



## Punkte sammeln auf ...

### pains.at

So machen Sie mit:

Das DFP-E-Learning ist Teil des Diplom-Fortbildungs-Programms (DFP) der Österreichischen Ärztekammer und ermöglicht qualitätsgesicherte Fortbildung durch das Studium von Fachartikeln nach den Richtlinien des DFPs.

Teilnahmemöglichkeiten:

#### **DFP Punkte Online, per Post, Fax oder E-Mail**

Der Multiple-Choice-Fragebogen des DFP kann bis zum jeweils angegebenen Datum eingereicht werden:

- Online: Für eingeloggte User steht der Beitrag und der Fragebogen auf unserer Website unter <http://www.pains.at/> zur Verfügung.
- per Post: Prinz-Eugen-Straße 8-10, 1040 Wien
- per Fax: +43 1 330 24 26
- per E-Mail (eingescannter Test) an: [monica.friedmann@springer.at](mailto:monica.friedmann@springer.at)

#### **Approbation**

Diese Fortbildungseinheit wird mit 2 DFP Punkten approbiert. Die Fortbildungspunkte werden rasch und unkompliziert mit Ihrer ÖÄK-Nummer elektronisch verbucht.

#### **Kontakt und weitere Informationen**

Springer-Verlag GmbH  
Springer Medizin  
Monica Friedmann, BA  
E-Mail: [monica.friedmann@springer.at](mailto:monica.friedmann@springer.at)  
[pains.at](http://pains.at)



# DFP-Fortbildung

Christopher Gonano  
SchmerzOrdination, Wien, Österreich

## Genetische Aspekte der Schmerzmedizin

**Fortbildungsanbieter**  
Österreichische Schmerzgesellschaft

#### **Lecture Board**

**a.o. Univ.-Prof. Mag. DDr. Erwin Petek**, Diagnostik & Forschungsinstitut für Humangenetik, Medizinische Universität Graz;

**Prim. Univ.-Prof. Dr. Burkhard Gustorff**, Abteilung für Anästhesie, Intensiv- und Schmerzmedizin, Klinik Ottakring, Wiener Gesundheitsverbund

Nozizeption wie Schmerz Wahrnehmung sind komplexe neurophysiologische Prozesse, die unter anderem durch genetische Varianten entscheidend beeinflusst werden. Sind organische oder psychische Ursachen unklarer Schmerzzustände ausgeschlossen oder ist bei glaubhafter Compliance in der Medikamenteneinnahme kein realistischer Erfolg zu verzeichnen, sollten genetischen Aspekte berücksichtigt werden.

Entscheidende Fortschritte in der genetischen Analyse helfen, Ursachen für reduzierte, komplett aufgehobene oder auch verstärkte Schmerz Wahrnehmung zu verstehen.

### „Schmerz-Gene“

Schon früh wurde eine genetische Ursache z. B. für die chronische Migräne wissenschaftlich suszipiert [1] und später gefunden [2, 3]. Auch bei der angeborenen Schmerz unempfindlichkeit wurde schon vor fast 100 Jahren eine *Erbkrankheit* vermutet [4, 5, 6].

Wurde lange Zeit nach dem *einen* Schmerzgen gesucht, weiß man heute, dass ca. 300 bis 500 Gene für ein funktionierendes Schmerzempfinden zusammenspielen. Rein monogene hereditäre Schmerzpathologien sind aber sehr selten. Die Datenbank der *International Association for the Study of Pain* sammelt sämtliche Informationen über schmerzrelevante Genvarianten inklusive weiterführender Literatur [7]. Drei Gene nehmen diesbezüglich eine prominente Rolle ein [8, 9, 10].

Das *COMT*-Gen ist für die Catechol-O-Methyltransferase-Transkription und damit für den Abbau catecholaminerger Neurotransmitter verantwortlich. Entsprechend der Kombinationen der drei Haplotypen reicht das Schmerzempfinden von deutlich erhöht [11] bis deutlich erniedrigt [12]. Die *COMT*-Aktivität korreliert bei Verbrennungsoffern besser mit dem Schmerzmittelbedarf als die Größe oder Tiefe der Verbrennung [13].

Das *OPRM1*-Gen ist für die Transkription der  $\mu$ -Opioidrezeptoren verantwortlich. Betroffene mit pathologischen Varianten zeigen negative Reaktionen bei sozialer Zurückweisung oder Stress, schneller Abhängigkeit auf Nikotin, Kokain, Alkohol [14] und geringere Opioidwirkung, die klinisch jedoch weniger relevant zu sein scheint als ursprünglich angenommen [15, 16].

Das *SCN9A*-Gen ist für Schmerzmediziner:innen besonders interessant. Pathologien finden sich bei vielen neuropathischen Erkrankungen. Es kodiert eine Untereinheit des spannungsgesteuerten Natriumkanals  $Na_v1.7$ , der für eine rasche, inaktivierende Natriumspannung sorgt. Hauptexpressionsort des  $Na_v1.7$  sind die Dorsalrootganglien des Rückenmarks und die sympathischen Ganglien.

Bei der autosomal dominanten (AD) *Gain-of-function* Variation findet sich durch eine Verstärkung der Aktivität ein Hyperpolarisierungsshift bei Aktivierung des Kanals. Die Öffnung des Kanals wird so erleichtert, die Amplitudenspannung erhöht und die Deaktivierung verlangsamt. Somit können gleichzeitig mehr Kanäle *feuern*, so dass eine supranormale Schmerz sensation entsteht.

Die autosomal-rezessive (AR) *Loss-of-function*-Variante verursacht über Reduktion der Aktivität entweder komplette kongenitale Schmerzfreiheit (CIP; [17]) oder eine Variante des hereditären sensorischen und autonomen Neuropathie-Typs II (HSAN2D).

## Hereditäre „Schmerzerkrankungen“

### „Small fibre neuropathy“

Zu dieser *SCN9A*-assoziierten Übergruppe zählen unter anderem die „inherited small fibre neuropathy“ [18, 19] und die „paroxysmal extreme pain disorder“ [20, 21]. Ähnlich wie bei der diabetischen Neuropathie, Immunerkrankungen wie Sjögren-Syndrom, systemischem Lupus erythematoses, neoplastischen Syndromen, Infektionen (HIV, Lyme Erkrankung ...) und nach Chemotherapien kommt es zum Untergang peripherer Nervenendigungen (Typ-A $\delta$ - und C-Fasern; [18, 19, 22]).

Zu dieser Kategorie gehört auch die *primäre Erythromelalgie*, die autosomal-dominant vererbt wird und episodisch auftretende Schmerzen sowie Erythem und Temperaturerhöhung besonders der Hand- und Fußflächen verursacht [23, 24, 25].

Bei der primären Erythromelalgie helfen neben aktiver Kühlung unterschiedlichste Therapieansätze mit Lokalanästhetika, Antiepileptika (Carbamazepin, Pregabalin oder Gabapentin) in Kombination mit Antidepressiva (Duloxetin oder Venlafaxin). Auch Lacosamid wurde erfolgreich zur Behandlung eingesetzt [26].

### „Congenital indifference to pain“ (CIP)

Bei ansonsten weitestgehend normaler Hautsensibilität für leichte Berührung, Vibration und Temperatur sowie Propriozeption fehlt Betroffenen das Empfindungsvermögen für *Schmerz* zur Gänze. Früher verdingten sich Betroffene daher als Zirkusattraktionen und durchstachen sich mit Messern und Scheren [4, 27, 28, 29].

Typischerweise findet man die Folgen rezidivierender Bisse in die Wangenschleimhaut, tiefer Abschürfungen und Schnitte, Zeichen vergangener Verbrennungen oder Erfrierungen [17], bis hin zu schlecht verheilten, weil nicht diagnostizierten Knochenbrüchen [30]. Auffallend häufig leiden CIP-Betroffene an Hypo- oder Anosmie [31]. Bis dato sind ca. 20 Fälle dieser angeborenen, kompletten Schmerzfreiheit bekannt [30].

Pathognomisch fehlen bei CIP-Betroffenen autonome und affektive Reaktionen wie vermehrtes Tränen oder Schwitzen, Tachykardie, Blutdruckerhöhung, reflektorisches Wegziehen, da durch die Mutation des *SCN9A* der  $Na_v1.7$ -Kanal unerregbar ist [32].

Im Gegensatz zur CIP entsteht die Schmerz unempfindlichkeit bei der hereditären, sensorischen, autonomen Neuropathie (HSAN) durch eine periphere Demyelinisierung mit herabgesetzter oder aufgehobener Nervenfortleitung bei ungestörter Rezeptoraktivierung [33].

Auch Mutationen an *CLTCL1*, *NGF*, *NTRK1*, *PRDM127*, *SCN11A* oder *ZFH2* können Schmerz unempfindlichkeit auslösen [30].

## Hereditäre Neuropathien – Charcot-Marie-Tooth (CMT)

Die klinischen Zeichen der CMT-Erkrankung variieren stark und reichen von einer motorischen Affektion (hereditäre motorische Neuropathie [HMN]) über die sensible (hereditäre sensorische Neuropathie [HSN]) bis zu einer kombinierten Form (hereditäre sensorische Neuropathie [HSMN]; [34]). Es sind autosomal-dominante, autosomal-rezessive und X-linked-Subtypen bekannt.

Betroffene erkranken in der Regel früh, oder die Erkrankung schreitet so schnell voran, dass eine Schmerztherapie lediglich begleitend in Anspruch genommen wird.

## Ehlers-Danlos-Syndrom (EDS)

Beim EDS handelt es sich um einen heterogenen Symptomkomplex mit rezidivierenden Gelenkschmerzen und *Bindegewebschwäche* abhängig vom individuellen EDS-Typ. Neben der typischen elastisch dehnbaren Haut findet sich eine Schwäche der Bänder und Sehnen, Gefäße, Darm und Gebärmutter [35]. Die alte Einteilung anhand pathologischer Kollagenmuster [35] wurde zugunsten einer 13-teiligen klinischen Kategorisierung aufgegeben [36, 37]:

- *Klassisches EDS*: Die häufigste Kategorie, die die ehemaligen Untergruppen EDS I und II zusammenfasst, zeichnet sich durch hohe Hautelastizität, schmerzhafte Subluxationen, weiche, benigne Hauttumoren, Klappenvitien sowie Ektasien bis Rupturen an großen Gefäßen, besonders der Aorta, aus. Autosomal dominant vererbte Mutationen in *COL5A1* und *COL5A2* verhindern die korrekte Umwandlung von Prokollagen zu Kollagen.
- *Klassisch-like EDS*: Klinisch dem „classical EDS“ ident ist hier nicht Kollagen selbst betroffen. Die Mutation des *TNXB* betrifft das Kollagengerüst relevante Glykoprotein Tenascin-x.
- *Hypermobile EDS*: Neben rezidivierenden Subluxationen mit konsekutiven Arthrosen kommt es bei dem häufigsten und dominant vererbten EDS-Typ zu orthostatischer Intoleranz, schmerzhaften Verdauungsstörungen sowie Depression. Die exakte genetische Ursache ist unklar, eine Nahebeziehung zum *TNXB* (s. oben) wird diskutiert.

Andere EDS-Formen sind sehr selten und daher klinisch weniger bedeutend. Die betroffenen Organe und Strukturen ergeben sich aus dem Namen (mehr Informationen z. B. unter <https://rarediseases.org/rare-diseases/ehlers-danlos-syndrome/>):

- Kardiovalvuläres EDS (AR; *COL1A2*)
- Vaskuläres EDS (AD; *COL3A1*)
- Anthrochaliasie EDS (AD; *COL1A2* oder *COL1A1*)
- Dermatosparaxis EDS (AD; *ADAMTS2*)
- Kyphoskolyotisches EDS (AR; *PLOD1* oder *FKBP14*)
- „Brittle cornea syndrome“ (AR; *ZNF469* oder *PRDM5*)
- Spondylodysplastisches EDS (AR; *SLC39A13*, *B4GALT6* oder *B4GALT7*)
- Muskulokontraktuales EDS (AR; *CHST14*)
- Myopathisches EDS (AD/AR; *COL12A1* oder *FKBP14*)
- Periodontales EDS (AD; *C1R* oder *C1S*)

Die Inzidenz von EDS allgemein wird mit 1:5000 bis 1:20.000 Lebendgeburten angegeben, wobei milde Verläufe selten diagnostiziert werden. Dennoch werden mit hoher Wahrscheinlichkeit einige Betroffene in Schmerzzambulanzen und -ordinationen anzutreffen sein.

Die Diagnose erfolgt in aller Regel klinisch. Für den hypermobilen Typ stehen der Beighton-Score und eine Checkliste inklusive Haupt- und Nebenkriterien sowie Familienanamnese zur Verfügung (<https://www.ehlers-danlos.com/heds-diagnostic-checklist/>). Bis auf den hypermobilen Typ bringt eine genetische Analyse Sicherheit. Alternativ ist eine histologische Untersuchung hilfreich.

Therapeutisch sind die Möglichkeiten beschränkt, Heilung gibt es nicht, was Betroffenen auch wiederholt gesagt werden muss. Empfohlen werden eine engmaschige Kontrolle und exakte Einstellung des Blutdrucks, Observanz der großen Gefäße, Herzklappen und Organe, eine individuelle Beratung bei geplanter Schwangerschaft sowie physiotherapeutische Stärkung bzw. Schienung betroffener Gelenke.

Die schmerzmedizinische Therapie sollte so lange wie möglich mit herkömmlichen nichtsteroidalen Schmerzmedikamenten (NSAR) und Antidepressiva erfolgen, nur vorübergehend und anlassbezogen sollten Opioide eingesetzt werden.

Differenzialdiagnostisch ist ein Marfan-Syndrom, eine autosomal-dominante Mutation des *FBN1*-Gens auszuschließen, wobei hier Betroffene in der Regel auch überdurchschnittlich groß sind, lange dünne Akren und gehäuft Skoliosen aufweisen.

## Morbus Fabry

Die Inzidenz dieser X-chromosomal vererbten lysosomalen Speicherkrankheit liegt zwischen 1:40.000 und 1:117.000 – mit großen geographischen Unterschieden [36].

Eine Mutation im  $\alpha$ -GALA-Gen führt über Anreicherung von Glykosphingolipiden in den Lysosomen zu Funktionseinschränkungen in sämtlichen Organen. Ein hemizygoter Vater gibt das kranke Allel an seine Töchter, nicht aber an die Söhne weiter. Eine heterozygote Mutter gibt das kranke Allel zu 50% an ihre Kinder weiter. Hemizygoten Männer sind immer betroffen. Heterozygote Frauen sind abhängig davon, welches X-Chromosom zufällig inaktiviert wurde, in unterschiedlichem Ausmaß betroffen (*Lyonisierung*, [38]). Der Phänotyp heterozygot betroffener Frauen kann von komplett asymptomatisch mit normaler Lebenserwartung bis zu einer ähnlich desaströsen Perspektive mit hoher Mortalität wie bei Männern reichen.

Betroffene klagen über periodische, teilweise tagelange, brennende Schmerzen vor allem in den Akren (Akroparästhesie), aber auch Abdomen, die eine Appendizitis oder Nierenkoliken vortäuschen können. Zusätzlich findet man typische Angiokeratome, Trübungen an Augenhornhaut sowie Linse, Niereninsuffizienz mit Proteinurie, Herz- und Lungeninsuffizienz, Aneurysmen, Thrombosen, transiente ischämische Attacken, Epilepsie und Gleichgewichtsstörungen. Haupttodesursache sind Gefäßerkrankungen und Nierenversagen.

Neben laufenden augenärztlichen, neurologischen, internistischen Untersuchungen empfiehlt sich eine Schmerztherapie mit Antiepileptika.

Rechtzeitig begonnen kann eine gentechnische Enzyersatztherapie (Replagal®, Agalsidase A) und Fabrazyme® (Agalsidase beta) ein weitestgehend beschwerdefreies Leben ermöglichen. Alternativ steht eine Chaperone-Therapievariante zur Verfügung, bei der die verbliebene Restenzymaktivität verstärkt wird.

## Migräne

Die Komplexität der Migräne spiegelt sich in ihrer genetischen Komplexität wider [39]. In genomweiten Assoziationsstudien wurden circa 40 unterschiedliche Genloci für Migräne entdeckt, wobei die wissenschaftlichen Erwartungen selbst in großen Studienpopulationen bis dato enttäuscht wurden [40, 41, 42]. Betroffene mit familiärer Migräne, Migräne mit Aura oder hemiplegischer Migräne tragen eine höhere genetische Last als Betroffene anderer Migränereformen. Interessant ist, dass genetische Varianten bei Migrärendenen bei Depression ähneln [3].

Bekannte Varianten von *CACNA1A*, *CACNA1E*, *ATP1A2* und *SCN1A* verursachen hemiplegische Migräne [39, 43] und ermöglichen eine gezielte Familienberatung.

## Fibromyalgie

Dreißig verdächtige Gene für Fibromyalgie wurden bereits identifiziert. 70 % dieser Gene sind gleichzeitig verantwortlich für psychologische Erkrankungen (Angststörung, Depression, Schizophrenie, Zwangsstörungen), 40 % für erhöhte Schmerzsensibilität, Migräne, Sucht-, Autoimmun- und Stoffwechselerkrankungen. Die Suche nach dem einen verantwortlichen Gen war auch hier bis dato erfolglos, eine hereditäre Ursache bleibt in vielen Fällen aber höchst wahrscheinlich [44].

## Pharmakogenetische Aspekte

Pharmakogenetik beschreibt genetische Einflüsse auf pharmakokinetische und pharmakodynamische Fähigkeiten eines Individuums. Medikamente und andere Xenobiotika unterliegen in der Regel einer zweiphasigen enzymatischen Biotransformation auf ihrem Wege der Aktivierung, Inaktivierung und Detoxifikation über die Leber [45].

In Phase I erfolgt eine oxidative, reduktive oder hydrolytische Spaltung an lipophilen Molekülen. Besonders die oxidative Komponente ist von klinischem Interesse und wird hauptsächlich von Monooxygenasen des mikrosomalen Cytochrom-P450-Systems (CYP) bewerkstelligt. CYP-Enzyme findet man hauptsächlich in der Leber und dem Dünndarm. Auch andere Enzymklassen wie Dehydrogenasen, Peroxygenasen, Esterasen oder Hydrolasen sind am Abbau von Medikamenten beteiligt.

In Phase II finden Inaktivierungs- und Entgiftungsschritte durch Glucuronidierung, Sulfonierung oder Methylierung statt, die entsprechenden chemischen Gruppen werden an das Substrat angehängt. Das Agens wird damit wasserlöslicher, was die Ausscheidung erleichtert.

## CYP-System

Das CYP-System dominiert wegen der hohen klinischen Relevanz pharmakogenetische Aspekte. Schritte der Phase II sowie komplexe Interaktionen bei gleichzeitiger Einnahme mehrerer Medikamente werden daher hierorts vernachlässigt.

Genvarianten ergeben gesteigerte, reduzierte oder komplett aufgehobene Enzymaktivität und bringen so unterschiedliche klinische Konsequenzen:

- Ist das Enzym für Abbau oder Inaktivierung eines aktiven Metaboliten verantwortlich, kommt es bei reduzierter Enzymaktivität zu einer mitunter gefährlichen Akkumulation des Wirkstoffs. Bei erhöhter Enzymaktivität wird jedoch kein effektiver Medikamentenspiegel erreicht.
- Wandelt das Enzym hingegen ein inaktives Pro-Drug in einen aktiven Metaboliten um, wird bei reduzierter Enzymaktivität kein wirksamer Wirkspiegel erreicht. Analgetische Pro-Drugs sind Codein, Tramadol, Oxycodon, die über CYP2D6 metabolisiert werden. Bei gesteigerter Enzymaktivität kann es zu ungewöhnlich hohen Wirkspiegeln mit gefährlichen Wirkstoffspitzen kommen.

Die genetische Kombination normfunktioneller, unterschiedlich stark beeinträchtigter oder gar inaktiver Allele führt klinisch zu „ultrafast“, „extensive“ (normal!), „intermediate“ oder „poor“ Metabolizern. Die entsprechende Bezeichnung gilt stets nur für ein Iso-Enzym selektiv und darf nicht für das Individuum generell verwendet werden, da in einem Individuum häufig unterschiedliche Varianten für unterschiedliche CYP-Enzyme vorliegen. Darauf basierend gibt es vom Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium [46] und unterschiedlichen Arbeitsgruppen medikamentenspezifische Dosierungsempfehlungen [47, 48].

Der genetisch präterminierte CYP-medierte Abbau wird zusätzlich durch individuelle Aspekte wie Niereninsuffizienz, chronische Entzündungen, hormonelle Veränderungen und Ernährung (Grapefruitsaft, Johanniskraut, gegrilltes Fleisch, Zigarettenrauch ...) beeinflusst. Demnach ergibt sich der genetische Metabolisierungstyp für ein Enzym zwar aus der Haplotypkonstellation der im jeweiligen Gen nachgewiesenen Varianten, der Phänotyp kann davon aber entscheidend variieren [49]. Klinisch verlässliche Dosierungsempfehlungen sollten beide Aspekte berücksichtigen [50].

Aktuell kennen wir 57 funktionelle CYP-450-Iso-Enzyme. Die für die medikamentöse Schmerzmedizin relevantesten sind [45]:

- *CYP2D6*: Das CYP2D6 ist an der Metabolisierung von ca. 20–30 % der klinisch relevanten Medikamente wie Opiate, Psychopharmaka, Neuroleptika und Betablocker beteiligt. Es findet sich auf 22q13.2 bzw. hauptsächlich im endoplasmatischen Retikulum. Sowohl gesteigerte wie auch reduzierte Enzymaktivität sind klinisch relevant, wie zuvor ausgeführt [45].
- *CYP2C19*: Im Bereich 10q23.33 lokalisiert ist CYP2C19 für die oxidative Metabolisierung der Antidepressiva (besonders der Serotonin-Wiederaufnahmehemmer), Neuroleptika, Protonenpumpen-Hemmern, aber auch des häufig eingesetzten Thrombozytenaggregationshemmers Clopidogrel verantwortlich. Bei reduzierter Enzymtätigkeit kommt es zu unerwartet hohen Blutspiegeln der Antidepressiva und niedrigen Blutspiegeln von Clopidogrel mit allen klinischen Konsequenzen [45, 51]. CYP2C19 dient auch als alternativer Stoffwechselweg bei reduzierter CYP2D6-Enzymaktivität.
- *CYP2C9*: Ebenfalls auf 10q23.33 liegt das CYP2C9, dessen Hauptabbauprodukte Antidepressiva und die meisten NSAR sind. Dementsprechend gibt es Dosierungsempfehlungen

bei unterschiedlicher Enzymaktivität für NSAR [48, 52, 53, 54, 55], aber auch für Phenytoin [56]. Interessanterweise sind aktuell nur Varianten beschrieben, die mit einer verminderten Enzymaktivität einhergehen. Demnach ist es aus aktueller Sicht nicht möglich, dass NSAR auf Grund mangelnder Blutspiegel wegen Ultrafast-Metabolisierung unwirksam wären [45].

- **CYP3A4:** Auf dem Chromosom 7 (7q22.1) gelegen ist das Enzym CYP3A4 für den Abbau von Steroiden, Benzodiazepinen, Kalziumkanalblockern, Antidepressiva (trizyklische, SSRI, SNRI), Immunsuppressiva (Tacrolimus, Cyclosporin, Sirolimus) und vor allem starker Opiate (Fentanyl, Codein, Methadon) verantwortlich. Fast 10% aller Kaukasier tragen das spezielle Allel \*22, das mit einer verminderten Metabolisierungsrate einhergeht [45]. Wie sehr der genetische Metabolisierungstyp durch hormonelle, epigenetische, aber auch Ernährungsfaktoren beeinflusst wird, sieht man besonders gut an diesem sensiblen Enzymsystem. Grapefruitsaft führt zu einer mitunter massiven Induktion, wodurch entsprechende Substrate wie Benzodiazepine (Schlafmittel) oder Statine (Cholesterinsenker) wesentlich schneller abgebaut werden. Liegt andererseits eine genetische enzymatische Schwäche vor, kann die gleichzeitige Gabe von Benzodiazepinen oder CYP3A4 metabolisierter Antidepressiva zu massiven Verwirrheitszuständen führen.
- **CYP1A2:** CYP1A2 liegt auf dem Chromosom 15 (15q24.1) und ist hauptsächlich in der Leber anzutreffen. Es metabolisiert Antidepressiva (Amitriptylin, Duloxetin, Mirtazapin), Lokalanästhetika (Lidocain, Ropivacain) und u. a. das Migränemittel Zolmitriptan. Induktoren der Enzymaktivität sind Zigarettenrauch, auf Kohle gegrilltes Fleisch und Johanniskraut [45, 57]. Fast drei Viertel der kaukasischen Bevölkerung tragen ein spezielles Allel (CYP1A2\*1F), das zu einer erhöhten Induzierbarkeit und einem beschleunigten Stoffwechsel führt. CYP1A2 zeigt allgemein eine höhere Aktivität bei Männern als bei Frauen und kann durch orale Kontrazeptiva weiter geschwächt werden.

Im schmerzmedizinischen Setting empfiehlt sich eine pharmakogenetische Untersuchung, wenn bei gegebener Compliance schon mit geringen Dosierungen massive Nebenwirkungen (Müdigkeit, Erbrechen, Sturzgefahr, Verwirrheitszustände, Halluzinationen etc.) auftreten oder mit vernünftig hohen Dosen glaubhaft keine suffiziente Schmerzreduktion erreicht werden kann.

Dafür wird nach ausführlicher Aufklärung und schriftlichem Einverständnis der/dem Untersuchungswilligen entweder Vollblut oder mittels Abstrich Wangenschleimhaut entnommen und zur Analyse eingeschickt. Nach etwa zwei Wochen liegen die Ergebnisse vor. Wissenschaftliche Tabellen [45] oder kommerzielle Datenbanken [58] erleichtern die Optimierung der kompletten medikamentösen Therapie entsprechend dem pharmakogenetischen Profil.

**Konsequenzen für die Wahl der Opioiden.** Tramadol ist ein klassisches Pro-Drug und muss erst durch CYP2D6 und/oder CYP3A4/5/7 aktiviert werden [59]. Liegt eine solche Enzymschwäche vor, gelingt es mitunter nicht, ausreichend Tramadol in das aktive O-Desmethyltramadol umzuwandeln. Hier wäre Hydromorphon in geringer Dosierung eine Alternative, wird dieses doch

bereits in der aktiven Form zugeführt und unter Umgehung des CYP2D6 über UGT2B7, einem Phase-II-Enzym, abgebaut.

Buprenorphin wie auch Fentanyl werden über CYP3A4 abgebaut, aber Fentanyl hemmt das Enzymsystem gleichzeitig kompetitiv selbst. Makrolide, Virustatika, Antimykotika und Grapefruitsaft hemmen CYP3A4, woraus ungewöhnlich hohe Wirkstoffspiegel und eine lange Wirkdauer resultieren, worauf im Beipacktext bereits hingewiesen wird. Johanniskrautpräparate induzieren das Enzymsystem, wodurch eventuell keine effektiven Wirkstoffspiegel erreicht werden.

**Konsequenzen für die Wahl des Antidepressivums.** Schon die Wahl zwischen Citalopram und Escitalopram kann weitreichende Folgen haben. Citalopram wird über CYP3A4/5/7 metabolisiert und hemmt CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19 sowie CYP2D6. Escitalopram wird über CYP3A4/5/7 und CYP2C19 abgebaut und hemmt CYP2C9. Liegt z. B. ein CYP3A4/5/7 Enzymschwäche vor, kann Escitalopram alternativ über CYP2C19 abgebaut werden. Escitalopram kann aber den NSAR-Abbau über CYP2C9 hemmen und damit Magenulzera bereits in *normalen* Dosierungen verursachen.

**Konsequenzen für die Wahl der Ulkusprophylaxe.** Pantoprazol wird über CYP2C19 abgebaut, induziert CYP1A2 und CYP3A4/5/7. Esomeprazol wird über CYP2C19 und CYP3A4/5/7 abgebaut, ohne selbst ein System zu induzieren oder hemmen. Ranitidin wird ausschließlich über CYP2C19 abgebaut und hemmt CYP1A2 und CYP2D6. So hat die Wahl des Protonenpumpenhemmers (PPI) Einfluss auf die Metabolik von Antidepressiva (CYP2D6, CYP3A4/5/7) oder Opioiden (CYP2D6, CYP3A4), und ein vorher funktionierendes System kann leicht durch das Hinzufügen eines *harmlosen* PPI gefährdet werden.

Angewandte, klinische Pharmakogenetik bringt somit einen entscheidenden Vorteil in der Therapiegestaltung bei Patient:innen mit pathologischem Enzymmuster. Leider müssen Betroffene die Kosten der Bestimmung (meist zwischen 300 und 1000 €) aktuell in der Regel selbst tragen, und die Untersuchungen werden erst nach klinisch relevanten Nebenwirkungen meist auf Betreiben der Betroffenen durchgeführt. Lediglich bei geplanten Chemotherapien werden pharmakogenetische Untersuchungen im Vorfeld durchgeführt und die Kosten für Untersuchung und Beratungen von der öffentlichen Hand übernommen.

Die Zukunft wird zeigen, dass flächendeckend eingesetzte, genetische Untersuchungen schon vor Therapiebeginn auch bei Schmerzpatient:innen nicht nur zu schnellerem und höherem individuellem Patientenkomfort führen, sondern helfen werden, für Patient:innen gefährliche Situationen wie Delir, Halluzinationen und Stürze zu vermeiden und so Kosten zu sparen. Neben einer gesicherten finanziellen Absicherung braucht es auch eine praktikablere Anbindung klinisch relevanter genetischer Analysen.

Neben einer besseren Stratifizierung, bei welchen Patient:innen (pharmako-)genetische Untersuchungen schon vor Therapiebeginn entscheidende Vorteile bringen, wird eine lernende Datenbank helfen, pharmakogenetische Varianten besser mit phänotypischen Metabolisierungsvarianten zu korrelieren. So werden wir zunehmend bessere Diagnosen und Therapieentscheidungen für unsere Patient:innen treffen.

## Korrespondenzadresse



© Anna Stöcher

**PD Dr. Christopher Gonano, MMMSc, MBA, MLS**

SchmerzOrdination

Spitalgasse 17A, 1090 Wien, Österreich

c.gonano@schmerzordination.at

## Literatur

1. Goodell H, Lewontin Wolff RHG. Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis. 1954;33:346–56.
2. Ebahimzadeh K, Gholipour M, Samadian M, et al. J Mol Neurosci. 2021;71(10):1987–2006.
3. de Boer I, van den Maagdenberg A, Terwindt GM. Curr Opin Neurol. 2019;32(3):413–21.
4. Dearborn GV. J Nerv Ment Dis. 1931;75:612–5.
5. Osuntokun BO, Odeku EL, Luzzato L. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1968;31(3):291–6.
6. Thrush DC. Brain. 1973;96(2):369–86.
7. Pain Research Forum. Progress through collaboration. 2022. <https://www.painresearchforum.org/resources/pain-gene-resource>. Zugegriffen: 17. Dez. 2022.
8. Zorina-Lichtenwalter K, Parisien M, Diatchenko L. Pain. 2018;159(3):583–94.
9. Mi C, Ma C. Acta Medica Marisensis. 2013;59(4):231–3.
10. Sexton JE, Cox JJ, Zhao J, et al. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2018;58:123–42.
11. Diatchenko L, Slade GD, Nackley AG, et al. Hum Mol Genet. 2005;14(1):135–43.
12. Oertel B, Lötsch J. Pharmacogenomics. 2008;9(2):179–94.
13. Orrey DC, Bortsov AV, Hoskins JM, et al. J Burn Care Res. 2012;33(4):518–23.
14. Davis C, Zai C, Levitan RD, et al. Int J Obes (Lond). 2011;35(10):1347–54.
15. Walter C, Lötsch J. Pain. 2009;146(3):270–5.
16. Walter C, Doehring A, Oertel BG, et al. Pharmacogenomics. 2013;14(15):1915–25.
17. Cox JJ, Reimann F, Nicholas AK, et al. Nature. 2006;444(7121):894–8.
18. Basantsova NY, Starshinova AA, Dori A, et al. Neurol Sci. 2019;40(7):1343–50.
19. Faber CG, Hoeijmakers JG, Ahn HS, et al. Ann Neurol. 2012;71(1):26–39.
20. Fertleman CR, Ferrie CD, Aicardi J, et al. Neurology. 2007;69(6):586–95.
21. Bennett DL, Woods CG. Lancet Neurol. 2014;13(6):587–99.
22. de Greef BTA, Hoeijmakers JGJ, Gorissen-Brouwers CML, et al. Eur J Neurol. 2018;25(2):348–55.
23. Dib-Hajj SD, Rush AM, Cummins TR, et al. Brain. 2005;128(8):1847–54.
24. Mann N, King T, Murphy R. Clin Exp Dermatol. 2019;44(5):477–82.
25. Kniffin CL. Erythralgia, primary. OMIM®-Online Mendelian Inheritance in Man®. 2020. <https://omim.org/entry/133020?search=erythromelalgia&highlight=erythromelalgia>. Zugegriffen: 26. Apr. 2022.
26. de Greef BTA, Hoeijmakers JGJ, Geerts M, et al. Brain. 2019;142(2):263–75.
27. Nagasako EM, Oaklander AL, Dworkin RH. Pain. 2003;101(3):213–9.
28. Dearborn G. J Nerv Ment Dis. 1932;75:612–5.
29. Henk M. Zeit Online. 2014;5:16. <https://www.zeit.de/2014/05/leben-ohne-schmerz-genmutation>. Zugegriffen: 17. Dez. 2022.
30. Schon KR, Parker APJ, Woods CG. In: Adam MP, et al., Hrsg. Congenital Insensitivity to Pain Overview. GeneReviews(R). 1993.
31. Hirsch E, Moyer D, Dimon JH. South Med J. 1995;88(8):851–7.
32. Goldberg YP, MacFarlane J, MacDonald ML, et al. Clin Genet. 2007;71(4):311–9.
33. Dyck PJ, Mellinger JF, Reagan TJ, et al. Brain. 1983;106(2):373–90.
34. Luigetti M, Fabrizi GM, Bisogni G, et al. Clin Neurol Neurosurg. 2016;144:67–71.
35. Böhm S, Behrens P, Martinez-Schramm A, et al. Orthopäde. 2002;31(1):108–21.
36. National Organization for Rare Disorders Inc. (NORD). 2002. <https://rarediseases.org>. Zugegriffen: 14. Mai 2022.
37. Chepa-Lotrea X, Francomano C. Ehlers Danlos syndromes. 2017. <https://rarediseases.org/rare-diseases/ehlers-danlos-syndrome/>. Zugegriffen: 27. Mai 2022.
38. Uceyler N, Sommer C. Schmerz. 2012;26(5):609–19.
39. Sutherland HG, Albury CL, Griffiths LR. J Headache Pain. 2019;20(1):72.
40. Nyholt DR, LaForge KS, Kallela M, et al. Hum Mol Genet. 2008;17(21):3318–31.
41. Rainero I, Vacca A, Govone F, et al. Curr Med Chem. 2019;26(34):6207–21.
42. Nuottamo ME, Häppölä P, Artto V, et al. Cephalalgia. 2022;42(7):631–44.
43. Sipahi T, Guldiken B, Kabayel L, et al. Noro Psikiyatrs Ars. 2013;50(3):274–8.
44. Janssen LP, Medeiros LF, Souza A, et al. An Acad Bras Cienc. 2021;93(4):e20210618.
45. Klein H-G, Haen E. Berlin: De Gruyter; 2018. S. 465.
46. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. 2023. <https://cpicpgx.org/>. Zugegriffen: 9. Jan. 2023.
47. Crews KR, Monte AA, Huddart R, et al. Clin Pharmacol Ther. 2021;110(4):888–96.
48. Dean L, Kane M. In: Pratt VM, et al., Hrsg. Celecoxib Therapy and CYP2C9 Genotype. Medical genetics summaries. Bethesda: National Center for Biotechnology Information (US); 2012.
49. Sim SC, Ingelman-Sundberg M. Methods Mol Biol. 2013;987:251–9.
50. Daly AK. J Mol Med (Berl). 1995;73(11):539–53.
51. Lee CR, Luzum JA, Sangkuhl K, et al. Clin Pharmacol Ther. 2022.
52. Theken KN, Lee CR, Gong L, et al. Clin Pharmacol Ther. 2020;108(2):191–200.
53. Muradian AA, Sychev DA, Blagovestnov DA, et al. Drug Metabol Personal Ther. 2021.
54. Ngui JS, Tang W, Stearns RA, et al. Drug Metab Dispos. 2000;28(9):1043–50.
55. Martín-De Saro M, Amancio-Chassin O, Urueta-Cuéllar H, et al. Rev Med Hosp Gen (Mex). 2017;80(2):92–6.
56. Karnes JH, Rettie AE, Somogyi AA, et al. Clin Pharmacol Ther. 2021;109(2):302–9.
57. Sesardic D, Boobis AR, Edwards RJ, et al. Br J Clin Pharmacol. 1988;26(4):363–72.
58. mediQ. Einschätzung des Interaktions-Risikos bei Polypharmazie. 2023. <https://www.mediq.ch/>. Zugegriffen: 10. Jan. 2023.
59. Owusu Obeng A, Hamadeh I, Smith M. Pharmacotherapy. 2017;37(9):1105–21.

**Hinweis des Verlags.** Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.