

***Personalisierte Medizin –
Science-Fiction oder Realität?***



Prof. Dr. med. Ivar Roots
Institut für Klinische Pharmakologie
und Toxikologie

CHARITÉ
UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

18. VKD/VDGH-Führungskräfte-seminar
Gesundheit – Wirtschaft – Zukunft – Das
Krankenhaus von morgen
25. Februar 2011

„Individualisierte Medizin und Gesundheitssystem – Zukunftsreport“

Büro für Technikfolgenabschätzung beim Deutschen Bundestag

Bärbel Hüsing et al. 2008

www.tab-beim-bundestag.de/

Entwicklungslinien in der Individualisierten Medizin

- Individuell angefertigte therapeutische Intervention (z.B. Prothesen, Implantate, individuell hergestellte Pharmazeutika, autologe Zelltherapien)
- Biomarker-basierte individualisierte Medizin → *Stratifizierung von Leitlinien und Therapiekonzepten*
- Individualisierte Prävention durch genetische Stratifizierung

Eine 20-Jahres-Perspektive

Die dunkle Seite der Arzneitherapie

- Therapieerfolg häufig nicht sicher: Responder/Nonresponder
- Nebenwirkungen häufig nicht vorhersehbar

Wesentlich sind: Genetik und Komedikation als individuelle Faktoren

Individualisierte Arzneitherapie

Patienten-Stratifizierung

Alter

Geschlecht

Körpergewicht

Leberfunktion

Nierenfunktion

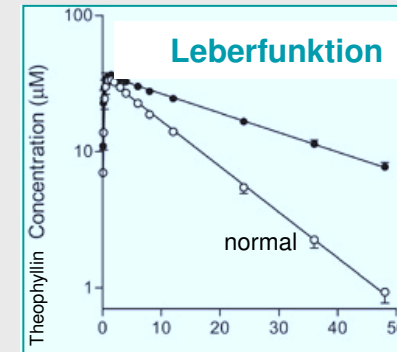
Schwangerschaft

Art, Schwere der Erkrankung

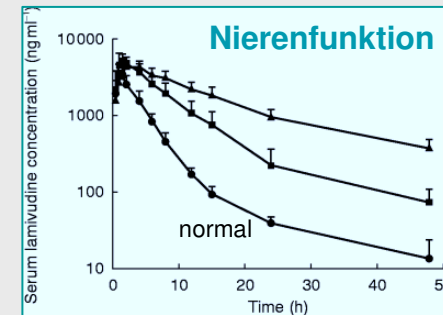
Arzneimittel-Wechselwirkungen

Ethnische Abstammung

Pharmakogenetik

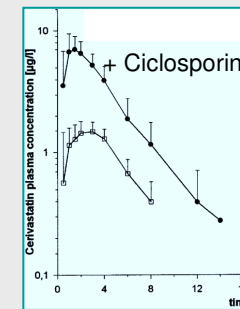


5x



10x

Johnson MA et al., 1998

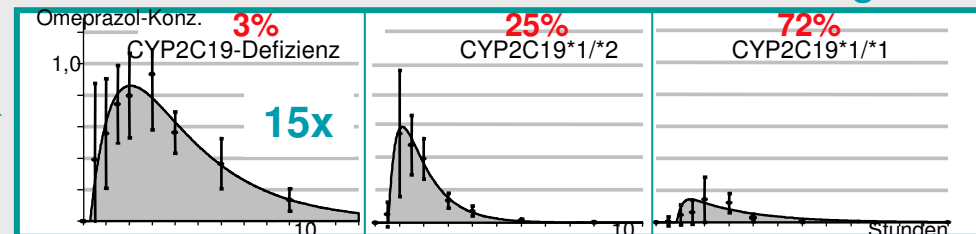


Wechselwirkung

10x

Mück W et al., 1999

Pharmakogenetik



Brockmöller J et al., 2000

Warum ist Pharmakogenetik unverzichtbar in der individualisierten Arzneitherapie?

Pharmakogenetik beschäftigt sich mit dem Einfluß der genetischen Ausstattung des Patienten auf die Arzneimittelwirkung.

- Individuelle Dosierung und Wirkstoffauswahl
 - Bessere Wirksamkeit, keine Non-Response
 - Weniger Nebenwirkungen
 - Weniger Kosten im Gesundheitssystem
 - Kürzere, kostengünstigere Arzneimittelentwicklung
-
- Stratifizierte Behandlungskonzepte

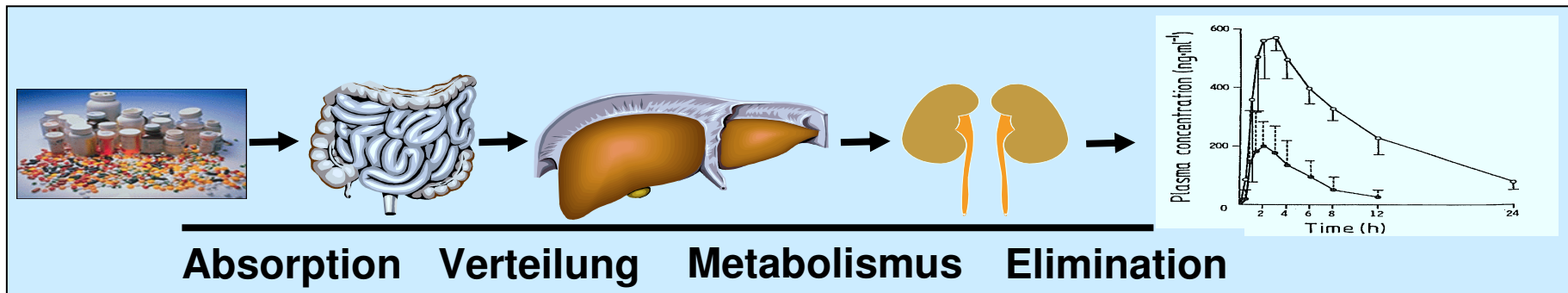
Pharmakogenetik befaßt sich meist mit Minderheiten:

Patienten, die Träger eines ungünstigen Gens für die Arzneitherapie sind, bilden eine Minorität. Minoritätenrechte sind wir gewohnt zu respektieren:

- Wir müssen unsere Therapiekonzepte stratifizieren, um pharmakogenetische Minderheiten vor Schaden zu bewahren.
- Das ist eine ethische Frage – betrifft aber auch die Verteilung der Ressourcen im Gesundheitssystem.
- Dies ist der wichtigste Stimulus für die Einführung der Pharmakogenetik in die klinische Praxis.

Pharmakokinetische Prozesse

Arzneimittelwechselwirkungen - Pharmakogenetik



Gene

Rezeptoren, Targets

Arzneimittelstoffwechsel

Arzneimitteltransport

Phase I

CYP-Familie
Dehydrogenasen
Esterasen
etc.

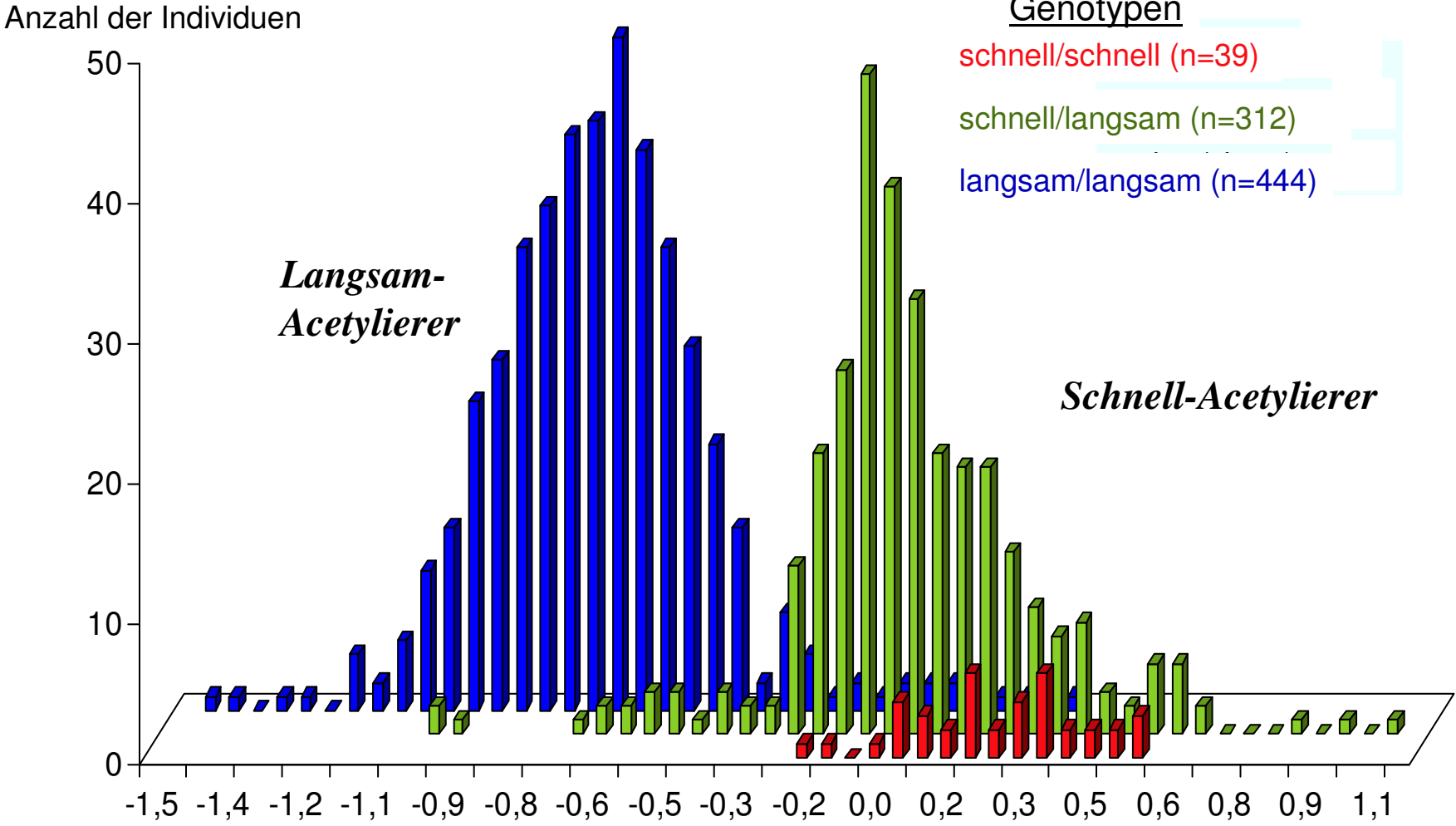
Phase II

N-Acetyltransferasen
Glucuronyltransferasen
etc.

P-Glykoprotein
Organische Anionen-transportierendes
Polypeptid (OATP)
etc.

*Ein klassisches Beispiel der
Pharmakogenetik aus den 1950er
Jahren – Tuberkulosebehandlung mit Isoniazid und
interethnische Unterschiede*

Bimodale Verteilung der N-Acetyltransferase-2-Aktivität (795 gesunde deutsche Probanden)

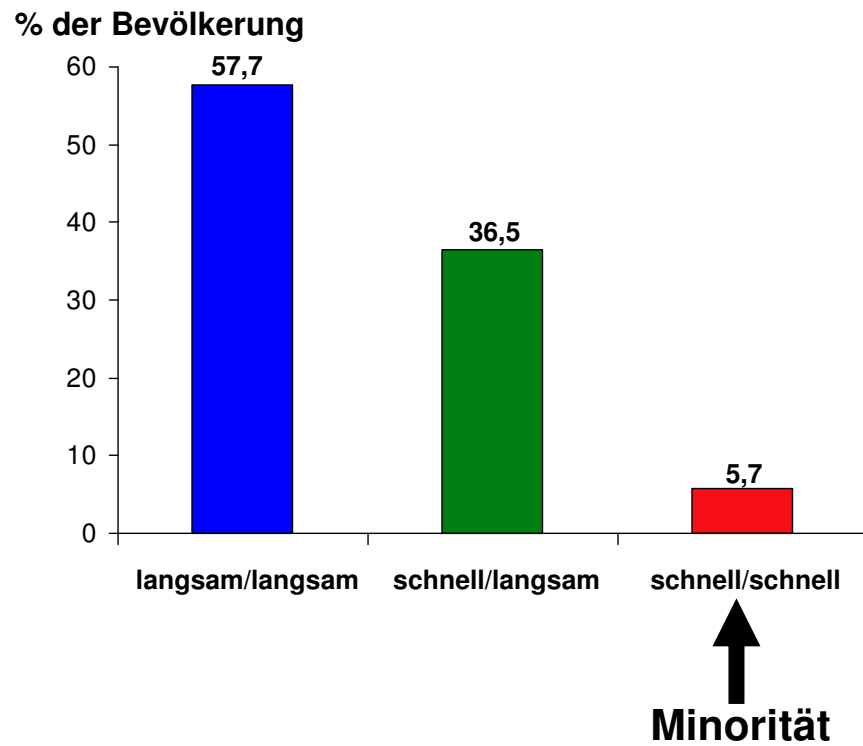


Koffeintest, log AFMU/1X

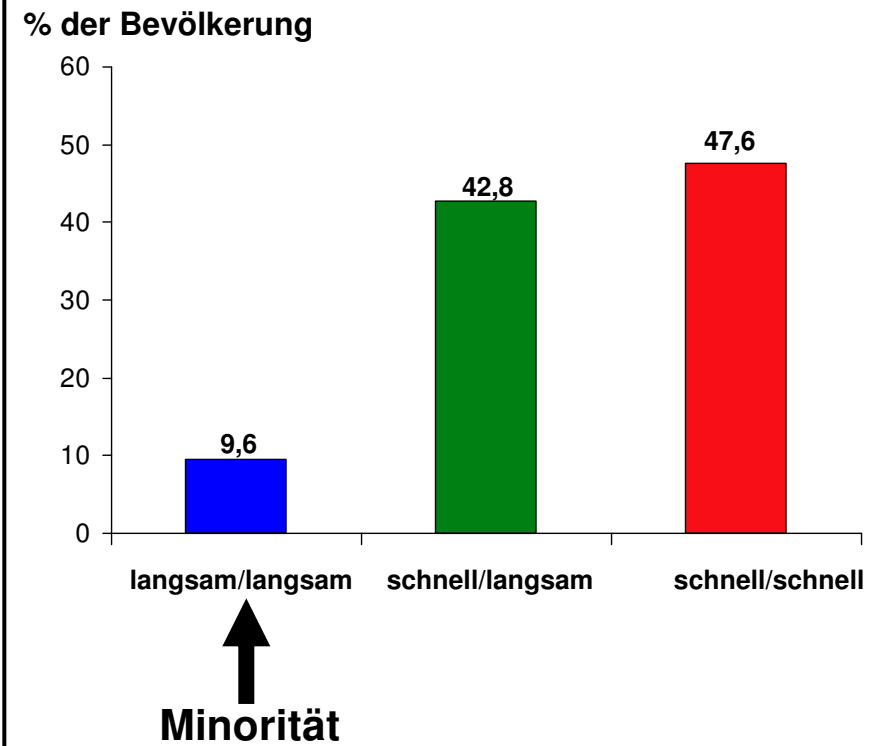
Cascorbi I et al., Drug Metab Rev, 1999

“Kontinent-spezifische“ Minoritäten bei NAT2-Genotypen

Europäer

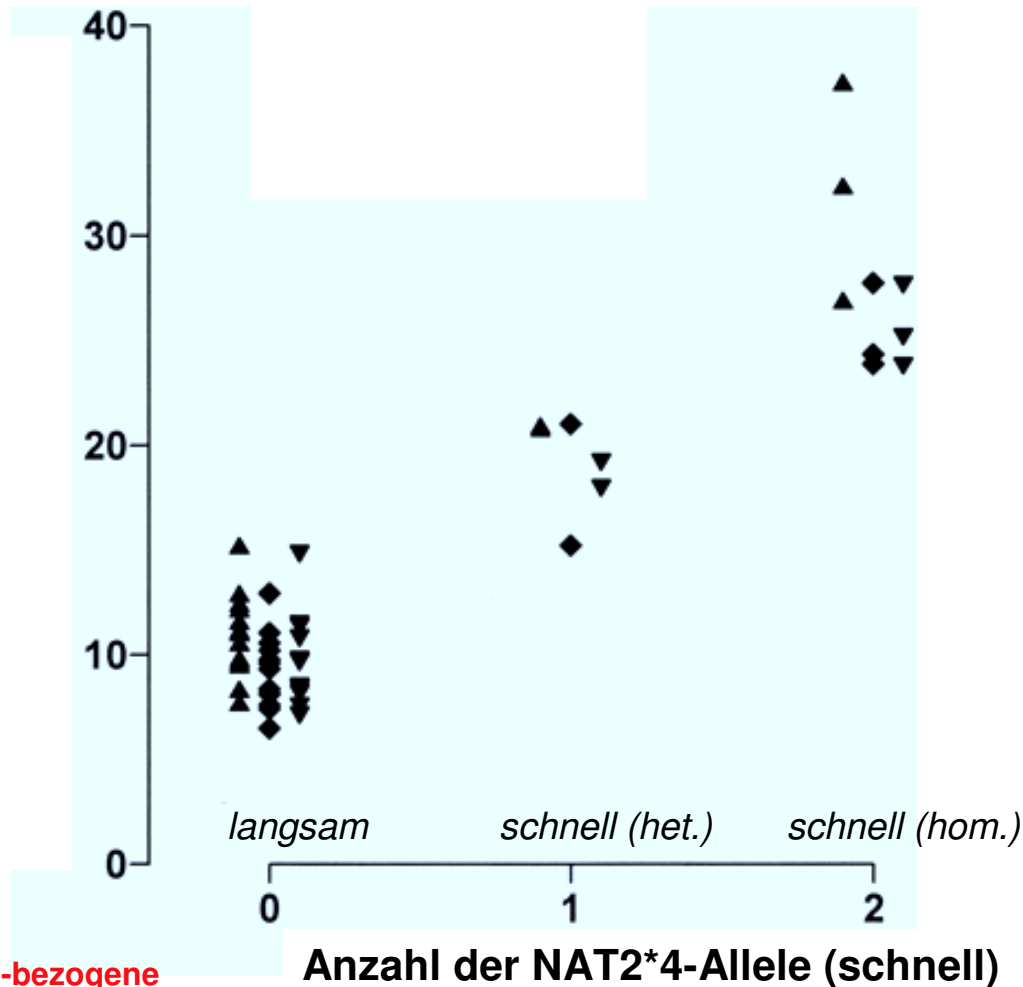


Fernöstliche Asiaten



Individuelle Isoniazid-Dosierung, bezogen auf den NAT2-Genotyp

Isoniazid-Clearance, l/h



Genotyp-bezogene
Isoniazid-Dosis zur
Erzielung gleicher
Wirkstoffspiegel

2,5
mg/kg

5,0
mg/kg

7,5
mg/kg

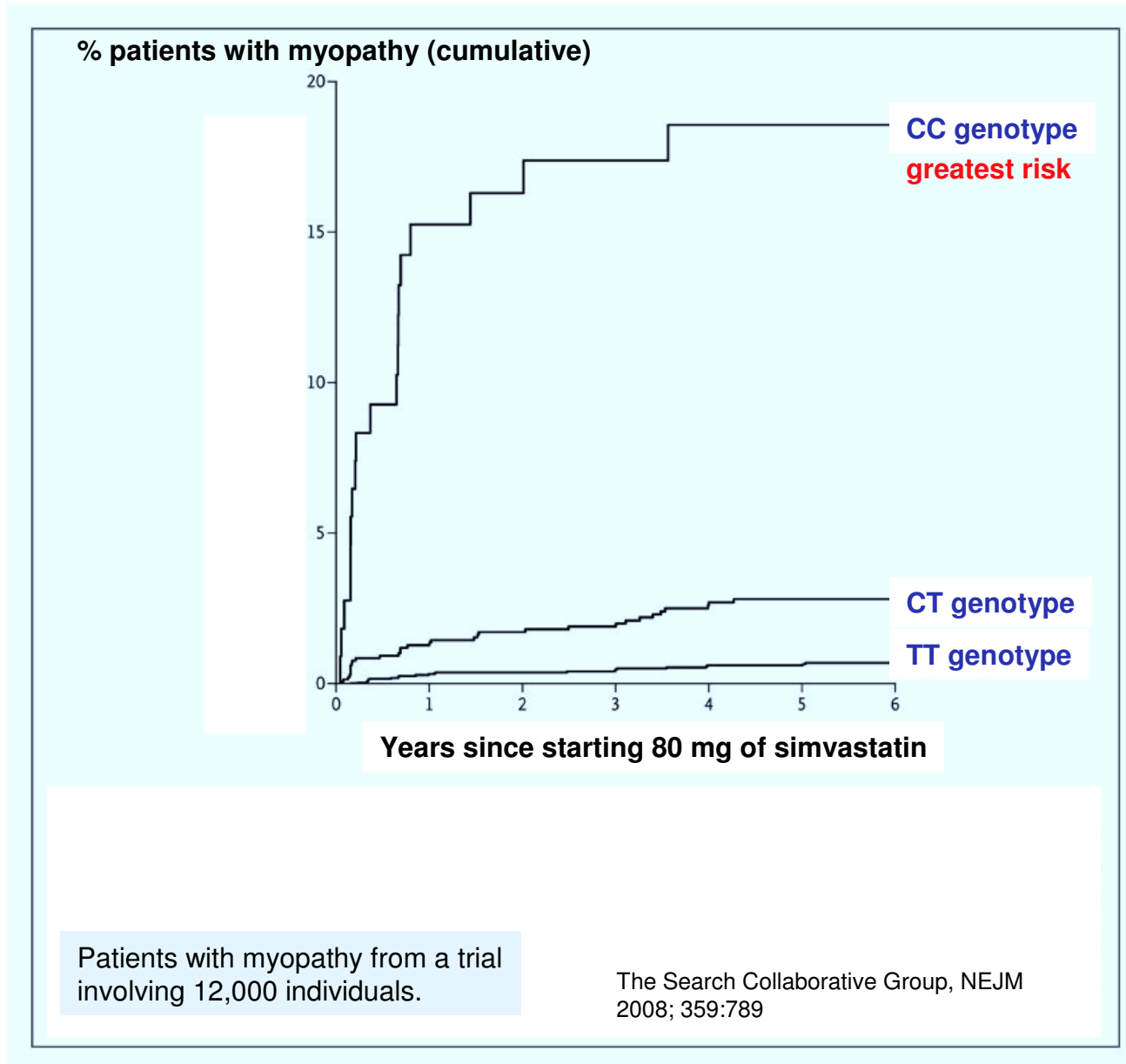
Wenn die Isoniaziddosis nicht angepasst wird:

- wird die **fernöstliche Minorität** der Langsamacetylierer überdosiert

- wird die **europäische Minorität** der homozygoten Schnellacetylierer unterdosiert.

*Pharmakogenetisches Testen hilft,
Nebenwirkungen und Toxizität zu
vermeiden.*

Association of *OATP1B1* 521T→C to simvastatin-induced myopathy



- *OATP1B1* is an influx transporter.
- Statins like simvastatin, pravastatin, atorvastatin are transported into the hepatocyte.
- Carriers of the CC genotype present with lower influx rates.
- Therefore, statin plasma concentrations are higher in CC carriers → **toxicity**.

Maximaldosen für Statine je nach OATP1B1-Genotyp Mutation 521 T→C

	Wildtyp (TT) mg/Tag	Heterozygote Mutation (TC) mg/Tag	Homozygote Mutation (CC) mg/Tag	Standard- Dosisbereich mg/Tag
Simvastatin	80	40	20	5-80
Pitavastatin	4	2	1	1-4
Atorvastatin	80	40	20	10-80
Pravastatin	80	40	40	10-80
Fluvastatin	80	80	80	20-80

Data by Niemi M, Clin Pharmacol Ther 87, 130 (2010)

Dosisreduktion bei Trägern des mutierten Gens sollte Nebenwirkungen verringern...
... möglicherweise aber auch die Wirksamkeit.

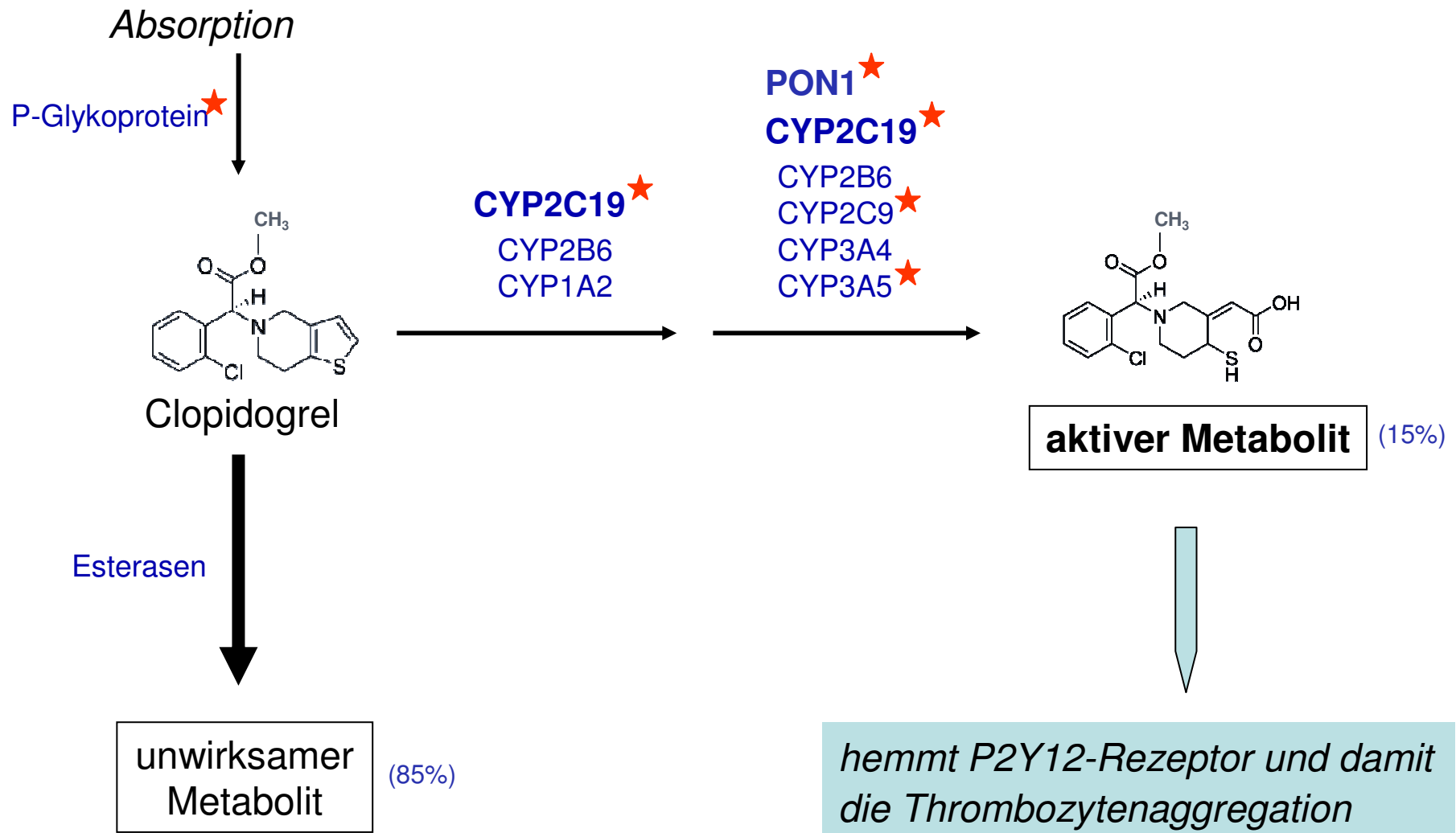
*Pharmakogenetisches Testen hilft, die
Wirkstärke eines Arzneimittels
abzuschätzen.*

*Beispiel: Antithrombotische Behandlung von
Postinfarktpatienten mit Clopidogrel (Plavix[®], Iscover[®]).*

Pharmakogenetik von Clopidogrel

Clopidogrel ist selbst unwirksam und muß im Körper zum aktiven Metaboliten verstoffwechselt werden.

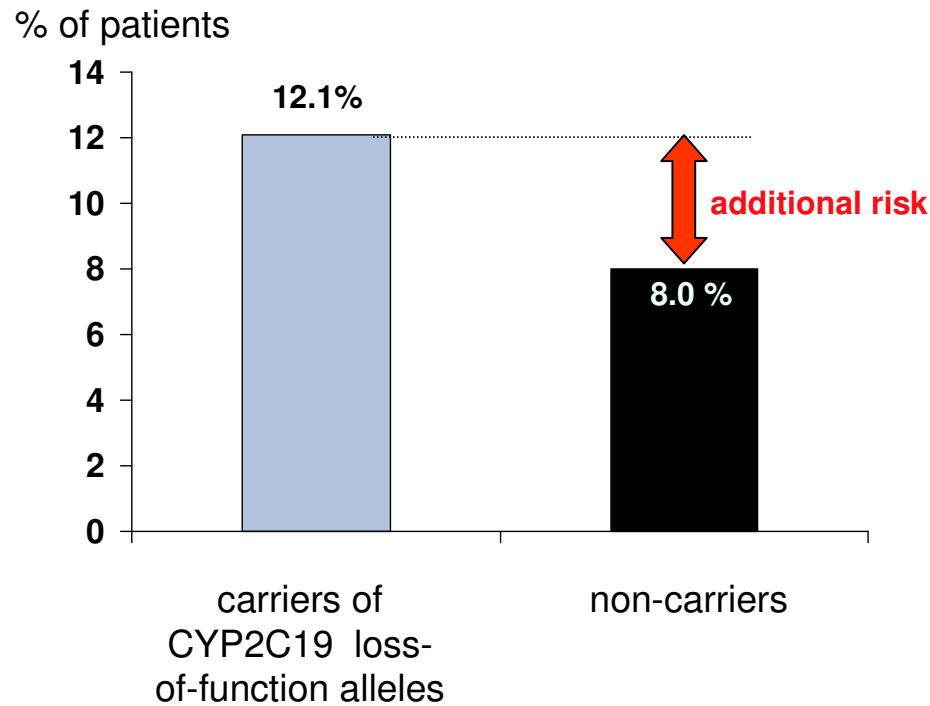
★ *starke genetische Varianz*



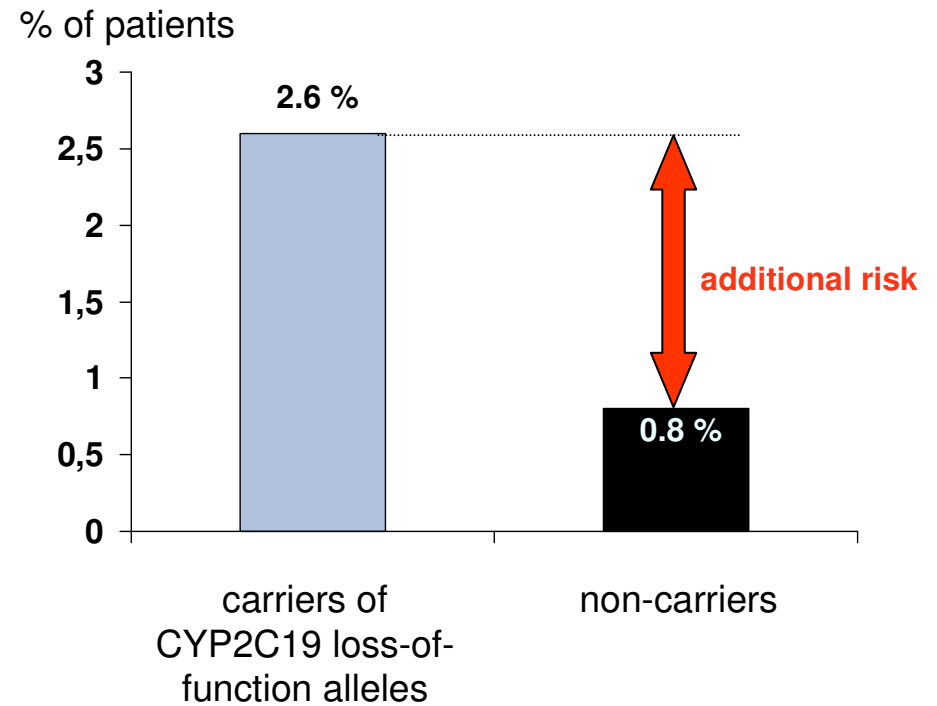
Clinical consequences of CYP2C19 loss-of-function alleles during clopidogrel therapy.

Ca. 1,400 post-infarction patients were studied for 450 days.

Data of J.L. Mega et al., NEJM 2009; 360: 354



**Composite endpoint:
cardiovascular death, myocardial
infarction, and stroke**

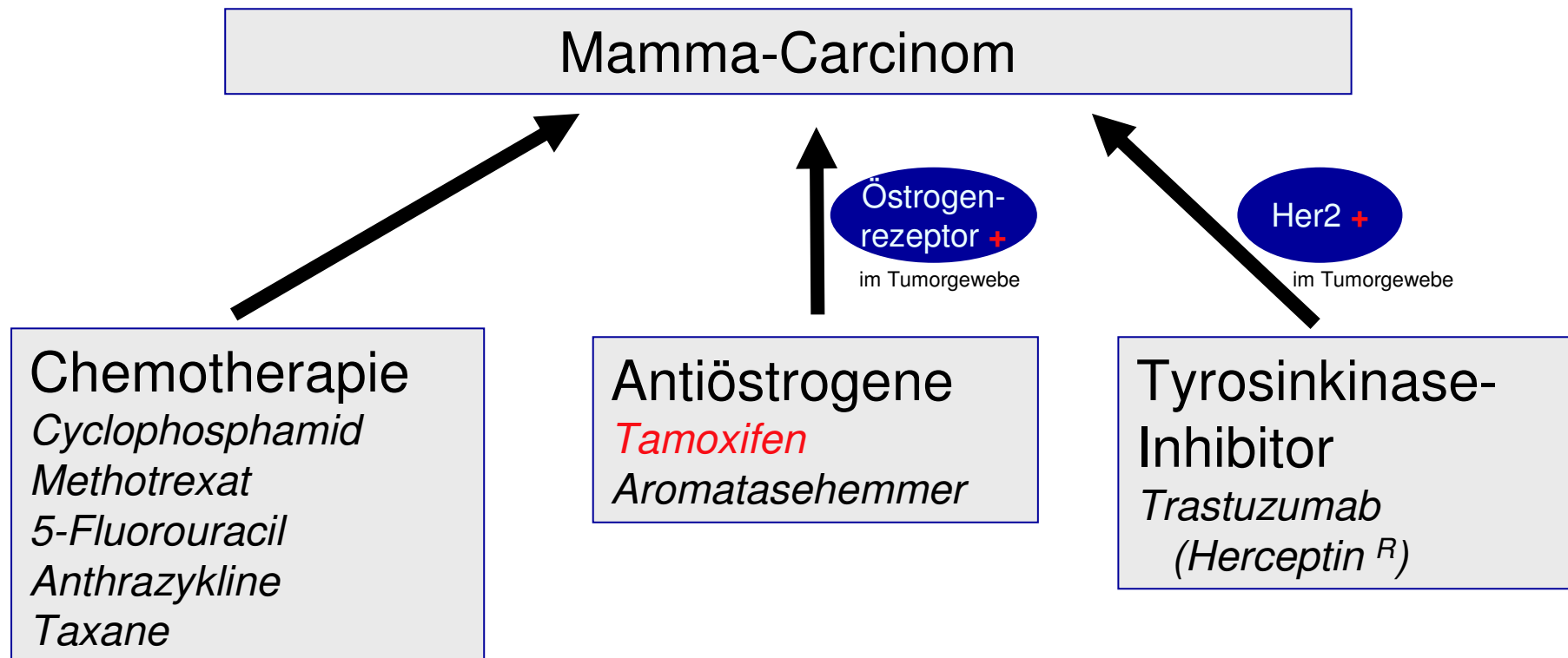


**Endpoint:
stent thrombosis**

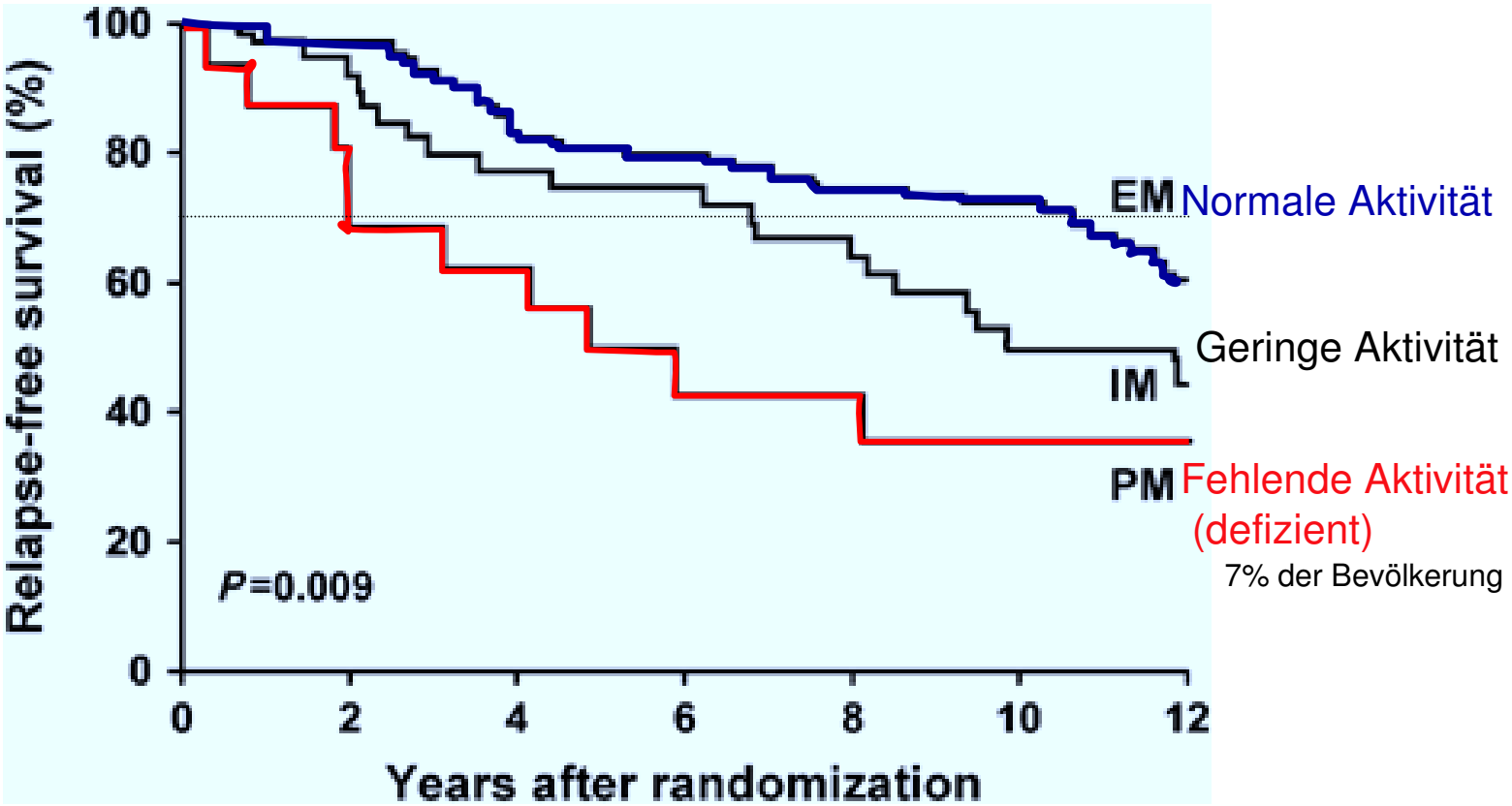
*Pharmakogenetisches Testen hilft,
Non-Responder einer Therapie vorab zu
erkennen ...*

und einen pharmakoökonomischen Vorteil zu erlangen.

Mammacarcinomtherapie heute



Rezidivfreies Überleben von Mammakarzinom-Patientinnen unter **Tamoxifen**, bezogen auf den CYP2D6-Genotyp



Adjuvante Therapie bei Rezeptor-positivem Brustkrebs

Pharmakoökonomische Abschätzung

Aromatasehemmer

Tamoxifen

Wirksamkeit

gut

gut

Verträglichkeit

befriedigend
(Frakturen,
Langzeiteffekte?)

gut
(Thromboembolien,
Endometriumca.)

Kosten

Medikamente

2.091€/Jahr

130 €/Jahr

Genotypisierung

-

ca. 200 € *einmalig*

Kosten für das erste Jahr (Behandlungsdauer 3-5 Jahre)

- Genotypisierung aller Patientinnen
- 10% der Patientinnen erhalten Aromatasehemmer
- 90% der Patientinnen erhalten Tamoxifen

Ergebnis: 526 € pro Patientin im ersten Jahr.

Welche Evidenz benötigen wir zur Einführung pharmakogenetischer Tests bzw. Stratifizierungen?

Selbstverständlich eine kontrollierte, randomisierte klinische Studie

Ist diese auch immer erlaubt?

Ethisches Dilemma:

Dürfen wir überhaupt eine randomisierte, prospektive klinische Studie durchführen, wenn wir bereits starke Hinweise haben, dass ein bestimmter Genotyp ein größeres Risiko für Non-Response hat?

Voraussetzung für Randomisierung:

Ehrliche Gleichverteilung der Risiken in allen Studienarmen.

Zur Vermeidung einer „No-go-Situation“:

Evidenz aus Grundlagenforschung und nicht-randomisierten Studien muss hier oft ausreichen.

Was machen wir mit einem Patienten, der mit einem fertigen Gentest kommt und darlegt, er gehöre zu einer pharmakogenetischen Minorität und müsse speziell behandelt werden?

- Nicht darauf eingehen, dürfte ethisch und juristisch schwierig sein.
- Geht man auf den Patienten ein, müsste man den Test allen Patienten ermöglichen.

Finanzielles Desaster? – Mitnichten!

- Genteste werden immer billiger.
- Analyse des Gesamtgenoms bald für < 1000 €.
- Nur 1x im Leben nötig.

- Test muß vor der Behandlung erfolgen.
- Alle relevanten Genotypen eines Patienten sollten für den Arzt verfügbar sein, wenn er rezeptiert.
- Elektronische Verordnungssysteme geben dem Arzt Therapieempfehlungen.

Software für die individualisierte Arzneitherapie am "point of prescription"

