

Veranstaltungsreportage: Pharmakogenetik, aktuelle Anwendungsgebiete und Praxiserfahrungen

Medikamente – wirksam mit Sicherheit!

Unsere Gene bestimmen nicht nur den Charakter eines Menschen, sondern beeinflussen auch die Wirkung von Medikamenten. Wie komplex daher die Auswahl der zielführenden Pharmazeutika und deren Dosierung sein kann, wurde an einer Informationsveranstaltung des labormedizinischen zentrums Dr Risch sowie der SONOGEN AG deutlich. So kamen kürzlich knapp 70 Interessierte im FIFA Museum in Zürich zu einer entsprechenden medizinischen Weiterbildungsveranstaltung zusammen.

Die therapeutische Praxis zeigt, dass Medikamente, die bei vielen Menschen für Heilung sorgen, bei anderen überhaupt nicht wirken oder erhebliche Nebenwirkungen und Interaktionen beschieren. «Das kommt in der alltäglichen Praxis keineswegs selten vor», unterstreicht Karl-Dietrich Hatz, CMOO der SONOGEN AG, Zürich, «vielmehr beobachten wir gerade bei Antidepressiva, Asthma-Präparaten und oralen

Antidiabetika, dass nur etwa 60% der Patienten auf die Therapie ansprechen. Bei Alzheimer-Medikamenten sind es sogar bloss 30%. Vergleichbare Beispiele, wenn auch in geringerer Häufigkeit, lassen sich auch bei anderen Arzneimitteln aufzählen und generieren beim individuell betroffenen Patient mehrerlei unerwünschte Nebenwirkungen. Die Ursache dafür liegt unter anderem in unserem Erbgut und dessen Einfluss

auf Aufnahme, Verteilung, Abbau und Ausscheidung von Medikamenten, sowie deren Wirkung am Zielort. Dr. Kai Heib, CEO der SONOGEN AG, stellt daher fest: «Deshalb stehen wir für eine zeitgemäss personalisierte Medizin ein. Unsere Vision ist es, für jeden Patienten im Idealfall im Vorfeld die bestmöglich evidenzbasiert verfügbare sowie massgeschneiderte Therapie herauszufinden. Grundlage unserer pharmakogeneti-



Mit der IT Prozesse optimieren: Mobiler Zugriff auf KIS-Systeme

schen Interpretation sind Gentests, die wir in enger Zusammenarbeit und Weiterentwicklung mit unserem strategischen Partner, dem labormedizinischen Zentrum Dr. Risch durchführen.»

Reiche Erfahrung in den Niederlanden

Professor Ron van Schaik, Experte für Pharmakogenetik am Medical Center der Erasmus Universität in Rotterdam und Präsident der Europäischen Gesellschaft für Pharmakogenomik und Personalisierte Therapie, schilderte im Eröffnungsreferat anhand praktischer Erfahrungen, wie enorm die Unterschiede bei der Wirksamkeit von Medikamenten sein können. Sein erstes Beispiel war ein 63-jähriger Mann, dem Nortriptylin verschrieben wurde, nachdem mehrere vorgängig eingesetzte Serotonin-Wiederaufnahmehemmer keinerlei Wirkung gezeigt hatten. Erneut fand das gewünschte Resultat nicht statt und die gemessenen Plasmakonzentration war niedrig, weswegen der behandelnde Arzt in Erwägung zog, dass eine Non-Compliance, d.h. ein falsches Einnahmeverhalten beim Patienten, vorliege.

Gewissheit könnte aber erst eine DNA-Analyse bringen, meinte Professor van Schaik. So wäre es denkbar, dass der Patient aufgrund seines Erbguts gar nicht oder bloss ungenügend aufs Medikament anspreche. Ganz entscheidend sei in diesem Fall der Metabolismus und dessen Einfluss darauf, ob sich der Wirkstoff bei der gegebenen Dosierung im sog. ‚therapeutischen Fenster‘ befinde. Es gibt Menschen, wie schliesslich im Fall dieses Patienten Realität, die einen Wirkstoff sehr rasch abbauen, während es bei anderen eine wesentlich längere Zeit in Anspruch nimmt. Massgebend dafür ist bei einigen Antidepressiva und u.a. bei Nortriptylin die Ausgestaltung des Gens CYP2D6. So tritt im Schnitt bei 2–5% aller Patienten ein ultra-rascher Wirkstoff-Abbau ein, 60–70% liegen im Normalbereich, wie ihn der Hersteller erwartet, 10–15% zeigen eine mittlere Abbauzeit und 5–10% sind schliesslich sehr langsam im Abbauprozess mit den entsprechenden Folgen dessen.

Gefährliche, aber vermeidbare Auswirkungen

Werden nun Medikamente nicht profiladaptiert eingesetzt, kann das aufgrund von Nebenwirkungen zu einer Hospitalisierung führen und dies ist laut internationaler Statistiken bei 5 bis 7% aller hospitalisierten Patienten der Fall. Aufseherregend ist auch die Bandbreite, innerhalb deren Arzneimittel im gewünschten Sinne wirken. Je nach Medikament beträgt diese Bandbreite nur 25 bis 60%. Eine personalisierte Medizin, so Professor van Schaik, sei daher mehr als

angezeigt, obwohl es immer noch Mediziner, regulatorische Behörden, ethische Vorbehalte und Krankenversicherer gebe, die sich Gentests gegenüber kritisch bis ablehnend verhalten. Der international renommierte Experte sprach zudem von Fällen langwierigen Spiessrutenlaufens der Patienten durch «trial and error Medizin», die er in seiner reichen klinischen Karriere leider mehrfach erlebt habe.

Sorgfalt führt zum Ziel

Der erfahrene Referent präsentierte als zweites Beispiel eine 26-jährige Frau, die seit ihrer Kindheit unter Depressionen leidet. Nach mehreren Medikamentenwechseln wurde ihr Fluoxetin verschrieben, was allerdings zu erheblichen Nebenwirkungen geführt hat, die wiederum neue Medikationen nötig machten. Auch bei diesem Fall meinte ihr Arzt, seine Patientin nehme die Pillen nicht oder nicht exakt nach Verschreibung ein. Als des Rätsels Lösung erwies sich allerdings nach einer DNA-Analyse der Umstand eines sehr langsamen Metabolismus. Die Therapiesteuerung bestand hier darin, dass die Dosis des Medikaments entsprechend erhöht werden musste, was die gewünschten Therapieresultate zur Folge hatte und die zuvor beschriebene Leidens- und Unsicherheitszeit der Patientin endlich beendete.

Gerade bei Patienten in psychiatrischer Betreuung brauche es viel Geduld und grosse Sorgfalt bei der Medikamentenauswahl und -einstellung. Weil eine signifikante Besserung oft erst nach 6 Wochen und mehr eintrete, brauche es entsprechende Zeit, um die Wirkung beurteilen und den Wirkstoffspiegel bestimmen zu können, betonte Professor van Schaik: «Anspruchsvoll ist es immer, auch bei anderen Indikationen liegen die unterschiedlichen Dosisstärken, die relevant für eine signifikante Verbesserung des Gesundheitszustandes nötig sind, deutlich auseinander.»

Weitere Beispiele: Onkologie und Antikoagulation

Der Experte zeigte anhand weiterer Beispiele aus der Kardiologie und Onkologie, wie wichtig es ist, die Genetik bei der Medikamentenauswahl und Dosierung zu berücksichtigen. Das Medikament Tamoxifen wird in der Therapie von Brustkrebs eingesetzt und erst im Körper durch das Enzym CYP2D6 in seinen aktiven Wirkstoff umgesetzt. Hat die Patientin eine Genvariante die zu einem Enzym ohne Aktivität führt, so kann gar keine Wirkung entstehen. Das gleiche gilt für das Medikament Clopidogrel, welches z.B. nach einem Herzinfarkt eingesetzt wird und erst durch das Enzym CYP2C19 in den aktiven Wirkstoff umge-

Pflegewagen



- Ergonomisch aufgebaut
- Modularer Aufbau
- Umfangreiches Zubehör

All-in-One Computer

Venus-Serie



Mate-Serie



- 19" bis 24" Bildschirmdiagonale
- Integrierte Batterie (Venus-Serie)
- Medizinisch zertifiziert
- Leicht zu desinfizieren

Tel. 055 253 44 88
sales@invis-group.com
www.invis-medical.ch



INOVIS medical
Healthcare IT Solutions



Der fachliche Diskurs wurde bis kurz vor Mitternacht beim anschliessenden Apéro fortgeführt und eröffnete spannende neue Kontakte und Einblicke.

wandelt wird und erst dadurch seine gerinnungshemmende Wirkung entfalten kann. In beiden Fällen kann es dadurch zu einem Therapieversagen mit entsprechenden schwerwiegenden bis lebensbedrohlichen Folgen kommen. Die Kenntnis des pharmakogenetischen Profils kann hier wertvolle Hinweise liefern, um frühzeitig die richtige Medikamenten- und Dosisauswahl zu treffen.

Internationale Zusammenarbeit

«Der personalisierten Medizin gehört die Zukunft, wichtig sind dabei die internationale Zusammenarbeit und der fachliche Erfahrungsaustausch.» In Europa gibt es dazu die Informationsplattform www.eu-pic.net der Organisation European Pharmacogenetics Implementation Consortium. Sie sichert die Kooperation von 24 Gentech-Labors in 19 europäischen Ländern. Gleiche Ziele verfolgt auch die European Society of Pharmacogenomics and Personalised Therapy, die jährlich Kongresse abhält und auf diese Weise das Fachwissen im modernen Anwendungsgebiet der Pharmakogenetik verbreitert, Verständnis schafft und den Boden bereitet für eine bessere Versorgungsqualität im Interesse von Patienten und Behandelnden.

Umsetzung der Pharmakogenetik in der Schweiz

Als zweiter Referent berichtete Privatdozent Dr.med. Alexander Jetter, Facharzt für Klinische

Pharmakologie und Toxikologie und Experte für Pharmakogenetik am Universitätsspital Zürich, vom aktuellen Stand der Anwendung der Pharmakogenetik in der Schweiz. Seit Januar 2017 ist diese Untersuchung eine Position auf der Analyseliste und wird im Rahmen einer Verschreibung von bestimmten Medikamenten entsprechend von der Krankenkasse vergütet. So kann bei einer Verschreibung der Medikamente Abacavir, Carbamazepin, 6-Mercaptopurin, Azathioprin, 5-fluoruracil, Capecitabin sowie Irinotecan von jedem verschreibenden Arzt eine entsprechende pharmakogenetische Untersuchung verordnet werden. Aber auch für andere Medikamente werden die Kosten dieser Untersuchung übernommen, wenn sie von einem Facharzt für Klinische Pharmakologie und Toxikologie angeordnet wird.

Bei der anschliessenden Diskussion wurde Privatdozent Dr.med. Jetter zu seiner Haltung gegenüber einer pharmakogenetischen Untersuchung versus einer Messung des Wirkstoffspiegels exemplarisch zum oben erwähnten Tamoxifen bei der Brustkrebstherapie gefragt und vertrat folgende Meinung: «Beide Strategien haben ihre Befürworter und ihre Gegner. Wenn man von Anfang an einer Patientin am Beispiel des Tamoxifens die richtige Therapie zukommen lassen will und nicht erst nach acht Wochen, dem Zeitpunkt, zu dem man sinnvollerweise den Endoxifenspiegel erstmals bestimmt, dann sollte man die Genotypisierung

durchführen und auch von vornherein bei den Intermediate Metabolizern mit einer höheren Dosis anfangen. Bei den Poor Metabolizern dann auch nicht mit Tamoxifen anfangen, weil diese nie, egal, welche Dosis man gibt, einen ausreichenden Endoxifenspiegel entwickeln, was wertvolle Zeit kostet und keinen Nutzen für die Patientin generiert. Und aus diesem Grund würde ich persönlich die Genotypisierung empfehlen, das ist aber bislang kein Konsens. Die allermeisten Patientinnen werden im Moment weder genotypisiert, noch wird ein Endoxifenspiegel nach acht Wochen bestimmt. Das ist sicher mehr als fraglich, wenn man den Patientinnen die aktuell bestmöglich wirksame Therapie zukommen lassen möchte.»

Technische Möglichkeiten

Dr. Katja Ludin vom labormedizinischen Zentrum Dr Risch beleuchtete im Anschluss im Rahmen eines detailreichen Vortrags die aktuellen Analysemöglichkeiten der Labormedizin.

Dabei ging sie im Detail am Praxisbeispiel der von ihnen verwendeten Agena-Geräte auf die Maldi TOF Methode ein, welche in der Pharmakogenetik angewendet wird. Dies zeigte eindrücklich die aktuell bereits verfügbaren Analysemöglichkeiten, welche entgegen häufiger Missinterpretation bereits heute standardisiert verfügbar sind und demnach durchaus als state of the art Anspruch verstanden werden dürfen.



der Patienten auf beachtlichen technischen und wissenschaftlichem Niveau einsetzbar ist.

Fazit: massgeschneidert zum Ziel

In unseren Genen liegt also nicht nur die Ursache für Wirkungsunterschiede, sondern auch der Schlüssel zu einer erfolgreichen Therapie. So werden bei der Pharmakogenetik variable Sequenzen des Genoms durch das labormedizinische Zentrum Dr Risch identifiziert. Auf dieser Basis erkennen die Fachexperten von SONOGEN Patienten, bei denen bestimmte Medikamente keine Wirkung entfalten oder ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Wirkungen oder gar relevante Komplikationen besteht. Das PGx-Expertensystem SONOGEN XP, welches bisher nach der Schweiz inzwischen auch in Deutschland, Liechtenstein sowie Österreich im Einsatz ist, greift daher auf eine pharmakogenetische Datenbank mit wissenschaftlichen Entscheidungsalgorithmen zurück. Gemeinsam mit den Ergebnissen der Genotypisierung, den Patienteninformationen und der verordneten Medikation wird die massgeschneiderte Therapie profilgerecht für jeden Patienten gemäss dem aktuellen Stand der Wissenschaft und Medizin ermittelt.

Eine inhaltliche Darstellung des Präsentierten würde im Rahmen der vorliegenden Veranstaltungsreportage zu weit führen, jedoch soviel darf gesagt sein, die Zukunft scheint bereits heute verfügbar und es ist eindrücklich, welches Leistungsspektrum damit bereits heute im Sinne

Insgesamt war es ein sehr gelungener und inspirierender Anlass mit vielen neuen Informationen und Perspektiven betreffend der aktuellen Möglichkeiten personalisierter Medizin, welche richtig skaliert und bedarfsgerecht ein-

Professor Ron van Schaik, Experte für Pharmakogenetik am Medical Center der Erasmus Universität in Rotterdam und Präsident der Europäischen Gesellschaft für Pharmakogenomik und Personalisierte Therapie, schilderte, wie enorm die Unterschiede bei der Wirksamkeit von Medikamenten sein können.



Mehrwert für Patienten und Ärzte

Prof. Dr. Lorenz Risch begann sein Einführungsreferat mit folgenden Worten: «Wir leben in einem Zeitalter, in dem immer mehr von massgeschneiderten Therapien im Sinne einer Precision Medicine gesprochen wird. Das Thema der Iatrogenese nimmt gleichsam Platz in der öffentlichen Diskussion ein. Die Pharmakogenomik hilft mit, in beiden Themen Verbesserungen herbeizuführen.»

Diese befasst sich somit mit dem Einfluss der Erbanlagen auf die Wirkung von Medikamenten und wird damit zum willkommenen Instrument für eine personalisierte Medizin, die sowohl für die betroffenen Patienten wie auch für ihre behandelnden Ärzte von Vorteil sind. Die Pharmakogenetik zielt darauf ab,

- variable Sequenzen des Genoms zu identifizieren, die es erlauben Individuen zu erkennen, bei denen bestimmte Medikamente keine Wirkung entfalten (Non-Responders), oder bei denen ein erhöhte Risiken bestehen,
- die Medikamententherapie optimal profilgerecht für jedes Individuum anzupassen,
- ein genetisches Profil zur Verträglichkeit und Wirksamkeit von Arzneimitteln zu erstellen und zu analysieren,
- Empfehlungen abzugeben, welche Medikamente am besten zur genetischen Veranlagung und zum individuellen Stoffwechsel passen,
- unerwünschte Wirkungen, Wirkungsverstärkungen oder -abschwächungen eines Arzneimittels bzw. einer Arzneimittelkombination mithilfe des genetischen Profils abzuwenden sowie
- eine Dosierung der aktuellen und zukünftigen Medikamente passend zum individuellen genetischen Code zu bestimmen.

gesetzt bereits heute evidenzbasiert verfügbar sind und keineswegs «vage Zukunftsmusik» sind. Aufgrund des regen Interesses sowie den anregenden Diskussionen wird bereits eine Folgeveranstaltung im Raum Basel / Bern für den Sommer geplant und von den Organisatoren frühzeitig angekündigt.

Bei Interesse finden sich vertiefende Informationen zum Thema auf der Webseite: www.sonogen.eu

Text: Dr. Hans Balmer