

Personalisierte Präzisionsmedizin: Pharmakogenetik «in der Hosentasche»

Die Therapie auf den Leib schneiden

Was auch heute noch für Viele nach Science Fiction klingen mag, ist bereits schon Realität: Dank der personalisierten Präzisionsmedizin können Ärzte ihren Patienten inzwischen zunehmend evidenzbasiert optimierte Therapien im wahrsten Sinne des Wortes auf den Leib schneiden. Das führt nicht nur zu bedarfsgerechteren medizinischen Ergebnissen, sondern es verbessern sich auch die Lebensqualität der Patienten sowie Struktur- und Prozessqualität der interdisziplinären Behandlungs- und Therapieprozesse.

Die in bereits im «clinicum» erschienenen Fachartikeln dargestellten therapeutischen Möglichkeiten der Pharmakogenetik (PGx) werden in diesem Artikel aus der alltäglichen Praxis beleuchtet. Und dies mit zweierlei Fokus: einmal anhand eines konkreten Patientenfalles aus der aktuellen Praxis und so dann betreffend der Alltagstauglichkeit in Form eines pharmakogenetischen Passes für erhöhte Medikamentensicherheit in der Praxis.

Aus dem Praxisalltag (Dr. R. Quermann)

Eine Patientin leidet seit über 20 Jahren unter chronischen Schmerzen. Bei ihr wurde eine Kompression von Nervenwurzeln und Nervenplexus bei Bandscheibenschäden diagnostiziert, sowie chronischer Kopfschmerz vom Span-

nungstyp, Postlaminektomiesyndrom und eine chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren.

Im Juni 2017 klagt die Patientin über zunehmend intensive, rechtsseitige lumboschialgiforme Beschwerden. Nach längerem Sitzen (ca. 30 min) tritt anhaltender Beinschmerz auf, der in den Vorfuss ausstrahlt und einen brennenden Schmerzcharakter aufweist (VAS 7-9). Die Patientin wird mit Oxycodon 10 mg 1-1-1, bzw. 20 mg 1-0-1 behandelt; zusätzlich erhält sie Pregabalin 25 mg 1-0-1; Pantoprazol 20 mg 1-0-0, sowie Diclofenac 50 mg 1 pro Tag bei Bedarf.

Bei der Wiedervorstellung Anfang August 2017 berichtet sie von einer unveränderten Schmerzsituation. Es wird entschieden, einen pharma-

kogenetischen Test durchzuführen, um unter anderem für die Cytochrome CYP2C19, CYP2C9 und CYP2D6 den Metabolisiererstatus der Patientin zu bestimmen. Das pharmakogenetische Profil der Patientin zeigt für CYP2C9 den Phänotyp eines «intermediate metabolizer» (IM, * 1 / * 13) und für CYP2D6 den Phänotyp eines «poor metabolizer» (PM, * 4 / * 5).

Dies liefert eine plausible Erklärung für die schlechte Wirksamkeit der Oxycodonbehandlung. Oxycodon ist ein sogenanntes Prodrug weil es im Körper noch zu aktiven Metaboliten umgewandelt wird, hauptsächlich durch CYP3A4 zu Noroxycodon und über CYP2D6 zu Oxymorphon. Oxymorphon ist 14-mal wirksamer als der Ausgangsstoff, und seine Affinität für den μ -Opioidrezeptor ist drei- bis fünfmal höher als bei Morphin. Der CYP2D6 PM-Genotyp/Phänotyp weist einen niedrigeren Metabolismus von CYP2D6-Substraten im Vergleich zu normalen Metabolisierern (NM) auf, und daher können PM keine wirksamen Plasmaspiegel für den aktiven Metaboliten Oxymorphon erreichen wodurch die Schmerzlinderung unzureichend ist. **Aufgrund der zuvor genannten genetischen Varianten kann das ursprünglich anvisierte therapeutische Ziel somit nicht erreicht und der Patientin nicht geholfen werden.**

Die Medikamententherapie wird daraufhin auf Basis der für diese Patientin individuellen Erkenntnisse zu Tapentadol 100 mg ret. 1-0-1 und Celecoxib 200 mg 0-0-1 geändert.

Bei einer erneuten Wiedervorstellung berichtet die Patientin, dass Tapentadol gut vertragen wird und der brennende Schmerz im Bein verschwunden ist. Sie leidet immer noch an Gelenkschmerzen, die gegen Mittag beginnen (VAS 3-6).

Bei einer Kontrolle ein knappes Jahr später ist die Patientin mit der analgetischen Behandlung weiterhin nebenwirkungsfrei zufrieden und beschreibt im zwischenzeitlichen Verlauf redu-



zierte bis zeitweise vollends aufgehobene Rückenbeschwerden (VAS 3).

Dieser Fall zeigt exemplarisch den Mehrwert von pharmakogenetischen Tests bei Patienten mit chronischen Schmerzen und **zuvor unzureichender Behandlung** mit Prodrug-Opioiden, welche durch CYP2D6 zu den aktiven Komponenten metabolisiert werden. Es zeigt weiterhin, wie personalisierte Medizin die behandelnden Ärzte fundiert unterstützen und zu einem besseren und nachhaltigeren Behandlungsergebnis beitragen kann.

Für den Praxisalltag (Prof. Dr. St. Russmann)

Der oben dargestellte Praxisfall zeigt die klinische Relevanz der Kenntnis des PGx-Profiles auf. Wenn dies von der Norm abweicht können Auswahl und Dosierung verschiedener verfügbarer Wirkstoffe entsprechend individuell angepasst werden.


- Aus diesem Grund geben die Firma SONOGEN und eng kooperierende Partner sogenannte pharmakogenetische Pässe, kurz PGx-Pässe, an ihre Patienten ab. Diese aus der Zusammenarbeit mit der Erasmus Universität Rotterdam inspirierte Massnahme birgt folgende Mehrwerte:
- Die Patienten haben ihre PGx-Informationen stets griffbereit im Kreditkartenformat.
 - PGx-Informationen können von behandelnden Fachpersonen für die optimale Therapieauswahl berücksichtigt werden.
 - Dies betrifft auch Notfallbehandlungen und Apothekenbesuche.
 - Die Wirksamkeit kann erhöht und negative oder gar kritische Nebenwirkungen reduziert bzw. vermieden werden.

Somit stehen diese genetischen Informationen nicht nur den behandelnden Ärzten, sondern im Sinne einer doppelten Sicherheit auch beim Apothekenbesuch zur Verfügung. Auch in der Apotheke kann die aktuelle Medikation mit diesen zusätzlichen Informationen hinsichtlich einer PGx-gesteuerten Anpassung geprüft und mit dem behandelnden Arzt ggf. eine optimierte Medikamentenversorgung abgestimmt werden.

Konkret stehen den Fachpersonen die Informationen zur Verfügung, ob und in welcher Art und Weise verschriebene Wirkstoffe durch genetische Varianten beeinflusst werden. Damit wird ein praxistauglicher Grundstein gelegt, Medikamententherapien im Alltag personalisierter zu gestalten und deren Wirksamkeitsmaximierung zu gewährleisten wie auch kritische Effekte oder Nebenwirkungen zu reduzieren oder bestenfalls von vornherein zu vermeiden.


PHARMACOGENETIC CONSULTING

Prof. Dr. med. Stefan Russmann
 FMH Clinical Pharmacology and Toxicology
 Seestrasse 221, CH-8700 Küsnacht ZH
www.drugsafety.ch



GENETIC ANALYSES

Labor Risch AG
 Wuhrstr. 14, LI-9490 Vaduz
www.risch.ch

labormedizinisches zentrum
 centre des laboratoires médicaux
 centro medicina di laboratorio **Dr Risch** 

24/7 MEDICAL CARE

Institute of Internal Medicine and Nephrology
Prof. Dr. med. Andreas Serra
 Clinic Hirslanden
 Witellikerstrasse 40, CH-8032 Zürich
www.hirslanden.ch

PHARMACOGENETIC REPORTS

SONOGEN AG
 Badenerstr. 808, CH-8048 Zürich
www.sonogen.ch

SONOGEN AG

PHARMACOGENETIC ID CARD

Felix Muster <small>name</small>		1976-09-16 <small>date of birth (y/m/d)</small>	male <small>gender</small>
GENE	GENOTYPE	EFFECT	EXAMPLES OF AFFECTED DRUGS
ABCB1	1	increased drug efficacy	simvastatin
COMT	low/im	slow metabolism	nicotine
CYP1A2	*1A/*1F	normal metabolism	-
CYP2B6	*1/*1	normal metabolism	-
CYP2C9	*1/*1	normal metabolism	-
CYP2C19	*1/*1	normal metabolism	-
CYP2D6	*4/*10	slow metabolism	codeine, oxycodone, tramadol, metoprolol
CYP3A4	*1/*1	normal metabolism	-
CYP3A5	*3/*3	normal metabolism	-
CYP4F2	C/T	slow metabolism	-
DPYD	*1/*1	normal metabolism	-
OPRM1	A/A	normal drug efficacy	-
POR	*1/*1	normal metabolism	-
SLCO1B	*1a/*1a	normal drug efficacy	-
TPMT	*1/*1	normal metabolism	-
VKORC1	G/A	increased drug efficacy	phenprocoumon, warfarin

Genetic analyses may not detect all known mutations of a gene. List of affected drugs is not comprehensive. Consequences of pharmacogenetics on medication should be discussed with consulting physician.

PGx-Patientenkarte erstellt von DRUGSAFETY.CH, Prof. Dr. Stefan Russmann

Prof. Dr. Stefan Russmann ergänzt aus seiner täglichen Praxis als praktizierender Klinischer Pharmakologe: «Der PGx-Pass ist eine einfache pragmatische Massnahme mit grosser Wirkung. Zunächst wird damit sichergestellt, dass die genetischen Informationen auch dort zur Verfügung stehen, wo sie als erstes hingehören, nämlich direkt bei den Patienten selbst. Damit können dann einmalig bestimmte genetische Informationen ein Leben lang für die optimale Auswahl der Medikamente eingesetzt werden.

Darüber hinaus enthält unser PGx-Pass aber auch noch weitere essentielle Informationen, nämlich welches Labor die Analysen durchgeführt hat, und an welche Experten sich Patien-

ten, behandelnde Ärzte und Apotheken wenden können wenn es um die mitunter komplexe Frage geht, wie die aktuelle Therapie optimal an den individuellen Genotyp jedes einzelnen Patienten angepasst werden kann.»

Ausblick des Praxisalltags (Prof. Dr. U.A. Meyer)

Prof. Dr. Urs Albert Meyer konstatiert Folgendes: Die individuell unterschiedliche Wirksamkeit und Verträglichkeit eines Medikamentes ist für den verschreibenden Arzt eine alltägliche Herausforderung. Dass PGx-Tests bei gewissen Medikamenten eine Voraussage erlauben, ob dies das richtige Medikament oder die richtige Dosierung

für diesen Patienten ist, soll wie gezeigt zu einer optimalen persönlichen Therapie beitragen. Das Besondere an PGx-Tests ist, dass sie nur einmal in einem Leben durchgeführt werden müssen, dass sie also eine bleibende Eigenschaft dieser Person sind. Auch deshalb ist ein PGx-Pass ein wichtige und praktische Lösung, diese Information mit sich zu tragen und beim ersten Arztbesuch oder in der Apotheke vorzuzeigen. In der Zukunft wird diese Information wohl auch mit dem persönlichen Patientendossier und der elektronischen Krankengeschichte digital vernetzt werden.

Bekannt sind heute an die 20 Gene, deren Varianten erwünschte und unerwünschte Wirkungen von gesamthaft etwa 80 Medikamenten beeinflussen können. Seit Januar 2017 können in der Schweiz von jedem Arzt PGx-Tests verordnet werden und diese werden von der obligatorischen Krankenversicherung bezahlt. Sie betreffen heute 5 Gene und ihre Varianten und die Medikamente Abacavir, Azathioprin, Capecitabin, Carbamazepin, 5-Fluorouracil, Irinotecan, 6-Mercaptopurin. Für Medikamente, die noch nicht auf der jetzigen Liste sind, z.B. Oxycodon, das bei unserem Fallbeispiel keine

schmerzlindernde Wirkung zeigte, kann ein Kollege mit eidgenössischem Weiterbildungstitel in Klinischer Pharmakologie und Toxikologie beigezogen werden. Er kann den Test für Varianten im Cytochrom CYP2D6 sowie andere anerkannte PGx-Tests «kassenpflichtig» verordnen. Die Listen werden von nun an jährlich aktualisiert. Damit sind PGx-Konzepte und -Tests definitiv im Praxisalltag angekommen.

Eine weitere Zukunftsvision ist, dass die DNA-Sequenzierung des gesamten Genoms eines Patienten immer häufiger für verschiedene medizinische Fragestellungen durchgeführt wird. Dies würde ermöglichen, alle bekannten PGx Varianten gesamthaft zu diagnostizieren und einen entsprechenden und umfassenden digitalen PGx-Pass dieser Person zu erstellen.

Das zuvor illustrierte zeigt Zweierlei, einerseits die klinische Relevanz der Pharmakogenetik sowie resultierenden Mehrwerte im therapeutischen Alltag wie auch dessen bereits etablierte Praxisanwendung. Daher ist Beides aus Sicht der Autoren keineswegs nur Zukunftsvision, sondern bei entsprechend evidenzbasierten Grundlageninformationen sowie fundierter Ver-

arbeitung derer bereits heute eine zeitgemäss verantwortungsvolle Massnahme zur optimalen Medikamententherapie von Patienten.

Dies im Sinne und mit dem Anspruch einer personalisierten Medizin und Überwindung bisher aus Kollektivtherapieansätzen resultierenden therapeutischen Outcomerestriktionen.

Autoren

Dr. Renate Quermann, Anästhesistin / Schmerztherapeutin, Facharztteam Eltville, www.facharztteameltville.de

Prof. Dr. med. Urs Albert Meyer, Professor für Pharmakologie, Biozentrum, Universität Basel, www.ursmeyer.biozentrum.unibas.ch

Prof. Dr. med. Stefan Russmann, Facharzt FMH Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Konsiliararzt Klinik Hirslanden Zürich und Aarau; Gründer und Inhaber DRUGSAFETY.CH, Küsnacht ZH; Titularprofessor für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Universität Zürich; Adjunct Associate Professor of Epidemiology, Boston University, MA, USA; www.drugsafety.ch

Fremdinserat