduziert. Kagaya et al., 2007 untersuchten diese Genvariante mit einer MMF-Tacrolimus-Kombination bei Asiaten [76]. Miura et al., 2008 veröffentlichten ausschließlich Messungen des Metaboliten MPAG [103].

Abbildung 13 stellt die Ergebnisse für die Genvariante graphisch dar. Ungeachtet der Komedikation sind die Ergebnisse für Kaukasier zu einem gewichteten Mittelwert zusammengefasst worden mit Wt: 100%, Het: 92%, Hom: 86%.

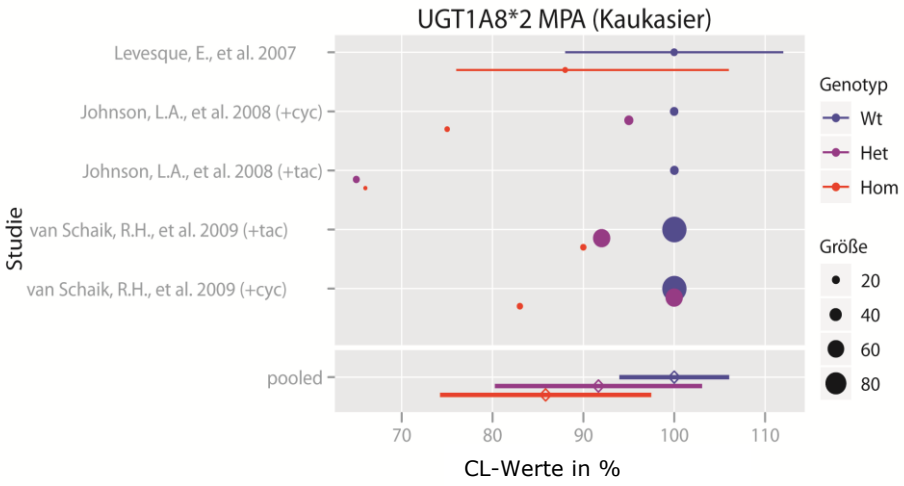

Abbildung 13: Darstellung der, aus den einzelnen Studien ermittelten, mittleren Unterschiede in der CL von MPA für UGT1A8*2 mit kaukasischer Studienpopulation.

Soweit vorhanden wurden die SD der einzelnen Studien verwendet. Unter „pooled“ sind die zusammengefassten Mittelwerte und die geschätzte SD der Genotypgruppen Wt, Het und Hom dargestellt. Mögliche Kombination der MMF-Therapie mit Cyclosporin (+cyc) oder Tacrolimus (+tac). CL: Clearance; MPA: Mycophenolsäure; SD: Standardabweichung; Wt: Wildtyp; Het: Heterozygot; Hom: Homozygot.

UGT1A8*3: Mit der Studie von Lévesque et al., 2007 wurde nur eine einzige Studie zu diese Genvariante identifiziert. Die Studie zeigte keinen signifikanten Einfluss der UGT1A8*3-Variante auf MPA, MPAG oder AcMPAG [91].

UGT1A9*1c: Für die Genvariante UGT1A9*1c, entspricht der Variante C-440T/T-331C, wurde eine Studie gefunden. In dieser Studie wurden insgesamt 40 kaukasische Studienteilnehmer genotypisiert. Baldelli et al., 2007 zeigten für diese kaukasische Studienpopulation (ITA) einen signifikanten Einfluss dieser Genvariante auf die MPA-Konzentrationen auf [6]. Dabei lag die CL im Vergleich zum Wildtyp bei Heterozygoten bei 90%, bei Homozygoten bei 66% (Tabelle 4).

UGT1A9*1l,n,v,w: Kennzeichnend für die Allele UGT1A9*1l,n,v,w ist ein Basenaustausch an der Stelle -275T>A und -2152C>T. Insgesamt wurden die Daten für die Berechnungen aus sechs Studien entnommen. Da auch bei dieser Genvariante verschiedene Komedikationen verwendet wurden, wurden die verschiedenen Gruppen in Tabelle 4 getrennt aufgelistet. Eine zusammenfassende Darstellung der Studien mit einer kaukasischen Studienpopulation wird in Abbildung 14 gezeigt.

Bei Levesque et al., 2007 wurde einer gesunden Studienpopulation einmalig 1,5g MMF ohne Komedikation oral gegeben [91]. Baldelli et al., 2007 untersuchten die pharmakogenetischen Aspekte unter der Komedikation mit Cyclosporin [6]. Bei Johnson et al., 2008 und van Schaik et al., 2009 wurde die Studienpopulation getrennt und sowohl Tacrolimus als auch Cyclosporin unabhängig voneinander als Komedikation eingesetzt [75, 165]. Kuypers et al., 2005 und Sanchez-Fructuoso et al., 2009 verabreichten als Komedikation Tacrolimus und stellten Heterozygote und Homozygote gemeinsam dar [85, 139]. Von Kuypers et al., 2005 sind zwei Datensätze in die Tabelle 4 mit eingeflossen, da eine Gruppe 1g und die andere Gruppe der Studienpopulation 2g von MMF erhielt [85]. Sanchez-Fructuoso et al., 2009 verabreichten mit 0,5 g MMF eine vergleichsweise niedrige Dosis [139].

Insgesamt wurde bei drei Studien die Komedikation Cyclosporin verwendet. Von diesen wurde nur in der Studie von Johnson et al., 2008 ein signifikanter CL-Unterschied zwischen der MPA-Konzentrationen der Genotypen angezeigt [75]. Wie in Tabelle 4 dargestellt, ergab der gewichtete Mittelwert bei einer MMF-Cyclosporin-Kombination eine CL von 165% bei heterozygoten Trägern im Vergleich zum Wildtyp.

Bei der MMF-Tacrolimus-Kombination präsentierten, von den insgesamt fünf vorhandenen Studien, die Studien von Kuypers et al., 2005, Sanchez-Fructuoso et al., 2009 und van Schaik et al., 2009 signifikante Ergebnisse [85, 139, 165]. Im Vergleich zum Wildtyp lag der gewichtete CL-Mittelwert bei Heterozygoten bei 126%. Ohne eine differenzierte Beachtung der Komedikation ergab sich ein durchschnittlicher CL-Wert für Heterozygote von 136% im Vergleich zum Wildtyp (Abbildung 14).

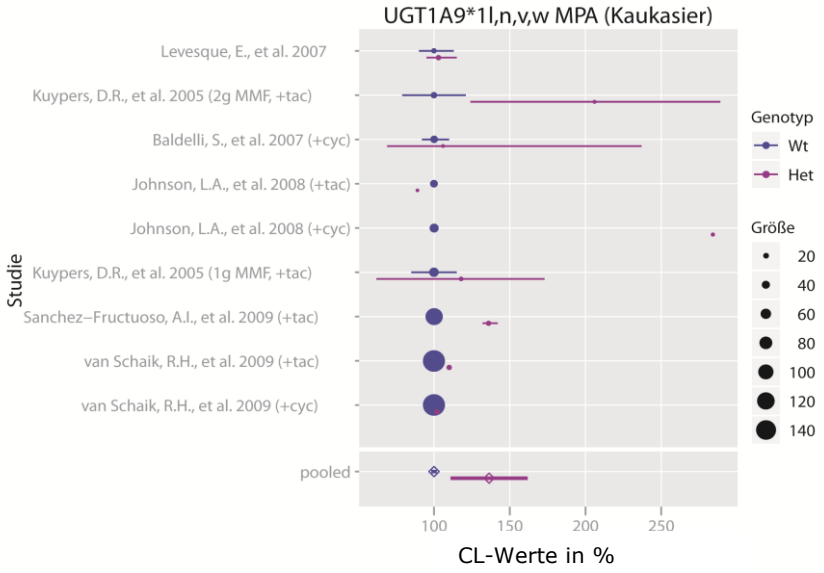

Abbildung 14: Darstellung der, aus den einzelnen Studien ermittelten, mittleren Unterschiede in der CL von MPA für UGT1A9*1l,n,v,w mit kaukasischer Studienpopulation.

Soweit vorhanden, wurden die SD der einzelnen Studien verwendet. Unter „pooled“ sind die zusammengefassten Mittelwerte und die geschätzte SD der Genotypgruppen dargestellt. Mögliche Kombination der MMF-Therapie mit Cyclosporin (+cyc) oder Tacrolimus (+tac). CL: Clearance; MPA: Mycophenolsäure; SD: Standardabweichung; Wt: Wildtyp; Het: Heterozygot; Hom: Homozygot.

UGT1A9*1q,u,v: Für diese Genvariante wurden zwei Studien gefunden, die beide aber keine signifikanten Ergebnisse veröffentlichen konnten [69, 103].

UGT1A9*3: Insgesamt wurden drei Studien gefunden, die diese Genvariante untersuchten. Die Abbildung 15 fasst alle Studien mit unterschiedlichen Komedikationen graphisch zusammen. Lévesque et al., 2007 untersuchten alle drei wichtigen Metaboliten von MMF (MPAG nicht dargestellt). Die Messungen von MPA und AcMPAG wiesen signifikante Unterschiede zwischen den Genotypen auf [91]. Unter einer MMF-Cyclosporin-Kombination ermittelten van Schaik et al., 2009 für eine Gruppe nierentransplantierter Patienten nach einem Jahr MMF signifikante Genotypunterschiede zwischen den gemessenen AUC-Konzentrationen der Probanden [165]. Auch unter einer Kombination mit Tacrolimus maßen zwei Studien signifikante Konzentrationsunterschiede [85, 165]. Im Vergleich zum Wildtyp ergab der gewichtete CL-Mittelwert bei einer Tacrolimus-Kombination 57% für heterozygoten Träger von UGT1A9*3 (Tabelle 4).

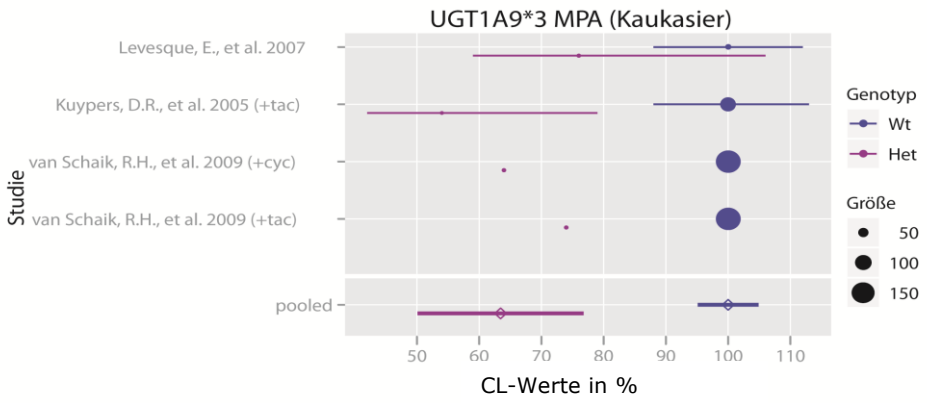

Abbildung 15: Darstellung der, aus den einzelnen Studien ermittelten, mittleren Unterschiede in der CL von MPA für UGT1A9*3 mit kaukasischer Studienpopulation.

Soweit vorhanden, wurden die SD der einzelnen Studien verwendet. Unter „pooled" sind die zusammengefassten Mittelwerte und die geschätzte SD der Genotypgruppen dargestellt. Cyclosporin (cyc), Tacrolimus (tac). CL: Clearance; MPA: Mycophenolsäure; SD: Standardabweichung; Wt: Wildtyp; Het: Heterozygot; Hom: Homozygot.

Werden alle Studien, ungeachtet der Komedikationen, zusammengefasst ergibt sich für heterozygote Träger von UGT1A9*3 ein CL-Mittelwert von 63% im Vergleich zum Wildtyp (Abbildung 15).

UGT1A9*22: Zhang et al., 2008 untersuchten in ihrer Studie diese Genveränderung durch Konzentrationsmessungen von MPA, MPAG und AcMPAG. Wie in der Tabelle 4 dargestellt ist, ergaben nur die Messungen von MPAG signifikante Ergebnisse [176].

UGT1A9 665 C>T/ UGT1A9 1887 T>G: Die einzigen Daten zu diesen Genvarianten wurden in der Studie von Baldelli et al., 2007 gefunden. Die CL-Unterschiede waren bei keinem Metaboliten signifikant [6].

UGT2B7*2: Insgesamt konnten vier Studien zu dieser genetischen Veränderung in die Tabelle 4 aufgenommen werden.

Lediglich die Studien von Lévesque et al., 2007 (einmalig 1,5 g MMF) und die Studie von Zhao et al., 2010 zeigten signifikante Einflüsse dieses Polymorphismus. Zhao et al., 2010 studierten die Auswirkungen dieser Genvariante bei nierentransplantierten Kindern und verwendeten Tacrolimus oder Cyclosporin als Kombination zu MMF, aber diese Messungen wurden von den Autoren nicht getrennt dargestellt [91, 177].

UGT2B7*3 / UGT2B7 -840G>A: Zu diesen genetischen Veränderungen wurde je eine Studie gefunden, die aufgrund der Datenlage zu keinen signifikanten Ergebnissen führte [162, 176].

UGT2B7 -842G>A: Diese Nukleotidveränderung wurde von Djebli et al., 2007 mit der Komedikation von Cyclosporin, Tacrolimus und Sirolimus untersucht. Französischen Probanden wurde mehrmalig eine Dosis von 2g MMF verabreicht und die Plasmakonzentrationen von den Metaboliten im Blut untersucht.

Obwohl alle Metaboliten mit allen Komedikationen untersucht wurden, wurde lediglich ein signifikanter Effekt des Genotyps auf die AcMPAG-Konzentrationen bei einer Komedikation mit Sirolimus ermittelt [37].

3.3. Einfluss der UGT1A- und UGT2B-Familie auf sonstige Medikamente

Außer für die Medikamente Irinotecan und MMF wurden noch 16 weitere Medikamente in insgesamt 19 Studien gefunden, deren Abhängigkeit von genetischen UGT-Varianten weltweit Gegenstand der Studien waren (Tabelle 5).

Um den Ergebnisteil übersichtlich zu gestalten, werden diese Ergebnisse in zwei Abschnitte aufgeteilt. Im ersten Abschnitt werden die Medikamente der UGT1A-Familie dargestellt, der zweite Abschnitt erläutert die Ergebnisse der Medikamente, die für die UGT2B-Familie gefunden werden konnten.

Für kein Medikament konnten zwei Studien mit ähnlichem Studiendesign und ähnlicher Ethnizität der Studienpopulation gefunden werden, so dass hier kein gewichteter Mittelwert errechnet werden konnte.

Medikamente der UGT1A-Familie

UGT1A1*28: Für das Isoenzym UGT1A1 ist der Polymorphismus *28 sicherlich die meist untersuchte Genvariante. Nach den deutlichen Ergebnissen bei Irinotecan wurden für diese genetische Variante noch vier weitere Medikamente untersucht. Für Etoposid (AFR), Methotrexat und Raltegravir wurden signifikante Einflüsse auf die CL ermittelt [82, 83, 170]. Bei Atazanavir konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Genotypen beobachtet werden [128]. Obwohl Atazanavir hauptsächlich als Inhibitor der UGT-Enzyme fungiert, kann Atazanavir auch zu einem geringen Anteil von den UGT-Enzymen glucuronidiert werden. Somit kann Atazanavir auch als Substrat der UGT-Enzyme betrachtet werden [175].

In der Etoposid-Studie wurde die CL für die weiße (KAU) und farbige (AFR) Studienpopulation getrennt ausgewertet wurde. [82]. Vergleicht man die beiden ethnischen Teilnehmergruppen ergeben sich für farbige Kinder nicht nur signifikante, sondern auch im Vergleich zu weißen Kindern deutlich reduzierte CL-Werte der Genotypen Het und Hom (Tabelle 5).

Tabelle 5: Genotypspezifische CL-Unterschiede bei verschiedenen Arzneimitteln in % vom Wildtyp.

Dargestellt sind die genotypspezifischen CL-Unterschiede mit den Konfidenzintervallen (KI) in Prozent vom Wildtyp für verschiedene Substrate der UGT-Enzyme. Lediglich bei Olanzapin und Morphin sind zur Veranschaulichung auch die Glucuronide mit dargestellt.

Studienrelevante Informationen wie der extrahierte pharmakokinetische Parameter (AUC/CL/c_t: Troughlevel, Talspiegel/cmax: maximale Konzentration), die applizierte Dosis des Substrates, ED: Einmalige Dosis (mg), MD: Mehrfachdosierung (mg/d), das Land in der die Studie durchgeführt wurde, die Anzahl der Studienteilnehmer (Wt/Het/Hom) sowie die Signifikanz der Studien (J=Ja/N=Nein) wurde für jede Studie (Ref.: Referenz) einzeln aufgeführt.

Wt: Wildtyp; Het: Heterozygot; Hom: Homozygot; [a]: Wt und Het als Wt dargestellt; [b]: Kinderstudien; [c]: Het und Hom als Het dargestellt; [d]: AUC im Speichel gemessen; SNP: Einzelnukleotid-Polymorphismus; Acetylsaliycls.: Acetylsalicylsäure; 2-OH At. lac: 2-Hydroxyatorvastatin lacton; OLZ-10NG: Olanzapin-10-N-Glucuronid; PCM-G: Paracetamol-Glucuronid; Morphin-3(6)-G: Morphin-3(6)-Glucuronid.

AFR: Afroamerikaner; ESP: Spanien; FIN: Finnland; GHA: Ghana; JP: Japan; KAU: Kaukasien; KOR: Korea SUI: Suisse; THA: Thailand; TUR: Türkei.

SNP/	Studieninformationen				CL- Unterschiede (%)							
Substrat	CL/ AUC	Dosis	Land	Anzahl	**Wt**	KI Wt	**Het**	KI Het	**Hom**	KI Hom	J/N	Ref.
UGT1A1*28												
Atazanavir	c_t	MD: 300	KAU	53/57/8	**100**		**119**		**97**		N	[128]
Etoposid	CL	MD: 300	KAU	15/10/2	**100**		**96**		**94**		N	[82][b]
Etoposid	CL	MD: 300	AFR	3/8/2	**100**		**76**		**52**		J	[82][b]
Methotrexat	CL	MD: 2g/m^2	USA	211[a] /25	**100**[a]	(97-103)			**90**	(82-98)	J	[83][b]
Raltegravir	AUC	ED: 400	USA	27/0/30	**100**	(71-141)			**71**	(51-98)	J	[170]
UGT1A3*2												
Atorvastatin	AUC	ED: 20	FIN	14/25/11	**100**	(81-125)	**95**	(82-111)	**95**	(77-118)	N	[125]
2-OH-At. lac.	AUC	ED: 20	FIN	14/25/11	**100**	(79-126)	**90**	(77-106)	**67**	(53-85)	J	[125]
UGT1A3*3												
Atorvastatin	AUC	ED: 20	FIN	14/3/0	**100**	(81-125)	**106**	(64-174)			N	[125]
UGT1A3*6												
Atorvastatin	AUC	ED: 20	FIN	14/2/0	**100**	(81-125)	**112**	(59-210)			N	[125]

Tabelle 5: Fortsetzung

SNP/	Studieninformationen				CL- Unterschiede (%)							
Substrat	CL/ AUC	Dosis	Land	Anzahl	**Wt**	KI Wt	**Het**	KI Het	**Hom**	KI Hom	J/N	Ref.
UGT1A4*3												
Olanzapin	c_t	MD: 12	KAU	83/29/0	**100**	(87-118)	**137**	(116-169)			J	[44]
Olanzapin	c_t	MD: 5-20	JP	40/7/0	**100**	(85-121)	**74**	(55-114)			N	[109]
OLZ-10NG	c_t	MD: 5-20	JP	40/7/0	**100**	(80-133)	**75**	(56-113)			N	[109]
Lamotrigin	c_t	MD:1-3/kg	TUR	14/7	**100**		**215**				J	[51]
UGT1A6*2												
Acetylsaliycls.	AUC	MD: 320	KAU	5/0/4	**100**	(87-117)			**114**	(90-155)	N	[164]
Salicylsäure	AUC	ED: 650	USA	18/0/7	**100**	(82-129)			**107**	(90-133)	N	[26] [d]
	AUC	MD: 320	KAU	5/0/4	**100**	(90-112)			**146**	(116-194)	J	[164]
Salicylursäure	AUC	MD: 320	KAU	5/0/4	**100**	(86-117)			**112**	(91-149)	N	[164]
Paracetamol	AUC	ED: 1000	THA	5/5/0	**100**	(80-133)	**192**	(150-267)			J	[156]
UGT2B7*1a												
Efavirenz	AUC	MD: 600	GHA	64/23[c]	**100**		**73** [c]				J	[87]
Zidovudin	CL	MD: 600	GHA	5/11[c]	**100**	(35-165)	**75** [c]	(19-132)			N	[86]
UGT2B7*1c												
Efavirenz	AUC	MD: 600	GHA	64/23[c]	**100**		**100** [c]				N	[87]
Zidovudin	CL	MD: 600	GHA	8/8[c]	**100**	(15-185)	**296** [c]	(131-460)			J	[86]
UGT2B7*2												
Efavirenz	AUC	MD: 600	GHA	40/47[c]	**100**		**148** [c]				J	[87]
Lamotrigin	c_t	MD: 239	ESP	10[a]/3	**100** [a]	(87-118)			**56**	(44-75)	J	[11]
Lorazepam	CL	ED: 2	KOR	5/5/4	**100**	(84-116)	**100**	(82-117)	**112**	(82-142)	N	[28]
Morphin	AUC	MD: 52	USA	25/44/17	**100**		**108**		**378**		J	[144]
Morphin-3G	AUC	MD: 52	USA	25/44/17	**100**		**59**		**75**		J	[144]
Morphin-6G	AUC	MD: 52	USA	25/44/17	**100**		**39**		**100**		J	[144]
R-Methadon	C_{max}	MD: 134	SUI	34/108/61	**100**	(88-114)	**119**	(112-128)	**107**	(99-117)	N	[33]
Valproat	AUC	MD: 600	KOR	5/5/4	**100**	(78-141)	**76**	(63-96)	**67**	(53-93)	N	[28]
Zidovudin	CL	MD: 600	GHA	10/6[c]	**100**	(40-160)	**41** [c]	(18-63)			N	[86]
UGT2B15*2												
Lorazepam	CL	ED: 2	KOR	9/0/15	**100**	(85-115)			**58**	(52-64)	J	[27]
Oxazepam	CL	ED: 15	USA	6/20/4	**100**		**70**		**48**		J	[56]
UGT2B15*4												
Oxazepam	CL	ED: 15	USA	15/14/1	**100**		**101**				N	[56]
UGT2B17*2												
Oxazepam	CL	ED: 15	USA	20/6/3	**100**		**126**		**94**		N	[56]

UGT1A3: Riedmaier et al., 2010 untersuchten dieses Isoenzym hinsichtlich der pharmakokinetischen Aktivität der Varianten UGT1A3*2, UGT1A3*3 und UGT1A3*6. Gegenstand der Untersuchungen war in dieser Studie der HMG-CoA Reduktasehemmer Atorvastatin. Nach einer einmaligen Dosis des Statins (20 mg) wurden die pharmakokinetischen Daten erhoben. Für jede Genvariante wurden die AUC-Werte von Atorvastatin und der Metaboliten Atorvastatin lacton, 2-Hydroxyatorvastatin lacton und 4-Hydroxyatorvastatin lacton gemessen (in Tabelle 5 nur zum Teil dargestellt). Lediglich bei Studienteilnehmern, die die Genvariante UGT1A3*2 trugen, führten die AUC-Werte von 2-Hydroxyatorvastatin lacton zu signifikanten Unterschieden. Alle anderen Messungen ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den Genotypen [125].

UGT1A4*3: Eine japanische und eine kaukasische Studie untersuchten genotypspezifische Unterschiede von UGT1A4*3 für das atypische Neuroleptikum Olanzapin. Aufgrund der unterschiedlichen ethnischen Gruppierung werden die Studien getrennt dargestellt. Im Vergleich präsentierten sich die CL-Unterschiede der beiden Studien vollständig divergierend (Tabelle 5). Nach Umrechnung der Konzentrationsspiegel (c_t) in CL-Unterschiede wurde für die kaukasische Studienpopulation ein signifikanter CL-Anstieg, für die japanische Studie dagegen ein Abfall der CL, für heterozygote und homozygote Genotypen im Vergleich zum Wildtyp ermittelt [44].

Eine erst kürzlich veröffentlichte Studie untersuchte die pharmakokinetischen Auswirkungen der Genvariante UGT1A4*3 auf die Serumspiegel (c_t) von Lamotrigin [51]. Da Rauchen eine mögliche Interaktion bewirkt, wurde nur die nicht-rauchende Studienpopulation betrachtet. Bei heterozygoten, kaukasischen Trägern von UGT1A4*3 lag die CL im Vergleich zum Wildtyp bei 215% (Tabelle 5).

UGT1A6*2: Insgesamt konnten für die Auswertung von UGT1A6*2 drei Studien betrachtet werden. Zwei Studien erforschten die Wirkung dieser Genvariante nach der

Einnahme von Aspirin. Obwohl eigentlich einer ethnischen Gruppe zugehörig, konnten die CL-Unterschiede aufgrund unterschiedlicher Messparameter nicht gewichtetet werden. Chen et al., 2007 maßen die Substanzen im Speichel und im Urin nach einmaliger Gabe von 650 mg Aspirin [26]. Van Oijen et al., 2009 bezogen sich dagegen auf AUC-Werte, die nach einer achttägigen Einnahme von 320 mg Acetylsalicylsäure gemessen wurden. Lediglich die Studie von van Oijen et al., 2009 präsentierte signifikante p-Werte für den Metaboliten Salicylsäure [164]. Wie aus Tabelle 5 ersichtlich wird, wurden gewichteten CL-Werte für Salicylsäure für homozygote Genotypen von 146% im Vergleich zum Wildtyp ermittelt.

Die dritte Studie mit einer Genotypisierung von UGT1A6*2 analysierte die Wirkung nach einer einzigen Dosis von 1000 mg Paracetamol bei ß-Thalassämiepatienten. Sowohl die Messungen von Paracetamol (PCM) als auch die des Metaboliten Paracetamol-Glucuronid (nicht dargestellt) wiesen einen signifikant Unterschied zwischen den Genotypen auf [156]. Dabei war für PCM ein fast doppelt so großer CL-Unterschied (192%) im Vergleich zum Wildtyp berechnet worden.

Medikamente der UGT2B-Familie

UGT2B7*1a: Zu dieser genetischen Veränderung wurde je eine Studie zu dem nichtnukleosidischem Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI) Efavirenz, und zu dem nukleosidischem Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NRTI) Zidovudin gefunden. Beide Studien besaßen ein ähnliches Studiendesign und wurden in Ghana (AFR) durchgeführt. Im Gegensatz zur Studie mit dem NRTI konnte die Studie um das Medikament Efavirenz für UGT2B7*1a signifikante Konzentrationsunterschiede bei Afrikanern präsentieren [86, 87].

UGT2B7*1c: Es handelt sich bei den beiden Studien, die in Tabelle 5 aufgeführt sind um dieselben Studien, die bereits bei UGT2B7*1a genannt wurden. Allerdings konnten bei UGT2B7*1c in Afrikanern signifikante Werte für das antivirale Medikament

Zidovudin festgestellt werden. Die Messungen in der Studie mit Efavirenz ergaben keine Signifikanz [86, 87].

UGT2B7*2: Für UGT2B7*2, welches gemeinhin durch einen SNP an der Stelle 802 C>T bestimmt wurde, wurden sieben Medikamente gefunden. Bei der Studie für Lamotrigin wurde für die Genotypisierung der Studienpopulation das SNP -161 C>T bestimmt. Da dieses SNP bei nahezu allen gentischen Varianten von UGT2B7*2 ebenfalls vertreten ist, wurde diese Studie dem Allel UGT2B7*2 zugeordnet [161]. Da insbesondere die Metaboliten von Morphin klinisch pharmakologisch relevant sind, wurden von Sawyer et al., 2003 außer dem Substrat Morphin auch die Glucuronide Morphin-3-Glucuronid und Morphin-6-Glucuronid untersucht [144].

Arzneimittel mit signifikanten Unterschieden bei Trägern der UGT2B7*2 Variante waren Efavirenz, Lamotrigin und Morphin.

UGT2B15*2: Für diese Genvariante wurden zwei Studien gefunden. Sowohl die koreanische Studie mit dem Benzodiazepin Lorazepam als auch die amerikanische Studie mit Oxazepam ermittelten signifikante Unterschiede zwischen den erfassten Genotypgruppen [27, 56].

UGT2B15*4 und UGT2B17*2: Beide genetischen Variationen wurden auf die Glucuronidierungseigenschaften von Oxazepam in der Studie von He et al., 2009 untersucht. Keine der beiden Genvarianten konnte signifikante Unterschiede zwischen den Genvarianten aufzeigen [56].

4. Diskussion

In dieser Doktorarbeit wurden insgesamt 54 Studien mit 18 untersuchten Arzneimitteln eingeschlossen. Alles in allem wurden 30 verschiedene UGT-Genvarianten nach Einnahme der verschiedenen Arzneimittel beschrieben.

Die ausgewerteten Studien der UGT-Pharmakogenetik wiesen ein heterogenes Bild der Studienlage auf. Besonders wird dies durch die unterschiedlichen Studienpopulationen charakterisiert. So waren die Probanden manchmal minderjährig, manchmal erwachsen, krank oder gesund oder gehörten verschiedenen ethnischen Gruppen an. Da in der Pharmakogenetik das Alter der Probanden und die ethnische Herkunft eine wichtige Rolle spielen mussten einige Studien getrennt betrachtet werden. Auch die Verabreichung unterschiedlicher Komedikationen in den einbezogenen Studien erschwerte den Vergleich der pharmakokinetischen Daten aufgrund unbekannter Arzneimittelinteraktionen.

Desweiteren lag aufgrund der Vielfalt der UGT-Genvarianten häufig nur eine Studie pro Variante vor. Dies führte dazu, dass nur in einigen Fällen Studien gemeinsam ausgewertet werden konnten und ein gewichteter Mittelwert errechnet wurde.

Einige Studien wiesen keine signifikanten Einflüsse zwischen den Genotypgruppen auf, obwohl Studien mit ähnlichen Voraussetzungen und signifikanten Ergebnissen vorhanden waren. Eine mögliche Erklärung für diese nicht signifikanten Ergebnisse wäre, dass die untersuchte Variante in dieser Studie zu keinem Aktivitätsunterschied des UGT-Enzyms führte. Allerdings ist es ebenso denkbar, dass das Ergebnis aufgrund des obliegenden Studiendesigns falsch negativ sein könnte. So ist es durchaus möglich, dass die Fallzahlen der einzelnen Studien zu niedrig waren oder Interaktionen mit anderen Arzneimitteln, andere Arzneimitteldosierungen oder unterschiedliche Applikationsfrequenzen (ED/MD) die CL-Unterschiede beeinflusst haben könnte.

Ziel dieser Arbeit war es, aus genotypspezifischen Unterschieden in der CL theoretische Dosisanpassungen für einzelne Varianten und Arzneimittel abzuleiten

und zu empfehlen. Dosisempfehlungen sind generell sinnvoll, wenn die Unterschiede der pharmakokinetischen Daten zwischen den Genotypen groß sind und das untersuchte Medikament eine enge therapeutische Breite hat. Dabei sollte auch der Einfluss der verantwortlichen UGT-Variante auf den jeweiligen Arzneimittelstoffwechsel hoch sein, in dem die Variante eine ausreichende Beteiligung am Metabolismus aufweist, funktionell ist, und in der entsprechenden Population ausreichend häufig vorkommt. Desweiteren müssen Dosisanpassungen auch in der klinischen Praxis praktikabel sein und umgesetzt werden können.

Insgesamt wurde ein großer Einfluss einer UGT-Genvariante nur in wenigen Fällen beobachtet. Da die Relevanz der UGT-Genvarianten medikamentenspezifisch ist, werden die Ergebnisse der Studien getrennt betrachtet. Besonders bei den Arzneimitteln Irinotecan und Mycophenolat-Mofetil, bei denen für manche Genvarianten eine Menge von Studien zusammengefasst werden konnte, ist die Datenlage gut, so dass die Empfehlung zur Dosisanpassung getroffen werden konnte.

Im folgenden Diskussionsteil wird die Relevanz der Studien mit signifikanten Ergebnissen näher erläutert und die Genvarianten hervorgehoben, bei denen eine Dosisanpassung sinnvoll wäre.

Gentypspezifische Glucuronidierung des Zytostatikums Irinotecan

Die Studien zu **Irinotecan** zeigten eine große interindividuelle Variabilität der pharmakokinetischen Daten. Diese Variabilität betraf auch das unterschiedliche Auftreten von Nebenwirkungen und schien auch für das Ansprechen der Therapie von Bedeutung zu sein [52].

Erste Versuche die Dosis von Irinotecan an die Körperoberfläche (BSA) anzupassen, führten zu keiner ausreichenden Erklärung dieser interindividuellen Variabilität. Mehrere Studien beschrieben die Anpassung der Dosis an die Körperoberfläche als nicht erfolgreich [5, 99, 122]. Dies deutet darauf hin, dass andere Einflussfaktoren, wie zum Beispiel genetische Einflüsse, eine Rolle spielen müssen.

Die in dieser Arbeit eingeschlossenen Studien verabreichten den Probanden Irinotecan-Dosen von 20-375 mg/m², wobei am häufigsten die Dosis 350 mg/m² benutzt worden ist (sechs Studien).

Laut einer Metaanalyse von 2007 mit neun integrierten Studien sei das Risiko unterhalb der Dosis von 150 mg/m² an einer schweren Neutropenie zu erkranken für homozygote Träger von UGT1A1*28 gleich groß wie das Gesamtrisiko. Erst ab einer Dosis von 150 mg/m² erhöhe sich das Risiko für die Träger des Polymorphismus. Je höher also die angewandte Irinotecan-Dosis, desto höher scheint die Relevanz einer individuellen Dosis zu sein [63].

Bei Irinotecan ist eine direkte Dosisanpassung der Muttersubstanz aufgrund von genotypspezifischen CL-Unterschieden des Metaboliten SN-38 nicht möglich. Die AUC von SN-38 erhöht sich nicht proportional zur gegebenen Dosis von Irinotecan. Dabei führt eine doppelte Dosis von Irinotecan zu einer nicht ganz doppelt so hohen Dosis von SN-38. Aufgrund dieser nicht linearen Abhängigkeit konnte eine prozentuale, genotypspezifische CL-Abweichung des Metaboliten NICHT als eine Dosisanpassung der Muttersubstanz Irinotecan gewertet werden [88, 102].

Denkbar wäre es eine Dosisanpassung von Irinotecan unter der Bestimmung der SN-38-Spiegel vorzunehmen, dies ist aber in der klinischen Praxis schwer umzusetzen, zudem gibt es bisher keine Information in der Fachliteratur, die den therapeutischen Bereich für SN-38 festlegt. Vielleicht hätte auch eine festgelegte systemische Wirkkonzentration nur eingeschränkte Bedeutung, da auch eine intramurale Hydrolyse von Irinotecan für die Effizienz des Zytostatikums von Bedeutung sein könnte [141].

Relevante UGT-Genvarianten für den Irinotecan-Metabolismus

Für das Medikament Irinotecan ergaben sich für die Genvarianten UGT1A1*6, UGT1A1*28, UGT1A7*3, UGT1A9*1q,u,v und UGT1A9*22 signifikante CL-Unterschiede zwischen den Genotypgruppen für einzelne ethnische Gruppen.

Aufgrund der Anzahl der durchgeführten Studien, der Anzahl der signifikanten Studien und der genotypspezifischen Unterschiede in der CL sollten die in Abbildung 16 dargestellten UGT-Genvarianten hervorgehoben werden. Da das Isoenzym UGT1A1 eine dominierende Rolle im Irinotecan-Metabolismus einnimmt, ist die Relevanz der signifikanten Varianten UGT1A1*6 und UGT1A1*28 umso größer.

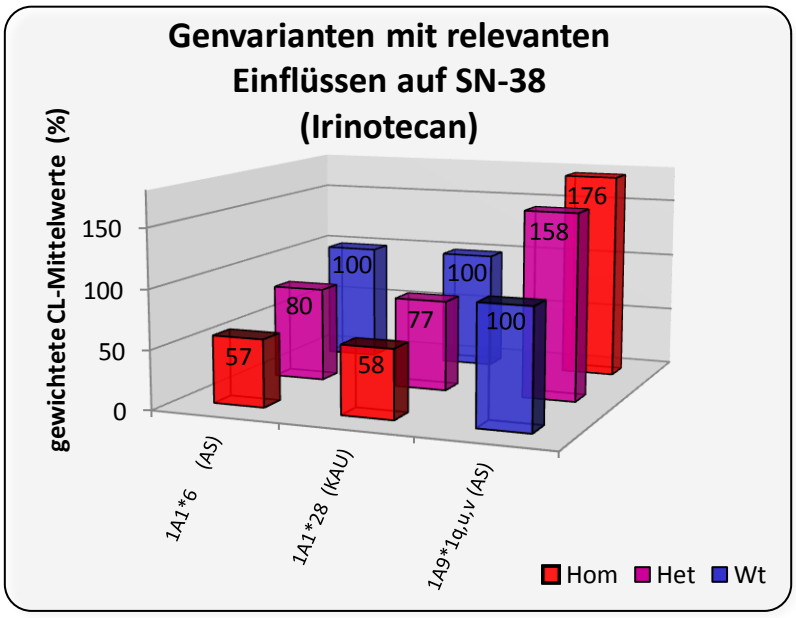

Abbildung 16: Darstellung der gewichteten CL-Unterschiede zwischen den Genotypen Wt, Het und Hom für die signifikanten und relevanten Genvarianten UGT1A1*6, 1A1*28 und 1A9*1q,u,v und SN-38 (Irinotecan).

Die aufgezeigten CL-Unterschiede der Genvarianten treffen nur für die jeweiligen ethnischen Gruppen (AS: Asiaten / KAU: Kaukasier) zu. CL: Clearance; Wt: Wildtyp; Het: Heterozygot; Hom: Homozygot.

Für asiatische Träger der UGT-Genvariante **UGT1A1*6** sollten aufgrund der zugrundeliegenden Datenlage Dosisanpassungen vorgenommen werden, um die dargestellten CL-Unterschiede auszugleichen. Drei signifikante Studien stellten deutliche CL-Reduktionen der heterozygoten und homozygoten Träger im Vergleich zum Wildtyp dar [52, 53, 73]. Laut unserer Auswertung sollte die durchschnittliche Dosisanpassung von Irinotecan dazu führen, dass die CL von SN-38 bei heterozygoten Trägern bei 80% und bei Homozygoten bei 57% der Wildtyp-CL liegt (Abbildung 16).

Wegen der beschriebenen fehlenden linearen Abhängigkeit ist eine konkrete Dosisempfehlung für die Muttersubstanz Irinotecan nicht möglich.

Passend dazu wurde bei asiatischen homozygoten Trägern von UGT1A1*6 eine höhere Inzidenz der Irinotecan typischen Nebenwirkungen beobachtet [52, 53, 73]. Dies wurde auch in anderen Studien bestätigt [102]. Die pharmakokinetischen Unterschiede zwischen den Genotypen korrelierten auch mit dem klinischen Erfolg der Therapie. Han et al., 2006 stellten fest, dass die asiatischen homozygoten Patienten schlechter auf die Therapie ansprachen und eine kürzere progressionsfreie Überlebenszeit aufwiesen. Damit sollten die Blutkonzentrationen von SN-38 nicht nur als Ursache für die Nebenwirkungen, sondern auch als Einflussfaktor für das klinische Outcome gesehen werden [52].

Eine Vergleichsweise gute Datenlage gab es für den Polymorphismus **UGT1A1*28** bei Kaukasiern mit deutlichen CL-Unterschieden. Neun Studien mit kaukasischen, erwachsenen Studienpopulationen wurden ausgewertet, wobei sechs Studien signifikante Ergebnisse für UGT1A1*28 aufzeigten [34-36, 66, 70, 101]. Laut unseren Auswertungen lag der durchschnittliche gewichtete CL-Mittelwert von SN-38 bei einer kaukasischen, erwachsenen Studienpopulation bei 77% für Heterozygote und bei 58% für Homozygote im Vergleich zur Wildtyp-CL (Abbildung 16).

Aufgrund der ausgewerteten CL-Unterschiede, der Anzahl der ausgewerteten Studien und unter Berücksichtigung der Allelhäufigkeit bei Kaukasiern wird der Polymorphismus *28 von uns als klinisch relevant betrachtet. Somit wird eine Dosisanpassung bei Applikation von Irinotecan für kaukasische Träger von UGT1A1*28 empfohlen.

Aufgrund der nicht linearen Dosis-Wirkungsbeziehung ist auch hier keine direkte Dosisempfehlung für die Muttersubstanz möglich. Die Studien von Iyer et al., 2002 und Innocenti et al., 2004 trugen entscheidend dazu bei, dass die amerikanische

Zulassungsbehörde (FDA) 2004 für Irinotecan eine Empfehlung zur Dosisreduktion bei Trägern der Genvariante *28 veröffentlichte [66, 70].

Aufgrund des nicht linearen Dosis-Wirkungszusammenhangs und der nicht immer ausreichenden Datenlage wurden in der aktuellen Literatur meist auf Dosisempfehlungen verzichtet. Innocenti et al., 2006 empfahlen aufgrund der Genotypunterschiede eine Dosisreduktion von 20% für homozygote Träger von UGT1A1*28 [67]. Ein spezifischer Unterschied zwischen den ethnischen Gruppen wurde allerdings nicht vorgenommen. Hazama et al., 2010 schlugen konkrete Dosisempfehlungen für die Irinotecan-Therapie vor. Für den Wildtyp von UGT1A1*28 wurden 150 mg/m² und für heterozygote Genotypen 70 mg/m² empfohlen. Allerdings erfolgte die Studie mit japanischen Patienten und ist aufgrund der interethnischen Unterschiede wahrscheinlich nicht für Kaukasier gültig [55].

Eine italienische, prospektive Studie untersuchte die maximal tolerierte Dosis von Irinotecan an Patienten mit metastasiertem Kolorektalem Karzinom und Trägern des UGT1A1*28-Wildtyps und heterozygoten Typs. Die maximal tolerierte Dosis wurden unter Beobachtung der Nebenwirkungen bei Trägern des Wildtyps bei 370 mg/m² und bei heterozygoten Trägern bei 310 mg/m² festgelegt [158].

Unter Berücksichtigung der nicht linearen Dosis-Wirkungsbeziehung verweisen wir auf die zitierten Literaturstellen und empfehlen weitere prospektive Studien zur Festlegung der optimalen Dosisanpassung für die Genotypen.

Bei UGT1A1*28 wurden aufgrund der unterschiedlichen pharmakokinetischen Eigenschaften von Erwachsenen und Kindern zwei amerikanische Studien separat dargestellt und gewichtet. Zudem hatten Boomgaars et al., 2007 und Stewart et al., 2007 die Studien an Kindern mit einer vergleichsweise niedrigen Irinotecan-Dosis (50 bzw. 20 mg/m^2) durchgeführt [12, 151]. Bei diesen Niedrig-Dosis-Studien wurden keine signifikanten Einflüsse des Polymorphismus festgestellt, was die eingangs

geäußerte These bestätigt, dass die Wirkung von UGT-Genvarianten erst bei höheren Dosierungen relevant wird.

Die guten Datenlage zu UGT1A1*28 ermöglicht eine genaue Erörterung der inter- und intraethnischen Unterschiede. Die Studienpopulationen wurden in kaukasische und asiatische unterteilt. Im Vergleich unterschieden sich die CL-Werte der Genotypen zwischen den zwei Gruppen erheblich. Einige ethnische Studienpopulationen unterschieden sich nicht nur durch eine größere Differenz der Werte, sondern auch in manchen Fällen grundlegend in den Eigenschaften der Genvarianten. So konnte zum Beispiel bei dem gleichen Genotyp bei einigen asiatischen Studien ein Anstieg der CL-Werte und bei Kaukasiern ein Abfall der CL-Werte beobachtet werden [36, 178].

Desweitern war zu beobachten, dass die Ergebnisse der japanischen Studien sich von den anderen asiatischen Studien unterschieden. Die CL-Werte der japanischen Studien ähnelten eher den kaukasischen Studien. Unter Hinzuziehung der japanischen Studienergebnisse und der Aussage einer weiteren, nicht eingeschlossenen Studie scheint die Genvariante UGT1A1*28 auch für Japaner relevant zu sein, allerdings sollten hier weitere Studien die Ergebnisse verifizieren und die intraethnischen Differenzen innerhalb der asiatischen Bevölkerung näher beleuchten [2, 55, 102].

Den Gründen für diese inter- und intraethnischen Unterschiede sollte allerdings nachgegangen werden. Denkbar ist zum Einen, dass die Genotypisierung bei den Studien unter unterschiedlichen Bedingungen durchgeführt wurde. Da für die Bestimmung der Genvariante meist nur ein SNP bestimmt wurde, ist das zugeordnete Allel nicht vollständig bestimmt worden. Eine weitere mögliche Erklärung für die großen interethnischen Unterschiede könnten die Schlussfolgerungen von Zhou et al., 2005 liefern. In dieser Studie wurden die relativen Glucuronidierungs-Quotienten (REG-Quotienten) aus SN-38G und SN-38 von asiatischen und kaukasischen Studien miteinander verglichen. Obwohl auch hier die Studienpopulation klein war, stellte man die Hypothese auf, dass die Glucuronidierungsfähigkeit des Enzyms bei Asiaten

höher ist, als die der Kaukasier. Somit ließe sich durch effektivere Detoxifizierung von SN-38 auch das geringere Auftreten von Nebenwirkungen erklären [178].

Für die Träger der Genvariante **UGT1A7*3** ergaben sich bei Asiaten deutliche CL-Reduktionen im Vergleich zum Wildtyp, es existierte aber nur eine Studie zu dieser Genvariante, so dass weitere Studien die Relevanz dieser Genvariante untersuchen sollten.

Wie im Ergebnisteil berichtet, wurden zwei signifikante Studien zu **UGT1A9*1q,u,v (I399)** mit ähnlichen pharmakokinetischen Unterschieden zwischen den Genotypen gefunden [135, 140]. Wie in Abbildung 16 demonstriert, bewirkte die Genvariante UGT1A9*1q,u,v einen durchschnittlichen CL-Wert von 158% für Heterozygote und 176% für Homozygote im Vergleich zur Wildtyp-CL. Allerdings interpretierten die beiden Studien das Ergebnis unterschiedlich. Sandanaraj et al., 2008 stellten das I399 Allel als wichtiges Allel dar, das womöglich die Pharmakokinetik von SN-38 in einer asiatischen Studienpopulation entscheidend prägt [140]. Im Gegensatz dazu kamen Saito et al., 2009 zu dem Schluss, dass dem aufgezeigten Effekt von *1q,u,v nur eine Verlinkung mit den Allelen 1A1*6,*28,*60 in der japanischen Studienpopulation zugrunde lag und auf unterschiedliche Haplotypen innerhalb der asiatischen Population zurückzuführen ist. Dies bestätigt die Vermutung, dass es große Unterschiede zwischen den asiatischen Bevölkerungsgruppen gibt [135].

Da die CL-Werte für Träger von UGT1A9*1q,u,v stark erhöht waren, wird diese Genvariante von uns als relevant eingeschätzt, allerdings sollten weitere Studien die Argumente von Saito et al., 2009 weiter untersuchen um die Empfehlung zur Dosisanpassung zu prüfen.

Für die Genvariante **UGT1A9*22** waren die Ergebnisse der Studien zu ambivalent, um von einem relevanten Einfluss auszugehen. Zwar waren beide Studien mit asiatischer Studienpopulation signifikant, jedoch wurden nicht alle Genotypgruppen getrennt betrachtet. So sind die dargestellten Ergebnisse letztendlich nicht mehr interpretierbar

[52, 53]. Weitere Studien sollten den Einfluss dieser Genvarianten, vor allem bei Asiaten, prüfen.

Genotypisierung vor Therapie mit Irinotecan wird empfohlen

Schlussendlich ist die Anwendung einer standardisierten, prämedikamentösen Genotypisierung für Irinotecan in der Klinik unter bestimmten Voraussetzungen denkbar. Zu dieser Schlussfolgerung kam auch eine andere Metaanalyse [145]. Eine systematische Analyse der Isoenzyme, deren Genvarianten und vor allem auch deren Verlinkungen, wäre für die Pharmakogenetik von Irinotecan äußerst erstrebenswert.

Nach Analyse der Ergebnisse dieser Arbeit können Dosisanpassungen für asiatische Träger von UGT1A1*6 und für kaukasische Träger von UGT1A1*28 empfohlen werden. Da die CL-Unterschiede nicht direkt in Dosisunterschiede übertragbar sind, sollten weitere prospektive Studien die empfehlenswerte Dosis für jede Genotypgruppe untersuchen.

Gezielt angewandt, wäre eine Genotypisierung vor einer Irinotecan-Therapie die beste Möglichkeit um die Therapie so effektiv und so risikoarm wie möglich für den Patienten zu gestalten [123].

Gentypspezifische Glucuronidierung des Immunsuppressivums MMF

Wie bei Irinotecan wiesen auch die pharmakokinetischen Daten des Immunsuppressivums **MMF**, welches besonders häufig in der Transplantationsmedizin eingesetzt wird, eine große interindividuelle Variabilität auf.

Obwohl in der Praxis längst bekannt ist, dass es große interindividuelle Unterschiede in den Plasmaspiegeln gibt, wird immer noch jeder Patient primär mit einer Standarddosis behandelt [58].

Aufgrund zunehmender Forschung häufen sich jedoch Hinweise, dass die MPA-Spiegel im direkten Zusammenhang mit dem klinischen Outcome bzw. genau genommen mit dem Auftreten von Abstoßreaktion stehen [15, 72, 173]. Umso wichtiger sollte die

Ursachenforschung sein, um zu erreichen, dass die Einhaltung eines allgemein gültigen therapeutischen Bereichs der MPA-Konzentration möglich sein wird.

Auf der Suche nach Gründen für die interindividuelle Variabilität der MPA-Pharmakokinetik können Einflussfaktoren wie Nierenfunktion, Serum Albumin Konzentration oder Interaktionen mit Calcineurininhibitoren diese individuellen Unterschiede jedoch nur teilweise erklären [163]. In den letzten Jahren wurde auch im Gebiet der Pharmakogenetik nach Erklärungsmodellen gesucht und viele signifikante Studien veröffentlicht.

Laut den Angaben der Medikamentenbeschreibung von Cellcept® ist der Konzentrationsspiegel von MPA direkt proportional zu der verabreichten MMF-Dosis [89]. Aufgrund dieses linearen Zusammenhangs ist es bei MMF möglich für die einzelnen Genotypen konkrete Dosisempfehlungen abzugeben.

Eine eindeutige Aussage zur Dosisabhängigkeit der CL-Unterschiede ließ sich unter Anbetracht der eingeschlossen Studien nicht ableiten. In den Studien wurde eine MMF-Dosis zwischen 0,5 und 2 g/d verabreicht. Kuypers et al., 2005 berichtete zwar bei zwei unterschiedlichen MMF-Dosen (1 und 2g) von eindeutigen Einflüssen der pharmakokinetischen Parameter und formulierte eine Dosisabhängigkeit [85]. Im Gegensatz dazu berichtete aber die einzige Niedrig-Dosis-Studie mit 0,5 g/d von einem signifikanten Einfluss der untersuchten Genvariante und stellte die Dosisabhängigkeit in Frage [139]. Weitere prospektive Studien sollten dieser Frage weiter nachgehen.

Relevante UGT-Genvarianten für den MMF-Metabolismus

Nach der Analyse der 15 eingeschlossen MMF-Studien ließen sich die signifikanten Genvarianten in drei Gruppen einteilen (Tabelle 6).

Mit dieser Einteilung sollen die Genvarianten herausgestellt werden, für die eine Dosisanpassung empfohlen wird.

Tabelle 6: Einteilung der signifikanten Mycophenolat-Mofetil-Studien nach Relevanz in drei Gruppen. MPA: Mycophenolsäure

Gruppe 1: Genvarianten ohne signifikante Einflüsse auf MPA	Gruppe 2: Signifikante, aber klinisch nicht relevante Genvarianten	Gruppe 3: Signifikante und klinisch relevante Genvarianten
UGT1A1*6 UGT1A6*2 UGT1A9*22 UGT2B7-842G>A	UGT1A7*2 UGT1A8*2 UGT2B7*2	UGT1A9*1c UGT1A9*1l,n,v,w UGT1A9*3

Für einige Genvarianten waren nur signifikante CL-Unterschiede für MPAG bzw. AcMPAG gemessen worden **(Gruppe 1)**. Um eine Genvariante als relevant einzuordnen, sollte die Genvariante signifikante MPA-Konzentrationsveränderungen aufweisen, da nur MPA ein Substrat der UGTs ist. Weitere Studien sollten klären, in wieweit diese signifikanten CL-Unterschiede sich mit sekundären Einflüssen dieser UGT-Genvarianten erklären lassen.

Als „signifikant, aber klinisch nicht relevant“ wurden Genvarianten bezeichnet, zu denen zwar signifikante Studien gefunden wurden, dennoch die Beweislage so schwach war, dass unter diesen Umständen nicht von einem bedeutenden Einfluss auszugehen war **(Gruppe 2)**. *Gruppe 2* enthält Genvarianten, deren Studien zwar teilweise signifikante CL-Unterschiede für MPA enthielten, im Gesamtzusammenhang aber keine relevanten Auswirkungen vermuten ließen.

Meist wurden diese Genvarianten durch Studien von Lévesque et al., 2007 und 2008 untersucht, dessen Aussagekraft und Vergleichbarkeit durch die Verwendung einmaliger Dosen (ED) und der Beobachtung einer gesunden Studienpopulation nur eingeschränkt beurteilbar waren [91, 92]. Eine mögliche Erklärung für die zum Teil unterschiedlichen Ergebnisse von Lévesque et al. wäre, dass erst eine mehrmalige Gabe von MMF den enterohepatische Kreislauf beeinflusst. Die Einmaldosis reicht vermutlich nicht aus, um den hier so relevanten enterohepatischen Kreislauf zu aktivieren [16].

Bei einigen UGT-Varianten waren die Mehrzahl der Studien signifikant (**Gruppe 3**), und auch die Autoren, die sich mit diesen Genvariante beschäftigten, betrachteten diese Varianten als wichtige Einflusskomponente auf den Metabolismus von MMF. In diesem Fall wurden diese Genvarianten von uns als „signifikant und klinisch relevant" eingestuft. Da das Isoenzym UGT1A9 eine dominierende Rolle im MMF-Metabolismus einnimmt, ist die Bedeutung der signifikanten und relevanten Varianten UGT1A9*1c, UGT1A9*1l,n,v,w und UGT1A9*3 umso größer. In Abbildungen 17 und 18 sind die CL-Unterschiede der signifikanten und klinisch relevanten Genvarianten bei Kaukasiern unter Komedikation von Cyclosporin und Tacrolimus anschaulich dargestellt. Da ein Einfluss der Komedikationen auf die CL von MPA nicht definitiv ausgeschlossen werden kann, werden die Genvarianten hier getrennt nach Komedikation vorgestellt.

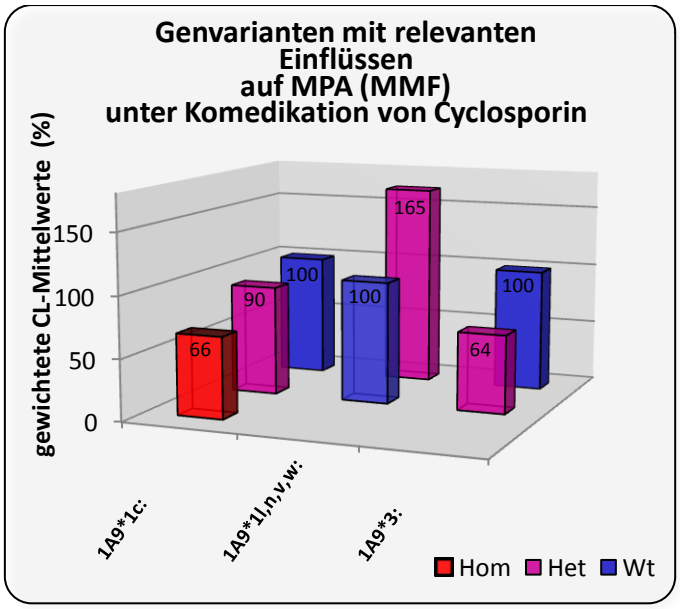

Abbildung 17: Darstellung der gewichteten CL-Unterschiede zwischen den Genotypen Wt, Het und Hom für die Genvarianten UGT1A9*1c, UGT1A9*1l,n,v,w, UGT1A9*3 bei MPA + Cyclosporin.

Die zugrundeliegenden Daten wurden bei Kaukasiern erhoben. Die Ergebnisse der Studien von Lévesque et al. wurden bei der Berechnung des gewichteten Mittelwertes nicht berücksichtigt [91]. CL: Clearance; MPA: Mycophenolsäure; Wt: Wildtyp; Het: Heterozygot; Hom: Homozygot.

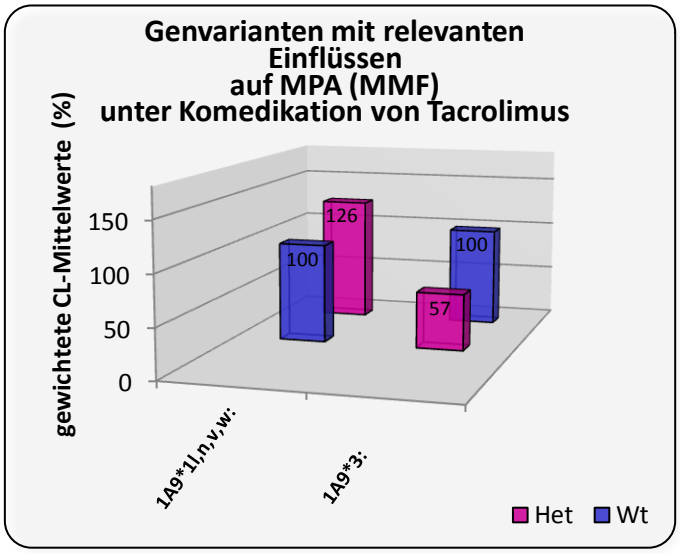

Abbildung 18: Darstellung der gewichteten CL-Unterschiede zwischen den Genotypen Wt, Het und Hom für die Genvarianten UGT1A9*1l,n,v,w und UGT1A9*3 bei MPA + Tacrolimus.

Die zugrundeliegenden Daten wurden bei Kaukasiern erhoben. Die Ergebnisse der Studien von Lévesque et al. wurden bei der Berechnung des gewichteten Mittelwertes nicht berücksichtigt [91]. CL: Clearance; MPA: Mycophenolsäure; Wt: Wildtyp; Het: Heterozygot; Hom: Homozygot.

Für die Genvariante **UGT1A9*1c** wurde nur eine Studie gefunden. Allerdings lassen die Daten von Baldelli et al., 2007 vermuten, dass es sich bei dieser Genvariante um eine klinisch relevante UGT-Variante handelt [6]. Zudem kommt die Variante mit einer Allelfrequenz von 0,39 bei Kaukasiern häufig vor (Tabelle 2). In Therapiekombination mit Cyclosporin lagen die CL-Werte bei heterozygoten Trägern von UGT1A9*1c bei 90% und bei homozygoten Trägern bei 66% im Vergleich zum Wildtyp (Abbildung 17). In einer weiteren, nicht eingeschlossenen Studie bei nierentransplantierten Kindern wurde ebenfalls von einem deutlichen Einfluss dieser Genvariante berichtet [118].

Eine weitere signifikante und klinisch relevante Variante ist **UGT1A9*1l,n,v,w**. Zwar wiesen nicht alle Studien, die zu dieser Genvariante gefunden wurden, einen signifikanten Einfluss auf (Tabelle 4). Von den drei Studien der Cyclosporin-Gruppe berichteten nur Johnson et al., 2008 von einem signifikanten Einfluss von

UGT1A9*1l,n,v,w [75]. Möglicherweise könnte es aber sein, dass die Cyclosporin induzierten, höheren MPAG-Konzentrationen in den Hepatozyten zu einer Hemmung von UGT1A9 führen. Diese indirekte Hemmung durch Cyclosporin könnte stärker sein als die Aktivitätsteigerung durch den Polymorphismus UGT1A9*1l,n,v,w und damit die nicht signifikanten Ergebnisse anderer Studien erklären [165]. Der gewichtete CL-Mittelwert, der die Ergebnisse der drei Studien zusammenfasst, lag für heterozygote Träger bei 165% der Wildtyp-CL (Abbildung 17).

Drei der fünf Studien in der Tacrolimus-Gruppe waren signifikant und unterstreichen somit die Rolle von UGT1A9*1l,n,v,w. Da Tacrolimus als Inhibitor der UGT-Enzyme fungiert und die Inhibition möglicherweise auch genotypabhängig erfolgt, könnte dies die vergleichsweise niedrigeren CL-Werte erklären [75, 180]. Wie in Abbildung 18 anschaulich dargestellt, lag der gewichteten CL-Mittelwert bei Komedikation mit Tacrolimus für die heterozygoten Träger bei 126% im Vergleich zum Wildtyp.

Für die Variante **UGT1A9*3** wurde im Ergebnisteil eine valide Datenlage präsentiert. Die ausnahmslos signifikanten Unterschiede der pharmakokinetischen Messungen und die CL-Unterschiede wiesen darauf hin, dass hier ein genotypabhängiger Einfluss bestand. Obwohl diese Ergebnisse sehr eindrücklich waren, muss an dieser Stelle jedoch auch auf die geringe Allelfrequenz dieser Genvariante von ca. 5% unter der weißen Bevölkerung hingewiesen werden (Tabelle 2) [167]. Dies ist auch an den Fallzahlen der Studien zu sehen, bei denen heterozygote Träger sehr selten, und keine homozygoten Träger vorhanden waren. Für heterozygote Träger von UGT1A9*3 lag der gewichtete CL-Mittelwert je nach Therapiezusammensetzung der Calcineurininhibitoren bei 64% bzw. 57% der Wildtyp-CL (Abbildung 17 und 18).

Genotypisierung vor Therapie mit MMF wird empfohlen

Aufgrund der zugrundeliegenden Studienlage und der berechneten Unterschiede in der CL kann von signifikanten Einflüssen einzelner UGT-Varianten auf den MMF-Metabolismus ausgegangen werden. Laut unserer Analyse der Studien sind

Dosisanpassungen für die Genvarianten UGT1A9*1c, UGT1A9*1l,n,v,w und UGT1A9*3 denkbar. Da ein Einfluss der Komedikation aufgrund weniger Studien nicht ausgeschlossen werden konnte, sollten die verschiedenen Komedikation bei Dosisanpassungen beachtet werden. Letzten Endes schließen wir uns den Einschätzungen der eingeschlossenen Studien an, dass die Datenlage noch nicht ausreicht, um konkrete Dosisanpassungen zu empfehlen [6, 75, 165]. Weitere prospektive Studien sollten Dosisanpassungen bei Trägern verschiedener UGT-Varianten untersuchen, um die Effizienz der MMF-Therapie zu optimieren, Abstoßungen von Transplantaten zu verhindern, und das Auftreten von Nebenwirkungen zu minimieren.

Gentypspezifische Glucuronidierung verschiedener anderer Arzneimittel

Nach der Auswertung der Ergebnisse konnten für die Genvarianten der UGT1A- und UGT2B-Familie insgesamt 19 Studien mit 13 verschiedenen Arzneimittel identifiziert werden, bei denen signifikante CL-Unterschiede zwischen den Genotypen festgestellt wurden.

Im Folgenden wird diskutiert in wie weit diese signifikanten Studien unter Anbetracht der Rahmenbedingen als relevant angesehen werden können, und welche weiteren Auswirkungen dies auf den Arzneimittelstoffwechsel haben könnte. Abbildung 19 fasst die signifikanten und als relevant anzusehenden Arzneimittel und Genvarianten nach Diskussion der Ergebnisse zusammen und stellt diese graphisch dar. In Tabelle 7 sind die Wirkstoffklassen und die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) der 13 signifikanten Medikamente für diese Genvarianten gelistet.

Wie bereits im Ergebnisteil berichtet, konnte meist nur eine einzige Studie für Medikamente dieser Gruppe gefunden werden. Aufgrund der geringen Anzahl der Studien, der geringen Zahl der Studienteilnehmer in den einzelnen Genotypgruppen, und der Untersuchung von unterschiedlichsten ethnischen Gruppen können in dieser Arbeit über die Bedeutung dieser Genvarianten letztendlich keine konkreten Aussagen

getroffen werden. Aus diesem Grund wird an dieser Stelle für die 13 beschriebenen signifikanten Arzneimittel keine konkreten Dosisempfehlungen abgegeben. Trotzdem sollten die Studienergebnisse als Hinweise auf genetische Einflüsse gesehen werden und die zum Teil erheblichen CL-Unterschiede Anlass für weitere Studien sein.

Tabelle 7: Einige sehr häufige (>10%) und häufige (1-10%) Nebenwirkungen der Medikamente, die signifikante CL-Unterschiede zwischen den Genotyp-gruppen aufwiesen. Quelle: [129].

Medikament	Wirkstoffklasse	Häufigste UAWs
Acetylsalicylsäure	Nicht-Opioid-Analgetikum	Gastrointestinale Nebenwirkungen, Überempfindlichkeitsreaktionen
Atorvastatin	Statin	Übelkeit, allergische Reaktionen, Myalgien, Rhabdomyolysen
Efavirenz	Nichtnukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI)	Hautausschläge, psychische Nebenwirkungen (Depressionen)
Etoposid	Zytostatikum	Reversible Knochenmarkshemmung, Gastrointestinale Nebenwirkungen
Lamotrigin	Antiepileptikum	Hautausschläge, Gelenkschmerzen, Kopfschmerzen und Schwindel
Lorazepam	Benzodiazepin	Schläfrigkeit, allergische Hautreaktionen
Methotrexat	Zytostatikum/DMARD	Exantheme, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Anstieg der Leberenzyme, Gastrointestinale NW
Morphin	Opioid	Übelkeit, Atemdepression, Obstipation
Olanzapin	Atypisches Neuroleptikum	Schläfrigkeit, Gewichtszunahme
Oxazepam	Benzodiazepin	Schläfrigkeit, allergische Hautreaktionen
Paracetamol	Nicht-Opioid-Analgetikum	Selten NW, bei Überdosierung hepatotoxisch und nephrotoxisch
Raltegravir	HIV-Integraseinhibitor	Gastrointestinale Nebenwirkungen
Zidovudin	Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NRTI)	Kopfschmerzen, Übelkeit, Knochenmarksinsuffizienz

Etoposid ist ein Zytostatikum, das für die Behandlung von Hodentumoren, kleinzelliger Lungentumoren („small cell lung cancer“) und diversen Lymphomen eingesetzt wird [111]. Etoposid agiert durch Interaktion mit der Topoisomerase II. Aus dieser Interaktion resultieren DNA-Strangbrüche, die nach einiger Zeit zum Tod der Zelle führen [24]. Die UGT-Enzyme spielen bei der Ausscheidung von Etoposid eine wichtige Rolle. Es wird geschätzt, dass ungefähr 15-35% des applizierten Etoposids glucuronidiert wird [54]. Besonders hohe Substratspezifität für das Zytostatikum besitzt das Isoenzym UGT1A1 [169].

Die Ergebnisse von Kishi et al., 2004 zeigten, dass der Polymorphismus UGT1A1*28 Auswirkungen auf den Plasmaspiegel von Etoposid bei Kindern mit einer akuten lymphatischen Leukämie hatte. Die Wirkung dieser Genvariante war vor allem bei den farbigen Probanden viel stärker ausgeprägt als bei den weißen pädiatrischen Patienten [82]. Durch eine CL-Reduktion von 24 % bei heterozygoten Trägern und von 48% bei Homozygoten 48% im Vergleich zum Wildtyp ist UGT1A1*28 bei den afrikanischen Probanden in Verbindung mit der Einnahme des Zytostatikums Etoposid durchaus als relevant zu betrachten.

Der Antimetabolit **Methotrexat (MTX)** wird bei der Tumortherapie von akuten Leukämien, Lymphomen, Mammakarzinomen und Osteosarkomen, aber auch bei nicht neoplastischen Erkrankungen, wie zum Beispiel der rheumatoiden Arthritis, eingesetzt. MTX hemmt die Dihydrofolatreduktase kompetitiv, wodurch es zu einem Mangel an Tetrahydrofolsäure kommt. Durch diesen Mangel kommt es zu einer Behinderung der Nukleinsäuresynthese [42]. Der MTX-Metabolismus ist primär von einem Auf- und Abbau von Polyglutamatformen bestimmt. Eine in vitro Studie ergab, dass die Inaktivierung von UGT1A zu einer erhöhten Sensitivität der Zellen gegenüber MTX führte [146]. Eine weitere Studie stellte fest, dass MTX auch in der Lage ist die Glucuronidierung zu inhibieren [121]. Dies lässt darauf schließen, dass MTX sowohl Substrat als auch Inhibitor einiger UGT-Enzyme ist.

Kishi et al., 2007 stellten fest, dass die MTX-CL vom UGT-Polymorphismus 1A1*28 abhängt [83]. Die CL-Reduktion der homozygoten Träger gegenüber den übrigen Probanden (Wt und Het) betrug 10%. Aufgrund der UAWs des MTX sollten weitere Studien die CL-Reduktion genauer prüfen und eine differenzierte Betrachtung der einzelnen Genotypen vornehmen.

Raltegravir ist ein Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse, die in der Bekämpfung des Humanen Immundefizienz-Virus (HIV-1) eingesetzt wird. Die Wirkung dieser Wirkstoffklasse beruht auf der Hemmung der Integrase, die den Einbau der Virus DNA in die Wirtzelle organisiert [60]. Hauptverantwortlich für den enzymatischen Umbau von Raltegravir in ein phenolisches Hydroxylglucuronid ist UGT1A1 [77].

Wenning et al., 2009 hatten eine 39% CL-Reduktion bei homozygoten UGT1A1*28-Trägern im Vergleich zur Wildtyp-Gruppe festgestellt [170]. Aufgrund des relativ großen therapeutischen Fensters von Raltegravir ist anzunehmen, dass diese höheren Plasmakonzentrationen geringe Auswirkungen auf das Auftreten von Nebenwirkungen haben, dennoch könnten die CL-Unterschiede relevante Auswirkungen auf die Wirksamkeit des Medikaments haben.

Bei **Atorvastatin** zeigten lediglich die Daten für UGT1A3*2 bei dem Metaboliten 2-Hydroxyatorvastatin lacton signifikante Unterschiede zwischen den Genotypen. Atorvastatin ist ein Statin und wirkt hauptsächlich durch Hemmung der 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase [107]. Der Metabolismus von Atorvastatin ist komplex. Die Rolle der UGT-Enzyme besteht zum einen in der Glucuroniderung eines Acylglucuronid-Zwischenprodukts, welches dann spontan in eine Lacton-Form übergeht [47]. Diese Lacton-Form hat aufgrund der höheren Lipophilie eine höhere Affinität zu den weiter metabolisierenden CYP-Enzymen als die Muttersubstanz. Dies erklärt, weshalb die Statine nicht direkt, sondern über das Lacton-Zwischenprodukt metabolisiert werden [125]. Zum anderen können Ätherglucuronide durch die Glucuronidierung dieser Lacton-Formen entstehen [47]. Man geht davon aus, dass die

Lacton-Metaboliten, obwohl sie nicht zur Wirkung beitragen, Ursache der toxischen Nebenwirkungen der Statine wie Übelkeit, Myalgien und Rhabdomyolyse sind [125].
In Anbetracht der geringen CL-Unterschiede bei der Muttersubstanz und dem komplexen Metabolismus von Atorvastatin ist nicht davon auszugehen, dass die signifikanten CL-Unterschiede des Metaboliten Einfluss auf den Arzneimittelstoffwechsel von Atorvastatin nehmen könnten. Unter diesem Hintergrund wird diese Genvariante im Zusammenhang mit Atorvastatin als nicht relevant eingeschätzt.

Olanzapin ist ein atypisches Neuroleptikum. Sein Wirkspektrum bei psychischen Erkrankungen entspringt der antagonisierenden Wirkung an Dopamin-, Serotonin-, muskarinergen und α- Rezeptoren [57]. Olanzapin wird im Zuge der Glucuronidierung bevorzugt durch das UGT1A4-Isoenzym abgebaut [93]. Durch die UGT katalysierte Glucuronidierung entsteht Olanzapin-10-N-Glucuronid (OLZ-10NG). Die Nebenwirkungen von Olanzapin, wie zum Beispiel Gewichtszunahme, treten mit einem hohen Maß an individueller Variabilität in Abhängigkeit von der Plasmakonzentration des Olanzapins und der Metaboliten auf [115].

In einer schwedischen Studie konnten Ghotbi et al., 2010 signifikant erniedrigte Serumspiegel bei heterozygoten Trägern der Genvariante UGT1A4*3 messen [44]. Die berechneten CL-Werte waren im Vergleich zum Wildtyp um 37% erhöht. Gründe für das nicht signifikante Abschneiden der Studie von Nozawa et al., 2008 könnten neben der unterschiedlichen ethnischen Zugehörigkeit des Patientenkollektivs auch die Verwendung unterschiedlicher Primer gewesen sein, da laut Ghotbi el al, 2010 der angewandte Primer auch für 1A3 und 1A5 kodierte [109].

Lamotrigin wird nicht nur als Antiepileptikum eingesetzt, sondern gilt auch in der Therapie von affektiven Störungen und als Phasenprophylaktikum („mood stabilizer“) als Therapieoption [129]. Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind Exantheme, Gelenkschmerzen, Kopfschmerzen und Schwindel (Tabelle 7). Lamotrigin

wird hauptsächlich durch das UGT1A4 Isoenzym, aber auch durch UGT2B7, zu einem N2-Glucuronid metabolisiert [130].

Gulcebi et al., 2010 beobachteten für Träger der Genvariante UGT1A4*3 signifikant erniedrigte Serumspiegel nach mehrmaliger Einnahme von Lamotrigin [51]. Betrachtet man die Clearance-Werte, so ergibt sich ein CL-Anstieg von 215% für Träger dieser genetischen Variante im Vergleich zum Wildtyp. Blanca Sanchez et al., 2010 untersuchten bereits in ihrer Studie die Genvariante UGT2B7*2 in Abhängigkeit der Plasmaspiegel von Lamotrigin bei erwachsenen, homozygoten Probanden [11]. Es ergaben sich auch für UGT2B7*2 signifikante CL-Reduktionen für Homozygote von 44% im Vergleich zur zusammengefassten Gruppe der Wildtypen und der Heterozygoten.

Bei der Betrachtung dieser beiden Isoenzymvarianten wird deutlich, dass sich verschiedene Genvarianten unterschiedlich auf den Metabolismus eines Medikaments auswirken können. Während es bei Trägern der Genvarianten UGT1A4*3 im Vergleich zur Referenzgruppe zu einer CL-Erhöhung kommt, bewirkt die Variante UGT2B7*2 eine CL-Verminderung (Abbildung 19).

Acetylsalicylsäure wird häufig als Dauermedikation in der Prophylaxe von kardiovaskulären Krankheiten und in der Behandlung der Rheumatoiden Arthritis eingesetzt [84]. Auch im Metabolismus der Acetylsalicylsäure nehmen UGT-Enzyme eine wichtige Rolle ein. Nachdem die Acetylsalicylsäure in Darm und Leber relativ rasch zur Salicylsäure hydrolysiert wird, können UGT-Enzyme die Salicylsäure entweder direkt glucuronidieren oder einem weiteren Abbauprodukt, der Salicylursäure, die Glucuronsäure anbinden [65].

Obwohl die hier aufgeführten Studien von Chen et al., 2007 und van Oijen et al., 2009 nicht nur signifikante p-Werte ermittelten und nur über eine geringe Anzahl von Probanden verfügten, betrachten beide Studien in den Schlussfolgerungen UGT1A6*2 als relevanten Einflussfaktor [26, 164]. In der signifikanten Studie wurden für

Homozygote bis zu 46% höhere CL-Werte gegenüber dem Wildtyp ermittelt. Unter diesen Voraussetzungen sollte dem Verdacht des UGT-Einflusses auf den Acetylsalicylsäure Metabolismus nachgegangen werden. Desweiteren sollte geprüft werden inwieweit sich diese Pharmakokinetik bei geringer dosierter Dauertherapie von Acetylsalicylsäure verhält.

Paracetamol (PCM) ist ebenfalls wie Aspirin ein häufig verschriebenes Arzneimittel. In der Praxis wird es als niedrigpotentes Analgetikum und Antipyretikum eingesetzt. Der Abbau von Metaboliten wird von verschiedenen Enzymen katalysiert. Etwa 60% des Paracetamols wird durch UGT-Enzyme glucuronidiert [10]. Als Produkt dieser Reaktion entsteht Paracetamol-Glucuronid (PCM-G).

Im Vergleich zum Wildtyp sind die CL-Werte der heterozygoten Träger um 92% für PCM und um 32% für PCM-G massiv erhöht [156]. Dies bedeutet eine signifikante Reduktion der Plasmakonzentrationen von PCM und PCM-G und es besteht die Annahme, dass kompensatorisch eine gefährlich große Menge des toxischen Metaboliten N-Acetyl-p-benzochinonimin (NAPQI) entsteht [156]. Angesicht der klinischen Bedeutung von Paracetamol wäre es sinnvoll den Einfluss von UGT1A6*2 auf den PCM-Metabolismus in gesunden Probanden und einer ausreichenden Zahl an Studienteilnehmern zu prüfen.

Efavirenz und **Zidovudin** sind antivirale Chemotherapeutika. Efavirenz ist ein Nicht-nukleosidischer-Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI) und Zidovudin ein Nukleosidanalogon, welches zu der Gruppe der Nuklosidischen-Reverse-Transkriptor-Inhibitoren zählt. Beide Medikamente werden zur Therapie des HIV Virus eingesetzt.
Die Glucuroniderung von Efavirenz spielt aufgrund der intensiven Hydroxylierung durch CYP-Enzyme nur eine untergeordnete Rolle. Untersuchungen von Belanger et al., 2009 ergaben, dass UGT2B7 hauptverantwortlich für den Transfer der Glucuronsäure auf Efavirenz ist [8]. Zidovudin, auch Azidothymidin genannt, wird

primär durch Glucuronidierung metabolisiert. Wie bei Efavirenz wurde auch hier das Isoenzym UGT2B7 als aktivstes Isoenzym identifiziert [7].

Kwara et al. untersuchten 2009 unter anderem die Auswirkungen dieser UGT-Genvariante auf den Arzneimittelstoffwechsel dieser beiden antiviralen Medikamente bei Afrikanern [86]. Obwohl für Efavirenz bei UGT2B7*1a- bzw. UGT2B7*2-Genträgern und für Zidovudin bei UGT2B7*1c–Genträgern signifikante Ergebnisse veröffentlicht wurden, sind weiter Studien aufgrund der bisher kleinen Studienpopulation zu empfehlen. Da die Efavirenz-Studie mit der Genvariante UGT2B7*2 die größte Studienpopulation enthielt (40/47) sollte auf die CL-Erhöhung von 48% bei Trägern der Genvariante aufmerksam gemacht werden. Die veröffentlichten Daten von Kwara et al., 2009 ließen keine weitere Differenzierung in Heterozygote und Homozygote zu [86]. Nach Analyse dieser Studie implizieren wir den Verdacht, dass die UGT-Genvarianten die Plasmakonzentrationen dieser Medikamente bei Afrikanern beeinflussen. In wieweit diese interindividuellen Schwankungen der Pharmakokinetik jedoch den klinischen Erfolg der antiretroviralen Therapie beeinflussen und auch für andere ethnische Gruppen gelten, scheint noch nicht endgültig geklärt.

Zu der Gruppe der stark wirksamen Opioide zählt das **Morphin**. Anwendung findet Morphin meist in der Schmerztherapie. Die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen sind Übelkeit, Obstipation und Atemdepression. Bei der Verstoffwechselung von Morphin entstehen neben dem Hauptmetaboliten Morphin-3-Glucuronid, der Metabolit Morphin-6-Glucuronid und weitere weniger bedeutsame Metaboliten [46, 174]. Der Hauptmetabolit besitzt keine analgetischen Wirkung [46]. Wie in der Einleitung berichtet, gibt es bei der Biotransformation von Morphin eine Besonderheit. Im Gegensatz zu vielen anderen Stoffen, die durch die Glucuronidierung inaktiviert werden, wird der Metabolit Morphin-6-Glucuronid nach der Glucuronidierung biologisch aktiver als die Muttersubstanz. Die weniger bedeutsamen Metaboliten können ebenfalls biologisch aktiv wirken, da dieser Metabolisierungsweg

aber nicht über UGT-Enzyme erfolgt, wird an dieser Stelle nicht weiter darauf eingegangen [46].

Sawyer et al., 2003 konnten in ihrer Studie mit amerikanischen Probanden durch einen signifikanten CL-Unterschied aufzeigen, dass Morphin bei der M6G-Glucuronidierung von dem Genotyp von UGT2B7*2 beeinflusst wurde [144]. Die heterozygoten Träger dieser Genvariante sind mit einer CL-Reduktion von 41% bei M3G und 61% bei M6G weitaus stärker von CL-Verminderungen betroffen als die Homozygoten (25% und 0%). Konsekutiv dazu ist die CL der Muttersubstanz bei Heterozygoten und Homozygoten erhöht. Da Morphin in der Schmerztherapie einen hohen Stellenwert einnimmt und mit M6G eine Glucuronid die biologische Wirkung von Morphin mitbestimmt, wären weitere Studien wünschenswert um die Aussagekraft zu stärken.

Beim Vergleich von allen Medikamentenstudien des Isoenzyms UGT2B7*2 fällt auf, dass es widersprüchliche Ergebnisse über die Glucuroniderungseigenschaft der Genvarianten gibt. Wie bereits bei MMF diskutiert, wird auch in diesem Abschnitt deutlich, dass die Studien unterschiedliche Ergebnisse für dieselbe Genvariante aufweisen. Während sich aus den CL-Anstiegen bei Heterozygoten und Homozygoten für Efavirenz und Morphin eine gesteigerte Glucuroniderungsaktivität der Genvariante UGT2B7*2 ableiten lässt, muss man beim Betrachten der Messungen von Lamotrigin von einer verminderten Aktivität ausgehen. Ethnische Unterschiede können dies nur zum Teil erklären. Ob der Fehler in der Methodik der einzelnen Studien, zum Beispiel in der Verwechslung der Benennung der Genvarianten, oder in der Sequenzanalyse der Genotypen liegt sollten weitere Studien klären.

Lorazepam und **Oxazepam** gehören zu der Gruppe der Benzodiazepine. Diese GABA-Agonisten wirken sedativ, zentral muskelrelaxierend, antikonvulsiv und anxiolytisch. Vor allem bei Überdosierungen kann es zu unerwünschten Nebenwirkungen wie Schläfrigkeit und allergischen Hautreaktionen kommen. Lorazepam und Oxazepam

werden hauptsächlich über Glucuronidierung inaktiviert und über den Urin ausgeschieden [48].

Aufgrund der deutlichen Signifikanz der beiden Studien, die für die Genvariante UGT2B15*2 gefunden wurden, scheint diese Genvariante erhebliche Einwirkungen auf die Verstoffwechselung und Wirkung von einigen Benzodiazepinen zu haben. Für Asiaten wurden bei Lorazepam für homozygote Genträger 42% niedrigere CL-Werte im Vergleich zum Wildtyp ermittelt [27]. In der amerikanischen Oxazepam-Studie von He et al., 2009 ergaben sich für heterozygote UGT2B15*2-Trägern eine 30% CL-Reduktion, für homozygote Träger sogar eine 52% CL-Reduktion im Vergleich zum Wildtyp [56]. Obwohl die Benzodiazepine ein großes therapeutisches Fenster haben, sollten solche individuell schwankenden Plasmaspiegel Anlass für weitere Studien sein.

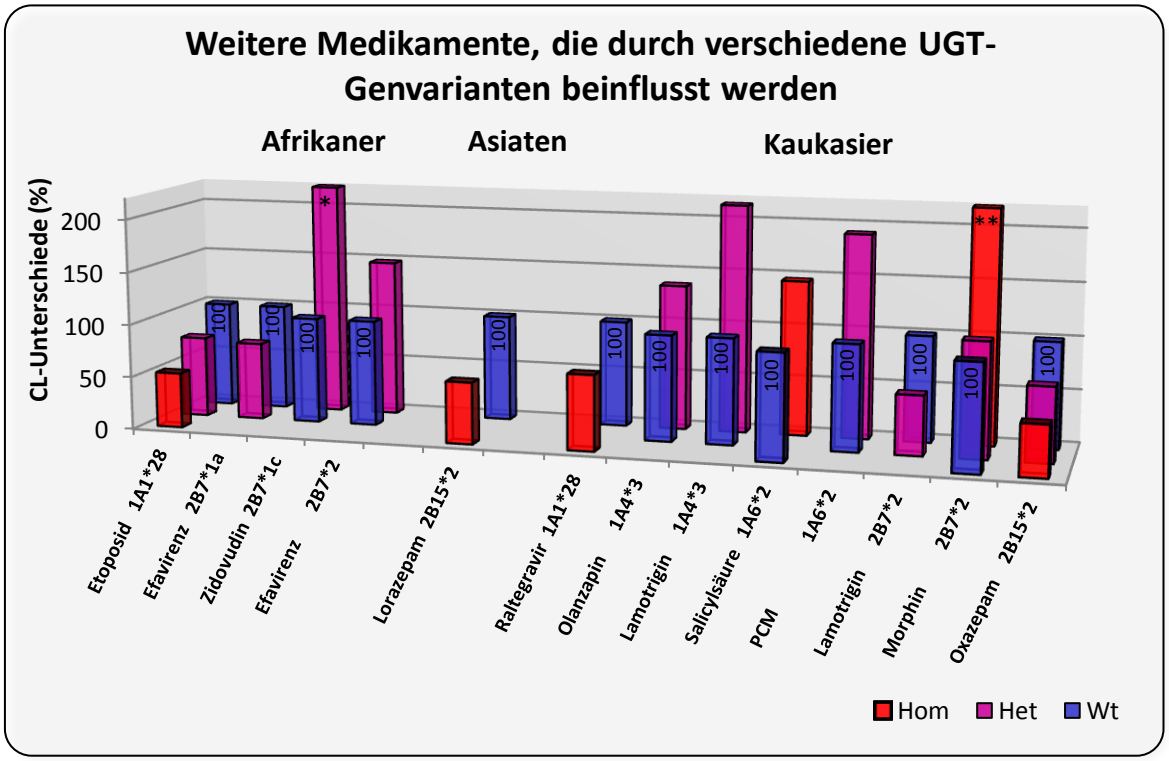

Abbildung 19: Darstellung der CL-Unterschiede für verschiedene UGT-Genvarianten im Arzneimittelstoffwechsel (ohne Irinotecan und MMF) sortiert nach ethnischer Zugehörigkeit.

Die Säule mit * entspricht einer CL von 296 %, die mit ** einer CL von 378 %. Die anderen CL-Werte sind in Tabelle 5 dargestellt. CL: Clearance, PCM: Paracetamol.

Insgesamt gestaltete sich die Auswertung und die Analyse der Studien durch einige Faktoren erschwert. Besonders zu benennen ist dabei, dass die Bedeutung inter- und intraethnischer Unterschiede nicht von allen Autoren berücksichtigt wurde. Die in dieser Metaanalyse aufgezeigten eindeutigen inter- und intraethnischen Unterschiede sollten dazu führen, dass zukünftige Studien dies bei der Studienplanung berücksichtigen. Desweiteren stellt sich die Frage ob es ausreicht nur ein SNP für die Bestimmung einer UGT-Genvariante zu untersuchen, da die verschiedenen Genvarianten meist durch eine Anzahl von SNPs definiert sind (Tabelle 2). Mit einer einheitlichen Genotypisierung für eine bestimmte Genvariante wäre eine größere Vergleichbarkeit der Daten gegeben. Eine einheitliche Systematik für die Genotypisierung der UGT-Varianten weltweit wäre wünschenswert und würde den künftigen Studien deutlich mehr Validität verleihen.

Bei der Auswertung der Studien fiel auf, dass zumeist unklar blieb, welche Genvarianten in Zusammenhang stehen („linkage disequi1ibrium“). In vielen Studien verdichteten sich die Hinweise, dass es ein starkes Kopplungsungleichgewicht (linkage disequilibrium) zwischen den Genvarianten *28 und *60 *6, 1A7*3, 1A9*22 geben könnte [52, 55, 102, 135]. Für eine umfassende Betrachtung wäre eine Aufklärung der Beziehung zwischen den Genvarianten wichtig, die unter den aufgezeigten Umständen auch besonders auf die interethnischen Unterschiede verweist.

Die Beeinflussung der CL-Unterschiede durch andere Einflüsse wurde in dieser Arbeit nicht geschildert. In einigen Studien war die UGT-Analyse nur ein Teil der Untersuchung auf der Suche nach individuellen Einflussfaktoren. Ganzheitlich betrachtet, empfiehlt es sich weiter der Frage nachzugehen, wie groß der Einfluss der Genvarianten der UGT-Enzyme auf die aufgezeigten CL-Unterschiede ist. Einige Studien vermuteten, dass es vielmehr einen multikausalen Zusammenhang gibt. So werden besonders Polymorphismen in Transportermolekülen (ABC-Transporter) untersucht, die für den Transport der Metaboliten in die Galle verantwortlich sind [35, 178].

5. Zusammenfassung

Individuelle Variabilitäten in der Pharmakotherapie, wie zum Beispiel unterschiedlich hohe Konzentrationsparameter oder unterschiedliche Nebenwirkungsspektren bei der gleichen Dosis müssen eine Ursache haben. In dieser Arbeit wurden pharmakogenetische Studien der UDP-Glucuronosyltransferasen (UGTs) gebündelt und die Unterschiede in der Clearance (CL) zwischen den Genotypen ausgearbeitet, um Dosisanpassungen ableiten zu können.

54 Studien mit 18 unterschiedlichen Substraten wurden bis Mai 2011 mit Hilfe der Internet-Suchmaschine PubMed in MEDLINE ermittelt und in eine eigene zentrale Datenbank übernommen. Für die Substrate Irinotecan und Mycophenolat Mofetil (MMF) war die Datenlage überdurchschnittlich gut. Alle eingeschlossenen Studien unterlagen festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien, so wurden zum Beispiel nur in vivo Studien in die Datenbank aufgenommen.

Um einen Vergleich der pharmakokinetischen Daten der Studien zu ermöglichen, wurden alle Daten in prozentuale CL-Unterschiede umgerechnet. Die CL des Wildtyps eines Polymorphismus wurden mit 100% festgelegt und die CL der Heterozygoten und Homozygoten mit der Wildtyp-CL ins Verhältnis gesetzt. Wurden mehrere ähnliche Studien gefunden, konnten diese CL-Unterschiede zu einem gewichteten Mittelwert zusammengefasst werden.

Da jede Genvariante einen unterschiedlichen Einfluss auf die Metabolisierungsaktivität der UGT-Enzyme hat, wurden die CL-Unterschiede differenziert für die einzelnen Genvarianten betrachtet. Desweiteren wurden die Studienpopulationen der weltweit durchgeführten Studien drei ethnischen Hauptgruppen zugeteilt: Afrikaner, Asiaten und Kaukasier.

Für den **Irinotecan**-Arzneimittelstoffwechsel wurden aus insgesamt 20 Studien relevante CL-Unterschiede für Träger der Varianten UGT1A1*6 bei Asiaten und UGT1A1*28 bei Kaukasiern ermittelt. Bei asiatischen heterozygoten und homozygoten

Trägern der Variante UGT1A1*6 lag der CL-Wert von SN-38 durchschnittlich bei 80% bzw. bei 57% der Wildtyp-CL. Bei erwachsenen, kaukasischen UGT1A1*28-Genträgern lag die gewichtete SN-38-CL bei Heterozygoten bei 77%, bei Homozygoten bei 58%. Dosisanpassungen für heterozygote und homozygote Träger dieser zwei Genvarianten können für die jeweilige ethnische Gruppe empfohlen werden. Da aber kein linearer Dosis-Wirkungszusammenhang besteht, können die CL-Unterschiede von SN-38 nicht direkt als Irinotecan-Dosisanpassungen verstanden werden.

Auf der Grundlage von insgesamt 15 Studien, wurden für den **MMF-**Arzneimittelstoffwechsel relevante CL-Unterschiede des Metaboliten MPA für die Genvarianten *UGT1A9*1c, UGT1A9*1l,n,v,w* und *UGT1A9*3* bei Kaukasiern demonstriert. Ein Einfluss der Komedikationen Cyclosporin, Tacrolimus und Sirolimus auf den MMF-Metabolismus ist nicht auszuschließen, so dass diese Studien getrennt dargestellt wurden. Für homozygote Träger von UGT1A9*1c lag der maximaler Unterschied im Vergleich zur Wildtyp-CL bei 66%. Bei heterozygoten Trägern von UGT1A9*1l,n,v,w lag der maximale CL-Unterschied bei bis zu 165%, bei heterozygoten Trägern von UGT1A9*3 bei bis zu 57% im Vergleich zur Wildtyp-CL.

Außer für Irinotecan und MMF zeigten 12 weitere Medikamente relevante Unterschiede der CL. Allerdings konnte hier jeweils nur eine Studie pro Substrat und Genvariante gefunden werden.

Wie bereits in der Einleitung beschrieben, ist die Pharmakogenetik eine relativ junge Forschungsrichtung. Die Ergebnisse dieser Doktorarbeit deuten auf einen relevanten Einfluss der beschriebenen Genvarianten auf die verschiedenen Arzneimittel hin, allerdings sollten weitere prospektive Studien die Optimierung der Arzneimitteltherapie durch Genotypisierung weiter prüfen, um die Beweislage zu kräftigen. Desweiteren könnte eine Standardisierung der Studien mit einer einheitlichen Genotypisierung der Allele und eine einheitliche Nomenklatur der Genvarianten zu einer besseren Vergleichbarkeit der Studien führen.

6. Literaturverzeichnis

1. Allison, A.C.: Mechanisms of action of mycophenolate mofetil. Lupus, 14 Suppl 1: 2-8 (2005)
2. Ando, Y., Saka, H., Asai, G., Sugiura, S., Shimokata, K., Kamataki, T.: UGT1A1 genotypes and glucuronidation of SN-38, the active metabolite of irinotecan. Ann Oncol, 9: 845-847 (1998)
3. Armstrong, S.C., Cozza, K.L., Oesterheld, J.R.: Med-psych drug-drug interactions update. Psychosomatics, 43: 77-81 (2002)
4. Bailey, M.J., Dickinson, R.G.: Acyl glucuronide reactivity in perspective: biological consequences. Chem Biol Interact, 145: 117-37 (2003)
5. Baker, S.D., Verweij, J., Rowinsky, E.K., Donehower, R.C., Schellens, J.H., Grochow, L.B., Sparreboom, A.: Role of body surface area in dosing of investigational anticancer agents in adults, 1991-2001. J Natl Cancer Inst, 94: 1883-1888 (2002)
6. Baldelli, S., Merlini, S., Perico, N., Nicastri, A., Cortinovis, M., Gotti, E., Remuzzi, G., Cattaneo, D.: C-440T/T-331C polymorphisms in the UGT1A9 gene affect the pharmacokinetics of mycophenolic acid in kidney transplantation. Pharmacogenomics, 8: 1127-1141 (2007)
7. Barbier, O., Turgeon, D., Girard, C., Green, M.D., Tephly, T.R., Hum, D.W., Belanger, A.: 3'-azido-3'-deoxythimidine (AZT) is glucuronidated by human UDP-glucuronosyltransferase 2B7 (UGT2B7). Drug Metab Dispos, 28: 497-502 (2000)
8. Belanger, A.S., Caron, P., Harvey, M., Zimmerman, P.A., Mehlotra, R.K., Guillemette, C.: Glucuronidation of the antiretroviral drug efavirenz by UGT2B7 and an in vitro investigation of drug-drug interaction with zidovudine. Drug Metab Dispos, 37: 1793-1796 (2009)
9. Bernard, O., Guillemette, C.: The main role of UGT1A9 in the hepatic metabolism of mycophenolic acid and the effects of naturally occurring variants. Drug Metab Dispos, 32: 775-778 (2004)
10. Bessems, J.G., Vermeulen, N.P.: Paracetamol (acetaminophen)-induced toxicity: molecular and biochemical mechanisms, analogues and protective approaches. Crit Rev Toxicol, 31: 55-138 (2001)
11. Blanca Sanchez, M., Herranz, J.L., Leno, C., Arteaga, R., Oterino, A., Valdizan, E.M., Nicolas, J.M., Adin, J., Shushtarian, M., Armijo, J.A.: UGT2B7_-161C>T polymorphism is associated with lamotrigine concentration-to-dose ratio in a multivariate study. Ther Drug Monit, 32: 177-184 (2010)
12. Bomgaars, L.R., Bernstein, M., Krailo, M., Kadota, R., Das, S., Chen, Z., Adamson, P.C., Blaney, S.M.: Phase II trial of irinotecan in children with refractory solid tumors: a Children's Oncology Group Study. J Clin Oncol, 25: 4622-4627 (2007)
13. Braun, F., Schocklmann, H., Ziegler, E., Kunzendorf, U., Armstrong, V.W., Renders, L.: Increased mycophenolic acid exposure in stable kidney transplant

recipients on tacrolimus as compared with those on sirolimus: implications for pharmacokinetics. Clin Pharmacol Ther, 86: 411-415 (2009)

14. Brockmoller, J., Junker, K., Multhoff, G.: [New perspectives in the management of non-small-cell lung carcinoma (NSCLC)]. Onkologie, 29 Suppl 2: 25-28 (2006)
15. Bullingham, R.E., Nicholls, A., Hale, M.: Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil (RS61443): a short review. Transplant Proc, 28: 925-929 (1996)
16. Bullingham, R.E., Nicholls, A.J., Kamm, B.R.: Clinical pharmacokinetics of mycophenolate mofetil. Clin Pharmacokinet, 34: 429-455 (1998)
17. Burchell, B., Brierley, C.H., Rance, D.: Specificity of human UDP-glucuronosyltransferases and xenobiotic glucuronidation. Life Sci, 57: 1819-1831 (1995)
18. Buselmaier, W., Tariverdian, G.: Variabilität des Genoms In: Humangenetik, 4. Auflage, Springer Verlag Heidelberg, S.18-21 (2006).
19. Carr, S.F., Papp, E., Wu, J.C., Natsumeda, Y.: Characterization of human type I and type II IMP dehydrogenases. J Biol Chem, 268: 27286-27290 (1993)
20. Cattaneo, D., Perico, N., Gaspari, F., Gotti, E., Remuzzi, G.: Glucocorticoids interfere with mycophenolate mofetil bioavailability in kidney transplantation. Kidney Int, 62: 1060-1067 (2002)
21. Cecchin, E., Innocenti, F., D'Andrea, M., Corona, G., De Mattia, E., Biason, P., Buonadonna, A., Toffoli, G.: Predictive role of the UGT1A1, UGT1A7, and UGT1A9 genetic variants and their haplotypes on the outcome of metastatic colorectal cancer patients treated with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan. J Clin Oncol, 27: 2457-2465 (2009)
22. Chabot, G.G., Abigerges, D., Catimel, G., Culine, S., de Forni, M., Extra, J.M., Mahjoubi, M., Herait, P., Armand, J.P., Bugat, R., et al.: Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of irinotecan (CPT-11) and active metabolite SN-38 during phase I trials. Ann Oncol, 6: S. 141-151 (1995)
23. Chabot, G.G.: Clinical pharmacokinetics of irinotecan. Clin Pharmacokinet, 33: 245-259 (1997)
24. Chen, G.L., Yang, L., Rowe, T.C., Halligan, B.D., Tewey, K.M.,Liu, L.F.: Nonintercalative antitumor drugs interfere with the breakage-reunion reaction of mammalian DNA topoisomerase II. J Biol Chem, 259: 13560-13566 (1984)
25. Chen, Y., Chen, S., Li, X., Wang, X., Zeng, S.: Genetic variants of human UGT1A3: functional characterization and frequency distribution in a Chinese Han population. Drug Metab Dispos, 34: 1462-1467 (2006)
26. Chen, Y., Kuehl, G.E., Bigler, J., Rimorin, C.F., Schwarz, Y., Shen, D.D.,Lampe, J.W.: UGT1A6 polymorphism and salicylic acid glucuronidation following aspirin. Pharmacogenet Genomics, 17: 571-579 (2007)
27. Chung, J.Y., Cho, J.Y., Yu, K.S., Kim, J.R., Jung, H.R., Lim, K.S., Jang, I.J., Shin, S.G.: Effect of the UGT2B15 genotype on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and drug interactions of intravenous lorazepam in healthy volunteers. Clin Pharmacol Ther, 77: 486-494 (2005)

28. Chung, J.Y., Cho, J.Y., Yu, K.S., Kim, J.R., Lim, K.S., Sohn, D.R., Shin, S.G.,Jang, I.J.: Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction of lorazepam and valproic acid in relation to UGT2B7 genetic polymorphism in healthy subjects. Clin Pharmacol Ther, 83: 595-600 (2008)
29. Ciotti, M., Basu, N., Brangi, M., Owens, I.S.: Glucuronidation of 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN-38) by the human UDP-glucuronosyltransferases encoded at the UGT1 locus. Biochem Biophys Res Commun, 260: 199-202 (1999)
30. Coffman, B.L., Rios, G.R., King, C.D., Tephly, T.R.: Human UGT2B7 catalyzes morphine glucuronidation. Drug Metab Dispos, 25: S. 1-4 (1997)
31. Coffman, B.L., King, C.D., Rios, G.R., Tephly, T.R.: The glucuronidation of opioids, other xenobiotics, and androgens by human UGT2B7Y(268) and UGT2B7H(268). Drug Metab Dispos, 26: 73-77 (1998)
32. Court, M.H., Hao, Q., Krishnaswamy, S., Bekaii-Saab, T., Al-Rohaimi, A., von Moltke, L.L., Greenblatt, D.J.: UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 2B15 pharmacogenetics: UGT2B15 D85Y genotype and gender are major determinants of oxazepam glucuronidation by human liver. J Pharmacol Exp Ther, 310: 656-665 (2004)
33. Crettol, S., Deglon, J.J., Besson, J., Croquette-Krokar, M., Hammig, R., Gothuey, I., Monnat, M., Eap, C.B.: ABCB1 and cytochrome P450 genotypes and phenotypes: influence on methadone plasma levels and response to treatment. Clin Pharmacol Ther, 80: 668-681 (2006)
34. de Jong, F.A., Kehrer, D.F., Mathijssen, R.H., Creemers, G.J., de Bruijn, P., van Schaik, R.H., Planting, A.S., van der Gaast, A., Eskens, F.A., Janssen, J.T., Ruit, J. B., Verweij, J., Sparreboom, A., de Jonge, M.J.: Prophylaxis of irinotecan-induced diarrhea with neomycin and potential role for UGT1A1*28 genotype screening: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Oncologist, 11: 944-954 (2006)
35. de Jong, F.A., Scott-Horton, T.J., Kroetz, D.L., McLeod, H.L., Friberg, L.E., Mathijssen, R.H., Verweij, J., Marsh, S., Sparreboom, A.: Irinotecan-induced diarrhea: functional significance of the polymorphic ABCC2 transporter protein. Clin Pharmacol Ther, 81: 42-49 (2007)
36. Denlinger, C.S., Blanchard, R., Xu, L., Bernaards, C., Litwin, S., Spittle, C., Berg, D.J., McLaughlin, S., Redlinger, M., Dorr, A., Hambleton, J., Holden, S., Kearns, A., Kenkare-Mitra, S., Lum, B., Meropol, N.J., O'Dwyer, P.J.: Pharmacokinetic analysis of irinotecan plus bevacizumab in patients with advanced solid tumors. Cancer Chemother Pharmacol, 65: 97-105 (2009)
37. Djebli, N., Picard, N., Rerolle, J.P., Le Meur, Y., Marquet, P.: Influence of the UGT2B7 promoter region and exon 2 polymorphisms and comedications on Acyl-MPAG production in vitro and in adult renal transplant patients. Pharmacogenet Genomics, 17: 321-330 (2007)

38. Dodds, H.M., Haaz, M.C., Riou, J.F., Robert, J., Rivory, L.P.: Identification of a new metabolite of CPT-11 (irinotecan): pharmacological properties and activation to SN-38. J Pharmacol Exp Ther, 286: 578-583 (1998)
39. Elektronische-Zeitschriftenbibliothek, Internetquelle, URL: http://rzblx1.uni-regensburg.de/ezeit/, 2011
40. Evans, W.E., Relling, M.V.: Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. Science, 286: 487-491 (1999)
41. Evans, W E., McLeod, H.L.: Pharmacogenomics--drug disposition, drug targets, and side effects. N Engl J Med, 348: 538-549 (2003)
42. Fromm, M.F., Gramatzki, M.: Pharmakotherapie von Tumoren In: Brune Lemmer Pharmakotherapie Klinische Pharmakologie, 14. Auflage, Springer Medizin Verlag Heidelberg, S. 158 (2010)
43. Gayed, M., Gordon, C.: Novel treatments for systemic lupus erythematosus. Curr Opin Investig Drugs, 11: 1256-1264 (2010)
44. Ghotbi, R., Mannheimer, B., Aklillu, E., Suda, A., Bertilsson, L., Eliasson, E., Osby, U.: Carriers of the UGT1A4 142T>G gene variant are predisposed to reduced olanzapine exposure--an impact similar to male gender or smoking in schizophrenic patients. Eur J Clin Pharmacol, 66: 465-474 (2010)
45. Girard, H., Court, M.H., Bernard, O., Fortier, L.C., Villeneuve, L., Hao, Q., Greenblatt, D.J., von Moltke, L.L., Perussed, L., Guillemette, C.: Identification of common polymorphisms in the promoter of the UGT1A9 gene: evidence that UGT1A9 protein and activity levels are strongly genetically controlled in the liver. Pharmacogenetics, 14: 501-515 (2004)
46. Glare, P.A., Walsh, T.D.: Clinical pharmacokinetics of morphine. Ther Drug Monit, 13: 1-23 (1991)
47. Goosen, T.C., Bauman, J.N., Davis, J.A., Yu, C., Hurst, S.I., Williams, J.A., Loi, C.M.: Atorvastatin glucuronidation is minimally and nonselectively inhibited by the fibrates gemfibrozil, fenofibrate, and fenofibric acid. Drug Metab Dispos, 35: 1315-1324 (2007)
48. Greenblatt, D.J.: Clinical pharmacokinetics of oxazepam and lorazepam. Clin Pharmacokinet, 6: 89-105 (1981)
49. Grundmann-Kollmann, M., Mooser, G., Schraeder, P., Zollner, T., Kaskel, P., Ochsendorf, F., Boehncke, W.H., Kerscher, M., Kaufmann, R., Peter, R.U.: Treatment of chronic plaque-stage psoriasis and psoriatic arthritis with mycophenolate mofetil. J Am Acad Dermatol, 42: 835-837 (2000)
50. Guillemette, C.: Pharmacogenomics of human UDP-glucuronosyltransferase enzymes. Pharmacogenomics J, 3: 136-158 (2003)
51. Gulcebi, M.I., Ozkaynakci, A., Goren, M.Z., Aker, R.G., Ozkara, C., Onat, F.Y.: The relationship between UGT1A4 polymorphism and serum concentration of lamotrigine in patients with epilepsy. Epilepsy Res, 95: 1-8 (2011)
52. Han, J.Y., Lim, H.S., Shin, E.S., Yoo, Y.K., Park, Y.H., Lee, J.E., Jang, I.J., Lee, D.H., Lee, J.S.: Comprehensive analysis of UGT1A polymorphisms predictive for

pharmacokinetics and treatment outcome in patients with non-small-cell lung cancer treated with irinotecan and cisplatin. J Clin Oncol, 24: 2237-2244 (2006)

53. Han, J.Y., Lim, H.S., Park, Y.H., Lee, S.Y., Lee, J.S.: Integrated pharmacogenetic prediction of irinotecan pharmacokinetics and toxicity in patients with advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer, 63: 115-120 (2009)
54. Hande, K., Bennett, R., Hamilton, R., Grote, T., Branch, R.: Metabolism and excretion of etoposide in isolated, perfused rat liver models. Cancer Res, 48: 5692-5695 (1988)
55. Hazama, S., Nagashima, A., Kondo, H., Yoshida, S., Shimizu, R., Araki, A., Yoshino, S., Okayama, N., Hinoda, Y., Oka, M.: Phase I study of irinotecan and doxifluridine for metastatic colorectal cancer focusing on the UGT1A1*28 polymorphism. Cancer Sci, 101: 722-727 (2010)
56. He, X., Hesse, L.M., Hazarika, S., Masse, G., Harmatz, J.S., Greenblatt, D.J., Court, M.H.: Evidence for oxazepam as an in vivo probe of UGT2B15: oxazepam clearance is reduced by UGT2B15 D85Y polymorphism but unaffected by UGT2B17 deletion. Br J Clin Pharmacol, 68: 721-730 (2009)
57. Heidbreder, M., Dominiak, P.: Therapie mit Antipsychotika und Antidepressiva In: Lemmer B., Brune, K. Pharmakotherapie Klinische Pharmakologie, 14. Auflage, Springer Medizin Verlag Heidelberg, S. 83-89 (2010).
58. Hesselink, D.A., van Gelder, T.: Genetic and nongenetic determinants of between-patient variability in the pharmacokinetics of mycophenolic acid. Clin Pharmacol Ther, 78: 317-321 (2005)
59. Hesselink, D.A., van Hest, R.M., Mathot, R.A., Bonthuis, F., Weimar, W., de Bruin, R.W., van Gelder, T.: Cyclosporine interacts with mycophenolic acid by inhibiting the multidrug resistance-associated protein 2. Am J Transplant, 5: 987-994 (2005)
60. Hicks, C., Gulick, R.M.: Raltegravir: the first HIV type 1 integrase inhibitor. Clin Infect Dis, 48: 931-939 (2009)
61. Holt, D.W.: Monitoring mycophenolic acid. Ann Clin Biochem, 39: 173-183 (2002)
62. Holthe, M., Rakvag, T.N., Klepstad, P., Idle, J.R., Kaasa, S., Krokan, H.E., Skorpen, F.: Sequence variations in the UDP-glucuronosyltransferase 2B7 (UGT2B7) gene: identification of 10 novel single nucleotide polymorphisms (SNPs) and analysis of their relevance to morphine glucuronidation in cancer patients. Pharmacogenomics J, 3: 17-26 (2003)
63. Hoskins, J.M., Goldberg, R.M., Qu, P., Ibrahim, J.G., McLeod, H.L.: UGT1A1*28 genotype and irinotecan-induced neutropenia: dose matters. J Natl Cancer Inst, 99: 1290-1295 (2007)
64. Hsiang, Y.H., Hertzberg, R., Hecht, S., Liu, L.F.: Camptothecin induces protein-linked DNA breaks via mammalian DNA topoisomerase I. J Biol Chem, 260: 14873-14878 (1985)
65. Hutt, A.J., Caldwell, J., Smith, R.L.: The metabolism of aspirin in man: a population study. Xenobiotica, 16: 239-249 (1986)

66. Innocenti, F., Undevia, S.D., Iyer, L., Chen, P.X., Das, S., Kocherginsky, M., Karrison, T., Janisch, L., Ramirez, J., Rudin, C.M., Vokes, E.E., Ratain, M.J.: Genetic variants in the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene predict the risk of severe neutropenia of irinotecan. J Clin Oncol, 22: 1382-1388 (2004)
67. Innocenti, F., Vokes, E.E., Ratain, M.J.: Irinogenetics: what is the right star? J Clin Oncol, 24: 2221-2224 (2006)
68. Innocenti, F., Kroetz, D.L., Schuetz, E., Dolan, M.E., Ramirez, J., Relling, M., Chen, P., Das, S., Rosner, G.L., Ratain, M.J.: Comprehensive pharmacogenetic analysis of irinotecan neutropenia and pharmacokinetics. J Clin Oncol, 27: 2604-2614 (2009)
69. Inoue, K., Miura, M., Satoh, S., Kagaya, H., Saito, M., Habuchi, T., Suzuki, T.: Influence of UGT1A7 and UGT1A9 intronic I399 genetic polymorphisms on mycophenolic acid pharmacokinetics in Japanese renal transplant recipients. Ther Drug Monit, 29: 299-304 (2007)
70. Iyer, L., Das, S., Janisch, L., Wen, M., Ramirez, J., Karrison, T., Fleming, G.F., Vokes, E.E., Schilsky, R.L., Ratain, M.J.: UGT1A1*28 polymorphism as a determinant of irinotecan disposition and toxicity. Pharmacogenomics J, 2: 43-47 (2002)
71. Izukawa, T., Nakajima, M., Fujiwara, R., Yamanaka, H., Fukami, T., Takamiya, M., Aoki, Y., Ikushiro, S., Sakaki, T., Yokoi, T.: Quantitative analysis of UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A and UGT2B expression levels in human livers. Drug Metab Dispos, 37: 1759-1768 (2009)
72. Jacobson, P., Rogosheske, J., Barker, J.N., Green, K., Ng, J., Weisdorf, D., Tan, Y., Long, J., Remmel, R., Sawchuk, R., McGlave, P.: Relationship of mycophenolic acid exposure to clinical outcome after hematopoietic cell transplantation. Clin Pharmacol Ther, 78: 486-500 (2005)
73. Jada, S.R., Lim, R., Wong, C.I., Shu, X., Lee, S.C., Zhou, Q., Goh, B.C., Chowbay, B.: Role of UGT1A1*6, UGT1A1*28 and ABCG2 c.421C>A polymorphisms in irinotecan-induced neutropenia in Asian cancer patients. Cancer Sci, 98: 1461-1467 (2007)
74. Jedlitschky, G., Cassidy, A.J., Sales, M., Pratt, N., Burchell, B.: Cloning and characterization of a novel human olfactory UDP-glucuronosyltransferase. Biochem J, 340: 837-843 (1999)
75. Johnson, L.A., Oetting, W.S., Basu, S., Prausa, S., Matas, A., Jacobson, P.A.: Pharmacogenetic effect of the UGT polymorphisms on mycophenolate is modified by calcineurin inhibitors. Eur J Clin Pharmacol, 64: 1047-1056 (2008)
76. Kagaya, H., Inoue, K., Miura, M., Satoh, S., Saito, M., Tada, H., Habuchi, T., Suzuki, T.: Influence of UGT1A8 and UGT2B7 genetic polymorphisms on mycophenolic acid pharmacokinetics in Japanese renal transplant recipients. Eur J Clin Pharmacol, 63: 279-288 (2007)
77. Kassahun, K., McIntosh, I., Cui, D., Hreniuk, D., Merschman, S., Lasseter, K., Azrolan, N., Iwamoto, M., Wagner, J.A., Wenning, L.A.: Metabolism and disposition in humans of raltegravir (MK-0518), an anti-AIDS drug targeting the

human immunodeficiency virus 1 integrase enzyme. Drug Metab Dispos, 35: 1657-1663 (2007)

78. Kawato, Y., Aonuma, M., Hirota, Y., Kuga, H., Sato, K.: Intracellular roles of SN-38, a metabolite of the camptothecin derivative CPT-11, in the antitumor effect of CPT-11. Cancer Res, 51: 4187-4191 (1991)
79. King, C.D., Rios, G.R., Assouline, J.A., Tephly, T.R.: Expression of UDP-glucuronosyltransferases (UGTs) 2B7 and 1A6 in the human brain and identification of 5-hydroxytryptamine as a substrate. Arch Biochem Biophys, 365: 156-162 (1999)
80. Kirchheiner, J.: Arzneitherapieempfehlungen auf pharmakogenetischer Basis. Med. Habilitationschrift, Charité Berlin, (2003)
81. Kirchheiner, J., Nickchen, K., Bauer, M., Wong, M.L., Licinio, J., Roots, I., Brockmoller, J.: Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. Mol Psychiatry, 9: 442-473 (2004)
82. Kishi, S., Yang, W., Boureau, B., Morand, S., Das, S., Chen, P., Cook, E.H., Rosner, G.L., Schuetz, E., Pui, C.H., Relling, M.V.: Effects of prednisone and genetic polymorphisms on etoposide disposition in children with acute lymphoblastic leukemia. Blood, 103: 67-72 (2004)
83. Kishi, S., Cheng, C., French, D., Pei, D., Das, S., Cook, E.H., Hijiya, N., Rizzari, C., Rosner, G.L., Frudakis, T., Pui, C.H., Evans, W.E., Relling, M.V.: Ancestry and pharmacogenetics of antileukemic drug toxicity. Blood, 109: 4151-4157 (2007)
84. Kurth, T., Hennekens, C.H., Buring, J.E., Gaziano, J.M.: Aspirin, NSAIDs, and COX-2 inhibitors in cardiovascular disease: possible interactions and implications for treatment of rheumatoid arthritis. Curr Rheumatol Rep, 6: 351-356 (2004)
85. Kuypers, D.R., Naesens, M., Vermeire, S., Vanrenterghem, Y.: The impact of uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 1A9 (UGT1A9) gene promoter region single-nucleotide polymorphisms T-275A and C-2152T on early mycophenolic acid dose-interval exposure in de novo renal allograft recipients. Clin Pharmacol Ther, 78: 351-361 (2005)
86. Kwara, A., Lartey, M., Boamah, I., Rezk, N.L., Oliver-Commey, J., Kenu, E., Kashuba, A.D., Court, M.H.: Interindividual variability in pharmacokinetics of generic nucleoside reverse transcriptase inhibitors in TB/HIV-coinfected Ghanaian patients: UGT2B7*1c is associated with faster zidovudine clearance and glucuronidation. J Clin Pharmacol, 49: 1079-1090 (2009)
87. Kwara, A., Lartey, M., Sagoe, K.W., Kenu, E., Court, M.H.: CYP2B6, CYP2A6 and UGT2B7 genetic polymorphisms are predictors of efavirenz mid-dose concentration in HIV-infected patients. Aids, 23: 2101-2106 (2009)
88. Label-Information-Camptosar, Internetquelle, URL: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_Approval History, Stand: 14.05.2010

89. Label-Information-Cellcept, Internetquelle, URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/050722s018lbl.pdf, Stand: 05/2008
90. Lampe, J.W., Bigler, J., Horner, N.K., Potter, J.D.: UDP-glucuronosyltransferase (UGT1A1*28 and UGT1A6*2) polymorphisms in Caucasians and Asians: relationships to serum bilirubin concentrations. Pharmacogenetics, 9: 341-349 (1999)
91. Levesque, E., Delage, R., Benoit-Biancamano, M.O., Caron, P., Bernard, O., Couture, F., Guillemette, C.: The impact of UGT1A8, UGT1A9, and UGT2B7 genetic polymorphisms on the pharmacokinetic profile of mycophenolic acid after a single oral dose in healthy volunteers. Clin Pharmacol Ther, 81: 392-400 (2007)
92. Levesque, E., Benoit-Biancamano, M.O., Delage, R., Couture, F., Guillemette, C.: Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil and its glucuronide metabolites in healthy volunteers. Pharmacogenomics, 9: 869-879 (2008)
93. Linnet, K., Olesen, O.V.: Free and glucuronidated olanzapine serum concentrations in psychiatric patients: influence of carbamazepine comedication. Ther Drug Monit, 24: 512-517 (2002)
94. Liu, J.Y., Qu, K., Sferruzza, A.D., Bender, R.A.: Distribution of the UGT1A1*28 polymorphism in Caucasian and Asian populations in the US: a genomic analysis of 138 healthy individuals. Anticancer Drugs, 18: 693-696 (2007)
95. Löffler, G.: Biosythese und Stoffwechsel von Monosacchariden. In: Löffler G., Petrides, P.E., u.a.(Hrsg) Biochemie & Pathobiochemie. 8. Auflage, Springer Verlag Heidelberg, S. 540-542 (2006).
96. Mackenzie, P.I., Bock, K.W., Burchell, B., Guillemette, C., Ikushiro, S., Iyanagi, T., Miners, J.O., Owens, I.S., Nebert, D.W.: Nomenclature update for the mammalian UDP glycosyltransferase (UGT) gene superfamily. Pharmacogenet Genomics, 15: 677-685 (2005)
97. Mackenzie, P.I., Gregory, P.A., Lewinsky, R.H., Yasmin, S.N., Height, T., McKinnon, R.A., Gardner-Stephen, D.A.: Polymorphic variations in the expression of the chemical detoxifying UDP glucuronosyltransferases. Toxicol Appl Pharmacol, 207(2 Suppl): 77-83 (2005)
98. Mathijssen, R.H., van Alphen, R.J., Verweij, J., Loos, W.J., Nooter, K., Stoter, G., Sparreboom, A.: Clinical pharmacokinetics and metabolism of irinotecan (CPT-11). Clin Cancer Res, 7: 2182-2194 (2001)
99. Mathijssen, R.H., Verweij, J., de Jonge, M.J., Nooter, K., Stoter, G., Sparreboom, A.: Impact of body-size measures on irinotecan clearance: alternative dosing recommendations. J Clin Oncol, 20: 81-87 (2002)
100. Mathijssen, R.H., Marsh, S., Karlsson, M.O., Xie, R., Baker, S.D., Verweij, J., Sparreboom, A., McLeod, H.L.: Irinotecan pathway genotype analysis to predict pharmacokinetics. Clin Cancer Res, 9: 3246-3253 (2003)
101. Mathijssen, R.H., de Jong, F.A., van Schaik, R.H., Lepper, E.R., Friberg, L.E., Rietveld, T., de Bruijn, P., Graveland, W.J., Figg, W.D., Verweij, J., Sparreboom,

A.: Prediction of irinotecan pharmacokinetics by use of cytochrome P450 3A4 phenotyping probes. J Natl Cancer Inst, 96: 1585-1592 (2004)

102. Minami, H., Sai, K., Saeki, M., Saito, Y., Ozawa, S., Suzuki, K., Kaniwa, N., Sawada, J., Hamaguchi, T., Yamamoto, N., Shirao, K., Yamada, Y., Ohmatsu, H., Kubota, K., Yoshida, T., Ohtsu, A., Saijo, N.: Irinotecan pharmacokinetics/pharmacodynamics and UGT1A genetic polymorphisms in Japanese: roles of UGT1A1*6 and *28. Pharmacogenet Genomics, 17: 497-504 (2007)
103. Miura, M., Kagaya, H., Satoh, S., Inoue, K., Saito, M., Habuchi, T., Suzuki, T.: Influence of drug transporters and UGT polymorphisms on pharmacokinetics of phenolic glucuronide metabolite of mycophenolic acid in Japanese renal transplant recipients. Ther Drug Monit, 30: 559-564 (2008)
104. Mori, A., Maruo, Y., Iwai, M., Sato, H., Takeuchi, Y.: UDP-glucuronosyltransferase 1A4 polymorphisms in a Japanese population and kinetics of clozapine glucuronidation. Drug Metab Dispos, 33: 672-675 (2005)
105. Motulsky, A.G.: Drug reactions enzymes, and biochemical genetics. J Am Med Assoc, 165: 835-837 (1957)
106. Mourad, M., Wallemacq, P., Konig, J., de Frahan, E.H., Eddour, D.C., De Meyer, M., Malaise, J., Squifflet, J.P.: Therapeutic monitoring of mycophenolate mofetil in organ transplant recipients: is it necessary? Clin Pharmacokinet, 41: 319-327 (2002)
107. Naoumova, R.P., Dunn, S., Rallidis, L., Abu-Muhana, O., Neuwirth, C., Rendell, N.B., Taylor, G.W., Thompson, G.R.: Prolonged inhibition of cholesterol synthesis explains the efficacy of atorvastatin. J Lipid Res, 38: 1496-1500 (1997)
108. Nebert, D.W., Zhang, G., Vesell, E.S.: From human genetics and genomics to pharmacogenetics and pharmacogenomics: past lessons, future directions. Drug Metab Rev, 40: 187-224 (2008)
109. Nozawa, M., Ohnuma, T., Matsubara, Y., Sakai, Y., Hatano, T., Hanzawa, R., Shibata, N., Arai, H.: The relationship between the response of clinical symptoms and plasma olanzapine concentration, based on pharmacogenetics: Juntendo University Schizophrenia Projects (JUSP). Ther Drug Monit, 30: 35-40 (2008)
110. Nozawa, T., Minami, H., Sugiura, S., Tsuji, A., Tamai, I.: Role of organic anion transporter OATP1B1 (OATP-C) in hepatic uptake of irinotecan and its active metabolite, 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin: in vitro evidence and effect of single nucleotide polymorphisms. Drug Metab Dispos, 33: 434-439 (2005)
111. O'Dwyer, P.J., Leyland-Jones, B., Alonso, M.T., Marsoni, S., Wittes, R.E.: Etoposide (VP-16-213). Current status of an active anticancer drug. N Engl J Med, 312: 692-700 (1985)
112. Paoluzzi, L., Singh, A.S., Price, D.K., Danesi, R., Mathijssen, R.H., Verweij, J., Figg, W.D., Sparreboom, A.: Influence of genetic variants in UGT1A1 and UGT1A9 on the in vivo glucuronidation of SN-38. J Clin Pharmacol, 44: 854-860 (2004)

113. Papadimitriou, J.C., Cangro, C.B., Lustberg, A., Khaled, A., Nogueira, J., Wiland, A., Ramos, E., Klassen, D.K., Drachenberg, C.B.: Histologic features of mycophenolate mofetil-related colitis: a graft-versus-host disease-like pattern. Int J Surg Pathol, 11: 295-302 (2003)
114. Parquet, M., Pessah, M., Sacquet, E., Salvat, C., Raizman, A., Infante, R.: Glucuronidation of bile acids in human liver, intestine and kidney. An in vitro study on hyodeoxycholic acid. FEBS Lett, 189: 183-187 (1985)
115. Perry, P.J., Argo, T.R., Carnahan, R.M., Lund, B.C., Holman, T.L., Ellingrod, V.L., Miller, D.: The association of weight gain and olanzapine plasma concentrations. J Clin Psychopharmacol, 25: 250-254 (2005)
116. PharmGKB, Internetquelle, URL: http://www.pharmgkb.org, 2011
117. Picard, N., Ratanasavanh, D., Premaud, A., Le Meur, Y., Marquet, P.: Identification of the UDP-glucuronosyltransferase isoforms involved in mycophenolic acid phase II metabolism. Drug Metab Dispos, 33: 139-146 (2005)
118. Prausa, S.E., Fukuda, T., Maseck, D., Curtsinger, K.L., Liu, C., Zhang, K., Nick, T.G., Sherbotie, J.R., Ellis, E.N., Goebel, J., Vinks, A.A.: UGT genotype may contribute to adverse events following medication with mycophenolate mofetil in pediatric kidney transplant recipients. Clin Pharmacol Ther, 85: 495-500 (2009)
119. PubMed, Internetquelle, URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed 2011
120. Radominska-Pandya, A., Czernik, P.J., Little, J.M., Battaglia, E., Mackenzie, P.I.: Structural and functional studies of UDP-glucuronosyltransferases. Drug Metab Rev, 31: 817-899 (1999)
121. Rajaonarison, J.F., Lacarelle, B., Catalin, J., Durand, A., Cano, J.P.: Effect of anticancer drugs on the glucuronidation of 3'-azido-3'-deoxythymidine in human liver microsomes. Drug Metab Dispos, 21: 823-829 (1993)
122. Ratain, M.J.: Body-surface area as a basis for dosing of anticancer agents: science, myth, or habit? J Clin Oncol, 16: 2297-2298 (1998)
123. Ratain, M.J., Innocenti, F.: Individualizing dosing of irinotecan. Clin Cancer Res, 16: 371-372 (2010)
124. Regan, S.L., Maggs, J.L., Hammond, T.G., Lambert, C., Williams, D.P., Park, B.K.: Acyl glucuronides: the good, the bad and the ugly. Biopharm Drug Dispos, 31: 367-395 (2010)
125. Riedmaier, S., Klein, K., Hofmann, U., Keskitalo, J.E., Neuvonen, P.J., Schwab, M., Niemi, M., Zanger, U.M.: UDP-glucuronosyltransferase (UGT) polymorphisms affect atorvastatin lactonization in vitro and in vivo. Clin Pharmacol Ther, 87: 65-73 (2010)
126. Ritter, J.K.: Roles of glucuronidation and UDP-glucuronosyltransferases in xenobiotic bioactivation reactions. Chem Biol Interact, 129: 171-193 (2000)
127. Robert, J., Rivory, L.: Pharmacology of irinotecan. Drugs Today (Barc), 34: 777-803 (1998)
128. Rodriguez-Novoa, S., Martin-Carbonero, L., Barreiro, P., Gonzalez-Pardo, G., Jimenez-Nacher, I., Gonzalez-Lahoz, J., Soriano, V.: Genetic factors influencing

atazanavir plasma concentrations and the risk of severe hyperbilirubinemia. Aids, 21: 41-46 (2007)

129. Rote-Liste-Redaktion: Präparateteil In: Rote Liste 2010, Rote Liste Service GmbH, Frankfurt/Main (Herausgeber und Verlag), S. 236-2077 (2010).
130. Rowland, A., Elliot, D.J., Williams, J.A., Mackenzie, P.I., Dickinson, R.G., Miners, J.O.: In vitro characterization of lamotrigine N2-glucuronidation and the lamotrigine-valproic acid interaction. Drug Metab Dispos, 34: 1055-1062 (2006)
131. Sabordo, L., Sallustio, B.C., Evans, A.M., Nation, R.L.: Hepatic disposition of the acyl glucuronide 1-O-gemfibrozil-beta-D-glucuronide: effects of clofibric acid, acetaminophen, and acetaminophen glucuronide. J Pharmacol Exp Ther, 295: 44-50 (2000)
132. Saeki, M., Saito, Y., Jinno, H., Sai, K., Hachisuka, A., Kaniwa, N., Ozawa, S., Kawamoto, M., Kamatani, N., Shirao, K., Minami, H., Ohtsu, A., Yoshida, T., Saijo, N., Komamura, K., Kotake, T., Morishita, H., Kamakura, S., Kitakaze, M., Tomoike, H., Sawada, J.: Genetic variations and haplotypes of UGT1A4 in a Japanese population. Drug Metab Pharmacokinet, 20: 144-151 (2005)
133. Sai, K., Saeki, M., Saito, Y., Ozawa, S., Katori, N., Jinno, H., Hasegawa, R., Kaniwa, N., Sawada, J., Komamura, K., Ueno, K., Kamakura, S., Kitakaze, M., Kitamura, Y., Kamatani, N., Minami, H., Ohtsu, A., Shirao, K., Yoshida, T., Saijo, N.: UGT1A1 haplotypes associated with reduced glucuronidation and increased serum bilirubin in irinotecan-administered Japanese patients with cancer. Clin Pharmacol Ther, 75: 501-515 (2004)
134. Saito, Y., Maekawa, K., Ozawa, S., Sawada, J.: Genetic Polymorphisms and Haplotypes of Major Drug Metabolizing Enzymes in East Asians and Their Comparison with Other Ethnic Populations. Current Pharmacogenomics, 5: 49-78 (2007)
135. Saito, Y., Sai, K., Maekawa, K., Kaniwa, N., Shirao, K., Hamaguchi, T., Yamamoto, N., Kunitoh, H., Ohe, Y., Yamada, Y., Tamura, T., Yoshida, T., Minami, H., Ohtsu, A., Matsumura, Y., Saijo, N., Sawada, J.: Close association of UGT1A9 IVS1+399C>T with UGT1A1*28, *6, or *60 haplotype and its apparent influence on 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN-38) glucuronidation in Japanese. Drug Metab Dispos, 37: 272-276 (2009)
136. Sakaguchi, K., Green, M., Stock, N., Reger, T.S., Zunic, J., King, C.: Glucuronidation of carboxylic acid containing compounds by UDP-glucuronosyltransferase isoforms. Arch Biochem Biophys, 424: 219-225 (2004)
137. Sallustio, B.C., Fairchild, B.A., Pannall, P.R.: Interaction of human serum albumin with the electrophilic metabolite 1-O-gemfibrozil-beta-D-glucuronide. Drug Metab Dispos, 25: 55-60 (1997)
138. Saltz, L.B., Douillard, J.Y., Pirotta, N., Alakl, M., Gruia, G., Awad, L., Elfring, G.L., Locker, P.K., Miller, L.L.: Irinotecan plus fluorouracil/leucovorin for metastatic colorectal cancer: a new survival standard. Oncologist, 6: 81-91 (2001)

139. Sanchez-Fructuoso, A.I., Maestro, M.L., Calvo, N., Viudarreta, M., Perez-Flores, I., Veganzone, S., De la Orden, V., Ortega, D., Arroyo, M., Barrientos, A.: The prevalence of uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 1A9 (UGT1A9) gene promoter region single-nucleotide polymorphisms T-275A and C-2152T and its influence on mycophenolic acid pharmacokinetics in stable renal transplant patients. Transplant Proc, 41: 2313-2316 (2009)
140. Sandanaraj, E., Jada, S.R., Shu, X., Lim, R., Lee, S.C., Zhou, Q., Zhou, S., Goh, B.C., Chowbay, B.: Influence of UGT1A9 intronic I399C>T polymorphism on SN-38 glucuronidation in Asian cancer patients. Pharmacogenomics J, 8: 174-185 (2008)
141. Sanghani, S.P., Quinney, S.K., Fredenburg, T.B., Sun, Z., Davis, W.I., Murry, D.J., Cummings, O.W., Seitz, D.E., Bosron, W.F.: Carboxylesterases expressed in human colon tumor tissue and their role in CPT-11 hydrolysis. Clin Cancer Res, 9: 4983-4991 (2003)
142. Sanghani, S.P., Quinney, S.K., Fredenburg, T.B., Davis, W.I., Murry, D.J., Bosron, W.F.: Hydrolysis of irinotecan and its oxidative metabolites, 7-ethyl-10-[4-N-(5-aminopentanoic acid)-1-piperidino] carbonyloxycamptothecin and 7-ethyl-10-[4-(1-piperidino)-1-amino]-carbonyloxycamptothecin, by human carboxylesterases CES1A1, CES2, and a newly expressed carboxylesterase isoenzyme, CES3. Drug Metab Dispos, 32: 505-511 (2004)
143. Satoh, S., Tada, H., Murakami, M., Tsuchiya, N., Li, Z., Numakura, K., Saito, M., Inoue, T., Miura, M., Hayase, Y., Suzuki, T., Habuchi, T.: Circadian pharmacokinetics of mycophenolic Acid and implication of genetic polymorphisms for early clinical events in renal transplant recipients. Transplantation, 82: 486-493 (2006)
144. Sawyer, M.B., Innocenti, F., Das, S., Cheng, C., Ramirez, J., Pantle-Fisher, F.H., Wright, C., Badner, J., Pei, D., Boyett, J.M., Cook, E., Jr., Ratain, M.J.: A pharmacogenetic study of uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 2B7 in patients receiving morphine. Clin Pharmacol Ther, 73: 566-574 (2003)
145. Schulz, C., Boeck, S., Heinemann, V., Stemmler, H.J.: UGT1A1 genotyping: a predictor of irinotecan-associated side effects and drug efficacy? Anticancer Drugs, 20: 867-879 (2009)
146. Selga, E., Oleaga, C., Ramirez, S., de Almagro, M.C., Noe, V., Ciudad, C.J.: Networking of differentially expressed genes in human cancer cells resistant to methotrexate. Genome Med, 1: 83 (2009)
147. Shipkova, M., Armstrong, V.W., Wieland, E., Niedmann, P.D., Schutz, E., Brenner-Weiss, G., Voihsel, M., Braun, F., Oellerich, M.: Identification of glucoside and carboxyl-linked glucuronide conjugates of mycophenolic acid in plasma of transplant recipients treated with mycophenolate mofetil. Br J Pharmacol, 126: 1075-1082 (1999)
148. Shipkova, M., Schutz, E., Armstrong, V.W., Niedmann, P.D., Oellerich, M., Wieland, E.: Determination of the acyl glucuronide metabolite of mycophenolic acid in human plasma by HPLC and Emit. Clin Chem, 46: 365-372 (2000)

149. Sollinger, H. W.: Mycophenolates in transplantation. Clin Transplant, 18: 485-492 (2004)
150. Sparreboom, A., de Jonge, M.J., de Bruijn, P., Brouwer, E., Nooter, K., Loos, W.J., van Alphen, R.J., Mathijssen, R.H., Stoter, G., Verweij, J.: Irinotecan (CPT-11) metabolism and disposition in cancer patients. Clin Cancer Res, 4: 2747-2754 (1998)
151. Stewart, C.F., Panetta, J.C., O'Shaughnessy, M.A., Throm, S.L., Fraga, C.H., Owens, T., Liu, T., Billups, C., Rodriguez-Galindo, C., Gajjar, A., Furman, W.L., McGregor, L.M.: UGT1A1 promoter genotype correlates with SN-38 pharmacokinetics, but not severe toxicity in patients receiving low-dose irinotecan. J Clin Oncol, 25: 2594-2600 (2007)
152. Strassburg, C.P., Nguyen, N., Manns, M.P., Tukey, R.H.: Polymorphic expression of the UDP-glucuronosyltransferase UGT1A gene locus in human gastric epithelium. Mol Pharmacol, 54: 647-654 (1998)
153. Sutton, A.J., Abrams, K.R., Jones, D.R., Sheldon, T.A., Song, F.: Algebraic derivation for random effects models by the weighted method. In: Cressi N.A.C., Fisher, N.I., u.a. (Hrsg) Methods for Meta-analysis in Medical Research, Wiley-Verlag, S. 74-75 (2000).
154. Swen, J.J., Nijenhuis, M., de Boer, A., Grandia, L., Maitland-van der Zee, A.H., Mulder, H., Rongen, G.A., van Schaik, R.H., Schalekamp, T., Touw, D.J., van der Weide, J., Wilffert, B., Deneer, V.H., Guchelaar, H.J.: Pharmacogenetics: from bench to byte--an update of guidelines. Clin Pharmacol Ther, 89: 662-673 (2011)
155. Takekuma, Y., Takenaka, T., Kiyokawa, M., Yamazaki, K., Okamoto, H., Kitabatake, A., Tsutsui, H., Sugawara, M.: Contribution of polymorphisms in UDP-glucuronosyltransferase and CYP2D6 to the individual variation in disposition of carvedilol. J Pharm Pharm Sci, 9: 101-112 (2006)
156. Tankanitlert, J., Morales, N.P., Howard, T.A., Fucharoen, P., Ware, R.E., Fucharoen, S., Chantharaksri, U.: Effects of combined UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1*28 and 1A6*2 on paracetamol pharmacokinetics in beta-thalassemia/HbE. Pharmacology, 79: 97-103 (2007)
157. Toffoli, G., Cecchin, E., Corona, G., Russo, A., Buonadonna, A., D'Andrea, M., Pasetto, L.M., Pessa, S., Errante, D., De Pangher, V., Giusto, M., Medici, M., Gaion, F., Sandri, P., Galligioni, E., Bonura, S., Boccalon, M., Biason, P., Frustaci, S.: The role of UGT1A1*28 polymorphism in the pharmacodynamics and pharmacokinetics of irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol, 24: 3061-3068 (2006)
158. Toffoli, G., Cecchin, E., Gasparini, G., D'Andrea, M., Azzarello, G., Basso, U., Mini, E., Pessa, S., De Mattia, E., Lo Re, G., Buonadonna, A., Nobili, S., De Paoli, P., Innocenti, F.: Genotype-driven phase I study of irinotecan administered in combination with fluorouracil/leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol, 28: 866-871 (2010)

159. Tukey, R.H., Strassburg, C.P.: Human UDP-glucuronosyltransferases: metabolism, expression, and disease. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 40: 581-616 (2000)
160. Tukey, R.H., Strassburg, C.P.: Genetic multiplicity of the human UDP-glucuronosyltransferases and regulation in the gastrointestinal tract. Mol Pharmacol, 59: 405-414 (2001)
161. Universität-Laval, Kanada, Internetquelle, URL: www.pharmacogenomics.pha.ulaval.ca Stand: 20.08.2010
162. van Agteren, M., Armstrong, V.W., van Schaik, R.H., de Fijter, H., Hartmann, A., Zeier, M., Budde, K., Kuypers, D., Pisarski, P., Le Meur, Y., van der Werf, M., Mamelok, R.D., Oellerich, M., van Gelder, T.: AcylMPAG plasma concentrations and mycophenolic acid-related side effects in patients undergoing renal transplantation are not related to the UGT2B7-840G>A gene polymorphism. Ther Drug Monit, 30: 439-444 (2008)
163. van Hest, R.M., Mathot, R.A., Pescovitz, M.D., Gordon, R., Mamelok, R.D., van Gelder, T.: Explaining variability in mycophenolic acid exposure to optimize mycophenolate mofetil dosing: a population pharmacokinetic meta-analysis of mycophenolic acid in renal transplant recipients. J Am Soc Nephrol, 17: 871-880 (2006)
164. van Oijen, M.G., Barthelemy, C., Janssen, M.J., Joiris, E., Peters, W.H., Laheij, R.J., Smits, P., Odou, P., Jansen, J.B.: Effect of genetic polymorphisms in UDP-glucuronosyltransferase 1A6 (UGT1A6) on acetylsalicylic acid metabolism in healthy female volunteers. Pharmacology, 83: 237-242 (2009)
165. van Schaik, R.H., van Agteren, M., de Fijter, J.W., Hartmann, A., Schmidt, J., Budde, K., Kuypers, D., Le Meur, Y., van der Werf, M., Mamelok, R., van Gelder, T.: UGT1A9 -275T>A/-2152C>T polymorphisms correlate with low MPA exposure and acute rejection in MMF/tacrolimus-treated kidney transplant patients. Clin Pharmacol Ther, 86: 319-327 (2009)
166. Vanhoefer, U., Harstrick, A., Achterrath, W., Cao, S., Seeber, S., Rustum, Y.M.: Irinotecan in the treatment of colorectal cancer: clinical overview. J Clin Oncol, 19: 1501-1518 (2001)
167. Villeneuve, L., Girard, H., Fortier, L.C., Gagne, J.F., Guillemette, C.: Novel functional polymorphisms in the UGT1A7 and UGT1A9 glucuronidating enzymes in Caucasian and African-American subjects and their impact on the metabolism of 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin and flavopiridol anticancer drugs. J Pharmacol Exp Ther, 307: 117-128 (2003)
168. Wall, M.E., Wani, M.C.: Antineoplastic agents from plants. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 17: 117-132 (1977)
169. Watanabe, Y., Nakajima, M., Ohashi, N., Kume, T., Yokoi, T.: Glucuronidation of etoposide in human liver microsomes is specifically catalyzed by UDP-glucuronosyltransferase 1A1. Drug Metab Dispos, 31: 589-595 (2003)

170. Wenning, L.A., Petry, A.S., Kost, J.T., Jin, B., Breidinger, S.A., DeLepeleire, I., Carlini, E.J., Young, S., Rushmore, T., Wagner, F., Lunde, N.M., Bieberdorf, F., Greenberg, H., Stone, J.A., Wagner, J.A., Iwamoto, M.: Pharmacokinetics of raltegravir in individuals with UGT1A1 polymorphisms. Clin Pharmacol Ther, 85: 623-627 (2009)
171. Wieland, E., Shipkova, M., Schellhaas, U., Schutz, E., Niedmann, P.D., Armstrong, V.W., Oellerich, M.: Induction of cytokine release by the acyl glucuronide of mycophenolic acid: a link to side effects? Clin Biochem, 33: 107-113 (2000)
172. Yamanaka, H., Nakajima, M., Katoh, M., Hara, Y., Tachibana, O., Yamashita, J., McLeod, H.L., Yokoi, T.: A novel polymorphism in the promoter region of human UGT1A9 gene (UGT1A9*22) and its effects on the transcriptional activity. Pharmacogenetics, 14: 329-332 (2004)
173. Yamani, M.H., Starling, R.C., Goormastic, M., Van Lente, F., Smedira, N., McCarthy, P., Young, J.B.: The impact of routine mycophenolate mofetil drug monitoring on the treatment of cardiac allograft rejection. Transplantation, 69: 2326-2330 (2000)
174. Yeh, S.Y., Gorodetzky, C.W., Krebs, H.A.: Isolation and identification of morphine 3- and 6-glucuronides, morphine 3,6-diglucuronide, morphine 3-ethereal sulfate, normorphine, and normorphine 6-glucuronide as morphine metabolites in humans. J Pharm Sci, 66: 1288-1293 (1977)
175. Zhang, D., Chando, T.J., Everett, D.W., Patten, C.J., Dehal, S.S., Humphreys, W.G.: In vitro inhibition of UDP glucuronosyltransferases by atazanavir and other HIV protease inhibitors and the relationship of this property to in vivo bilirubin glucuronidation. Drug Metab Dispos, 33: 1729-1739 (2005)
176. Zhang, W.X., Chen, B., Jin, Z., Yu, Z., Wang, X., Chen, H., Mao, A., Cai, W.: Influence of uridine diphosphate (UDP)-glucuronosyltransferases and ABCC2 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of mycophenolic acid and its metabolites in Chinese renal transplant recipients. Xenobiotica, 38: 1422-1436 (2008)
177. Zhao, W., Fakhoury, M., Deschenes, G., Roussey, G., Brochard, K., Niaudet, P., Tsimaratos, M., Andre, J.L., Cloarec, S., Cochat, P., Bensman, A., Azougagh, S., Jacqz-Aigrain, E.: Population Pharmacokinetics and Pharmacogenetics of Mycophenolic Acid Following Administration of Mycophenolate Mofetil in De Novo Pediatric Renal-Transplant Patients. J Clin Pharmacol, 50: 1280-1291 (2010)
178. Zhou, Q., Sparreboom, A., Tan, E.H., Cheung, Y.B., Lee, A., Poon, D., Lee, E.J., Chowbay, B.: Pharmacogenetic profiling across the irinotecan pathway in Asian patients with cancer. Br J Clin Pharmacol, 59: 415-424 (2005)
179. Zia-Amirhosseini, P., Ojingwa, J.C., Spahn-Langguth, H., McDonagh, A.F., Benet, L.Z.: Enhanced covalent binding of tolmetin to proteins in humans after multiple dosing. Clin Pharmacol Ther, 55: 21-27 (1994)

180. Zucker, K., Tsaroucha, A., Olson, L., Esquenazi, V., Tzakis, A., Miller, J.: Evidence that tacrolimus augments the bioavailability of mycophenolate mofetil through the inhibition of mycophenolic acid glucuronidation. Ther Drug Monit, 21: 35-43 (1999)

Curriculum Vitae

Vor-und Nachname	Hauke Bartels
Geburtsdatum	04. April 1985
Geburtsort	Wilhelmshaven

Schulausbildung/Studium

1996 – 1998	Realschule, Bildungszentrum Markdorf, Deutschland
1998 – 2004	Droste-Hülshoff Gymnasium Meersburg, Deutschland
Juni 2004	Abitur
2005 – 2006	Fachhochschule Vorarlberg Dornbirn, Österreich Studium der Betriebswirtschaft
2006 -2008	Semmelweis Universität Budapest, Ungarn Studium der Humanmedizin
Juni 2008	Physikum
2008 – 2013	Universität Ulm, Deutschland Studium der Humanmedizin
Mai 2013	Staatsexamen Humanmedizin –Approbation als Arzt -
Juli 2013	Promotion Dr.med. an der Universität Ulm, Institut für Naturheilkunde & Klinische Pharmakologie

Zivildienst

2004 – 2005	Sonnenbergschule Salem, Deutschland Schule für geistig behinderte Kinder

Praktika / Famulaturen

2005 – 2007	insgesamt 3 Monate Pflegepraktikum im Krankenhaus Friedrichshafen, Deutschland
2009 – 2010	insgesamt 4 Monate Famulatur im Bereich der Anästhesie, Gynäkologie, Unfallchirurgie und Radiologie
2011 – 2012	Praktisches Jahr an der Uniklinik Ulm, Deutschland