BÜRO FÜR TECHNIKFOLGEN-ABSCHÄTZUNG
BEIM DEUTSCHEN BUNDESTAG

PHARMAKOGENETIK

Sachstandsbericht
im Rahmen des Monitoring
GENDIAGNOSTIK/GENTHERAPIE

September 2005

Hintergrundpapier Nr. 13

Das Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag (TAB) berät das Parlament und seine Ausschüsse in Fragen des technischen und gesellschaftlichen Wandels. Das TAB ist eine organisatorische Einheit des Instituts für Technikfolgenabschätzung und Systemanalyse (ITAS) des Forschungszentrums Karlsruhe in der Helmholtz-Gemeinschaft. Das TAB arbeitet seit 1990 auf der Grundlage eines Vertrages zwischen dem Forschungszentrum Karlsruhe und dem Deutschen Bundestag und kooperiert zur Erfüllung seiner Aufgaben seit 2003 mit dem FhG-Institut für System- und Innovationsforschung (ISI), Karlsruhe.

INHALT

ZUSAMMENFASSUNG 3

I. EINLEITUNG 5

II. ENTWICKLUNGSSTAND VON PHARMAKOGENETIK UND PHARMAKOGENOMIK 7

1. Pharmakogenetisch relevante Gene bzw. Proteine 8
2. Verfügbare pharmakogenetische Tests 11

III. ANWENDUNGS- UND ENTWICKLUNGSPERSPEKTIVEN 15

1. Pharmakogenetik: Verbesserung der Arzneimittelentwicklung und Arzneimittelsicherheit 15
2. Pharmakogenomik: Suche nach neuen Arzneimittel(ziele)n 19
3. Einschätzung der Perspektiven von Pharmakogenetik und -genomik 20

IV. FOLGEN UND WIRKUNGEN DER PHARMAKOGENETIK 25

1. Ökonomische Wirkungen 25
2. Auswirkungen auf die medizinische Praxis 28
3. Gesellschaftliche Folgen 29

V. RECHTLICHE BEWERTUNG UND REGELUNGSOPTIONEN 33

VI. SCHLUSSFOLGERUNGEN 37

1. Politischer Handlungsbedarf 37
2. Weiterer Untersuchungsbedarf 38

LITERATUR 41

In Auftrag gegebenes Gutachten 41

Weitere Literatur 41

ANHANG: SYNOPTISCH AUSGEWERTETE STUDIEN 43

ZUSAMMENFASSUNG

Das Hintergrundpapier fasst die Ergebnisse einer synoptischen Auswertung wichtiger (TA-)Studien aus den vergangenen Jahren zu den Entwicklungsperspektiven und möglichen gesellschaftlichen und ökonomischen Wirkungen von Pharmakogenetik und Pharmakogenomik zusammen. Der synoptische Vergleich der Studien zeigt zwar eine Vielzahl recht unterschiedlicher Einschätzungen und Bewertungen, vor allem hinsichtlich der möglichen zukünftigen Bedeutung des neuen Ansatzes in der Arzneimittelentwicklung für die medizinische Praxis, in vielen Fragen aber auch eine weitgehende Übereinstimmung, insbesondere zum derzeitigen Stand von Forschung und Entwicklung.

Mögliche Nutzenperspektiven ergeben sich aus der pharmakogenetischen Untersuchung und Vorhersage von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) durch

- die Vermeidung dieser UAW durch Dosisanpassung oder Wahl einer Alternative,
- eine Vergrößerung der Arzneimittelkandidaten-Zahl (bei zukünftigen Entwicklungen),
- eine Reduzierung der Teilnehmerzahl bei klinischen Prüfungen sowie
- eine »Rettung« (in der Vergangenheit) durchgefallener Arzneimittel(kandidaten).

Die in die Synopse einbezogenen Studien sind sich in der Einschätzung einig, dass bislang nur sehr wenige pharmakogenetische Tests vor der klinischen Anwendung bzw. Marktreife stehen. Obwohl eine Vielzahl von Genen als möglicherweise bedeutsam für die Medikamentenentwicklung diskutiert wird, wurde deren klinische Bedeutung bislang nur in wenigen Fällen nachgewiesen. Ausschlaggebend dafür ist – und darauf weisen die Studien einhellig hin –, dass Wirkungen und Nebenwirkungen von Medikamenten nicht nur durch genetische, sondern auch durch andere Faktoren beeinflusst werden. Während einige Berichte der Pharmakogenetik dennoch ein relativ großes Potenzial zusprechen, sind andere sehr viel skeptischer: Ihrer Auffassung nach ist die Reaktion auf Arzneimittel zumeist so komplex, dass auch in Zukunft nur vereinzelt mit einem Nachweis des klinischen Nutzens prätherapeutisch eingesetzter pharmakogenetischer Tests zu rechnen ist.

Die Aussagen der Studien zur zukünftigen Bedeutung der Pharmakogenetik in der medizinischen Praxis wie auch zu den möglichen Effekten auf die Kostenentwicklung im Gesundheitswesen bleiben aufgrund der Tatsache, dass die Pharmakogenetik allenfalls gerade beginnt, in die medizinische Praxis Einzug zu halten, recht spekulativ und auch widersprüchlich. Erwartet wird allgemein, dass sich im Falle einer weitgehenden Nutzung pharmakogenetischer Arzneimittel und Diagnostika erhebliche Anforderungen an die Qualifikation des medizinischen Personals ergeben

werden. Bezüglich der Auswirkungen auf die Kostenentwicklung im Gesundheitswesen lässt sich aus den untersuchten Studien keine eindeutige Aussage ableiten, da derzeit schwer einzuschätzen ist, in welchem Umfang eine Reduktion unerwünschter Arzneimittelwirkungen durch Pharmakogenetik möglich ist.

Recht eindeutig beantwortet werden können allerdings zwei Fragen, die bei der Beauftragung des TAB von besonderem Interesse waren, nämlich zum einen die nach den rechtlichen Regelungsoptionen sowie zum anderen die Frage nach möglichem weiteren TA-Untersuchungsbedarf. Rechtlicher Handlungsbedarf wird in allen Studien nicht für die Zulassung pharmakogenetischer Medikamente, wohl aber hinsichtlich der Zulassung und Qualitätssicherung bei den gleichzeitig einzuführenden pharmakogenetischen diagnostischen Tests gesehen. Insgesamt plädieren die Studien für Regelungen entsprechend denen für sonstige – etwa im Rahmen humangenetischer Beratung und Pränataldiagnostik genutzte – Gentests. Bezüglich etwaigen zusätzlichen Bedarfs an TA-Untersuchungen kann festgehalten werden, dass neue Erkenntnisse grundsätzlicher Art derzeit nicht zu erwarten sind. Das, was sich beim Stand der derzeitigen Entwicklung der Pharmakogenetik seriös über Entwicklungsperspektiven und erwartbare Probleme sagen lässt, ist in den vorliegenden Studien niedergelegt. Bestehende Wissenslücken zu schließen – etwa zu der Frage, in welchem Umfang Pharmakogenetik in der Lage sein kann, das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen signifikant zu verringern – bleibt weiterer pharmakogenetischer Forschung bzw. speziellen, an einzelnen Medikamenten oder Tests ansetzenden Health-Technology-Assessment-Studien vorbehalten.

EINLEITUNG I.

Pharmakogenetik kann als Wissenschaft von den genetisch bedingten Unterschieden bei der Arzneimittelwirkung definiert werden. Häufig synonym verwendet wird der Begriff »Pharmakogenomik«; dieser meint den systematischen Ansatz zur Erforschung und Nutzbarmachung dieser genetischen Unterschiede, z.B. zur Produktion hochspezifischer Medikamente oder zur Reduktion von Nebenwirkungen.

Das Thema Pharmakogenetik war bereits einer der Untersuchungsgegenstände des letzten Sachstandsberichtes des TAB im Rahmen des Monitoring »Gendiagnostik/Gentherapie« zum Thema »Stand und Perspektiven der Gendiagnostik« vom April 2000 (TAB-Arbeitsbericht Nr. 66). Vor fünf Jahren erschien der konkrete Erkenntnis- und Entwicklungsstand noch sehr rudimentär. Auffällig war jedoch das große Interesse der pharmazeutischen Industrie, die von großen ökonomischen Potenzialen der Pharmakogenetik ausging, sowohl mit Blick auf die Vision hochspezifischer Medikamente für kleine Patientenkollektive als auch bezüglich möglicher Verbesserungen der »herkömmlichen« Medikamentenentwicklung.

Gleichzeitig wurden gewichtige Zweifel identifiziert, ob »pharmakogenetische« Medikamente überhaupt in die Zulassungsverfahren und Behandlungsschemata der bisherigen Medizin passen werden. Die im Zusammenhang mit der Präsentation der ersten, zu 90 % kompletten Sequenz des menschlichen Genoms häufig angekündigte baldige Entwicklung hochspezifischer Medikamente wurde vom TAB damals als hochgradig unsicher beurteilt. Mittlerweile herrscht in weiten Teilen der Wissenschaft (trotz bzw. auch wegen der inzwischen vorliegenden weitaus genaueren Genomsequenz) Ernüchterung hinsichtlich der Entwicklung der Pharmakogenetik vor. Dennoch haben Pharmakogenetik und Pharmakogenomik – auch mit Blick auf ein mögliches Gendiagnostik-Gesetz – in der forschungs- und gesundheitspolitischen Debatte an Bedeutung gewonnen. Im Zuge der Themenfindung durch den Ausschuss für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung wurde das TAB beauftragt, Stellung zu nehmen, welchen Beitrag eine TA-Studie zur Untersuchung und Debatte der Möglichkeiten, Grenzen und Implikationen der Pharmakogenetik und -genomik leisten könnte.

Da mittlerweile eine Reihe von TA-Studien vorliegt, die sich mit diesen Fragen zum Teil sehr umfangreich auseinandersetzen, hat das TAB vorgeschlagen, das Thema zunächst nicht im Rahmen eines umfassenden TA-Projektes zu behandeln, sondern stattdessen im Rahmen des Monitoring »Gendiagnostik/Gentherapie« ein Hintergrundpapier zum aktuellen Stand der Diskussion der wissenschaftlichen Entwicklungs- und Anwendungsperspektiven, zu den möglichen Chancen und Problemen

sowie zu einem eventuellen Bedarf an einer vertiefenden TA-Untersuchung zu erstellen. Hierzu wurde eine synoptische Untersuchung wesentlicher Studien sowie eine Aktualisierung und Ergänzung mittels Expertengesprächen bei Prof. Dr. Regine Kollek in Auftrag gegeben. In die synoptische Auswertung wurden folgende Studien einbezogen, auf die durch die entsprechende Abkürzung im Folgenden von Fall zu Fall verwiesen wird (eine Kurzcharakterisierung der Studien sowie die vollständigen bibliographischen Angaben inkl. der Internet-Verweise finden sich im Anhang):

- Health Council of the Netherlands (*HCNL*): Pharmacogenetics. Report to the Minister of Health, Welfare and Sport. 2000
- Nuffield Council on Bioethics (*NCUK*): Pharmacogenetics: Ethical Issues. 2003
- Department of Public Health and Primary Care, University of Cambridge (*PHUC*): My Very Own Medicine: What Must I Know? Information Policy for Pharmacogenetics. 2003
- Forschungsschwerpunkt Biotechnik, Gesellschaft und Umwelt, Universität Hamburg (*FBUH*): Pharmakogenetik: Implikationen für Patienten und Gesundheitswesen. Anspruch und Wirklichkeit der »individualisierten Medizin«. 2004
- Zentrum für Technologiefolgen-Abschätzung – TA-Swiss (*TASW*): Pharmakogenetik und Pharmakogenomik. 2004
- Group of Experts, invited by the Directorate-General of the European Commission (*GEEC*): Ethical, legal and social aspects of genetic testing: research, development and clinical applications. 2004
- European Society for Human Genetics/Institute for Prospective Technological Studies (*IPTS*): Polymorphic sequence variants in medicine: Technical, social, legal and ethical issues. Pharmacogenetics as an example. 2004
- European Society for Human Genetics/Institute for Prospective Technological Studies/European Platform for Patients Organisations, Science and Industry (*IPTSp*): Pharmacogenetics: Technical, Social, Legal and Ethical Issues. ESHG/PTS-Workshop 2004

Es ist davon auszugehen, dass mit diesen Studien und den von Kollek et al. durchgeführten ergänzenden Recherchen der aktuelle Stand der pharmakogenetischen Forschung sowie die derzeit relevanten Einschätzungen zu den Perspektiven ihrer medizinischen Nutzung und zu den ökonomischen, ethisch-sozialen und rechtlichen Implikationen erfasst sind. Die synoptische Auswertung der Studien lieferte dabei nicht nur eine gute Zusammenfassung des Wissensstandes, sondern ermöglichte es zudem, divergierende und konvergierende Positionen kenntlich zu machen.

Das vorliegende Hintergrundpapier stellt eine Zusammenfassung der von Prof. Dr. Regine Kollek u.a. erstellten Auswertung der (TA-)Studien durch die zuständigen TAB-Mitarbeiter, Dr. Leonhard Hennen und Dr. Arnold Sauter, dar.

ENTWICKLUNGSSTAND VON PHARMAKOGENETIK UND PHARMAKOGENOMIK II.

Pharmakogenetik und Pharmakogenomik repräsentieren Teilbereiche der Humangenetik bzw. der Humangenomforschung und befassen sich mit den genetischen Grundlagen und den genetisch bedingten Unterschieden bei der Arzneimittelwirkung. Interindividuelle genetische Unterschiede bei Menschen betreffen durchschnittlich prozentual nur sehr wenige Positionen der DNA-Sequenz (ca. 0,1 %, d.h. ca. jedes 1.000 Basenpaar). Aufgrund der Gesamtlänge von ca. 3 Mrd. Basenpaaren ergeben sich rd. 3 Mio. Differenzen. Hiervon betrifft jedoch wiederum nur ein geringer Teil den sog. kodierenden Bereich der DNA, also diejenigen Abschnitte, deren Sequenz als Information für die Produktion von Proteinen genutzt wird, welche die eigentlich aktiven Moleküle des Stoffwechsels sowie der Zellstrukturen darstellen. Nach Aufklärung der Basis- bzw. Referenzsequenz der menschlichen DNA im Human Genome Project beschäftigen sich die aktuell wichtigsten und umfangreichsten Projekte der Molekulargenetik mit der systematischen Untersuchung des Auftretens und der medizinischen Bedeutung der Sequenzunterschiede. Ein vorrangiges Ziel ist dabei die Erforschung möglicher Krankheitsursachen. Hierbei interessieren besonders Genvarianten (auch »Allele«), die selten, aber nicht nur in Einzelfällen, sondern relativ konstant und assoziiert mit Krankheitszuständen auftreten. Ab einer Häufigkeit einer Genvariante bzw. eines entsprechenden Proteins von mindestens 1 % in einer Bevölkerung spricht man von einem sog. *Polymorphismus* (Kollek et al. 2005, S. 18).

Pharmakogenetik befasst sich definitionsgemäß nicht mit Krankheitsursachen oder -risiken, sondern mit dem Einfluss genetischer Faktoren auf die *Wirkung von Arzneimitteln*. Ausgeübt werden solche Wirkungen vor allem über vier Kategorien von Proteinen (FBUH, S. 4):

- Medikamente aktivierende Enzyme,
- Medikamente abbauende Enzyme (beide zusammenfassbar als metabolisierende, d.h. verstoffwechselnde Enzyme),
- Transportproteine (die das Arzneimittel an seinen Zielort bringen oder von ihm entfernen können) und
- die eigentlichen »drug targets«, also die Zielmoleküle für die Medikamentenwirkung im menschlichen Körper (teils selber Enzyme, häufig sog. Signalrezeptoren in der Zellmembran).

Die meisten derzeit bekannten pharmakogenetisch relevanten Polymorphismen finden sich bei den Arzneimittel metabolisierenden Enzymen sowie bei den Trans-

portproteinen. Nur sehr wenige *unerwünschte Arzneimittelwirkungen* (*UAW*, in der Alltagssprache Nebenwirkung genannt) haben eine monogenetische Ursache, meist greifen bei Ausfall eines einzelnen Stoffwechselweges alternative Abbauwege (Kollek et al. 2005, S. 19). Fast alle der ausgewerteten TA-Studien betonen, dass exogene Faktoren (allgemeiner Gesundheitszustand, parallel verzehrte Nahrungsmittel, weitere eingenommene Medikamente) die Wirksamkeit von Medikamenten beeinflussen. Laut TASW spielen die genetischen Anlagen eine zunehmende Rolle für die Bestimmung des Wirksamkeits- und Nebenwirkungsprofils von Medikamenten (TASW, S. 17).

Pharmakogenomik wird zwar (auch in den ausgewerteten TA-Studien) als Begriff (gegenüber der Pharmakogenetik) nicht immer trennscharf benutzt, hat aber einen anderen, grundsätzlich *weiteren Fokus*: Bezeichnet werden damit alle FuE-Ansätze, die nach Zusammenhängen zwischen genetischer Variabilität, Krankheitsgeschehen und Arzneimittelwirkungen suchen und die entsprechenden Erkenntnisse für die Arzneimittelentwicklung nutzen.[1] Dabei geht es nicht nur um ererbte Polymorphismen (die mit entsprechenden pharmako*genetischen* Tests erfasst werden), sondern z.B. auch um Veränderungen der Genexpression, die infolge von Tumor- oder schweren viralen Erkrankungen (z.B. bei HIV) auftreten. Auch beschränken sich die abgeleiteten Arzneimittelstrategien bzw. -ansatzpunkte nicht auf den o.g. Arzneimittelstoffwechsel, sondern schließen eine Untersuchung von Genen bzw. Genprodukten, die *krankheitsrelevant* sind, explizit mit ein. Diese nicht ganz leicht nachzuvollziehende Unterscheidung wird im Folgenden an Beispielen verdeutlicht.

1. PHARMAKOGENETISCH RELEVANTE GENE BZW. PROTEINE

Die wichtigsten bislang identifizierten pharmakogenetisch relevanten Gene kodieren für folgende Proteine (Kollek et al. 2005, S. 20 f.; vgl. Tab. 1):

- *Phase-I-Enzyme* (modifizieren den Fremdstoff bzw. das Arzneimittel; hierdurch wird bei manchen Arzneimitteln erst die wirksame Form gebildet; physiologisch besteht der »Sinn« in einer Vorbereitung des Fremdstoffs auf die weitere »Entgiftung« durch die:)

1 Die European Agency for the Evaluation of Medicinal Products hat in einem Positionspapier zur pharmakogenetischen und -genomischen Terminologie folgende Begriffsdefinitionen vorgenommen (EMEA 2002): »Pharmacogenetics is the study of interindividual variations in DNA sequence related to drug response. Pharmacogenomics is the study of the variability of the expression of individual genes relevant to disease susceptibility as well as drug response at cellular, tissue, individual or population level. The term is broadly applicable to drug design, discovery, and clinical development.«

- *Phase-II-Enzyme* (diese verbinden den Fremdstoff mit einer körpereigenen Substanz, wodurch der weitere Abbau bzw. der Abtransport ermöglicht wird)
- (Arzneimittel-)*Transportproteine*
- (Arzneimittel-)*Rezeptoren*
- *bei* bestimmten *Krebs*- bzw. *HIV*-Medikamenten *relevante Proteine*

TAB. 1 **PHARMAKOGENETISCH RELEVANTE PROTEINE**

Proteintyp	wichtigste Beispiele
Phase-I-Enzyme	Cytochrom-P450-Superfamilie (= CYP-Enzyme; insbesondere CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4), Dihydropyrimidin-Dehydrogenase
Phase-II-Enzyme	Thiopurin-Methyltransferase, N-Acetyltransferasen, UDP-Glukosyltransferasen
(Arzneimittel-)Transportproteine	MDR1-Transporter
(Artneimittel-)Rezeptoren	Angiotensin Converting Enzyme, Ryanodin- und Beta-Rezeptor
bei bestimmten Krebs- bzw. HIV-Medikamenten relevante Proteine	HER2, BCR-ABL-Tyrosinkinase, HLAB7501 (»zugehörige« pharmakogenomische Medikamente: Herceptin®, Glivec®, Abacavir)

Quelle: Kollek et al. 2005, S. 20 ff.

Phase-I-Enzyme: Die mehr als 50 Enzyme aus der sog. *Cytochrom-P450-Superfamilie* (= CYP-Enzyme) erfüllen zentrale Funktionen im Stoffwechsel bzw. beim Abbau von körperfremden wie auch einer Vielzahl von körpereigenen Substanzen. Vom Enzym CYP2D6, das am Metabolismus von 20–25 % aller verschriebenen Medikamente beteiligt ist (darunter Codein, Betablocker und Antidepressiva; NCUK, S. 15, PHUC, S. 27), sind z.B. mehr als 70 Varianten beschrieben, von denen wiederum mindestens 33 pharmakogenetisch relevant sind (Kollek et al. 2005, S. 22). Eine grobe Klassifizierung unterscheidet bei den verschiedenen CYP-Enzymen jeweils gegenüber einer Durchschnittsvariante auf der einen Seite »poor metabolizer«, auf der anderen Seite »ultra rapid metabolizer«. Je nachdem, ob der entsprechende Stoffwechselschritt für die Arzneimittelwirkung (d.h. metabolische Aktivierung) nötig ist oder ob er dem Abbau dient, können sowohl die schnelleren als auch die langsameren Enzymvarianten zu schwächerer oder stärkerer Wirkung bei gleicher Dosierung oder aber zur Beeinflussung von Nebenwirkungen führen. Aus der Vielzahl betroffener Medikamente und der verschiedenen CYP-Enzyme in

jeweils unterschiedlichen Varianten ergibt sich theoretisch eine enorme Zahl möglicher pharmakogenetischer Testanwendungen. Die Interpretation pharmakogenetischer Tests des CYP-Enzymstatus wird dadurch verkompliziert, dass manche Enzyme einer starken Induktion durch Fremdstoffe oder auch einer Hemmung z.B. durch Nahrungsmittelbestandteile unterliegen (Kollek et al. 2005, S. 25) und ihre Aktivität somit nur bedingt aus der genetischen Analyse abgeleitet werden kann.

Phase-II-Enzyme: Die sog. *Thiopurin-Methyltransferase* (*TPMT*) bietet (neben HER2/Herceptin®, s.u.) das bekannteste Beispiel einer pharmakogenetischen Testmöglichkeit. Die TPMT-Aktivität (bzw. -Anwesenheit) wird monogenetisch determiniert und ist verantwortlich für das Auftreten von teils lebensbedrohlichen Nebenwirkungen von Thiopurinpräparaten, welche zur Therapie von Autoimmunerkrankungen sowie nach Organtransplantationen eingesetzt werden (HCNL, S. 22, FBUH, S. 25). Insbesondere bei Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL) kann eine Behandlung zu einer Schädigung der blutbildenden Zellen im Knochenmark führen. Bei einer verringerten TPMT-Aktivität (bislang sind 8–11 Genvarianten mit eingeschränkter TPMT-Funktion bekannt; FBUH, S. 27) muss die Dosierung der Thiopurine reduziert werden (IPTS, S. 13, HCNL, S. 22 u. 61).

(Arzneimittel-)Transport- und Rezeptorproteine: Deren pharmakogenetische Relevanz ist zwar zum Teil bereits ausführlich beschrieben und wird weiter intensiv erforscht, die medizinische Bedeutung bzw. klinische Nutzbarkeit scheint jedoch in vielen Fällen noch sehr ungeklärt zu sein (vgl. Kollek et al. 2005, S. 27 ff.).

Bei bestimmten Krebs- bzw. HIV-Medikamenten relevante Proteine: Die beiden bislang einzigen Fälle, bei denen pharmakogenetische Tests uneingeschränkt empfohlen werden bzw. sogar vorgeschrieben sind, betreffen zwei Krebsmittel, *Herceptin®* (Trastuzumab) und *Glivec®* (Imatinib) (Kollek et al. 2005, S. 20 f.). In beiden Fällen handelt es sich nicht um pharmakogenetische Beispiele im klassischen Sinne, da keine im gesunden Zustand vorhandenen genetischen Polymorphismen untersucht werden, sondern im Fall von Herceptin® die krankheitsinduzierte Überexpression eines Gens sowie im Fall von Glivec® die Anwesenheit eines somatisch mutierten Gens.

Bei Herceptin® geht es um die Überexpression des *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (*HER2*) bei besonders aggressiven Formen von Brust- und Pankreaskarzinomen. Herceptin® ist ein monoklonaler Antikörper, der ursprünglich aus Mäusen gewonnen wurde und sich gegen eine bestimmte Struktur des HER2 richtet. Eine Überexpression von HER2, die bei 25–30 % der Mammakarzinome auftritt, geht mit einer schlechten Prognose des Krankheitsverlaufs einher (FBUH, S. 31). Während Patientinnen mit Mammakarzinomen ohne HER2-Überexpression eine Überlebensrate von durchschnittlich sieben Jahren haben, liegt diese bei Tumoren »mit HER2« bei etwa drei Jahren. Eine Therapie mit Herceptin® verlängert das tumorfreie Überleben dieser Patientinnen um durchschnittlich 65 % (TASW, S. 95).

Der Fall des Herceptins® macht deutlich, dass die Übergänge zwischen pharmakogenomischen Ansätzen in der Wirkstoffentwicklung und der Pharmakogenetik fließend sind (NCUK, S. 24). Nachdem HER2 als möglicher Wirkort für ein geeignetes Therapeutikum identifiziert worden war, wurde sowohl ein monoklonaler Antikörper (das »pharmakogenomisch entwickelte« Medikament Herceptin®) gegen diese Struktur produziert als auch der pharmakogenetische Test für die Anwesenheit von HER2 (Kollek et al. 2005, S. 31).

Neben Herceptin® ist in den letzten Jahren eine ganze Reihe weiterer antitumoral wirksamer monoklonaler Antikörper als Arzneimittel zugelassen worden, bei denen ebenfalls pharmakogenetische Tests für die Zielstrukturen möglich wären bzw. für die kommenden Jahre zu erwarten sind (Kollek et al. 2005, S. 32).

Bei einem verbreiteten HIV-Medikament, Abacavir, lief die pharmakogenetische Erkundung gänzlich anders (und bislang ohne Ursachenklärung) (NCUK, S. 17): Nach der Beobachtung teils schwerer Nebenwirkungen bei ca. 4 % der Patienten wurde nach genetischen Markern für das Auftreten gesucht. Gefunden wurde eine assoziierte Genvariante eines immunologisch wirksamen Proteins (HLAB7501), ohne dass die Kausalkette zwischen Medikament, dem Protein und der Nebenwirkung bislang eruiert werden konnte.

VERFÜGBARE PHARMAKOGENETISCHE TESTS 2.

Die o.g. Erkenntnisse über pharmakogenetisch relevante Genvarianten können zur Entwicklung entsprechender Tests führen. Vor bzw. *bei einer Nutzung in der klinischen Diagnostik* müssen solche Tests allerdings – wie andere diagnostische Verfahren auch – eine *Reihe von Kriterien* erfüllen (Kollek et al. 2005, S. 33 f.):

- hohe technisch-analytische Validität (Spezifität, Sensitivität, Präzision, Reproduzierbarkeit etc.);
- hohe klinische Validität (u.a. prädiktiver Wert);
- »Zusatznutzen« zu herkömmlicher Diagnostik;
- das Resultat muss eine Handlungsoption für den Arzt eröffnen;
- überzeugendes Verhältnis Aufwand vs. Schweregrad der möglichen Nebenwirkung (in Abhängigkeit von der Häufigkeit der getesteten Genvariante und dem Auftreten der Nebenwirkung);
- akzeptable Belastung für die Patienten;
- insgesamt vertretbarer Preis.

Ein pharmakogenetischer Test wird nur dann eine Relevanz für den klinischen Alltag haben, wenn sein *prädiktiver Wert* hoch ist, er also mit hoher Wahrscheinlich-

keit eine bestimmte Reaktion auf die Verabreichung eines Medikamentes vorhersagen kann. In der Regel wird der prädiktive Wert von pharmakogenetischen Tests in klinischen Studien nicht bestimmt. Die retrospektive Berechnung prädiktiver Werte aus mehreren publizierten klinischen Studien zeigt bislang ernüchternde Ergebnisse (FBUH, S. 53, nach Holtzman 2003): Bei acht untersuchten Tests lag nur in einem Fall die prädiktive Verlässlichkeit bei über 90 %, bei der Hälfte gar unter 50 %. Die Aussage der zuletzt genannten Tests hinsichtlich der Reaktion des Patienten auf ein Medikament trifft also nur in jedem zweiten Fall zu. Dies ist jedoch nicht einer mangelnden technischen Qualität des Tests geschuldet, sondern liegt daran, dass die Reaktion auf Medikamente nicht nur durch Gene, sondern durch viele andere Faktoren beeinflusst wird.

Bei pharmakogenetischen *Testverfahren* können *zwei Typen* unterschieden werden:

- *genotypische* Tests, welche die *DNA* des Patienten analysieren, sowie
- *phänotypische* Tests, die das betreffende *Protein* erfassen.

Phänotypische Tests untersuchen die momentane Aktivität des (polymorphen) Enzyms in einem bestimmten Gewebe und enthalten somit Informationen nicht nur über die An- oder Abwesenheit einer bestimmten Genvariante, sondern auch über dessen Aktivität. Dennoch zeigen sie u.a. aufgrund interferierender sonstiger Faktoren nicht unbedingt (bzw. nur in wenigen Fällen) die Reaktion des Patienten auf ein bestimmtes Medikament an. Im Vergleich zu DNA-Tests sind Proteinnachweise meist deutlich aufwendiger. Beispiele für phänotypische Tests sind die Aktivitätsmessung spezifischer CYP-Enzyme mit Hilfe von Testsubstanzen, die biochemische TPMT-Bestimmung (der in Deutschland am häufigsten durchgeführte pharmakogenetische Test, der bereits in den 1970er Jahren etabliert wurde) sowie der immunhistochemische HER2-Nachweis vor Herceptin®-Gabe (DAKO-Hercep-Test®).

Genotypische (oder *DNA-)Tests* besitzen die Vorteile, mit geringsten Probenmengen, die minimal invasiv (z.B. durch einen Abstrich der Mundschleimhaut) gewonnen werden können, auszukommen und kaum durch exogene Einflüsse bzw. aktuelle physiologische Einflüsse beeinflusst zu werden. Wie alle gendiagnostischen Verfahren lassen sie aber nur probabilistische Aussagen, z.B. über die Anwesenheit (und Aktivität) des pharmakogenetisch relevanten Proteins, zu. Auch können nur solche Polymorphismen erfasst werden, die bekannt sind – diese allerdings verfahrenstechnisch durch DNA-Chips in großer Zahl auf einmal. Auf dem Markt befinden sich bislang erst wenige solcher Chip-basierten Gentests (s. Kasten).

DERZEIT VERFÜGBARE PHARMAKOGENETISCHE (DNA-)TESTS

- *GeneChip CYP450 Assay* (Affymetrix, seit November 1997): Der Chip repräsentiert die erste Produktumsetzung der von Affymetrix entwickelten Basistechnologie und testet zehn Polymorphismen im CYP2D6-Gen und zwei Polymorphismen im CYP2C19-Gen (FBUH, S. 77).
- *AmpliChip CYP450* (Roche, seit Mitte 2003): Dieser Chip (basiert ebenfalls auf der Basistechnologie von Affymetrix und) testet 29 Polymorphismen im CYP2D6-Gen und zwei Polymorphismen im CYP2C19-Gen. Der Test soll anfangs 350–400 US-Dollar kosten (TASW, S. 29). Der Umsatz mit dem Chip soll sich bis 2008 auf etwa 100 Mio. US-Dollar belaufen, wobei der globale Genchip-Markt bis 2015 von Roche auf 8–10 Mrd. US-Dollar beziffert wird. Im September 2004 erhielt der Chip die EU-Zulassung als In-vitro-Diagnostikum, Anfang 2005 wurde er in den USA von der FDA zugelassen.
- *CodeLink P450* (Motorola, seit Oktober 2001): Dieses Produkt testet 75 Varianten des CYP-Systems. Der Chip wird vor allem von Sanofi-Aventis in klinischen Studien eingesetzt (FBUH, S. 77).
- *Pharm-O-Kin* (Genescan, seit Mai 2002): Mit diesem Chip konnten insgesamt 38 Polymorphismen in den Genen für drei CYP-Enzyme sowie für N-Acetyltransferase 2 und das MDR1-Transporterprotein nachgewiesen werden. Es wurden nur solche Varianten in den Chip aufgenommen, für die eine funktionelle Relevanz beschrieben ist (FBUH, S. 77). Aufgrund einer Neuausrichtung des Unternehmens wurde dieses Produkt abgegeben, ein neuer Vertreiber konnte nicht identifiziert werden.
- *TPMT* (Thiopurin-Methyltransferase): Für die Bestimmung von TPMT gibt es mehrere Produkte auf dem Markt. Die genotypischen Tests beruhen noch nicht auf der leistungsstärkeren Chip-Technologie, sondern nutzen das PCR-Verfahren (FBUH, S. 29, HCNL, S. 62, IPTS, S. 14). Sie bestimmen drei Polymorphismen, die für 95 % der genetischen TPMT-Defizienzen weltweit verantwortlich sein sollen (FBUH, S. 29, IPTS, S. 14).
- *NAT2: Light Cycler-NAT2 Mutation Detection Kit* (Roche): Der Test identifiziert insgesamt vier Polymorphismen im N-Acetyeltransferase-Gen auf PCR-Basis (FBUH, S. 78).
- *HER2*: Neben dem o.g. (phänotypischen) *DAKO-Hercep-Test®* gibt es mittlerweile weitere Tests zur Erfassung des HER2-Status auf PCR-Basis oder als sog. FISH-Test (»*fluorescence in situ hybridization*«). Diese werden zurzeit auf ihre prädiktiven Werte untersucht und bieten möglicherweise eine verlässlichere Alternative zum DAKO-Test (FBUH, S. 35).

Quelle: Kollek et al. 2005, S. 37 ff.

Keiner der verfügbaren pharmakogenetischen Tests hat nach Einschätzung der ausgewerteten TA-Studien bislang eine größere Verbreitung in der medizinischen Praxis gefunden. Die häufigste, weil vorgeschriebene Verwendung findet sich beim Herceptin®/HER2-Test, bei dem zweiten o.g. Krebsmittel Glivec® sowie bei der TPMT-Diagnostik. Eine 2004 verabschiedete Richtlinie der »Deutschen Vereinigten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V.« zur TPMT-Diagnostik (Deufel et al. 2004) unterstreicht den Nutzen bzw. die Notwendigkeit entsprechender (phäno- oder genotypischer) pharmakogenetischer Tests bei der Gabe von Thiopurin-Arzneimitteln (s.o.). Nachfragen bei klinisch tätigen Onkologen ergaben allerdings, dass in der Kinderonkologie (beispielsweise bei einer Behandlung der Akuten Lymphatischen Leukämie) vor Therapiebeginn in der Regel keine pharmakogenetischen Tests durchgeführt werden. Da solche Tests ein enges klinisches Monitoring (Blutbild) nicht ersetzen, wird der zusätzliche mögliche Erkenntnisgewinn eines Tests vor der Behandlung nicht für hinreichend relevant gehalten, um den Aufwand zu rechtfertigen. Dies sei nicht nur in Deutschland derzeitige Praxis, sondern auch international verbreitet (Kollek et al. 2005, S. 41).

ANWENDUNGS- UND ENTWICKLUNGSPERSPEKTIVEN III.

PHARMAKOGENETIK: VERBESSERUNG DER ARZNEIMITTEL-ENTWICKLUNG UND ARZNEIMITTELSICHERHEIT 1.

Aus der pharmakogenetischen Untersuchung und Vorhersage von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) sowie aus dem Einsatz pharmakogenetischer Untersuchungen in klinischen Studien ergeben sich verschiedene Nutzenperspektiven:

- die Vermeidung von UAW durch Dosisanpassung oder Verzicht/Wahl einer Alternative,
- eine Vergrößerung der Arzneimittelkandidaten-Zahl (bei zukünftigen Entwicklungen),
- eine Reduzierung der Teilnehmerzahl bei klinischen Prüfungen sowie
- eine »Rettung« (in der Vergangenheit) durchgefallener Arzneimittel(kandidaten).

Die *Vermeidung bzw. größtmögliche Reduktion von UAW* ist der wichtigste Aspekt der Arzneimittelsicherheit. UAW sind ein ernstes medizinisches Problem – in Deutschland geht man jährlich von ca. 100.000–120.000 schweren Fällen von UAW aus, darunter 6.000–8.000 Todesfälle (FBUH, S. 90, nach Schönhofer et al. 1998). Welchen quantitativen Einfluss pharmakogenetische Faktoren haben bzw. in welchem Umfang durch eine genauere Kenntnis pharmakogenetischer Zusammenhänge UAW reduziert werden könnten, ist in den meisten Fällen unbekannt.

Wenn es tatsächlich gelänge, die genetischen Ursachen oder zumindest prädiktiven Indikatoren für eine (ernste) UAW bereits zu einem frühen Zeitpunkt der Arzneimittelentwicklung zu identifizieren, könnte dies möglicherweise große Vorteile bieten. Bei der bisherigen Arzneimittelentwicklung werden in der präklinischen Phase (s. Kasten) vorzugsweise solche Wirkstoffe ausgewählt, die eine möglichst geringe Heterogenität in ihrer Wirkung zeigen, die vermutlich also kaum oder gar nicht durch genetische Polymorphismen beeinflusst werden (sog. allelresistente Wirkstoffe; Kollek et al. 2005, S. 45). Fundiertes Wissen über mögliche pharmakogenetische Mechanismen könnte es ermöglichen, durch UAW gefährdete Patientengruppen gezielt schon bei der klinischen Erprobung auszuschließen. Beim derzeitigen Kenntnisstand kommen für eine vorausschauende Untersuchung vor allem die o.g. polymorphen metabolisierenden Enzyme infrage.

Bereits seit längerem werden Metabolisierungsstudien *in vitro* und im Rahmen klinischer Prüfungen durchgeführt, vor allem um Interaktionen der untersuchten

Wirkstoffe mit den Enzymen des CYP-Systems (Kap. II.2) zu untersuchen, die neben der pharmakogenetischen Relevanz auch eine zentrale Bedeutung für die Arzneimittelwechselwirkungen haben. Derzeit liegt der Anteil an neuen Wirkstoffen mit klinisch relevanten Polymorphismen im Stoffwechselweg bei nur noch 10–20 % in klinischen Phase-I-Prüfungen, da die Risiko-Substanzen nach Möglichkeit schon vorher verworfen werden (FBUH, S. 83).

PHASEN DER KLINISCHEN PRÜFUNG BZW. ARZNEIMITTELENTWICKLUNG

Präklinische Forschung: Arzneimittelkandidaten-Suche einschließlich Erprobung in Tiermodellen und -versuchen

Phase I: erstmals Testung an (bis zu 50) freiwilligen, gesunden Probanden, um Verträglichkeit und erste Nebenwirkungen sowie minimale und maximale Dosierung zu ermitteln; Dauer: mehrere Wochen

Phase II: erste Wirksamkeitsnachweise (»*proof of concept*«) bei begrenzter Zahl entsprechend erkrankter Patienten (50–200); Prüfung unterschiedlicher Dosierungen; Dauer: mehrere Monate

Phase III: randomisierte und vorzugsweise doppelblinde Studien an 100–10.000 Patienten; Wirksamkeitsnachweis gegenüber etablierten Medikamenten und/oder Placebos; Nutzen-Risiko-Analyse; Dauer bis zu 2,5 Jahre; Kosten bis ca. 80 Mio. Euro; Ziel/Abschluss: Arzneimittelzulassung

Phase IV: »*Postmarketing Surveillance*«, d.h. Langzeitbeobachtung und Erfassung von Nebenwirkungen der Behandlung bei mehreren 10.000 Patienten; evtl. auch Identifikation neuer Indikationen

Quelle: FBUH, S. 93; www.wikipedia.org

In einer wachsenden Zahl von klinischen Studien werden genetische Informationen mit dem Ziel gesammelt, Untergruppen von Patienten zu identifizieren, die besser oder schlechter auf eine Therapie ansprechen und mehr oder weniger Nebenwirkungen zeigen (NCUK, S. 21; PHUC, S. 33). Eine Umfrage bei europäischen forschenden Arzneimittelfirmen (im Frühjahr 2001) ergab, dass pharmakogenetische Tests hauptsächlich in der präklinischen Forschung sowie bei der retrospektiven Auswertung klinischer Phase III-Studien angewendet wurden (FBUH, S. 85). Falls sich also ein neuer Wirkstoff in klinischen Studien als wirksam erweist, aber ein ungünstiges Nebenwirkungsprofil aufweist, möchte man die Möglichkeit haben zu untersuchen, ob die UAW mit bestimmten Polymorphismen korrelieren (Kollek et al. 2005, S. 64).

Eine *systematischere Vorgehensweise* zur Überprüfung und Nutzung pharmakogenetischer Effekte könnte darin bestehen, in Phase I das Patientenkollektiv zu genotypisieren, in Phase II dann nach Genotypen Untergruppen zu bilden und in Phase III mit einer prospektiven Studie die pharmakologische Fragestellung zu überprüfen (Kollek et al. 2005, S. 66).

Eine Analyse der bisher in der Literatur zitierten pharmakogenetischen klinischen Studien zeigt, dass es sich bis auf wenige Ausnahmen um *retrospektive* Studien handelt (Kollek et al. 2005, S. 71). Dabei werden bereits vorliegende Daten unter neuen Gesichtspunkten ausgewertet. TASW urteilt, dass die Aussagekraft retrospektiver klinischer Studien aufgrund der Variabilität der verschiedenen Einflussfaktoren begrenzt ist. Zudem seien sie aufwendig und teuer und würden nur durchgeführt, wenn der Nutzen die Kosten übersteigt bzw. wenn Zulassungsbehörden solche Daten fordern (TASW, S. 92 u. 101).

Bei *prospektiven Studien* hingegen werden die zu untersuchenden pharmakogenetischen Fragestellungen und Prüfparameter im Voraus in das Studiendesign integriert. Die Rekrutierung des Patientenkollektivs erfolgt entsprechend der Vorgaben dieses Designs. Für prospektive Studien sind häufig große Patientenkollektive erforderlich, um sicherzustellen, dass auch seltene Phänomene oder – wie im Fall pharmakogenetischer Studien – Polymorphismen bzw. Genotypen in einer hinreichend großen Zahl von Patienten gefunden werden, so dass eine valide statistische Auswertung möglich ist (Kollek et al. 2005, S. 71).

In mehreren der Studien (FBUH, S. 56; TASW, S. 93; IPTS, S. 6) wie auch in aktuellen Publikationen (Guzey/Spigset 2004; Pignatti 2004; Roses 2004) wird die Bedeutung bzw. sogar Notwendigkeit prospektiver klinischer Studien herausgestellt. Diese sind nicht nur wichtig, um Korrelationen zwischen Arzneimittelwirkungen und genetischen Polymorphismen aufzudecken und den prädiktiven Wert von pharmakogenetischen Tests zu ermitteln, sondern auch, um die Kosteneffektivität eines pharmakogenetischen Tests bzw. Arzneimittels zu untersuchen und um einen potenziellen Nutzen für das Gesundheitssystem abschätzen zu können (IPTSp, S. 29). In der IPTS-Studie wird die Möglichkeit diskutiert, dass unter bestimmten Voraussetzungen die Anzahl an Studienteilnehmern reduziert werden könnte. Schätzungen belaufen sich hier auf eine Reduktion der Probanden von bis zu 50 % in Phase-II- und bis zu 10 % in Phase-III-Studien sowie eine Zeitersparnis von bis zu 20 % in Phase-III-Studien. Um den gewünschten Genotyp zu selektionieren, müssten zu Beginn der klinischen Studie allerdings mehr Personen rekrutiert werden. Dies ist abhängig von der Häufigkeit, mit der die gesuchte Genvariante in der Bevölkerung auftritt, vom dominanten oder rezessiven Auftreten der Gene (type of gene action) und der Größe des hervorgerufenen Effekts (Kollek et al. 2005, S. 70).

Bei einer (theoretisch) möglichen Reduzierung der Studienteilnehmer in Phase III muss berücksichtigt werden, dass schwere Nebenwirkungen mit einer Häufigkeit von 1:10.000 möglicherweise nicht mehr erfasst werden (FBUH, S. 93). In diesem Fall käme der Beobachtung nach Markteinführung, der so genannten »*Postmarketing Surveillance*«, eine noch wichtigere Bedeutung zu als bislang (IPTS, S. 17). FBUH schlägt eine weltweite Kooperation und eine unabhängige, zentrale Probendatenbank zur Erfassung sehr seltener schwerer Nebenwirkungen vor (FBUH, S. 96). Die PHUC-Studie empfiehlt, DNA-Proben als Teil der Nebenwirkungsmeldung mitzuliefern, wenn in der Postmarketing-Phase unerwartete Arzneimittelwirkungen auftreten, und so der Analyse durch Forschung zugänglich zu machen. Dies stelle eine Möglichkeit dar, potenzielle pharmakogenetische Effekte auf dem Markt befindlicher Arzneimittel mit UAW zu korrelieren (PHUC, S. 53).

Nach Schätzungen der pharmazeutischen Industrie wird in den nächsten fünf Jahren mehr als die Hälfte aller klinischen Studien auch genetische Informationen der Probanden erheben. Laut Angaben der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA beinhalten bereits drei Viertel der eingereichten klinischen Studien den Aufbau von Blut- und DNA-Banken für spätere genetische Analysen (TASW, S. 144 f.).

Mehrere der ausgewerteten Studien weisen daraufhin, dass pharmakogenetische Erkenntnisse nicht nur für die Entwicklung zukünftiger, neuer Medikamente, sondern auch für in der Vergangenheit *durchgefallene Arzneimittel(kandidaten)* genutzt werden könnten. Wenn die UAW, die trotz Wirksamkeit eines Arzneimittels zu seiner Nichtzulassung bzw. zum Entzug seiner Zulassung geführt haben, sich durch eine genetische Variation erklären ließen, wäre laut NCUK eine Zulassung bzw. die Wiederherstellung derselben denkbar. Dies gilt dann auch für Arzneistoffe, die in der Entwicklungsphase wegen auffälliger klinischer Ergebnisse nicht mehr weiterverfolgt wurden. Als Beispiel wird das Arzneimittel Lotronex genannt, das in Amerika für die Therapie des Reizdarmsyndroms auf den Markt gebracht wurde, kurze Zeit später aber wegen UAW von GlaxoSmithKline vom Markt genommen werden musste. FDA und GlaxoSmithKline suchen nach möglichen Erklärungen und untersuchen u.a. DNA-Proben von Patienten auf einen pharmakogenetischen Zusammenhang (NCUK, S. 43).

Prinzipiell sind die regulatorischen Anforderungen, die an eine *Relizenzierung* gestellt werden, nicht höher als bei einer gewöhnlichen Zulassung. Die Ursache, die dazu führte, das Arzneimittel vom Markt zu nehmen, muss bei einer Relizenzierung durch überzeugende Forschungsergebnisse erklärt werden können. Dies setzt voraus, dass Pharmafirmen während der klinischen Studie dieser Arzneimittel DNA-Proben der Studienteilnehmer gesammelt haben und in der Lage sind, für die Relizenzierung pharmakogenetische Daten zu erheben. Eine aufwendige und kostenintensive pharmakogenetische Reevaluation wird von einem Unternehmen nur dann verfolgt

werden, wenn keine günstigeren alternativen Arzneimittel zur Verfügung stehen. Die NCUK-Studie kommt vor diesem Hintergrund zu dem Schluss, dass eine Relizenzierung vom Markt gezogener Arzneimittel nur dann wahrscheinlich erscheint, wenn für das Arzneimittel keine Therapiealternativen existieren (NCUK, S. 47). Die FBUH-Studie zitiert zum einen die Einschätzung von Experten, die damit rechnen, dass ehemals gescheiterte Wirkstoffe zu den ersten pharmakogenetisch spezifizierten Medikamenten zählen werden. Auf der anderen Seite werden verschiedene Gespräche mit Fachleuten aus der pharmazeutischen Industrie angeführt, die deutlich machen, dass eine Relizenzierung gescheiterter Wirkstoffe durch die verkürzte Dauer des Patentschutzes sowie Mehrkosten für Zulassungsanträge und Marketing schnell an ökonomische Grenzen stoßen könnte (FBUH, S. 87).

PHARMAKOGENOMIK: SUCHE NACH NEUEN ARZNEIMITTEL(ZIELE)N 2.

Wie schon aus den eingangs vorgestellten Definitionen ersichtlich, eröffnet die Pharmakogenomik gegenüber der Pharmakogenetik weitere Perspektiven in der Arzneimittelforschung, die in den ausgewerteten Studien vor allem bei FBUH und TASW diskutiert werden.

Dabei handelt es sich vor allem um die Identifizierung neuer »*drug targets*«, d.h. neuer *Zielmoleküle* bzw. »Angriffsorte« für Medikamente. Die Abgrenzung pharmakogenomischer von sonstigen Forschungsstrategien, die »genomisches« Wissen für die Erforschung von Krankheitsursachen und Arzneimittelentwicklung nutzen, ist in vielen Fällen nicht ganz leicht bzw. wird auch in den Studien nicht sehr konsequent vorgenommen. Im Sinn der o.g. EMEA-Definition (vgl. Fußnote 1, S. 9) sollte von Pharmakogenomik dann gesprochen werden, wenn verschiedene Genvarianten (Polymorphismen) bei einem ansonsten weitgehend gleichen Krankheitsgeschehen eine Rolle spielen (z.B. für die Schwere der Symptome oder die Effizienz der Arzneimittelwirkung) und für die Entwicklung von Medikamenten genutzt werden, nicht aber dann, wenn eine Genvariante grundsätzlich eine Ursache für eine Krankheit bildet oder sonst wie mit dem Auftreten der Krankheit assoziiert werden kann – letzteres entspricht einer »klassischen« Fragestellung bzw. Anwendung der Humangenomforschung allgemein.

Da es sich bei den Ziel- bzw. Targetproteinen für Medikamente in der Regel nicht um Proteine mit bekannten Varianten handelt, muss in einem ersten Schritt zunächst eine Charakterisierung der Polymorphismen im entsprechenden Gen erfolgen, inklusive einer Häufigkeitsbestimmung des Auftretens der Genvarianten in der Bevölkerung. Die Zahl und die Häufigkeit der Genvarianten sowie ihr Einfluss auf

die Medikamentenwirkung sind dann die entscheidenden Größen für die Bewertung der Eignung des potenziellen Targetproteins. Je deutlicher die Medikamentenwirkung durch Polymorphismen beeinflusst wird, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit eines pharmakogenetischen Effekts, also der Wahrscheinlichkeit, dass Patientengruppen mit nachteiligen Varianten nicht auf den medizinischen Wirkstoff reagieren werden.

Die bereits erwähnte Entwicklung von Herceptin® kann als eines der ganz wenigen Beispiele für eine »echte« pharmakogenomische Arzneimittelentwicklung gelten, da das Medikament nur denjenigen Patientinnen hilft, bei denen die Überexpression eines bestimmten Gens vorliegt. Weitere pharmakogenomische Medikamente sind das ebenfalls o.g. Glivec® und andere antitumoral wirksame monoklonale Antikörper (Kollek et al. 2005, S. 31 f.), sonstige konkrete Beispiele konnten weder in den untersuchten Studien noch durch die zusätzliche Recherche von Kollek et al. identifiziert werden.

Nach wie vor eher theoretischer Natur sind Überlegungen, durch die Untersuchung pharmakogenetischer Zusammenhänge Arzneimittel dahingehend zu optimieren, dass sie bei größeren Patientenkollektiven bzw. einer größeren Zahl von Krankheits- oder Erregertypen wirksam werden: Hierfür müssten die Zielorte der Medikamente möglichst so gewählt werden, dass interindividuelle Unterschiede eine besonders geringe Rolle spielen (innerhalb der Zielmoleküle also Bereiche angesteuert werden, die keine oder kaum Varianzen aufweisen) (TASW, S. 103, nach Maggio et al. 2002).

EINSCHÄTZUNG DER PERSPEKTIVEN VON PHARMAKOGENETIK UND -GENOMIK 3.

Alle untersuchten Studien formulieren explizit oder implizit Annahmen bzw. Erwartungen zu den zukünftigen (medizinischen und klinischen) Perspektiven von Pharmakogenetik und -genomik – alle unter Verweis auf den schwer zu beurteilenden frühen Stand von Forschung und Entwicklung. Dabei kommen sie zu *recht unterschiedlichen Einschätzungen* (Kollek et al. 2005, S. 47 ff.):

GEEC (*Group of Experts, invited by the Directorate-General of the European Commission*) urteilt, dass die Pharmakogenetik sich zurzeit noch in der explorativen Phase befindet, aber nicht zu einer Revolution in der medizinischen Versorgung führen wird, sondern dass sich Veränderungen eher im Laufe der Zeit entwickeln werden (GEEC, S. 62). Die Anwendung und Beurteilung pharmakogenetischer Tests werde in der Zukunft eher beim praktizierenden Arzt und nicht bei Spezialeinrichtungen liegen (GEEC, S. 61). Sollte eine Dosisvoraussage auf der Basis von pharmakogenetischen Tests möglich sein, könnten sich dadurch die Arzt- und Apotheker-

konsultationen verringern, so dass durch die Testung entstehende Zusatzkosten auf diesem Wege eingespart werden können (GEEC, S. 63). Darüber hinaus habe die Pharmakogenetik das Potenzial, Effektivität, Fokus und Produktivität der Forschung bei der Medikamentenentwicklung zu erhöhen (GEEC, S. 64). Generell werde die Anzahl an Medikamenten, die pharmakogenetische Tests erfordern, in den nächsten Jahren vermutlich ansteigen (GEEC, S. 69).

PHUC (*Department of Public Health and Primary Care, University of Cambridge*) prognostiziert, dass Pharmakogenetik bei 15–20 % der bisher erhältlichen Wirkstoffe bzw. Medikamente einen Einfluss haben wird (PHUC, S. 26). Die bislang geringe Zahl pharmakogenetischer Tests werde in der nächsten Zeit wachsen – um eine Handvoll in den nächsten fünf bis zehn Jahren. Pharmakogenetik sei in den letzten Jahren überbewertet und die Zeiträume der Entwicklung seien falsch eingeschätzt worden. Da die Grundlagenforschung unsichere Daten liefere und sich sowohl das Verständnis als auch die Technologie mit großer Geschwindigkeit entwickelten, sei es noch zu früh, detaillierte Regelungen für die Pharmakogenetik zu treffen (PHUC, S. 28). Vielmehr habe es absolute Priorität, eine klinisch relevante Evidenzbasis für pharmakogenetische Tests und Test-Wirkstoff-Kombinationen zu schaffen. Öffentlich geförderte Programme zur Entwicklung pharmakogenetischer Tests sollten aufgelegt werden (PHUC, S. 29).

HCNL (*Health Council of the Netherlands*) erwartet, dass in nächster Zukunft pharmakogenetische Tests auf dem Markt erscheinen werden, mit denen man die Genotypen von Patienten hinsichtlich ihrer metabolischen Konversionsrate (schnelle oder langsame Metabolisierer) bestimmen kann (HCNL, S. 9). Für die pharmazeutische Industrie könne es wichtig sein, durch pharmakogenetische Erkenntnisse die Position ihrer Produkte in einem komplexen Markt zu festigen. Neben diesen optimistischen Einschätzungen gebe es jedoch Befürchtungen, dass die Entwicklung neuer Medikamente durch Pharmakogenetik unattraktiver wird, da es zu einer Zersplitterung des Marktes kommt und Regularien, welche pharmakogenetische Tests vorschreiben, die Entwicklungskosten für Medikamente in die Höhe treiben könnten. Dennoch überwögen die Vorteile die Nachteile (HCNL, S. 38). Die Pharmakogenomik werde außerdem die Anzahl an interessanten Targets von einigen hundert auf mehrere Tausend erhöhen (HCNL, S. 39).

Laut *IPTS* (*European Society for Human Genetics/Institute for Prospective Technological Studies*) wird die Pharmakogenetik traditionelle Monitoringmethoden auf absehbare Zeit nicht ersetzen (IPTS, S. 12). Außerdem werde die Pharmakogenetik zu einer Evolution, nicht aber zu einer Revolution im Gesundheitswesen führen (IPTS, S. 13). Die Pharmakogenetik könne einen Innovationsschub hin zu neuen Wirkstoffen auslösen und die Entwicklungskosten senken (IPTS, S. 15). Der primäre ökonomische Nutzen von pharmakogenetischen Tests liege in der Erhöhung der

Arzneimittelsicherheit. Wenn es möglich werde, mit pharmakogenetischen Tests die Exposition von Patienten mit genetisch determinierten Nebenwirkungsrisiken zu verhindern und dadurch auch nur einen einzigen Wirkstoff in der Produktpipeline zu erhalten, würden auch groß angelegte Forschungsvorhaben damit finanziert (IPTS, S. 16). Außerdem würden erhöhte Wirkungsraten und verringerte Nebenwirkungsrisiken zu einer erhöhten Kooperationsbereitschaft (»*compliance*«) der Patienten führen, da diese der Therapie mehr vertrauten. Sie seien eventuell sogar bereit, einen höheren Preis hierfür zu zahlen (IPTS, S. 18). Schließlich stellt IPTS noch die Forderungen auf, hinsichtlich der Forschung mehr Öffentlichkeit herzustellen, die Erforschung »seltener« Krankheiten zu intensivieren und die Zusammenarbeit zwischen Industrie und akademischer Forschung zu erhöhen (IPTS, S. 32).

Die Pharmakogenetik kann laut *NCUK* (*Nuffield Council on Bioethics*) die Gesundheitsversorgung signifikant verbessern. Es sei allerdings kaum vorherzusagen, wie schnell und effektiv sich diese neue Methode entwickelt, und genauso, welche Nachteile diese Entwicklung mit sich bringt (NCUK, S. 3). Die Pharmakogenetik könne zu einer weiteren Segmentierung des Marktes führen, so dass Unternehmen keine Medikamente mehr für Nischenindikationen entwickeln. Pharmakogenetische Tests hätten das Potenzial, unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu verhindern. Es sei jedoch denkbar, dass Aufklärungsprogramme für Ärzte und Patienten in dieser Hinsicht bessere Ergebnisse erzielen (NCUK, S. 17). Insgesamt sei es wichtig, die Vorteile der Pharmakogenetik nicht zu überschätzen (NCUK, S. 12). Laut einer Umfrage würden innerhalb der nächsten fünf Jahre 50 % der klinischen Prüfungen genetische Daten generieren, von denen eine nicht unerhebliche Menge pharmakogenetischer Natur sein werden (NCUK, S. 22). Der genaue Einfluss pharmakogenetischer Tests auf die Preisentwicklung von Medikamenten sei derzeit nicht vorhersagbar (NCUK, S. 25). Auch für eine bereits zugelassene Medikation könne der Einsatz der Pharmakogenetik Vorteile haben; es sei jedoch fraglich, ob Unternehmen pharmakogenetische Forschung durchführen, wenn bei zugelassenen Medikamenten die Patente bereits ausgelaufen sind oder der Auslauf bevorsteht (NCUK, S. 30).

Laut *TASW* (*Zentrum für Technologiefolgen-Abschätzung – TA-Swiss*) überwiegt in der pharmazeutischen Industrie eine positive Einstellung zur Pharmakogenetik (TASW, S. 38). Dennoch geht TASW davon aus, dass es derzeit eher unwahrscheinlich ist, dass sich die Pharmakogenetik auf breiter Front durchsetzt, um z.B. die Arzneimittelsicherheit bereits zugelassener Medikamente zu erhöhen. Durch den Einsatz von Pharmakogenetik könnte sich aber ein Wandel in der Medikamentenentwicklung vollziehen, da bereits heute im Rahmen von klinischen Prüfungen individuelle Unterschiede im Metabolisierungs- und Ausscheidungsweg von Wirkstoffen erfasst werden (TASW, S. 248). Im Bereich der Pharmakogenomik geht TASW davon aus, dass dieser Forschungszweig, der heute erst am Anfang steht, ein großes Potenzial besitzt und schon innerhalb der nächsten Jahre zur besseren

Therapierbarkeit von Erkrankungen wie Krebs, Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Asthma führen wird (TASW, S. 249).

FBUH (*Forschungsschwerpunkt Biotechnik, Gesellschaft und Umwelt, Universität Hamburg*) räumt der Pharmakogenetik nach derzeitigem Erkenntnisstand nur einen bedingt belegten medizinischen Nutzen ein. Ein solcher Nutzen lasse sich nur dann belegen, wenn ausreichend dimensionierte und kontrollierte prospektive Studien durchgeführt werden. Die Qualität der Studien sowie die ermittelte klinische Validität des Tests sollten zentrale Kriterien für die Entscheidung sein, ob die Kosten eines solchen Tests übernommen werden oder nicht bzw. ob er als routinemäßige Maßnahme empfohlen wird (FBUH, S. 57). In der gegenwärtigen Praxis sei (von einigen punktuellen Ausnahmen wie der TPMT-Diagnostik abgesehen) nur eine sehr zögerliche Implementierung der Pharmakogenetik zu verzeichnen. FBUH empfiehlt für jedes Medikament, für das pharmakogenetische Daten vorliegen, die Aufnahme eines Hinweises in die Fachinformationen und Leitlinien. Dies sollte jedoch nicht als obligatorischer Test oder Gegenanzeige überbewertet werden, solange nicht entsprechende Validitäts- und Praktikabilitätskriterien erfüllt seien (FBUH, S. 74).

FOLGEN UND WIRKUNGEN DER PHARMAKOGENETIK IV.

ÖKONOMISCHE WIRKUNGEN 1.

Mit der Pharmakogenetik werden teils weitreichende Erwartungen bezüglich ihrer ökonomischen Effekte verbunden. Dies betrifft vor allem die Reduktion der Kosten der Arzneimittelentwicklung und der Kosten im Gesundheitswesen sowie zum anderen mögliche Veränderungen des Arzneimittelmarktes.

Von fast allen untersuchten TA-Studien wird die nahe liegende Möglichkeit einer *Segmentierung der Märkte für Pharmazeutika* durch die pharmakogenetische Differenzierung von Patientengruppen und deren Bedeutung für das Interesse der Industrie an einer forcierten Entwicklung pharmakogenetischer Produkte diskutiert. Dass eine Segmentierung mit Gewinneinbußen für die Industrie verbunden sein wird, wenn die Kosten für Medikamente nicht erheblich ansteigen, gilt als sicher. Umstritten ist aber, ob Pharmakogenetik zu einer Segmentierung der Märkte im Sinne von vielen unterschiedlichen Medikamenten für kleine Patientengruppen führen wird oder ob nicht eher eine Differenzierung der Dosierung von weitverbreiteten Medikamenten wahrscheinlich ist (FBUH, S. 168 f.; NCUK S. 60). Einige Studien weisen darauf hin, dass in gesättigten Märkten für die Industrie auch die Entwicklung differenzierter Medikamente für vergleichsweise kleine Märkte durchaus attraktiv sein könnte. In den Studien wird verschiedentlich angesprochen, dass sich ein ökonomischer Anreiz zur Entwicklung pharmakogenetischer Produkte dann ergeben könnte, wenn sich die Möglichkeit bietet, Medikamente, die in der klinischen Prüfung durchgefallen sind, zu »retten«. Es werden aber weder Beispiele genannt noch werden Aussagen über die Relevanz und Wahrscheinlichkeit dieses pharmakogenetischen Entwicklungspfades gemacht.

Neben medizinischen Vorteilen ist es vor allem ein vermutetes Potenzial zur Reduzierung von *Kosten im Gesundheitswesen*, das als positiver Effekt der Pharmakogenetik angeführt wird. In einigen Studien nehmen Überlegungen zu den ökonomischen Auswirkungen der pharmakogenetischen Medizin denn auch recht breiten Raum ein. Grundsätzlich stellen dabei alle Studien in Rechnung, dass es wegen der allenfalls beginnenden Diffusion der Pharmakogenetik in die medizinische Praxis nicht möglich ist, belastbare Aussagen über die Auswirkungen auf die Kosten im Gesundheitswesen zu machen: »The net economic impact of pharmacogenetics cannot be determined at this stage« (NCUK, S. 8). Die Studien beschränken sich deshalb auch darauf, Gesichtspunkte und Argumente, die in der Diskussion um die

ökonomischen Wirkungen der Pharmakogenetik eine Rolle spielen, kritisch zu diskutieren. Dabei geht es zum einen um die Kosten der Medikamentenentwicklung und zum anderen um die Kosten der medizinischen Versorgung.

Die *Kosten der Medikamentenentwicklung* sind in den letzten Jahren enorm gestiegen. Die in den Studien genannten Schätzungen gehen von 7 bis 15 Jahren Dauer und von Kosten zwischen 800 und 900 Mio. US-Dollar für die Entwicklung eines Medikamentes aus. Die hohen Kosten resultieren vor allem daraus, dass die meisten Entwicklungsprozesse nicht erfolgreich mit der Markteinführung eines Medikamentes abgeschlossen werden. Laut NCUK (S. 25) erreichen von 1.000 Kandidatenwirkstoffen letztlich nur vier die medizinische Praxis. Die Erwartung einer Kostenreduktion durch die Pharmakogenetik bezieht sich insbesondere auf die Senkung der Kosten für klinische Studien. Die Aussagen, die sich hierzu in den TA-Untersuchungen finden, sind aber höchst widersprüchlich. Es lassen sich plausible Argumente für und ebenso gegen eine Kostenreduktion bzw. sogar für eine Erhöhung der Kosten finden.

Die Erwartung einer Reduktion der Kosten speist sich in erster Linie daraus, dass die Pharmakogenetik es ermöglicht, mit einer kleineren Studienpopulation zielgenauer und schneller die Wirksamkeit einer Substanz zu prüfen. Laut IPTSp (S. 28) schätzen Vertreter der pharmazeutischen Industrie, dass die Dauer klinischer Studien um ca. 25 % und die Entwicklungskosten um ca. 130 Mio. US-Dollar gesenkt werden könnten. TASW (S. 38) zitiert eine Prognose von McKinsey, die von einer Reduktion der Kosten für klinische Studien um 25–45 % ausgeht, gleichzeitig aber auch eine Studie von Boston Consulting, die diese Schätzung in Zweifel zieht und eher von einer Kostensteigerung ausgeht.

In den TA-Studien wird eine Reihe von Argumenten genannt, die gegen eine nachhaltige Kostenreduktion sprechen, so z.B., dass – gegenläufig zu den gängigen Erwartungen – besonders große Patientengruppen nötig seien, um unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) bzw. die hierfür relevanten pharmakogenetischen Varianten zu identifizieren, da die möglichen UAW bzw. die genetischen Varianten relativ selten seien (NCUK, S. 26; IPTS, S. 17; FBUH, S. 93). Eine Steigerung der Kosten wird auch durch die zusätzlich zu den üblichen Verfahren bei der klinischen Prüfung von pharmakogenetischen Wirkstoffen durchzuführenden genetischen Tests erwartet. Generell werden die Kosten für die Identifizierung eines Zusammenhanges zwischen bestimmten Polymorphismen und der Reaktion auf ein Medikament als erheblich eingeschätzt. Langfristig würden diese sich aber reduzieren lassen und sich bei Zulassung eines entsprechenden Medikamentes möglicherweise schnell amortisieren.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind zum einen ein erhebliches medizinisches Problem und Ursache für eine Vielzahl von Todesfällen. Sie tragen zum anderen

erheblich zu den Kosten im Gesundheitswesen bei. Unklar ist, in welchem Maße prätherapeutische pharmakogenetische Untersuchungen zur Minderung dieser Probleme beitragen können. Offenbar – einige Studien weisen darauf hin – ist der Anteil, den genetische Ursachen am Auftreten von UAW haben, nicht bekannt. Zum anderen sind auch die Kosten, die UAW verursachen, schwer zu kalkulieren.

In den meisten Studien wird deshalb lediglich konstatiert, dass ein Teil der UAW durch pharmakogenetische Tests vermieden werden kann. Ein Vertreter der Industrie weist in einem im Rahmen der von IPTS durchgeführten Studie veranstalteten Workshop darauf hin, dass es keine Daten gibt, durch die diese Erwartung quantifiziert werden könnte, und geht davon aus, dass die meisten UAW durch Verschreibungs- und Anwendungsfehler und nicht durch genetische Ursachen entstünden (IPTSp, S. 29). Insgesamt bleibt somit der Eindruck bestehen, dass ein Potenzial zur Vermeidung von UAW zweifellos vorhanden ist. In welchem Maße die Pharmakogenetik aber zur Lösung des Problems beitragen kann, bleibt unklar.[2]

Die Pharmakogenetik führt mit den durchzuführenden *genetischen Tests* einen zusätzlichen Kostenfaktor in die *medizinische Behandlung* ein. Allgemein erwarten die TA-Studien, dass hierdurch zunächst erhebliche zusätzliche Kosten entstehen werden. Diese würden sich aber möglicherweise im Zuge der weiteren Verbreitung von Testkits und von sog. Multichips langfristig reduzieren lassen. Allgemeine Aussagen zur mittel- bis langfristigen Kostenentwicklung finden sich bei TASW. Diese zeigen aber auch, dass Prognosen, die über eine subjektive Einschätzung hinausgehen, derzeit nicht möglich sind: Die im Rahmen der Studie durchgeführten Experteninterviews ergaben, dass Vertreter der Pharmaindustrie von einer Reduktion der Kosten ausgehen, während Vertreter der Versicherungswirtschaft erwarten, dass sich durch Pharmakogenetik die Kosten für medikamentöse Therapien in der Bilanz erhöhen werden (TASW, S. 128). Kollek et al. (2005, S. 101) kommen zu dem Schluss: »dass alle Studien, die sich intensiver mit ökonomischen Fragen auseinandersetzen auf den spekulativen Charakter aller heute dazu möglichen Aussagen hinweisen, und zwar unabhängig davon, wie weitgehend sie im Detail auf einzelne Fakten oder Zahlen eingehen. Obwohl die Pharmakogenetik mit teils hohen Erwartungen verbunden wird, ist anhand der heutigen Kenntnisse und Daten nicht auszumachen, in welche Richtung die damit verbundene wirtschaftliche Entwicklung für das Gesundheitswesen insgesamt, aber auch für einzelne Akteure geht«.

2 Eine in den Jahren 2001 und 2002 an zwei britischen Kliniken durchgeführte empirische Studie (Pirmohamed et al. 2004) zeigt, dass 72 % der in diesem Zeitraum an den Kliniken eingelieferten UAW-Fälle auf Behandlungsfehler zurückzuführen waren (Kollek et al. 2005, S. 94).

AUSWIRKUNGEN AUF DIE MEDIZINISCHE PRAXIS 2.

Pharmakogenetik zielt auf die Entwicklung von Medikamenten ab, die an bestimmte genetische Merkmale angepasst sind und damit für Patienten, die Träger solcher genetischen Merkmale bzw. Dispositionen sind, eine wirkungsvollere und/oder nebenwirkungsarme Therapie ermöglichen. Dieser Ansatz wird oft mit dem *Leitbild einer »individualisierten Medizin«* verbunden, d.h. einer langfristigen Veränderung der medizinischen Versorgung derart, dass jedem Patienten ein auf seine genetische Konstitution zugeschnittene medizinische Versorgung angeboten werden kann. Drei der ausgewerteten Studien (TASW, FBUH, IPTS) setzen sich mit diesem Leitbild explizit auseinander und kommen zu dem Schluss, dass die im Begriff »individualisierte Medizin« mitschwingenden Versprechen den realen Möglichkeiten der Pharmakogenetik nicht entsprechen. Pharmakogenetik ermögliche aller Voraussicht nach lediglich die Anpassung von Medikamenten an einige Polymorphismen, nicht aber eine auf das gesamte Genom eines Menschen oder gar auf seine nicht genetisch bedingten individuellen Merkmale (wie Alter, Lebensweise) zugeschnittene Therapie. Angemessen beschrieben seien die Wirkungen von Pharmakogenetik eher durch eine Einteilung der Patienten in Subgruppen mit unterschiedlichen Verträglichkeiten für einen Wirkstoff (IPTS, S. 11 f.; FBUH, S. 197).

Allgemeine Aussagen zur Veränderung der medizinischen Praxis finden sich darüber hinaus in den TA-Studien kaum. Explizit als Hypothesen markierte Aussagen zum *Arzt-Patient-Verhältnis* finden sich bei FBUH (S. 163). Hier wird darauf hingewiesen, dass die Nutzung der Pharmakogenetik wahrscheinlich mit computergestützten Therapieentscheidungen verbunden sein werde, was zu einer Einschränkung der Entscheidungsmöglichkeiten des behandelnden Arztes (Therapiefreiheit) und (wie generell bei einer Technisierung der Medizin) zu Einschränkungen bei der Arzt-Patienten-Kommunikation führen könne.

Für sehr wahrscheinlich werden dagegen von allen Studien neue Anforderungen an die *Qualifikation des medizinischen Personals* gehalten. Dies betrifft die Durchführung der für die Indikationsstellung nötigen genetischen Tests, die qualifiziertes Laborpersonal voraussetzen. Dies betrifft vor allem die klinische Interpretation von Testergebnissen, die komplexe Fachkenntnisse erfordere, die aktuell bei den meisten Medizinern nicht vorhanden seien. Insbesondere der Umstand, dass die meisten Tests lediglich Wahrscheinlichkeitsaussagen zulassen werden, wird als Herausforderung für die ärztliche Aus- und Weiterbildung gesehen. IPTS (S. 20) spricht gar davon, dass die Ärzte ein mögliches Hindernis auf dem Weg zu einem sicheren und effektiven Einsatz der Pharmakogenetik darstellen könnten. Da pharmakogenetische Medizin kaum Fachärzten und Spezialisten vorbehalten sein wird, erscheine es unerlässlich, dass Pharmakogenetik Teil der normalen medizinischen Ausbildung wird.

Grundsätzlich plädieren die Studien dafür, dass die Durchführung von Tests und die Medikamentierung in der Hand eines Arztes liegen sollen (*Arztvorbehalt*). Ähnlich wie bei genetischen Tests im Allgemeinen wird wegen der schwierigen Interpretation der Ergebnisse und der möglicherweise belastenden Information eine freie Zugänglichkeit von pharmakogenetischen Tests abgelehnt. Für eine Fall-zu-Fall-Entscheidung plädiert allerdings NCUK (S. 64 f.). Sofern ein Test klare und leicht zu interpretierende Ergebnisse erbringe, sei gegen eine freie Verfügbarkeit auf dem Markt nichts einzuwenden.

GESELLSCHAFTLICHE FOLGEN 3.

Pharmakogenetische Medizin impliziert die Durchführung genetischer Tests, um festzustellen, ob ein pharmakogenetisch relevanter Polymorphismus bei einem Patienten vorliegt. Damit stellt sich – analog zur Nutzung genetischer Tests in der Humangenetik – die Frage nach der *Bedeutung der durch den Test gewonnenen Informationen für den Patienten* sowie nach den Rechten an und dem legitimen Umgang mit den erhobenen Daten. Ein von vielen Studien diskutiertes Problem ist die Möglichkeit, dass bei der Durchführung pharmakogenetischer Tests auch andere als die angestrebten, für die Medikamentierung relevanten Informationen – etwa solche über Erkrankungsrisiken – anfallen. Über die Relevanz dieses Punktes herrscht keine Einigkeit. FBUH (S. 136) geht davon aus, dass *Überschussinformationen* nicht nur bei einigen wenigen pharmakogenetischen Tests anfallen. Damit werde die häufig getroffene Unterscheidung zwischen unkritischen pharmakogenetischen Tests und problematischen prädiktiven genetischen Tests zu Krankheitsdispositionen in Frage gestellt. Andere Studien (PHUC, S. 28) sehen im Anfallen von Überschussinformationen insofern kein spezifisches Problem pharmakogenetischer Tests, als auch bei anderen klinischen Diagnosen Überschussinformationen anfallen.

Einig ist sich die Mehrzahl der Studien darin, dass pharmakogenetische Daten desselben Schutzes bedürfen, wie er anderen personenbezogenen medizinischen Daten hinsichtlich Vertraulichkeit und Verhinderung von Missbrauch zukommt. Was das erforderliche Schutzniveau angeht, herrschen allerdings unterschiedliche Vorstellungen, je nachdem ob es sich um pharmakogenetische Datenerhebungen zu *Forschungszwecken* handelt oder um Daten, die im Rahmen einer medizinischen Untersuchung erhoben werden. Einige Studien wenden sich gegen ein hohes Datenschutzniveau bei Tests, die zu Forschungszwecken durchgeführt werden, weil strenge Auflagen bei der Speicherung und Verwendung von Daten die Forschung behindern würden. Andere Studien fordern dagegen ein hohes Schutzniveau, gleichgültig zu welchem Zweck die Daten erhoben würden. Auch wenn zum Zeitpunkt der Erhebung noch nichts über eine eventuelle Überschussinformation zu Krankheitsdisposi-

tionen bekannt sei, könnten die erhobenen Daten zu einem späteren Zeitpunkt durch Fortschritte der Forschung durchaus solche sensiblen Informationen zulassen (FBUH, S. 141). Als Maßnahme zur Vermeidung von Missbrauch pharmakogenetischer Daten wird vorgeschlagen, nur die Interpretation des Testergebnisses zu speichern, nicht aber die Daten selbst (IPTS, S. 26).

Einigkeit besteht darin, dass wegen der potenziell persönlichkeitssensiblen Daten die Grundvoraussetzung für die Durchführung eines pharmakogenetischen Tests die *informierte Zustimmung* (»informed consent«) des Patienten sein muss. Dieser soll sowohl über den Zweck des Tests als auch über die möglicherweise dabei anfallenden (Überschuss-)Informationen sowie die hieraus sich ergebenden Konsequenzen informiert sein. Der Umfang der erforderlichen Aufklärung wird dabei an der Art der zu untersuchenden Krankheit und der Bedeutung möglicher Überschussinformationen festgemacht. Dabei ist insbesondere zu beachten, dass die gewonnenen Informationen Bedeutung für andere Familienmitglieder haben könnten (Recht auf Nichtwissen). Große Unterschiede bestehen hinsichtlich der Einschätzung der Reichweite des »informed consent« im Falle der Durchführung von Tests zu Forschungszwecken. Strittig ist, ob eine Zustimmung des Probanden auf die aktuelle Untersuchung und deren Zwecke beschränkt bleiben muss oder auch grundsätzlich die Nutzung der erhobenen Daten zu weiteren, eventuell noch gar nicht absehbaren wissenschaftlichen Untersuchungen umfassen kann. Während NCUK (S. 35) letzteres für möglich hält, sofern die Daten anonymisiert werden, schließt TASW (S. 192) ein solches Blanko-Einverständnis als mit den Prinzipien des »informed consent« nicht vereinbar aus.

Häufig diskutiert wird die Frage, inwiefern es durch die pharmakogenetische Differenzierung von Patientengruppen zu einer *Diskriminierung von Patientengruppen* kommen kann, die wegen der aufgrund ihrer genetischen Disposition zu erwartenden Nebenwirkungen von der Nutzung eines Medikamentes ausgeschlossen sind oder für die sich aufgrund der geringen Größe der Gruppe die Entwicklung eines ihrem Genotyp angepassten Medikamentes nicht lohnt. Insgesamt wird die Gefahr pharmakogenetischer Diskriminierung von den Studien jedoch verneint. Für den ersteren Fall gilt, dass von einer Diskriminierung nicht gesprochen werden kann, da die Gruppe von der Nutzung eines Medikamentes zu ihrem eigenen Nutzen ausgeschlossen wird. Für den Fall kleiner genotypischer Gruppen wird angemerkt, dass hier insofern nicht von Diskriminierung gesprochen werden könne, als es kein Recht auf die Entwicklung eines Medikamentes gebe (TASW, S. 209). Der Fall genotypischer Minderheiten unterscheide sich nicht grundsätzlich von anderen seltenen Krankheiten. Viele Studien empfehlen analog zum Fall anderer so genannter »orphan diseases« ein staatliches Förderprogramm, um die Versorgung genotypischer Minderheiten mit Medikamenten sicherzustellen. Zudem wird auf die EU-Richtlinie zu »orphan medical products« (EC 2000) verwiesen, die den Ent-

wicklern von entsprechenden Arzneimitteln Sonderkonditionen wie z.B. kostenlose Zulassungsverfahren einräumt. Die Gefahr der *Diskriminierung ethnischer Gruppen*, bei denen ein bestimmtes pharmakogenetisch relevantes genetisches Merkmal besonders häufig auftritt, wird für gering gehalten.

Die Studien, die sich mit dem Thema befassen, stehen der *Verwendung pharmakogenetischer Daten durch Versicherungen* grundsätzlich kritisch gegenüber. Ein Missbrauch pharmakogenetischer Daten durch Versicherungen zur Selektion von so genannten »schlechten Risiken« sei nicht auszuschließen, weshalb erhöhte Anforderungen an den Datenschutz gestellt seien (HCNL, S. 33 f., TASW S. 210 f.). Die Studien weisen auf bestehende rechtliche Regelungen hin, die die Nutzung genetischer Daten (und damit auch pharmakogenetischer Daten) durch Versicherungen grundsätzlich verbieten (Schweiz), bzw. darauf, dass Versicherungen von sich aus einen vorläufigen Verzicht auf die Erhebung genetischer Daten erklärt haben (Niederlande, Großbritannien).

Die Frage einer möglichen Nutzung pharmakogenetischer Daten durch *Arbeitgeber* wird kaum behandelt. FBUH (S. 139) hält es für angebracht, eine Nutzung von pharmakogenetischen Daten durch Arbeitgeber – etwa um aufgrund pharmakogenetischer Tests als »krankheitsanfällig« angesehene Arbeitnehmer auszuschließen – gesetzlich zu verbieten, schätzt die Gefahr eines solchen Missbrauchs aufgrund der geringen prädiktiven Aussagekraft pharmakogenetischer Tests aber als gering ein.

RECHTLICHE BEWERTUNG UND REGELUNGSOPTIONEN V.

Alle Studien sind sich darin einig, dass die Art der im Rahmen pharmakogenetischer Tests erhobenen Daten ein hohes Schutzniveau erfordert. Die Verfahren, durch die der erforderliche *Persönlichkeits- und Datenschutz* gewährleistet werden soll, sind die informierte Zustimmung zum Test (»informed consent«), die Gewährleistung von Informationspflichten und Auskunftsrechten sowie Bestimmungen zur Speicherung und Nutzung der erhobenen Daten. Hinsichtlich des »informed consent« wird – wie gezeigt – der angemessene Grad der Einwilligung zur Nutzung der im Rahmen von Tests zu Forschungszwecken erhobenen Daten unterschiedlich bewertet. Dabei wird von den meisten Studien, insbesondere im Hinblick auf die Erfordernisse der Erforschung und die Sammlung genetischer Informationen in *Biobanken*, die Möglichkeit einer pauschalen Zustimmung zur Nutzung der Proben und Daten zu Forschungszwecken über das unmittelbar zum Zeitpunkt der Einwilligung vorliegende Forschungsziel hinaus nicht in Frage gestellt. Eine solche Art der Zustimmung, die eine spätere Nutzung von Proben ermöglicht, ist bereits heute im Rahmen klinischer Prüfungen üblich (Positionspapier des VFA 2004). Grundsätzlich wird diese Möglichkeit von keiner der Studien abgelehnt. FBUH (S. 152 f.) und TASW (S. 192) weisen aber auf die besondere Schutzbedürftigkeit pharmakogenetischer Daten hin und fordern besondere Aufmerksamkeit gegenüber möglichem Missbrauch.

Ähnlich wird auch die Regelung der *Auskunftspflichten* hinsichtlich der Ergebnisse von zu Forschungszwecken durchgeführten pharmakogenetischen Tests analog zu den etablierten Verfahren bei klinischen Prüfungen diskutiert. Es erscheine legitim, von den Probanden einen Verzicht auf Auskünfte über die Testergebnisse zu verlangen, soweit sie keine für den individuellen Probanden klinisch verwertbaren Informationen erbringen.

Die Frage der *Weitergabe pharmakogenetischer Daten an Dritte* wird von zwei der in den Vergleich einbezogenen Studien thematisiert (FBUH, S. 153; TASW, S. 226 f.). Sie erachten eine rechtliche Regelung für die zweckgebundene Nutzung der Daten entsprechend der durch die Einwilligung des Patienten abgedeckten Zwecke für angebracht, da die Möglichkeit der Personenidentifikation mittels der gewonnenen Daten nicht ausgeschlossen werden könne. Zur Verhinderung von Missbrauch schlagen sie eine dezentrale Proben- und Datensammlung sowie ein spezielles, elektronisch gestütztes Verfahren der Pseudonymisierung der Proben vor. Dadurch soll sichergestellt werden, dass eine missbräuchliche Reidentifizierung von Personen ausgeschlossen ist, die Proben aber dennoch unter bestimmten Bedingungen indivi-

duell zugeordnet werden können – z.B. dann, wenn es zur medizinischen Behandlung des betroffenen Patienten erforderlich sein sollte.[3]

Die Entwicklung wie auch die therapeutische Anwendung eines pharmakogenetischen Arzneimittels setzt die Entwicklung und parallele Markteinführung eines entsprechenden Gentests voraus. Die Zulassung von Medikament und Test muss daher koordiniert erfolgen. Grundsätzlich neue rechtspolitische Fragen hinsichtlich der *Zulassung pharmakogenetischer Medikamente* sehen die Studien nicht. Die für die Zulassung von Medikamenten einschlägigen Regelungen (AMG und EU-Recht) reichen grundsätzlich für die Zulassung pharmakogenetischer Medikamente aus. Einschränkungen der Zulassung für eine bestimmte Patientengruppe oder die Indizierung der Anwendung durch einen Gentest können bereits nach geltendem Recht Bestandteil des Zulassungsverfahrens sein.

Die *Zulassung pharmakogenetischer Tests* erfolgt nach der EU-Richtlinie für In-vitro-Diagnostika (IVD-Richtlinie) und dem deutschen Medizinproduktegesetz (das die Richtlinie in deutsches Recht umsetzt). Diese Regelungen betreffen aber nur die Bewertung der technischen Leistungsfähigkeit der Tests und beinhalten keine Bestimmungen, die die fachgerechte Durchführung einer genetischen Untersuchung betreffen. Auch verlangt die IVD-Richtlinie keinen Nachweis des klinischen Nutzens eines genetischen Tests. Dies wird von den meisten Studien als Regelungsdefizit moniert (IPTS, S. 50; PHUC, S. 37 u. 41; GEEC, S. 71). Für erforderlich erachtet wird eine Überarbeitung der IVD-Richtlinie in der Art, dass auch der klinische Nutzen und die klinische Validität von Tests geprüft werden. Ebenso wird eine verbindliche Akkreditierung der den Gentest durchführenden Labore für nötig erachtet (PHUC, S. 39; IPTS, S. 31; FBUH, S. 128).

Einige Studien befassen sich mit der Frage einer *Reevaluierung von bereits auf dem Markt befindlichen Arzneimitteln*, wenn z.B. durch neue pharmakogenetische Tests zusätzliche Erkenntnisse über die Verträglichkeit des Arzneimittels vorliegen. Anlass zu einer Überwachung der Wirkung der Arzneimittel nach der Zulassung (»*Postmarketing Surveillance*«) bestehe deshalb, weil damit gerechnet werden müsse, dass in klinischen Studien wegen der begrenzten Größe der untersuchten Gruppe nicht alle genetisch bedingten, aber auch nicht alle nicht genetisch bedingten Medikamentenunverträglichkeiten erfasst werden können (IPTS, S. 30; PHUC, S. 12 u. 53; NCUK, S. 30; FBUH, S. 151). Das deutsche Arzneimittelgesetz sieht die Möglichkeit der Anordnung einer systematischen Überwachung der Wirkung von Arzneimitteln in der Praxis vor. Darüber hinaus sind pharmazeutische Unternehmen verpflichtet, Erkenntnisse über die Wirkung zugelassener Arzneimittel den zuständigen Behörden

3 Von der Universität Kiel und der Fa. Schering wurde ein entsprechendes Verfahren entwickelt (Luttenberger et al. 2004).

unverzüglich anzuzeigen. Zu prüfen sei, ob die bestehenden Formen der »*Postmarketing Surveillance*« erweitert werden oder im Hinblick auf die sich mit der Pharmakogenetik stellenden Fragen spezifiziert werden müssen. PHUC (S. 12 u. 59) schlägt eine öffentliche Förderung zur Entwicklung von Postmarketing-Surveillance-Systemen für pharmakogenetische Arzneien in Zusammenarbeit mit der pharmazeutischen Industrie vor.

Für die Diffusion pharmakogenetischer Arzneimittel in die medizinische Praxis ist entscheidend, in welcher Weise die *Gesetzlichen Krankenkassen* die durch die Entscheidung zur *Kostenübernahme* vorhandenen Steuerungsmöglichkeiten wahrnehmen. Nach Sozialrecht ist es Aufgabe der Krankenkassen, eine optimale Versorgung der Versicherten und eine rationale Verteilung der Ressourcen sicherzustellen. Wegen der zu erwartenden Differenzierung der Versicherten kommen möglicherweise neue Herausforderungen auf die GKV zu. Dabei kann zur Unterstützung der Entscheidungen auf etablierte Evaluierungsverfahren wie *Evidence Based Medicine* und *Health Technology Assessment* zurückgegriffen werden. Der Aufbau entsprechender Prüfkapazitäten für pharmakogenetische Produkte dürfte in Zukunft geboten sein. Bislang bestehen diese, aufgrund der Tatsache, dass die Pharmakogenetik bisher (bis auf wenige Ausnahmen wie beispielsweise Herceptin®) nicht praxisrelevant ist, nicht.

SCHLUSSFOLGERUNGEN VI.

POLITISCHER HANDLUNGSBEDARF 1.

Die Bewertung einiger für die politische Befassung mit der Pharmakogenetik relevanter Aspekte – insbesondere die zukünftige Bedeutung der Pharmakogenetik in der medizinischen Praxis sowie der vermutliche Einfluss der Pharmakogenetik auf die Kostenentwicklung im Gesundheitswesen – ist derzeit noch mit großen Unsicherheiten behaftet. Somit stehen auch Aussagen zu rechtlichen Implikationen – z.B. Datenschutz – und zu Anforderungen an die Qualifikation medizinischen Personals unter Vorbehalt. Für den Fall, dass sich die Pharmakogenetik (und die damit notwendigerweise verbundene Durchführung genetischer Tests) als Routineanwendung in der allgemeinen Medizin durchsetzen und damit, wenn auch nicht zu einer »individualisierten Medizin«, so doch zu einer weitgehenden Veränderung in der Praxis der Medikamentierung führen sollte, stellen sich die Fragen anders als für den (wohl wahrscheinlicheren) Fall, dass Pharmakogenetik sich als medizinische Anwendung für eng umgrenzte Patientengruppen etablieren wird.

Grundsätzlich lässt sich festhalten, dass sich Herausforderungen an die Politik vor allem aus der *Diffusion pharmakogenetischer Tests* in die medizinische Praxis ergeben könnten. In der Regel wird davon auszugehen sein, dass die durch pharmakogenetische Tests gewonnenen Informationen weniger sensibel sind als die durch prädiktive Tests in der humangenetischen Beratung oder der Pränataldiagnostik gewonnenen. Wegen der Möglichkeit, dass durch pharmakogenetische Tests auch über den eigentlichen Zweck der Untersuchung hinausgehende Informationen mit problematischer Bedeutung für den Patienten oder dessen Verwandte gewonnen werden könnten, erscheint es aber angezeigt, für pharmakogenetische Tests das gleiche Niveau hinsichtlich »informed consent«, Beratung, Arztvorbehalt, Qualitätskontrolle und Datenschutz vorzusehen wie für die Nutzung genetischer Tests allgemein. Eine entsprechende rechtliche Regelung wäre somit Teil einer allgemeinen gesetzlichen Regelung der Gendiagnostik. Deren Dringlichkeit dürfte ohnehin bei einer breiten Durchsetzung der Pharmakogenetik in der medizinischen Praxis zunehmen. Die vorliegenden TA-Untersuchungen sind sich darin einig, dass die Pharmakogenetik entscheidend zu einer weiteren Verbreitung genetischer Tests und einer Genetisierung der Medizin beitragen könnte, indem sie genetische Tests über die engen Grenzen humangenetischer Beratung hinaus in die medizinische Praxis einführt.

Was die Regelung der *Zulassung pharmakogenetischer Medikamente* angeht, scheint beim derzeitigen Stand der Pharmakogenetik kein Handlungsbedarf zur Änderung des Arzneimittelrechtes vorzuliegen. Handlungsbedarf ergibt sich aber

möglicherweise hinsichtlich der parallel zu den Medikamenten zu entwickelnden *genetischen Tests*. Die europäische IVD-Richtlinie und das deutsche Medizinproduktegesetz enthalten keine spezifischen Anforderungen für die Prüfung und Bewertung der klinischen Validität und des klinischen Nutzens genetischer Tests. Auch hier ließe sich eine rechtliche Grundlage für die Anpassung entsprechender Zulassungsverfahren im Rahmen einer allgemeinen rechtlichen Regelung der Gendiagnostik schaffen.

Neue Anforderungen ergeben sich auch für die *Qualifikation des medizinischen Personals*. Sollte Pharmakogenetik Teil der allgemeinen medizinischen Praxis werden, wären wegen der zur Interpretation von Ergebnissen pharmakogenetischer Tests erforderlichen Kenntnisse entsprechende Veränderungen der Ausbildungsordnung von Ärzten und Apothekern und der ärztliche Approbationsordnung vorzusehen.

WEITERER UNTERSUCHUNGSBEDARF 2.

Der Einschätzung der zukünftigen Bedeutung der Pharmakogenetik für die medizinische Praxis – woraus sich dann gegebenenfalls eine genauere Bestimmung der Notwendigkeit und der Möglichkeit politisch-regulierenden Eingreifens ergeben könnte – sind aufgrund der Tatsache, dass die Pharmakogenetik bisher noch im Stadium der anwendungsbezogenen Forschung steht und erst einzelne Anwendungen vor der Marktreife stehen, enge Grenzen gesetzt. Soweit sich auf der vorhandenen Erfahrungsbasis allgemeine Aussagen machen lassen, ist dies in den vorliegenden TA-Studien geschehen. Hierbei zeigen sich in der Bewertung im Einzelnen – wie nicht anders zu erwarten – Widersprüche. Im Großen und Ganzen sind sich die Studien aber darin einig, dass die Pharmakogenetik in naher Zukunft nicht zu grundsätzlichen Veränderungen im Sinne der Etablierung eines neuen medizinischen Paradigmas – einer individualisierten Medizin mit für die einzelnen Patienten maßgeschneiderten Therapien – führen wird. Einigkeit besteht auch dahingehend, dass die Pharmakogenetik im Vergleich zu anderen genetischen Tests keine wesentlichen technischen Neuerungen bringt und hinsichtlich Fragen der Persönlichkeitsrechte und des Datenschutzes keine im Vergleich zur Anwendung genetischer Tests in anderen Kontexten wesentlichen neuen Fragen aufgeworfen werden.

Die jenseits dieser allgemeinen Einschätzungen bestehenden Unsicherheiten hinsichtlich der zukünftigen medizinischen, ökonomischen und sozialen Bedeutung der Pharmakogenetik sind bedingt durch einen Mangel an zuverlässigen Daten und Informationen, dem auch kurz- bis mittelfristig nicht abzuhelfen sein wird. Dies betrifft insbesondere die Probleme, das tatsächliche Potenzial der Pharmakogenetik zur Vermeidung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und damit auch die möglichen Auswirkungen der Pharmakogenetik auf die Entwicklung der Kosten im

Gesundheitswesen einzuschätzen. Hierzu wie auch zur grundsätzlichen Frage nach dem Beitrag der Pharmakogenetik zu einer Genetisierung der Medizin lässt sich zur Zeit nicht mehr sagen, als in den vorliegenden Studien gesagt ist.

Bedarf für weitere Untersuchungen zur Schließung bestehender Informationslücken besteht wie gezeigt in erheblichem Ausmaß. Solche Untersuchungen werden aber als Einzelstudien begleitend zu laufenden FuE-Vorhaben oder der Einführung pharmakogenetischer Medikamente in die Praxis angelegt sein müssen. Gerade die klinische Validität und der klinische Nutzen pharmakogenetischer Tests wie auch die Qualifikationserfordernisse zum Einsatz der Pharmakogenetik in der medizinischen Praxis bedürfen der systematischen Untersuchung. Dies ist zum einen natürlich im Hinblick auf die Gewährleistung einer angemessenen, sicheren und wirksamen Versorgung von Patienten erforderlich. Aber auch im Hinblick auf die weitere Einschätzung der langfristigen Auswirkungen auf die Praxis sind, wie gezeigt, Daten zum potenziellen Beitrag der Pharmakogenetik zur Vermeidung unerwünschter Arzneimittelwirkungen und zur Verbesserung des Therapieerfolgs nötig. Entsprechende Untersuchungen erfordern Zugang zu medizinischen Informationen und Daten sowie spezielle Qualifikationen, wie sie an Einrichtungen des so genannten *Health Technology Assessment* (HTA) vorhanden sind. Basierend auf klinischen und gesundheitsökonomischen, möglichst in enger Kooperation mit der Industrie durchgeführten HTA-Studien könnte mittelfristig eine Datenbasis auch für eine verbesserte generelle Einschätzung der Pharmakogenetik hinsichtlich gesellschaftlicher und ökonomischer Effekte gewonnen werden.[4]

Nach Einschätzung des TAB ist nicht zu erwarten, dass durch eine weitere umfangreiche TA-Untersuchung zum jetzigen Zeitpunkt andere oder besser validierte Einsichten zu gewinnen wären, als sie in den hier synoptisch ausgewerteten Studien vorliegen. Es wäre zu prüfen, inwiefern die in Deutschland vorhandenen Kapazitäten für HTA auf eine spezifische Evaluierung pharmakogenetischer Medikamente und Tests vorbereitet sind bzw. wie durch die HTA-Community in Deutschland der Bedarf für solche Studien derzeit eingeschätzt wird. Federführend für HTA in Deutschland ist das Deutsche Institut für medizinische Dokumentation und Information (vgl. http://www.dimdi.de/static/de/hta/dahta/index.htm). Daneben bleibt es natürlich Aufgabe der Politik und politikberatender TA, die pharmakogenetische Forschung und Entwicklung wie auch die Diffusion pharmakogenetischer Produkte in die Praxis zu beobachten und gegebenenfalls Optionen zur Gewährleistung eines medizinisch sinnvollen Einsatzes der Technik zu identifizieren.

4 Vgl. zum Verhältnis von politikberatender (parlamentarischer) TA und HTA: Hennen 2004.

LITERATUR

IN AUFTRAG GEGEBENES GUTACHTEN

Kollek. R., Dettloff, M., Halbsguth, Ch., Kipke, R., Riedel, U. (2005): Pharmakogenetik: Stand und Perspektiven. Aktualisierte Synopse sieben europäischer Studien. Hamburg

WEITERE LITERATUR

Deufel, T., Geßner, R., Lackner, K.J., Schwab, M., Steimer, W., Steiner, M., von Ahsen, N., Kiehntopf, M. (2004): Richtlinie: Labormedizinische Diagnostik bei der Therapie mit TPMT (Thiopurin-S-Methyltransferase)-abhängigen Pharmaka. Guidelines for the laboratory management of thiopurine drug therapy. In: Journal of Laboratory Medicine, Vol. 28, S. 477–482

EC (European Communities) (2000): Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. Official Journal of the European Communities L 18/1, Brussels

Guzey, C., Spigset, O. (2004): Genotyping as a tool to predict adverse drug reactions. In: Current Topics in Medical Chemistry, Vol. 4(13), S. 1411–1421

Hennen, L. (2004): Biomedical and bioethical issues in parliamentary TA and in health technology assessment. In: Poiesis and Praxis, Vol. 2, S. 207–220

Holtzman, N.A. (2003): Clinical Utility of Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. In: Rothstein, M.A. (ed.): Pharmacogenomics: Social, Ethical, and Clinical Dimensions. Hoboken/New Jersey, S. 163–186

Luttenberger, N., Reischl, J., Schröder, M., Stürzebecher, C.S. (2004): Datenschutz in der pharmakogenetischen Forschung – eine Fallstudie. In: DuD 28(6), S. 356–363

Maggio, E.T., Shenderovich, M., Kagan, R., Goddette, D., Ramnarayan, K. (2002): Structural pharmacogenomics, drug resistance and the design of anti-infective super-drugs. In: Drug Discovery Today, Vol. 7(24), S. 1214–1220

Pignatti, P.F. (2004): Trends in pharmacogenomics of drugs used in the treatment of asthma. In: Pharmacological Research, Vol. 49(4), S. 343–349

Pirmohamed, M., James, S., Meakin, S., Green, C., Scott, A.K., Walley, T.J., Farrar, K., Park, B.K., Breckenridge, A.M. (2004): Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. In: British Medical Journal, Vol. 329(7456), S. 15–19

Roses, A.D. (2004): Pharmacogenetics and drug development: the path to safer and more effective drugs. In: Nature Reviews Genetics, Vol. 5(9), S. 645–656

Schönhöfer P.S., Lelgemann, M., Maxen, A. von, Wille, H. (1998): Häufigkeit von Arzneimittelrisiken und Risikokommunikation. In: Hart, D., Kemmnitz, W., Schnieders, C. (Hg.): Arzneimittelrisiken: Kommunikation und Rechtsverfassung. Baden-Baden, S. 109–120

TAB (Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag) (2000): Stand und Perspektiven der Gendiagnostik (Autoren: Hennen, L., Petermann, Th., Sauter, A.). Sachstandsbericht, TAB-Arbeitsbericht Nr. 66, Berlin

VFA (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.) (2004): Positionspapier »Pharmakogenetik«. http://www.vfa.de/de/presse/positionen/pharmakogenetik.html

ANHANG: SYNOPTISCH AUSGEWERTETE STUDIEN

› *Health Council of the Netherlands (HCNL)*: Pharmacogenetics. Report to the Minister of Health, Welfare and Sport. August 2000, http://www.gr.nl/pdf.php?ID=23

Der niederländische Gesundheitsrat ist eine Beratungseinrichtung sowohl des Parlamentes als auch der niederländischen Regierung. Adressat des Berichtes zur Pharmakogenetik war der niederländische Gesundheitsminister. Der Bericht befasst sich im Wesentlichen mit dem Stand der pharmakogenetischen Forschung und den Perspektiven der Entwicklung neuer pharmakogenetischer Medikamente. Daneben wird nur kurz auf Probleme der Nutzung pharmakogenetischer Informationen durch Versicherungen und Arbeitgeber sowie auf Patientenrechte eingegangen. Der Bericht beruht im Wesentlichen auf der Konsultation einschlägiger Experten.

› *Nuffield Council on Bioethics (NCUK)*: Pharmacogenetics: Ethical Issues (Autoren: Bob Hepple, Catherine Peckham, Tom Baldwin, Kenneth Calman, Richard Harries, Peter Lipton, Baroness Perry of Southwark, Martin Raff, Nick Ross, Herbert Sewall, Peter Smith, Dame Marilyn Strathern, Albert Wheale, Alan Williamson, Andrew Wilkie) 20 September 2003, http://www.nuffieldbioethics.org/fileLibrary/pdf/pharmacogenetics_report.pdf

Der Nuffield Council on Bioethics ist ein regierungsunabhängiges, durch Stiftungen finanziertes Expertengremium, das in der Diskussion um bioethische Fragen in Großbritannien eine prominente Stellung einnimmt. Der Bericht wurde von einer interdisziplinär zusammengesetzten Expertengruppe erstellt und befasst sich sowohl mit den Auswirkungen der Pharmakogenetik auf die Entwicklung, klinische Prüfung und den medizinischen Einsatz von Arzneimitteln als auch mit ethischen und rechtlichen Fragen, wie dem Umgang mit Patientendaten, Fragen des »informed consent« und der Diskriminierung bestimmter Patientengruppen.

› *Department of Public Health and Primary Care, University of Cambridge (PHUC)*: My Very Own Medicine: What Must I Know? Information Policy for Pharmacogenetics (Autoren: David Melzer, Ann Raven, Don E Detmer, Tom Ling, Ron L Zimmern, Denise Jillions). 2003, http://www.phpc.cam.ac.uk/epg/Report.pdf

Die Studie basiert auf der Auswertung einschlägiger Literatur und einer Reihe von Interviews mit Experten aus der Wissenschaft, der Wirtschaft, von Regulierungsbehörden und dem öffentlichen Gesundheitswesen. Ziel ist in erster Linie eine Bewertung der Auswirkungen der Pharmakogenetik auf die medizinische Praxis und die

Herausarbeitung politischer Handlungsoptionen zur Gewährleistung eines informierten und rationalen Einsatzes der Pharmakogenetik. Der Bericht befasst sich weniger mit dem Stand der Forschung als mit medizinisch-praktischen Aspekten und Fragen der Qualitätssicherung z.B. für pharmakogenetische Tests.

› Regine Kollek, Günter Feuerstein, Mechtild Schmedders, Jan van Aken *(Forschungsschwerpunkt Biotechnik, Gesellschaft und Umwelt, Universität Hamburg) (FBUH)*: Pharmakogenetik: Implikationen für Patienten und Gesundheitswesen. Anspruch und Wirklichkeit der »individualisierten Medizin«. Baden-Baden, 2004

Der Bericht ist als klassische TA-Studie angelegt und basiert auf einem vom BMBF im Rahmen des Förderschwerpunktes »Ethische, rechtliche und soziale Aspekte der Humangenomforschung« geförderten Projekt. Die Studie versucht, die Pharmakogenetik sowohl hinsichtlich des Standes von Forschung und Entwicklung, ihrer medizinischen Relevanz sowie der eventuellen sozialen und wirtschaftlichen Folgen als auch hinsichtlich ethischer Fragen und rechtlicher Regelungsoptionen zu bewerten. Leitfrage ist dabei, ob durch die Pharmakogenetik ein grundsätzlicher Wandel der medizinischen Versorgung im Sinne einer »individualisierten Medizin« initiiert werden kann. Der Bericht beruht auf umfangreichen Datenbankrecherchen, auf deren Basis der Stand von Forschung und Entwicklung umfangreich dokumentiert wird. Ausgewählte pharmakogenetisch relevante Wirkstoffe, werden einer detaillierten Analyse unterzogen. Zu den medizinischen und gesellschaftlichen Auswirkungen der Pharmakogenetik wurden Thesen entwickelt und mit einer Vielzahl von Experten aus verschiedenen Fachbereichen diskutiert.

› *Zentrum für Technologiefolgen-Abschätzung – TA-Swiss (TASW)*: Pharmakogenetik und Pharmakogenomik (Autoren: Klaus Peter Rippe, Andreas Bachmann, Karin Faisst, Willy Oggier, Christiane Pauli-Magnus, Nicole Probst-Hensch, Marion Völger). Bern 2004, http://www.ta-swiss.ch/

Auch diese von der beim Schweizer Wissenschaftsrat angesiedelten TA-Einrichtung durchgeführte Studie unternimmt eine umfangreiche Bewertung der wissenschaftlichen, medizinischen, ökonomischen, ethischen und rechtlichen Aspekte der Pharmakogenetik im Sinne einer klassischen TA-Studie. Die Studie mündet in eine Erörterung politischer Handlungsoptionen zur Forschungsförderung und zur rechtlichen Regulierung der Nutzung pharmakogenetischer Tests und Medikamente. Die Studie wurde von einer interdisziplinär zusammengesetzten Arbeitsgruppe durchgeführt und basiert auf der Auswertung von Literatur und Interviews mit Experten und Vertretern von Interessengruppen.

› *Group of Experts, invited by the Directorate-General of the European Commission (GEEC)*: Ethical, legal and social aspects of genetic testing: research, development and clinical applications (Autoren: Eryl McNally, Anne Cambon-Thomsen,

Celia Brazell, Jean-Jacques Cassiman, Alastair Kent, Klaus Lindpaintner, Paula Lobato de Faria, Detlef Niese, Henriette Roscam Abbing, Jan Helge Solbakk, Hélène Tack, Erik Tambuyzer, Thomas R. Weihrauch, Erik Wendel). Brussels 2004, http://europa.eu.int/comm/research/conferences/2004/genetic/pdf/report_en.pdf

Der Bericht wurde von einer Expertengruppe im Auftrag der Generaldirektion Forschung der Europäischen Kommission erstellt. In die Gruppe wurden sowohl Experten aus der Forschung und der medizinischen Praxis als auch Vertreter gesellschaftlicher Gruppen und betroffener Patienten berufen. Der Bericht befasst sich im Rahmen einer umfassenden Auseinandersetzung mit Fragen der Gendiagnostik in einem Kapitel auch speziell mit Fragen der Pharmakogenetik. Dabei stehen die Auswirkungen auf die medizinische Praxis sowie Patientenrechte im Vordergrund.

› *European Society for Human Genetics/Institute for Prospective Technological Studies (IPTS)*: Polymorphic sequence variants in medicine: Technical, social, legal and ethical issues. Pharmacogenetics as an example. ESHG/IPTS Background document (Draft). DRAFT Version as per June 10, 2004, http://www.eshg.org/ESHG-IPTSPGX.pdf

Der von IPTS, einem der Joint Research Center der Europäischen Kommission, in Zusammenarbeit mit der European Society for Human Genetics, der europäischen Fachgesellschaft für Humangenomforschung, verfasste Bericht spricht ähnlich wie die Studien von FBUH und TASW sowohl den Stand von Forschung und Entwicklung als auch Auswirkungen auf die medizinische Praxis, mögliche gesellschaftliche Folgen sowie rechtliche Fragen an, erreicht – bedingt durch den geringeren Umfang des Berichtes – aber in der Analyse nicht die Tiefe der beiden TA-Analysen. Ein von IPTS und ESHG verfasster Entwurf wurde an Experten in verschiedenen europäischen Ländern zur Kommentierung verschickt. Bestandteil des Berichtes ist ein Überblick über einschlägige rechtliche Regelungen zur Humangenetik und zur Pharmakogenetik in Europa.

› *European Society for Human Genetics/Institute for Prospective Technological Studies/European Platform for Patients Organisations, Science and Industry (IPTSp)*: Pharmacogenetics: Technical, Social, Legal and Ethical Issues. ESHG/IPTS-Workshop in Sevilla, 25.–26. März 2004, Protokoll der Diskussionen, http://www.epposi.org/Epposi%20sevilla%20workshop%5B1%5D.pdf

Bei diesem Bericht handelt es sich um die Dokumentation eines Expertenworkshops, der im Rahmen des o.g. ESHG/IPTS-Projektes durchgeführt wurde. Gegenstand des Workshops waren vor allem Fragen der pharmakogenetischen Forschung sowie Aspekte der Nutzung pharmakogenetischer Medikamente in der medizinischen Praxis. Daneben wurden auch rechtliche Fragen und ökonomische Aspekte der Pharmakogenetik angesprochen.

BÜRO FÜR TECHNIKFOLGEN-ABSCHÄTZUNG
BEIM DEUTSCHEN BUNDESTAG (TAB)

Neue Schönhauser Str. 10
10178 Berlin
Fon +49(0)30/28 491-0
Fax +49(0)30/28 491-119
buero@tab.fzk.de
www.tab.fzk.de

Forschungszentrum Karlsruhe
in der Helmholtz-Gemeinschaft