

Opioidtherapie: Suchtrisiko per Gensignatur abschätzen

Eine Opioidabhängigkeit bei Schmerzpatienten entwickelt sich auch auf Basis der genetischen Ausstattung. Mithilfe von suchtassoziierten SNPs lässt sich das individuelle Risiko mit hoher Sensitivität und Spezifität vorhersagen.

Eine längerdauernde Behandlung mit Opioiden kann Patienten abhängig machen. Bisher werden solche Risiken durch Erheben der Suchtanamnese zumindest etwas eingegrenzt. Eine innovative Alternative bietet die Bestimmung von Profilen bestimmter Einzel-nukleotid-Polymorphismen (SNPs), die mit dem Opioidmetabolismus sowie Drogen-Belohnungssystemen assoziiert sind. So ergaben beispielsweise einige Studien eine Korrelation zwischen bestimmten Mutationen in den Opioid- und Dopaminrezeptorsystem-Genen und dem Vorliegen einer Opioidsucht.

US-Forscher machten sich diese genetischen Komponenten der Opioidsucht zunutze und entwickelten einen Algorithmus, der anhand von spezifischen SNP-Variationen das individuelle Opioidabhängigkeitspotenzial einschätzen

kann. Dazu wählten sie zunächst anhand von Literaturdaten insgesamt 180 mit einer Opioidsucht beziehungsweise CYP-abhängigen Drogenmetabolismus in Verbindung gebrachten SNPs aus und testeten diese mithilfe von Buccalabstrichen von Patienten mit und ohne einer Opioid-Gebrauchsstörung („opioid use disorder“, OUD).

Neuer Risikoscore entwickelt

Einbezogen waren 200 Teilnehmer mit einer diagnostizierten OUD und 194 Teilnehmer ohne OUD aber bekannter Opioidexposition, deren Gensignatur unter Einsatz der 180 identifizierten opioidabhängigkeitsassoziierten SNPs bestimmt wurde. In geschlechtsstratifiziert durchgeführten logistischen Regressionsanalysen fanden die Forscher 10 SNPs bei Frauen und 9 SNPs bei Män-

nern, die jeweils signifikant mit einer OUD assoziiert waren.

Der aus diesen Ergebnissen entwickelte Genetics Opioid Risk Score (GenORs) ermittelt die Anzahl der OUD-risikoassoziierten SNPs aus den Buccalabstrichen der Patienten. Der GenORs erwies sich in der für Frauen und Männer getrennt erstellten ROC („receiver operating characteristic“-Kurve als sensitiv und spezifisch.

Fazit: Anhand des genetischen SNP-Profiles von knapp 400 Patienten mit und ohne Opioid-Gebrauchsstörung entwickelten Forscher einen geschlechtsstratifiziert anwendbaren Algorithmus, mit dem sich das genetische Risiko für eine Opioidabhängigkeit vorhersagen lassen könnte. Es müsste allerdings unter anderem noch geprüft werden, ob es genetische Unterschiede in der Abhängigkeitsentwicklung zwischen Patienten mit chronischen Schmerzen und akuten Schmerzen beispielsweise nach Operationen gibt. *Dr. Barbara Kreutzkamp*

Bright D et al. Identification of a sex-stratified genetic algorithm for opioid addiction risk. *Pharmacogenomics J.* 2021; <https://doi.org/10.1038/s41397-021-00212-0>

Ansprechen auf Codein vorhersagen

Die analgetischen Effekte des Prodrugs Codein hängen von der patientenspezifischen Effektivität des Enzyms CYP2D6 ab. Mithilfe eines neuen Scores lässt sich das Codein-Ansprechen prognostizieren.

Das Prodrug Codein in der Leber über Cytochrom P450 2D6 (CYP2D6) durch Demethylierung in das eigentliche Agens Morphin umgewandelt. Allerdings liegt CYP2D6 in mehreren Genvariationen vor, wodurch Morphin individuell unterschiedlich schnell im Organismus bereitgestellt werden kann.

Rund 6,5 % sind schwache CYP2D6-Metabolisierer (poor metabolizers, PMs), die das Codein so gut wie gar nicht in Morphin umwandeln, rund 40 % haben Enzymallele mit nur geringer Aktivität (intermediate metabolizers, IM). Beiden Gruppen sollten alternative Analgetika erhalten. 3 % sind ultraschnelle (ultrarapid metabolizers, UM) und 50 % norma-

le Metabolisierer. Pharmakologen untersuchten nun, ob sich anhand des CYP2D6-Status das Ansprechen auf Codein vorhersagen lässt.

Dazu identifizierten Forscher 157 genotypisierte Schmerzpatienten mit einem Basisschmerzscore > 4 auf einer 0–10-Skala, die Codein erhalten hatten. Anhand ihres CYP2D6-Profiles wurden 69 Patienten als PMs bzw. IMs und 88 als normale bzw. UMs identifiziert. Ein schlechtes analgetisches Codein-Ansprechen wurde definiert als ein unverändert bleibender Schmerzscore von ≤ 4.

In einem adjustierten Propensity-Score-Modell errechnete sich für PMs und IMs eine geringere Wahrrscheinlich-

keit für eine ausreichende Schmerzreduktion unter Codein als für die normalen Metabolisierer und UMs (Odds Ratio 0,35; $p = 0,02$). In einem in dieser Analyse entwickelten Score zur Unterscheidung von Codein-Respondern und Nonrespondern, in den CYP2D6-Phänotypus und klinische Variablen wie Ausgangsschmerzstärke und Begleitmedikation eingingen, ergaben sich Ansprechraten von 38,5 % sowie 17,3 % und 9,4 % in den Gruppen mit einem hohen sowie intermediären und niedrigen Score ($p = 0,001$).

Fazit: Mittels eines neuen Scores, der den CYP2D6-Phänotypus sowie einige klinische Parameter berücksichtigt, lässt sich das analgetische Ansprechen von Schmerzpatienten auf eine Codein-Medikation abschätzen. *Dr. Barbara Kreutzkamp*

Carranza-Leon D et al. CYP2D6 genotype and reduced codeine analgesic effect in real-world clinical practice. *Pharmacogenomics J.* 2021; <https://doi.org/10.1038/s41397-021-00226-8>