Warum wirken inhalative Steroide nicht bei allen Asthmatikern gleich gut?

In einer Genom-Assoziationsstudie wurde ein neuer funktioneller Einzelnukleotid-Polymorphismus (SNP) entdeckt, der die Expression des Gens GLCCI1 unterdrückt, das die pharmakologische Antwort auf inhalative Kortikoide beim Asthma bronchiale beeinflusst.

— Jedem erfahrenen Arzt ist wohl bekannt, dass Patienten mit Asthma bronchiale eine hohe Variationsbreite beim Ansprechen auf eine Therapie aufweisen. Diese Variationsbreite gilt sowohl intraindividuell beim Wiederholen der gleichen Therapie als auch interindividuell. Bis zu 40% der Asthmatiker sprechen überhaupt nicht auf eine Behandlung an.

Woran das insbesondere bei den inhalativen Glukokortikoiden liegen könnte, hat man nun in einer genetischen Untersuchung aufgedeckt. Aus der mehr als 1000 Asthmakinder umfassenden Kohorte der CAMP-Studie konnte man bei 118 Trios (bestehend

aus einem Kind und seinen beiden Eltern) DNA-Untersuchungen durchführen. Diese Studie beinhaltet die Inhalation von Budesonid. Zusätzlich wurde die DNA von jeweils etwa 100–400 Kindern aus vier weiteren Asthma-Studien, die Triamcinolon, Flunisolid und Fluticason verwendeten, untersucht, um neue pharmakogenetische Determinanten des Ansprechens auf inhalative Glukokortikoide zu finden.

Auf der Basis von 534 290 Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) wurde eine signifikante pharmakogenetische Assoziation für den SNP rs37972 identifiziert, die in vier unabhängigen Populationen von 935 Personen repliziert werden konnte. SNP rs37972 und der funktionelle SNP rs37973 unterdrücken die Expression des Glukokortikoid-induzierten Transkript-1-Gens (GLCCI1), das die pharmakologische Antwort auf inhalative Glukokortikoide beim Asthma bronchiale beeinflusst. Die mittlere Zunahme der FEV₁ betrug bei behandelten Patienten, die für die Mutation

rs37973 homozygot waren, nur ungefähr ein Drittel im Vergleich zu ähnlich behandelten Personen mit Homozygotie für das Wildtyp-Allel. Das Risiko für ein schlechtes Ansprechen auf die inhalative Glukokortikoide lag bei diesem Personenkreis um den Faktor 1,3–4,4 höher.

Kommentar

Noch sind derartige pharmakogenetische Untersuchungen in der Praxis Zukunftsmusik und für den routinemäßigen Einsatz viel zu teuer. Es wird aber die Zeit kommen, in der sich zukünftige Ärzte nur wundern werden, wie wir Heutigen Medikamente in gleicher Dosierung an pharmakogenetisch höchst verschiedene Individuen nach dem Gießkannenprinzip haben verteilen können. Auch in der Pharmakotherapie gilt: Eines schickt sich nicht für alle.

H. S. FÜESSL ■

■ K. G. Tantisira et al.

(Channing Laboratory, 181 Longwood Ave. Boston, MA 02115, rekgt@channing.harvard.edu) Genomwide association between GLCCI1 and response to glucocorticoid therapy in asthma. New Engl. J. Med. 365 (2011) 13, 1173–1183

Gesichtslähmung, Ohrenschmerzen, Schwindel

Zungen-Zoster

— Eine 72-jährige Frau suchte die Not- hilfe auf, weil ihr weiße Flecken auf der rechten Zungenhälfte und eine leichte Gesichtslähmung rechts aufgefallen waren. Zusätzlich berichtete sie über Schwindel, Ohrenschmerzen, Übelkeit und Erbrechen. Die Symptomatik hatte sich in den vergangenen vier Tagen entwickelt.

Bei der Inspektion der Zunge zeigten sich zahlreiche Bläschen und Pusteln an der rechten Zungenhälfte (siehe Abb.) und am weichen Gaumen rechts. Unter der Verdachtsdiagnose eines Zoster wurde intravenös Acyclovir gegeben. Zwei Tage nach der Erstvorstellung kam es auch zu einem Ge-

Bläschen und Pusteln an der rechten Zungenhälfte.

hörverlust am rechten Ohr, worauf man die Therapie durch hochdosierte Steroide ergänzte.

Im Zungenabstrich (Tzank-Test) waren mehrkernige Riesenzellen zu se-

hen, eine PCR aus dem Bläscheninhalt zeigte die Anwesenheit eines Herpeszoster-Virus. Die Symptomatik sprach für einen Zoster-Befall des N. facialis rechts mit Gesichtslähmung, Ohrenschmerzen und Effloreszenzen im entsprechenden Dermatome.

Unter der hoch dosierten Therapie mit Acyclovir bildeten sich die meisten Symptome innerhalb von fünf Tagen zurück, nicht jedoch die Fazialisparese. Auch nach vier Monaten bestand immer noch eine Restschwäche des Fazialis, wenngleich sich dessen Funktion wesentlich gebessert hatte. H. S. FÜESSL ■

■ C.-K. Lee und B.J. Baek

(Soonchunhyang University School of Medicine, Chonan, Korea): Lingual Zoster. New Engl. J. Med. 365 (2011), 18, 1726