

## **Genetische Polymorphismen des Enzyms P450 2C19 (CYP2C19 - MIM 124020)**

### **Bedeutung für den Metabolismus von Omeprazol und anderen Protonenpumpenhemmern - Wirksamkeit dieser Arzneimittel in der Eradikationstherapie von *H. pylori***

Omeprazol ist der am häufigsten in der Eradikationstherapie von *Helicobacter pylori* verwendete Protonenpumpenhemmer (PPI). Die meisten PPI (Omeprazol, Pantoprazol, Lansoprazol) mit Ausnahme von Esomeprazol werden in der Leber durch das Cytochrom P450 2C19 metabolisiert. Für dieses Enzym sind drei genetische Polymorphismen bekannt (Mutationen in Exon 4, Exon 5 und im Startkodon des CYP2C19-Gens), die zu einem stark verringerten Metabolismus der PPI und anderer Arzneimittel (z.B. Mephenytoin, Proguanil, Diazepam) führen. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass Mutationsträger (langsame Metabolisierer) signifikant höhere Eradikationsraten von *H. pylori* bei Verwendung eines identischen Standardschemas (Tripeltherapie) aufweisen, als Patienten mit der „Wildtyp-Sequenz“ von CYP2C19 (schnelle Metabolisierer). Die Häufigkeit der homozygot „schnellen Metabolisierer“ mit somit niedrigeren Plasmaspiegeln der PPI liegt in der kaukasischen Bevölkerung bei ca. 60-70%. Homozygot „langsame Metabolisierer“ und heterozygote Patienten werden mit Häufigkeiten von 2-5% bzw. 20-35% beschrieben. Die Plasmaspiegel von Omeprazol sind bei den „langsamen Metabolisierern“ signifikant erhöht (6 bis 10fach). Bei diesen Patienten war in verschiedenen Studien ein duales Schema zur Eradikation von *H. pylori* (PPI und Amoxicillin, also Verzicht auf ein zweites Antibiotikum wie z.B. Clarithromycin) wirksam.

Der CYP2C19-Genotyp korreliert ebenfalls mit dem intragastrischen pH-Wert und den Plasma-Gastrin-Spiegeln (jeweils höher bei Patienten mit homozygoter bzw. heterozygoter Mutation von CYP2C19).

Als therapeutische Konsequenzen aus dem Nachweis der genetischen Polymorphismen ergeben sich für Patienten mit hoher Metabolisierungsrate (Wildtyp P450 2C19-Sequenzen):

- Dosiserhöhung der PPI im Eradikationsschema
- Verlängerung der Therapiedauer

Ob Esomeprazol, das zu einem deutlich höheren Anteil durch CYP-3A4 und nicht durch CYP2C19 metabolisiert wird, unabhängig von den genetischen Polymorphismen im CYP2C19-Gen wirksam ist, muß noch in einer kontrollierten Studie belegt werden.

#### **Indikationen zur CYP2C19-Genotypisierung:**

relativ: vor Beginn einer Eradikationstherapie zur Auswahl eines optimalen Therapieschemas

absolut: Patienten mit Rezidiven nach *Helicobacter pylori*-Eradikation

#### **Methode:**

DNA-Extraktion; PCR

Hybridisierung mit Mutations-spezifischen Sonden und Schmelzkurvenanalyse auf dem Light Cycler  
Der Befund enthält eine Bewertung mit Empfehlungen für die weitere Therapie.

**Untersuchungsmaterial:** 2 ml EDTA Blut; normaler Postversand

**Dauer der Untersuchung:** 5 Arbeitstage

## **Literatur – CYP2C19:**

Furuta T, Shirai N et al. (2001) Effect of genotypic differences in CYP2C19 on cure rates for *Helicobacter pylori* infection by triple therapy with a proton pump inhibitor, amoxicillin, and clarithromycin. *Clin Pharmacol Ther* 69:158-68.

Sagar M, Tybring G, Dahl M-L, Bertilsson L, Seensalu R (2000) Effects of omeprazole on intragastric pH and plasma gastrin are dependent on the CYP2C19 polymorphism. *Gastroenterology* 119:670-76.

Tanigawara Y, Aoyama N et al. (1999) CYP2C19 genotype-related efficacy of omeprazole for the treatment of infection caused by *Helicobacter pylori*. *Clin Pharmacol Ther* 66:528-34.

Aoyama N, Tanigawara Y et al. (1999) Sufficient effect of 1-week omeprazole and amoxicillin dual treatment for *Helicobacter pylori* eradication in cytochrome P450 2C19 poor metabolizers. *J Gastroenterol* 34 (Suppl XI):80-83.

**Stand 10/2004**