

## **vfa-Positionspapier „Pharmakogenetik “**

Dem Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. gehören führende forschende Pharmaunternehmen an. Viele von ihnen führen bereits heute Forschungsprojekte in der Genetik durch. Der vfa möchte daher in der Öffentlichkeit zu diesem häufig emotional und kontrovers diskutierten Thema Stellung nehmen und damit einen Beitrag für eine sachliche und ausgewogene Diskussion leisten.

Seite 1/17

### **Zusammenfassung**

Die forschenden Arzneimittelhersteller investieren derzeit in erheblichem Umfang in die Pharmakogenetik, um neue Medikamente mit besserem Nutzen-Risiko-Verhältnis zu entwickeln. Notwendige Voraussetzungen hierfür sind akzeptable rechtliche Rahmenbedingungen und eine positive Bewertung der Genetik durch Politik und Öffentlichkeit. Um öffentliche Akzeptanz zu finden, ist die strikte Einhaltung von ethischen und rechtlichen Grundsätzen einschließlich Datenschutzbestimmungen durch die pharmazeutische Industrie erforderlich. Die pharmazeutischen Unternehmen im vfa haben sich zur strikten Einhaltung dieser Grundsätze verpflichtet. Damit können die Risiken für den Einzelnen auf ein Minimum verringert und gleichzeitig die Chancen für eine bessere Medizin in der Zukunft dank neuartiger Ansätze in der Genetik deutlich verbessert werden.

So werden die Ärzte mit Hilfe der Pharmakogenetik voraussichtlich in einigen Jahren in der Lage sein, auf Grund von genetischen Markern die Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit eines Arzneimittels bei einem bestimmten Patienten präziser vorauszusagen. Neben dem therapeutischen Nutzen besteht überdies die Hoffnung, dass hierdurch klinische Prüfungen in Zukunft verkürzt und gezielt an kleineren Patientengruppen durchgeführt werden können. Insgesamt könnte dadurch die Belastung für Patienten, die an klinischen Studien teilnehmen, verringert und die Erfolgswahrscheinlichkeit von Prüfartzeimitteln entscheidend verbessert werden. Dies wird dazu beitragen, neue innovative Arzneimittel schneller zu entwickeln und damit den betroffenen Patienten früher zur Verfügung zu stellen. Ein erstes derartiges Arzneimittel ist bereits verfügbar. Damit ist bewiesen, dass es sich bei der Pharmakogenetik um ein tragfähiges Konzept handelt.

### **Ausgangslage**

Krankheiten werden üblicherweise nach ihren klinischen Symptomen und/oder labor-chemischen Störungen bzw. nach den

Befindlichkeitsstörungen unterteilt (Phänotypen). Dies führt aber nicht selten zu einer falschen Entscheidung bei der Therapie, da ähnliche Symptome (z. B. Kopfschmerzen oder Bluthochdruck) völlig unterschiedliche Ursachen haben können. Mit Hilfe der Genetik wird die Medizin in Zukunft eine exaktere Unterscheidung von Erkrankungen mit verschiedener Ursache treffen können und damit die Voraussetzungen für eine gezieltere und wirksamere Behandlung schaffen.

Die im April 2003 abgeschlossene, weitgehend vollständige Entschlüsselung des menschlichen Erbguts (humanes Genom) hat in jüngster Zeit zu bedeutenden Fortschritten in der genetischen Forschung geführt. Es ist zu erwarten, dass die Fortschritte in der sogenannten Pharmakogenomik es eines Tages erlauben werden, durch die Entschlüsselung von heute noch nicht bekannten molekularen Mechanismen innovative Medikamente für derzeit nicht oder unzureichend behandelbare Erkrankungen zu entwickeln.

Daneben werden von der sogenannten Pharmakogenetik zukünftig wesentliche Fortschritte erwartet. Durch die Übertragung der Erkenntnisse der Genomforschung auf die Wirkung von Arzneimitteln wird eine verbesserte Behandlung des einzelnen Patienten durch Steigerung der Wirksamkeit und/oder Verminderung der Nebenwirkungen ermöglicht. Darunter fallen für die Arzneimittelwirkung wichtige Reaktionen wie der genetisch (erblich) festgelegte Stoffwechsel, die Verfügbarkeit des Wirkstoffs im Körper, seine Wechselwirkung mit den körpereigenen Zielsubstanzen am Angriffsort der Therapie und die genetisch bedingte Veranlagung für das Auftreten von Nebenwirkungen. Ziel ist es, durch einen vorgeschalteten Test "das für den jeweiligen Patienten richtige Arzneimittel " zu entwickeln.

### **vfa-Position**

Die forschenden Arzneimittelhersteller Deutschlands stellen sich der Herausforderung, mit den Methoden der Pharmakogenetik eine auf die individuellen Bedürfnisse des einzelnen Patienten zugeschnittene Arzneimitteltherapie mit einem besseren Nutzen-Risikoverhältnis zu entwickeln.

Eine zentrale Bedeutung kommt dabei der Sammlung von Proben für pharmakogenetische Untersuchungen innerhalb von klinischen Studien zu. Die forschenden pharmazeutischen Unternehmen haben sich verpflichtet, die Sammlung von Proben und die pharmakogenetischen Untersuchungen, die mit diesen Proben durchgeführt werden, innerhalb anerkannter ethischer Standards durchzuführen und gegebenenfalls selbst die Rahmenbedingungen dafür zu schaffen, dass der Schutz der persönlichen Daten des Patienten gewährleistet ist.

Auf europäischer und internationaler Ebene besteht allerdings noch erheblicher Harmonisierungsbedarf, da es derzeit in den einzelnen Staaten sehr unterschiedliche und sich zum Teil auch widersprechende Vorschriften oder Empfehlungen gibt. Um die viel versprechenden Möglichkeiten der Pharmakogenetik nutzen zu können, fordert der vfa daher die möglichst baldige Vereinheitlichung der Rahmenbedingungen hinsichtlich der Erhebung und Verwendung pharmakogenetischer Daten.

Seite 3/17

Der deutsche Gesetzgeber hat sich mit diesem Thema lange Zeit nur von sicherheitsrechtlicher Seite befasst und Regelungen zur Arbeitssicherheit und zur Anwendung von sogenannten Gentransfer-Arzneimitteln getroffen. Da auf internationaler oder europäischer Ebene bisher keine Vorgaben existieren, hat der deutsche Gesetzgeber bei der Regelung der Gendiagnostik weitgehend freie Hand. Am 29. August 2008 wurde von der Bundesregierung nach jahrelangen Diskussionen ein entsprechender Entwurf in den parlamentarischen Abstimmungsprozess eingebracht (Bundestags-Drucksache 16/10532). Dieser Gesetzentwurf wurde im Mai 2009 verabschiedet und trat als Gendiagnostikgesetz Anfang August 2009 in Kraft.

Der Bereich der medizinischen Forschung ist nicht Gegenstand des Gendiagnostikgesetzes. Dies hält der vfa für sachgerecht, da gendiagnostische Untersuchungen im Zusammenhang mit der medizinischen Forschung keine besondere Stellung im Vergleich zu anderen diagnostischen Untersuchungen haben, die bereits seit Jahren zur Anwendung kommen.

Auch ist die medizinische Forschung bereits durch diverse nationale, europäische bzw. internationale Regelwerke umfassend reguliert. So greifen u. a. die entsprechenden Regelungen des Arzneimittelgesetzes und der GCP-Verordnung sowie die europäischen und internationalen Regelwerke - z. B. die ICH-Leitlinien zur Guten Klinischen Praxis, die Richtlinie 2001/20/EG. Auch der Bereich des Datenschutzes ist bereits jetzt durch die bestehenden gesetzlichen Regelungen im Datenschutzgesetz und Arzneimittelgesetz ausreichend abgedeckt. Zusätzliche Spezialregelungen für die Erhebung gendiagnostischer Daten im Rahmen der medizinischen Forschung sind daher insgesamt entbehrlich. Das Gendiagnostikgesetz fokussiert sich daher in sachgerechter Weise auf den Bereich des Arbeitsrechts, des Versicherungsrechts und einiger weiterer Aspekte im Umfeld genetischer Untersuchungen.

Neben den Aspekten der Anwendung ist in diesem Zusammenhang weiterhin ein tragfähiger Patentschutz von entscheidender Bedeutung. In Deutschland ist seit dem 28. Februar 2005 ein entsprechendes Biopatentgesetz in Kraft, mit

dem die Vorgaben der EG-Biopatentrichtlinie weitgehend in deutsches Recht übernommen wurden.

Seite 4/17

### **Ziele der pharmakogenetischen Forschung**

Wenn man versteht, welche genetischen Faktoren (Erbanlagen) für die Unterschiede in der Wirkung eines Arzneimittels verantwortlich sind, wird man viel besser bereits vor Verabreichung einer Arznei die Frage beantworten können, in welchem Maße und bei welcher Dosis ein Patient auf ein Medikament ansprechen wird und/oder ob bestimmte Nebenwirkungen auftreten werden oder nicht.

Voraussetzung ist ein pharmakogenetischer Test, mit dessen Hilfe derartige Voraussagen getroffen werden können. Die Vorteile eines solchen Vorgehens gegenüber dem bisher üblichen ungezielten Ansatz liegen auf der Hand.

Allerdings ist der unmittelbare Nutzen für den einzelnen Patienten zumindest im Frühstadium dieser Forschung meist gering, da sich zunächst aus den pharmakogenetischen Untersuchungen nur Hinweise auf mögliche Zusammenhänge von bestimmten genetischen Faktoren und der individuellen Reaktion eines Patienten auf die Verabreichung eines Medikamentes ergeben. Alle wissenschaftlichen Hypothesen müssen danach in weiteren klinischen Prüfungen mit größeren Patientenzahlen anhand der genetischen Ergebnisse und der klinischen Befunde überprüft werden, bevor sichere Aussagen möglich sind. Die pharmazeutische Industrie hält dabei international und in Deutschland anerkannt hohe rechtliche und ethische Maßstäbe an. Gleiches gilt für den Datenschutz zur Wahrung der Privatsphäre der Patienten und zum Schutz der Befunde vor einem Zugriff durch Dritte.

### **Vorteile für Patienten**

Arzneimittel werden üblicherweise nur dann zugelassen, wenn diese bei einer Mehrzahl von Patienten eine positive Nutzen-Risiko-Abwägung aufweisen. Unter denjenigen, die das Arzneimittel erhalten, gibt es aber auch Patienten, bei denen ein Medikament keine Wirkung zeigt oder verstärkt Nebenwirkungen oder Unverträglichkeiten hervorruft. Ein Grund für diese Unterschiede können genetische Variationen oder bestimmte Kombinationen eines oder mehrerer Gene (oder auch Allele) sein. Kennt ein Arzt beispielsweise das genetische Muster, das für das Auftreten einer schweren Nebenwirkung wie Blutbildstörungen bei Verabreichung eines bestimmten Medikamentes verantwortlich zu machen ist, so kann er nach entsprechender Testung des Patienten diesem von vornherein - sofern verfügbar - ein anderes Arzneimittel verschreiben, das diese Nebenwirkung nicht hat.

Ein weiteres Beispiel ist die genetische Testung, ob ein bestimmtes

Arzneimittel bei einem Patient wirkt. Dadurch erhält der Patient von Anfang an die für ihn richtige Arznei, anstatt durch langwieriges Probieren verschiedener Arzneimittel unnötig Zeit zu verlieren. Diese optimierte Therapie könnte dazu beitragen, die Zufriedenheit des Patienten sowie dessen Einnahmeverlässlichkeit zu erhöhen und die Kosten der medizinischen Behandlung zu verringern. Schließlich ergeben sich aus den gewonnenen Erkenntnissen längerfristig Ansätze zur Entwicklung von neuen und besseren Arzneimitteln.

Seite 5/17

### **Wirtschaftliche Nutzung der Pharmakogenetik**

Bei allen Forschungsprogrammen der pharmazeutischen Industrie spielen neben der Verbesserung der Patientenversorgung die Entwicklung neuer Produkte und damit auch wirtschaftliche Interessen eine Rolle. In den USA ist das enorme Potential der Genomforschung für die pharmazeutische Forschung und Entwicklung bereits früh erkannt worden. Dort sind die Rahmenbedingungen für die Genomforschung und deren Nutzung aufgrund der längeren Erfahrung weiter entwickelt als in der EU. Ähnlich wie bei der Mikrochip- und Software-Entwicklung geschehen, wird sich in nächster Zukunft auch entscheiden, welche Rolle Deutschland bei der medizinischen, wissenschaftlichen und wirtschaftlichen Nutzung dieser neuen technischen Möglichkeiten spielen wird.

Die Regelungen im Patentrecht sind hierbei von besonderer Bedeutung: Patente ermöglichen es Einzelpersonen, Firmen oder Institutionen, ihre Erfindungen für einen begrenzten Zeitraum zu schützen, damit andere nicht ohne die Einwilligung des Patentinhabers die Erfindung kommerziell nutzen. Patente sind demzufolge ein Schutz für erfolgreiche Innovation und Erfindertum. In vielen Fällen, etwa bei der Entwicklung von Medikamenten, sind hohe Investitionen für Forschung und Entwicklung notwendig. Ohne den Patentschutz gäbe es keinen Anreiz, diese Investitionen zu tätigen, die für die Entwicklung und letztendliche Bereitstellung von Medikamenten für Patienten notwendig sind. Patente werden veröffentlicht und tragen somit zum Technologieaustausch bei. Dies ist die Basis für weitere Erfindungen und Patente, da ohne den Schutz eines Patentbesitzers Forschungsergebnisse meist nicht veröffentlicht und Forschung nur unter strengster Geheimhaltung betrieben würde.

Gesetze und Richtlinien regeln daher, was im Bereich der Biotechnologie patentierbar ist. In Europa macht die Biopatentrichtlinie der Europäischen Union hierzu eine klare Aussage. Danach sind biologische Materialien – wenn die üblichen Voraussetzungen für die Erteilung eines Patents erfüllt sind (keine bloße Entdeckung, sondern Erfindung; Neuheit und gewerbliche Anwendbarkeit) patentierbar, unabhängig davon, ob sie bereits in

der Natur (unerkannt) vorkommen. Diese europäische Richtlinie, die in Deutschland mit Wirkung vom 28. Februar 2005 weitgehend in deutsches Recht übernommen worden ist, wird von den forschenden Arzneimittelherstellern begrüßt..

Seite 6/17

## **Hintergrund-Informationen**

### **Begriffe**

Zur Vermeidung von Missverständnissen ist es wichtig, klar zwischen den folgenden Begriffen zu unterscheiden:

Pharmakogenomik beinhaltet die Erforschung des gesamten Erbgutes und der verschiedenen Ausdrucksformen von Genen bzw. deren Veränderungen hinsichtlich der Weiter- und Neuentwicklung von therapeutischen Ansätzen. Dieser Oberbegriff schließt spezielle Untersuchungen zur Pharmakogenetik und der Bedeutung von Genen für verschiedene Körperfunktionen ein. Dazu zählen auch Untersuchungen von Einflüssen von Arzneimitteln auf diese Funktionen mit dem Ziel, aus den Ergebnissen Ansätze für neue Arzneimittel zu gewinnen.

Die Pharmakogenetik befasst sich dagegen konkret mit der Frage, wieso Menschen unterschiedlich auf ein Arzneimittel reagieren, sei es im Hinblick auf die Wirksamkeit oder auf Nebenwirkungen. Die Pharmakogenetik soll die Antwort liefern, welche genetischen Faktoren für die beobachteten Unterschiede verantwortlich sind, und welche Bedeutung die genetischen Befunde für die Vorhersage des Therapieerfolges haben. Dabei kann es sich um vererbte oder individuell durch Mutation erworbene Merkmale handeln.

Eine weitere wichtige Unterscheidung stellen die Begriffe „genetischer Test“ und „pharmakogenetischer Test“ dar: Bei einem genetischen Test wird in der Regel versucht, durch Aufschlüsselung des Erbgutes eines Menschen und durch Vergleich mit dem genetischen Muster bei Patienten mit einer bestimmten Erkrankung Hinweise auf die ursächliche genetische Veränderung zu erhalten.

Dagegen dienen pharmakogenetische Tests der Suche nach genetischen Unterschieden, die den Stoffwechsel sowie die Wirkung und Nebenwirkung von Arzneimitteln bestimmen. „Genetische“ und „pharmakogenetische“ Tests verfolgen grundlegend unterschiedliche Zielsetzungen und sind demzufolge aus ethischer, rechtlicher und sozialer Sicht unterschiedlich zu bewerten.

### **Stand der Forschung**

Während Unterschiede in der Aufnahme und der Umwandlung von

Arzneimitteln zwischen einzelnen Patienten schon seit mehr als 100 Jahren beobachtet wurden, finden die genetischen Hintergründe der Arzneimittelwirkung erst in letzter Zeit mehr Beachtung. Im Jahr 1957 hat Motulsky zum ersten Mal darauf hingewiesen, dass bestimmte Nebenwirkungen durch genetisch bedingte Unterschiede in der Aktivität von Arzneimittel-metabolisierenden Enzymen in der Leber hervorgerufen werden können. Kurz danach (1959) wurde von Vogel der Begriff Pharmakogenetik geprägt, um die Abhängigkeit zwischen genetischer Information und Arzneimitteltherapie zu beschreiben.

Seite 7/17

Die genetischen Ursachen für die unterschiedliche Verstoffwechslung von Arzneimitteln stellen ein wichtiges Anwendungsgebiet der Pharmakogenetik dar. So wurden in den letzten 40 Jahren mehr als 100 Beispiele beschrieben, bei denen genetische Unterschiede als Ursache übermäßiger Arzneimittelwirkung nach "normaler" Dosis nachgewiesen wurden. Die beobachteten interindividuellen metabolischen Unterschiede lassen sich dabei häufig auf genetisch bedingte Unterschiede bei verschiedenen Enzymen in der Leber zurückführen. Viele Arzneimittel werden in der Leber abgebaut, bevor sie aus dem Körper ausgeschieden werden. Von diesem Schritt hängt die Geschwindigkeit des Ausscheidungsvorganges und damit der bei einer bestimmten Dosis eines Arzneimittels erreichte Wirkspiegel im Blut ab.

Eine unterschiedliche Wirksamkeit einer Arzneimitteltherapie kann aber auch durch genetisch bedingte Unterschiede am Angriffsort der Therapie bedingt sein. So können Variationen in den körpereigenen Zielsubstanzen, an denen ein Medikament angreift, und der den Zielsubstanzen nachgeschalteten Komponenten dazu führen, dass die Wechselwirkung mit dem Arzneimittel eingeschränkt ist oder das Arzneimittel ohne Wirkung bleibt.

In der Literatur sind Beispiele beschrieben, dass bei manchen Menschen aufgrund von punktuellen Veränderungen in ihrer Erbsubstanz bestimmte Eiweiße ganz fehlen, die als Angriffspunkt einer medikamentösen Therapie dienen können. In entsprechender Weise kann auch die genetische "Ausstattung" von Tumorzellen über die Wirksamkeit einer Tumorthherapie entscheiden. So wirkt zum Beispiel ein im Jahr 2000 speziell für die Behandlung einer bestimmten Brustkrebsart zugelassenes Arzneimittel mit dem Wirkstoff Trastuzumab nur bei einer Untergruppe von Patientinnen, die etwa 25 % aller Brustkrebspatientinnen umfasst, die aufgrund ihrer genetischen Ausstattung ein bestimmtes Protein (den HER2-Rezeptor) im Tumorgewebe überexprimieren. Dieses Arzneimittel richtet sich gegen dieses spezifische Protein und wurde zusammen mit einem speziellen Test zugelassen, mit dem zuvor diejenigen Patientinnen ermittelt werden, bei denen das Arzneimittel wirkt.

Weitere Beispiele für erforschte oder bereits praktizierte pharmakogenetische Anwendungen sind dem Anhang 1 zu entnehmen

Seite 8/17

Die Kenntnis der Angriffsorte einer medikamentösen Therapie auf molekularer Ebene und der an der Aufnahme, Verteilung, Verstoffwechslung und Ausscheidung eines Medikaments beteiligten Enzyme erlaubt es heute bereits in einer zunehmenden Zahl von Fällen, Hypothesen zu den genetischen Ursachen einer unterschiedlichen Arzneimittelwirkung zu entwickeln. Dies gilt in entsprechender Weise für Nebenwirkungen, zumindest in den Fällen, in denen Vorstellungen zum Mechanismus auf molekularer Ebene bestehen.

Hier befindet sich die biologische Forschung gegenwärtig in einer Umbruchsituation: Während die bisherigen Forschungsansätze in der Regel auf die Untersuchung einzelner Prozesse, die jeweils nur wenige Gene oder Genprodukte einschlossen, beschränkt waren, sind jetzt die technischen Voraussetzungen vorhanden, potentiell alle Gene und Genprodukte eines Organismus zu identifizieren und zu analysieren, um so ihre Funktion im Netzwerk der Lebensprozesse aufzuklären. Diese Entwicklung, die teilweise auch durch das von der Bundesrepublik Deutschland geförderte Genomprojekt ausgelöst wurde, verläuft weltweit mit zunehmender Geschwindigkeit und wird für die biologische Forschung voraussichtlich eine ähnliche Bedeutung haben wie die Entwicklung der Mikrochips für die Informatik.

### **Pharmakogenetische Untersuchungen bei klinischen Prüfungen**

Die pharmakogenetische Forschung ist auf sorgfältige klinische Untersuchungen im Rahmen von klinischen Prüfungen angewiesen. Nur so können die erhobenen Befunde interpretiert und richtig verstanden werden. Voraussetzung ist die Sammlung einer ausreichenden Zahl von Blut- oder Gewebeproben für pharmakogenetische Untersuchungen innerhalb von klinischen Studien. Grund ist die Vielzahl der möglichen zu Erkrankungen in unterschiedlichem Ausmaß beitragenden genetischen Veränderungen und ihre unterschiedlich stark ausgeprägte Wirkung sowie das Wechselspiel mehrerer genetischer Faktoren. Selten auftretende Nebenwirkungen erfordern stets eine große Zahl an untersuchten Patienten, um zu aussagefähigen Ergebnissen zu gelangen.

Derzeit dienen pharmakogenetische Untersuchungen mehrheitlich der anwendungsorientierten Grundlagenforschung. In der Regel lassen sich aus den Ergebnissen einer einzelnen Studie keine therapeutischen Konsequenzen oder greifbare Diagnosen für die betreffenden Patienten ableiten. Dies ist ein wesentlicher Grund

dafür, dass Hersteller von Arzneimitteln in der Regel den teilnehmenden Patienten keine Ergebnisse aus pharmakogenetischen Untersuchungen mitteilen.

Seite 9/17

### *Ethische Grundsätze und Datenschutz*

Die nationalen und internationalen gesetzlichen Regelungen zum Schutze des Menschen erfordern die strikte Einhaltung von Maßnahmen zum Schutz der persönlichen Daten des Patienten vor Missbrauch. Die entsprechenden Auflagen werden durch Richtlinien bei der Durchführung klar geregelt.

Zudem gelten für pharmakogenetische Untersuchungen alle auch für die Durchführung von klinischen Studien vorgeschriebenen Grundsätze der „Guten Klinischen Praxis“ und die in der Deklaration von Helsinki festgeschriebenen Grundsätze zum Schutze des Menschen bei der biomedizinischen Forschung. Die Namen der teilnehmenden Patienten werden verschlüsselt, so dass der Auftraggeber – in der Regel das pharmazeutische Unternehmen – keine Möglichkeit hat, den Patienten zu identifizieren.

Alle im vfa vertretenen Unternehmen fühlen sich an die Wahrung der folgenden grundlegenden Prinzipien gebunden:

- Jedes Projekt muss von einer unabhängigen Ethikkommission geprüft und es muss ein zustimmendes Votum für dieses Projekt erteilt werden.
- Die Teilnahme des Patienten an pharmakogenetischen Untersuchungen ist vollkommen freiwillig. Eine gegebene Einwilligung kann jederzeit durch den Patienten zurückgezogen werden.
- Der Patient wird darüber informiert, was mit seiner Blutprobe geschieht.
- Der Patient, der bereits an einer klinischen Studie zur Behandlung einer Krankheit teilnimmt, unterschreibt eine zusätzliche Einverständniserklärung, die die pharmakogenetische Untersuchung abdeckt. So ist sichergestellt, dass die Entscheidung für oder gegen eine pharmakogenetische Zusatzuntersuchung unabhängig und mit keinerlei Nachteilen hinsichtlich der Teilnahme an der klinischen Studie oder der sonstigen medizinischen Versorgung verbunden ist.
- Der Datenschutz für den einzelnen Teilnehmer ist zu gewährleisten. Name und Adresse werden nicht an das pharmazeutische Unternehmen weitergegeben. Zur Identifizierung der Daten werden nur Codenummern genutzt. Die ärztliche Schweigepflicht gilt.
- Da es sich um anwendungsorientierte Grundlagenforschung handelt, aus der sich in der Regel noch keine Konsequenzen für die medizinische Behandlung des einzelnen Patienten ergibt,

werden Einzelergebnisse der Untersuchungen im Regelfall niemandem, weder der Familie des Patienten noch sonstigen Dritten wie Arbeitgeber oder Versicherungen - auch nicht dem Patienten - mitgeteilt (es sei denn, es liegt eine ausdrückliche rechtliche Verpflichtung vor).

**Seite 10/17**

- Sollten durch Zufallsbefunde Erkenntnisse gewonnen werden, die für den Patienten von medizinischer Bedeutung sind, so würde ausschließlich der Patient, sofern er vorher zugestimmt hat, durch den betreuenden Arzt darüber informiert. Dabei sollte eine Unterscheidung zwischen Zufallsbefunde über behandelbare Krankheiten und über noch nicht behandelbare Erkrankungen getroffen werden.
- Nur der Patient selbst hat ein Auskunftsrecht, auf seine persönliche Nachfrage hin über die Forschungsergebnisse informiert zu werden. Die Ergebnisse werden nur über den betreuenden Arzt mitgeteilt.
- Forschungsergebnisse werden nur als Gesamtergebnisse publiziert. Es werden keine auf eine einzelne Person bezogenen Ergebnisse veröffentlicht.

## **Anhang 1: Beispiele für im Erforschungsstadium befindliche oder bereits praktizierte pharmakogenetische Anwendungen**

Seite 11/17

Diese betreffen:

- einen Genchip, der seit März 2005 in Europa verfügbar ist. Mit diesem lässt sich aus einer Blutprobe innerhalb eines Tages die Aktivität einiger sehr wichtiger Enzyme in der Leber abschätzen, die 25 % aller Arzneistoffe abbauen. So können die Patienten in vier Gruppen eingeteilt werden, die entsprechende Medikamente langsam, eingeschränkt, normal oder sehr schnell umsetzen. Dies hilft dem Arzt bei der Auswahl und Dosierung von Medikamenten gegen Depressionen, Krebs, Herz-Kreislauf-Krankheiten sowie Schmerzen.
- die Blutverdünnung mit Cumarinen, Die Dosierung dieser Blutgerinnungshemmer ist eine Gratwanderung: Ist die Dosis zu hoch, kann es zu tödlichen inneren Blutungen kommen, ist sie zu niedrig, können Blutgerinnsel auftreten, die zu Schlaganfällen und Herzinfarkten führen können. Die Ursache der großen Unterschiede in der Dosierung liegt in der genetisch bedingten, unterschiedlichen Empfindlichkeit eines für die Gerinnung sehr wichtigen Leberenzym gegen Cumarine, die dieses Enzym blockieren.
- einen Genchip, der 512 Gene erfasst und daraus mit hoher Zuverlässigkeit vorhersagen kann, ob eine bestimmte Kombinationstherapie bei Brustkrebspatientinnen anschlägt.
- einen Gentest, mit dem diejenigen 10 % der Lungenkrebspatienten identifiziert werden können, bei denen aufgrund einer Mutation der Zielstruktur ein bestimmtes Krebsmittel, ein Kinasehemmer eine höhere Ansprechrate hat.

## **Anhang 2: Fragen und Antworten**

*Was ist mit dem Begriff „Pharmakogenetik“ gemeint?*

Pharmakogenetik ist die Nutzung von genetischen und klinischen Informationen, um die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Medikamenten bei einzelnen Patienten präziser vorherzusagen. Pharmakogenetische Methoden können sowohl in der pharmazeutischen Forschung und Entwicklung als auch bei der Verschreibung eines Medikamentes an einen individuellen Patienten durch den Arzt Anwendung finden.

Den Anwendungen der Pharmakogenetik liegen die natürlichen genetischen Unterschiede, auch Polymorphismen genannt, innerhalb der Bevölkerung zugrunde. Von bestimmten Polymorphismen weiß man, dass sie im Zusammenhang mit Wirksamkeit und Verträglichkeit von einzelnen Medikamenten stehen. Dies hat primär aber nichts mit den Genen zu tun, die Krankheiten auslösen können oder an deren Entstehung beteiligt sind.

*Was ist „Assoziationsgenetik“?*

Assoziative Genetik oder Assoziationsgenetik ist eine wissenschaftliche Methode der Grundlagenforschung, bei der eine Gruppe von Patienten, die alle an einer bestimmten Erkrankung leiden, mit einer anderen Gruppe von Personen, die nicht an dieser Erkrankung leiden, verglichen wird. Durch diesen Vergleich soll mit Hilfe statistischer und molekularbiologischer Methoden herausgefunden werden, ob bestimmte Genvariationen in der einen Gruppe häufiger sind als in der anderen. Weitere Forschungen sind dann notwendig, um den vermuteten Zusammenhang (Assoziation) zwischen einer bestimmten Genvariation und der untersuchten Erkrankung zu überprüfen. Bei pharmakogenetischen Assoziationstests handelt es sich um die Ermittlung einer Assoziation von genetischen Varianten mit einer bestimmten Nebenwirkung (oder unterschiedlichen Wirksamkeit) eines Arzneimittels.

*Wird bei pharmakogenetischen Untersuchungen die Erbsubstanz (DNA) von Patienten isoliert und analysiert?*

Ja. Ziel der pharmakogenetischen Forschung ist es, das genetische Profil eines Patienten mit dem Ansprechen auf ein bestimmtes Medikament zu korrelieren. Dabei geht es darum, zukünftig noch **vor** Verabreichen eines Medikamentes konkretere Aussagen bezüglich der zu erwartenden Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit zu machen.

*Welche ethischen Prinzipien liegen den pharmakogenetischen Forschungen zugrunde?*

Genauso wie in der klinischen Forschung unterliegen auch alle pharmakogenetischen Forschungen strengen ethischen und rechtlichen Maßstäben. Die folgenden Durchführungsprinzipien gelten für alle pharmakogenetischen Forschungsprogramme der beteiligten Unternehmen. Sie entsprechen den Vorgehensweisen bei der Durchführung von klinischen Forschungsprogrammen:

- Jedes Projekt muss von einer Ethikkommission geprüft und befürwortet werden.

- Die Teilnahme ist freiwillig. Die Entscheidung hat keinerlei Einfluss auf eine mögliche Teilnahme an anderen klinischen Forschungsprogrammen oder auf die medizinische Versorgung des Patienten.
- Der Patient muss vor Teilnahme an einer *pharmakogenetischen* Untersuchung ausdrücklich sein schriftliches Einverständnis hierzu geben.
- Der Datenschutz für den einzelnen ist gewährleistet. Name und Adresse werden nicht weitergegeben. Nur Codenummern werden zur Identifizierung der Daten genutzt.
- Der Patient wird darüber informiert, was mit seiner Probe geschieht.
- Da es sich um anwendungsorientierte Grundlagenforschung handelt, aus der sich in der Regel noch keine Konsequenzen für die medizinische Behandlung des einzelnen Patienten ergibt, werden Einzelergebnisse der Untersuchungen im Regelfall niemandem, weder der Familie des Patienten noch sonstigen Dritten wie Arbeitgeber oder Versicherungen – auch nicht dem Patienten - mitgeteilt (es sei denn, es liegt eine ausdrückliche rechtliche Verpflichtung vor).
- Sollten durch Zufallsbefunde Erkenntnisse gewonnen werden, die für den Patienten von medizinischer Bedeutung sind, so würde ausschließlich der Patient, sofern er vorher zugestimmt hat, durch den betreuenden Arzt darüber informiert. Dabei sollte eine Unterscheidung zwischen Zufallsbefunde über behandelbare Krankheiten und über noch nicht behandelbare Erkrankungen getroffen werden.
- Sobald eventuelle Gesamtergebnisse gesichert sind, werden diese in anonymisierter Form publiziert.

*Führen pharmakogenetische Anwendungen zu sozialer Ausgrenzung?*

Bei der Pharmakogenetik geht es *nicht* darum, sich genetischer Tests zu bedienen, die für die Diagnostik von Erkrankungen geeignet sind oder die für die Diskriminierung von einzelnen Personen oder Personengruppen eingesetzt werden könnten. Vielmehr dient die Anwendung pharmakogenetischer Prinzipien dazu, dass Patienten mit der für sie bestmöglichen Therapie behandelt werden können. Die Forschung, die diese Ergebnisse hervorbringt, folgt somit hohen ethischen Standards.

Personen, die an pharmakogenetischen Studien teilnehmen, werden darüber informiert, dass sie aufgrund ihrer Teilnahme gegenwärtig keinen direkten Vorteil, aber auch keinerlei Nachteile für ihre eigene medizinische Versorgung erwarten können.

*Haben die Errungenschaften der modernen Genetik bereits die praktische Medizin beeinflusst?*

Bisher noch nicht nachhaltig. Man kann jedoch davon ausgehen, dass die neuen Entdeckungen zukünftig Einfluss nehmen werden. Ein Beispiel ist die Definition, mit der Krankheiten beschrieben und abgegrenzt werden. Gewöhnlich werden Krankheiten heutzutage durch die exakte Beschreibung der Symptomatik und Physiologie (= Phänotyp) eingegrenzt und definiert. Hier wird es zu einem Umdenken kommen, indem auch die genetischen Grundlagen (= Genotyp) zur Definition herangezogen werden.

Ein Beispiel hierfür ist Dickdarm-Krebs. Dachte man früher, es handele sich um **eine** Krebserkrankung, so weiß man heute, dass es sich um **zwei** Subtypen handelt. Die eine Form ist monogenetisch bedingt und wird familiär vererbt; die andere Form tritt spontan auf und ist über die Ernährungsgewohnheiten (= Umweltfaktoren) beeinflussbar. Die frühzeitige Untersuchung, um welchen Typ es sich handelt, hat in diesem Fall konkrete Bedeutung für die weitere Behandlung.

Ein weiteres Beispiel, bei der die Pharmakogenetik bereits in die praktische Anwendung gelangt ist, ist der Brustkrebs. So wirkt zum Beispiel ein im Jahr 2000 für die Behandlung einer spezifischen Brustkrebsart zugelassenes Arzneimittel mit dem Wirkstoff Trastuzumab nur bei einer Untergruppe von Patientinnen, die aufgrund ihrer genetischen Ausstattung ein bestimmtes Protein (den HER2-Rezeptor) im Tumorgewebe überexprimieren. Dieses Arzneimittel richtet sich gegen dieses spezifische Protein und wurde zusammen mit einem speziellen Test zugelassen, mit dem zuvor diejenigen Patientinnen ermittelt werden, bei denen das Arzneimittel wirkt.

*Werden alle Erkrankungen durch Gendefekte hervorgerufen?*

Nein, nicht alle. Etwa 4000, meist seltene Erkrankungen werden durch Veränderungen eines einzigen Gens hervorgerufen. Man nennt diese Krankheiten monogenetische Erkrankungen. Ein typisches Beispiel hierfür ist die Mukoviszidose.

Viele allgemein bekannte und weit verbreitete Erkrankungen entstehen durch ein komplexes Zusammenspiel von Umweltfaktoren und Genen, die man dann auch als Suszeptibilitätsgene bezeichnet. Unterschiedliche Formen von Untergruppen (Allelen) der Suszeptibilitätsgene beeinflussen das Risiko, dass eine Krankheit ausbricht und fortschreitet, oder den Schweregrad der Erkrankung. Beispiele für solche Erkrankungen sind Alzheimer, Altersdiabetes, Asthma, Migräne, Schizophrenie oder Depression.

Darüber hinaus sind eine Vielzahl von Erkrankungen bekannt, die insbesondere durch Umweltfaktoren ausgelöst werden und für deren Ausbruch oder Verlauf Gene eine nur untergeordnete Rolle

spielen. Dazu gehören beispielsweise Infektionskrankheiten, die durch Bakterien ausgelöst werden.

Seite 15/17

*Warum wird die Thematik der „Gene“ üblicherweise nicht beim Arzt angesprochen?*

Patienten wurden schon immer während des ärztlichen Gesprächs vom Arzt auch nach der Familiengeschichte befragt. Diese Nachfrage ist ein wichtiger Bestandteil der ärztlichen Voruntersuchung und kann bedeutende Hinweise für Diagnose und Therapie liefern. Auch wenn Ärzte schon lange wissen, dass die Familiengeschichte oder mit anderen Worten die Erbanlagen bei einer Erkrankung eine Rolle spielen können, ist das Wissen über die genauen Hintergründe von beteiligten Genen oder Vorgängen im Körper momentan doch noch recht gering: Bis heute ist es nämlich noch sehr schwierig, Zusammenhänge zwischen Erkrankungen und möglicherweise beteiligten Genen zu identifizieren und richtig zu deuten.

*Was ist mit der Aussage „das richtige Medikament für den richtigen Patienten“ gemeint?*

Arzneimittel werden üblicherweise nur dann zugelassen, wenn diese bei einer Mehrzahl von Patienten eine positive Nutzen-Risiko-Abwägung aufweisen. Unter denjenigen, die das Arzneimittel erhalten, gibt es aber auch Patienten, bei denen ein Medikament keine Wirkung zeigt oder verstärkt Nebenwirkungen oder Unverträglichkeiten hervorruft. Ein Grund für diese Unterschiede können genetische Variationen oder bestimmte Kombinationen eines oder mehrerer Gene (oder auch Allele) sein. Kennt ein Arzt beispielsweise das genetische Muster, das für das Auftreten einer schweren Nebenwirkung wie Blutbildstörungen bei Verabreichung eines bestimmten Medikamentes verantwortlich zu machen ist, so kann er nach entsprechender Testung des Patienten diesem von vornherein ein anderes Arzneimittel verschreiben - sofern verfügbar -, das diese Nebenwirkung nicht hat.

*Wird es durch die neuen pharmakogenetischen Verfahren den „gläsernen Patienten“ geben?*

Nein. Bereits heute ist der Arzt auf eine Reihe naturwissenschaftlicher Verfahren angewiesen, die ihm für die Diagnose und Therapie zur Verfügung stehen; darunter fallen z.B. klinisch-chemische Untersuchungen von Blut, Urin oder anderen Körperflüssigkeiten oder von Gewebe, aus deren Ergebnissen – zusammen mit der klinischen Symptomatik – er seine therapeutischen Schlussfolgerungen zieht. Die Anwendung pharmakogenetischer Verfahren soll dem behandelnden Arzt ein zusätzliches Hilfsmittel in die Hand geben, bei jedem Patienten die bestmögliche Therapiemaßnahme auszuwählen.

*Werden die Kosten im Gesundheitswesen durch die Anwendung von pharmakogenetischen Analysen steigen?*

Ein Ziel der Pharmakogenetik ist eine effektivere Nutzung der Ressourcen im Gesundheitswesen: Heutzutage wird ein Medikament oftmals längere Zeit einem Patienten verschrieben, bis aufgrund der Erfahrung klar wird, ob der Patient tatsächlich von dessen Einnahme profitiert. Kann man durch eine vorherige pharmakogenetische Analyse aber vorhersagen, für welchen Personenkreis ein Medikament besonders gut geeignet ist und für welchen nicht, dann kann man Patientengruppen, bei denen dieses Arzneimittel ein geringes Nutzen/Risiko-Profil aufweist, bereits im Vorfeld ausschließen und so eine wirkungslose aber kostenträchtige Verschreibung vermeiden.

Natürlich werden die pharmakogenetischen Analysen ihrerseits Kosten hervorrufen. Es ist aber zu erwarten, dass dies durch die erwähnten Einsparungen aufgrund des gezielteren und effektiveren Arzneimitteleinsatzes mehr als aufgewogen wird.

*Wird die Pharmakogenetik den Arzneimittelmarkt verändern? Gibt es kommerzielle Ziele?*

Die Methoden der Pharmakogenetik eröffnen neue Einblicke in die Wirkungsweise von Medikamenten und darüber auch in die Entstehung von Krankheiten. Man erhofft sich dadurch eine genauere Unterteilung von bisher nur anhand der Symptomatik abgegrenzten Krankheiten. Die Möglichkeit, durch einen einfachen pharmakogenetischen Test die Patienten zu identifizieren, die in besonderer Weise von einer Behandlung profitieren, und jene von vornherein auszuschließen, für die eine Behandlung keinen Vorteil hat oder sogar mit besonderen Nebenwirkungen verbunden ist, dürfte zu einem verbesserten Kosten/Leistungs-Verhältnis bei der Verschreibung von Arzneien führen. Die Wettbewerbsfähigkeit der Pharmaunternehmen, die sich dieser Zielsetzung widmen, wird dadurch verbessert

*Führt die Anwendung von Pharmakogenetik letztlich dazu, dass bestimmte Medikamente nur noch bestimmte Patientengruppen verschrieben bekommen?*

Das stimmt: Bestimmte Medikamente werden bei konsequenter Anwendung der Pharmakogenetik zukünftig nur noch bestimmten Patientengruppen verschrieben werden können. Dies bedeutet jedoch keinen Nachteil, da der Arzt die Information erhält, welcher Patient besonders gut von einer bestimmten Arznei profitiert und welcher nicht. Nur die Patienten, bei denen der Arzt mit guter Wirksamkeit und/oder geringen Nebenwirkungen rechnen kann, bekommen diese Arznei tatsächlich verschrieben. Diejenigen

Patienten, die aufgrund ihres Genotyps von der Behandlung ausgeschlossen werden, hätten ohnehin (auch ohne Feststellung des Genotyps) nicht von dem Medikament profitiert, sondern möglicherweise sogar Nachteile gehabt.

**Seite 17/17**

Zur Zeit sind die Methoden der klinischen Forschung und Entwicklung darauf beschränkt, Medikamente für den „durchschnittlichen“ Patienten zu entwickeln. Der Grund hierfür ist die Schwierigkeit, dass die mögliche Wirksamkeit in einzelnen Patientengruppen heutzutage theoretisch noch nicht vorhersagbar oder auch nur eingrenzbar ist. Dadurch kommt es bereits heutzutage manchmal schon zu Situationen, in denen ein Arzt ein Medikament überhaupt nicht mehr verschreibt, weil er aus Erfahrung weiß, dass das Arzneimittel nur bei bestimmten Patienten wirkt, er diese jedoch nicht im voraus identifizieren kann. Die Pharmakogenetik soll hier dem Arzt eine Entscheidungshilfe geben.

Stand: 09.2011