

Pharmakogenomik

Genpolymorphismen und interindividuelles Risiko der Pharmakotherapie

G. Schmitz, W. Drobnik
 Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Universität Regensburg
 (Direktor: Prof. Dr. G. Schmitz)

Bild: German Human Genome Project,
 Scientific Coordinating Committee (SCC), Berlin

Die Reaktionen einzelner Patienten auf die Gabe eines Medikamentes – sowohl in Hinblick auf die Wirksamkeit als auch das Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen – unterliegt einer starken interindividuellen Variabilität. Da im Einzelfall die Reaktion bisher nur partiell vorhersehbar ist, ergeben sich wesentliche klinische Probleme, die vom Ausbleiben des Therapieerfolges bis hin zu schweren Arzneimittelnebenwirkungen reichen können.

Eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse kam zu dem Schluss, dass allein in den USA jährlich etwa 100 000 Todesfälle als Konsequenz von unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen zu verzeichnen sind (6). Obwohl diese Daten heftig kritisiert wurden (5), unterstreichen sie, wie wichtig es ist, Nebenwirkungen medikamentöser Therapien wesentlich stärker als bisher zu berücksichtigen und Strategien zu deren Vermeidung zu entwickeln. Dabei gilt es, die Grundlagen für die individuelle Variabilität im Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie in Hinblick auf Wirksamkeit und Nebenwirkungen besser zu verstehen und diagnostische Ansätze zu entwickeln, die eine verlässliche Vorhersage und somit eine individualisierte

Unerwünschte Nebenwirkungen medikamentöser Therapien und damit verbundene Komplikationen sind ein ernst zu nehmendes klinisches Problem. Nicht nur Alter, Grunderkrankung oder Begleitmedikation sondern auch die genetische Prädisposition des Einzelnen determinieren das Risiko für unerwünschte Ereignisse oder die Wirksamkeit der Behandlung. Bereits heute sind eine Vielzahl von Genpolymorphismen bekannt, welche die Pharmakokinetik oder -dynamik einzelner Medikamente wesentlich beeinflussen. Das damit verbundene erhöhte Nebenwirkungsrisiko manifestiert sich aber erst nach Exposition mit dem jeweiligen Medikament. Im Vorfeld der Therapie ist es deshalb nur durch eine gezielte genotypische oder biochemische Diagnostik zu spezifizieren. Die Bestimmung der Thiopurin-S-Methyltransferase-Aktivität im Rahmen der Azathioprintherapie ist ein diagnostisches Testverfahren das bereits im klinischen Alltag verwendet wird. Doch es werden immer mehr Genvarianten mit pharmakogenomischer Relevanz identifiziert – beispielsweise Gene aus der Familie der P450-Zytochrome oder Rezeptoren, Transporter und Ionenkanäle. Mit der sich abzeichnenden breiteren Verfügbarkeit von Genotypisierungsverfahren sowie der Durchführung prospektiver Studien zur prädiktiven Wertigkeit einzelner Genvariationen sollte es in naher Zukunft möglich sein, die Bedeutung einer individualisierten Pharmakotherapie wesentlich zu erhöhen.

sierte Arzneimitteltherapie erlauben. Darüber hinaus kann eine hohe Frequenz von Non-Respondern bzw. Arzneimittelnebenwirkungen die Kosten-Nutzen-Relation einer gegebenen pharmakologischen Therapie beträchtlich beeinflussen.

Verschiedenste Faktoren – wie zum Beispiel Alter, Geschlecht, Ernährungszustand, Leber- und Nierenfunktion, Begleitmedikation oder die Grunderkrankung – beeinflussen die Reaktion auf die Gabe eines Medikamentes. Diese Größen kann der behandelnde Arzt in der Regel unmittelbar beurteilen und sollte sie bei der Therapieentscheidung

berücksichtigen. Darüber hinaus wurde in den letzten Jahren zunehmend deutlich, dass auch genetische Faktoren Arzneimittelreaktion wesentlich beeinflussen. Im Laufe der vergangenen 50 Jahre wurden verschiedenste genetische Varianten identifiziert, die mit bestimmten Medikamenten interferieren.

Erste Beispiele waren die durch einen Mangel an Glukose-6-Phosphatdehydrogenase bedingte Hämolyse nach der Gabe von Antimalaria-Medikamenten sowie die prolongierte Muskelrelaxation durch Succinylcholin bei Vorliegen bestimmter Cholinesterase-Varianten. Inzwi-

schen sind auch verschiedene Polymorphismen in Enzymen des Medikamentenmetabolismus, in Plasmaproteinen oder in zellulären Rezeptoren und Transportern bekannt, welche die Reaktion auf bestimmte Medikamente beeinflussen.

Wichtig ist dabei, dass diese genetischen Variationen ohne die Gabe des entsprechenden Medikamentes klinisch nicht manifest sind und deshalb durch eine gezielte Analytik im Vorfeld der Therapieentscheidung erfasst werden müssen (Abb. 1). Die Pharmakogenomik beschäftigt sich mit dieser Interaktion zwischen medikamentöser Therapie und individuellen genetischen Prädispositionen, die von hoher Relevanz sowohl für die Wirksamkeit als auch für die Verträglichkeit einer bestimmten medikamentösen Therapie ist.

Pharmakogenomik und klinische Therapie

Die pharmakogenetische Diagnostik zielt im Wesentlichen darauf ab, das Risiko für unerwünschte Nebenwirkungen bzw. die Wahrscheinlichkeit eines Therapieversagens abzuklären. Klinisch relevante Indikationen für die Analyse von Genfunktionen zur Vorhersage unerwünschter Nebenwirkungen bzw. der Medikamentenwirksamkeit sind in den Tabellen 1 und 2 aufgeführt. Ziel der diagnostischen Testverfahren ist dabei vor allem die Identifizierung von Patienten, bei denen mit schweren oder sogar lebensbedrohlichen Nebenwirkungen zu rechnen ist, oder bei denen im Falle eines Ausbleibens des Therapieerfolges schwer wiegende Konsequenzen zu erwarten sind. Im Folgenden werden exemplarisch einige wichtige Beispiele pharmakogenetisch relevanter Genvarianten dargestellt und ihre Bedeutung für die Klinik diskutiert.

Thiopurin-S-Methyltransferase

Das Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen ist häufig auf Störungen der Pharmakokinetik zurückzuführen, wie zum Beispiel eine fehlende Aktivität von Enzymen, die im Metabolismus und/oder an der Inaktivierung eines Medikamentes beteiligt sind. Konsequenterweise ergibt sich daraus eine verlängerte und verstärkte Wirkung des Pharmakons.

Der am weitesten verbreitete Test in diesem Zusammenhang ist die Analyse der Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT). Obwohl Weinsilbbaum und Sladek den Polymorphismus des TPMT-Gens bereits vor etwa 20 Jahren beschrieben haben, erkannte man die Assoziation dieser Genvarianten mit der Toxizität der Azathioprintherapie erst vor etwas mehr als zehn Jahren. Azathioprin dient sowohl als Immunsuppressivum zur Verhinderung der Transplantatabstoßung als auch zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen. Das „Prodrug“ Azathioprin wird zu 6-Mercaptopurin metabolisiert, das erst durch die Umwandlung in 6-Thioguanin-Nukleotid (6-TGN) seine antiinflammatorischen bzw. zytostatischen Effekte entfaltet. TPMT verhindert durch die Methylierung und Inaktivierung von 6-Mercaptopurin die Bildung der aktiven 6-TGN.

Bisher sind acht verschiedene TPMT-Genvarianten bekannt, die mit einer verminderten Enzymaktivität assoziiert sind. Etwa 10% aller Kaukasier sind für eine dieser Varianten heterozygot und zeigen intermediäre TPMT-Aktivitäten (4). Eine Homozygotie mit geringer oder fehlender TPMT-Aktivität findet sich bei ungefähr einem von 300 Patienten. Solche Patienten können unter Therapie mit Azathioprin eine schwer wiegende Knochenmarkdepression

entwickeln. Mithilfe einer Dosisreduktion um 90–95% kann dies aber vermieden werden, ohne den Therapieerfolg zu beeinträchtigen (9).

Um die TPMT-Varianten nachzuweisen, stehen ein biochemischer Assay zur Bestimmung der Enzymaktivität aus Erythrozytenlysaten und ein genetischer Test zur Erfassung der polymorphen Allele zur Verfügung. Durch Genotypisierung der drei häufigsten TPMT-Varianten lässt sich der TPMT-Status nur bei 80–95% der Patienten vorhersagen. Daher würde es nahe liegen, dem biochemischen Nachweis der Enzymaktivität den Vorrang zu geben, da hierdurch prinzipiell 100% aller relevanten Defekte erkannt werden sollten. Nachteile des biochemischen Assays sind jedoch

- sein hoher Arbeitsaufwand
- eine eingeschränkte Validität bei unerfahrenen Anwendern
- falsch negative Ergebnisse nach Bluttransfusion, die bei dem infrage kommenden Patientenkollektiv nicht selten sind.

Somit ermöglicht auch der biochemische Assay keine eindeutige Vorhersage über den TPMT-Status und setzt zudem eine beträchtliche Expertise des durchführenden Labors voraus. Als Alternative bietet sich in Zukunft der Einsatz der DNA-Chip-Technologie an. Sie erlaubt die simultane Bestimmung aller funktionell relevanten Genpolymorphismen und besitzt damit einen sehr hohen prädiktiven Wert. Eine solche Abwägung hinsichtlich des Einsatzes genetischer oder biochemischer Testverfahren lässt sich auf die meisten wenn nicht alle pharmakogenetischen Tests übertragen, wobei im Einzelfall allerdings Fragen bezüglich der Sensitivität, der Spezifität und der Kosteneffizienz geprüft werden müssen.

Tab. 1 Assoziationen zwischen veränderter Genfunktion und unerwünschten Nebenwirkungen

Medikament	Gen	mögliche Nebenwirkungen
Azathioprin	Thiopurinmethyltransferase	Knochenmarkdepression
Isoniazid	N-Acetyltransferase 2	Neuropathie und Leberschädigung
Neuroleptika, Antidepressiva	CYP2D6	Dyskinesien, Kardiotoxizität
Flecainid, Propafenon, Ajmalin	CYP2D6	Arrhythmien

Klinisch relevante Assoziationen bei ausgewählten medikamentösen Therapien

P450-Zytochrome

Im Vergleich zur TPMT-Analytik ist die Untersuchung von Polymorphismen in Mitgliedern der P450-Zytochrom(CYP)-Familie im klinischen Alltag bisher wesentlich seltener. P450-Zytochrome spielen eine zentrale Rolle in der oxidativen Phase des Medikamentenmetabolismus: Das polymorphe CYP2D6 metabolisiert etwa ein Viertel aller Medikamente, wobei 6% aller Kaukasier eine fehlende Aktivität des Enzyms aufweisen (10). Über 70 verschiedene CYP2D6-Varianten sind bekannt, wobei 15 Polymorphismen – darunter auch die häufigsten Varianten CYP2D6*4 und CYP2D6*5 – nicht funktionale Proteine kodieren. Andere Modifikationen sind mit einer verminderten Aktivität (z.B. CYP2D6*10), einer veränderten Substratspezifität (z.B. CYP2D6*17) oder einer gesteigerten Aktivität (z.B. CYP2D6*2xN) assoziiert.

Zu den über CYP2D6 abgebauten Medikamenten zählen Antidepressiva, Neuroleptika, Beta-Blocker, Antiarrhythmika, Opiate und Phenformin. Ist die Aktivität des CYP2D6 reduziert oder fehlt sie sogar, kann dies über einen verminderten Medikamentenabbau oder auch die Aktivierung alternativer Metabolisierungswege zu unerwünschten Nebenwirkungen führen. Beschrieben wurden unter anderem Assoziationen zwischen einer verminderten CYP2D6-Aktivität und dem Auftreten kardiotoxischer Effekte bei der Therapie mit trizyklischen Antidepressiva sowie proarrhythmische Effekte unter Therapie mit Antiarrhythmika.

Trotz der starken Evidenz, dass CYP2D6-Varianten in die Ausbildung von Nebenwirkungen bei einer Vielzahl pharmakologischer Therapien involviert sind, ist die Genotypisierung dieses P450-Zytochroms bisher nicht im klinischen Alltag etabliert. Mögliche Gründe hierfür sind

- die derzeit noch beschränkte Verfügbarkeit routinefähiger Genotypisierungsverfahren
- die noch relativ hohen Analysekosten
- die Tatsache, dass viele über das CYP2D6 metabolisierte Medikamente über einen breiten therapeutischen Bereich verfügen und

somit die auftretenden Nebenwirkungen häufig von leichterer Ausprägung sind und durch eine Dosisanpassung beseitigt werden können.

Eine reduzierte Aktivität von CYP2C9 kann zu einer vermehrten Blutungsneigung unter einer Warfarintherapie führen – dem Hauptrisiko der Therapie (8) –, wobei 8–25% aller behandelten Patienten im Laufe eines Jahres ein Blutungsereignis aufweisen. Eine optimierte Dosis könnte einen wesentlichen Teil dieser Blutungen verhindern. Aufgrund starker interindividueller Schwankungen hinsichtlich der zur Erreichung und Einhaltung der angestrebten Thromboplastinzeit (INR = „international normalized ratio“) erforderlichen Dosierung kann sich jedoch im Einzelfall die Dosisfindung als schwierig erweisen.

Für CYP2C9 wurden mit CYP2C9*2 und CYP2C9*3 zwei allelische Varianten beschrieben, die sowohl in vitro als auch in vivo mit einer verminderten Metabolisierung von Warfarin einhergehen. In einer klinischen Studie wurden diese Poly-

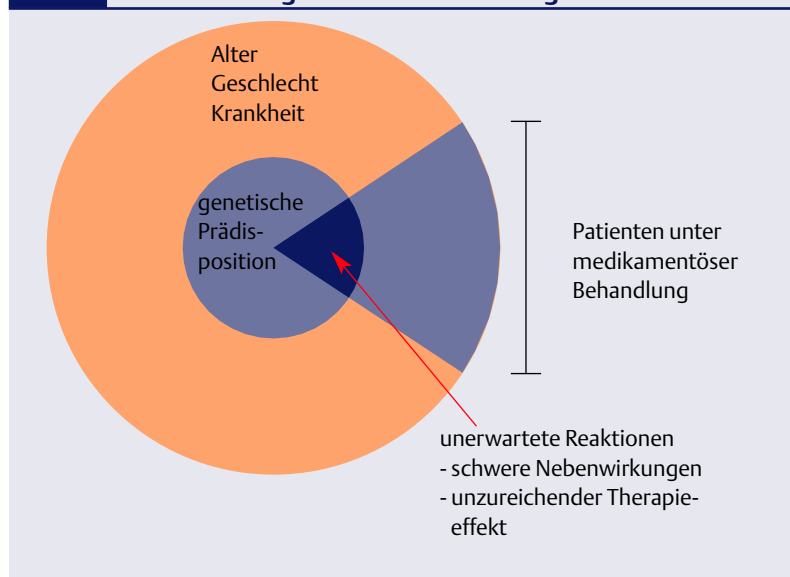
morphismen mit einem reduzierten Dosisbedarf, einer schwierigeren Dosisfindungsphase sowie vermehrten Blutungskomplikationen assoziiert (1). Zwei weitere Studien bestätigen den geringeren Dosisbedarf, es fand sich jedoch kein erhöhtes Blutungsrisiko. Da die Unterschiede möglicherweise auf weitere Einflussfaktoren wie den Vitamin-K-Status und die Schilddrüsenfunktion zurückzuführen sind, muss die Frage, ob vor dem Beginn einer Warfarintherapie generell eine CYP2C9-Typisierung durchgeführt werden sollte, in prospektiven randomisierten Studien unter Berücksichtigung relevanter Kofaktoren evaluiert werden.

Weitere relevante Polymorphismen von P450-Zytochromen sind CYP2C19-Varianten mit einer verminderten Enzymaktivität, die mit verstärkten Diazepam-Effekten und einem erhöhten Risiko ventrikulärer Arrhythmien unter einer Terodilin-Therapie verbunden sind.

Weitere relevante Genvarianten

Transportsysteme besitzen eine wichtige Funktion bei der Aufnahme, Verteilung und Exkretion

Abb. 1 Genetische Prädisposition für medikamentöse Nebenwirkungen in der Bevölkerung



Innerhalb einer Population findet sich ein signifikanter Anteil von Personen die durch ihre genetische Prädisposition eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten medikamentöser Nebenwirkungen bzw. verminderter Medikamentenwirkung aufweisen. Da dieses Subkollektiv ohne Exposition gegenüber dem entsprechenden Medikament klinisch unauffällig ist, kann diese Patientengruppe zurzeit nur unter Therapie identifiziert werden

von Medikamenten. Von der Vielzahl der heute bekannten Systeme wurde insbesondere das „multi-drug-resistance“-Gen ABCB1, das für das P-Glykoprotein (Pgp) kodiert, intensiv untersucht. Das P-Glykoprotein fungiert als Effluxpumpe mit einer weiten Substratspezifität und ist sowohl an der Vermittlung der Zytostatikaresistenz als auch an der biliären Ausscheidung von Medikamenten beteiligt.

Kürzlich wurde ein funktionell aktiver Polymorphismus im Exon 26 des ABCB1 identifiziert, der in homozygoter Form mit erhöhten Digoxin-Plasmaspiegeln assoziiert ist (3). Am Beispiel der Beta-2-Adrenorezeptoragonisten sowie dem Neuroleptikum Clozapin konnte gezeigt werden, dass auch Variationen der Rezeptoren die Medikamentenwirkung beeinträchtigen können. Entgegengesetzte Effekte mit erhöhter Sensitivität der Rezeptorvariante und einer daraus resultierenden gesteigerten Frequenz unerwünschter Ereignisse sind ebenfalls beschrieben. So wurde ein mit einer erhöhten Dopamin-Affinität einhergehender Polymorphismus im Dopamin-D3-Rezeptor mit dem Auftreten von Dyskinesien nach Gabe von Neuroleptika assoziiert (9).

Schließlich können Rezeptorvariationen auch zu unvorhersehbaren Nebenwirkungen von Anästhetika wie Halothan führen. Dabei werden Mutationen im Ryanoidinrezeptor für etwa 50% der Fälle maligner Hyperthermie verantwortlich gemacht (10): Sie führen zu einer erhöhten Sensitivität und einer übermäßigen Freisetzung von Kalzium

aus dem sarkoplasmatischen Retikulum. Dies wiederum führt zu einer für die maligne Hyperthermie charakteristischen Vermehrung der Muskelkontraktion sowie zu einer Steigerung des anaeroben Glukosemetabolismus. Aufgrund der starken genetischen Heterogenität der Mutationen (mehr als 20 verschiedene Polymorphismen sind bekannt), ihrer variablen Penetranz und einem hohen Anteil noch nicht identifizierter Defekte kann jedoch derzeit eine generelle präoperative Genotypisierung nicht empfohlen werden.

Als letztes Beispiel für pharmakogenetisch relevante Gene seien Ionenkanäle angeführt. Bestimmte Medikamente (z.B. Terfenadin, Cisaprid, Thioridazin), die eine Untergruppe der Kaliumkanäle blockieren, verlängern das QT-Intervall. Eine Reihe von Publikationen deuten darauf hin, dass Polymorphismen im Kaliumkanal KCNE2 die Wahrscheinlichkeit solcher Nebenwirkungen erhöhen. Da diese Untersuchungen jedoch nur relativ kleine Kollektive berücksichtigen, müssen breiter angelegte klinische Studien diesen Zusammenhang erst verifizieren.

Schlussfolgerungen und Ausblick

Die dargelegten Beispiele belegen das zunehmende Verständnis über die Zusammenhänge zwischen individueller genetischer Konstitution und dem Ansprechen auf pharmakologische Therapien. Einige dieser Erkenntnisse, wie zum Beispiel die Ermittlung des TPMT-Status sind bereits mehr oder weniger in der kli-

nischen Praxis etabliert. Bei den meisten der bisher bekannten Assoziationen sind allerdings weitere klinische Studien nötig, um eine gezielte prätherapeutische Diagnostik im Sinne einer Genotypisierung oder eines biochemischen Tests zu rechtfertigen. Im Fokus stehen hierbei insbesondere Fragen der Sensitivität, der Spezifität und der prädiktiven Wertigkeit einzelner diagnostischer Nachweisverfahren. Ebenso müssen Informationen zum Einfluss von Gen-Gen-Interaktionen sowie von oligo- und polygenen Vererbungsmodi erarbeitet werden.

Neben der medizinischen Indikation werden dabei aber auch Fragen der Kosten-Nutzenrelation zu berücksichtigen sein. Sowohl die Medikamentenentwicklung als auch die klinische Diagnostik muss diese Erkenntnisse aufgreifen, um bereits vor dem Start einer medikamentösen Therapie die individuelle genetische Prädisposition eines Patienten zu definieren und eine entsprechend individualisierte Pharmakotherapie zu ermöglichen. Letztendlich können die gewonnenen Informationen zur Entwicklung neuer Medikamente beitragen, welche für Menschen eines gewissen Gesundheitszustandes als sicher zu betrachten sind oder hinsichtlich spezifischer, im Vorfeld einer Therapie diagnostisch ermittelbarer, genetischer Prädispositionen optimiert sind.

Eine der Zukunftsstrategien für die Identifizierung weiterer pharmakogenetisch relevanter Polymorphismen wird wie bisher die gezielte Analyse möglicher, so genannter

Tab. 2 Assoziationen zwischen veränderter Genfunktion und verminderter Medikamentenwirkung

Medikament	Gen	Kommentar
5-Lipoxygenase-Inhibitoren	5-Lipoxygenase	Promotor-Polymorphismen sind mit einem verminderten Ansprechen auf Lipoxygenase-Inhibitoren assoziiert (Asthmatherapie).
Carmustin, BCNU (Bischlor-äthylnitroso-urea)	O ⁶ -Methylguanin-DNA-Methyltransferase	Nur Tumoren mit einer CpG-Methylierung des Promoters sprechen auf eine Therapie mit Alkylanzien an.
All-Trans-Retinsäure	PLZF/RARA-Fusion	Patienten mit einem Promyelozyten-Leukämie-Zinkfinger(PLZF)-RAR-alpha-Fusionsgen sprechen nicht auf eine Therapie mit Retinsäure an.
Beta-2-Sympathomimetika	beta-2-adrenerger Rezeptor	Das Gly-16-Allel ist mit einer verstärkten Desensibilisierung der Bronchodilatation verbunden.

Klinisch relevante Assoziationen bei ausgewählten Substanzen

Kandidaten-Gene sein, die sich aus pharmakokinetischen bzw. -dynamischen Kenntnissen zu einzelnen Medikamenten ableiten. Alternativ kommen Screeningansätze unter Verwendung der DNA-Chiptechnologie infrage, wodurch zum Beispiel alle derzeit bekannten 60 000 Polymorphismen in kodierenden Bereichen des menschlichen Genoms hinsichtlich ihrer Relevanz für die Pharmakogenetik eines Medikamentes geprüft werden könnten.

Die absehbar weiter sinkenden Kosten für die Analyse von Polymorphismen sollten den Einsatz dieser Strategie in großen Studien in Zukunft möglich machen. Doch nationale und internationale Kooperationen müssen diese Bestrebungen ergänzen, um mithilfe geeigneter Patientenkollektive insbesondere auch seltene Nebenwirkungen zu erfassen. Ziel all dieser Bestrebungen ist letztendlich eine individualisierte Pharmakotherapie, die sowohl unter medizinischen als auch unter Kosten-Nutzen-Aspekten einen wesentlichen Fortschritt in der Patientenversorgung darstellen wird.

Pharmacogenomics – Gen Polymorphisms and Interindividual Risk of Pharmacotherapy

Adverse drug reactions are a major clinical problem and responsible for a substantial number of severe or even deadly complications. Beside obvious factors such as age, health status or co-medication also genetic predisposition of the individual patient determines the probability of adverse drug reactions. A significant number of gene polymorphisms influencing pharmacokinetic or pharmacodynamic processes have already been identified. These gene variants are clinically undetectable unless the patient is exposed to the respective drug and therefore only prior testing either with genetic or biochemical assays will identify individuals predisposed to suffer from adverse events from a drug or respond inadequately to the drug. Some of the assays like the assessment of thiopurinmethyl transferase activity status are already used in clinical praxis. However, in the last years many other gene variants with pharmacogenomic relevance have

been identified, including members of the P450 cytochrome family, transporters, receptors and ion channels. With upcoming broader availability of genotyping methodologies and a more precise knowledge of the predictive value of specific polymorphisms from prospective clinical trails individualized drug therapy will become a realistic possibility.

Key Words

pharmacogenomics – drug – thiopurinmethyl transferase – P450 cytochrome – polymorphisms

Literatur

1. Aithal GP, Day CP, Kesteven PJ, Daly AK. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet* 1999; 353 (9154): 717–719
2. Basile VS, Masellis M, Badri F et al. Association of the MscI polymorphism of the dopamine D3 receptor gene with tardive dyskinesia in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21 (1): 17–27
3. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97 (7): 3473–3478
4. Krynetski EY, Evans WE. Pharmacogenetics of cancer therapy: getting personal. *Am J Hum Genet* 1998; 63 (1): 11–16
5. Kvasz M, Allen IE, Gordon MJ et al. Adverse drug reactions in hospitalized patients: A critique of a meta-analysis. *Med Gen Med* 2000; E3
6. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279 (15): 1200–1205
7. McCarthy TV, Quane KA, Lynch PJ. Ryanodine receptor mutations in malignant hyperthermia and central core disease. *Hum Mutat* 2000; 15 (5): 410–417
8. Petty GW, Brown RD Jr, Whisnant JP et al. Frequency of major complications of aspirin, warfarin, and intravenous heparin for secondary stroke prevention. A population-based study. *Ann Intern Med* 1999; 5; 130 (1): 14–22
9. Schutz E, Gummert J, Mohr F, Oellerich M. Azathioprine-induced myelosuppression in thiopurine methyltransferase deficient heart transplant recipient. *Lancet* 1993; 341 (8842): 436
10. Wolf CR, Smith G. Pharmacogenetics. *Br Med Bull* 1999; 55 (2): 366–386

Anschrift für die Verfasser

Prof. Dr. Gerd Schmitz
Institut für Klinische Chemie und
Laboratoriumsmedizin
Universität Regensburg
93042 Regensburg

Molekulare Medizin

Eine systematische Einführung

Buddecke E. 1. Auflage, Paperback, 288 Seiten, Format 17 x 24 cm, ecomed verlagsgesellschaft, Landsberg, 2002, 24 Euro, ISBN 3-609-13091-8

Inzwischen haben die Fortschritte auf dem Gebiet der Molekularbiologie, Zellbiologie und molekularen Genetik auch in der Medizin neue Möglichkeiten der Diagnose, Therapie und Verlaufskontrolle vieler monogener oder polygener Erkrankungen eröffnet. Einen entscheidenden Anstoß für diese „Molekulare Medizin“ – eine neue, sich rasant entwickelnde Disziplin – hat sicherlich das vielbeachtete humane Genprojekt gegeben. Mit der Entschlüsselung des Genoms hat es ein erstes Ziel erreicht, und die Erforschung der genetischen Informationen wird sicherlich weit reichende Auswirkungen auf die Medizin der Zukunft haben.

Ein einführender Überblick

Der Autor des vorliegenden Buches – Prof. E. Buddecke vom Institut für Arterioskleroseforschung der Abteilung Molekularkardiologie an der Universität Münster – wendet sich mit seinem Werk in erster Linie an Studenten des relativ neuen Studiengangs „Molekulare Medizin“, an Humanmedizin- und Biologiestudenten und eher in zweiter Linie an Ärzte, Molekularbiologen oder Biochemiker.

Dementsprechend stellt er in den ersten Kapiteln die molekularbiologischen Grundlagen, Werkzeuge und Arbeitsmethoden der Molekularen Medizin vor und erklärt diese in vielen übersichtlichen Abbildungen. Etwas stärker an der Praxis orientiert sind dann die ausgewählten Beispiele mono- oder polygener Erkrankungen des kardiovaskulären Systems, der Neurobiologie, der Onkologie und der Infektiologie. Aber auch hier liegt der Schwerpunkt eher auf einer grundlegenden Einführung für die Leser. Ein Glossar mit den wichtigsten Fachbegriffen erleichtert das Verständnis. Wer sich also in das spannende Gebiet der Molekularen Medizin einarbeiten möchte, kann mithilfe des vorgestellten Buches einen Versuch wagen.

