

DER ARZNEIMITTELBRIEF

Zur klinischen Bedeutung pharmakogenetischer Tests [CME]

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

Inhalt

Zur klinischen Bedeutung pharmakogenetischer Tests . . .	89
Der PCSK9-Hemmer Alirocumab: in Relation zur LDL-Senkung und zum Preis enttäuschende klinische Ergebnisse. Die ODYSSEY OUTCOMES-Studie	91
Patienten mit leichter Hypertonie ohne weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren: Zweifel am Nutzen einer medikamentösen Therapie	93
Rivaroxaban zur Antikoagulation nach TAVI ungeeignet.	93
Demenz bei Patienten mit M. Parkinson: Kombination von Antidementiva und Anticholinergika ungünstig.	94
Protonenpumpenhemmer für Patienten auf der Intensivstation mit Risiko für gastrointestinale Blutungen? . . .	96

Dosisangaben ohne Gewähr.

Ausprobieren von Medikamenten entfallt 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 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 der Komedikation, Nahrungs- und Genussmitteln, sowie psychologische Einflüsse wie Placebo- 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