

vfa-Positionspapier „Pharmakogenetik“

Dem Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. gehören führende forschende Pharmaunternehmen an. Viele von ihnen führen bereits seit Jahren Forschungsprojekte mit Bezug zur Pharmakogenetik durch. Der vfa möchte zu diesem teilweise emotional und kontrovers diskutierten Thema Stellung nehmen und damit einen Beitrag für eine sachliche und ausgewogene Diskussion leisten.

Zusammenfassung

Seite 1/22

Die forschenden Pharma- und Biotech-Unternehmen investieren in erheblichem Umfang in die Pharmakogenetik und die Identifizierung von Biomarkern, welche eine wesentliche Grundlage für die Personalisierte Medizin schaffen. Ziel ist es, 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. Die pharmazeutischen Unternehmen im vfa haben sich zur strikten Einhaltung von ethischen und rechtlichen Grundsätzen verpflichtet. Damit können potentielle 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.

Die Ärzte können mit Hilfe der Pharmakogenetik in der Lage sein, aufgrund von genetischen Markern die Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit eines Arzneimittels bei einem bestimmten Patienten besser abzuschätzen. Neben dem therapeutischen Nutzen für den einzelnen Patienten können hierdurch klinische Prüfungen verkürzt und gezielt an kleineren Patientengruppen durchgeführt werden. Insgesamt können dadurch die Belastung für Patienten, die an klinischen Studien teilnehmen, verringert und die Erfolgswahrscheinlichkeit von Prüfartikeln entscheidend verbessert werden. Dies trägt dazu bei, neue innovative Arzneimittel schneller zu entwickeln und damit den betroffenen Patienten früher zur Verfügung zu stellen.

Mittlerweile gibt es zahlreiche Medikamente, vor deren Anwendung in Deutschland ein pharmakogenetischer Vortest vorgeschrieben ist bzw. empfohlen wird. Damit hat sich die Pharmakogenetik etabliert und für die Patientenbehandlung relevante Ergebnisse geliefert.

Ausgangslage

Seite 2/22

Krankheiten werden üblicherweise nach ihren klinischen Symptomen und/oder laborchemischen Störungen bzw. nach den Befindlichkeitsstörungen unterteilt (Phänotypen). Dies führt aber nicht selten zu einer falschen Entscheidung bei der Diagnose und Therapie, da ähnliche Symptome (z. B. Kopfschmerzen oder Bluthochdruck) völlig unterschiedliche Ursachen haben können. Mit Hilfe der Genetik kann die Medizin eine exaktere Unterscheidung von Erkrankungen mit verschiedener Ursache treffen und damit die Voraussetzungen für eine gezieltere und wirksamere Behandlung schaffen.

Die im April 2003 abgeschlossene Entschlüsselung des menschlichen Erbguts (humanes Genom) hat in jüngster Zeit zu bedeutenden Fortschritten in der genetischen Forschung geführt. Fortschritte in der Pharmakogenomik (Analyse des Gesamtgenoms und seiner molekularen Ausdrucksformen) ermöglichen durch die Entschlüsselung von molekularen Mechanismen die Entwicklung von innovativen Medikamenten für nicht oder unzureichend behandelbare Erkrankungen.

Daneben werden von der Pharmakogenetik (Genetik der Reaktion auf Arzneimittel) weitere 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" auf Basis objektiver Laborergebnisse zu auswählen – dies wird vom Begriff „Personalisierte Medizin“ erfasst (siehe dazu vfa-Positionspapier „Personalisierte Medizin“).

Der Arzt erhält damit für die Behandlung seiner Patienten ein zusätzliches Werkzeug, welches seine Entscheidung über die geeignete Therapie unterstützt und sich dabei in sein Instrumentarium der Diagnostik einreicht - dieses beginnt mit der üblichen Untersuchung des Patienten und führt über verschiedene diagnostische Methoden (z. B. Labortests, Bildgebung) zu einer immer spezifischeren Identifikation der vorliegenden Erkrankung. Die Pharmakogenetik ergänzt und verfeinert die bisherigen diagnostischen Möglichkeiten und unterstützt so die Ansätze der Personalisierten Medizin.

vfa-Position

Seite 3/22

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 Vereinheitlichung der Rahmenbedingungen hinsichtlich der Erhebung und Verwendung pharmakogenetischer Daten.

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 am 1. Februar 2010 in Kraft. Dieses Gesetz erfasst genetische Untersuchungen bei Menschen im Rahmen der Therapie und regelt die Verwendung dieser genetischer Proben und Daten.

Der Bereich der medizinischen Forschung ist jedoch 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 angewendet werden. Der vfa weist darauf hin, dass es keinen Sonderstatus genetischer Daten

("genetischer Exzeptionalismus") gibt, sondern dass die genetischen Daten im Zusammenhang mit pharmakogenetischen Forschungsansätzen - wie alle diagnostischen Daten - dem Datenschutz unterliegen.

Seite 4/22

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.

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 einer solchen 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

Seite 5/22

Arzneimittel werden 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 Blutbildungsstörungen 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 Einnahmезuverlässigkeit zu erhöhen und spart die Kosten für nicht wirksame Behandlungsversuche. Schließlich ergeben sich aus den gewonnenen Erkenntnissen längerfristig Ansätze zur Entwicklung von neuen und besseren Arzneimitteln.

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 genetische Forschung 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.

Biobanken als Grundlage für die pharmakogenetische Forschung fördern

Biobanken sind eine wesentliche Voraussetzung für die moderne medizinische Forschung. Mit der Verknüpfung von Proben und klinischen Daten ermöglichen sie die Aufklärung der Ursachen und des Verlaufs von Erkrankungen. Daher kommt Biobanken und genetischen Untersuchungen im Zusammenhang mit der pharmakogenetischen Forschung ein hoher Stellenwert bei der Fortentwicklung der Personalisierten Medizin zu.

Forschungsarbeiten mit Biobanken und genetischen Proben sind unerlässlich, um mit modernsten biotechnologischen Methoden mit einer Krankheit verbundene pharmakogenetische Biomarker zu identifizieren, um die Entstehung komplexer Erkrankungen besser zu verstehen und daraus frühzeitige Diagnosemöglichkeiten oder gar Vorbeugungsmöglichkeiten entwickeln zu können.

Ein gutes Beispiel ist hier die vom BMBF geförderte sog. „Helmholtz-Kohorte“: Die zu Rekrutierungsstart gesunden Teilnehmer geben ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Langzeitstudie und sollen über zehn bis zwanzig Jahre hinweg regelmäßig untersucht werden. Dies umfasst Fragebögen, um psychosoziale Faktoren (z.B. akuter oder chronischer Stress, Angst, soziale Isolation) und den jeweiligen Lebensstil (z.B. sportliche Aktivitäten, Ernährung, Rauchen) sowie die medizinische Vorgeschichte, etwaige Einnahmen von Arzneimitteln und dergleichen zu erheben. Des Weiteren werden allen Probanden

Blutproben entnommen und für spätere Forschungszwecke in einer zentralen Biobank gelagert.

Seite 7/22

Daneben hat das BMBF auch den Aufbau eines „Biobankenregisters“ gefördert - www.biobanken.de. Solche Aktivitäten sind für die Fortentwicklung der Pharmakogenetik und der Personalisierten Medizin von hoher Bedeutung. Das Deutsche Biobanken-Register bietet eine Übersicht über die medizinischen Biobanken in Deutschland und soll so die internationale Sichtbarkeit deutscher Biobanken steigern, die Vernetzung von Biobanken ermöglichen und den Informations- und Probenaustausch zwischen Forschergruppen fördern.

Im Hinblick auf die Wettbewerbsfähigkeit des Forschungsstandortes Deutschland kommt es aus Sicht des vfa darauf an, die regulatorischen Rahmenbedingungen so zu setzen, dass dieser zukunftssträchtige Bereich der Forschung nicht durch unnötige oder überzogene Vorgaben ausgebremst wird. Zu nennen sind in diesem Zusammenhang z. B. die Diskussionen um ein Biobankengeheimnis. Hier wird erneut völlig verkannt, dass gendiagnostische Untersuchungen im Zusammenhang mit der medizinischen Forschung keine besondere Stellung im Vergleich zu anderen diagnostischen Untersuchungen haben, die bereits seit Jahren angewandt werden.

Anhang 1: Hintergrund-Informationen

Seite 8/22

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, also insbesondere von Genen, die im jeweiligen Krankheitsgeschehen eine Rolle spielen oder von Genen, die zu Ansatzpunkten für neue Therapien werden können. Dieser Oberbegriff schließt spezielle Untersuchungen zur Pharmakogenetik ein.

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 vererbbare 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 9/22

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, in denen 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 Anhang 2 zu entnehmen. Eine Auflistung der Wirkstoffe, vor deren Anwendung in Deutschland ein Vortest vorgeschrieben ist bzw. empfohlen wird,

findet man unter dem Link: www.vfa.de/personalisiert.

Seite 10/22

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 aus prinzipiellen Gründen 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 11/22

- *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 (siehe Link: www.bundesaerztekammer.de/downloads/deklhelsinki2008.pdf) 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 (und dies auch nicht will), 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 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).
- 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.

Seite 12/22

- 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 2: Beispiele für im Erforschungsstadium befindliche oder bereits praktizierte pharmakogenetische Anwendungen

Seite 13/22

- Ein 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.
- Bei der sog. 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. Cumarin hemmt die Aktivierung von Faktoren in der Blutgerinnung. Die Ursache der großen Unterschiede in der individuellen Cumarin-Dosierung liegt in der genetisch bedingten, unterschiedlichen Empfindlichkeit eines Aktivierungsenzyms, das durch Cumarin blockiert wird. Des Weiteren verläuft der Cumarin-Abbau sehr unterschiedlich durch individuelle Unterschiede in der Aktivität der Abbau-Enzyme
- Monoklonale Antikörper gegen HER2 bei Brustkrebs: Abhängig von ihrer Entwicklung weisen die Tumoren große molekulare Unterschiede auf. Bereits in den 1980er Jahren konnte gezeigt werden, dass etwa 25 % aller Brustkrebserkrankungen durch eine stark erhöhte Produktion ("Überexpression") des Proteins "humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor Typ 2" (HER2) an der Oberfläche der Tumorzellen gekennzeichnet sind. Demgegenüber weisen die übrigen ca. 75 % der Brustkrebspatientinnen eine normale HER2-Expression auf. Die Überexpression von HER2 verstärkt die Proliferation (Vermehrung) dieser Zellen und vermittelt eine anti-apoptotische (Zelltod-hemmende) Wirkung. Diese Eigenschaften führten dazu, dass HER2-überexprimierende Tumoren noch vor wenigen Jahren mit einer wesentlich schlechteren Prognose für den Krankheitsverlauf verbunden waren als Tumoren mit normaler HER2-Expression.

Der seit 1998 in den USA und seit 2000 in der EU zugelassene monoklonale Antikörper Trastuzumab macht sich diesen Unterschied der Brustkrebszellen zunutze, indem er spezifisch an das HER2-Protein bindet. Ein

genetischer Test des Tumorgewebes liefert die Erkenntnis, ob dieser Wirkstoff bei den betreffenden Patientinnen wirken kann (eben bei 25 %) oder nicht (die restlichen 75%). Nur die HER2-positiven Patientinnen erhalten dann den Wirkstoff, der nur bei Ihnen seine spezifische Wirkung entfalten kann. Während die Überexpression von HER2 früher mit einer deutlich schlechteren Prognose für die Brustkrebspatientin einherging, sind die Heilungschancen bei dieser Tumorart – eine frühzeitige Behandlung mit Trastuzumab vorausgesetzt – heute sogar besser als für Tumoren mit normaler HER2-Expression – ein Erfolg der Personalisierten Medizin.

- Monoklonale Antikörper gegen EGFR bei Darmkrebs: Alle kolorektalen Tumoren zeichnen sich durch eine starke Expression des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors EGFR aus. Die Aktivierung des Rezeptors durch die Bindung verschiedener körpereigener Liganden (EGF, TGF- α) verstärkt über unterschiedliche Signalkaskaden das Überleben, das Wachstum und letztlich die Metastasierung der Tumoren.

An diesem molekularen Schalthebel setzen zwei zur Darmkrebstherapie zugelassene monoklonale Antikörper – Cetuximab und Panitumumab – an. Aus Studien mit Cetuximab und Panitumumab wurde deutlich, dass diese Wirkstoffe nicht bei allen Patienten mit EGFR-positiven kolorektalen Tumoren ihre volle Wirkung entfalten. Durch molekulargenetische Untersuchungen von entnommenem Tumormaterial konnte gezeigt werden, dass Mutationen im K-RAS-Gen, wie sie bei ca. 40 % der Patienten auftreten, die tumorhemmende Wirkung der Anti-EGFR-Antikörper unterbinden.

K-RAS ist ein Protein, das in besagten Signalkaskaden infolge der EGFR-Aktivierung eine zentrale Rolle spielt. Diese Signalwege führen – wenn aktiviert – letztendlich zu Tumorstrom und -proliferation. Bei einer Mutation von K-RAS ist dieses durchgehend aktiviert und somit nicht mehr auf eine Aktivierung durch den EGFR angewiesen. Eine Blockade des Rezeptors durch den entsprechenden monoklonalen Antikörper ist damit wirkungslos, da die Signalkaskaden, bedingt durch das konstitutiv aktive K-RAS, ungehindert weiter ablaufen. Die entsprechenden Patienten zeigen demzufolge keine Veränderung im progressionsfreien Überleben gegenüber mit Standard-Chemotherapie Behandelten und profitieren nicht von einer Antikörpertherapie. Da andererseits bei 60 % der Patienten diese Mutation nicht vorliegt (Wildtyp), ist vor der Anwendung der beiden monoklonalen Antikörper Cetuximab und Panitumumab eine diagnostische Testung des Tumorgenoms auf den K-RAS-Mutationsstatus verpflichtend vorgesehen. Durch Testung auf den K-RAS-Status wird eine

personalisierte Therapie dieser durch hohe Mortalitätsraten gekennzeichneten Tumorerkrankung ermöglicht. Die damit erhöhte Vorhersagewahrscheinlichkeit eines Behandlungserfolgs macht die personalisierte Anti-EGFR-Therapie aus Sicht der Behandler und Patienten wie auch der Kostenträger zu einer attraktiven Behandlungsoption.

Seite 15/22

- Ein anderes Beispiel ist die genetische Testung im Hinblick auf Nebenwirkungen. Dies liegt z. B. beim Wirkstoff Abacavir vor, einem Arzneimittel zur Behandlung von mit HIV-1 infizierten Patienten im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie. Eine schwerwiegende Nebenwirkung ist das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen in ca. 5 % der Patienten. Ob ein Patient diese Überempfindlichkeitsreaktion zeigt, kann mit einem genetischen Test vorhergesagt werden, denn hier ist eine genetische Prädisposition bekannt: Bei Patienten mit dem Allel mit der Bezeichnung „HLA-B*5701“ tritt diese Überempfindlichkeitsreaktionen in bis zu 50 bis 80 % der Fälle auf. Deshalb ist vor Beginn einer Therapie mit Abacavir ein genetischer Test auf das Vorhandensein des entsprechenden Gens verpflichtend seit 2008 in der Fachinformation vorgesehen.

Dies sind nur einige wenige Beispiele, die zeigen, welchen Einfluss genetische oder andere Untersuchungen im Rahmen der Ansätze der Personalisierten Medizin bereits heute haben. Eine Auflistung der Wirkstoffe, vor deren Anwendung in Deutschland ein Vortest vorgeschrieben ist bzw. empfohlen wird, findet man unter dem Link: www.vfa.de/personalisiert.

Anhang 3: Fragen und Antworten

Seite 16/22

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 angewandt werden.

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?

Seite 17/22

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 Ethik-Kommission 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.

Seite 18/22

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.

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.

Warum wird die Thematik der „Gene“ üblicherweise nicht oder nur selten 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 und damit indirekt ggf. auch 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 aufwendig, Zusammenhänge zwischen Erkrankungen und möglicherweise beteiligten Genen zu identifizieren und richtig zu deuten.

Was ist mit der Aussage „das richtige Medikament in der richtigen Dosis“ 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.

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.

Zurzeit 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 wenigen (!) bestimmten Patienten wirkt, er diese jedoch nicht im Voraus identifizieren kann. Die Pharmakogenetik soll hier dem Arzt eine Entscheidungshilfe geben.

Alle reden von „Personalisierter Medizin“. Was hat es damit auf sich?

Über die Personalisierte Medizin versucht man herauszufinden, welches Medikament welchem Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit helfen kann. Einerseits geht es also darum, die Effizienz zu verbessern und andererseits die Sicherheit von Arzneimitteln zu erhöhen, indem man im Vorfeld herausfindet, welcher Patient welches Medikament nicht verträgt. Und über die Untersuchung der molekularen Vorgänge im Körper (Metabolismus) strebt man eine individuellere Dosierung für den betreffenden Patienten an. Je nach Stoffwechsel und genetischer Ausstattung kann mehr oder weniger eines Wirkstoffs nötig sein um denselben therapeutischen Effekt zu erzielen. All das sind Aspekte der personalisierten Medizin.

Und das funktioniert schon?

Mittlerweile sind in Deutschland zahlreiche Arzneimittel bereits verfügbar, vor deren Anwendung in Deutschland ein diagnostischer Vortest erforderlich bzw. ratsam ist. Für den größten Teil dieser Wirkstoffe ist in Deutschland ein Gentest vorgeschrieben (oder ein Test, der den Genstatus indirekt z. B. über Biomarker ermittelt), für weitere Wirkstoffe wird ein solcher Test empfohlen – siehe auch

www.vfa.de/personalisiert. Dies zeigt, dass die Pharmakogenetik etabliert ist und für die Patientenbehandlung relevante Ergebnisse erzeugt. Es handelt sich also um ein tragfähiges Konzept, welches noch weiter an Bedeutung für die Patienten, die Ärzte aber auch die pharmazeutische Industrie gewinnen wird.

Seite 21/22

Was bedeutet „Personalisierte Medizin“ konkret? Wird da ein Arzneimittel nur für mich entwickelt?

Nein, dies ganz sicherlich nicht. Am besten kann man das wie folgt veranschaulichen: Wenn wir Medikamente mit Kleidung vergleichen, dann haben wir bisher ein Modell in lediglich einer Einheitsgröße für alle zur Verfügung. Personalisierte Medizin ist dagegen wie Konfektion: Es stehen also viele verschiedene Größen zur Verfügung, aber „von der Stange“, nicht nach Maß. Die verschiedenen Konfektionsgrößen entsprechen dann verschiedenen Patientenpopulationen. Und individualisierte Medizin wäre dann der Maßanzug für jeden einzelnen. Dies wird es aber im Bereich der Medizin in absehbarer Zeit nur in Ausnahmefällen geben können, da die Entwicklung eines Arzneimittels sehr aufwendig und komplex ist.

Führt die Personalisierte Medizin zur Kosteneinsparung im Gesundheitssystem?

Ein Ziel der Pharmakogenetik ist eine effektivere Nutzung der Ressourcen im Gesundheitswesen: Heutzutage wird ein Medikament oftmals längere Zeit einem Patienten verschrieben, bis klar wird, ob der Patient tatsächlich von dessen Einnahme profitiert. Kann man durch eine vorherige pharmakogenetische Analyse aber abschätzen, für welchen Patientenkreis ein Medikament besonders gut geeignet ist und für welchen nicht, dann kann man wirkungslose, aber kostenträchtige Verschreibungen vermeiden.

Natürlich verursachen die pharmakogenetischen Analysen und diagnostischen Vortests Kosten. Es ist aber zu erwarten, dass dies durch Einsparungen aufgrund des gezielteren und effektiveren Arzneimitteleinsatzes aufgewogen wird.

Personalisierte Medizin macht die medizinische Versorgung damit nicht unbedingt preiswerter, aber effizienter. Patienten erhalten schnell die für sie passende Therapie; unnötige – weil unwirksame – Behandlungen können vermieden und Nebenwirkungen vermindert werden. Die Personalisierte Medizin wird somit zu einer höheren Versorgungs- sowie einer verbesserten Lebensqualität für die Patienten führen. Neben diesem patientenbezogenen Nutzen kann eine verstärkte Personalisierung in der Arzneimitteltherapie auch helfen, die Leistungsfähigkeit unseres Gesundheitssystems durch eine verbesserte Effizienz der Mittelverwendung (Kosteneffizienz) auf dem heutigen hohen Niveau zu erhalten. Dies ist gerade in Zeiten knapper Kassen von höchster Relevanz. Und das ist es, was zählt.

Stand: 04.2013