
1. Einleitung

1.1 Ursachen interindividueller Unterschiede in der Arzneimittelwirkung

In der Arzneimitteltherapie stellt sich häufig die Frage, warum äquivalente Dosen eines Medikaments von Patient zu Patient unterschiedliche Wirkungen hervorrufen können. Als Ursache für diese Variabilität kommen verschiedene Faktoren in Betracht, wie beispielsweise Alter, Geschlecht, Leber-, Nieren- und Herzfunktion, Arzneimittelwechselwirkungen, Umweltfaktoren oder Begleiterkrankungen des Patienten. Neben diesen klinischen Einflussgrößen werden als weitere ursächliche Faktoren für die unterschiedliche Arzneimittelwirkung z.B. genetische Unterschiede in Medikamenten metabolisierenden Enzymen, in Arzneimittelrezeptoren oder in Arzneimitteltransportern vermutet. Durch diese Einflussgrößen kann die Pharmakokinetik von Medikamenten beeinflusst werden. Wichtige pharmakokinetische Parameter sind zum Beispiel die Resorption sowie die Exkretion und Verteilung von Substanzen im Organismus. Auf die Parameter der Resorption hat der Gastrointestinaltrakt (GIT) einen großen Einfluss. Über dessen Enterozyten werden sowohl körpereigene (z.B. Glucose, Aminosäuren, Vitamine) als auch körperfremde Substanzen (z.B. Medikamente) in den Organismus aufgenommen. Die Enterozyten des GIT erfüllen ferner wichtige Barriere- und Exkretionsfunktionen. Letztere erfolgen zum größten Teil über aktive Efflux-Transporter. Zu den klinisch relevantesten Transportsystemen gehören die Mitglieder der Superfamilie der ABC (ATP-bindende Cassette)-Transporter (1). Unter den Vertretern dieser Familie befindet sich das P-Glycoprotein (P-gp), der bis heute am besten charakterisierte Arzneimitteltransporter. Das Gen, welches für P-gp kodiert, bezeichnet man als *Multidrug-resistance-Gen Typ 1 (MDR1)*, welches in der heutigen Literatur auch als *ABCB1-Gen* beschrieben wird.

1.2 Auswirkungen genetischer Individualität

Die Folgen individueller genetischer Unterschiede sind schon lange bekannt. Bereits Pythagoras beobachtete im 5. Jahrhundert v. Chr., dass der Genuss von Favabohnen bei einem geringen Anteil der Bevölkerung eine starke Unverträglichkeit, die mit einer hämolytischen Anämie einhergeht, hervorruft (2). Erst viel später, im Jahre 1956, fand man als Ursache für diese Reaktion einen Mangel an Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G6PD). Der gleiche genetische Defekt ist auch für die Unverträglichkeit von einigen Malariamitteln wie beispielsweise Primaquin verantwortlich (3). Hierbei fällt auf, dass die Häufigkeit der G6PD-Defizienz in verschiedenen Ethnien variierte. Diese ist bei Nordeuropäern sehr selten (0,5 /1000), erscheint aber bei Afroamerikanern mit einer Häufigkeit von etwa 16 % und kann bis zu 50% bei einigen am Mittelmeer lebenden Ethnien ausmachen (4).

1.3 Folgen unerwünschter Arzneimittelwirkungen im klinischen Alltag

Erst seit wenigen Jahren existieren Studien über die Zahlen der Opfer von unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Eine prospektive Studie aus Skandinavien erfasste über einen Zeitraum von 2 Jahren mittels Autopsien und Arzneimittel-Plasmaspiegelmessungen die Häufigkeit von Todesfällen durch unerwünschte Arzneimittelereignisse bei stationären internistischen Patienten. Die Inzidenz tödlicher, unerwünschter Arzneimittelereignisse dieser Patienten betrug 0,95% (5). Ziel der heutigen Forschung ist es daher, die verantwortlichen Faktoren für unerwünschte Arzneimittelereignisse zu finden, sie in ihrer Wirkung zu erkennen und die daraus gewonnenen Erkenntnisse für eine optimale Medikamententherapie zu nutzen.

Man geht heute davon aus, dass der Arzneimitteltransporter P-gp als einer dieser Faktoren Einfluss auf die Medikamenten-Kinetik und somit auf die Wirkung von Arzneimitteln im Organismus hat.

1.4 Entdeckung von P-Glycoprotein

Klinische Onkologen machten als Erste die Beobachtung, dass Tumore, die mit verschiedenen Anti-Tumormedikamenten therapiert wurden, eine Multiresistenz gegen diverse Zytostatika entwickelten. Auf der Suche nach der Ursache dieses Phänomens stießen 1976 die Forscher Juliano und Ling *et al.* auf ein Transportprotein, dessen Überexpression mit der Zytostatikaresistenz korrelierte. Die Forscher identifizierten und isolierten in Untersuchungen an colchizinresistenten „Chinese Hamster Ovary (CHO)“-Zellen ein Protein, welches an der Oberfläche der Chemotherapie-sensitiven Mutterzellen nicht nachweisbar war. Die Menge des Proteins korrelierte mit dem Grad der Resistenz. Man nahm daher an, dass es als Transporter die Membrandurchlässigkeit erhöht und gab ihm den Namen P (Permeabilitäts)-Protein (6, 7). Heute sind mehr als 400 verschiedene Neoplasien bekannt, in denen die Zytostatikaresistenz allein mit der Überexpression des P-Glycoproteins korreliert. In über der Hälfte der Tumore ließen sich signifikante Konzentrationen an P-gp messen (8, 9, 10, 11).

1.5 Verteilung von P-Glycoprotein im Körpergewebe

P-gp konnte nicht nur in Tumorgewebe, sondern auch in physiologischem Gewebe nachgewiesen werden (12). Eine hohe P-gp-Expressionsrate findet sich v.a. Organen mit exkretorischer Funktion. Die höchste Konzentration wurde an der Oberfläche von Zellen festgestellt, die gegen ein Lumen gerichtet sind, wie beispielsweise in den kleinen Gallengängen, der Leber, dem Zylinderepithel von Jejunum und Kolon, in den proximalen Nierentubuli und in den Ausführungsgängen des Pankreas (13 -17). Eine hohe P-gp-Expressionsrate ließ sich auch in absorbierenden Organen wie dem Gastrointestinaltrakt nachweisen. Die Expression von P-gp steigt entlang des Verdauungstraktes an, mit der niedrigsten Konzentration im Magen und der höchsten Konzentration im Kolon (17).

Eine klinisch bedeutende Rolle spielt P-gp insbesondere an Blut-Gewebeschränken (Blut-Hirn-Schranke, der Blut-Plazenta-Schranke und der Blut-Hoden-Schranke). Hier verhindert P-gp effizient die Passage von toxischen Substanzen in sensible Organe, reduziert dadurch die Absorption und demzufolge die Wirksamkeit von

Arzneistoffen (18-20). In der Tabelle 1.1 sind die P-gp-exprimierenden Organe bzw. Gewebe und Zellen aufgelistet und entsprechend ihrem Expressionsniveau geordnet (12, 13, 15, 16, 21).

Tabelle 1.1: P-gp-Expressionsniveau in Organen, Geweben und Zellen des Organismus

Hohes Expressionsniveau	Mittleres Expressionsniveau	Niedriges Expressionsniveau
•Leber (Gallengänge)	•Trachea	•Herz
•Kolon und Dünndarm	•Prostata	•Magen
•Niere (proximale Tubuli)	•Lunge (Hauptbronchien)	•Skelettmuskulatur
•Nebennierenrinde	•Nebennierenmark	•Haut
•Plazenta, gravidier Uterus	•Fetales Gewebe	•Ösophagus
•Gehirn (Endothelzellen)	•Lymphozytensubpopulationen	•Ovarien
•Hoden (Endothelzellen)	•CD34+Progenitorzellen	•Knochenmark
•Pankreas (Epithelzellen)		•peripheres Blut
•Makrophagen		

1.6 Aufbau von P-gp und seines kodierenden Gens

P-gp ist ein integrales Membranprotein mit einem Molekulargewicht von 170kDA. Das *MDR1*-Gen, welches das P-gp kodiert, setzt sich aus jeweils 28 Exons und nichtkodierenden Introns zusammen und ist auf dem langen Arm des Chromosoms 7 lokalisiert. P-gp, bestehend aus 1280 Aminosäuren, setzt sich aus zwei gleichartig aufgebauten Regionen zusammen (22). Jeweils 6 hydrophobe Domänen aus α -Helizes formen eine hydrophile Pore mit einem Durchmesser von 5 nm. Die Abbildung 1.1 ist eine vereinfachte Darstellung von P-gp in der Zellmembran (22).

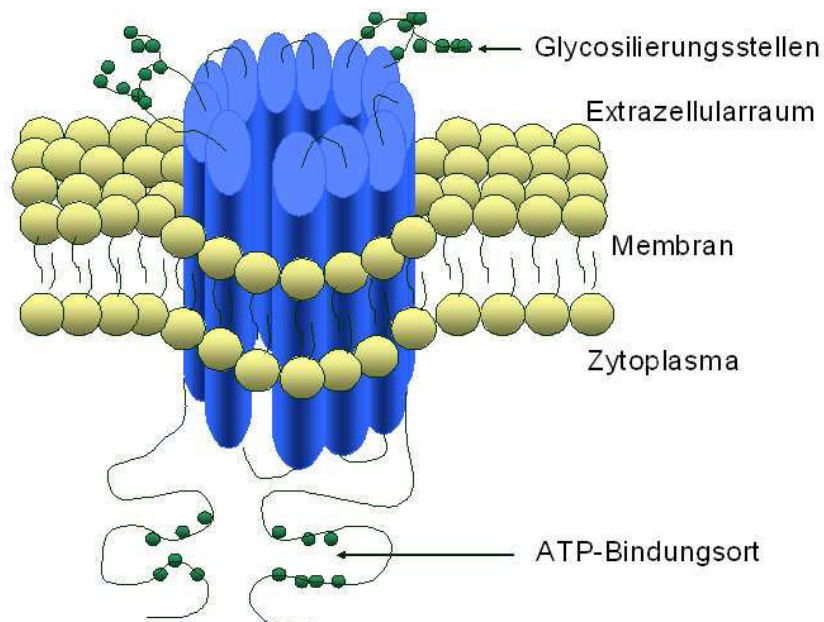


Abbildung 1.1: räumliche Darstellung von P-Glycoprotein in der Zellmembran

Eine räumliche Strukturaufklärung von P-gp gelang der Forschungsgruppe von Higgins *et al.* (24) mit Hilfe der Elektronenmikroskopie und Einzelteilchen-Bildanalyse. Mittels 3-D-Rekonstruktion aus den Aufnahmen und durch Fourier-Projektionsaufnahmen von 2-D-Kristalin-Matrizen konnte die Darstellung der Strukturanordnung von P-gp verbessert werden. Die Abbildung 1.2 zeigt P-gp in der apikalen Zellmembran. Deutlich sichtbar ist dabei eine Lücke im Proteinring (Pfeil), die eine Verbindung zwischen hydrophiler und lipophiler Phase darstellt. Über diese Lücke können Substrate an ihre Bindungsstelle im P-gp gelangen (24).

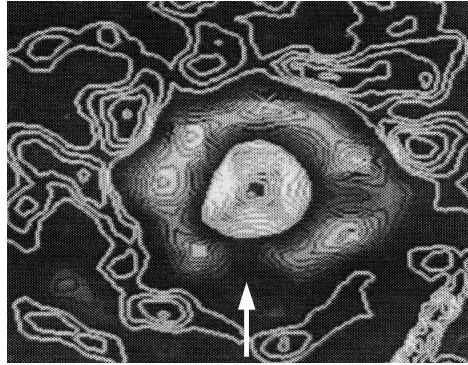


Abbildung 1.2: Projektionsaufnahme von P-gp in der apikalen Zellmembran (24)

In dem Modell von Higgins *et al.* werden die jeweils 6 Transmembrandomänen als 2 gegenüberliegende Halbkreise beschrieben, die sich so öffnen können, dass Substratbindung vom hydrophilen wie auch vom hydrophoben Kompartiment möglich ist. Die ausgeprägte allgemeine Sequenzhomologie der beiden symmetrischen Hälften ließ zunächst vermuten, dass eine Duplikation zur Entstehung des heutigen P-gp führte (21, 23). Genauere Analysen zeigen allerdings, dass nur 2 von 28 Intronpaaren, beide lokalisiert im Bereich der Nukleotid-Bindungsstelle, in identischen Positionen zu finden sind. Wahrscheinlicher ist daher die These, dass P-gp durch die Fusion zweier unterschiedlicher, aber verwandter Gene entstanden ist (25, 26).

1.7 Die Transportmechanismen von P-gp

Die in den letzten Jahren durchgeführten Untersuchungen zur biochemischen und molekularbiologischen Charakterisierung von P-gp belegen dessen Funktion als plasmamembranständigen Transporter. Bislang ließen strukturanalytische Studien verschiedene Transportmechanismen vermuten. Das Modell der transmembranären Pumpe beschreibt den Medikamententransport durch die intrazelluläre Bindung und den anschließenden ATP-gebundenen Efflux aus der Zelle. Die Substrate können dabei sowohl von der Lipiddoppelschicht als auch von der hydrophilen Phase mit dem Transporter interagieren (Abbildung 1.3.3, 23). Der Transport geschieht via eines durch die symmetrischen Hälften geformten Kanals (23). Ein anderes Modell beschreibt P-gp als einen hydrophoben Staubsauger (Abbildung 1.3.2, 27). Die lipophilen Substrate interagieren hierbei direkt nach Durchdringen der Membran

am Substratbindungsort des P-gp, ohne das zytoplasmatische Kompartiment zu erreichen. Unter ATP-Verbrauch werden sie in den Extrazellularraum gepumpt (27). Als wahrscheinlichster Transportmechanismus wird heute der sogenannte Flip-Flop-Mechanismus angenommen. Bei diesem wird das Substrat von einer Seite der Lipiddoppelschicht direkt auf die andere transformiert, um anschließend in das Zytoplasma oder in den Extrazellularraum zu diffundieren (Abbildung 1.3.1, 23). Die Transportmechanismen sind in den Abbildungen 1.3.1-3 vereinfacht dargestellt. Die Abbildung 1.3.1 veranschaulicht den Flippasemechanismus (23), Abbildung 1.3.2 zeigt P-gp als hydrophoben Staubsauger (27) und Abbildung 1.3.3 stellt P-gp als Transmembranpumpe dar (23).

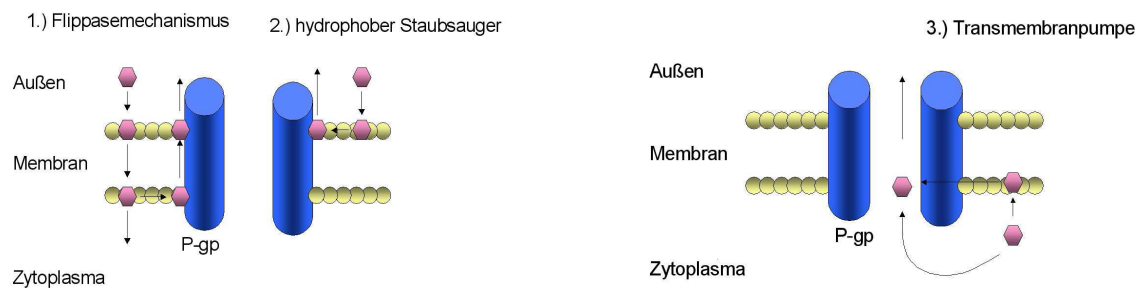


Abbildung 1.3: Potentielle Mechanismen des P-gp vermittelten Drug-Efflux (23, 27)

1.8 Die physiologische Funktion von P-gp im Organismus

Als Konsequenz der natürlichen Selektion entwickelten sich im Pflanzen- und Tierreich im Laufe der Evolution verschiedene Schutzfunktionen. Einige Pflanzen besitzen beispielsweise toxische Substanzen in ihren Bestandteilen, die sie für ihre Feinde ungenießbar machen. Viele Tiere wiederum besitzen Mechanismen gegen diese Toxine. P-gp hat im Rahmen dieses Verteidigungssystems eine wesentliche Aufgabe. Es limitiert unter anderem die Aufnahme potentiell toxischer Substanzen aus dem Gastrointestinaltrakt, fördert die Exkretion aus der Leber und der Niere und verhindert somit den Wiedereintritt von Substanzen in das Blut (28 - 30). Als Effluxpumpe ist P-gp ebenso an der Exkretion endogener und exogener Substanzen sowie dem Transport in unterschiedliche Körperkompartimente beteiligt. In der

Nebenniere und Plazenta reguliert P-gp die Exkretion von Steroiden, um deren Akkumulation zu verhindern, da sich diese toxisch auf das Steroid-produzierende Gewebe auswirken kann (11). Studien an Mäusen wiesen eine signifikante Zunahme der P-gp-Expression im sekretorischen Epithel des Uterus proportional zur Progression der Schwangerschaft nach, was u.a. eine Schutzfunktion vermuten lässt (31). Im hämatopoetischen System wurde P-gp auf Lymphozyten sichtbar gemacht, vermutlich reguliert es ebenso die Ausschüttung von Zytokinen (30).

1.9 Die Substrate von P-gp

Seit Entdeckung des P-Glycoproteins wurden unzählige Substrate des Transportproteins entdeckt. Im Widerspruch zu den meisten Transportsystemen unterscheiden sich die Substrate von P-gp sowohl strukturell als auch funktionell. Die Substanzen weisen untereinander keine offensichtlichen strukturellen Ähnlichkeiten auf, besitzen aber dennoch wichtige gemeinsame Merkmale. Übereinstimmend ist ihre natürliche Herkunft. Die meisten Wirkstoffe stammen aus Pflanzen, Bakterien, Pilzen und Sporen. Die Größe der Substanzen reicht von ca. 200 Da (Phenobarbital, 232 Da) bis zu 1900 Da (Gramicidin D). Die P-gp-Substrate sind bevorzugt von hydrophober oder amphiphiler Natur, biplanar und gelangen aufgrund ihrer Struktureigenschaften durch passive Diffusion in das Zellinnere. Häufig besitzen diese zudem eine aromatische Gruppe. Saure Verbindungen (Phenytoin, Methotrexat) werden nur eingeschränkt transportiert, wohingegen basische und ungeladene Substanzen, die etwa 2/3 der Substrate ausmachen, eine stärkere Affinität zu P-gp aufweisen (28). Obwohl die Substratpalette bei weitem noch nicht endgültig entschlüsselt ist, fällt die starke Überlappung der von P-gp transportierten Substrate mit den Substraten des Metabolisierungsenzyms CYP3A4 auf. Es wird daher angenommen, dass beide Proteine gemeinsam eine Funktion im Abwehrsystem gegen Xenobiotika einnehmen (32). Klinisch wichtige Substrate des *MDR1*-Genproduktes, zusammengestellt aus Reviews von Kim *et al.* (33) und Schwab *et al.* (34) sind in einer Übersicht aufgeführt.

Tabelle 1.2: P-gp-Substratgruppen und Substrate

Substratgruppe	Substrate
Chemotherapeutika	- Antracycline
	- Taxane
	- Vinka-Alkaloide
	- Daunorubicine
	- Erythromycin
Steroide	- Rifampicin
	- Aldosteron
	- Dexamethason
	- Cortisol
Glycoside	- Cortikosteron
	- <i>Digoxin</i>
Calciumantagonisten	- Digitoxin
	- Verapamil
Immunsuppressiva	- Diltiazem
	- Cyclosporin A
Anthelminthika	- Tacrolimus
Lipidsenker	- Ivermectin
	- Atorvastatin
HIV-Protease-Inhibitoren	- Lovastatin
	- Indinavir
	- Delfinavir
Antiemetika	- Saquinavir
	- Domperidon
Beta-Blocker	- Odansetron
	- Celiprolol
	- Buniprolol
Morphine	- Talinolol
	- Morphin
H ² -Antihistaminika	- Loperamid
	- Cimetidin
Andere	- Ranitidin
	- Colchicin
	- Losartan
	- Phenytoin

1.10 Ein Überblick über die bekannten P-gp-Genpolymorphismen

Bisher sind 60 Genpolymorphismen mit Austausch einzelner Purin- oder Pyrimidinbasen, sogenannte Single-Nucleotid-Polymorphismen (SNPs), auf dem *MDR1*-Gen identifiziert worden (35). Von den 60 identifizierten SNPs lagen 27 auf kodierenden Genabschnitten, wovon wiederum 20 zu einem Aminosäureaustausch führten. Die bisher beschriebenen SNPs auf dem *MDR1*-Gen sind in der Tabelle 7.1 zusammengefasst.

Die ersten *MDR1*-Genpolymorphismen in humanen Zellen wurden 1998 von Mickley *et al.* (36) in Exon 21 (2677Ala>Ser) und in Exon 24 (2995Ala>Thr) identifiziert. Die erste systematische Untersuchung des *MDR1*-Gens auf SNPs erfolgten durch Hoffmeyer *et al.* (37). Alle 28 Exons, einschließlich der Exon-Intron-Übergänge und der Kern-Promoter-Region, wurden sequenziert und mit der originalen *MDR1*-Sequenz (GenBank Code AC002457/AC005068), dem sogenannten Wildtyp verglichen. Hierbei wurden 15 SNPs auf kodierenden und nicht kodierenden Genabschnitten identifiziert. In einer späteren breit angelegten Studie von Cascorbi *et al.* (38), in der 461 deutschstämmige gesunde Probanden auf Genpolymorphismen untersucht wurden, fand man zudem 2 offenbar seltene SNPs in Exon 21 (2677Ala>Thr>Ser), und in Exon 26 (107 Gln>Pro). Weitere SNPs eruierte man in der asiatischen Bevölkerung in Exon 1(-41A>G und 145C>G) (39). 3 kodierende SNPs in Exon 7 (183Asn>Ser), Exon 13 (492Cys>Arg) und Exon 26 (1141Ser>Thr) wurden in anderen ethnischen Populationen gefunden (40, 41).

1.11 Der P-gp-Genpolymorphismus 3435C>T in Exon 26

Obwohl stille Polymorphismen nicht zu Aminosäureaustausch und somit zu Veränderungen der Proteinstruktur führen, gilt einem stillen Polymorphismus in Exon 26 in Position 3435C>T besondere Beachtung. Erste Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen dieser Genvariante, der P-gp-Aktivität sowie der Plasmakonzentration von Digoxin, einem Substrat von P-gp, gab eine Studie von Hoffmeyer *et al.* (37). Je höher die Konzentration an P-gp im Duodenum war, umso

geringer waren die Serumspiegel von Digoxin. Die Menge des im Duodenum nachgewiesenen P-gp stand in signifikantem Zusammenhang mit dem in Exon 26 des *MDR1*-Gens gelegenen Genpolymorphismus 3435C>T. Homozygote Individuen mit dem 3435TT-Genotyp führten nach den Beobachtungen Hoffmeyers *et al.* zu einer niedrigeren Transportaktivität von P-gp und somit zu signifikant erhöhten Digoxin-Plasmaspiegeln verglichen mit den Digoxin-Plasmakonzentrationen von Probanden mit dem 3435CC-Genotyp. Die Studienteilnehmer nahmen Digoxin unter Steady-state-Bedingungen ein und waren mit dem starken P-gp-Induktor Rifampicin vorbehandelt worden. Dieses Antibiotikum erhöht die Aktivität von P-gp. Unklar ist, ob die Existenz von Genpolymorphismen ausreicht, um Aussagen über die Pharmakokinetik von Digoxin treffen zu können und ob hierzu eine Induktion oder Steady-state-Bedingungen erforderlich sind. Daher soll in der vorliegenden Studie untersucht werden, ob dieser *MDR1*-Genpolymorphismus sowie 7 weitere häufige *MDR1*-Genpolymorphismen ohne Komedikation mit der Absorptionsrate von Digoxin nach einmaliger oraler Gabe von 1mg Digoxin korrelieren.

Während der Durchführung der vorliegenden Studie stellte sich in der neuesten Literatur heraus, dass bestimmte Polymorphismen häufiger zusammen auftreten als andere (Linkage Disequilibrium). Um diesen Aspekt zu berücksichtigen, verglichen wir zusätzlich die pharmakokinetischen Parameter verschiedener Genotypen mit Kombinationen der entsprechenden Genpolymorphismen (Exon 21 2677GG/Exon 26 3435 CC und Exon 21 2677TT/ Exon 26 3435TT).

1.12 Ethnische Verteilungsmuster der Genpolymorphismen

Die *MDR1*-Polymorphismen variieren ethnisch in ihrem Erscheinungsmuster. Afroamerikaner beispielsweise besitzen nicht nur eine unterschiedliche prozentuale Verteilung der Allelfrequenzen, sondern weisen darüber hinaus häufiger seltene Genvarianzen auf, die in der kaukasischen Bevölkerung nicht vorkommen. Beispiele hierfür sind der SNP 3421T>A in Exon 26 mit einer Allelfrequenz von 1,2% bei Ghanaern (41) und 2,4% (40) bzw. 4,3% (41) bei Afroamerikanern. Es wird heute vermutet, dass die afroamerikanische Population mehr *MDR1*-Genvarianzen in ihrem

Erbgut besitzt, da sie evolutionsgeschichtlich als die älteste humane Population gilt (42).

Andere Polymorphismen wie der SNP 3435C>T in Exon 26 wurden in kaukasischer, afroamerikanischer und in asiatischer Population gefunden, jedoch mit einer Allelfrequenz, die abhängig vom ethnischen Hintergrund eine unterschiedliche Verteilung aufwies (40, 43). Es wird angenommen, dass die im Vergleich zur asiatischen oder kaukasischen Populationen relativ hohe Anzahl von homozygoten Trägern des SNP 3435CC in Exon 26 unter der afrikanischen Bevölkerung, einen Schutz vor den in tropischen Ländern endemischen GIT-Infektionen darstellt. Dieser Genotyp, besitzt eine erhöhte P-gp-Aktivität mit konsekutiv gesteigerter Exkretion toxischer Substanzen sowie bakterieller und viraler Partikel (34). Trotz unterschiedlicher ethnischer Verteilungsmuster führt dieser *MDR1*-Polymorphismus übergreifend zu Auswirkungen auf die Medikamenten-Kinetik von P-gp-Substraten nach deren oraler Applikation. Korrelationen zwischen dem 3435C>T-Polymorphismus und der Aktivität von P-gp ließen sich mittels der Bestimmung der Digoxin-Konzentration sowohl in asiatischen als auch kaukasischen Ethnien feststellen (37, 43).

1.13 Ziele und Aufgabenstellung

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung des Einflusses häufiger oder zu Aminosäureaustausch führender sowie verknüpfter Polymorphismen in kodierenden und nicht kodierenden DNA-Abschnitten des *MDR-1*-Gens auf die pharmakokinetischen Parameter AUC, T_{max} und C_{max} des P-gp-Substrates Digoxin. Hierzu wurde eine Single-dose-Kinetik mit 1 mg Digoxin an 50 gesunden Probanden durchgeführt. Digoxin gilt als ein ideales Substrat, da es im Körper nahezu nicht verstoffwechselt wird und somit auch Enzyme kaum Einfluss auf die Pharmakokinetik von Digoxin ausüben. Die Abnahmezeitpunkte lagen innerhalb der ersten 4 Stunden nach Digoxin-Gabe, da die maximale Blutspiegelkonzentration nach ungefähr 60 Minuten erreicht wird und bereits nach wenigen Stunden rasch auf Werte nahe der unteren Nachweisgrenze fällt. Die Digoxin-Kinetiken der einzelnen Probandengruppen wurden miteinander auf die pharmakokinetische Parameter AUC,

C_{max} und T_{max} verglichen. Die gewonnenen Erkenntnisse sollten dazu beitragen, unter Berücksichtigung des Genotyps, eine individuelle kosteneffektive Arzneitherapie im Sinne einer Dosisoptimierung und spezifischen Patientenbetreuung zu erreichen. Weiterhin könnten pharmakogenetische Untersuchungen von Transportern als Zulassungskriterium zukünftiger Arzneimittel genutzt werden. Darüber hinaus bestand das Ziel darin, Erkenntnisse für unerwünschte bzw. ausbleibende Arzneimittelwirkungen und deren Folgen zu gewinnen, damit diese vermieden werden können um somit die therapeutische Sicherheit für den Patienten zu erhöhen.
