DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 52, S. 89; Ausgabe 12 / 2018

Zur klinischen Bedeutung pharmakogenetischer Tests

Zusammenfassung: Pharmakogenetische Tests boomen. Es handelt sich dabei um ein Screening auf Keimbahnvarianten bestimmter Proteine, die an der Wirkung und dem Metabolismus von Arzneimitteln beteiligt sind. Mit Hilfe dieser Informationen (z.B. langsamer, normaler oder ultraschneller Metabolisierer) soll die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Arzneimitteln voraussagbar werden. Klinische Validität und individueller Nutzen dieser Tests sind jedoch in den meisten Fällen völlig unklar. Zudem spielt die Pharmakogenetik nur bei einem Bruchteil der häufig verschriebenen Arzneimittel eine Rolle. Ein allgemeines Screening ist daher allenfalls ein teures „nice to have“ und derzeit abzulehnen, insbesondere wenn die Patienten das selbst bezahlen sollen. Grund für eine gezielte pharmakogenetische Testung könnte beispielsweise sein eine unzureichende Wirksamkeit des Arzneimittels oder unerwartete Nebenwirkungen. Von diesem Screening sind gezielte genetische Untersuchungen von Tumorgewebe auf somatische Mutationen abzugrenzen. Diese können Auskunft geben über die Wirksamkeit von Onkologika beim individuellen Patienten (Einfluss auf die Pharmakodynamik).

In letzter Zeit haben wir mehrere Anfragen zur klinischen Bedeutung von pharmakogenetischen Tests erhalten. So berichtet eine Internistin aus Österreich, dass eine ihrer Patientinnen mit komplexer Psychopharmakotherapie von ihrem Psychiater die Empfehlung erhalten habe, einen pharmakogenetischen Test durchführen zu lassen. Die empfohlene Firma berechnete der Patientin für den Test 1.800 €. In dem 16-seitigen Bericht werden über 160 Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) von 13 pharmakogenetisch relevanten Merkmalen benannt und der Metabolisierungsstatus in einem Ampelsystem dargestellt. Der Bericht sei weder für die Patientin noch für die Kollegin interpretierbar gewesen. Eine Änderung der Therapie ergab sich nicht. Da die Bezahlung des Tests durch die Krankenkassen in Österreich nicht vorgesehen ist, musste die Patientin für die entstandenen Kosten selbst aufkommen.

Pharmakogenetische Untersuchungen sind in den letzten Jahren, bedingt durch die Fortschritte in der Molekularbiologie, deutlich günstiger geworden und werden mittlerweile von mehreren Anbietern beworben. Die in dem geschilderten Fall beteiligte Firma behauptet auf ihrer Webseite, dass die Ursache für ein Nichtansprechen auf ein Arzneimittel bzw. das Auftreten von Nebenwirkungen „in hohem Maße in der unterschiedlichen genetischen Veranlagung eines Menschen“ begründet sei und dass sich durch den Gentest „im Vorhinein präzise herausfinden lässt, welche Medikamente bei jedem einzelnen Menschen wirken“. Ein langwieriges Ausprobieren von Medikamenten entfalle und „der Leidensweg des Patienten wird verkürzt“ (1).

Derartige Aussagen sind wissenschaftlich kaum zu begründen und aus unserer Sicht in dieser allgemein gehaltenen Formulierung auch nicht zutreffend. Nach einem Review aus dem Jahre 2015

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

sind genetische Varianten von Enzymen, Rezeptoren und anderen Strukturen, die an der Wirkung und am Metabolismus von Arzneimitteln beteiligt sind, nur bei 7% der zugelassenen und 18% der verschriebenen Arzneimittel klinisch relevant (2). Die Aussagen sind auch deshalb unzutreffend, weil es neben dem Genom noch viele weitere wichtige Determinanten von Arzneimittelwirkungen und -nebenwirkungen gibt: Erkrankungscharakteristik, Lebensalter, Körpergewicht, Nieren-, Leber- und Darmfunktion, Therapieadhärenz, Interaktionen mit Komedikamenten, Nahrungs- und Genussmitteln, sowie psychologische Einflüsse wie Plazebo- und Nozebo-Effekte.

Bei den angebotenen Tests handelt es sich um ein allgemeines Screening auf *Keimbahnvarianten* (Polymorphismen) bestimmter Proteine, die an den Wirkungen und dem Metabolismus von Arzneimitteln beteiligt sind. Solche somatischen Varianten, insbesondere somatische Mutationen, können relevante Auswirkungen haben, sowohl auf die Pharmakokinetik wie auch auf die Pharmakodynamik von Arzneimitteln. Die klinische Bedeutung dieser Polymorphismen hängt jedoch von vielen Faktoren ab, z.B. ob es sich um ein mono- oder polygenetisches Vererbungsmuster handelt, ob die Mutation hetero- oder homozygot vorliegt, oder ob es alternative Stoffwechselwege gibt.

Abzugrenzen von dem beschriebenen Screening auf Keimbahnvarianten sind gezielte Untersuchungen von *individuellem Tumorgewebe auf somatische Mutationen* (s. Abb. 1). Diese sind Tumor-spezifisch und nicht vererbbar. Eine gezielte genetische Untersuchung von Tumorgewebe kann Auskunft über die Wirksamkeit von Onkologika beim individuellen Patienten (Pharmakodynamik) geben (3).

Bei einem allgemeinen pharmakogenetischen Screening, wie es bei der geschilderten Patientin vorgenommen wurde, sollen genetische Varianten von wichtigen, an der Wirksamkeit (Pharmakodynamik) und Metabolisierung (Pharmakokinetik) von Arzneimitteln beteiligten Proteinen beschrieben werden. Dadurch soll beispielsweise voraussagbar sein, ob ein Mensch ein langsamer, normaler oder schneller Metabolisierer ist oder ob er für bestimmte Nebenwirkungen besonders anfällig ist.

Ein Beispiel für voraussagbare Nebenwirkungen ist das HIV-Mittel Abacavir. Dies führt beim Vorliegen der HLA-B*5701 Genvariante (Prävalenz in Europa 5-7%) mit einer Wahrscheinlichkeit von > 50% zu schweren Hypersensitivitätsreaktionen, inklusive Steven-Johnson-Syndrom. Patienten ohne diese Mutation haben dagegen nur ein sehr geringes Risiko für eine solche Nebenwirkung (negativ prädiktiver Wert 98%; 4). Das Wissen um diese Genvariante hat also einen hohen klinischen Wert. Daher ist eine genetische Testung auf die HLA-B*5701-Variante vor Erstanwendung von Abacavir sogar vorgeschrieben (3).

Andererseits gibt es jedoch auch viele Genvarianten, deren Auswirkungen auf Arzneimittelwirkungen trivial oder deren klinische Bedeutung unklar sind. So sind beispielsweise für das ABCB1-Gen des ubiquitär vorhandenen Transportproteins P-Glykoprotein (PGP) unzählige Polymorphismen bekannt. Da PGP am transmembranösen Transport vieler Medikamente mitwirkt (u.a. Atorvastatin, Verapamil, Dabigatran, Morphin) könnte deren Effektivität und Toxizität durch ABCB1-Polymorphismen theoretisch verändert sein. Tatsächlich gibt es aber bislang keine Fallberichte, dass dies relevante klinische Auswirkungen gehabt hätte (4).

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Wie bei allen Labortests sollte auch beim pharmakogenetischen Screening der klinische Nutzen der gewonnenen Information klar sein. Grund für ein pharmakogenetisches Screening könnte eine Therapieproblematik sein, beispielsweise eine unzureichende Wirksamkeit eines Arzneimittels oder unerwartete Nebenwirkungen. Dies kommt bei der Therapie mit Psychopharmaka häufig vor und könnte auch bei der geschilderten Patientin Grund für die Untersuchung gewesen sein.

Als Qualitätsmerkmale genetischer Tests gelten daher nicht nur die analytische und klinische Validität, sondern auch der klinische Nutzen (2). Letzterer kann, wie im Falle von Abacavir, offensichtlich sein oder sollte zumindest durch eine prospektive Studie nachgewiesen werden. Im Falle des Vitamin-K-Antagonisten Warfarin, bei dessen Metabolismus gleich mehrere Enzyme eine Rolle spielen, konnte beispielsweise nicht nachgewiesen werden, dass die Routinetestung auf bestimmte Genpolymorphismen, die zu einem Funktionsverlust von CYP2C9 und der Vitamin-K-Epoxid-Reduktase führen, die Therapiesicherheit tatsächlich erhöht (vgl. 8).

Welche Genvarianten bei welchen Arzneimitteln bedeutsam sind (sog. Gen-Arzneistoff-Kombinationen) bewerten wissenschaftliche Einrichtungen wie das US-amerikanische Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) oder die Pharmakogenetik-Arbeitsgruppe der Royal Dutch Association for the Advancement of Pharmacy (DPWG). Diese Bewertungen sind auf der Website www.pharmgkb.org der National Institutes of Health (NIH) und National Institute of General Medical Sciences (NIGMS) einsehbar (5). Dort sind u.a. auch die 66 bedeutsamsten pharmakogenetischen Informationen aufgelistet (sog. „VIPs“ = very important pharmacogenes). Es finden sich auch detaillierte Informationen zu aktuell 626 Gen-Arzneistoff-Kombinationen. Das sind gerade einmal 22% der in Deutschland und Österreich im Handel befindlichen Wirkstoffe, die meisten davon sind nur in Spezialabteilungen eingesetzte Arzneimittel. In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich auch nur um Informationen zu in-vitro-Befunden (sog. „variant annotations“). Wesentlich seltener liegen auch Erkenntnisse über klinische Auswirkungen vor (sog. „clinical annotations“). Nur bei 88 Arzneimitteln ist die klinische Bedeutung der pharmakogenetischen Varianten so eindeutig, dass die Europäische Arzneimittel-Agentur wie bei Abacavir vor der Anwendung einen Gentest vorschreibt. Dabei handelt es sich nahezu ausnahmslos um Onkologika, Immunologika und Virustatika. Ein Psychopharmakon ist nicht darunter.

Selbstverständlich können Genvarianten Auswirkungen auf die Wirkung von Psychopharmaka haben. Bestimmte Polymorphismen von CYP2D6 gehen mit einer Funktionsminderung dieses wichtigen Enzyms einher und die Betroffenen sind sog. „Poor metabolizer“, wie übrigens ca. 7-10% aller Europäer (4). Trizyklische Antidepressiva (z.B. Amitriptylin oder Imipramin) werden überwiegend durch CYP2D6 und 2C19 verstoffwechselt. Bei CYP2D6-Poor-metabolizern steigt die Toxizität von trizyklischen Antidepressiva. Daher sollten die betroffenen Patienten diese Arzneimittel aus Sicherheitsgründen nicht erhalten oder wenn, dann nur in geringen Dosen (4). Ein vorbereitender Gentest würde dann sinnvoll sein, wenn dieser einen Poor metabolizer zuverlässig erkennt und wenn dieses Wissen auch zu einer nachweislich effektiveren oder sichereren Therapie führt. Das ist aber bei CYP2D6 nicht der Fall, da viele Polymorphismen zu einer mehr oder weniger starken Funktionsminderung des Enzyms führen (6). Viel sinnvoller erscheint es uns daher, bei einer ungewöhnlich starken oder ausbleibenden Wirkung den pharmakologischen Phänotyp zu bestimmen,

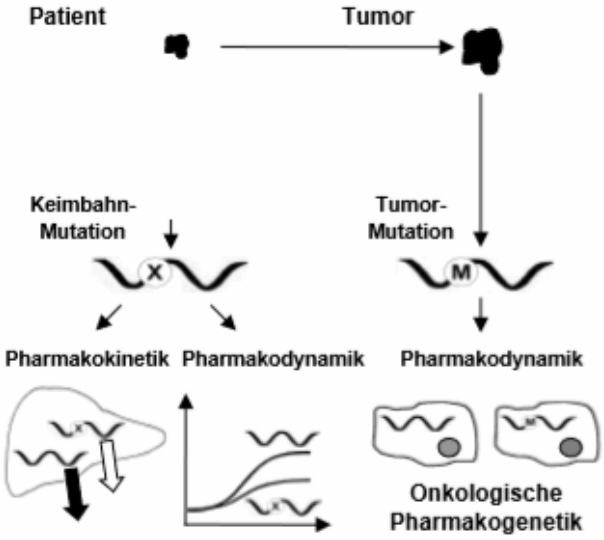
Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

also die Plasmakonzentration zu messen. Dies empfehlen auch Experten der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Demnach ist eine pharmakogenetische Testung bei Antidepressiva nur dann sinnvoll, wenn die Serumspiegel deutlich vom erwarteten Wert abweichen und es keine andere Erklärung hierfür gibt. Dann sollten gezielt die pharmakogenetische Informationen herangezogen werden, die für Wirksamkeit und Metabolisierung des verordneten Arzneimittels relevant sind (7).

Literatur

1. www.pharmgenetix.com (Zugriff am 19.10.2018). Link zur Quelle
2. Relling, M.V., und Evans, W.E.: Nature 2015, **526**, 343. Link zur Quelle
3. https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/ datenbanken-zu-arzneimitteln/ individualisierte-medizin.html Link zur Quelle
4. Cascorbi, I.: Medizinische Genetik 2017, **4**, 389. Link zur Quelle
5. https://www.pharmgkb.org/labels (Zugriff am 5.12.2018). Link zur Quelle
6. Gaedick, A.: Int. Rev. Psychiatry 2013, **25**, 534. Link zur Quelle
7. Bschor, T., et al.: Nervenarzt 2017, **88**, 495. Link zur Quelle
8. AMB 2008, **42**, 43. Link zur Quelle
9. Prof. Dr. L. Hein, Institut für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie, Universität Freiburg.

Abbildung 1
Abgrenzung eines allgemeinen pharmakogenetischen Screenings von der speziellen genetischen Untersuchung von Tumoren (nach 9)



Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.