

Aus dem Institut für Physiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Medikamentenunverträglichkeit von gängig verabreichten Medikamenten bei genotypisierten Patient*innen: Eine retrospektive Studie

Drug intolerance of commonly administered drugs in genotyped patients: A retrospective study

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sandro Salamone

Datum der Promotion: 28.02.2025

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|------------|
| Tabellenverzeichnis..... | iii |
| Abbildungsverzeichnis | iv |
| Abkürzungsverzeichnis | vi |
| Zusammenfassung | 1 |
| 1. Einleitung..... | 4 |
| 1.1. Metabolismus von Pharmaka | 4 |
| 1.1.1. Cytochrome P450 Enzyme (CYPs)..... | 4 |
| 1.1.2. UDP-Glucuronosyl-Transferasen (UGT-Enzyme) | 5 |
| 1.1.3. Transportproteine | 5 |
| 1.1.4. Weitere Enzyme und Rezeptoren..... | 6 |
| 1.2. Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs)..... | 7 |
| 1.3. Phänotypen | 7 |
| 1.4. Pharmakologische Interaktionen..... | 8 |
| 1.5. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs)..... | 9 |
| 1.6. Personalisierte Medizin | 10 |
| 1.6.1. Drug-PIN [®] (Personalized Interactions Network)..... | 10 |
| 1.7. Forschungsstand und Studienziel..... | 12 |
| 2. Methodik..... | 13 |
| 2.1. Studiendesign | 13 |
| 2.2. Patient*innenkollektiv | 13 |
| 2.3. Datenerhebung..... | 17 |
| 2.3.1. Analyse..... | 17 |
| 3. Ergebnisse | 20 |
| 3.1. Auswertung des Patient*innenkollektivs | 20 |
| 3.2. Grundevaluierung der einzelnen Medikamentengruppen | 21 |
| 3.3. Beleuchtung der kritischen Medikamentengruppen..... | 26 |

| | |
|--|-----------|
| 3.4. Übersicht | 30 |
| 4. Diskussion | 31 |
| 4.1. Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse | 31 |
| 4.2. Interpretation der Ergebnisse | 31 |
| 4.3. Einbettung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand | 33 |
| 4.4. Stärken und Schwächen der Studie | 35 |
| 4.5. Implikationen für Praxis und zukünftige Forschung | 36 |
| 5. Schlussfolgerungen | 37 |
| <i>Literaturverzeichnis</i> | <i>38</i> |
| <i>Eidesstattliche Versicherung.....</i> | <i>42</i> |
| <i>Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen</i> | <i>43</i> |
| <i>Auszug aus der Journal Summary List.....</i> | <i>44</i> |
| <i>Druckexemplar der Publikation</i> | <i>50</i> |
| <i>Lebenslauf</i> | <i>59</i> |
| <i>Komplette Publikationsliste.....</i> | <i>60</i> |
| <i>Danksagung.....</i> | <i>61</i> |

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patient*innenkollektiv..... 20

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Anteil verschiedener CYP-Isoenzyme am hepatischen Metabolismus von Pharmaka..... | 5 |
| Abbildung 2: Formel zur Errechnung des Drug-PIN Scores | 11 |
| Abbildung 3: Abgefragte SNPs..... | 14 |
| Abbildung 4: Klassisch auftretende UAWs laut Fachinformation der einzelnen Medikamente..... | 15 |
| Abbildung 5: Flussdiagramm zur Veranschaulichung der Patient*innenselektion & der Ausschlusskriterien | 16 |
| Abbildung 6: Exemplarischer Auszug aus einer Patient*innenakte | 17 |
| Abbildung 7: Schematischer Auszug aus der „nicht zu präferieren“ -Matrix..... | 18 |
| Abbildung 8: Schematische Darstellung einer Zählung von Patient*innen, die jeweils die gleiche Anzahl an Medikamenten in einer bestimmten Medikamentenklasse aufzeigten, die als „nicht zu empfehlen“ eingestuft wurden | 19 |
| Abbildung 9: Häufigkeit der SNPs innerhalb des Patient*innenkollektivs | 21 |
| Abbildung 10: Teil 1 der Auflistung der Medikamentenklassen und Pharmaka..... | 22 |
| Abbildung 11: Teil 2 der Auflistung der Medikamentenklassen und Pharmaka..... | 23 |
| Abbildung 12: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der „nicht zu empfehlen“ - Matrix der kritischen Medikamentenklassen | 24 |
| Abbildung 13: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der „nicht zu empfehlen oder nicht zu präferieren“ - Matrix der kritischen Medikamentenklassen..... | 25 |
| Abbildung 14: Prozentualer Anteil der Patient*innen, für die mehr als 25 % der Medikamente aus den jeweiligen Medikamentenklasse als "nicht zu empfehlen" eingestuft wurden..... | 26 |
| Abbildung 15: Prozentualer Anteil der Patient*innen, für die mehr als 25 % der Medikamente aus den jeweiligen Medikamentenklasse als "nicht zu empfehlen" bzw. „nicht zu empfehlen oder nicht zu präferieren“ eingestuft wurden..... | 27 |
| Abbildung 16: Prozentualer Anteil der Patient*innen, für die mehr als 50 % der Medikamente aus den jeweiligen Medikamentenklasse als "nicht zu empfehlen" bzw. „nicht zu empfehlen oder nicht zu präferieren“ eingestuft wurden..... | 27 |
| Abbildung 17: Zusammenfassung der Ranglisten der Medikamente mit jeweiligem Anteil der Patient*innen, für die das jeweilige Medikament als „nicht zu empfehlen“ eingestuft wurde | 29 |

Abbildung 18: *Übersichtsgrafik der Ranglisten der Medikamente aus den kritischen Medikamentenklassen.....* 30

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------|---|
| SNP | Single nucleotide polymorphism |
| KI | Künstliche Intelligenz |
| DDGI | Drug-Drug-Gene Interaction |
| UAW | Unerwünschte Arzneimittelwirkung |
| SSRI | Selektiver Serotonin-Reuptake-Inhibitor |
| SNRI | Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor |
| PPI | Protonenpumpeninhibitor |
| NSAR | Nichtsteroidales Antirheumatikum |
| COX | Cyclooxygenase |
| AI | Artificial Intelligence |
| ADR | Adverse drug reaction |
| NSAID | Nonsteroidal anti-inflammatory drug |
| ARB | Angiotensin II receptor blocker |
| CYP | Cytochrome P450 |
| UGT | UDP-Glucuronosyl-Transferasen |
| SULT | Sulfotransferasen |
| NAT | N-Acetyltransferasen |
| GST | Glutathion-S-Transferasen |
| ABC | ATP-binding cassette |
| SLC | Solute carrier |
| MDR | Multidrug resistance |
| MRP | Multidrug resistance-associated protein |
| BCRP | Breast cancer resistance protein |
| VKORC1 | Vitamin-K-Epoxidreduktase-Komplex 1 |
| 5-FU | 5-Fluorouracil |

| | |
|-------|--|
| DPD | Dihydropyrimidin-Dehydrogenase |
| OPRM1 | Opioid Receptor Mu 1 |
| ADME | Absorption, Distribution, Metabolismus und Elimination |
| PM | Poor Metabolizer |
| IM | Intermediate Metabolizer |
| EM | Extensive Metabolizer |
| UM | Ultra-rapid Metabolizer |
| DGI | Drug-Gene Interaction |
| DDI | Drug-Drug Interaction |
| WHO | World Health Organization |
| FDA | Food and Drug Administration |
| ALS | Amyotrophe Lateralsklerose |
| HDRS | Hamilton Depression Rating Scale |
| DDD | Defined Daily Dose |
| TPMT | Thiopurin-Methyltransferase |

Zusammenfassung

Einleitung: Die Funktionalität von Enzymen kann durch genetische Alterationen – vor allem Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs, engl. Single Nucleotide Polymorphisms) – und andere Faktoren variieren. Die Prämisse der personalisierten Pharmakotherapie ist, den Metabolismus von Pharmaka für jede*n Patient*in individuell zu betrachten. Durch Zuhilfenahme patient*innenspezifischer Daten (SNPs, Laborparameter, Lebensgewohnheiten, laufende Pharmakotherapien) und deren Auswertung mittels künstlicher Intelligenz (KI) kann eine optimierte Medikamentenauswahl getroffen werden, wodurch Drug-Drug-Gen Interactions (DDGIs) reduziert und unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs) vermieden werden können. Dadurch kann letztlich eine bessere Behandlungsqualität erreicht werden.

Studienziel: Ziel der vorgelegten Arbeit war es aus einer breiten Auswahl von Medikamenten diejenigen Medikamentenklassen herauszufiltern, die vermehrt Medikamente enthalten, deren Einnahme ein besonders hohes Risiko von DDGIs birgt. Innerhalb dieser Medikamentenklassen sollten dann Ranglisten der Medikamente erstellt werden, um die unterschiedlichen Risikoprofile der einzelnen Medikamente anhand einer Übersichtsgrafik untereinander vergleichen zu können. Diese Übersicht soll praktizierende Ärzt*innen bei der Auswahl von Medikamenten unterstützen, wenn keine patient*innenspezifische (Metabolismus-)Daten vorhanden sind.

Methodik: Der Metabolismus von 633 Medikamenten aus 85 Medikamentenklassen wurde für 184 kaukasische Patient*innen evaluiert, wobei mithilfe der Drug-PIN®-Software patient*innenspezifische DDGI-Profile erstellt wurden. Jedes Medikament wurde hinsichtlich des Risikos für UAWs bzw. des therapeutischen Effekts für jede*n Patient*in entweder als „verwendbar“, „nicht zu präferieren“ oder „nicht zu empfehlen“ eingestuft und für jede der drei Kategorien eine Matrix erstellt. Die Medikamentenklassen wurden anschließend innerhalb der Kategorien miteinander verglichen, um letztlich zu evaluieren, in welchen Medikamentenklassen für eine hohe Anzahl an Patient*innen viele Medikamente als „nicht zu präferieren“ oder „nicht zu empfehlen“ eingestuft wurden. Innerhalb dieser als kritisch identifizierten Medikamentenklassen wurde weiter untersucht, welche Medikamente wie häufig als „nicht zu empfehlen“ eingestuft wurden. Auf Basis der Ergebnisse wurden Ranglisten für die verschiedenen Medikamentenklassen erstellt und in einer Übersichtsgrafik zusammengefasst.

Ergebnisse: Von den anfangs eingeschlossenen 633 Medikamenten aus 85 Medikamentenklassen flossen aufgrund unzureichender Datenlagen letztlich noch 281 Medikamente aus 34 Medikamentenklassen in die Ergebnisse ein. Als kritische Medikamentenklassen stellten sich Selektive Serotonin- bzw. Serotonin-Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer (SSRIs/SNRIs), Protonenpumpeninhibitoren (PPIs), Nichtsteroidale Antirheumatika (NSARs), Cyclooxygenase-2 (COX-2) - Inhibitoren, H₂-Antagonisten und AT₁-Antagonisten heraus. PPIs und SSRIs/SNRIs zeigten dabei die höchsten Risikoprofile. Die Ergebnisse für die einzelnen Medikamente variierten auch innerhalb der Medikamentenklassen stark.

Schlussfolgerung: DDGIs sind häufig vorkommende Ereignisse bei gängig verabreichten Medikamenten. Durch die Individualisierung der Pharmakotherapien kann das Auftreten von DDGIs reduziert und bessere Therapieergebnisse erreicht werden.

Abstract

Introduction: The functionality of enzymes can vary due to genetic alterations (especially Single Nucleotide Polymorphisms; SNPs) and other factors. The premise of personalized pharmacotherapy is to consider the metabolism of drugs individually for each patient. By using patient-specific data (SNPs, laboratory parameters, lifestyle habits, current pharmacotherapies) and evaluating them with Artificial Intelligence (AI), an optimized drug selection can be made, whereby Drug-Drug-Gene Interactions (DDGIs) can be reduced and adverse drug reactions (ADRs) can be avoided, leading to a better quality of treatment.

Aim of the study: The aim of the work presented was to filter out those drug classes from a broad selection of drugs that contain a high number of drugs whose use carries a particularly high risk of DDGIs. Within these drug classes, ranking lists should be compiled, which, on the basis of an overview, would allow to compare the different risk profiles of the individual drugs among each other. This overview should support practicing physicians in the selection of medications when no patient-specific (metabolism-)data are available.

Methodology: The metabolism of 633 drugs from 85 drug classes was evaluated for 184 Caucasian patients, using the Drug-PIN® software to create patient-specific DDGI profiles. Each drug was categorized for each patient as either 'usable', 'non-preferable' or

'not recommended' and a matrix was created for each of the three categories. The drug classes were further compared with each other within the categories in order to finally evaluate in which drug classes many drugs were classified as *'non-preferable'* or *'not recommended'* for a high number of patients. Within those drug classes - that were declared as critical - it was further examined which specific drugs were how often classified as *'not recommended'*. Consequently, a ranking was created and displayed as an overview graph.

Results: Of the 633 drugs from 85 drug classes initially considered, only 281 drugs from 34 drug classes were ultimately included in the results due to insufficient data. The critical drug classes were Selective serotonin reuptake inhibitors/ Serotonin–norepinephrine reuptake inhibitor (SSRIs/SNRIs), Proton-pump inhibitors (PPIs), Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), Cyclooxygenase (COX) -2 inhibitors, H₂ antagonists and Angiotensin II receptor blockers (ARBs). PPIs and SSRIs/SNRIs showed the highest risk profiles. The results for the individual drugs also varied strongly within the drug classes.

Conclusion: DDGIs are frequently occurring events with commonly administered drugs. The occurrence of DDGIs can be reduced and better therapy results can be achieved by individualizing pharmacotherapies.

1. Einleitung

1.1. Metabolismus von Pharmaka

Der Metabolismus von Xenobiotika wird als Biotransformation bezeichnet. Dabei werden die Xenobiotika in eine ausscheidungsfähige Form transformiert. Dieser Vorgang läuft in zwei Phasen ab. In Phase I, der sogenannten Funktionalisierungsphase, werden funktionelle Gruppen am Xenobiotikum freigelegt beziehungsweise angehängt. Dabei resultiert entweder ein inaktiver Metabolit oder im Falle von sogenannten Pro-Drugs ein aktiver Metabolit. Die Phase I-Reaktionen beinhalten im Wesentlichen die Reduktion/Oxidation sowie die Hydrolyse. Die Hauptenzyme der oxidativen Phase-I Reaktionen sind Cytochrom-P-450-abhängige Monooxygenasen (CYPs). In Phase II, der Konjugationsphase, werden die Produkte der Phase-I Reaktion an Substrate gekoppelt, um eine biliäre oder renale Ausscheidung zu ermöglichen. Die Konjugation an aktivierte Glucuronsäure durch UDP-Glucuronosyl-Transferasen (UGT-Enzyme) stellt dabei die bedeutendste Reaktion dar. Weitere Kopplungen finden durch Sulfotransferasen (SULT-Enzyme), N-Acetyltransferasen (NAT-Enzyme) und Glutathion-S-Transferasen (GST-Enzyme) statt. Nicht nur die Enzyme der Phase I und II, sondern auch Transportproteine spielen eine wichtige Rolle in der Pharmakokinetik von Xenobiotika (1).

1.1.1. Cytochrome P450 Enzyme (CYPs)

Es sind 57 humane CYPs bekannt, welche in 18 Familien und weitergehend in Subfamilien und Isoenzyme unterteilt werden. Die erste Zahl der Bezeichnung stellt dabei die Einteilung in die Familie dar (z.B. CYP1). Der darauffolgende Buchstabe bezeichnet die Subfamilie (z.B. CYP1A) und die letzte Zahl das Isoenzym (z.B. CYP1A2) (1). Die meisten dieser Enzyme haben spezielle Funktionen. Sie sind beispielsweise verantwortlich für die Cholesterin- und Steroidhormonsynthese und spielen wichtige Rollen bei der Metabolisierung von Vitaminen (A und D), Fettsäuren und Eicosanoiden (2). Es gibt jedoch 15 CYPs, welche alle den Familien 1-3 angehören, deren Aufgabe darin liegt, Xenobiotika zu metabolisieren. Die Substratspezifität dieser Enzyme ist ausgedehnt und teilweise überlappend, was dazu führt, dass einerseits mehrere CYP-Isoformen das gleiche Substrat verstoffwechseln können und andererseits dasselbe Isoenzym mehrere Substrate verstoffwechseln kann. Circa 75% aller zugelassenen Pharmaka werden von CYP-Enzymen metabolisiert, wovon für 90% nur sieben Isoenzyme benötigt werden. CYP3A4 stellt

mit einem Metabolisierungsanteil von circa 40% das bedeutendste Isoenzym dar (s. Abbildung 1) (1). Die Funktionalität von CYPs kann durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden. Dazu gehören beispielsweise Alterationen an Genen, die für CYPs codieren (s. 1.2) sowie die Induktion oder Inhibition durch Medikamente (s. 1.4) (2).

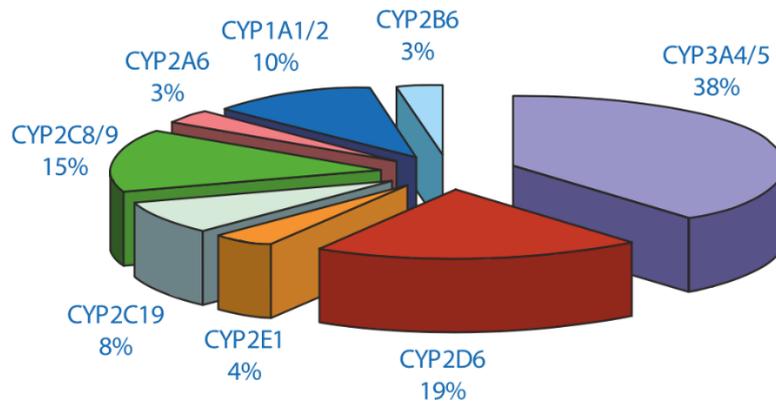


Abbildung 1: Anteil verschiedener CYP-Isoenzyme am hepatischen Metabolismus von Pharmaka (aus Freissmuth M., 2012, S.20 (1)). Abdruck mit freundlicher Genehmigung der Springer Nature Verlagsgruppe.

1.1.2. UDP-Glucuronosyl-Transferasen (UGT-Enzyme)

UGTs, die wichtigsten Enzyme der Phase II, katalysieren die Konjugation von Fremdstoffen an Glucuronsäure. Dies führt zu sogenannten Glucuroniden, wodurch die biliäre und renale Ausscheidung vieler Metabolite überhaupt erst möglich wird. Man unterscheidet beim Menschen zwischen 2 Familien, den UGT1 und den UGT2, welche dann jeweils weitere Isoenzyme inkludieren. Analog zu den CYPs weisen auch die UGT-Isoenzyme überlappenden Substratspezifitäten auf und auch ihre Funktionalität kann durch genetische Mutationen verändert sein. Letzteres kann sich entweder in Krankheiten äußern (z.B. das Meulengracht-Gilbert-Syndrom) oder in einem gestörten Metabolismus von Pharmaka, was beispielsweise zur Erhöhung der Toxizität gewisser Zytostatika führen kann (1).

1.1.3. Transportproteine

Neben Enzymen spielen auch Transportproteine eine bedeutende Rolle in der Pharmakokinetik, vor allem bei der Ausscheidung der Pharmaka. Hauptsächlich werden Pharmaka über die Niere und die Leber ausgeschieden. In diesen Organen sichern die Trans-

porter den vektorialen Transport der Pharmaka, um folglich die biliäre oder renale Ausscheidung zu ermöglichen. Darüber hinaus erfüllen sie auch eine Barrierefunktion wie beispielsweise im Endothel der Blut-Hirn-Schranke. Es existieren zwei Transporter-Superfamilien: ABC (ATP-binding cassette)-Transporter und SLC (solute carrier)-Transporter. ABC-Transporter können in sieben Familien (A-G) eingeteilt werden und bestehen insgesamt aus 49 Mitgliedern. Relevante ABC-Transporter für die Ausscheidung von Pharmaka sind unter anderem MDR (multidrug resistance gene)-1 bzw. ABCB1, MRP (multidrug resistance-associated protein)- 1-6 bzw. ABCC1-6 und BCRP (breast cancer resistance protein) bzw. ABCG2. Von den SLC sind für die Ausscheidung von Pharmaka vor allem 2 Gruppen aus der SLC-Familie von Bedeutung: SLC21(=SLC0) und SLC22. Einige der Transporter werden sowohl in der Niere als auch in der Leber exprimiert und weisen zudem, genau wie die CYPs und UGTs, eine überlappende Substratspezifität auf. Dies führt dazu, dass viele Pharmaka (und ihre Abbauprodukte) sowohl renal als auch biliär ausgeschieden werden können. Auch bei Transportern können Genveränderungen, Blockaden oder die Konkurrenz von Substanzen um den Transporter zu einer erhöhten Bioverfügbarkeit von Pharmaka oder zu einer Akkumulation ihrer Metabolite führen, welche toxische Auswirkungen haben kann (1).

1.1.4. Weitere Enzyme und Rezeptoren

Abgesehen von den oben genannten Hauptenzymen und Transportern im humanen Metabolismus von Xenobiotika gibt es noch weitere (Schlüssel-)Enzyme, die in der Pharmakokinetik und -dynamik einzelner Pharmaka eine bedeutende Rolle spielen. Zu nennen ist beispielsweise der Vitamin-K-Epoxidreduktase-Komplex 1 (VKORC1). Genetische Alterationen, von denen einige bekannt sind (3), die zu einer veränderten Funktionalität dieses Enzyms führen, haben einen maßgeblichen Anteil an der richtigen Dosierung von Antikoagulanzen wie beispielsweise Phenprocoumon oder Warfarin (4). Ein entscheidendes Enzym im Metabolismus des Chemotherapeutikums 5-Fluorouracil (5-FU) ist die Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD). Veränderte Funktionalitäten dieses Enzyms, für die es weitreichende Evidenz gibt, können im Falle einer Chemotherapie mit 5-FU zu einem erhöhten Toxizitätsrisiko führen, wobei falsche Dosierungen letal sein können (5). Letztlich sollten auch die Rezeptoren als Zielstrukturen der Pharmaka genannt werden, da veränderte Funktionalitäten, wie beispielsweise durch Alterationen im OPRM1 (Opioid Receptor Mu 1) - Gen, die Medikamentenauswahl bzw. -dosierung stark beeinflusst (6).

1.2. Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs)

SNPs sind die am häufigsten vorkommenden humanen Genveränderungen. Es handelt sich dabei um den Austausch eines einzelnen Nukleotids in einem Gen, welcher mit einer Frequenz von mindestens 1% in der Population vorkommt (2). Es gibt circa vier bis fünf Millionen genetische Variationen in einem typischen Genom, von denen die große Mehrheit SNPs sind (7). Da verschiedene Codons für die gleiche Aminosäure kodieren, resultieren nicht alle SNPs in einer Aminosäuresubstitution. Falls es jedoch zu einem Austausch der Aminosäure kommt spricht man von einem nichtsynonymen SNP (8). Wenn die geänderte Aminosäuresequenz in der kodierenden Region eines Gens liegt, kann dies in einer Veränderung des kodierten Proteins resultieren. SNPs können auch in Regionen vorkommen, die für die Regulierung der Transkription eines Gens verantwortlich sind, wie beispielsweise Promotoren und Transkriptionsfaktorbindungsstellen, und damit die Medikamentenwirkung maßgeblich beeinflussen (8). In fast jedem Enzym, das eine wichtige Rolle in der Metabolisierung von Xenobiotika spielt, konnten Genvarianten identifiziert werden (9). SNPs wurden sowohl für Phase I (10), als auch für Phase II Enzyme (11) und Transporter beschrieben (12). Über 2000 Mutationen sind für Gene, die für CYPs codieren, bekannt (13). Die vier polymorphsten CYPs sind 1A2, 2C9, 2C19 und 2D6 und haben daher den größten Einfluss auf eine interindividuell unterschiedliche Medikamentenwirkung (14). Auch die UGT-Isoenzyme zeigen sich polymorph. Der SNP UGT1A1*28 ist beispielsweise bei circa 5 % der europäischen Bevölkerung auffindbar (1). Die Häufigkeiten einzelner SNPs variieren teilweise stark zwischen verschiedenen Ethnien. Ein gutes Beispiel dafür ist die Häufigkeit nicht funktioneller CYP2D6 Allele. Während 26 % der Kaukasier*innen Träger*innen eines solchen Allels sind, liegt die Häufigkeit für Afro-Amerikaner*innen bei 14,7 %; für Asiat*innen und Subsahara-Afrikaner*innen bei 6,4 bzw. 6,6 % (15).

1.3. Phänotypen

Veränderungen in Genen, die für Enzyme und Transporter des ADME (Absorption, Distribution, Metabolismus und Elimination) -Komplexes kodieren, können die Pharmakokinetik eines Medikaments beeinflussen (13). Dabei kann entweder die Expression oder die Funktionalität des Enzyms oder Transporters verändert sein (5). Eine veränderte Funktionalität eines Enzyms kann in einer zu schnellen Metabolisierung eines Pharma-

kons resultieren, was die Effektivität des Medikaments negativ beeinflusst (3). Andererseits kann die Funktionalität auch derart verändert sein, dass ein Medikament zu langsam metabolisiert wird, was wiederum durch eine erhöhte Blutkonzentration zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) oder im Falle von Pro-Drugs zu unwirksamen Medikamenten führen kann (3). Individuen, die homozygote Träger*innen einer Variante sind, die zu einer unzureichenden Enzymaktivität führt, werden als Poor Metabolizer (PM) bezeichnet (16). Individuen, die Träger*innen eines funktionellen Alleles sind, werden als Intermediate Metabolizer (IM) bezeichnet, Träger*innen von zwei funktionellen Allelen als Extensive Metabolizer (EM) (16). Einen weiteren, vierten Phänotyp stellen die Ultrarapid Metabolizer (UM) dar. Dieser Phänotyp entstehen durch die Vererbung multipler Kopien eines funktionellen Wild-Typ Allels oder durch eine gesteigerte Transkription von Phase I- oder II- Enzymen durch genetische Veränderungen in der Promotersequenz (17). Diese vier genannten Phänotypen leiten sich direkt vom jeweiligen Genotyp ab. Klinisch wurde allerdings beobachtet, dass es zu Nichtübereinstimmungen (engl. mismatches) zwischen Geno- und Phänotypen kommen kann. Dieses Phänomen wird im Englischen als *Phenoconversion* bezeichnet und entsteht durch nichtgenetische Faktoren. Dabei kann es zu einer Konvertierung in einen langsamer metabolisierenden Phänotypen kommen durch ein erhöhtes Alter, Entzündungen, Krebserkrankungen oder auch durch die Einnahme von Medikamenten, die CYP450 inhibieren. Andererseits können die Einnahme von Medikamenten, die CYP450-induzieren, sowie Rauchen auch zu einer Umwandlung in einen schneller metabolisierenden Phänotypen führen. Darüber hinaus werden Alkohol, Vitamin D3 Exposition und Schwangerschaft als mögliche Faktoren diskutiert, die zu einer *Phenoconversion* beitragen können (17).

1.4. Pharmakologische Interaktionen

Generell kann man zwischen zwei bzw. drei verschiedenen Interaktionen unterscheiden. Einerseits gibt es die schon erwähnte Interaktion zwischen Medikamenten und genetischen Faktoren der Patient*innen, welche im englischen als *Drug-Gene Interactions* (DGI) bezeichnet werden. Andererseits gibt es Interaktionen zwischen verschiedenen Medikamenten, sogenannte *Drug-Drug Interactions* (DDI), bei Patient*innen, die zeitgleich mehr als ein Medikament verabreicht bekommen (18). Dabei kann es einerseits zu einer Induktion von CYPs durch zeitgleich eingenommene Medikamente kommen, was zu ei-

ner niedrigeren Bioverfügbarkeit des Medikaments führt bzw. zu einer erhöhten Bioverfügbarkeit im Falle von Pro-Drugs. Andererseits kann es auch zu einer Inhibition (beispielsweise einer kompetitiven Inhibition) oder Inaktivierung von CYPs durch zeitgleich eingenommene Medikamente kommen, was in einer potentiell toxischen Akkumulation des Medikaments resultieren kann oder im Falle von Pro-Drugs zu einem inaktiven Medikament (2). Diese Interaktionen sind vor allem bei Patient*innen unter Polymedikation beschrieben (19). Die Kombination dieser beiden Interaktionen führt zu einem neuen Konzept innerhalb der personalisierten Medizin und wird als *Drug-Drug-Gene Interaction* (DDGI) bezeichnet (18). Hierbei wird das Wissen über die *Drug-Gene Interactions* und *Drug-Drug Interactions* verknüpft und beispielweise die Interaktionen zwischen Medikamenten und der CYP-Aktivität berücksichtigt. Denn sowohl die Veränderung der Expression als auch die direkte Interaktion von Medikamenten am Enzym, die zu einer Induktion bzw. Inhibition führen kann, beeinflussen den Metabolismus eines Medikaments. Das Wissen über diese Interaktionen ist vor allem essentiell bei der Auswahl einer geeigneten Medikamentenkombination (14).

1.5. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs)

Eine UAW wird laut Weltgesundheitsorganisation (englisch: World Health Organization, kurz WHO) als „*eine Reaktion auf ein Medikament, die schädlich und unbeabsichtigt ist und welche bei Dosen auftritt, die normalerweise beim Menschen zur Prophylaxe, Diagnose oder Therapie von Krankheiten oder zur Veränderung physiologischer Funktionen verwendet werden*“ (Übersetzung durch den Autor) definiert (20). Laut der US-Behörde für Lebens- und Arzneimittel (U.S. Food and Drug Administration, kurz FDA) sind im Jahr 2023 in den Vereinigten Staaten von Amerika über 163.000 Menschen an UAWs gestorben (21). Die schädlichsten UAWs resultieren durch die Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika, Diuretika, Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmern, wobei vor allem Verschreibungsfehler als Ursache angesehen werden. UAWs können durch verschiedenste Medikamente hervorgerufen werden und jedes Organ betreffen. Einigen UAWs können spezifische genetische Mutation zugeordnet werden (22). Ältere Patient*innen, die fünf oder mehr Medikamente einnehmen haben im Gegensatz zu Patient*innen, bei denen es drei oder weniger sind, ein um 88% gesteigertes Risiko UAWs zu erfahren (23).

1.6. Personalisierte Medizin

Schon ca. 510 v. Chr. beschrieb Pythagoras eine individuell unterschiedliche Reaktion auf den Verzehr von Fava-Bohnen, welcher bei manchen Individuen teils fatale Folgen hatte (24). Anfang der 1950er Jahre wurde eine höchst individuelle Reaktion auf sowie Metabolisierung von Pharmaka beobachtet (25). Diese Beobachtungen konzentrierten sich zunächst nur auf die in manchen Individuen veränderte Pharmakokinetik, folglich exklusiv auf die Phänotypen. Die spätere Identifizierung der CYPs, die im Metabolismus von Pharmaka eine Rolle spielen, veränderte die Wissenschaft entscheidend. Gepaart mit Weiterentwicklungen in der Molekularbiologie, die folglich auch die genetischen Unterschiede zwischen Individuen aufdeckten, konnte eine neuen wissenschaftlichen Disziplin etabliert werden, die als Pharmakogenetik oder Pharmakogenomik bekannt ist (2). Die Pharmakogenomik bzw. -genetik und die aus ihr resultierende, individualisierte Pharmakotherapie können als Fundament der personalisierten Medizin angesehen werden (3). Sie vereint die Fachgebiete der Genetik, Pharmakologie sowie der Biochemie (25) und untersucht die Korrelationen zwischen Genexpressionen oder SNPs und der Effektivität beziehungsweise Toxizität eines Pharmakons (26). Während sich der Suffix “-genetik” auf die Untersuchung einzelner Gene bezieht, inkludiert der Suffix “-genomik” Informationen über das komplexe Zusammenspiel zwischen vielen genomischen Markern – die in den Genen aber auch in intergenetischen Regionen gefunden werden können – und epigenetischen sowie Umweltfaktoren (3). Die personalisierte Pharmakotherapie versucht durch die Berücksichtigung individueller Patient*innenparameter eine optimierte Medikamentenauswahl zu treffen, die einerseits das Therapieergebnis verbessern und andererseits UAWs verhindern soll. Dieser Ansatz steht im Gegensatz zur konventionellen Pharmakotherapie, bei der die Patient*innen als homogen angesehen werden und Verschreibungen nach dem „one-drug-fits-all“ bzw. „trial-and-error“-Prinzip an der Tagesordnung stehen (25).

1.6.1. Drug-PIN® (Personalized Interactions Network)

Um die komplexen Interaktionen zwischen Medikamenten und patient*innenspezifischen genetischen sowie Umweltfaktoren zu erfassen, bedarf es einer Software. Eine solche Software stellt das Drug-PIN® dar. Diese künstliche Intelligenz (KI) evaluiert individuell die Effektivität von Medikamenten und deren potentiellen Interaktionen untereinander mittels Deep Learning, indem sie dafür verschiedenste Daten von Patient*innen heranzieht

wie beispielsweise das Geschlecht, das Gewicht, das Alter, die Lebensgewohnheiten, Leber- und Nierenwerte aber auch genetische Daten sowie laufende Pharmakotherapien. Zur Gewinnung der Laborwerte werden den Patient*innen 5ml venöses Blut abgenommen, woraus mithilfe der automatisierten QIASymphony Plattform (Qiagen, Hilden, Germany) die DNA der Patient*innen extrahiert wird. Die DNA wird dann mithilfe der next-generation Sequenzierungsplattform (Ion Chef/Ion S5, Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) gemäß den Anweisungen des Herstellers weiterverarbeitet. Bei der Auswertung fasst Drug-PIN® die genetischen Daten, die mit Hilfe der next-generation Sequenzierung gewonnen werden, klinische und labortechnische Merkmale sowie den Grad der Wechselwirkung eines einzelnen Medikaments zusammen und berücksichtigt dabei genetische Daten von 100 SNPs mit klinischer Evidenz des Grades I oder II (siehe CPIC). Als Ergebnis generiert sich daraus für jede*n Patient*in ein individueller Score für jedes Medikament. Die Formel zur Berechnung des Scores kann Abbildung 2 entnommen werden. Dieser Score wiederum erlaubt es ein Medikament folglich patient*innenindividuell in eine von drei Kategorien „verwendbar“, „nicht zu präferieren“ oder „nicht zu empfehlen“ einzuteilen (18, 27). Damit ein Medikament in die Kategorie „verwendbar“ eingeteilt wird, muss ein Score von < 20 vorliegen, für die Kategorie „nicht zu präferieren“ ein Score zwischen 20 und 60 und für die Kategorie „nicht zu empfehlen“ ein Score von > 60.

Drug-PIN Score-Formel

Im Unterschied zu anderen Interaktionsbewertungen, die auf paarweisen Interaktionen beruhen, handelt es sich hier um einen Matrixansatz, der für jede mögliche Änderung der Medikation alle Auswirkungen auf des Gesamtsystem berücksichtigt.

$$\sum_{e=1}^E \sum_{c=S,Inh,Ind} (TI_e * I_{c,e} * M_{c,d}) + \sum_{d=1}^D S_d + W_d + Pro_d + Pharm_d$$

E : Gesamtzahl beteiligter Enzyme (Spalten), e in E

D : Gesamtzahl der drugs, d in D

Pro Spalte/Enzym:

TI : Gesamtzahl aller Interaktionen für alle Enzyme und drugs

I : Zahl der Interaktionen des Typs c für alle Enzyme und drugs

M : Matrix-basierter score für Interaktionen des Typs c und Enzymaktivität a(e)

Pro drug :

S, W : Stopp- & Warn-Zeichen (Beipackzettel/Fachinfo)

Pro : Prodrug score Anpassung

Pharm : Zusätzliche Physiologie-basierte Terme (Nieren- und Leberfunktion, Altersanpassungen)

Abbildung 2: Formel zur Errechnung des Drug-PIN Scores (patentierte Formel der Drug-PIN AG; PCT/IB2019/052310)

1.7. Forschungsstand und Studienziel

Es gibt etliche Studien, die sich mit der personalisierten Medizin und eine an das Genom des Patienten oder der Patientin angepasste Pharmakotherapie auseinandersetzen (18, 27-43). Am weitesten verbreitet und fortgeschritten ist die Forschung vor allem in der Onkologie und zunehmend in der Psychiatrie (28). In der Onkologie ist eine Vielzahl von Genvarianten bekannt, welche Auswirkungen auf den Metabolismus von Chemotherapeutika haben. Durch das Verständnis dieser Varianten konnte auch ein Verständnis für das unterschiedliche Ansprechen auf Therapien oder die unterschiedliche Toxizität bestimmter Medikamente bei einzelnen Individuen geschaffen werden, wie beispielsweise in der Therapie von Brust-, Kolon-, Lungen- und Prostatakrebs sowie für myeloproliferative Neoplasien, Leukämie und Lymphome (29). Für Antipsychotika konnten Korrelationen zwischen genetischen Faktoren und der Effektivität von Therapien (30, 31) sowie damit verbundenen UAWs (32-35) gezeigt werden. Auch in der Therapie mit Antidepressiva ist die Auswirkung von genetischen Faktoren auf die geeignete Dosis bzw. Medikamentenauswahl bekannt (36-38). Im Feld der Neurologie sind ebenfalls die Zusammenhänge zwischen genetischen Faktoren und dem Ansprechen auf bestimmte Therapien bekannt. Zu nennen seien dort die Therapie von Krankheiten wie Morbus Alzheimer und Morbus Parkinson sowie Epilepsie und die amyotrophe Lateralsklerose (ALS) (39, 40). Zudem gewinnt die Pharmakogenomik bei der Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern und Antikoagulanzen an Wert, da dadurch auch hier effektivere und sicherere Therapien durchgeführt werden können (41, 42). Die genannten Studien befassen sich jedoch stets mit einzelnen Krankheiten bzw. Polymorphismen oder mit wenigen, spezifischen Medikamenten. Studien, in denen zudem DDGIs berücksichtigt werden sind rar und behandeln oftmals wiederum nur einzelne Krankheiten oder Pharmaka (18, 27, 43). Die Arbeitsgruppe um den Autor dieser Dissertation stellte sich die Frage, ob es möglich ist anhand von Daten der DDGI- Profile eines Patient*innenkollektivs eine Evaluation einer breitgefächerten Auswahl von Medikamenten zu erstellen, die es wiederum erlaubt, eine Rangliste für häufig genutzte Medikamente verschiedener Medikamentenklassen zu erstellen. Diese Rangliste soll praktizierenden Ärzt*innen eine Hilfe bei der Auswahl von Medikamenten(-cocktails) sein, wenn kein individuelles DDGI-Profil vorhanden ist. Letztendlich soll damit das Risiko von UAWs reduziert und die Pharmakotherapie effizienter gemacht werden. Zudem sollten Medikamentenklassen identifiziert werden, welche ein besonders hohes Risikoprofil für DDGIs aufweisen.

2. Methodik

2.1. Studiendesign

Die vorliegende Studie hat ein retrospektives Design. In der Studie wurde der Metabolismus von 633 Medikamenten aus 85 Medikamentenklassen patient*innenspezifisch evaluiert. In diese Evaluierung flossen genetische Daten von 100 SNPs (s. Abbildung 3) sowie laufende Pharmakotherapien, klinische Parameter und Lebensgewohnheiten ein. Ziel der Studie war es zunächst einmal herauszufinden, ob es Medikamentenklassen mit gehäuften Mismatches zwischen einem Medikament und der Fähigkeit von Patient*innen, jenes Medikament zu metabolisieren, gibt. Als weiteres Ziel sollte in den jeweiligen als kritisch zu betrachtenden Medikamentenklassen eine Rangliste erstellt werden, basierend auf der Fähigkeit der Patient*innen, die einzelnen Medikamente zu metabolisieren. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Rom genehmigt und unter Prot. 987/2014 registriert.

2.2. Patient*innenkollektiv

Für die Studienkohorte wurden ambulant behandelte Patient*innen kaukasischer Herkunft herangezogen, die zwischen 2017 und 2020 im Zentrum für Personalisierte Medizin im Universitätsklinikum Sant'Andrea in Rom vorstellig waren. Grund der Vorstellung war eine laufende Pharmakotherapie mit aufgetretenen UAWs, ineffektiven Therapien oder sogar ein fehlendes Ansprechen auf Therapien. Die UAWs variierten je nach Medikament und Krankheitsbild. Klassisch auftretende UAWs für einige Medikamentengruppen können Abbildung 4 entnommen werden. Eine ineffektive Therapie konnte zum Beispiel bei der Therapie von Depressionen beobachtet werden, wo kein oder nur ein geringer (< 50%) Abfall der Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) erreicht werden konnte. Inkludiert wurden Patient*innen ab 18 Jahren, die nach Aufklärung eine schriftliche Einverständniserklärung für die Durchführung der Studie unterschrieben haben. Ausschlusskriterien waren Substanzmissbrauch (außer Nikotin), schwerwiegende, akute Organerkrankungen (schwere Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Bluthochdruck, Diabetes, maligne Erkrankungen, Nierenversagen) sowie neurologische Störungen (Epilepsie, schwere neurokognitive Störungen, Parkinson). Die Patient*innenselektion kann Abbildung 5 entnommen werden.

| Name | rs ID | Name | rs ID | Name | rs ID |
|--------------|----------|-----------------|----------|-----------------------|----------|
| CYP1A1*2C | 1048943 | CYP 2D6 *10 | 1065852 | TSER-28bpVNTR | 45445694 |
| CYP 1A2*1C | 2069514 | CYP 2D6 *12 | 5030863 | MTHFR | 1801131 |
| CYP 1A2*1F | 762551 | CYP 2D6 *14 | 5030865 | UMPS-G213A | 1801019 |
| CYP2A6*9 | 28399433 | CYP 2D6 *17 | 28371706 | CES1 | 2244613 |
| CYP 2B6*4 | 2279343 | CYP 2D6 *29 | 61736512 | CES1 | 8192935 |
| CYP 2B6*9 | 3745274 | CYP 2D6 *41 | 28371725 | DPYD*9A | 1801265 |
| CYP 2B6*5 | 3211371 | CYP 3A4*1B | 2740574 | DPYD-A166G | 2297595 |
| CYP2B6*18 | 28399499 | CYP 3A4*22 | 35599367 | UMPS - G213A | 1801019 |
| CYP 2C8*2 | 11572103 | CYP 3A5*3 | 776746 | SLCO1B1-T521C | 4363657 |
| CYP 2C8*4 | 1058930 | UGT 1A1*28 | 8175347 | SLCO1B1-V174A | 4149056 |
| CYP 2C9*2 | 1799853 | GPX1 | 1800668 | SLC6A4/5HTT-LPR | 25531 |
| CYP2C8*8 | 72558195 | SOD2-V16A | 4880 | SLC15A2-L350F | 2257212 |
| CYP 2C9*3 | 1057910 | CETP | 1532624 | (MDR1) ABCB1 (C1236T) | 1128503 |
| CYP 2C19*2 | 4244285 | MPO-G-463A | 2333227 | (MDR1) ABCB1 (C3435T) | 1045642 |
| CYP 2C19*17 | 12248560 | GSTM1-deletion | 366631 | ABCB1 | 4148738 |
| CYP 2C19 *2 | 4244285 | GSTP1-A313G-A>G | 1695 | ABCC2/ MRP2 | 8187710 |
| CYP 2C19 *3 | 4986893 | GSTP1-V114A | 1138272 | ABCC2/ MRP2 | 17222723 |
| CYP 2C19 *4 | 28399504 | GSTT1-deletion | 17856199 | ABCC1/MRP1 (G671V) | 45511401 |
| CYP 2C19 *5 | 56337013 | EPHX1-A416G | 2234922 | (MDR2) ABCC2 | 717620 |
| CYP 2C19 *6 | 72552267 | EPHX1-C337T | 1051740 | ABCG2-Q141K | 2231142 |
| CYP 2C19 *7 | 72558186 | NAT1*15B | 5030839 | DRD2/ANKK1 | 1800497 |
| CYP 2C19 *8 | 41291556 | NAT1*14B | 4986782 | DRD2-S311C-932 | 1801028 |
| CYP 2C19 *9 | 17884712 | NAT2*6 | 1799930 | DRD3-S9G | 6280 |
| CYP 2C19 *10 | 6413438 | NAT2*3 | 1801280 | HTR2A-His452Tyr | 6314 |
| CYP 2C19 *17 | 12248560 | NAT2*7 | 1799931 | HTR2A | 7997012 |
| CYP 2D6 *2 | 16947 | VKORC1-1639 | 9923231 | HTR2A-1438G | 6311 |
| CYP 2D6 *3 | 35742686 | VKORC-1173 | 9934438 | HTR2C-C23S-68 | 6318 |
| CYP 2D6 *4 | 3892097 | TPMT*2 | 1800462 | OPRM1-A118G | 1799971 |
| CYP 2D6 *5 | - | TPMT*3B | 1800460 | DRD2-141 insC/delC | 1799732 |
| CYP 2D6 *6 | 5030655 | TPMT*3C | 1142345 | ERCC1-C8092A | 3212986 |
| CYP 2D6 *7 | 5030867 | HMGCR-I585V | 5908 | ERCC1-T19007C | 11615 |
| CYP 2D6 *8 | 5030865 | HMGCR-911 | 3761740 | NCF4-A212G | 1883112 |
| CYP 2D6 *9 | 5030656 | CAT-C262T | 1001179 | RAC2-T7508A | 13058338 |
| | | | | XRCC1 | 25487 |

Abbildung 3: Abgefragte SNPs (aus Salamone et al., 2022).

| PPIs | NSARs | AT ₁ - Antagonisten |
|---|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinale Komplikationen wie <ul style="list-style-type: none"> ○ Nausea/Emesis ○ Meteorismus ○ Diarrhoe ○ Obstipation ○ Dyspepsie • Kopfschmerzen | <ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinale Komplikationen wie <ul style="list-style-type: none"> ○ Nausea/Emesis ○ Blutungen ○ Ulcera ○ Perforationen • Verlängerte Blutungszeit • Hautreaktionen • Kardiovaskuläre Komplikationen wie <ul style="list-style-type: none"> ○ Myokardinfarkt ○ Schlaganfall | <ul style="list-style-type: none"> • Kopfschmerzen • Schwindel • Müdigkeit • Hyperkaliämie |
| COX-2- Inhibitoren | H ₂ - Antagonisten | SSRIs/SNRIs |
| <ul style="list-style-type: none"> • Kopfschmerzen • Schwindel • Gastrointestinale Beschwerden wie <ul style="list-style-type: none"> ○ Nausea/Emesis ○ Diarrhoe • Hautreaktionen • Ödeme • Kardiovaskuläre Komplikationen <ul style="list-style-type: none"> ○ Myokardinfarkt ○ Hypertonie | <ul style="list-style-type: none"> • Kopfschmerzen • Gastrointestinale Komplikationen wie <ul style="list-style-type: none"> ○ Diarrhoe ○ Obstipation ○ Nausea • Schwindel • Müdigkeit | <ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinale Komplikationen wie <ul style="list-style-type: none"> ○ Nausea/Emesis ○ Diarrhoe • Schlafstörungen • Unruhe • Libidoverlust • sexuelle Funktionsstörungen • Kopfschmerzen • Schwindel |

Abbildung 4: Klassisch auftretende UAWs laut Fachinformation der einzelnen Medikamente (eigene Darstellung). Abkürzungen: PPIs, Protonenpumpeninhibitoren; NSARs, Nichtsteroidale Antirheumatika; COX, Cyclooxygenase; SSRIs/SNRIs, Serotonin-Wiederaufnahmehemmer/Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer.

2.3. Datenerhebung

2.3.1. Analyse

Für jede*n Patient*in lag eine Auswertung vor, in der die Medikamente aus den jeweils abgefragten Medikamentenklassen mit Hilfe der Drug-PIN®-Software in eine der drei Kategorien „verwendbar“, „nicht zu präferieren“ und „nicht zu empfehlen“ eingestuft wurden (s. Abbildung 6).

PPIs

| NAME | Omeprazol | Pantoprazol | Lansoprazol | Rabeprazol | Esomeprazol |
|-------|-----------|-------------|-------------|------------|-------------|
| 1A1 | Ind S Inh | | Ind | Ind | |
| 1A2 | Ind S Inh | Ind S | Ind | Ind | |
| 1B1 | Ind | | Ind | | |
| 2C8 | S | | Inh S | | |
| 2C9 | Inh S | Inh | Ind S Inh | | |
| 2C18 | S | | S | | |
| 2C19 | Ind Inh S | S Inh | S Inh | Inh S | S |
| 2D6 | Inh | | Inh | | |
| 3A4 | Ind Inh S | S Inh | S Ind Inh | Inh S | S |
| 3A5 | Ind Inh S | | | | |
| 4A11 | | | Ind | | |
| 11A | Inh | | | | |
| SUL | | S | | | |
| ABCG2 | S | S Inh | | S | |

| | |
|-----------------------------|--|
| Verwendbar | Esomeprazol (nicht zusammen mit weiteren 2C19 und 3A4 Inhibitoren verwenden) |
| Nicht zu präferieren | Pantoprazol, Rabeprazol (nicht zusammen mit weiteren 2C19 und 3A4 Inhibitoren verwenden) |
| Nicht zu empfehlen | Omeprazol, Lansoprazol |

Abbildung 6: Exemplarischer Auszug aus einer Patient*innenakte (eigene Darstellung). In diesem Beispiel ist die Einstufung von Protonenpumpeninhibitoren (PPIs) ersichtlich, die mit Hilfe von Drug-PIN® durchgeführt wurde. Abkürzungen: Ind, Induktor; S, Substrat; Inh, Inhibitor.

In einem ersten Schritt wurde für jede Kategorie eine Matrix erstellt, in der alle Medikamentenklassen und Patient*innen gelistet wurden. Darauf folgend wurde für jede Medikamentenklasse und jede*n Patient*in gezählt, wie viele Medikamente aus einer jeweiligen Medikamentenklasse als „verwendbar“, „nicht zu präferieren“ oder „nicht zu empfehlen“ eingestuft wurden (s. Abbildung 7). Als nächster Schritt wurde in der Matrix der Kategorie „nicht zu empfehlen“ für jede Medikamentenklasse die Anzahl der Patient*innen gezählt, die jeweils die gleiche Anzahl an Medikamenten aufzeigten, die als „nicht zu empfehlen“

eingestuft wurden (s. Abbildung 8). Dabei musste es sich nicht zwangsläufig um die gleichen Medikamente handeln. Das gleiche Vorgehen wurde für die Kategorie „nicht zu präferieren“ durchgeführt. Im dritten Schritt wurden die verschiedenen Medikamentenklassen innerhalb einer Kategorie miteinander verglichen. Ziel davon war es herauszufinden, bei welchen Medikamentenklassen für über ein Drittel der Patient*innen mehr als 25 % der Medikamente innerhalb der Medikamentenklasse als „nicht zu empfehlen“ eingestuft wurden. Diese Medikamentenklassen wurden folglich als kritisch angesehen. Im letzten Schritt wurden diese kritischen Medikamentenklassen genauer untersucht. Hierbei sollte evaluiert werden, welche Medikamente wie oft bei den Patient*innen als „nicht zu empfehlen“ eingestuft wurden. Als Ergebnis wurde für jede der kritischen Medikamentenklassen eine Rangliste erstellt. Diese Ranglisten wurden dann in einer Übersichtsgrafik zusammengefasst.

| Medikamentenklasse | Gesamtanzahl | Pat 1 | Pat 2 | Pat 3 |
|-------------------------------|--------------|-------|----------|----------|
| NSARs | 29 | n_1 | n_7 | n_{13} |
| COX-2Hemmer | 6 | n_2 | n_8 | n_{14} |
| Triptane | 7 | n_3 | n_9 | n_{15} |
| Gucokortikoide | 14 | n_4 | n_{10} | n_{16} |
| PPIs | 5 | n_5 | n_{11} | n_{17} |
| H ₂ - Antagonisten | 6 | n_6 | n_{12} | n_{18} |

Abbildung 7: Schematischer Auszug aus der „nicht zu präferieren“-Matrix (eigene Darstellung). Für Patient*in 1 wären zum Beispiel die Anzahl n_1 von insgesamt 29 NSARs als „nicht zu präferieren“ eingestuft. Das n_x stellt hierbei eine beliebige Zahl zwischen 0 und der Gesamtanzahl von Medikamenten aus der jeweiligen Medikamentenklasse dar.

| Medikamentenklasse x | Σ Medikamente | Σ Pat (%) |
|----------------------|----------------------|------------------|
| | 5 | $n_1 (x_1)$ |
| | 4 | $n_2 (x_2)$ |
| | 3 | $n_3 (x_3)$ |
| | 2 | $n_4 (x_4)$ |
| | 1 | $n_5 (x_5)$ |
| | 0 | $n_6 (x_6)$ |

Abbildung 8: Schematische Darstellung einer Zählung von Patient*innen, die jeweils die gleiche Anzahl an Medikamenten in einer bestimmten Medikamentenklasse aufzeigten, die als „nicht zu empfehlen“ eingestuft wurden (eigene Darstellung).

Für die Anzahl n_2 Patient*innen waren zum Beispiel 4 von insgesamt 5 Medikamenten der Medikamentenklasse x als „nicht zu empfehlen“ eingestuft. Das n_x stellt hierbei eine beliebige Zahl zwischen 0 und der Gesamtzahl der Patient*innen dar. Das x_x stellt hierbei den prozentualen Anteil von n_x an der Gesamtzahl der Patient*innen dar.

3. Ergebnisse

3.1. Auswertung des Patient*innenkollektivs

Insgesamt wurden 184 Patient*innen zwischen 18 und 85 Jahren in die Studie eingeschlossen. Weitere Charakteristika des Patient*innenkollektivs können der Tabelle 1 entnommen werden. Die einzelnen Häufigkeiten der SNPs können Abbildung 9 entnommen werden. Das Ergebnis des durchgeführten Z- Tests für zwei Proportionen zeigte, dass die SNP-Häufigkeit der Patient*innen aus der Studie zu 49% die gleiche Verteilung aufzeigten wie die Kontrollgruppe aus dem 1000 Genomes Project ($p > 0.05$). Dieser Wert stieg allerdings auf 67% an, wenn man nur die SNPs in CYP450- Enzymen berücksichtigte.

Tabelle 1: Patient*innenkollektiv (modifiziert nach Salamone et al., 2022)

| Merkmale | Wert |
|-----------------------------------|-------------|
| Alter | 49.4 ± 16.5 |
| Biologisches Geschlecht (w/m) | 143/41 |
| BMI | 24.3 ± 6.2 |
| Anzahl verschriebener Medikamente | 8 ± 4 |
| GFR [mL/min] | 93 ± 16 |
| AST/ALT | 0.9 |
| Anzahl klinisch relevanter SNPs | 16.3 ± 4.6 |

Die angegebenen Werte sind als Mittelwerte ± Standarddeviation angegeben.

Abkürzungen: BMI, Body-Mass-Index; GFR, Glomeruläre Filtrationrate; AST, Aspartat-Aminotransferase; ALT, Alanin-Aminotransferase

| Name | relative Häufigkeit | Name | relative Häufigkeit | Name | relative Häufigkeit |
|-------------|---------------------|-----------------|---------------------|-----------------------|---------------------|
| CYP1A1*2C | 3,3% | CETP | 50,0% | DPYD-A166G | 0,5% |
| CYP 1A2*1C | 2,2% | MPO-G-463A | 25,0% | UMPS - G213A | 1,6% |
| CYP 1A2*1F | 83,2% | GSTM1-deletion | 42,0% | SLCO1B1-T521C | 30,4% |
| CYP2A6*9 | 6,0% | GSTP1-A313G-A>G | 37,5% | SLCO1B1-V174A | 30,4% |
| CYP 2B6*4 | 32,6% | GSTP1-V114A | 3,8% | SLC6A4/5HTT-LPR | 32,6% |
| CYP 2B6*9 | 30,9% | GSTT1-deletion | 8,7% | SLC15A2-L350F | 40,8% |
| CYP 2B6*5 | 11,9% | EPHX1-A416G | 24,5% | (MDR1) ABCB1 (C1236T) | 67,9% |
| CYP2B6*18 | 0,5% | EPHX1-C337T | 71,7% | (MDR1) ABCB1 (C3435T) | 69,6% |
| CYP 2C8*2 | 3,2% | NAT1*15B | 1,1% | ABCB1 | 4,3% |
| CYP 2C8*4 | 7,0% | NAT1*14B | 1,1% | ABCC2/ MRP2 | 17,4% |
| CYP 2C9*2 | 28,2% | NAT2*6 | 37,0% | ABCC2/ MRP2 | 14,7% |
| CYP2C8*8 | 0,5% | NAT2*3 | 40,2% | ABCC1/MRP1 (G671V) | 8,7% |
| CYP 2C9*3 | 13,0% | NAT2*7 | 3,3% | (MDR2) ABCC2 | 32,6% |
| CYP 2C19*2 | 3,8% | VKORC1-1639 | 31,0% | ABCG2-Q141K | 7,6% |
| CYP 2C19*17 | 4,8% | VKORC-1173 | 7,6% | DRD2/ANKK1 | 21,7% |
| CYP 2C19 PM | 3,8% | TPMT*2 | 0,5% | DRD2-S311C-932 | 8,2% |
| CYP 2C19 IM | 23,4% | TPMT*3B | 2,7% | DRD3-S9G | 61,9% |
| CYP 2C19 UM | 21,2% | TPMT*3C | 3,3% | HTR2A-His452Tyr | 27,2% |
| CYP 2D6 PM | 8,7% | HMGCR-I585V | 3,3% | HTR2A | 83,7% |
| CYP 2D6 IM | 7,1% | HMGCR-911 | 14,1% | HTR2A-1438G | 75,5% |
| CYP 2D6 UM | 2,2% | CAT-C262T | 26,1% | HTR2C-C23S-68 | 22,8% |
| CYP 3A4*1B | 8,7% | TSER-28bpVNTR | 4,3% | OPRM1-A118G | 23,9% |
| CYP 3A4*22 | 9,2% | MTHFR | 6,0% | DRD2-141 insC/delC | 7,1% |
| CYP 3A5*3 | 16,8% | UMPS-G213A | 0,5% | ERCC1-C8092A | 3,3% |
| UGT 1A1*28 | 52,7% | CES1 | 3,8% | ERCC1-T19007C | 3,8% |
| GPX1 | 34,7% | CES1 | 4,8% | NCF4-A212G | 0,5% |
| SOD2-V16A | 47,3% | DPYD*9A | 2,1% | RAC2-T7508A | 0,5% |
| | | | | XRCC1 | 1,0% |

Abbildung 9: Häufigkeit der SNPs innerhalb des Patient*innenkollektivs

3.2. Grundevaluierung der einzelnen Medikamentengruppen

Von den anfangs untersuchten 633 Medikamenten aus 85 Medikamentenklassen wurden diejenigen Medikamentenklassen aus der weiteren Auswertung herausgenommen, welche Daten von weniger als 60 Patient*innen aufwiesen. Nach Eliminierung dieser Medikamentenklassen blieben zur weiterführenden Evaluation 281 Medikamente aus 34 Medikamentenklassen übrig (s. Abbildung 10 und Abbildung 11).

| NSARs | Weitere Analgetika | H ₂ -Antagonisten | Lokalanästhetika |
|--------------------------|------------------------|---------------------------------|--|
| Piroxicam | Ergotamin | Ranitidin | Mepivacain |
| Tenoxicam | Paracetamol | Cimetidin | Lidocain |
| Lornoxicam | Pizotifen | Famotidin | Articain |
| Meloxicam | Tapentadol | Nizatidin | Levobupivacain |
| Diclofenac | Dihydroergotamin | Roxaitidin | Bupivacain |
| Metamizol | Lisurid | Lafutidin | Ropivacain |
| Phenylbutazon | Clonidin | PPIs | Anesthetika |
| Indometacin | Dimetotiazin | Omeprazol | Fentanyl |
| Flufenaminsäure | Tramadol | Pantoprazol | Morphin |
| Benzydamin | Triptane | Lansoprazol | Naloxon |
| Bufexamac | Rizatriptan | Rabeprazol | Thiopental |
| Flurbiprofen | Sumatriptan | Esomeprazol | Sufentanil |
| Ibuprofen | Naratriptan | Antazida | Alfentanil |
| Ketoprofen | Zolmitriptan | Dimethicon | Remifentanil |
| Naproxen | Eletriptan | Magaldrat | Langwirksame Benzodiazepine (t _{1/2} > 48 h) |
| Etofenamat | Almotriptan | Kaliumhydrogencarbonat | |
| Nimesulid | Frovatriptan | Pirenzepin | Chlordesmethyldiazepam |
| Nifluminsäure | Glucocorticoide | Sucralft | Clobazam |
| Aminophenazon | Beclometason | Carbenoxolon | Diazepam |
| Phenazon | Deflazacort | Almasilat | Flurazepam |
| Acetylsalicylsäure | Fluticason Propionat | Schleifendiuretika | Prazepam |
| Mefenaminsäure | Hydrocortison | Piretanid | Mittellang wirksame Benzodiazepine (t _{1/2} = 24-48 h) |
| Morniflummat | Dexamethason | Furosemid | |
| Zomepirac | Prednisolon | Bumetanid | Bromazepam |
| Sulindac | Prednison | Torasemid | Clonazepam |
| Etodolac | Cortison | Thiazid diuretika | Clotiazepam |
| Acemetacin | Methylprednisolon | Chlortalidon | Flunitrazepam |
| Ketorrolac | Triamcinolon | Chlorthiazid | Nitrazepam |
| Aceclofenac | Fluocortolon | Indapamid | Kurzwirksame Benzodiazepines (t _{1/2} < 24 h) |
| Cox-2-Inhibitoren | Betamethason | Hydrochlorthiazid | |
| Parecoxib | Cloprednol | Bendroflumethiazid | Alprazolam |
| Rofecoxib | Budesonid | Kaliumsparende Diuretika | Clotiazepam |
| Celecoxib | | | Lorazepam |
| Valdecoxib | | Amilorid | Oxazepam |
| Etoricoxib | | Spironolaton | sehr kurzwirksame Benzodiazepine (t _{1/2} = 1-7 h) |
| Lumiracoxib | | Triamteren | |
| | | Eplerenon | Brotizolam |
| | | Canrenon | Etizolam |
| | | | Lormetazepam |
| | | | Midazolam |
| | | | Triazolam |

Abbildung 10: Teil 1 der Auflistung der Medikamentenklassen und Pharmaka (modifiziert nach Salamone et al., 2022).

| SSRIs/SNRI | Weitere Antidepressiva | Spasmolytikum / Prokinetika | Calciumkanalblocker | Antiarrhythmika Klasse II (Beta Blocker) |
|------------------------------------|---------------------------|-----------------------------|------------------------------------|--|
| Citalopram | Agomelatin | | Amlodipin | |
| Duloxetin | Atomoxetin | Bromoprid | Verapamil | Acebutolol |
| Venlafaxin | Mirtazapin | Cimetropiumbromide | Nifedipin | Atenolol |
| Etoiperidon | Reboxetin | Butylscopolaminiumbromid | Nitrendipin | Betaxalol |
| Fluvoxamin | Trazodon | Domperidon | Nicardipin | Bisoprolol |
| Fluoxetin | Psychostimulanzien | Flavoxat | Nisoldipin | Carvedilol |
| Paroxetin | Bupropion | Phloroglucinol | Nimodipin | Celiprolol |
| Sertralin | Methylphenidat | Levosulpirid | Felodipin | Esmolol |
| Escitalopram | Z- Substanzen | Loperamid | Nilvadipin | Labetalol |
| Trizyklische Antidepressiva | Zaleplon | Metoclopramid | Isradipin | Metoprolol |
| Imipramin | Zolpidem | Otiloniumbromid | Manidipin | Nadolol |
| Desipramin | Zopiclon | Propifenazon | Lecarnidipin | Nebivolol |
| Amitriptylin | Stabilisierer | Rociverin | Lacidipin | Pindolol |
| Nortriptylin | Lithium | Trimebutin | Barnidipin | Practolol |
| Clomipramin | Antibiotika | Antikonvulsiva | Benidipin | Propranolol |
| Opi Pramol | Amoxicillin | Carbamazepin | Cilindipin | Timolol |
| Protriptylin | Ampicillin | Gabapentin | Clevidipin | Weitere Antihypertensiva |
| Trimipramin | Azithromycin | Lamotrigin | AT₁-Antagonisten | Doxazosin |
| Doxepin | Cefazolin | Oxcarbazepin | Candesartan | Tribenosid |
| Maprotilin | Cefixim | Pregabalin | Olmesartan | Prazosin |
| Lofepramin | Cefotaxim | Topiramat | Losartan | Indoramin |
| Amoxapin | Ceftriaxon | Valproat | Eprosartan | Urapidil |
| Typische Antipsychotika | Cefuroxim | Vigabatrin | Valsartan | Terazosin |
| Aloperidol | Ciprofloxacin | Muskelrelaxanzien | Irbesartan | |
| Chlorpromazin | Clarithromycin | Eperison | Telmisartan | |
| Clotiapin | Clavulansäure | Tiocolchicosid | Tasosartan | |
| Levomopromazin | Cotrimoxazol | Mephenesin | ACE-Hemmer | |
| Promazin | Gentamicin | Ciclobenzapirin | Aliskiren | |
| Sulpirid | Ketoconazol | Tolperison | Benazepril | |
| Atypische Antipsychotika | Levofloxacin | Baclofen | Ramipril | |
| Amisulpirid | Metronidazol | Tetrazepam | Zofenopril | |
| Aripiprazol | Rifaximin | Tizanidin | Captopril | |
| Asenapin | Sulfamethoxazol | | Enalapril | |
| Clozapin | Trimetoprim | | Perindopril | |
| Olanzapin | | | Spirapril | |
| Paliperidon | | | Lisinapril | |
| Quetiapin | | | Quinapril | |
| Risperidon | | | Trandolapril | |
| Tiaprid | | | Imidapril | |
| | | | Cilazapril | |
| | | | Fosinopril | |

Abbildung 11: Teil 2 der Auflistung der Medikamentenklassen und Pharmaka (modifiziert nach Salamone et al., 2022).

Wie unter Punkt 2.3.1 schematisch beschrieben, wurde für jede Medikamentenklasse eine Matrix für die jeweilige Kategorie „verwendbar“, „nicht zu präferieren“ oder „nicht zu empfehlen“ erstellt. Die Ergebnisse für die Kategorie „nicht zu empfehlen“ sowie für die Kombination aus den Kategorien „nicht zu präferieren“ und „nicht zu empfehlen“ können

den Abbildungen 12 und 13 entnommen werden. Diese Abbildungen zeigen die Ergebnisse der als *kritisch* eingestuften Medikamentenklassen nichtsteroidale Antirheumatika (NSARs), Cyclooxygenase-2 (COX-2) -Inhibitoren, Protonenpumpeninhibitoren (PPIs), H₂-Antagonisten, AT₁-Antagonisten und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs)/ Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRIs). Diese sechs Medikamentenklassen wurde als kritisch betrachtet, da jeweils bei über einem Drittel der Patient*innen mehr als 25% der Medikamente als „*nicht zu empfehlen*“ eingestuft wurden (s. Abbildung 14).

NSARs

| Anzahl Medikamente | Anzahl Patient*innen (%) |
|--------------------|--------------------------|
| 29 | 0 (0,0) |
| 28 | 0 (0,0) |
| 27 | 0 (0,0) |
| 26 | 0 (0,0) |
| 25 | 0 (0,0) |
| 24 | 0 (0,0) |
| 23 | 0 (0,0) |
| 22 | 0 (0,0) |
| 21 | 0 (0,0) |
| 20 | 0 (0,0) |
| 19 | 0 (0,0) |
| 18 | 0 (0,0) |
| 17 | 0 (0,0) |
| 16 | 1 (0,7) |
| 15 | 11 (7,8) |
| 14 | 11 (7,8) |
| 13 | 9 (6,4) |
| 12 | 11 (7,8) |
| 11 | 6 (4,3) |
| 10 | 5 (3,5) |
| 9 | 3 (2,1) |
| 8 | 3 (2,1) |
| 7 | 3 (2,1) |
| 6 | 7 (5,0) |
| 5 | 6 (4,3) |
| 4 | 7 (5,0) |
| 3 | 14 (9,9) |
| 2 | 22 (15,6) |
| 1 | 8 (5,7) |
| 0 | 14 (9,9) |
| Σ 141 (100) | |

AT₁-Antagonisten

| Anzahl Medikamente | Anzahl Patient*innen (%) |
|--------------------|--------------------------|
| 8 | 0 (0,0) |
| 7 | 0 (0,0) |
| 6 | 0 (0,0) |
| 5 | 1 (1,6) |
| 4 | 21 (33,9) |
| 3 | 3 (4,8) |
| 2 | 6 (9,7) |
| 1 | 5 (8,1) |
| 0 | 26 (41,9) |
| Σ 62 (100) | |

COX-2 -Inhibitoren

| Anzahl Medikamente | Anzahl Patient*innen (%) |
|--------------------|--------------------------|
| 6 | 0 (0,0) |
| 5 | 0 (0,0) |
| 4 | 0 (0,0) |
| 3 | 37 (26,2) |
| 2 | 13 (9,2) |
| 1 | 32 (22,7) |
| 0 | 59 (41,8) |
| Σ 141 (100) | |

PPIs

| Anzahl Medikamente | Anzahl Patient*innen (%) |
|--------------------|--------------------------|
| 5 | 8 (5,1) |
| 4 | 6 (3,8) |
| 3 | 13 (8,3) |
| 2 | 38 (24,4) |
| 1 | 33 (21,2) |
| 0 | 58 (37,2) |
| Σ 156 (100) | |

SSRIs/SNRIs

| Anzahl Medikamente | Anzahl Patient*innen (%) |
|--------------------|--------------------------|
| 9 | 2 (1,9) |
| 8 | 10 (9,3) |
| 7 | 0 (0,0) |
| 6 | 4 (3,7) |
| 5 | 1 (0,9) |
| 4 | 6 (5,6) |
| 3 | 17 (15,9) |
| 2 | 30 (28,0) |
| 1 | 6 (5,6) |
| 0 | 31 (29,0) |
| Σ 107 (100) | |

H₂-Antagonisten

| Anzahl Medikamente | Anzahl Patient*innen (%) |
|--------------------|--------------------------|
| 6 | 0 (0,0) |
| 5 | 0 (0,0) |
| 4 | 1 (0,6) |
| 3 | 17 (10,8) |
| 2 | 36 (22,9) |
| 1 | 96 (61,1) |
| 0 | 7 (4,5) |
| Σ 157 (100) | |

Abbildung 12: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der „*nicht zu empfehlen*“ - Matrix der kritischen Medikamentenklassen (modifiziert nach Salamone et al., 2022).

NSARs

| Anzahl Medikamente | Anzahl Patient*innen(%) |
|--------------------|-------------------------|
| 29 | 0 (0,0) |
| 28 | 0 (0,0) |
| 27 | 0 (0,0) |
| 26 | 0 (0,0) |
| 25 | 0 (0,0) |
| 24 | 0 (0,0) |
| 23 | 0 (0,0) |
| 22 | 0 (0,0) |
| 21 | 6 (4,3) |
| 20 | 18 (12,8) |
| 19 | 16 (11,3) |
| 18 | 8 (5,7) |
| 17 | 1 (0,7) |
| 16 | 3 (2,1) |
| 15 | 9 (6,4) |
| 14 | 4 (2,8) |
| 13 | 6 (4,3) |
| 12 | 22 (15,6) |
| 11 | 6 (4,3) |
| 10 | 8 (5,7) |
| 9 | 1 (0,7) |
| 8 | 3 (2,1) |
| 7 | 11 (7,8) |
| 6 | 10 (7,1) |
| 5 | 7 (5,0) |
| 4 | 1 (0,7) |
| 3 | 0 (0,0) |
| 2 | 0 (0,0) |
| 1 | 0 (0,0) |
| 0 | 1 (0,7) |
| Σ 141 (100) | |

AT₁-Antagonisten

| Anzahl Medikamente | Anzahl Patient*innen(%) |
|--------------------|-------------------------|
| 8 | 1 (1,6) |
| 7 | 1 (1,6) |
| 6 | 8 (12,9) |
| 5 | 10 (16,1) |
| 4 | 17 (27,4) |
| 3 | 12 (19,4) |
| 2 | 9 (14,5) |
| 1 | 2 (3,2) |
| 0 | 2 (3,2) |
| Σ 62 (100) | |

COX-2 -Inhibitoren

| Anzahl Medikamente | Anzahl Patient*innen(%) |
|--------------------|-------------------------|
| 6 | 39 (27,7) |
| 5 | 9 (6,4) |
| 4 | 19 (13,5) |
| 3 | 18 (12,8) |
| 2 | 24 (17,0) |
| 1 | 28 (19,9) |
| 0 | 4 (2,8) |
| Σ 141 (100) | |

PPIs

| Anzahl Medikamente | Anzahl Patient*innen(%) |
|--------------------|-------------------------|
| 5 | 40 (25,6) |
| 4 | 33 (21,2) |
| 3 | 38 (24,4) |
| 2 | 26 (16,7) |
| 1 | 15 (9,6) |
| 0 | 4 (2,6) |
| Σ 156 (100) | |

SSRIs/SNRIs

| Anzahl Medikamente | Anzahl Patient*innen(%) |
|--------------------|-------------------------|
| 9 | 5 (4,7) |
| 8 | 18 (16,8) |
| 7 | 10 (9,3) |
| 6 | 33 (30,8) |
| 5 | 19 (17,8) |
| 4 | 11 (10,3) |
| 3 | 8 (7,5) |
| 2 | 0 (0,0) |
| 1 | 0 (0,0) |
| 0 | 3 (2,8) |
| Σ 107 (100) | |

H₂-Antagonisten

| Anzahl Medikamente | Anzahl Patient*innen(%) |
|--------------------|-------------------------|
| 6 | 0 (0,0) |
| 5 | 12 (7,6) |
| 4 | 52 (33,1) |
| 3 | 60 (38,2) |
| 2 | 12 (7,6) |
| 1 | 16 (10,2) |
| 0 | 5 (3,2) |
| Σ 157 (100) | |

Abbildung 13: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der „nicht zu empfehlen oder nicht zu präferieren“ - Matrix der kritischen Medikamentenklassen (modifiziert nach Salamone et al., 2022).

| > 25% der Medikamente | Medikamentenklasse | NE (%) |
|---------------------------------|-------------------------------|---------------|
| | PPIs | 41,7 |
| | NSARs | 42,6 |
| | COX-2 Inhibitoren | 35,5 |
| | H ₂ -Antagonisten | 34,4 |
| | AT ₁ -Antagonisten | 40,3 |
| | SSRIs/SNRIs | 37,4 |

Abbildung 14: Prozentualer Anteil der Patient*innen, für die mehr als 25 % der Medikamente aus den jeweiligen Medikamentenklasse als „nicht zu empfehlen“ eingestuft wurden (eigene Darstellung).

Abkürzungen: NE, nicht zu empfehlen.

3.3. Beleuchtung der kritischen Medikamentengruppen

In den kritischen Medikamentenklassen nichtsteroidale Antirheumatika, COX-2-Inhibitoren, Protonenpumpeninhibitoren, H₂-Antagonisten, AT₁-Antagonisten und SSRIs/SNRIs sind für 34,4%- 42,6 % der Patient*innen mehr als 25 % der Medikamente als „nicht zu empfehlen“ eingestuft. Wenn nun zusätzlich die Ergebnisse der Kategorie „nicht zu präferieren“ herangezogen werden, steigen die Werte auf 77,4% - 97,2%, wobei COX-2-Inhibitoren dabei den kleinsten Wert erreichen und SSRIs/SNRIs den höchsten, gefolgt von Protonenpumpeninhibitoren (s. Abbildung 15).

Wird die Schwelle von 25 % der Medikamente, die als „nicht zu empfehlen“ eingestuft wurden, auf 50 % erhöht, fallen die Werte deutlich und liegen dann zwischen 0 % und 17,3 %. Wenn man nun auch hier zusätzlich die Ergebnisse der Kategorie „nicht zu präferieren“ heranzieht, steigen die Werte wieder deutlich auf 32,2 % - 79,4 % an (s. Abbildung 16). Der niedrigste Wert wird hier bei den AT₁-Antagonisten erreicht, der höchste und zweithöchste wieder bei den SSRIs/SNRIs respektive den Protonenpumpeninhibitoren. SSRIs/SNRIs repräsentieren die Medikamentenklasse mit der höchsten Prozentzahl an Patient*innen, für die Medikamente als „nicht zu empfehlen oder nicht zu präferieren“ eingestuft wurden. Sie werden gefolgt von Protonenpumpeninhibitoren. Bei den nichtsteroidalen Antirheumatika, AT₁-Antagonisten, H₂-Antagonisten und COX-2-Inhibitoren ändert sich die Reihenfolge je nachdem ob >25% oder >50% der Medikamente betrachtet werden. Die Werte für SSRIs/SNRIs und PPIs zeigen vor allem bei der Auswertung für

>50% der Medikamente einen großen Unterschied zu den übrigen vier Medikamentenklassen auf.

| > 25% der Medikamente | Medikamentenklasse | NE (%) | NE o. NP (%) |
|-----------------------|-------------------------------|--------|--------------|
| | PPIs | 41,7 | 87,9 |
| | NSARs | 42,6 | 78,8 |
| | COX-2 Inhibitoren | 35,5 | 77,4 |
| | H ₂ -Antagonisten | 34,4 | 86,5 |
| | AT ₁ -Antagonisten | 40,3 | 79,0 |
| | SSRIs/SNRIs | 37,4 | 97,2 |

Abbildung 15: Prozentualer Anteil der Patient*innen, für die mehr als 25 % der Medikamente aus den jeweiligen Medikamentenklasse als "nicht zu empfehlen" bzw. „nicht zu empfehlen oder nicht zu präferieren“ eingestuft wurden (eigene Darstellung).
Abkürzungen: NE, nicht zu empfehlen; NP; nicht zu präferieren.

| > 50 % der Medikamente | Medikamentenklasse | NE (%) | NE o. NP (%) |
|------------------------|-------------------------------|--------|--------------|
| | PPIs | 17,3 | 71,2 |
| | NSARs | 8,5 | 43,3 |
| | COX-2 Inhibitoren | 0 | 47,6 |
| | H ₂ -Antagonisten | 0,6 | 40,7 |
| | AT ₁ -Antagonisten | 1,6 | 32,2 |
| | SSRIs/SNRIs | 15,9 | 79,4 |

Abbildung 16: Prozentualer Anteil der Patient*innen, für die mehr als 50 % der Medikamente aus den jeweiligen Medikamentenklasse als "nicht zu empfehlen" bzw. „nicht zu empfehlen oder nicht zu präferieren“ eingestuft wurden (eigene Darstellung).
Abkürzungen: NE, nicht zu empfehlen; NP, nicht zu präferieren.

Innerhalb der kritischen Medikamentenklassen sollte weitergehend evaluiert werden, für wie viele Patient*innen die einzelnen Medikamente als „nicht zu empfehlen“ eingestuft wurden. Diese Ergebnisse sind in Abbildung 17 dargestellt und wurden anhand der Anzahl an Patient*innen nach Rang geordnet.

In den Medikamentenklassen zeigten sich große Unterschiede bezüglich der Anzahl der Patient*innen, für die ein Medikament als „*nicht zu empfehlen*“ eingestuft wurde. In allen der sechs kritischen Medikamentenklassen ist erkenntlich, dass es Medikamente gibt, die niedrige Werte aufzeigten. In den Medikamentenklassen AT₁-Antagonisten, H₂-Antagonisten, COX-2-Inhibitoren und nichtsteroidale Antirheumatika sind jeweils circa die Hälfte der Medikamente für weniger als 5 % der Patient*innen als „*nicht zu empfehlen*“ eingestuft. Bei den SSRIs/SNRIs und Protonenpumpeninhibitoren ist dies für kein Medikament der Fall, allerdings wurden in diesen zwei Medikamentenklassen etwa die Hälfte Medikamente für <20% der Patient*innen als „*nicht zu empfehlen*“ eingestuft. Jede der sechs Medikamentenklassen weist andererseits auch Medikamente mit hohen Werten auf. Beispielsweise gibt es in jeder dieser Medikamentenklassen ein Medikament, das für mehr als 45 % der Patient*innen als „*nicht zu empfehlen*“ eingestuft wurde. Dass Medikamente innerhalb einer Medikamentenklasse sehr unterschiedlich hohe Werte aufzeigen, kann beispielsweise anhand der Protonenpumpeninhibitoren gezeigt werden. Während Esomeprazol für 7,1 % der Patient*innen als „*nicht zu empfehlen*“ eingestuft wurde, ist dies bei Omeprazol für mehr als sechs Mal so viele Patient*innen (46,2 %) der Fall. Pantoprazol ist für etwa jede*n fünfte*n Patient*in (21,8 %) als „*nicht zu empfehlen*“ eingestuft, bei Lansoprazol verdoppelt sich dieser Wert fast (41 %) (s. Abbildung 17).

NSARs

| Rang | Wirkstoff | Patient*innen, n (%) |
|------|--------------------|----------------------|
| 1. | Tenoxicam | 0 (0) |
| 2. | Metamizol | 0 (0) |
| 3. | Flufenaminsäure | 0 (0) |
| 4. | Bufexamac | 0 (0) |
| 5. | Momiflummat | 0 (0) |
| 6. | Sulindac | 0 (0) |
| 7. | Acemetacin | 0 (0) |
| 8. | Ketorolac | 0 (0) |
| 9. | Aceclofenac | 0 (0) |
| 10. | Etofenamat | 1 (0,7) |
| 11. | Zomepirac | 1 (0,7) |
| 12. | Naproxen | 4 (2,8) |
| 13. | Acetylsalicylsäure | 5 (3,5) |
| 14. | Benzydamin | 8 (5,7) |
| 15. | Ketoprofen | 42 (29,8) |
| 16. | Mefenamensäure | 51 (36,2) |
| 17. | Etodolac | 51 (36,2) |
| 18. | Lornoxicam | 55 (39,0) |
| 19. | Nimesulid | 55 (39,0) |
| 20. | Piroxicam | 57 (40,4) |
| 21. | Flurbiprofen | 57 (40,4) |
| 22. | Meloxicam | 59 (41,8) |
| 23. | Ibuprofen | 62 (44,0) |
| 24. | Aminophenazon | 65 (46,1) |
| 25. | Phenazon | 67 (47,5) |
| 26. | Nifluminsäure | 73 (51,8) |
| 27. | Diclofenac | 81 (57,4) |
| 28. | Indometacin | 95 (67,4) |
| 29. | Phenylbutazon | 100 (70,9) |

AT₁-Antagonisten

| Rang | Wirkstoff | Patient*innen, n (%) |
|------|-------------|----------------------|
| 1. | Olmesartan | 0 (0,0) |
| 2. | Eprosartan | 0 (0,0) |
| 3. | Telmisartan | 1 (1,6) |
| 4. | Tasosartan | 1 (1,6) |
| 5. | Valsartan | 26 (41,9) |
| 6. | Candesartan | 27 (43,5) |
| 7. | Irbesartan | 29 (46,8) |
| 8. | Losartan | 32 (51,6) |

COX-2 -Inhibitoren

| Rang | Wirkstoff | Patient*innen, n (%) |
|------|-------------|----------------------|
| 1. | Celecoxib | 3 (2,1) |
| 2. | Lumiracoxib | 3 (2,1) |
| 3. | Parecoxib | 42 (29,8) |
| 4. | Valdecoxib | 56 (39,7) |
| 5. | Etoricoxib | 64 (45,4) |

PPIs

| Rang | Wirkstoff | Patient*innen, n (%) |
|------|-------------|----------------------|
| 1. | Esomeprazol | 11 (7,1) |
| 2. | Rabeprazol | 31 (19,9) |
| 3. | Pantoprazol | 34 (21,8) |
| 4. | Lansoprazol | 64 (41,0) |
| 5. | Omeprazol | 72 (46,2) |

SSRIs/SNRIs

| Rang | Wirkstoff | Patient*innen, n (%) |
|------|--------------|----------------------|
| 1. | Etoferidon | 7 (6,5) |
| 2. | Escitalopram | 13 (12,1) |
| 3. | Duloxetin | 14 (13,1) |
| 4. | Paroxetin | 17 (15,9) |
| 5. | Fluvoxamin | 19 (17,8) |
| 6. | Venlafaxin | 26 (24,3) |
| 7. | Citalopram | 36 (33,6) |
| 8. | Sertralin | 64 (59,8) |
| 9. | Fluoxetin | 66 (61,7) |

H₂-Antagonisten

| Rang | Wirkstoff | Patient*innen, n (%) |
|------|------------|----------------------|
| 1. | Nizatidin | 1 (0,6) |
| 2. | Lafutidin | 4 (2,5) |
| 3. | Famotidin | 5 (3,2) |
| 4. | Roxaitidin | 11 (7,0) |
| 5. | Ranitidin | 55 (35,0) |
| 6. | Cimetidin | 149 (94,9) |

Abbildung 17: Zusammenfassung der Ranglisten der Medikamente mit jeweiligem Anteil der Patient*innen, für die das jeweilige Medikament als „nicht zu empfehlen“ eingestuft wurde (modifiziert nach Salamone et al., 2022).

3.4. Übersicht

Anhand der Ranglisten der einzelnen Medikamente innerhalb ihrer Medikamentenklassen konnte eine Übersichtsgrafik erstellt werden (s. Abbildung 18). In dieser Grafik wird erkenntlich, dass es innerhalb der Protonenpumpeninhibitoren und SSRIs/SNRIs kein einziges Medikament gibt, welches für <5 % der Patient*innen als „nicht zu empfehlen“ eingestuft wurde. Zeitgleich wurde circa die Hälfte der Medikamente bei >20 % der Patient*innen als „nicht zu empfehlen“ eingestuft.

| PPIs | NSARs | | | AT ₁ -Antagonisten | COX-2 Inhibitoren | H ₂ Antagonisten | SSRIs/SNRIs |
|-------------|-----------------|--------------------|---------------|-------------------------------|-------------------|-----------------------------|--------------|
| Esomeprazol | Tenoxicam | Zomepirac | Flurbiprofen | Olmesartan | Celecoxib | Nizatidin | Etoferidon |
| Rabeprazol | Metamizol | Naproxen | Meloxicam | Eprosartan | Lumiracoxib | Lafutidin | Escitalopram |
| Pantoprazol | Flufenaminsäure | Acetylsalicylsäure | Ibuprofen | Telmisartan | Parecoxib | Famotidin | Duloxetin |
| Lansoprazol | Bufexamac | Benzydamin | Aminophenazon | Tasosartan | Valdecoxib | Roxaitidin | Paroxetin |
| Omeprazol | Morniflummat | Ketoprofen | Phenazon | Valsartan | Etoricoxib | Ranitidin | Fluvoxamin |
| | Sulindac | Mefenaminsäure | Nifluminsäure | Candesartan | | Cimetidin | Venlafaxin |
| | Acemetacin | Etodolac | Diclofenac | Irbesartan | | | Citalopram |
| | Ketorolac | Lornoxicam | Indometacin | Losartan | | | Sertralin |
| | Aceclofenac | Nimesulid | Phenylbutazon | | | | Fluoxetin |
| | Etofenamat | Piroxicam | | | | | |

Abbildung 18: Übersichtsgrafik der Ranglisten der Medikamente aus den kritischen Medikamentenklassen (modifiziert nach Salamone et al., 2022).

Medikamente, die grün hinterlegt sind, wurden für < 5% der Patient*innen als „nicht zu empfehlen“ eingestuft. Die gelb hinterlegten Medikamente wurden für 5–20% der Patient*innen als „nicht zu empfehlen“ eingestuft, die rot hinterlegten Medikamente für > 20% der Patient*innen.

4. Diskussion

4.1. Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse

In einer Studienkohorte von 184 Patient*innen stellten sich sechs von 34 Medikamentengruppen als kritisch dar, da mehr als 25% der Medikamente aus der jeweiligen Medikamentenklasse für über ein Drittel der Patient*innen aufgrund eines hohen Risikoprofils für DDGIs als „*nicht zu empfehlen*“ eingestuft wurden. Als kritische Medikamentenklassen stellten sich nichtsteroidale Antirheumatika, COX-2-Inhibitoren, Protonenpumpeninhibitoren, H₂-Antagonisten, AT₁-Antagonisten und SSRI/ SNRI heraus. Wenn man zusätzlich betrachtet für wie viele Patient*innen Medikamente ein mittleres Risiko für DDGIs aufweisen, das heißt als „*nicht zu präferieren*“ eingestuft wurden, steigt die Anzahl der Patient*innen in allen Medikamentenklassen nochmals deutlich an. Innerhalb der kritischen Medikamentenklassen weisen Protonenpumpeninhibitoren und SSRIs/SNRIs das höchste Risiko für DDGIs auf. Die einzelnen Medikamente in den jeweiligen Medikamentenklassen zeigen bezüglich ihres Risikos für DDGIs unterschiedliche Ergebnisse auf, sodass in vier der sechs Medikamentenklassen Wirkstoffe sowohl mit niedrigem als auch mit mittlerem und hohem Risikoprofil vertreten sind. Bei den SSRIs/SNRIs und Protonenpumpeninhibitoren weisen die Medikamente entweder ein mittleres oder ein hohes Risikoprofil auf.

4.2. Interpretation der Ergebnisse

Die Ergebnisse der im Rahmen dieser Dissertation durchgeführten Studie zeigen deutlich, dass große interindividuelle Unterschiede im Metabolismus einzelner Patient*innen bestehen und daher für eine optimale Pharmakotherapie unterschiedlichste Pharmaka zum Einsatz kommen sollten. Es konnte zudem gezeigt werden, dass bestimmte Medikamentenklassen eine deutlich höheres Risikoprofil aufweisen als andere. Dabei muss allerdings berücksichtigt werden, dass die einzelnen Wirkstoffe aus den gleichen Medikamentenklassen nicht zwangsläufig den gleichen metabolischen Weg verfolgen und daher auch nicht von den gleichen Enzymen metabolisiert werden müssen. Dennoch stellten sich mit den nichtsteroidale Antirheumatika, COX-2-Inhibitoren, Protonenpumpeninhibitoren, H₂-Antagonisten, AT₁-Antagonisten und SSRIs/ SNRIs Medikamentenklassen heraus, welche einen großen Anteil von Medikamenten mit hohen Risikoprofilen aufweisen. Diese Ergebnisse decken sich auch mit denen anderer Studien wie beispielsweise

von Rodriguez-Escudero et al., in der gezeigt werden konnte, dass vor allem Antidepressiva, nichtsteroidale Antirheumatika und Protonenpumpeninhibitoren ein hohes Risiko für potentielle DDGIs aufweisen (44). Wenn man evaluiert, durch welche Enzyme diejenigen Medikamente metabolisiert werden, die häufig als „*nicht zu empfehlen*“ eingestuft wurden, fällt auf, dass diese vor allem durch CYP 2C19, 3A4, 2C9, 1A2 und 2D6 metabolisiert werden. Diese Enzyme sind durch ihre erhöhte Häufigkeit von Polymorphismen bekannt (14), was sowohl in der Studiengruppe als auch in den Daten des 1000genomes Project ebenfalls ersichtlich ist. Zudem zeigen diese Medikamente auch ein erhöhtes Risiko für Drug-Drug-Interactions auf, da sie neben der Funktion als Enzymsubstrat auch als Enzyminhibitoren fungieren, teilweise sogar beide Funktionen am selben Isoenzym ausüben. Dies kann reversibel geschehen (kompetitiv, nicht kompetitiv oder gemischt) oder auch irreversibel durch beispielsweise Mechanismus-basierte Inhibition, was dann zur Inaktivierung des Enzyms führt. Letztere Form hat eine deutlich größere Auswirkung auf potentielle UAWs, da es hierbei zu einer Akkumulation von Substraten kommt oder aber auch zum Ausbleiben der Aktivierung von Pro-Drugs und folglich zum Ausbleiben einer Wirkung des Medikaments (45). Ein bekanntes Beispiel der Mechanismus-basierten Inhibition konnte bei der Einnahme von Clopidogrel und Omeprazol gezeigt werden. Beide Medikamente werden über CYP2C19 metabolisiert. Auch eine Einnahme mit großem Abstand zur Vermeidung einer kompetitiven Hemmung führt nicht zu einer Erhöhung der Metabolisierungsrate von Clopidogrel. Da Clopidogrel ein Pro-Drug ist führt dies folglich zu einer stark verminderten Wirkung von Clopidogrel, die auch nicht durch Erhöhung der Dosis verbessert werden kann (46). Zudem konnte anhand von CYP2D6 gezeigt werden, dass das Ausmaß der Inhibition des Enzyms in den verschiedenen Polymorphismen unterschiedlich ausfällt (47). Dies unterstreicht die Wichtigkeit Drug-Drug Interactions und Polymorphismen nicht nur einzeln zu beurteilen, sondern sie als DDGIs kombiniert zu betrachten. Anhand der Protonenpumpeninhibitoren kann beispielsweise gut verdeutlicht werden, dass das Wissen um die DDGIs vor allem bei Gabe weiterer Medikamente entscheidend sein kann um UAWs zu vermeiden. Pantoprazol und Omeprazol werden größtenteils durch das hochgradig polymorphe Enzym CYP2C19 metabolisiert (48) und vor allem Omeprazol stellt zudem für dieses CYP sowie auch für weitere Isoenzyme einen Inhibitor dar (49). Esomeprazol hingegen wird zu einem geringeren Anteil durch CYP2C19 metabolisiert (50), zeigt dazu passend in unseren Ergebnissen auch ein günstigeres Risikoprofil auf und sollte daher bevorzugt werden, wenn weitere Medikamente verabreicht werden, die hauptsächlich über CYP2C19 metabolisiert werden.

Innerhalb der nichtsteroidale Antirheumatika, COX-2-Inhibitoren, H₂-Antagonisten und AT₁-Antagonisten zeigten jeweils circa die Hälfte der Medikamente jedoch ein niedriges Risikoprofil und sind daher besonders geeignet für den klinischen Einsatz, insbesondere im Rahmen einer nicht individualisierten Pharmakotherapie. Dies liegt unter anderem daran, dass diese Medikamente durch Enzyme metabolisiert werden, welche weniger polymorph sind sowie diese Medikamente vor allem Substrate der CYPs darstellen und keine Inhibitoren derer sind. Unter den Protonenpumpeninhibitoren und SSRIs/SNRIs hingegen konnte kein Medikament ein niedriges Risikoprofil aufweisen, weshalb bei Gabe dieser Medikamente eine besondere Vorsicht geboten werden sollte, um UAWs zu vermeiden beziehungsweise zu minimieren. Unter den Pharmaka, die ein hohes Risikoprofil aufweisen, befinden sich unter anderem Medikamente, welche in Deutschland in hohen Mengen verschrieben werden. Exemplarisch zu nennen sind hier Pantoprazol mit 2764 Millionen definierten Tagesdosen (DDD, engl. defined daily dose) (51), Ibuprofen (553 Millionen DDD) (52), Candesartan (2281 Millionen DDD) (53) und Citalopram (261 Millionen DDD) (54). Für all die genannten Wirkstoffe gäbe es laut Ergebnissen der vorliegenden Studie allerdings eine Alternative, welche ein geringeres Risikoprofil aufweist.

4.3. Einbettung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand

UAWs stellen heutzutage immer noch eine große Herausforderung in der Pharmakotherapie dar. Über 5 % der Krankenhausaufnahmen sind mit UAWs assoziiert, wobei vor allem ältere Patient*innen besonders häufig betroffen sind (55). Schork hat in seiner Arbeit aufgezeigt, dass die Behandlung mit einem der zehn umsatzstärksten Medikamente in den USA zu einer ernüchternden Erfolgsquote führt. Denn für jede Person, bei der sich ein Therapieerfolg einstellt, erfahren drei bis 24 Personen keine Verbesserung (56). Demnach ist bekannt, dass Medikamente einerseits unerwünschte und andererseits unzureichenden Wirkungen entfalten können. Die Wirksamkeit von Medikamenten zur Behandlung häufiger Krankheiten liegt bei 50-60%, in der Krebstherapie liegt sie sogar bei nur 20% (57). Durch Fortschritte in der Pharmakogenomik sind stand heute etliche Polymorphismen sowie DDGIs bekannt. Die US-Behörde für Lebens- und Arzneimittel FDA hat 517 von ihr selbst zugelassene Medikamente mit pharmakogenomischen Zusatzinformationen versehen, unter anderem für Protonenpumpeninhibitoren und SSRIs/SNRIs und größtenteils für Medikamente, die in der Onkologie verwendet werden

(58). Auch Tests zur Erkennung von Polymorphismen in CYP450s, Thiopurin-Methyltransferasen (TPMT), UDP-Glucuronosyl-Transferasen (UGTs) und Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) wurden erforscht und entwickelt und kommen klinisch, wenn auch nicht routinemäßig, beispielsweise vor der Verschreibung von Warfarin oder Tamoxifen zum Einsatz (25). Die bisherige Forschung hat sich größtenteils mit der Exploration neuer Polymorphismen und deren klinischen Bedeutung befasst. Bisher behandelten Studien entweder personalisierte Medizin bezogen auf einzelne Krankheiten oder auf bestimmte Polymorphismen. Dem Autor dieser Arbeit ist keine Publikation bekannt, in der eine Medikamentenklassen übergreifende und eine nicht auf einzelne Krankheiten limitierte Übersicht über gängig verabreichte Medikamente und ihrem DDGI-Risikoprofil erstellt wurde, wie es in dieser Dissertation der Fall ist. Die Ergebnisse der Arbeit decken sich mit denen vorangegangener Arbeiten, die wiederholt aufzeigen konnten, dass eine individualisierte Pharmakotherapie zu einer deutlich erhöhten Behandlungsqualität beiträgt, sei es aufgrund der Medikamentenauswahl oder auch aufgrund der Festlegung einer adäquaten Dosierung. Beispielsweise konnte in einer Studie gezeigt werden, dass Behandler*innen ihre Therapieempfehlung bei nahezu allen Patient*innen umstellten, nachdem sie pharmakogenomische Daten der Patient*innen erhalten und bei der Medikamentenauswahl berücksichtigt haben (44). Um praktizierenden Ärzt*innen beim Finden einer geeigneten Dosis eines Medikaments für einen bestimmten Patienten oder eine bestimmte Patientin zu helfen, wurden diverse klinische Algorithmen implementiert. Es konnte allerdings gezeigt werden, dass beispielsweise bei der Dosierung von Warfarin eine durch pharmakogenomische Daten erstellte Dosierungsempfehlung einer Dosierung, die durch klinische Algorithmen erstellt wurde, überlegen ist (59). Die Forschung zur *Phenoconversion* macht deutlich, dass es nicht ausreichend ist nur *Drug-Gene-Interferences* (DGIs) zu berücksichtigen, sondern etliche Faktoren den Metabolismus eines Pharmakons beeinflussen (17, 47, 60). Um dieser Komplexität gerecht zu werden, bedarf es einer KI, die es erlaubt, eine große Anzahl patient*innenspezifischer und pharmakokinetischer Informationen zu verarbeiten und zu kombinieren, um eine optimale Pharmakotherapie gewährleisten zu können. In ihrem Review geben Tran et al. eine Übersicht über die derzeit verfügbaren – und teilweise öffentlich zugänglichen – Datenbanken und KIs und zeigen zudem die Limitationen derer auf. Primär liegen diese in der Qualität der vorhandenen Daten, mit der die KIs trainiert werden, da die Genauigkeit der KIs direkt abhängig von diesen Daten ist (61). Vor allem im Feld der Neurologie und Psychiatrie hat die individualisierte Pharma-

kotherapie aufgrund der unzureichenden Therapieerfolge Fuß gefasst. Auch in den vorliegenden Ergebnissen ist ersichtlich, dass die SSRIs/SRNIs eine Medikamentenklasse darstellen, die ein erhöhtes Risiko in Bezug auf potentielle DDGIs aufweist. Im Bereich der Neurologie und Psychiatrie wurde daher auch schon vermehrt an und mit künstlicher Intelligenz und den damit vergesellschafteten neuronalen Netzwerken und deep learning Algorithmen geforscht. In einem Review konnte gezeigt werden, dass bei der KI-gestützten Therapie mit Antidepressiva bessere Therapieergebnisse erzielt werden konnten, welche vor allem deutlich voraussagbarer sind als bei der konventionellen Therapie (62).

4.4. Stärken und Schwächen der Studie

Die Stärke der Studie liegt darin, dass nicht wie in bisherigen Publikationen nur einzelne Polymorphismen, Medikamente oder Krankheiten untersucht wurden, sondern eine große Anzahl von gängig verabreichten Medikamenten miteinbezogen wurden. Dadurch können die Ergebnisse auf eine größere Anzahl von Patient*innen übertragen werden und demnach auch eine größere Anzahl von praktizierenden Ärzt*innen von den Ergebnissen Gebrauch machen. Die Ergebnisse sind allerdings aufgrund der interethnischen Unterschiede in den Häufigkeiten der SNPs nur auf Patient*innen kaukasischer Herkunft übertragbar. Eine weitere Stärke der vorliegenden Arbeit ist, dass sie sehr praxisorientiert ist und die Ergebnisse daher direkt in den Praxisalltag implementiert werden könnten. Die Hauptschwäche dieser Arbeit liegt in ihrem retrospektiven Design und den damit verbundenen Einschränkungen. Beispielsweise litten Patient*innen, die in die Studie inkludiert wurden, an unterschiedlichen Krankheiten, folglich variierte die Art der Medikation sowie die Anzahl der Medikamente zwischen den einzelnen Patient*innen. Des Weiteren variierte zwischen den einzelnen Medikamentenklassen die Anzahl der Patient*innen, von denen Daten zur Verfügung standen. Zudem folgt die Klassifikation der Medikamente nicht ausnahmslos dem ATC- Code. Erwähnt sei auch, dass alle Ergebnisse der Studie auf Daten aufbauen, die durch die Drug-PIN®-Software erstellt wurden, auf die der Autor dieser Arbeit keinen Einfluss hatte. Die Validität der folgenden Ergebnisse ist daher direkt abhängig von der Validität der Daten, die die Drug-PIN®-Software generierte.

4.5. Implikationen für Praxis und zukünftige Forschung

Die Ergebnisse der Studie können von praktizierenden Ärzt*innen ohne weiteren Aufwand in den Praxisalltag zur Entscheidungsfindung einer angemessenen Pharmakotherapie für kaukasische Patient*innen übernommen werden. Sie dienen allerdings nur als Entscheidungshilfe, da jede*r Patient*in letztlich einen individuellen Medikamentenmetabolismus aufweist. Daher sollte ein individuelles DDGI-Profil weiterhin als Hauptziel in der individualisierten Pharmakotherapie angesehen werden. KIs sollten in Zukunft weiter verbessert werden, indem sie mit neuen, evidenzbasierten Daten gespeist werden, um noch genauere Ergebnisse zu erzielen und dadurch die Vorhersagbarkeit der Pharmakotherapien weiter zu verbessern. Zukünftig sollte es gelingen, Genotypisierungen und Auswertungen der Daten mittels KI in den Praxisalltag zu integrieren. Hierfür ist es erforderlich, die Kosten für die Erstellung von DDGI-Profilen zu reduzieren und geeignete Infrastrukturen zu schaffen. Neben der schon weiter fortgeschrittenen Forschung in der Pharmakogenetik sollte die Grundlagenforschung in diesem Gebiet nicht außer Acht gelassen werden. Denn neu entdeckte Polymorphismen, epigenetische Faktoren oder sonstige Entdeckungen können die individualisierte Pharmakotherapie weiter verbessern. Zudem müssen die Bestrebungen weitergehen, durch zusätzliche Evidenz, die den klaren Nutzen der personalisierten Medizin darlegt, praktizierende Ärzt*innen zu überzeugen, diesen Ansatz in ihren Praxisalltag zu implementieren. Klinische, prospektive Studien sollten weiter das Kosten-Nutzen-Verhältnis der personalisierten Pharmakotherapie evaluieren und den Krankenkassen darstellen, dass die personalisierte Medizin auf lange Sicht eine Kosteneinsparung darstellt. Durch Übernahme der Kosten durch die Krankenkassen könnte die Schwelle für eine personalisierte Pharmakotherapie auf Seiten der Patient*innen gesenkt werden und zugleich allen Patient*innen gleichermaßen der Zugang dazu gewährleistet werden. Letztlich müssen selbstverständlich die Patient*innen über die Existenz und die Vorteile der personalisierten Medizin aufgeklärt werden.

5. Schlussfolgerungen

Jede*r Patient*in sollte in ihrem Medikamentenmetabolismus individuell betrachtet werden. (Epi-)Genetische Veränderungen, sowie Polypharmakotherapien und weitere patient*innenspezifische Laborparameter aber auch Lebensgewohnheiten können zu weitreichenden Alterationen im Metabolismus führen. Wie in der Literatur schon mehrfach beschrieben, führt eine individuelle Pharmakotherapie – als eine wichtige Säule in der Präzisionsmedizin – zu sichereren und effektiveren Therapieergebnissen, wovon sowohl Patient*innen aber auch Ärzt*innen und Krankenkassen profitieren können. Noch ist die individuelle Pharmakotherapie keinesfalls Routine. Auf dem Weg dahin können einfache Übersichten, wie sie in dieser Dissertation erstellt wurden, praktizierenden Ärzt*innen bei der Entscheidungsfindung eines geeigneten Medikaments bzw. Medikamentencocktails helfen.

Literaturverzeichnis

1. Freissmuth M. Aufnahme, Verteilung und Speicherung, Metabolismus und Ausscheidung von Pharmaka. In: Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S, editors. *Pharmakologie & Toxikologie : Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie*. Heidelberg Springer; 2020. p. 10-29.
2. Guengerich FP. Human Cytochrome P450 Enzymes. In: Ortiz de Montellano PR, editor. *Cytochrome P450 : structure, mechanism, and biochemistry*. New York: KluwerAcadennic/Plenum Publishers; 2005. p. 377-296.
3. Tremblay J, Hamet P. Role of genomics on the path to personalized medicine. *Metabolism*. 2013;62 Suppl 1:S2-5.
4. Czogalla KJ, Watzka M, Oldenburg J. Structural Modeling Insights into Human VKORC1 Phenotypes. *Nutrients*. 2015;7(8):6837-51.
5. Bertholee D, Maring JG, van Kuilenburg AB. Genotypes Affecting the Pharmacokinetics of Anticancer Drugs. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(4):317-37.
6. Pomes LM, Guglielmetti M, Bertamino E, Simmaco M, Borro M, Martelletti P. Optimising migraine treatment: from drug-drug interactions to personalized medicine. *J Headache Pain*. 2019;20(1):56.
7. Genomes Project C, Auton A, Brooks LD, Durbin RM, Garrison EP, Kang HM, et al. A global reference for human genetic variation. *Nature*. 2015;526(7571):68-74.
8. Cavallari LH. Tailoring drug therapy based on genotype. *J Pharm Pract*. 2012;25(4):413-6.
9. Roots I, Gerloff T, Meisel C, Kirchheiner J, Goldammer M, Kaiser R, et al. Pharmacogenetics-based new therapeutic concepts. *Drug Metab Rev*. 2004;36(3-4):617-38.
10. McGraw J, Waller D. Cytochrome P450 variations in different ethnic populations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2012;8(3):371-82.
11. Grover S, Kukreti R. Functional genetic polymorphisms from phase-II drug metabolizing enzymes. *CNS Neurosci Ther*. 2012;18(8):705-6.
12. Deenen MJ, Cats A, Beijnen JH, Schellens JH. Part 2: pharmacogenetic variability in drug transport and phase I anticancer drug metabolism. *Oncologist*. 2011;16(6):820-34.
13. Calcagno A, Cusato J, D'Avolio A, Bonora S. Genetic Polymorphisms Affecting the Pharmacokinetics of Antiretroviral Drugs. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(4):355-69.
14. Preissner SC, Hoffmann MF, Preissner R, Dunkel M, Gewiess A, Preissner S. Polymorphic cytochrome P450 enzymes (CYPs) and their role in personalized therapy. *PLoS One*. 2013;8(12):e82562.
15. Bradford LD. CYP2D6 allele frequency in European Caucasians, Asians, Africans and their descendants. *Pharmacogenomics*. 2002;3(2):229-43.
16. Crescenti A, Mas S, Gasso P, Parellada E, Bernardo M, Lafuente A. Cyp2d6*3, *4, *5 and *6 polymorphisms and antipsychotic-induced extrapyramidal side-effects in patients receiving antipsychotic therapy. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2008;35(7):807-11.
17. Shah RR, Smith RL. Addressing phenoconversion: the Achilles' heel of personalized medicine. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;79(2):222-40.
18. Roberto M, Rossi A, Panebianco M, Pomes LM, Arrivi G, Ierino D, et al. Drug-Drug Interactions and Pharmacogenomic Evaluation in Colorectal Cancer Patients: The New Drug-PIN((R)) System Comprehensive Approach. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(1).

19. Palleria C, Di Paolo A, Giofre C, Caglioti C, Leuzzi G, Siniscalchi A, et al. Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management. *J Res Med Sci.* 2013;18(7):601-10.
20. International drug monitoring: the role of national centres. Report of a WHO meeting. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1972;498:1-25.
21. U.S. Food and Drug Administration. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard [updated 31.12.2023. Zugriffsdatum: 05.04.2024]. Available from: <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/7a47a261-d58b-4203-a8aa-6d3021737452/state/analysis>.
22. Micaglio E, Locati ET, Monasky MM, Romani F, Heilbron F, Pappone C. Role of Pharmacogenetics in Adverse Drug Reactions: An Update towards Personalized Medicine. *Front Pharmacol.* 2021;12:651720.
23. Garber J, Brownlee S. Medication Overload: America's Other Drug Problem. Brookline, MA: The Lown Institute; 2019.
24. Nebert DW. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: why is this relevant to the clinical geneticist? *Clin Genet.* 1999;56(4):247-58.
25. Vogenberg FR, Isaacson Barash C, Pursel M. Personalized medicine: part 1: evolution and development into theranostics. *P T.* 2010;35(10):560-76.
26. T PA, M SS, Jose A, Chandran L, Zachariah SM. Pharmacogenomics: the right drug to the right person. *J Clin Med Res.* 2009;1(4):191-4.
27. Occhipinti M, Brambilla M, Galli G, Manglaviti S, Giammaruco M, Prelaj A, et al. Evaluation of Drug-Drug Interactions in EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer Patients during Treatment with Tyrosine-Kinase Inhibitors. *J Pers Med.* 2021;11(5).
28. Jukic M, Milosavljevic F, Molden E, Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenomics in treatment of depression and psychosis: an update. *Trends Pharmacol Sci.* 2022;43(12):1055-69.
29. Verma M. Personalized medicine and cancer. *J Pers Med.* 2012;2(1):1-14.
30. Clark SL, Adkins DE, van den Oord EJ. Analysis of efficacy and side effects in CATIE demonstrates drug response subgroups and potential for personalized medicine. *Schizophr Res.* 2011;132(2-3):114-20.
31. Adkins DE, Souza RP, Aberg K, Clark SL, McClay JL, Sullivan PF, et al. Genotype-based ancestral background consistently predicts efficacy and side effects across treatments in CATIE and STAR*D. *PLoS One.* 2013;8(2):e55239.
32. McCormack M, Alfirevic A, Bourgeois S, Farrell JJ, Kasperaviciute D, Carrington M, et al. HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J Med.* 2011;364(12):1134-43.
33. Kim WJ, Lee JH, Yi J, Cho YJ, Heo K, Lee SH, et al. A nonsynonymous variation in MRP2/ABCC2 is associated with neurological adverse drug reactions of carbamazepine in patients with epilepsy. *Pharmacogenet Genomics.* 2010;20(4):249-56.
34. Greenbaum L, Smith RC, Rigbi A, Strous R, Teltsh O, Kanyas K, et al. Further evidence for association of the RGS2 gene with antipsychotic-induced parkinsonism: protective role of a functional polymorphism in the 3'-untranslated region. *Pharmacogenomics J.* 2009;9(2):103-10.
35. Ruano G, Goethe JW, Caley C, Woolley S, Holford TR, Kocherla M, et al. Physiogenomic comparison of weight profiles of olanzapine- and risperidone-treated patients. *Mol Psychiatry.* 2007;12(5):474-82.
36. McMahon FJ, Buervenich S, Charney D, Lipsky R, Rush AJ, Wilson AF, et al. Variation in the gene encoding the serotonin 2A receptor is associated with outcome of antidepressant treatment. *Am J Hum Genet.* 2006;78(5):804-14.

37. Rosenhagen MC, Uhr M. The clinical impact of ABCB1 polymorphisms on the treatment of psychiatric diseases. *Curr Pharm Des.* 2011;17(26):2843-51.
38. Bijl MJ, Visser LE, Hofman A, Vulto AG, van Gelder T, Stricker BH, et al. Influence of the CYP2D6*4 polymorphism on dose, switching and discontinuation of antidepressants. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;65(4):558-64.
39. Zhang L, Hong H. Genomic Discoveries and Personalized Medicine in Neurological Diseases. *Pharmaceutics.* 2015;7(4):542-53.
40. Tan L, Jiang T, Tan L, Yu JT. Toward precision medicine in neurological diseases. *Ann Transl Med.* 2016;4(6):104.
41. Shuldiner AR, Palmer K, Pakyz RE, Alestock TD, Maloney KA, O'Neill C, et al. Implementation of pharmacogenetics: the University of Maryland Personalized Antiplatelet Pharmacogenetics Program. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2014;166C(1):76-84.
42. Beitelshes AL, Voora D, Lewis JP. Personalized antiplatelet and anticoagulation therapy: applications and significance of pharmacogenomics. *Pharmgenomics Pers Med.* 2015;8:43-61.
43. Panebianco M, Taurelli Salimbeni B, Roberto M, Marchetti P. An Example of Personalized Treatment in HR+ HER2+ Long Survivor Breast Cancer Patient (Case Report). *Curr Oncol.* 2021;28(3):1980-7.
44. Rodriguez-Escudero I, Cedeno JA, Rodriguez-Nazario I, Reynaldo-Fernandez G, Rodriguez-Vera L, Morales N, et al. Assessment of the clinical utility of pharmacogenetic guidance in a comprehensive medication management service. *J Am Coll Clin Pharm.* 2020;3(6):1028-37.
45. Deodhar M, Al Rihani SB, Arwood MJ, Darakjian L, Dow P, Turgeon J, et al. Mechanisms of CYP450 Inhibition: Understanding Drug-Drug Interactions Due to Mechanism-Based Inhibition in Clinical Practice. *Pharmaceutics.* 2020;12(9).
46. Angiolillo DJ, Gibson CM, Cheng S, Ollier C, Nicolas O, Bergougnan L, et al. Differential effects of omeprazole and pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy subjects: randomized, placebo-controlled, crossover comparison studies. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89(1):65-74.
47. Storelli F, Matthey A, Lenglet S, Thomas A, Desmeules J, Daali Y. Impact of CYP2D6 Functional Allelic Variations on Phenoconversion and Drug-Drug Interactions. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;104(1):148-57.
48. Andersson T, Holmberg J, Rohss K, Walan A. Pharmacokinetics and effect on caffeine metabolism of the proton pump inhibitors, omeprazole, lansoprazole, and pantoprazole. *Br J Clin Pharmacol.* 1998;45(4):369-75.
49. Ogilvie BW, Yerino P, Kazmi F, Buckley DB, Rostami-Hodjegan A, Paris BL, et al. The proton pump inhibitor, omeprazole, but not lansoprazole or pantoprazole, is a metabolism-dependent inhibitor of CYP2C19: implications for coadministration with clopidogrel. *Drug Metab Dispos.* 2011;39(11):2020-33.
50. Abelo A, Andersson TB, Antonsson M, Naudot AK, Skanberg I, Weidolf L. Stereoselective metabolism of omeprazole by human cytochrome P450 enzymes. *Drug Metab Dispos.* 2000;28(8):966-72.
51. Lohse AW, Hubner S. Magen-Darm-Mittel und Lebertherapeutika. In: Schwabe U, Ludwig W-D, editors. *Arzneiverordnungs-Report 2020.* 1 ed: Springer, Berlin, Heidelberg; 2020. p. 619-21.
52. Böger RH, Schmidt G. Antirheumatika und Antiphlogistika. In: Schwabe U, Ludwig W-D, editors. *Arzneiverordnungs-Report 2020.* 1 ed: Springer, Berlin, Heidelberg; 2020. p. 422-7.

53. Weber F, Anlauf M. Hemmstoffe des Renin- Angiotensin-Systems. In: Schwabe U, Ludwig W-D, editors. *Arzneiverordnungs-Report 2020*. 1 ed: Springer, Berlin, Heidelberg; 2020. p. 242-5.
54. Lohse MJ. Psychopharmaka. In: Schwabe U, Ludwig W-D, editors. *Arzneiverordnungs-Report 2020*. 1 ed: Springer, Berlin, Heidelberg; 2020. p. 790-3.
55. Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother*. 2008;42(7):1017-25.
56. Schork NJ. Personalized medicine: Time for one-person trials. *Nature*. 2015;520(7549):609-11.
57. Vogenberg FR, Barash CI, Pursel M. Personalized medicine: part 2: ethical, legal, and regulatory issues. *P T*. 2010;35(11):624-42.
58. U.S. Food and Drug Administration. Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling [updated 11.08.2022. Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling>.
59. Shin J. Clinical pharmacogenomics of warfarin and clopidogrel. *J Pharm Pract*. 2012;25(4):428-38.
60. Klomp SD, Manson ML, Guchelaar HJ, Swen JJ. Phenoconversion of Cytochrome P450 Metabolism: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2020;9(9).
61. Tran TTV, Tayara H, Chong KT. Artificial Intelligence in Drug Metabolism and Excretion Prediction: Recent Advances, Challenges, and Future Perspectives. *Pharmaceutics*. 2023;15(4).
62. Lin E, Lin CH, Lane HY. Precision Psychiatry Applications with Pharmacogenomics: Artificial Intelligence and Machine Learning Approaches. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3).

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sandro Salamone, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Medikamentenunverträglichkeit von gängig verabreichten Medikamenten bei genotypisierten Patient*innen: Eine retrospektive Studie“ / „Drug intolerance of commonly administered drugs in genotyped patients: A retrospective study“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen

Sandro Salamone hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Salamone S, Spirito S, Simmaco M, Unger M, Preissner S, Gohlke BO, Eckert A, Preissner R. Prescription Advice Based on Data of Drug-Drug-Gene Interaction of Patients with Polypharmacy. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2022;15:765-773

Beitrag im Einzelnen:

- Umfassende Literaturrecherche im Vorfeld der Arbeit
- Abfrage von Datenbanken (Ensemble, PharmGKB, dbSNP)
- Konzeption der Datenanalyse
- Erstellen einer Matrix zur systematischen Erfassung der Patient*innendaten
- Grundevaluation der Primärdaten und deren Bereinigung
- Gruppierung und Zusammenfassung der Daten anhand ausgewählter Parameter
- Vorstellung der Zwischenergebnisse mit Co-Autor*innen
- Weiterführende Evaluation bestimmter Daten nach Absprache mit Prof. Preißner und PD Dr. Preißner
- Statistische Auswertung in Zusammenarbeit mit Herrn Unger
- Interpretation der Daten in Kooperation mit Prof. Preißner
- Verfassen des ersten Manuskriptentwurfs
- Kommunikation mit den Co-Autor*innen, Einarbeitung der Verbesserungsvorschläge
- Erstellung der Revision nach dem ersten Review in Kooperation mit Prof. Preißner
- Verfassen der ersten Version des Antwortschreibens an die Reviewer
- Erstellen der Tabellen 1, 2 und 3, der Abbildungen 1 und 2 sowie der Tabellen und Abbildungen in den Supplementary Materials

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2020** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"PHARMACOLOGY and PHARMACY"** Selected Category
 Scheme: WoS

Gesamtanzahl: 275 Journale

| Rank | Full Journal Title | Total Cites | Journal Impact Factor | Eigenfactor Score |
|------|--|-------------|-----------------------|-------------------|
| 1 | NATURE REVIEWS DRUG DISCOVERY | 41,989 | 84.694 | 0.048220 |
| 2 | PHARMACOLOGICAL REVIEWS | 14,442 | 25.468 | 0.009140 |
| 3 | DRUG RESISTANCE UPDATES | 4,315 | 18.500 | 0.004180 |
| 4 | ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS | 43,769 | 15.470 | 0.028600 |
| 5 | TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCES | 15,308 | 14.819 | 0.014880 |
| 6 | Annual Review of Pharmacology and Toxicology | 9,016 | 13.820 | 0.006590 |
| 7 | MEDICINAL RESEARCH REVIEWS | 6,835 | 12.944 | 0.005530 |
| 8 | PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS | 21,235 | 12.310 | 0.021120 |
| 9 | Acta Pharmaceutica Sinica B | 6,314 | 11.413 | 0.000090 |
| 10 | JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE | 60,586 | 9.776 | 0.044410 |
| 11 | DRUGS | 15,479 | 9.546 | 0.015960 |
| 12 | BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY | 42,870 | 8.739 | 0.026220 |
| 13 | ALIMENTARY PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS | 25,641 | 8.171 | 0.031360 |
| 14 | NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY | 30,856 | 7.853 | 0.034600 |
| 15 | DRUG DISCOVERY TODAY | 18,695 | 7.851 | 0.017400 |
| 16 | PHARMACOLOGICAL RESEARCH | 20,422 | 7.658 | 0.022420 |
| 17 | Neurotherapeutics | 6,764 | 7.620 | 0.009400 |
| 18 | Current Neuropharmacology | 6,080 | 7.363 | 0.007730 |
| 19 | EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC TARGETS | 6,212 | 6.902 | 0.006470 |
| 20 | CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS | 21,511 | 6.875 | 0.018360 |

| Rank | Full Journal Title | Total Cites | Journal Impact Factor | Eigenfactor Score |
|------|---|-------------|-----------------------|-------------------|
| 21 | EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS | 4,196 | 6.674 | 0.004160 |
| 22 | Expert Opinion on Drug Delivery | 8,827 | 6.648 | 0.006290 |
| 23 | European Heart Journal-Cardiovascular Pharmacotherapy | 919 | 6.617 | 0.002480 |
| 24 | Asian Journal of Pharmaceutical Sciences | 2,993 | 6.598 | 0.003000 |
| 25 | BIOMEDICINE & PHARMACOTHERAPY | 41,024 | 6.529 | 0.056550 |
| 26 | CLINICAL PHARMACOKINETICS | 11,778 | 6.447 | 0.008390 |
| 27 | DRUG DELIVERY | 8,259 | 6.419 | 0.009000 |
| 28 | International Journal of Nanomedicine | 32,936 | 6.400 | 0.028680 |
| 29 | Pharmaceutics | 9,731 | 6.321 | 0.010160 |
| 30 | EXPERT OPINION ON INVESTIGATIONAL DRUGS | 5,964 | 6.206 | 0.005880 |
| 31 | ACTA PHARMACOLOGICA SINICA | 12,410 | 6.150 | 0.009060 |
| 32 | Expert Opinion on Drug Discovery | 4,902 | 6.098 | 0.006360 |
| 33 | Biomedicines | 2,391 | 6.081 | 0.003650 |
| 34 | JOURNAL OF FOOD AND DRUG ANALYSIS | 5,356 | 6.079 | 0.005430 |
| 35 | ANTIVIRAL RESEARCH | 15,686 | 5.970 | 0.018390 |
| 36 | PHYTOTHERAPY RESEARCH | 18,891 | 5.878 | 0.009070 |
| 37 | INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS | 61,118 | 5.875 | 0.031260 |
| 38 | Pharmaceuticals | 5,462 | 5.863 | 0.005960 |
| 39 | BIOCHEMICAL PHARMACOLOGY | 33,633 | 5.858 | 0.017360 |
| 40 | Frontiers in Pharmacology | 34,494 | 5.810 | 0.055080 |
| 41 | BIODRUGS | 2,581 | 5.807 | 0.003770 |
| 42 | JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY | 38,715 | 5.790 | 0.042490 |

| Rank | Full Journal Title | Total Cites | Journal Impact Factor | Eigenfactor Score |
|------|--|-------------|-----------------------|-------------------|
| 43 | PHARMACOPSYCHIATRY | 2,099 | 5.788 | 0.001500 |
| 44 | VASCULAR PHARMACOLOGY | 3,799 | 5.773 | 0.004670 |
| 45 | Cannabis and Cannabinoid Research | 1,039 | 5.764 | 0.002300 |
| 46 | CNS DRUGS | 5,948 | 5.749 | 0.007070 |
| 47 | DRUG SAFETY | 6,817 | 5.606 | 0.006840 |
| 48 | EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS | 20,326 | 5.571 | 0.013240 |
| 49 | CURRENT OPINION IN PHARMACOLOGY | 8,048 | 5.547 | 0.007750 |
| 50 | Reviews of Physiology Biochemistry and Pharmacology | 865 | 5.545 | 0.000390 |
| 51 | Chinese Medicine | 1,925 | 5.455 | 0.001700 |
| 52 | PHYTOMEDICINE | 15,074 | 5.340 | 0.009700 |
| 53 | INTERNATIONAL JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS | 20,409 | 5.283 | 0.015470 |
| 54 | NEUROPHARMACOLOGY | 26,426 | 5.250 | 0.027960 |
| 55 | CNS Neuroscience & Therapeutics | 5,113 | 5.243 | 0.005790 |
| 56 | CHEMICO-BIOLOGICAL INTERACTIONS | 16,208 | 5.192 | 0.011950 |
| 57 | ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY | 80,241 | 5.191 | 0.067910 |
| 58 | INTERNATIONAL JOURNAL OF NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY | 7,865 | 5.176 | 0.008440 |
| 59 | JOURNAL OF DRUG TARGETING | 5,278 | 5.121 | 0.003560 |
| 60 | Marine Drugs | 21,622 | 5.118 | 0.017730 |
| 61 | Expert Review of Anti-Infective Therapy | 5,263 | 5.091 | 0.006190 |
| 61 | Therapeutic Advances in Chronic Disease | 1,227 | 5.091 | 0.001930 |
| 63 | PROGRESS IN NEURO-PSYCHOPHARMACOLOGY & BIOLOGICAL PSYCHIATRY | 13,777 | 5.067 | 0.013440 |
| 64 | Expert Review of Clinical Pharmacology | 2,804 | 5.045 | 0.004980 |

| Rank | Full Journal Title | Total Cites | Journal Impact Factor | Eigenfactor Score |
|------|--|-------------|-----------------------|-------------------|
| 65 | LIFE SCIENCES | 33,802 | 5.037 | 0.023580 |
| 66 | Therapeutic Advances in Psychopharmacology | 961 | 5.000 | 0.001570 |
| 67 | PHARMACOECONOMICS | 6,543 | 4.981 | 0.009170 |
| 68 | ARCHIVES OF PHARMACAL RESEARCH | 8,561 | 4.946 | 0.004310 |
| 69 | MOLECULAR PHARMACEUTICS | 22,570 | 4.939 | 0.021260 |
| 70 | INTERNATIONAL IMMUNOPHARMACOLOGY | 20,562 | 4.932 | 0.019780 |
| 71 | CRITICAL REVIEWS IN THERAPEUTIC DRUG CARRIER SYSTEMS | 1,375 | 4.889 | 0.000400 |
| 72 | ENVIRONMENTAL TOXICOLOGY AND PHARMACOLOGY | 9,700 | 4.860 | 0.008170 |
| 73 | Journal of Pharmaceutical Analysis | 2,862 | 4.769 | 0.002530 |
| 74 | Journal of Clinical Lipidology | 3,929 | 4.766 | 0.008750 |
| 75 | PHARMACOTHERAPY | 8,142 | 4.705 | 0.008320 |
| 76 | Antibiotics-Basel | 3,730 | 4.639 | 0.004640 |
| 77 | Biomolecules & Therapeutics | 2,338 | 4.634 | 0.002490 |
| 78 | Expert Review of Neurotherapeutics | 5,314 | 4.618 | 0.005630 |
| 79 | Drug Delivery and Translational Research | 2,801 | 4.617 | 0.002970 |
| 80 | EUROPEAN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY | 8,999 | 4.600 | 0.011190 |
| 81 | CURRENT MEDICINAL CHEMISTRY | 21,279 | 4.530 | 0.012490 |
| 81 | PSYCHOPHARMACOLOGY | 26,451 | 4.530 | 0.017630 |
| 83 | DRUG METABOLISM REVIEWS | 3,244 | 4.518 | 0.001560 |
| 84 | Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology | 5,029 | 4.481 | 0.005160 |
| 85 | MOLECULAR PHARMACOLOGY | 18,638 | 4.436 | 0.008710 |
| 86 | EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY | 39,233 | 4.432 | 0.023850 |

| Rank | Full Journal Title | Total Cites | Journal Impact Factor | Eigenfactor Score |
|------|--|-------------|-----------------------|-------------------|
| 87 | CNS & Neurological Disorders-Drug Targets | 4,004 | 4.388 | 0.002850 |
| 88 | EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES | 18,169 | 4.384 | 0.013750 |
| 89 | DRUG DEVELOPMENT RESEARCH | 2,773 | 4.360 | 0.001700 |
| 89 | JOURNAL OF ETHNOPHARMACOLOGY | 45,538 | 4.360 | 0.019390 |
| 91 | BRITISH JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY | 18,560 | 4.335 | 0.016930 |
| 92 | SAUDI PHARMACEUTICAL JOURNAL | 4,583 | 4.330 | 0.004940 |
| 93 | NEUROTOXICOLOGY | 8,569 | 4.294 | 0.006950 |
| 94 | Expert Opinion On Drug Safety | 4,822 | 4.250 | 0.007030 |
| 95 | TOXICOLOGY | 16,221 | 4.221 | 0.007120 |
| 96 | TOXICOLOGY AND APPLIED PHARMACOLOGY | 23,426 | 4.219 | 0.011900 |
| 97 | PHARMACEUTICAL RESEARCH | 23,761 | 4.200 | 0.009890 |
| 98 | EXPERT OPINION ON EMERGING DRUGS | 997 | 4.191 | 0.001210 |
| 99 | Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery | 980 | 4.169 | 0.000840 |
| 100 | Drug Design Development and Therapy | 10,056 | 4.162 | 0.015430 |
| 101 | JOURNAL OF PSYCHOPHARMACOLOGY | 8,158 | 4.153 | 0.010010 |
| 102 | Journal of Neuroimmune Pharmacology | 3,445 | 4.147 | 0.002860 |
| 103 | BASIC & CLINICAL PHARMACOLOGY & TOXICOLOGY | 5,988 | 4.080 | 0.005530 |
| 104 | International Journal for Parasitology-Drugs and Drug Resistance | 1,428 | 4.077 | 0.002310 |
| 105 | Molecular Diagnosis & Therapy | 1,598 | 4.074 | 0.002660 |
| 106 | CPT-Pharmacometrics & Systems Pharmacology | 2,462 | 4.054 | 0.005190 |
| 107 | JOURNAL OF NATURAL PRODUCTS | 32,074 | 4.050 | 0.016490 |
| 108 | Journal of Global Antimicrobial Resistance | 2,904 | 4.035 | 0.005030 |

| Rank | Full Journal Title | Total Cites | Journal Impact Factor | Eigenfactor Score |
|------|---|-------------|-----------------------|-------------------|
| 109 | JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS | 30,999 | 4.030 | 0.012820 |
| 110 | AAPS Journal | 7,616 | 4.009 | 0.006720 |
| 111 | Infection and Drug Resistance | 3,973 | 4.003 | 0.007410 |
| 112 | JOURNAL OF DRUG DELIVERY SCIENCE AND TECHNOLOGY | 6,844 | 3.981 | 0.006300 |
| 113 | JOURNAL OF PHARMACEUTICAL AND BIOMEDICAL ANALYSIS | 25,684 | 3.935 | 0.019050 |
| 114 | DRUGS & AGING | 4,536 | 3.923 | 0.004730 |
| 115 | DRUG METABOLISM AND DISPOSITION | 16,269 | 3.922 | 0.008750 |
| 116 | Pharmacogenomics & Personalized Medicine | 662 | 3.912 | 0.001060 |
| 117 | EXPERT OPINION ON PHARMACOTHERAPY | 6,702 | 3.889 | 0.007650 |
| 118 | INVESTIGATIONAL NEW DRUGS | 5,827 | 3.850 | 0.005160 |
| 119 | ADVANCES IN THERAPY | 5,488 | 3.845 | 0.009200 |
| 120 | Therapeutic Advances in Drug Safety | 1,213 | 3.842 | 0.002080 |
| 121 | BiolImpacts | 1,093 | 3.831 | 0.001140 |
| 122 | JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACOLOGY | 11,874 | 3.765 | 0.004710 |
| 123 | ARCHIV DER PHARMAZIE | 3,783 | 3.751 | 0.001610 |
| 124 | PEPTIDES | 11,944 | 3.750 | 0.005380 |
| 125 | CURRENT DRUG METABOLISM | 4,774 | 3.731 | 0.002910 |
| 126 | CARDIOVASCULAR DRUGS AND THERAPY | 2,744 | 3.727 | 0.003280 |
| 127 | THERAPEUTIC DRUG MONITORING | 5,137 | 3.681 | 0.003760 |
| 128 | JOURNAL OF LIPOSOME RESEARCH | 1,806 | 3.648 | 0.000850 |
| 129 | Drug Metabolism and Pharmacokinetics | 2,248 | 3.614 | 0.001440 |
| 130 | American Journal of Cardiovascular Drugs | 1,523 | 3.571 | 0.002020 |

Druckexemplar der Publikation

Pharmacogenomics and Personalized Medicine

Dovepress

open access to scientific and medical research

 Open Access Full Text Article

ORIGINAL RESEARCH

Prescription Advice Based on Data of Drug-Drug-Gene Interaction of Patients with Polypharmacy

Sandro Salamone¹, Sara Spirito², Maurizio Simmaco², Marius Unger¹, Saskia Preissner³, Björn-Oliver Gohlke¹, Andreas Eckert¹, Robert Preissner¹

¹Science-IT and Institute of Physiology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin and Berlin Institute of Health, Berlin, Germany; ²Department of Neurosciences, Mental Health and Sensory Organs, Faculty of Medicine and Psychology, Sapienza University and Laboratory of Clinical Biochemistry, Sant'Andrea Hospital, Rome, Italy; ³Department Oral and Maxillofacial Surgery, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin and Berlin Institute of Health, Berlin, Germany

Correspondence: Robert Preissner, Science-IT and Institute of Physiology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin and Berlin Institute of Health, Philippstr. 12, Berlin, 10115, Germany, Tel +49 30 450 655 208, Fax +49 30 450 655 300, Email robert.preissner@charite.de

Purpose: Pharmacogenetic counselling is a complex task and requires the efforts of an interdisciplinary team, which cannot be implemented in most cases. Therefore, simple rules could help to minimize the risk of medications incompatible with each other or with frequent genetic variants.

Patients and Methods: One hundred and eighty-four multi-morbid Caucasian patients suffering from side effects or inefficient therapy were enrolled and genotyped. Their medication was analyzed by a team of specialists using Drug-PIN[®] (medication support system) and individual recommendations for 34 drug classes were generated.

Results: In each of the critical drug classes, 50% of the drugs cannot be recommended to be prescribed in typical drug cocktails. PPIs and SSRI/SNRIs represent the most critical drug classes without showing a single favorable drug. Among the well-tolerated drugs (not recommended for less than 5% of the patients) are metamizole, celecoxib, olmesartan and famotidine. For each drug class, a ranking of active ingredients according to their suitability is presented.

Conclusion: Genotyping and its profound analysis are not available in many settings today. The consideration of frequent alterations of metabolic elimination routes and drug–drug–gene interactions by using simple rankings can help to avoid many incompatibilities, side effects and inefficient therapies.

Keywords: single nucleotide polymorphisms, personalized medicine, precision medicine, DDGIs, CYPs, transporter

Introduction

The structure of deoxyribonucleic acid (DNA) was first described only less than 70 years ago.¹ This milestone opened an entirely new field of research, leading to a deeper understanding of heredity, diseases and their treatment.² Advances in molecular biology, especially regarding the human genome, led to the conception of a new scientific discipline known as pharmacogenetics or pharmacogenomics (PGx), which conflates genetics, pharmacology and biochemistry.³ Thanks to PGx, it is possible to create a profile of a patient's gene variations, so-called single-nucleotide polymorphisms (SNPs), prior to administration of a drug. Subsequently, an optimized drug selection can be made which improves therapy outcomes and minimizes adverse drug reactions (ADRs).³ This stands in contrast to the conventional drug therapy in which typically a wide patient population is considered to be relatively homogeneous and one-drug-fits-all or trial-and-error prescriptions are the reality.³

Besides the above-mentioned drug–gene interactions (DGIs), so-called drug–drug interactions (DDIs) are also known to affect both the efficacy and toxicity of drugs.⁴ DDIs make up the most common causes of ADRs and occur especially in the elderly due to poly medication.⁵

Received: 7 April 2022
Accepted: 29 June 2022
Published: 18 August 2022

Pharmacogenomics and Personalized Medicine 2022:15 765–773

765

 © 2022 Salamone et al. This work is published and licensed by Dove Medical Press Limited. The full terms of this license are available at <https://www.dovepress.com/terms.php> and incorporate the Creative Commons Attribution – Non Commercial (unported, v3.0) License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>). By accessing the work you hereby accept the Terms. Non-commercial uses of the work are permitted without any further permission from Dove Medical Press Limited, provided the work is properly attributed. For permission for commercial use of this work, please see paragraphs 4.2 and 5 of our Terms (<https://www.dovepress.com/terms.php>).

Combining DGIs and DDIs leads to a new concept called drug–drug–gene interactions (DDGIs) which improves the understanding of the drug metabolism of an individual patient, elevating Personalized Medicine to a new level.^{4,6} The notion of DDGIs also helps to understand the so-called Phenoconversion, which describes a genotype–phenotype mismatch occurring due to nongenetic factors. On the one hand, Phenoconversion into a lower metabolizer phenotype can occur as a consequence of the concomitant use of CYP450-inhibiting drugs, increasing age, cancer, and inflammation. On the other hand, Phenoconversion into a higher metabolizer phenotype can result due to a concomitant use of CYP450-inducing drugs and smoking. Furthermore, pregnancy, alcohol and vitamin D exposure are suggested to be relevant factors for phenoconversion.⁷

In order to combine and analyze simultaneously the metabolic data, genomic profile and DDGIs of a patient, innovative medication support software like Drug-PIN[®] (Personalized Interactions Network) can be used, leading to an individual profile for each and every patient.⁴

There are several studies regarding Personalized Medicine and the administration of drugs tailored to a patient's genetic makeup. However, these studies have controversial outcomes and often only consider specific drugs or polymorphisms.^{8–11} Furthermore, studies in which DDGIs as well as further traits and lifestyle habits of an individual patient have been investigated are rare and again only consider specific drug classes or diseases.^{4,12,13}

This study aimed to establish a prescription ranking for drugs of commonly used drug classes, based on data of patients for which a DDGI profile was generated using the medication support software. This ranking should assist practitioners in their choice of the right drug(s) for those patients for whom no individual DDGI profile exists in order to minimize the risk of ADRs or inefficient therapies.

Patients and Methods

Study Design

We conducted a retrospective study in order to evaluate the metabolism of 281 drugs from 34 different drug classes (see [Supplementary Table 1](#)) within a collective of patients, considering their genetics as well as possible co-medication and further traits. The primary objective was to determine “critical” and “noncritical” drug classes and drugs. The secondary objective was to establish a prescription ranking for the drugs of the critical drug classes.

Study Population

Data from 184 multi-morbid Caucasian outpatients that were presented at the Centre of Personalized Medicine, Sant'Andrea University Hospital, Rome (Italy) between 2017 and 2020 were evaluated ([Table 1](#)).

Inclusion criteria were patients aged between 18 and 85 and written informed consent. Exclusion criteria were as follows: advanced age (>85 years), substance use disorders (except nicotine), neurological disorders (epilepsy, major

Table 1 Main Patient Characteristics (n = 184)

| Patient Characteristics | Value |
|---|-------------|
| Age (years) | 49.4 ± 16.5 |
| Sex (F/M) | 143/41 |
| BMI | 24.3 ± 6.2 |
| Number of prescribed drugs | 8 ± 4 |
| GFR [mL/min] | 93 ± 16 |
| AST/ALT ratio | 0.9 |
| Number of clinically relevant polymorphisms | 16.3 ± 4.6 |

Note: Variables are reported as mean ± standard deviation.

Abbreviations: BMI, body mass index; GFR, glomerular filtration rate; AST, aspartate transaminase; ALT, alanine aminotransferase.

neurocognitive disorder, Parkinson's disease) or severe acute organic illnesses (major cardiovascular disorders and hypertension, diabetes, malignancy, renal failure).

The patients' SNP data were compared with SNP data of the 1000 Genomes project and PharmGKB.

Ethical Approval

The study was approved by the Ethics Committee of the University of Rome and registered under Prot. 987/2014 and complies with the Declaration of Helsinki.

Data Collection

Genotyping

For the SNP analysis, the patients' DNA was extracted from samples of 5 mL of peripheral blood using an automatic QIASymphony platform (Qiagen, Hilden, Germany). Subsequently, the DNA was processed using a next-generation sequencing platform (Ion Chef/Ion S5, Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) following the manufacturer's instructions.

Drug-PIN

For each patient, an individual profile was generated using the Drug-PIN platform. It is a software that – through semantic analysis algorithms and deep learning – evaluates the pharmacological effectiveness of and interactions between drugs, considering all of the patient's traits such as: gender, age, weight, lifestyle habits, liver and kidney function, genetic data and concomitant therapies. Summarizing a single drug's grade of interaction and clinical and laboratory characteristics as well as genomic data of 100 SNPs (see [Supplementary Table 2](#)) with grade I or II clinical evidence (ref CPIC), the software generates a patient's individual score for each drug. Based on the score, drugs can be categorized into three groups: “usable”, “non-preferable” and “not recommended”.^{4,13}

Analysis

As a first step, within each drug class the number of drugs that were considered to be either usable, non-preferable or not recommended was added up for each patient, resulting in a database for each category (usable, non-preferable and not recommended).

In a second step, the number of patients who had the same number of usable drugs within a drug class was counted and listed. The same procedure was applied to drugs considered to be non-preferable and to drugs considered to be not recommended.

In a third step, the different drug classes were compared with one another across a category. Some drug classes stood out because for many patients a high number of drugs were considered to be not recommended and/or non-preferable. These drug classes were therefore viewed as critical and subjected to further investigation.

Within the critical drug classes, we evaluated for each patient which specific drugs were considered to be not recommended. For each drug in the critical drug class, the number of patients for whom the respective drug was classified as not recommended was counted and the results were listed in a ranking as shown for PPIs in [Table 2](#). As a last step, an overview containing all drugs from the critical drug classes was created, using data from the ranking tables.

Table 2 Ranking for PPIs

| Rank | Drug | NR Patients*, n (%) |
|------|--------------|---------------------|
| 1. | Esomeprazole | 11 (7.1) |
| 2. | Rabeprazole | 31 (19.9) |
| 3. | Pantoprazole | 34 (21.8) |
| 4. | Lansoprazole | 64 (41.0) |
| 5. | Omeprazole | 72 (46.2) |

Notes: *n = 156. Tables for the other drug classes have been created in the same way and can be found in the supplementary materials ([Supplementary Tables 3–7](#)).

Abbreviation: NR, not recommended.

Additionally, a two-proportion Z-test was performed in order to evaluate if the SNP frequencies of the study sample and reference frequencies show the same distribution.

Results

The two-proportion Z-test shows that 49% of the SNP frequencies of the study group present the same distribution as found in the reference group ($p > 0.05$). When only considering the cytochromes P450 (CYPs), the number rises to 67%.

After evaluating the data, 6 out of 34 drug classes were considered to be critical since for over a third of the patients more than 25% of the drugs from these classes were not recommended (Figure 1A). The critical drug classes are proton-pump inhibitors (PPIs), nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors, H₂ antagonists, angiotensin II receptor blockers (ARBs) and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)/serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs).

All of these six drug classes show a high number of patients for whom more than 25% of the drugs are not recommended. When also considering the non-preferable drugs, the number of patients doubles, peaking at 97% for SSRIs/SNRIs (Figure 1A). After only considering patients for whom more than 50% of the drugs are not recommended, the number of patient drops, with no or very few patients for COX-2 inhibitors, H₂ antagonists and ARBs. However, NSAIDs and especially PPIs and SSRIs/SNRIs still show a high number of patients. If considering also the non-preferable drugs, the number of patients rises strongly again for each drug class, peaking again for SSRIs/SNRIs at 80% (Figure 1B).

SSRIs/SNRIs represent the drug class with the highest number of patients for whom drugs are not recommended, followed by PPIs and NSAIDs and lastly by COX-2 inhibitors, H₂ antagonists and ARBs that show similar results.

The distribution of the patients for whom >25% of the drugs from the critical drug classes are considered to be not recommended or non-preferable shows a small variance (Figure 2A). A greater variance can be found when including only the patients for whom >50% of the drugs from the critical drug classes are considered to be not recommended or non-preferable (Figure 2B).

There are large differences among the rankings of the single drugs from the critical drug classes regarding the number of people for whom the drugs are not recommended (Table 2 and [Supplementary Tables 3–7](#)). Regarding PPIs, for instance, for about half of the patients, the administration of omeprazole is not recommended and for 1 patient out of 5 pantoprazole is not recommended. Esomeprazole, however, is listed as the best in the ranking and not recommended for 1 patient out of 14 (Table 2).

Within the drug classes NSAIDs, COX-2 inhibitors, ARBs and H₂ antagonists, (almost) half of the drugs are considered to be favorable since they are not recommended for only less than 5% of the patients. SSRIs/SNRIs and PPIs, on the contrary, show no favorable drug. In all drug classes except for H₂ antagonists, however, half of the drugs within the respective class are considered to be unfavorable since they were not recommended for more than 20% of the patients (Figure 3, [Supplementary Tables 8–13](#)).

Discussion

The interindividual drug response is influenced by numerous factors like age, nutrition, health status, environmental exposure, (epi)genetics and concurrent therapy.³ More than one-tenth of patients are said to be less likely to respond to standard treatments and suffer unwarranted toxicity.¹⁴ A systematic review of 25 prospective observational studies from 5 continents showed that 5.3% of hospital admissions were associated with ADRs. Children (<17 years) showed the lowest prevalence with 4.1%, followed by adults (17–60 years) with a prevalence of 6.3%. Elderly patients (>60 years) showed the highest prevalence with 10.7%. In adults and the elderly, the main medications that led to ADRs were cardiovascular drugs and NSAIDs.¹⁵

In the United States, however, the proportion of older adults taking five or more drugs tripled from 13.8% in 1994 to 42.4% in 2014. The greater the number of drugs a patient is administered, the greater the likelihood of experiencing ADRs. For elderly patients taking five or more drugs, the chance of ADRs increases by 88% compared to those taking less than three drugs. It is estimated that, due to medication overload – describing the use of multiple drugs for which the

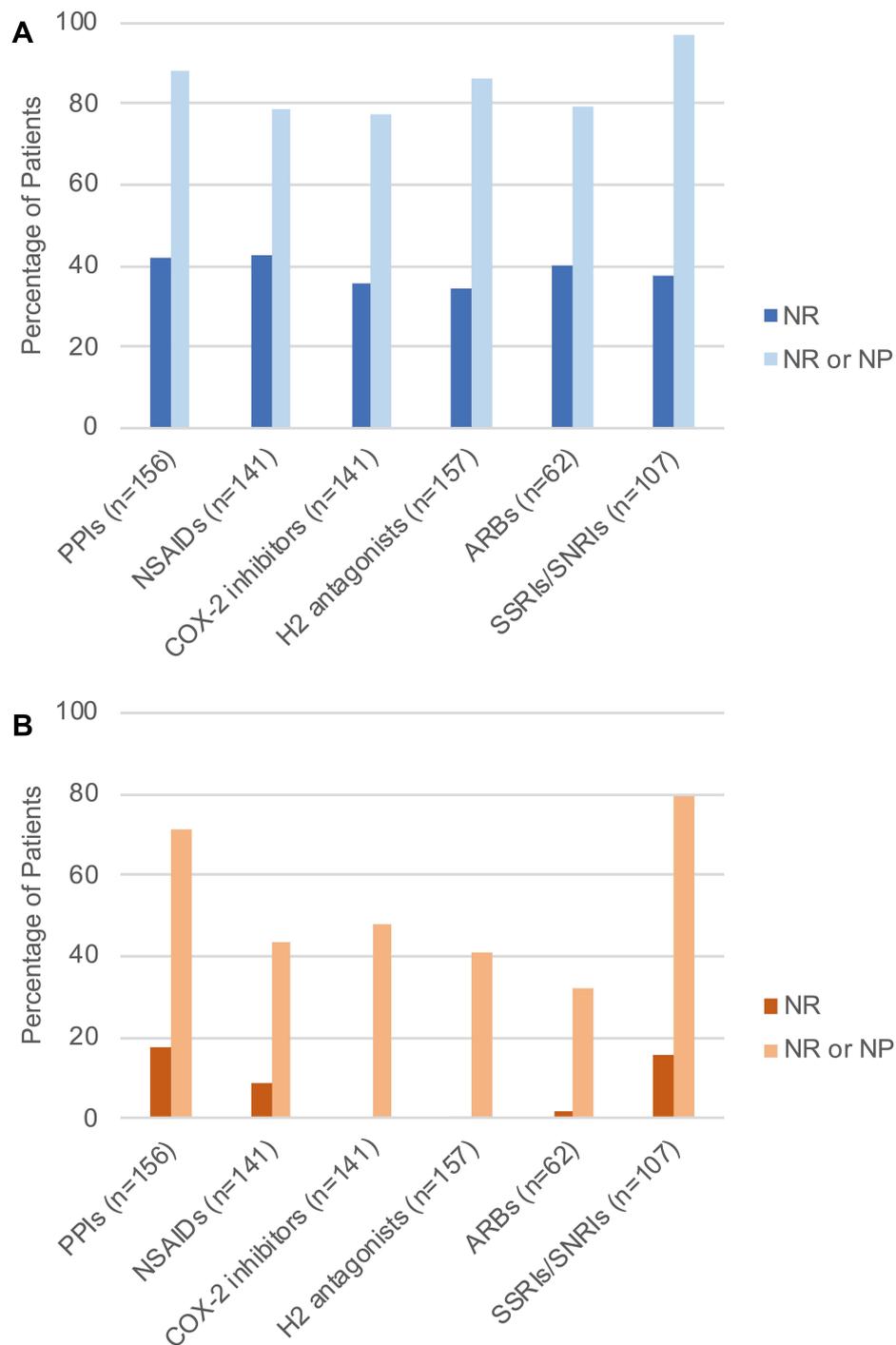


Figure 1 Percentage of patients for whom a certain share of drugs (**A** >25% and **B** >50%) of the critical drug classes were considered to be not recommended and not recommended or non-preferable, respectively.

Notes: (n = x) indicates the number of patients for whom data were available for the specific drug class. Data for this figure can be found in [Supplementary Tables 8–13](#).

Abbreviations: NR, not recommended; NP, non-preferable.

harm to the patient is greater than the benefit – 4.6 million hospitalizations will occur between 2020 and 2030, causing costs of \$62 billion and being responsible for the premature death of 150,000 elderly in the United States.¹⁶

Besides toxicity, the efficiency of drugs poses a problem in non-individualized drug therapy. When it comes to the ten highest-grossing drugs in the US, for every person a specific drug helps to improve the condition, between 3 and 24

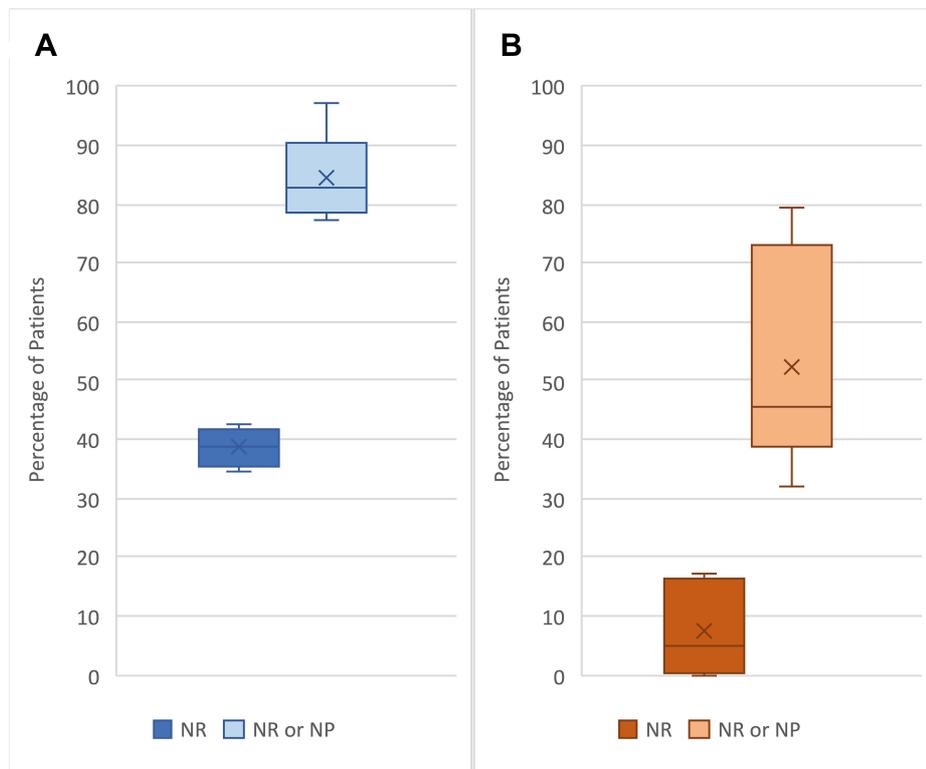


Figure 2 Distribution of patients for whom a certain share of drugs (**A** >25% and **B** >50%) were considered to be not recommended and not recommended or non-preferable, respectively. The respective boxplot shows the data of all six critical drug classes combined. **Abbreviations:** NR, not recommended; NP, non-preferable.

| PPIs | NSAIDs | | | ARBs | COX-2 Inhibitors | H ₂ Antagonists | SSRIs/SNRIs |
|--------------|-----------------|----------------------|----------------|-------------|------------------|----------------------------|--------------|
| Esomeprazol | Tenoxicam | Zomepirac | Flurbiprofen | Olmesartan | Celecoxib | Nizatidine | Etoferidone |
| Rabeprazole | Metamizole | Naproxen | Meloxicam | Eprosartan | Lumiracoxib | Lafutidine | Escitalopram |
| Pantoprazole | Flufenamic acid | Acetylsalicylic acid | Ibuprofen | Telmisartan | Parecoxib | Famotidine | Duloxetine |
| Lansoprazole | Bufexamac | Benzydamine | Aminophenazone | Tasosartan | Valdecoxib | Roxaitidine | Paroxetine |
| Omeprazole | Morniflumate | Ketoprofen | Phenazone | Valsartan | Etoricoxib | Ranitidine | Fluvoxamine |
| | Sulindac | Mefenamic acid | Niflumic acid | Candesartan | | Cimetidine | Venlafaxine |
| | Acemetacin | Etodolac | Diclofenac | Irbesartan | | | Citalopram |
| | Ketorolac | Lornoxicam | Indometacin | Losartan | | | Sertraline |
| | Aceclofenac | Nimesulide | Phenylbutazone | | | | Fluoxetine |
| | Etofenamate | Piroxicam | | | | | |

Figure 3 Overview and ranking of drugs from critical drug classes. **Notes:** Drugs displayed in green are preferable drugs, since they were considered to be not recommended in <5% of the patients, drugs displayed in yellow were not recommended for 5–20% of the patients and drugs displayed in orange were not recommended for >20% of the patients. Detailed data for each drug class and drug can be found in Table 2 and Supplementary Tables 3–7.

people will not experience such an improvement.¹⁷ The efficiency of prescribed drugs for the most common diseases lies between 50% and 60%; considering only cancer therapy, it even drops to 20%.¹⁸ For migraine treatment, every second patient does not respond adequately to acute and prophylaxis therapies.¹⁹ Especially for drugs with a narrow therapeutic index, the interindividual drug response has to be seriously considered.⁸

A crucial point in pharmacotherapy is to find the right dose of medication which, however, varies widely amongst patients. For instance, for the anticoagulant warfarin, dose requirements vary by 20-fold, for propranolol, an antihypertensive drug, they vary by 40-fold and for L-DOPA, used in the treatment of Parkinson's disease, the dosage even varies by 60-fold.²⁰

A patient's genetic makeup regarding the enzymes and transporters involved in drug metabolism has a fundamental impact on the variability in drug response.³ In almost every important enzyme involved in the metabolism of xenobiotics, genetic variants can be identified,⁸ altering the function of an enzyme in a too rapid metabolism of a drug, rendering it ineffective, or in a too slow metabolism, provoking an increased blood concentration of the drug which potentially can lead to ADRs or, in the case of prodrugs, ineffective activation.²¹ Allele frequencies differ not only between patients but also significantly among ethnic groups.¹⁴ The large interethnic differences in both genotypes and phenotypes make the right drug choice even more complex.²² For instance, in Caucasians, 26% of individuals are carriers of non-functional CYP2D6 alleles, which differs strongly from the proportion in other ethnic groups like Asians, Black Africans and African-Americans with a frequency of 6.4%, 6.6% and 14.7%, respectively.²³

Besides individual genetic variability, co-medication and possible interaction between drugs have to be considered when administering drugs. Based on the fact that the ageing of the world population results in an increase in elderly people with multi-morbid conditions receiving multiple drugs, DDIs resulting in ADRs will increase and pose new challenges for physicians.²⁴

The risk associated with the different drugs is calculated by the software not only on the basis of the pharmacodynamic properties but also taking into account certain patient characteristics, such as sex, age, weight, lifestyle habits (coffee, alcohol, nicotine consumption), liver and kidney function, pharmacogenetic profile and concomitant therapies.²⁵ The ranking is thus based on the likelihood of a drug having adverse effects in the overall context of multimorbid and poly-treated patients (which is the population most susceptible to drug-related adverse events).²⁶ In this way, an attempt is made to study the reality of the situation in which drugs give adverse events and to identify those that give them most often.

Although there is a large amount of evidence regarding the benefits of Personalized Medicine, it is still only rarely implemented in a practitioner's therapy. A recent review showed that the most studied PGx-driven approach can be found in CYP2C19 testing with antiplatelets, where relevant polymorphisms could be found in approximately 30% of the patients and where changing the antiplatelet reduced morbidity and mortality by more than 50%. Improved medication outcomes could also be found for other cardiovascular, psychiatric, analgesic, and gastrointestinal drugs, underlining the benefits of PGx.²⁷ Rodriguez-Escudero et al showed in their study that after implementing patients' PGx data to the traditional Comprehensive Medication Management pharmacists changed their pharmacotherapy-related recommendations for every patient with genetic variants, mainly due to "too high dosage" or potential DGI due to an altered metabolism. Potential DGIs based on PGx-guided Clinical decision support (CDS) reports could be found in over 20% of the total prescriptions, mostly in antidepressants, NSAIDs and PPIs²⁸ which corresponds with our findings.

A good example of the discrepancy between the compatibility and the frequency of prescription of a drug class is PPIs. As shown in the 2020 drug report for Germany, PPIs represent the most frequently prescribed drug class within gastrointestinal remedies, with a prescription volume of 3.65 billion defined daily doses (DDD) in 2019. Pantoprazole remains the most commonly prescribed PPI (2764 million DDD) – although there are no studies demonstrating the therapeutic superiority of pantoprazole over other PPIs – followed by omeprazole (644 million DDD) and esomeprazole (201 million DDD).²⁹

Pantoprazole, omeprazole and lansoprazole are metabolized to 80% by CYP2C19 which, however, is known to be highly polymorphic.³⁰ Esomeprazole, on the contrary, is metabolized to a lesser extent by CYP2C19 than omeprazole.³¹ Almost half of the patients in our study showed polymorphisms of CYP2C19 that influenced the phenotype (PM 3.8%, IM 23.4%, UM 21.2%). Therefore, prescribing those patients drugs that are mainly metabolized through CYP2C19, like omeprazole and lansoprazole, may lead to an unfavorable drug response due to drug-gene mismatches. This can also be shown in our results, where esomeprazole is not recommended for only 7% of the patients; pantoprazole and omeprazole, however, show figures that are about three and over six times higher, respectively. Our findings and the prescription frequencies therefore show a reverse ranking.

A similar finding can be made in other drug classes. Commonly prescribed drugs like ibuprofen (553 million DDD), diclofenac (202 million DDD), candesartan (2.281 million DDD), etoricoxib (111 million DDD), ranitidine (32 million

DDD), citalopram (261 million DDD) and venlafaxine (208 million DDD) all show an unfavorable profile within our patient collective while at the same time a much more favorable drug is available as alternative medication as displayed in Figure 3.

A key limitation of this study is its retrospective design. The patients that underwent the genotyping suffered from different diseases and therefore their concurrent medication varied in the type and number of drug(s). Furthermore, the number of patients for whom data were available varied for every drug class, ranging from 62 patients for ARBs to 156 patients for PPIs. Since only Caucasians were included in this study, our findings are not applicable to patients of other ethnicities because of the already-mentioned interethnic differences in SNP frequencies.

Lastly, the classification of the drugs does not completely correspond to the ATC codes.

Conclusion

Today, a lot of patients are still administered drugs that turn out to be unfavorable for them. The wrong choice and dosage of drug(s) leads to ADRs and failure of treatment. Genotyping patients prior to drug administration helps practitioners to choose the right drug(s) and to protect patients from unnecessary side effects. Often, the possibility of genotyping and conducting a profound individual analysis is not available. However, using simple prescription rankings can help avoid many incompatibilities and side effects as well as inefficient therapies since in most cases a more favorable medication is available.

Acknowledgments

We express our thanks to Mr. Tom Reed for providing clear and precise visualizations of our data.

Funding

The work was funded by the German Research Foundation (TRR 295).

Disclosure

Associate Professor Robert Preissner and Professor Maurizio Simmaco are members of the Advisory Board of Drug-PIN AG. Drug-PIN AG is the holder of the patent PCT/IB2019/052310. Mr Andreas Eckert reports personal fees from Drug-Pin AG, outside the submitted work. Dr Sara Spirito reports personal fees from Drug-PIN, during the conduct of the study; personal fees from Drug-PIN, outside the submitted work. The remaining authors declare that they have no conflict of interest.

References

1. Watson JD, Crick FH. Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature*. 1953;171(4356):737–738. doi:10.1038/171737a0
2. Venter JC, Adams MD, Myers EW, et al. The sequence of the human genome. *Science*. 2001;291(5507):1304–1351. doi:10.1126/science.1058040
3. Vogenberg FR, Isaacson Barash C, Pursel M. Personalized medicine: part 1: evolution and development into theranostics. *P T*. 2010;35(10):560–576.
4. Roberto M, Rossi A, Panebianco M, et al. Drug-drug interactions and pharmacogenomic evaluation in colorectal cancer patients: the new drug-PIN ((R)) system comprehensive approach. *Pharmaceuticals*. 2021;14(1):67. doi:10.3390/ph14010067
5. Palleria C, Di Paolo A, Giofre C, et al. Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management. *J Res Med Sci*. 2013;18(7):601–610.
6. Verbeugt P, Mamiya T, Oesterheld J. How common are drug and gene interactions? Prevalence in a sample of 1143 patients with CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 genotyping. *Pharmacogenomics*. 2014;15(5):655–665. doi:10.2217/pgs.14.6
7. Klomp SD, Manson ML, Guchelaar HJ, Swen JJ. Phenoconversion of cytochrome P450 metabolism: a systematic review. *J Clin Med*. 2020;9(9):2890. doi:10.3390/jcm9092890
8. Roots I, Gerloff T, Meisel C, et al. Pharmacogenetics-based new therapeutic concepts. *Drug Metab Rev*. 2004;36(3–4):617–638. doi:10.1081/DMR-200033458
9. Cavallari LH. Tailoring drug therapy based on genotype. *J Pharm Pract*. 2012;25(4):413–416. doi:10.1177/0897190012448311
10. van Kuilenburg AB. Dihydropyrimidine dehydrogenase and the efficacy and toxicity of 5-fluorouracil. *Eur J Cancer*. 2004;40(7):939–950. doi:10.1016/j.ejca.2003.12.004
11. Bertholee D, Maring JG, van Kuilenburg AB. Genotypes affecting the pharmacokinetics of anticancer drugs. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(4):317–337. doi:10.1007/s40262-016-0450-z

12. Panebianco M, Taurelli Salimbeni B, Roberto M, Marchetti P. An example of personalized treatment in HR+ HER2+ long survivor breast cancer patient (case report). *Curr Oncol*. 2021;28(3):1980–1987. doi:10.3390/curroncol28030184
13. Occhipinti M, Brambilla M, Galli G, et al. Evaluation of drug-drug interactions in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer patients during treatment with tyrosine-kinase inhibitors. *J Pers Med*. 2021;11(5). doi:10.3390/jpm11050424
14. Preissner SC, Hoffmann MF, Preissner R, Dunkel M, Gewiess A, Preissner S. Polymorphic cytochrome P450 enzymes (CYPs) and their role in personalized therapy. *PLoS One*. 2013;8(12):e82562. doi:10.1371/journal.pone.0082562
15. Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother*. 2008;42(7):1017–1025. doi:10.1345/aph.1L037
16. Garber J, Brownlee S. Medication overload: america's other drug problem; 2019.
17. Schork NJ. Personalized medicine: time for one-person trials. *Nature*. 2015;520(7549):609–611. doi:10.1038/520609a
18. Vogenberg FR, Barash CI, Pursel M. Personalized medicine: part 2: ethical, legal, and regulatory issues. *P T*. 2010;35(11):624–642.
19. Pomes LM, Guglielmetti M, Bertamino E, Simmaco M, Borro M, Martelletti P. Optimising migraine treatment: from drug-drug interactions to personalized medicine. *J Headache Pain*. 2019;20(1):56. doi:10.1186/s10194-019-1010-3
20. Chandran L, Zachariah SM, Jose A, Chandran L, Zachariah SM. Pharmacogenomics: the right drug to the right person. *J Clin Med Res*. 2009;1(4):191–194. doi:10.4021/jocmr2009.08.1255
21. Tremblay J, Hamet P. Role of genomics on the path to personalized medicine. *Metabolism*. 2013;62(Suppl 1):S2–5. doi:10.1016/j.metabol.2012.08.023
22. Desta Z, Zhao X, Shin JG, Flockhart DA. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(12):913–958. doi:10.2165/00003088-200241120-00002
23. Bradford LD. CYP2D6 allele frequency in European Caucasians, Asians, Africans and their descendants. *Pharmacogenomics*. 2002;3(2):229–243. doi:10.1517/14622416.3.2.229
24. Koverech A, Soldati V, Polidori V, et al. Changing the approach to anticoagulant therapy in older patients with multimorbidity using a precision medicine approach. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(8):1634. doi:10.3390/ijerph15081634
25. Martocchia A, Bruscia C, Conforti G, et al. Comparison of computerized prescription support systems in COVID-19 patients: iNTERCheck and Drug-PIN. *SN Compr Clin Med*. 2021;4(1):3. doi:10.1007/s42399-021-01079-9
26. Holt S, Schmiedl S, Thurmann PA. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107(31–32):543–551. doi:10.3238/arztebl.2010.0543
27. Hayashi M, Hamdy DA, Mahmoud SH. Applications for pharmacogenomics in pharmacy practice: a scoping review. *Res Social Adm Pharm*. 2021;18(7):3094–3118. doi:10.1016/j.sapharm.2021.08.009
28. Rodriguez-Escudero I, Cedeno JA, Rodriguez-Nazario I, et al. Assessment of the clinical utility of pharmacogenetic guidance in a comprehensive medication management service. *J Am Coll Clin Pharm*. 2020;3(6):1028–1037. doi:10.1002/jac5.1250
29. Lohse AW, Hubner S. Magen-Darm-Mittel und Lebertherapeutika. In: Schwabe U, Ludwig W-D, editors. *Arzneiverordnungs-Report 2020*. 1 ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2020:619–621.
30. Andersson T, Holmberg J, Rohss K, Walan A. Pharmacokinetics and effect on caffeine metabolism of the proton pump inhibitors, omeprazole, lansoprazole, and pantoprazole. *Br J Clin Pharmacol*. 1998;45(4):369–375. doi:10.1046/j.1365-2125.1998.t01-1-00702.x
31. Abelo A, Andersson TB, Antonsson M, Naudot AK, Skanberg I, Weidolf L. Stereoselective metabolism of omeprazole by human cytochrome P450 enzymes. *Drug Metab Dispos*. 2000;28(8):966–972.

Pharmacogenomics and Personalized Medicine

Dovepress

Publish your work in this journal

Pharmacogenomics and Personalized Medicine is an international, peer-reviewed, open access journal characterizing the influence of genotype on pharmacology leading to the development of personalized treatment programs and individualized drug selection for improved safety, efficacy and sustainability. This journal is indexed on the American Chemical Society's Chemical Abstracts Service (CAS). The manuscript management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system, which is all easy to use. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.

Submit your manuscript here: <https://www.dovepress.com/pharmacogenomics-and-personalized-medicine-journal>

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Komplette Publikationsliste

Salamone S, Spirito S, Simmaco M, Unger M, Preissner S, Gohlke BO, Eckert A, Preissner R. Prescription Advice Based on Data of Drug-Drug-Gene Interaction of Patients with Polypharmacy. *Pharmgenomics Pers Med.* 2022;15:765-773

Danksagung

Meinen zwei Betreuer*innen Prof. Dr. Saskia Preißner und PD Dr. Robert Preißner danke ich herzlich für die Überlassung des Themas sowie die Betreuung und hilfreiche Unterstützung über den Zeitraum der Erstellung der Publikation und der Dissertation.

Des Weiteren danke ich Prof. Simmaco und seinem Team aus dem Universitätsklinikum Sant'Andrea der Universität Sapienza, Rom für die Bereitstellung der Daten sowie der Mitwirkung an der Publikation.

Zudem danke ich den restlichen Co-Autor*innen der Publikation für die gute Zusammenarbeit und die wertvolle Hilfestellung.