

Personalisierte Arzneimittel-Therapie: Wie profitieren Arzt und Patient davon?

Statine, Clopidogrel und Tamoxifen sollen an individuellem Nutzen gewinnen

MT-Redaktionsgespräch

WIESBADEN – Personalisierte Arzneimitteltherapie klingt für viele noch wie Zukunftsmusik. Ist es aber nicht mehr. Denn für die Statine, Clopidogrel und das Krebsmittel Tamoxifen können Patienten in der Praxis heute DNA-Tests angeboten werden, um bei ihnen die Wirksamkeit, die Sicherheit und die Verträglichkeit dieser Arzneimittel vor der Applikation zu checken.

Auch wenn es nicht jedem bewusst ist: Noch so moderne Arzneimittel werden bei den Patienten bislang mehr oder weniger nur ausprobiert. Wirken sie nicht ausreichend oder verursachen sie Nebenwirkungen, kann man an der Dosis schrauben oder das Präparat wechseln – in der Hoffnung auf besseren Erfolg. Jetzt ist es möglich, vorab zu testen, wie ein Mensch auf breit angewendete Wirkstoffe reagiert wird, und die Therapieentscheidungen dem Patienten anhand der individuellen Testergebnisse darzulegen. In Kürze wird auch ein DNA-Test für Antidepressiva angeboten.

Die drei bereits verfügbaren DNA-Tests, die das Unternehmen STADA unter dem Namen „STADA Diagnostik“ für das Gebiet Onkologie, kardiovaskuläre Erkrankungen und Schlaganfallprophylaxe auf den Markt gebracht hat, wurden von dem Frankfurter Biotechnologie-Unternehmen Humatrix entwickelt. Humatrix führt auch die Gen-Analysen durch.

Maßgebliche Voraussetzung ist das enorm gewachsene molekulare Verständnis von Krankheiten sowie von der individuellen Wirksamkeit und Verträglichkeit von Arzneimitteln, erklärte Dr. ANNA C. EICHHORN, die als diplomierte Biochemikerin die Humatrix AG gegründet und den Vorstand innehat.



Dr. Anna C. Eichhorn
Biochemikerin
Humatrix AG
Frankfurt

Foto: MT-Archiv

So erleben Ärzte tagtäglich, dass jeder Patient auch mit Blick auf seine Pharmakogenetik einzigartig ist. Übermäßige Blutungen bei Gerinnungshemmern in 20 % der Fälle, unzureichende Wirkung bei Analgetika bei 40 % und Fehldosierungen von Antidepressiva bei 50 % der Patienten seien nur wenige Beispiele, die in der Individualität der menschlichen Pharmagenetik ihre Ursache haben, so Dr. Eichhorn gegenüber Medical Tribune. Ob Enzyme im Medikamentenstoffwechsel, Transportmechanismen oder Aktivierungs-, Entgiftungs- und Abbauprozesse – alle Metabolisierungsstationen werden bestimmt von der individuellen genetischen Ausstattung des Patienten.

■ DNA-Check Statine

Für Statine hat schon im Jahr 2002 eine große im „JAMA“ publizierte Kohortenstudie gezeigt, dass die Compliance innerhalb von 24 Monaten erschreckend abnimmt. Bei primär präventiver Anwendung lagen die Adhärenzquoten nur noch bei 25 %, bei chronischer KHK bei 36 % und selbst bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom nur noch bei 40 %. Als Ursache werden vor allem Nebenwirkungen durch die sogenannte Statin-Toxizität angesehen, die durch erhöhte Wirkspiegel als Folge von Überdosierungen auftreten, wie Dr. Eichhorn erläuterte.

Sicherheit und Wirksamkeit individuell testen

„Die empfohlene Standarddosis ist für viele Menschen ungeeignet, weil Variationen in verschie-

denen Genen zu einem sehr individuellen Wirkprofil führen.“ So werden Statine auf mehreren Ebenen metabolisiert. Einige davon sind polymorph, haben somit von Patient zu Patient unterschiedliche Aktivitäten und verursachen zwangsläufig einen sehr individuellen Arzneimittelstoffwechsel.

Auch das Ziel-Enzym HMG-CoA-Reduktase unterliegt genetischen Varianten mit Auswirkungen auf die Statineffekte, was unter anderem erklären könnte, dass die gewünschten Cholesterinspiegel mit Standarddosierungen in einigen Fällen nicht erreicht werden.

Durch die Genotypisierung kann der Arzt nun im Vorfeld ein individuelles Statin-Wirkprofil bestimmen und dem Patienten detaillierte Empfehlungen geben, welches Statin bei ihm in welcher Dosis bei geringstmöglichem Nebenwirkungsrisiko optimal wirkt.

■ DNA-Check Clopidogrel

Damit der Gerinnungshemmer Clopidogrel zur Prophylaxe kardiovaskulärer Ereignisse wirken kann, muss das Prodrug in der Leber zunächst umgewandelt werden – maßgeblich ist dieser Prozess abhängig von der genetischen Variante des Enzyms CYP2C19, erklärte Dr. Eichhorn. Ein Wirkverlust kann außerdem von Genvariationen des



Transporterproteins ABCB1 herrühren, das ebenfalls von dem Test analysiert wird. Die Entscheidungswege danach sind einfach und plausibel. Eine zu geringe Resorptionsrate im Darm kann durch eine Dosisanpassung kompensiert werden. Kommt ein Funktionsverlust des Enzyms CYP2C19 zutage, erübrigt sich der Versuch mit Clopidogrel von vornherein, sodass alternativ z.B. Prasugrel eingesetzt werden kann, dessen Wirkung von genetischen Abweichungen nicht limitiert wird.

■ DNA-Check Tamoxifen

Die Möglichkeit zur Bestimmung des genetischen Metabolisierungstyps für das Enzym CYP2D6 wird nach Aussage von Dr. Eichhorn in der antihormonellen Brustkrebstherapie große Bedeutung gewinnen. Bei 70 bis 80 % der Patientinnen ist das Tumorwachstum abhängig vom

körpereigenen Hormon Östrogen, sodass post operationem adjuvant eine antihormonelle Therapie durchgeführt wird. In der Praxis wird den Patientinnen heute meist eine sequenzielle Therapie mit Aromatasehemmern empfohlen, da sich Tamoxifen allein in manchen Fällen als weniger wirksam erwies.

Die Erklärung dafür liegt laut Dr. Eichhorn darin, dass Tamoxifen als Prodrug erst in den Wirkstoff Endoxifen umgewandelt werden muss und das dafür wichtige Enzym CYP2D6 genetische Varianten aufweist, die sich auf dessen Aktivität auswirken. So haben 50 % der Patientinnen eine normale, 40 % eine verminderte, 7 % gar keine und 3 % eine erhöhte Enzymaktivität. Überlebenszeitanalysen zeigen nach Aussage der Expertin, dass rezidivfreie und krankheitsfreie Zeiten eindeutig vom CYP2D6-Metabolisierungstyp abhängen. Nach Bestimmung des Metabolisierungstyps kann den Patientinnen daher eine optimierte antihormonelle Therapie empfohlen werden.

Die neue Möglichkeit zur pharmakogenetischen Diagnostik verspricht also Ärzten in der Praxis, dass sie Responder- und Non-Responder vor der Therapie unterscheiden, individuelle Dosisanpassungen vornehmen, unwirksame Therapien vermeiden, die Arzneimittelsicherheit erhöhen und die Fallkosten senken können. HM

Neue DNA-Tests: Verfügbarkeit, Ablauf und Kostenerstattung

Die drei Tests STADA Diagnostik Statine (261,43 €), Clopidogrel (160,88 €) und Tamoxifen (395,49 €) sind auf Privatrezept für die Patienten in der Apotheke erhältlich. Die Leistungen für Beratung und Probenentnahme werden nach Aufwand gemäß GOÄ berechnet. Zum Abschluss erhält der Patient

eine privatärztliche Gesamtrechnung über die ärztlichen Leistungen und die bereits in der Apotheke bezahlten Labor-/Versandkosten im Sinne von IGeL.

Die Gesamtrechnung kann der Patient der privaten Krankenversicherung vorlegen. Seitens der gesetzlichen Krankenkassen

übernimmt bisher die Brandenburgische BKK die Kosten für einen DNA-Test von STADA Diagnostik. Das Unternehmen arbeitet daran, dass bald weitere Krankenkassen die neuen Optionen zur pharmakogenetischen Diagnostik in ihren Leistungskatalog aufnehmen.

Kunstgelenk implantieren – zur Verbesserung des Handicaps?

Ultrakurze Reha, Schmerzfreiheit und unbegrenztes Golfspiel, dämpfen Sie übersteigerte Erwartungen Ihrer Patienten

DKOU-Kongress

BERLIN – „Herr Doktor, ich schaffe auf dem Golfplatz nur noch fünf Löcher, mit einer Knieprothese geht sicher wieder der ganze Parcours“ – solche Erwartungen sind heutzutage keine Seltenheit. Kein Wunder, dass die Zufriedenheit nach der Operation oft gering ausfällt.

„Die Implantation einer Knieprothese ist in den letzten 20 Jahren von der Greisen-Op. zur Lifestyle-Op. geworden“, berichtete Professor Dr. JÖRG JEROSCH von der Klinik für Orthopädie, Unfallchirurgie und

Sportmedizin am Johanna-Etienne-Krankenhaus in Neuss. Die Indikation stellt heute v.a. die eingeschränkte Lebensqualität dar, weniger Schmerzen und Behinderungen. Hochtrabende Versprechungen von manchen Ärzten oder Medizinprodukteherstellern wie das „individuelle“ oder „Gender-Knee“ tun ihr Übriges, um die Erwartungen der Patienten immer höher zu schrauben.

Der Einfluss der präoperativen Erwartungen auf die postoperative Zufriedenheit wurde inzwischen mehrfach untersucht. So hofften 85 % der Betroffenen in einer Stu-

die auf Schmerzfreiheit, doch nur 43 % erreichten sie. 52 % glaubten, nach dem Eingriff ihre täglichen Aktivitäten wieder uneingeschränkt aufnehmen zu können, tatsächlich gelang das aber nur jedem Fünften.

Nur 11 % können mit Prothese wieder tanzen

Auch die Rehabilitationsdauer wird gerne unterschätzt, die Patienten dachten, nach 4,7 Monaten wäre alles vorbei, doch in der Realität dauerte es im Durchschnitt 6,1 Monate. Eine Untersuchung an 102 Probanden über fünf Jahre zu

Schmerzen und Funktion ergab, dass 41 % hofften, nach der Implantation wieder Golf zu spielen und zu tanzen, geschafft haben das 11 %. Mehr als 40 % träumten von einer völlig freien Gehstrecke, weniger als 20 % konnten sich diesen Traum erfüllen. Und 15 % gingen davon aus, problemlos auf unebenem Untergrund zu laufen, das gelang aber nur weniger als 5 %. Zur Verbesserung der Situation wäre es also wünschenswert, die präoperativen Erwartungen auf realistischem Niveau zu halten. abr

Deutscher Kongress für Orthopädie und Unfallchirurgie 2013



Besser golfen mit neuem Knie? Gelenkersatz ist zur Lifestyle-Op. mutiert.

Foto: thinkstock