

Interview zur Pharmakogenetik mit Prof. Dr. med. Stefan Russmann, Konsiliararzt Klinik Hirslanden, Inhaber drugsafety.ch, Küssnacht

Welche Bedeutung haben Gentests heute im Arbeitsalltag eines Mediziners?

Die Pharmakogenetik hat sich in den letzten 5 bis 10 Jahren enorm schnell entwickelt und in dieser Zeit jetzt auch endlich den Transfer in den klinischen Alltag geschafft. Zum Thema befragten wir Prof. Dr. med. Stefan Russmann, der als klinisch tätiger Arzt und daneben auch als Epidemiologe arbeitet. Er meint: «Das Reizvolle ist, dass man an einem Tag mit Zahlen zu Risiken, Nutzen und Kosten für grosse Patientenzahlen rechnet und grosse Studien analysiert oder auch einmal die Chance hat dort selbst beteiligt zu sein. Und am nächsten Tag sitzt man dann mit einem einzelnen Patienten zusammen und ist in einer völlig anderen Situation.»

Da gelte es, sich der Herausforderung zu stellen, ob die ganzen schönen Zahlen aus Studien in diesem Moment diesem einen Patienten helfen, eine wirksamere und sicherere Therapie auszuwählen.

dings höher, da könnte man beispielsweise auch Bisoprolol als Alternative wählen. Und für Antidepressiva, die durch CYP2D6 abgebaut werden, kann wiederum auch eine Bestimmung des

Plasmaspiegels eine sinnvolle und sogar zuverlässigere Alternative zur pharmakogenetischen Bestimmung sein. Für diese Beispiele kann ein pharmakogenetischer Test die Auswahl von

Wann und wie wird denn schon heute in der Praxis die Entscheidung für einen pharmakogenetischen Test gefällt? Beispielsweise soll der Stoffwechsel von Blutdruckmedikamenten und Antidepressiva stark vom Genotyp beeinflusst werden – benötigen jetzt alle Patienten, die mit diesen Medikamenten behandelt werden, einen Gentest?

Der in der Blutdrucktherapie eingesetzte Beta-blocker Metoprolol und zahlreiche Antidepressiva werden durch das Enzym CYP2D6 abgebaut. In der Bevölkerung sind genetische Varianten von CYP2D6 erstens häufig und zweitens ist die Evidenz zur Bedeutung des CYP2D6-Genotyps für den Stoffwechsel und somit der Konzentration im Blut für zahlreiche Medikamente eindeutig. Das sind also schon einmal zwei gute Voraussetzungen für einen genetischen Test. Auf der anderen Seite sollte aber Metoprolol ohnehin zunächst in einer niedrigen Dosierung begonnen werden und die Wirkung kann ja denkbar einfach durch Messung von Blutdruck und Herzfrequenz überwacht werden. Schwere Nebenwirkungen sind daher selbst bei Patienten mit eingeschränktem Stoffwechsel sehr selten. Für Patienten mit Herzinsuffizienz ist das Risiko aller-



Medikament und Dosierung also durchaus unterstützen, ist aber nicht unbedingt notwendig.

Wie gut sind die Prognosen?

Kann ein genetischer Test denn die Wirkung eines Medikaments zuverlässig vorhersagen?

Die gelegentlich propagierte Vorstellung, dass pharmakogenetische Tests Wirkungen und Nebenwirkungen von Medikamenten generell zuverlässig vorhersagen könnten, jetzt oder in der Zukunft, ist naiv, weil sie das komplexe Zusammenspiel verschiedener Faktoren in der Pharmakotherapie nicht berücksichtigt. Insbesondere Nebenwirkungen sind fast nie auf nur einen einzigen genetischen Faktor zurückzuführen. Ein Beispiel: Wir haben vor gut 20 Jahren die Therapie mit dem Blutverdünner Phenprocoumon im Alltag untersucht und dabei festgestellt, dass einzelne Patienten eine 7 Mal höhere Dosis benötigen als andere, um die gleiche Wirkung zu erzielen. Heute weiss man, dass man einen Teil dieser Variabilität durch genetische Tests vorhersagen kann – aber eben nur einen Teil, und deshalb kann der genetische Test vielleicht die Auswahl der Anfangsdosis unterstützen, aber auch heute nicht die Kontrolle durch regelmässige Gerinnungstests ersetzen.

Kann die Pharmakogenetik dann überhaupt ihr Versprechen der personalisierten Medizin halten?

Der Begriff personalisierte Medizin ist gerade sehr en vogue, aber in den Grundsätzen ist das ja keine neue Erfindung der Genetik. Jeder Hausarzt betreibt schon immer jeden Tag gute personalisierte Medizin. Grundregeln bei der Medikamentenverschreibung wie etwa «start low, go slow» bei älteren Patienten haben sich in der Praxis bewährt. Selbst «trial and error» kann bei nicht akuten Krankheitsbildern und geringer Gefahr von Nebenwirkungen eine im medizinischen Alltag erfolgreiche personalisierte Strategie sein. Die Pharmakogenetik kann nun als ein neuer zusätzlicher Baustein der personalisierten Medizin gesehen werden. Sie beschränkt sich heute auch längst nicht mehr nur auf die Genetik des Stoffwechsels von Medikamenten. Ich bin davon überzeugt, dass Therapieentscheidungen in der Zukunft so häufig durch genetische Tests mitbestimmt werden, dass man hier durchaus von einer jetzt gerade erst beginnenden Revolution der personalisierten Medizin reden kann.

Wo immer ein pharmakologischer Test nötig ist

Gibt es heute schon Medikamente, bei denen immer ein pharmakogenetischer Test durchgeführt werden sollte?

Patienten, die mit Carbamazepin, einem Medikament zur Behandlung von Epilepsie, oder Abacavir, zur Behandlung von HIV, behandelt werden, müssen vor Beginn der Therapie auf Vorhandensein genetischer Varianten des Immunsystems, sogenannte HLA-Varianten, getestet werden. Hier konnte eindeutig gezeigt werden, dass schwere und häufig tödlich verlaufende Hautreaktionen durch einen genetischen Test zuverlässig verhindert werden können. Diese Beispiele sind zweifelsfrei ein Meilenstein für den Einzug der Pharmakogenetik in den klinischen Alltag. Auch in der Onkologie haben sich pharmakogenetische Tests bereits im Alltag etabliert. Beispiele sind die Wirkstoffe Irinotecan und 5-Fluorouracil. Für Tamoxifen gibt es auch sehr gute Daten welche den Nutzen der Genotypisierung zeigen, hier ist aber auch die Messung des Metaboliten Endoxifen wegweisend. Es sollte heute keine mit Tamoxifen behandelte Patientin mehr geben, bei der diese Kontrollen nicht durchgeführt werden.

Haben wir denn heute schon alle notwendigen Informationen, um die Bedeutung von pharmakogenetischen Tests zu beurteilen?

Ein Experte der Onkogenetik aus den USA hat dazu kürzlich eine treffende Aussage gemacht: «Die Fähigkeit, alles zu sequenzieren hat unser Wissen darüber überholt, was es bedeutet». In der Onkologie ist das ein enormes ethisches Problem, weil nicht eindeutig interpretierbare genetische Befunde zu Angst und Unsicherheit auf Seiten der Patienten sowie irreversiblen Therapieentscheidungen führen können. In der Pharmakogenetik ist die Situation in der Regel unkomplizierter, weil uns die genetischen Daten «nur» helfen, das beste Medikament in der besten Dosis zu wählen. Eine kompetente persönliche Beratung des Patienten vorausgesetzt besteht aber in der Regel kein vergleichbares Risiko, dass ein pharmakogenetischer Test zu einer irreversiblen falschen Entscheidung oder zu Ängsten führt.

Dennoch besteht auch für die Pharmakogenetik das Dilemma nicht verfügbarer Informationen. Ein aktuelles Beispiel dafür ist der Wirkstoff Dimethylfumarat, der anfangs zur Behandlung von Psoriasis, heute aber vor allem bei multipler Sklerose eingesetzt wird. Für die Behandlung der Psoriasis wurde kürzlich berichtet, dass ein einfacher genetischer Test den Erfolg der Therapie mit hoher Zuverlässigkeit vorhersagen kann. Der Hautarzt kann aber auch einfach ausprobieren, ob Dimethylfumarat wirkt, oder von vornherein ein anderes Medikament verschreiben wenn er dafür ein besseres Risiko-Nutzen Verhältnis erwartet.

Nun könnte auch für die Therapie der multiplen Sklerose die berichtete genetische Variante den Therapieerfolg vielleicht heute schon zuverlässig vorhersagen. Ich habe dazu aber keine zuverlässigen klinischen Untersuchungen gefunden, und befürchte, dass es diese in naher Zukunft auch nicht geben wird. Gleichzeitig will man im Fall von multipler Sklerose aber nicht das Risiko eingehen, eine nicht wirksame Therapie zu verschreiben, denn bei einem erneuten Krankheits Schub muss man mit irreversiblen neurologischen Ausfällen rechnen. In diesem Fall bin ich der Meinung, dass wir den genetischen Test trotz fehlender Evidenz heute schon durchführen sollten, weil die Frage dahinter klinisch hoch relevant ist und wir so schnell wie möglich Wissen generieren müssen, um diese Frage in Zukunft beantworten zu können.

Ökonomisch sinnvoll oder kostentreibend?

Ist zu befürchten, dass zusätzliche Kosten für genetische Bestimmungen zu einer Kostenexplosion im Gesundheitswesen führen?



Wenn jemand in ein Spital kommt, dann ist es nicht ungewöhnlich, dass schon am ersten Tag Diagnostik zu einem Preis von weit über 1000 Franken betrieben wird. Weitere Untersuchungen einschliesslich Kontrolluntersuchungen kommen dazu, und das wiederholt sich bei jedem weiteren Spitalaufenthalt ein Leben lang. Für einen genetischen Test entstehen im Gegensatz dazu aber nur einmalig Kosten, weil die Ergebnisse sich ein ganzes Leben lang nicht verändern. Wenn jetzt zusätzlich noch in einer einzigen Blutprobe eine Vielzahl von Varianten, also ein sogenanntes pharmakogenetisches Panel, bestimmt werden und ein Labor diese Tests häufiger durchführt, dann wird der Preis für einen solchen Test mittelfristig vermutlich im niedrigen dreistelligen Bereich liegen. Mit solch einem einzigen Test können dann aber ein Leben lang potenziell Einsparungen für unwirksame Therapien und die mitunter sehr teure Behandlung von vermeidbaren Nebenwirkungen erzielt werden.

Um das abzuschätzen, müssen wir auch Methoden der Epidemiologie einsetzen, d.h. wir müssen uns überlegen, welcher Teil einer Arzneimittelwirkung auf eine genetische Variante zurückgeführt werden kann (das sogenannte «attributable risk») und wie viele Patienten getestet werden müssen, um etwa einen zusätzlichen Patienten zu heilen oder eine schwere Nebenwirkung zu vermeiden. Es ist äusserst schwierig die dafür notwendigen Daten zu generieren, aber ich bin davon überzeugt, dass die Pharmakogenetik kosteneffizient sein kann und damit auch aus ökonomischer Sicht für Gesundheitssysteme eine attraktive Innovation ist.

Wäre es deshalb in diesem Fall sinnvoll, dass in Zukunft pharmakogenetische Tests schon bei der Geburt routinemässig durchgeführt werden und dann für die gesamte Bevölkerung verfügbar sind?

Die oben genannten Überlegungen lassen diese Vision für ein wohlhabendes Land mit einem hochentwickelten Gesundheitssystem zunächst durchaus als nicht unrealistisch erscheinen. Ethisch ist das aber nicht einfach zu beurteilen, weil dann bei der Geburt eine lebenslang gültige Information ohne Einverständnis des Betroffenen erstellt wird, von der wir heute nicht sicher sagen können, welche Bedeutung sie in der Zukunft haben könnte. Deshalb ist es ja auch sinnvoll, dass bei uns heute eine genetische Bestimmung nur nach einem Beratungsgespräch und mit schriftlichem Einverständnis erfolgen darf. Technisch wäre es natürlich bereits heute kein Problem und aus medizinischer Sicht auch durchaus sinnvoll, diese Informationen so

zu hinterlegen, dass das genetische Profil immer elektronisch verfügbar ist, sobald ein Patient in der Apotheke Medikamente bezieht oder ins Spital eingewiesen wird. Aber der Datenschutz muss gerade bei genetischen Informationen sehr ernst genommen werden und verhindert daher heute eine solche Option.

Klare Empfehlungen zur Sicherheit der Patienten

Wie wird dann heute sichergestellt, dass pharmakogenetische Tests sinnvoll eingesetzt werden?

Auch in der Pharmakogenetik gilt der etablierte Grundsatz jeglicher medizinischer Diagnostik: in dem Moment, in dem ich einen Test verordne, muss ich wissen, ob und welche Konsequenzen das Ergebnis für die weitere Diagnostik und Behandlung dieses einzelnen Patienten hat. Meine Aufgabe in der pharmakogenetischen Beratung von Patienten ist also, klare Empfehlungen zu geben, zunächst ob ein genetischer Test sinnvoll ist, und damit verbunden die Frage, ob und wie die neue genetische Information mögliche Therapieentscheidungen beeinflussen kann. Ansonsten besteht die Gefahr, Patienten durch genetische Tests mehr zu verunsichern als ihnen zu helfen. Das ist auch der Grund, weshalb die Kosten eines pharmakogenetischen Tests heute bis auf 5 Ausnahmen nur dann von den Krankenkassen übernommen werden, wenn die Verordnung mit begründeter Indikation durch einen Experten erfolgt. In der Schweiz sind das für pharmakogenetische Tests aktuell nur die Fachärzte für Klinische Pharmakologie und Toxikologie.

Wie erfolgt denn heute die pharmakogenetische Testung und Beratung?

Zunächst gibt es bereits heute 5 Medikamente, für die der Nutzen eines pharmakogenetischen Tests generell so gut belegt ist, dass dieser in der Schweiz durch jeden Arzt verordnet werden kann und von der Krankenkasse erstattet wird. Vor allem können wir Pharmakogenetik aber nur in enger Zusammenarbeit mit dem fallführend behandelnden Kollegen und einem auf Genetik spezialisierten Labor sinnvoll einsetzen. Da es für einen einzelnen Arzt praktisch unmöglich ist, die sich enorm schnell entwickelnde Evidenz laufend im Auge zu behalten, lasse ich mir zudem eine automatisierte Befundinterpretation auf Basis der neuesten Daten durch unseren Partner Sonogen erstellen.

Auf Basis der pharmakogenetischen Testergebnisse und aller anderen persönlichen Informa-

Prof. Dr. med. Stefan Russmann,
Innere Medizin und Nephrologie Klinik
Hirslanden, drugsafety.ch,



ist Facharzt für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Titularprofessor für Klinische Pharmakologie an der Universität Zürich, Adjunct Associate Professor of Epidemiology an der Boston University und Dozent für Pharmakoepidemiologie und Arzneimittelsicherheit an der ETH Zürich. Nach langjähriger Tätigkeit am Inselspital Bern und am Universitätsspital Zürich ist er jetzt als klinischer Pharmakologe an der Klinik für Innere Medizin und Nephrologie der Klinik Hirslanden Zürich tätig und engagiert sich mit drugsafety.ch für eine Verbesserung der Arzneimittelsicherheit im klinischen Alltag.

Stefan Russmann studierte Medizin an der Albert-Ludwigs Universität in Freiburg i. Brsg. und der St. Mary's Hospital Medical School in London und war u.a. drei Jahre in den USA beim Boston Collaborative Drug Surveillance Program (BCDSP) in Boston und der Degge Group in Arlington bei Washington DC tätig.

tionen des einzelnen Patienten kann ich dann eine konkrete Therapieempfehlung abgeben. Zusätzlich bekommen unsere Patienten einen pharmakogenetischen Pass im Format einer Kreditkarte, auf der die identifizierten genetischen Varianten dokumentiert sind. Dort ist auch vermerkt, welches Labor die Analytik und wer die automatisierte Befundinterpretation auf Basis welcher Evidenz durchgeführt hat, und welcher Arzt den Patienten pharmakogenetisch berät. Das alles ist wichtig, um sicherzustellen, dass die genetischen Informationen ein Leben lang für die optimale Auswahl der Medikamente eingesetzt werden können und an wen man sich bei Fragen wenden kann.