

Carlo Largiadèr¹

Pharmakogenomik und individualisierte Medizin: zwischen Hoffnung und Realität

Mit dem Versprechen, die Sicherheit und Effizienz von Medikamenten zu steigern, gelten pharmakogenomische (PGx-)Marker als wichtige Erfolgsfaktoren für eine personalisierte Medizin. Nach über 50 Jahren intensiver und erfolgreicher Forschung steht jedoch den Klinikern nur eine begrenzte Anzahl von PGx-Tests zur Verfügung. Die Finanzierungslücke zwischen der Entdeckung und der klinischen Validierung eines pharmakogenetischen Markers könnte dafür verantwortlich sein, dass sich PGx-Tests trotz ihres grossen Potentials kaum in der klinischen Praxis etablieren konnten. Mit dem Weg eines Markers von der Entdeckung zu seiner klinischen Validierung und Einführung in die Praxis steigen die Kosten stark an, während im gleichem Rahmen die Finanzierungsmöglichkeiten durch öffentliche Förderung abnehmen. Bei der Mehrheit der verschriebenen Arzneimittel, die meist nicht mehr unter dem Patentschutz stehen, fehlt jedoch für die Industrie ein wirtschaftlicher Anreiz, um die kostenintensive Einführung von PGx-Tests zu finanzieren.

Die Pharmaokogenetik/-genomik (PGx) untersucht den Einfluss von interindividuellen genetischen Variationen auf die Wirksamkeit und Nebenwirkungen von Medikamenten. Der Begriff tauchte 1959 zum ersten Mal in der wissenschaftlichen Literatur auf, während der Begriff Pharmakogenomik der zum ersten Mal 1998 in *PUBMED* (*National Library of Medicine*) erschien [1]. Heute werden die beiden Begriffe in der Literatur weitgehend deckungsgleich verwendet, wobei der neuere im *OMICS*-Zeitalter zunehmend den älteren

Wenig Ertrag nach über 50 Jahren Forschung ...

Trotz vieler Entdeckungen in über 50 Jahren intensiver Forschung wurden bisher nur wenige PGx-Tests in der klinischen Diagnostik etabliert. Heute werden PGx-Analysen meist zur Abklärung möglicher Ursachen von schweren Medikamentennebenwirkungen durchgeführt. Eine Ausnahme betrifft die PGx-Diagnostik im Zusammenhang mit neuen gezielten Krebstherapien. Hierbei spielen insbesondere spezifische somatische Mutationen in Tumorzellen eine wichtige Rolle. Die PGx-Tests für solche Mutationen werden oft als sogenannte *Companion Diagnostics* für bestimmte neuartige Krebsmedikamente entwickelt, welche auf spezifische biologische und zytologische Eigenarten des Krebsgewebes gerichtet sind. Im Fall der *KRAS*-Genmutationsanalyse im Tumorgewebe beispielsweise wirkt Cetuximab nur gegen kolorektale Tumore, die keine Mutationen in diesem Gen aufweisen.

... trotz grossem Potential für die personalisierte Medizin

Aufs Ganze gesehen ist jedoch der Anwendungsbereich, für den PGx-Tests zur Verfügung stehen, sehr klein. Das Potential von PGx-Markern für eine Individualisierung von Therapien scheint aufgrund der heutigen Datenlage für viele der häufig gebrauchten Arzneimittel vorhanden zu sein. Für fast alle der zehn meistverkauften Medikamente sind mögliche PGx-Marker bekannt [2]. Solche genetische Faktoren sind in der Regel hochinformativ, welche 20–80% der Variabilität der Medika-

mentenwirkung in der Bevölkerung erklären können. Nicht nur bei der Medikamentenwahl und der individuellen Dosierung, sondern auch für die Medikamentensicherheit besteht ein grosses Potential für PGx-Marker. Die spärliche Literatur zur Bedeutung von schweren Nebenwirkungen von Medikamenten zeichnet ein alarmierendes Bild: Geschätzte 5% aller Hospitalisierungen in den USA erfolgen aufgrund von Medikamentennebenwirkungen, 10–20% aller hospitalisierten Patienten haben schwere Nebenwirkungen und 0,1% aller Spitalpatienten sterben an solchen Nebenwirkungen (entspricht ca. 100 000 Todesfällen im Jahr 1994 in den USA). Medikamentennebenwirkungen sind somit die viert- bis sechst häufigste Todesursache bei Spitalpatienten in den USA [3].

PGx lost in Translation?

Die Frage, weshalb sich PGx-Tests trotz ihres grossen Potentials nur schwer oder gar nicht in der klinischen Praxis etablieren können, hat in Fachkreisen eine sehr angeregte Diskussion ausgelöst. Häufig werden, wie hier bei einer amerikanischen Umfrage unter Fachleuten [4], folgende Problemfelder genannt:

1. weitgehendes Fehlen von Richtlinien;
2. das Fehlen einer Prioritätenliste (welches Medikament/Genpaar soll zuerst implementiert werden?);
3. der Widerstand der Kliniker, pharmakogenetische Information zu berücksichtigen;
4. Bedenken über die Testkosten und die Vergütung der Analysen.

Für fast alle der zehn meistverkauften Medikamente sind mögliche PGx-Marker bekannt.

ren verdrängt. Zurzeit erscheinen pro Tag drei bis vier neue wissenschaftliche Artikel zu diesem Thema, das sich wegen der neuen Möglichkeiten der *OMICS*-Technologien eines immer noch wachsenden Interesses erfreut. PGx-Marker gelten als wichtige Erfolgsfaktoren für eine personalisierte Medizin. Einerseits erhofft man sich mit ihrer Hilfe, die Wahl des Medikaments zu verbessern, und andererseits eine dem individuellen Metabolismus eines Patienten besser angepasste Initialdosis eines Medikaments bestimmen zu können. Auf diese Weise könnte die Sicherheit und Effizienz von bestehenden Medikamenten erheblich gesteigert werden.

¹ Prof. Dr. phil. nat. Carlo Largiadèr, Stv. Direktor, Universitätsinstitut für Klinische Chemie, Inselspital Bern

Pharmacogénomique et médecine individualisée: entre espoir et réalité

Avec la promesse d'améliorer la sécurité et l'efficacité des médicaments, les marqueurs pharmacogénomiques sont considérés comme des facteurs de succès essentiels de la médecine personnalisée. Malgré plus de 50 années de recherche intensive et fructueuse, les cliniciens ne disposent que d'un nombre limité de tests pharmacogénomiques. Les lacunes de financement entre le moment de la découverte et la validation clinique d'un marqueur pharmacogénétique pourraient expliquer pourquoi les tests pharmacogénomiques n'ont guère réussi à s'établir dans la pratique clinique malgré leur grand potentiel. Tout le parcours auquel est soumis un marqueur entre le moment de sa découverte et le moment de sa validation clinique et de son introduction dans la pratique est à l'origine d'une forte augmentation des coûts, alors que les possibilités de financement par des aides publiques diminuent dans le même temps. Pour la majorité des médicaments prescrits, qui ne sont la plupart du temps plus protégés par un/des brevet(s), l'industrie n'a pas d'intérêt pécuniaire à financer l'introduction très coûteuse de tests pharmacogénomiques.

Diese Liste ist sicherlich nicht abschliessend und die aufgelisteten Punkte treffen ohne Zweifel auch auf die Schweiz zu. Persönlich teile ich jedoch die Meinung, dass die Haupthürde identisch mit derjenigen ist, die sich grundsätzlich jedem neuen Biomarker stellt. Diese Hürde wird auch als *Valley of Death* [2] bezeichnet und besteht aus einer Finanzierungslücke zwischen der Entdeckung und der klinischen Validierung eines Markers. Die Entdeckung von neuen PGx-Assoziationen wird durch öffentliche Forschungsfonds stark unterstützt und die Resultate können in hochrangigen wissenschaftlichen Zeitschriften publiziert werden. Der nächste Schritt in der Biomarkerentwicklung ist jedoch für Forscher wesentlich unattraktiver, da Replikationsstudien, also das Verifizieren von potentiellen Markern, schwieriger zu publizieren sind und gleichzeitig auch die Finanzierung solcher Vorhaben über Forschungsfonds schwieriger

ist. Mit jedem weiteren Schritt in der Biomarkerentwicklung steigt der Geldbedarf stark an, während gleichzeitig die Möglichkeit einer Finanzierung durch öffentliche Gelder abnimmt. Gerade der letzte Schritt, die klinische Validierung eines PGx-Markers, erfordert die Durchführung von kostenintensiven randomisierten kontrollierten Studien. Ein PGx-Marker hat daher heute nur die Chance, dieses finanzielle *Valley of Death* zu überwinden, wenn die Aussicht besteht, dass sich durch die spätere Anwendung des Tests die entsprechenden Investitionen mit Gewinn wieder erwirtschaftet werden können. Dies scheint bei den oben erwähnten *Companion Diagnostics* der Fall zu sein, ermöglicht doch der PGx-Test in diesem Fall erst die selektive Anwendung von neuen patentgeschützten Medikamenten bzw. von teuren Therapien. Bei der Mehrheit der heute verschriebenen Arzneimittel, welche nicht mehr unter dem Patentschutz stehen, fehlt jedoch für die Industrie dieser wirtschaftliche Anreiz zur Einführung von PGx-Markern.

Von der PGx-«Gemeinde» werden daher mit Spannung die ersten Resultate von vier multizentrischen randomisierten kontrollierten Studien (z.B. EU-PACT [5]) erwartet, welche den klinischen Nutzen einer PGx-unterstützten Dosierung von verbreiteten oralen Antikoagulantien untersuchen. Insbesondere positive Resultate in Bezug auf die Kosteneffizienz von PGx-Tests in diesen Studien könnten die Chancen für eine breite Einführung von PGx-Markern entscheidend verbessern.

Korrespondenz:
carlo.largiadere@insel.ch

Literatur

- 1 Meyer UA. Pharmacogenetics – five decades of therapeutic lessons from genetic diversity. *Nat Rev Genet.* 2004; 5(9): 669–76.
- 2 Hulot J-S. Pharmacogenomics and personalized medicine: lost in translation? *Genome Medicine* 2010; 2:13.
- 3 Pirmohamed M, Breckenridge AM, Kitteringham NR, Park BK. Adverse drug reactions. *BMJ* 1998; 316 (7140): 1295–8.
- 4 Relling MV, Klein TE. CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium of the Pharmacogenomics Research Network. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2011; 89, 464–7.
- 5 van Schie RM Wadelius MI, Kamali F et al. Genotype-guided dosing of coumarin derivatives: The European pharmacogenetics of anticoagulant therapy (EU-PACT) trial design. *Pharmacogenomics* 2009; 10: 1687–95.

Das Kinderspital Zürich ist das grösste universitäre pädiatrische Zentrum der Schweiz und erbringt mit seinen rund 2'000 Mitarbeiter/innen anspruchsvolle Dienstleistungen in der stationären Akutmedizin, im Notfall, in der Rehabilitation sowie im ambulanten Bereich.

Unser Schwerpunkt für Stoffwechsel, Endokrinologie, Biochemie und Neugeborenen-Screening bildet das grösste und umfassendste derartige Zentrum in der Schweiz und ist ein europäisch akkreditiertes Ausbildungszentrum für pädiatrische Stoffwechselkrankheiten.

Für das Schweizer Neugeborenen-Screening Labor suchen wir per 1. Juli 2013 eine/n

Stellvertretende/r Laborleiter/in

Ihre Aufgaben

- Überwachung der aktuell eingesetzten Screening-Methoden
- Überwachung der Qualitätskontrolle und Mitarbeit im Qualitätsmanagement
- Verbesserung der eingesetzten Screening-Methoden
- Entwicklung und Einführung neuer Screening-Methoden
- Beurteilung und Befundung der Screening-Ergebnisse
- Befundübermittlung pathologischer Screening-Ergebnisse an die zuständigen Behandlungszentren
- Mitarbeit und fachliche Überwachung der genetischen Diagnostik des Schwerpunktbereichs

Sie bringen mit

- Studium und Promotion in einem naturwissenschaftlichen Fach (Chemie, Biochemie, Biologie)
- FAMH in Genetik oder Bereitschaft zum Erwerb dieses Titels
- Interesse am Bereich Stoffwechsel und Neugeborenen-Screening sowie an interdisziplinärer Forschung
- Französisch- und/oder Italienischkenntnisse sind erwünscht

Wir bieten

- ein interessantes und abwechslungsreiches Umfeld
- State of the Art-Diagnostik mit modernster Technologie
- Regelmässige Fort- und Weiterbildung
- Möglichkeiten zu interdisziplinärer und selbständiger Forschung

Für weitere Auskünfte stehen Ihnen am Schweizer Neugeborenen-Screening Labor der designierte Abteilungsleiter, PD Dr. rer. nat. Ralph Fingerhut, Tel. +41 44 266 31 18 oder der medizinische Leiter, Prof. Dr. med. Matthias Baumgartner, Tel.+41 44 266 73 12, gerne zur Verfügung.

Ihre Bewerbung richten Sie bitte schriftlich an das Kinderspital Zürich, Schweizer Neugeborenen-Screening Labor, PD Dr. rer. nat. Ralph Fingerhut, Steinwiesstr. 75, 8032 Zürich oder über unser Onlineportal www.kispi.uzh.ch.