



DR RISCH

Ihr Labor - heute und morgen

SONOGEN XP



Pharmakogenetik

Informationen für die Ärzteschaft



Was ist Pharmakogenetik?

Die Pharmakogenetik befasst sich mit der Frage, wie die Gene eines Menschen die individuelle Wirksamkeit von Medikamenten beeinflussen. Menschen können sehr unterschiedlich auf ein Medikament reagieren. Was der einen Person hilft, bleibt bei einer anderen vielleicht wirkungslos oder ist mit schweren Nebenwirkungen verbunden. Wie jemand reagiert, hängt unter anderem von seinem Genprofil ab, welches mit sogenannten pharmakogenetischen Tests analysiert werden kann.

Wie genau verläuft der Medikamenten-Stoffwechsel?

Für den Stoffwechsel von Medikamenten sind komplexe Enzymsysteme verantwortlich. Sie führen zu einer Umwandlung der Medikamente, wodurch sie leichter aus dem Körper ausgeschieden werden können. Einige Medikamente werden erst im Körper durch Enzyme in ihre aktive Wirksubstanz umgewandelt (sog. Prodrugs). Varianten in den kodierenden Genen dieser Enzyme, z. B. sog. Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs), können zu einer verminderten oder erhöhten Enzym-Aktivität führen und so die Verstoffwechslung von Medikamenten und damit deren Konzentration und Wirkung beeinflussen.

Was spricht für pharmakogenetische Analysen?

Ein guter Grund für Pharmakogenetik

30 %

weniger unerwünschte
Arzneimittelwirkungen

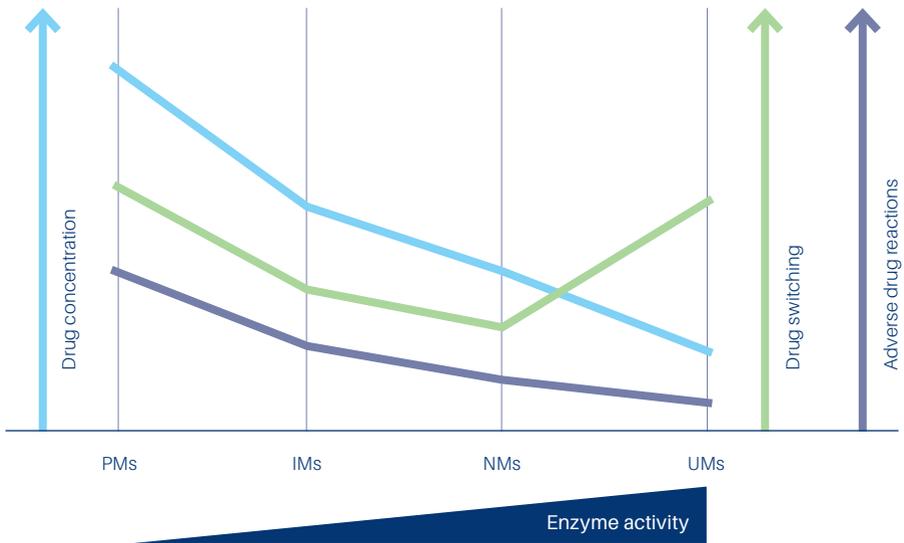
Eine internationale Studie aus der Lancet 2023 (Swen et al.)¹ konnte zeigen, dass durch pharmakogenetische Testung das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen um 30 % gesenkt werden kann. Eine nationale Studie (Beeler et al. 2023)² ergab, dass ähnlich viele Spitaleintritte in der Schweiz wegen Medikamenten-Nebenwirkungen (32'000) wie aufgrund von Herzanfällen (31'000) erfolgten. Auch gibt es zahlreiche Studien, die durch das Betrachten der genetischen Eigenschaften der Patientin/des Patienten eine bessere Effektivität von u. a. Schmerzmitteln und Psychopharmaka beweisen konnten.

Welche Stoffwechsel-Phänotypen gibt es?

Es werden prinzipiell vier Typen der Enzymaktivität (Phänotypen) unterschieden:

- **NM - normaler Stoffwechseltyp (normal metabolizer)**. Hier weisen beide Allele eines Gens keine Genvarianten (im Vergleich zum Referenzgenom) auf und es liegt eine «normale» Enzymaktivität vor.
- **IM - intermediärer Stoffwechseltyp (intermediate metabolizer)**. Hier liegt bei einem der Allele eines Gens eine Genvariante vor, welche zu einer verminderten Aktivität des kodierten Enzyms führt. Es liegt eine insgesamt «verlangsamte» Enzymaktivität vor.
- **PM - stark verlangsamter Stoffwechseltyp (poor metabolizer)**. Hier liegen bei beiden Allelen Genvarianten (oder ein kompletter Genverlust) vor, die zu einer stark verminderten oder keiner Enzymaktivität führen.
- **UM - ultraschneller Stoffwechseltyp (ultrarapid metabolizer)**. Hier liegen beispielsweise Genduplikationen vor, d. h. mehr Genkopien als die normalerweise üblichen zwei Kopien, welche zu einer stark erhöhten Enzymaktivität führen.

Neben Enzymen haben auch Transportproteine, Rezeptoren und andere Zielstrukturen von Medikamenten Einfluss auf deren Wirkung. Auch hier können genetische Varianten zu einer unterschiedlichen Wirkung von Medikamenten führen.



Beispiel Psychiatrie - Escitalopram, Risperidon, Vortioxetin:

In Studien wurde der Zusammenhang zwischen der Medikamentenkonzentration und der Wahrscheinlichkeit eines Medikamentenwechsels bei Patientinnen und Patienten untersucht, die entweder Escitalopram (Substrat für *CYP2C19*), Risperidon oder Vortioxetin (Substrate für *CYP2D6*) erhielten. Wie sich herausstellte, ist ein Medikamentenwechsel bei den extremen Phänotypen PM und UM häufiger, wahrscheinlich weil zu hohe bzw. zu niedrige Medikamentenkonzentrationen erreicht werden. Eine höhere Kapazität im Arzneimittelstoffwechsel führt bei UM, die eine Standarddosierung erhalten, zu niedrigeren Medikamentenkonzentrationen und einem geringeren Risiko, eine unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) zu entwickeln. Umgekehrt führt bei PM eine geringere Stoffwechselaktivität zu höheren Medikamentenkonzentrationen und zu einem höheren Risiko für UAWs.⁴

Wie häufig kommen solche genetischen Abweichungen vor?

Fast jeder Mensch hat eine oder mehrere genetische Varianten, die seinen Arzneimittelstoffwechsel beeinflussen. In einer Studie mit über 1'000 Patientinnen und Patienten wiesen 99% mindestens eine genetische Variante auf, die sich auf die Wirkung von Medikamenten auswirken kann³. Das Auftreten der verschiedenen genetischen Varianten kann zwischen unterschiedlichen Populationen erheblich variieren.

Welche Gene sind betroffen?

Derzeit sind über 20 Gene mit klinisch bedeutsamen Auswirkungen auf den Arzneimittelstoffwechsel identifiziert worden. Die wichtigsten davon sind *CYP2D6*, *CYP2C9* und *CYP2C19* aus der Cytochrom-P450-Enzymfamilie.

99 %

aller Patientinnen und Patienten weisen mindestens eine genetische Variante auf, die sich auf ihren Medikamenten-Stoffwechsel auswirkt³

Für welche Medikamente kann Pharmakogenetik hilfreich sein?

Eine umfassende Liste (siehe QR-Code) zeigt, welche Medikamente über welche Gene beeinflusst werden. Die Spezialistinnen und Spezialisten der medizinischen Genetik von Dr. Risch und INTLAB AG aktualisieren das Panel und diese Liste laufend. Mit dem heute durchgeführten Pharmakogenetik-Panel kann so bei neuen Erkenntnissen in der Zukunft die Verträglichkeit mit weiteren Medikamenten beurteilt werden, z. B. mit neu zugelassenen Medikamenten.

Beispiele für häufig genutzte Medikamente, bei denen die Pharmakogenetik eine wichtige Rolle für die Medikamentenwirkung sowie das Risiko für das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen spielt und deren PGx-Testung durch die OKP vergütet wird, sind:

- Clopidogrel (Plavix)
- Antidepressiva
- Tamoxifen
- 5-FU
- Tramadol

Unser Angebot

Dr. Risch bietet in Kooperation mit der INTLAB AG einen pharmakogenetischen Test an, welcher die klinisch relevanten und evidenten pharmakogenetischen Marker abdeckt. Aus dem Ergebnis der Genanalyse wird ein pharmakogenetisches Profil erstellt und es werden Empfehlungen für alle betroffenen Wirkstoff-Gen-Kombinationen gegeben.

Die Auswahl der Genvarianten richtet sich nach ihrer klinischen Relevanz und wissenschaftlichen Evidenz, welche durch die offizielle Fachinformation für Medikamente sowie durch Guidelines nationaler und internationaler Fachorganisationen wie des (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) oder der Dutch Pharmacogenetics Working Group vorgegeben bzw. kuratiert und bewertet werden. Das angebotene pharmakogenetische Panel erlaubt es, möglichst viele relevante pharmakogenetische Wirkstoff-Gen-Kombinationen abzudecken. Dies ermöglicht eine breite Sicht auf die individuelle genetische Gegebenheit einer Patientin/eines Patienten, Medikamente zu verstoffwechseln. Dadurch kann bei einer aktuellen wie auch bei zukünftigen Therapien die Medikamentenauswahl und -dosierung zielgerichtet und personalisiert ausgewählt werden. Das Behandlungsergebnis lässt sich entscheidend verbessern. Dadurch können zum Teil schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen vermieden werden. Auf Anfrage ist auch eine Analyse einzelner Gene bzw. Marker möglich.

Die Genotypisierung wird in der Abteilung für Humangenetik/Pharmakogenetik in Bern durchgeführt. Die Auswertung der Resultate, die Erstellung des pharmakogenetischen Profils (PGx-Profil) und eines ausführlichen Berichtes mit Informationen zur Medikamententherapie erfolgen durch die INTLAB AG und deren pharmakogenetisches Expertensystem SONOGEN XP. Es werden nur jene Gene analysiert, welche für den Medikamentenstoffwechsel von Bedeutung sind. Für dieses pharmakogenetische Panel wird kein sogenanntes «Whole Genome Sequencing» durchgeführt.

Neu wird ein *CYP2C19*-Schnelltest angeboten, der die häufigsten und klinisch relevanten Allele *1, *2, *3 und *17 rasch und zuverlässig nachweist. Dank dieser CE-IVD-zertifizierten LAMP-Methode wird die Analyse täglich durchgeführt und die Resultate stehen innerhalb eines Werktages bereit. Beispiele für Medikamente, bei denen dieses Gen eine wichtige Rolle spielt, sind: Clopidogrel, PPI, Voriconazol und SSRI-Antidepressiva (u.a. Citalopram, Escitalopram und Sertralin).

Kostenübernahme und Verordnung

Die Analyse einzelner Gene, welche für die Wirkung eines Medikamentes oder das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen relevant sind, wird seit dem 01.01.2017 durch die Krankenkasse vergütet. Hierunter fallen die folgenden Varianten bzw. Wirkstoff-Gen-Kombinationen: HLA-B*57:01 (Abacavir), HLA-A*31:01 und HLA-B*15:02 (Carbamazepin), TPMT (6-Mercaptopurin, Azathioprin), DPYD (5-Fluorouracil, Capecitabin), UGT1A1 (Irinotecan). Die Kosten für das ganze Panel unterscheiden sich relativ gering im Vergleich zur Analyse einzelner Gene.

Die Aufträge für diese pharmakogenetischen Marker können vor einer Verordnung, bei Verdacht auf Therapieversagen oder bei Auftreten einer unerwünschten Arzneimittelwirkung, unabhängig vom Facharztstitel, von jeder ärztlichen Fachperson oder jeder Apothekerin/jedem Apotheker erteilt werden. Eine Analyse weiterer pharmakogenetischer Marker kann von der Krankenkasse vergütet werden, sofern die Verschreibung durch eine Ärztin oder einen Arzt mit dem eidgenössischen Weiterbildungstitel in klinischer Pharmakologie und Toxikologie erteilt wurde. Auf Anfrage vermittelt das Labor Dr. Risch gerne konsiliarisch.

Das gesamte pharmakogenetische Panel kann nach erfolgter genetischer Aufklärung der Patientin/des Patienten als Selbstzahlerleistung von jeder ärztlichen Fachperson oder Apothekerin/jedem Apotheker in Auftrag gegeben werden. Die schriftliche Einverständniserklärung ist erforderlich und wird nach durchgeführter Beratung mit dem Auftrag mitgegeben.

Weiterführende Informationen

Literatur

- 1 Swen JJ, van der Wouden CH, Manson LE, Abdullah-Koolmees H, Blagec K, Blagus T, Böhringer S, Cambon-Thomsen A, Cecchin E, Cheung KC, Deneer VH, Dupui M, Ingelman-Sundberg M, Jonsson S, Joefield-Roka C, Just KS, Karlsson MO, Konta L, Koopmann R, Kriek M, Lehr T, Mitropoulou C, Rial-Sebbag E, Rollinson V, Roncato R, Samwald M, Schaeffeler E, Skokou M, Schwab M, Steinberger D, Stingl JC, Tremmel R, Turner RM, van Rhenen MH, Dávila Fajardo CL, Dolžan V, Patrinos GP, Pirmohamed M, Sunder-Plassmann G, Toffoli G, Guchelaar HJ; Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium. A 12-gene pharmacogenetic panel to prevent adverse drug reactions: an open-label, multicentre, controlled, cluster-randomised crossover implementation study. *Lancet*. 4 février 2023 ;401(10374):347-356. doi : 10.1016/S0140-6736(22)01841-4. Erratum in : *Lancet*. 26 août 2023 ;402(10403):692. doi : 10.1016/S0140-6736(23)01742-7. PMID : 36739136.
- 2 Beeler PE, Stammschulte T, Dressel H. Hospitalisations Related to Adverse Drug Reactions in Switzerland in 2012-2019 : Characteristics, In-Hospital Mortality, and Spontaneous Reporting Rate. *Drug Saf*. août 2023 ;46(8):753-763. doi : 10.1007/s40264-023-01319-y. Epub 19 juin 2023. PMID : 37335465; PMCID : PMC10344833.
- 3 Ji, Y. et al. (2016) Preemptive Pharmacogenomic Testing for Precision Medicine : A Comprehensive Analysis of Five Actionable Pharmacogenomic Genes Using Next-Generation DNA Sequencing and a Customized CYP2D6 Genotyping Cascade. *The Journal of molecular Diagnostics*. 18(3), 438-445., 95(4), 423-432. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2016.01.003>
- 4 Nach Jukic M, Milosavljević F, Molden E, Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenomics in treatment of depression and psychosis : an update. *Trends Pharmacol Sci*. déc 2022 ;43(12):1055-1069. doi : 10.1016/j.tips.2022.09.011. Epub 25 oct 2022. PMID : 36307251.

