

Pharmakogenetik: Stand und Perspektiven

Aktualisierte Synopse sieben europäischer Studien

Gutachten
im Auftrag des Deutschen Bundestages
vorgelegt dem
Büro für Technikfolgen-Abschätzung
beim Deutschen Bundestag (TAB)

Regine Kollek

Matthias Dettloff

Christiane Halbsguth

Roland Kipke

Ulrike Riedel

Hamburg, April 2005

Kontakt:

Prof. Dr. Regine Kollek

Universität Hamburg

Forschungsschwerpunkt Biotechnik,
Gesellschaft und Umwelt (FSP BIOGUM)

Lottestrasse 55

22529 Hamburg

ISBN 978-3-937792-21-7

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	1
I. Einleitung	11
1. Hintergrund	11
2. Ziel der Studie	12
3. Methodisches Vorgehen	12
II. Entwicklungsstand der Pharmakogenetik und Pharmakogenomik	15
1. Pharmakogenetik und Pharmakogenomik: Verständnisse und Definitionen	15
2. Pharmakogenetisch relevante Enzyme und Medikamentengruppen	17
2.1 Pharmakogenetisch relevante Gene	19
3. Pharmakogenetische Tests und Monitoringverfahren	33
3.1 Zielgrößen von pharmakogenetischen Tests in der klinischen Diagnostik	33
3.2 Genotypische und phänotypische pharmakogenetische Tests, klinisches Monitoring	35
3.3 Derzeit verfügbare Tests	37
3.4 Stand der Implementation in die klinische Praxis	39
3.5 Standpunkt des Verbands der Forschenden Arzneimittelhersteller zur Pharmakogenetik	42
4. Pharmakogenetik und Pharmakogenomik in der Arzneimittelforschung	43
4.1 Identifizierung neuer <i>drug targets</i>	43
4.2 Target-Selektion und Wirkstoff-Optimierung	45
4.3 Suche nach pharmakogenetisch relevanten Genen	46
4.4 Pharmakogenomik und <i>failed drugs</i>	46
4.5 Empfehlungen zur Pharmakogenomik	47
5. Bewertung der Perspektiven der Pharmakogenetik durch die sieben Studien	47
III. Innovationspotenzial der Pharmakogenetik: Arzneimittelsicherheit und klinische Studien	51
1. Arzneimittelsicherheit	51
1.1 Grundlagen	51
1.2 Häufigkeit von Arzneimittelnebenwirkungen	53
1.3 Fazit	62
2. Pharmazeutische Industrie	63
2.1 Einsatz von Pharmakogenetik in klinischen Studien	63
2.2 Retrospektive klinische Studien	70

2.3	Prospektive Studien	71
2.4	Perspektiven	75
2.5	Konsequenzen der Pharmakogenetik für die Industrie	76
3.	Zulassung von Medikamenten und pharmakogenetischen Tests	77
3.1	Position der EMEA und des BfArM	77
3.2	Qualitätskriterien pharmakogenetischer Tests	79
3.3	Gemeinsame Zulassung von pharmakogenetischem Test und Arzneimittel	86
3.4	<i>Off-Label Use</i>	88
3.5	Fachinformation und Kennzeichnung pharmakogenetischer Arzneimittel	89
3.6	Re-Lizenzierung vom Markt gezogener Arzneimittel	90
IV.	Ökonomische Aspekte der Pharmakogenetik	93
1.	Pharmakogenetik und Gesundheitsökonomie	93
1.1	Behandlung der Gesundheitsökonomie in den Studien	93
1.2	Grundlagen der Bewertung: Zielgrößen ökonomischer Evaluation	94
2.	Pharmazeutische Industrie	96
2.1	Entwicklung von Medikamenten und klinische Studien	96
2.2	Erhebung und Management genetischer Daten in klinischen Studien	99
2.3	Segmentierung von Absatzmärkten	100
2.4	Rettung von Wirkstoffen	101
3.	Kosten unerwünschter Arzneimittelwirkungen	102
4.	Auswirkungen auf das Gesundheitswesen	105
4.1	Kosten pharmakogenetischer Tests im klinischen Kontext	105
4.2	Bereitstellung genetischer Dienstleistungen und Qualitätssicherung	108
5.	Allgemeine Effekte	109
V.	Auswirkungen der Pharmakogenetik auf die Praxis und die Qualifizierungsnotwendigkeiten medizinischen Personals	113
1.	Arzt-Patienten-Beziehung	113
2.	Qualifizierung des ärztlichen Personals	116
VI.	Soziale und ethische Aspekte	119
1.	„Individualisierung der Medizin“ als Leitbild	119
2.	Persönlichkeitsschutz und Patientenrechte aus ethisch-sozialer Sicht	121
2.1	Status pharmakogenetischer Daten	121
2.2	Patientenrechte, <i>informed consent</i> und Rechtfertigung pharmakogenetischer Tests	125

2.3	Zugang zu und Kontrolle von pharmakogenetischen Tests und Medikamenten	133
3.	Gerechtigkeit und Diskriminierung	136
3.1	Diskriminierung genotypischer Minderheiten	137
3.2	Diskriminierung ethnischer Gruppen	139
3.3	Diskriminierung durch Versicherungen	140
3.4	Diskriminierung durch Arbeitgeber	141
4.	Patentierung	142
4.1	Rechtfertigung der Patentierbarkeit von SNPs	142
4.2	Gewinnbeteiligung des Spenders	143
VII.	Rechtliche Bewertungen und Regelungsoptionen	145
1.	Pharmakogenetische Forschung: Erhebung und Nutzung genetischer Daten	145
1.1	Persönlichkeitsschutz	146
1.2	Biobanken	152
2.	Arzneimittelprüfung und Zulassung	153
2.1	Rechtliche Grundlagen	153
2.2	Zertifizierung, Akkreditierung der Gentestlabore	160
3.	Pharmakogenetische Arzneimittel in der medizinischen Praxis	161
3.1	Verbesserung der fachlichen Qualifikation der Ärzte und des medizinischen Personals	161
3.2	Persönlichkeitsschutz, Schutz der Privatsphäre	162
3.3	<i>Postmarketing surveillance</i>	165
3.4	Pharmakogenetisches Screening	169
4.	Diskriminierungsschutz	170
4.1	Versicherungsbereich	171
4.2	Arbeitsleben	173
5.	Haftungsfragen	174
5.1	Produzenten- und Produkthaftung	174
5.2	Arzthaftung	175
6.	Sozialversicherungsrecht	177
6.1	Pharmakogenetische Arzneimittel und Tests in der gesetzlichen Krankenversicherung	177
6.2	<i>Off-label use</i> in der gesetzlichen Krankenversicherung	179
7.	Allgemeine Regelungsoptionen	180
8.	Schlussfolgerungen und Empfehlungen	181

VIII. Anregungen für die Technikfolgenabschätzung	185
1. Hintergrund	185
2. Evaluation und Qualitätssicherung: Defizite	187
3. Fazit	192
IX. Verzeichnis der ausgewerteten Studien	193
1. Titel, Autoren und Bezugsquellen	193
2. Zitierweise	194
X. Expertengespräche und Aktualisierungen	197
1. Expertengespräche	197
2. Aktuelle Literatur	197
XI. Autorinnen und Autoren	201

Zusammenfassung

(1) Unter Pharmakogenetik versteht man die Untersuchung interindividueller Variationen in menschlichen DNA-Sequenzen, die in die Reaktion auf Medikamente involviert sind. Mit der Pharmakogenetik verbindet sich die Hoffnung, die Nebenwirkungen medikamentöser Therapien reduzieren und ihre Effizienz verbessern zu können. Über den medizinischen Nutzen hinaus verspricht man sich positive wirtschaftliche Aspekte, und zwar sowohl durch eine Kostensenkung der medikamentösen Therapie als auch durch die Rationalisierung der Entwicklung neuer Arzneimittel.

Diese möglichen Effekte haben verschiedene europäische Institutionen und Forschungsgruppen aus dem Bereich der Technikfolgenabschätzung (TA) dazu motiviert, den Stand des Wissens, die Potenziale und Grenzen der Pharmakogenetik sowie ihre gesellschaftlichen Implikationen genauer zu untersuchen. Die daraus entstandenen Studien bzw. TA-Berichte geben einen mehr oder weniger umfassenden Überblick über wissenschaftliche, medizinische, ethische, soziale, ökonomische und rechtliche Aspekte der Pharmakogenetik und deren mutmaßliche Konsequenzen für verschiedene Akteure und Bereiche des Gesundheitswesens.

Die hier vorliegende Studie fasst die Ergebnisse der relevanten TA-Berichte zusammen und arbeitet dabei divergierende sowie konvergierende Perspektiven und Positionen heraus. Die Aussagen und Ergebnisse dieser Berichte werden in Form einer vergleichenden Synopse verdichtet und gezielt durch Recherchen und Expertenbefragungen aktualisiert. Das Resultat ist eine Übersicht, die die Aussagen von sieben TA-Berichten komprimiert und dabei eine umfassende Übersicht über den Entwicklungsstand der Pharmakogenetik und ihre Perspektiven inklusive ihrer medizinischen, sozialen, wirtschaftlichen, ethischen und rechtlichen Implikationen gibt

(2) Kapitel II fasst den Erkenntnisstand zur Pharmakogenetik und die Erwartungen an ihre zukünftige Entwicklung zusammen, so wie sie sich in den ausgewerteten TA-Berichten darstellen. Trotz aller Unterschiede im Detail sind hinsichtlich der *Einschätzung des derzeitigen Entwicklungsstandes* keine relevanten Unterschiede erkennbar.

Es besteht Konsens darüber, dass bislang nur sehr wenige pharmakogenetische Tests nahe an der klinischen Anwendung bzw. Marktreife sind. Obwohl eine Vielzahl von Kandidatengenomen 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. Dadurch relativiert sich die Bedeutung prätherapeutischer pharmakogenetischer Tests. Behandlungsbegleitende Untersuchungen nach Medikamentengabe (das so genannte *drug monitoring*) geben in der Regel präzisere Auskunft über die jeweiligen Reaktionen. Zwar können prätherapeutische pharmakogenetische Tests in manchen Fällen Anhaltspunkte für die Höhe der Einstiegsdosis geben; deren tatsächliche Wirksamkeit und Unbedenklichkeit muss jedoch zumeist therapiebegleitend überprüft werden. Insofern stellen vor Behandlungsbeginn durchgeführte pharmakogenetische Tests Zusatzuntersuchungen dar, die etablierte Untersuchungen nicht ersetzen, in Einzelfällen jedoch sinnvoll ergänzen können.

Auch wenn die ausgewerteten TA-Berichte den derzeitigen Stand der Pharmakogenetik weitgehend gleich beurteilen, so schätzen sie doch ihr *Potenzial* durchaus unterschiedlich ein. Während einige Berichte der Pharmakogenetik in mittlerem Zeitraum 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. Allenfalls im Bereich innovativer Medikamente, die gegen polymorphe Zielmoleküle (*targets*) gerichtet sind, erwarten sie einen relevanten Beitrag pharmakogenetischer Tests zur Sicherheit der medikamentösen Therapie.

(3) Im Mittelpunkt von Kapitel III steht das Innovationspotenzial der Pharmakogenetik. Vor allem soll sie dazu beitragen, die *Sicherheit und Effizienz der medikamentösen Therapie* zu verbessern. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) sind weltweit ein großes medizinisches und gesundheitsökonomisches Problem. Die Studien setzen sich mit der vielfach geäußerten Erwartung auseinander, dass die Häufigkeit von UAW durch pharmakogenetische Untersuchungen erheblich reduziert werden kann. Einhellig kommen sie zu dem Ergebnis, dass ganz und gar unklar ist, welchen Beitrag die Pharmakogenetik zur Reduktion von UAW tatsächlich leisten kann. Einige der Berichte weisen darauf hin, dass UAW überwiegend Verschreibungs- oder Einnahmefehlern geschuldet oder auf (größtenteils bekannte) Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln zurückzuführen sind. Vor diesem Hintergrund gehen die TA-Berichte überwiegend davon aus, dass der mögliche Beitrag der Pharmakogenetik zur Reduktion von UAW eher gering sein wird. Deutlichere Reduktionseffekte ließen sich vermutlich durch eine Verbesserung der Verschreibungspraxis, der Aus- und Weiterbildung von Ärzten und eine intensivere Aufklärung von Patienten erreichen.

Der zweite Bereich, in dem ein Innovationspotenzial der Pharmakogenetik diskutiert wird, ist die *Entwicklung neuer Medikamente*. Vor allem die pharmazeutische Industrie erhofft sich hier neue Impulse. Die Arzneimittelentwicklung soll durch den Einsatz von pharmakogenetischen Tests in klinischen Studien effektiver und letztlich auch kostengünstiger gemacht werden. In diesem Zusammenhang diskutieren die ausgewerteten TA-Berichte vor allem zwei Strategien:

Zum *einen* sollen Nebenwirkungen oder fehlende Wirksamkeit der in klinischen Studien geprüften Wirkstoffe mit genetischen Polymorphismen korreliert werden. Liegt eine solche Korrelation vor, könnten bestimmte Wirkstoffe ausschließlich bei Patienten mit bestimmten pharmakogenetischen Charakteristika angewendet bzw. differenzierte Dosisempfehlungen gegeben werden. Beides könnte die Effizienz des Wirkstoffes erhöhen und seine Nebenwirkungen reduzieren, was wiederum seine Chancen auf Zulassung verbessert. An einigen dokumentierten Aussagen von Vertretern der pharmazeutischen Industrie wird jedoch deutlich, dass im Rahmen klinischer Studien derzeit zwar in steigendem Umfang Blutproben für pharmakogenetische Tests gesammelt, in der Regel aber nicht untersucht werden. Dieses geschieht nur dann, wenn klare Anhaltspunkte für pharmakogenetische Effekte vorliegen. Nach Sicht der meisten Studien scheint sich das vermutete innovative Potenzial der Pharmakogenetik in diesem Bereich – wenn überhaupt – dann erst in Ansätzen realisiert zu haben.

Zum *anderen* könnten klinische Studien durch pharmakogenetische Stratifizierung der Patienten verkleinert werden. Aus den TA-Berichten wird jedoch deutlich, dass es sich dabei um eine Möglichkeit handelt, die bislang (noch?) nicht in die Praxis umgesetzt ist. Einige Berichte weisen des Weiteren darauf hin, dass sich die Zahl der für den Nachweis des klinischen Nutzens prätherapeutischer pharmakogenetischer Tests benötigten Patienten in einer Studie auch vergrößern könnte, da aus statistischen Gründen eine hinreichend große Zahl von Patienten mit seltenen Genotypen eingeschlossen werden muss. Zudem werfen die für den Nachweis der klinischen Effizienz notwendigen prospektiven Studien besondere methodische und wirtschaftliche Fragen auf, die nicht einfach zu beantworten sind. Bislang werden aus diesem Grunde vor allem abgeschlossene Studien retrospektiv ausgewertet. In welcher Weise die dabei erhobenen Daten bei der Zulassung von Medikamenten Verwendung finden können, ist bislang ebenso ungeklärt wie das Problem, dass keine Qualitätsstandards für zulassungsrelevante pharmakogenetische Daten existieren. Darüber hinaus sind alle Studien, die dies thematisieren, sich darin einig, dass bei einer eventuellen Verkleinerung von Studien zum Wirksamkeitsnachweis die *post marketing surveillance* intensiviert werden muss, um seltene Nebenwirkungen erfassen zu können.

(4) Kapitel IV widmet sich den ökonomischen Aspekten der Pharmakogenetik. Nach einhelliger Meinung der ausgewerteten TA-Berichte können heute aufgrund des geringen Implementierungsgrades der Pharmakogenetik allenfalls die *direkten* Kosten der Pharmakogenetik bzw. der durch sie möglichen Kostenreduktion genauer diskutiert werden. Aber auch hier bestehen große Unsicherheiten, da sich bei der gegenwärtigen Datenlage keiner der relevanten Einflussfaktoren quantifizieren lässt.

Eine Kostenreduktion erhofft man sich vor allem bei der *Entwicklung neuer Arzneimittel*. Hierzu geben die Studien ganz unterschiedliche Einschätzungen wieder; es ergibt sich kein klares Bild. Auf der einen Seite wird vermutet, dass die Pharmakogenetik aufgrund einer möglichen Verkleinerung klinischer Studien Kosten senkende Effekte haben könnte. Auf der anderen Seite wird langfristig eher von einer Kostensteigerung ausgegangen. Beispielsweise kann es länger dauern, genügend Studienteilnehmer zu rekrutieren; Erhebung und Management genetischer Daten verursachen zusätzliche Kosten. Auch die stärkere Segmentierung von Absatzmärkten infolge pharmakogenetischer Stratifizierung von Patientengruppen kann die Kosten steigern. Aus eventuell reduzierten Studienkosten darf des Weiteren nicht

umstandslos abgeleitet werden, dass die Verkaufspreise der Medikamente sinken und das Gesundheitssystem als Ganzes von der Entwicklung profitiert.

Neben der Effizienzsteigerung von Medikamenten wird der Nutzen der Pharmakogenetik auch in der *Reduzierung der Kosten unerwünschter Arzneimittelwirkungen* gesehen. Die untersuchten Studien sind sich darin einig, dass UAW ein erhebliches ökonomisches Problem für das Gesundheitswesen darstellen. Betont wird jedoch, dass unklar ist, welchen Beitrag die Pharmakogenetik zur Senkung dieser Kosten leisten kann. Zum einen fehlen auch hier die genauen Kalkulationsgrundlagen. Zum anderen könnten mögliche Einsparungen durch die Kosten der dafür dann in großem Umfang notwendigen Tests aufgehoben werden.

Diejenigen TA-Berichte, die sich intensiver mit den ökonomischen Fragen der Pharmakogenetik auseinandersetzen, weisen auf den spekulativen Charakter aller heute dazu möglichen Aussagen hin. Obwohl die Pharmakogenetik teilweise mit sehr 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 gehen wird.

(5) Die Auswirkungen der Pharmakogenetik auf die Praxis – und hier vor allem auf die Qualifizierungsnotwendigkeiten des medizinischen Personals – sind Gegenstand von Kapitel V. Eines der in diesem Zusammenhang diskutierten Themen ist das *Arzt-Patient-Verhältnis*. Von der Gestaltung der Beziehung zwischen Arzt und Patient bzw. Ärztin und Patientin ist der medizinische Behandlungserfolg maßgeblich abhängig. Wenn die Pharmakogenetik dieses sensible Verhältnis beeinflusst, hat dies erhebliche Konsequenzen. Nur eine der ausgewerteten Studien setzt sich mit dieser Frage gründlich auseinander, die anderen erwägen dieses Problem nur am Rande. Alle betonen, dass es sich um hypothetische Überlegungen handelt, da die Entwicklung der Pharmakogenetik nicht weit genug fortgeschritten ist, um auf empirische Befunde zurückgreifen zu können. Einer der dabei diskutierten Punkte ist, ob die naturwissenschaftlichen Komponenten innerhalb der Arzt-Patienten-Beziehung durch die Pharmakogenetik ein stärkeres Gewicht erhalten und ob der ärztliche Blick auf den Patienten weiter entpersönlicht wird. Thematisiert wird auch, dass ein breiter Einsatz der Pharmakogenetik wegen der Fülle der zu berücksichtigenden Daten vermutlich nicht ohne die Nutzung von Computerprogrammen auskommen wird. Aufgrund der ohnehin knapp bemessenen Behandlungszeit pro Patient könnte dadurch die persönliche Kommunikation zwischen Arzt und Patient weiter reduziert werden. Betont wird jedoch, dass eine solche Entwicklung nicht zwangsläufig ist. Insgesamt werden die Bedenken bezüglich der Beeinflussung des Arzt-Patient-Verhältnisses eher verhalten vorgetragen; die TA-Berichte unterscheiden sich hinsichtlich der Einschätzung der Wahrscheinlichkeit solcher Entwicklungen.

Einig sind sich die Berichte darin, dass mit einer breiteren Etablierung der Pharmakogenetik in die klinische Praxis eine enorme Datenflut und -komplexität und neue Entscheidungsnotwendigkeiten auf die Ärzte zukommen werden. Da sich der Einsatz der Pharmakogenetik nur dann als sinnvoll erweisen wird, wenn die Ärzte damit umgehen können, stellt sich die Frage, ob sie dafür gerüstet sind. Die *Qualifizierungsnotwendigkeiten des ärztlichen Personals* sind deshalb ein Thema, das von allen Studien ausführlich diskutiert und in seiner Bedeutung unterstrichen wird.

Die für eine sachgerechte Anwendung der Pharmakogenetik notwendige ärztliche Kompetenz umfasst die Testverfahren, Testinterpretation, Therapieverschreibung, Therapieberatung und Patienten-Kommunikation. Die Studien stimmen weitgehend darin überein, dass der Status quo in dieser Hinsicht unbefriedigend ist: Ärzte sind bislang nicht auf die sich durch die Pharmakogenetik stellenden Anforderungen vorbereitet. Auch die Grundversorger sind dadurch überfordert. Die TA-Berichte weisen unisono darauf hin, dass zur Verbesserung dieser Situation das notwendige Wissen und die notwendigen Fähigkeiten in der ärztlichen Aus- und Fortbildung verankert werden müssen und ein entsprechender Bedarf auch bei anderen Angehörigen des Gesundheitssystems wie z.B. beim Pflege- und Laborpersonal oder bei den Apothekern besteht.

(6) Kapitel VI fasst die Aussagen der ausgewerteten TA-Berichte zu den sozialen und ethischen Aspekten der Pharmakogenetik zusammen. Der erste Abschnitt ist dabei dem Leitbild der Pharmakogenetik, der „*Individualisierung der Medizin*“ gewidmet. Wissenschaftlich-technische Innovationen sind häufig mit solchen Leitbildern verbunden, die die Wahrnehmung neuer Entwicklungen in der Bevölkerung prägen. Drei der TA-Berichte unterziehen das Leitbild der Pharmakogenetik einer genaueren Analyse. Im Ergebnis wird seine Verwendung eher kritisch beurteilt, da es die Möglichkeiten und Grenzen der Pharmakogenetik nicht adäquat widerspiegelt. Vehemenz und Stoßrichtung dieser Ablehnung unterscheiden sich jedoch.

Die Diskussion des *Persönlichkeitsschutzes und der Patientenrechte* aus ethisch sozialer Sicht richtet sich zunächst auf den Status pharmakogenetischer Daten; von seiner Einschätzung wird die Bewertung ihrer Schutzwürdigkeit maßgeblich beeinflusst. Überwiegend wird davon ausgegangen, dass sich pharmakogenetische Daten von medizinischen Daten nicht grundsätzlich unterscheiden und deshalb in gleichem Umfang wie diese zu schützen sind. Eine Studie unterstreicht allerdings, dass es sich bei pharmakogenetischen Daten wie bei anderen genetischen Daten um besondere Daten handelt, die zum Ausgangspunkt sozialer Ausgrenzungsprozesse werden können. Dieser Punkt bleibt kontrovers. Die verschiedenen Studien stimmen jedoch darin überein, dass die Aussagekraft etablierter medizinischer Untersuchungsmethoden einerseits und (pharmako)genetischer Tests teilweise ähnlich sein kann.

Richtet sich die Frage nach dem Status pharmakogenetischer Daten vor allem auf die Einschätzung der Faktenlage, handelt es sich bei der nach dem Umfang ihrer Schutzbedürftigkeit eindeutig um eine normative Frage. Die Mehrzahl der Studien kommt zu dem Schluss, dass pharmakogenetische Daten desselben Schutzes bedürfen wie andere medizinische Daten. Trotzdem wird das Schutzniveau in den Studien unterschiedlich hoch veranschlagt. Während manche vor einem zu weit gehenden Schutz warnen, mahnen andere ein hohes Schutzniveau an. Diese Unterschiede resultieren daraus, dass die Erörterungen sich teilweise auf die Datenerhebung zu Forschungszwecken und teilweise auf die zu diagnostischen bzw. therapeutischen Zwecken beziehen. Die Frage, ob die Schutzbedürftigkeit danach zu differenzieren ist, ob die Daten zu therapeutischen oder zu Forschungszwecken erhoben werden, wird jedoch nur in einer Studie explizit und systematisch behandelt.

Bei pharmakogenetischen Tests werden persönlichkeitsrelevante Daten erhoben. Deshalb stellt sich die Frage, unter welchen Voraussetzungen solch ein Eingriff in die persönliche In-

tegrität gerechtfertigt ist. Alle untersuchten Studien stimmen darin überein, dass eine informierte Einwilligung (*informed consent*) notwendig ist, und zwar sowohl bei der Erhebung pharmakogenetischer Daten zu Forschungs- als auch zu diagnostischen bzw. therapeutischen Zwecken. Geringfügige Unterschiede bestehen lediglich hinsichtlich der Aufklärung über möglicherweise auftretende überschießende Informationen und bei der Art der geforderten Zustimmung. Bei pharmakogenetischen Tests in der Forschung gerät das Prinzip des *informed consent* in der Sichtweise mancher Studien in ein Spannungsverhältnis zu anderen Interessen. Andere Studien diskutieren aber auch zusätzliche Anforderungen. Die Unterschiede zwischen den Anforderungen an Tests zu therapeutischen und zu wissenschaftlichen Zwecken werden jedoch nicht systematisch aufgearbeitet.

Eine breite Anwendung der Pharmakogenetik würde die auch heute schon existierende Situation, dass nicht alle Patientengruppen gleichermaßen mit wirksamen Medikamenten versorgt werden können, eventuell verschärfen. Damit werden Fragen der *Gerechtigkeit* und möglichen *Diskriminierung* aufgeworfen. Hinsichtlich einer möglichen Diskriminierung „pharmakogenetischer Minderheiten“ vertreten einige Studien die Auffassung, dass es nicht unbedingt ein Nachteil für die Betroffenen sein muss, wenn ihnen Medikamente, von denen sie ohnehin nicht profitieren würden, vorenthalten werden; dadurch entgingen sie auch der Gefahr, Nebenwirkungen trotz mangelnden Nutzens zu erleiden. Von daher erscheint es aus Sicht der meisten TA-Berichte nicht gerechtfertigt, von einer Diskriminierung genotypischer Minderheiten zu sprechen. Dies wäre nur dann der Fall, wenn solche Gruppen generell als „schwer therapierbar“ eingeschätzt würden. Insgesamt stehen alle Studien einem Diskriminierungspotenzial der Pharmakogenetik eher skeptisch gegenüber. Zur Absicherung empfehlen jedoch viele Studien eine *orphan drug*-Gesetzgebung, die die Entwicklung von Medikamenten für genotypische Minderheiten durch ökonomische Anreize fördert.

Dennoch können unterschiedliche pharmakogenetische Eigenschaften zu Unterschieden in den medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten führen. Das kann bedeuten, dass für Menschen mit einem spezifischen pharmakogenetischen Profil keine wirksamen oder nur teure Arzneimittel existieren. Vor diesem Hintergrund besteht teilweise die Befürchtung, dass Pharmakogenetik zur Diskriminierung von „teuren Versicherungsnehmern“ führt. Dazu lässt sich in den Studien jedoch keine einheitliche Position finden. Sofern das Thema behandelt wird, neigen die Studien aber mehrheitlich zu der Einschätzung, dass das Risiko einer Diskriminierung gering ist bzw. dass eine Ungleichbehandlung aufgrund pharmakogenetischer Unterschiede keine Diskriminierung wäre.

(7) In Kapitel VII werden die Aussagen der verschiedenen TA-Berichte in eine systematische Darstellung der grundlegenden rechtlichen Aspekte der Pharmakogenetik eingebettet. Diskutiert werden die Erhebung und Nutzung pharmakogenetischer Daten in der Forschung; die Einbeziehung der Pharmakogenetik in die Prüfung und Zulassung von Arzneimitteln, der Umgang mit pharmakogenetischen Arzneimitteln in der medizinischen Praxis, der Schutz vor Diskriminierung, Haftungsfragen sowie besondere Aspekte der Pharmakogenetik im Zusammenhang mit dem Sozialversicherungsrecht. Die Auswertung der Studien hinsichtlich der genannten Themen führt zu folgenden Schlussfolgerungen bzw. Empfehlungen:

1. Das geltende Arzneimittelrecht erlaubt es, pharmakogenetische Erfordernisse in die Zulassung eines Arzneimittels einzubeziehen. In der Zulassung können die für die Anwen-

dung des Arzneimittels erforderlichen Voraussetzungen – einschließlich des Verfahrens der erforderlichen genetischen Untersuchung und die erforderlichen Gebrauchsinformationen für die Fachkreise (Ärzte, Apotheker etc.) – sowie die entsprechende Kennzeichnung vorgeschrieben werden. Die Entscheidung über Zulassungsanträge bedarf spezieller pharmakogenetischer Fachkompetenz, die in den Entscheidungsgremien (BfArM/EMA) vorhanden sein dürfte oder von Fall zu Fall zu entwickeln ist. Bei dem derzeitigen Stand der Entwicklung der Pharmakogenetik besteht kein Handlungsbedarf zur Änderung des Arzneimittelrechtes.

2. Die Einbeziehung pharmakogenetischer Erkenntnisse in die Arzneimittelzulassung und in die Fachinformationen erfordert zusätzliche Fachkenntnisse über genetische Untersuchungen bei den Ärzten, die über die Anwendung des pharmakogenetischen Arzneimittels und die Durchführung der genetischen Untersuchung im Einzelfall zu entscheiden haben. Diese Fachkenntnisse können nicht allein dadurch vermittelt werden, daß die von den Herstellern erstellten Gebrauchsinformationen den Fachkreisen zur Verfügung gestellt werden. Sollte die Pharmakogenetik in relevantem Umfang Eingang in die medizinische Praxis finden, besteht diesbezüglicher Handlungsbedarf bei
 - dem für die Approbationsordnung zuständige Bundesministerium,
 - den für die Ausbildung der Ärzte und Apotheker zuständigen Ländern, und
 - den für die ärztliche Fortbildung zuständigen Ärztekammern.
3. Da für die Anwendung pharmakogenetischer Arzneimittel eine bestimmte genetische Untersuchung erforderlich ist, müssen gleichzeitig mit der Zulassung des Arzneimittels ein entsprechendes qualitätsgesichertes Verfahren zur genetischen Untersuchung und die entsprechenden genetischen Untersuchungsmittel verfügbar sein. Es ist davon auszugehen, dass die Entwicklung solcher Verfahren und Untersuchungsmittel gleichzeitig mit der Entwicklung und klinischen Prüfung des Arzneimittels erfolgt.
4. Es gibt jedoch derzeit weder innerstaatlich noch auf der Ebene der EU allgemeingültige Standards, die den Stand der Wissenschaft und Technik von genetischen Untersuchungen und Verfahren in Bezug auf die klinische Validität und den klinischen Nutzen feststellen noch eine dafür verantwortliche Stelle. Die Zulässigkeit des Inverkehrbringens von genetischen Untersuchungsmitteln (Testkits, etc.) ergibt sich allein aus der IVD-Richtlinie und dem Medizinproduktegesetz, das die Richtlinie umsetzt. Diese Regelungen sind mit ihren allgemeinen Anforderungen nicht auf die spezifischen Anforderungen an Gentests ausgerichtet und bedürfen deshalb unter anderem hinsichtlich der Bewertung der klinischen Validität von pharmakogenetischen Tests der Konkretisierung.
5. Erforderlich ist es daher, zur Sicherung der Qualität der Durchführung und Interpretation (pharmako)genetischer Untersuchungen eine verantwortliche Stelle zu errichten, die entsprechend dem Stand der Wissenschaft und Technik die Anforderungen an die Durchführung (pharmako)genetischer Untersuchungen einschließlich der Anforderungen an die klinische Validität und den klinischen Nutzen in Richtlinien und Empfehlungen feststellt. Eine solche Stelle könnte auf der Ebene der EU eingerichtet werden, soweit es um die Schaffung gleicher Voraussetzungen für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln und genetischen Untersuchungsmitteln geht. Die Bedingungen der Verknüpfung der geni-

schen Untersuchung mit der Anwendung eines konkreten Arzneimittels sollte nach wie vor in der Zulassung des Arzneimittels geregelt werden.

6. Zur Sicherstellung der Qualität der Durchführung pharmakogenetischer Untersuchungen einschließlich der Anforderungen an die Aufklärung und Beratung sind diese unter einen (Fach)Arztvorbehalt zu stellen.
7. Zur Sicherstellung der technischen Qualität der (pharmako)genetischen Untersuchung sind Ärzte zu verpflichten, die (pharmako)genetischen Analysen nur durch Labore, die im Rahmen eines anerkannten System der Qualitätssicherung zertifiziert und von einer staatlich anerkannten Stelle akkreditiert sind, vornehmen zu lassen.
8. Der Umgang mit Überschussinformationen bzw. unerwünschten Nebenbefunden von pharmakogenetischen Untersuchungen und die Anwendung von Multichips in der medizinischen Praxis sollten gesetzlich geregelt werden.
9. Das Krankenversicherungs- und Sozialrecht ermöglicht in weitem Umfang die Prüfung und Integrierung pharmakogenetischer Anforderungen in die medizinische Praxis und den Erlass von Richtlinien zur Qualitätssicherung, Zweckmäßigkeit und Wirtschaftlichkeit der Anwendung pharmakogenetischer Arzneimittel, Untersuchungsverfahren und Untersuchungsmittel als Voraussetzung ihrer sozialrechtlichen „Zulassung“. Inwieweit die Pharmakogenetik Einzug in die Praxis des Gesundheitswesens halten wird, hängt ganz entscheidend von der Wahrnehmung der vorhandenen Entscheidungs- und Steuerungsmöglichkeiten, die der gesetzlichen Krankenversicherungen im SGB V gegeben sind, ab.
10. Die Sicherstellung des Persönlichkeitsrechtes bei pharmakogenetischen Untersuchungen hat in gleicher Weise wie für genetische Untersuchungen zu anderen medizinischen und Forschungszwecken zu erfolgen. Es gibt keine grundlegenden oder systematischen Unterschiede zwischen solchen Untersuchungen. Pharmakogenetische Tests sollten daher im Rahmen eines allgemeinen Gesetzes zur Regelung der genetischen Diagnostik mit geregelt werden. Im Bereich der Forschung und klinischen Prüfung ergänzt ein solches Gesetz die Regelungen zur klinischen Prüfung im Arzneimittelrecht, die zwar hohe Standards setzen, die aber nicht auf die speziellen Probleme der genetischen Diagnostik, v.a. des Persönlichkeitsrechtes bei Verwendung von genetischen Proben und Daten ausgerichtet sind.

(8) Das abschließende Kapitel VIII fasst die Anregungen zusammen, die die ausgewerteten TA-Berichten als Aufgabe für eine zukünftige Technikfolgenabschätzung der Pharmakogenetik und -genomik formulieren. Damit Patienten und Gesundheitswesen von der Pharmakogenetik profitieren können, muss nach einhelliger Meinung der Berichte eine Reihe von Bedingungen erfüllt sein, was zurzeit nicht oder nur bedingt der Fall ist. Um welche Defizite es sich dabei handelt, wird von den Berichten an verschiedenen Stellen auch im Hinblick auf Forschungs- und Handlungsnotwendigkeiten thematisiert, die dem Bereich der Technikfolgenabschätzung (TA) – oder genauer: dem des *Health Technology Assessments* (HTA) – zuzuordnen sind:

- Von fast allen Studien wird der größte Forschungs- und Handlungsbedarf bei der Bewertung pharmakogenetischer Tests gesehen: jeder einzelne von ihnen muss im Zu-

sammenhang mit der Verabreichung eines bestimmten Medikaments evaluiert und sein klinischer Nutzen – also seinen Beitrag zur Therapieverbesserung – ermittelt werden. Damit ist ein umfangreiches Arbeitsprogramm angesprochen, dessen Adressat bislang nicht eindeutig identifiziert ist.

- Die Pharmakogenetik soll dazu beitragen, die medikamentöse Therapie sicherer zu machen. Diese Sicherheit wird jedoch von einer Vielzahl von Faktoren beeinflusst, deren jeweiliger Anteil und deren Zusammenspiel keineswegs verstanden sind. Für das HTA stellt sich hier die Aufgabe, die sicherheitsrelevanten Faktoren sowie ihren jeweiligen Beitrag und ihre Interaktion zu analysieren. Aufbauend darauf müssen Strategien zur Risikominimierung entwickelt werden.
- Auch in der Pharmakoökonomie wird von mehreren der ausgewerteten Studien ein Bedarf an weiteren Untersuchungen gesehen. Besonders aus der Sicht der Krankenkassen dürfte es von Bedeutung sein, ob die mit der Pharmakogenetik verbundene Hoffnungen auf Einsparungen im Gesundheitswesen durch Effektivierung der Pharmakotherapie und ihre Risikominimierung realistisch sind, von welchen Faktoren sie beeinflusst werden, und wie sich die Gesamtbilanz unter dem Strich darstellt.
- Trotz steigender Tendenz ist die Zahl der bisher im Gesundheitswesen durchgeführten genetischen Untersuchungen begrenzt. Bei einer breiteren Etablierung pharmakogenetischer Tests stellt sich die Frage, ob die existierenden Infrastrukturen und Testkapazitäten ausreichen, um den dann entstehenden Bedarf zu decken. Notwendig ist von daher eine Evaluation der existierenden und sich abzeichnenden Testtechnologien und eine fundierte Einschätzung der Bedarfe, um sinnvolle strategische Entscheidungen für Investitionen in diesen Bereich fällen zu können.
- Obwohl die ausgewerteten Studien in ihrer Mehrzahl davon ausgehen, dass pharmakogenetische Tests hinsichtlich ihrer ethischen und sozialen Fragen weniger problematisch sind als krankheitsbezogene prädiktive Gentests, müssen die Rechte und Interessen der Patienten geschützt werden. Damit ist eine Fülle von TA-relevanten Fragestellungen angesprochen, die teilweise jedoch erst dann beantwortet werden können, wenn sich die Pharmakogenetik in relevantem Umfang in der klinischen Praxis etabliert hat.

I. Einleitung

1. Hintergrund

Unter Pharmakogenetik versteht man die Untersuchung interindividueller Variationen in menschlichen DNA-Sequenzen, die in die Reaktion auf Medikamente involviert sind. Obwohl die Pharmakogenetik keine neue Entwicklung ist – erbliche Einflüsse auf die Verstoffwechslung von Fremdstoffen sind im Prinzip seit der Antike bekannt und seit Anfang des 20. Jahrhunderts Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen – blieb ihr Einfluss auf die klinische Praxis lange Zeit marginal. Seit Ende der 1990er Jahre ist das Interesse an der Pharmakogenetik jedoch in bemerkenswerter Weise gestiegen. Zu den verschiedenen Faktoren, die dazu beigetragen haben, gehört die wachsende Verfügbarkeit einschlägiger genetischer Tests und Untersuchungsmethoden, vor allem aber die gestiegene Aufmerksamkeit für die unerwünschten Nebenwirkungen medikamentöser Therapien. Sie zu verringern ist eine der mit der Pharmakogenetik verbundenen, in Einzelfällen bereits realisierten Hoffnungen. Darüber hinaus soll die Berücksichtigung individueller genetischer Merkmale auch zur gezielten Verschreibung und damit zur Effizienzsteigerung der Pharmakotherapie beitragen.

Diese Entwicklungen, Hoffnungen und Perspektiven haben verschiedene Institutionen und Forschungsgruppen aus dem Bereich der Technikfolgenabschätzung (TA) – und hier besonders aus dem *Health Technology Assessment* (HTA) – motiviert, den Stand des Wissens, die Potenziale und Grenzen sowie die Implikationen der Pharmakogenetik genauer zu untersuchen. Daraus resultierten sieben Studien bzw. TA-Berichte, die in verschiedenen europäischen universitären oder außeruniversitären Institutionen entstanden sind und bis auf eine in den Jahren 2003 und 2004 veröffentlicht wurden. Die Studien geben einen jeweils mehr oder weniger umfassenden Überblick über wissenschaftliche, medizinische, ethische, soziale, ökonomische und rechtliche Aspekte der Pharmakogenetik, sowie deren mutmaßliche Konsequenzen für verschiedene Akteure und Bereiche des Gesundheitswesens.

Was fehlt, ist eine vergleichende Zusammenschau der derzeit vorliegenden Erkenntnisse zum Stand der Pharmakogenetik und ihrer möglichen medizinischen, ökonomischen, sozialen, ethischen und rechtlichen Implikationen, sowie zu den existierenden Regelungsvorschlägen und politischen Handlungsoptionen. Eine solche Synopse kann nicht nur den Stand des Wissens zusammenfassen, sondern auch divergierende und konvergierende Perspektiven und Positionen verdeutlichen und deshalb eine Basis für eine möglichst informierte politische Entscheidungsfindung sein.

2. Ziel der Studie

Ziel der hier vorliegenden Studie ist es, eine solche Zusammenstellung des derzeitigen Standes der Pharmakogenetik und der dazu vorliegenden Analysen und Positionen zu erarbeiten. Dazu wurden die Aussagen und Ergebnisse der wichtigsten der derzeit vorliegenden Studien bzw. TA-Berichte in Form einer vergleichenden Synopse zusammengestellt und gezielt durch Recherchen und Expertenbefragung aktualisiert und verdichtet. Das Resultat ist eine die Aussagen der Studien komprimierende, aber umfassende Übersicht

- zum Entwicklungsstand der Pharmakogenetik und Pharmakogenomik;
- zum Erkenntnisgewinn pharmakogenetischer Tests im Vergleich mit klinischen Monitoring-Verfahren;
- zum Innovationspotenzial der Pharmakogenetik;
- zu den Auswirkungen der Pharmakogenetik auf die Qualifizierungsnotwendigkeiten des medizinischen Personals;
- zu den sozialen und ethischen Implikationen der Pharmakogenetik;
- zu ökonomische Perspektiven und Folgen für Industrie und Gesundheitswesen, sowie
- zu Rechtsfragen und politischen Optionen.

Ergänzt wird die Übersicht durch eine Zusammenstellung der Anregungen, die sich aus den Studien für weitergehende Analysen und Technikfolgenabschätzungsaufgaben ergeben.

3. Methodisches Vorgehen

Insgesamt waren die Inhalte von sieben Studien (plus eines zu einer Studie gehörenden längeren Workshop-Protokolls) aufzubereiten und zu vergleichen, wobei diese Studien sowohl hinsichtlich ihrer Methodik, als auch hinsichtlich ihres Aufbaus und ihrer Schwerpunktsetzung sehr unterschiedlich sind.

In einem *ersten Arbeitsschritt* wurden die Inhalte der zu untersuchenden Studien erschlossen. Dabei wurden diejenigen Inhalte, die genauer untersucht und synoptisch zusam-

mengeführt werden sollten, identifiziert und in geeigneter Form gekennzeichnet, um ihr schnelles wieder Auffinden zu ermöglichen. Eine thematische Erschließung der Inhalte auf der Grundlage von Inhaltsverzeichnissen allein war nicht möglich, da Aussagen zu gleichen Sachverhalten oft über verschiedene Kapitel verstreut sind. Nur eine der untersuchten Studien verfügt über ein detailliertes Register.

In einem *zweiten Arbeitsschritt* wurden elektronische Versionen der Studien unter Nutzung üblicher Suchfunktionen nach Schlagworten durchsucht, die für die gesuchte Thematik einschlägig sind. Eine grobe Orientierung dafür waren zunächst die in der Ausschreibung genannten thematischen Schwerpunkte, die dann im Verlauf der Suche durch zusätzliche Punkte und Unterpunkte erweitert wurden. Die Verwendung mehrerer, einem Thema zugehöriger Suchwörter ermöglicht es dabei mit großer Sicherheit, alle einem bestimmten Thema zugehörigen Textteile, Aussagen und Empfehlungen aufzufinden. Nach Identifizierung wurden alle einschlägigen Textstellen in ausbaufähigen Tabellen erfasst, und zwar getrennt nach einzelnen Themen und Unterthemen. Diese Vorgehensweise erwies sich aus verschiedenen Gründen als sehr sinnvoll:

1. Spezifische Aussagen zu einem Thema konnten nachvollziehbar erfasst werden, und zwar auch solche Aussagen, die verteilt in unterschiedlichen, nicht einschlägig gekennzeichneten Kapiteln behandelt werden.
2. Zu einem Thema gehörige Inhalte und Aussagen konnten gemeinsam und gleichwertig erfasst werden, ohne dass der Blick durch eine vorab erstellte Systematik verengt wird.
3. Drittens erleichterte eine solche tabellarische Katalogisierung einen gleichzeitigen Überblick darüber, welche Themen in welchen Studien behandelt werden, und welche nicht oder nur nachrangig.
4. Letztlich war die tabellarische Darstellung auch eine Hilfe dabei, Aussagen, deren Zuordnung zu einem einzigen Thema schwierig ist, mehreren Themen zuzuordnen, ohne vorab zu entscheiden, wo sie in der Systematik später auftauchen werden. Dadurch blieben für die Gestaltung der Synopse für längere Zeit Spielräume offen.

Im *dritten Arbeitsschritt* wurden die erfassten Studieninhalte einer strukturierten Darstellung zugeführt. Die Strukturierung wurde zum großen Teil aus dem ausgewerteten Material selber extrahiert. Themen, die in dieser Synopse nicht auftauchen, werden in den untersuchten Studien auch nicht behandelt oder nur beiläufig erwähnt, ohne empirisch oder argumentativ belegt zu werden. Da die Studien jedoch selber den Anspruch haben, möglichst viele Aspekte der Pharmakogenetik abzudecken, konnten inhaltliche Leerstellen jedoch nicht identifiziert werden.

Der *vierte Arbeitsschritt* bestand dann in der schriftlichen Zusammenführung der Studieninhalte. Parallel zum dritten und vierten Arbeitsschritt wurden in einem *fünften Arbeitsschritt* Recherchen und Expertenbefragungen durchgeführt, die die Aktualisierung des in den Studien repräsentierten Wissens zum Ziel haben. Da die jüngste der zu untersuchenden Studien (IPTS) im Juni 2004 abgeschlossen wurde, wurden zum einen alle in PubMed im Zeitraum von Januar 2004 bis Ende Februar 2005 zu den Stichworten *pharmacogenetic** und *pharmacogenomic** aufzufindenden klinischen Studien zunächst anhand der *abstracts*, in begründeten Fällen aber auch in der Volltextversion daraufhin untersucht, ob sie die Aussa-

gen der vorhandenen Studien zur Pharmakogenetik in entscheidenden Punkten verändern oder modifizieren. Über die Ergebnisse der klinischen Studien hinaus wurden auch in dieser Zeit erschienene Übersichtsartikel in die Auswertung einbezogen. Zum anderen wurde die Aktualisierung durch Gespräche mit einschlägig versierten Fachleuten aus verschiedenen Bereichen ergänzt. Soweit die bei der Recherche oder in den geführten Gesprächen gewonnenen Erkenntnis über die in den Studien dokumentierten hinausgingen oder neue Aspekte aufzeigten, wurden sie in diese Synoptische Studie mit aufgenommen und als „Aktualisierung“ kenntlich gemacht.

Insgesamt bestätigte sich durch die Recherchen und Gespräche jedoch der Eindruck, dass sich an dem Stand der Entwicklung der Pharmakogenetik, so wie er sich in den untersuchten Studien widerspiegelt, in der Zeit seit dem Frühjahr 2004 nur wenig verändert hat.

Hamburg, im April 2005

Die Autorinnen und Autoren

II. Entwicklungsstand der Pharmakogenetik und Pharmakogenomik

1. Pharmakogenetik und Pharmakogenomik: Verständnisse und Definitionen

Die Pharmakogenetik beschäftigt sich mit der Frage, welche genetischen Anlagen in welchem Umfang für unerwünschte Arzneimittelwirkungen oder die Unwirksamkeit von Medikamenten verantwortlich sind. Ende der Neunziger Jahre war der Begriff „Pharmakogenetik“ mit großen Visionen verbunden. Man sprach in diesem Zusammenhang von der Entwicklung einer „*personalised medicine*“ (PHUC 16, FBUH 11, NCUK 3), die bis 2010 Realität werden könne (FBUH 11). Nach Analyse der einschlägigen Genvarianten sollte es möglich sein, für jeden Patienten bei einer beliebigen Erkrankung eine individuell zugeschnittene Wirkstofftherapie zu verordnen, die in optimaler, preisgünstiger Dosierung und nebenwirkungsfrei zu einem Heilungserfolg führt und so die Kosten im Gesundheitswesen spürbar senkt. Dadurch werde die Arzneimittelsicherheit deutlich erhöht und die hohen Kosten, welche durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen oder die Durchführung wirkungsloser Therapien entstehen, dramatisch reduziert.

Auch in den dieser Synopse zugrunde liegenden Studien findet sich das Zitat „*for the right patient the right drug in the right dose*“ (IPTS 13, TASW 30, PHUC 16). Der ursprünglich damit verbundene Enthusiasmus ist jedoch einer nüchternen Bestandsaufnahme gewichen, die zur Formulierung von realitätsnäheren Zielen geführt hat. IPTS (13) und GEEC (61) stellen beispielsweise fest, dass die Pharmakogenetik eher zu einer „Evolution“ als zu einer „Revolution“ in der Patientenversorgung führen wird. PHUC (28) prognostiziert, dass die Zahl an vorgeschriebenen pharmakogenetischen Tests zunehmen wird, in den nächsten zehn Jahren wird etwa mit einer Handvoll neuer Tests gerechnet.

Die Vorstellung, dass die Verträglichkeit medizinischer Wirkstoffe von der Präsenz bestimmter Enzyme und deren Kontentation abhängig sein kann, wurde erstmals Ende des 19. Jahrhunderts von dem britischen Wissenschaftler Archibald Garrod geäußert. Der Begriff „Pharmakogenetik“ wurde im Jahre 1959 vom Humangenetiker Friedrich Vogel eingeführt (IPTS 5, FBUH 14). Seitdem wurde eine Vielzahl von Genen identifiziert, die für die Wirkung von Medikamenten eine Relevanz haben.

Die Begriffe „Pharmakogenetik“ und „Pharmakogenomik“ werden in der Literatur häufig als Synonyme verwendet; ein Umstand, auf den fast alle im Rahmen dieser Synopse untersuchten Studien hinweisen. Bisher scheint keine genaue, einheitlich verfolgte Begriffsabgrenzung zu existieren, doch setzt sich zunehmend durch, dass der Begriff „Pharmakogenetik“ sich auf die Untersuchung von interindividuellen Unterschieden im Genom im Hinblick auf Arzneimittelwirkungen bezieht, während „Pharmakogenomik“ die Anwendung genomischer Forschungsansätze in der Arzneimittelforschung bezeichnet.

Die *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products* (EMA) hat in einem Positionspapier zur pharmakogenetischen und -genomischen Terminologie folgende Begriffsdefinitionen vorgenommen: „*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.*”¹

IPTS und TASW haben diese Position ohne weitere Ergänzung wörtlich übernommen (IPTS 5, TASW 20), während HCNL, GEEC und PHUC ihr dem Sinn nach folgen (HCNL 13, GEEC 61, PHUC 26). FBUH hat die Definition des Begriffs „Pharmakogenetik“ der EMA noch ein wenig weiter konkretisiert: So befasst sich die Pharmakogenetik mit den individuellen genetischen Unterschieden in der Reaktion auf Medikamente in der klinischen Praxis sowie in klinischen Studien. Sie untersucht Polymorphismen im Genom, die sich konkret auf die Wirkung bzw. Nebenwirkung von Wirkstoffen in Arzneimitteln auswirken. Anwendung kann die Pharmakogenetik in der medizinischen Praxis vor der Verschreibung von Medikamenten, beim Auftreten von Nebenwirkungen als nachträgliche Ursachenforschung sowie in klinischen Studien zur Erfassung, Stratifizierung und Selektion von Patientinnen und Patienten finden (FBUH 16). Nach Auffassung der GEEC sollen pharmakogenetische Tests zur Voraussage von Arzneimittelwirkungen genutzt werden sollen, um so die Effektivität und Sicherheit von Medikamenten zu erhöhen, sie dürfen jedoch keine Aussagen über Krankheiten und Krankheitsrisiken liefern (GEEC 61).

NCUK zufolge können die individuellen genetischen Unterschiede im Hinblick auf die Medikamentenwirkung in unmittelbarer Beziehung zum behandelten Krankheitsbild stehen, müssen es aber nicht. Seiner Meinung nach ist der Begriff Pharmakogenomik von der Pharmakogenetik nicht deutlich abzugrenzen, er impliziert jedoch „*the examination of whole ge-*

¹ EMA: *Position paper on terminology in pharmacogenetics*. EMA/CPMP/3070/01, 21. Nov. 2002; im Internet unter: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pp/307001en.pdf>

nomes or substantial numbers of genes in order, for example, to identify putative targets for medicines or to identify large-scale differences in the patterns of gene expression in response to chemical compounds.” (NCUK 4)

Um den ökonomischen und medizinischen Nutzen einer Vorhersage von Arzneimittelwirkungen und Nebenwirkungen zu unterstreichen, werden von den verschiedenen Studien mehrere Beispiele genannt, von denen hier einige vorgestellt werden sollen:

In einer Metaanalyse von 39 klinischen Prüfungen in den USA stellte sich heraus, dass 6,9% der hospitalisierten Patienten schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen entwickelten. Für 0,3% der Patienten hatten sie einen fatalen Ausgang. Diese unerwünschten Arzneimittelwirkungen traten wohlgemerkt bei Patienten auf, deren Medikamente korrekt verschrieben wurden und die sie nach Vorschrift eingenommen hatten. Fehldosierungen waren ausgeschlossen (HCNL 14). NCUK berichtet, dass sich in England die Zahl der an unerwünschten Arzneimittelwirkungen verstorbenen Patienten in den letzten zehn Jahren um 500 % erhöht hat. In den USA wurden 400.000 unerwünschte Ereignisse durch die Einnahme von verordneten und *over the counter*-Medikamenten hervorgerufen, außerdem wird geschätzt, dass diese Ereignisse der viert- bis sechstwichtigste Hauptgrund für Todesfälle in den USA waren (NCUK 16).

Unerwünschte Medikamentenwirkungen werden also als relevantes Problem der öffentlichen Gesundheitsfürsorge (Public Health) benannt und ihrer Vermeidung eine hohe Priorität eingeräumt. Von der Pharmakogenetik, aber auch von der Pharmagenomik erhofft man sich einen bedeutsamen Beitrag zur Erreichung des Ziels, Arzneimittel sicherer und effektiver zu machen.

Im ersten Kapitel dieser Synopse erfolgt eine Zusammenfassung des derzeitigen wissenschaftlichen Erkenntnisstand zur Pharmakogenetik, so wie er sich in den untersuchten Studien widerspiegelt. Es werden zunächst die wichtigsten pharmakogenetisch relevanten Polymorphismen vorgestellt und eine Auswahl von medizinischen Wirkstoffen genannt, auf die sie wirken (Abschnitt 2). Danach wird ein Überblick über pharmakogenetische Testsysteme und ihre Implementation in die klinische Diagnostik gegeben (Abschnitt 3). Es schließt sich ein kurzer Exkurs über Pharmakogenetik und Pharmakogenomik in der Arzneimittelforschung an (Abschnitt 4). Beendet wird das Kapitel durch eine Zusammenfassung der in den einzelnen Studien formulierten kurz-, mittel- und langfristigen Perspektiven pharmakogenetischer Tests im Gesundheitswesen.

2. Pharmakogenetisch relevante Enzyme und Medikamentengruppen

Das menschliche Erbgut besteht aus Desoxyribonukleinsäure (DNA), deren Basensequenz (die Aufeinanderfolge der vier Basen Thymin, Adenin, Guanin und Cytosin) die genetische Grundlage aller Lebensprozesse bildet. Man unterscheidet zwischen dem kodierenden Bereich des Genoms, der den Bauplan für Proteine enthält, und dem nicht kodierenden Bereich,

der den weitaus größten Teil der DNA ausmacht und neben regulatorischen Sequenzabschnitten im Wesentlichen aus so genannter *nonsense*-DNA besteht, deren Funktion weitgehend unbekannt ist.

Die interindividuellen genetischen Unterschiede im humanen Genom sind gering: so differiert die DNA-Sequenz zweier zufällig ausgewählter Menschen um etwa 0,1%. Tritt ein Gen innerhalb einer Population in verschiedenen Ausprägungen auf, so bezeichnet man diese als Allele. Tritt bei mindestens zwei Allelen innerhalb einer Population das seltenere mit einer Häufigkeit von mindestens 1% auf, so bezeichnet man es als Polymorphismus.

Die meisten interindividuellen genetischen Unterschiede bestehen darin, dass in bestimmten Positionen einzelne DNA-Basen ausgetauscht sind. Das humane Genom enthält geschätzt ca. 10 Millionen dieser *Single Nucleotide Polymorphisms* (SNPs), von denen jedoch die meisten im nicht kodierenden Bereich liegen. Im kodierenden bzw. regulatorischen Bereich wird die Zahl an SNPs auf 2-3 Millionen geschätzt (IPTS 6, NCUK 14, TASW 18). Die SNPs im kodierenden Bereich können die Anfälligkeit für Krankheiten beeinflussen (TASW 19, IPTS 6), es können jedoch auch SNPs im nicht kodierenden Bereich, insbesondere in den regulatorischen Regionen, daran beteiligt sein. SNPs sind stabile Marker, die sich für eine Genotypisierung von Individuen hervorragend eignen (IPTS 6). Für pharmakogenetisch interessante Polymorphismen ist zu fordern, dass sie zwar Aussagen über Wirksamkeit und Verträglichkeit von Medikamenten sowie über das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen erlauben, jedoch keine zusätzlichen Informationen über Krankheiten und Krankheitsrisiken liefern (GEEC 61)

Bei mehreren pharmakogenetischen Polymorphismen, die weiter unten besprochen werden, fällt eine unterschiedliche Verteilung innerhalb verschiedener Populationen auf. So sind beispielsweise 6–8% der europäischen Bevölkerung Träger von langsam metabolisierenden CYP2D6-Allelen, jedoch nur 1% der asiatischen Bevölkerung (s.u.). GEEC weist darauf hin, dass 90% aller bekannten Polymorphismen in jeder humanen Subpopulation vorhanden sind, jedoch mit unterschiedlicher Verteilung (GEEC 50). Das wirft vor dem Hintergrund einer Patientenstratifikation anhand von Polymorphismen verschiedene ethische und rechtliche Fragen auf, die in den Abschnitten V und VI detailliert diskutiert werden.

In Folge des humanen Genomprojektes sind mehrere Projekte entstanden, die sich mit dem Aufspüren und Klassifizieren von SNPs beschäftigen, wie z.B. das SNP-Konsortium und das HapMap-Projekt (IPTS 6, 7). Es ist daher damit zu rechnen, dass das Wissen über krankheitsrelevante SNPs in den nächsten Jahren weiter zunimmt.

Die Wirksamkeit eines Arzneimittels hängt im Wesentlichen von den nach der Einnahme im Körper ablaufenden Aktivierungs-, Abbau- und Ausscheidungsprozessen ab. Letztendlich beschäftigt sich die Pharmakogenetik also mit den genetischen Grundlagen der Prozesse, die pharmakokinetisch relevant sind. FBUH benennt vier verschiedene Kategorien, in denen genetische Unterschiede zu einer Änderung in der Arzneimittelwirkung führen können (FBUH 4): 1. aktivierende Enzyme, 2. abbauende Enzyme, 3. Transportproteine und 4. die eigentlichen *drug targets*, also die Zielmoleküle für die Medikamentenwirkung im menschlichen Körper.

Diese Kategorien werden in abgewandelter Form auch in anderen Studien benannt (NCUK 12, TASW 85, HCNL 20) und deshalb weiter unten in dieser Reihenfolge diskutiert.

Häufig enthalten Medikamente Substanzen, die erst nach Überführung in eine aktive Form ihre Wirksamkeit entfalten können. Außerdem werden zugeführte Substanzen in einer Vielzahl von parallel ablaufenden Abbauprozessen kontinuierlich verstoffwechselt. Hierbei können intermediäre Stoffwechselprodukte entstehen, die ihrerseits biologisch wirksam sind, bzw. auch toxisch sein können. Es ist daher leicht einzusehen, dass genetische Varianten von Enzymen, die zu einer unterschiedlichen Verfügbarkeit von aktiven Wirkstoffen oder ihren Metaboliten führen, interindividuelle Unterschiede in der Arzneimittelwirkung zur Folge haben. Dasselbe gilt auch für genetische Unterschiede in den Transportproteinen, die dafür verantwortlich sind, dass die Arzneimittel zu ihrem Zielort gelangen. Schließlich ist die Arzneimittelwirkung auch davon abhängig, inwieweit der Wirkstoff mit dem Zielmolekül, dem *drug target*, interagieren kann. In Einzelfällen können Polymorphismen eines Zielmoleküls strukturell so unterschiedlich sein, dass der Arzneimittelwirkstoff nur mit verminderter Affinität oder gar nicht interagieren kann.

Die meisten derzeit bekannten pharmakogenetisch relevanten Polymorphismen finden sich bei den Arzneimittel metabolisierenden Enzymen sowie bei den Transportern. Polymorphismen können vor allem dann eine wichtige Rolle für Medikamentenwirkungen spielen, wenn die therapeutische Wirkung in einem engen Dosisbereich liegt, d.h. wenn schon leicht oberhalb der therapeutisch wirksamen Konzentrationen unerwünschte Wirkungen einsetzen können. (FBUH 16).

Nur sehr wenige unerwünschte Arzneimittelwirkungen haben eine monogenetische Ursache: ein Beispiel hierfür ist die Thiopurin-Methyl-Transferase (TPMT). In den meisten anderen Fällen, die in den untersuchten Studien beschrieben werden, sind mehrere Gene im Spiel. So können bei Ausfall eines einzelnen Stoffwechselweges teilweise Alternativen beschrrieben werden, die dafür sorgen, dass der eingenommene Wirkstoff auf anderen Wegen abgebaut wird.

Fast alle der dieser Synopse zugrundeliegenden Studien weisen darauf hin, dass zusätzlich zu den genetischen Einflüssen auch exogene Faktoren die Wirksamkeit von Medikamenten beeinflussen. Dazu zählen Faktoren wie der allgemeine Gesundheitszustand, parallel verzehrte Nahrungsmittel, mögliche Wechselwirkungen mit anderen eingenommenen Medikamenten (die ihrerseits natürlich wieder eine pharmakogenetische Komponente haben können), das Alter oder das Geschlecht (HCNL 16, NCUK 11, TASW 100, FBUH 45). NCUK kommt zu dem Schluss, dass man deshalb zu einer realistischen Einschätzung des Potentials der Pharmakogenetik kommen muss, nicht zu einer Überschätzung (NCUK 12). Laut TASW jedoch spielen die genetischen Anlagen eine zunehmende Rolle für die Wirksamkeits- und Nebenwirkungsprofile von Medikamenten. Ihrer Einschätzung nach sind diese Anlagen möglicherweise sogar wichtiger als die interindividuelle Variabilität oder Umweltfaktoren (TASW 17).

2.1 Pharmakogenetisch relevante Gene

Im Metabolismus von Arzneimitteln werden sogenannte Phase I und Phase II Enzyme voneinander unterschieden (HCNL 19, TASW 85). Phase I Enzyme sind vor allem für Oxidati-

ons-, Reduktions- oder Hydrolysereaktionen verantwortlich, während Phase II Enzyme den Wirkstoff oder seine oxidierte Form mit einer körpereigenen Substanz verbindet (HCNL 19). Diese Reaktionen sorgen für eine erhöhte Löslichkeit des Wirkstoffes, die manchmal für die Wirksamkeit, immer jedoch für eine schnelle Entgiftung unerlässlich ist.

In der Tabelle 1 werden die wesentlichen Polymorphismen, die in den zu vergleichenden Studien erwähnt werden, gemeinsam mit den meisten namentlich erwähnten und durch sie in ihrer Wirkung beeinflussten Arzneimitteln zusammengefasst.

Tabelle 1. Die wichtigsten pharmakogenetisch relevanten Gene, die in den zusammengefassten Studien genannt werden, sowie die von ihnen beeinflussten medizinischen Wirkstoffe.

Gen	Arzneimittelwirkstoff
Phase I Enzyme: Cytochrom P450 Superfamilie	
CYP1A2	<i>Ulkusmittel:</i> Omeprazol <i>Analgetika/Antipyretika:</i> Paracetamol <i>Tranquilizer:</i> Diazepam Verschiedene trizyklische Antidepressiva.
CYP2C9	<i>Antikoagulantien:</i> Warfarin, Phenprocoumon, Acenocoumarol <i>Antidiabetika:</i> Tolbutamid, Glipizid, Nateglinid <i>Antiepileptika:</i> Phenytoin <i>NSAR:</i> Diclofenac, Ibuprofen <i>COX-2 Inhibitoren:</i> Celecoxib
CYP2C19	<i>Malariamittel:</i> Proguanil <i>Ulkusmittel:</i> Omeprazol <i>Antiepileptika:</i> Phenytoin,
CYP2D6	<i>Psychopharmaka:</i> Perphenazin, Thioridazin, Flufenazin, Zuclopentixol, Risperidon, Venlafaxin <i>Antidepressiva:</i> Nortriptylin, Desipramin, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin, Mianserin, Maprotilin, Imipramin, Amitriptylin, Clomipramin, Clozapin, Maprotilin <i>Neuroleptika:</i> Haloperidol, Fluphenazin, Perphenazin, Risperidon, Thioridazin <i>Betablocker:</i> Metoprolol, Propranolol, Debrisoquin, Carvedilol, Bisoprolol, Timolol <i>ACE-Hemmer:</i> Donepezil <i>Antiarrhythmika:</i> Propafenon, Mexiletin, Flecainid <i>Glucocorticoide:</i> Hydrocortison <i>Analgetika:</i> Codein; Morphin, Oxycodon, Tamadol <i>Parkinsonmittel:</i> Selegilin <i>Antiemetika:</i> Ondansetron <i>Antihistaminika:</i> Loratadin <i>Urologika:</i> Tolterodin <i>Zytostatika:</i> Tamoxifen
CYP2E1	<i>Antipyretika/Analgetika:</i> Paracetamol

CYP3A4	Ist in den Stoffwechsel von mehr als 50 % aller verschriebenen Medikamente involviert
Andere Phase I Enzyme	
Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD)	<i>Zytostatika</i> : 5-Fluorouracil
Phase II Enzyme	
Thiopurin-Methyltransferase	<i>Immunsuppressiva</i> : Azathioprin, 6-Mercaptopurin
N-Acetyltransferasen (NAT)	<i>Tuberkulosemittel</i> : Isoniazid <i>Antihypertensiva</i> : Hydralazin <i>Chemotherapeutika</i> : Sulfasalazin
UDP-Glukosyltransferasen (UGT)	<i>Analgetika/Antipyretika</i> : Paracetamol <i>Zytostatika</i> : Irinotecan
Arzneimitteltransporter	
MDR1-Transporter	<i>Herzglykoside</i> : Digoxin
Arzneimittelrezeptoren	
Angiotensin converting Enzyme (ACE)	<i>ACE-Hemmer</i> : Captopril <i>Urologika</i> : Sildenafil
Ryanodinrezeptor	<i>Narkotika</i> : Halothan <i>Muskelrelaxantien</i> : Succinylcholin
Beta2-Rezeptor	<i>Asthmamittel</i> : Salbutamol, Formoterol
Andere	
Tumorale Veränderungen	Herceptin, Glivec
Virale Erkrankungen	Abacavir

2.1.1 Phase I Enzyme: Cytochrom P 450 Superfamilie

Die wichtigsten Phase I Enzyme gehören zur Cytochrom P450 (CYP) Superfamilie (TASW 85, HCNL 20, FBUH 39). Mehr als 50 verschiedene humane Enzyme dieser Enzymklasse sind beschrieben, die eine Vielzahl von körpereigenen Substanzen sowie Xenobiotika verstoffwechseln. FBUH weist auf Untersuchungen hin, in denen von 351 Wirkstoffen 56 % durch Enzyme des CYP-Systems verstoffwechselt wurden (FBUH 39). Pharmakogenetische Betrachtungen zu CYP-Enzymen werden, mit Ausnahme von GEEC, in allen diesem Bericht zugrundeliegenden Studien erwähnt. Daher werden im Folgenden die pharmakogenetisch bedeutsamsten CYP-Enzyme detailliert beschrieben und die wichtigsten Angaben der dieser Arbeit zugrunde liegenden Studien zusammengefasst. Zusätzlich wird aufgeführt, bei wie vielen Wirkstoffen in der Roten Liste Angaben zu den verschiedenen CYP-Enzymen gemacht werden.

CYP2D6 ist aus pharmakogenetischer Sicht eines der wichtigsten CYP-Enzyme (FBUH 39), da es an der Aktivierung bzw. Verstoffwechslung einer Vielzahl von Wirkstoffen beteiligt ist. Außerdem sind Dutzende von Polymorphismen bekannt (mehr als 70, IPTS 10) von denen mehr als 33 pharmakogenetisch relevant sind, da sie zu starken Unterschieden in der Verfügbarkeit von Medikamenten führen können. Laut FBUH ist CYP2D6 an der Verstoffwechslung von mehr als 50 Medikamenten mit über 34 Mio. jährlichen Verschreibungen und einem Jahresumsatz von mehr als einer Milliarde Euro beteiligt. Dabei ist CYP2D6 mengenmäßig eher nachrangig, es stellt nur 2% der in der Leber vorhandenen CYP-Enzyme (FBUH 39). Trotz dieser quantitativ geringen Relevanz ist CYP2D6 an dem Metabolismus von 20–25% aller verschriebenen Medikamente beteiligt (NCUK 15, PHUC 27).

Von CYP2D6 gibt es Polymorphismen, die entweder als *poor metabolizer* (HCNL 20, IPTS 10, TASW 85) oder als *ultra rapid metabolizer* (HCNL 20, FBUH 39) bezeichnet werden. Damit wird beschrieben, dass der Abbau einschlägiger Medikamente in entsprechenden Allelträgern besonders langsam oder besonders schnell erfolgt. Die Verteilung dieser Polymorphismen ist jedoch unterschiedlich: So sind zwar 6–10 % der weißen Bevölkerung *poor metabolizers*, der Anteil in der asiatischen Bevölkerung beträgt jedoch nur 1% (TASW 85, NCUK 15). In der holländischen Bevölkerung wird der Anteil an *poor metabolizers* auf 8%, der Anteil an *ultra rapid metabolizern* dagegen auf mehr als 3% geschätzt (HCNL 20). Laut NCUK ist bei 2–30% der weißen Bevölkerung der CYP2D6-Metabolismus durch *tandem-repeats* des entsprechenden Genabschnitts erhöht, was zu einer entsprechenden Beschleunigung des Metabolismus führt. (NCUK 15).

Im Folgenden werden die wichtigsten Wechselwirkungen mit medizinischen Wirkstoffen erörtert:

Codein: Der Wirkstoff Codein hat einen Jahresumsatz in Deutschland in Höhe von 62 Mio. Euro (FBUH 19). Um seine Wirkung entfalten zu können, muss er durch CYP2D6 zu Morphin umgewandelt werden. Im Falle von *poor metabolizers* kommt es – wenn überhaupt – erst bei hohen Dosen zu einer Arzneimittelwirkung (FBUH 19, TASW 86, NCUK 15, PHUC 27), während *ultra rapid metabolizers* ein erhöhtes Nebenwirkungsrisiko haben (FBUH 19; HCNL 14, 60)

Betablocker (Metoprolol): Metoprolol ist der mit Abstand wichtigste Betablocker und stand 2001 mit 10,8 Mio. Verordnungen bzw. insgesamt 455 Mio. Tagesdosen auf Platz 6 der am häufigsten in Deutschland verschriebenen Medikamente. Der Wirkstoff kann als typisches Beispiel für CYP Pharmakogenetik gelten, da er in vielen Untersuchungen zum CYP2D6-Polymorphismus als Testsubstanz benutzt wird. Metoprolol hat verschiedene kardiologische Anwendungsgebiete und wird sowohl über lange Zeiträume als auch in akuten Situationen eingenommen. Es liegen mehrere Untersuchungen vor, in denen Korrelationen zwischen CYP2D6 Genotyp und klinischen Parametern gezeigt werden (FBUH 38, HCNL 60, IPTS 11). Insgesamt ist die Datenlage jedoch nicht ausreichend, um eine klinische Relevanz von pharmakogenetischen CYP2D6 Tests vor einer Verabreichung von Metoprolol zu begründen (FBUH 38, 49).

Antidepressiva: Zwei stellvertretend für die gesamte Wirkstoffklasse genannte Arzneimittel (Amitriptylin und Doxepin) brachten es 2001 auf insgesamt 4,7 Mio. Verordnungen in Deutschland (FBUH 22). Antidepressiva werden durch verschiedene CYP-Enzyme abge-

baut, u.a. auch von CYP2D6. Aufgrund der relativ engen therapeutischen Fenster dieser Medikamente sowie aufgrund fehlender Metabolisierungsalternativen haben *poor metabolizers* ein stark erhöhtes Nebenwirkungsrisiko (TASW 86). Laut IPTS wurden Angaben zur Dosisanpassung von Antidepressiva auf der Basis von CYP2D6 und CYP2C19 Genotypisierungen vorgenommen, die Daten kamen jedoch aus Untersuchungen mit kaukasischen Kollektiven. IPTS weist darauf hin, dass diese Angaben nicht auf afrikanische oder asiatische Populationen übertragen werden sollten (IPTS 10).

Eine ganze Reihe von weiteren Antidepressiva, die von CYP2D6 abgebaut werden, sind in HCNL (60) zusammengefasst. HCNL weist darauf hin, dass der Einsatz pharmakogenetischer Tests vor der Verschreibung von Antidepressiva zu einer deutlichen Kostensenkung führen kann, ohne jedoch konkrete Angaben über die Art der Tests bzw. die Verfügbarkeit klinischer Daten zu machen (HCNL 28). Es wird jedoch darauf hingewiesen, dass niederländische Beratungsgremien im Gesundheitswesen (Ziekenfondsraad und Health Council) der Entwicklung von Pharmakogenetiktests in der Psychiatrie eine hohe Priorität einräumen bzw. sie für kurzfristig realisierbar halten (HCNL 16). Laut TASW ist davon auszugehen, dass pharmakogenetische Tests in erster Linie für die Prävention von Nebenwirkungen im Bereich der Antidepressiva entwickelt werden, ohne dass die Autoren weitere konkrete Angaben zu dieser Aussage und den Grundlagen, auf denen sie beruht machen. (TASW 147).

Ergänzend zu den untersuchten Studien wurde die Rote Liste (2003) daraufhin überprüft, bei welchen Präparaten bzw. Wirkstoffen Hinweise auf einen möglichen Einfluss von CYP2D6 aufgenommen sind. Es zeigt sich, dass bei insgesamt 37 gelisteten Präparaten (11 Wirkstoffe) unter „Wechselwirkungen“ Angaben zu CYP2D6 gemacht werden. Bei den meisten Angaben handelt es sich darum, dass eine eventuell vorhandene CYP2D6-Hemmung bei Einnahme des Präparates zu steigenden Plasmaspiegeln des jeweiligen Arzneimittels führt. Angaben zur Pharmakogenetik werden nicht gemacht. Lediglich bei Riamet® (Novartis Pharma) wird unter „Gegenanzeigen“ darauf hingewiesen, dass keine Arzneien gleichzeitig genommen werden dürfen, die durch CYP2D6 abgebaut werden.

Auch für **CYP2C9** sind drei verschiedene Polymorphismen beschrieben, die eine pharmakogenetische Relevanz haben (HCNL 21, NCUK 28). CYP2C9 ist zu etwa 15% am Abbau von Medikamenten beteiligt (PHUC 27). Etwa 3% der weißen Bevölkerung sind *poor metabolizers*, sie haben zwei Allele mit geringer CYP2C9 Aktivität (HCNL 21). Intermediäre Typen (ein normales Allel, ein Allel mit verringerter Aktivität) sind mit 40% in der weißen Bevölkerung vertreten. Laut PHUC sieht die Verteilung der Allele in anderen Populationen anders aus: „*Several human allelic variants of CYP2C9 have been cloned and designated CYP2C9*1, CYP2C9*2, CYP2C9*3, and CYP2C9*4. The allelic frequencies for these variants differ considerably among different ethnic populations—Caucasians appear to carry the CYP2C9*2 (8–20%) and CYP2C9*3 (6–10%) more frequently than Asians (0% and 2–5% respectively)*“ (PHUC 50).

Die Reduktion der Aktivität kann bei verschiedenen Medikamenten unterschiedlich sein. So zeigt Allel CYP2C9*3 zwar eine verringerte Aktivität bei dem Abbau von Tolbutamid und Phenytoin, nicht aber bei Diclofenac (HCNL 58).

Warfarin: Bis auf GEEC und TASW weisen alle Studien auf die Wechselwirkungen zwischen CYP2C9 und Warfarin hin, das als typisches Beispiel für den Einsatz von Pharmako-

CYP2C9

genetik zur Verringerung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen häufig genannt wird. (siehe u.a. IPTS 11). Das Problem bei der Therapie mit Warfarin ist, dass eine geeignete Eingangsdosis nicht vorhergesagt werden kann. Anders stellt sich dies laut IPTS für die Errechnung der Erhaltungsdosis dar. Hierzu weist IPTS auf Untersuchungen hin, die belegen könnten, dass man durch Algorithmen, die sowohl pharmakogenetische Testergebnisse als auch klinische Parameter berücksichtigen, individuelle Erhaltungsdosen für die Verabreichung von Warfarin berechnen kann (IPTS 11).

PHUC stellt einen kurzen Überblick über den gegenwärtigen Stand der Erkenntnis zusammen (PHUC 50): Danach ist Warfarin eines der weltweit am meisten verschriebenen oral applizierten Antikoagulantien. Es existiert eine ganze Reihe von Generika, was zur Konsequenz hat, dass von Seiten der Industrie sicherlich keine Investitionen zu erwarten sein werden, pharmakogenetische Tests zur Nebenwirkungsreduktion zu entwickeln. Dennoch ist laut Aussage von PHUC verschiedenen Experten zufolge Warfarin die erste klinisch sinnvolle Anwendung von pharmakogenetischen Tests. Aufgrund des geringen Interesses der Industrie an der Entwicklung von Tests muss PHUC zufolge das Geld dafür aus der öffentlichen Hand kommen (PHUC 50).

Es bleibt jedoch fraglich, ob pharmakogenetische Tests in diesem Fall jemals zur Anwendung kommen. CYP2C9 ist nicht der einzige Abbauweg für Warfarin, außerdem sind eine ganze Reihe von Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten bekannt (NCUK 29). Generell wird bei der Einnahme von Antikoagulantien nicht auf die Bestimmung des Quickwertes als klinischen Parameter verzichtet (FBUH 63). Bei Unverträglichkeit von Warfarin gibt es eine ganze Reihe von neuentwickelten Alternativpräparaten mit geringerem Nebenwirkungsspektrum, auf die ausgewichen werden kann (NCUK 29). HCNL weist darauf hin, dass in den Niederlanden zumeist die Cumarinderivate Phenprocoumon und Acenocoumarol als Antikoagulantien verordnet werden (HCNL 58).

In der Roten Liste (2003) finden sich 10 Präparate (5 Wirkstoffe), bei denen unter „Wechselwirkungen“ Angaben zu CYP2C9 gemacht werden. Bei 3 Präparaten wird in diesem Zusammenhang auf eine engmaschige Kontrolle der Blutgerinnungswerte bei gleichzeitiger Gabe mit Warfarin hingewiesen (Omeprazol, Fluconazol, Bicalutamid). Angaben zur Pharmakogenetik sind auch für CYP2C9 nicht zu finden.

CYP2C19 ist ebenso wie CYP2D6 an dem Abbau von Psychopharmaka beteiligt (IPTS 10, HCNL 28) und könnte prinzipiell auch zur Bestimmung von Dosisanpassungen dieser Medikamente herangezogen werden (FBUH 197, IPTS 10). Von CYP2C19 sind mehrere Polymorphismen bekannt, die sich hinsichtlich ihrer Enzymaktivität unterscheiden (PHUC 29). Durch inaktive Formen von CYP2C19 sind 13–23% der asiatischen Bevölkerung und 2–5% der Europäer *poor metabolizers*. Man kann 99% der asiatischen sowie 87% der europäischen *poor metabolizers* auf zwei defiziente Allele des Enzyms zurückführen. Darüber hinaus sind fünf weitere Allele als inaktiv beschrieben worden (HCNL 58). Das Malaria-Mittel Proguanil wird durch CYP2C19 in die medizinisch aktive Form Cycloguanil überführt. Daraus lässt sich ableiten, dass *poor metabolizers* hohe Dosen des Medikamentes einnehmen müssen, um eine therapeutisch wirksame Menge des aktiven Wirkstoffes zu erhalten. Bei dem Magenmedikament Omeprazol verhält es sich genau umgekehrt: CYP2C19 baut den Wirkstoff ab, so dass *poor metabolizers* schon bei geringen Konzentrationen einen ausreichende Therapie-

CYP2C19

effekt haben (HCNL 59). Auf einen möglicherweise sinnvollen konkreten Einsatz von pharmakogenetischen Tests wird nirgendwo Bezug genommen.

In der Roten Liste 2003 sind bei 8 Präparaten (5 Wirkstoffen) unter „Wechselwirkungen“ Angaben zum Einfluss von CYP2C19 gemacht. Informationen zur Pharmakogenetik werden jedoch nicht erwähnt.

Was den Abbau von Xenobiotika angeht, ist **CYP3A4** das mit Abstand wichtigste Enzym, da es am Abbau von etwa 50% der bekannten Wirkstoffe beteiligt ist (PHUC 27). Die CYP Untergruppe 3A stellt zusammen etwa 30% aller CYP Enzyme in der menschlichen Leber. Der CYP3A4-Gehalt kann zwischen zwei Individuen um den Faktor 20 variieren, außerdem unterliegt das Enzym einer starken Induktion durch Xenobiotika und kann zudem durch verschiedene Wirkstoffe sowie durch Grapefruitsaft gehemmt werden (FBUH 44). Da somit eine große Anzahl von Umwelteinflüssen auf CYP3A4 wirken, ist es fraglich, inwieweit es jemals eine pharmakogenetische Relevanz haben wird, bzw. es sinnvoll sein wird, hier pharmakogenetische Tests einzusetzen.

In der Roten Liste 2003 wird bei insgesamt 121 Präparate unter „Wechselwirkungen“ CYP3A4 erwähnt. Bei drei Wirkstoffen werden unter Warnhinweisen Angaben zu CYP3A4 gemacht. So wird bei Eletriptan und Bosentan vor der gleichzeitigen Einnahme von CYP3A4-Inhibitoren gewarnt (Ketoconazol, Itraconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Josamycin), während bei Amprenavir auf eine starke Hemmung von CYP3A4 hingewiesen wird.

5-Fluoruracil (5-FU) ist ein Analogon des Uracils, das aufgrund seiner hohen Affinität zu dem entsprechenden Enzym anstelle des Uracils in die DNA und RNA eingebaut wird und somit sowohl die Transkription als auch die Translation hemmt. Es wird als Zytostatikum u.a. bei verschiedenen Krebsformen eingesetzt (FBUH 20). Das Gen DPYD kodiert für die Dihydropyrimidin Dehydrogenase **DPD**, die 5-FU metabolisch inaktiviert. Die toxische Wirkung des Zytostatikums 5-Fluorouracil (5-FU) ist sehr stark von der Aktivität der DPD abhängig. Bei kompletter Abwesenheit jeglicher DPD-Enzymaktivität, welche die Folge einer genetischen Stoffwechselerkrankung sein kann, entfaltet der Wirkstoff schon bei ganz geringen Dosen massive unerwünschte Arzneimittelwirkungen (HCNL 30). Der Sinn routinemäßigen Screenings auf Mutationen im DPYD-Gen vor Beginn einer 5-FU-Therapie wurde mehrfach kontrovers diskutiert. Nach derzeitigem Kenntnisstand wird ein derartiger Test jedoch nicht für sinnvoll gehalten und deshalb nicht empfohlen (FBUH 52).

2.1.2 Phase II Enzyme

Die Untersuchung der **TPMT**-Aktivität ist wohl das am besten bekannte Beispiel für die Anwendung von pharmakogenetischen Tests. IPTS nennt den TPMT-Test „*a perfect example of the promise of pharmacogenetic diagnostics, as individuals with an impaired ability to metabolize thiopurines are at risk of life-threatening adverse reactions*“ (IPTS 13). Sowohl IPTS als auch HCNL und FBUH besprechen TPMT sehr detailliert.

Das Enzym TPMT wird vor allem in der menschlichen Niere und Leber gebildet und ist in den Abbau der antitumoralen bzw. immunsuppressiven Wirkstoffe 6-Mercaptopurin (6-

CYP3A4

**Andere Phase I
Enzyme:
Dihydropyrimidin
Dehydrogenase
(DPD)**

**Thiopurin-
Methyltransferase
(TPMT)**

MP) und Azathioprin involviert. Azathioprin, das durch endogene Stoffwechselfvorgänge zu 6-MP umgewandelt wird, wird zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen sowie als Immunsuppressivum nach einer Organtransplantation eingesetzt (HCNL 22, FBUH 25). Die immunsuppressive Wirkung des 6-MP wird durch ein Abbauprodukt, das Thioguanin, hervorgerufen. Thiopurine haben ein enges therapeutisches Fenster, d.h. schon bei geringen Überdosierungen können sich zum Teil lebensbedrohliche Nebenwirkungen entwickeln. Das Enzym TPMT katalysiert die Bildung von Methylderivaten anstelle des Thioguanin und führt damit zu einer partiellen Detoxifikation des Wirkstoffes (HCNL 22,29; FBUH 25). Eine verringerte TPMT-Aktivität hat also eine toxische Konzentration an Thioguanin zur Folge, die durch eine niedrigere Dosierung der Thiopurine kompensiert werden kann (IPTS 13, HCNL 22, 61). Insbesondere bei Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL) kann eine Behandlung mit 6-MP zu einer Schädigung der blutbildenden Zellen im Knochenmark führen. Aus diesem Grund wird eine derartige Behandlung von einer engmaschigen Kontrolle des Blutbilds begleitet (FBUH 30).

Bisher sind noch keine natürlichen Substrate dieses Enzymes bekannt (HCNL 22, FBUH 25), außerdem scheint ein Gendefekt von TPMT zu keinem Krankheitsbild zu führen (IPTS 13, FBUH 136). Bislang sind 8–11 Allele mit eingeschränkter TPMT-Funktion bekannt (FBUH 27). Die trimodale Aktivität von TPMT (FBUH 28) sowie ihre Allelverteilung ist in der europäischen Bevölkerung recht gut untersucht: So sind 90 % Träger von zwei voll funktionsfähigen Allelen, während ca. 10% heterozygot sind und eine eingeschränkte Enzymaktivität haben. 0,3–0,5% der Bevölkerung haben nur minimale oder keine TPMT-Aktivität (IPTS 13, HCNL 22, NCUK 42, FBUH 27). Ähnliche Zahlen gelten für afrikanische Populationen, in der asiatischen Bevölkerung sollen jedoch nur 2,5% heterozygote Träger einer TPMT-Mutation sein (FBUH 181).

Was TPMT pharmakogenetisch so interessant macht, ist die Tatsache, dass durch TPMT-Defizienz verursachte Nebenwirkungen einer Mercaptopurinbehandlung eindeutig monogenetischen Ursprungs sind (IPTS 13, FBUH 27).

Phänotypische TPMT-Tests werden schon seit mehreren Jahrzehnten durchgeführt (FBUH 29), jedoch nur in Fachlabors, da sie von der Methodik her sehr kompliziert sind und einer ganzen Reihe von Störanfälligkeiten unterliegen. Mitte der 90er Jahre wurde das TPMT-Gen auf Chromosom 6 identifiziert und entsprechende Nachweisverfahren entwickelt. Die häufigsten Allele sind TPMT*2 sowie *3A und *3C, die nach heutiger Auffassung 80–95% aller TPMT-Defizienzen ausmachen (FBUH 29). Eine Verteilung der häufigsten Allele in den unterschiedlichen Ethnien ist in FBUH 181 zusammengefasst. Laut HCNL sind die meisten TPMT-Polymorphismen mit Hilfe der PCR-Methode schnell und unkompliziert nachweisbar (HCNL 61). Es sind jedoch lediglich in den USA genotypische TPMT Tests in der Laborroutine (IPTSp 7), wo in mehreren Kliniken Patienten mit ALL vor einer Behandlung mit 6-MP auf ihren TPMT-Genotyp hin untersucht werden (IPTS 14).

Zur Zeit findet eine kontroverse Debatte über den Nutzen von verpflichtenden phänotypischen TPMT-Aktivitätstests und TPMT-Genotypisierungen statt (IPTS 14; FBUH 29,

FBUH 46, FBUH 74). In einer Stellungnahme der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA² zur Einbindung von TPMT-Aktivitätstests in die Verordnungsvorschrift von 6-MP bei ALL wird darauf hingewiesen, dass nur Patienten mit homozygotem Gendefekt einem hohen und beständigen Nebenwirkungsrisiko unterliegen, dass erste Daten belegen, dass etwa die Hälfte der heterozygoten Patienten eine Standard-Dosierung des Medikaments gut vertragen und dass Patienten mit normalem TPMT-Status dennoch starke Nebenwirkungen haben können (IPTS 14). Dennoch scheint die FDA eine Einbindung von pharmakogenetischen Tests in die ALL-Therapie zu befürworten.

Träger homozygot defizienter TPMT-Allele sind also die Einzigen, über die ein TPMT Test eindeutige Aussagen erlaubt. Denn weder lassen sich für heterozygote Träger eindeutige Aussagen zur Dosisreduzierung ableiten, noch sind die Träger homozygot intakter Allele automatisch frei von Nebenwirkungen. Im Gegenteil zeigte eine Metaanalyse von 6 klinischen Studien zum Einfluss von TPMT-Mutationen auf das Nebenwirkungsrisiko, dass 79 % der Patienten unerwünschte Nebenwirkungen nach der Einnahme von Thiopurinen hatten, obwohl sie zwei intakte TPMT Allele trugen (FBUH 47). In jedem Fall werden wie bisher bei allen Patienten, die eine Therapie mit Azathioprin oder 6-MP erhalten, klassische Blutbildbestimmungen durchgeführt werden müssen, mit deren Hilfe auch bei homozygot defizienten Patienten Nebenwirkungen früh erkannt werden können. Es gilt also abzuwägen, inwieweit ein vorgeschalteter TPMT-Test, der bei etwa einem von 200 Patienten eine sehr hohe Wahrscheinlichkeit für Nebenwirkungen anzeigt, aus ethischen und gesundheitsökonomischen Gründen vorgeschrieben werden soll oder nicht.

Details zu dieser Debatte sowie zum derzeitigen Kenntnisstand über die technischen Möglichkeiten von TPMT-Tests werden in Kapitel 3 dieses Abschnitts ausführlicher diskutiert.

N-Acetyltransferasen (NAT) metabolisieren Arzneimittel, indem sie Acetylgruppen mit einer Aminogruppe verbinden. Es sind verschiedene Formen dieses Enzyms bekannt. Für NAT-1 sind bisher keinerlei pharmakogenetische Effekte eindeutig beschrieben. Einige Publikationen belegen jedoch eine Assoziation zwischen NAT-1 Polymorphismen und Karzinomen, insbesondere Darmkrebs (HCNL 22 HCNL 60).

**N-Acetyl-
transferasen
(NAT)**

Insbesondere Varianten des Enzyms NAT-2, die sehr häufig vorkommen, haben eine deutlich unterschiedliche Aktivität und sind möglicherweise pharmakogenetisch relevant (HCNL 21, HCNL 60). Es sind 13 verschiedene, unterschiedlich aktive NAT-2 Allele beschrieben (FBUH 21). Man unterscheidet schnelle von langsamen Acetylierern. Schnelle Acetylierer sind unter Europäern, Afrikanern und Nordamerikanern in der Minderheit (30 – 40%), jedoch mehrheitlich in asiatischen Populationen vertreten (HCNL 60). Das Medikament Isoniazid, das zur Therapie von Tuberkulose eingesetzt wird, hat abhängig vom NAT-2 Metabolisierungstyp Halbwertszeiten des Blutplasmaspiegels, die um den Faktor 15 variieren können (FBUH 21). Daher kann das Medikament bei langsamen Acetylierern hohe Plasmakonzentrationen erreichen und so zu starken Nebenwirkungen führen (HCNL 60).

² Pediatric Oncology Subcommittee of the Oncologic Drugs Advisory Committee of the Food and Drug Administration, Summary Minutes, July 15, 2003,

Für langsame NAT-2 Metabolisierer wird außerdem ein erhöhtes Risiko angenommen, an Blasenkrebs zu erkranken (FBUH 139). Diese Assoziationen der NAT mit verschiedenen Krebserkrankungen sind ein gutes Beispiel für über reine Pharmakogenetik hinausgehende Zusatzinformationen, die bei der Testung mit generiert werden. Sie haben ethische und rechtliche Konsequenzen für die Durchführung von pharmakogenetischen Tests, die in den Abschnitten V und VI ausführlich behandelt werden.

Die **UDP-Glukosyltransferase** Superfamilie wird durch die UGT1- und UGT2-Familien gebildet. Die zu diesen Familien gehörenden Enzyme binden Glukuronsäure und andere Zucker an verschiedene Substanzen (körpereigene und körperfremde) und erhöhen so ihre Löslichkeit. Das Isoenzym UGT1A1 kommt in vielen polymorphen Formen vor, die sich in ihrer katalytischen Aktivität unterscheiden und von denen mehrere mit Erkrankungen wie Kolonkarzinomen (TASW 66) oder der Meulengracht-Krankheit (*Gilbert's Syndrome*, eine bestimmten Form der Hyperbilirubinämie, IPTSp 12, HCNL 30) assoziiert sind.

Ein Beispiel für den pharmakogenetischen Nutzen von UGT1A1 ist der Stoffwechsel des Zytostatikums Irinotecan. Dieses Arzneimittel wird durch verschiedene Esterasen in die aktive Komponente SN-38 umgewandelt. Der weitere Abbau des Wirkstoffs wird durch das Verbinden von SN38 mit einem Glukuronsäuremolekül in die Wege geleitet. Eine verminderte katalytische Aktivität der UGT1A1 führt zu erhöhten toxischen Effekten (HCNL 30).

UDP-Glukosyltransferasen (UGT)

2.1.3 Arzneimitteltransporter

Die pharmakogenetische Relevanz von Arzneimitteltransportern wird in mehreren der Studien erwähnt (IPTS, IPTSp, FBUH, TASW), mit Ausnahme des MDR1 Transporters, zu meist aber nicht weiter konkretisiert.. Lediglich HCNL erwähnt weitere Transportproteine, ohne jedoch detailliertere Ergebnisse von klinischen Studien vorzustellen: zum einen den Serotonin-Transporter 5-HTT, dessen genetische Varianten mit unterschiedlichen Effekten von Antidepressiva verbunden sein können (HCNL 23), zum anderen den Dopamin-Transporter, bei dem bestimmte Polymorphismen möglicherweise die Wirkung von Methylphenidat beeinträchtigen, das zur Therapie von hyperkinetischen Störungen eingesetzt wird. Laut HCNL sind jedoch die bisher untersuchten Patientenkollektive zu klein, um eindeutige Aussagen zu treffen (HCNL 29).

Der einzige Transporter, zu dem in den untersuchten Studien detailliertere pharmakogenetische Angaben gemacht werden, ist das P-Glykoprotein (**MDR1-Transporter**).

Das P-Glykoprotein spielt bei zwei Prozessen eine entscheidende Rolle bei dem extrazellulären Transport von Xenobiotika, sowie beim kontrollierten Transport solcher Substanzen durch die Blut-Hirnschranke (HCNL 22, TASW 87, FBUH 20). Laut FBUH konnte ein Polymorphismus im MDR1-Gen mit einer veränderten Verfügbarkeit von Digoxin assoziiert werden (FBUH 20). FBUH weist jedoch gleichzeitig darauf hin, dass neben nachgewiesenen pharmakogenetischen Effekten (die nicht weiter konkretisiert wurden), verschiedene MDR1-Polymorphismen auch mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einhergehen, an Colitis ulcerosa zu erkranken (FBUH 135). TASW ergänzt weitere Erkrankungen, die mit MDR1-Polymorphismen assoziiert sind: Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson und verschiedene

P-Glykoprotein (Multi drug resistance transporter, MDR1)

Krebserkrankungen, u.a. Nierenzellkarzinome (TASW 88). Da er „überschießende“ Informationen zum Erkrankungspotential der getesteten Patienten liefert, kann der pharmakogenetische Nachweis von MDR1-Polymorphismen aus rechtlichen und Ethischen Gründen problematisch sein. (Siehe auch die Abschnitte V und VI).

2.1.4 Arzneimittelrezeptoren

Obwohl nahezu alle der untersuchten TA-Studien darauf verweisen, dass Polymorphismen von Rezeptorgen eine wichtige pharmakogenetische Relevanz haben und ein Zielpunkt für pharmakogenetische Untersuchungen sind, gibt es – abgesehen von den weiter unten aufgeführten Tumormedikamenten Tastruzumab und Imatinib - zur Zeit erstaunlich wenige konkrete Beispiele, in denen Arzneimittelrezeptoren tatsächlich eine Rolle spielen. Mögliche Gründe hierfür ist die Komplexität der verschiedenen Gen- bzw. Expressionsvarianten sowie die unterschiedliche Expressionsrate einzelner Rezeptoren in verschiedenen Geweben, die sich zusätzlich noch ständig ändern kann. Hinzu kommt, dass die komplexe Einbindung von Rezeptoren in die verschiedensten Zellkommunikations- Expressionsregulations- und Stoffwechselwege ein detailliertes Verständnis erschwert. In den Studien werden neben dem Angiotensin converting Enzyme (ACE, s.u.) folgende weitere pharmakogenetisch relevante Arzneimittelrezeptoren erwähnt: Ryanodin Receptor 1 und Succinylcholin (HCNL 17, FBUH 22) bzw. Halothan (HCNL 25), der Dopamin-Rezeptor DRD2 und Haloperidol (FBUH 42), der Dopamin-Rezeptor DRD3 und tardive Dyskinesie (HCNL 28) sowie der Serotonin-Rezeptor 5HT2A und die Wirkung von atypischen Psychopharmaka (HCNL 28). Diese Wechselwirkungen sind jedoch alle noch nicht sehr gut belegt und werden daher mit Ausnahme des ACE nicht weiter besprochen. Fazit: *„In the field of transporters and receptors, we do not know what to study. We are at the beginning of the beginning”* (Magnus Ingelmann Sundberg, IPTSp 48).³

Bestimmte Varianten im Gen, das für das **Angiotension Converting Enzyme (ACE)** kodiert, können die therapeutische Wirksamkeit von ACE-Hemmern wie Captopril verringern (TASW 88). Von daher kann die Pharmakogenetik möglicherweise dazu beitragen, die Wirksamkeit von ACE-Inhibitortherapie zu erhöhen (HCNL 27). ACE ist laut IPTS und FBUH jedoch ein weiteres Beispiel für einen pharmakogenetischen Test, der „überschießende“ Informationen liefert (IPTS 28). Während I und D-Allele des ACE-Gens möglicherweise mit einer Betablocker-Therapie oder der Wirkung von Sildenafil (Viagra[®]) interagieren, wird auch angenommen, dass diese Allele Rückschlüsse auf die körperliche Leistung erlauben (IPTS 28). Bestimmte Deletions- Insertionsmutanten im ACE-Gen werden sowohl mit der verminderten Wirksamkeit einer ACE-Hemmer Therapie in Verbindung gebracht, als auch mit dem erhöhten Risiko einer koronaren Herzerkrankung (FBUH 135). Konkrete Angaben zu klinischen Studien, in denen eindeutig benannte Polymorphismen im ACE-Gen oder in abbauenden Enzymen mit der Wirksamkeit von ACE-Hemmern oder entsprechenden Ne-

**Angiotensin
converting enzyme
(ACE)**

³ Magnus Ingelman-Sundberg: Division of Molecular Toxicology, Karolinska Institute, Stockholm

benwirkungen in Verbindung gebracht werden, werden jedoch in keiner der genannten Studien gemacht.

2.1.5 Antitumorale Therapeutika

Bestimmte Krankheiten, insbesondere Tumorerkrankungen, führen zu einer Veränderung der genetischen Komposition des betroffenen Gewebes. Die Produkte spezieller überexprimierter Gene im Tumorgewebe, die sich in gehäufter Form nur dort und nicht im gesunden Gewebe befinden, können in zweierlei Hinsicht von Bedeutung sein: Zum einen können sie als differentialdiagnostischer Marker genutzt werden, um beispielweise besonders aggressive Tumoren von weniger aggressiven zu unterscheiden und so eine Prognose über den Krankheitsverlauf zu erhalten. Zum anderen eignen sich diese nur im kranken Gewebe in gehäufte Form auftretenden Genprodukte als *targets* für eine Chemotherapie (siehe unten). Strategien der pharmazeutischen Industrie, dieses Phänomen für die Entwicklung neuer Medikamente zu nutzen, werden in Kapitel 4 dieses Abschnitts ausführlicher diskutiert.

Trastuzumab (Herceptin®) und Imatinib (Glivec®) sind die einzigen in den Studien erwähnten Medikamente, vor deren Verordnung diagnostische Methoden empfohlen bzw. vorgeschrieben sind, um eine Patientenstratifikation vorzunehmen. Das Herceptin®-Beispiel wird mit Ausnahme von HCNL in allen Studien erwähnt und von FBUH, TASW und NCUK detaillierter diskutiert. Dabei handelt es sich hierbei eigentlich nicht um ein pharmakogenetisches Beispiel im klassischen Sinne, da keine in der Keimbahn angelegten Polymorphismen untersucht werden. Vielmehr wird tumoröses Gewebe auf die krankhafte Überexpression eines „normalen“ (wie im Falle von Herceptin®) oder eines somatisch mutierten Gens (wie im Falle von Imatinib) untersucht. Im konkreten Fall geht es bei Herceptin® um die Überexpression des *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER2) bei besonders aggressiven Formen von Mamma- und Pankreaskarzinomen.

Herceptin® ist ein monoklonaler Antikörper, der ursprünglich aus Mäusen gewonnen wurde und sich gegen eine bestimmte Struktur – ein Epitop des HER2 – richtet. Entwickelt wurde der Antikörper von der US-Firma Genentech, der Vertrieb in Europa erfolgt durch das Unternehmen Hoffmann La Roche. Drei Jahre nach der Markteinführung, die im Jahre 2001 erfolgte, setzte Genentech mit diesem Wirkstoff 346 Mio. USD um (TASW 29).

HER2 scheint für die Aggressivität bestimmter Subformen von Mamma- und Pankreaskarzinomen eine wichtige Rolle zu spielen, da eine Überexpression dieses Rezeptors mit einer schlechten Prognose des Krankheitsverlaufs einhergeht (FBUH 31). Durch eine Therapie mit Herceptin® wird die Überlebensrate von Patientinnen mit diesen Tumoren signifikant erhöht. 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 95). Naturgemäß gilt dies jedoch nur für Tumoren, die HER2 tatsächlich überexprimieren (25–30% der Mammakarzinome), in anderen Fällen wirkt die Therapie mit Herceptin® nicht. Aus diesem Grund ist eine vorherige Testung

**HER2 und
Trastuzumab
(Herceptin®)**

der Tumoren auf den HER2-Status vor der Therapie von den Zulassungsbehörden vorgeschrieben, wodurch die Effektivität des Wirkstoffes erhöht wird.

Im Fall des Herceptin[®] wird deutlich, dass die Übergänge zwischen pharmakogenomischen Ansätzen in der Wirkstoffentwicklung und der Pharmakogenetik fließend sind (NCUK 24). Nachdem durch *drug target screening* HER2 als möglichen Wirkort für ein geeignetes Therapeutikum identifiziert worden war, wurde ein monoklonaler Antikörper gegen diese Struktur entwickelt. Ein „pharmakogenetischer“ Test zur Patientenstratifikation vor Therapiebeginn drängt sich förmlich auf, zumal es sich bei Herceptin[®] um ein sehr teures Medikament handelt. Grob geschätzt belaufen sich die Behandlungskosten bei fünfmonatiger Therapie auf 15.000 € pro Patientin (FBUH 33). Anwendung findet die Herceptin[®]-Therapie in onkologischen Spezialpraxen und in Kliniken. Zur Anwendung des pharmakogenetischen Tests muss zuvor Biopsiematerial aus dem Tumorgewebe entnommen werden. Allerdings wird eine Biopsie ohnehin in den meisten Fällen zur Diagnoseabklärung entnommen, oder es liegt bereits operativ entnommenes Tumormaterial vor, sodass es nur in seltenen Fällen zu einer zusätzlichen Belastung der Patientinnen kommt (FBUH 60).

Herceptin[®] wird populär gerne als „Präzisionsgewehr“ bezeichnet, da der hochspezifische Antikörper zwar den Tumor, nicht aber gesundes Gewebe schädigt. HER2 wird jedoch auch von anderen Zellen exprimiert, insbesondere von Herzzellen. Aus diesem Grund sind kardiovaskuläre Nebenwirkungen bei einer Therapie mit Herceptin, insbesondere bei gleichzeitiger Gabe von Anthrazyklinen, häufig (FBUH 32). Weitere Nebenwirkungen können durch Hypersensitivitätsstörungen auftreten, die durch Unverträglichkeit von Mausprotein hervorgerufen werden können (FBUH 32).

Ähnlich wie Herceptin[®] stellt **Imatinib (Glivec[®])** ein Medikament dar, das zur Therapie von bestimmten Krebserkrankungen – quasi maßgeschneidert – entwickelt wurde. Bei Imatinib handelt es sich um einen synthetischen Wirkstoff, der mit Hilfe des „*molecular modelling*“ so entworfen wurde, dass er selektiv als BCR-ABL-Tyrosinkinase-Inhibitor fungiert. Dieser Rezeptor spielt bei bestimmten Formen der chronisch myeloischen Leukämie (CML), die ein Philadelphia-Chromosom aufweisen, eine Rolle. Der Chromosomen-Defekt ist bei 80–90% der CML-Patienten nachweisbar. Wenn der Defekt auf beiden Chromosomen eines Chromosomenpaares auftritt (Disomie), geht dieses mit besonders schlechten Prognosen des Krankheitsverlaufes einher.

**Imatinib
(Glivec[®])**

Imatinib wird von mehreren der hier untersuchten Studien als Beispiel für den Einsatz von obligatorischen Gentests zur Stratifizierung von Patienten vor eingeleiteter Therapie erwähnt, jedoch nur am Rande (NCUK 46, PHUC 26, TASW 122, IPTS 12, GEEC 63). Einzig TASW macht Angaben zum Umsatz des Medikaments, der im Jahr 2003 bei einer Steigerung von 91% 791 Mio. USD betrug (TASW 52). Ein interessantes Detail ist, dass der Wirkstoff seine weltweite Zulassung in einem beschleunigten Verfahren erhielt, da er unerwartet hohe zytogenetische und hämatologische Ansprechraten aufwies (beides Surrogatmarker für die Wirksamkeit der Imatinib-Therapie). Der Nachweis einer erhöhten Überlebensrate musste durch fortgeführte klinische Prüfungen nach der Zulassung noch erbracht werden⁴.

⁴ P. Kleist: „Biomarker und Surrogat-Endpunkte: Garanten für eine schnelle Zulassung von Arzneimitteln?“ Schweizerische Ärztezeitung 2002; 83: Nr. 44.

In den letzten Jahren sind eine ganze Reihe weiterer antitumoral wirksamer monoklonaler Antikörper als Arzneimittel zugelassen worden, z.B. Alemtuzumab (MabCampath[®], Zulassung 2001, Indikation: chronisch lymphatische Leukämie), Bevacizumab (Avastin[®], Zulassung 2005, Indikation: metastasierte Kolorektalkarzinome), Cetuximab (Erbix[®], Zulassung 2004, Indikation: Darmkrebs), Rituximab (MabThera[®], Zulassung 1998, Indikation: follikuläres Lymphom, CD20-positives Non-Hodgkin Lymphom). Diese Antikörper richten sich gegen extrazelluläre Strukturen, die von den Tumorzellen präsentiert werden, insbesondere Wachstumsfaktoren (EGF, VEGF) oder Rezeptoren wie CD20. Besonders bei Rituximab bietet sich eine prätherapeutische Stratifikation der Patienten auf das Vorhandensein von CD20 im Tumorgewebe an. Diese Beispiele zeigen, dass die Zahl der Zulassung der gegen bestimmte molekulare Strukturen gerichteten Antikörper steigt, und dass hier in den nächsten Jahren eine ganze Reihe von Zulassungen zu erwarten sind, die ähnlich wie Herceptin einen pharmakogenetischen Test fordern. Zumeist handelt es sich dabei jedoch nicht um „klassische“ pharmakogenetische Tests, die auf die Identifikation eines Metabolisierungstyps gerichtet sind, sondern um ein Erfordernis, das in Folge pharmakogenomischer Entwicklungsstrategien auftritt.

2.1.6 Antivirale Therapeutika: Abacavir

Bei Abacavir handelt es sich um einen antiretroviralen Wirkstoff, der in der HIV/AIDS-Therapie weit verbreitet ist. Er wird von NCUK als Fallbeispiel der Pharmakogenetik detailliert beschrieben (NCUK 17). In klinischen Studien wurden bei 4% der mit Abacavir behandelten Patienten schwere Hypersensitivitätsreaktionen festgestellt, die in seltenen Fällen tödlich endeten. Im Jahre 2000 startete GlaxoSmithKline eine groß angelegte Studie, deren Ziel es war, genetische Marker zu identifizieren, die eine Prädisposition für derartige Hypersensitivitätsreaktionen anzeigen können.

Im Jahr 2002 wurden zwei Artikel publiziert, die ein bestimmtes Allel des HLA-Gens (HLAB7501) mit dem Vorkommen dieser Reaktionen assoziieren. In der größer angelegten GSK-Studie zeigte sich, dass 55% der Kaukasier, die diesen Polymorphismus trugen, eine Hypersensitivitätsreaktion zeigten, während nur 1% der Abacavir toleranten Patienten HLAB7501 positiv waren. Andererseits hatten mehrere Patienten ohne diesen Polymorphismus eine Hypersensitivitätsreaktion, insbesondere aus nicht kaukasischen Patientenkollektiven, in denen HLAB7501 überhaupt nicht vorkam. Aus diesem Grund kamen die GSK-Autoren zu dem Schluss, dass es zu früh sei, HLAB7501 als Marker für die Vorhersage unerwünschter Arzneimittelwirkungen von Abacavir heranzuziehen. Die Autoren der anderen Publikation, die zu ähnlichen Ergebnissen gekommen waren, befürworteten dies jedoch und führen routinemäßige Screens auf diesen Marker vor einer Therapie mit Abacavir durch (NCUK 17).

3. Pharmakogenetische Tests und Monitoringverfahren

Im vorangegangenen Abschnitt wurden die in den untersuchten TA-Studien erwähnten und diskutierten pharmakogenetisch relevanten Polymorphismen und Enzyme, sowie ihr Einfluss auf die Wirksamkeit und das Nebenwirkungsprofil von Medikamenten systematisch dargestellt. Im Folgenden sind die in den Studien diskutierten pharmakogenetischen Tests das Thema. Von den in den Studien erwähnten Aspekten ausgehend wird dargestellt, welche pharmakogenetischen Tests es derzeit gibt, welche Eigenschaften sie haben und inwieweit sie in die klinische Praxis implementiert sind.

3.1 Zielgrößen von pharmakogenetischen Tests in der klinischen Diagnostik

Um für die klinische Diagnostik einsetzbar zu sein, muss ein pharmakogenetischer Test – wie jeder andere in der klinischen Diagnostik einzusetzende Test auch – eine ganze Reihe von technischen Kriterien erfüllen. Im Folgenden werden neun Kriterien genannt, die von FBUH aufgeführt werden (FBUH 65). Die ersten beiden Punkte treffen generell für die Entwicklung von diagnostischen Tests zu, während die Punkte drei bis neun spezielle Anforderungen beschreiben, die an pharmakogenetische Tests zu stellen sind.

1. Die analytische Validität muss hoch sein. Dazu gehören Kenntnisse über Spezifität und Sensitivität, außerdem müssen Angaben zur Präzision und Reproduzierbarkeit von Testergebnissen gemacht werden. Diese beinhalten im Wesentlichen Angaben zur Variabilität von gewonnenen Daten (*intra-assay variation*, *between-assay variation*, *between-lab variation*), bei denen ermittelt wird, inwieweit Faktoren wie Temperatur, Luftfeuchtigkeit, die Testcharge, die durchführende Testperson usw. einen Einfluss auf das Testergebnis haben. Bei quantitativen Tests müssen zusätzlich die Parameter Linearität (*linearity*) und Wiederfindungsraten (*recovery*) bestimmt werden, um zu gewährleisten, dass der Test auch solide Daten liefert. Insbesondere wenn sensible Analyten in komplexen Matrices wie Körperflüssigkeiten (Serum- oder Plasmaproben, Speichel, Urin usw.) oder in Gewebelysaten bestimmt werden sollen, muss gewährleistet sein, dass es nicht zu Interferenzen kommt, welche dazu führen, dass die Menge des Analyten über- bzw. unterschätzt wird. Bei Gentests kommt hinzu, dass der Analyt (die DNA oder RNA) aus der Probe isoliert und stabilisiert werden muss. Diese Probenaufbereitung ist ein kritischer Punkt, erfordert gut geschulte Mitarbeiter und kann eine der größten Fehlerquellen bei diagnostischen Tests sein (FBUH 78).
2. Die klinische Validität muss hoch sein. Sobald ein Test die ersten Entwicklungsschritte erfolgreich hinter sich gebracht hat, schließt sich die klinische Validierung an. In dieser Phase wird ermittelt, ob der Test tatsächlich die in ihn gesetzten Erwartungen erfüllt und diagnostisch einsetzbar ist. Wenn vorhanden, werden international anerkannte Referenzproben zur Validierung herangezogen. Durch ausreichend dimensionierte, prospektive Studien muss der prädiktive Wert des Tests ermittelt werden.

3. Der pharmakogenetische Test muss einen relevanten Erkenntnisgewinn liefern, d.h. es muss gewährleistet sein, dass die gewonnenen Informationen auch bei gleichzeitiger Anwendung herkömmlicher Diagnostik die Arzneimittelsicherheit zusätzlich erhöhen.
4. Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die mit dem Test vermieden werden sollen, müssen ausreichend schwer sein, um den zusätzlich entstehenden Aufwand zu rechtfertigen.
5. Die Allele oder Allelkombinationen, die durch den Test überprüft werden sollen, sollten (abhängig vom Schweregrad der unerwünschten Arzneimittelwirkung) relativ häufig auftreten.
6. Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen sollten ebenfalls relativ häufig auftreten (abhängig vom Schweregrad).
7. Der Test sollte für den Patienten eine annehmbar geringe Eingriffstiefe haben.
8. Aus dem Testergebnis sollte sich eine eindeutige Handlungsanweisung für den behandelnden Arzt ableiten lassen.
9. Das Testverfahren sollte preiswert sein.

IPTS führt ähnliche Punkte auf (IPTS 15). Eine ausführlichere Darstellung der Zielgrößen pharmakogenetischer Tests mit Angaben zum Zulassungsverfahren findet sich in Kap. III.3.2.

Bei pharmakogenetischen Tests, die der Erhebung des genetischen Status oder der Enzymaktivität eines Patienten dienen und die vor der Verabreichung eines Medikaments durchgeführt werden, handelt es sich im weitesten Sinn um prädiktive Tests: sie sollen Informationen über die wahrscheinliche Reaktion des Patienten zur Verfügung stellen. Ein prädiktiver genetischer Test gibt also nur die Wahrscheinlichkeit eines bestimmten Ereignisses an, kann es aber nicht mit Sicherheit vorhersagen. Ein pharmakogenetischer Test wird nur dann eine Relevanz für den klinischen Alltag haben, wenn sein prädiktiver Wert hoch ist, er also mit hoher Wahrscheinlichkeit eine bestimmte Reaktion auf die Verabreichung eines Medikaments vorhersagen kann (FBUH 53). Aber selbst wenn ein höher prädiktiver Wert erreicht wird, ist dadurch nicht gesagt, dass die Therapie bei Patienten nicht erfolgreich sein kann, die davon aufgrund eines pharmakogenetischen Testergebnisses ausgeschlossen wurden (TASW 99).

Es lassen sich ein *positiver* und ein *negativer prädiktiver Wert* unterscheiden (*positive predictive value*, PPV und *negative predictive value*, NPV): Der PPV gibt an, welcher Anteil der positiv getesteten Personen tatsächlich den entsprechenden pharmakogenetischen Effekt zeigt. Der NPV gibt an, wie viele der negativ getesteten Personen auch wirklich keinen pharmakogenetischen Effekt aufweisen. Bei einem niedrigen NPV würden also z.B. viele Personen trotz negativem Testergebnis dennoch unerwünschte Nebenwirkungen zeigen (FBUH 53).

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 ernüchternde Ergebnisse. So liegen bei acht verschiedenen Tests in keinem einzigen Fall der PPV und der NPV gleichzeitig über 90%; überhaupt erreicht nur einziger PPV einen Wert von 91%. (FBUH 53).

3.2 Genotypische und phänotypische pharmakogenetische Tests, klinisches Monitoring

Vor der Einführung molekulargenetischer Untersuchungsmethoden standen ausschließlich phänotypische Enzymaktivitätsbestimmungen zur Verfügung, um Informationen über den pharmakogenetischen Status eines Patienten zu erhalten. Eine detaillierte Gegenüberstellung von geno- und phänotypischen Tests gegenüber traditionellen Diagnostikverfahren (dort als „klinische Monitoringverfahren“ bezeichnet) findet sich in FBUH 58ff. Sie soll hier nur kurz zusammengefasst werden. Neben FBUH nehmen auch IPTS (15) und HCNL (19) diese Unterscheidung zwischen genotypischen und phänotypischen Tests vor. In den anderen Studien erfolgt diese Unterscheidung nur implizit, bzw. werden die Untersuchungen auf Genotypisierungstests beschränkt.

3.2.1 Genotypische Tests

Als „genotypische Tests“ werden alle pharmakologischen Testsysteme bezeichnet, die auf DNA- oder RNA-Ebene Auskünfte über den Genotyp des getesteten Patienten machen (d.h. die entsprechend vorhandenen Allele benennen). Diese Information muss in der Regel nur einmal im Leben des Patienten gewonnen werden, da sie sich nie ändert. Eine Ausnahme bilden Tests, die somatische Mutationen in entartetem Tumorgewebe nachweisen sollen. Da die entsprechenden Veränderungen nicht in der Keimbahn angelegt sind, müssen sie in jedem Erkrankungsfall neu erhoben werden. RNA-Tests, die Informationen über den Expressionsstatus eines Proteins liefern sollen sind, ebenfalls keine genotypischen Tests. Eine Information über den Genotyp ist im Hinblick auf den dadurch beeinflussten Phänotyp zumeist probabilistisch, d.h. sie kann nur Wahrscheinlichkeiten über sein mögliches Auftreten geben. Außerdem können allelspezifische Gentests nur die Polymorphismen ermitteln, nach denen konkret gesucht wird, die also vorher bekannt sein müssen (Problem der Inklusivität). Ein Problem von genotypischen Tests ist deshalb, dass sogenannte *compound heterozygotes*, bei denen zwei verschiedene mutierte Allele mit Enzymdefizienz vorliegen, nicht als solche erkannt werden, sondern fälschlicherweise als Heterozygote klassifiziert werden.

Laut PHUC haben genotypische Tests in der Theorie folgende Vorteile: Sie können vor dem Behandlungsbeginn vorgenommen werden, sie sind minimal invasiv (z.B. Entnahme von Zellen der Mundschleimhaut) und man muss bei der Entnahme nicht auf einen *steady state* (wie bei einer Plasmaspiegelbestimmung) oder auf die Compliance der Patienten Rücksicht nehmen. Die Bestimmung gilt außerdem für mehrere Wirkstoffe und ein Leben lang (PHUC 16). Der Nachteil: Die Testergebnisse geben nur Wahrscheinlichkeiten an und sind daher in ihrer Aussage nicht genau. Arzneimittelwirkungen und –nebenwirkungen haben nur selten einen monokausalen genetischen Ursprung. Außerdem werden nicht alle Genotypen getestet, sondern nur die häufigsten (PHUC 17).

3.2.2 Phänotypische Tests

Als „phänotypische“ pharmakogenetische Tests werden Untersuchungen bezeichnet, die Auskunft über die momentane Aktivität des pharmakogenetisch relevanten, polymorphen Enzyms geben (FBUH 58ff.). Sie spiegeln den temporären Ist-Zustand des untersuchten Effekts wider. Es fließen Informationen über die Expressionsrate und den Aktivitäts- bzw. Inhibitionsstatus eines Enzyms oder Transporters ein (FBUH 58ff.). Phänotypische Tests erlauben nicht unbedingt einen Rückschluss auf den entsprechenden Genotyp. So zeigen einige Individuen trotz zweier Wildtyp TPMT-Gene nur eine schwache TPMT-Aktivität, die der von heterozygoten Personen ähnlich ist. Nur bei homozygot defizienten Personen ist ein eindeutiger Rückschluss möglich.

Ein Problem von phänotypischen Tests ist ihre Störanfälligkeit, da die Testergebnisse kurzfristigen Schwankungen der Enzymaktivität oder dem störenden Einfluss exogener Substanzen (Nahrungsmittel, Alkohol, Zigarettenkonsum, Medikamenteneinnahme etc.) unterliegen können. Beispielsweise kann eine vor dem Test unternommene Bluttransfusion die Ergebnisse eines TPMT-Tests noch mehrere Wochen lang verfälschen. Außerdem sind die meisten phänotypischen Tests aufwendig in der Durchführung und werden nur von spezialisierten Labors durchgeführt.

3.2.3 Klinisches Monitoring

Während pharmakogenetische Tests vor der Verabreichung eines Medikaments Aufschluss über seine (Neben)wirkungen geben soll, kommen die klassischen klinischen Monitoringverfahren erst nach der Einnahme zum Einsatz. Je nach Verfahren ist die zeitliche Nähe zur Medikamenteneinnahme unterschiedlich. Die meisten Monitoringverfahren geben Aufschluss auf die unmittelbare Wirkung des Medikaments (Blutdruckmessung nach Gabe von Antihypertensiva, Gerinnungsmessungen nach der Einnahme von Antikoagulantien). In anderen Fällen wird durch engmaschige Untersuchungen das Auftreten von Nebenwirkungen herausgefunden oder abgewendet. Ein Beispiel hierfür ist die vorgeschriebene regelmäßige Kontrolle des Blutbilds nach der Vergabe von Thiopurinen.

Wenn die jeweiligen therapeutischen Fenster bekannt sind, kann auch eine Bestimmung des Plasmaspiegels eines eingenommenen Wirkstoffes und Metaboliten von Vorteil sein.

Dieses *therapeutic drug monitoring* (TDM) wurde 2004 von der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie für die Verordnung von Psychopharmaka, Antidepressiva, Antidementiva und Stimmungsaufheller empfohlen. In dieser Empfehlung wurde auch darauf hingewiesen, dass das TDM dem Einsatz pharmakogenetischer Tests aufgrund der derzeit fehlenden klinischen Validierung vorgezogen wird.⁵

Aktualisierung

⁵ Baumann P et al. The AGNP-TDM Expert Group Consensus Guidelines: Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry. *Pharmacopsychiatry* 37:243-265 (2004).

3.3 Derzeit verfügbare Tests

Genetische Tests zeichnen sich dadurch aus, dass sie bestimmte Strukturen in der DNA – bzw. deren Veränderung – erfassen. In der Regel handelt es sich dabei um Veränderungen in einzelnen Basenpaaren, die single nucleotide polymorphisms (SNP) genannt werden. Es gibt eine ganze Reihe unterschiedlicher Technologien, mit deren Hilfe SNPs erfasst werden können. Zur Zeit beruht die Mehrzahl der im Handel befindlichen Tests auf der PCR-Technologie. Diese werden jedoch vermutlich mittelfristig von DNA-Chips, welche eine ganze Reihe von Polymorphismen simultan aus einer Probe bestimmen können, abgelöst werden (FBUH 75).

Die Möglichkeiten zur Automatisierung von SNP-Genotypisierungen sind mittlerweile relativ weit fortgeschritten (IPTS 6). Die meisten entsprechenden Systeme sind derzeit aus Kostengründen allerdings noch nicht im großen Stil in der klinischen Laborroutine einsetzbar. Das wird aber wohl nicht immer so bleiben: HCNL sagt voraus, dass sich die Kosten für eine Bestimmung von über 100.000 SNP innerhalb weniger Stunden auf nur wenige hundert USD belaufen werden (HCNL 15). PHUC stellt fest, dass die meisten Unternehmen in Anlagen für die *high throughput*-Genotypisierung investieren (PHUC 30).

Im Folgenden werden diejenigen am Markt befindlichen Tests besprochen, die von den Studien namentlich erwähnt werden. Für die Mehrzahl der beschriebenen pharmakogenetisch relevanten Gene gibt es eine Vielzahl von verschiedenen PCR-Tests, die jedoch nur zu Forschungszwecken genutzt werden. Da sich über sie in den Studien keine Aussagen finden, werden sie auch hier nicht weiter dargestellt. Generell ist anzumerken, dass nur FBUH, TASW und vereinzelt auch NCUK konkrete Angaben zu Tests machen. In den anderen Studien lassen sich keine Aussagen über konkrete Produkte finden.

Die Aktivität spezifischer CYP Enzyme wird mit Hilfe von Testsubstanzen (im Falle von CYP2D6 ist dies häufig Metoprolol) phänotypisch erfasst. Dieses gilt als sehr aufwendig, da der zeitliche Verlauf der Konzentrationen der Testsubstanzen und ihrer Abbauprodukte im Blut bestimmt werden muss. Neuere Untersuchungen belegen, dass eine einzige Messung ausreicht, um den Aktivitätsstatus von CYP2D6 oder CYP2C19 zu festzustellen (FBUH 41).

Neben der phänotypischen ist auch eine genotypische Erfassung des CYP450-Status möglich.

Folgende genotypische Tests befinden sich auf dem Markt:

- **AmpliChip CYP450** (Roche, seit Mitte 2003): Dieser Chip testet 29 Polymorphismen und Mutationen im CYP2D6-Gen und 2 Polymorphismen im CYP2C19-Gen. Darüber hinaus ermöglicht er Aussagen über Deletionsmutanten und Genduplikationen. Es sollen 99% der Weltbevölkerung mit diesem Chip genotypisierbar sein (Produktbeschreibung Roche). Der Test soll anfangs 350–400 USD kosten (TASW 29). Der geschätzte Umsatz mit dem Chip soll sich bis 2008 auf etwa 100 Mio. USD belaufen, wobei der globale Genchip-Markt bis 2015 von Roche auf 8–10 Mrd. USD beziffert wird. Laut DPA-Pressemitteilung vom 12. Januar 2005 ist der AmpliChip P450 von der FDA für die diagnostische Anwendung in den USA zugelassen worden. „Die Testresultate sollen es dem Arzt gestatten, bei der Wahl und Dosierung von Medikamenten gegen häufige Krankheiten wie Herzerkrankungen, Schmerz und Krebs die für Patienten

**Cytochrom P450
Superfamilie**

ten charakteristische genetische Information zu berücksichtigen“ (DPA – AFX vom 12.01.05). Im September 2004 erhielt der Chip das CE-IVD Kennzeichen und wurde im November 2004 als „erster Chip für den klinischen Einsatz“ eingeführt. Er „bildet als erstes Produkt die Basis für eine neue Generation von diagnostischen Tests, die eine personalisierte Medizin ermöglichen werden“ (DPA Pressemitteilung vom 14. Oktober 2004). Interessanterweise findet sich bei einer *Medline*-Recherche in den publizierten klinischen Studien unter dem Stichwort „AmpliChip“ kein einziger Treffer.

- **GeneChip CYP450 Assay** (Affymetrix, seit November 1997): Der Chip erlaubt die Bestimmung von 10 Allelen im CYP2D6-Gen und 2 Allelen im CYP2C19-Gen (FBUH 77).
- **CodeLink P450** (Motorola, seit Oktober 2001): Dieses Produkt testet 75 verschiedene SNPs aus dem CYP-System ab, von denen 34 zu CYP2D6 gehören. Die übrigen SNPs sind in den CYP-Enzymen 1A1, 1A2, 1B1, 2C19, 2E1 und 3A4 lokalisiert. Der Chip wird vor allem von Sanofi-Synthelabo (jetzt Sanofi-Aventis) in klinischen Studien eingesetzt (FBUH 77).
- **Pharm-O-Kin** (Genescan, seit Mai 2002): Mit diesem Chip konnten 38 Polymorphismen in den folgenden Genen nachgewiesen werden: CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, NAT2, MDR1. Es wurden nur solche Polymorphismen in den Chip aufgenommen, für die eine funktionelle Relevanz beschrieben ist. Neben SNPs wurden auch Deletionsmutanten und Genduplikationen (bei CYP2D6) in den Chip aufgenommen (FBUH 77). Aufgrund einer Neuausrichtung des Unternehmens wurde dieses Produkt abgegeben, ein neuer Vertreiber konnte nicht identifiziert werden.
- **TPMT**: Für die Bestimmung von TPMT gibt es mehrere Produkte auf dem Markt. Die genotypischen Tests beruhen derzeit auf der PCR-Technologie (FBUH 29, HCNL 62, IPTS 14) und bestimmen die Allelvarianten TPMT*2, TPMT*3A und TPMT*3C, die für 95 % der allelspezifischen TPMT-Defizienzen weltweit verantwortlich sein sollen (FBUH 29, IPTS 14). Ein Problem der Tests ist, dass unbekannte oder besonders seltene TPMT defiziente Polymorphismen und so genannte *compound heterozygotes* nicht identifiziert werden können (IPTS 14, FBUH 30). Es scheint sich bisher kein Testkit zum Marktführer aufgeschwungen zu haben; jedenfalls werden in den Studien keine konkreten Produkte benannt.

Eine Alternative zur TPMT-Genotypisierung bietet die phänotypische Bestimmung der TPMT-Aktivität aus Erythrocyten (IPTS 14, FBUH 29), die mit radioaktiv markierten Tracern (HCNL 62) oder durch enzymatische Umsetzung und Nachweis mit HPLC durchgeführt wird. Die Durchführung der seit den siebziger Jahren verfügbaren Tests erfordert gut ausgebildetes Personal, ist jedoch in erfahrenen Labors gut etabliert (FBUH 29). Von allen pharmakogenetischen Tests wird der TPMT Aktivitätstest in deutschen Labors derzeit am häufigsten durchgeführt (FBUH 29), obwohl die gewonnenen Testergebnisse zwischen den Labors beachtlich variieren können. Ein weiterer Nachteil ist die Tatsache, dass die Testung von der Handhabung der Blutprobe abhängt und innerhalb von drei Tagen nach Probeentnahme durchgeführt werden muss (IPTS 14). Außerdem können Bluttransfusionen die Testergebnisse noch mehrere Wochen später verfälschen (IPTS 14, FBUH 29).

- **NAT2: Light Cycler-NAT2 Mutation Detection Kit** (Roche): Der Test identifiziert insgesamt vier Polymorphismen im N-Acetyltransferase-Gen auf PCR-Basis (FBUH 78).
- **HER2: DAKO-Hercep-Test[®]**: Dieser Test war integraler Bestandteil der Herceptin[®]-Zulassung. Er beruht auf dem semiquantitativen immunhistochemischen Nachweis des HER2-Rezeptors in Biopsiematerial (normal, leicht oder stark überexprimiert). Frauen mit starker Überexpression profitieren am meisten von der Behandlung mit Herceptin[®] (FBUH 32). Ein Problem des Tests ist die Tatsache, dass er vergleichsweise häufig falsch positive Ergebnisse liefert (FBUH 35). Dies kann in etwa 10–20% der Fälle passieren (TASW 28).

Mittlerweile gibt es weitere Tests zur Erfassung des HER2-Status auf PCR-Basis oder als FISH-Test (*fluorescence in situ hybridization*). Diese werden zur Zeit auf ihre prädiktiven Werte untersucht und bieten möglicherweise eine verlässlichere Alternative zum DAKO-Test. Ein FISH-Test wurde von der FDA zur Nutzung für die therapeutische HER2-Diagnostik empfohlen (FBUH 35).

3.4 Stand der Implementation in die klinische Praxis

Alle Studien sind sich darüber einig, dass die einzige bisher realisierte Einbindung eines pharmakogenetischen Tests in die medizinische Diagnostik der HER2-Test ist. Dieser ist von den Zulassungsbehörden vor einer Therapie mit Trastuzumab obligatorisch vorgeschrieben worden (FBUH 67, TASW 28, GEEC 63, IPTS 15, PHUC 26). Einige Studien erwähnen noch Imatinib als Beispiel für einen in der Praxis etablierten pharmakogenetischen Test (GEEC 62, NCUK 46, PHUC 27, IPTS 12, TASW 122), hier scheint die Anwendung eines pharmakogenetischen Tests jedoch nur durch Empfehlungen geregelt zu sein⁶. Es sei an dieser Stelle nochmals erwähnt, dass es sich in beiden Fällen nicht um Pharmakogenetik im engeren Sinne handelt, da hier keine in der Keimbahn angelegten Polymorphismen getestet werden. Vielmehr wird hier entartetes Tumorgewebe auf die pathologische Überexpression eines „gesunden“ Gens oder auf eine somatische Mutation, die sich nur im Tumor befindet, getestet. Dennoch sind Imatinib und Trastuzumab nach Meinung von PHUC Modellfälle für die Pharmakogenetik (PHUC 26).

Für den Einsatz von Pharmakogenetik im eigentlichen Sinne sind – abgesehen von TPMT (siehe unten) – gegenwärtig keine Daten zu Tests oder Studien existent, die von Zulassungsbehörden akzeptiert worden wären, um therapeutische Behandlungsentscheide zu beeinflussen (GEEC 62). Nur sehr wenige Publikationen von klinischen Studien zeigen pharmakogenetische Arzneien oder Diagnostika in Marktreife (PHUC 32).

⁶ Als Beispiel soll folgende Empfehlung in UK genannt werden: „For the use of Glivec (Imatinib) for chronic myeloid leukaemia in blast-crisis phase.” (National Institute for Clinical Excellence (2002) *Guidance on the use of iminitab for chronic myeloid leukaemia*, Technology Appraisal – No.50 (London: National Institute for Clinical Excellence).

Heute zum Einsatz kommende Tests stützen sich zumeist auf die Ergebnisse von retrospektiven Studien (TASW 91). Als Beispiel wird die Genotypisierung von CYP2D6 (Roche AmpliChip CYP450) bei Patienten unter antipsychotischer/antidepressiver Therapie genannt. In einigen spezialisierten Zentren werden außerdem Genotypisierungsassays für CYP2C9 und CYP2C19 durchgeführt (TASW 92).

Der Grad der Implementierung pharmakogenetischer Tests in der klinischen Praxis ist derzeit also noch gering. Dennoch finden sich pharmakogenetische Ansätze in vielen derzeit laufenden klinischen Prüfungen. Sie werden in den nächsten Jahren wahrscheinlich zur Implementierung von durch Zulassungsbehörden vorgeschriebenen pharmakogenetischen Tests führen (GEEC 62, FBUH 85, TASW 93). Prospektive Studien zur Pharmakogenetik von bereits zugelassenen Medikamenten werden sicherlich nicht in dem Maße durchgeführt, wie es wünschenswert wäre. Nur wenige werden erwähnt, u.a. eine Studie von Geneaissance Pharmaceuticals, die 2001 startete und bis dato eine der größten prospektiven Studien zur Pharmakogenetik ist (Testung von Cholesterinhemmern (Simvastatin, Pravastatin, Cerivastatin, Atorvastatin/Zocor®, Pravasin®, Lipobay®, Sortis®; TASW 93). Solche Studien werden generell eher von öffentlich finanzierten Instituten durchgeführt als von der Industrie (PHUC 30).

Das Thema „klinische Studien“, insbesondere die Problematik retrospektiver und prospektiver Studien, wird in Kap. III.2 ausführlicher behandelt und deshalb hier nur am Rande erwähnt.

Von den durch Polymorphismen in der Keimbahn angelegten Medikamentenunverträglichkeiten ist nach derzeitigem Kenntnisstand lediglich die erhöhte Sensibilität gegenüber Thiopurinen monogenen Ursprungs. Die Daten aus klinischen Studien belegen eindeutig, dass der TPMT -/-Genotyp mit Nebenwirkungen einer Thiopurinbehandlung korreliert. Dennoch ist darauf hinzuweisen, dass nicht alle Nebenwirkungen mit einer TPMT-Defizienz erklärt werden können (FBUH 46).

Der Einsatz eines TPMT-Tests ist nicht unumstritten. So rät beispielsweise das „Kompetenznetz chronisch entzündlicher Darmerkrankungen“ von einer routinemäßigen TPMT-Bestimmung ab, da durch Blutbildbestimmungen nach Applikation des Medikaments Nebenwirkungen einer Thiopurintherapie rechtzeitig erkannt werden können, diese jedoch durch einen vorgeschalteten TPMT-Test nicht ersetzt werden. Der Erkenntnisgewinn rechtfertigt also den Mehraufwand nicht (FBUH 63). Dennoch wurden TPMT-Tests in den letzten Jahren vermehrt eingesetzt. Allein in der Bundesrepublik werden mehrere Tausend (zumeist phänotypische) TPMT-Tests jährlich durchgeführt (FBUH 67).

In den USA werden in mehreren Kliniken TPMT Tests routinemäßig durchgeführt. So erfolgen in der Mayo-Klinik mehr als 1000 TPMT-Bestimmungen jährlich (HCNL 29). Laut NCUK hat die FDA bekannt gegeben, dass sie eine Empfehlung zur TPMT-Bestimmung erwägt (NCUK 42).

**TPMT-Tests bei
ALL und Morbus
Crohn**

Kürzlich wurde durch die „Deutsche Vereinigte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V.“ eine Richtlinie⁷ veröffentlicht, in der festgelegt wird, dass eine TPMT Bestimmung (entweder Genotypisierung oder ein Aktivitätstest) bei allen Patienten indiziert ist, die mit einem Thiopurinpräparat behandelt werden. Diese Regelung gilt sowohl für immunsupprimierte Patienten, als auch für Patienten mit Morbus Crohn oder mit ALL. Mit diesen Tests soll vor allem eine TPMT-Defizienz ausgeschlossen oder ein heterozygoter TPMT Mangel nachgewiesen werden. Eine Phäno- oder Genotypisierung entbindet den behandelnden Arzt jedoch nicht von der Durchführung von Monitoringmaßnahmen, auf die in der Fachinformation ebenfalls hingewiesen wird. Folgende medizinische Bewertungen lassen sich aus den Befunden ableiten:

1. TPMT Defizienz: Der Arzt soll erwägen, ob er nicht eine alternative Behandlungsstrategie zu den Thiopurinen wählen soll. In Abwesenheit therapeutischer Alternativen soll mit reduzierter Dosis und unter strengen Monitoringmaßnahmen eine Therapie durchgeführt werden
2. Heterozygoter TPMT Mangel: in diesem Fall sind zwei Therapieformen möglich: entweder wird eine Standarddosierung unter engmaschiger Kontrolle des Blutbilds angewandt, oder eine reduzierte Dosierung, die bei guter Verträglichkeit wöchentlich erhöht wird.

Aktuelle Nachfragen bei klinisch tätigen Onkologen ergaben, daß in der Kinderonkologie (beispielsweise bei einer Behandlung der Akuten Lymphatischen Leukämie (ALL)) vor Therapiebeginn in der Regel keine pharmakogenetischen Tests durchgeführt werden, weder phänotypische, noch genotypische. 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.⁸

Die TPMT-Richtlinie bildet mit ihrer eindeutigen Einbeziehung pharmakogenetischer Untersuchungen heute noch die Ausnahme. Eine Recherche von FBUH auf den Internetseiten der „Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften“, die eine Volltextsuche in allen Leitlinien ermöglichen, ergab nur zwei Leitlinien, die pharmakogenetische Effekte erwähnen (Zugriff: 22.4.2003). Im ersten Fall (Leitlinie 014/001 „Allgemeine Grundsätze für den Einsatz von Arzneimitteln“) wird die Bestimmung des Plasmaspiegels von Medikamenten empfohlen, um pharmakogenetische Effekte zu minimieren. Im anderen

⁷ Deufel, T., Geßner, R., Lackner, K.J., Schwab, M., Steiner, W., Steiner, M., von Ahsen, N., Kiehn-topf, M.: Richtlinie: Labormedizinische Diagnostik bei der Therapie mit TPMT (Thiopurin-S-Methyltransferase)-abhängigen Pharmaka J Lab Med 28:477–482 (2004). Autorisiert durch die Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V.

⁸ Auskunft von G. Janka-Schaub, Universitätsklinik Eppendorf, Hamburg.

Fall (Leitlinie 021/004, das Ergebnis einer Konsensuskonferenz zu Morbus Crohn) ist ein Verweis auf einen TPMT-Aktivitätstest enthalten, der jedoch nur für einen speziellen – noch experimentellen – Anwendungsfall gilt (FBUH 68).

3.5 Standpunkt des Verbands der Forschenden Arzneimittelhersteller zur Pharmakogenetik

Im Tenor sind sich alle zu bewertenden Studien einig: der derzeitige Entwicklungsstand der Pharmakogenetik ist weit von der eingangs zitierten Vision einer „personalisierten“ oder „individualisierten“ Medizin entfernt.

Diese Meinung wird auch vom VfA geteilt: In einem Positionspapier zur Pharmakogenetik, das „einen Beitrag für eine sachliche und ausgewogene Diskussion leisten“ möchte, findet sich die Aussage, dass man „voraussichtlich in einigen Jahren in der Lage sein“ werde, „die Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit eines Arzneimittels bei einem bestimmten Patienten präziser vorherzusagen.“ Allerdings sei der Nutzen für den einzelnen Patienten „zumindest im Frühstadium dieser Forschung meist gering“. Angaben zu einer möglichen Dosisanpassung nach der Durchführung eines pharmakogenetischen Tests werden in diesem Positionspapier nur am Rande gemacht. Es wird jedoch an verschiedener Stelle darauf hingewiesen, dass die Kenntnis pharmakogenetischer Daten einem Arzt ermögliche, das Nebenwirkungsrisiko herabzusetzen. Dann könne er ihm nämlich „nach entsprechender Testung des Patienten diesem von vornherein – sofern verfügbar – ein anderes Arzneimittel verschreiben, das diese Nebenwirkung nicht hat.“⁹

Aktualisierung

Dieses Positionspapier deutet hier eine denkbare Entwicklung in der Arzneimittelforschung an, in der bei Wirkstoffen, deren Verstoffwechslung durch pharmakogenetisch relevante Enzyme vorgenommen wird, bestimmte Risikogruppen mit defizienten Polymorphismen von vornherein durch in der Zulassung vorgeschriebene Testungen ausgeschlossen werden könnten.

Gegenwärtig geht die Selektion noch in eine andere Richtung: So weist FBUH darauf hin, dass von den Wirkstoffen, die in eine Phase I-Studie gelangen, nur noch 10–20% sogenannte „Risiko-Substanzen“ sind, die mit pharmakogenetisch relevanten Polymorphismen interagieren. Die Mehrzahl dieser Substanzen wird schon in der Präklinik verworfen.

⁹ <http://www.vfa.de/de/presse/positionen/pharmakogenetik.html>

4. Pharmakogenetik und Pharmakogenomik in der Arzneimittelforschung

Laut EMEA lassen sich Pharmakogenetik und Pharmakogenomik wie folgt unterscheiden: „*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.*”¹⁰

Die Definition der Pharmakogenomik beinhaltet zwei Punkte, die sie fundamental von der Pharmakogenetik abgrenzen. Zum einen geht es nicht (nur) um die Bestimmung von in der Keimbahn angelegten Polymorphismen, sondern um die Untersuchung der Variabilität der *Genexpression*, zum anderen ist in dieser Definition eine Untersuchung von Genen bzw. Genprodukten, die *krankheitsrelevant* sind, explizit eingeschlossen. Von den hier betrachteten Studien gehen vor allem FBUH und TASW näher auf die Pharmakogenomik ein. Im Folgenden wird in Anlehnung an FBUH ein kurzer Überblick über einige Entwicklungen in diesem Bereich gegeben.

4.1 Identifizierung neuer *drug targets*

Pharmakogenomische Ansätze sollen vor allem dazu dienen, die Zahl der bisher bekannten *drug targets* von ca. 500 deutlich zu erhöhen, die Angaben in den Studien liegen bei 5.000 – 10.000 möglichen *drug targets* (TASW 25, FBUH 80, IPTS 10). Von der wesentlich höheren Anzahl verspricht sich die Pharmaindustrie neue Impulse für die Arzneimittelentwicklung, da sich in den vergangenen Jahren trotz verdoppelter Entwicklungskosten die Zahl der neu zugelassenen Wirkstoffe halbiert hat (FBUH 80). Die Industrie spricht bereits von einem Paradigmenwechsel in der Arzneimittelforschung (TASW 25), weg von einem *trial and error*-Vorgehen hin zu einer rationaleren Forschungsstrategie (FBUH 80).

Bei der pharmakogenomischen *target*-Suche wird in genomweiten Screenings nach Genen, genetischen Markern (insbesondere SNPs) oder Genprodukten (wie mRNA oder Proteinen) gesucht, die mit dem Auftreten von bestimmten Krankheiten oder der Reaktion auf Medikamente korrelieren. Im weiteren Verlauf werden die *targets* eingesetzt, um in geeigneten Verfahren Moleküle zu finden oder zu entwickeln, die daran binden und so potentielle Wirkstoffe gegen die untersuchte Krankheit darstellen. Auf diese Weise wurden die Wirkstoffe Trastuzumab und Imatinib entwickelt, weshalb TASW Trastuzumab als Beispiel für einen erfolgreichen Einsatz pharmakogenomischer Arzneimittelforschung bezeichnet (TASW 95). TASW betont auch die Wichtigkeit der Proteomebene bei der *target*-Suche: so können zum Beispiel „Krebserkrankungen auf der Basis individueller Unterschiede in der Expression be-

¹⁰ EMEA: „*Position paper on terminology in pharmacogenetics.*“ 21. November 2002. EMEA/CPMP/3070/01, <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pp/307001en.pdf>.

stimmter Eiweiße verschiedenen Subklassen zugeordnet werden. Diese Subklassen determinieren, ob bestimmte Zielstrukturen vorhanden sind, die als Angriffspunkt für Arzneimittel dienen [...] Pharmakogenomische Tests können unter anderem eingesetzt werden, um zu entscheiden, ob ein Patient auf eine bestimmte Therapie ansprechen wird oder nicht“ (TASW 21). Demnach würde man den Herceptin[®]-Test korrekterweise als pharmakogenomischen Test bezeichnen.

Die wichtigsten Werkzeuge für die *target*-Suche sind zum einen phänotypisch gut charakterisiertes biologisches Material von Patienten, zum anderen effektive Hochdurchsatz-Verfahren, die ein Screening von Genen oder Genprodukten erlauben. Für Genanalysen sind das vor allem DNA-Chips. Proteinanalysen werden mit chromatographischen Methoden mit nachgeschalteter massenspektrometrischer Analyse (LC-MS), der SELDI (*Surface Enhanced Laser Desorption Ionization*) Technologie oder in abnehmendem Maße durch zweidimensionale Gelelektrophoresen durchgeführt.

Für die Durchführbarkeit dieser Screenings ist die Verfügbarkeit von gut charakterisiertem Probenmaterial ein begrenzender Faktor. Das *sample banking* wird daher von der Industrie als entscheidend für den Erfolg der genomischen *target*-Suche angesehen (FBUH 81). Dieses Thema wird aus rechtlicher Perspektive in Kap. VII.1.2 diskutiert.

Für eine Bewertung der Perspektiven genomischer Verfahren ist es wichtig festzuhalten, dass hier vor allem nach solchen Strukturen gesucht wird, die bei der Krankheitsentstehung bzw. im Krankheitsverlauf tatsächlich eine Rolle spielen. Dabei werden im Idealfall gerade die *targets* ausgewählt, die kausal in die Krankheitsentstehung eingebunden sind. Ein pharmakogenetischer Test auf die entsprechenden Gene, Polymorphismen oder Genprodukte könnte damit auch Aussagen über eine mögliche Anfälligkeit für eine bestimmte Erkrankung oder deren Prognose erlauben, mit der bereits erwähnten ethischen und rechtlichen Problematik. Das Beispiel des Herceptin[®]-Tests ist in diesem Fall sehr treffend: durch die Identifikation einer HER2-Überexpression von Brusttumoren wird ja nicht nur die Indikation für eine Trastuzumab-Behandlung gegeben, sondern es geht mit diesem Testergebnis auch eine besonders schlechte Prognose des Krankheitsverlaufes einher. Ähnlich verhält es sich mit dem *c-kit*-Onkogen und dem Einsatz von Imatinib. Es ist zu erwarten, dass in den nächsten Jahren eine ganze Reihe weiterer innovativer Wirkstoffentwicklungen genau diesen Weg gehen werden und dadurch, dass innerhalb eines bestimmten Krankheitsbildes nach *targets* gesucht wird, welche in die Krankheitsentstehung involviert sind, letztlich Wirkstoffe entstehen, die nur bei einer Teilpopulation der entsprechenden Patienten wirken.

Die Entstehung von Tumoren ist ein multifaktorielles Ereignis, das bisher nur in Ansätzen verstanden wird. Da eigentlich bei keinem Onkogen eine hundertprozentige Assoziation mit einem bestimmten Tumor bekannt ist, verwundert es nicht, dass gerade bei antitumoralen Wirkstoffen die Behandlungserfolge in großen, unstratifizierten Patientenkollektiven so niedrig sind, dass sie im Normalfall nie eine Zulassung erhalten würden. Daher werden stratifizierende Tests vor Einleitung einer Chemotherapie mit innovativen antitumoralen Wirkstoffen in der Zukunft eher die Regel als die Ausnahme werden.

4.2 Target-Selektion und Wirkstoff-Optimierung

Die pharmakogenomische *target*-Auswahl bietet eine wichtige Möglichkeit, die Kosten in der Arzneimittelentwicklung zu senken. Laut FBUH könnte man weniger geeignete Substanzen auf diese Weise schneller identifizieren und schon zu einem möglichst frühen Zeitpunkt, im Idealfall in der Präklinik, aus der Entwicklung nehmen. Noch heute werden viele klinische Phase III-Studien mit Wirkstoffen durchgeführt, die bei einer effektiveren Auswahl nie so weit gekommen wären (FBUH 82). Bislang schaffen es nur 2% der Substanzen, die in der Präklinik als mögliche Wirkstoffe identifiziert wurden, tatsächlich bis zu einer Marktzulassung.

In der präklinischen Phase werden vorzugsweise die Wirkstoffe ausgewählt, die eine möglichst geringe Heterogenität in ihrer Wirkung zeigen, also nur geringen polymorphen Einflüssen unterliegen (FBUH 82). Man bezeichnet diese Wirkstoffe auch als allelresistent. Diese werden bevorzugt weiterentwickelt. Dabei werden sowohl bekannte polymorphe metabolisierende Enzyme wie das CYP-System berücksichtigt als auch Polymorphismen im potentiellen *target*.

Da es sich bei *target*-Proteinen in der Regel nicht um Proteine mit bekannten Polymorphismen handelt, muss hier in einem ersten Schritt zunächst eine Charakterisierung von potentiellen SNPs im entsprechenden Gen erfolgen. Dazu gehört auch eine Frequenzbestimmung der entsprechenden Allele in der Zielpopulation. SNPs mit einer Frequenz unter 5% werden vernachlässigt. Die Zahl der Polymorphismen ist dann eine entscheidende Größe für die Bewertung des *targets*. Je mehr Polymorphismen vorliegen, desto höher ist das Risiko eines pharmakogenetischen Effekts. Außerdem steigt mit jedem Polymorphismus die Anzahl an Patienten, die wahrscheinlich nicht auf den medizinischen Wirkstoff reagieren werden und dadurch die Entwicklungskosten weiter in die Höhe treiben.

TASW weist darauf hin, dass innerhalb eines *target*-Proteins vorzugsweise die Regionen für die Wirkstoffinteraktion weiterentwickelt werden sollten, die sowohl interindividuell konserviert sind (also keine Polymorphismen aufweisen) als auch während des gesamten Therapieverlaufs konstant bleiben (TASW 103). Solche Überlegungen sind sowohl für die Therapie von Krebserkrankungen als auch von Infektionen hilfreich, wo Erreger sich durch Hypermutationen häufig dem Angriff von Therapeutika entziehen und Resistenzen ausbilden.

Diese Schritte werden als *target*-Optimierung bezeichnet, obwohl eigentlich von einer Selektion gesprochen werden müsste, da ja nicht die Strukturen optimiert werden, sondern eine Auswahl des optimalen Zielmoleküls unter oben genannten Gesichtspunkten erfolgt (FBUH 83).

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 zu untersuchen, die neben der pharmakogenetischen Relevanz auch eine zentrale Bedeutung für die Arzneimittelwechselwirkungen haben. Schon heute 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 wurden (FBUH 83). Die FDA veröffentlichte

1997 eine Richtlinie, die eine Untersuchung des Wirkstoff-Metabolismus nahe legt¹¹. Sie schlägt darin sehr konkrete *in vitro*-Studien vor, die bei einer eindeutigen Aussage auch *in vivo* Studien erübrigen könnten. Diese Vorschläge betreffen insbesondere die CYP-Enzyme (FBUH 83).

4.3 Suche nach pharmakogenetisch relevanten Genen

Ein drittes Anwendungsgebiet der Pharmakogenomik liegt in der Identifizierung bisher unbekannter, pharmakogenetisch relevanter Gene, die eine Rolle in der Arzneimittelwirkung spielen. Für diese Erforschung werden von FBUH zwei Ansätze beschrieben. Zum einen der Kandidatengen-Ansatz, bei dem eine begrenzte Anzahl von SNPs untersucht wird, von denen ein Zusammenhang mit dem Wirkstoff bzw. der zu behandelnden Krankheit vermutet wird. Mit diesem Ansatz wurden mehrere SNPs identifiziert, die möglicherweise einen Voraussagewert für die Wirkung verschiedener Antihypertensiva haben.

Der zweite Ansatz untersucht unter Verzicht auf Kandidatengene eine große Anzahl zufällig ausgewählter SNPs. Polymorphismen, die mit bekannten Wirkungen oder Nebenwirkungen korrelieren, können dann als Marker für die Identifizierung einer bestimmten Patientensubpopulation mit einem hohen Nebenwirkungsrisiko oder auch für die Suche nach den Genen, die funktionell für die unerwünschten Substanzwirkungen relevant sind, eingesetzt werden. Dieser Ansatz wird jedoch bisher noch nicht breit verfolgt (FBUH 84, IPTS 6).

4.4 Pharmakogenomik und *failed drugs*

Pharmakogenomische Ansätze machen eine weitere Entwicklung möglich, auf die eine ganze Reihe der Studien hinweisen, ohne sie mehrheitlich allerdings detaillierter zu diskutieren: die „Rettung“ von so genannten *failed drugs*. Hierbei handelt es sich um Substanzen, die in vorausgehenden klinischen Prüfungen keine ausreichende Sicherheit oder Wirksamkeit gezeigt haben und deshalb nicht zugelassen wurden, die aus Sicherheitsgründen vom Markt genommen wurden oder wo ein bereits gestellter Antrag auf Zulassung zurückgezogen wurde. In all diesen Fällen wäre es denkbar zu untersuchen, aufgrund welcher polymorphen Einflüsse die unerwünschten Nebenwirkungen bzw. die mangelnde Wirksamkeit zustande kommen. Dann wird eine neue klinische Studie der Phase III aufgelegt, bei der die Patientenkollektive vorher pharmakogenetisch ausgewählt werden, um so doch noch ein verringertes Nebenwirkungsrisiko dazustellen bzw. eine statistische Signifikanz der Wirksamkeit zu zeigen (FBUH 87). Laut FBUH rechnen Experten damit, dass ehemals gescheiterte Wirkstoffe zu den ersten pharmakogenetisch spezifizierten Medikamenten zählen werden, die eine Zulas-

¹¹ FDA (1997) *Guidance for Industry – Drug Metabolism/Drug Interaction Studies in the Drug Development Process: Studies In Vitro*. Food and Drug Administration, USA.
<http://www.fda.gov/cder/guidance/clin3.pdf>, Seite 11.

sung bekommen (FBUH 87). Auch dieses Thema wird dieser Synopse noch detaillierter behandelt (Kap. III.3.6).

4.5 Empfehlungen zur Pharmakogenomik

Mit Ausnahme von zwei Stellungnahmen wird durch die Studien keine Bewertung oder Empfehlung zur Pharmakogenomik bzw. zur Pharmakogenetik in der Arzneimittelentwicklung ausgesprochen. Der Vollständigkeit halber sollen die beiden getroffenen Aussagen hier erwähnt werden:

NCUK weist darauf hin, dass eine genetische Stratifizierung von Patientenkollektiven in klinischen Studien dazu führen kann, dass weniger Nebenwirkungen auftreten und robustere und solidere wissenschaftliche Daten generiert werden. Es wird die Empfehlung ausgesprochen, dass Zulassungsbehörden die Anwendung pharmakogenetischer Tests ebenso wie das Sammeln von biologischem Probenmaterial und Anlegen von Probenbanken in klinischen Prüfungen fördern sollen (NCUK 25).

Laut TASW liegt das große Potential der Pharmakogenetik und Pharmakogenomik vor allem „im Bereich pharmakogenomischer Strategien in der Arzneimittelentwicklung, während ein breiter Einsatz pharmakogenetischer Tests für bereits zugelassene Medikamente eher zweitrangig erscheint“ (TASW 105). Empfehlungen leiten sich aus dieser Schlussfolgerung jedoch nicht ab.

5. Bewertung der Perspektiven der Pharmakogenetik durch die sieben Studien

Im letzten Abschnitt dieses Kapitels soll nun ein kurzer Überblick darüber gegeben werden, wie die sieben Studien auf der Basis des derzeitigen wissenschaftlichen und technologischen Kenntnisstandes die Perspektiven der Pharmakogenetik bewerten.

GEEC kommt zu dem Schluss, dass die Pharmakogenetik sich zur Zeit noch in der explorativen Phase befindet (GEEC 62) und nicht zu einer Revolution in der medizinischen Versorgung führen wird, sondern dass sich die Veränderungen eher im Laufe der Zeit entwickeln. Die Anwendung und Beurteilung pharmakogenetischer Tests wird jedoch in der Zukunft beim praktizierenden Arzt liegen und nicht bei Spezialeinrichtungen (GEEC 61). Sollte eine Dosisvoraussage auf der Basis von pharmakogenetischen Tests möglich sein, könnte sich dadurch die Arzt- und Apothekerconsultationen verringern, sodass durch die Testung entstehende Zusatzkosten auf diesem Wege sehr gut eingespart werden können (GEEC 63). Darüber hinaus hat die Pharmakogenetik das Potential, Effektivität, Fokus und Produktivität der Forschung bei der Medikamentenentwicklung zu erhöhen. Auf diese Weise können Medikamente mit einer besseren Kosteneffektivität und einer direkteren Wirkung entstehen (GEEC 64) (vgl. auch Kap. IV.2). Generell wird die Anzahl an Medikamenten, die

pharmakogenetische Testungen erfordern, in den nächsten Jahren wahrscheinlich ansteigen (GEEC 69).

PHUC prognostiziert, dass Pharmakogenetik nicht auf alle Medikamente einen Einfluss haben wird, sondern schätzungsweise nur für 15–20% der bisher erhältlichen Wirkstoffe involviert sein könnten (PHUC 26). Bisher sind nur sehr wenige pharmakogenetische Tests nahe der Marktreife (PHUC 26), die Anzahl an pharmakogenetischen Tests wird in der nächsten Zeit jedoch zunehmen. Es wird mit einer Handvoll in den nächsten fünf bis zehn Jahren gerechnet (PHUC 28). Pharmakogenetik ist in den letzten Jahren überbewertet und die Zeiträume der Entwicklung falsch eingeschätzt worden. Dazu kommt, dass die Grundlagenforschung unsichere Daten liefert und sowohl das Verständnis als auch die Technologie sich mit großer Geschwindigkeit entwickeln (PHUC 28). Es ist daher zu früh, jetzt schon detaillierte Regelungen für Pharmakogenetik zu treffen. Vielmehr hat es absolute Priorität, eine klinisch relevante Evidenzbasis für pharmakogenetische Tests und Test-Wirkstoff-Kombinationen zu schaffen. Öffentlich geförderte Programme für die Entwicklung pharmakogenetischer Tests müssen aufgelegt und die Expertise des öffentlichen Sektors für pharmakogenetische Fragen muss gestärkt werden (PHUC 29).

HCNL sagt voraus, dass wahrscheinlich in der nächsten Zukunft pharmakogenetische Tests auf dem Markt sein werden, mit denen man die Genotypen von Patienten hinsichtlich ihrer metabolischen Konversionsrate (schnelle oder langsame Metabolisierer) herausfinden kann (HCNL 9). Für die pharmazeutische Industrie kann es wichtig sein, durch pharmakogenetische Erkenntnisse die Position ihrer Produkte in einem komplexen Markt zu festigen, in dem es schwierig ist, ein innovatives Produkt mit einer klaren Identität zu entwickeln. Pharmakogenetische Informationen können also ein kompetitiver Faktor sein. Neben diesen optimistischen Einschätzungen gibt es jedoch die 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 überwiegen die Vorteile die Nachteile (HCNL 38). Die Pharmakogenomik wird außerdem die Anzahl an interessanten Targets von einigen hundert auf mehrere Tausend erhöhen (HCNL 39).

Laut IPTS wird die Pharmakogenetik traditionelle Monitoringmethoden auf absehbare Zeit nicht ersetzen (IPTS 12). Außerdem wird die Pharmakogenetik zu einer Evolution, nicht aber zu einer Revolution im Gesundheitswesen führen (IPTS 13). Sie kann Sicherheit und Effektivität von Medikamenten erhöhen und damit kostensenkend wirken. In den letzten 20 Jahren sind die Kosten für die Forschung und Entwicklung von Medikamenten stetig gestiegen, die Anzahl an zugelassenen Medikamenten aber gesunken. Die Pharmakogenetik kann einen Innovationsschub hin zu neuen Wirkstoffen geben und die Entwicklungskosten senken, aber auch helfen, dass die Industrie ausreichend hohe Preise für ihre Medikamente fordern kann (IPTS 15). Wenn die Kosten für SNP-Bestimmungen weiterhin so stark sinken und gleichzeitig die Technologie immer leistungsfähiger wird, wird es ökonomisch sinnvoll sein, SNP-Analysen in der Pharmakogenetik einzusetzen. Insbesondere der Einsatz von DNA-Chips wird dann ermöglichen, genomweite SNP-Genotypisierungen vorzunehmen (IPTS 16). Der erste ökonomische Nutzen von pharmakogenetischen Tests liegt in der Erhöhung der Arzneimittelsicherheit. Wenn es möglich ist, 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, sind auch groß angelegten Forschungsvorhaben damit finanziert (IPTS 16). Außerdem würden erhöhte Wirkungsraten und verringerte Nebenwirkungsrisiken zu einer erhöhten *compliance* der Patienten führen, da diese der Therapie mehr vertrauen. Sie sind eventuell sogar bereit, einen höheren Preis hierfür zu zahlen (IPTS 18). Schließlich stellt IPTS noch die Forderungen auf, hinsichtlich der Forschung mehr Öffentlichkeit herzustellen, die Erforschung „seltener“ Krankheiten zu intensivieren und die Zusammenarbeit zwischen der Industrie und akademischer Forschung zu erhöhen (IPTS 32).

Die Pharmakogenetik hat laut NCUK das Potential, die Gesundheitsversorgung signifikant zu verbessern. Es ist nur nicht vorherzusagen, wie schnell und effektiv sich diese neue Methode entwickelt (NCUK 3). Ebenso lässt sich nicht vorhersagen, welche Nachteile diese Entwicklung mit sich bringt. Sie könnte zu einer weiteren Stratifizierung des Marktes führen, sodass Unternehmen keine Medikamente für Nischenindikationen entwickeln. Außerdem kann sie das Gesundheitssystem dadurch belasten, dass ihre Durchführung den Mediziner zu viel Zeit kostet (NCUK 3). Es ist wichtig, dass die Vorteile der Pharmakogenetik nicht überschätzt werden (NCUK 12). Pharmakogenetische Tests haben das Potential, unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu verhindern. Es ist jedoch möglich, dass in dieser Hinsicht Aufklärungsprogramme für Ärzte und Patienten bessere Ergebnisse erzielen (NCUK 17).

Laut einer Umfrage werden innerhalb der nächsten fünf Jahre 50% der klinischen Prüfungen genetische Daten generieren, von denen eine nicht unerhebliche Menge pharmakogenetischer Natur sein werden (NCUK 22). Nach Meinung eines von NCUK zitierten Kommentators werden bis 2014 alle neuen medizinischen Wirkstoffe in ihren klinischen Prüfungen SNP-Genotypisierungen vornehmen müssen. Wenn Muster von SNPs gefunden werden, die eine pharmakogenetische Relevanz haben, und die Kosten für SNP Genotypisierungen weiter absinken, wird der Druck der Zulassungsbehörden und des Gesetzgebers auf die Pharmaunternehmen weiter ansteigen, diese in klinische Prüfungen einzubinden (NCUK 25). Der genaue Einfluss pharmakogenetischer Tests auf die Preisentwicklung von Medikamenten ist derzeit nicht vorhersagbar (NCUK 25). Für bereits zugelassener Medikation kann der Einsatz von Pharmakogenetik Vorteile haben; es ist jedoch fraglich, ob Pharmaunternehmen pharmakogenetische Forschung durchführen, wenn bei zugelassenen Medikamenten die Patente bereits ausgelaufen sind oder der Auslauf bevorsteht (NCUK 30).

Laut TASW überwiegt in der Pharmaindustrie eine positive Einstellung zur Pharmakogenetik (TASW 38). Dennoch werden aus den in der Studie durchgeführten Untersuchungen folgende Konsequenzen für die Pharmakogenetik gezogen: Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist es eher unwahrscheinlich, dass sich die Pharmakogenetik auf breiter Front durchsetzt, um 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 248). Im Bereich der Pharmakogenomik wird prognostiziert, dass dieser Forschungszweig, der heute erst am Anfang steht, ein großes Potential besitzt und schon innerhalb der nächsten Jahre zur besse-

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

FBUH räumt der Pharmakogenetik nach derzeitigem Erkenntnisstand nur einen bedingt belegten medizinischen Nutzen ein. Ein solcher Nutzen lässt sich überhaupt nur belegen, wenn ausreichend dimensionierte und kontrollierte prospektive Studien durchgeführt werden. Die Qualität der Studie 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 57). In der gegenwärtigen Praxis ist (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, sofern nicht die entsprechenden Kriterien (siehe Kap. 3.1 dieses Abschnitts) erfüllt sind (FBUH 74).

III. Innovationspotenzial der Pharmakogenetik: Arzneimittelsicherheit und klinische Studien

1. Arzneimittelsicherheit

1.1 Grundlagen

Unter Arzneimittelsicherheit versteht man die Gesamtheit der Faktoren, die sicherstellen, dass nach Applikation eines Arzneimittels der optimale therapeutische Effekt erreicht wird. In erster Linie geht es darum, das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW; im allgemeinen Sprachgebrauch oft als Nebenwirkung bezeichnet) zu verhindern bzw. auf ein Minimum zu reduzieren.

Die Faktoren, die Einfluss auf die Arzneimittelsicherheit haben, sind vielfältig. Ein erstes Monitoring von UAWs findet in der präklinischen und klinischen Phase der Arzneimittelentwicklung statt. Die Häufigkeiten der in klinischen Studien auftretenden UAWs werden zusammengestellt und in der Packungsbeilage sowie in der Fachinformation festgehalten. Die Zulassungsbehörde überprüft anhand der Zulassungsunterlagen, ob die Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Qualität des Arzneimittels gegeben ist.

Einen wichtigen Beitrag zur Arzneimittelsicherheit liefert die Qualität von Arzneimitteln bzw. Diagnostika. Der pharmazeutische Unternehmer bzw. der Diagnostika-Hersteller garantiert die Qualität des Produktes, sofern ein Präparat zugelassen oder lizenziert ist und sich auf dem Markt befindet. Nach der Zulassung dient die *postmarketing surveillance* (PMS) der Erfassung möglicher Arzneimittel- bzw. Medizinprodukterisiken. Die PMS umfasst verschiedene Arten der Risikoerfassung wie zum Beispiel klinische Phase IV-Studien, Spontanerfas-

sungen von UAWs, Anwendungsbeobachtungen¹² sowie wissenschaftliche Publikationen (FBUH 98). Kommt es während einer Behandlung zum Auftreten von UAWs, so sind Ärzte gemäß ihrer Berufsordnung verpflichtet, Verdachtsfälle der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft oder dem BfArM zu melden. Diese Spontanerfassungen tragen zum PMS eines Medikaments nach Zulassung und Markteinführung bei (FBUH 107). Offensichtlich erfolgen solche Meldungen nicht in dem Ausmaß, wie dies angemessen wäre. So stellt die kürzlich publizierte Berliner Deklaration zur Pharmakovigilanz fest, dass Fachkreise beobachtete UAWs zu selten melden. Oft würden aber UAWs als solche auch nicht erkannt, und wenn sie erkannt werden, würden ihre Ursachen nicht systematisch untersucht¹³.

Eine Erfahrung aus den Vereinigten Staaten zeigt, dass obwohl die Meldung von UAWs im Zusammenhang mit Medizinprodukten obligatorisch ist, die Methodik der PMS nicht gut verstanden wird und die Melderate sehr gering ist. Im Kontext der Pharmakogenetik könnte eine Berichterstattung über falsch positive bzw. falsch negative Testergebnisse wertvoll für den Schutz der Patienten sein, würde aber zu einem erheblichen Verwaltungsmehraufwand in der Klinik führen (PHUC 55). Zu überprüfen wären in einem derartigen Meldesystem zum einen die Validität der eingereichten Testergebnisse, zum anderen aber auch, ob der Nutzen den Mehraufwand rechtfertigt.

In Großbritannien hat die MDA ein System entwickelt, welches nach Zufallsprinzip Medizinprodukte auswählt und deren Funktion überprüft. Auf freiwilliger Basis besteht auch ein PMS-System, das Meldungen über mögliche Todesfälle und Risiken sammelt (PHUC 55).

Neben der Zulassung von Arzneimitteln trägt auch die industrielle und behördliche Qualitätssicherung (Arzneimitteluntersuchung und -überwachung) zur Arzneimittelsicherheit bei. Der Arzneimittelhersteller überprüft seinerseits durch Stichproben tests die Qualität jeder Charge im Zuge der Freigabe und stellt so sicher, dass die Arzneimittel den Qualitätsstandards entsprechen. Der pharmazeutische Unternehmer ist dazu verpflichtet, schwere Nebenwirkungen unverzüglich der zuständigen Bundesoberbehörde zu melden. Darüber hinaus hat er über Verdachtsfälle anderer als schwerwiegender Nebenwirkungen oder Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, die ihm von einem Angehörigen eines Gesundheitswesens zur Kenntnis gebracht werden, Aufzeichnungen zu führen. Diese Unterlagen, so genannte Periodic Safety Update Reports (PSUR) sind während der ersten beiden Jahre nach der Zulassung alle sechs Monate, in den folgenden drei Jahren einmal jährlich und danach in Abständen von fünf Jahren zusammen mit dem Antrag auf Verlängerung der Zulassung dem BfArM vorzulegen (s. §29 AMG).

Schließlich trägt auch die Beratung der Patienten und Patientinnen durch Ärzte, Apotheker und andere Berufe im Gesundheitssektor zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit bei.

¹² Jährlicher Arzneimittelreport. Neueste Ausgabe: Schwabe, U., Paffrath, D. (2004) Arzneimittelreport 2004. Springer-Verlag: Heidelberg etc. In dem Report von 2004 sind die Verordnungszahlen aus dem Jahre 2003 zusammengestellt.

¹³ International Society of Drug Bulletins, ISDB: EU, Berliner Deklaration zur Pharmakovigilanz – Wie sich die Sicherheit von Arzneimitteln verbessern lässt, ISDB Workshop (31. Okt./1. Nov. 2003), Berlin, Januar 2005

Arzneimittelsicherheit kann nicht gewährleistet werden, wenn wegen fehlender Therapiealternativen oder auf Drängen des Patienten/der Patientin Medikamente für Indikationen eingesetzt werden, für die sie nicht zugelassen worden sind. Man spricht hier vom *off-label use* (siehe auch Kap. 3.4 dieses Abschnitts). Es liegen dann keine Daten vor, welche UAWs auftreten können und wie groß das Risiko für ein Auftreten von UAWs ist, womit weder seitens des Unternehmers noch seitens des Arztes die Sicherheit des Arzneimittels garantiert werden kann.

Möchte man die Arzneimittelsicherheit erhöhen, so kann dies durch Verbesserung der oben erwähnten Faktoren geschehen. Sind die physiologischen, pharmakologischen oder pharmakogenetischen Ursachen einer UAW bekannt, können durch gezieltes Handeln (z.B. Vermeidung weiterer Arzneimittel oder bestimmter Getränke wie Grapefruitsaft etc.) Interaktionen verhindert bzw. eine bessere Wirksamkeit gewährleistet werden. Eine solche Wechselwirkung soll am Beispiel von Grapefruitsaft mit Arzneimitteln erläutert werden:

Verschiedene bioaktive Inhaltsstoffe des Grapefruitsafts wie das Flavonoid Naringin und das Naringenin sowie Furanocumarine konnten als wirksame Hemmstoffe von arzneistoffmetabolisierenden Cytochrom-P450-Oxidasen, insbesondere des CYP3A4 und CYP1A2 nachgewiesen werden. Arzneistoffe wie z. B. Makrolid-Antibiotika oder Serotonin *re-uptake*-Hemmer, die von CYP3A4 verstoffwechselt werden, werden durch ein inhibiertes CYP3A4 Enzym wesentlich langsamer verstoffwechselt. Es kann zur Akkumulation des Arzneistoffs und infolgedessen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen kommen. Ist eine Interaktion zwischen Arzneimittel und einem Nahrungsmittel zu erwarten, so wird in der Packungsbeilage und nach Möglichkeit durch Arzt oder Apotheker darauf hingewiesen, auf den Konsum dieses Nahrungsmittels während der Therapie zu verzichten.

Eine mögliche Ursache für das Auftreten von UAWs stellen genetische Polymorphismen dar. Diese können die Arzneimittelwirkung in verschiedener Hinsicht beeinflussen. Eine genetische Mutation kann zu einer Funktionsänderung des arzneimittelmetabolisierenden Enzyms führen, d.h. der Abbau des Arzneimittels in der Leber kann aktiviert oder wie im Falle des Grapefruitsafts inaktiviert werden. Führt die Mutation zu einer Reduktion der Enzymaktivität, spricht man von sog. schlechten Metabolisierern (*poor metabolizer*). Der Arzneistoff wird unzureichend verstoffwechselt und es kommt zur Akkumulation des Arzneistoffs bzw. seiner Abbauprodukte und als Konsequenz zu UAWs.

Im Folgenden werden die in den untersuchten Studien in Bezug auf ihre Anfälligkeit für pharmakogenetische Effekte am häufigsten genannten Arzneimittel, die damit verbundenen Nebenwirkungen sowie deren mögliche Vermeidung durch pharmakogenetische Tests und die dazu vorfindbaren Positionen dargestellt.

1.2 Häufigkeit von Arzneimittelnebenwirkungen

Um eine Vorstellung zu bekommen, welchen Einfluss die Pharmakogenetik auf das Auftreten von UAWs bzw. auf das Gesundheitssystem hat bzw. haben könnte, ist es wichtig sich zu vergegenwärtigen, mit welcher Häufigkeit pharmakogenetisch relevante Genvariationen in der Bevölkerung auftreten (genetische Epidemiologie), welche Arzneimittel davon betroffen

sind, in welchem Ausmaß diese verordnet werden und welche UAWs diese Arzneimittel verursachen. Die Informationen über die Häufigkeiten von Nebenwirkungen sind den Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel entnommen worden. (Häufigkeitsverhältnisse der UAWs: sehr häufig: $\geq 10\%$ der Fälle; häufig: 1 – 10%; gelegentlich: 0,1 – 1%)

1.2.1 Thiopurin Methyl Transferase

Eines der diesbezüglich am häufigsten zitierten Beispiele der Pharmakogenetik ist die Thiopurin-Methyltransferase (TASW 92; HCNL 22, 29, 61; IPTS 13; IPTSp 19, 29; FBUH 22, 29, 46). Anhand dieses Beispiels sollen die Möglichkeiten pharmakogenetischer Untersuchungen zur Reduktion von UAWs und ihre klinische Bedeutung exemplarisch verdeutlicht werden.

Für Mercaptopurin – ein Zytostatikum, das von der TPMT verstoffwechselt wird – existiert nach heutigen Maßstäben keine klinische Dokumentation, die eine exakte Häufigkeitsbeschreibung der Nebenwirkungen ermöglichen würde. Allgemein geht man jedoch von folgenden Nebenwirkungshäufigkeiten aus, die in verschiedenen klinischen Studien erfasst worden sind:

- *Sehr häufig ($\geq 10\%$)* ist mit Nebenwirkungen wie Knochenmarksdepression, Leukozytopenie und Thrombozytopenie zu rechnen. Eine Knochenmarkdepression kann zu einer erhöhten Infektionsanfälligkeit sowie zu einer stärkeren Blutungsneigung führen. Deshalb ist eine sorgfältige Überwachung der Patienten unter Mercaptopurintherapie unerlässlich.
- *Häufig (1 – 10%)* kommen gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen vor, sowie Leberstauung und Lebertoxizität. Leberschäden werden mit unterschiedlicher Häufigkeit beobachtet. Sie können bei jeder Dosis auftreten, werden aber häufiger festgestellt, wenn die täglichen Dosen 2,5 mg/kg Körpergewicht oder 75 mg/m² Körperoberfläche übersteigen. Durch eine regelmäßige Kontrolle der Leberfunktion können frühzeitig Leberfunktionsstörungen erkannt werden. Diese sind meist reversibel, wenn bei den ersten Anzeichen einer Schädigung die Behandlung unterbrochen wird. Es wurde jedoch auch über Leberschäden mit letalem Ausgang berichtet.

Das Enzym TPMT spielt eine zentrale Rolle beim Arzneistoffmetabolismus des Immunsuppressivums Azathioprin und des Zytostatikums 6-Mercaptopurin, das zur Therapie von akuter Leukämie (ALL: Akute lymphoblastische Leukämie) vor allem im Kindesalter eingesetzt wird. Betrachtet man Personen europäischer Abstammung so haben 90 % eine hohe TPMT-Enzymaktivität, 10 % haben eine intermediäre Enzymaktivität (Heterozygote) und 0,3-0,5 % zeigen niedrige oder keine Enzymaktivität (IPTS 13; FBUH 27). Ein Patient, der auf beiden Allelen eine Mutation trägt, wird mit praktisch hundertprozentiger Sicherheit an Toxizitätserscheinungen leiden (IPTSp 19), da das Enzym nicht exprimiert wird, d.h. nicht vorliegt. Die Hälfte aller Behandlungen, muss wegen schwerer Nebenwirkungen – einer Knochenmarkssuppression, die sich in einer Störung der Blutbildung äußert – unter – oder

abgebrochen werden und zwar unabhängig davon, ob der Patient ein oder zwei mutierte TPMT-Allele trägt, oder auch gar keines.

Allgemein bekannt ist, dass Thiopurine ein enges therapeutisches Fenster haben, weshalb regelmäßige Blutbildbestimmungen während der Therapie notwendig sind, um bei einem Absinken der Leukozytenzahl Dosisanpassungen vornehmen zu können. Neben Blutbildbestimmungen besteht die Möglichkeit, vor Therapiebeginn mittels pharmakogenetischem Tests die TPMT-Aktivität ermitteln zu lassen. Wird eine niedrige Enzymaktivität festgestellt, kann durch Doseinstellung das Auftreten von Nebenwirkungen reduziert werden (IPTSp 28). Ein obligatorischer pharmakogenetischer TPMT-Test konnte sich in der Klinik bislang noch nicht durchsetzen, da es trotz individueller Dosisanpassung zum Auftreten von UAWs kommen kann und das Auftreten der UAWs nicht unbedingt mit den genetischen Mutationen korreliert. Anhand einer systematischen Auswertung von sechs klinischen Studien kommt die FBUH-Studie in diesem Zusammenhang zu folgender Schlussfolgerung: „Nur 6-43 % der Nebenwirkungen konnten auf ein mutiertes TPMT-Allel zurückgeführt werden, während durchschnittlich 79 % der Patientinnen und Patienten mit unerwünschten Thiopurin-Wirkungen zwei intakte TPMT-Allele besaßen.“ (FBUH 47)

Trotz dieser – von allen untersuchten Studien ähnlich eingeschätzten – uneindeutigen Korrelation zwischen Genotyp und Auftreten von UAW wird laut IPTS in einigen Kliniken die Genotypisierung aller an ALL erkrankter Kinder durchgeführt, um vor allem bei homozygot negativen Patienten die schweren UAWs zu reduzieren (IPTS 14). Die TA-Swiss Studie kommt ebenfalls zu dem Schluss, dass die Bestimmung des TPMT-Genotyps eine wichtige Entscheidungshilfe bei der Wahl der Medikamentendosis darstellt (TASW 92). Dagegen steht die Meinung einiger Onkologen, die eine Therapie ausschließlich mit Blutbildüberwachungen durchführen (IPTS 14). Diese Einstellung kann darin begründet sein, dass aufgrund unzureichender Forschungsergebnisse derzeit noch keine Empfehlungen zu Dosisanpassungen gemacht werden können.

Auch ohne Verpflichtung, den TPMT-Test durchzuführen, wird dieser Test zumeist als Enzymtest in der Klinik bereits angewandt und gehört zu den bekanntesten pharmakogenetischen Diagnostika (FBUH 46; IPTS 14).

Aktualisierung

Die kürzlich erschienene Richtlinie¹⁴ der Deutschen Vereinigten Gesellschaft für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V. zur labormedizinischen Diagnostik bei der Therapie mit TPMT-abhängigen Pharmaka empfiehlt die Durchführung der TPMT-Diagnostik aller Patienten, die mit Thiopurinen therapiert werden sollen. Der TPMT-Phänotyp kann dabei durch eine Bestimmung der Enzymaktivität (Phänotypisierung) oder durch die Bestimmung des Genotyps (Pharmakogenetik) erfolgen.

Die TPMT-Diagnostik ist dabei vorwiegend auf die Erfassung des TPMT-Phänotyps ausgerichtet, da die Genotypisierung eine geringere diagnostische Sensitivität aufweist, weil seltene Mutationen im Standard-Assay nicht erfasst werden. Der Nachteil der Phänotypisierung besteht in der Verfälschung der Testergebnisse durch Bluttransfusionen. Dage-

¹⁴ Deufel T, Geßner R, Lackner KJ et al (2004) Richtlinie: Labormedizinische Diagnostik bei der Therapie mit TPMT-abhängigen Pharmaka, J Lab Med, 28(6): 477-482

gen ist die Genotypisierung von derartigen präanalytischen Einflüssen unabhängig. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass grundsätzlich beide Verfahren für die Durchführung des Screenings der kompletten Defizienz geeignet sind. Bei komplexen Befundkonstellationen empfehlen sie die Durchführung der jeweils alternativen Methode.

Weitere aktuelle Informationen zu TPMT finden sich in Kap. II.3.4.

1.2.2 Betablocker am Beispiel von Metoprolol

Metoprolol ist der mit 648,6 Mio. definierten Tagesdosen am häufigsten verschriebene Betablocker. Metoprolol gehört zu den zehn am meisten verschriebenen Wirkstoffen in Deutschland.¹⁵

- *Sehr häufig* kann es zu zentralnervösen Störungen wie Müdigkeit kommen.
- *Häufig* kann es zu Schwindelgefühl und Kopfschmerzen, verstärktem Blutdruckabfall, Bradykardie und Kältegefühl in den Gliedmaßen kommen. Es können vorübergehende Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit, Leibschmerzen, Verstopfung oder Durchfall auftreten. Infolge einer möglichen Erhöhung des Atemwegwiderstandes kann es bei entsprechend veranlagten Patienten (z. B. bei Asthma bronchiale) häufig zu Atemnot kommen
- *Gelegentlich* treten atrioventrikuläre Überleitungsstörungen (AV-Block I. Grades); depressive Verstimmungszustände Konzentrationsstörungen, Schlafstörungen, Hautreaktionen wie Rötung und Juckreiz sowie Hautausschläge.

Es liegen erste Hinweise vor, dass eine pharmakogenetische CYP2D6-Bestimmung zur Vermeidung von Metoprolol-Nebenwirkungen beitragen könnte. Jedoch fehlen klinische Studien, die den CYP2D6-Genotyp mit klinischen Parametern unter Metoprolol-Behandlung korrelieren (FBUH 50).

1.2.3 Trizyklische Antidepressiva am Beispiel von Amitriptylin

Zu den am häufigsten verschriebenen Wirkstoffen zählen Amitriptylin und Doxepin mit 4,4 Mio. Verordnungen jährlich (Schwabe/Paffrath 2004). Trizyklische Antidepressiva werden von Cyt-P-450-Oxidasen (CYP2C19, CYP2D6) verstoffwechselt, deren Enzymaktivität mittels diagnostischem Test (AmpliChip® CYP450 Test) ermittelt werden kann. Aus pharmakogenetischer Sicht gehören ca. 20 Mio. Menschen weltweit zu der Gruppe der schnellen Metabolisierer und zeigen dementsprechend kaum Wirkung auf eine Therapie mit Antidepressiva. Jedoch zählen nur 1% der Nordeuropäer und 4% der Deutschen zu der Gruppe der Non-Responder (IPTSp 16). IPTS zitiert Empfehlungen zu Dosisanpassungen nach erfolgter Genotypisierung der genetischen Varianten. Es wird darauf hingewiesen, dass auf eine indi-

¹⁵ Schwabe, Paffrath (2004), a.a.O.

viduelle Dosisanpassung hinsichtlich Alter, Geschlecht, Schwere der Depression und eventuell vorhandenen Lebererkrankungen nicht verzichtet werden sollte (IPTs 10, FBUH 194).

- *Sehr häufig* können insbesondere zu Beginn der Behandlung auftreten: Mundtrockenheit, verstopfte Nase, Müdigkeit, Benommenheit, Schwitzen, Schwindel, Hypotonie, orthostatische Dysregulation, Tachykardie, Herzrhythmusstörungen, Aggression, Sprachstörungen, Tremor, Akkommodationsstörungen, Kopfschmerzen, Obstipation, Gewichtszunahme und meist passageres Ansteigen der Leberenzymaktivität.
- *Häufig* kommt es zu Miktionsstörungen, innerer Unruhe, Hyponatriämie, Durstgefühl, Hautausschlägen, Ataxie, Störungen des Geschmacksvermögens, Mydriasis, Verwirrtheit, Konzentrationsmangel, Libidoverlust bzw. Impotenz. Bei älteren Patienten besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von deliranten Syndromen.
- *Gelegentlich* treten eine große Vielzahl an Symptomen auf, deren Darstellung den Rahmen dieser Synopse sprengen würde, weswegen deshalb darauf verzichtet wurde.

Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang eine neuere verblindete, prospektive Studie¹⁶, die an zwei deutschen Kliniken an 50 Patienten durchgeführt wurde. Untersucht wurde die Korrelation zwischen den bestimmten Genotypen (CYP2C19 und CYP2D6), Arzneistoffkonzentrationen, UAWs und der Wirksamkeit von Amitriptylin. Die Autoren fanden eine Korrelation zwischen der Konzentration von Nortriptylin, einem Stoffwechselabbauprodukt des Amitriptylins, und den Nebenwirkungen.

Träger zweier funktionaler CYP2D6 Allele hatten ein signifikant geringeres Nebenwirkungsrisiko als Träger nur eines funktionsfähigen Allels (12,1% vs. 76,5%). Das niedrigste Risiko hatten diejenigen, die zwei funktionsfähige CYP2D6 kombiniert mit einem funktionsfähigen CYP2C19 Allel trugen. Die Autoren schlussfolgern aus den Ergebnissen ihrer Studie, dass die kombinierte Untersuchung des CYP2D6/CYP2C19-Genotyps Patienten mit einem geringen Risiko für UAW unter Amitriptylin-Therapie identifizieren und somit die Therapie individualisieren und ihre Kosten senken kann.

Interessant ist diese Studie deshalb, weil sie verblindet und prospektiv durchgeführt wurde. Im Ergebnis könnte sie laut Aussagen der Autoren dazu führen, dass die engmaschige Kontrolle von Nebenwirkungen bei Patienten mit geringem Risiko gelockert und die Kosten der Behandlung dieser Gruppe gesenkt werden könnten.

Aufgrund der vergleichsweise geringen Patientenzahl bedarf dieses Ergebnis jedoch der weiteren Überprüfung. Dies gilt auch für die Aussagen bezüglich der ökonomischen Effektivität. Wie die Kosten-Nutzen-Bilanz in diesem Fall im Endeffekt aussehen kann, muss unter Berücksichtigung praxisrelevanter Parameter sowie ihrer Variabilität und gegenseitigen Abhängigkeit genauer untersucht werden.

Aktualisierung

¹⁶ Steimer W, Zopf K, von Amelunxen S, Pfeiffer H, Bachofer J, Popp J, Messner B, Kissling W, Leucht S (2005) Amitriptylin or Not, That Is the Question: Pharmacogenetic Testing of CYP2D6 and CYP2C19 Identifies Patients with Low or High Risks for Side Effects in Amitriptyline Therapy, Clin Chem, 51(2): 376-85

Auch für das Antidepressivum Nortriptylin muss die Dosierung individuell, nämlich an die Anzahl der Genkopien für CYP2D6 angepasst werden. Patienten, die homozygot defizient für CYP2D6 sind (Poor Metabolizer), erhalten eine Dosis von 50 mg/Tag, Patienten mit multiplen Genkopien (Extensive und Ultrarapid Metabolizer) erhalten die zehnfache Dosis (500 mg/Tag)¹⁷.

1.2.4 Clozapin

Clozapin ist ein bekanntes atypisches Antipsychotikum, das zur Therapie von Schizophrenie eingesetzt wird. Im Jahr 2003 wurden in Deutschland 10,8 Mio. definierte Tagesdosen dieses Medikaments verordnet (Schwabe/Paffrath 2004).

- *Sehr häufig* wurden Schläfrigkeit, Sedierung und Schwindel sowie Tachykardie, Obstipation und übermäßiger Speichelfluss beobachtet.
- *Häufig* treten Leukopenie bzw. eine verminderte Leukozytenzahl und Neutropenie auf sowie Gewichtszunahme, verschwommenes Sehen, Kopfschmerzen, Tremor, Rigor, Akathisie, extrapyramidale Symptome, Krampfanfälle, myoklonische Zuckungen, EKG-Veränderungen, Hypertonie, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, trockener Mund, erhöhte Leberenzymwerte, Harninkontinenz, Harnverhalten, Müdigkeit, Fieber, benigne Hyperthermie sowie eine Störung der Schweiß- und Temperaturregulation auf.
- *Gelegentlich* treten Granulozytopenien und Agranulozytosen auf.

Es wird bei Patientinnen und Patienten angewandt, die auf andere Therapien nicht ansprechen. Die Metabolisierungsrate von Clozapin kann von Patient zu Patient sehr unterschiedlich sein. Die gefährlichste Nebenwirkung ist die so genannte Agranulozytose, eine Reduktion bzw. der Verlust der weißen Blutkörperchen, die bei einem von 200 Patienten auftritt. Um frühzeitig dieser Nebenwirkung vorzubeugen, werden während der Therapie in regelmäßigen Abständen Blutbildkontrollen durchgeführt (NCUK 28). Wie auch bei den trizyklischen Antidepressiva wird die individuell unterschiedliche Verstoffwechslung von Clozapin durch Mutationen auf dem für CYP2D6 liegenden Gen mit beeinflusst.

Für Antidepressiva und Antipsychotika gilt, dass der Eintritt der Wirkung oft erst nach 2-3 Wochen eintritt, wohingegen Nebenwirkungen bereits mit Therapiebeginn auftreten können. HCNL und NCUK weisen darauf hin, dass es wünschenswert wäre, wenn durch ein Testverfahren bestimmt werden könnte, welche Personen mit hoher Wahrscheinlichkeit Agranulozytosen entwickeln und welche gut auf die Therapie ansprechen würden. Angestrebt werden soll, das Auftreten von Agranulozytosen zu reduzieren bzw. zu verhindern (HCNL 28; NCUK 28).

¹⁷ Fishbain A, Fishbain D, Lewis J, Cutler RB, Cole B, Rosomoff HL, Steele Rosomoff R (2004) Genetic Testing for Enzymes of Drug Metabolism: Does It Have Clinical Utility for Pain Medicine at the Present Time? Pain Medicine, 5(1): 81-93

1.2.5 Diclofenac und Ibuprofen

Bei den genannten Arzneimitteln handelt es sich um nicht-steroidale Rheumamittel, die zu den zehn verordnungstärksten Wirkstoffen in Deutschland gehören (Schwabe/Paffrath 2004). Die damit verbundenen UAW sind überwiegend dosisabhängig und interindividuell unterschiedlich. Insbesondere das Risiko für das Auftreten von Magen-Darm-Blutungen (Gastritiden, Erosionen, Ulzera) ist abhängig vom Dosisbereich und der Anwendungsdauer.

- *Sehr häufig* treten Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall auf.
- *Häufig* ist mit Dyspepsie, Flatulenz, Bauchkrämpfen sowie zu gastrointestinalen Ulzera zu rechnen. Zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Erregung, Reizbarkeit, Müdigkeit, Benommenheit und Schwindel sind ebenso häufig wie Überempfindlichkeitsreaktionen (Hautausschlag und Hautjucken) und eine Erhöhung der Serumtransaminasen in der Leber.

Es ist bekannt, dass die Verstoffwechslung von Diclofenac und Ibuprofen über CYP2C9 erfolgt, von dem verschiedene Polymorphismen bekannt sind. Inwiefern diese Polymorphismen Einfluss auf das Auftreten von Nebenwirkungen haben, ist bislang noch unklar (FBUH 19).

1.2.6 Warfarin

Warfarin ist weltweit das am häufigsten verschriebene orale Antikoagulans. Es hemmt die Blutgerinnung und verhindert so die Bildung von Blutgerinnseln. Als Nebenwirkung treten bei Warfarin Gabe bei 8–26% der Patientinnen und Patienten pro Jahr Blutungen auf (NCUK 28). Um das Blutungsrisiko zu reduzieren, wäre eine genaue Vorhersage der zu applizierenden Dosis wichtig. Jedoch kann die wirksame Dosis von Patient zu Patient um mehr als das Zehnfache verschieden sein (PHUC 28).

- *Sehr häufig* kann es zu Blutungen wie Mikrohämaturie und Zahnfleischbluten kommen.
- *Häufig* treten Nasenbluten, Hämatome nach Verletzungen und Blutungen aus dem Magen-Darm-Trakt auf.

Studien haben gezeigt, dass Polymorphismen im CYP2C9-Gen zu einem verzögerten Arzneistoffabbau führen. Menschen mit einer derartigen Mutation müssen daher mit niedrigeren Dosen therapiert werden (NCUK 28). Die Aussage, dass das Vorhandensein des Allels CYP2C9*3 bei Warfarin-Therapie signifikant häufiger zu Blutungen führt (PHUC 50; HCNL 58), wird vom *Nuffield Council on Bioethics* wegen Widersprüchlichkeiten in verschiedenen Veröffentlichungen angezweifelt (NCUK 29). Daher ist es derzeit noch zu früh, die Durchführung eines pharmakogenetischen Tests vor Therapiebeginn zu fordern. Zu beachten ist auch die Entwicklung neuer Antikoagulantien, die bei gleicher Wirksamkeit ein besseres Nutzen-Risiko-Verhältnis haben.

1.2.7 Isoniazid/ Hydralazin

Isoniazid ist einer der wichtigsten Arzneistoffe in der Tuberkulose-therapie. Schon früh zeigten sich bei ca. einem Drittel der Patientinnen und Patienten Vergiftungserscheinungen, die 1997 mit der Inaktivierungsrate des Isoniazid durch N-Acetyltransferase (NAT) korreliert werden konnten. (FBUH 21).

- *Sehr häufig* sind mit 10–30% vorübergehende Leberfunktionsstörungen und Aminotransferasen-Anstiege (Isoniazid).
- *Häufig* ist mit einer herabgesetzten Alkoholverträglichkeit zu rechnen (Isoniazid).

Durch langsame Verstoffwechslung von Isoniazid können überaus hohe Wirkstoffkonzentrationen im Blut auftreten, die in ca. 10% der Fälle Störungen des zentralen und peripheren Nervensystems wie Schwindel, Konzentrationsstörungen, Kopfschmerz und Neuritiden als Folge haben können¹⁸. Laut HCNL treten Unterschiede in der Enzymaktivität von NAT-2 recht häufig in der Bevölkerung auf (HCNL 60). Durch Bestimmung des Phänotyps kann relativ leicht bestimmt werden, ob eine Person zu den schnellen oder langsamen Azetylierern gehört. Die Firma Roche hat 2001 für vier NAT2-Polymorphismen einen kommerziellen genotypischen Test auf den Markt gebracht (FBUH 21).

1.2.8 ACE-Hemmer am Beispiel von Captopril

Captopril ist ein Hemmstoff des Angiotensin-Conversions-Enzyms (ACE). Eine Hemmung des Enzyms führt zu einer Erweiterung der Gefäße sowie zu einer Absenkung des Blutdrucks. ACE-Hemmer werden zur Therapie von Bluthochdruck und Herzinsuffizienz eingesetzt. Sie sind vergleichsweise gut verträglich. Bei normaler Dosierung sind schwerwiegende Nebenwirkungen selten.

- *Gelegentlich* treten Herzinsuffizienz, übermäßige Blutdrucksenkung (Hypotonie, Orthostase) mit Symptomen wie Schwindel und Schwächegefühl auf. Es können Nierenfunktionsstörungen auftreten oder verstärkt werden. Außerdem ist mit trockenem Reizhusten, Bronchitis und Mundtrockenheit bzw. Übelkeit, Oberbauchbeschwerden und Verdauungsstörungen zu rechnen. Gelegentlich kommen allergische Hautreaktionen wie Exanthem, Kopfschmerzen und Müdigkeit vor.

Nach verordneten definierten Tagesdosen wurde 2003 etwa 7,8 Mio. Patienten mit einem Mono- oder Kombipräparat des ACE-Hemmers behandelt (Schwabe/Paffrath 2004).

Es konnte gezeigt werden, dass genetische Polymorphismen im Bradykinin-Rezeptor mit dem durch ACE-Hemmer induzierten Husten korrelieren, der in der FBUH-Studie – anders als in der Fachinformation – als häufigste Nebenwirkung (bei 2-20% der Patienten) benannt wird (FBUH 19). Nach Markteinführung der ACE-Hemmer stellte man fest, dass bei der Therapie große interindividuelle Unterschiede zu verzeichnen waren und dass die therapeuti-

¹⁸ Mutschler (1996) Arzneimittelwirkungen. Stuttgart: wissenschaftliche Verlagsgesellschaft: 702

sche Wirksamkeit durch Polymorphismen im Gen, welches ACE kodiert, entscheidend beeinflusst wird (TASW 88-89). IPTS weist darauf hin, dass pharmakogenetische Untersuchungen der ACE-Allele nicht nur Informationen über die Reaktion auf Arzneimittel zu Tage fördern, sondern auch Auskunft geben können über Interaktionen bei Therapie mit Beta-blockern bzw. mit Sildenafil (IPTS 27).

1.2.9 Trastuzumab (Herceptin®)

In den zwei Hauptstudien zu Herceptin wurden folgende Nebenwirkungsprofile festgestellt:

- *Sehr häufig* ist mit Bauchschmerzen, Schmerzen im Brustkorb, Schüttelfrost, Fieber, Kopfschmerzen zu rechnen sowie mit Diarrhöe, Übelkeit, Erbrechen, Myalgie und Hautausschlägen.

Die Liste der häufig auftretenden Nebenwirkungen ist so umfangreich, dass auf eine detaillierte Nennung an dieser Stelle verzichtet wird.

Herceptin® wird in der Therapie des metastasierenden Mammakarzinoms mit HER2-Überexpression eingesetzt. Der HER-2 Test ist Voraussetzung für eine Therapie mit Herceptin®. Die wichtigsten UAWs, die während der Behandlung beobachtet werden, sind infusionsbedingte Reaktionen, Überempfindlichkeit, pulmonale Ereignisse und Kardiotoxizität¹⁹. Letztere wird vermutlich durch Wechselwirkung von Herceptin mit in Herzzellen vorkommenden HER-Rezeptoren verursacht. Bei 0.06 % der Patientinnen hat die Herceptin-Therapie schwere, tödliche Komplikationen zur Folge gehabt (FBUH 32).

1.2.10 Abacavir

Abacavir ist weit verbreitet in der HIV-Therapie. Klinische Studien haben gezeigt, dass es in 4% der Fälle zu schwerwiegenden Hypersensitivitätsreaktionen kommt, die in seltenen Fällen tödlich verlaufen können. Die NCUK-Studie weist darauf hin, dass sich das Unternehmen GlaxoSmithKline (GSK) seit einiger Zeit darum bemüht, genetische Marker zu finden, die eine prospektive Vorhersage von Nebenwirkungen möglich machen würden. Die Forscher konnten eine genetische Variante (HLA B5701), als Kandidat identifizieren: 55% der kaukasischen Patienten, die nach Abacavir-Gabe Hypersensitivitätsreaktion zeigten, trugen dieses Allel. Bei der Gruppe ohne solche Reaktionen war es nur 1%. Aus Sicht von GSK sind prospektive Bestimmungen von HLA B5701 derzeit noch zu früh. GSK versucht, weitere genetische Marker zu finden, um den prädiktiven Wert des Testverfahrens zu verbessern (NCUK 17).

¹⁹ Ausschuss für Arzneispezialitäten Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR) von Herceptin, CPMP/1774/00

1.3 Fazit

Die Zahlen, die das Auftreten von UAWs aller Medikamente widerspiegeln, sind alarmierend. Nach NCUK ist die Zahl der durch falsche Verschreibungen und UAW verursachten Todesfälle in England und Wales den letzten zehn Jahren um 500% angestiegen (NCUK 16): schätzungsweise starben 1.100 Menschen an dieser Ursache. In Deutschland geht man jährlich von circa 100.000–120.000 schweren Fällen von UAW aus und 6.000–8.000 Todesfällen (FBUH 90)²⁰. Da für große Indikationsgebiete wie Asthma, Depression und Diabetes nur 60% der Medikamente den gewünschten therapeutischen Effekt zeigen (NCUK 18), ist anzunehmen, dass viele Patienten Nebenwirkungen erleiden, ohne von den Medikamenten einen Nutzen zu haben.

Ziel der Pharmakogenetik ist es daher, genetisch bedingte Über- oder Minderexpression von Enzymen wie z.B. den Cytochrom-P 450-Oxidase oder TPMT durch pharmakogenetische Tests frühzeitig zu erkennen, so dass durch eine in der Dosis angepasste Therapie die Aktivität arzneistoffmetabolisierender Enzyme kompensiert werden kann. Auf diese Weise kann prinzipiell das Auftreten von UAWs verringert bzw. verhindert werden und eine Verbesserung der Arzneimittelsicherheit erreicht werden.

Es bleibt jedoch festzuhalten, dass neben pharmakogenetischen auch andere Faktoren einen Einfluss auf die Arzneimittelwirkung und -sicherheit haben, wie z.B. zusätzlich eingenommene Arzneimittel, Umweltfaktoren sowie physiologische Faktoren wie Ernährung, Altern oder unterschiedliche Leber- und Nierenfunktion, und schließlich auch das Geschlecht.²¹

Es liegt auf der Hand, dass zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit konsequent das Ziel verfolgt werden muss, die Anzahl und die Schwere der Nebenwirkungen zu reduzieren. Welchen Beitrag die Pharmakogenetik dazu allerdings leisten kann, ist in vielen Fällen noch unbekannt. Zwar ist in einigen der oben dargestellten Fälle anhand der Kenntnis der Wirkungsweise und Abbauege der Medikamente davon auszugehen, dass die beobachteten UAW durch Polymorphismen mit bedingt sind. Der klinische Nutzen einer prätherapeutischen pharmakogenetischen Testung bedarf aber in der überwiegenden Anzahl der Fälle aber noch der Überprüfung durch prospektive klinische Studien.

²⁰ Schönhofer et al. (1998) Häufigkeit von Arzneimittelrisiken und Risikokommunikation. In: Hart D, Kemnitz W, Schnieders C (Hrg.) Arzneimittelrisiken: Kommunikation und Rechtsverfassung. Baden-Baden: Nomos: 109-120

²¹ Anderson, GD (2004): Sex and racial differences in pharmacological response: where is the evidence? Pharmacogenetics, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *Journal of Womens Health (Larchmt)* 14(1):19-29.

2. Pharmazeutische Industrie

2.1 Einsatz von Pharmakogenetik in klinischen Studien

In diesem Kapitel soll anhand der Angaben in den hier untersuchten Studien dargestellt werden, in welchem Umfang pharmakogenetische Tests in klinischen Studien bereits zur Anwendung gelangen und welche Konsequenzen dies auf Zielsetzung und das Design klinischer Studien hat. Darüber hinaus werden die in den TA-Berichten beschriebenen Trends pharmakogenetisch-klinischer Studien vorgestellt und mögliche Auswirkungen auf die Arzneimittelzulassung diskutiert. Der Einsatz pharmakogenetischer Tests in klinischen Studien wird in fünf der untersuchten TA-Berichte als eigenes Kapitel bzw. Unterkapitel dargestellt (TASW 91, PHUC 30, FBUH 92, NCUK 22, GEEC 70), während er in der IPTS-Studie als auch im IPTS-Protokoll nur cursorisch erwähnt wird. Die HCNL-Studie geht nicht auf die Anwendung von Pharmakogenetik in klinische Studien ein.

2.1.1 Konzepte und Zielsetzung klinisch pharmakogenetischer Studien

Durch den Einsatz pharmakogenetischer Tests soll in erster Linie eine Verbesserung der Arzneimittelsicherheit erreicht werden (TASW 145; IPTS 12; NCUK 53 FBUH 90ff.). Um das Auftreten von Nebenwirkungen oder eine fehlende Wirksamkeit im Verlauf einer Studie mit genetischen Daten zu korrelieren, werden in zunehmenden Maße im Rahmen von klinischen Medikamentenstudien genetische Daten erhoben und in Datenbanken gespeichert. Darüber hinaus soll die Produktivität der Arzneistoffentwicklung verbessert werden. Hier erhofft man sich durch Einsatz der Pharmakogenetik eine Reduktion des Zeitaufwandes und der Kosten, sowie Einsparungen bei klinischen Studien, insbesondere durch kleinere Probandenkollektive, verkürzte Studienzeiten und einen geringeren Anteil an Therapieversagern (IPTS 16, FBUH 92).

Klinische Studien ermöglichen es, interindividuelle Unterschiede im Arzneistoffwechsel vor Markteinführung zu erfassen, so dass dadurch Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungen verringert bzw. verhindert werden können (TASW 249). Bei der Erfassung interindividueller Unterschiede in Arzneistoffmetabolismus und Exkretion werden bereits vorhandene genetische Marker getestet, aber auch nach neuen genetischen Markern gesucht. Als Beispiel dafür zitiert TASW eine 2001 von der Firma Genaissance begonnene prospektive klinische Studie, in der vier cholesterinhemmende Medikamente getestet und gleichzeitig nach neuen genetischen Markern gesucht wurde (TASW 28). Die Firma hofft, genetische Marker zu finden, die eine Voraussage über die Medikamentenwirkung ermöglicht. Es wäre wünschenswert, wenn sich die auf genetisch bedingten Unterschieden basierenden Ergebnisse in Fachinformationen und Packungsbeilagen wiederfinden lassen, damit eine individuell angepasste Therapie (Dosierung, Drug-Monitoring) möglich wird. Die bisher in den Fachinformationen niedergelegten Hinweise zu pharmakogenetischen Effekten scheinen nach Auffassung von FBUH jedoch unzureichend zu sein (FBUH 106).

In vielen klinischen Studien ist bereits ein Trend festzustellen, dass genetische Informationen mit dem Hintergrund gesammelt werden, Untergruppen von Patienten zu identifizieren, die besser oder schlechter auf eine Therapie ansprechen und mehr oder weniger Nebenwirkungen zeigen (NCUK 21; PHUC 33). Ergebnisse der in der FBUH-Studie durchgeführten Umfrage bei der europäischen forschenden Arzneimittelindustrie (Frühjahr 2001) ergeben, dass pharmakogenetische Tests hauptsächlich in der präklinischen Forschung sowie bei der retrospektiven Auswertung klinischer Phase III-Studien angewendet wurden (FBUH 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. Perspektivisch möchte man so die Möglichkeit haben, den Gebrauch eines Medikamentes auf diejenigen zu beschränken, bei denen nicht mit Nebenwirkungen gerechnet werden muss und so Menschen mit genetisch bedingten Variationen (*poor metabolizer*) nicht zu gefährden bzw. besser zu therapieren (*rapid metabolizer*). Neben Arzneimittelsicherheit und Patientenschutz spielen, dabei auch wirtschaftliche Überlegungen eine Rolle: *„If pharmacogenetic predictors of adverse events could prevent the exposure of genetically vulnerable patients and so preserve even a single drug in the pipeline, the cost of any large-scale research effort could be fully recovered.“* (IPTS 16) (vgl. Kap. IV.2.2)

Pharmakogenetik beeinflusst viele Aspekte wie Toxizität, Wirksamkeit und klinische Sicherheit. Werden pharmakogenetische Ergebnisse in Studien integriert, kann möglicherweise der negative Ausgang einer klinischen Studie verhindert werden (IPTSp 28).

Klinische Studien sind im Vergleich zum Zeitverlauf einer Krankheit von relativ kurzer Dauer. Es ist deshalb besonders wichtig, den klinischen Nutzen eines neuen Wirkstoffs für den Patienten genau zu definieren, um daraus den klinischen Nutzen der Kombination aus pharmakogenetischem Test und Arzneimittel ableiten zu können (PHUC 34). Datenbanken, die Informationen über Schwerpunkte, Ausrichtung und Umfang der Studien beinhalten, sind sofern vorhanden nicht öffentlich zugänglich. Dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) liegen Studiendesign und Auswertungen als Teil der Zulassungsunterlagen vor. Inhalte werden jedoch vertraulich behandelt. Die Europäische Union hat in der EG-GCP-Richtlinie aus dem Jahr 2001 festgelegt, dass seit dem 01. Mai 2004 alle klinischen Studien mit Arzneimitteln, die in Europa durchgeführt werden, in einer europäischen Datenbank (EudraCT) angemeldet werden müssen. Zugang zu diesen Daten haben die zuständigen Behörden der EU-Mitgliedstaaten; in Deutschland sind dies das BfArM und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) sowie die EMEA und die EU-Kommission. Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) erfasst mit Hilfe dieser Datenbank zentral alle Studien in der EU. Dies erlaubt es den Behörden der Mitgliedstaaten, Informationen über geplante, laufende und abgeschlossene Studien auszutauschen und zu diskutieren. Damit soll die Durchführung gleicher bzw. ähnlicher Studien vermieden werden.

Der Verband forschender Arzneimittelhersteller weist darauf hin, dass seine Mitgliedsfirmen durchaus bereit sind, Daten zu klinischen Prüfungen offen zu legen. Aus Gründen der Praktikabilität würde es sich anbieten, eine europäische öffentliche zugängliche Datenbank wie EUROPHARM zu nutzen, in der in bestimmten Fällen Daten aus der im Aufbau befindlichen europäischen Datenbank für klinische Prüfungen EudraCT aufgenommen werden sol-

len²². Eine öffentlich zugängliche Datenbank klinischer Studien ist insofern wichtig, um die Durchführung ähnlicher Studien zu vermeiden und um über den Ausgang nicht erfolgreich abgeschlossener Studien aufzuklären. Es bleibt abzuwarten, ob diese Aspekte in einer öffentlichen Datenbank verwirklicht werden können.

2.1.2 Praxis und Studiendesign

Studiendesigns für pharmakogenetische Studien können in Anlehnung an Designs gewöhnlicher klinischer Studien entworfen werden. In einem Studienplan werden Parameter einschließlich der eigentlichen Fragestellung, Kovariablen, Einschluss- und Ausschlusskriterien, Probengröße, Zeitplanung etc. festgelegt (IPTSp 12). Klinische Studien müssen gemäß aktueller Standards zur Qualitätssicherung (geltende nationale Verordnungen und Gesetze; GCP; Deklaration von Helsinki) konzipiert und durchgeführt werden.

Ob alle klinischen Studien sorgfältig und entsprechend heutiger Qualitätsstandards durchgeführt werden, wird von der FBUH-Studie in Frage gestellt. Eine von FBUH zitierte Untersuchung ergab, dass selbst von den genetischen Studien, die in den vier bestangesehenen klinischen Zeitschriften veröffentlicht wurden, nur knapp 13% alle sieben der als Mindeststandard angesehenen Kriterien erfüllen (FBUH 56)²³. Die klinische Prüfung von neuen Wirkstoffen hat vor allem zum Ziel, ihre Wirksamkeit und – bei regelgerechter Anwendung – Unbedenklichkeit nachzuweisen. Die Größe des Studienkollektivs ist dabei abhängig von der Größe des erwarteten Effekts im Vergleich zu einem Standardmedikament oder Placebo. Für pharmakogenetische Assoziationsstudien gelten andere Kalkulationsgrundlagen. Der wichtigste Parameter bei der Ermittlung der Studiengröße ist beispielsweise die Verteilung bzw. Häufigkeit eines Polymorphismus in einer bestimmten Population. IPTS und FBUH weisen deshalb darauf hin, dass für pharmakogenetische Assoziationsstudien eine geeignete Größe des Probandenkollektivs, eine vergleichbare Kontrollgruppe, ein klar definierter Phänotyp sowie ein Modell, nach dem Interaktionen untersucht werden können, von großer Bedeutung sind (IPTS 6, FBUH 56).

Neben der klinischen Forschung kann auch die Grundlagenforschung wertvolle Beiträge zur Pharmakogenetik liefern. Es werden dabei auf die Krankheit bezogene Phäno- und Genotypen untersucht. Dabei wird auch ein Augenmerk auf Genort, Genkartierung und Genfunktion gerichtet. Es gibt grundsätzlich zwei Herangehensweisen, eine krankheits- oder symptombezogene und eine genbezogene. In Deutschland scheint es an einer interaktiven Zusammenarbeit zwischen Genforschung und krankheitsbezogener Forschung zu mangeln, Gerade eine solche gemeinsame Forschung ist jedoch für eine pharmakogenetische Weiterentwicklung essentiell²⁴.

²² VFA-Positionspapier „Registrierung/ Publikation von klinischen Studien“ 09/2004
[http:// www.vfa.de](http://www.vfa.de)

²³ Bogardus ST, Concato J, Feinstein AR (1999) Clinical epidemiological quality in molecular genetic research: the need for methodological standards. JAMA 281: 1919-1926

²⁴ Vgl. IPTSp 12. Aussage von Max Baur, Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie, Bonn.

Laut IPTS-Protokoll besteht ein großer Bedarf, Assoziationsstudien zur Korrelation zwischen Polymorphismen und pharmakogenetischen Effekten zu verbessern (IPTSp 7). Außerdem sollte prospektiv evaluiert werden, ob die Kenntnis des Genotyps das klinische Ergebnis tatsächlich verbessert. Dies setzt die Genotypisierung der Studienteilnehmer voraus, von denen eine Teilgruppe einer genotypangepassten Therapie unterzogen wird und am Ende die Ergebnisse verglichen werden. Auf diese Weise könnte erfasst werden, welchen Nutzen die diagnostische Bestimmung genetischer Varianten hat (IPTSp 7). Es werden zwei Ansätze verfolgt, wie man nach genetischen Varianten sucht, die in Relation zur Arzneimittelwirkung stehen könnten. Die eine Möglichkeit basiert auf der Auswertung von Genkarten (*map-based*), die andere analysiert Gen-Sequenzen. Bei der Sequenz-basierten Methode konzentriert man sich auf die für den Polymorphismus wichtig erscheinenden Genregionen (IPTSp 12). Bei der Methode, die auf Genkarten zurückgreift, wird nach einer Gruppe von Polymorphismen gesucht, die mit anderen Polymorphismen assoziiert sein können. In diesem Fall ist die Suche auf diese Gruppe an Polymorphismen beschränkt, die auch als *tagging snips* bezeichnet werden. Diese Methode ermöglicht den Ausschluss von für die Arzneimittelwirkung redundanter Polymorphismen (IPTSp 7).

Die grundlegende Prämisse pharmakogenetisch-klinischer Forschung ist, dass mithilfe einer genetischen Vorselektion eine besser definierte und geeignete Patientenpopulation für die klinische Untersuchung eines Medikaments ausgewählt werden kann (PHUC 33). In der frühen Phase der klinischen Studie stehen die Patientenselektion und -rekrutierung im Mittelpunkt. Bei bereits begonnenen Studien wurden genetische Tests nachträglich ins Studienprotokoll angefügt. Probenmaterial von Probanden wurde gesammelt und genetische Tests durchgeführt. Man erhofft sich eine Korrelation des Behandlungserfolges mit dem Genotyp, was im Englischen als *fishing trips* bezeichnet wird. Diese *fishing trips* sind oft Teil einer strategischen Herangehensweise, bei der das Patientenkollektiv in Phase I genotypisiert wird, in Phase II werden dann je nach Genotyp Untergruppen gebildet und in Phase III soll mit einer prospektiven Studie die pharmakologische Fragestellung bestätigt werden. Ein solches Design hat wichtige strategische Konsequenzen, da die in solchen Studien pharmakogenetisch untersuchten Patienten genau diejenigen repräsentieren für die der Test bzw. das pharmakogenetische Arzneimittel lizenziert bzw. zugelassen werden soll. Wegen des Testumfangs und der Bedeutung der Testergebnisse sollte der Sponsor von der Leistung des Tests und der Kosteneffizienz überzeugt sein (PHUC 33).

Um den Nutzen pharmakogenetischer Tests zu bewerten, sind positiv und negativ prädiktive Werte von entscheidender Bedeutung (FBUH 52f). Leider sind diese Werte nur selten in retrospektiven Studiendesigns verfügbar. Eine diesbezügliche Weiterentwicklung eines geeigneten pharmakogenetischen Studiendesigns und der statistischen Methoden wird dringend empfohlen (IPTSp 30). Überdies sollten Standards zur Bewertung der Ergebnisse der Genotypisierung und deren Schlussfolgerungen sowie der Minimierung falsch-positiver und falsch-negativer Ergebnisse geschaffen werden.

Das IPTS-Protokoll weist darauf hin, dass sich die Industrie vorsichtig und zurückhaltend verhält, wenn es um die Aufnahme pharmakogenetischer Informationen in Zulassungsanträge geht. Nur in 40 von 200 Anträgen auf Neuzulassung eines Arzneistoffs werden eine oder mehr Gruppen arzneistoffmetabolisierender Enzyme erwähnt. Pharmakogenetische Tests

wurden gar nur in zwei Fällen durchgeführt. In allen anderen Fällen wird auf *in vitro*-Versuche und Wechselwirkungsstudien hingewiesen. Da der Netto-Effekt eines Arzneimittels gleich bleibt, unabhängig davon, durch welches Enzym er verstoffwechselt wird, haben Polymorphismen keinen signifikanten Einfluss auf das klinische Ergebnis (IPTSp 34). Es sei denn, Polymorphismen stellen die Ursache unerwünschter Arzneimittelwirkungen dar. Als weitere Erklärung dafür, dass ein derart geringer Anteil an Neuzulassungen arzneistoffmetabolisierende Enzyme erwähnt, werden Bedenken wegen eventueller Überregulierung angegeben²⁵.

Als eines der größten Defizite wird von mehreren der hier untersuchten Studien der Mangel an aussagekräftigen, prospektiven klinischen Studien angesehen. Beispielsweise weist FBUH im Zusammenhang mit der Diskussion um den Nutzen pharmakogenetischer Tests vor Metoprolol-Behandlung darauf hin: „[...] dass es prospektiver Studien bedarf, um den klinischen Nutzen einer pharmakogenetischen CYP2D6-Diagnostik vor einer Metoprolol-Behandlung bewerten zu können.“ (FBUH 50)

Auf die Forderung nach prospektiven Studien geht auch IPTS ein: „*Prospective studies are important to determine if a pharmacogenetic test improves outcome; however, this is almost never done in pharmacogenetic research.*“ (IPTS 6)

Im IPTS-Protokoll wird dieser Aspekt weiter vertieft. So wird beispielsweise am Ende eines Beitrags zu den ökonomischen Aspekten der Pharmakogenetik konstatiert: „*Incorporating pharmacogenetics in healthcare and clinical drug development offers high potential for cost savings. However, prospective studies are necessary to explore cost effectiveness, as health benefits should outweigh costs.*“²⁶

Und an anderer Stelle: „*Ultimately, we need to hold large clinical studies in the clinics and treat a portion of randomly chosen groups with pharmacogenetics technique. This will allow us to calculate cost and health benefits. Unfortunately, the drug industry will not finance such studies. Big organisations must try to identify and support such large prospective studies in well defined areas.*“²⁷

Für die Planung pharmakogenetisch-klinischer Studien ist daher festzuhalten, dass als Voraussetzung neben einer geeigneten Größe des Probandenkollektivs die genetische Vorselektion der Patientenpopulation essentiell sind. Pharmakogenetisch-klinische Studien sollten desweiteren prospektiv durchgeführt werden, um den klinischen Nutzen eines pharmakogenetischen Tests ermitteln zu können.

2.1.3 Trends in klinischen Studien

Schätzungen der pharmazeutischen Industrie nach zu urteilen, werden in den nächsten fünf Jahren mehr als die Hälfte aller klinischen Studien auch genetische Informationen der Pro-

²⁵ Vgl. IPTSp 34. Äußerung von Maria Papaluca-Amati, Vertreterin der EMEA, London.

²⁶ Vgl. IPTSp 29. Aussage von Hans Peter Arnold, Business Development, EPIDAUROS Biotechnologie AG, Bernried, Deutschland.

²⁷ Vgl. IPTSp 32. Aussage von Magnus Ingelman-Sundberg, Division of Molecular Toxicology, Karolinska Institute, Stockholm, Schweden.

banden enthalten. Laut Angaben der FDA aus dem Jahre 2002 enthielten drei Viertel der eingereichten klinischen Studien Angaben zu Blut- und DNA-Banken für spätere genetische Analysen (TASW 144,145). Einzelne Akteure aus der pharmazeutischen Industrie gehen sogar davon aus, dass bis 2014 für alle neu zugelassenen Arzneimittel SNP-Analysen im Rahmen von klinischen Studien erforderlich sein werden (NCUK 25). Einige Pharmafirmen wenden pharmakogenetische Tests immer dann in klinischen Studien an, wenn die Ergebnisse einer hohen Variabilität unterliegen und angenommen wird, dass die Ursache in pharmakogenetischen Unterschieden begründet sein könnte. Wenn die Wirkung des Arzneistoffs mit dem genetischen Polymorphismus in Zusammenhang gebracht werden kann, stellt sich allerdings die Frage, ob zu diesem Zeitpunkt ausreichend Daten (wie positive oder negativ prädiktive Werte, Spezifität, Sensitivität) vorhanden sind, um einen genetischen Test zu etablieren (IPTS 17). Ein generelles Problem bei der Auswertung klinischer Studien stellt die Korrelation genetischer Daten mit klinischen Phänotypen dar. Eine belastbare Korrelation ist jedoch die Grundlage dafür, pharmakogenetische Erkenntnisse in die Praxis umzusetzen (TASW 91).

Eine weitere Frage ist, wie Pharmafirmen mit den gesammelten DNA-Proben weiter verfahren. Im Prinzip könnten solche Proben von akademischen Forschern dafür genutzt werden, um gezielt weitere Fragestellungen zu untersuchen. So könnte der wissenschaftliche Nutzen solcher Ressourcen verbessert werden (IPTS 20). In der Praxis könnte dies so umgesetzt werden wie bei GlaxoSmithKline, die die im Rahmen von klinischen Studien gesammelten Blutproben denjenigen akademischen Institutionen zur Verfügung stellen, die an der jeweiligen Studie teilgenommen haben (IPTSp 30).

Ferner wird diskutiert, in welchem Umfang Daten aus pharmakogenetischen Tests einem Zulassungsantrag beigelegt werden sollten. Aus Sicht der Industrie stellt es ein bedeutendes Hindernis dar, alle Testergebnisse, die zur Entscheidungsfindung bei klinischen Studien dienen, einem Zulassungsantrag beizufügen. Bei herkömmlichen klinischen Studien treten pharmakogenetische Fragestellungen oft erst gegen Ende der Phase III auf, so dass sie im Rahmen derselben Studie nicht beantwortet werden können.

Die Tatsache, dass genetische Varianten mehr oder weniger häufig in bestimmten Bevölkerungsgruppen auftreten, hat Auswirkungen auf die Planung und das Design klinischer Studien. Das bedeutet, dass die Ergebnisse von Studien, die in bestimmten Populationen durchgeführt worden sind, nicht auf andere, genetisch eventuell unterschiedliche Populationen übertragen werden können. Der Grund dafür besteht darin, dass die Verteilung von Polymorphismen oder die Häufigkeiten von homo- oder heterozygoten Allelträgern unterschiedliche sein können, oder auch ganz andere relevante Polymorphismen auftreten können

Auf diesen Sachverhalt weisen mehrere der hier untersuchten Studien hin (FBUH 181ff, IPTS 28f, TASW 144, PHUC 33, NCUK 54, GEEC 50f). Problematisiert wird dabei die Verwendung des Begriffs der „Rasse“ oder „Ethnizität“. Nach übereinstimmender Auffassung können derartige Gruppen im genetischen Sinne nicht definiert werden, da die genetische Ausstattung auch innerhalb dieser Gruppen stark variieren kann. Dennoch treten einige genetische Varianten in manchen ethnischen Untergruppen häufiger auf als bei anderen (NCUK 53, FBUH 21,44,181f, PHUC 9,44, GEEC 50).

Auch die IPTS-Studie diskutiert die zukünftige Bedeutung genetischer Unterschiede zwischen verschiedenen Populationen, und damit zusammenhängen die Rolle der Begriffe „Rasse“ und „ethnischen Gruppe“ in klinischen Studien. Obwohl Humanbiologen und Genetiker der Meinung sind, dass es mehr Unterschiede innerhalb einer Bevölkerungsgruppe gibt als zwischen Bevölkerungsgruppen, benutzt die populationsgenetische Forschung solche Kategorien um Bevölkerungen zu beschreiben, was wiederum Folgen für die klinische Anwendung pharmakogenetischer Forschung haben kann. Beispielsweise wird konstatiert, dass „... *categorizing by race and ethnicity can also take into account environmental and socioeconomic differences. This could perhaps be a hindrance to the clinical applications of pharmacogenetic research, if race is used as the main identifier in describing populations of different gene frequencies.*“ (IPTS 28)

Trotz der Annahme, dass zwischen Bevölkerungsgruppen Unterschiede in der genetischen Ausstattung vorkommen, wurde vielfach diskutiert, welche Bedeutung einer Kategorisierung nach Rassen („*racial groups*“) beigemessen werden sollte (NCUK 54). Ergebnisse, nach denen eine Behandlung bei Herzversagen mit Enalapril weniger effektiv bei ursprünglich aus Afrika stammenden, schwarzen US-Amerikanern war, veranlasste die FDA einer weiteren klinischen Studie zuzustimmen, in der die Wirksamkeit eines Herzmittels an ausschließlich schwarzen Teilnehmern getestet wird (NCUK 54, IPTS 28).

Laut IPTS ist diese Entscheidung aus zweierlei Gründen zu begrüßen. Zum einen liegen zu der Frage, ob die schwarzafrikanische Herkunft eines US-Amerikaners ein ausschlaggebender Faktor bei der Wirksamkeit von Behandlungen gegen Herzerkrankungen ist, gegensätzliche Ergebnisse bzw. Publikationen vor (IPTS 28). Zum anderen seien zum ersten Mal für eine Studie ausschließlich afroamerikanische Probanden rekrutiert worden; bislang würden mehr als 80% der klinischen Studien mit kaukasisch stämmigen Teilnehmern durchgeführt (IPTS 29). Bezüglich einer Stratifizierung nach ethnischen Gruppen oder gar „*race*“ rät auch die NCUK-Studie zur Vorsicht, um möglichen Missverständnissen und Vorurteilen gegen bestimmte Bevölkerungsgruppen vorzubeugen. Um einer Benachteiligung bestimmter Bevölkerungsgruppen entgegenzuwirken, sollen die Zulassungsbehörden, die Zulassungsanträge derartiger pharmakogenetischer Tests und Arzneimittel besonders sorgfältig überprüfen (NCUK 55). In den USA sind einem Zulassungsantrag für ein neues Arzneimittel klinische Daten über die Wirksamkeit und Sicherheit innerhalb unterschiedlicher Bevölkerungsgruppen beizulegen. Da es für genetische Tests noch keine ähnlichen Anforderungen gibt, fordert die NCUK-Studie dazu auf, diejenigen Bevölkerungsgruppen zu spezifizieren, an denen die pharmakogenetischen Tests validiert wurden. Es sollen Warnhinweise in der Produktinformation abgedruckt sein, die dem Nutzer verdeutlichen, dass der Test an anderen ethnischen Gruppen erprobt wurde und für eine andere als die genannte Gruppe keine verlässlichen Vorhersagen zulässt (NCUK 54). Obwohl es nicht im Sinne der Industrie ist, den Weltmarkt in verschiedene ethnische Gruppen zu unterteilen, könnte ein genetisches Screening vor Studienbeginn in diesem Sinne unbeabsichtigte Folgen nach sich ziehen (IPTS 28). Schließlich kommen Forscher überein, dass Rassenunterschiede nicht unter dem Gesichtspunkt der Hautfarbe gesehen werden sollen, sondern vielmehr darunter, dass sie bei der Bestimmung molekularer Unterschiede hilfreich sein können (IPTS 29).

In der IPTS-Studie wird die Möglichkeit diskutiert, dass unter ganz bestimmten Voraussetzungen möglicherweise 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 das gesuchte Allel in der Bevölkerung auftritt, vom dominanten oder rezessiven Auftreten der Gene (type of gene action) und der Größe des hervorgerufenen Effekts. Untersuchungen zur genetischen Epidemiologie, die als nächster Schritt durchgeführt werden müssen, sind zeit- als auch kostenintensiv. Laut IPTS-Studie könnten durch eine geringere Probandenzahl die Gesamtkosten dennoch reduziert werden. Es wird vorgeschlagen, parallel zur Durchführung der klinischen Studie eine wirtschaftliche Bewertung durchzuführen, um am Ende Aussagen über die Kosteneffektivität machen zu können (IPTS 17,18). Die FBUH-Studie äußert sich zur Verkleinerung von Phase III-Studien wie folgt: „Die pharmazeutische Industrie hofft, mit Hilfe der Pharmakogenetik klinische Studien verkleinern zu können. Aus der Sicht der Arzneimittelindustrie liegt darin und in der damit einher gehenden Kostenersparnis einer der möglichen Vorteile der Pharmakogenetik. Bei Kosten von mehreren Millionen Euro je Phase III-Studie scheint sich hier ein enormes Einsparpotential zu bieten.“ (FBUH 92)

Darüber hinaus argumentiert die Studie, dass durch pharmakogenetische Dosisfindung sich die Quote der Responder erhöhen ließe, weshalb eine Verkleinerung der Studie möglich würde und mit einer Kostenersparnis verbunden sei (ebd). Laut FBUH müsste die Verkleinerung der Phase III-Studien sowohl zu einer Einschränkung der Zulassung für den selektierten Personenkreis führen als auch zu einer Nachweispflicht anhand derer die Unbedenklichkeit für die Zielpopulation belegt wird (ebd) sowie zu umfassenderen Postmarketing Studien (FBUH 95f). Die Auffassung, dass eine Verkleinerung klinischer Studien umfassende *post-marketing surveillance* erforderlich macht, vertritt auch die PHUC-Studie (PHUC 53).

2.2 Retrospektive klinische Studien

Retrospektive klinische Studien sind dadurch charakterisiert, dass bereits erhobene Daten unter neuen Gesichtspunkten und Fragestellung erneut ausgewertet werden. Für die pharmakogenetische Forschung stellen solche retrospektiven Studien ein wichtiges Erkenntnisinstrument dar, denn mit ihrer Hilfe können aus bereits gesammelten klinischen Daten und Blut- oder Gewebeproben in einem bestimmten Umfang pharmakogenetisch relevante Informationen gewonnen werden.

Retrospektive Studien haben jedoch auch eine Reihe von Nachteilen. Dazu gehören nach Auffassung von TASW zum einen die Inhomogenität der betrachteten Studienkollektive hinsichtlich Alter, Geschlecht, Erkrankungen und ethnischem Hintergrund, und zum anderen die oft geringe Größe des Studienkollektivs (TASW 92).

Ein weiteres Problem der retrospektiven Datenerhebung sind die Unterschiede in der Qualität der Dokumentation und des Ausmaßes der dokumentierten Prüfparameter in ver-

schiedenen Studien, da die Daten in Regel über die Jahre von verschiedenen Ärzten erhoben worden sind. Man greift auf vorhandene Labor- und Krankheitsdaten der Patienten zurück, die im Gegensatz zu prospektiven Studien in unterschiedlichen Zeitintervallen durchgeführt sein können.

TASW kommt zu dem Schluss, dass die Aussagekraft retrospektiver klinischer Studien aufgrund der Variabilität der verschiedenen Einflussfaktoren begrenzt ist. Zudem sind sie aufwändig und teuer und werden nur durchgeführt, wenn der Nutzen die Kosten übersteigt bzw. wenn Zulassungsbehörden solche Daten fordern (TASW 92,101).

In Rahmen einer Umfrage bei der europäischen forschenden Arzneimittelindustrie wurde die Pharmakogenetik als wichtig für die retrospektive Auswertung klinischer Phase III-Studien angesehen (FBUH 85). FBUH fordert als Grundlage für die Datenqualität die Validierung der Korrelation zwischen Genotyp und klinischem Ergebnis im Rahmen vernünftig angelegter, ausreichend großer und mehrfacher klinischer Studien. Die Datengrundlage einzelner oder rein retrospektiver Studien werden als nicht hinreichend angesehen (FBUH 55). Außerdem sei es wichtig, auf verlässliche Schätzungen positiver und negativer prädiktiver Werte zurückzugreifen, die bei retrospektiven klinischen Studien nur selten zur Verfügung stünden, um die Nützlichkeit eines pharmakogenetischen Tests zu bewerten, (IPTS 30).

Dies sei bislang nur in sehr geringem Umfang der Fall. In den USA würde vorgeschlagen, dass künftig bei Zulassungsanträgen für Medikamente pharmakogenetische Daten mitgeliefert werden, wenn es Evidenz dafür gibt, dass sie für die Effizienz, Dosierung und Sicherheit eines Medikaments von Belang sind. Mittlerweile sind aber in den USA bereits bei drei Viertel der bei der FDA eingereichten klinischen Studien, Blut- und DNA-Banken angelegt, so dass eine retrospektive genetische Untersuchung der Proben möglich ist (TASW 145).

Betrachtet man die Gesamtheit der in der Literatur zitierten pharmakogenetischen klinischen Studien, so ist festzustellen, dass es sich bis auf wenige Ausnahmen um retrospektive Studien handelt.²⁸

2.3 Prospektive Studien

Im Gegensatz zu retrospektiven Studien werden bei prospektiven Studien 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.

Wie könnte ein mögliches Design einer prospektiven klinischen Studie aussehen?

Sind Studienziele und Studienendpunkt definiert, müssten die Hälfte der TeilnehmerInnen in einer randomisierten klinischen Studie sich einem Test unterziehen während bei der

²⁸ Ergebnis nach eigenen Recherchen der AutorInnen der synoptischen Studie.

anderen Hälfte ein anderes oder kein Testverfahren angewandt wird (= zweiarmiges Schema). Außerdem könnte man von allen PatientInnen mit positivem Test, Behandlungs- und Therapieschemata registrieren und die Daten in regelmäßigen Abständen mit klinischen Daten aktualisieren, so dass Korrelationen zwischen Behandlungs- und Therapieschema und Auftreten der Krankheit möglich würden (GEEC 70).

In einigen Studien (FBUH 56; TASW 93; IPTS 6) sowie in aktuellen Publikationen^{29, 30, 31} wird daher auf die Notwendigkeit hingewiesen, prospektive klinische Studien durchzuführen, die pharmakogenetische Fragestellungen von Anfang an in ihr Studiendesign aufnehmen. Laut TASW hätte die Einbeziehung genetischer Daten in die Arzneimittelprüfung des Vorteil, dass sich bereits vor Markteinführung eines neuen Medikaments voraussagen ließe, bei welchen Patientengruppen das Arzneimittel optimale Wirkung zeigen würde und bei welchen Patientengruppen wegen potentieller schwerer Nebenwirkung von einer Behandlung mit dem Mittel abgesehen werden sollte (TASW 93).

Nach Auffassung von TASW lässt sich am Beispiel von Herceptin zeigen, dass durch die frühe Einbindung von Tests in Phase II eine optimale Korrelation der klinischen Parameter erreicht werden konnte. Ein weiteres Beispiel für eine groß angelegte prospektive klinische Studie ist die Studie der Biotech-Firma Genaisance Pharmaceuticals, bei der 2001 an 600 Probanden cholesterinhemmende Medikamente getestet wurden und die DNA der Studienteilnehmer nach genetischen Markern untersucht wurde, um eine Wirkung der Medikamente vorherzusagen (TASW 95,96)³².

Prospektive klinische Studien sind nicht nur notwendig, um Korrelationen zwischen Arzneimittelwirkungen und genetischen Polymorphismen aufzudecken und den prädiktiven Wert von pharmakogenetischen Tests zu ermitteln (vgl. Kap. II.3.1), sondern auch, um die Kosteneffektivität eines pharmakogenetischen Tests bzw. Arzneimittels zu untersuchen und um einen potentiellen Nutzen für das Gesundheitssystem abschätzen zu können (IPTSp 29). Für bereits zugelassene Präparate stellt sich darüber hinaus die Frage der Finanzierung prospektiver pharmakogenetischer Studien. FBUH weist darauf hin, dass der Hersteller in diesem Fall weder die Notwendigkeit einer solchen Studie sehen noch Interesse an einer pharmakogenetischen Stratifizierung des Marktes haben wird. Derartige Studien könnten dann nur von der öffentlichen Hand bzw. von Krankenkassen finanziert werden (FBUH 56).

Es sind aber nicht nur die Kosten, die der Durchführung prospektiver Untersuchungen im Wege stehen. Vielmehr sind solche Studien mit einer Reihe von weiteren Problemen konfrontiert, die von den untersuchten TA-Berichten unter verschiedenen Stichworten thematisiert werden.

²⁹ Roses AD, (2004) Pharmacogenetics and drug development: the path to safer and more effective drugs, *Nat Rev Genet.*, 5 (9): 645-56

³⁰ Pignatti PF, (2004) Trends in pharmacogenomics of drugs used in the treatment of asthma, *Pharmacol Res.*, 49(4): 343-9

³¹ Guzey C, Spigset O. (2004) Genotyping as a tool to predict adverse drug reactions *Curr Top Med Chem.*, 4(13): 1411-21

³² Nach Kenntnis der Autorinnen und Autoren dieser Synoptischen Untersuchung sind die Ergebnisse dieser Studie noch nicht publiziert.

Beispielsweise befürchteten diejenigen – so PHUC – die solche Studien in Erwägung ziehen, dass die von den Ethikkommissionen verlangte Aufklärung und informierte Zustimmungen der Patienten und die logistischen Probleme bei der Probensammlung für die DNA-Analysen zu Verzögerungen führen, die das Zeitschema der Studie gefährden könnten (PHUC 31). Von daher würden pharmakogenetische Untersuchungen nur zusätzlich zu und unabhängig von dem eigentlichen Studienprotokoll angeboten.

In der PHUC-Studie werden überdies Widersprüchlichkeiten in den Vorschriften der verschiedenen zuständigen nationalen Behörden und Ethikkommissionen für die Entnahme und Sammlung von DNA-Proben beklagt, die prospektive Studien auf diesem Gebiet erschweren würden (PHUC 31): *„Inconsistencies about rules for collecting DNA samples between different national regulatory agencies and also between ethics committees continue to hamper prospective studies in this area.“*

Für die Teilnehmer an klinischen Studien – also die Probanden und Patienten – ist es nicht nur wichtig, dass sie vor der Zustimmung zur Teilnahme an einer klinischen Studie über deren Nutzen und die Risiken aufgeklärt werden, sondern auch die Qualität des Umgangs mit den erhobenen Daten ist essentiell: Patienten werden sich ungern für klinische Studien rekrutieren lassen, wenn sie nach der Bestimmung ihres genetischen Profils als „schwer therapierbar“ bzw. „kostspielig therapierbar“ klassifiziert werden (IPTS 17).

Die unterschiedlich starke Ausprägung der genetischen Variation im Phänotyp könnte für Patienten, die an pharmakogenetischen Studien interessiert sind, ein anderes Problem darstellen. Wenn zum Beispiel ein nachteiliger Polymorphismus vorliegt, kann dies dazu führen, dass die Teilnahme an klinischen Studien verwehrt wird, auch wenn gar nicht eindeutig vorhergesagt werden kann, wie er sich auf die Enzymaktivität auswirken wird: *„...some participants might not be offered the opportunity to receive trial medication if the given polymorphism in question is present but [the effect] is not highly penetrant.“* (IPTS 18).

Daher fordert die IPTS-Studie weiterführende Untersuchungen zu Polymorphismen mit geringen bzw. inkonsistenten Auswirkungen auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen sowie Wirksamkeit (ebd).

Die Akzeptanz prospektiver Studien und der Anwendung pharmakogenetischer Tests sei auch deshalb gering, da pharmakogenetische Tests klinisches Monitoring nicht ersetzen könnten (IPTS 12). Ob Tests einen zusätzlichen Erkenntnisgewinn bringen, ist von Medikament zu Medikament verschieden. (vgl. Kap. II.3.3)

Voraussetzung für die Einführung eines pharmakogenetischen Tests ist die Validierung eines Genotyps in großen klinischen Studien, da in den meisten Fällen die statistische Aussagekraft nicht ausreicht, um eine Therapieentscheidung zu treffen (TASW 105). Daraus ergibt sich eine in vielen Studien angesprochene Problematik, nämlich der statistischen Bewertung der klinischen Ergebnisse. Unter Zuhilfenahme statistischer Methoden wie z.B. der Power Analyse wird die Wahrscheinlichkeit berechnet, ob ein Effekt vorhanden ist oder nicht. Man kann für eine bestimmte Modellsituation die Aussagekraft (Power) berechnen. Jedoch ist eine gewöhnliche Situation von vielen verschiedenen Parametern abhängig, womit die Abschätzung der statistischen Aussagekraft der meisten Studien problematisch wird. (IPTS 8-9).

Das Problem der Statistik und der großen Fallzahlen wird auch in der FBUH- und in der PHUC-Studie diskutiert: „Um in einer prospektiven Studie an nicht vorselektierten Patientinnen und Patienten ausreichend große Fallzahlen für statistisch abgesicherte Aussagen zu erhalten, müssten so viele Individuen in solche Studien mit einbezogen werden, dass der damit verbundene Aufwand kaum noch zu leisten ist.“ (FBUH 56)

Dieses Problem reflektierend stellt PHUC fest: „*There are a number of advanced statistical methods that offer promise for application in pharmacogenetics, although non are established.*“ (PHUC 34)

Laut PHUC ist noch nicht klar, welche Anforderungen an die Auswertung pharmakogenetischer klinischer Studien von den Zulassungsbehörden gestellt werden. Von daher müssten hinsichtlich statistischer Standards noch Richtlinien entwickelt werden (PHUC 34).

Wenn die Patienten für die klinische Erprobung eines Medikaments pharmakogenetisch stratifiziert werden würden, könnte dies dazu führen, dass Wirksamkeitsnachweise an kleineren Patientengruppen erbracht werden könnten. IPTS weist darauf hin, dass eine solche statistische Signifikanz der Wirksamkeit bei kleinen Fallzahlen nicht zwingend auch mit einer klinischen Signifikanz in größeren, nicht-stratifizierten Gruppen korreliert. Ein an einer stratifizierten Patientengruppe getestetes Medikament könnte mithilfe der Pharmakogenetik demzufolge zwar schneller zur Markteinführung gebracht werden als dies nach heutigen Standards möglich wäre. Jedoch wäre dann auch weniger über seine Wirkungen bzw. Nebenwirkungen bekannt, als dies nach heutigen Standards der Fall ist (IPTS 17). Die Konsequenzen der Stratifizierung von Patienten im Rahmen von klinischen Studien werden auch von FBUH ausführlich diskutiert (FBUH 92ff.) So fordert FBUH, dass im Rahmen kleiner, fokussierter, kostengünstiger Phase III-Studien Aspekte wie die Einschränkung der Zulassung für den Personenkreis, an dem das Medikament getestet wurde sowie der Nachweis der Unbedenklichkeit trotz kleinerer Probandenzahlen beachtet werden (ebd). Welches Ausmaß die pharmakogenetische Stratifizierung auf die Erfassung von Nebenwirkungen hat, ist vom relativen Ausmaß der Verkleinerung als auch von der absoluten Größe der jeweiligen Studie abhängig (FBUH 93). Da es nur wenige Kombinationen aus Medikament und pharmakogenetischem Test gibt, ist die klinische Relevanz pharmakogenetischer Stratifizierungen noch nicht belegt (FBUH 157). Die NCUK-Studie erwähnt positive als auch negative Einflüsse der Stratifizierung von Patienten bei klinischen Studien: „*Some potentially valuable new medicines may not be developed if, as a result of genetic stratification, the number of patients who would benefit is too small to be profitable. However, stratification may also enable some medicines to be developed that would otherwise have failed because the subgroup in which the medicine is effective can now be distinguished. It is currently uncertain which of these trends is likely to prevail.*“ (NCUK IXI)

Aus ökonomischer Sicht kann argumentiert werden, dass die Identifizierung kleinerer Patientengruppen einen negativen Effekt auf den Profit eines Medikamentes haben kann. durch pharmakogenetische Stratifizierung wird sich Einerseits der Markt verkleinern, andererseits wird aber ermöglicht, dass Arzneimittel weiterentwickelt werden können, die mithilfe einer pharmakogenetische Vorselektion eine Zulassung erlangen können (NCUK 49f.) Außerdem merkt NCUK an, dass pharmakogenetische Informationen während der Medikamentenent-

wicklung dazu verwendet werden könnte, große Patientenkollektive zu identifizieren, für die eine Arznei geeignet ist (ebd), um eine Einschränkung des Absatzmarktes zu verhindern.

Deshalb kommt nach Meinung verschiedener Studien der Erhebung von Daten nach Markteinführung, dem so genannten *postmarketing surveillance* (PMS) eine wesentlich wichtigere Bedeutung zu (IPTS 17), da schwere Nebenwirkungen mit einer Inzidenz von 1:10.000 im Rahmen der für den Zulassungsprozess durchgeführten klinischen Studien mit großer Wahrscheinlichkeit nicht erfasst werden (FBUH 93). Inwiefern eine Reduktion der Studienteilnehmer in Phase III sich auf die Arzneimittelsicherheit auswirken wird, muss im Einzelfall diskutiert werden.

Ein Vorschlag zur Erfassung sehr seltener schwerer Nebenwirkung sieht eine weltweite Kooperation und eine unabhängige, zentrale Probandenbank vor. Nur so stünden ausreichend große Datenmengen für genetische Korrelationsstudien zur Verfügung (FBUH 96). Daher sollten mehr Anforderungen an ein umfassendes *postmarketing surveillance*-System gestellt werden. Dies würde die Chance eröffnen, dass ein Medikament trotz schwerer UAW für bestimmte Polymorphismen auf dem Markt gehalten werden kann (FBUH 97).

Aus den unterschiedlichen Schwierigkeiten, die sich vor Beginn oder im Verlauf prospektiver klinischer Studien ergeben, kann folgendes Resümee gezogen werden: Die Forderung nach qualitativ hochwertigen, prospektiven klinischen Studien (hohe prädiktive Werte und klinischer Nutzen) wird von allem im Rahmen dieser Synopse analysierten TA-Berichten geteilt. Gleichzeitig wird jedoch auf das Problem hingewiesen, dass nicht genügend Mittel zur Durchführung solcher Studien für bereits auf dem Markt befindliche Arzneimittel zur Verfügung stehen. Ein weiteres Problem von regulatorischem Interesse ist, dass bislang offensichtlich keine Qualitätsstandards für antragsrelevante pharmakogenetische Daten existieren.

2.4 Perspektiven

Perspektivisch zeichnet sich laut Aussagen der Studien ab, dass es eher unwahrscheinlich ist, dass für auf dem Markt befindliche Arzneimittel retrospektive pharmakogenetische Untersuchungen durchgeführt werden, um interindividuelle Unterschiede zu erklären (TASW 101). Es zeichnet sich jedoch auch ab, dass pharmakogenetische Untersuchungen immer häufiger prospektiv in klinische Medikamentenstudien integriert werden, um für den Fall, dass es im Rahmen der Studie oder später bei bestimmten Patientengruppen zu gravierenden Nebenwirkungen kommt leichter prüfen zu können, ob diese mit einem bestimmten Polymorphismus korrelieren.

Eine weitere Perspektive besteht in der pharmakogenetische Vorselektion bzw. Stratifizierung der Patienten. Bei solchen – in Bezug auf pharmakogenetisch relevante Enzymvarianten – homogeneren Gruppen mit weniger interindividuellen Unterschieden können Wirksamkeitsnachweise mit kleinen Fallzahlen erzielt und die Studien kostengünstiger durchgeführt werden. Allerdings reduziert sich dadurch auch die Wahrscheinlichkeit seltene unerwünschte Arzneimittelwirkungen aufzudecken (IPTS 17; FBUH 92; PHUC 34). Solche Studien erfordern des Weiteren die Weiterentwicklung des statistischen Instrumentariums

zur Auswertung. Darüber hinaus muss ein qualitativ hochwertiges PMS-System etabliert werden, um sehr seltene bzw. seltene Nebenwirkungen zu erfassen.

Hierzu schlägt die PHUC-Studie vor, 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 stellt eine Möglichkeit dar, potentielle pharmakogenetische Effekte auf dem Markt befindlicher Arzneimittel mit UAWs zu korrelieren (PHUC 53).

2.5 Konsequenzen der Pharmakogenetik für die Industrie

Aus Sicht des Marketings eines Unternehmens ist eine Unterteilung des Marktes für bereits zugelassene Medikamente in kleine Untergruppen strategisch ungünstig. Voraussichtlich werden sich die Firmen auch in Zukunft eher auf profitable Blockbuster-Präparate konzentrieren als auf eine Vielzahl von Medikamenten mit jeweils kleinen Zielgruppen. Auf der anderen Seite ist es unwahrscheinlich, dass Hersteller pharmakogenetischer Arzneimittel Konkurrenz von Generikaherstellern bekommen, so dass durch einen kleinen aber exklusiven Markt eine gewisse ökonomische Attraktivität erhalten bleibt (IPTS 19). Weiterhin kann angenommen werden, dass Firmen sich auf diejenigen Genotypen und die dazugehörigen pharmakogenetischen Arzneimittel konzentrieren werden, die in der Bevölkerung häufig vorkommen (ebd.). Die Entwicklung von Medikamenten bei selten auftretenden Polymorphismen sollte dann durch den *orphan drug*-Status lukrativer gemacht werden. Auf der Ergebnisse von Umfragen bei Pharmaentwicklern geht FBUH allerdings davon aus, dass aufgrund der mit pharmakogenetisch sensitiven Arzneimitteln verbundenen Komplexitäten ein großes Interesse daran besteht, so genannte „allelresistente“ Arzneimittel zu entwickeln. Dabei handelt es sich um Wirkstoffe, deren Aufnahme, Wirkung und Abbau möglichst nicht oder nur wenig durch polymorphe Enzyme oder Substrate beeinflusst wird (FBUH 82f., 167f.).

Wenn Pharmakogenetik allerdings wie vielfach diskutiert zu einer Marktfragmentierung führt, können pharmakogenetische Arzneimittel nur dann ökonomisch interessant bleiben, wenn entweder der Preis des Produkts angehoben wird oder die Entwicklungskosten für pharmakogenetische Arzneimittel deutlich gesenkt werden können. Im IPTS-Protokoll wird der Standpunkt vertreten, dass in Ermangelung an neuen innovativen Medikamenten, pharmakogenetische Arzneimittel eine Option darstellen, die Produktpalette zu erweitern, auch wenn sie auf ungleich kleinere Zielgruppen ausgerichtet sind. In Bezug auf klinische Studien erhofft sich die Industrie eine Zeit- und Kostenersparnis klinischer Studien (IPTSp 28).

3. Zulassung von Medikamenten und pharmakogenetischen Tests

Im folgenden Kapitel werden Aussagen der untersuchten TA-Berichte zusammengestellt, die sich auf die Zulassung von durch pharmakogenetische Effekte beeinflussten Medikamenten und pharmakogenetischen Tests beziehen. Die Positionen der europäischen und deutschen Zulassungsbehörden für Arzneimittel und Medizinprodukte sowie die derzeitige Rechts-situation werden dabei nur insoweit abgebildet, wie sie in den Studien diskutiert werden. Dies bleibt notwendiger Weise fragmentarisch. Eine ausführlichere Darstellung der rechtlichen Grundlagen für die Zulassung von Medikamenten und pharmakogenetischen Tests erfolgt in Abschnitt VII.

3.1 Position der EMEA und des BfArM

Nach europäischem Arzneimittelrecht muss jedes Fertigarzneimittel, das in einem Mitgliedsstaat in Verkehr gebracht wird, entweder die europäische Zulassung oder die nationale Zulassung des betreffenden Landes besitzen. Das europäische Zulassungssystem unterscheidet zwischen einem zentralen und einem dezentralen Zulassungsverfahren. Eine der Hauptaufgaben der europäischen Zulassungsbehörde, der *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products* (EMA, Sitz in London)³³ ist nach EWG 2309/93 die Prüfung und Entscheidung über Zulassungsanträge im zentralen Verfahren, das für neue, innovative Produkte und biotechnologisch gewonnene Arzneimittel obligatorisch sind. Daneben fungiert die EMA als Informationsvermittlungsstelle zwischen der EU-Kommission und den Mitgliedstaaten. Sie sammelt Daten zum Risikomanagement und leitet diese an die Europäische Kommission weiter. Sie ist Schnittstelle für das System der Pharmakovigilanz³⁴ in der EU, das mit der EU-Richtlinie zur Schaffung eines Gemeinschaftskodeses für Humanarzneimittel

³³ Die EMA setzt sich zusammen aus einem Verwaltungsrat, aus drei Referaten (je ein Referat für die Beurteilung von Humanarzneimitteln, Tierarzneimitteln und Inspektionen) sowie aus vier Ausschüssen (Ausschuss für Arzneispezialitäten: CHMP, Committee for Medicinal Products for Human Use; Ausschuss für Tierarzneimittel: CVMP, Committee for Veterinary Medicinal Products; Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden: COMP, Committee for Orphan Medicinal Products; Ausschuss für pflanzliche Arzneimittel: HMPC, Committee for Herbal Medicinal Products). Die Ausschüsse erstellen wissenschaftliche Gutachten und tragen so zu einer optimalen Beurteilung und Überwachung von Arzneimitteln in Europa bei.

³⁴ Unter Pharmakovigilanz wird allgemein die Überwachung von Arzneimitteln nach ihrer Zulassung verstanden. Häufig wird er synonym mit dem Begriff der *postmarketing surveillance* (PMS) verwendet. Allgemein umfasst der Begriff Pharmakovigilanz die Sammlung und Meldung von Berichten über unerwünschte Arzneimittelwirkungen in Verbindung mit einer wissenschaftlichen Bewertung der Berichte; die Benennung einer verantwortlichen und qualifizierten Person für Pharmakovigilanz im pharmazeutischen Unternehmen; Entscheidungen über Pharmakovigilanz-Maßnahmen durch den pharmazeutischen Unternehmer; Benennung verantwortlicher Behörden und Informationswege sowie Entscheidungen oder Empfehlungen zur Risikoabwehr oder –minimierung durch die Behörden und deren Umsetzung.

eingeführt wurde³⁵ Das Inkrafttreten der Regelungen zur Pharmakovigilanz ist an den Aufbau des entsprechenden Datennetzes der EMEA geknüpft (IPTSp 33).

In Sachen Pharmakogenetik hat die EMEA ein Positionspapier zur pharmakogenetischen und -genomischen Terminologie erarbeitet, das nach einem Anhörungsprozess im November 2002 verabschiedet wurde (TASW 20; FBUH 16; NCUK 32). Sowohl das der europäischen Zulassungsbehörde zugeordnete *Committee for Proprietary Medicinal Products* (CPMP) der EMEA als auch einzelne Staaten haben Richtlinien für klinische Forschung erlassen, in denen die Sponsoren aufgefordert werden, die Rolle von pharmakogenetischen Faktoren zu untersuchen (TASW 34). Spezielle Richtlinien über den Umgang mit Pharmakogenetik in der Arzneimittelentwicklung gibt es allerdings bisher noch nicht. Allerdings denken GEEC zufolge sowohl die EMEA³⁶ als auch die FDA³⁷ der USA über Möglichkeiten nach, Bewertungs- und Einschlusskriterien für Daten aus dem Forschungs- und Entwicklungsprozess zu etablieren. Laut GEEC sollten Pharmafirmen, Biotechnologie-Unternehmen als auch Diagnostika-Herstellern mit Medizinproduktebehörden zusammenarbeiten, um gemeinsam regulatorische Leitlinien zu entwickeln. Eine weltweite Zusammenarbeit ist wünschenswert und würde die Untersuchung vorläufiger Forschungsergebnisse erleichtern als auch die Auswahl und das Angebot der benötigten pharmakogenetischen Tests verbessern (GEEC 65).

Humanarzneimittel dürfen sowohl nach innerstaatlichem als auch nach EU-Recht nur in den Verkehr gebracht werden, nachdem sie ein innerstaatliches behördliches Zulassungsverfahren oder ein zentrales Zulassungsverfahren bei der EU durchlaufen haben und eine Zulassung erhalten haben. Wenn Tests und Arzneimittel eng miteinander verbunden sind, wie dies bei neuen pharmakogenetischen Produkten der Fall ist, muss die Prüfung koordiniert und die Zulassung gemeinsam erfolgen. Hier gibt es Unsicherheiten bei den Anforderungen für beides, Tests und Arzneimittel. Hier wünschen sich PHUC zufolge die Vertreter der Industrie eindeutige Vorgaben seitens der Zulassungsbehörden. Die Zulassungsbehörden ziehen es allerdings vor, eher reaktiv als proaktiv zu handeln und Zulassungskriterien in der erforderlichen Weise erst dann anzupassen, wenn Daten von Antragstellern vorliegen (PHUC 40).

Die FDA verlangt im Zulassungsverfahren Zugang zu jeglichen Daten, die zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit verwendet wurden. Hierbei sind Daten eingeschlossen, die während dem Patientenscreening erhoben wurden als auch Daten zur Dosisfindung. Die FDA plant, eine interdisziplinäre Arbeitsgruppe zur Pharmakogenomik zu gründen, die sich mit pharmakogenetischen Forschungsdaten befasst. Wenn pharmakogenetische Daten nur zu Forschungszwecken erhoben worden sind, sollen sie nicht in den Zulassungsprozess einfließen, sondern lediglich dazu dienen, die FDA mit der Thematik vertraut zu machen und somit die Voraussetzung zu schaffen, zukünftige ähnliche Informationen in Zulassungsanträgen auszuwerten, um darauf aufbauend Zulassungskriterien zu etablieren (NCUK 22).

³⁵ Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 6. 11. 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel, siehe dort Artt. 101 ff.

³⁶ EMEA, Committee for Proprietary Medicinal Products: 'Concept paper on Pharmacogenetics Briefing Meetings', EMEA/CPMP/4445/03, 2003

³⁷ US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration 'Draft Guidance for Industry: Pharmacogenomic Data Submissions', November 2003

3.2 Qualitätskriterien pharmakogenetischer Tests

Pharmakogenetische Tests sind Medizinprodukte, die bestimmten Qualitätskriterien genügen müssen. Diese sind auf europäischer Ebene durch Richtlinien³⁸ vorgegeben, die in innerstaatliches Recht umzusetzen sind. Durch beide Regelwerke wird jedoch nur Produktsicherheit und Produktqualität geregelt, also die physiko-chemischen Eigenschaften des Tests und seine Anwendungssicherheit, nicht aber der Einsatzbereich und der Umgang mit Analyseergebnissen. Letztere spielen aber eine entscheidende Rolle bei der Bewertung des Nutzens, den die Patienten letztlich vom Einsatz solcher Tests haben (vgl. Kap. VII.2.1.2).

Die Qualität pharmakogenetischer Tests und ihr Nutzen für die Patienten ist allen der im Rahmen dieser synoptischen Studie untersuchten TA-Berichte ein wichtiges Anliegen. Dabei konzentriert sich die Diskussion auf drei Aspekte: die Analytische Validität, die Klinische Validität, und der klinische Nutzen (PHUC 8,18; GEEC26; IPTS 30; IPTSp 50, 56, 58; FBUH 53, 54, 65).

3.2.1 Analytische Validität

Die analytische Validität umfasst die Sensitivität und Spezifität eines Testsystems und gibt Auskunft darüber, mit welcher Genauigkeit und Zuverlässigkeit ein bestimmtes genetisches Charakteristikum, z.B. eine DNA-Sequenz in einem Labortest identifiziert werden kann (FBUH 65; GEEC 26; PHUC 8,18). Abgesehen von der Definition der analytischen Qualität enthalten die Studien keine konkreteren Angaben zur analytischen Validität eines Testsystems.

Die IVD-Richtlinie geht im Anhang I ausführlich auf die einzelnen Testparameter der analytischen Validität ein.

3.2.2 Klinische Validität

Die klinische Validität beinhaltet die Genauigkeit, mit der ein Test ein bestimmtes klinisches Ergebnis vorhersagt. Sie gibt Auskunft darüber, ob die Patienten, die beispielsweise den Genotyp eines „langsamen Metabolisierers“ aufweisen, den betreffenden Wirkstoff auch tatsächlich langsam metabolisieren, und ob es auch langsame Metabolisierer gibt, die den betreffenden Genotyp nicht besitzen.

Eine gute klinische Validität spiegelt sich in einem hohen positiven als auch hohen negativen prädiktiven Wert wider und ist durch prospektive klinische Studien belegt. Der positive prädiktive Wert gibt an, wie viele Personen mit einem positiven Testergebnis den vorhergesagten pharmakogenetischen Effekt zeigen. Der negative prädiktive Wert beschreibt den Anteil der Personen mit negativem Testergebnis, welche tatsächlich nicht den entsprechenden

³⁸ Richtlinie 93/42/EWG vom 14. Juni 1993 über Medizinprodukte (ABl. EG Nr. L 169 S. 1) und Richtlinie 98/79/EG über In-vitro-Diagnostika

Effekt zeigen (Definitionen nach FBUH 53). Obwohl prädiktive Werte zur Bewertung der klinischen Validität sehr hilfreich wären, werden sie nur selten in klinischen Studien bestimmt (FBUH 53; IPTS 30). Holzmann³⁹ (2003) zeigt die Möglichkeit auf, retrospektiv prädiktive Werte anhand von publizierten Daten aus klinischen Studien zu errechnen.

GEEC stellt fest, dass Daten zur klinischen Validität nur in begrenzter Form vorhanden sind und fordert Experten auf europäischer Ebene zum Handeln auf (GEEC 26). Auch die FBUH-Studie fordert, Daten zur klinischen Validität für jedes Testsystem zu erheben, die den bestimmungsgemäßen Gebrauch in Patiententests belegen (FBUH 57). Die Nuffield- und die Cambridge-Studie erwähnen die klinische Validität und fordern die Etablierung von Maßstäben für Tests und Test-Arzneimittel-Kombinationen (NCUK 65; PHUC 18,57).

Zwecks Bestimmung der analytischen und klinischen Validität wird an einigen Stellen auf die IVD-Richtlinie verwiesen (GEEC 70, PHUC 10, 36). Diese legt aber nur die Anforderungen hinsichtlich der analytischen Validität fest.

Generell wird diese Situation als unbefriedigend angesehen, weil die klinische Validität (pharmako)genetischer Tests nirgendwo durch eindeutige Kriterien definiert ist. Die PHUC-Studie umschreibt die Situation wie folgt: „*The complex nature of the information required and the lack of a 'fixed link' between the analytic quality and clinical usefulness of a test raises complex problems for regulating tests.*” (PHUC 19)

3.2.3 Klinischer Nutzen

Der klinische Nutzen eines Tests korreliert mit der Wahrscheinlichkeit, dass sein Ergebnis zu einer verbesserten Arzneimittelwirksamkeit und/oder -sicherheit, und damit zu einer besseren Behandlung des Patienten führt (*health outcome*). Primäres Ziel ist es, die Prävalenz unerwünschter schwerer Nebenwirkungen zu senken und dadurch hohe Folgekosten für das Gesundheitssystem zu verhindern (PHUC 18). Nach IPTSp sollte die Erhebung von Daten zum klinischen Nutzen davon abhängig gemacht werden, ob der pharmakogenetische Test in der Forschung oder im klinischen Maßstab angewendet wird (IPTSp 56).

Die Studien sind sich dahingehend einig, dass Daten zum klinischen Nutzen am besten in hinreichend großen, kontrollierten, prospektiven klinischen Studien erhoben werden (z.B. GEEC 70; FBUH 203). IPTSp sieht es sogar als notwendig an, den klinischen Nutzen genetischer Tests in prospektiven Studien auf europäischer Ebene zu erfassen und zu bewerten, allerdings gäbe es bisher keine Institution, die dieses leisten könnte (IPTSp 58).

Bei der Erfassung des klinischen Nutzens müsste darüber hinaus nicht nur evaluiert werden, welchen unmittelbaren klinischen Nutzen die Patienten von pharmakogenetischen Tests haben, sondern auch, welche Auswirkungen falsch positive bzw. falsch negative Testergebnisse für die Patientinnen bzw. Patienten mit sich bringen (PHUC 55). Entscheidend ist es bei der Planung der klinischen Studie, die Dauer der klinischen Studien relativ zum Zeit-

³⁹ Holzmann NA (2003) Clinical utility of pharmacogenetics and pharmacogenomics: In Rothstein MA (Hrg.) Pharmacogenomics. Social, ethical, and clinical dimensions. Hoboken: Wiley-Liss

verlauf der Krankheit zu setzen und Studienziele und Studienendpunkte klar zu definieren (PHUC 34).

Der klinische Nutzen pharmakogenetischer Tests sollte sehr differenziert evaluiert werden, da unklare Testergebnisse vielfältige Ursachen haben können wie z.B. unterschiedliche Stoffwechselwege und Resorptionsraten sowie Expressionsraten von Enzymen und Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln (FBUH 54-55).

PHUC weist darauf hin, dass der Mangel an Informationen über den klinischen Nutzen auch die amerikanische Zulassungsbehörde vor Probleme stellt. In den USA ist die Zulassung von Tests und Medizinprodukten eng angelehnt an die Zulassung von Arzneimitteln und verbunden mit der Forderung nach Unterlagen zur Sicherheit und Effektivität. Jedoch besteht bei der Vermarktung über die FDA eine regulatorische Lücke, da die eingereichten Informationen nicht auf den klinischen Nutzen eingehen müssen (PHUC 36).

In den untersuchten Studien finden sich keine konkreten Hinweise dazu, wie der klinische Nutzen pharmakogenetischer Tests in der klinischen Praxis evaluiert werden kann.

Eine kürzlich erschienene Arbeit von Baumann et al. (2004) versucht diese Lücke konzeptionell zu schließen.⁴⁰

Die Arbeit entwickelt Empfehlungen zur klinischen Bewertung des *Therapeutic Drug Monitorings* (TDM) auf Basis empirischer Grundlagen. Das Bewertungssystem umfasst fünf Kategorien (von „sehr empfehlenswert“ bis „nicht empfehlenswert“), die nach Beweislage (z.B. Existenz prospektiver oder retrospektiver klinischer Studien) und klinischen Konsequenzen (z.B. therapeutische Plasmakonzentrationen entsprechen der größten Wirksamkeit des Arzneistoffs) unterteilt sind.

Es wäre wünschenswert, wenn für pharmakogenetische Tests in Anlehnung an diese Vorgaben ein ähnlich strukturiertes Bewertungssystem des klinischen Nutzens kreiert werden könnte.

Aktualisierung

3.2.4 Relevanter Erkenntnisgewinn

Der relevante Erkenntnisgewinn genetischer Untersuchungen im Vergleich zu biochemischen Untersuchungen oder zum *drug monitoring* nach Medikamentengabe im Hinblick auf den klinischen Nutzen dieser Untersuchungen wird nur von der FBUH-Studie thematisiert und diskutiert. Die Bedeutung des Erkenntnisgewinns liegt darin, ob pharmakogenetische Tests im Vergleich zu anderen klinischen Untersuchungsmethoden zusätzliche behandlungsrelevante Informationen liefern, die bisherige Verfahren nicht liefern, oder ob sie kostengünstiger durchgeführt werden können und aufwändigere Tests möglicherweise ersetzen

⁴⁰ Baumann P, Hiemke C, Ulrich S; Eckermann G, Gaertner I, Gerlach M, Kuss H, Laux G, Müller-Oerlinghausen B, Rao ML, Riederer P, Zernig G (2004) The AGNP-TDM Expert Group Consensus Guideline: Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry, *Pharmacopsychiatry*, 37: 243-265

können (FBUH 58). Ein relevanter Erkenntnisgewinn liegt auch dann vor, wenn durch pharmakogenetische Tests die Einstiegsdosis gezielt ermittelt werden kann (FBUH 64).

Zusammenfassend ist als Ergebnis der Untersuchung der TA-Berichte festzuhalten, dass die vier Aspekte: analytische Validität, klinische Validität, klinischer Nutzen sowie der relative Erkenntnisgewinn in der Diskussion der untersuchten TA-Berichte als die entscheidenden Kriterien für die – im weitesten Sinne – medizinische Bewertung pharmakogenetischer Tests benannt werden. Gleichzeitig wird von den Studien aber betont, dass bislang – außerhalb der durch die IVD-Richtlinie zu prüfenden Kriterien – nicht geklärt ist, wie die Qualität der weiteren Testeigenschaften gesichert werden soll.

3.2.5 Qualitätssicherung pharmakogenetischer Tests

Um die Qualität diagnostischer Tests zu sichern, muss eine Qualitätssicherung erfolgen. Sie besteht in der Einhaltung und Überprüfung bestimmter, vom Hersteller definierter Kriterien. Der Hersteller stellt sicher, dass die in der Produktinformation beschriebenen Eigenschaften und Funktionen eines Tests, gewährleistet werden. Die Qualitätssicherung eines pharmakogenetischen Tests liegt damit in der Verantwortung des Herstellers.

Die Entwicklung eines pharmakogenetischen Tests kann entweder von dem pharmazeutischen Unternehmen, das ein für pharmakogenetische Effekte anfälliges Arzneimittel auf den Markt bringen will, selber betrieben oder von Firmen übernommen werden, die auf die Entwicklung von Diagnostika spezialisiert sind. Aber auch kleinere Unternehmen wie Biotech-Firmen oder Personen aus dem öffentlichen Sektor (Forschungsinstitute) sind an der Entwicklung von Testsystemen beteiligt. Beispielsweise haben laut NCUK zwei voneinander unabhängige Firmen einen Test für das Arzneimittel Herceptin entwickelt. Es wird als wahrscheinlich angesehen, dass Firmen, die an der Entwicklung des pharmakogenetischen Tests mitgearbeitet haben, diesen später auch vertreiben und für die Qualitätssicherung verantwortlich sein werden, denn nicht alle pharmazeutischen Firmen haben die nötige Expertise, die Produktion und den Vertrieb in Eigenregie zu übernehmen (NCUK 26).

Um die Qualitätsstandards der verschiedenen genetischen Tests sicherzustellen, ist ein klar strukturiertes regulatorisches Rahmenwerk nötig, das die analytische und klinische Validität der Tests und die Kriterien zur Akkreditierung von genetischen Testlaboratorien einbezieht. Bei der Erstellung der Prüfpunkte für eine Lizenzierung sollte allerdings in Betracht gezogen werden, dass genetische Tests für seltene Krankheiten aufgrund der sehr geringen Prävalenz in vielen Fällen *home brew tests* bleiben werden, die aber nichtsdestotrotz einer Qualitätssicherung unterliegen müssen. Im IPTSp-Berichtsentwurf wird eine Lizenzierung diagnostischer Tests in zentralistischer Weise durch designierte Behörden diskutiert, d.h. die Existenz oder Schaffung von mindestens einer designierten Behörde pro EU-Mitgliedsstaat. Eine gemeinsame europäische Behörde für die Lizenzierung von Testverfahren zu gründen, steht in Anbetracht der niedrigen Anzahl an Lizenzierungsverfahren nicht zur Debatte (IPTSp 58). Die GEEC schlägt zum Thema Qualitätssicherung, die Etablierung eines europäischen oder sogar internationalen Netzwerkes vor, die den Patientinnen und Patienten entsprechenden Zugang zu Testverfahren für seltene Krankheiten ermöglicht. In diesem so ge-

nannten „Networking“ sieht die GEEC den einzigen Weg, eine Qualitätssicherung unter verhältnismäßig geringem Kostenaufwand zu etablieren. Es stellt sich die Frage, ob für sehr seltene Krankheiten ein Testverfahren überhaupt entwickelt wird. Denn aus Sicht der Industrie ist eine derartige Entwicklung nur dann ökonomisch sinnvoll, wenn ein ausreichend hoher Absatzmarkt gewährleistet ist. Wenn zusätzlich durch aufwändige Qualitätskontrolle und Verfahrensvalidierung die Entwicklungskosten ansteigen, wird eine Neuentwicklung von diagnostischen Tests unwahrscheinlich (GEEC 27).

Mit der Implementierung der In-vitro-Diagnostika-Richtlinie (98/97/EC) werden Medizinprodukte für die Lizenzierung diagnostischer Tests anhand von einheitlichen Qualitätsstandards geprüft (FBUH 125; NCUK 41; PHUC 10).

Es gehört zu den Aufgaben der nationalen Gesundheitsbehörden, die Unabhängigkeit und Professionalität der Gutachter für genetische Tests zu überprüfen. Gutachter können dabei Organisationen bzw. Einzelpersonen sein, die unabhängig vom Diagnostika-Hersteller sind. Ferner besteht die Forderung, dass Testkits sowie *home brew tests*, die kommerziell im klinischen Bereich eingesetzt werden, nachträglich von einer unabhängigen Prüfstelle auf Validität überprüft werden (GEEC 71).

Auch wenn die technische Qualität eines (pharmako)genetischen Tests sicher gestellt ist, sind seine Aussagen in klinischer Hinsicht nach einhelliger Auffassung von allen untersuchten TA-Berichte mit Unsicherheiten behaftet. Wie mit vielen medizinisch-diagnostischen Tests sind auch mit pharmakogenetische Tests hinsichtlich der Vorhersage einer bestimmten Reaktion des Patienten nur Wahrscheinlichkeitsaussagen möglich. Für den Patienten und den Arzt kann dies heißen, dass selbst dann, wenn das Testergebnis anzeigt, dass ein Wirkstoff verschrieben werden kann, das betreffende Enzym inaktiviert sein kann und es wider Erwarten zu schweren Nebenwirkungen kommt. Aber auch der umgekehrte Schluss ist möglich, dass nämlich Patienten mit einer laut Test fehlenden Enzymaktivität von der Therapie ausgeschlossen werden, bei denen eine Therapie erfolgreich gewesen wäre (TASW 99,104).

Über die etablierten und einhellig akzeptierten Kriterien ‚analytische Validität‘, ‚klinische Validität‘ und ‚klinischer Nutzen‘ hinaus werden in verschiedenen Studien weitere Kriterien für die Bewertung pharmakogenetischer Tests diskutiert, die sich sowohl auf medizinisch-technische Aspekte als auch auf über den unmittelbaren Anwendungszusammenhang hinaus reichende Effekte beziehen.

FBUH benennt neben der analytischen und der klinischen Validität sechs weitere, in ihrer Bedeutung abgestufte Kriterien, denen ein pharmakogenetischer Test im Idealfall genügen soll: Er soll gegenüber herkömmlichen Tests und klinischen Monitoringverfahren einen relevanten Erkenntnisgewinn erbringen; die unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die mit dem Test vermieden werden sollen, müssen schwer und/oder irreversibel sein und hohe Folgekosten mit sich bringen; die Allele, für die ein Zusammenhang zwischen Testergebnis und klinischem Ergebnis nachgewiesen ist, sollten relativ häufig sein; die zu vermeidenden UAW sollten relativ häufig auftreten; der Test sollte eine annehmbar geringe Eingriffstiefe haben, zu deutlichen Handlungsanweisungen führen und schließlich auch preiswert sein (FBUH 65).

PHUC fordert nicht nur, dass die Präzision und Nützlichkeit eines (pharmako)genetischen Tests sicher zu stellen sind, sondern auch, dass Standards für ein praktikables

und effizientes Bewertungssystem entwickelt werden, das Kosten und Nutzen abwägt und angemessene Informationen liefert (PHUC 18). In Bezug auf geforderte Mindeststandards zitiert PHUC den Bericht des amerikanischen Workshop des Zentrums für Krankheitskontrolle (*Center for Disease Control*), der sich mit idealen akademischen Standards zur Evaluation von genetischen Tests beschäftigt (⁴¹ in PHUC 18). Demnach soll der Nutzen eines genetischen Tests immer im Zusammenhang mit dem spezifischen Gewinn an Arzneimittelsicherheit bzw. Gesundheit gesehen werden.

In der TASW-Studie wird für die Einführung pharmakogenetischer Tests eine Validierung des Genotyps in großen klinischen Studien vorausgesetzt, die die Fähigkeit des Tests bestimmt, die Wirksamkeit und Toxizität einer Therapie vorherzusagen (TASW 105). Es wird u.a. vorgeschlagen, die Bewertung der Qualität pharmakogenetischer Tests an die bereits existierenden Anforderungen für genetische Tests anzulehnen.

Laut GEEC zählen Verlässlichkeit (*reliability*), Hochdurchsatz-Verfahren, kurze Analysezeiten (*turn-around time*), Genauigkeit und Kosten zu den Schlüsselqualitäten eines pharmakogenetischen Tests (GEEC 27). Erfüllt der Test diese Bedingungen, muss nach Studien an freiwilligen gesunden Probanden sowie an Patienten mit einer spezifischen Genvariante geprüft werden, ob die Spezifität und Sensitivität des Tests auch bei heterogenen Bevölkerungsgruppen, wie sie außerhalb des Studiensettings in einem normalen Krankenhaus anzutreffen sind, gegeben sind. In diesem letzten Schritt werden Individuen mit eingeschlossen, die unterschiedliche Krankheiten und Krankheitsverläufe zeigen sowie Ko-Medikationen und anderen Einflussfaktoren unterliegen (PHUC 33). Auch spielt der Umgang mit Proben und bei der Probennahme sowie der Umgang mit Daten eine ganz entscheidende Rolle (PHUC 34).

In Anlehnung an die europäische IVD-Richtlinie nennt GEEC zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen, die bei der Validierung von (pharmako)genetischen Tests berücksichtigt werden sollen. Dazu gehört, dass die Datensammlung nach Maßgabe angemessener Studienprotokolle und in Übereinstimmung mit entsprechenden Regularien zu erfolgen hat; dass die Daten von einer repräsentativen Stichprobe aus der Studienpopulation gesammelt werden soll; dass eine erneute Testvalidierung erfolgt, wenn der Test für einen anderen Zweck, eine andere Bestimmung eingesetzt wird, und dass auch der Zugang zu gut charakterisierten humanen DNA- bzw. Gewebeproben zu Kontrollzwecken gewährleistet ist

Darüber hinaus spricht sich die GEEC-Studie in ihrer Empfehlung auch für Qualitätskontrollen auf europäischer Ebene aus, da vermehrt Proben innerhalb der europäischen Grenzen ausgetauscht werden. Sie unterstreicht die Notwendigkeit, harmonisierte Standards bei der Forschung mit menschlichem Probenmaterial zu etablieren (GEEC 25).

Nach Einschätzung von GEEC werden sich viele Laboratorien erst bei steigender Nachfrage auf die Durchführung pharmakogenetischer Tests spezialisieren. Die Autoren der Studie hoffen, dass durch eine baldige Einführung von Qualitätssicherungsstandards, Einfluss auf die Qualität der Testsysteme genommen werden kann. Um hohe Qualitätsstandards für genetische Tests sicherzustellen, sei es nötig, ein regulatorisches Rahmenwerk zu schaffen,

⁴¹ Burke W, Atkins D, Gwinn M, Guttmacher A, Haddow J, Lau J, Palomaki G, Press N, Richards CM, Wideroff L und Wiesner GL (2002), Genetic test evaluation: information needs of clinicians, policy makers and the public, *American Journal of Health-Systems Pharmacists*, 156 (4): 311-318

anhand dessen die Qualitätsstandards überprüft werden. Bisherige Aktivitäten, Qualitätsstandards zu harmonisieren seien in Ansätzen vorhanden, jedoch liegen keine Informationen über „Benannte Stellen“ (*quality testing services*) in den einzelnen EU-Mitgliedstaaten vor (GEEC 26). Die Zulassungsbehörden versuchen daher ein Rahmenwerk zur Bewertung und Eingliederung der Forschungs- und Entwicklungsphase zu entwickeln und fordern zu weltweitem, offenen Dialog zwischen Zulassungsbehörden und Industrie auf (GEEC 65).

3.2.6 Kontrolle bzw. Überwachung der Prüflaboratorien

Zwar gibt es für Laboratorien etliche Qualitätssicherungskriterien (wie z.B. *Good Laboratory Practices*, GLP). Diese beziehen sich aber auf Gerätequalifizierung und Labormethoden und nicht auf klinische Qualitätskriterien. Einheitliche Regelungen auf Ebene der EU gibt es nicht⁴². In Deutschland sind hierfür die Bundesländer zuständig.

Erweist sich ein neuer genetischer Test für den klinischen Gebrauch als geeignet, so ist es wichtig, dass der Test durch einen vom Hersteller unabhängige Institution überprüft wird. Dabei sollten nationale Gesundheitsbehörden die Unabhängigkeit und Professionalität dieser Organisationen garantieren. Laut GEEC sollten retrospektiv auch alle diejenigen Tests nachgeprüft werden, die sich bereits in routinemäßiger klinischer Anwendung befinden (GEEC 71). Eine ähnliche Forderung nach verbesserter Qualitätssicherung der Labore, insbesondere der Ausbildung des Laborpersonals stellt auch IPTS (IPTS 31)..

Wie handhaben die verschiedenen Staaten die Überwachung von Prüflaboratorien? In den Vereinigten Staaten wird die Qualitätssicherung der Labore vom *Center für Medicare und Medicaid Services* (CMS) übernommen, die die Prüflaboratorien nach den *Clinical Laboratory Improvement Amendments* (CLIA) überprüfen. In Großbritannien werden Labore durch Inspektionen nach dem *National External Quality Assessment Schemes* (NEQAS) überprüft. Ziel der NEQAS ist unter anderem, klinische Laboratorien zu beraten und durch objektive Informationen, die Qualität analytischer und interpretativer Laborergebnisse zu verbessern. In Deutschland ist die Überprüfung der Qualität und Sicherheit von Medizinprodukten Aufgabe der Länder, die hierfür die „Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten“ (ZLG) gegründet haben. Aufgaben der ZLG sind die Akkreditierung und Überwachung von Prüflaboratorien („Benannte Stellen“) für die Konformitätsprüfung von Medizinprodukten sowie die Erstellung von Anforderungen zur Zertifizierung. Denn die Hersteller von *in vitro*-Diagnostika können ihre Produkte durch eine „benannte Stelle“ auf die Einhaltung der Anforderungen nach der IVD-Richtlinie überprüfen lassen (Konformitätsprüfung)⁴³. Anders als bei kommerziellen Tests, die in den Verkehr gebracht werden können, sieht die Sachlage bei Testsystemen aus, die innerhalb von Gesundheitseinrichtungen entwickelt und dort angewandt werden. Diese müssen nicht zwingend den Anforderungen der IVD-Richtlinie entsprechen (FBUH 125).

⁴² Siehe die Studie der Europäischen Kommission zu „Qualitätssicherung und Harmonisierung genetischer Testangebote in der EU“ vom September 2003 (Report EUR 20977 EN).

⁴³ Das gilt allerdings nur für bestimmte Klassen von Medizinprodukten. Gentests dürften in den meisten Fällen nicht darunter fallen.

Eine Möglichkeit die Verlässlichkeit eines Tests zu überprüfen kann mit der gleichzeitigen Bestimmung dergleichen Probe erfolgen, die parallel von verschiedenen Laboratorien (kommerzielles Auftragslabor, Krankenhauslabor, Labor des Diagnostika-Herstellers) in sogenannten Ringversuchen analysiert wird. Die Testergebnisse werden verglichen und die Variabilität zwischen den Laboratorien bestimmt. Nach Auswertung der Testergebnisse kann versucht werden, die Abweichungen in den Ergebnissen durch Anpassung der Testbedingungen auf ein Minimum zu beschränken (PHUC 39).

3.3 Gemeinsame Zulassung von pharmakogenetischem Test und Arzneimittel

Wenn man die Durchführung eines pharmakogenetischen Tests vor Therapiebeginn obligatorisch festschreibt, bleibt zu diskutieren, inwiefern der Test und das Arzneimittel auch gemeinsam zugelassen werden sollten bzw. wie eine Abstimmung der Informationen der Lizenzierung (Test) mit den Zulassungsunterlagen (Arzneimittel) erfolgen soll. Diese Abstimmung kann dadurch erschwert werden, dass die Erteilung für Lizenzierung/Zulassung von unterschiedlichen Stellen (BfArM, EMEA – andere benannte Stellen) erfolgen.

Die NCUK-Studie fordert hohe Qualitätsansprüche für pharmakogenetische Tests und gibt folgende Empfehlung zu einer gemeinsamen Zulassung: „*We recommend that the European Medicines Evaluation Agency (EMA) and the Food and Drug Administration (FDA) provide guidance for applicants as to the circumstances in which pharmacogenetic tests will be incorporated into the licence conditions of a medicine.*“ (NCUK 42)

Ferner hätten FDA und EMEA bereits erste Strategien diskutiert, wie man pharmakogenetische Ergebnisse in den Zulassungsprozess eines Arzneimittels mit eingliedern könnte (NCUK 22).

Im Vordergrund der folgenden Diskussion steht dabei zunächst, zu definieren, welche Daten eines Tests als zulassungsrelevant angesehen werden können. Nach Lesko und Woodcock (2002)⁴⁴ muss die FDA über eine gemeinsame Zulassung von Arzneimittel und Test entscheiden, wenn pharmakogenetische Tests zur Dosisbestimmung in den zur Zulassung eingereichten klinischen Studien durchgeführt wurden (FBUH 122). Laut NCUK sieht es das *Science Advisory Committee* der FDA⁴⁵ nicht als notwendig an, pharmakogenetische Tests in allen klinischen Studien durchzuführen. Es sei jedoch erforderlich, der FDA Zugang zu jeglichen Daten zu gewähren, die während der Arzneimittelentwicklung und den Untersuchungen zu Arzneimittelsicherheit und -wirksamkeit erhoben wurden. Dies schließt Daten ein, die während des Patientenscreenings einer klinischen Studie als auch während Phase I- und Dosisfindungsstudien gesammelt worden sind. Weiterhin plant die FDA eine *Interdisciplinary Pharmacogenomics Review Group* zu etablieren, die pharmakogenetische Daten

⁴⁴ Lesko LJ, Woodcock J (2002) Pharmacogenomic-guided drug development: regulatory perspective. *The Pharmacogenomics Journal* 2: 20-24

⁴⁵ FDA Advisory Committee (2003) Pharmacogenomic Submissions Must Not Jeopardize Drug Development

bewerten soll, die ausschließlich für Forschungszwecke ermittelt worden sind. Mit der Einsicht in die Forschungsdaten würde der FDA ermöglicht, sich mit neuen Technologien, Verfahren sowie Produkten vertraut zu machen, was wiederum die Grundlage schaffen soll, ähnliche Daten in Zulassungsverfahren qualitativ bewerten zu können (NCUK 22).

Einen ähnlichen Ansatz verfolgt die IPTS-Studie, die in ihrem Berichtentwurf von den jeweiligen Zulassungsbehörden umfassende Expertise für Arzneimittel, Test bzw. Medizinprodukt und Genetik fordert (IPTS 23). Um derartige Expertengruppen zu bilden, wurde in Großbritannien kürzlich die *Medicine Control Agency* und die *Medical Devices Agency* zusammengelegt, so dass die Zusammenarbeit bei der Zulassung neuer Arzneimittel und Testverfahren vereinfacht wird (IPTS 23). Die Behörde kann bei der Zulassung eines neuen Medikaments die Durchführung eines pharmakogenetischen Tests als Teilbedingung für einen Zulassungsbescheid fordern. In diesem Fall würde das Medikament die Information für den verschreibenden Arzt enthalten, dass die Durchführung eines pharmakogenetischen Tests notwendig ist. Diese Vorgehensweise entspricht der für nicht-genetische Tests in Großbritannien. Die englische Gesundheitsbehörde trägt dann die Verantwortung für die Qualität der von ihr anerkannten pharmakogenetischen Tests (NCUK xvi, 41, 65).

Nach PHUC bekommt bei einer gleichzeitigen Entwicklung von Test und Arzneimittel die Koordination von Prozessabläufen einen großen Stellenwert, damit Evaluation und Lizenzierung von Arzneimittel und Test nebeneinander ablaufen können (PHUC 40).

IPTS hinterfragt, welchen Einfluss neue pharmakogenetische Daten auf bereits auf dem Markt befindliche Generika-Präparate haben und welche regulatorischen Fragenstellungen dann hinsichtlich einer gemeinsamen Zulassung von Arzneimittel und Test zu klären sind. Denn neue pharmakogenetische Informationen sollten das Verschreibungsverhalten der Ärzte beeinflussen, damit diese die Wirksamkeit eines Arzneimittels in Zusammenhang mit den genetischen Varianten ihrer Patienten bringen können. IPTS diskutiert weiter, wie Haftungsfragen und Wettbewerbsfähigkeit gesetzlich geregelt werden müssen und ob nach Lizenzierung eines neuen pharmakogenetischen Tests auf dem Markt befindliche Arzneimittel verbindlich reevaluiert werden müssen und wie diese Daten in bestehende Zulassungsunterlagen integriert werden können (IPTS 23).

In Großbritannien reevaluiert die Gesundheitsbehörde alle fünf Jahre die Zulassungsunterlagen. Dann wäre zu diesem späteren Zeitpunkt ein Einschluss pharmakogenetischer Testdaten in das Zulassungsdossier möglich. Als Beispiel wird der pharmakogenetische Test auf die TPMT-Aktivität genannt, der lange vermarktet wurde, bis nach fast 20 Jahren die Erfahrungen in klinische Praxis umgesetzt wurden (NCUK 42).

Neben möglichen Vorteilen, die eine gemeinsame Vermarktung von Arzneimittel und pharmakogenetischem Test für einen Hersteller mit sich bringen können, ist eine solche Strategie auch mit einer Reihe von Problemen konfrontiert. Beispielsweise konzentriert sich die Expertise für die Zulassung von Arzneimitteln in großen pharmazeutischen Unternehmen, während Diagnostika-Hersteller die Erfahrungen auf dem Gebiet der Lizenzierung von diagnostischen und genetischen Tests aufweisen (PHUC 40). Ist die Durchführung des Tests vor Arzneimittelapplikation obligatorisch, so entsteht ein Abhängigkeitsverhältnis zwischen Diagnostika-Hersteller und dem Arzneimittelproduzenten. Denn wenn der pharmazeutische Unternehmer durch den Diagnostika-Hersteller eine Reduktion seiner Marktanteile befürcht-

ten muss, liegt nach PHUC der Kauf bzw. die Kontrolle des Diagnostika-Herstellers durch den Pharmakonzern nahe. Diese Gefahr besteht weniger bei der Entwicklung von Testverfahren zur Anwendung bei weit verbreiteten Generika (PHUC 32).

Ein Nachteil einer gemeinsamen Vermarktung von pharmakogenetischem Test und Arzneimittel ist die Monopolstellung des Unternehmens und das daraus resultierende Preisdiktat. Aus Sicht der Autoren der PHUC-Studie (32) bleibt in diesem Zusammenhang zu klären, welche der in klinischen Studien erhobenen Informationen der pharmazeutische Antragsteller zur Verfügung zu stellen hat, wer die Entscheidung über eine gemeinsame Zulassung von Arzneimittel und Test trifft, und welche Konsequenzen dies für Zulassungs- / Lizenzierungsunterlagen hat.

Schließlich werden in vielen Studien eine gemeinsame Zulassung von Arzneimittel und Test diskutiert, ohne dass die klinische Validität sowie der klinische Nutzen bislang ausreichend belegt sind. Daher sollten unabhängig von der Art der Zulassung, Daten zur klinischen Validität und zum klinischen Nutzen erhoben und zur Verfügung gestellt werden.

3.4 *Off-Label Use*

Off-label use bezeichnet den Gebrauch eines Arzneimittels außerhalb der in der Zulassung vorgesehenen Indikationen. Zwei mögliche Szenarien für einen *off-label use* wären zum Beispiel:

- Arzneistoffe, die in der Kinderheilkunde angewandt werden. Viele Arzneistoffe sind in klinischen Studien ausschließlich an Erwachsenen getestet worden und sind daher für die Therapie von Erwachsenen zugelassen. Aufgrund fehlender Therapiealternativen werden allerdings viele Arzneistoffe in der Pädiatrie eingesetzt, obwohl sie nicht für die Therapie von Kindern zugelassen sind.
- Glitazone in Kombination mit Insulin. Rosiglitazon (Avandia®) wird Kombination mit Metformin bzw. Sulfonylharnstoffen zur Therapie des Typ 2 Diabetes eingesetzt und gehört in die Gruppe der Insulinsensitizer. Die Kombination von Rosiglitazon und Insulin ist in Deutschland bislang kontraindiziert. Dagegen wurde die Kombinations-therapie in den Vereinigten Staaten und der Schweiz zugelassen. Dies führt dazu, dass die Kombination von Rosiglitazon und Insulin auch in Deutschland angewandt wird, obwohl dafür keine Zulassung besteht.

Nach Nahnauer und Kaesbach (2002)⁴⁶ beläuft sich der *off-label use* in Deutschland im stationären und ambulanten Bereich auf 25 %.

Beim *off-label use* von Arzneimitteln ist das Risiko, unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu erleiden, vergleichsweise hoch, da das Medikament nur für bestimmte Indikationen in klinischen Prüfungen getestet wurde und dementsprechend Nebenwirkungen nur für diese Indikationen erfasst wurden. Besonders seitens der Zulassungsbehörden bestehen Bedenken,

⁴⁶ Nahnauer A, Kaesbach W (2002) „Off label use“ – der Patient im Mittelpunkt? Die BKK 3: 79-86

dass für pharmakogenetische Effekte anfällige Arzneimittel verschrieben werden, ohne dass pharmakogenetische Tests im Vorfeld durchgeführt werden (PHUC 12). Um dies zu unterbinden schlägt PHUC vor, ärztliche Verschreibungen durch Audits und Monitoring zu verstärken zu überprüfen (PHUC 51).

Dieser ausschließlich kritischen Haltung gegenüber dem *off-label use* stellt die FBUH-Studie die probabilistische Natur der pharmakogenetischen Tests entgegen. Sie fragt, ob es sich um einen *off-label use* im herkömmlichen Sinne handelt, wenn bei einem positiven prädiktiven Wert von z.B. 85 % bei den verbleibenden 15 % nicht sicher ist, ob sie eventuell trotzdem positiv auf die Behandlung reagieren? Es stellt sich die Frage, ob einer Patientin oder einem Patienten in einem solchen Fall eine Therapie verweigert werden darf, oder ob in einem solchen Fall ein pharmakogenetischer *off-label use* akzeptiert werden kann (FBUH 118). FBUH kommt zu dem Schluss, dass pharmakogenetische Merkmale nicht von einer Therapie ausschließen sollten, sondern dass eine pharmakogenetische Therapie im Ermessensspielraum des behandelnden Arztes/ der behandelnden Ärztin liegen soll.

Der *off-label use* wirft auch verschiedene Fragen zu ethischen Aspekten auf, nämlich für die Patientinnen und Patienten, denen aufgrund ihres Testergebnisses eine pharmakogenetische Behandlung verweigert wird und für die keine alternativen Therapiemöglichkeiten zur Verfügung stehen (IPTSp 35). Diese Fragen werden in Kap. VII.6.2 diskutiert.

3.5 Fachinformation und Kennzeichnung pharmakogenetischer Arzneimittel

Es ist die Aufgabe des pharmazeutischen Unternehmers, in der Fachinformation dem Arzt, Apotheker oder pharmazeutisch-medizinischem Fachpersonal ausführliche, unter Umständen zusätzliche Informationen zur Verfügung zu stellen. Hier kann, sofern es wissenschaftlich belegt ist und für die Zulassung und Anwendung des Arzneimittels von Bedeutung ist, auf pharmakogenetische Unterschiede bezüglich Wirksamkeit und Arzneimittelsicherheit hingewiesen werden. Die FDA hat 1997 Vorschläge vorgestellt, wie pharmakogenetische Informationen in die Fachinformation aufgenommen werden könnten (FBUH 102), womit sie sich einen Nutzen für die Arzneimittelsicherheit bzw. für den Gesundheitssektor verspricht (IPTSp 32). Ein konkretes Beispiel für Deutschland stellt der TPMT Test dar, der zwei- bis dreitausend Mal pro Jahr durchgeführt wird. In der Fachinformation zur Mercaptopurin-Behandlung wird zwar erwähnt, dass Patienten mit erheblichem TPMT-Mangel rasch nach Einleitung der Behandlung eine Knochenmarksdepression entwickeln können, aber es wird nicht auf eine mögliche Durchführung eines pharmakogenetischen Tests vor Therapiebeginn hingewiesen. Andere Arzneimittel enthalten dagegen bereits den Hinweis auf Polymorphismen in der Fachinformation. Nichtsdestotrotz wird in Frage gestellt, welche Bedeutung eine solche nicht konsequent zur Verfügung gestellte Information für den behandelnden Arzt oder die behandelnde Ärztin hat (IPTSp 32). Die NCUK-Studie stellt dar, dass die MRCA bei entsprechender Beweislage verlangen könnte, dass der pharmakogenetische Tests in die Zulassungsbedingungen und die Anwendungsbeschreibung integriert wird und infolgedessen in der Produktinformation zur Verfügung gestellt werden muss. Für diese Vorgehensweise gibt

es auch in rechtlicher Hinsicht Anreize. Denn die Einbeziehung der Informationen über den Test in die Zulassungsbedingung entbindet den Unternehmer von seiner gesetzlichen Verpflichtung, den Arzt/die Ärztin und den Patienten/ die Patientin über die relevanten Informationen zur Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels gesondert aufzuklären (NCUK 41).

3.6 Re-Lizenzierung vom Markt gezogener Arzneimittel

Eine Möglichkeit, die Pharmakogenetik in der Entwicklung von Arzneimitteln einzusetzen, besteht in der „Rettung“ von Wirkstoffen, die wegen schwerer Nebenwirkungen in der Phase III einer klinischen Studie nicht zugelassen bzw. weiterentwickelt wurden. Wenn diese Nebenwirkungen oder ein eventuelles Therapieversagen auf bestimmte genetische Varianten in einer Gruppe der Studienpopulation eingegrenzt werden kann, so könnte das Arzneimittel prinzipiell für einen eingeschränkten Markt, sprich für bestimmte, genetisch definierte Patientengruppen weiter entwickelt werden (PHUC 31,46). Ähnlich argumentieren auch die NCUK-Studie und die IPTS-Studie: *„The most common reason for medicines to be withdrawn from the market once they have been licensed is the subsequent occurrence in patients of serious adverse reactions, which were either unsuspected at the time of marketing authorisation or occur more frequently than was expected at the time of the grant of marketing authorisation.“* (NUCK 42)

„...it may allow some drugs to be developed that may have been unsuccessful without stratification by genotype.“ (IPTS 19)

Wenn die UAW, die zum Entzug der Zulassung eines Arzneimittels geführt haben, sich durch eine genetische Variation erklären ließen, wäre laut NCUK eine Wiederherstellung der Zulassung 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 (GSK) vom Markt genommen werden musste. FDA und GSK suchen nach möglichen Erklärungen und untersuchen u.a. DNA-Proben von Patienten auf einen pharmakogenetischen Zusammenhang (NCUK 43). Die TASW-Studie rechnet mit weniger Marktrücknahmen, wenn in Zukunft wegen hoher Nebenwirkungen gescheiterter Medikamente für spezielle Genotypen wieder zugelassen werden (TASW 71).

Prinzipiell sind die regulatorischen Anforderungen, die an eine Re-Lizenzierung gestellt werden, nicht höher als bei einer gewöhnlichen Zulassung. Die Ursache, die dazu führte, das Arzneimittel vom Markt zu nehmen, muss bei einer Re-Lizenzierung 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 Re-Lizenzierung pharmakogenetische Daten zu erheben. Eine aufwändige und kostenintensive pharmakogenetische Re-Evaluation 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 Re-Lizenzierung vom Markt gezogener Arzneimittel nur dann wahrscheinlich erscheint, wenn für das Arzneimittel keine Therapiealternativen existieren (NCUK 47).

Die IPTS-Studie betont, dass die Re-Lizenzierung einen positiven Gesamteffekt auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels haben müsste. Überdies wird ebenfalls das kosten- und zeitintensive nachträgliche Screenen von DNA-Proben erwähnt, womit sich die Patentlaufzeit verkürzt und dem Unternehmen weniger Zeit verbleibt, seine Entwicklungskosten zu amortisieren. Von den Zulassungsbehörden erwartet IPTS zusätzliche Forderungen für eine Arzneimittel Re-Lizenzierung (IPTS 19,20). 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 Re-Lizenzierung gescheiterter Wirkstoffe durch die verkürzte Dauer des Patentschutzes sowie Mehrkosten für Zulassungsanträge und Marketing schnell an ökonomische Grenzen stoßen könnte (FBUH 87).

IPTSp sieht dagegen die Möglichkeit durch Pharmakogenetik, Patente zu erweitern und kritische Arzneimittel für eine definierte Patientenpopulation zugänglich zu machen (IPTSp 28). HCNL und GEEC machen keine Angaben zur Relizenzierung.

IV. Ökonomische Aspekte der Pharmakogenetik

1. Pharmakogenetik und Gesundheitsökonomie

1.1 Behandlung der Gesundheitsökonomie in den Studien

Neben der Vermeidung von unerwünschten Nebenwirkungen und einer Verbesserung der Effizienz der Pharmakotherapie werden dadurch sich erschließende Einsparpotenziale im Gesundheitswesen als häufigstes Motiv für die weitere Erforschung und Etablierung der Pharmakogenetik in der klinischen Praxis genannt. Damit im Zusammenhang stehende ökonomische Überlegungen nehmen in einigen der untersuchten Studien einen relativ breiten Raum ein.

- TASW behandelt das Thema ausführlich in einem längeren Abschnitt „Bewertung aus wirtschaftlicher Sicht“. Hier werden auch Grundlagen und Begriffe der ökonomischen Bewertung kurz dargestellt und kurz- wie langfristige Entwicklungen aus der Perspektive unterschiedlicher Akteure eingeschätzt (TASW 107-136).
- FBUH widmet der „Ökonomie der Pharmakogenetik (und Pharmakogenomik)“ ebenfalls ein eigenes Kapitel. Der Schwerpunkt liegt dabei auf einer Darstellung der Faktoren, die in die Konstruktion des ökonomischen Nutzens einfließen, sowie auf den damit verbundenen Unsicherheiten der ökonomischen Evaluation (FBUH 171-180);
- NCUK diskutiert die wirtschaftlichen Aspekte der Pharmakogenetik vorwiegend im Zusammenhang mit den Kosten für klinische Studien (NCUK 25f.), aber auch im Hinblick auf die Allokation von Ressourcen im Gesundheitswesen (NCUK 43-48).
- IPTS widmet dem *potential economic impact* der Pharmakogenetik ebenfalls ein eigenes Kapitel (IPTS 15-18). Der Fokus liegt dabei bei der Veränderung der Kosten klinischer Studien.

- Das IPTS-Protokoll enthält die Dokumentation einer Tagungssequenz mit Vortrag und Diskussion, in der gesundheitsökonomische Fragen der Pharmakogenetik im Mittelpunkt stehen (IPTSp 27-32).
- PHUC handelt „*Economics of Pharmacogenetics*“ vergleichsweise kurz und sehr allgemein ab (PHUC 46-47).
- GEEC geht nicht speziell auf die ökonomischen Aspekte der Pharmakogenetik selber, sondern allgemein auf alle Gentests bezogen ein (GEEC 86-88).
- HCNL macht außer einigen wenigen, sehr allgemeinen Bemerkungen keine Aussagen zu den ökonomischen Aspekten der Pharmakogenetik.

Ansonsten finden sich einzelne Aussagen zu ökonomischen Aspekten auch in verschiedenen anderen Abschnitten der untersuchten Studien. Meistens handelt es sich dabei aber um kurze Benennungen des Themas oder die Artikulationen von Hoffnungen und Perspektiven, die an solchen Stellen nicht weiter durch Daten belegt oder Argumente begründet werden.

Theoretische und/oder methodische Überlegungen, was unter einer „Ökonomie der Pharmakogenetik“ verstanden werden kann, und welche Faktoren im Einzelnen in die Kosten-Nutzen-Überlegungen einfließen, werden vor allem von TASW (107ff) und FBUH (171ff.) und in begrenztem Umfang auch noch von NCUK (44-46) gemacht. Vergleichbare Ausführungen finden sich in anderen Studien nicht.

1.2 Grundlagen der Bewertung: Zielgrößen ökonomischer Evaluation

Bei der ökonomischen Bewertung der Pharmakogenetik – wie übrigens jeder anderen (biomedizinischen) Technologie auch – kommt der Definition des Kostenbegriffes eine entscheidende Bedeutung zu (TASW 109; FBUH 171f; NCUK 44). Sowohl von TASW als auch von FBUH wird dabei zwischen drei Kostendimensionen unterschieden:

1. *Direkte Kosten*: Dazu gehört der Ressourcenverbrauch, der unmittelbar mit der Anwendung bzw. Ausführung der ärztlichen, pflegerischen oder therapeutischen Behandlung verbunden ist (Sach- und Personalkosten) bzw. vermieden werden kann (Nutzen).
2. *Indirekte Kosten*: Dazu gehören Produktivitätsverluste aufgrund von krankheitsbedingter Abwesenheit. Gesundheitsausgaben sind aus volkswirtschaftlicher Sicht immer auch Investitionen in die Erhaltung der Arbeitsfähigkeit von Menschen. Die indirekten Kosten einer Krankheit sind also so groß wie der Verlust, der einer Volkswirtschaft durch ausfallendes Arbeitspotenzial entsteht.
3. *Intangible Kosten*: Zu den intangiblen, also zu den nicht oder kaum in ökonomischen Maßstäben greifbaren Kosten gehören vor allem gefühlsmäßig wahrgenommene Konsequenzen wie Schmerz, Verlust oder Trauer der Betroffenen oder ihrer Angehörigen, aber auch qualitative Veränderungen in der Lebensqualität. Allerdings gibt es verschiedene Konzepte zur psychischen, sozialen und ökonomischen Quantifizierung von Lebensqualität, die in den Studien jedoch nur vereinzelt benannt und sehr allgemein auf die Pharmakogenetik angewandt werden (NCUK 45f.).

TASW und FBUH, die die Grundlagen der ökonomischen Bewertung diskutieren, sind sich darin einig, dass es zum jetzigen Zeitpunkt allenfalls (FBUH 173) oder in erster Linie (TASW 110) nur um die *direkten* Kosten und deren Veränderungen durch die Pharmakogenetik gehen kann, da aufgrund des geringen Implementationsgrades der Pharmakogenetik in die klinische Praxis kaum Aussagen über indirekte Folgen möglich sind.

FBUH weist jedoch darauf hin, dass schon bei der Bewertung der direkten Kosten hohe Unsicherheiten bestehen: Keiner der relevanten Einflussfaktoren lässt sich bei der gegenwärtigen Datenlage quantifizieren. Hinzu kommt, dass das zugrunde liegende Konzept „an einer stark übertriebenen monokausalen Aussagelogik krank“. Hier werde versucht, Effekte zu erfassen und zu bewerten, die mit der eigentlichen Intervention, also der pharmakogenetischen Therapie, oft nur sehr vage sind und über zahlreiche Vermittlungsschritte in Verbindung stehen (FBUH 173).

Das Problem der mangelhaften Datenlage und auch der Datentransparenz, das auf das frühe Entwicklungsstadium der Pharmakogenetik und auf ihre schwierige Abgrenzung von verwandten Bereichen (z.B. Pharmakogenomik, Gentests allgemein) zurückzuführen ist, wird von anderen Studien ebenfalls thematisiert und häufiger benannt (IPTS 15,18; NCUK 25; TASW 35). „*There are no hard data available on the economic impact on pharmacogenomics.*“ (IPTS 15) Vor allem gäbe es bislang kaum Studien, die sich einer formalen Kosten-Nutzen-Analyse widmeten (PHUC 10, 46, 59; FBUH 171). Gemeinsam mit den anderen Studien kommt NCUK dann auch zu dem Schluss: „*The net economic impact of pharmacogenetics cannot be determined at this stage.*“ (NUK 8)

Dennoch spielt der vermutete Nutzen, der mit der Pharmakogenetik in verschiedener Hinsicht verbunden wird, in der allgemeinen öffentlichen und in der fachlichen Diskussion eine wichtige Rolle. Deshalb ist es sinnvoll, die einzelnen Gesichtspunkte und Argumente, die in den Studien dazu vorgelegt werden, zusammen zu stellen und zu prüfen, ob und wo es Konsense oder Dissense in den Einschätzungen gibt und worauf sie beruhen.

Im Hinblick auf eine synoptische Darstellung der zu den ökonomischen Auswirkungen der Pharmakogenetik in den untersuchten Studien gemachten Aussagen stellt sich das Problem, dass die meisten Studien diejenigen Aussagen, die nicht die Entwicklung von Medikamenten bzw. die Pharmaindustrie betreffen, nicht systematisch bestimmten Akteuren oder Sektoren im Gesundheitswesen zuordnen. In vielen Fällen wird allerdings benannt, wodurch Kosten oder Einspareffekte erwartet werden, und wer im speziellen Fall möglicherweise davon profitiert oder die Kosten zu tragen hat.

TASW unterscheidet in seiner Darstellung, ob die ökonomischen Auswirkungen die *Leistungserbringer* (Spitäler, Arztpraxen, Pharmaindustrie, Apotheken, integrierte Gesundheitsnetzwerke) betreffen, die *Versicherungen*, den *Wirtschaftsstandort Schweiz*, den *Biotechnologiesektor der Schweiz*, die *direkten (Heilungs-)Kosten im Gesundheitswesen* oder die *Reduktion der Kosten durch unerwünschte Nebenwirkungen* (TASW 107ff.). Die Angaben von TASW stützen sich dabei auf Aussagen aus Experteninterviews. Da sich vergleichbare Zuordnungen ökonomischer Effekte zu einzelnen Leistungserbringern – mit Ausnahme der Pharmaindustrie – in anderen Studien nicht oder nur in anderer Systematik (z.B. IPTS 19ff.) finden, ist es für diese Synopse nicht sinnvoll, eine vergleichbare Ausdifferenzierung wie TASW vorzunehmen. So wird im Folgenden lediglich unterschieden zwischen den relativ

eindeutig der Medikamentenentwicklung bzw. Pharmaindustrie zuzuordnenden Aussagen einerseits und den Aussagen, die die anderen Leistungserbringer im Gesundheitssystem betreffen. Sollten pharmakogenetische Leistungen zu Regelleistungen werden, würden sie ohnehin zumeist von der Solidargemeinschaft bzw. den Krankenversicherungen beglichen werden müssen.

2. Pharmazeutische Industrie

2.1 Entwicklung von Medikamenten und klinische Studien

Einer der Gründe für das Interesse an der Pharmakogenetik ist die Tatsache, dass die Kosten für die Entwicklung von Medikamenten bei gleichzeitiger Stagnation der Zahl jährlich neu zugelassener Produkte in den letzten 20 Jahren ständig gestiegen sind (IPTS 15).

Verschiedene Studien beginnen dann auch die Diskussion der ökonomischen Aspekte der Pharmakogenetik mit einem Verweis auf die Dauer und Kosten der Medikamentenentwicklung. NCUK zufolge kann die Entwicklung eines Medikaments 10–15 Jahre dauern (NCUK 25), andere sprechen von 9 bis 12 Jahren oder von durchschnittlich 7 Jahren (IPTS 16).

Die Kosten dafür belaufen sich nach unterschiedlichen Schätzungen zwischen 840 und 897 Mio. USD (IPTS 16; NCUK 25). Schätzungsweise fallen davon durchschnittlich 608 Mio. USD auf die präklinische und 263 Mio. USD auf die klinische Entwicklung (IPTS 16). Vor allem Bürgergruppen und Patientenvertretungen halten die realen Kosten jedoch für deutlich geringer (NCUK 25).

Nur 2% aller Entwicklungsprogramme mit Kandidatensubstanzen resultieren in klinischen Studien, und nur 20% aller Studienmedikamente werden zugelassen (NCUK 25). Von 1000 Kandidaten-Wirkstoffen erreichen also letztlich nur 4 die klinische Praxis.

Neben Reduktionseffekten bei den Kosten wird von der Pharmakogenetik (und Pharmakogenomik) in praktisch allen Studien auch erwartet, dass sie zu einem Innovationsschub für die pharmazeutische Industrie führen kann und dazu beiträgt, dass die Zahl neuer Produkte steigt. Günstig könnte dieser Prozess laut IPTS auch durch die höheren Preise beeinflusst werden, die sich für innovative Medikamente erzielen lassen (IPTS 15).

Am intensivsten diskutiert wird dabei in allen hier untersuchten Studien, die sich dem Thema Ökonomie in relevantem Umfang widmen, der mögliche Beitrag der Pharmakogenetik zur Reduktion der Kosten klinischer Studien. Dabei dominiert die Einschätzung, dass neue Arzneimittelwirkstoffe mithilfe der Pharmakogenetik in kürzerer Zeit und damit effizienter entwickelt werden können. Diese Einschätzung beruht auf der Annahme, dass die Größe klinischer Studien durch die Stratifizierung von Patienten verringert werden kann, weil dadurch homogenere Reaktionen des Studienkollektivs auf die Behandlung zu erwarten sind und eine bessere Vorhersagbarkeit des Studienergebnisses gegeben ist (PHUC 46;

TASW 38). Gehofft wird also, dass der Nachweis der Wirksamkeit einer Substanz mithilfe einer kleineren Studienpopulation und zielgenauer erbracht werden kann.

Von solchen auf der Grundlage pharmakogenetischer Kalkulationen vorgenommenen Veränderungen des Studiendesigns werden teilweise erhebliche Kostenreduktionseffekte erwartet. IPTS vermutet, dass dies pro neu zugelassenem Medikament Einsparungen von ca. 500 Mio USD zur Folge hätte (IPTS 17). TASW zitiert eine Prognose von McKinsey, der zufolge die Kosten für klinische Studien mithilfe der Pharmakogenetik um 25 bis 45% gesenkt werden könnten (TASW 38). Diese Aussagen von McKinsey werden von Boston Consulting in Zweifel gezogen, und es wird betont, dass es auch zu einer Steigerung der Kosten kommen könnte (ebd.)

IPTS geht des Weiteren davon aus, dass die Zahl der in Phase II benötigten Patienten auf die Hälfte und die in Phase III um 10% reduziert werden kann (IPTS 16). Auch der Zeitbedarf für klinische Studien könnte um etwa 20% reduziert werden (IPTS 17). Im IPTS-Protokoll schätzt ein Vertreter der pharmazeutischen Industrie, dass die Reduktion der Studienlänge um 25% die Kosten der Entwicklung um ca. 129 Mio. Dollar senken könnte (IPTSp 28)⁴⁷.

NCUK verweist auf Experten, die es auch für möglich halten, dass die Studienkosten durch die Pharmakogenetik zunächst steigen, aber später sinken (NCUK 26). FBUH zeigt anhand von zwei Modellrechnungen auf, dass die Effekte einer pharmakogenetischen Stratifizierung der Studienpopulation von Fall zu Fall auch sehr verschieden ausfallen können (FBUH 94).

Die Sachlage ist also komplex, und die Aussagen der Studien zu den möglichen Einsparpotenzialen widersprechen sich nicht nur zwischen, sondern teilweise auch innerhalb der Studien. Beispielsweise weist NCUK darauf hin, dass die Auswahl kleinerer Gruppen genetisch homogener Studienteilnehmer vorteilhaft sein mag, weil sie zu zuverlässigeren und robusteren wissenschaftlichen Daten über die Gruppe der Patienten führt, denen das Medikament später verschrieben werden wird. Dennoch werden auch eine Reihe von Gründen benannt, die zur Vorsicht gegenüber der Behauptung mahnen, dass die Pharmakogenetik zur Verkleinerung von Studien und demzufolge zu geringeren Kosten führt (NCUK 26):

- In der Phase II der klinischen Studien könnten relativ große Patientenzahlen benötigt werden, um die für UAW relevanten pharmakogenetischen Varianten zu identifizieren, da diese Varianten relativ selten sind (NCUK 26; IPTS 17).
- Auch um UAW zu identifizieren, könnte eine größere Zahl von Patienten benötigt werden, da viele solcher Reaktionen – einschließlich der problematischsten – relativ selten seien (NCUK 26; FBUH 93).
- Auch müssen die Teilnehmer den neuen Wirkstoff ähnlich lange nehmen wie in konventionellen Studien, damit statistisch relevante Informationen über seine Wirkung generiert werden kann (NCUK 26).
- Die zusätzlich notwendigen pharmakogenetischen Tests und die oft aufwändige Interpretation der Daten können die Studienkosten auch steigern (NCUK 26). Es könnte

⁴⁷ So Hans Peter Arnold, Business Development, EPIDAUROS Biotechnologie AG, Bernried.

aber auch sein, dass Einsparungen durch eine geringere Teilnehmerzahl diese Kosten überwiegen (IPTS 17).

- Die Studienkosten könnten teilweise auch steigen, weil es länger dauern kann, jeweils genügend Studienteilnehmer eines Genotyps zu rekrutieren (NCUK 26). Insgesamt müssten mehr Patienten rekrutiert und genetisch gescreent werden, um den gewünschten Genotyp zu finden. Nicht nur die Allelfrequenz, sondern auch die Art der Genwirkung (dominant, rezessiv, additiv) und die Größe des erwartbaren Effekts beeinflussen die Größe der benötigten Studienpopulation. Laut IPTS müssen solche Kosten zwar im Einzelfall nicht prohibitiv sein; aber die für solche Kalkulationen notwendigen genetisch-epidemiologischen Daten stünden zur Zeit noch nicht zur Verfügung (IPTS 17).

NCUK geht davon aus, dass sich die ökonomischen Konsequenzen der Pharmakogenetik im Bereich der Entwicklung von Medikamenten in zwei Phasen realisieren würden. In der ersten Phase käme es zu einer durch verschiedene Faktoren beeinflussten Steigerung der Entwicklungskosten. Auf lange Sicht würden diese Kosten aber sinken (NCUK 26, 80).

Schließlich warnt NCUK auch davor, aus eventuell reduzierten Studienkosten umstandslos abzuleiten, dass auch die Verkaufspreise solcher Medikamente sinken könnten und das Gesundheitssystem davon profitieren könnte: *„While the effect of pharmacogenetics may be to reduce some of the costs of developing new medicines, it would be imprudent to infer from this that the cost of purchasing medicines will necessarily fall. At this stage, it is not possible to predict the impact of pharmacogenetics on the cost of medicines.”* (NCUK 26)

Noch ist nicht klar, in welchem Umfang pharmakogenetische Daten bei der Zulassung von Medikamenten verwendet werden. Obwohl viele Firmen mittlerweile im Rahmen klinischer Studien Blutproben für eine eventuelle pharmakogenetische Analyse sammeln, werden solche Analysen offensichtlich nur im Bedarfsfall durchgeführt und ausgewertet, also dann, wenn sich aus der Verteilung der beobachteten Nebenwirkungen ein Profil ergibt, das einen Hinweis auf pharmakogenetische Effekte sein könnte. Falls sich solche Hinweise aus den klinischen Befunden nicht ergeben; vermeiden die Firmen offensichtlich eher, pharmakogenetische Daten zu erzeugen, da die Zulassungsbehörden einen Anspruch darauf haben, alle erzeugten Daten vollständig vorgelegt zu bekommen (IPTSp 30).

Dennoch investieren offensichtlich viele Firmen in die Pharmakogenetik – hauptsächlich in Infrastruktur und Laborkapazitäten; und hier speziell in solche für die Genotypisierung von vielen Proben mit Hochdurchsatztechnologien (PHUC 30f). Von denjenigen, die davon ausgehen, mit einem neuen Wirkstoff als dritte oder vierte auf dem Markt zu sein, wird die Pharmakogenetik auch als ein strategisches Instrument wahrgenommen, das in bestimmten Situationen Vorteile verschaffen könnte. Von daher wird der Einschluss der Pharmakogenetik in klinische Studien heute zumeist nicht als obligatorisch, sondern eher als optional angesehen (PHUC 31).

2.2 Erhebung und Management genetischer Daten in klinischen Studien

Von einigen Studien werden die Kosten separat diskutiert, die durch die in klinischen Studien eingesetzten pharmakogenetischen Tests verursacht werden. Eine wichtige Rolle spielen dabei die Patente auf pharmakogenetisch relevante Polymorphismen.

Um einen Zusammenhang zwischen Genotyp und Phänotyp – also bestimmten Polymorphismen und der Reaktion auf ein Medikament – zu etablieren, ist es notwendig, eine enorm große Zahl von DNA-Proben zu untersuchen. Deshalb sind die Kosten der Identifikation relevanter SNPs von entscheidender Bedeutung (IPTS 15). Laut IPTS ist die Bestimmung von großen Zahlen von SNPs zurzeit nicht kosteneffizient durchführbar. Allerdings seien die Kosten pro SNP und Person in letzter Zeit erheblich gesunken und betragen derzeit etwa 0,10 USD. Durch den Einsatz von Hochdurchsatztechnologien könnten sie bis auf 0,01 USD sinken (IPTS 15). Dennoch seien Genotypisierungen von Studienteilnehmern zur Herstellung einer Assoziation zwischen Polymorphismen und UAW aufwändig und könnten 400.000 Euro pro klinische Studie betragen (IPTS 27).

Die Kosten für den Einsatz genetischer Tests in klinischen Studien könnten sich jedoch schnell amortisieren: „*If pharmacogenetic predictors of adverse events could prevent the exposure of genetically vulnerable patients and so preserve even a single drug in the pipeline, the cost of any large-scale research effort could be fully recovered.*” (IPTS 16)⁴⁸ Das Zitat macht deutlich, welche Relation zwischen dem Einsatz eines zusätzlichen analytischen Instruments und seinen möglichen ökonomischen Effekten besteht. Konkrete Beispiele für entsprechende Kostenkalkulationen finden sich allerdings in keinem der hier untersuchten Berichte.

Als negativer Anreiz für die Etablierung der Pharmakogenetik werden – vor allem exklusive – Patente auf Gensequenzen angesehen, die in die Metabolisierung von Arzneimitteln involviert sind. Dies könnte vor allem diejenigen Biotechnologiefirmen behindern, die in die Entwicklung von Tests involviert sind, da sie bei der Eroberung eines Marktes am deutlichsten von solchen Rahmenbedingungen abhängig sind (PHUC 32). Diese ökonomisch zentrale Frage der Patentierbarkeit von SNPs wird zwar von Wissenschaftlern und Pharmaunternehmen intensiv diskutiert, aber in der öffentlichen oder veröffentlichten Meinung kaum wahrgenommen (TASW 48, Fußnote 61).

Das Problem der Patente und ihres möglicherweise Kosten steigernden Effekts im Rahmen der pharmakogenetischen klinischen Forschung wird im Zusammenhang mit der Entwicklung von Tests ausführlich auch von NCUK diskutiert (NCUK 26). Die Studie weist darauf hin, dass mit der Einführung der Pharmakogenetik in die klinische Praxis im Prinzip drei Typen von Patenten zum Tragen kommen: *Erstens* solche, die mit der Testmethode einhergehen. *Zweitens* solche, die mit dem Behandlungsverfahren assoziiert sind, und *drittens* diejenigen, die sich auf die neue Dosierung eines Medikaments beziehen. NCUK zufolge werden sich die entsprechenden Claims in den Patentanträgen vor allem auf die neu gefun-

⁴⁸ Goldstein DB, Pharmacogenetics in the laboratory and the clinic, N Engl J Med, 348, 6, 2003: 553-556.

denen Assoziationen zwischen genetischen Marker einerseits und Reaktion auf die Behandlung andererseits beziehen (NCUK 27).

Geringe Anreize zur Entwicklung pharmakogenetischer Tests und zur Verfeinerung der Medikamentenanwendung gibt es für den Hersteller dieses Medikaments möglicherweise dann, wenn ein Medikament nicht länger durch Patente geschützt ist, denn dies könnte dazu führen, dass das Medikament von weniger Patienten genommen wird. Auch Generika-Hersteller seien nicht unbedingt an der Entwicklung solcher Tests interessiert, da sie deutlich weniger Geld für die Forschung zur Verfügung haben. Wenn jedoch pharmakogenetische Tests für existierende Medikamente patentiert werden könnten, könnte dies eine hinreichende Motivation für die Entwicklung eines solchen Tests sein (NUK 29).

Auffallend ist, dass in fast allen Studien den Kosten, die beispielsweise für die Information von Studienteilnehmern, von denen man Blutproben für (pharmako-)genetische Tests gewinnen möchte, wie auch die Kosten, die für das Datenmanagement und die Datensicherheit aufgewendet werden müssen, kaum diskutiert, geschweige denn kalkuliert werden. Generell ist festzuhalten, dass die Kosten der Genotypisierung von den Studien zwar als relevant, aber tendenziell sinkend wahrgenommen werden, und man davon ausgeht, dass sie sich letztlich amortisieren werden.

2.3 Segmentierung von Absatzmärkten

Mit der Einführung der Pharmakogenetik verbinden sich von Seiten der Pharmaunternehmen nicht nur Hoffnungen auf Einspareffekte, sondern auch Bedenken hinsichtlich einer möglichen Segmentierung von zuvor großen Märkten, die durch die Begrenzung der Indikation von Medikamenten auf bestimmte, genotypisch definierte Gruppen erfolgen könnte. So könne die Pharmakogenetik den Markt fragmentieren und zu einer Bedrohung der *economy of scale* werden, die viele der großen Pharmafirmen mit ihren *blockbustern* so erfolgreich gemacht hat (NCUK 47).

Der Punkt der Marktsegmentierung wird von fast allen hier untersuchten Studien diskutiert. Klärend vorzuschicken ist der weiteren Darstellung der Positionen, dass eine solche mögliche Segmentierung bei neuen, pharmakogenomisch entwickelten Medikamenten vom Typ Herceptin, die nur bei Anwesenheit bestimmter genetischer Strukturen beispielsweise in oder auf Krebszellen wirken, wahrscheinlicher ist als bei Medikamenten, die – wie viele der existierenden *blockbuster* – keine so ausgeprägte binäre Verteilung zwischen Wirkung und Nicht-Wirkung haben wie Herceptin. In den meisten Fällen, in denen die Einführung pharmakogenetischer Tests angedacht ist, wird es deshalb eher darum gehen, Dosisempfehlungen zu verfeinern, als bestimmte Patienten von der Behandlung auszuschließen (NCUK 60, FBUH 168f).

Den Sorgen wegen einer möglichen Segmentierung der Märkte halt PHUC entgegen, dass die Pharmakogenetik den Medikamentenentwicklern auch die Möglichkeit gibt, ihre Produkte in einem überlaufenen und unüberschaubaren Markt auf spezifische Weise zu differenzieren (PHUC 30). Wenn *blockbuster* nicht erreichbar sind, würden auch kleinere Märkte attraktiv (PHUC 30). In den Worten der Studie: „*Pharmacogenetics is more likely to*

produce a lot of ‘mini-busters’ – products with a relatively high cost for low volumes that are tailored to the needs of well-defined, relatively small groups. The commercial implications of this scenario are likely to be significant but precise effects on the industry are as yet unclear.” (PHUC 30)

Im IPTS-Protokoll wird von einem Vertreter der Industrie auch die Auffassung vertreten, dass der Markt für Herceptin nicht segmentiert sei. Der Test werde benötigt, um eine genaue Diagnose und somit die Indikation für Herceptin festzustellen. Allerdings würde nur ein kleiner Teil der Getesteten dann Herceptin bekommen (IPTSp 29).

Andere weisen darüber hinaus darauf hin, dass der Markt aufgrund vorhandener Konkurrenz schon jetzt segmentiert sei und die Pharmahersteller schon jetzt pro Medikament weniger Verschreibungsfälle und weniger Umsatz haben. Genetische Tests involvieren Kosten pro Kandidat. Aus wirtschaftlicher Perspektive sei es in einer solchen Situation schwer zu vertreten, die Kosten pro Verschreibung zu erhöhen (IPTSp 34)⁴⁹.

Falls es zu einer Segmentierung der Märkte durch die Pharmakogenetik käme, könne dies Szenario für die pharmazeutische Industrie nur dann positiv sein, wenn die Medikamentenpreise steigen und die Entwicklungskosten für pharmakogenetische Medikamente fallen. Das wäre auch das Ende der Ära der *blockbuster*-Medikamente (IPTSp 28).

Andere weisen darauf hin, dass es das Ziel von Medikamentenentwicklern sein muss, ein möglichst breites therapeutisches Fenster zu haben; dies mache ein Medikament in der Anwendung sicherer. Es sei nicht erstrebenswert, eine hoch differenzierte Medizin zu haben; schon heute möchte man nicht nach Körpergewicht, Geschlecht oder anderen Faktoren differenzieren. Das würde die Medizin nur teurer machen (IPTSp 19)⁵⁰.

Wie sich diese gegenläufigen Tendenzen zwischen eventuellen Kostenreduktionen in der Entwicklungsphase, und Umsatzbeschränkungen nach der Zulassung ökonomisch ausbalancieren, lässt sich laut UCUK derzeit nicht sagen. Auch sei nicht klar, ob die Suche nach kosteneffizienten Therapien durch die Senkung der Entwicklungskosten leichter, oder durch den allgemeinen Kostenanstieg eher schwerer wird (NCUK 47).

FBUH weist in diesem Zusammenhang darauf hin, dass sich der scheinbare Widerspruch dieser unterschiedlichen Strategien durch eine Entzerrung der mikro- und makroökonomischen Dimensionen der Handlungsorientierungen der Pharmaindustrie auflöst, da es viele Akteure mit teilweise sehr unterschiedlichen Interessen und Strategien gäbe (FBUH 179).

2.4 Rettung von Wirkstoffen

Eine der verschiedentlich genannten Nutzenperspektiven der Pharmakogenetik ist die „Rettung“ von Wirkstoffen, die in der klinischen Prüfung keine ausreichende Wirksamkeit gezeigt haben und/oder wegen eines ungünstigen Nebenwirkungsprofil für die Zulassung nicht in Frage gekommen sind. Solche Wirkstoffe könnten u.U. für eine kleinere, genetisch definierte Patientengruppe (sprich Marktsegmente) „gerettet“ werden (PHUC 31, 46; FBUH 86-

⁴⁹ So Marisa Papaluca-Amati, die Vertreterin der EMEA, London.

⁵⁰ So Klaus Lindpaintner, Roche Genetics and Roche Center for Medical Genomics, Basel.

87). Der kleinere zu erwartende Markt könnte aber auch dazu führen, dass die Unternehmen diese Strategie fallen lassen oder aber später einen deutlich höheren Dosispreis für ein solches Medikament verlangen (PHUC 46). Ein solch höherer Preis könnte gegebenenfalls auch mit einer höheren Effizienz begründet werden. In ähnlicher Weise könnte ein Test, der UAW-gefährdete Patienten erkennt, zu einem besonders guten Preis vermarktet werden (PHUC 46).

Das Thema der Rettung oder Rehabilitierung von Wirkstoffen wird in einigen Studien verschiedentlich angesprochen (TASW 38), aber nur von FBUH (86–87) etwas ausführlicher diskutiert. Konkrete Beispiele für die Umsetzung oder den Erfolg dieser Strategie werden jedoch nirgendwo genannt.

3. Kosten unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Neben der Effizienzsteigerung von Medikamenten wird der Nutzen der Pharmakogenetik vor allem in der Reduzierung der Risiken der Arzneimitteltherapie gesehen. Hintergrund dieser Annahme ist, dass eine pharmakogenetische Untersuchung (bzw. ein entsprechender Gentest) vor der Behandlung mit Medikamenten wichtige Informationen über dessen Verträglichkeit für den Patienten geben und somit einen Beitrag zur Sicherheit der Behandlung leisten kann.

Alle hier untersuchten Studien sind sich darin einig, dass unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) in allen Gesundheitssystemen nicht nur ein gravierendes medizinisches, sondern auch ein wirtschaftliches Problem darstellen. Weiterhin bestehen wenig Zweifel daran, dass durch UAW und die infolge dessen notwendigen Notaufnahmen und Krankenhauseinlieferungen jährlich enorme Kosten verursacht werden (PHUC 46; FBUH 90; NCUK 16f.; IPTS 12). Die von den Studien zitierten Daten und Publikationen belegen dies. Beispielsweise verweist NCUK auf einen im Jahre 2002 veröffentlichten Report, demzufolge die Todesfälle aufgrund von Verschreibungsirrtümern und UAW in den letzten 10 Jahren über 500% angestiegen. Im Jahr 2002 seien 1.100 Menschen aus diesen Gründen gestorben, und die Behandlungskosten für solche Fälle betragen über £500 Mio (NCUK 16).

Die entscheidende Frage, die sich in diesem Zusammenhang stellt, lautet, wie viele dieser UAW durch prätherapeutische pharmakogenetische Untersuchungen hätten vermieden werden können, und welche Einsparungen dies unter dem Strich zur Folge haben würde.

Einige Studien weisen darauf hin, dass es schwierig sei, die genaue Größenordnung des Einflusses genetischer Polymorphismen auf die Gesamtmenge der UAW zu benennen. Die Daten zu Nebenwirkungen werden dafür als nicht differenziert genug angesehen. Sie umfassen zumeist verschiedene Ursachen von UAW wie z.B. Probleme, die durch Verschreibungsirrtümer oder aufgrund mangelnder Kenntnisse über Wechselwirkungen zwischen unterschiedlichen Medikamenten hervorgerufen werden (NCUK 16).

Hinsichtlich einer realistischen und plausiblen Abschätzung des möglichen Effekts, den die Pharmakogenetik auf die Vermeidung oder zumindest Reduktion der Inzidenz von UAW haben könnte, stellen sich demzufolge zwei Probleme:

- *Zum einen* ist es schwierig, die Kosten von UAW überhaupt zu kalkulieren. Laut PHUC enthalten fast alle Studien zur Kalkulation der Kosten von UAW „heroische“ Annahmen (PHUC 46)⁵¹. Das liege unter anderem daran, dass die Zuschreibung von Kosten zu UAW kein exaktes wissenschaftliches Verfahren darstellt (PHUC 46).
- *Zum anderen* sind UAW in der Regel multifaktoriell bedingt. Das macht es schwer, zu beurteilen, wie viele dieser Kosten oder Todesfälle durch den Einsatz der Pharmakogenetik vermieden werden könnten (NCUK 17).

Von daher scheint es zumindest zur Zeit nicht möglich, den Beitrag der Pharmakogenetik zur Senkung der Zahl der UAW und somit zur Senkung der dadurch verursachten Kosten genauer zu quantifizieren. Dennoch wird in den Studien überwiegend davon ausgegangen, dass zumindest ein Teil der UAW durch pharmakogenetisch angeleitete Therapieschemata vermieden werden kann (PHUC 46; NCUK 17). Teilweise werden dabei recht gewagte Rechnungen angestellt. Beispielsweise wird darauf verwiesen, dass die Kosten von vermeidbaren UAW in den USA zur Zeit 177 Milliarden Dollar betragen und von 1992 über 100 Milliarden Dollar angestiegen sind, zumeist verursacht durch Krankenhauseinlieferungen. Allein eine 1%-ige Reduktion der Kosten des amerikanischen Gesundheitssystems würde 1 Milliarde Dollar Einsparungen erbringen – genug für Testentwicklung, Anwendung, Profite und Nettoverbesserungen (IPTSp 28).

Demgegenüber weist im Zusammenhang mit den geschätzten hohen Kosten durch UAW und der Vermutung, dass die Pharmakogenetik hier einen signifikanten Beitrag zur Kostenreduktion leisten ein Vertreter der Industrie im IPTS-Protokoll darauf hin, dass es keine Daten gibt, die diese Annahme unterstützen. Er geht davon aus, dass in der Realität der größte Anteil von UAW vermutlich Verschreibungs- oder Anwendungsirrtümern geschuldet ist. Auch gäbe es eine große Dunkelziffer bezüglich nicht gemeldeter UAW. Hier müsse man Spekulationen gegenüber vorsichtig sein, wie viel Geld durch pharmakogenetische Tests gespart werden kann (IPTSp 29).

Mit ähnlicher Vorsicht argumentiert an anderer Stelle NCUK. Es sei klar, dass die Pharmakogenetik in bestimmten Fällen ein Potenzial zur Vermeidung solcher Fälle habe, aber es könnte auch sehr gut sein, dass Aus- und Weiterbildungsprogramme für Ärzte und Patienten hinsichtlich der Vermeidung solcher Probleme effektiver wären (NCUK 17).

Als Fazit der Diskussion über das Potenzial der Pharmakogenetik, einen relevanten Beitrag zur Vermeidung von UAW leisten zu können, ist demzufolge festzuhalten, dass der Ausgangspunkt aller hier untersuchter Studien bei der Diskussion um UAW die Vermutung ist, dass die Pharmakogenetik einen wichtigen Beitrag zu ihrer Vermeidung leisten kann. Die Diskussion darüber, wie groß dieser Beitrag tatsächlich sein kann, erfolgt jedoch differenziert. Es wird darauf verwiesen, dass UAW durch sehr unterschiedliche Ursachen hervor-

⁵¹ Bei ihren Aussagen zu den durch UAW verursachten Kosten beziehen sich die untersuchten TA-Berichte mehr oder weniger auf die gleichen Studien.

rufen werden können und durch pharmakogenetische Tests nicht unbedingt vermeidbar sind. Keine der Studien versucht, den Beitrag der Pharmakogenetik zur Vermeidung von UAW systematisch zu quantifizieren. Von daher handelt es sich bei der Pharmakogenetik von vielen unterstellten Fähigkeit, UAW in einer Weise zu vermeiden, dass sich dies auch gesundheitsökonomisch niederschlägt, um ein „fiktives Leistungspotenzial“ (FBUH 171), das in der Praxis erst noch belegt werden muss.

Aktualisierung

In einer prospektiven Studie neueren Datums haben Pirmohamed et al.⁵² in zwei Kliniken in Merseyside (UK) untersucht, wie hoch der Anteil an Krankenhauseinweisungen ist, die durch UAW hervorgerufen werden.

Hierzu wurden über einen Zeitraum von sechs Monaten (von November 2001 bis April 2002) sämtliche eingewiesenen Patienten daraufhin überprüft, ob die Einweisung durch UAW hervorgerufen worden war. Es wurden in der Auswertung nur Patienten berücksichtigt, die älter als sechzehn Jahre waren, eine ausreichende *compliance* besaßen und ihre Medikamente vorschriftsmäßig eingenommen hatten.

Die Ergebnisse dieser Studie lauten wie folgt: UAW waren für etwa 5 bis 6 % aller Krankenhauseinweisungen und die Belegung von 4% der Bettenkapazität in diesen beiden Kliniken verantwortlich. In 2% der Fälle hatten die UAW einen fatalen Ausgang und führten zum Tode der Patienten. Insgesamt waren UAW also für den Tod von 0,15% aller in die beiden Krankenhäuser eingewiesenen Patienten verantwortlich. Damit werden im wesentlichen die (umstrittenen) Daten bestätigt, die bereits von Lazarou et al. 1998⁵³ publiziert worden waren.

Darüber hinaus kommen die Autoren der Studie zu dem Schluss, dass 72% der UAW vermeidbar gewesen wären. Definitiv vermeidbar wären nach ihren Ergebnissen 9% der UAW gewesen, da hier die medikamentöse Behandlung nicht den heutigen Standards der Guten Medizinischen Praxis entsprach. In 63% der Fälle wären die UAW möglicherweise durch Untersuchungen, die über die obligatorischen Forderungen der Guten Medizinischen Praxis hinausgegangen wären, vermeidbar gewesen.

Die Autoren weisen ferner darauf hin, dass die Mehrzahl der beobachteten UAW durch Medikamente hervorgerufen wurden, die schon seit Jahren eine Zulassung haben und deren Nebenwirkungsprofil gut bekannt ist. Als Strategien zur Reduzierung der Anzahl von UAW schlagen sie vor, die Verschreibungspraxis von Medikamenten regelmäßig zu überprüfen, computerunterstützte Verschreibungen vorzunehmen und die Apotheker stärker in die Kontrolle von Verschreibungen einzubeziehen. Dies sei insbesondere deshalb wichtig, weil ein Sechstel der UAW durch Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten hervorgerufen würden.

Ob der Einsatz von pharmakogenetischen Tests zu einer Reduktion von UAW führen kann, die in einer relevanten Größenordnung über die erwähnte mögliche Reduktion von 70 % hinausgeht, erscheint vor dem Hintergrund dieser Daten fraglich.

⁵² Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, Farrar K, Park BK, Breckenridge AM. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18.820 patients. *BMJ* 2004; 329: 15-19.

4. Auswirkungen auf das Gesundheitswesen

Neben möglichen – wenngleich beim heutigen Entwicklungsstand kaum abschätzbaren – positiven Effekten der Pharmakogenetik auf die Inzidenz von UAW und damit zu einer möglichen Reduktion der (Folge-)Kosten medikamentöser Therapien stellt sich des Weiteren die Frage nach den Kosten, die dem Gesundheitswesen (und/oder einzelnen Leistungsträgern) in Zukunft durch Pharmakogenetik-basierte Therapien entstehen können.

Da selbst in Fällen, in denen die Datenlage vergleichsweise gut ist (wie beispielsweise im Fall von TPMT), nur einzelne dieser Einflussfaktoren quantifiziert werden können, bleiben die Aussagen der Studien zur Frage der Veränderung der Kosten medikamentöser Therapie durch Pharmakogenetik zumeist recht allgemein. Dennoch wird teilweise versucht, einzelne Faktoren genauer zu beleuchten.

4.1 Kosten pharmakogenetischer Tests im klinischen Kontext

Zu den relevanten Faktoren, die die Kosteneffektivität klinischer pharmakogenetischer Tests beeinflussen, gehören laut IPTS folgende (IPTS 15, ähnlich PHUC 47):

- Stärke der Verbindung zwischen Genotyp (molekularem Profil) und Phänotyp (Reaktion des Patienten auf das Medikament);
- Einfachheit, Geschwindigkeit und Kosten der erforderlichen genetischen Untersuchung;
- Prävalenz der in pharmakogenetischer Hinsicht (für UAW) relevanten Genvariante in der Bevölkerung;
- Klinische und ökonomische Bedeutung der durch den Test vermiedenen UAW;
- Potenzial für verbessertes *drug monitoring*.

Die Kosten pharmakogenetischer Untersuchungen können sehr unterschiedlich sein. Zwar sind sie bei der Genotypisierung von Studienteilnehmern in klinischen Studien vergleichsweise gering – hier belaufen sie sich auf ca. 0,50 bis 2,00 USD pro Genotyp (IPTS 27). Im klinischen Zusammenhang können die Kosten jedoch deutlich höher sein, weil die Tests qualitativ sehr viel genauer sein müssen, d.h. sie müssen strenger kontrolliert und ggf. wiederholt werden. Im humangenetischen Bereich kosten deshalb genetische Untersuchungen in Deutschland ca. 200 bis 500 Euro (ebd.)⁵⁴.

Die Kosten klinischer pharmakogenetischer Tests werden demzufolge auch von den erhöhten Qualitätsanforderungen (vgl. IPTSp 27) mitbestimmt, die an solche Untersuchungen im Vergleich zu Genotypisierungen in klinischen Studien zu stellen sind (NCUK 38). Deshalb ist unklar, wie weit die für pharmakogenetische Untersuchungen aufgrund der raschen

⁵³ Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients – a meta-analysis of prospective studies. JAMA 1998; 279: 1200-5.

⁵⁴ So Hans Peter Arnold, Business Development, EPIDAUROS Biotechnologie AG, Bernried.

Entwicklung von *high throughput*-Technologien für den Forschungsbereich erwartete Kostensenkung (PHUC 46) auch auf den klinischen Bereich durchschlägt.

Neue Testtechnologien sind – zumindest anfänglich – noch recht teuer. Auch TASW weist darauf hin, dass die Einführung pharmakogenetischer Tests anfangs mit großen Kosten verbunden sein kann. Als Beispiel nennt die Studie den Genotypisierungsservice *Signature Genetics* der amerikanischen Firma Seryx, der seit Januar 2003 auf dem Markt ist und unter anderem Tests auf Cytochrom P450-Gene anbietet. Die initialen Kosten des Tests belaufen sich auf 2000 USD, dazu kommen jährlich Subskriptionskosten von 350 USD. Es sei zu erwarten, dass sich andere Tests in einer ähnlichen Größenordnung bewegen (TASW 100). Bestätigt wird diese Annahme durch den Preis des ersten klinisch zugelassenen Genchip AmpliChip CYP 450 für die Cytochrom-Diagnostik in Europa, der bei 400 Euro liegt.

AmpliChip CYP 450

Aktualisierung

Im Herbst 2004 wurde der erste pharmakogenetische Multiplex-Chip für die klinische Anwendung zugelassen. Es handelt sich dabei um den „AmpliChip CYP 450“. Hersteller ist Hoffman-La Roche.

Der Test analysiert Gene, die zur Großfamilie des Cytochrom P450-Komplexes gehören, und erfasst Polymorphismen im CYP2D6- (3 SNPs) und CYP2C19- (> 40 SNPs) -Gen. Vom CYP2C19-Subtyp wird u.a. die Wirkung von Amitriptylin und Phenytoin beeinflusst, vom CYP2D6-Subtyp die von Imipramin, Haloperidol, Tamoxifen, Venlafaxin, Carvedilol und Metoprolol.

Die zugehörige Software errechnet in Abhängigkeit von der Kombination dieser Genvarianten den wahrscheinlichen Metabolisierungstyp. Laut Aussage des Herstellers ermöglicht es der Cytochrom P450-Test, schon im Vorfeld einer Arzneimitteltherapie abzuschätzen, wie schnell ein Medikament abgebaut wird, und so die Dosierung in Abhängigkeit von molekularen Gegebenheiten festzulegen. Angewendet werden soll der Chip vor einer Behandlung mit Medikamenten, bei denen es auf rasche und sichere Wirkung ankommt, und bei denen die therapeutische Breite gering ist.

Der AmpliChip CYP450 kostet 400 Euro und soll zunächst vor allem in Kliniken und Großlabors zum Einsatz kommen. Ob das Geld bei bestimmten Indikationen erstattet wird, ist noch nicht geklärt. Weitere Chips sind bei Hoffmann-La Roche bereits in Planung. Gedacht ist unter anderem an einen Chip für die molekulare Differentialdiagnose der akuten Leukämie, außerdem an Chips zur Therapiekontrolle und Rezidivprognose bei Brust-, Kolon- und Prostatakrebs.⁵⁵

Eine Reihe weiterer Argumente werden dafür geltend gemacht, dass die Pharmakogenetik zur Kostenreduktion beitragen könnte. Beispielsweise verweist NCUK darauf, dass die Kosten-Nutzen-Bilanz positiv sein sollte, wenn UAW vermieden werden. Auch die Verschreibungskosten sollten geringer werden, wenn man diejenigen, die nicht positiv auf ein Medi-

⁵⁵ Ärztezeitung 9.9.2004 / <http://www.aerztezeitung.de>

kament reagieren, identifizieren kann, bevor man sie behandelt. Insgesamt sollte es also zu einer Verbesserung der Kosten-Nutzen Bilanz kommen. Das bedeutet laut NCUK auch, dass die Qualität der Medikamente besser wird. Von daher sollte es auch eine Bereitschaft geben, dafür mehr zu zahlen. Dies sei allerdings ein allgemeines Merkmal, und kein Spezifikum der Pharmakogenetik (NCUK 47).

Weiterhin wird vorgebracht, dass die Einsparungen, die durch den Einsatz pharmakogenetischer Tests erzielt werden könnten (Vermeidung von UAW, Effektivierung der Therapie), die durch die Tests entstehenden zusätzlichen Kosten ausgleichen würden (PHUC 46). Einsparpotenziale werden von IPTSp und PHUC auch in einer Verkürzung der Behandlungsdauer durch die Pharmakogenetik gesehen: die langsame, heute häufig nach dem Versuch und Irrtums-Prinzip erfolgende Suche nach der richtigen Dosis und damit die Behandlungsdauer könne verkürzt werden; die Patienten müssten nicht mehr so oft vorstellig werden, um eine Dosisanpassung vorzunehmen (IPTSp 29; PHUC 46).

Andere verweisen darauf, dass die ökonomische Attraktivität pharmakogenetischer Behandlungen für Ärzte und Versicherer auch von den relativen Kosten der Medikamente und der dazu gehörigen Tests abhängt: Ein relativ preiswerter Test für ein teures Medikament würde dabei sicher günstiger abschneiden und für die klinische Praxis bzw. die Gesundheitsdienstleister bedeutend attraktiver sein als ein teurer Test für ein vergleichsweise preiswertes Medikament (PHUC 31,47). Laut NCUK könnten die administrativen Kosten für die Erhebung und Prozessierung pharmakogenetischer Information sehr wohl durch den Wert solcher Untersuchungen für die Risikoeinschätzung aufgehoben werden (NCUK 69). Krankenversicherungen würden auch teure Medikamente ersetzen, wenn sie einen signifikanten Nutzen haben. Wenn solche Medikamente nur auf der Grundlage eines vergleichsweise preiswerten Tests eingesetzt werden würden, könnte dies auch für die Krankenversicherungen attraktiv sein (NCUK 83).

Hinsichtlich pharmakogenetischer Test-Medikament-Kombinationen sind Vertreter verschiedener Gruppen laut PHUC jedoch auch besorgt darum, dass Interessenkonflikte entstehen könnten, wenn das gleiche Unternehmen, das ein Medikament herstellt, auch den Test vermarktet und der Preis von beiden zur Optimierung des Marktes manipuliert werden kann. Auch könnte ein pharmazeutisches Unternehmen, das seinen Marktanteil durch einen Test gefährdet sieht, versuchen, Kontrolle über den Testhersteller zu gewinnen oder ihn aufzukaufen (PHUC 32). Gegen diese Befürchtungen wird aber vorgebracht, dass die Biotechnologie-Firmen, die die Tests herstellen, dies eher mit der Perspektive tun werden, dass weit verbreitete Medikamente sicherer eingesetzt werden können (ebd.).

FBUH benennt weitere Faktoren, die die Kosten pharmakogenetischer Tests beeinflussen. Dazu gehören neben den technischen und klinischen Merkmalen beispielsweise auch die die Entwicklung der Stückkosten solcher Tests, die in hohem Maße von technischen Innovationen abhängig ist, ihre Diffusionsgeschwindigkeit und die soziotechnische Konfiguration ihres Einsatzes (FBUH 176).

Schließlich verweisen verschiedene Vertreter der pharmazeutischen Industrie im IPTSp-Prokoll darauf, dass es auch um die Gesamtrechnung ginge und darum, was die Sozialgemeinschaft und das Gesundheitssystem für die Erhaltung der Lebensqualität zu zahlen bereit sind. Beispielsweise würde es in Kanada als kosteneffizient angesehen, wenn ein Lebensjahr

optimaler Lebensqualität weniger als 50.000 Kanadische Dollar kostet. Alles darüber sei zweifelhaft, und ab 100.000 Dollar würde eine Behandlung nicht mehr als effizient angesehen werden (IPTSp 29)⁵⁶. Vor diesem Hintergrund werden die Kosten pharmakogenetischer Untersuchungen diskutiert. Beispielsweise müsse man aufgrund der Seltenheit mancher Polymorphismen – z.B. im Fall von TPMT – 300 Patienten testen, um einen zu finden, der für das betreffende Enzym homozygot defizient ist und mit großer Wahrscheinlichkeit unter der Therapie Nebenwirkungen erfahren wird. Bei Testkosten von 100 Dollar würde dies 300.000 Dollar pro vermiedener schwerer UAW bedeuten. Diese Kosten müssten dann mit denen der klinischen Einsparungen bei solchen Patienten verglichen werden (ebd.). Andere Vertreter der pharmazeutischen Industrie gehen allerdings davon aus, dass die Grenze von 50.000 Dollar zu hoch gegriffen ist. Sie läge eher bei 25.000 USD (IPTSp 31)⁵⁷. Wieder andere hinterfragen, ob es für solche Rechnungen bezüglich vermeidbarer UAW überhaupt eine Grundlage gäbe. Prospektive Studien seien auch notwendig, um die Kosteneffizienz pharmakogenetischer Tests zu untersuchen (IPTSp 29). Andere gehen dennoch davon aus, dass sich Kosten unter dem Strich zunächst erhöhen, aber langfristig wegen der besseren Effektivität und Sicherheit der Arzneimittel wieder sinken werden. Vorgeschlagen werden deshalb prospektive ökonomische Studien, die auf die Behandlung einer bestimmten Krankheit, beispielsweise Depression, fokussieren. Die Ergebnisse sollten dann politisch implementiert werden (IPTSp 57)⁵⁸.

4.2 Bereitstellung genetischer Dienstleistungen und Qualitätssicherung

Ein weiterer Faktor, der bei der Evaluation der Kosten der Pharmakogenetik für das Gesundheitswesen berücksichtigt werden muss, sind die Kosten, die aufgrund der notwendigen Bereitstellung und Vorhaltung genetischer Dienstleistungskapazitäten entstehen.

Vor allem NCUK thematisiert, dass die Gesundheitsdienstleister wegen der großen wirtschaftlichen Belastung durch pharmakogenetische Tests besorgt sind (NCUK 85). Es werden Aussagen des Wellcome-Trust zitiert, der davon ausgeht, dass die Bereitstellung von genetischen Serviceleistungen schwerwiegende Folgen für die Ressourcensituation des Nationalen Gesundheitswesens hat. Dies betrifft allerdings genetische Dienstleistungen allgemein, die Pharmakogenetik sei nur eine Komponente davon (NCUK 82). Auch IPTSp weist darauf hin, dass die Gesundheitsdienstleister befürcht, dass eine weitere diagnostische Methode die Kosten der Behandlung insgesamt eher erhöhen wird (IPTSp 27).

Vereinzelt thematisiert wird von den Studien auch die Frage eines allgemeinen pharmakogenetischen Screenings (Pharmakogenetikpaß) und die damit verbundenen Kosten (NCUK 67; FBUH 115). Laut NCUK könnte ein solches Screening dann sinnvoll (und kosteneffektiv) sein, wenn es nur eine begrenzte Zahl von pharmakogenetisch relevanten Genen gibt, die die Reaktion auf eine Vielzahl klinisch relevanter Medikamente beeinflussen. Ande-

⁵⁶ Hans Peter Arnold, Business Development, EPIDAUROS Biotechnologie AG, Bernried.

⁵⁷ Claus-Steffen Stürzebecher, Corporate Pharmacogenomics, Schering AG, Berlin.

⁵⁸ Claus Møldrup, Dept of Social Pharmacy, Royal Danish School of Pharmacy, Copenhagen.

rerseits könnte es aber genauso kosteneffektiv sein, den Test dann durchzuführen, wenn sein Ergebnis vor einer Behandlung benötigt wird (NCUK 67). FBUH steht einem solchen Screening aus medizinischen und ethischen Gründen eher kritisch gegenüber und lehnt pharmakogenetische Reihentests ohne konkrete Indikation ab (FBUH 145). Industrievertreter teilen diese Skepsis, machen dafür hier aber Kostengründe geltend: „A genome wide scan for all patients would increase the cost of every new drug with very little return.“ (IPTSp 37)⁵⁹

Ein weiteres Thema ökonomischer Evaluation sind die Kosten, die für die Sicherung der Qualität klinischer pharmakogenetischer Tests aufgebracht werden müssen. Die Qualität genetischer Tests umfasst verschiedene Komponenten. Dazu gehört zum einen die Zuverlässigkeit (Reliabilität) eines Tests⁶⁰. In diesem Zusammenhang weist PHUC darauf hin, dass vor allem bei akademischen Forschern die Meinung weit verbreitet ist, dass der Nutzen der Pharmakogenetik übertrieben worden sei, was bei den Firmen teilweise zu unangemessenen Investitionen geführt hat. Hier bestünde die Gefahr, dass aus kommerziellen Interessen Test-Arzneimittel-Kombinationen zu schnell auf den Markt gebracht werden, zum Nachteil einer guten klinischen Evaluierung solcher Produkte (PHUC 32).

In den Bereich der Kosten für die Qualitätssicherung gehören auch Kostenfaktoren, die durch die soziotechnische Konfiguration des Einsatzes pharmakogenetischer Tests bestimmt werden (FBUH 176). Dazu gehören beispielsweise die Kosten für die vor einem pharmakogenetischen Test notwendige Information sowie für die in einem bestimmten Prozentsatz der Fälle vermutlich erforderliche genetische Beratung, oder auch die Kosten für einen eventuell erhöhten Aufwand für den Datenschutz. Solche Kosten werden von den Studien jenseits der allgemeinen Vermutung eines die Kosten steigernden Effektes kaum erwähnt, geschweige denn ausführlicher diskutiert.

5. Allgemeine Effekte

Vor allem TASW äußert sich zum zeitlichen Horizont der von den einzelnen Akteuren erwarteten wirtschaftlichen Effekte der Pharmakogenetik und -genomik. Kurzfristig (d.h. innerhalb der nächsten drei Jahre) werden dabei in keinem der untersuchten Bereiche des Gesundheitswesens oder der Volkswirtschaft relevante Effekte erwartet. Dies ist vor allem der

⁵⁹ Klaus Lindpaintner, Roche Genetics and Roche Center for Medical Genomics, Basel.

⁶⁰ Die Reliabilität eines Tests bzw. eines (pharmako-)genetischen Untersuchungsverfahrens wird in der Regel durch Ringversuche überprüft und sichergestellt. Laut der kürzlich veröffentlichten TPMT-Richtlinie der Deutschen Vereinigten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V. (vgl. Deufel et al. [2004] a.a.O.) unterliegen die verschiedenen Methoden zur Aktivitätsbestimmung der TPMT bisher keiner externen Qualitätssicherung. Die Einführung einer Standards in klinisch-chemischen Laboratorien entsprechenden Qualitätskontrolle und die Durchführung externer Ringversuche werden deshalb dringend gefordert. Besondere Bedeutung kommt hierbei der Festlegung und Verwendung einheitlicher Standards zu.

Tatsache geschuldet, das es innerhalb dieser Zeit noch nicht zu einer praxisrelevanten Einführung pharmakogenetischer Tests kommen wird.

Langfristig werden aber in allen Bereichen teilweise erhebliche Effekte angenommen. Ihre Richtung hängt laut TASW davon ab, ob sich die „Kompressionsthese“ oder die „Medikalisierungsthese“ bestätigt. Die *Kompressionsthese* geht davon aus, dass die Menschen bei steigender Lebenserwartung den größten Teil ihres Lebens durch die Pharmakogenetik bei „besserer“ Gesundheit verbringen. Die *Medikalisierungsthese* besagt demgegenüber, dass zusätzliche Lebensjahre eher mit Krankheit oder chronischen Beschwerden verbracht werden. Nach diesem Modell wäre bei steigender Lebenserwartung mit der Einführung der Pharmakogenomik/-genetik mit einem starken Schub auf der Ausgabenseite zu rechnen (TASW 111).

Im Ergebnis kommt TASW zu dem Schluss, dass hinsichtlich der langfristigen Auswirkungen der Pharmakogenetik auf das Gesundheitswesen im Vergleich zu allen anderen Einschätzungen die deutlichsten Unterschiede zwischen den Vertretern der Pharmaindustrie einerseits und denen der Versicherungswirtschaft andererseits zutage treten: Während alle Vertreter der Pharmaindustrie sich für den Effekt einer Verringerung der Kosten aussprachen, also der Kompressionsthese zuneigten, gingen die Versicherungsvertreter eher davon aus, dass sich die Medikalisierungsthese realisieren würde, dass sich also die Kosten der medikamentösen Therapie durch die Pharmakogenetik erhöhen würden (TASW 128). An anderer Stelle vertritt TASW allerdings die These, dass sich kein wirklicher Trend abschätzen ließe, ob es durch die Pharmakogenetik insgesamt zu einer Steigerung oder einer Verringerung der direkten und indirekten Gesamtgesundheitskosten kommen würde; es gäbe sowohl Argumente für steigende als auch für sinkende Kosten (TASW 70). Auch FBUH zufolge tragen alle gesundheitsökonomischen Überlegungen zur Pharmakogenetik derzeit noch höchst spekulative Züge; sie seien ein Abbild der Ungewissheiten, von denen diese Technik und ihre mögliche Einbettung ins medizinische System insgesamt geprägt sind (FBUH 180). PHUC weist darauf hin, dass die Pharmakogenetik dann einen negativen Effekt auf die Kosten des Gesundheitswesens haben könnte, wenn sie sich unkontrolliert ausbreitet. Da es sich nicht um eine homogene Technologie handelt, müsse die gesundheitsökonomische und -politische Reaktion proportional zu der relativen Bedeutung solcher Strategien in unterschiedlichen Kontexten sein (PHUC 47).

GEEC unterstreicht die möglichen positiven volkswirtschaftlichen und betriebswirtschaftlichen Effekte der Pharmakogenetik und der ihr zugrunde liegenden Test-Technologie. Zwar würden genetische Tests nicht für den Nutzen der Leistungsanbieter entwickelt, aber die Erhaltung von hochwertigen Arbeitsplätzen sei eine wichtige Aufgabe in diesem und in verwandten Sektoren (Bereiche *in vitro*-Diagnostika, pharmazeutische Entwicklung, Laborausstattungen und Instrumente). In Europa müssten genetische Testkapazitäten in den öffentlichen und privaten Sektoren erhalten bleiben. Qualitätvolle genetische Dienstleistungen könnten ein großes ökonomisches Potenzial besitzen, besonders auch für kleine und mittelständische Biotechnologie-Unternehmen. Dies werde die Konkurrenzfähigkeit Europas in diesem Bereich sichern (GEEC 27). Ganz allgemein vertritt GEEC die Auffassung, dass die europäische Gesellschaft von der Entwicklung und Etablierung genetischer Tests profitieren wird. Ein Erfolgsfaktor dafür sei die Zuverlässigkeit der Tests und der Testindustrie, weil

dies das Vertrauen in diesen Sektor stärken würde. Von daher sei die Qualitätssicherung ein Herzstück der gesamten Industrie. Dienstleister, die es versäumten, höchste Qualitätsstandards sicherzustellen, hätten nur wenig Aussicht auf Erfolg. Mangelnde Qualität gefährde die Patienten und verursache inakzeptable Kosten im Gesundheitssystem. Da die Konkurrenz in diesem Bereich (Testmarkt) bereits groß ist, sei Qualitätssicherung durch Selbstregulation oder durch staatliche Autoritäten entscheidend (ebd.).

Als Fazit der Diskussion zu den ökonomischen Aspekten der Pharmakogenetik ist festzuhalten, 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 teilweise mit extrem 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 gehen wird.

V. Auswirkungen der Pharmakogenetik auf die Praxis und die Qualifizierungsnotwendigkeiten medizinischen Personals

1. Arzt-Patienten-Beziehung

Die Arzt-Patienten-Beziehung ist von entscheidender Bedeutung für die medizinische Behandlung; von der Gestaltung dieser Beziehung ist der medizinische Erfolg maßgeblich abhängig. Eine Beeinflussung dieses sensiblen Verhältnisses hätte vermutlich erhebliche Auswirkungen. Daher stellt sich die Frage, ob die breite Anwendung pharmakogenetischer Tests und pharmakogenetischer Medikamente zu einer Änderung dieses Verhältnisses führt.

Eine gründliche Auseinandersetzung mit dieser Frage bietet nur eine der untersuchten Studien (FBUH), in anderen Studien kommen diesbezügliche Erwägungen, wenn überhaupt, nur mehr oder weniger am Rande vor (TASW 164; IPTS 21). TASW erörtert kurz die Möglichkeit, dass durch den Einzug der Pharmakogenetik in die medizinische Praxis die naturwissenschaftlichen Komponenten innerhalb der Arzt-Patienten-Beziehung ein stärkeres Gewicht erhalten. Dadurch könnte es zu einer Entpersonalisierung des ärztlichen Blickes auf die Patienten und zu einer Normierung ärztlicher Entscheidungen kommen. Doch rasch kommt die Studie zu dem Schluss, dass es sich hierbei um eine bloß theoretische Möglichkeit handle, für die es keine überzeugenden Indizien gebe. „Sicher ist richtig, dass sich die Arzt-Patienten-Beziehung in dieser Weise ändern kann. Aber bei diesem kann handelt es sich lediglich um eine denkbare Möglichkeit“ (TASW 163). Eine umfassende Sicht der Patienten-Persönlichkeit und die Kommunikation mit ihm könne durch eine neue Technik wie der Pharmakogenetik nicht abgelöst werden. Bei den Ärzten bestehe keine Gefahr, dass sie Patienten auf ihre genetische Persönlichkeit reduzierten.

Auch wenn die TASW-Studie die Wahrscheinlichkeit einer derartigen negativen Entwicklung im Arzt-Patienten-Verhältnis für gering hält, betont sie, dass es wichtig sei, „dass

im Gesundheitssystem Anreizsysteme und Ausbildung so gestaltet sind, dass eine gute Arzt-Patienten-Kommunikation möglich ist“ (TASW 164).

Auch FBUH betont, dass es sich beim Nachdenken über mögliche Veränderungen im Arzt-Patienten-Verhältnis um hypothetische Überlegungen handelt, da die Entwicklung der Pharmakogenetik nicht so weit ist, dass man auf empirische Befunde zurückgreifen kann. Jedoch kommt diese Studie auf der Grundlage einer kurzen Beleuchtung der Bedeutung der Arzt-Patienten-Beziehung (FBUH 157 f.) und einer Analyse des Gestaltungsrahmens pharmakogenetisch differenzierter Arzneitherapien (FBUH 158 ff.) nicht zu der Gleichsetzung von „Möglichkeit“ und „Unwahrscheinlichkeit“, wie es bei TASW der Fall ist. Vielmehr untersucht sie, inwiefern die Eintrittswahrscheinlichkeit unterschiedlicher Szenarien von verschiedenen Faktoren abhängt, und weist auf die Notwendigkeit weiterer Forschung zu diesen Fragen hin.

Als einen wichtigen Faktor identifiziert FBUH die Tatsache, dass ein Einsatz von Pharmakogenetik höchstwahrscheinlich nicht ohne die Nutzung von Computerprogrammen auskommt. Wegen der zu erwartenden Fülle und Komplexität pharmakogenetischer Daten und der entsprechend differenzierten Medikamente erscheint der Einsatz informationstechnologischer Therapieentscheidungshilfen für die medizinische Routineversorgung notwendig (FBUH 160 ff.; vgl. PHUC 12, 49). Als eine mögliche Folge solch eines verstärkten Computereinsatzes nennt FBUH, dass die Aufmerksamkeit der Ärzte sich dabei vor allem auf solche Faktoren richtet, die das Behandlungsprogramm zur Ermittlung der Therapieempfehlungen benötigt. Diese Faktoren können jedoch nur in „messbaren, harten Daten“ bestehen, die das Programm verarbeiten kann und „mehr oder weniger eindeutige Entscheidungen ermöglichen“ (FBUH 162). Folge könnte, so FBUH, „bei einer knapp bemessenen Behandlungszeit pro Patientin und Patient, wie sie unser derzeitiges Versorgungssystem kennzeichnet, eine Vernachlässigung der Kommunikation während des Arzt-Patienten-Kontaktes sein.“ (FBUH 162) Die Berücksichtigung psychosozialer Faktoren könnte unter dem Primat der Datenverarbeitungsfähigkeit leiden (FBUH 163). Die Studie weist aber darauf hin, dass es sich hierbei um eine Entwicklung handelt, die nicht zwangsläufig ist, sondern durch die angemessene Berücksichtigung psychosozialer Faktoren vermieden werden kann (FBUH 162). Letztlich werde der Stellenwert von Pharmakogenetik und ihre Auswirkungen auf das Arzt-Patienten-Verhältnis davon abhängen, „welche Bedeutung ihr von der jeweiligen Ärztin bzw. vom jeweiligen Arzt zugeschrieben wird.“ (FBUH 164)

Beim Einsatz von Pharmakogenetik im ärztlichen Alltag muss eine gute Arzt-Patienten-Kommunikation nicht nur aufrechterhalten und gegen Gefahren geschützt werden. Sie erhält vielmehr durch die erhöhte Notwendigkeit einer angemessenen Patientenaufklärung ein zusätzliches Gewicht und muss daher besonders gepflegt werden (FBUH 162).

Ein weiterer Aspekt der Arzt-Patienten-Beziehung ist die ärztliche Therapiefreiheit. FBUH verweist auf die Möglichkeit, dass sie unter dem Einsatz computerbasierter Entscheidungshilfen leiden könnte. Ärzte könnten sich in ihrer Entscheidungsfreiheit eingeengt fühlen und mehr von der Technologie gelenkt sehen, als dass die Technologie ihnen bzw. ihrer Entscheidungsfindung dient (FBUH 163). Die ärztliche Entscheidungsfreiheit ist auch bei der Frage nach der Verknüpfung zwischen pharmakogenetischem Test(ergebnis) und Medikamentenverschreibung betroffen. Hat der Arzt die Freiheit, ein Medikament zu verschrei-

ben, auch wenn der Test etwas anderes nahe legt? Diese Frage wird unter dem Aspekt des *off-label use* weiter in Kap. VI.2.3 behandelt.

Auch die *compliance*, die Einhaltung der ärztlichen Empfehlungen durch die Patienten, könnte durch Pharmakogenetik Veränderungen erfahren. FBUH referiert die Position, dass pharmakogenetisch differenzierte und damit besser zu dem jeweiligen Patienten passende Arzneitherapien die *compliance* verbessern könnten. Die Studie selbst aber tendiert unter Rückgriff auf Ergebnisse der *compliance*-Forschung zu der Auffassung, dass die Auswirkungen von Pharmakogenetik auf die *compliance* gering sein werden, da sie weniger durch die versprochene Medikamentenwirksamkeit als vielmehr maßgeblich durch ein gutes Arzt-Patienten-Verhältnis gefördert werde (FBUH 164 f.).

Ein weitaus größeres Potenzial zur Veränderung der Arzt-Patienten-Beziehung sieht die FBUH-Studie in der pharmakogenomischen Forschung, insofern Ärzte eine Mittlerrolle zwischen ihr und den Patienten übernehmen. Das Bestreben von Ärzten, pharmakogenetische Patientenproben und -daten für die Forschung zu gewinnen, könnte zu Irritationen seitens der Patienten führen. Die Studie konstatiert die Notwendigkeit, diese möglichen Entwicklungen zu erforschen sowie zu klären, welche Patientenschutzmaßnahmen zur Bewahrung einer vertrauensvollen Arzt-Patienten-Beziehung nötig sind (FBUH 166).

Eine andere mögliche Veränderung des Arzt-Patienten-Verhältnisses spricht die IPTS-Studie an: Sie hält es für wahrscheinlich und auch notwendig, dass angesichts der Komplexität des notwendigen Wissens pharmakogenetische Therapieentscheidungen teamorientiert gefällt werden. Das heißt der Studie zufolge, dass der Arzt lediglich eine Verschreibung für eine Gruppe von Medikamenten ausstellt und der Apotheker im Anschluss daran den korrekten Subtypus bestimmt. In diesem Sinne spricht die Studie von einer *division of responsibilities* (IPTS 21; vgl. TASW 121). Mögliche problematische Auswirkungen dieser geteilten Verantwortung, wie z.B. eine tendenzielle Auflösung der engen Arzt-Patienten-Beziehung, werden nicht in Erwägung gezogen. Im Gegenteil: IPTS referiert lediglich die Auffassung, „*that pharmacogenetic testing could have the greatest benefit for patients when the pharmacist works closely with the patient and the independent prescriber*“ (IPTS 21). Problematische Auswirkungen erwartet die Studie hingegen von einer anderen Entwicklung: Wenn der Zugang zu Medikamenten für bestimmte Subpopulationen beschränkt ist, könnten davon negative Wirkungen auf die Arzt-Patienten-Beziehung ausgehen (IPTS 21). Von welcher Art diese Auswirkungen vermutlich wären, wird nicht erläutert.

Sofern mögliche Veränderungen der Arzt-Patienten-Beziehung in den Studien angesprochen werden, handelt es sich also größtenteils um negative Auswirkungen. Mögliche positive Wirkungen werden kaum gesehen. Die Bedenken angesichts solcher Entwicklungen werden zwar verhalten vorgetragen, da ihr hypothetischer Charakter angesichts des Entwicklungsstandes der Pharmakogenetik berücksichtigt wird; Unterschiede bestehen dennoch in der Einschätzung der Wahrscheinlichkeit dieser Entwicklungen.

2. Qualifizierung des ärztlichen Personals

Wenn es zu einem breiten Einzug von Pharmakogenetik in den ärztlichen Alltag kommen sollte, werden auf die Ärzte neue Aufgaben und eine enorme Menge und Komplexität an Daten zukommen. Der Einsatz von Pharmakogenetik wird sich selbstverständlich nur dann als sinnvoll erweisen, wenn die Ärzte damit umgehen können. Die Frage stellt sich, inwiefern die Ärzte bereits heute über die erforderlichen Kompetenzen verfügen, oder ob und, wenn ja, welche Maßnahmen zu ihrer Schaffung und Erweiterung notwendig sind.

Die notwendige ärztliche Kompetenz umfasst verschiedene Bereiche. In den Studien lassen sich vier Bereiche unterscheiden:

- Testverfahren (z. B. IPTS 24)
- Testinterpretation (z. B. IPTS 24; IPTSp 51; PHUC 44)
- Therapieverschreibung (z. B. PHUC 51; TASW 261)
- Therapieberatung und Patienten-Kommunikation (z. B. FBUH 124; PHUC 43; TASW 261; IPTSp 41)

Die Studien sind sich weitgehend darin einig, dass der Status quo in dieser Hinsicht unbefriedigend ist: Ärzte haben bislang nicht das nötige Wissen und die nötigen Fertigkeiten, um den neuen pharmakogenetisch bestimmten Aufgaben gerecht zu werden (z. B. FBUH 114, 204). PHUC weist darauf hin, dass, obwohl genetische Testergebnisse exakt und unveränderlich sind, die Interpretation der klinischen Implikationen komplex und mit Unsicherheit behaftet ist (PHUC 44). In IPTSp und TASW wird auf die Schwierigkeit hingewiesen, die Ärzte haben, mit Wahrscheinlichkeitsaussagen umzugehen (IPTSp 41 f.; TASW 150). Insbesondere die Grundversorger sind mit den pharmakogenetischen Daten überfordert (PHUC 49). IPTS hält die Ärzte für ein mögliches Hindernis auf dem Weg zu einem sicheren und effektiven Einsatz von Pharmakogenetik: „*Physicians may be a limiting factor in the safe and effective use of pharmacogenetic drugs in clinical practice.*“ (IPTS 20).

Vor dem Hintergrund dieses Zustandes sind sich die Studien ebenso darin einig, dass zur Verbesserung der Situation das notwendige Wissen und die notwendigen Fähigkeiten in der ärztlichen Aus- und Fortbildung verankert werden müssen. „*Education is therefore vital – both to teach health care professionals to incorporate genetic information into their prescribing decisions and also to understand when to test and how to interpret and communicate the results.*“ (PHUC 51, vgl. 12 f.; IPTS 20; IPTSp 51; GEEC 41) Pharmakogenetik muss Teil der normalen medizinischen Ausbildung werden, so GEEC (GEEC 63; PHUC 12). TASW teilt diese Forderung mit dem Hinweis, dass dies umso wichtiger sei, als pharmakogenetische Tests und Therapeutika nicht Spezialisten vorbehalten bleiben werden (TASW 104). Deshalb müssten insbesondere die Grundversorger in dieser Richtung ausgebildet werden (TASW 261; vgl. PHUC 49). IPTS glaubt, dass für Ärzte eine gründliche Ausbildung in Genetik notwendig sei, um in Zukunft überhaupt kompetent Medizin betreiben zu können (IPTS 20). NCUK fordert, dass die verfügbaren Informationen zu pharmakogenetischen Tests und Medikamenten nicht nur von der Industrie stammen, sondern unabhängig und unparteiisch sind (NCUK 60 f.).

PHUC versteht die anvisierte Ausbildung als schwierige Herausforderung, weil es nicht leicht sei, Verhaltensweisen zu ändern sowie neue und komplexe Informationen zu vermitteln (PHUC 51). Die Ausbildung sollte multidisziplinär sein und rechtzeitig erfolgen; und sie sollte – auch wenn Ärzte primär an unmittelbar verwertbarem Wissen interessiert sind – sich nicht nur auf das heute vorhandene Wissen beschränken, sondern zukünftige Entwicklungen einbeziehen (PHUC 51). Dass dies angesichts der großenteils im Dunkeln liegenden Zukunft der pharmakogenetischen Entwicklung schwierig sein dürfte, sieht die Studie allerdings nicht.

An verschiedenen Stellen wird angedacht, dass die Fähigkeit von Ärzten, mit der großen Daten-Komplexität umzugehen, durch Computerprogramme unterstützt werden kann oder werden muss (FBUH 110 f.; PHUC 12, 49, 52; IPTSp 51). Wenn eine solche Entwicklung eintritt, ist auch dafür die ärztliche Qualifizierung sicherzustellen (PHUC 52).

Der Aspekt der ärztlichen Befähigung zur angemessenen Informationsvermittlung, Aufklärung und Beratung wird an verschiedenen Stellen besonders betont. Ärzte müssen dazu fähig sein, die richtigen Informationen zu vermitteln (PHUC 43; IPTSp 51); es bedarf in dieser Hinsicht einer speziellen Ausbildung für Ärzte (GEEC 69). TASW legt das Augenmerk darauf, dass gezielte Aus- und Weiterbildungsmaßnahmen auch die „Kommunikation von Wahrscheinlichkeiten“ einschließen müssen (TASW 150; IPTSp 39, 43). FBUH betont den Fall, dass eine pharmakogenetische Aufklärung und Beratung vor einem entsprechenden Test zur Auflage gemacht wird; dann müssten die Ärzte dafür qualifiziert werden (FBUH 124). Da die angemessene Patienten-Kommunikation für den richtigen Umgang mit pharmakogenetischen Tests und Medikamenten so bedeutsam ist, hält NCUK sogar diesbezügliche Forschung für notwendig: *„We recommend that research is conducted into methods of communicating information about pharmacogenetics to patients [...]“* (NCUK 61; vgl. IPTSp 52).

Die von den Studien konstatierte Notwendigkeit pharmakogenetischer Aus- und Fortbildung bezieht sich nicht nur auf Ärzte. Die englischsprachigen Studien sprechen oftmals von *health professionals*, womit der Adressatenkreis schon über die Ärzte hinausgeht. IPTS erwähnt ausdrücklich die Pflegenden, für die auch eine Ausbildung in Pharmakogenetik nötig sei (GEEC 69). IPTS, PHUC und NCUK nennen auch Apotheker (IPTS 20; PHUC 12; NCUK 60). IPTS zufolge muss ebenso das Laborpersonal entsprechend ausgebildet sein, das die Tests auswertet (IPTS 20).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass den Studien zufolge mit der Entwicklung und Ausbreitung der Pharmakogenetik in der klinischen Praxis auf Angehörige von Gesundheitsberufen, insbesondere auf Ärzte, ein erheblicher Ausbildungsbedarf zukommt. Die Notwendigkeit pharmakogenetischer Aus- und Fortbildung wird von allen Studien betont und umfasst alle Bereiche, die durch den Einzug der Pharmakogenetik in die medizinische Praxis berührt sind.

VI. Soziale und ethische Aspekte

1. „Individualisierung der Medizin“ als Leitbild

Wissenschaftlich-technische Innovationen sind oftmals mit bestimmten öffentlichkeitswirksamen Schlagworten oder Leitbildern verbunden. So auch bei der Pharmakogenetik: Hier ist es das Leitbild der „Individualisierung der Medizin“, der „personalisierten Medizin“, der „maßgeschneiderten Therapie“, der „persönlichen Pille“ u. ä. Solche Leitbilder sind nicht allein sprachliche Phänomene, sondern prägen die Wahrnehmung der technischen Innovation in der Bevölkerung. Sie können Hoffnungen wecken und die Bereitschaft befördern, sich an klinischen Studien zu beteiligen bzw. Körpermaterialien für die wissenschaftliche Forschung zur Verfügung zu stellen. Das Leitbild der Pharmakogenetik verheißt die Anpassung der Medikamente oder der Behandlung an das individuelle Genom des jeweiligen Patienten und daher eine bessere medizinische Versorgung. Solch ein Leitbild kann eine erhebliche gesellschaftliche Bedeutung haben und muss daher Gegenstand einer Betrachtung sozialer und ethischer Aspekte der Pharmakogenetik sein.

Das Leitbild der individualisierten Medizin wird in den Studien jedoch kaum kritisch hinterfragt. Die PHUC-Studie trägt das Leitbild sogar in ihrem Titel – *„My Very Own Medicine“* – und hält auch am Ende an der Idee einer Individualisierung durch Pharmakogenetik fest: *„The vision of largely personalised medicine, ‘my very own medicine’ for many conditions, is a distinct but still a distant prospect.“* (PHUC 59; vgl. IPTSp 11).

Drei Studien unterziehen das Leitbild der individualisierten Medizin einer kritischen Reflexion: TASW, FBUH und IPTS. Alle drei sind sich einig darin, dass das Leitbild von den tatsächlichen Möglichkeiten der Pharmakogenetik nicht erfüllt werden kann und deshalb die daran geknüpften Hoffnungen in die Irre führen. Allenfalls sei eine Anpassung von Art und Dosis bestimmter Medikamente an einzelne Polymorphismen möglich. Dabei könne von einer Anpassung an das gesamte Genom des Patienten keine Rede sein, geschweige denn von der Anpassung an andere wichtige, nicht-genetische Elemente der Individualität wie z.B.

Lebensalter und Ernährung. (TASW 159, 162; FBUH 194 ff.; IPTS 11 f.) „Pharmakogenetik allein verhilft [...] weder zu maßgeschneiderten Medikamenten noch zu persönlichen Pillen.“ (TASW 159)

Vor dem Hintergrund der Kritik an den Leitbild-Formulierungen bringt TASW den Wunsch nach einem Sprachgebrauch zum Ausdruck, der die Möglichkeiten der Pharmakogenetik angemessen widerspiegelt (TASW 162, 164). Vorschläge zu einem solchen Sprachgebrauch macht die Studie jedoch nicht. Für eine solche adäquate Neuformulierung müsste man nicht nur die Frage behandeln, was Pharmakogenetik – gemessen an ihrem Leitbild – nicht vermag, sondern auch die Frage, welches Potenzial die Pharmakogenetik stattdessen enthält. Insbesondere FBUH widmet sich dieser Frage und kommt dabei zu dem wesentlich bescheideneren Ergebnis, „dass die Pharmakogenetik eher nicht zu einer Individualisierung führt, sondern vielmehr eine Stratifizierung der Patientenpopulation in einige Subgruppen und eine Klassifizierung auf verschiedene Haplotypen zur Folge hat“ (FBUH 197; vgl. IPTS 11 f.). Das angemessene Leitbild der Pharmakogenetik müsste demnach, so könnte man folgern, „Gruppierung“ statt „Individualisierung“ lauten – ein Leitbild freilich, das erheblich weniger Anziehungskraft entwickeln dürfte. Zudem weisen FBUH und andere Studien darauf hin, dass diese pharmakogenetische Eingruppierung nicht zu sicheren Prognosen bezüglich der Reaktion auf eine Pharmakotherapie führt, sondern lediglich zu Aussagen über die Wahrscheinlichkeit der erwarteten Reaktion der betreffenden Patienten (FBUH 197; TASW 182; GEEC 68).

FBUH geht in der Kritik an dem vorherrschenden Leitbild der Pharmakogenetik noch einen Schritt weiter, indem nicht nur die Versprechungen auf ihren Realitätsgehalt überprüft werden, sondern auch die konzeptionellen Hintergründe dieser Versprechungen eingeordnet werden. Die Studie stellt fest, dass das Individualisierungsverständnis der Pharmakogenetik dazu neigt, „Individualität auf biochemische oder auch physiologische Faktoren zu reduzieren“ (FBUH 195). Unabhängig davon, zu welchem genetischen und therapeutischen Differenzierungsgrad die Pharmakogenetik gelangt, ist sie somit „dem biomechanistischen Paradigma verhaftet“ (FBUH 195). Andere wesentliche Aspekte wie psychologische und soziologische bleiben in diesem Konzept ausgeschlossen. Damit erscheint das Leitbild der Individualisierung in zweifacher Weise problematisch: Es ist nicht nur falsch, insofern es den realen Möglichkeiten der Pharmakogenetik widerspricht, sondern es entspringt auch einer grundlegenden theoretischen Einseitigkeit und setzt diese fort.

Nach FBUH ist das Leitbild auch in einer dritten Weise unzutreffend, insofern es den realen Interessen der pharmazeutischen Industrie zuwiderläuft. Demnach ist die Industrie nicht an einer Individualisierung pharmazeutischer Therapien interessiert. Denn jede Individualisierung, ja sogar jede Segmentierung der Märkte entsprechend der Stratifizierung in verschiedene Subpopulationen würde die Vermarktungsmöglichkeiten für ein Medikament einschränken. „Im Effekt wäre eine strikte ‚Individualisierung‘ der Medikamentengabe [...] gleichbedeutend mit einem reduzierten Marktpotenzial“ (FBUH 192; vgl. IPTSp 28). Daran könne die Pharmaindustrie keinerlei Interesse haben. Das eigentliche Interesse der Pharmaindustrie an der Pharmakogenetik liegt FBUH zufolge eher in der „Entdeckung neuer pharmakologischer *targets*“, in der „frühzeitigen Aussonderung von wenig Erfolg versprechenden Wirkstoffen“ und in der „Rehabilitierung von bereits entdeckten Wirkstoffen, die aller-

dings wegen ihrer unerwarteten Nebenwirkungen in der klinischen Prüfung gescheitert sind“ (FBUH 191). Hinsichtlich der Entwicklung neuer Wirkstoffe mache sich die pharmakogenetisch orientierte Forschung eher auf „die Suche nach allelresistenten Wirkstoffen“, nach Arzneimitteln also, die gerade nicht zwischen individuellen Genomen unterscheiden, sondern für alle gleichermaßen wirksam sind. „Die Abkehr von der Individualisierung der medikamentösen Therapie scheint also bereits angedacht und eingeläutet zu sein, bevor diese überhaupt richtig begonnen hat.“ (FBUH 192)

Auch wenn das Leitbild der individualisierten Medizin nicht die wirkliche Interessenslage der Pharmaindustrie widerspiegelt, stellt sich in Bezug auf das Verhältnis zwischen Leitbild und pharmazeutischer Industrie eine weitere kritische Frage, die sowohl von FBUH als auch von TASW behandelt wird: Handelt es sich bei diesem Leitbild um eine gezielte Kreation der pharmazeutischen Industrie, die es als Marketingstrategie zur Erzeugung eines gesellschaftlichen Bedarfs einsetzt? FBUH behauptet eine solche Absicht nicht ausdrücklich, legt eine bejahende Antwort auf die Frage aber sehr nahe, insofern sie von der bewussten und absichtlichen Schaffung von Leitbildern in anderen Fällen technischer Innovationen ausgeht und das Leitbild der Individualisierung als „vorgelagertes Produkt-Marketing“ bezeichnet. (FBUH 189 f., 198) TASW hingegen hält diese Vermutung für einen unbegründeten Verdacht ohne jedes Indiz. Unter Rückgriff auf juristische Kategorien konstatiert die Studie: „Weder Täterschaft noch absichtliches Handeln sind bewiesen.“ (TASW 161)

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass das Leitbild der individualisierten Medizin, in den drei Studien, die es behandeln (TASW, IPTS, FBUH), auf begründete Ablehnung stößt. Das Leitbild entspricht demnach in keiner Weise dem tatsächlichen Potenzial der Pharmakogenetik. Vehemenz und Stoßrichtung dieser Ablehnung unterscheiden sich jedoch; Uneinigkeit besteht v. a. über Absicht und Hintergrund dieses Leitbildes.

2. Persönlichkeitsschutz und Patientenrechte aus ethisch-sozialer Sicht

2.1 Status pharmakogenetischer Daten

2.1.1 Pharmakogenetische Daten im Vergleich

Die Nutzung pharmakogenetischer Tests und die Anwendung pharmakogenetischer Arzneimittel werfen eine Reihe ethischer Fragen zu Art und Umfang der Patientenrechte, zur Rechtfertigung pharmakogenetischer Tests sowie zur Zugänglichkeit und Kontrolle pharmakogenetischer Tests und Medikamente auf. Die Beantwortung dieser Fragen ist maßgeblich davon abhängig, welcher Status pharmakogenetischen Daten zugeschrieben wird: Handelt es sich um eine besondere Form von Daten, die besondere Anforderungen an den diesbezüglichen

chen Datenschutz und *informed consent* stellen? Oder sind sie mit anderen medizinischen Daten vergleichbar und bedürfen keines besonderen Schutzes, der über das für gesundheitsbezogene Daten ohnehin geltende Niveau hinausgeht?

Die Frage nach dem Status pharmakogenetischer Daten lässt sich in zweifacher Weise beantworten: zum einen im Vergleich mit anderen genetischen Daten, zum anderen mit personenbezogenen medizinischen Daten überhaupt. Ein besonderer Status pharmakogenetischer Daten gegenüber anderen genetischen Daten wird von keiner Studie behauptet. Eher wird betont, dass pharmakogenetische Daten, insofern sie nur die Reaktion auf Medikamente betreffen, von geringerer Brisanz sind als krankheitsbezogene genetische Daten (FBUH 133). Die Status-Frage konzentriert sich daher vorwiegend auf den Vergleich mit anderen personenbezogenen medizinischen Daten. Die Autoren der FBUH-Studie vertreten dabei den Standpunkt, dass genetische Daten etwas Besonderes sind, und nennen dafür vier Gründe:

2. genetische Daten sind nicht nur für das getestete Individuum, sondern auch für Familienmitglieder relevant;
4. sie können prädiktiv sein;
5. sie sind unveränderlich;
6. ihnen kommt eine herausgehobene kulturell-symbolische Bedeutung als „harten“, unumstößlichen und höchst individuellen Fakten zu (FBUH 131 f.).

Dies gelte „zumindest teilweise ebenfalls für pharmakogenetische Tests, auch wenn bestimmte Probleme krankheitsbezogener, prädiktiver Gentests [...] für pharmakogenetische Tests, die sich zunächst einmal nur auf die Medikamentenwirkung beziehen, nicht gelten.“ Deshalb finden die Autoren es notwendig, pharmakogenetische Tests von krankheitsbezogenen Gentests abzugrenzen. „Es wäre jedoch falsch, ihnen ohne weitere Prüfung jedes Potenzial, „zum Ausgangspunkt sozialer Probleme werden zu können, abzusprechen.“ (FBUH 133)

Diese Auffassung wird von den anderen Studien nicht geteilt. Sie vertreten alle mehr oder weniger die Auffassung, dass sich pharmakogenetische Daten wie alle genetische Daten in nichts prinzipiell von anderen medizinischen Daten unterscheiden. So stellt GEEC fest: „*Genetic information is not, as such, different from any other personal medical data, and should therefore be treated in the same way.*“ (GEEC 42) Vielfach wird vor einem „genetischen Exzeptionalismus“ gewarnt, der genetischen Daten einen herausgehobenen Status zuspricht, nur weil sie genetisch sind (TASW 201; IPTS 24; GEEC 46; IPTSp 21 f.). GEEC meint, dass die Begründungen für einen besonderen Status genetischer Daten sich stets an extremen Beispielen von Daten mit *high information content* orientieren, die nicht für alle genetischen Daten gälten. Alle diese Aspekte fänden sich jedoch auch bei nicht-genetischen Daten, seien also nicht spezifisch für genetische Daten (GEEC 44; NCUK 6). So gelte z.B. der prädiktive Charakter auch für bestimmte Infektionen, und der Familienbezug finde sich auch bei übertragbaren Krankheiten wie Tuberkulose. An problematischen Eigenschaften pharmakogenetischer Daten nennt GEEC zusätzlich zu den in FBUH genannten die durch sie ermöglichte hochgradige Identifizierbarkeit eines Patienten und die Gewinnung unerwünschter Informationen über eventuelle Krankheitsdispositionen oder Therapieansprechbarkeit (GEEC 44).

NCUK weist darüber hinaus darauf hin, dass Informationen über die Begrenztheit von Therapiemöglichkeiten, deren Auffindung ja zu den Kernaufgaben der Pharmakogenetik gehört, auch Tests entnommen werden können, die nicht genetischer Natur sind (NCUK 63).

Bis auf FBUH kommen die Studien bei der Frage nach dem Status pharmakogenetischer Daten zu dem Ergebnis, dass nicht die Tatsache entscheidend sei, dass es sich um genetische Daten handelt, sondern der konkrete Informationsgehalt der jeweils vorhandenen Testergebnisse. Die Status-Frage wird also nicht allgemein, sondern differenziert in Bezug auf die jeweils bestimmten Daten beantwortet: „*In our view, the information provided by a medical test is the key to considering its implications, not whether the test involves genetic data.*“ (NCUK 6; TASW 201; IPTS 24; GEEC 67 f.).

Zwar mag es richtig sein, dass alle für genetische Daten als spezifisch reklamierten Eigenschaften sich auch bei nicht-genetischen Daten finden lassen, doch stellt sich die Frage, ob dieser Argumentation nicht selbst der Vorwurf gemacht werden muss, extreme Beispielen zu Unrecht zu verallgemeinern. Die Tatsache, dass diese Eigenschaften in einzelnen Fällen auch von nicht-genetischen Daten geteilt werden, vermag nicht die Überzeugung zu widerlegen, dass sie für genetische Daten besonders typisch sind. Zudem berücksichtigt die Kritik nicht, dass nicht-genetischen Daten höchstens eine der bezeichneten Eigenschaften zukommt, genetische Daten sich jedoch stets durch das gemeinsame Auftreten aller oder der Mehrzahl dieser Eigenschaften auszeichnen.

Ein wichtiger Aspekt zur Einschätzung des Status pharmakogenetischer Daten ist die Möglichkeit, dass die entsprechenden Testergebnisse nicht nur die angestrebten, sondern darüber hinaus gehende Informationen enthalten. Von Bedeutung sind dabei v.a. Informationen über Erkrankungsrisiken oder andere Eigenschaften, die mit bestimmten genetischen Anlagen verbunden sind. Aber auch Informationen über Familienmitglieder können ungefragt zu Tage kommen. Dieses Problem der „überschießenden Informationen“ oder *dual information*-Problem wird von vielen Studien angesprochen (z. B. TASW 204 f.; HCNL 34; GEEC 44; IPTSp 40), besonders ausführlich von FBUH. Bei der Einschätzung der Relevanz dieser überschießenden Informationen finden sich markante Unterschiede zwischen den Studien. So kommt TASW zu dem Schluss: „Allerdings werden keineswegs alle pharmakogenetischen Tests sensible Überschussinformationen erzeugen“ (TASW 207). Demgegenüber weist FBUH darauf hin, dass das Problem unerwünschter Zusatzinformationen nicht nur auf einige wenige pharmakogenetische Tests beschränkt ist, sondern „dass angesichts der Pleiotropie vieler Gene für keinen pharmakogenetischen Test ausgeschlossen werden kann, dass er im Zuge der fortschreitenden biomedizinischen Forschung künftig auch krankheitsbezogene, prädiktive Informationen zu Tage fördert“ (FBUH 136). Auch aufgrund dieser Tatsache weist die Studie pharmakogenetischen Daten einen besonderen Status zu. Auch wird mit dem Problem der überschießenden Information die strikte Unterscheidung zwischen pharmakogenetischen und krankheitsbezogenen genetischen Daten tendenziell hinfällig. (FBUH 136) In anderen Studien wird dieser Auffassung allerdings widersprochen. PHUC zufolge ist auch das Problem überschießender Informationen nicht für pharmakogenetische Daten typisch: „*Many clinical diagnostic tests can yield unwanted or unintended information [...]*“ (PHUC 28). Und bei GEEC schließt die Erörterung des Problems der überschießenden Informationen mit der plötzlichen und argumentativ unvermittelten Feststellung: „*In general,*

the benefits of pharmacogenetic testing are likely to outweigh these largely theoretical considerations“ (GEEC 66).

Ohne die Kontroverse, ob es sich bei (pharmako)genetischen Daten um einen speziellen, besonders informativen Datentyp handelt, abschließen zu können, lässt sich immerhin soviel festhalten, dass sich die Informationen, die sich aus etablierten medizinischen Untersuchungsmethoden einerseits und (pharmako)genetischen Tests andererseits ableiten lassen, in weiten Bereichen ähnlich sind. Dem widerspricht auch FBUH nicht. Dennoch lassen sich außerhalb dieses Überschneidungsbereiches bestimmte Merkmale charakterisieren, die für (pharmako)genetische Daten in besonderer Weise kennzeichnend sind.

2.1.2 Schutzbedürftigkeit pharmakogenetischer Daten

Richtet sich die Frage nach dem Status pharmakogenetischer Daten weitgehend noch auf die Einschätzung der Faktenlage, handelt es sich bei der nach ihrer Schutzbedürftigkeit eindeutig um eine normative Frage. Welches Maß an Schutz halten die Studien für pharmakogenetische Daten für notwendig? Auf der Grundlage der Einschätzung ihres Status kommt die Mehrzahl der Studien zu dem Schluss, dass pharmakogenetische Daten desselben Schutzes bedürfen, wie er anderen medizinischen personenbezogenen Daten auch zukommt. Die Schutzmaßnahmen sollen die Vertraulichkeit dieser Daten sichern und Missbrauch vermeiden (NCUK 68; GEEC 45 f.; IPTS 26). Hinsichtlich der Frage des notwendigen Schutzes kommt auch die FBUH-Studie, die bei der Status-Frage wie beschrieben eine abweichende Position einnimmt, zu einer differenzierenden Antwort, wonach der jeweilige Informationsgehalt ausschlaggebend ist: „Festzuhalten bleibt, dass es für eine Bewertung möglicher persönlichkeitsrechtlicher Aspekte pharmakogenetischer Tests zentral auf die Art der jeweils im Einzelfall erhobenen pharmakogenetischen Daten ankommt.“ (FBUH 147)

Trotz dieser gemeinsamen generellen Stoßrichtung ist die Gewichtung des notwendigen Schutzniveaus in den Studien unterschiedlich. Während manche vor einem zu weit gehenden Schutz warnen, mahnen andere ein hohes Schutzniveau an. Die Autoren der PHUC-Studie beispielweise führen unwidersprochen die Meinung an, dass in den USA Bestimmungen zum Datenschutz und zur Einwilligung weithin als schwere Bedrohungen für die Entwicklung der Pharmakogenetik angesehen werden (PHUC 44, 57). Und das Kapitel „*Societal barriers to pharmacogenetics*“ endet mit der Forderung „[...] *but crucial clinical pharmacogenetic research should be safeguarded from stifling and unnecessary confidentiality rules*“ (PHUC 45). Eine ähnliche Betonung findet sich bei der GEEC-Studie, wenn sie Forderungen nach besonderen Schutzmaßnahmen zurückweist (GEEC 45). Demgegenüber hält IPTS einen strengen Schutz pharmakogenetischer Daten für sehr wichtig, so wie bei allen sensiblen medizinischen und persönlichen Daten. Die Studie weist zusätzlich darauf hin, dass Schutzmaßnahmen insbesondere bei elektronischen Krankenakten notwendig sind (IPTS 26).

Allerdings resultieren diese Unterschiede in der Gewichtung der Schutzwürdigkeit pharmakogenetischer Daten auch daraus, dass die Erörterungen sich teilweise auf die Datenerhebung zu Forschungszwecken und teilweise auf Tests zu therapeutischen Zwecken beziehen. So richtet sich die Warnung von PHUC vor unnötigen Schutzmaßnahmen auf die Forschung,

der Hinweis von IPTS auf die Notwendigkeit eines besonders effektiven Schutzes bei elektronischen Krankenakten hingegen auf die Speicherung pharmakogenetischer Daten im Rahmen einer medizinischen Behandlung. Die Frage ob die Schutzbedürftigkeit danach zu differenzieren ist, ob die Daten zu therapeutischen oder zu Forschungszwecken erhoben werden, wird jedoch kaum explizit behandelt. Allein FBUH bearbeitet sie systematisch. Aufgrund der Tatsache, dass auch im Rahmen der Forschung Daten erhoben werden, die für die beteiligten Patienten von erheblicher Bedeutung sein können, votiert die Studie für einen ebenso großen Schutz wie bei therapeutischen pharmakogenetischen Tests (FBUH 140). Das gelte nicht nur dann, wenn es sich um Daten handelt, deren Informationsgehalt eindeutig und anerkanntermaßen etwas über die Gesundheit der Patienten aussagt, sondern auch dann, wenn der Informationsgehalt selbst noch gar nicht klar ist, weil z. B. die Funktion des untersuchten Gens noch nicht bekannt ist. Auch wenn die erhobene Information zum Zeitpunkt der Erhebung noch keine Relevanz für den Patienten aufweist, kann sich diese Relevanz durch den wissenschaftlichen Erkenntnisfortschritt nachträglich einstellen. Daher kommt die Studie zu dem Ergebnis: „Grundsätzlich ist deshalb festzuhalten, dass für die Speicherung, Verarbeitung und Nutzung pharmakogenetischer Daten unabhängig davon, zu welchem Zweck sie erhoben werden, die gleichen Anforderungen hinsichtlich des Datenschutzes gelten müssen wie für andere Gesundheitsdaten auch.“ (FBUH 141)

Als geeignete Maßnahme, um den Datenschutz zu sichern und Missbrauchsmöglichkeiten von vornherein einzuschränken, erwägt IPTS die Möglichkeit, nur die Interpretation der Testresultate statt sie selbst zu speichern (IPTS 26). GEEC geht davon aus, dass es viele Möglichkeiten gibt, die Datenmenge zu reduzieren und die Vertraulichkeit der Daten zu wahren, z. B. auf die Überprüfung bestimmter genetischer Varianten zu verzichten, wenn andere mit gleicher Aussagekraft existieren (GEEC 66). FBUH diskutiert die Möglichkeit, pharmakogenetische Tests nicht auf genetischer, sondern auf phänotypischer Ebene durchzuführen. Die Studie hält dieses Vorgehen aus der Sicht des Datenschutzes für vorzugswürdig, da mit der Bestimmung der Aktivität eines Enzyms „primär keine erblichen Komponenten erfasst“ werden. Allerdings könnte es mit dem Recht des Patienten auf Wissen kollidieren. Außerdem stößt ein solches Vorgehen an seine Grenzen, wenn ein entsprechender phänotypischer Test nicht zur Verfügung steht. Die Vorteile werden auch aufgehoben, wenn ein direkter Rückschluss vom Phänotyp auf den Genotyp möglich ist (FBUH 148 f.).

2.2 Patientenrechte, *informed consent* und Rechtfertigung pharmakogenetischer Tests

2.2.1 Rechtfertigung pharmakogenetischer Tests

Bei einem pharmakogenetischen Test handelt es sich um eine Maßnahme, bei der persönlichkeitsrelevante Daten erhoben werden, die unter Umständen weitreichende Bedeutung haben. Daher stellt sich die Frage, unter welchen Voraussetzungen solch ein Eingriff in die persönliche Integrität ethisch gerechtfertigt ist. Alle untersuchten Studien stimmen darin ü-

berein, dass eine informierte Einwilligung, ein *informed consent* notwendig ist (TASW 192, 205; NCUK 5, 60 f.; PHUC 48; HCNL 41; GEEC 63; IPTS 26; FBUH 144). Das heißt, der Patient muss dem jeweiligen Test zustimmen, und diese Zustimmung muss auf der Grundlage einer angemessenen Information über Inhalt und mögliche Konsequenzen des Tests erfolgen. Die Notwendigkeit des *informed consent* leitet sich vom Recht auf informationelle Selbstbestimmung ab; dieses ist wiederum eine Ausformung des Autonomieprinzips. Die Einholung der informierten Zustimmung stellt sicher, dass der Test dem Willen des betroffenen Patienten entspricht und er die Verantwortung für die Konsequenzen übernimmt wie die Entstehung sensibler Überschussinformationen und die damit gegebene Möglichkeit missbräuchlicher Verwendung der Informationen.

Die Einholung eines *informed consent* ist sowohl für Zwecke der Forschung als auch für Zwecke der medizinischen Behandlung erforderlich. Ein pharmakogenetischer Test im Rahmen einer medizinischen Behandlung jedoch kann seine Rechtfertigung nicht allein aus der subjektiven Einwilligung ziehen, sondern muss auch objektiv-sachlich begründbar sein. Diesen Aspekt erörtert FBUH und nennt zwei Kriterien: Indikation und Spezifität. Ein pharmakogenetischer Test sollte demnach nicht beliebig, ohne Anlass und voraussehbaren Nutzen vorgenommen werden, sondern er sollte indiziert sein. Das heißt, er ist nur dann gerechtfertigt, wenn eine aktuelle Erkrankung vorliegt, zu deren notwendiger medikamentöser Behandlung der Test wichtige Informationen beitragen kann. Ein pharmakogenetisches Neugeborenen-Screening beispielsweise, wie es mancherorts vorgeschlagen wird, wäre demnach nicht gerechtfertigt (FBUH 145).

Das Kriterium der Spezifität bedeutet FBUH zufolge, dass nur die für den konkreten Fall benötigten Polymorphismen untersucht werden. Das Gegenteil eines spezifischen Tests wäre z. B. die Verwendung von DNA-Chips, die eine große Menge genetischer Daten zu erfassen vermögen. Damit würden „überschüssige Informationen erhoben, die für den konkreten Anwendungsfall ohne Relevanz sind“ (FBUH 145). Je größer die Datenmenge, desto mehr wird über den Patienten preisgegeben und desto größer ist die Gefahr eines möglichen Missbrauchs dieser Daten. Das macht deutlich, dass die Spezifität, ebenso wie das Kriterium der Indikation, dem Datenschutz und damit den persönlichkeitsrechtlichen Interessen der Patienten dient. Darüber hinaus würde ein nicht-spezifischer Test mit seinen großen Informationsmengen die angemessene Aufklärung als Voraussetzung für eine informierte Zustimmung erheblich erschweren (FBUH 145 f.).

2.2.2 *Informed consent*

Die sieben Studien sind sich bei der Notwendigkeit eines *informed consent* als zentraler Rechtfertigungsbedingung eines pharmakogenetischen Tests grundsätzlich einig. Sie unterscheiden sich lediglich in der Gewichtung dieses Themas sowie in der Ausführlichkeit und dem Reflexionsniveau seiner Erörterung.

Während in manchen Studien die Notwendigkeit des *informed consent* in eher beiläufigen Bemerkungen auftaucht (HCNL 41), wird das Thema in anderen Studien ausführlicher und reflektierter behandelt (TASW 192 f., 205 f.; FBUH 142 ff.).

Der *informed consent* besteht gewissermaßen aus zwei Bestandteilen: der Information und der Zustimmung. Eine Frage ist also, wie Inhalt und Umfang der erforderlichen Aufklärung und Information gestaltet sein sollten. Nach TASW sollte die Detailliertheit einer Aufklärung je nach Art der zu therapierenden Krankheit und nach der Wahrscheinlichkeit von belastenden Überschussinformationen divergieren (TASW 205). Auch IPTS will den Aufklärungsumfang vom Risiko psychologischer Belastungen durch die zu Tage tretenden Informationen abhängig machen. Im Fall eines geringen Risikos werde lediglich „minimal explanation“ benötigt (IPTS 26). Auf die Notwendigkeit, dass Patienten über mögliche überschießende Informationen aufgeklärt werden, wird auch in anderen Studien hingewiesen (PHUC 43; GEEC 66). Überschießende Informationen sind demzufolge dasjenige, was pharmakogenetischen Tests, deren Zweck nur in der Aufdeckung der Medikamentenverträglichkeit liegt, Brisanz und erhöhte persönliche Bedeutung für die Patienten verleiht. Die vorherige Information wird dadurch in besonderem Maße erforderlich. NCUK spricht dahingegen lediglich davon, dass bei zu erwartendem überschießenden Informationsgehalt dies dem Patienten im Voraus mitgeteilt werden *kann* (NCUK 62). Einigen Studien zufolge sollte in der dem Test vorangehenden Aufklärung insbesondere darauf hingewiesen werden, dass die zu findenden genetischen Informationen für andere Familienmitglieder relevant sein können (PHUC 41).

All diese Aspekte sind zweifellos wichtig, allerdings werden sie oft wenig begründet und zumeist in unsystematischer Weise aufgeführt. Eine systematischere Aufarbeitung verschiedener Modelle von Patienten-Aufklärung bietet FBUH. Insbesondere vor dem Hintergrund möglicherweise auftretender überschießender Informationen unterscheidet die Studie im Anschluss an Wachbroit⁶¹ drei Modelle der Aufklärung: 1. Kompartimentalisierung, 2. partielle Informationseröffnung und 3. Konsolidierung. Kompartimentalisierung heißt, dass ein Test mit überschießenden Informationen wie zwei verschiedene Tests behandelt werden muss und der Arzt die überschießende Information ignorieren sollte. Partielle Informationseröffnung bedeutet, dass der Patient vor dem Test nicht über mögliche überschießende Informationen informiert wird, sondern erst und nur dann, wenn sich ein erhöhtes Risiko für eine andere Krankheit zeigt. Beim Modell der Konsolidierung wird der Patient über die eventuell sich ergebenden zusätzlichen Informationen informiert. Nach FBUH bringen die beiden ersten Modelle gravierende Schwierigkeiten für die Patientenrechte mit sich: Bei der Kompartimentalisierung werden dem Patienten Informationen vorenthalten, die für seine Versorgung eventuell von Bedeutung wären. Die partielle Informationseröffnung verringert zwar den Aufklärungsaufwand für das medizinische Personal, verletzt aber die Rechte des Patienten, weil er erst im Nachhinein die Informationen erhält und daher seine Zustimmung nicht als informiert gelten kann. FBUH plädiert deshalb deutlich für die Aufklärung nach dem Modell der Konsolidierung, da sie die Rechte der Patienten angemessen respektiert und den Erfordernissen des *informed consent* am meisten gerecht wird: „nach einer sachgerechten Aufklärung können sie selber darüber entscheiden, welche Möglichkeit für sie die beste ist.“ (FBUH 143)

⁶¹ Wachbroit, R. (1998): *The question not asked. The challenge of pleiotropic genetic tests*. Kennedy Institute of Ethics Journal 8(2), 131-144.

Die zweite Seite des *informed consent* ist die Zustimmung. Welcher Art soll sie sein, und wie soll sie erfolgen? NCUK betont, dass die Zustimmung freiwillig und echt sein müsse (NCUK 31). Das dürfte jedoch gänzlich unumstritten sein, da es konstitutiv für den *informed consent* ist, so dass die anderen Studien sich auch nicht mit dieser Frage systematisch auseinandersetzen (vgl. TASW 192 Fn. 200). NCUK weist allerdings auf einen Fall hin, in dem die Freiwilligkeit ohne äußeren Druck eingeschränkt sein kann: „*If patients know that their only chance of being prescribed a potentially life-saving medicine is if they agree to be tested, in what sense can their consent to the test be considered voluntary?*“ (NCUK 65; vgl. IPTS 30) IPTS weist darauf hin, dass eine wirklich freie Entscheidung auch davon abhängt, ob die Testergebnisse irgendwelche gesellschaftlichen Folgen mit sich bringen (IPTS 83). IPTS sieht die Autonomie dadurch eingeschränkt, dass die Patienten geringe Kenntnisse von (Pharmako)Genetik haben (IPTS 30).

Eine andere Frage ist die, wie ausdrücklich die Zustimmung erfolgen soll. FBUH legt Wert auf eine explizite Zustimmung und verweist dazu auf eine entsprechende Vorschrift des Bundesdatenschutzgesetzes (FBUH 144). Diese Forderung wird von keiner anderen Studie ausdrücklich erhoben.

Zur Art der geforderten Zustimmung gehört auch die Frage der Schriftform. NCUK hält eine schriftliche Zustimmung zu pharmakogenetischen Tests in den meisten Fällen nicht für notwendig. Angebracht sei sie nur dann, wenn überschießende Informationen zu erwarten sind (NCUK 62 f.). Genauso IPTS: „*Only some genetic tests, because of their impact and because of the possibility of pressure from third parties, require express, written informed consent.*“ (IPTS 83) FBUH legt sich in dieser Frage nicht fest, sieht in einer schriftlichen Einwilligung jedoch den Vorteil, „dass das Bewusstsein der Patienten für die Besonderheit dieser Untersuchung geschärft würde.“ (FBUH 144) Aber auch diese Studie hält die Schriftform insbesondere bei denjenigen Tests für sinnvoll, von denen Informationen über Krankheitsveranlagungen zu erwarten sind (FBUH 124).

Pharmakogenetische Tests können sowohl zu therapeutischen als auch zu Forschungszwecken vorgenommen werden. Im ersteren Fall soll der Test ausschließlich den konkreten gesundheitlichen Interessen des jeweiligen Patienten dienen, im zweiten Fall geht es nicht um die konkrete individuelle Arzneimittelbehandlung, sondern um die Erweiterung pharmakogenetischer Erkenntnisse und letztlich auch ihre wirtschaftliche Nutzbarmachung. Es stellt sich die Frage, ob die Anforderungen an den Schutz der Patientenrechte bei einem pharmakogenetischen Test danach differenziert werden muss, je nachdem zu welchem Zweck er vorgenommen wird. Ebenso wie bereits in Kap. V 2.1.2 bei der Schutzwürdigkeit behandeln die Studien diese Unterscheidung auch in Bezug auf den *informed consent* nicht systematisch.

Bislang wurden die von den Studien verlangten Anforderungen an den *informed consent* im Hinblick auf pharmakogenetische Tests zu therapeutischen Zwecken dargestellt. Die Anforderungen bei Tests zu wissenschaftlichen Zwecken unterscheiden sich den Studien zufolge hinsichtlich des Umfangs der für die Probanden nötigen Informationen, des Umfangs der Zustimmung sowie der Freiwilligkeit der Studienteilnahme.

Einerseits werden bei Tests zu Forschungszwecken geringere Ansprüche an den *informed consent* gestellt bzw. er wird in Konkurrenz mit anderen Prinzipien und Erfordernissen gese-

hen. PHUC z. B. weist in diesem Zusammenhang auf Spannungen zwischen Einwilligungserfordernissen und ökonomischen Interessen hin und meint, dass Prozeduren des informed consent Probleme wissenschaftlicher und logistischer Art mit sich bringen (PHUC 57, 34). NCUK betont, dass die Information nicht alle den geplanten Test betreffenden Inhalte umfassen kann. Wichtig sei v. a., dass über die Art der zu untersuchenden Informationen und über die möglichen Implikationen aufgeklärt werde (NCUK 31, 63). „Fully informed consent is therefore an unobtainable ideal.“ (NCUK 31) HCNL teilt diese Überzeugung mit der Begründung, dass die Ergebnisse der Forschung zum Zeitpunkt des Tests noch nicht klar sind (HCNL 42).

Andererseits werden bei wissenschaftlichen Tests auch Anforderungen an den *informed consent* gestellt, die über diejenigen hinausgehen, deren Beachtung bei Tests zu therapeutischen Zwecken verlangt wird. So müssen nach TASW die Probanden aufgeklärt werden über: den Forschungszweck; ihre Rechte in Bezug auf die Zweckbestimmtheit des Tests und die Möglichkeit, die Probe zurückzuziehen; den Kostenträger des Forschungsprojekts; die Tatsache, dass es keine Garantie für die Entwicklung eines wirksamen und für sie passenden Medikaments gibt; sowie eine eventuelle Pflicht, die sie betreffenden Forschungsergebnisse gegenüber Dritten wie z. B. Versicherungen offen zu legen (TASW 193). GEEC zufolge müssen die Probanden bei forschungsbezogenen Tests auch darüber informiert werden, dass Pharmakogenetik bisher noch kaum zu zugelassenen, angewendeten Medikamenten geführt hat (GEEC 62).

HCNL erwägt die Möglichkeit, den Probanden die pharmakogenetischen Testergebnisse in der Forschung vorzuenthalten, weil sie schwierig zu interpretieren sind (HCNL 42). Die mit diesem Vorschlag verbundenen ethischen Fragen – die mögliche paternalistische Verletzung des Rechts der Probanden oder Patienten auf Information –, werden jedoch in der Studie nicht weiter diskutiert.

Nicht nur hinsichtlich der Information, sondern auch hinsichtlich der Zustimmung werden Überlegungen zu forschungsspezifischen Anforderungen angestellt. TASW und NCUK sprechen die Unterscheidung zwischen einer engen und weiten Zustimmung an. Eng ist sie, wenn sie auf eine bestimmte Studie beschränkt bleibt. Von einer weiten Zustimmung wird gesprochen, wenn sie sich auf weitere, eventuell noch gar absehbare Forschungsprojekte bezieht. Die weite Zustimmung wird von TASW kritisch eingeschätzt, insofern sie auf „ein nicht unproblematisches Blanko-Einverständnis“ hinausläuft. Eine solche unbegrenzte Zustimmung lasse sich aber durch Vermeidung entsprechend offener Formulierungen vermeiden (TASW 192). Im Gegensatz dazu hält NCUK eine weite Zustimmung für akzeptabel, wenn die pharmakogenetischen Daten anonym oder anonymisiert sind. Auch wenn die Daten nur für eine bestimmte Studie erhoben wurden und sie nur codiert oder sogar nicht codiert sind, ist der Studie zufolge eine breite Zustimmung zulässig. Diese weite Zustimmung sollte aber getrennt von der für die ursprüngliche Studie eingeholt werden (NCUK 35).

NCUK erwähnt noch ein anderes Problem in Bezug auf den Schutz der Persönlichkeitsrechte, das sich bei pharmakogenetischen Tests zu Forschungszwecken stellt: Die Studie erkennt die Gefahr, dass die Freiwilligkeit der Teilnahme am Test eingeschränkt sein kann, weil der Patient in der Teilnahme seine einzige Chance sieht, ein passendes Medikament zu bekommen. Allerdings gilt das, wie auch NCUK einräumt, für alle klinischen Arzneimittel-

tests. Die Studie meint jedoch, dass dieses Problem besonders zu beachten ist, wenn dabei genetische Daten gesammelt und gespeichert werden (NCUK 31).

Eine weitere Frage in Bezug auf Besonderheiten bei pharmakogenetischen Tests zu Forschungszwecken ist diejenige, ob es bei einem kommerziellen Erfolg eine finanzielle Beteiligung für die Studienteilnehmer geben sollte. Diese Frage wird in Kap. V 4.2 unter dem Aspekt der Patentierung thematisiert.

Der Vergleich der Studien hinsichtlich des *informed consent* zeigt, dass sie hinsichtlich dieses medizinethischen Grundprinzips im Wesentlichen übereinstimmen und ihn für eine zentrale Voraussetzung legitimer pharmakogenetischer Tests halten. Geringfügige Unterschiede bestehen lediglich bei der Aufklärung über möglicherweise auftretende überschießende Informationen sowie bei der Art der geforderten Zustimmung. Bei pharmakogenetischen Tests in der Forschung gerät das Prinzip des *informed consent* in der Sichtweise mancher Studien zum einen in Spannung mit anderen Interessen, zum anderen werden zusätzliche Anforderungen und Gefahren diskutiert. Die Unterschiede zwischen den Anforderungen an Tests zu therapeutischen und zu wissenschaftlichen Zwecken werden jedoch nicht systematisch aufgearbeitet.

2.2.3 Beratung

Im engen Zusammenhang mit den Erfordernissen des *informed consent* steht die Frage, ob mit einem pharmakogenetischen Test eine Beratung bzw. das Angebot einer Beratung verbunden sein sollte. Auch hierzu äußern sich die wenigsten Studien. TASW versteht auch die Aufklärung im Vorfeld einer Untersuchung als Beratung und hält sie für einen selbstverständlichen Teil einer pharmakogenetischen Untersuchung (TASW 221). Die Beratung im engeren Sinne – d.h. nach der Untersuchung – wird von der Studie nicht erörtert. IPTS diskutiert verschiedene Modelle der ärztlichen Beratungspflicht – immer oder nur im Fall schwerwiegender Informationen –, legt sich aber nicht fest (IPTS 30 f.). Für die Studie ist Beratung ein Mittel, um psychologische Belastungen durch die Testergebnisse bei den Patienten zu reduzieren (IPTS 26). In IPTSp wird nahe gelegt, dass Beratung nicht in allen Fällen pharmakogenetischer Tests angebracht ist: „[...] *genetic counseling is not likely to be applicable to the general application of pharmacogenetics*“ (IPTSp 4). An anderer Stelle wird der Bedarf einer Beratung vom zu erwartenden Inhalt und Gewicht der Informationen abhängig gemacht (IPTSp 22, 51). FBUH vertritt den Standpunkt, dass im Fall überschießender Informationen das Angebot einer genetischen Beratung obligatorisch sein muss, „in der die Relevanz des Ergebnisses für das betroffene Individuum und gegebenenfalls dessen Familie besprochen werden kann.“ (FBUH 144) Bei der Frage, ob Familienmitglieder über die Testergebnisse informiert werden sollen, sieht auch HCNL Bedarf an einer Beratung (HCNL 41 f.).

2.2.4 Recht auf Nicht-Wissen

Obwohl ein Patient zu einem an ihm vorgenommenen pharmakogenetischen Test seine Zustimmung gegeben hat, kann es vorkommen, dass er die Testergebnisse nicht erfahren will, z. B. um sich mit darin enthaltenen Informationen über ein erhöhtes Krankheitsrisiko nicht zu belasten. Damit stellt sich die Frage, ob es im Hinblick auf pharmakogenetische Tests ein Recht auf Nicht-Wissen gibt, das zu respektieren ist. Die sieben Studien behandeln diese Frage ausschließlich in Bezug auf Tests, die therapeutischen Zwecken dienen.

GEEC erwähnt das Recht auf Nicht-Wissen als ein Thema, das diskutiert wird. Die Studie umgeht jedoch eine Antwort auf das Problem, indem sie voraussetzt, dass ein Wunsch nach Nicht-Wissen kaum vorkommen wird: „[...] *the more pragmatic need to find the appropriate medicine will generally prevail.*“ (GEEC 66) An anderer Stelle jedoch fordert sie, dass das Recht auf Nicht-Wissen anerkannt wird (GEEC 55).

IPTS hält die Anwendung des Rechts auf Nicht-Wissen auf pharmakogenetische Tests für widersprüchlich. Es sei nicht anzuwenden, wenn ein Test dem Zweck der richtigen Medikamentenauswahl dient (IPTS 26). Warum dies nicht möglich sein soll, wird allerdings nicht deutlich. Offensichtlich sieht die Studie nicht das Problem, dass solche Tests zusätzliche und für den jeweiligen Patienten weitreichende Informationen zu Tage fördern können. Die Studie meint: „*The question of whether to respect the right 'not to know' in this circumstance is not yet solved.*“ (IPTS 26, vgl. IPTSp 50).

TASW tritt differenzierter an das Problem des Rechts auf Nicht-Wissen heran. Die Studie unterscheidet zwei mögliche Begründungen für das Recht auf Nicht-Wissen im pharmakogenetischen Kontext: Entweder man versteht es als moralisches Abwehrrecht, „das dazu dient, eine Person vor Informationen zu schützen, die für sie sehr belastend wären und die sie deshalb nicht oder nur schwer verarbeiten könnte [...]“ (TASW 181). Oder man leitet das Recht auf Nicht-Wissen aus dem Prinzip der Autonomie ab. Die erste Rechtfertigungsstrategie funktioniert TASW zufolge im Zusammenhang mit Pharmakogenetik nicht, weil der Sensibilitätscharakter der hierdurch produzierten Informationen zu gering ist, als dass solch ein Abwehrrecht plausibel wäre. Den zweiten Begründungsweg jedoch hält TASW für tragfähig und plädiert auf dieser Grundlage für eine Achtung des Rechts, pharmakogenetische Informationen nicht zur Kenntnis zu nehmen, auch wenn die Informationen von Vorteil für den Patienten wären. Wenn Überschussinformationen von schwerwiegender Bedeutung ins Spiel kommen, kann das Nicht-Wissen pharmakogenetischer Informationen auch als Abwehrrecht verstanden werden (TASW 182 f., 193).

Dem Recht auf Nicht-Wissen korrespondiert auf der anderen Seite die Pflicht, einem Patienten das ungewollte Wissen nicht aufzudrängen. Hat ein Arzt dennoch die Pflicht, den Patienten über belastende Informationen zu informieren? Obwohl TASW das Recht auf Nicht-Wissen unmissverständlich anerkennt, ist die Antwort auf diese Frage etwas zweideutig: Einerseits betont die Studie, dass eine paternalistische Intervention des Arztes kaum zu rechtfertigen ist, zumal es sich bei pharmakogenetischen Daten lediglich um Informationen mit probabilistischem Charakter handelt (TASW 182). An anderer Stelle negiert sie andererseits die Möglichkeit einer allgemeingültigen Lösung und plädiert für ein differenziertes Abwägen: Man wird „eine situations- und personenbezogene Beurteilung vornehmen müssen, in

der die verschiedenen involvierten Interessen, Werte und Rechte – Nichtschadensprinzip/Fürsorge, Informationspflicht, Autonomie, Recht auf Nicht-Wissen – gewichtet und abgewogen werden.“ (TASW 207)

Auch hinsichtlich der Frage, ob der Patient Gründe für seine Entscheidung angeben muss, legt sich TASW nicht eindeutig fest. Im Prinzip seien Gründe nicht erforderlich. Bei bestimmten Fällen jedoch neigt die Studie dazu, Gründe zu verlangen: Dann nämlich, wenn ein Patient zuerst einem Test freiwillig und informiert zustimmt, nach dem Test jedoch seinen Willen ändert und die Resultate nicht mehr erfahren will (TASW 182 f.).

Eine andere Situation bezüglich des Nicht-Wissen-Wollens spricht FBUH an: Nicht nach, sondern vor einem Test, aber nach einer Aufklärung, die auf möglicherweise belastende Informationen hingewiesen hat, kann es vorkommen, dass ein Patient den geplanten Test verweigert, weil er sich die Informationen nicht zumuten will. Die Antwort der Studie ist eindeutig. „Es besteht kein Zweifel daran, dass Patienten dieses Recht haben; niemand kann verpflichtet werden, sich einer bestimmten medizinischen Maßnahme zu unterziehen“ (FBUH 144). Alles andere würde auch dem Prinzip des *informed consent* und damit dem Selbstbestimmungsrecht der Patienten zuwiderlaufen.

Die Problematisierung des Rechts auf Nicht-Wissen unterscheidet sich innerhalb der Studien also wesentlich sowohl hinsichtlich ihres Reflexionsniveaus als auch hinsichtlich der Anerkennung dieses Rechtes.

2.2.5 Information der Öffentlichkeit

Zur Rechtfertigung eines pharmakogenetischen Tests bedarf es einer informierten Einwilligung. Über diese singuläre Information hinaus liegt es angesichts der Neuheit und Unbekanntheit der Pharmakogenetik jedoch nahe, eine breite Information der Öffentlichkeit für nötig zu halten. Diese Forderung wird von einigen Studien erhoben.

So hält TASW die Akzeptanz der Pharmakogenetik für eine Voraussetzung ihres klinischen Einsatzes: „Der Dialog und die Aufklärung der Öffentlichkeit sind somit ein wichtiges Instrument, um eine breite Basis für die klinische Umsetzung der Pharmakogenetik und Pharmakogenomik zu schaffen.“ Diese Aufklärung hält die Studie noch für sehr mangelhaft (TASW 104). Auch NCUK hält eine einschlägige Aufklärung für wichtig und betont die Notwendigkeit eines einfachen Zugangs zu diesbezüglichen Informationen: „Patients should also have easy access to reliable information about tests and treatment.“ Das Internet bietet der Studie nach eine Chance für diesen einfachen Zugriff auf Informationen, beinhaltet aber auch die Gefahr, dass falsche Informationen schnell verbreitet werden (NCUK 60).

Die Aufklärung der Öffentlichkeit muss den potentiellen Nutzen und die Grenzen der Pharmakogenetik aufzeigen (PHUC 51). Sie muss deutlich machen, welcher Art die Informationen sind, die durch pharmakogenetische Tests gewonnen werden können. Das heißt für PHUC, dass zwar die Testergebnisse exakt und unveränderlich sind, die Interpretation ihrer klinischen Implikationen jedoch komplex und mit Unsicherheit behaftet ist (PHUC 44). Für GEEC ist es besonders wichtig, dass darüber aufgeklärt wird, dass es sich vorrangig um Wahrscheinlichkeitsaussagen handelt: „[...] *the public should be aware of the probabilistic*

nature of most genetic, including pharmacogenetic, tests and data which convey information about incremental risks and likelihoods“ (GEEC 68).

Zu einer sachgemäßen Information gehören auch eine angemessene Wortwahl und die Formulierung eines adäquaten Leitbildes. Dass das verbreitete Leitbild der individualisierten Medizin teilweise für irreführend gehalten wird, wurde bereits in Kap. VI.1 dargestellt. Entsprechend weisen die Studien auf die Notwendigkeit hin, die Öffentlichkeit über das tatsächliche Potenzial der Pharmakogenetik durch einen angemessenen Sprachgebrauch aufzuklären (TASW 162; FBUH 198).

Einige Studien sehen es sehr kritisch, dass die bislang öffentlich verfügbaren Informationen vielfach von der Industrie stammen. Damit drohe die Neutralität zugunsten ökonomischer Sonderinteressen geschwächt zu werden. *„The information about pharmacogenetics available to the public is predominantly commercial and this raises concerns about quality and possible bias“* (PHUC 45; vgl. NCUK 60 f.). Vor diesem Hintergrund stellen die Studien die Forderung auf, dass unabhängige und unparteiische Informationen die Öffentlichkeit erreichen (PHUC 10; NCUK 60 f.) und die Interessen der Industrie transparent dargelegt werden (TASW 151). NCUK möchte entsprechende Informationsinitiativen starten (NCUK 60 f.), TASW sieht eher den Bedarf *„eines allgemeinen breiten, öffentlichen Diskurses über die Möglichkeiten und Limitationen der Pharmakogenetik [...]“* (TASW 261). Eine breit angelegte Debatte und Beteiligung der Öffentlichkeit wünscht auch PHUC (PHUC 42).

Von einer Aufklärung der Öffentlichkeit wird teilweise auch mehr Vertrauen in die Pharmakogenetik erwartet (GEEC 68; IPTS 27). GEEC will dieses Vertrauen durch Informationen über das weitreichende Regelungsniveau bezüglich der Pharmakogenetik erreichen: *„In order to gain public confidence, it is important to communicate to the public that almost all aspects of pharmacogenetic research and medical practice are already covered by a comprehensive framework of guidelines and laws [...]“* (GEEC 68).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Studien hinsichtlich der nötigen Aufklärung der Öffentlichkeit über Pharmakogenetik große Einigkeit zeigen, sowohl was die Dringlichkeit als auch was die Ausrichtung der geforderten Information betrifft. Auch wenn teilweise unterschiedliche Aspekte betont werden, finden sich zwischen ihnen keine Widersprüche.

2.3 Zugang zu und Kontrolle von pharmakogenetischen Tests und Medikamenten

In den Zusammenhang der Problematik des Schutzes der Persönlichkeitsrechte gehört auch die Frage danach, wie der Zugang zu und die Kontrolle von pharmakogenetischen Tests und Medikamenten gestaltet werden sollte. Diese Frage reicht weit in juristisches Terrain hinein (vgl. Kap. VII.2.1), hat jedoch auch ethische Erwägungen zur Grundlage.

2.3.1 Verantwortung für Tests und Verschreibung von Medikamenten

Wer hat die Verantwortung für die Durchführung pharmakogenetischer Tests und die Verschreibung entsprechender Medikamente? Im Allgemeinen dürfte die Vermutung nahe liegen, dass der behandelnde Arzt diese Verantwortung trägt, so wie das auch bei anderen medizinischen Tests und Medikamenten der Fall ist. Davon gehen offensichtlich auch die untersuchten Studien zumeist aus, da die Frage kaum ausdrücklich thematisiert wird. Allerdings gibt es einige Aspekte, bei denen diese Verantwortung in Frage gestellt oder neu akzentuiert wird.

Zum einen besteht die Frage, ob pharmakogenetische Tests nur von Ärzten oder unter ärztlicher Anleitung durchgeführt werden sollten oder ob sie, wie z. B. Schwangerschaftstests, freiverkäuflich sein sollten. TASW stellt die Frage, gibt aber selbst keine deutliche Antwort (TASW 206). NCUK favorisiert eine differenzierende Strategie: Die Frage sollte von Fall zu Fall entschieden werden. Wenn ein pharmakogenetischer Test klare und einfach zu interpretierende Informationen zur Verfügung stellt, kann er direkt erwerbbar sein. Das wird der Studie zufolge jedoch meistens nicht so sein. Dann ist professioneller Rat gefragt, und ein direkter Verkauf ist nicht empfehlenswert. Die Frage der freien Verkäuflichkeit sollte zentral entschieden werden (NCUK 64 f.).

Ebenso wie bei Tests stellt sich bei den pharmakogenetischen Arzneimitteln die Frage, ob sie frei erhältlich sein sollen. PHUC plädiert dafür, dass sie nur im Rahmen einer professionellen Beratung von Ärzten verschrieben werden und nicht direkt den Patienten zugänglich sein sollen (PHUC 49).

Unter der Voraussetzung, dass pharmakogenetische Medikamente nur mittels einer ärztlichen Verschreibung erhältlich sind, hält IPTS es – wie bereits in Kap. IV 2 erwähnt – für denkbar, dass der Arzt lediglich eine Klasse von Medikamenten verschreibt und der Apotheker dann den optimalen Subtypus auswählt (IPTS 21). Hier käme es also zu einer geteilten Verantwortung, die von der derzeitigen Situation abweicht, was von der Studie allerdings nicht problematisiert oder diskutiert wird.

Eine andere mögliche Verlagerung von Verantwortung für die Auswahl pharmakogenetischer Medikamente spricht die FBUH-Studie in kritischer Absicht an: Sie sieht die Gefahr, dass der Einsatz von Computerprogrammen dazu führen könnte, „dass Ärztinnen und Ärzte im Glauben an die vermeintlich präzisere Einordnung der Patientinnen und Patienten durch diese Programme die Verantwortung bei der Arzneimitteltherapie stärker auf die für die Fachinformationen und für die Behandlungsprogramme Verantwortlichen übertragen“ (FBUH 111).

Zur Frage der Verantwortung für Tests und Medikamentenverschreibung finden sich, wie dargestellt, in den Studien keinen zusammenhängenden Ausführungen. Stattdessen werden nur einzelne Aspekte an der einen oder anderen Stelle angesprochen. Auch die Bewertung, sofern sie vorgenommen wird, ist uneinheitlich: Eine Relativierung oder Verlagerung ärztlicher Verantwortung stößt sowohl auf Zustimmung als auch auf Ablehnung.

2.3.2 *Off-label use*

Ziel der Pharmakogenetik ist die Steigerung der Wirksamkeit und die Verringerung von Nebenwirkungen durch die gezieltere Anpassung von Medikamenten an die genetische Veranlagung. Die Verbindung zwischen dem Medikament und dem die Auswahl des Medikaments maßgeblich bestimmenden pharmakogenetischen Test ist also von großer Bedeutung. Damit entsteht die Frage, ob pharmakogenetische Medikamente dennoch ohne dazugehörigen Test verschrieben werden dürfen. Die Verabreichung von Medikamenten außerhalb ihrer offiziellen Indikation wird *off-label use* genannt. Die Verabreichung eines für pharmakogenetische Effekte anfälligen Medikaments ohne einen seine Anwendung indizierenden Test oder trotz eines Tests, der gegen seine Anwendung spricht, wäre daher auch eine Form von *off-label use*. Die Frage nach der Rechtfertigung von *off-label use* entsteht z. B. dann, wenn Patienten einen pharmakogenetischen Test verweigern, das entsprechende (für bestimmte, pharmakogenetisch definierte Personengruppen nebenwirkungsreiches) Medikament dennoch auf eigenes Risiko nehmen wollen. Oder wenn für bestimmte Patientengruppen nur ein Medikament zur Verfügung steht, das für ihre genetische Disposition nicht günstig ist und zu erheblichen Nebenwirkungen führen kann.

Nach der NCUK-Studie hängt die Antwort auf die Frage nach der Rechtfertigung von *off-label use* von verschiedenen Faktoren ab: von der Bedeutung der Medikamente für die Gesundheit des jeweiligen Patienten, von der Verfügbarkeit alternativer Medikamente und von dem Risiko von Nebenwirkungen. In bestimmten Konstellationen ist die Medikamentengabe ohne Test der Studie zufolge vertretbar: „*If an Individual has a low likelihood of response, but there are no alternative treatments and the adverse events associated with the medicine are not substantial, the medicine might be prescribed without making use of the test*“ (NCUK 66). Ebenso ist die Medikamentengabe ohne Test zulässig, ja sogar geboten, wenn es sich um eine potenziell lebensrettende Arznei handelt. Das Gegenteil ist der Fall, wenn es ein eindeutiges, substanzielles und vermeidbares Risiko von Nebenwirkungen gibt (NCUK 65 f.). IPTS sieht ebenso Fälle, in denen *off-label use* akzeptabel ist und fordert vor diesem Hintergrund für die Ärzte eine *prescriptive flexibility* statt einer strikten Bindung von Testergebnis und Arzneiverschreibung (IPTS 33).

Ähnlich FBUH: Eine Arzneigabe ohne Test ist zulässig, wenn es Hinweise darauf gibt, dass das Medikament auch bei der Gruppe positive Wirkungen haben kann, für die es eigentlich nicht bestimmt ist. Zusätzliche Bedingung ist jedoch, dass der Patient dies auf eigenes Risiko tut, da die Verantwortung dafür nicht den Ärzten aufgebürdet werden kann (FBUH 144).

Dieses subjektive Element betont IPTS noch deutlicher als Voraussetzung für einen gerechtfertigten *off-label use*: Die Verschreibung pharmakogenetischer Medikamente ohne Test ist dann zulässig, wenn der Patient über mögliche Nebenwirkungen informiert wird und der Medikamentengabe zustimmt. Das gilt insbesondere dann, wenn der Test eine geringe prädiktive Kraft hat. Die Rechtfertigung eines *off-label use* ist demnach von einem *informed consent* abhängig (IPTS 21).

PHUC steht dem *off-label use* anscheinend kritischer gegenüber. Die Studie meint, dass die Sorgen hinsichtlich des *off-label use* zu mehr Kontrollen der ärztlichen Verschreibungs-

praxis führen könnten. Sie sieht eine Spannung „*between regulatory and ethical concerns for prescribing without a good evidence base, and clinical freedom and innovation.*“ (PHUC 51, vgl. 12) Bei dieser Spannung wird es belassen; eine Strategie, wie sie aufgelöst oder gemildert werden könnte, wird nicht konzipiert. *Off-label use* sieht die Studie darüber hinaus nicht nur als gezielte Medikamentengabe im Rahmen ärztlicher Therapiefreiheit an, sondern auch als irrtümliche Verschreibung in Folge unzureichender Informationen (PHUC 45).

In IPTSp wird vorgeschlagen, das Problem des *off-label use* nicht isoliert in Bezug auf Pharmakogenetik, sondern in dem größeren Kontext der Frage zu behandeln, was zu tun ist, wenn eine Arzneisubstanz für eine bestimmte Patientengruppe vorgesehen ist (IPTSp 3).

Die Frage nach dem *off-label use* lässt sich auch umgekehrt stellen, wann „Patienten einen Anspruch auf einen pharmakogenetischen Test haben, der ihnen nicht routinemäßig angeboten wird, im Einzelfall aber doch helfen könnte, vermeidbaren Nebenwirkungen zu entgehen.“ Diese Frage stellt FBUH. Die Studie macht die Vertretbarkeit eines solchen Anspruchs davon abhängig, ob die erforderlichen Wirkungsnachweise erbracht worden sind. Damit ist aber nicht in jedem Fall der „Goldstandard“ der evidenzbasierten Medizin gemeint. Vielmehr könne ein Arzt auch aufgrund von Nachweisen niederer Stufe eine Entscheidung für einen Test fällen. Die Entscheidung müsse einzelfallbezogen getroffen werden, wobei die Entscheidungskriterien begründet und offengelegt werden müssten (FBUH 144 f.).

Beim Thema *off-label use* finden sich markante Unterschiede zwischen den untersuchten Studien. Manche sprechen das Thema gar nicht an, manche nur mit großer Zurückhaltung, so dass keine Position erkennbar wird. Sofern *off-label use* mit größerer Gründlichkeit thematisiert wird, neigen die betreffenden Studien zu einer flexiblen Antwort auf das Problem: *Off-label use* wird akzeptiert, aber nur unter bestimmten Bedingungen.

3. Gerechtigkeit und Diskriminierung

Wie in Kap. VI.1 deutlich wurde, würde die breite Anwendung von Pharmakogenetik eventuell zu einer Bildung von Patientengruppen führen, die sich in ihren pharmakogenetischen Merkmalen, in ihrer Verträglichkeit für bestimmte Arzneisubstanzen und in ihrer Anfälligkeit für Nebenwirkungen unterscheiden. Wenn diese Entwicklung einträte, wäre es sehr wahrscheinlich, dass diese Gruppen von unterschiedlicher Größe nicht alle gleichmäßig von der Entwicklung pharmakogenetischer Medikamente profitieren. Damit ist die Frage nach der Gerechtigkeit aufgeworfen. Sie wird in Bezug auf Pharmakogenetik zumeist unter dem Aspekt der Diskriminierung diskutiert. Dabei werden vier Formen möglicher Diskriminierung in Betracht gezogen:

- Diskriminierung genotypischer Minderheiten
- Diskriminierung ethnischer Gruppen
- Diskriminierung durch Versicherungen
- Diskriminierung durch Arbeitgeber

3.1 Diskriminierung genotypischer Minderheiten

Wenn es zu einer pharmakogenetischen Stratifizierung der Bevölkerung kommt, werden dabei je nach zugrunde liegendem Gen Gruppen von unterschiedlicher Größe entstehen. Bei großen Gruppen lohnt es sich für die pharmazeutische Industrie, pharmakogenetisch angepasste Medikamente zu entwickeln. Bei kleinen Gruppen hingegen ist für die Industrie angesichts des großen Aufwandes bei der Arzneimittelentwicklung kein ökonomischer Nutzen zu erwarten. Hier spricht man von genotypischen Minderheiten, *orphan genotypes*, *therapeutic orphans* oder auch *pharmacogenetic losers*. Die Frage ist, ob diese Gruppen dadurch diskriminiert werden.

TASW argumentiert, dass es für das Vorliegen von Diskriminierung nicht allein auf eine Schlechterstellung der betroffenen Personen ankommt, sondern dass es eines Rechtes bedarf, dass durch die vermeintliche Diskriminierung verletzt wird. In Frage käme hier ein Recht auf die Entwicklung eines wirksamen Medikaments. Von einem solchen Recht auszugehen, ist TASW zufolge jedoch nicht plausibel. Zwar bestreitet die Studie nicht, dass die Betroffenen durch ihre pharmakogenetische Situation schlechter gestellt sind als andere, insbesondere wenn es sich um schwere, womöglich tödliche Krankheiten handelt. Auch haben die Patienten das Recht auf die bestmögliche medizinische Behandlung, soweit sie existiert. Dennoch folge daraus kein moralisches Recht auf die Entwicklung eines angemessenen, wirksamen Medikaments. „Deswegen gibt es keinen Grund, in diesem Zusammenhang von Diskriminierung zu sprechen.“ (TASW 209)

FBUH verweist auf die Möglichkeit, „dass Träger bestimmter pharmakogenetischer Merkmale generell als ‚schwer therapierbar‘ stigmatisiert werden“, und auf die Notwendigkeit, diese Gruppen davor zu schützen. Allerdings hält die Studie sich bei der Einschätzung der Wahrscheinlichkeit einer solchen Entwicklung sehr zurück (FBUH 138). Die Studie nähert sich der Frage nach der Diskriminierung u.a. auch über eine Untersuchung des Begriffs der „pharmakogenetische Verlierer“. Mit diesen pharmakogenetischen Verlierern sind diejenigen Patientengruppen gemeint, die z.B. durch ihre Neigung zu Nebenwirkungen bei bestimmten Arzneimitteln von der Nutzung dieser Arzneimittel ausgeschlossen sind. Nach FBUH führt der Begriff der pharmakogenetischen Verlierer jedoch in die Irre, denn: „Es ist letztendlich im Interesse der Patientinnen und Patienten, dass ihnen keine Medikamente verabreicht werden, von denen sie nur Nebenwirkungen, aber keine Wirkung erwarten können.“ (FBUH 169) Und das ist durch einen vorab durchgeführten pharmakogenetischen Test möglich. Nicht der pharmakogenetische Test führt zum Ausschluss der Patienten, sondern das auf diese bestimmte Weise wirkende Medikament. Damit wird deutlich, dass zwar der Ausschluss von Patienten von wirksamen Medikamenten ein Problem sein kann, dass die Pharmakogenetik dies jedoch nicht bewirkt, sondern lediglich transparenter macht. Es ist „kein neues Problem und auch kein Spezifikum der Pharmakogenetik.“ (FBUH 169) Von einer Diskriminierung genotypischer Minderheiten durch Pharmakogenetik kann daher keine Rede sein.

Diese Position wird auch von GEEC geteilt. Auch sie betont, dass die Ausgrenzung nicht spezifisch für Pharmakogenetik ist (GEEC 65). Allerdings geht die Studie noch einen Schritt weiter, indem sie davon ausgeht, dass die Wahrscheinlichkeit sehr gering ist, dass Gruppen

übrig bleiben, für die sich die Entwicklung von Medikamenten nicht lohnt (GEEC 67). Darüber hinaus meint sie sogar, dass Pharmakogenetik nicht nur keine Ungerechtigkeit schafft, sondern sogar das Potenzial hat, vorhandene Ungerechtigkeiten zu verringern, nämlich diejenigen, die durch die ungleiche Wirksamkeit von Medikamenten entstehen: „*Pharmacogenetics may reduce inequalities in the provision of effective healthcare.*“ (GEEC 61)

Auch wenn FBUH keine Diskriminierung genotypischer Minderheiten durch pharmakogenetische Stratifizierung sieht, räumt die Studie die Gefahr ein, dass sich bei manchen Patienten das subjektive Gefühl einstellen könnte, ein pharmakogenetischer Verlierer zu sein, dem die letzte Chance auf Heilung genommen wird (FBUH 169; vgl. GEEC 65). In ähnlicher Weise erkennt IPTS die Möglichkeit, dass Menschen mit pharmakogenetisch ungünstigen Polymorphismen sich selbst für krank erklären (IPTS 24). Dies sind allerdings keine Probleme von Gerechtigkeit und Diskriminierung, sondern Ausdruck mangelhaften Verständnisses für pharmakogenetische Zusammenhänge, dem durch umfassende Aufklärung abgeholfen werden sollte (FBUH 169).

Insgesamt stehen die Studien also dem Diskriminierungsvorwurf sehr skeptisch gegenüber: IPTS sieht allerdings eine Möglichkeit der Diskriminierung, die weniger eine der Verteilungsgerechtigkeit ist als vielmehr eine durch gesellschaftliche Zuschreibungen: „*With the advent of drugs targeted for specific, pharmacogenetically defined subpopulations, there is a possibility of stigmatization or discrimination on just possessing these drugs, since they could immediatly and directly reveal information about their genotype.*“ (IPTS 25, vgl. FBUH 141 f.) Um dieses Problem zu vermeiden, erwägt IPTS nicht etwa eine angemessene gesellschaftliche Aufklärung, sondern Reglements, die Patienten vorschreiben, wie sie mit den Medikamenten in der Öffentlichkeit umzugehen haben.

FBUH erkennt noch eine andere Möglichkeit von Ungerechtigkeit: „Zu echten 'pharmakogenetischen Verlierern' könnte es kommen, wenn aufgrund ungenügender Testverfahren Patientinnen und Patienten von einer Behandlung ausgeschlossen werden, die eigentlich doch von dem Medikament profitieren könnten.“ (FBUH 170) Auch hierbei würde es sich wiederum nicht um echte Diskriminierung durch Pharmakogenetik an sich handeln, sondern durch einen bestimmten, nicht notwendigen Umgang mit ihr, nämlich unpräzise gestaltete Testverfahren.

Auch wenn den Studien zufolge von Diskriminierung genotypischer Minderheiten im Zusammenhang mit Pharmakogenetik nicht oder kaum die Rede sein kann, ist es natürlich wünschenswert, dass alle Menschen gleichermaßen von ihr profitieren. Dazu empfehlen viele Studien eine *orphan drug*-Gesetzgebung, die die Entwicklung von Medikamenten für genotypische Minderheiten durch ökonomische Anreize fördert (GEEC 64; IPTS 23; FBUH 169 f.; TASW 209 f.) (vgl. Kap. VII.4.1).

Schließlich ist hinsichtlich der Diskriminierung genotypischer Minderheiten stets zu fragen, ob sich überhaupt die Situation einstellen wird, auf die sich der Diskriminierungsvorwurf bezieht, d.h. die Entwicklung von fragmentierten Märkten und damit zum Ausschluss von Teilpopulationen. Wie oben erwähnt und worauf FBUH in diesem Zusammenhang noch einmal hinweist, gibt es plausible Gründe für die Annahme, warum Pharmakogenetik eher zur Entwicklung von Medikamenten genutzt wird, die sich durch allelresistente Substanzen pharmakogenetischen Einflüssen entziehen (FBUH 167). Darüber hinaus würden

die meisten der sich zumindest heute abzeichnenden pharmakogenetischen Tests auch überwiegend dazu eingesetzt werden, Dosisanpassungen vorzunehmen, von denen keine diskriminierenden Effekte zu erwarten sind (FBUH 167).

3.2 Diskriminierung ethnischer Gruppen

Einige genetische Varianten kommen in manchen ethnischen Gruppen häufiger vor als in anderen. Wenn es sich um pharmakogenetisch relevante Polymorphismen handelt, könnte die pharmakogenetische Klassifizierung von Patientengruppen mit der Unterteilung in ethnische Gruppen teilweise zusammenfallen. Vor diesem Hintergrund besteht mancherorts die Sorge vor einer pharmakogenetisch bedingten Diskriminierung ethnischer Gruppen. Zwei Hauptformen solch einer Diskriminierung sind zu unterscheiden: Entweder es handelt sich um die Diskriminierung ethnisch definierter pharmakogenetischer Verlierer; dann sind die vermeintlich diskriminierten Personengruppen lediglich bestimmte Fälle von genotypischen Minderheiten, für die das Diskriminierungspotenzial bereits in Kap. 3.1 analysiert und den Studien zufolge als sehr gering eingeschätzt wurde. Oder es handelt sich um Diskriminierung in Form von Stigmatisierung aufgrund von gesellschaftlichen Zuschreibungen, die sich an pharmakogenetischen Unterschieden orientieren.

Sofern die Sorge vor einer solchen Stigmatisierung in den Studien überhaupt Erwähnung findet, wird sie für gering gehalten. Die Eigenschaften, um die es bei der pharmakogenetischen Differenzierung hauptsächlich geht – z.B. langsame und schnelle Metabolisierer – dürften kaum gesellschaftliche und politische Relevanz erhalten (FBUH 186). Zudem können Unterschiede in der Medikamentenwirksamkeit zwischen ethnischen Gruppen auch durch andere Faktoren bestimmt sein, wie z.B. Ernährungsgewohnheiten (IPTS 28; FBUH 186). PHUC empfiehlt einen sensiblen Umgang mit diesem Thema, um scheinbare oder tatsächliche Diskriminierung ethnischer Gruppen zu vermeiden (PHUC 45).

FBUH erwähnt lediglich die Gefahr, dass es bei einzelnen Ärzten oder auch bei Arbeitgebern und Versicherungen zu ungerechtfertigten pauschalisierten Risikozuschreibungen kommen kann, wenn ein bestimmter Polymorphismus in einer ethnischen Gruppe gehäuft auftritt (FBUH 186). Und TASW argumentiert weiter: „Als `diskriminierend` (...) müsste dies spätestens dann bezeichnet werden, wenn jemandem aufgrund seiner blossen Zugehörigkeit zu einer solchen ethnischen Gruppe zum Beispiel eine bestimmte Therapie verweigert würde.“ (TASW 213) Allerdings: Auch wenn so etwas vorkommen sollte, wäre das keine Diskriminierung, die der Pharmakogenetik als solcher geschuldet wäre, sondern einem ungenauen Umgang mit dem durch sie generierten Wissen. Aber auch das Wissen selbst kann insofern unpräzise sein, als es die unterschiedliche Verteilung von Allelfrequenzen in unterschiedlichen Populationen nicht berücksichtigt. Daher fordert FBUH: „Vor Einführung eines pharmakogenetischen Tests in einer multikulturellen Gesellschaft sollten verlässliche Daten zu Allelfrequenzen in allen betroffenen Populationen vorliegen.“ (FBUH 187)

TASW schätzt nicht nur das Diskriminierungspotenzial für ethnische Gruppen als gering ein, sondern sieht sogar die Möglichkeit, den problematischen und potenziell stigmatisierenden Begriff der Rasse durch Pharmakogenetik zu verabschieden, weil es bei der pharmako-

genetischen Behandlung von Patienten nicht auf die ethnische Zugehörigkeit ankommt, sondern allein auf den Genotyp (TASW 214; vgl. PHUC 45). So konstatiert auch IPTS die Notwendigkeit, vom ethnischen Paradigma wegzukommen (IPTS 29).

3.3 Diskriminierung durch Versicherungen

Unterschiedliche pharmakogenetische Profile können zu Unterschieden in den medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten führen. Das kann bedeuten, dass für Menschen mit einem spezifischen pharmakogenetischen Profil keine wirksamen Arzneimittel existieren und sie damit ein höheres Krankheitsrisiko oder eine geringere Heilungschance haben. Es kann auch heißen, dass für eine bestimmte pharmakogenetisch definierte Gruppe zwar ein geeignetes Medikament vorhanden ist, dies jedoch vergleichsweise teuer ist. Beide Möglichkeiten bringen höhere Kosten mit sich und sind deshalb auch für Versicherungen von Bedeutung. Vor diesem Hintergrund besteht teilweise die Befürchtung, dass Pharmakogenetik zur Diskriminierung von „teuren Versicherungsnehmern“ führt, wobei die Diskriminierung entweder in der Ablehnung durch Versicherungen oder in höheren Versicherungsbeiträgen besteht.

NCUK weist darauf hin, dass pharmakogenetische Informationen den Versicherern auch dann zugänglich würden, wenn sie ihnen nicht direkt zur Verfügung gestellt werden, insofern sie sich indirekt aus den Krankengeschichten und genutzten Medikamenten ergeben (NCUK 70). Die Gefahr der Diskriminierung durch Versicherungen hält die Studie gleichwohl für gering. Sie geht davon aus, dass pharmakogenetische Daten überhaupt wenig von Versicherungen genutzt würden, da sie von verhältnismäßig geringem prädiktiven Wert seien und die Kosten, die mit der Erhebung und Verarbeitung der Daten verbunden wären, den Wert der damit möglichen Risiko-Bewertung überwögen (NCUK 69). Die Weitergabe pharmakogenetischer Daten an Versicherungen hält die Studie insofern für unproblematisch. Sie befürchtet jedoch, dass der Zugriff von Versicherern bei Patienten Angst auslösen würde, unabhängig davon, ob sie realistisch sind oder nicht. Dadurch könnten sie davon abgehalten werden, sich pharmakogenetischen Tests zu unterziehen. Aus diesen Gründen plädiert NCUK dafür, ein Moratorium der britischen Versicherer bestehen zu lassen (NCUK 70).

HCNL und IPTS sehen das Problem einer möglichen Diskriminierung, stellen aber mehr auf den Konflikt zwischen Interessen der Patienten und der Versicherungen ab. So hält HCNL es für wichtig, dass die Möglichkeit, eine Versicherung abzuschließen nicht von pharmakogenetischen Testergebnissen abhängig sein darf, aus denen sich zum Beispiel der Bedarf an teureren Medikamenten ergibt (HCNL 33). Andererseits erkennt sie die Interessen der Versicherer an einer zutreffenden Risikoeinschätzung an: *„Predictions on the basis of (pharmaco)genetic data can lead to conflicts of interest between the insured parties and the insurance companies [...]“*. (HCNL 34) Der ethische Konflikt wird aber nicht weiter erläutert, geschweige denn einer Lösung nahe gebracht. Ähnlich bei IPTS: Das Problem wird benannt, aber nicht wirklich diskutiert. Die kurze Erörterung endet mit dem Hinweis auf die Meinung einiger Autoren, dass manche amerikanische Gesetze, die Versicherungen die Nutzung genetischer Daten untersagen, Ausdruck eines übertriebenen Alarmismus seien. Phar-

makogenetische Daten sollten, wie genetische Daten allgemein, hinsichtlich ihrer Bedeutung für Versicherungen nicht überbewertet werden; in die Kalkulation der Prämien gingen viele Faktoren ein (IPTS 22).

GEEC vertritt die Meinung, dass die Nutzung (pharmako)genetischer Daten durch Versicherungen ein „*unjustified infringement to the right to a `personal sphere`*“ wäre (GEEC 83).

Für das deutsche Gesundheitssystem ist die Unterscheidung zwischen gesetzlichen und freiwilligen Versicherungen relevant, die von der TASW-Studie ausdrücklich berücksichtigt wird. Hinsichtlich der Offenlegung pharmakogenetischer Daten gegenüber Versicherungen vertritt die Studie eine entschiedene Position, je nachdem, um welche Art der Versicherung es sich handelt: Gesetzliche Versicherungen („obligatorische Grundversicherungen“) haben keinen Anspruch auf eine solche Offenlegung, freiwillige Versicherungen haben einen solchen Anspruch. Denn in der gesetzlichen Versicherung spielen individuelle Gesundheitsrisiken „aus Gerechtigkeits- und Solidaritätsgründen“ keine Rolle, das private Versicherungswesen hingegen beruht gerade auf Einbeziehung dieser Risiken (TASW 210 f.). Ein Verbot der Nutzung pharmakogenetischer Daten würde demnach dem Prinzip der privaten Versicherung zuwiderlaufen (vgl. auch NCUK 70). Eine auf pharmakogenetischen Daten beruhende Prämien-Erhöhung wäre keine Diskriminierung. „Moralisch problematisch würden private Krankenversicherungen nur dann handeln, wenn sie pharmakogenetische Tests dazu (miss)brauchen würden, um Prämien unverhältnismäßig in die Höhe zu schrauben.“ (TASW 213)

Eine einheitliche Position zu möglicher Diskriminierung durch Versicherungen lässt sich in den Studien also nicht finden. Sofern das Thema behandelt wird, neigen die Studien aber mehrheitlich zu der Einschätzung, dass das Risiko einer Diskriminierung gering ist bzw. dass eine Ungleichbehandlung aufgrund pharmakogenetischer Unterschiede keine Diskriminierung wäre.

3.4 Diskriminierung durch Arbeitgeber

Ebenso wie bei Versicherungen wird mancherorts die Möglichkeit einer pharmakogenetisch bedingten Diskriminierung durch Arbeitgeber diskutiert. Relevant wäre dies z. B. bei Polymorphismen von Genen, die beim Abbau belastender Arbeitsstoffe oder industrieller Giftstoffe eine Rolle spielen. Wie wäre es zu beurteilen, wenn Arbeitgebern gestattet würde, pharmakogenetische Informationen zu nutzen, um bestimmte Personengruppen auszuschließen? Diese Frage wird von den untersuchten Studien kaum aufgegriffen.

FBUH sieht einen solchen Zugriff von Arbeitgebern offensichtlich kritisch: Arbeitgeber könnten „versucht sein, pharmakogenetische Information zu nutzen, um bestimmte, als `anfälliger` angesehene Individuen von entsprechenden Arbeitsplätzen auszuschließen, anstatt die Arbeitsplätze generell sicherer zu gestalten und Giftexpositionen von vornherein zu vermeiden.“ (FBUH 139) Solch eine Diskriminierung müsse durch gesetzliche Regelungen unterbunden werden (FBUH 151, 156). Allerdings schätzt sie den prädiktiven Wert entspre-

chender Tests und damit auch die Gefahr einer solchen Entwicklung als gering ein (FBUH 139).

Demgegenüber hält es HCNL für ungenügend, die Nutzung (pharmako)genetischer Daten durch Arbeitgeber einfach zu verbieten, da durch sie Gesundheitsschäden vermieden werden könnten. Aber gesetzliche Regelungen zur Klärung dieser Fragen hält auch diese Studie für notwendig (HCNL 35 f.).

4. Patentierung

4.1 Rechtfertigung der Patentierbarkeit von SNPs

Die Entwicklung der Pharmakogenetik wirft zum Teil ethische Fragen auf, die bereits in der allgemeinen Debatte über Genetik breit diskutiert wurden und werden. Eine solche Frage ist die nach der Patentierung von Genen. Die Patentdebatte wird zwar oft vorwiegend auf rechtlicher Ebene geführt, ethische Erwägungen stehen jedoch zumeist implizit oder explizit im Hintergrund. Ist die Patentierung (pharmakogenetisch relevanter) SNPs moralisch zulässig? Diese Frage wird nur von der TASW-Studie thematisiert.

TASW konfrontiert die Patentierung von pharmakogenetisch relevanten SNPs v.a. mit zwei Ideen bzw. Ansprüchen: mit der Idee des „Erbes der Menschheit“ und mit der Forderung, dass nur Erfindungen, nicht aber Entdeckungen patentierbar sein sollten. Das Konzept „Erbe der Menschheit“ wird von TASW folgendermaßen verstanden: Es bedeutet, 1. dass Gene als Erbe der Menschheit zum Wohle aller Menschen genutzt und dass alle freien Zugang zu ihm haben sollen, 2. dass dieses Erbe auf faire Weise genutzt werden sollte und 3. dass die sich auf das Erbe der Menschheit beziehenden fundamentalen Interessen aller nicht der Verfügung einzelner unterworfen werden sollten. Vor diesem Hintergrund argumentiert TASW u.a., dass Patente auf SNPs nicht dem Wohle aller dienen, weil sie Innovationen verhindern. Sie sind darüber hinaus ungerecht, weil Gewinne daraus gezogen werden, dass andere von der Nutzung eines gemeinsamen Erbes ausgeschlossen werden. Schließlich ermöglichen Patente eine weitgehende Kontrolle über Bereiche, die fundamentale Interessen aller Menschen betreffen (TASW 172–174). Die Berufung auf die Idee des Erbes der Menschheit führt TASW zufolge somit dahin, dass „Gene bzw. SNPs aus ethischer Sicht nicht patentierbar sein sollten.“ (TASW 174)

Der andere Argumentationsstrang knüpft sich an die Forderung, dass nur Erfindungen patentierbar sein sollten. Nach TASW steht die bestehende Definition einer patentierbaren Erfindung (z.B. im Europäischen Patentrecht) dem Begriff der Entdeckung zu nahe, was die problematische Folge hat, dass etwas zugleich eine Entdeckung und eine Erfindung sein kann (TASW 175). TASW zufolge ist aber an dieser Unterscheidung, die im normalen

Sprachgebrauch verankert ist, festzuhalten: „Wir vertreten die Ansicht, dass das Patentrecht aus normativen Gründen die Unterscheidung zwischen Entdecken und Erfinden nicht aufgeben sollte“ (TASW 176). Entscheidend für den Begriff der Erfindung sei, dass dadurch etwas Neues geschaffen wird, was zuvor noch nicht existierte. Natürlich vorkommende Gene sind jedoch in diesem Sinne keine Erfindungen. Nach TASW spricht vor allem gegen die Patentierbarkeit von Entdeckungen, dass sie den wissenschaftlichen Fortschritt behindern würde. Denn erstens würde sie den dazu erforderlichen freien Informationsfluss der Wissenschaftler untereinander hemmen, weil diese ihre Entdeckungen vor dem Zugriff anderer zu schützen Anlass hätten. Zweitens wäre die für den Erkenntnisfortschritt notwendige Nutzung von Entdeckungen anderer mit erheblichen Kosten verbunden (TASW 176 f.; PHUC 32).

Das Ergebnis der ethischen Bewertung der Patentierbarkeit ist für TASW eindeutig: „Aus ethischer Sicht ist die Patentierung von SNPs abzulehnen.“ Dagegen ist die Patentierung von Anwendungen dieser genetischen Entdeckungen ethisch unproblematisch. (TASW 178)

4.2 Gewinnbeteiligung des Spenders

Um zu patentierbaren Erfindungen im Bereich (Pharmako)Genetik zu gelangen, bedarf es oftmals der Untersuchung einer großen Zahl von genetischen Proben und Daten, die von Spendern stammen. Führt die darauf basierende Erfindung zu einem Patent und dieses zum wirtschaftlichen Erfolg, stellt sich die ethische Frage, ob die Spender an diesem Erfolg finanziell beteiligt werden müssten. Auch dieses Problem des *benefit sharing* wird nur von TASW behandelt.

Zur Beantwortung der Frage analysiert die Studie drei unterschiedliche Modelle, mit denen das Verhältnis zwischen Spender und gespendeter Probe zu verstehen ist: das Schenkungsmodell, das Verkaufsmodell und das treuhänderische Modell. Nach dem Modell der Schenkung gibt der Spender mit seiner (pharmako)genetischen Probe auch die darauf bezogenen Ansprüche ab. Danach sind finanzielle Rechte der Spender in Bezug auf ein (pharmako)genetisches Patent also nicht zu begründen. Nach dem Verkaufsmodell erhält der Spender eine Gegenleistung. Auch mit einem Verkauf verliert man die auf den verkauften Gegenstand bezogenen Rechte; nachträgliche Ansprüche lassen sich also auch auf diese Weise nicht begründen. Gleichwohl hält TASW das Verkaufsmodell für die „ehrlichste Lösung“ einer finanziellen Beteiligung des Spenders, sieht jedoch auch die Probleme, die mit einer Kommerzialisierung des menschlichen Körpers verbunden wären (TASW 197). Nach dem treuhänderischen Modell bleibt die Probe Eigentum des Spenders, das Unternehmen, Forschungsinstitut oder die Biobank verwaltet sie lediglich gemäß dem vom Spender bestimmten Zweck und darf sie nicht ohne seine Zustimmung an Dritte weitergeben oder zerstören. Bei diesem Verständnis könnte auf den ersten Blick ein Anspruch auf eine Gewinnbeteiligung des Spenders begründet werden. TASW argumentiert jedoch, dass sie auch in diesem Fall nicht plausibel ist. Aus dem Weiterbestand der Eigentumsrechte gehen keine neuen Anrechte hervor. Auch in anderen Fällen, in denen mit fremdem Eigentum Gewinn erzielt wird, entsteht daraus kein Anspruch auf Beteiligung an diesem Gewinn (TASW 197 f.).

Auch mithilfe des Gerechtigkeitsarguments ist ein Anspruch auf Gewinnbeteiligung nach Einschätzung von TASW nicht zu rechtfertigen. Nach diesem Argument wäre eine Gewinnbeteiligung ein „Akt der Umverteilung“, der verhindern soll, dass die Schere zwischen den Mächtigen und Reichen auf der einen Seite und den Machtlosen und Armen auf der anderen Seite immer größer wird. TASW zufolge kann das Argument nicht überzeugen, weil „ein blosses Machtgefälle, wie gross es auch sein mag, an sich nicht ausreicht, um die geforderte Umverteilung zu rechtfertigen.“ (TASW 199) Für TASW sprechen offensichtlich auch angesichts eines krassen Ungleichgewichts weder genuin moralische noch Nützlichkeitsabwägungen für eine gewisse Pflicht zur Verteilungsgerechtigkeit.

Das heißt nicht, dass die Studie sich gegen eine Gewinnbeteiligung ausspricht. Durchaus könnte die Einrichtung mit den Spendern eine entsprechende Abmachung treffen. Worauf es TASW jedoch ankommt, ist, dass es auf eine solche Beteiligung keinen moralischen Anspruch geben kann (TASW 198). „Zusammenfassend ist festzuhalten, dass es keine überzeugenden ethischen Gründe zugunsten eines *benefit sharing* gibt, das den einzelnen Spendern eine wie auch immer geartete Gewinnbeteiligung garantiert.“ (TASW 199)

VII. Rechtliche Bewertungen und Regelungsoptionen

Abweichend von den vorstehenden Abschnitten werden im Abschnitt VII nicht nur die Aussagen der verschiedenen Studien gegenüber gestellt. Diese werden vielmehr in eine systematische Darstellung der grundlegenden rechtlichen Aspekte der Pharmakogenetik eingebettet. Dies erschien zur Transparenz der rechtlichen Zusammenhänge und zum Verständnis der komplexen Rechtsfragen erforderlich. Denn die Diskussion der rechtlichen Aspekte in den Studien fällt in ihrer Differenzierung sehr unterschiedlich aus. Einige Aspekte werden nicht in allen oder nur in einer Studie behandelt, andere werden zwar behandelt, aber sehr allgemein oder nur am Rande oder ohne Erklärung vorausgesetzt. In den englischsprachigen Studien wird überwiegend nicht zwischen politischen und rechtlichen Fragen und Anforderungen differenziert. Bei den Regelungsvorschlägen wird meist nicht zwischen rechtlichen Regelungen im engeren Sinne und anderen allgemeingültig zu verstehenden Richtlinien und Übereinkünften unterschieden.

1. Pharmakogenetische Forschung: Erhebung und Nutzung genetischer Daten

Grundlegend für die rechtliche Einordnung und Bewertung pharmakogenetischer Tests und der durch sie erhobenen Daten ist die Frage, ob solche Untersuchungen einen anderen Charakter besitzen und andere Informationen zu Tage befördern als andere medizinische Untersuchungen. Obwohl die meisten der hier analysierten Studien die Auffassung vertreten, dass es weniger auf die Art der Untersuchung, als vielmehr auf die dadurch erhobenen Daten und ihre Aussagekraft ankäme, geht beispielsweise FBUH davon aus, dass (pharmako)genetische

Tests bestimmte Besonderheiten haben, die sie von nicht-genetischen Untersuchungen unterscheiden (vgl. Kap. VI.2.1). Unabhängig von dieser Kontroverse um einen möglichen besonderen Status genetischer Daten sind sich aber alle Studien darin einig, dass es sich bei (pharmako)genetischen Daten um sensible persönliche Daten handelt, die eines hohen Schutzes bedürfen.

Das Erfordernis des Schutzes der Vertraulichkeit, Privatheit und der Datenschutz werden in allen Studien vorausgesetzt (GEEC 47, 65; IPTS 26; NCUK 31, 34; HCNL 11; PHUC 35; IPTSp 40) und in zwei Studien ausführlich abgehandelt (FBUH 138 ff.; TASW 221 ff.). Die rechtlichen Fragen zum Persönlichkeitsschutz unterscheiden sich jedoch je nachdem, ob es sich um einen pharmakogenetischen Test in der medizinischen Praxis im Rahmen einer medikamentösen Therapie handelt, oder um einen im Rahmen der pharmakogenomischen⁶² bzw. pharmakogenetischen Forschung (TASW 219). Diese Unterschiede betreffen vor allem den Umfang der erforderlichen Aufklärung und die mögliche Reichweite der Einwilligung des Betroffenen in eine genetische Untersuchung, sein Recht auf Nichtwissen und den Umfang der Nutzungsmöglichkeiten der mit der genetischen Untersuchung ermittelten Daten. Auch andere Studien unterscheiden, auch wenn dies nicht explizit angesprochen wird, bei der Diskussion der Anforderungen an den *informed consent*, das Recht auf Nichtwissen und den Umfang der Nutzungsmöglichkeiten zwischen pharmakogenetischen Untersuchungen zu Forschungszwecken einerseits und zur medizinischen Behandlung andererseits (NCUK 30ff.: Forschung und 67ff.: Behandlung; FBUH 152–156: Forschung und 142–146: Behandlung; HCNL 41).

1.1 Persönlichkeitsschutz

Alle hier untersuchten Studien unterstreichen die Notwendigkeit des Persönlichkeitsschutzes⁶³. Die zu seiner Sicherstellung erforderlichen Maßnahmen werden jedoch nicht immer spezifiziert in Bezug auf die Anforderungen dargelegt⁶⁴. Auch wird das Erfordernis des Persönlichkeitsschutzes nicht nur positiv bewertet. Vielmehr wird auch darauf hingewiesen, dass er die Forschung nicht unnötig erschweren soll: *„Fears concerning the confidentiality of genetic information for both research subjects and in the routine medical context need to be*

⁶² Die Unterscheidung zwischen Pharmakogenomik und Pharmakogenetik in der Forschung spielt bei der rechtlichen Bewertung keine Rolle. Denn das Ziel beider Disziplinen ist die Verbesserung der medikamentösen Therapie durch Erforschung der Interaktion eines Arzneimittels mit unterschiedlichen genetischen Gegebenheiten des Patienten/Probanden (TASW 219).

⁶³ TASW führt für die Schweiz das Grundrecht auf informationelle Selbstbestimmung an und erläutert dieses Recht in Bezug auf die genetische Diagnostik allgemein ausführlich. Das informationelle Selbstbestimmungsrecht umfasst den allgemeinen Persönlichkeitsschutz, das Auskunftsrecht und das Recht auf Nichtwissen (TASW 221ff.).

⁶⁴ Eine ausführliche Behandlung spezifisch rechtlicher Aspekte erfolgt in FBUH und TASW, teilweise in NCUK und GEEC (letztere allerdings bezogen auf die Anwendung genetischer Methoden allgemein in der Gesundheitsforschung und im Gesundheitswesen und nicht bezogen auf pharmakogenetische Tests).

addressed, but crucial clinical pharmacogenetic research should be safeguarded from stifling and unnecessary confidentiality rules” (PHUC 45).

Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, zu welchen Aussagen und Ergebnissen die Studien hinsichtlich der Verfahren kommen, die den Persönlichkeitsschutz gewährleisten bzw. sicherstellen sollen. Zu diesen Verfahren gehören der *informed consent*, die Informations- und Auskunftsrechte und -pflichten aller Beteiligten, sowie der Datenschutz.

1.1.1 *Informed consent*

Keine Studie zieht das Erfordernis eines *informed consent*, also einer Einwilligung in die Vornahme des Gentests nach Aufklärung in Zweifel.

In der politischen Diskussion um die rechtliche Regelung von Gentests wird diskutiert⁶⁵ wie weit reichend diese Einwilligung sein kann: darf sie nur für die betreffende klinische Studie eingeholt werden, oder kann die Einwilligung zur Forschung an der eigenen Blut- oder Gewebeprobe auch global sein, d.h. sich auch auf Untersuchungen erstrecken, die nicht unmittelbar mit einem bestimmten Studienziel in Verbindung stehen? Es geht also um die rechtliche Frage, inwieweit es zulässig ist, die Einwilligung nicht auf ein bestimmtes Forschungsprojekt oder bestimmte Forschungszwecke oder -bereiche zu beschränken, sondern allgemein für Forschungszwecke zu erteilen⁶⁶. Ein solcher *Globalkonsens* eröffnet der Forschung umfassende Nutzungsmöglichkeiten ohne Festlegung auf einen bestimmten Zweck oder ein bestimmtes Forschungsvorhaben. Gerade in der pharmakogenomischen und pharmakogenetischen Forschung hat eine solche weitreichende Einwilligungsmöglichkeit Bedeutung, weil es hier um die Ermittlung der Wirkungsweise von Arzneimitteln im Zusammenhang mit Genen bzw. Polymorphismen geht, die zumeist noch unbekannt sind, und teilweise durch genomweite Scans unter Einsatz von Multichips (Mikroarrays) erhoben werden. Entsprechend hoch wird in den Studien die Notwendigkeit der Sammlung von genetischen Proben und Daten in Biobanken bewertet (vgl. Kap. VII.1.2).

Es ist bereits heute im Rahmen der klinischen Prüfung von Arzneimitteln üblich, die Einwilligung der Probanden zur Durchführung von Gentests anhand von Blutproben auf Vorrat einzuholen, um damit später evt. genetische Zusammenhänge der Wirkungsweise von Medikamenten ermitteln zu können, auch wenn zum Zeitpunkt der Studie noch keine Anhaltspunkte über solche Zusammenhänge vorliegen.

Dies geht unter anderem aus einem im Dezember 2004 veröffentlichten Positionspapier des VfA hervor.⁶⁷ In diesem Positionspapier wird festgestellt, dass der Sammlung von Proben für pharmakogenetische Untersuchungen innerhalb von klinischen Studien eine zentrale Bedeutung zukommt: „Der Patient, der bereits an einer klinischen Studie zur Behandlung einer

Aktualisierung

⁶⁵ Vgl. z.B. den Bericht des Nationalen Ethikrates zu Biobanken für die Forschung vom 17. 3. 2004, D.2.

⁶⁶ Ausführlich dazu: FBUH 151 ff.

⁶⁷ VfA (2004) a.a.O., S. 7

Krankheit teilnimmt, unterschreibt eine zusätzliche Einverständniserklärung, die die pharmakogenetische Untersuchung abdeckt. So ist sichergestellt, dass die Entscheidung für oder gegen eine pharmakogenetische Zusatzuntersuchung unabhängig und mit keinerlei Nachteilen hinsichtlich der Teilnahme an der klinischen Studie oder der sonstigen medizinischen Versorgung verbunden ist.“

Ein solcher – meist altruistisch motivierter – Globalkonsens für Zwecke der genetischen Forschung wird überwiegend rechtlich als zulässig angesehen. Zwar gilt nach den Grundprinzipien des allgemeinen Datenschutzrechtes, dass die Erhebung und Verwendung personenbezogener Daten nur im Rahmen eines gesetzlich oder in der Einwilligung festgelegten konkret benannten Zweckes erfolgen darf und die Verwendungs- und Aufbewahrungsdauer auf die für die konkrete Zweckerreichung erforderliche Zeit begrenzt ist. Diese Anforderungen werden in der Forschung jedoch als nicht erfüllbar und kontraproduktiv angesehen, da Forschung ihren Zweck und ihre Zielrichtung ständig ändert. Die Vernichtung der Daten würde deshalb dem Erfordernis, Datenbestände für noch unbekannte Forschungszwecke aufzubauen und zur Nutzung bereitzuhalten, Daten miteinander kombinieren und multifunktional nutzen zu können, zuwiderlaufen. Hier müssen daher Ausnahmen wie die Zulässigkeit des Globalkonsenses im Forschungsinteresse gelten.

Keine der Studien zieht die Zulässigkeit eines Globalkonsenses grundsätzlich in Zweifel. Jedoch gibt es Unterschiede hinsichtlich der Akzeptabilität einer solchen globalen Zustimmung. Nach NCUK gibt es in der Praxis der pharmakogenetischen Forschung keine klare Trennlinie zwischen weitem und engem Konsens. Sollen Proben, die für eine partikulare Studie genommen wurden, codiert oder personenbezogen weiterverwendet werden, wird ein weiter Konsens als zulässig angesehen, wenn er separat von der Zustimmung zu der ersten Studie eingeholt wird. Je weiter sich die Forschung von der ursprünglichen Studie entfernt, um so eher muss ein separater weiter Konsens eingeholt werden. Die Teilnehmer sollten über den Typ oder die Natur der beabsichtigten Forschung und ihre möglichen Implikationen für das Individuum informiert werden (NCUK 34f.).

FBUH geht noch einen Schritt weiter. Auch wenn die Autoren der Studie einen Globalkonsens nicht grundsätzlich als unzulässig bezeichnen, sehen sie ihn doch als ethisch prekär an. Zum Ausgleich müssen FBUH zufolge höchste Anforderungen an die Qualität der Aufklärung und (Global)Einwilligung und an den Datenschutz gestellt werden (FBUH 152, 153). Auch TASW hält ein Blanko-Einverständnis für problematisch und empfiehlt, allzu unbestimmte Formulierungen wie „jegliche Art von biologischer oder medizinischer Forschung“ nicht zuzulassen, lässt allerdings die Frage, wie das umgesetzt werden soll, ausdrücklich offen (TASW 192).

Im Übrigen gilt das Primat der Einwilligungsforschung (TASW 230), d.h. die Forschung mit Einwilligung des Betroffenen ist der Normalfall. In Ausnahmefällen, wenn die Einholung unmöglich⁶⁸ oder unverhältnismäßig ist, wird unter bestimmten gesetzlich zu regelnden

⁶⁸ Mit „unmöglich“ ist nicht die Ablehnung der Einwilligung gemeint, sondern andere objektive Gründe

Ausnahmen auch eine Verwendung von Proben und Daten (die z.B. im Rahmen von medizinischen Behandlungen erhoben wurden) ohne Einwilligung als möglich angesehen (TASW 230).

Zusammenfassend lässt sich also festhalten, dass ein Globalkonsens bzw. eine weite Zustimmung, die sich über die Verwendung für einen bestimmten Forschungszweck hinaus auf weitere Zwecke bezieht oder allgemein Forschungszwecke umfasst, als zulässig, aber nicht unproblematisch angesehen wird. Ein Ausgleich durch einen effektiven Schutz vor Missbrauch der Proben und Daten ist erforderlich (s.u. 1.1.3.: Datenschutz, Anonymisierung, Pseudonymisierung).

1.1.2 Informations- und Auskunftsrechte

Relevanz für die Persönlichkeitsrechte der getesteten Person hat auch, inwieweit der betroffene Proband oder Patient über die wissenschaftlichen Ergebnisse der pharmakogenetischen Forschung informiert wird, ob ihm ein allgemeines oder auf seine individuelle Gesundheit bezogenes Auskunftsrecht über die Ergebnisse der Forschungsarbeiten zusteht, auf dieses Auskunftsrecht von vorneherein vertraglich verzichtet werden kann und ob der Verzicht sogar zur vertraglichen Bedingung der Teilnahme an dem Forschungsprojekt gemacht werden darf.

Ein solcher genereller vertraglicher Verzicht des Betroffenen (und nicht nur die Nichtwahrnehmung des Auskunftsrechtes, die jedem Probanden aufgrund seines Rechtes auf Nichtwissen jederzeit zusteht) auf das Informations- und Auskunftsrecht bei der Erteilung der Einwilligung wird von den Teilnehmern einer Studie von Seiten des Sponsors⁶⁹ in der Praxis oft gefordert. Dies wird damit begründet, dass die wissenschaftlichen Erkenntnisse der genetischen Forschung nicht genügend validiert sind, um Grundlage für eine konkrete therapeutische oder präventive Behandlung zu sein.

Der Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VfA) stellt hierzu Folgendes fest: „Da es sich um anwendungsorientierte Grundlagenforschung handelt, aus der sich in der Regel noch keine Konsequenzen für die medizinische Behandlung des einzelnen Patienten ergibt, werden die Einzelergebnisse der Untersuchungen im Regelfall niemandem mitgeteilt. [...] Sollten durch Zufallsbefunde Erkenntnisse gewonnen werden, die für den Patienten von medizinischer Bedeutung sind, so würde ausschließlich der Patient, sofern er vorher zugestimmt hat, durch den betreuenden Arzt darüber informiert. Dabei sollte eine Unterscheidung zwischen Zufallsbefunden über behandelbare Krankheiten und über noch nicht behandelbare Krankheiten getroffen werden.“⁷⁰

Aktualisierung

⁶⁹ Sponsor ist diejenige natürliche oder juristische Person, die die Verantwortung für die Veranlassung, Organisation und Finanzierung einer klinischen Prüfung übernimmt (Definition § 4 Abs. 24 AMG).

⁷⁰ VfA (2004), a.a.O., S. 7

Forschung ohne *feedback* an den Probanden bzw. Patienten wird von den meisten Studien als grundsätzlich unethisch angesehen. Das Feedback sollte sich aber auf Ergebnisse beschränken, die klinisch verwertbar sind (IPTSp 41). Vor allem hier wird, bezogen auf den Betroffenen, ein grundlegender Unterschied zwischen der reinen wissenschaftlichen Forschung und derjenigen im Rahmen einer medizinischen Behandlung gesehen (HCNL 41). Die Information des Probanden bzw. Patienten über Ergebnisse des Forschungsprojektes wird als unnötige Belastung angesehen, wenn der Patient davon nicht profitieren kann (HCNL 42). Die Ethik-Kommissionen sollten HCNL zufolge daher jeweils prüfen, ob die Frage der Berücksichtigung des Forschungsergebnisses für eine medizinische Behandlung in der zur Zustimmung vorgelegten Studie adäquat geregelt ist.

NCUK zufolge geben die Forscher in Großbritannien in einigen Fällen von sich aus individuelles *feedback* an die Patienten, in anderen Fällen nur, wenn der Patient die Information wünscht, eine einheitliche Regel gibt es aber nicht. Ein Feedback sollte nach NCUK bezüglich der allgemeinen Resultate der Forschungsarbeiten gegeben werden. Nur in den wenigsten Fällen würden sich für die individuelle medizinische Behandlung nützliche und klinisch validierte Erkenntnisse aus der Forschung ergeben. Für diese atypischen Fälle schlägt NCUK vor, dass vor der Einholung des *informed consent* das Angebot gemacht werden sollte, individuelle Informationen zu erhalten. Der Teilnehmer sollte so weit wie möglich über Art und Bedeutung solcher zu erlangender Informationen aufgeklärt werden. Allerdings sei die Abschätzung, inwieweit die Ergebnisse klinisch validiert sind, komplex. Deshalb sollten Forscher ihre Entscheidung darüber, ob sie individuelles Feedback geben oder nicht geben wollen, vorher der Ethikkommission erläutern (NCUK 38).

Erfolgt die pharmakogenetische *Forschung* im Rahmen einer medizinischen (medikamentösen) *Behandlung*, ist, anders als bei Forschungsprojekten, die nicht im Zusammenhang mit einer medizinischen Behandlung erfolgen, die Rückkopplung von wissenschaftlich validierten Ergebnissen mit dem behandelnden Arzt sicherzustellen, wenn die Ergebnisse Auswirkungen auf die Gesundheit und medizinische Behandlung des Patienten haben können. Hier existiert also eine **Informationspflicht des Sponsors**. Folge ist, dass das individuelle Auskunftsrecht mit dem datenschutzrechtlichen Grundprinzip, dass zum Schutz des Persönlichkeitsrechtes personenbezogene Daten so weit wie dies nach dem Zweck der Datenerhebung (hier: der Forschung) möglich ist, zu anonymisieren sind, kollidieren, wenn die Forschung mit einer medizinischen Behandlung einhergeht.

Als Fazit aus der sich in den untersuchten Studien widerspiegelnden Diskussion ist, dass eine gesetzliche Regelung, die sowohl die Gesundheitsinteressen des Patienten als auch den Datenschutz sicherstellt, unumgänglich ist. Hier käme z.B. die Regelung einer vom individuellen Patienten unabhängigen **allgemeinen Informationspflicht des Sponsors bzw. Studienleiters** über validierte wissenschaftliche Ergebnisse in Frage, die den behandelnden Arzt in die Lage versetzt, von sich aus Maßnahmen zur Verbesserung der medizinischen Behandlung des betroffenen Patienten zu ergreifen.

1.1.3 Datenschutz, Anonymisierung und Pseudonymisierung

Zum Persönlichkeitsschutz gehört ein wirksamer Datenschutz, mit dem insbesondere die Grenzen der Weitergabe der pharmakogenetischen Proben und Daten an Dritte festgelegt werden. Da mit Hilfe der für die Forschung gewonnenen und gespeicherten SNP-Profile Personenidentifikationen möglich oder zumindest nicht auszuschließen sind, können Begehrlichkeiten für forschungsfremde Zwecke wie z.B. Strafverfolgung geweckt werden. Es müssen daher klare rechtliche Regelungen gefunden werden, die die zweckgebundene Nutzung der Daten entsprechend der Autorisierung in der Einwilligung sicherstellen, die Daten vor nicht zweckentsprechender Nutzung abschotten und einen Missbrauch ausschließen (FBUH 153, TASW 226, 227). Die anderen Studien äußern sich nicht speziell zur Frage des Ausschlusses der Nutzung der Proben und Daten durch nicht autorisierte Dritte.

Rechtliche Regeln allein können dies nicht gewährleisten, zusätzlich sind technische und organisatorische Maßnahmen zur Sicherstellung der Ziele einer solchen Regelung erforderlich. Vorgeschlagen wird diesbezüglich die Etablierung einer unabhängigen Treuhänderschaft, welcher der Zugang zu den Daten und ihr Schutz übertragen wird, und die als Mittlerin zwischen Forschern und den Betroffenen agiert (FBUH 154). Als Nachteil eines solchen Modells wird jedoch gesehen, dass dadurch zentralisierte Gen-Datenbanken entstehen können (siehe auch unten zu Biobanken), in denen das Datenmaterial u.U. von Tausenden von Personen gespeichert wird und nicht ausgeschlossen werden kann, dass diese Daten aufgrund von ökonomischen Erwägungen oder bei einem Wechsel der Trägerschaft und entsprechenden Änderungen der Rechtslage weiteren Personen und Interessen zugänglich gemacht werden könnten, ohne dass dies von den Patienten bzw. Probanden autorisiert wurde (FBUH 154).

Als Alternative wird daher von TASW und FBUH eine dezentrale Proben- und Datensammlung entsprechend dem Modell, wie es von der Fa. Schering AG in Zusammenarbeit mit der Universität Kiel entwickelt wurde, vorgeschlagen (FBUH 155, TASW 228)⁷¹. Dieses Modell sieht eine zweifache Pseudonymisierung der Blut- und Gewebeproben über ein elektronisches Verfahren vor, bevor diese in einer Probenbank für Untersuchungszwecke deponiert werden. Damit soll zum einen sichergestellt werden, dass selbst bei einem Bruch der Vertraulichkeit durch einzelne Beteiligte eine Reidentifizierung der pseudonymisierten Proben unmöglich ist und zum anderen, dass die Proben und klinischen Berichte unter bestimmten Bedingungen wieder der Person zugeordnet werden können, z.B. wenn dies für die medizinische Behandlung des Betroffenen oder für Rückfragen an die betroffene Person erforderlich ist oder wenn ein Widerruf der Nutzung der Daten mit der Folge der Vernichtung der personenbezogenen Daten zu erfolgen hat. Ziel ist es, die wissenschaftliche pharmakogenetische Arbeit ungehindert zu ermöglichen und gleichzeitig den Schutz der persönlichen Daten der Probenspender zu gewährleisten (FBUH 155).

Die Spannung zwischen dem möglichst freien Zugang zu genetischen Daten im Interesse von Forschung und Entwicklung und dem rechtlichen Erfordernis des Persönlichkeitsschut-

⁷¹ Siehe auch: Luttenberger, Reischl, Schröder, Stürzebecher, Datenschutz in der pharmakogenetischen Forschung – eine Fallstudie, DuD 28 (2004), 356 ff.

zes wird TASW zufolge durch die Möglichkeit der **Anonymisierung** personenbezogener Daten entschärft (TASW 228). Die betroffenen Personen haben grundsätzlich einen Anspruch auf Anonymität, denn das Recht auf Nichtwissen macht nur Sinn, wenn auch Dritte von diesem Wissen ausgeschlossen sind (TASW ebd.). Die Ausübung des Rechtes auf Widerruf der Nutzung der Daten und des Rechtes auf nachprüfbar Löschung der Daten wird jedoch durch die Anonymisierung der Daten verunmöglicht. Für die Sicherung dieser Rechte ist die **Pseudonymisierung** das geeignete Verfahren.

Auch die Kontrollmöglichkeiten der Arzneimittelbehörden können durch die Anonymisierung der Daten beeinträchtigt werden. Und wenn sich herausstellt, dass die Ergebnisse einer Studie von erheblicher gesundheitlicher Bedeutung für einen bestimmten Teilnehmer sein könnten, muss dieser adressierbar sein. Daher ist in der Regel nur eine Pseudonymisierung möglich, bei der die Namen bzw. Identifikationsmerkmale verschlüsselt sind und der Personenbezug der Proben und Daten nur über einen Code hergestellt werden kann (TASW 229).

NCUK diskutiert ebenfalls die Möglichkeiten der einfachen Codierung, bei der der Forscher Zugang zum Code hat und der doppelten Codierung, bei der der Forscher nur den Zugang zu einem weiteren Code hat, der von einer anderen Person gehalten wird und der Anonymisierung, bei der der Code nach der Erhebung der Daten gelöscht wurde und keine Identifizierungsmöglichkeit mehr besteht und kommt zu dem Schluss, dass die unterschiedlichen Anforderungen der Forschung einen unterschiedlichen Grad der Verschlüsselung bzw. Anonymität (*degrees of anonymity*) erfordern (NCUK 33). Im Fall der Pharmakogenetik kommt NCUK zu dem Schluss, dass es hier grundsätzlich möglich ist, die genetischen und klinischen Informationen über den Patienten zu anonymisieren und den Code, der die Probe mit dem Patienten verbindet, zu löschen, ohne die Qualität der Forschung zu beeinträchtigen. Falls erforderlich, könnten bei Eintritt von UAW und später im Rahmen der *post-marketing surveillance* neue Proben vom Patienten genommen werden. Bei Versuchen mit sehr langer Laufzeit sei eine Anonymisierung allerdings manchmal mit den Zielen der Forschung nicht vereinbar. Es sei auch möglich, dass eine Anonymisierung wegen Anforderungen der Kontrollbehörde nicht erfolgen kann. Um die Privatheit der Teilnehmer an der Forschung zu schützen, sollte der größtmögliche Grad an Unentschlüsselbarkeit für die Proben bzw. die daraus extrahierten Daten gelten, der mit den Zielen der Forschung vereinbar ist (NCUK 34).

Als Fazit aus dieser Diskussion um den Datenschutz lässt sich also festhalten, dass es bei der Sicherstellung des Datenschutzes entscheidend auf die weitestmögliche Pseudonymisierung bzw. Verschlüsselung der Daten ankommt, mit welcher der Zugriff außerhalb der vom Probanden erteilten Einwilligung und der Mißbrauch der Proben und Daten für forschungsfremde Zwecke sicher ausgeschlossen werden kann. Hierzu bedarf es neben rechtlichen Regelungen technischer und organisatorischer Konzepte und Maßnahmen.

1.2 Biobanken

Biobanken (d.h. hier die von einem einzelnen, speziellen Forschungsprojekt unabhängigen Proben- und Datensammlungen für allgemeine, bei der Probennahme nicht genauer spezifi-

zierte Forschungszwecke) werden in allen Studien, die sich mit der Frage von Biobanken befassen⁷², als grundlegende Voraussetzung für die pharmakogenetische Forschung und Entwicklung angesehen⁷³. Aufsichtsbehörden sollten dazu ermutigen, die in klinischen Studien gewonnenen Proben zu sammeln und zu speichern, damit sie für spätere pharmakogenetische Versuche herangezogen werden können (NCUK 25). Es ergeben sich für die Diskussion um die Einrichtung und Nutzung von Biobanken zu Zwecken der pharmakogenetischen Forschung keine Besonderheiten im Vergleich zur Einrichtung und Nutzung von Biobanken für andere genetische Forschungen.

International wird darüber diskutiert, wie Biobanken organisiert und welche Regelungen für ihre Nutzung aufgestellt werden müssen. TASW weist darauf hin, dass dabei ein Spannungsverhältnis zwischen dem Schutz des Persönlichkeitsrechtes des Spenders und dem Interesse der Forschung an einer möglichst multifunktionalen Nutzung der Biobanken besteht. Zu klären und zu regeln sind von daher die Zugangsberechtigung, Registrierung und die Zertifizierung der Biobanken in Bezug auf die Einhaltung des erforderlichen Datenschutzes. Eine gesetzliche Grundlage für die Einrichtung von Biobanken wird gefordert (TASW 234).

2. Arzneimittelprüfung und Zulassung

Mit Ausnahme von FBUH⁷⁴ gehen die Studien nicht konkret auf die bestehenden rechtlichen Regelungen zur Arzneimittelzulassung und die Spielräume der Anwendung auf pharmakogenetische Arzneimittel ein, sondern setzen diese voraus und beschränken sich auf die Darstellung von Defiziten und Erfordernissen einer Regulierung.

2.1 Rechtliche Grundlagen

Das Inverkehrbringen von Arzneimitteln unterliegt nach innerstaatlichem Recht⁷⁵ und nach dem für die Rechtsetzung der Mitgliedstaaten maßgeblichen EU-Recht⁷⁶ der Zulassungspflicht⁷⁷. Arzneimittel dürfen nur zugelassen und in Verkehr gebracht werden, wenn ihre Qualität gesichert ist und sie wirksam und unbedenklich sind (§ 1 AMG und Art 6. EU-

⁷² FBUH diskutiert das Thema Biobanken nur am Rande (FBUH 86).

⁷³ NCUK 41, PHUC 34, 35, 38, IPTS 26, NCUK 22, GEEC 70, TASW 153.

⁷⁴ Seite 100 bis 106

⁷⁵ Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (AMG), zuletzt geändert durch das 12. Änderungsgesetz vom 30. 7. 2004, BGBl. I., S. 2031)

⁷⁶ Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines **Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel**, der eine Vielzahl von vorher (seit 1965) in der EG bzw. EU erlassenen Richtlinien betreffend Arzneimittel zusammenfasst und neu kodifiziert. Die Richtlinie bedarf der Umsetzung in den einzelnen Mitgliedstaaten.

⁷⁷ § 21 ff. AMG, Art. 6 EU-Gemeinschaftskodex Humanarzneimittel

Gemeinschaftskodex⁷⁸ in Verbindung mit Art. 11 der Verordnung EWG Nr. 2309/93⁷⁹). Die Feststellung der Unbedenklichkeit und Sicherheit des Arzneimittels ist ein relativer Begriff und vom Nutzen-Risiko-Verhältnis abhängig. Dies ist in Erwägungsgrund 3 des Gemeinschaftskodex niedergelegt. Erwägungsgrund 7 lautet: „Die Begriffe Schädlichkeit und therapeutische Wirksamkeit können nur in ihrer wechselseitigen Beziehung geprüft werden und haben nur eine relative Bedeutung, die nach Maßgabe des Standes der Wissenschaft und unter Berücksichtigung der Zweckbestimmung des Arzneimittels beurteilt wird. Aus den Angaben und Unterlagen, die dem Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen beizufügen sind, muss hervorgehen, dass die Wirksamkeit höher zu bewerten ist als die potenziellen Risiken.“

Die Zulassung erteilt das Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)⁸⁰ oder, soweit es sich um innovative oder biotechnologisch hergestellte Arzneimittel handelt, die Europäische Arzneimittelagentur EMA im Gemeinschaftsverfahren der EU⁸¹. Mit einer Zulassung durch die EMA wird das Arzneimittel unmittelbar EU-weit zugelassen. Die innerstaatliche Zulassung durch die Behörde eines Mitgliedstaates erstreckt sich dagegen nicht automatisch auf andere Mitgliedstaaten. Hier findet ein Verfahren der gegenseitigen Anerkennung⁸² statt. Bei der EMA ist ein von den Mitgliedstaaten gegründeter Ausschuss für Arzneispezialitäten angesiedelt, dessen Aufgabe es ist, den Erlass gemeinsamer Entscheidungen der Mitgliedstaaten über die Genehmigung von Arzneimitteln auf der Grundlage wissenschaftlicher Kriterien der Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit zu erleichtern.

2.1.1 Prüfung und Zulassung pharmakogenetischer Arzneimittel

Diese Regelungen finden auch für pharmakogenetische Arzneimittel Anwendung, auch wenn diese in den vorerwähnten Regelungen und den dazu ergangenen untergesetzlichen Vorschriften⁸³ keine spezielle Erwähnung finden. Das AMG und das für die Gesetzgebung in den Mitgliedstaaten maßgebliche EU-Recht schreiben im Einzelnen die Anforderungen vor,

⁷⁸ siehe die vorangehenden Fußnoten

⁷⁹ Verordnung des Rates zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Schaffung einer Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln, vom 22. 6. 1993, ABl. EG Nr. L 214 S. 1

⁸⁰ Die Zulassung von Sera, Impfstoffen, Testallergenen, Testsera und Testantigenen erteilt das Paul-Ehrlich-Institut

⁸¹ Entsprechend der VO (EWG) Nr. 2309/93 des Rates vom 22. Juli 1993 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Schaffung einer Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln, Amtsblatt EG Nr. L 214 S. 1

⁸² Art. 27 ff. Gemeinschaftskodex

⁸³ Die **Arzneimittelprüfrichtlinien**, die aufgrund von § 26 AMG von zuständigen Bundesministerien erlassen werden, sind Entscheidungsgrundlage für die Zulassungsbehörde. Sie konkretisieren den für die Prüfung und Zulassung jeweils anzuwendenden gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse und die Anforderungen an die Entwicklung und klinische Prüfung von Arzneimitteln. Pharmakogenetische Aspekte werden darin nicht speziell erwähnt.

welche Informationen und Nachweise der Antragsteller im Verfahren der Zulassung zu erbringen hat (Art. 8 Gemeinschaftskodex, § 22 AMG).

Die Zulassung eines Arzneimittels kann unter Auflagen erteilt werden (§ 28 AMG). Damit kann u.a. sichergestellt werden, dass die Packungsbeilage den Vorschriften über die vom pharmazeutischen Unternehmer nach § 11a AMG zu erteilenden Gebrauchsinformationen für die Fachkreise (Fachinformationen für Ärzte, Apotheker, etc.) entspricht. Mit den Fachinformationen werden u.a. die Stoff- und Indikationsgruppe des Arzneimittels, die Anwendungsgebiete, pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Dosierung, Gegenanzeigen, Nebenwirkungen, Inkompatibilitäten und Hinweise für die Anwendung bei bestimmten Patientengruppen und weitere erforderliche Angaben im Zusammenhang mit der Verwendung des Arzneimittels mitgeteilt. Die Verschreibungspflicht eines Arzneimittels kann angeordnet werden (§ 48 AMG). Entsprechende Regelungsvorgaben macht auch das EU-Recht (Art. 11, 54, 59, 71 Humankodex).

In diesem rechtlichen Rahmen können pharmakogenetische Arzneimittel grundsätzlich bereits heute arzneimittelrechtlich geprüft und zugelassen werden. Soweit ein Arzneimittel nach dem Ergebnis der Prüfung der Zulassungsstelle nur bei bestimmten Patientengruppen nach Feststellung einer bestimmten genetischen Konstitution und in Verbindung mit einem bestimmten Gentest-Ergebnis verabreicht werden darf oder die Dosierung von einem Gentest abhängig ist, kann dies als Einschränkung bzw. als Indikation für die Anwendung des Arzneimittels in die Zulassung aufgenommen werden. Das Produkt wird im arzneimittelrechtlichen Evaluationssystem einschließlich der Vorgaben des für die Anwendung zu erzielenden Testergebnisses zugelassen. Zusätzlich muss das Medizinprodukt bzw. der Gentest die Anforderungen der IVD-Richtlinie (siehe unten) erfüllen. Solange es keine konkreten Leitlinien bzw. Richtlinien für die Berücksichtigung pharmakogenetischer Eigenschaften und Tests in der Zulassung des Arzneimittels gibt, muss die Konkretisierung bzw. Umsetzung der gesetzlichen Anforderungen im Einzelnen und die Verknüpfung von Arzneimittel und genetischen Voraussetzungen im jeweiligen Zulassungsverfahren vorgenommen werden⁸⁴.

FBUH befasst sich als einzige Studie ausführlich mit den nach geltendem Recht bestehenden Spielräumen und Möglichkeiten zur Berücksichtigung pharmakogenetischer Anforderungen bei der Arzneimittelzulassung. Die Aufgabe der pharmazeutischen Unternehmer, mittels der Fachinformationen und Packungsbeilagen pharmakogenetische Differenzierungen vorzugeben, darüber zu informieren und die erforderlichen Handlungsanweisungen zu geben, wird diskutiert (FBUH 100, 101) und Kennzeichnungsvorschläge der FDA werden angeführt (FBUH 103). Es wird sogar ein Logo zur Kennzeichnung pharmakogenetischer Arzneimittel entwickelt und vorgestellt (FBUH 105).

Im Blick auf die Situation in Großbritannien berichtet NCUK, dass die Zulassung dort von der MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) erteilt wird, die auch die Sicherheit und Effektivität des Arzneimittels prüft. Auch die Regulierung der Qualität genetischer Tests fällt in ihre Zuständigkeit. Die MHRA kann den Gentest als Teil der Zulassungsbedingungen verlangen und dies in die Arzneimittelinformationen einschließen, analog zu anderen Arzneimitteln, die einen nicht-genetischen Test erfordern, um die richtige

⁸⁴ Siehe z.B. die Produktinformation zur Zulassung von Herceptin unter <http://www.emea.eu.int>

Behandlung zu ermitteln oder ein Monitoring der Anwendung des Arzneimittels durchzuführen (NCUK 42). GEEC macht zu diesem Punkt keine Aussagen.

2.1.2 Prüfung und Zulassung pharmakogenetischer Untersuchungsmittel

Wenn Gentest und Arzneimittel verbunden werden, muss die Entwicklung, Prüfung und Zulassung von Gentestverfahren und Arzneimittel koordiniert erfolgen. Qualitätsgesicherte Testmethoden und Testmittel (Testkits) müssen gleichzeitig mit dem Arzneimittel auf dem Markt sein. Es ist davon auszugehen, dass im Rahmen der Entwicklung eines pharmakogenetischen Arzneimittels parallel dazu die Entwicklung von entsprechenden Gentests erfolgt. PHUC weist in diesem Zusammenhang darauf hin, dass große Pharmaunternehmen damit oft nicht vertraut sind, weil die Entwicklung von Medizinprodukten das Terrain von Diagnostik-Unternehmen ist (PHUC 40). Es wird für unabdingbar angesehen, dass gleichzeitig mit der Entwicklung von pharmakogenetischen Arzneimitteln die entsprechenden Tests entwickelt und in klinischen Studien geprüft werden, damit sie dann später gleichzeitig mit dem Arzneimittel verfügbar sind. IPTSp berichtet, dass in USA die FDA wegen der raschen Entwicklung auf dem Gebiet der Pharmakogenetik bereit ist, auch *home brewed*-Tests⁸⁵ zur genetischen Differenzierung von Patienten zu akzeptieren, Diese Tests könnten für die pharmakogenetische Auswahl von Patienten angewendet werden, solange der Test noch nicht formal zugelassen ist (IPTSp 55).

Die Prüfung und Zulassung von genetischen Untersuchungsmitteln folgt sowohl nach EU-Recht als auch nach deutschem Recht anderen Regelungen als das Arzneimittelrecht. Grundlegend einschlägig ist hier die **EU-Richtlinie über *in vitro*-Diagnostika**⁸⁶ (IVD-Richtlinie) und das Medizinproduktegesetz (MPG)⁸⁷, das die Vorgaben der Richtlinie in innerstaatliches Recht umsetzt. Die Richtlinie dient, ebenso wie die Richtlinien zu Arzneimitteln, der Harmonisierung des Binnenmarktes mit der Folge, dass die Mitgliedstaaten keine davon abweichenden Vorschriften erlassen dürfen. Die Regelungen sind nicht auf Gendiagnostika mit ihren besonderen Qualitätsanforderungen zugeschnitten und daher in der Anwendung erheblich konkretisierungsbedürftig.

Ein In-vitro-Diagnostikum ist ein Medizinprodukt⁸⁸, das „als Reagenz, Reagenzprodukt, Kalibriermaterial, Kontrollmaterial, Kit, Instrument, Apparat, Gerät oder System einzeln oder in Verbindung miteinander nach der vom Hersteller festgelegten Zweckbestimmung zur In-vitro-Untersuchung von aus dem menschlichen Körper stammenden Proben einschließlich

***In Vitro*-
Diagnostika-
Richtlinie**

⁸⁵ Gemeint sind damit Tests, die von Labors selber entwickelt aber nicht in Verkehr gebracht werden, und die keine CE-Kennzeichnung besitzen.

⁸⁶ Richtlinie 98/79/EG des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 27. 10. 1998 über In-vitro-Diagnostika (Amtsblatt L 331, S. 1 ff.). Die Richtlinie wurde mit dem zweiten Gesetz zur Änderung des Medizinproduktegesetzes (siehe Fn.87) umgesetzt.

⁸⁷ Gesetz über Medizinprodukte – MPG – vom 2. 8. 1994, BGBl. I S. 1963, zuletzt geändert durch das zweite Gesetz zur Änderung des Medizinproduktegesetzes vom 13. 12. 2001, BGBl. I. S. 3586

⁸⁸ Def. in § 3 Abs. 1 Medizinproduktegesetz (MPG)

Blut- und Gewebeprobe bestimmt ist und ausschließlich oder hauptsächlich dazu dient, Informationen zu liefern über physiologische oder pathologische Zustände⁸⁹.

Regelungsziel der IVD-Richtlinie ist ausschließlich die Produktsicherheit und Produktqualität zum Schutz von Patienten und Probanden, nicht jedoch der Einsatzbereich und der Umgang mit Analyseergebnissen. Die Regelung der Voraussetzungen, unter denen ein Gentest vorgenommen werden darf (Arztvorbehalt, medizinische Indikation, etc.) und die Interpretation der Messergebnisse unterliegen dem nationalen Recht. Zu unterscheiden ist daher zwischen den Regelungen der **technischen Leistungsfähigkeit** des Gentests einerseits (IVD-Richtlinie und MPG) und der Regelungen zur Auswertung und **Beurteilung der Testergebnisse** andererseits. Zu letzterem ist es den Mitgliedstaaten unbenommen, Regelungen zu erlassen, die die fachgerechte Durchführung einer genetischen Untersuchung sicherstellen, z.B. einen (Fach)Arztvorbehalt für (bestimmte) genetische Untersuchungen festlegen.

Für Gentests gelten die grundlegenden Anforderungen, wie sie in Anhang I der IVD-Richtlinie dargelegt sind⁹⁰. Soweit der Hersteller Aussagen zur klinischen Validität⁹¹ – z.B. Aussagekraft von bestimmten Markern oder Markerkombinationen (etwa bei multifaktoriellen Erkrankungen) – macht, müssen auch diese belegt sein. Im Übrigen ist die klinische Validität jedoch nicht Gegenstand der Richtlinie, sondern vom sachkundigen Anwender für eine gegebene Anwendungssituation und eine bestimmte diagnostische Fragestellung zu bewerten.

PHUC wirft die Frage auf, ob die IVD-Richtlinie bereits in der jetzigen Fassung den Nachweis der **klinischen Validität** oder Nützlichkeit verlangt. Einige Fachleute würden die Richtlinie so interpretieren, aber dies sei nicht allgemeine Meinung (PHUC 37, 58). Letzteres trifft zu. Richtig ist wie gesagt, dass die Zulassung der Gentests lediglich auf die Sicherheit und Beweisbarkeit der Ziele des Produzenten und die analytische Qualität bezogen ist. Das gleiche Regelungsdefizit besteht in USA. Auch dort müssen keine Informationen zum klinischen Nutzen des Gentests im Zulassungsverfahren vorgelegt werden (PHUC 36).

An diesen Defiziten vor allem knüpft die Kritik der Studien an der IVD-Richtlinie und die Handlungsvorschläge in den Studien an (s.u. 2.1.2.2.).

Nach Art. 4 der IVD-Richtlinie sind Produkte, die ein **Konformitätsbewertungsverfahren** (Art. 9) durchlaufen haben und über eine Konformitätserklärung und das CE-Kennzeichen (Art. 16) verfügen, in der Gemeinschaft frei verkehrsfähig (Art. 4). Die Übereinstimmung der Tests mit den Anforderungen der Richtlinie wird vom Hersteller in eigener Verantwortung vorgenommen, soweit es sich nicht um besondere Produkte des Anhangs II handelt. Er gibt die Konformitätserklärung ab. Soweit es sich um im Anhang II der Richtlinie speziell benannte Diagnostika handelt, hat die Überprüfung der Qualität und Sicherheit

⁸⁹ Art. 1 Abs. 2 IVD-Richtlinie und § 3 Nr. 4 MPG.

⁹⁰ Nach Anhang I, A. 3. müssen die Produkte so ausgelegt sein, dass sie nach dem allgemein anerkannten Stand der Technik für die vom Hersteller festgelegte Zweckbestimmung geeignet sind. Sie müssen – soweit zutreffend – die Leistungsparameter insbesondere im Hinblick auf die vom Hersteller angegebene analytische Sensitivität, diagnostische Sensitivität, analytische Spezifität, diagnostische Spezifität, Richtigkeit, Wiederholbarkeit, Reproduzierbarkeit, einschließlich der Beherrschung der bekannten Interferenzen und Nachweisgrenzen erreichen.

⁹¹ Zur Definition vgl. Kap. III.3.2.2

des Diagnostikums im „vollständigen Qualitätssicherungssystem“ und durch eine besonders „benannte Stelle“ (fachkundige Einrichtung, die die Bewertung und Prüfung des Medizinproduktes vornimmt, ggf. Prüflaboratorium) zu erfolgen⁹². Bei Tests zur Eigenanwendung⁹³ ist immer eine benannte Stelle einzuschalten. Die meisten genetischen Untersuchungsmittel werden daher nicht von einer staatlichen oder staatlich „benannten“ Stelle überprüft, da sie von der Aufzählung im Anhang II der Richtlinie nicht erfasst werden. Das wird bei der Diskussion der IVD-Richtlinie im Zusammenhang mit Gentests meist übersehen.

Ausgenommen von den Regelungen der IVD-Richtlinie sind Tests, die innerhalb von Forschungs- bzw. Gesundheitseinrichtungen angefertigt und verwendet werden (*home brews, in house tests*) und die nicht in Verkehr gebracht werden.

Diese **Rechtslage zur Prüfung und Zulassung von Gentestverfahren** und genetischen Untersuchungsmittels bzw. Gentests und das Fehlen von konkreten Regeln oder Leitlinien zur Verknüpfung von pharmakogenetischen Arzneimitteln mit entsprechenden Testverfahren wird in den Studien kritisch gesehen. Es ist rechtlich nicht klar vorgegeben, wie und von wem die klinische Validität von pharmakogenetischen Gentestverfahren und –genetischen Untersuchungsmitteln festgestellt werden kann. Pharmakogenetische Tests sollten auch die klinische Validität aufzeigen (IPTSp 58). Es besteht aber Bedarf an nachprüfbaren, abgesicherten Informationen über pharmakogenetische Tests, vor allem über deren klinische Validität. Die Komplexität der erforderlichen Informationen und der Mangel eines *fixed link* zwischen Verknüpfung der analytischen Testqualität mit ihrer klinischen Nützlichkeit wirft komplexe Fragen der Regelung der Tests auf (PHUC 19).

In den Studien wird daher die Verbesserung der Regulierung von Diagnostika mit dem Ziel der Einbeziehung der klinischen Validität gefordert. GEEC verlangt, dass Gentests von anerkannten Stellen auf ihre Geeignetheit für die klinische Anwendung überprüft werden, wenn solche Informationen nicht verfügbar sind und dass der Rechtsrahmen für Gentests von der EU und anderen internationalen Organisationen weiter ausgestaltet wird in einer Weise, die sowohl der Notwendigkeit neuer Tests als auch der Bedeutung der Sicherheit, klinischen Validität und Zuverlässigkeit Rechnung trägt (GEEC 71). „*Pharmacogenetic tests offered by laboratory services should be subject to formal clinical appraisal in order to confirm the clinical validity of test results for the patient population served.*“ (PHUC 41)

IPTSp fordert in diesem Zusammenhang dann auch, dass die IVD-Richtlinie mit dem Ziel überarbeitet werden sollte, dass auch die klinische Validität und der klinische Nutzen geprüft werden (IPTSp 50). Die Informationen hierzu sollten von einer europäischen Stelle, ähnlich der EMA, entwickelt werden und in Kooperation mit der pharmazeutischen Industrie und Diagnostik-Unternehmen bereitgestellt werden. IPTSp weist jedoch darauf hin, dass in der Frage, ob es eine europäische Behörde geben sollte oder ob europäische Richtlinien

Rechtslage zur Zulassung von Gentests

⁹² Art. 9 i.V. mit den Anhängen IV. ff. Für die Benennung solcher Stellen sind in Deutschland die Länder zuständig, die dafür die „Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten“ (ZLG) gegründet haben (www.zlg.de). Die Richtlinie schreibt besondere Anforderungen an die Sachkenntnis und Unabhängigkeit der benannten Stellen vor (Anhang IX).

⁹³ Produkt zur Eigenanwendung ist nach Art. 1 Abs. 2 Ziff. d) IVD-Richtlinie jedes Produkt, das nach der vom Hersteller festgelegten Zweckbestimmung von Laien in der häuslichen Umgebung angewendet werden kann.

erlassen werden sollten, noch kein Konsens besteht (IPTSp 51). Pharmakogenetische Tests müssten jedoch den gleichen rigorosen Evaluierungen der Qualität und klinischen Wirksamkeit unterliegen wie andere medizinische Diagnostika (IPTSp 31).

NCUK schlägt vor, dass die EMEA und die Food and Drug Administration (FDA) der USA Anleitungen für die Anwender bereitstellen, wie pharmakogenetische Tests in die Zulassungsbedingungen von Arzneimitteln inkorporiert werden können (NCUK 42). IPTS vertritt die Auffassung, dass zur Prüfung und Zulassung pharmakogenetischer Tests eine EU-weite Regulierungsbehörde errichtet werden sollte. Diese Behörde sollte den klinischen Nutzen des Tests evaluieren, d.h. prüfen, in welchem Fällen der Test sinnvoll und nützlich ist (IPTSp 30). Die Zulassungs- und Kontrollbehörden müssten Kompetenz für beides, Zulassung des Arzneimittels und des Gentests, haben (IPTSp 23).

Die Komplexität pharmakogenetischer Verschreibungen erfordert bei den Regulierungsstellen (*regulatory agencies*) zusätzliche Expertise, nicht nur um die Regelungsinhalte zu klären, sondern auch um diese weltweit zu harmonisieren (PHUC 37). In der Diskussion, sowohl in der Industrie als auch in Regulierungsgremien⁹⁴ besteht auch noch Unsicherheit, ob pharmakogenetische Tests in der gleichen Weise wie andere klinische diagnostische Tests evaluiert und reguliert werden sollten, oder, zusammen mit anderen Gentests, in einer strikteren Weise. Pharmakogenetische Tests können komplizierte Software enthalten, was in der Vergangenheit zu gravierenden Irrtümern führte. Die FDA hat daher Richtlinien für die Software bei Gentests erlassen. Nach Informationen von PHUC soll bei der anstehenden Überarbeitung der Medizinprodukterichtlinie der EU dies berücksichtigt werden (PHUC 38).

Nach Art. 1 Abs. 6 der IVD-Richtlinie dürfen nationale **Rechtsvorschriften zur Verschreibungspflicht von *in vitro*-Diagnostika** erlassen werden. Eine entsprechende VO-Ermächtigung wurde in § 37 MPG aufgenommen⁹⁵. Für pharmakogenetische Tests dürfte die Verschreibungspflicht weniger Bedeutung haben, da der Test in der Regel nur im Zusammenhang mit der Verschreibung eines Arzneimittels erfolgen wird. Denn es ist davon auszugehen, dass pharmakogenetische Tests in erster Linie für schwere Krankheiten und Nebenwirkungen von verschreibungspflichtigen Arzneimitteln entwickelt werden. Diese Behandlung erfolgt in der Regel unter ärztlicher Aufsicht. Allerdings wird unter Bezug auf die Tendenz zu mehr Selbstverantwortung der Patienten auch gefordert, dass diese die Möglichkeit haben sollten, pharmakogenetische Tests selber zu erwerben und durchzuführen, vor allem für Tests, die ganz spezifisch Auskunft über eine bestimmte Nebenwirkung nach Einnahme eines Medikamentes geben (TASW 147, 148). NCUK meint, dass nichts dagegen spricht, Gentests auch in der Apotheke oder über Internet – mit oder ohne ärztliche Verschreibung -

Verschreibungspflicht für Gentests und besondere Vertriebswegeregulungen

⁹⁴ PHUC verweist darauf, dass eine Initiative zur weltweiten Harmonisierung von Medizinprodukte-Regelungen ins Leben gerufen wurde, die „Global Harmonisation Task Force (GHTF), die USA, EU, Australien, Japan und Kanada umfasst (www.ghtf.org). Auch die EMEA hat eine Experten-Gruppe ins Leben gerufen, vgl. hierzu Kap. III.3.1.

⁹⁵ Das BMGS kann für Medizinprodukte, die die Gesundheit des Menschen auch bei bestimmungsgemäßer Anwendung unmittelbar oder mittelbar gefährden, wenn sie ohne ärztliche Überwachung angewendet werden, oder häufig in erheblichem Umfang nicht bestimmungsgemäß angewendet werden, wenn dadurch die Gesundheit von Menschen unmittelbar oder mittelbar gefährdet wird, die Verschreibungspflicht vorschreiben und/oder für solche Produkte Vertriebswege vorschreiben.

erwerben zu können, wenn der Tests bezüglich Wirkung und Nebenwirkung eines Medikamentes eindeutige Aussagen macht und ohne fachliche Hilfe durchführbar ist und meint, das UK Genetic Testing Network sollte für Richtlinien verantwortlich sein, die festlegen, welche Tests frei verkäuflich sein können und welche nicht (NCUK 22, 64, 65).

2.2 Zertifizierung, Akkreditierung der Gentestlabore

Derzeit gibt es keine Akkreditierungspflicht für Gentest-Labore in der EU oder andere allgemeingültige Qualitätssicherungssysteme (GEEC 26)⁹⁶. Außer in der Schweiz gibt es nach Aussagen des IPTSp bisher keine gesetzlichen Regelungen (*legislation*) zur Qualitätskontrolle von Laboren (IPTSp 55). Gefordert wird in den Studien, dass pharmakogenetische Tests nur von dafür qualifizierten bzw. zertifizierten Labors durchgeführt werden (FBUH 128; PHUC 39; IPTS 31). PHUC hält auch eine Aufsicht über die Labore für erforderlich, um beides, die analytische und die klinische Validität sicherzustellen (PHUC 59). IPTSp zufolge sollte ein System des Befähigungsnachweises für Test-Labore eingeführt werden. Die Qualitätsstandards sollten beide Aspekte, die technische und die klinische Nützlichkeit, abdecken (IPTS 51).

PHUC beklagt gravierende Fehler bei den Ergebnissen der Test-Labore und schlägt vor, nur solche Labore in die Verfahren einzubeziehen, die einem bestimmten Qualitätssicherungs-System angeschlossen sind. Solche Systeme würden für genetische Tests derzeit in UK und der EU entwickelt. Diese Qualitätssicherungssysteme bezögen sich bisher aber nur auf die Prüfverfahren und böten kein Monitoring der klinischen Validität und Nützlichkeit an (PHUC 39).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Studien zwar die Defizite bei den rechtlichen Regelungen der pharmakogenetischen Untersuchungsverfahren und Untersuchungsmittel erkennen, aber nur wenig konkrete Vorstellungen und Vorschläge machen, wie die Defizite durch allgemeingültige Regelungen behoben werden könnten. Dies könnte auch daran liegen, dass es für Regelungen zur Einbeziehung pharmakogenetischer Untersuchungen, die über die Bewertung und Zulassung im Einzelfall hinausgehen und für alle pharmakogenetischen Arzneimittel gelten sollen, noch zu früh ist.

Die Regelung eines EU-weiten System der Qualitätssicherung der Gentest-Serviceeinrichtungen durch Akkreditierungs-, bzw. Zertifizierungspflichten kann und sollte aber schnellstmöglich erfolgen. Die Prüfung der klinischen Validität kann den Laboren allerdings nicht auferlegt werden (s.u. Kap. VII.3).

⁹⁶ Zur Situation in der EU siehe die Studie der Europäischen Kommission zu „Qualitätssicherung und Harmonisierung genetischer Testangebote in der EU“ vom September 2003 (Report EUR 20977 EN). International angewendet als Norm der Qualitätssicherung wird DIN ISO 15189 Medizinische Laboratorien. Die Deutsche Akkreditierungsstelle DACH akkreditiert Labore entsprechend dieser Norm.

3. Pharmakogenetische Arzneimittel in der medizinischen Praxis

Es fällt in die Verantwortung des behandelnden Arztes, der die Indikation für die Verschreibung bzw. Anwendung des Arzneimittels zu stellen hat, welchem Patienten das Arzneimittel verabreicht werden darf. Es ist die Aufgabe der (entsprechend qualifizierten) Test-Labore, das Resultat eines pharmakogenetischen Tests zur Verfügung zu stellen und ggf. eine Erstinterpretation vorzunehmen. Die Aufgabe des Arztes ist es, das Resultat des Tests in Bezug auf den Patienten, die Krankheit und das zu verabreichende Arzneimittel zu interpretieren und auf den konkreten Fall anzuwenden, einschließlich der Aufklärung und ggf. Beratung des Patienten. Hierbei kann der Arzt auf die Produktbeschreibung und die Anwendungsbedingungen in der Zulassung und auf die vom Hersteller zur Verfügung zu stellenden Gebrauchsinformationen zurückgreifen.

Wird ein Medikament ausschließlich für eine bestimmte genetisch charakterisierte Subpopulation zugelassen, dient der Test als Ausschlusskriterium. FBUH weist jedoch darauf hin, dass pharmakogenetische Tests aufgrund des probabilistischen Charakters ihrer Aussagen in den meisten Fällen vermutlich nicht als strenge Ja-nein-Indikatoren in die Zulassung aufgenommen werden können, sondern nur als zusätzliche Entscheidungshilfen für den Arzt, der hier die Letztentscheidung zu treffen hat (FBUH 122). Die entscheidende Rolle bei der Anwendung des Testergebnisses und der daraus folgenden Therapieentscheidung hat der Arzt.

3.1 Verbesserung der fachlichen Qualifikation der Ärzte und des medizinischen Personals

Die derzeit in der Praxis tätigen Ärzte und das Gesundheitspersonal sind nicht ausreichend ausgebildet und vorbereitet, um Entscheidungen über pharmakogenetische Sachverhalte zu treffen und über die Anwendung von solchen Arzneimitteln und pharmakogenetischen Gentests im Einzelfall kompetent zu entscheiden (FBUH 114). Es fehlt ein Rahmen für die Ausbildung der Ärzte in Genetik (IPTS 20) In den Studien wird die Verbesserung der fachlichen Qualifikation der Ärzte und darüber hinaus auch des anderen medizinischen Personals als Voraussetzungen der Anwendung der Pharmakogenetik in der medizinischen Praxis gefordert (TASW 104, GEEC 63; IPTS 20; FBUH 124, TASW 154 104, 154; PHUC 51). Die Auswahl und Interpretation des Gentests, die die Voraussetzung für die Anwendung des Arzneimittels ist, die Vermittlung an den Patienten sowie die Entscheidung über die therapeutischen Konsequenzen stellen hohe Anforderungen an ärztliches Können. PHUC und FBUH weisen darauf hin, dass die Komplexität von Verschreibungen zunehmen wird (PHUC 52, FBUH 109f). Ärzte sind zwar zur Fortbildung verpflichtet, sie dürften aber nach der derzeitigen Ausbildungssituation jedenfalls nicht genügend auf pharmakotherapeutische und humangenetische und erst recht nicht auf pharmakogenetische Fragestellungen vorbereitet sein (FBUH 109). Von daher wird gefordert, dass Pharmakogenetik zum Standardprogramm in den medizinischen und pharmakologischen Curricula bei der Aus- und Fortbildung

von Ärzten werden muss (GEEC 62/63, IPTS 23). Ärzte müssen hinsichtlich des Gebrauchs von pharmakogenetischen Tests angeleitet werden (IPTS 31). Entscheidungshilfen für Ärzte müssen in die Regeln der Verschreibung mit aufgenommen werden (PHUC 43, 51, 52).

Der Vertrieb von Arzneimitteln und Diagnostika soll nach Bestrebungen der pharmazeutischen Industrie mit Anwendungs- und Test-Interpretations-Richtlinien verknüpft werden, die sich in erster Linie an den Arzt richten (TASW 149). Test-spezifische Leitlinien für die entscheidenden Ärzte, etwa durch ein Konsortium auf europäischer Ebene, sollten erlassen werden (IPTSp 50). Welche Information dem Patienten vom Arzt dann konkret gegeben wird, sollte aber in jedem Einzelfall entschieden werden. Das reale Leben in der Klinik sollte dabei berücksichtigt werden. Auch die Fortbildung der Ethikkommissionen wird gefordert, um die pharmakogenetische Forschung zu erleichtern (PHUC 59). NCUK will außerdem, dass Initiativen ergriffen werden, damit auch unabhängige und allgemein zugängliche Informationen über pharmakogenetische Tests für Patienten, Gesundheitspersonal und Apotheker zur Verfügung stehen (NCUK 60).

Es wird auch eine Regelung vorgeschlagen, die festlegt, dass nur Ärzte mit einer entsprechenden Zusatzqualifikation pharmakogenetische Tests anordnen und entsprechende Medikamente verabreichen dürfen (FBUH 124). Eine solche Regelung könnte in Deutschland bereits im Wege einer Verordnung nach § 48 Abs. 2 AMG erfolgen, in anderen Mitgliedstaaten ist eine solche Regelung entsprechend Art. 70 Abs.2 Gemeinschaftskodex möglich.

3.2 Persönlichkeitsschutz, Schutz der Privatsphäre

Pharmakogenetische Untersuchungen sind genetische Untersuchungen. Letztere – vor allem prädiktive – können Aussagen über die Wahrscheinlichkeit einer zukünftigen Erkrankung machen, lange bevor erste Krankheitszeichen sichtbar werden. Demzufolge können sie weitreichende medizinische, psychische und soziale Implikationen haben. Es ist unstrittig, dass vor der Durchführung solcher krankheitsbezogener prädiktiver Tests eine sorgfältige Aufklärung und danach eine auf die individuellen Bedürfnisse bezogene Beratung oder zumindest das Angebot einer solchen Beratung über das weitere Vorgehen verpflichtend durchzuführen ist (FBUH 142, 144).

Dies gilt grundsätzlich auch für pharmakogenetische Tests. Nach Aussage von TASW und GEEC sind pharmakogenetische Tests nach jetzigem Wissensstand weniger weitreichend, weil sie nur die Wirkstoffverträglichkeit eines Arzneimittels testen (TASW 224, GEEC 66). Solche Tests können sich aber mit krankheitsbezogenen diagnostischen Tests überschneiden und in bestimmten Fällen als Nebenbefund (Überschussinformation) gleichzeitig mit der pharmakogenetischen Information Krankheiten oder -dispositionen prognostizieren, weshalb der Umgang mit diesen Daten genauso zu regeln ist wie andere genetische Daten (*dual information*-Problematik; IPTS 27, FBUH 133 ff., TASW 98). Aufgrund der wissenschaftlichen Entwicklung der Pharmakogenomik könnte es zukünftig sogar häufiger vorkommen, dass pharmakogenetische Tests neben den Aussagen zur Wirksamkeit eines Arzneimittels auch Aussagen zu Krankheitsdispositionen enthalten (FBUH 136). Dies hat Folgen für die rechtlichen Anforderungen an die Aufklärung vor dem Test und an die Sicher-

stellung des Rechtes auf Nichtwissen (IPTS 30). Der Anfall von Überschussinformationen muss jedoch nach Möglichkeit vermieden werden, indem diejenige Untersuchungsmethode gewählt wird, die die geringste Gefahr der Erlangung von Überschussinformationen bietet (TASW 228) oder indem soweit möglich bestimmte genetische Varianten im pharmakogenetischen Tests vermieden werden (GEEC 66).

3.2.1 *Informed consent* und Beratung

Die grundsätzliche Notwendigkeit eines *informed consent* des Patienten in eine genetische Untersuchung, die Bestandteil einer medizinischen Behandlung ist, wird in den Studien nicht angezweifelt. Es wird aber gefragt, und dies hat rechtliche Relevanz, weil von der Beantwortung dieser Frage die Wirksamkeit der Einwilligung abhängen kann, welchen Bedingungen dieses Einverständnis genügen sollte, d.h. über welche Informationen der Patient verfügen muss (TASW 205). Der Patient ist vor der Vornahme eines Gentests zur Abklärung einer geplanten Medikamententherapie ausreichend darüber zu informieren, was die Konsequenzen sind, je nachdem, ob er den Test durchführen lässt oder nicht, über die Behandlungsoptionen und inwieweit das Arzneimittel auch dann eine Option ist, wenn der Tests ungünstig ausfällt (GEEC 63).

NCUK wirft auch die Frage auf, inwieweit eine freiwillige Zustimmung zu einem Gentest im Rahmen einer medizinischen Behandlung überhaupt möglich ist, weil der kranke Patient sich davon einen persönlichen Nutzen versprechen wird (NCUK 31). Die Frage, inwieweit die hohen Anforderungen an die Aufklärung und Beratung, die für einen *krankheitsbezogenen* prädiktiven Gentest gelten, auch für pharmakogenetische Untersuchungen in der medizinischen Praxis (zur Abklärung der Wirkungsweise eines Arzneimittels) einzuhalten sind, wird in den Studien kontrovers diskutiert. Wenn mit dem pharmakogenetischen Test als Nebenbefund gleichzeitig Rückschlüsse auf Krankheitsdispositionen möglich werden, was in bestimmten Fällen der Fall sein kann (*dual information*-Problematik⁹⁷), ist der Test nicht anders zu behandeln als ein anderer krankheitsbezogener prädiktiver Gentests (IPTS 30, GEEC 66, FBUH 143). Der Patient muss vor dem Test über diese zusätzliche Aussagekraft des Tests aufgeklärt werden, um ihm die Entscheidung zu ermöglichen, ob er den Tests durchführen will und wenn ja, ob er das Resultat nur in Bezug auf die erforderliche medikamentöse Behandlung oder auch bezüglich der zusätzlichen, für die medikamentöse Behandlung nicht erforderlichen Informationen erfahren will (FBUH 143f.). Dem entspricht auch die gesetzliche Regelung in der Schweiz. Art. 3 d) des Gesetzes über genetische Untersuchungen beim Menschen⁹⁸ definiert präsymptomatische (d.h. prädiktive) genetische Untersuchungen wie folgt: „genetische Untersuchungen mit dem Ziel, Krankheitsveranlagungen vor dem Auftreten klinischer Symptome zu erkennen, mit Ausnahme der Untersuchungen, die *ausschließlich* [Hervorhebung durch die Autoren] zur Abklärung der Wirkungen einer geplanten Therapie dienen“.

⁹⁷ Siehe Kap. VII.3.2.

⁹⁸ Schweizer Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG) vom 8. 10. 2004.

Bei präsymptomatischen Untersuchungen ist nach Art. 14 GUMG vor und nach dem Test eine nicht-direktive, fachkundige genetischen Beratung vorgeschrieben. NCUK unterstreicht die Forderung, dass jeder Test vor der Einholung der Einwilligung des Patienten daraufhin geprüft werden sollte, ob er Informationen über mit der Behandlung nicht in Zusammenhang stehende Krankheiten erlaubt, andere schwerwiegende Folgen für die Gesundheit oder den Lebensstil des Patienten haben kann oder andere komplexe und probabilistische Informationen liefert. In diesen Fällen sollte eine schriftliche Zustimmung erfolgen. In den meisten Fällen wird das nicht erforderlich sein (NCUK 63). Gefordert wird in diesem Zusammenhang auch, dass vor einer breiten Implementierung eines pharmakogenetischen Tests der Test gezielt im Hinblick auf einen möglichen krankheitsbezogenen Aussagewert untersucht werden und der Test entsprechend **gekennzeichnet** werden sollte (FBUH 137).

3.2.2 Recht auf Nichtwissen

Das grundlegende Recht, auf die Vornahme eines pharmakogenetischen Tests im Rahmen einer medizinischen Behandlung zu verzichten, wird in den Studien nicht angezweifelt. Dies folgt auch bereits daraus, dass der Patient sogar das Recht hat, auf die ganze Behandlung zu verzichten. Auch auf das Recht auf Nichtwissen des Resultates eines pharmakogenetischen Tests muss laut Aussage von IPTS vor der Einholung der Einwilligung zu dem Test hingewiesen werden, obwohl dies widersprüchlich sei, weil der Test die Auswahl eines bestimmten Arzneimittels zur Folge hat (IPTS 26). Verweigert der Patient den Test überhaupt (und nicht nur die Mitteilung des Testergebnisses über die pharmakogenetische Wirkung, was ihm in der Regel das Wissen über das Testergebnis nicht ersparen kann, weil er über die Auswahl des Arzneimittels notgedrungen oder zumindest indirekt von seiner pharmakogenetischen Disposition erfährt) hat dies allerdings dann, wenn das Arzneimittel nur in Kombination mit einem bestimmten Testergebnis angewendet werden darf, zur Folge, dass die Behandlung mit dem erforderlichen Arzneimittel nicht durchgeführt werden kann⁹⁹.

Die Notwendigkeit der Berücksichtigung der möglichen Folgen der Kenntnisnahme von Testergebnissen für **Verwandte** wird in den Studien gesehen, ohne dass konkrete Regelungsvorschläge gemacht werden (HCNL 42; TASW 98, siehe auch Art. 19 Abs. 2 GUMG¹⁰⁰) Bei pharmakogenetischen Tests wird es als unwahrscheinlich angesehen, dass sich evt. unerwünschte Informationen auch für Verwandte ergeben können (NCUK 68).

⁹⁹ Hier wird sich in der Praxis dann die Frage stellen, inwieweit die gesetzliche oder private Krankenkasse kostentragungspflichtig ist, wenn alternativ ein anderes wirksames, aber teureres Medikament vorhanden ist oder wenn der therapeutische Vorteil des Arzneimittels ohne einen pharmakogenetischen Test noch möglich, aber weniger wahrscheinlich ist.

¹⁰⁰ Vgl. Fußnote 98

3.3 *Postmarketing surveillance*

In einigen Studien wird die Frage gestellt, inwieweit es verpflichtend sein kann, Arzneimittel, die bereits auf dem Markt sind, zu re-evaluieren, wenn sich neue Erkenntnisse ergeben oder ein bisher nicht verfügbarer Test auf den Markt kommt, der neue pharmakogenetische Erkenntnisse in Zusammenhang mit einem bereits zugelassenen Medikament liefert. Nach den Studien besteht gerade bei pharmakogenetischen Arzneimitteln Bedarf an einer systematischen pharmakogenetisch ausgerichteten *postmarketing surveillance* (PMS)¹⁰¹ bereits zugelassener Arzneimittel im Hinblick auf die Erforschung von UAW und Überprüfung der Anwendungsweise (IPTS 30; PHUC 12, 53, IPTS 23, NCUK 30). Die PMS bietet die Möglichkeit, die in klinischen Studien wegen der zu kleinen Populationen statistisch nur schwer ermittelbaren UAWs nach der Zulassung, bei der Anwendung des Arzneimittels in der Praxis, zu ermitteln und zu erfassen (FUBH 151). Nachteile und schädliche Effekte eines Arzneimittels können oft erst nach der Vermarktung erkannt werden (IPTS 23, PHUC 12, 53, 59). Darüber hinaus besteht Interesse an der Ermittlung neuer grundlegender Erkenntnisse über die Zusammenhänge von Arzneimittelwirkungen mit genetischen Dispositionen. Für die rechtliche Diskussion zur PMS sind diejenigen Untersuchungen relevant, bei denen pharmakogenetische und andere medizinische Informationen beim Patienten erhoben werden sollen.

3.3.1 Rechtslage der *postmarketing surveillance*

Nach § 28 Abs. 3 AMG, Art. 22 Gemeinschaftskodex, kann die Zulassungsbehörde, soweit dies erforderlich ist, anordnen, dass nach der Zulassung weitere analytische und pharmakologisch-toxikologische oder klinische Prüfungen durchgeführt werden. Voraussetzung ist, dass es Anhaltspunkte dafür gibt, dass das Arzneimittel einen großen therapeutischen Wert haben kann und deshalb ein öffentliches Interesse an einer unverzüglichen Zulassung besteht, jedoch für die umfassende Beurteilung weitere wichtige Angaben erforderlich sind. Über die Ergebnisse muss der Zulassungsbehörde berichtet werden. Des Weiteren kann, wenn dies zur Arzneimittelsicherheit erforderlich ist, durch Auflagen angeordnet werden, dass nach der Zulassung Erkenntnisse bei der Anwendung des Arzneimittels systematisch gesammelt, dokumentiert und ausgewertet werden und der zuständigen Behörde über die Ergebnisse innerhalb einer bestimmten Frist berichtet wird (§ 28 Abs. 3a AMG, Art. 22 Gemeinschaftskodex). Darüber hinaus ist nach deutschem Recht jeder pharmazeutische Unternehmer verpflichtet, Untersuchungen, die dazu bestimmt sind, Erkenntnisse bei der Anwendung zugelassener oder registrierter Arzneimittel zu sammeln, von sich aus der kassenärztlichen Bundesvereinigung, den Spitzenverbänden der Krankenkassen und der zuständigen Bundesoberbehörde unverzüglich anzuzeigen (§ 67 Abs. 6 AMG). Der Zulassungsinhaber

¹⁰¹ Unter dem Begriff *postmarketing surveillance* werden die unterschiedlichsten Verfahren zusammengefasst, vgl. FBUH 98: Spontanerfassung von UAW, Beobachtung der Verordnungszahlen, Literaturbeobachtungen, klinische Prüfungen der Phase IV, Anwendungsbeobachtungen, pharmakoepidemiologische Studien.

muss jeden Verdachtsfall einer schwerwiegenden Nebenwirkung melden¹⁰². Nach der ärztlichen Berufsordnung müssen Ärzte die ihnen aus ihrer Behandlungstätigkeit bekannt werdenden UAW sowie Verdachtsfälle der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) oder dem BfArM melden.

Die **Abgrenzung der klinischen Prüfung von anderen Formen der Marktbeobachtung** ist seit Erlass der sog. GCP-Richtlinie der EU¹⁰³ und der Verabschiedung der 12. Novelle des AMG nunmehr klarer geregelt¹⁰⁴. Eine klinische Prüfung ist nach Art. 2 Nr. a) der Richtlinie „jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, um klinische, pharmakologische und/oder sonstige pharmakodynamische Wirkungen von Prüfpräparaten zu erforschen oder nachzuweisen und/oder jede Nebenwirkung von Prüfpräparaten festzustellen und/oder die Resorption, die Verteilung, den Stoffwechsel und die Ausscheidung von Prüfpräparaten zu untersuchen, mit dem Ziel, sich von deren Unbedenklichkeit und/oder Wirksamkeit zu überzeugen.“.

Postmarketing surveillance und klinische Prüfung

§ 4 Abs. 23 des AMG definiert die klinische Prüfung wie folgt: „Klinische Prüfung bei Menschen ist jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, die dazu bestimmt ist, klinische oder pharmakologische Wirkungen von Arzneimitteln zu erforschen oder nachzuweisen oder Nebenwirkungen festzustellen oder die Resorption, die Verteilung, den Stoffwechsel oder die Ausscheidung zu untersuchen, mit dem Ziel, sich von der Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit der Arzneimittel zu überzeugen. Satz 1 gilt nicht für eine Untersuchung, die eine nichtinterventionelle Prüfung ist. Nichtinterventionelle Prüfung ist eine Untersuchung, in deren Rahmen Erkenntnisse aus der Behandlung von Personen mit Arzneimitteln gemäß den in der Zulassung festgelegten Angaben für seine Anwendung anhand epidemiologischer Methoden analysiert werden; dabei folgt die Behandlung einschließlich der Diagnose und Überwachung nicht einem vorab festgelegten Prüfplan, sondern ausschließlich der ärztlichen Praxis.“

Studien, die dem Erkenntnisgewinn bei zugelassenen Arzneimitteln dienen, z.B. die genetischen Ursachen von UAW erforschen oder die geeignete Dosierung entsprechend der genetischen Konstitution ermitteln, sind nach Satz 1 von den rechtlichen Anforderungen, die für klinische Prüfungen gelten, erfasst. Dies gilt sowohl für Untersuchungen der genetisch differenzierten Wirkungsweise herkömmlicher, ohne pharmakogenetische Differenzierung zugelassener Arzneimittel als auch für die Untersuchung pharmakogenetisch differenziert zugelassener Arzneimittel. Die genetische Untersuchungen an Patienten, mit denen mögliche pharmakogenetische Einflüsse auf die Wirkungsweise eines zugelassenen Arzneimittels er-

¹⁰² Nach § 63b AMG (für die von der EMEA zugelassene Arzneimittel gelten entsprechende Pflichten gemäß VO (EWG) Nr. 2309/93 und VO (EG) Nr. 540/95). § 63b wurde mit der 12. AMG-Novelle eingeführt und tritt erst in Kraft, nachdem bestimmte Voraussetzungen für die elektronische Übermittlung geschaffen wurden; der Tag des Inkrafttretens wird im Bundesgesetzblatt bekannt gegeben.

¹⁰³ Richtlinie 2001/20/EG des europäischen Parlamentes und des Rates zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln vom 4. April 2001, ABl. EG Nr. L 121 S. 34

¹⁰⁴ Mit der 12. Novelle (Fn. 75) wurde u.a. die GCP-Richtlinie umgesetzt.

mittelt werden sollen, ist eine klinische Prüfung¹⁰⁵. Die rechtlichen Anforderungen zu klinischen Prüfungen regeln allerdings die genetische Untersuchung nicht speziell.

Auch Therapieoptimierungsstudien unterliegen den Regeln über klinische Prüfungen des AMG, sofern die Arzneimittelbehandlung Bestandteil der zu optimierenden Therapie ist. Untersucht werden bei Therapieoptimierungsstudien meist neue Indikationen für bereits zugelassene Arzneimittel, neue Kombinationen von Arzneimitteln, auch mit anderen Therapieverfahren, neue Dosierungen und Applikationsformen (FBUH 116, Fn. 127).

Die **derzeitigen Formen der PMS** sind außerordentlich heterogen und nicht spezifisch für die Fragen, die sich im Zusammenhang mit der Pharmakogenetik stellen. Von daher fordert PHUC eine öffentliche Förderung von PMS-Systemen für pharmakogenetische Arzneimittel und Gentestprodukte, in die die pharmazeutische Forschung integriert ist (PHUC 12, 59).

Soweit die *postmarketing surveillance*-Studien auf der Behandlung mit bereits zugelassenen Arzneimitteln aufbauen bzw. es sich bei der Arzneimittelvergabe um eine notwendige Therapie handelt, liegt eine Beteiligung der Krankenkassen nahe. Diese Frage wird von FBUH diskutiert (FBUH 99, 116). Der derzeitigen Rechtslage zufolge müssen nach Art. 19 der GCP-Richtlinie¹⁰⁶ Prüfearzneimittel kostenlos abgegeben werden, es sei denn, die Mitgliedstaaten haben genaue Bedingungen für Ausnahmefälle festgelegt. In Deutschland ist gesetzlich jedoch nur die Pflegesatzfähigkeit von Kosten der klinischen Prüfung nach dem Krankenhausgesetz¹⁰⁷ geregelt (§ 17 Abs. 3 Nr. 2 KHG)¹⁰⁸, nicht für den ambulanten Bereich. Zur Durchführung der PMS ist eine Kooperation der behandelnden Ärzte mit der Forschung erforderlich. Bei der Frage der Kostenerstattung durch die Krankenkassen ist zu berücksichtigen, dass die PMS bei der Pharmakogenetik in der Regel nicht nur der Therapieoptimierung, sondern auch der Entwicklung neuer Präparate dienen soll. Denn mit den Studien wird der Zugang zu gut phänotypisierten Patienten und zugehöriges Material für pharmakogenetische Tests eröffnet (FBUH 116). Eine klare Regelung zur Vermeidung von Konflikten bei der Kostentragung wird von daher für erforderlich gehalten.

Regelungen zur Finanzierung der *postmarketing surveillance*

3.3.2 Probleme des Persönlichkeitschutzes bei PMS

Sind bei den Untersuchungen in der *postmarketing*-Phase die pharmakogenetisch relevanten Gene oder Kandidatengene bereits bekannt, ist eine Beschränkung der genetischen Untersu-

¹⁰⁵ Pharmakoepidemiologische Forschung, also pharmakogenetische Forschung, die ohne Verabreichung eines Arzneimittels stattfindet, sondern nur pharmakogenetische Merkmale ermittelt und auswertet, fällt nicht unter die Regelungen der klinischen Prüfung des AMG. Eine gesetzliche Regelung dafür gibt es derzeit noch nicht, obwohl eine Bundeskompetenz für die Regelung von Gentests in der Forschung nach Art. 74 Abs. 1 Nr. 26 GG besteht (Kompetenz zur Regelung der genetischen Diagnostik). Derzeit wird im Bundestag der Gesetzentwurf zu einem Gendiagnostik-Gesetz erarbeitet, der auch die Forschung mit genetischen Proben und Daten umfasst.

¹⁰⁶ Siehe Fn. 103

¹⁰⁷ Gesetz zur wirtschaftlichen Sicherung der Krankenhäuser und zur Regelung der Krankenhauspflegesätze vom 10. 4. 1991, BGBl. I, S. 886

¹⁰⁸ Bei Therapien im Rahmen der klinischen Prüfung vergüten die Krankenkassen die notwendige stationäre Versorgung der einbezogenen Patienten.

chung bei den Patienten, die das betreffende Arzneimittel nehmen, möglich. Ist dies nicht der Fall, muss bei den betreffenden Patienten ein breites Spektrum von Polymorphismen bzw. genetischen Veranlagungen getestet werden (FBUH 151). Hierfür bietet sich der Einsatz von Multichips (Mikroarrays) an, die eine Vielzahl von genetischen Merkmalen erfassen können. FBUH weist darauf hin, dass an die Abschottung der Daten und den Datenschutz und an die Aufklärung höchste Anforderungen zu stellen sind und das positive Votum der Ethik-Kommission obligatorisch sein muss (FBUH 153)¹⁰⁹. Die rechtlichen Regelungen des AMG enthalten keine speziellen Vorschriften zu Gentests im Rahmen der klinischen Prüfung von Arzneimitteln.

Als besonders problematisch ist die **Verwendung von Multichips** in der medizinischen Behandlung angesehen. Diese Frage thematisiert FBUH (FBUH 146). Nach den Grundprinzipien des Medizinrechtes und der Medizinethik bedarf jede ärztliche Behandlung (Diagnose und Therapie) einer **medizinischen Indikation**¹¹⁰. Vor der ärztlichen Behandlung hat eine Aufklärung und eine Einwilligung über die vorzunehmende Behandlung zu erfolgen.

In der medizinischen Forschung und Medikamentenentwicklung bietet sich der Einsatz von Multichips aufgrund der explorativen Fragestellungen an. Hier soll in der Regel ein breites Spektrum verschiedenster Polymorphismen getestet werden, deren Einfluss auf die Medikamentenwirkung noch nicht bekannt ist. Nach Einführung eines Medikamentes, dessen Wirksamkeit und Anwendung auf Patienten mit bestimmten genetischen Voraussetzungen zugeschnitten ist, sind die relevanten Polymorphismen jedoch identifiziert und es müssen als Voraussetzungen für die Anwendung des Medikamentes nur bestimmte Gene untersucht werden (FBUH 75). Würden dann gleichwohl standardisierte Multichips, mit denen eine Vielzahl weiterer Gene getestet werden kann, eingesetzt, z.B. weil dies kostengünstiger ist, würden damit Informationen erhoben, die für den konkreten Behandlungsfall nicht erforderlich sind¹¹¹.

Ein Multichip ermöglicht unabhängig von der medizinischen Indikation für eine bestimmte Behandlung die Untersuchung vieler genetischer Informationen gleichzeitig, die in völlig unterschiedlichen medizinischen Kontexten relevant sein können. Die **Aufklärung** im Rahmen einer medizinischen Behandlung muss aber vollständige Informationen über die Art der Untersuchung, ihre möglichen Ergebnisse und therapeutischen Implikationen beinhalten. Die Aufklärung im Rahmen der Behandlung müsste damit alle mit dem Multichips erfassbaren unterschiedlichen Untersuchungen ohne Zusammenhang mit der Behandlungssituation umfassen, was weder möglich noch sinnvoll ist und das Erfordernis einer medizinischen Indikation sprengen würde.

¹⁰⁹ Mit der GCP-Richtlinie und ihrer Umsetzung in der 12. Novelle zum AMG, in Kraft seit 6. 8. 2004, ist die Forderung eines positiven Votums der Ethikkommission bei Arzneimittelprüfungen nunmehr geltendes Recht geworden.

¹¹⁰ Definition Pschyrembel: Grund zur Anwendung eines bestimmten diagnostischen oder therapeutischen Verfahrens in einem Erkrankungsfall, de seine Anwendung hinreichend rechtfertigt.

¹¹¹ Dies ist nicht zu verwechseln mit dem *dual information*-Problem, bei dem mit einer bestimmten genetischen Diagnostik nicht nur die pharmakogenetische Disposition in Bezug auf ein bestimmtes Medikament getestet werden kann, sondern das Ergebnis notgedrungen – als Nebenbefund - gleichzeitig Informationen über Krankheitsdispositionen vermittelt.

Dies würde auch dem **Prinzip der Datensparsamkeit**, wie es in § 3a BDSchG verankert ist, widersprechen. Danach dürfen keine Daten erhoben werden, die für die Bearbeitung einer spezifischen Fragestellung nicht erforderlich sind. Von daher wird gefordert, dass pharmakogenetische Tests in der medizinischen Praxis stets auf eine aktuelle Indikation beschränkt werden und nur die konkret indizierten Datenpunkte erfassen sollten (FBUH 146). FBUH weist auch auf die grundlegend anderen technischen Anforderungen eines Testsystems in der Forschung gegenüber der routinemäßigen Anwendung hin. In der klinischen Praxis sind in Anbetracht der Folgen einer fehlerhaften Bestimmung sehr viel höhere Anforderungen an die Sicherheit des Tests zu stellen als in der Forschung. Auch deshalb könnten die Testsysteme aus der Arzneimittelforschung nicht einfach auf die klinische Praxis übertragen werden. Für den Einsatz in der Routine der Gesundheitsversorgung müssten andere Systeme entwickelt werden, die eine hohe Sicherheit bieten und direkt auf ein spezifisches Medikament zugeschnitten sind (FBUH 78, 79). Auch TASW weist darauf hin, dass hier eine rechtliche Regelung erforderlich ist, die sicherstellt, dass die Erhebung genetischer Daten auf die für die medizinische Behandlung erforderlichen Informationen beschränkt und den Anfall von überflüssigen Informationen vermeidet (TASW 244). Dies schließt die Verwendung von Multichips in der medizinischen Praxis (anders als in der Forschung) aus, es sei denn, es werden technische Verfahren entwickelt, die die Erhebung von anderen als zur medizinischen Behandlung im konkreten Einzelfall erforderlichen genetischen Daten auch bei Verwendung eines Multichips vermeidet bzw. es ermöglicht, dass bei der Auswertung der Multichips jeweils die im Rahmen der konkreten medizinischen Behandlung benötigten Zielpunkte abgefragt werden können, selbst wenn der Chip auch andere Gene bzw. Polymorphismen erfasst oder erfassen könnte (FBUH 146).

Zur rechtlichen Bewertung der vorstehenden Forderungen ist zu ergänzen, dass die IVD-Richtlinie einer solchen innerstaatlich zu verankernden Beschränkung nicht entgegen steht, da es sich dabei nicht um eine Regelung der Produktqualität, sondern eine Anwendungsregelung handeln würde, die von der IVD-Richtlinie nicht ausgeschlossen wird.

3.4 Pharmakogenetisches Screening

Die breite Anwendung pharmakogenetischer Tests in der medizinischen Routinepraxis und außerhalb der Forschung und Arzneimittelentwicklung wird jedoch auch jenseits einer konkreten medizinischen Indikation diskutiert. FBUH berichtet, dass ein Einmal-Pharmakogenetik-Tests für alle Neugeborenen (FBUH 145) vorgeschlagen wurde: Weil heute immer mehr Gene identifiziert werden, denen ein Einfluss auf die Wirkung und Nebenwirkung von Medikamenten zugeschrieben wird, sollten pharmakogenetische Tests nicht nur im konkreten Anwendungsfall, sondern prophylaktisch, z.B. schon als **Neugeborenencreening**, durchgeführt werden mit dem Ziel, umfassende Pharmakogenetik-Profile von Patienten zu erstellen, in deren Zusammenhang eine Vielzahl von pharmakogenetisch relevanten Genen getestet wird¹¹².

¹¹² Nachweise bei FBUH 145, Fn. 146

Der Sinn solcher prophylaktischer Tests wird jedoch zu Recht angezweifelt. Im konkreten Behandlungsfall wäre ohnehin eine weitere Diagnostik entsprechend dem dann gegebenen Stand des Wissens der Arzneimitteltherapie erforderlich. Soweit Tests nicht im Rahmen der Forschung und Arzneimittelentwicklung entsprechend den dafür geltenden speziellen Regeln angewendet werden, wird daher grundlegend gefordert, dass pharmakogenetische Tests außerhalb der Forschung nur bei einem klar definierten klinischen Nutzen durchgeführt werden dürfen (FBUH 145, 65).

Darüber hinaus würde ein pharmakogenetisches Screening auf Vorrat kaum lösbare datenschutzrechtliche Probleme aufwerfen. Der „Nutzen“ eines solchen Screenings steht in keinem Verhältnis zu den möglichen Problemen. Ein pharmakogenetisches Screening außerhalb der Forschung spielt deshalb in den Studien also Option zu Recht keine Rolle.

4. Diskriminierungsschutz

Das Verbot der Diskriminierung aufgrund der genetischen Konstitution ist international Konsens¹¹³. TASW weist darauf hin, dass eine Ungleichbehandlung nur dann zulässig ist, wenn sie sachlich begründet ist. In der Grundversorgung im Gesundheitswesen muss ein absolutes Diskriminierungsverbot gelten (TASW 236). Das Diskriminierungsverbot ist ein Abwehrrecht, aus dem sich ein staatlicher Handlungszwang in der Regel nicht herleiten lässt (TASW 235). Es wird allerdings diskutiert, ob im Hinblick auf die Tatsache, dass die Pharmakogenetik suboptimal oder schlecht versorgte Patientengruppen sichtbar macht, eine staatliche Pflicht zur Förderung der Entwicklung von Produkten zur Behandlung von besonders benachteiligten Gruppen existiert. Die genannten Gruppen wären gegebenenfalls mit denjenigen Patienten vergleichbar, die seltene Krankheiten haben, für deren Behandlung keine wirksamen Medikamente zur Verfügung stehen. Die EU-Richtlinie zu *Orphan Medical Products* (EC 141/2000) räumt den Entwicklern entsprechender Arzneimitteln Sonderkonditionen wie z.B. kostenlose Zulassungsverfahren ein. Eine solche staatliche Pflicht kann jedoch nicht forschungspolitische Maßnahmen betreffen. Aus dem Verbot einer mittelbaren Diskriminierung ist TASW zufolge allerdings die Forderung nach Erleichterung der Zulassung und Verzicht auf Gebühren bei der Zulassung herzuleiten (TASW 235). Die Übernahme der Vergünstigungen der existierenden *orphan drug*-Gesetze¹¹⁴ für pharmakogenetische Arzneimittel wird in verschiedenen Studien diskutiert (PHUC 40/41, NCUK 50 ff.) und empfohlen (FBUH 169f.; NCUK 53). GEEC hält es zwar für wenig wahrscheinlich, dass es pharmakogenetisch definierte Gruppen von Patienten geben wird, für die sich die Investition der Entwicklung eines Arzneimittels nicht lohnt, schlägt aber gleichwohl vor, für solche Fälle die bevorzugte Behandlung als *orphan drug* vorzusehen (GEEC 67). Von der gesetzgeberischen

¹¹³ Z.B. Art. 3 GG, Art. 21 EU-Charta, Art. 11 Biomedizin-Konvention, Art. 4 GUMG Schweiz.

¹¹⁴ v.a. die EU-Verordnung zu *orphan medicinal products* /141/2000, die unmittelbar geltendes Recht in den Mitgliedstaaten ist.

Perspektive aus gesehen könnte es jedoch schwierig werden, die *orphan drug*-Vergünstigungen (Steuervergünstigungen, kein Marktpreis, Subventionen) aufrechtzuerhalten, wenn der *orphan drug*-Status für alle pharmakogenetischen Arzneimittel beansprucht wird (IPTS 23). Bisher kam es zur Ablehnung des *orphan drug*-Status deshalb, weil keine Übereinkunft über die Definition der betroffenen Patientenpopulation erzielt werden konnte. Gleevec wurde in USA und Europa der *orphan drug*-Status zuerkannt, Herceptin in USA jedoch nicht (IPTS 23).

Weiterhin wird gefordert, dass in klinischen Versuchen zur Vermeidung von Missverständnissen und falschen Schlüssen von einer Einteilung nach ethnischen Merkmalen möglichst abzusehen ist, sofern die Auswahl auch anhand anderer Kriterien möglich ist. Die Behörden, die die klinischen Versuche zu genehmigen haben, sollten dies überprüfen (NCUK 55). Ziel müsse es sein, von der ethnischen Unterteilung zur molekularen Unterteilung zu kommen (IPTS 28).

4.1 Versicherungsbereich

Die Studien gehen, soweit sie das Thema bearbeiten, davon aus, dass die mit Hilfe pharmakogenetischer Tests ermittelten Informationen ebenso wie Informationen aus anderen krankheitsbezogenen Gentests schwerwiegende Konsequenzen für den Abschluss von privaten Kranken-, Lebens- und Erwerbsunfähigkeitsversicherungen haben können (HCNL 33; NCUK 69; IPTS 22). Sie stehen infolgedessen der Verwendung von Informationen aus pharmakogenetischen Untersuchungen zu Versicherungszwecken grundsätzlich kritisch gegenüber¹¹⁵. Gleichzeitig wird jedoch auf das Problem der Benachteiligung anderer Versicherungsnehmer hingewiesen, wenn eine bereits bekannte genetische Krankheitsdisposition zu Lasten der Versichertengemeinschaft verschwiegen wird (HNCL 34/35).

HCNL stellt heraus, dass Voraussagen auf der Grundlage von pharmakogenetischen Tests zu Interessenkonflikten zwischen versicherter Partei und Versicherungsunternehmen führen können. Es bestünde die Gefahr, dass Versicherungen nur noch Personen mit einem bestimmten Genprofil versichern (HCNL 34). Ein adäquater Schutz von persönlichen medizinischen Daten in der sozialen Interaktion ist daher erforderlich, speziell um private Lebensversicherungen, Erwerbsunfähigkeits- und Berufsunfähigkeitsversicherungen abschließen zu können. Andererseits ist das Interesse der Versicherer an Ausschluss von Risikoselektion schützenswert. Ein genetisches Profil könnte z.B. die Gefahr einer Frühinvalidität enthüllen. Wenn sich eine Person speziell dagegen versichert, ist davon das Interesse anderer Versicherter betroffen. Konkrete Lösungsvorschläge macht HCNL nicht. Nach HCNL gibt es in den Niederlanden ebenfalls ein unbefristetes Moratorium für die Verwendung von genetischen Daten im Versicherungsbereich, mit Ausnahme bei besonders hohen Versicherungsabschlüssen, das in der Praxis aber in bestimmten Fällen unterlaufen wird (z.B. bei proteinchemischen Tests auf Hypercholesterolemia) (HCNL 34).

¹¹⁵ Bei TASW divergieren die Ergebnisse jedoch zwischen Ethik und Recht, siehe dazu weiter unten.

FBUH fordert generell, dass Menschen mit ungünstigen pharmakogenetischen Konstellationen weder von Versicherungen noch auf dem Arbeitsmarkt diskriminiert werden dürfen – unabhängig davon, ob die entsprechenden Gene auch einen krankheitsdisponierenden Charakter haben oder nicht (FBUH 151). Wenn besondere Gruppen von Patienten aufgrund ihres pharmakogenetischen Status von besonders wirksamen Behandlungen ausgeschlossen sind, hätten sie bei Auftreten entsprechender Erkrankungen eine schlechtere Prognose als der Durchschnitt der Bevölkerung und könnten von privaten Versicherungen als „schlechte Risiken“ eingestuft werden und in teurere Versicherungsklassen eingestuft werden, jedenfalls solange es keine alternative Behandlungen dafür gibt (FBUH 138). Auch könnte der pharmakogenetische Test enthüllen, dass ein Patient ein besonders teures Arzneimittel braucht (HCNL 33). Das Genomscreening kann dazu führen, dass der Begriff der vorhandenen Konstitution (*pre-existing condition*) neu definiert wird und Individuen, die schwer zu behandeln sind, könnten dann diskriminiert werden (IPTS 22). IPTS setzt sich auch mit der Annahme auseinander, dass Versicherungen dann nur noch Behandlungen mit minimalen Risiken bezahlen. Sie hält diese Annahme für nicht überzeugend, weil der Konkurrenzdruck die Versicherungen zunehmend dazu zwingt, Risiken in Kauf zu nehmen und nicht zu vermeiden (IPTS 21).

TASW kommt zu einem widersprüchlichen Ergebnis. Einerseits wird die Durchbrechung des Untersuchungs- und Nachforschungsverbotes für bestimmte Privatversicherungen in der Schweizer Regelung (Artt 27 und 28 GUMG)¹¹⁶, bezogen auf alle präsymptomatischen Gentests im Versicherungsbereich, als verfassungsrechtlich problematisch angesehen (TASW 223). Andererseits sieht TASW eine ethische Verpflichtung des Versicherungsnehmers gegenüber privaten Versicherungen, aus Gerechtigkeitsgründen die individuellen Risiken zu offenbaren und pharmakogenetische Testresultate offenzulegen (TASW 236). Mit dieser ethischen Begründung wird die Schweizer Regelung dann auch als rechtlich zulässig angesehen und es wird festgestellt, dass dies auch nicht die Gefahr einer Diskriminierung begründet (TASW 237). Da die Offenlegung von Risiken letztlich der Gestaltung der Prämienhöhe dient, bedeutet dies, dass selbst eine Prämien erhöhungen aufgrund genetischer Konstitution nicht diskriminierend wäre.

NCUK weist darauf hin, dass in Großbritannien ein Moratorium für die Berücksichtigung von Gentests im Versicherungsbereich existiert, das bis 2006 gilt¹¹⁷. Pharmakogenetische Informationen fallen unter das Moratorium. Die Versicherungsgesellschaften in Großbritannien haben erklärt, dass pharmakogenetische Informationen für sie nicht von Interesse sind.

¹¹⁶ Nach Art. 27 dürfen weder obligatorische (gesetzliche) noch private Versicherungseinrichtungen von der antragstellenden Person die Offenbarung von Ergebnissen aus früheren präsymptomatischen Untersuchungen weder verlangen noch solche Ergebnisse verwerten, es sei denn, es handelt sich um eine Lebensversicherung mit einer mit einer Versicherungssumme von mehr als 400.000 Franken oder um eine freiwillige Invaliditätsversicherung von mehr als 40.000 Franken Jahresrente. Dies gilt allerdings nur dann, wenn die betreffende Untersuchung technisch und in der medizinischen Praxis zuverlässige Ergebnisse liefert und der wissenschaftliche Wert der Untersuchung für die Prämienberechnung erwiesen ist (Art. 28 GUMG).

¹¹⁷ Mit Ausnahme von zum Zeitpunkt des Vertragsabschlusses bereits durchgeführten Tests auf Corea Huntington-Tests bei Versicherungen über 250.000 Pfund

NCUK empfiehlt, das Moratorium aufrechtzuerhalten (NCUK 70). Das ist letztlich der einzige konkrete Lösungsvorschlag.

Nicht diskutiert wird in den Studien das Problem, dass eine prädiktiver Gentests auf eine Krankheitsdisposition eher vermieden werden kann, solange keine Behandlungsmöglichkeiten bestehen, als ein pharmakogenetischer Test. Letzterer kann, wenn es keine Alternative zu der Behandlung gibt, nicht vermieden werden und, jedenfalls wenn kein Moratorium mehr besteht, zu einer eventuellen Offenbarungspflicht führen. Daraus ist der Schluss zu ziehen, dass eine spezielle Regelung pharmakogenetischer Tests im Rahmen einer gesetzlichen Regelung zum Versicherungswesen erforderlich ist.

4.2 Arbeitsleben

Die mögliche Relevanz von pharmakogenetischen Untersuchungen für das Arbeitsleben wird in den Studien nicht speziell dargelegt. Sie dürfte auch aufgrund der Zielrichtung pharmakogenetischer Tests weniger gegeben sein. Nach HCNL sind in den Niederlanden Tests vor Einstellungen erlaubt, wenn ein Job bestimmte medizinische Anforderungen stellt. Alle Tests im Arbeitsleben grundsätzlich zu verbieten, wäre nicht adäquat, weil mit solchen Tests auch Schäden beim Arbeitnehmer vermieden werden können. Unklar sei, was gilt, wenn das Arbeitsverhältnis bereits läuft und eine erhöhte Erkrankungsgefahr mit einem DNA-Test des Beschäftigten ermittelt werden kann (HCNL 35) Es wird daher die Einführung von allgemeinen Richtlinien durch unabhängige Kommissionen z.B. wie das *Genetic and Insurance Committee* in Großbritannien vorgeschlagen (HCNL 36).

Fazit: Die Diskussion zum Umgang mit pharmakogenetischen Testergebnissen im Versicherungswesen ist Teil der Diskussion, die derzeit allgemein zur Frage der Berücksichtigung von genetischen Untersuchungen im Bereich private Versicherungen geführt wird. Sie unterscheidet sich in ihren Inhalten von der allgemeinen Diskussion nur insoweit, als pharmakogenetische Daten für das Versicherungswesen anders als andere genetischen Daten keine Bedeutung hat, jedenfalls soweit die Vertrags- und Prämiengestaltung betroffen ist. Es besteht ein grundsätzlicher Konsens, dass bei der Nutzung von genetischen Daten im Versicherungswesen zwar größte Zurückhaltung geboten ist, aber Ausnahmeregelungen möglich sein sollten. Es gibt neben den bereits erlassenen diesbezüglichen Gesetzen in Österreich (das ein völliges Nutzungsverbot regelt) und in der Schweiz (s.o.) keine konkreten Vorschläge für gesetzliche Regelungen. Stattdessen setzt man auf die Beibehaltung bzw. Verlängerung der freiwilligen Moratorien zur Nutzung genetischer Daten, die von Versicherungsgesellschaften in verschiedenen Staaten der EU ausgerufen wurden. Dies mag daran liegen, dass nach dem derzeitigen Entwicklungsstand der genetischen Diagnostik die Relevanz für das Versicherungswesen noch unklar ist, und es Ziel von Moratorien ist, die Situation in alle Richtungen möglichst lange offen zu halten.

Noch unklarer ist die politische Diskussion zur Gendiagnostik im Arbeitsleben. Hier beschränkt sich die Diskussion auf die allgemeine Feststellung, dass Diskriminierungen der Arbeitnehmer ausgeschlossen werden müssen, aber eine genetische Diagnostik, die im Einzelfall dem Arbeitnehmer nützt, erlaubt sein sollte.

5. Haftungsfragen

Hintergrund der Diskussion um Haftungsfragen im Zusammenhang mit der Pharmakogenetik ist, dass diese die Komplexität der Verschreibung von Arzneimitteln vermehren und auch das, was als medizinischer Standard angesehen wird, verändern kann. Dies könnte, in Verbindung mit dem Mangel an entsprechendem Wissen von Ärzten, eine vermehrte Haftung zu Folge haben (PHUC 12). Eine solche Gefahr wird in den Studien verschiedentlich angesprochen (FBUH 100, 101, 102, 153; IPTS 23, 31). Unterschieden werden muss dabei zwischen Produzenten und Produkthaftung einerseits und Arzthaftung andererseits.

5.1 Produzenten- und Produkthaftung

Wer als pharmazeutischer Unternehmer ein nicht zugelassenes oder nicht vorschriftsmäßig gekennzeichnetes oder ein bedenkliches Arzneimittel in Verkehr bringt, unterliegt in Deutschland der **Produzentenhaftung** nach §§ 823 ff. BGB¹¹⁸ und der arzneimittelrechtlichen **Produkthaftung** nach §§ 84 ff. AMG. Die arzneimittelrechtliche **Produkthaftung** besteht nur, wenn das Arzneimittel bei bestimmungsgemäßem Gebrauch schädliche Wirkungen hat, die über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinausgehen oder wenn der Schaden infolge einer nicht den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft entsprechenden Kennzeichnung, Fachinformation oder Gebrauchsinformation eingetreten ist.

Der Hersteller eines Gen-Diagnostikum unterliegt in Deutschland der **Produzentenhaftung** nach §§ 823 ff. BGB¹¹⁹ sowie der Haftung nach dem Produkthaftungsgesetz und EU-weit der Haftung nach den aufgrund der Produkthaftungsrichtlinie¹²⁰ erlassenen Gesetzen der Mitgliedstaaten. Bei Medizinprodukten gilt in der Schweiz das Überwachungsprinzip. Der Vertreiber ist verpflichtet, dafür zu sorgen, dass die Konstruktion eines Medizinproduktes den gesetzlichen Anforderungen entspricht (TASW 239).

Die Haftung nach dem allgemeinen Produkthaftungsrecht umfasst anders als die Haftung nach Arzneimittelrecht nicht die sog. Entwicklungsrisiken, d. h. Fehler, die nach dem Stand der Wissenschaft und Technik zum Zeitpunkt des Inverkehrbringens des Produktes nicht erkannt werden konnten. Ein Produkt hat nach allgemeinem Produkthaftungsrecht einen Feh-

¹¹⁸ Der Anspruch aus § 823 BGB Abs. 1 besteht bei einer vorsätzlichen oder fahrlässigen widerrechtlichen Verletzung des Lebens, des Körpers sowie der Gesundheit eines anderen. Nach § 823 Abs. 2 besteht ein Schadensersatzanspruch, wenn die Handlung gegen ein den Schutz eines anderen bezweckendes Gesetz verstößt. Den Schutz eines anderen bezweckt eine Norm dann, wenn sie gerade (auch) dazu dienen soll, den einzelnen oder einzelne Personen gegen Verletzung eines ihrer Rechtsgüter zu schützen. Maßgeblich für diese Beurteilung sind Inhalt und Zweck des jeweiligen Gesetzes. Das Arzneimittelgesetz und das Medizinproduktegesetz sind Schutzgesetze im Sinne des § 823 Abs. 2 BGB. Auch ein spezielles Gendiagnostikgesetz wäre ein solches Schutzgesetz. Werden Schutznormen dieser Gesetze verletzt, können Schadensersatzansprüche bestehen.

¹¹⁹ Siehe Fußnote 118

¹²⁰ EU-Produkthaftungsrichtlinie vom 25. Juli 1985, 85/374/EWG

ler, wenn es nicht die Sicherheit bietet, die unter Berücksichtigung aller Umstände, insbesondere seiner Darbietung (z.B. Produktbeschreibung, Gebrauchsanweisung, Verpackung, Ausstattung, Gütezeichen, Hinweisen, auch Informationen auf Seminaren durch den Hersteller) erwartet werden kann (§ 3 ProdHaftG).

Der Hersteller eines pharmakogenetischen Arzneimittels oder Gen-Diagnostikums kann durch umfassende Informationen, Warnhinweise und Gebrauchsanweisungen der Gefahr einer Haftung sehr weitgehend vorbeugen. Im Zuge der wachsenden pharmakogenetischen Erkenntnisse werden sich aber auch die Erkenntnisse darüber, welche schädlichen Wirkungen über ein den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinausgehen, ändern. Schädliche Wirkungen, die bisher hingenommen werden mussten, werden dann, wenn sie durch eine pharmakogenetische Differenzierung vermieden werden können, nicht mehr ohne weiteres als vertretbar anzusehen sein. Die Frage, ob ein pharmazeutischer Hersteller für zulässigerweise in Verkehr gebrachte Arzneimitteln haftet, wenn Schäden allein durch die Umsetzung neuer Erkenntnisse der Pharmakogenetik nach der Zulassung vermieden werden könnten, dürfte derzeit zu verneinen sein.

Was diskutieren die Studien dazu? Laut FBUH sollte der pharmazeutische Hersteller zur Vermeidung von haftungsrechtlichen Konsequenzen jedenfalls ein Interesse daran haben, dass pharmakogenetische Differenzierungen in die Fachinformationen und Packungsbeilagen aufgenommen werden (FBUH 101). Eine klare und genaue Kennzeichnung auf der Verpackung vermeidet die Gefahr, in Haftung genommen zu werden, meint IPTS 31.

5.2 Arzthaftung

„Pharmacogenetics will increase the complexity of prescribing and change accepted minimum standards of care. There are dangers that this could result in additional legal liability if healthcare professionals lack adequate knowledge.“ (PHUC 12)

Die mögliche Zunahme von ärztlichen Haftungsrisiken aufgrund der immer komplexer und unübersichtlicher werdenden modernen Medizin beschäftigt seit langem die Ärzteschaft. Inwieweit diese Besorgnis tatsächlich gerechtfertigt ist, wird dann aber meist nicht konkret diskutiert. Die Pharmakogenetik trägt zur Zunahme von Komplexität bei. Fragen der Arzthaftung könnten sich aus der Zunahme des Ermessensspielraumes durch pharmakogenetische Aspekte und der Einbeziehung von Gentests und Gentestergebnissen und der damit einhergehenden erweiterten Fehleranfälligkeit von Entscheidungen ergeben. Es ist daher keineswegs überflüssig, die Grundlagen der Arzthaftung im Zusammenhang der Pharmakogenetik aufzuzeigen, selbst wenn dies in den Studien nur am Rande erwähnt wird. Die Haftung des Arztes ist nicht produktbezogen, sondern behandlungsbezogen. Die haftungsrechtlich gewährleistete ärztliche Therapiefreiheit ermöglicht dem Arzt grundsätzlich auch eine heilversuchende und nicht nur standardgemäße Behandlung, weshalb er ein Arzneimittel auch außerhalb der Indikation einsetzen darf, vorausgesetzt, der Patient hat nach umfassender Auf-

klärung darin eingewilligt¹²¹. Ansonsten schuldet der Arzt dem Patienten eine Behandlung nach dem allgemein anerkannten medizinischen Standard in seinem Fachgebiet.

In der Arzneimitteltherapie wird dem medizinischen Standard grundsätzlich entsprochen, wenn ein Arzneimittel im Rahmen der Zulassung angewendet wird. Gibt es jedoch neue gesicherte Erkenntnisse, z.B. dass ein zugelassenes Arzneimittel bei bestimmten Patientengruppen nicht wirkt und/oder zu schweren Nebenwirkungen führt und gäbe es eine Alternative zur Anwendung des Mittels oder der empfohlenen Dosis im konkreten Fall, so ist eine Haftung des Arztes denkbar, wenn er das schlechtere Mittel verschreibt, denn er schuldet zivilrechtlich grundsätzlich die Behandlung mit den voraussichtlich geringsten Komplikationen.

Hier ist aber die Frage, wann „gesicherte Erkenntnisse“ anzunehmen sind. Ab wann sind diese und die Einbeziehung eines pharmakogenetischen Tests in eine Behandlung dem medizinischen Standard zuzurechnen? Selbst über die Frage, inwieweit Leitlinien der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften den einzuhaltenden medizinischen Standard abbilden, besteht Unklarheit in der Rechtsprechung. Um so mehr gilt dies für Richtlinien anderer Berufsgruppen. Die Frage, ab wann ein Anschluss an die medizinische Innovation dem Arzt erlaubt und ab wann er zwingend ist, gehört zu den schwierigsten, und nur im Einzelfall zu klärenden Problemen des Haftungsrechtes. Die Beantwortung der Frage wird auch unterschiedlich ausfallen, je nachdem, ob es um die Haftung eines hochspezialisierten Arztes in einer Fachklinik oder um eine Behandlung in einer Arztpraxis geht und im letzteren Fall, ob die neuen Erkenntnisse bereits Eingang in die Programme der ärztlichen Fortbildung für das bestimmte Fachgebiet befunden haben.

Da die Pharmakogenetik weniger zu einer Ausweitung, sondern zu einer Differenzierung der Anwendung von Arzneimitteln führen wird, ist nicht davon auszugehen, dass sich hier zusätzliche Probleme der Arzthaftung aus der Überschreitung von Indikationen (*off-label use*) ergeben werden. Wenn ein bereits zugelassenes Medikament nach gesicherten Erkenntnissen auch für eine neue Indikation wirksam ist und es keine Behandlungsalternative gibt, könnte der Arzt zivilrechtlich sogar zur Verschreibung im *off-label use* verpflichtet sein. Hier besteht eine Diskrepanz zwischen dem zivilrechtlichen Arztvertragsrecht und dem Sozialrecht, das den *off-label use* nur in engen Grenzen erlaubt und außerhalb dieser Grenzen sogar eine Haftung des Arztes gegenüber der gesetzlichen Krankenversicherung zur Folge haben kann (siehe auch unten Teil 6).

Diskutiert wird aber auch, dass sich mit der Pharmakogenetik eine neue Art von *off-label use* entwickeln könnte, wenn ein Arzneimittel bei einem Patienten zum Einsatz kommt, das für seinen Genotyp nicht zugelassen ist, aufgrund der probabilistischen Natur vieler Tests aber dennoch wirksam sein kann (FBUH 118).

Was diskutieren die Studien? . IPTS meint, dass den Befürchtungen von Ärzten vor Haftung am besten entgegengewirkt werden kann, wenn der pharmakogenetische Tests als verbindliche Vorbedingung für die Verschreibung festgelegt wird (IPTS 31). Dieselbe Meinung vertritt TASW: Erleidet ein Patient durch die Einnahme eines Medikamentes einen gesund-

¹²¹ Siehe zu diesem Bereich und zum Kap. VII.6.: Hart D (2002): Spannungen zwischen dem Haftungs-, Arzneimittel- und Sozialrecht. *Medizinrecht* 7: 321-326.

heitlichen Schaden, der hätte vermieden werden können, wenn vorher ein genetischer Test durchgeführt worden wäre, kommt eine Haftung des Arztes wegen Sorgfaltpflichtverletzung nur dann in Frage, wenn ein entsprechender Test obligatorisch ist (TASW 239).

Als Fazit kann festgehalten werden, was FBUH feststellt: Pharmakongenetische Untersuchungen erfüllen derzeit nicht die Voraussetzungen, um als medizinischer Standard zu gelten, mit Ausnahme von Herceptin (FBUH 114).

6. Sozialversicherungsrecht

6.1 Pharmakogenetische Arzneimittel und Tests in der gesetzlichen Krankenversicherung

Deutschland verfügt über ein hochdifferenziertes finanzstarkes, von Krankenkassen und der Ärzteschaft selbstverwaltetes System der Gesundheitsversorgung mit einer überaus komplexen Gesetzes- und Vertragslage, das zudem über 80 % der Patienten umfasst. Inwieweit Gentests und die Pharmakogenetik Einzug in die Medizin halten werden, wird ganz entscheidend von der Wahrnehmung der vorhandenen Entscheidungs- und Steuerungsmöglichkeiten, die der gesetzlichen Krankenversicherungen im SGB V und in anderen sozialrechtlichen Vorschriften gegeben sind, abhängen. Die Diskussionen um die Reformierung dieses Systems wird von Finanzfragen dominiert.

Aufgabe der selbstverwalteten Gesundheitspolitik nach dem Sozialrecht ist es, die optimale Versorgung der Versicherten durch eine rationale Verteilung der Ressourcen sicherzustellen. Des weiteren geht es um den Schutz der Patienten vor dem Einsatz medizinischer Techniken und Verfahren, die hinsichtlich ihres Nutzens und Risikos nur unzureichend erforscht sind, und um den Schutz vor der Anwendung von Verfahren, die eine ungünstige Nutzen-Risiko-Relation aufweisen. Zur Kompetenz der Gremien der Selbstverwaltung gehört auch die Verhandlung und Gestaltung von Leistungen für Gentests¹²². Handlungsleitend sind Kosten/Nutzen-Abwägungen und die Qualitätssicherung ebenso wie die Wirtschaftlichkeit und Wirksamkeit und die Abwehr von überflüssigen teuren diagnostisch/therapeutischen Leistungen.

Die Leistungen der gesetzlichen Krankenversicherung müssen ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sein und dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten (§§ 2, 12, 27, 70 SGB V). Der Kassenarzt hat im Rahmen der kassenärztlichen Versorgung die vom Gemeinsamen Bundesausschuss¹²³ erlassenen Regelungen¹²⁴ zur Arzneimittelverordnung zu

¹²² Bisher tragen die Krankenkassen die Aufwendungen für Gentests zur Aufdeckung monogener Erbkrankheiten und Chromosomenstörungen. Die Anzahl der genetischen Beratungen hat sich im letzten Jahrzehnt drastisch erhöht.

¹²³ § 91 SGB V

beachten. Diese Regelungen legen fest, welche Arzneimittel auf Kosten der Krankenkassen verordnet werden dürfen, weil sie – neben der arzneimittelrechtlichen Zulassung – den vorerwähnten Anforderungen des SGB V entsprechen. Dabei ist das Arzneimittelrecht als Sicherheitsrecht notwendige Voraussetzung für die GKV-Zulassung eines Medikamentes oder eines Diagnostikums.

Kann mit einem pharmakogenetischen Test die Wirksamkeit und Verträglichkeit eines für die Behandlung notwendigen und der Kostentragungspflicht unterliegenden Arzneimittels entscheidend verbessert werden oder überhaupt erst festgestellt werden, gebieten es die Regeln des SGB V, einen solchen pharmakogenetischen Test mit in den Katalog der Leistungen aufzunehmen.

Alle Leistungen der GKV müssen einer Qualitätssicherung und wirtschaftlichen Nutzenprüfung unterzogen werden (§§ 135 ff. SGB V). Nach § 135 SGB V dürfen neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden in der vertragsärztlichen Versorgung nur erbracht werden, wenn der Gemeinsame Bundesausschuss in Richtlinien Empfehlungen dazu abgegeben hat. In diese Empfehlungen aufgenommen werden muss erstens die Anerkennung des diagnostischen und therapeutischen Nutzens der Methode sowie deren medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit – auch im Vergleich zu bereits zu Lasten der Krankenkassen erbrachte Methoden – nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse in der jeweiligen Therapierichtung. Aufgenommen werden muss weiterhin die notwendige Qualifikation der Ärzte, die apparativen Anforderungen sowie Anforderungen an Maßnahmen der Qualitätssicherung, um eine sachgerechte Anwendung der neuen Methode zu sichern.

Die zuständigen Gremien der GKV könnten also ein Prüfverfahren für jeden einzelnen Gentest, Gen-Chip und jedes genetische Untersuchungsverfahren und für pharmakogenetische Arzneimittel festlegen. Instrumente der Entscheidungsfindung innerhalb der GKV sind auch die *Evidence Based Medicine (EBM)* sowie das *Health Technology Assessment (HTA)*. HTA für zugelassene pharmakogenetische Tests und Arzneimittel und die Ausrichtung der Pharmakogenetik an einem System der EBM wird auch von PHUC gefordert (PHUC 42 ff.)

Laut GEEC muss die Pharmakogenetik darüber hinaus nicht nur im Hinblick auf die bestmögliche medizinische Praxis bewertet werden, sondern auch im Hinblick auf eine langfristige Kosteneinsparung (GEEC 63). Die gesetzlichen Instrumente dafür sind im Bereich der GKV in Deutschland vorhanden.

In den englischsprachigen Studien wird das Thema nur unter dem allgemeinen Aspekt der Frage der Entwicklung der Kosten der Pharmakogenetik für die Kostenträger diskutiert. In der Schweiz gibt es eine obligatorische öffentlich-rechtliche Grundversicherung. Die Rechtslage ist ähnlich derjenigen in Deutschland: eine Kostentragungspflicht der obligatorischen Grundversicherung besteht nur insoweit, als die Leistungen wirksam, zweckmäßig und wirtschaftlich sind. Dies wird periodisch von den Leistungsträgern überprüft und im Einzelnen festgelegt¹²⁵. Die für Deutschland geltenden Schlussfolgerungen lassen sich daher grundsätzlich auf die Schweiz übertragen. Allerdings dürfte aufgrund der guten Zusammen-

¹²⁴ § 92 SGB V

¹²⁵ Siehe im Einzelnen: TASW 114 ff.

arbeit die Einflussnahme der Pharmaindustrie in der Schweiz auf die öffentlich-rechtlichen Entscheidungsträger erheblich größer sein als in Deutschland¹²⁶.

6.2 *Off-label use* in der gesetzlichen Krankenversicherung

Verschreibungen außerhalb der zugelassenen Indikationsgebiete dürfen grundsätzlich nicht zu Lasten der GKV verordnet werden. Anderenfalls sind Regressforderungen der Krankenkassen an den Arzt die Folge. Es ist dem Arzt sozialrechtlich untersagt, ein Arzneimittel auf Kassenrezept außerhalb der in der Zulassung angegebenen Indikation zu verordnen¹²⁷. Ist das Arzneimittel laut Zulassung nur für bestimmte genetisch veranlagte Patienten vorgesehen, bestimmt sich daraus die Verordnungsfähigkeit des Arzneimittels, wenn die anderen Voraussetzungen (s.o. zum Gemeinsamen Bundesausschuss) gegeben sind. Ist die Zulassung nicht auf bestimmte Patientengruppen bezogen, ist die Verordnungsfähigkeit gegeben, wenn das Arzneimittel im übrigen indiziert ist und die Voraussetzungen des Sozialrechtes (Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses über die GKV-Zulassung des Medikamentes und des Gentests) gegeben sind. Da die Pharmakogenetik nach jetzigem Erkenntnisstand eher dazu führen wird, bestimmte Patientengruppen aus der Zulassung auszuschließen, dürften im Hinblick auf den *off-label use* aus der Sicht der Krankenversicherung keine grundsätzlich neuen Probleme entstehen.

Fazit: Auch bei den Entscheidungsträgern in den gesetzlichen Krankenversicherungen ist die erforderliche Kompetenz für die Wahrnehmung der Steuerungsfunktion bei der Implementierung der Pharmakogenetik in die medizinischen Praxis rechtzeitig aufzubauen. Kontroversen gibt es hierzu derzeit nicht, was daran liegen mag, dass dies aufgrund des Standes der Pharmakogenetik keine Rolle in der Praxis spielt. Ausnahmen wie Herceptin werden im Einzelfall entschieden.

¹²⁶ Siehe hierzu: TASW 115

¹²⁷ Nach dem Grundsatzurteil des Bundessozialgerichtes vom 19.3.2002 B 1 KR 36/00, NJW 20023, 460, darf eine Verordnung außerhalb des zugelassenen Indikationsgebietes zu Lasten der GKV in folgenden Fällen erfolgen: Es handelt sich um eine schwerwiegende lebensbedrohliche oder die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigende Erkrankung, bei der keine andere Therapie verfügbar ist und aufgrund der Datenlage die begründete Aussicht besteht, dass mit dem betreffenden Präparat ein Behandlungserfolg zu erzielen ist. Die begründete Aussicht auf einen Behandlungserfolg definiert das BSG wie folgt: Es müssen Forschungsergebnisse vorliegen, die erwarten lassen, dass das Arzneimittel für die betreffende Indikation zugelassen werden kann. Das ist der Fall, wenn eine Erweiterung der Zulassung bereits beantragt ist, die Ergebnisse einer kontrollierten klinischen Prüfung der Phase 3 veröffentlicht sind, eine klinisch relevante Wirksamkeit, respektive ein klinisch relevanter Nutzen, unter vertretbaren Risiken belegt ist, außerhalb eines Zulassungsverfahrens gewonnene Erkenntnisse veröffentlicht sind, die über die Qualität und die Wirksamkeit des Arzneimittels in den neuen Anwendungsgebieten zuverlässige und wissenschaftlich nachprüfbar Aussagen zulassen, aufgrund derer in den einschlägigen Fachkreisen Konsens über einen voraussichtlichen Nutzen in dem vorgenannten Sinne besteht (Deutsches Ärzteblatt vom 19. 4. 2002, A 1069).

7. Allgemeine Regelungsoptionen

Die in den Studien im Einzelnen vorgeschlagenen Regelungsoptionen wurden in den vorstehenden Abschnitten dargestellt. Die englischsprachigen Studien unterscheiden bei ihren Vorschlägen von Ausnahmen abgesehen (z.B. Forderung zur Novellierung der IVD-Richtlinie) kaum zwischen politischen, rechtlichen und sonstigen allgemeingültigen Regelungen, Handlungsempfehlungen¹²⁸ und im Einzelfall zu treffenden Regelungen (d.h. Zulassungen), die von staatlichen oder nicht-staatlichen Gremien aufgestellt wurden¹²⁹. Die im Folgenden dargestellten Optionen beziehen sich auf die rechtlichen Regelungsoptionen im engeren Sinne. Zusätzlich sind folgende Optionen im engeren rechtlichen Sinne zu nennen:

GEEC empfiehlt ganz allgemein, auf EU-Ebene einen gesetzlichen, rechtlichen und gesundheitspolitischer Rahmen für die Pharmakogenetik zu schaffen, der den Stand der Forschung, der Therapieentwicklung und die klinische Praxis berücksichtigt (GEEC 64). Vorschläge im Einzelnen werden nicht gemacht. Soweit GEEC konkrete Vorschläge macht, beziehen diese sich auf die genetische Diagnostik allgemein.

Auch FBUH fordert eine allgemeine gesetzliche Regelung, die die Durchführung pharmakogenetischer Tests und die dafür notwendigen Rahmenbedingungen regelt, aber bezogen speziell auf den Schutz der Persönlichkeitsrechte von Patienten und Patientinnen bzw. Probanden (FBUH 156).

TASW fordert ganz grundlegend, dass für die pharmakogenetische Diagnostik keine Ausnahmestimmungen gelten dürften, weil das Aussagepotential pharmakogenetischer Tests im vornherein nicht abschließend erkennbar sei. Dem dürfte die Schweizer Rechtslage aber bereits entsprechen. TASW fordert desweiteren, die Weitergabe von zu medizinischen Zwecken erhobene Proben und Daten an die Forschung speziell zu regeln¹³⁰. Gesetzliche Regelungen zu Gentests sollten eine Regelung enthalten, die eine Überprüfung des Gesetzes nach 5 Jahren vorsieht (TASW 243).

„A policy framework for pharmacogenetics is needed, but it is currently premature to lay down detailed rules or regulations, as the science is still unclear.“ (PHUC 6).

„An explicit framework for the regulatory review of combined (test-drug) pharmacogenetic products is required. The framework should address the information needs of clinicians, patients and health system.“ (PHUC 41)

¹²⁸ Zu letzterem siehe insbesondere die Empfehlungen im Kap. „Regulation and public policy“ NCUK 41 ff.

¹²⁹ So weist PHUC im Kapitel „Regulatory framework“ (PHUC 36 ff.) darauf hin, dass der Begriff „Regulierung“ (*regulation*) im weitesten Sinne gemeint ist und nicht auf die Tätigkeit von staatlichen Behörden beschränkt ist: *„For the purposes of this project, the term „regulation“ is used in the broadest sense and is not restricted to the work of government regulatory agencies. the regulation of pharmacogenetics extends beyond the licensing of new drugs and test kits to include the overview of laboratories offering pharmacogenetic test services, the infrastructure for health technology assessment and post marketing surveillance. An important overall appraisal of pharmacogenetic drugs and tests is fulfilled by the various pre-licensing approval systems, and these are being considered here.“*

¹³⁰ Hierzu gibt es in der Schweiz noch keine Regelung, weil die speziellen Regelungen zur Forschung vom bereits erlassenen Gesetz ausgenommen wurden.

8. Schlussfolgerungen und Empfehlungen

Folgende Schlussfolgerungen aus der synoptischen Analyse der untersuchten Studien können gezogen, bzw. Empfehlungen daraus abgeleitet werden:

1. Das geltende Arzneimittelrecht ermöglicht die Einbeziehung von pharmakogenetischen Erfordernissen in die Zulassung eines Arzneimittels. In der Zulassung können die für die Anwendung des Arzneimittels erforderlichen Voraussetzungen einschließlich des Verfahrens der erforderlichen genetischen Untersuchung und die erforderlichen Gebrauchsinformationen für die Fachkreise (Ärzte, Apotheker etc.) und die entsprechende Kennzeichnung vorgeschrieben werden. Die Entscheidung über Zulassungsanträge bedarf spezieller pharmakogenetischer Fachkompetenz, die in den Entscheidungsgremien (BfArM/EMA) vorhanden sein dürfte oder von Fall zu Fall zu entwickeln ist. Bei dem derzeitigen Stand der Entwicklung der Pharmakogenetik besteht kein Handlungsbedarf zur Änderung des Arzneimittelrechtes.
2. Die Einbeziehung pharmakogenetischer Erkenntnisse in die Arzneimittelzulassung und in die Fachinformationen erfordert zusätzliche Fachkenntnisse über genetische Untersuchungen bei den Ärzten, die über die Anwendung des pharmakogenetischen Arzneimittels und die Durchführung der genetischen Untersuchung im Einzelfall zu entscheiden haben. Diese können nicht allein durch die von den Herstellern zur Verfügung zu stellenden Gebrauchsinformationen für die Fachkreise vermittelt werden. Sollte die Pharmakogenetik in relevantem Umfang Eingang in die medizinische Praxis finden, besteht hier Handlungsbedarf bei
 - dem für die Approbationsordnung zuständige Bundesministerium,
 - den für die Ausbildung der Ärzte und Apotheker zuständigen Ländern, und
 - den für die ärztliche Fortbildung zuständigen Ärztekammern.
3. Da für die Anwendung pharmakogenetischer Arzneimittel eine bestimmte genetische Untersuchung erforderlich ist, müssen gleichzeitig mit der Zulassung des Arzneimittels ein entsprechendes qualitätsgesichertes Verfahren zur genetischen Untersuchung und die entsprechenden genetischen Untersuchungsmittel verfügbar sein. Es ist davon auszugehen, dass die Entwicklung solcher Verfahren und Untersuchungsmittel gleichzeitig mit der Entwicklung und klinischen Prüfung des Arzneimittels erfolgt.
4. Es gibt jedoch derzeit weder innerstaatlich noch auf der Ebene der EU allgemeingültige Standards, die den Stand der Wissenschaft und Technik von genetischen Untersuchungen und Verfahren in Bezug auf die klinische Validität und den klinischen Nutzen feststellen noch eine dafür verantwortliche Stelle. Die Zulässigkeit des Inverkehrbringens von genetischen Untersuchungsmitteln (Testkits, etc.) ergibt sich allein aus der IVD-Richtlinie und dem Medizinproduktegesetz, das die Richtlinie umsetzt. Diese Regelungen sind mit ihren allgemeinen Anforderungen nicht auf die spezifischen Anforderungen an Gentests ausgerichtet. Sie bedürfen der Konkretisierung. Sie beschränken sich auf die Festlegung der technischen Leistungsfähigkeit (Produktsicherheit und -qualität) und umfassen nicht die Anforderungen an die Beurteilung eines Analyseergebnisses in Bezug auf den Zweck der Untersuchung und die klinische Validität des Gentests. Die Prüfung

der Zulässigkeit des Inverkehrbringens (Konformitätsbewertung und -entscheidung) wird dezentral vom Hersteller selbst getroffen, der nur in bestimmten Fällen eine staatlich benannte Stelle einzuschalten hat. Die Studien belegen, dass diese Situation zu großer Unsicherheit und zu grundlegenden Problemen bei der Anwendung der Pharmakogenetik in der medizinischen Praxis führen könnte.

5. Erforderlich ist es daher, zur Sicherung der Qualität der Durchführung und Interpretation (pharmako)genetischer Untersuchungen eine verantwortliche Stelle zu errichten, die entsprechend dem Stand der Wissenschaft und Technik die Anforderungen an die Durchführung (pharmako)genetischer Untersuchungen einschließlich der Anforderungen an die klinische Validität und den klinischen Nutzen in Richtlinien und Empfehlungen feststellt. Eine solche Stelle könnte auf der Ebene der EU eingerichtet werden, soweit es um die Schaffung gleicher Voraussetzungen für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln und genetischen Untersuchungsmitteln geht. Die Bedingungen der Verknüpfung der genetischen Untersuchung mit der Anwendung eines konkreten Arzneimittels sollte nach wie vor in der Zulassung des Arzneimittels geregelt werden.
6. Zur Sicherstellung der Qualität der Durchführung pharmakogenetischer Untersuchungen einschließlich der Anforderungen an die Aufklärung und Beratung sind diese unter einen (Fach)Arztvorbehalt zu stellen.
7. Zur Sicherstellung der technischen Qualität der (pharmako)genetischen Untersuchung sind Ärzte zu verpflichten, die (pharmako)genetischen Analysen nur durch Labore, die im Rahmen eines anerkannten System der Qualitätssicherung zertifiziert und von einer staatlich anerkannten Stelle akkreditiert sind, vornehmen zu lassen.
8. Der Umgang mit Überschussinformationen bzw. unerwünschten Nebenbefunden von pharmakogenetischen Untersuchungen und die Anwendung von Multichips in der medizinischen Praxis sollten gesetzlich geregelt werden.
9. Das Krankenversicherungs- und Sozialrecht ermöglicht in weitem Umfang die Prüfung und Integrierung pharmakogenetischer Anforderungen in die medizinische Praxis und den Erlass von Richtlinien zur Qualitätssicherung, Zweckmäßigkeit und Wirtschaftlichkeit der Anwendung pharmakogenetischer Arzneimittel, Untersuchungsverfahren und Untersuchungsmittel als Voraussetzung ihrer sozialrechtlichen „Zulassung“. Inwieweit die Pharmakogenetik Einzug in die Praxis des Gesundheitswesens halten wird, hängt ganz entscheidend von der Wahrnehmung der vorhandenen Entscheidungs- und Steuerungsmöglichkeiten, die der gesetzlichen Krankenversicherungen im SGB V gegeben sind, ab.
10. Die Sicherstellung des Persönlichkeitsrechtes bei pharmakogenetischen Untersuchungen hat in gleicher Weise wie für genetische Untersuchungen zu anderen medizinischen und Forschungszwecken zu erfolgen. Es gibt keine grundlegenden oder systematischen Unterschiede. Pharmakogenetische Untersuchungen sollten daher im Rahmen eines allgemeinen Gesetzes zur Regelung der genetischen Diagnostik mit geregelt werden. Im Bereich der Forschung und klinischen Prüfung ergänzen sie die Regelungen zur klinischen Prüfung im Arzneimittelrecht, die zwar hohe Standards setzen, die aber nicht auf die

speziellen Probleme der genetischen Diagnostik, v.a. des Persönlichkeitsrechtes bei Verwendung von genetischen Proben und Daten ausgerichtet sind.

VIII. Anregungen für die Technikfolgenabschätzung

1. Hintergrund

Die Pharmakogenetik zielt darauf ab, genetische Informationen zu erheben und für ärztliche Entscheidungen verfügbar zu machen, die an der Reaktion von Patienten auf Arzneimittel beteiligt sind: Medikamentöse Therapien sollen auf diesem Wege effizienter und sicherer werden. So gesehen kann die Pharmakogenetik zum einen als eine diskrete Medizintechnologie betrachtet werden, die im klinischen Behandlungszusammenhang – ähnlich wie andere Diagnostika auch – eine spezifische Funktion hat und dort auch ihre unmittelbaren Wirkungen entfaltet. Man kann sie aber auch als einen von mehreren Entwicklungssträngen – weitere wären die Pharmakogenomik, die molekulare Typisierung von Krankheiten sowie die prädiktive (genetische) Diagnostik – einer zunehmend „individualisierten“ Medizin betrachten, in deren Zentrum die Berücksichtigung genetischer Merkmale spezifischer Patientengruppen bei der Entwicklung von und Behandlung mit Medikamenten sowie bei der Krankheitsprävention steht. In diesem Fall wäre sie Teil einer umfassenden medizinisch-technischen Innovation, die als Ensemble einer Vielzahl funktional verschränkter und sich gegenseitig beeinflussender Einzeltechniken in einem komplexen institutionellen und regulativen Umfeld betrachtet werden muss.

Aus der Perspektive der Technikfolgenabschätzung und -bewertung (TA) lässt sich die Pharmakogenetik deshalb einerseits als relativ eindeutig beschreibbare Medizintechnologie, andererseits aber auch als Teil einer umfassenden wissenschaftlich-technologischen Entwicklung hin zu einer „molekularen“ Medizin begreifen. Je nach Fokussierung geraten dabei verschiedene und unterschiedlich viele Wirkungsdimensionen in den Blick. Die im Rahmen dieser synoptischen Studie untersuchten Berichte zur Pharmakogenetik nehmen hinsichtlich der Wahrnehmung der Technologie und ihrer möglichen Konsequenzen ausnahmslos eine breite Perspektive ein: die Pharmakogenetik wird explizit als Teil einer weit reichenden, systemaren Entwicklung angesehen, die das Potenzial hat, die Medizin und das Gesundheits-

system merkbar zu verändern. Keine der Studien beschränkt sich deshalb darauf, lediglich die Konsequenzen der Pharmakogenetik für die medikamentöse Therapie bzw. die Patienten und Ärzte zu ermitteln und zu diskutieren. Vielmehr wird versucht, auch ihre Implikationen für verschiedene Systemebenen und Akteursgruppen zu erfassen.

Wenig kontrovers ist dabei, dass die Pharmakogenetik im Vergleich zu anderen genetischen Tests kaum spezifische technische Neuerungen mit sich bringt. In den Worten von PHUC: „*There was a general consensus that there were few entirely novel technical issues in the assessment of pharmacogenetics, other than the prospect of very large numbers of genetic tests becoming available, for example on silicon chip devices.*“ (PHUC 10). Sicher trifft es zu, dass neben der in Zukunft vermutlich weiter zunehmenden Effektivität genetischer Untersuchungen durch Automatisierung und die Entwicklung von Multichips momentan keine vollständig neuen technischen Konzepte im Bereich der Gentest-Technologie erkennbar sind. Jenseits technischer Neuerungen besteht aber das entscheidende Merkmal der Pharmakogenetik – und damit ihr innovatives Potenzial – darin, dass mit ihrer Einführung das mögliche Anwendungsspektrum genetischer Tests entscheidend ausgeweitet wird. Anders als krankheitsbezogene Tests, die mit weit reichenden medizinischen, vor allem aber ethischen und sozialen Fragen verbunden sind, werden pharmakogenetische Tests zur Verbesserung der medikamentösen Therapie überwiegend als ethisch und sozial weniger problematisch eingestuft. Falls sich die damit verbundenen Nutzenversprechen auch nur annähernd realisieren, also ihr klinischer Nutzen nicht nur in Einzelfällen, sondern auch für die breite Anwendungen demonstriert werden kann, könnte dies der entscheidende Impuls dafür sein, dass Gentests – die heute immer noch weitgehend auf die Humangenetik, die medizinische Genetik oder spezialisierte onkologische Bereiche beschränkt sind – in breitem Umfang in die allgemeine medizinische Praxis Eingang finden.

Mit der neuen Zielsetzung genetischer Tests zur Identifikation von Empfindlichkeiten gegenüber Medikamenten ändert sich also das Anwendungsspektrum genetischer Test, und damit auch die sozio-technische Konfiguration ihres Einsatzes. Es ist davon auszugehen, dass Muster und Geschwindigkeit von Diffusion und Expansion solcher Tests im Gesundheitswesen davon nicht unberührt bleiben. Mit der medizinischen und sozialen Akzeptanz der Pharmakogenetik kann also ein neues Moment in den Bereich der genetischen Testtechnologie hinein kommen, der ihre Etablierung befördert und auf den gesamten Bereich zurückwirkt.

Die im Rahmen dieser Studie untersuchten TA-Berichte gehen davon aus, dass sich diese Entwicklung zurzeit andeutet. Wenn die konzeptionelle Idee der Pharmakogenetik in der Praxis realisierbar ist, ist dies zur Verbesserung der Medikamentensicherheit und zur Effizienzsteigerung der medikamentösen Therapie auch ein erstrebenswertes Ziel. Damit Patienten und Gesundheitswesen davon profitieren können, muss jedoch noch eine Reihe von Bedingungen erfüllt sein, die keineswegs gegeben sind. „*Pharmacogenetics is a potentially exciting aid to accurate and efficient prescribing, but personalised medicine, with access to 'my very own medicine', faces several hurdles.*“ (PHUC 13)

Um welche Hürden es sich dabei handelt, wird von den Studien an verschiedenen Stellen auch im Hinblick auf Forschungs- und Handlungsnotwendigkeiten thematisiert, die dem Bereich der Technikfolgenabschätzung (TA) – oder genauer: dem des Health Technology As-

assessments (HTA) – zuzuordnen sind. Die benannten Forschungsaufgaben erstrecken sich dabei über das ganze Themenspektrum eines umfassenden Health Technology Assessments, so wie es u.a. vom Sachverständigenrat des Deutschen Gesundheitswesens skizziert¹³¹ und an anderen Stellen weiter entwickelt worden ist.

2. Evaluation und Qualitätssicherung: Defizite

Das Spektrum der von den Studien genannten Themen und Bereiche, in denen weitergehende Evaluationen und prospektive Untersuchungen für erforderlich gehalten werden, ist breit. Es reicht von dem Hinweis, dass die Pharmakogenetik sich in einer Zeit entwickelt, in der die klinische Pharmakologie unterfinanziert ist und sich dieser Trend umkehren müsse, um genügend Kapazitäten für wissenschaftliche und ökonomische Evaluation der Pharmakogenetik und ihrer Produkte zu haben (PHUC 29), bis hin zur Unterstreichung der Notwendigkeit der Analyse soziokultureller Veränderungen, durch eine ethnisch differenzierende Verschreibungspraxis von Medikamenten angestoßen werden könnten (GEEC 86).

Generell geht es um die Frage, wie sich die Qualität genetischer Leistungen allgemein, und pharmakogenetischer Leistungen speziell auf allen Ebenen sicher stellen lässt. Dies ist laut GEEC nicht nur eine Frage der ethischen Vertretbarkeit genetischer Tests (GEEC 86), sondern auch eine Frage des Nutzens, den die Gesellschaft insgesamt aus diesen Entwicklungen ziehen kann: *„The keys to developing genetic testing as a service industry will be its reliability, throughput, turn-around time, accuracy and cost. Quality assurance is at the heart of maintaining customer confidence in this type of industry. Service providers that fail to implement quality assurance are likely to suffer higher than acceptable rates of diagnostic error, increased medico-legal costs and a diminished market share as their reputation suffers. Inappropriate low quality puts patients at risk and results in non-acceptable costs for the healthcare systems. Competition for this market is already significant and quality assurance systems standardised by self-regulation or authority-imposed regulations are required not only to eliminate ‘pirates’ offering inferior quality for the more lucrative tests but also a ‘level playing field’ for both European and other international, public and private sector service providers.”* (GEEC 27)

Die Bereiche, in denen die Studien Defizite hinsichtlich der Grundlagen und Voraussetzungen für eine qualitätvolle pharmakogenetische Versorgung erkennen und die Notwendigkeit der Erforschung der Folgen einer breiteren Implementierung der Pharmakogenetik benennen, lassen sich wie folgt gruppieren:

¹³¹ Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen (1997): Gesundheitswesen in Deutschland. Kostenfaktor und Zukunftsbranche. Bd. II: Fortschritt und Wachstumsmärkte, Finanzierung und Vergütung. Sondergutachten., S. 105.

- *Klinischer Nutzen*

Im Bereich der Sicherstellung des klinischen Nutzens pharmakogenetischer Tests wird von fast allen Studien einhellig der größte Forschungs- und Handlungsbedarf gesehen. Hintergrund des hier konstatierten Defizits ist, dass im Rahmen klinischer Fragestellungen unterschiedliche konzeptionelle Aspekte der Qualität eines Gentests zu unterscheiden sind: seine analytische Validität (*analytical validity*), seine klinische Validität (*clinical validity*) (vgl. Abschnitt I.3.1), sein klinischer Nutzen (*clinical utility*) sowie die ethischen, rechtlichen und sozialen Konsequenzen eines Tests, die manchmal schwerer wiegen können als sein klinischer Nutzen (PHUC 8).

Für Patienten (wie für Leistungsträger) entscheidend ist letztlich, dass die Verwendung des Tests bzw. seines Resultats im klinischen Zusammenhang auch tatsächlich zu einem verbesserten Behandlungsergebnis, also zu einem konkreten Nutzen führt. Dieser klinische Nutzen (*clinical utility*) ist sehr viel schwerer zu ermitteln als die analytische oder klinische Validität eines Tests¹³². Im Idealfall bedarf es dazu adäquat dimensionierter, prospektiver klinischer Studien. Für die meisten pharmakogenetischen Tests liegen entsprechende Daten zurzeit noch nicht vor, und offensichtlich sind schon jetzt Tests mit *dubious utility* auf dem Markt verfügbar (PHUC 36).

Im IPTS-Protokoll wird deshalb gefordert: „*Clinical utility of pharmacogenetic tests should be proven before any commercialization takes place.*“ (IPTS 32). GEEC teilt diese Auffassung allerdings nicht. Hier wird lediglich gefordert, dass die „*Analytical performance and clinical accuracy (i.e. sensitivity and specificity) should be a prerequisite before any new genetic tests are offered for routine diagnosis.*“ (GEEC 86) Alle anderen Studien nehmen die vielfach fehlenden Informationen über den klinischen Nutzen pharmakogenetischer Tests jedoch als problematisches Defizit und als Herausforderung für das HTA wahr. Es wird gefordert, eine systematische Bewertung der Qualität und des klinischen Nutzens (pharmako-)genetischer Tests vorzunehmen. Dieses könnte eventuell durch die existierenden HTA-Organisationen in Europa durchgeführt werden, um europaweite Standards zu etablieren (IPTSp 50f.). Andere bezweifeln, dass die existierenden HTA-Organisationen diese Aufgabe erfüllen können, da sie sich nur auf die Informationen stützen können, die den Zulassungsbehörden von den Antragstellern zur Verfügung gestellt werden (PHUC 10). Da diese Informationen begrenzt sind, reichen sie für Ärzte, die in klinischen Situationen über die beste Behandlung für ihre Patienten entscheiden müssen, nicht aus. Von daher könnte die Pharmakogenetik die Lücke, die zwischen den für die Zulassung und den für Ärzte wichtigen Informationen heute schon klafft, eher verstärken (PHUC 10,13). Im IPTS-Protokoll wird angesichts dieser Situation unterstrichen, dass „*There is a need for quality standards covering both technical and clinical utility aspects.*“ (IPTSp 50f.) Darüber hinaus müsse die Evaluation solcher Tests vor ihrer Vermarktung obligat sein: „*good clinical evaluation could not be left to the market.*“ (PHUC 13)

¹³² Die analytische Validität eines Tests beschreibt die Genauigkeit, mit der der Test definierte Veränderungen in der DNA erfasst. Die klinische Validität beschreibt ein bestimmtes klinisches Ergebnis, also dass ein Patient, der als „langsamer Metabolisierer“ identifiziert wurde, auch die entsprechende DNA-Sequenz trägt (PHUC 8).

Der klinische Nutzen ist das entscheidende Kriterium, das die Durchführung einer pharmakogenetischen Untersuchung medizinisch, ethisch und letztlich auch ökonomisch rechtfertigt. Aus der Perspektive des HTA stellt sich hier also die Aufgabe, jeden einzelnen pharmakogenetischen Test im Zusammenhang mit der Verabreichung eines bestimmten Medikaments zu evaluieren und seinen klinischen Nutzen – also sein Beitrag zur Therapieverbesserung – zu ermitteln. Angedeutet ist damit ein enormes Arbeitsprogramm, dessen Adressat bislang allerdings nicht eindeutig identifiziert ist. In welchem Umfang diese Aufgabe von der pharmazeutischen Industrie selber übernommen wird, in öffentlichen HTA-Institutionen erfolgen soll oder sogar im Rahmen von Therapieoptimierungsstudien durch die Krankenversicherungen finanziert werden kann, bleibt zu ermitteln.

- *Informierte Entscheidungen in der klinischen Praxis*

Die Pharmakogenetik soll dazu beitragen die medikamentöse Behandlung sicherer zu machen. Aus der Sicht der behandelnden Ärzte bedarf der Einsatz pharmakogenetischer Tests zunächst einer qualitativ hochwertigen Information über die Leistungspotenziale pharmakogenetischer Untersuchungen und die Interpretation ihrer Ergebnisse. Wenn die Informationen über den klinischen Nutzen eines pharmakogenetischen Tests nicht vorliegen, haben Ärzte auch keine Möglichkeit zu entscheiden, ob seine Anwendung im Einzelfall sinnvoll ist oder nicht. Aber selbst dann, wenn solche Informationen grundsätzlich verfügbar sind, muss sicher gestellt sein, dass Ärzte sie auch erhalten. Internetquellen haben unterschiedliche Qualitätsstandards und reichen als Informationsquelle oft nicht aus. Vor diesem Hintergrund wird im Zusammenhang mit der Entwicklung der Pharmakogenetik ein Bedarf an Bereitstellung von genauer, zuverlässiger Information und Beratung konstatiert (IPTSp 50). Darüber hinaus muss sie in die Weiterbildungsprogramme und Wissensmanagementsysteme des Gesundheitswesens integriert werden (PHUC 13).

Nicht nur Ärzte, auch Patienten müssen adäquat über sicherheitsrelevante Aspekte ihrer Behandlung informiert sein. Schon heute ist jedoch die Zeit, die beispielsweise ein Arzt für Allgemeinmedizin pro Patient aufbringen kann, äußerst limitiert. Dies hat dazu geführt, dass schon heute überall in Europa pharmakogenetische Tests von Ärzten veranlasst und zumeist durch klinische Labors ohne Information und Beratung durchgeführt werden (IPTSp 50). Hier stellt sich die Frage, wie und unter welchen Umständen in der klinischen Praxis hinreichend viel Zeit gefunden werden kann, pharmakogenetische Informationen nicht nur zu nutzen, sondern auch die Patienten an der Entscheidung darüber zu beteiligen (NCUK 59).

Wenn es also darum geht, die medikamentöse Therapie sicherer zu machen, dann stellt sich für das HTA zunächst die Aufgabe, alle relevanten Faktoren, die diese Sicherheit beeinflussen, zu analysieren und ihren jeweiligen Beitrag darzustellen. Die Pharmakogenetik ist nur einer dieser Faktoren, dessen möglicher Beitrag zur Vermeidung von UAW zudem noch nicht eingeschätzt werden kann. Weitere sind die Verfügbarkeit von Informationen, der Kenntnisstand der Ärzte, oder die *compliance* der Patienten. Aufbauend auf solchen Analysen müssten dann Strategien entwickelt werden, die unter Berücksichtigung aller relevanten Faktoren zur Risikominimierung eingesetzt werden

können. Ein Schritt in diese Richtung wird zurzeit in verschiedenen Modellprojekten zur Einführung elektronisch unterstützter Medikamentenverordnung getan.¹³³

- *Pharmakoökonomie*

Ein weiterer Bereich des HTA, in dem mehrere der untersuchten Studien einen Bedarf an Evaluation und weiteren Untersuchungen ausmachen, ist die Pharmakoökonomie. Besonders aus der Sicht der Krankenversicherungen dürfte es von hoher Relevanz sein, ob die mit der Pharmakogenetik verbundene Hoffnungen auf Einsparungen im Gesundheitswesen durch Effektivierung der Pharmakotherapie und ihre Risikominimierung realistisch sind, von welchen Faktoren sie beeinflusst werden, und wie sich die Gesamtbilanz unter dem Strich darstellt. Bisher existieren nur wenige Untersuchungen, die sich der Herausforderung einer formalen ökonomischen Evaluation im Bereich der Pharmakogenetik/-genomik gestellt haben. Als Entscheidungs- und Planungsgrundlage sind solche Evaluationen jedoch sowohl für den öffentlichen wie für den privaten Bereich von großem Interesse. Für die Erstellung unabhängiger Expertisen könnte es nach Aussagen von PHUC hilfreich sein, auch im öffentlich-akademischen Bereich wirtschaftswissenschaftliche Kapazitäten dafür zur Verfügung zu stellen (PHUC 10; PHUC 47).

- *Schaffung von Testkapazitäten*

Trotz steigender Tendenz ist die Zahl der bisher im Gesundheitswesen durchgeführten genetischen Untersuchungen begrenzt. Bei einer breiten Etablierung von pharmakogenetischen Tests stellt sich die Frage, ob die existierenden Infrastrukturen und Testkapazitäten ausreichen, um den dann entstehenden Bedarf zu decken. NCUK befürchtet, dass eine solche breite Einführung „*will pose considerable challenges to the NHS¹³⁴ for the arrangement of effective delivery.*“ (NCUK 59) Es sei davon auszugehen, dass in diesem Fall die vorhandenen Laborkapazitäten für die qualitativ hochwertige Durchführung solcher Untersuchungen nicht ausreichen werden: „*Capacity in testing facilities will be required and systems will have to be put in place to enable pharmacogenetic tests to be conducted quickly and efficiently, in order not to delay the process of prescribing medicines.*“ (NCUK 59) Des Weiteren ist bislang nicht klar, welcher Teil der Pharmakogenetik spezialisierte oder zentralisierte Testkapazitäten in Anspruch nehmen würde, also welcher Teil in der Praxis selber, in der Apotheke, oder in spezialisierten Labors durchgeführt werden muss. Notwendig ist von daher eine Evaluation der existierenden und sich abzeichnenden Testtechnologien und eine fundierte Einschätzung der Bedarfe, um sinnvolle strategische Entscheidungen für Investitionen in diesen Bereich fällen zu können (NCUK 59).

Die Aufgabe der HTA könnte darin bestehen, auf der Basis offen gelegter Annahmen über Test- und Bedarfsentwicklung Szenarien zu entwickeln, die Auskunft über die

¹³³ Vgl. Grandt D, Friebel H, Müller-Oerlinghausen B (2005): Arzneitherapie(un)sicherheit. Notwendige Schritte zur Verbesserung der patientensicherheit bei medikamentöser Therapie. Deutsches Ärzteblatt 102(8): A509-A515.

¹³⁴ NHS: National Health Services.

mögliche Entwicklung und die damit jeweils verbundenen Konsequenzen für die Medizin und das Gesundheitswesen geben.

- *Soziale, kulturelle, ethische und rechtliche Aspekte*

Obwohl die Studien in ihrer Mehrzahl davon ausgehen, dass pharmakogenetische Tests hinsichtlich ihrer ethischen und sozialen Fragen weniger problematisch sind als krankheitsbezogene Gentests, wird konstatiert, dass „*patients expect their legal and ethical interests to be protected.*“ (PHUC 10) Hinter diesen gerechtfertigten Schutzinteressen stehen eine Fülle von TA-relevanten Fragen, die sich von der Definition von Kriterien für die Gültigkeit der Zustimmung zu pharmakogenetischen Tests über die gerechte Allokation von Ressourcen im Gesundheitswesen bis hin zum Datenschutz oder einer sich nach ethnischen Kriterien richtenden Verschreibungspraxis erstrecken. Vor dem Hintergrund der in diesem Bereich konstatierten Kenntnislücken und Forschungsdefizite empfiehlt unter anderen auch GEEC, dass die Europäische Kommission mehr Forschung fördern soll, die sich den Konsequenzen genetischer Untersuchungen auf die sozialen, kulturellen und ökonomischen Aspekte der Bereitstellung von Gesundheitsdienstleistungen widmet (GEEC 88).

- *Bedarf für HTA*

Die möglichen Konsequenzen einer breiteren Einführung pharmakogenetischer Untersuchungen sind vielfältig. Nur ein sehr begrenzter Ausschnitt davon kann in klinischen Studien evaluiert werden. Zum einen zielen klinische Studien nur auf die Evaluation der Wirksamkeit und Verträglichkeit eines Medizinproduktes unter Studienbedingungen, und erfassen nicht dessen Leistungspotenziale unter Praxisbedingungen. Zum anderen untersuchen sie vorrangig kurzfristige Effekte und nicht auch solche, die sich erst nach längerer Anwendungspraxis zeigen. Schließlich gehören ethische und soziale Aspekte üblicherweise nicht zu den Fragestellungen, die im Rahmen solcher Studien analysiert werden. Von daher beginnen wichtige HTA-Aufgaben erst nachdem ein neues Medizinprodukt zugelassen bzw. in den Verkehr gebracht wurde: von diesem Zeitpunkt an wird eine praxisnahe Evaluation und eine darauf aufbauende Information und Weiterbildung der Akteure im Gesundheitswesen essentiell. Der Bedarf an HTA, der von verschiedenen Studien konstatiert wird, bezieht sich also nicht nur auf die Sicherstellung der analytischen und klinischen Validität von Tests (PHUC 59) oder ihren klinischen Nutzen (IPTS 32), sondern auch auf die ethischen, sozialen und rechtlichen Fragen, die mit dem Einsatz der Pharmakogenetik als solcher, aber auch als Teil einer umfassenden Entwicklung der modernen (molekularen) Medizin verbunden sind.

GEEC schlägt von daher ein regulatives Rahmenwerk vor, dass nicht nur die verfrühte Bereitstellung von genetischen Tests vermeidet, die – auf der Grundlage einer wissenschaftlich-medizinischen Bewertung durch unabhängige Experten – keinen Nutzen für die Patienten haben, sondern auch verhindert, dass genetische Tests angeboten werden, die offensichtlich eine Basis für Intoleranz oder Stigmatisierung bilden, oder die für eine negative soziale Diskriminierung oder für eine solche aufgrund der Zugehörigkeit zu einer Ethnie (*race*) missbraucht werden können (GEEC 86). Viele Informationen über die Pharmakogenetik und Pharmakogenomik, die die Formulierung eines solches Rahmenwerkes instruieren können, sind zurzeit allerdings noch nicht verfü-

bar. Hier liegt ein breites Aufgabenfeld für TA-Untersuchungen, deren Förderung sich offensichtlich auch die EU mittlerweile zum Ziel gesetzt hat.

3. Fazit

Die hier untersuchten Studien formulieren eine Reihe von Aufgaben für die Technikfolgenabschätzung und -bewertung – speziell für das *Health Technology Assessment* – die sich in erster Linie auf die Qualität (*clinical utility*) pharmakogenetischer Tests selber beziehen. Darüber hinaus werden aber auch Wissensdefizite konstatiert, die sich sowohl auf ökonomische, wie auf ethische, soziale und rechtliche Fragen und auf die Schaffung geeigneter Rahmenbedingungen für eine medizinisch, ökonomisch und ethisch tragfähige Implementation pharmakogenetischer Tests in die klinische Praxis beziehen. Hier kann das HTA in vielfältiger Weise dazu beitragen, den Nutzen dieser Entwicklung für Patienten zu evaluieren, ihre möglichen Konsequenzen für das Gesundheitssystem darzustellen und politische Handlungsoptionen aufzuzeigen.

IX. Verzeichnis der ausgewerteten Studien

1. Titel, Autoren und Bezugsquellen

1. Pharmacogenetics.

Health Council of the Netherlands
Report to the Minister of Health, Welfare and Sport
August 2000
<http://www.gr.nl/pdf.php?ID=23>

2. Pharmacogenetics: Ethical Issues

Nuffield Council on Bioethics
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.
Published: 20 September 2003
http://www.nuffieldbioethics.org/fileLibrary/pdf/pharmacogenetics_report.pdf

3. My Very Own Medicine: What Must I Know? Information Policy for Pharmacogenetics

David Melzer, Ann Raven, Don E Detmer, Tom Ling, Ron L Zimmern, Denise Jillions,
Report published by the Department of Public Health and Primary Care, University of Cambridge.
2003
Funded by the Wellcome Trust, UK
<http://www.phpc.cam.ac.uk/epg/Report.pdf>

4. Pharmakogenetik: Implikationen für Patienten und Gesundheitswesen. Anspruch und Wirklichkeit der „individualisierten Medizin“.

Regine Kollek, Günter Feuerstein, Mechtild Schmedders, Jan van Aken. Nomos: Baden-Baden, 2004.
Forschungsschwerpunkt Biotechnik, Gesellschaft und Umwelt, Universität Hamburg.

5. Pharmakogenetik und Pharmakogenomik

Klaus Peter Rippe, Andreas Bachmann, Karin Faisst, Willy Oggier, Christiane Pauli-Magnus, Nicole Probst-Hensch, Marion Völger
Zentrum für Technologiefolgen-Abschätzung, Schweiz, 2004
<http://www.ta-swiss.ch/>

6. Ethical, legal and social aspects of genetic testing: research, development and clinical applications

Group of Experts, invited by the Directorate-General of the European Commission.

By: Eryl McNally (chair) and Anne Cambon-Thomsen (rapporteur), 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

7. Polymorphic sequence variants in medicine: Technical, social, legal and ethical issues. Pharmacogenetics as an example

European Society for Human Genetics / Institute for Prospective Technological Studies (Seville)
ESHG/IPTS Background document (Draft).

DRAFT Version as per June 10, 2004

<http://www.eshg.org/ESHG-IPTSPGX.pdf>

7a. Pharmacogenetics: Technical, Social, Legal and Ethical Issues

European Society for Human Genetics / Institute for Prospective Technological Studies (Seville) /
European Platform for Patients Organisations, Science and Industry
ESHG / IPTS / EPOSSI

ESHG/IPTS-Workshop in Sevilla, 25.-26.März 2004; Protokoll der Diskussionen

<http://www.epposi.org/Epposi%20sevilla%20workshop%5B1%5D.pdf>

2. Zitierweise

Zum Zitieren der Studien wurden Abkürzungen verwendet, die einerseits kurz, andererseits aber auch „sprechend“ genug sind, um beim Lesen leicht identifizierbar zu sein. Die Kürzel sind folgender Tabelle zu entnehmen. Im Text bezeichnet die Zahl hinter dem Kürzel die Seite, auf der sich die betreffende Aussage befindet.

Nr.	Studientitel	Institution	Jahr	Kürzel
1	Pharmacogenetics	Health Council of the Netherlands	2000	HCNL
2	Pharmacogenetics: Ethical Issues	Nuffield Council on Bioethics, United Kingdom	2003	NCUK
3	My Very Own Medicine: What Must I Know? Information Policy for Pharmacogenetics	Department of Public Health and Primary Care, University of Cambridge, funded by Wellcome Trust, UK	2003	PHUC
4	Pharmakogenetik: Implikationen für Patienten und Gesundheitswesen.	FSP BIOGUM, Universität Hamburg, sponsored by BMBF	2004	FBUH
5	Pharmakogenetik und Pharmakogenomik	Zentrum für Technologiefolgen-Abschätzung, Schweiz	2004	TASW

6	Ethical, legal and social aspects of genetic testing: research, development and clinical applications	Group of Experts, invited by the Directorate-General of the European Commission.	2004	GEEC
7	Polymorphic sequence variants in medicine: Technical, social, legal and ethical issues. Pharmacogenetics as an example	Institute for Prospective Technological Studies (Seville) and ESHG, sponsored by European Commission	2004	IPTS
7a	Pharmacogenetics: Technical, Social, Legal and Ethical Issues	ESHG/IPTS-Workshop in Sevilla, protocol	2004	IPTSp

X. Expertengespräche und Aktualisierungen

1. Expertengespräche

Im Zuge der Erarbeitung der synoptischen Studie wurden Fachleuten unterschiedlicher, an der Entwicklung der Pharmakogenetik mehr oder weniger direkt beteiligter Disziplinen kontaktiert und mit dem Ziel befragt, den derzeitigen Stand der Pharmakogenetik und ihrer Regulierung, so wie er sich in den Studien darbierte, zu überprüfen und zu aktualisieren. In der Regel ging es dabei darum um die Beantwortung sehr spezifischer Fragen; teilweise wurden aber auch allgemeine Entwicklungstendenzen diskutiert.

Die Gespräche erfolgten (außer in Hamburg) telefonisch. Unter anderen wurden Gespräche mit folgenden Fachleuten geführt:

- Prof. Dr. med. Rainer H. Böger, Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Universitätskrankenhaus Eppendorf, Universität Hamburg.
- Prof. Dr. med. Gritta Janka-Schaub, Klinik und Poliklinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Universitätskrankenhaus Eppendorf, Universität Hamburg.
- Prof. Dr. med. Peter Propping, Instituts für Humangenetik, Universitätsklinikum, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn.
- Hr. Götz, Produktmanager Roche Diagnostik Deutschland.
- Dr. med. Michael Steiner, Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Universität Rostock, auch: Deutsche Vereinigte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V.

2. Aktuelle Literatur

Wie in Kap. I.3 beschrieben, wurde der Wissensstand zur Pharmakogenetik, so wie er sich in den hier ausgewerteten Studien darstellt, durch gezielte Recherchen aktualisiert. Dabei ging es weniger darum, alle neuen Veröffentlichungen vollständig zu erfassen, sondern gezielt diejenigen Publikationen aus-

findig zu machen, die dem Erkenntnisstand vom Frühjahr 2004 entscheidend Neues hinzufügen. Auch die kontaktierten Fachleute wurden um neuere Veröffentlichungen, Stellungnahmen und sonstige relevante Materialien gebeten. Die zusätzlich zu der synoptischen Studie ausgewertete Literatur ist im Folgenden aufgelistet.

Studien und Reviews

Anderson GD (2004): Sex and racial differences in pharmacological response: where is the evidence? Pharmacogenetics, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *Journal of Womens Health* (Larchmt) 14(1):19-29.

Baumann P, Hiemke C, Ulrich S, Eckermann G, Gaertner I, Gerlach M, Kuss HJ, Laux G, Muller-Oerlinghausen B, Rao ML, Riederer P, Zernig G; Arbeitsgemeinschaft für neuropsychopharmakologie und pharmakopsychiatrie. (2004) The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatry* 37(6):243-65. Review. (November 2004).

Baumann P, Hiemke C, Ulrich S, Gaertner I, Rao ML, Eckermann G, Gerlach M, Kuss HJ, Laux G, Muller-Oerlinghausen B, Riederer P, Zernig G (2004): Therapeutic monitoring of psychotropic drugs: an outline of the AGNP-TDM expert group consensus guideline. *Therapeutic Drug Monitoring* 26(2):167-70.

Corrigan OP. (2005): Pharmacogenetics, ethical issues: review of the Nuffield Council on Bioethics Report. *Journal of Medical Ethics* (3):144-8.

Deufel T, Geßner R, Lackner KJ, Schwab M, Steimer W, Steiner M, von Ahsen N, Kiehnkopf M (2004): Richtlinie: Labormedizinische Diagnostik bei der Therapie mit TPMT (Thiopurin-S-Methyltransferase)-abhängigen Pharmaka. Autorisiert durch die Deutsche Vereinigte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V. *Journal of Laboratory Medicine* 28(6):477-482.

Fishbain DA, Fishbain D, Lewis J, Cutler RB, Cole B, Rosomoff HL, Rosomoff RS (2004): Genetic testing for enzymes of drug metabolism: does it have clinical utility for pain medicine at the present time? A structured review. *Pain Medicine* 5(1):81-93. Review.

Grandt D, Friebel H, Müller-Oerlinghausen B (2005): Arzneitherapie(un)sicherheit. Notwendige Schritte zur Verbesserung der patientensicherheit bei medikamentöser Therapie. *Deutsches Ärzteblatt* 102(8): A509-A515.

Guzey C, Spigset O (2004): Genotyping as a tool to predict adverse drug reactions. *Current Topics in Medical Chemistry* 4(13): 1411-21

Hart D (2002): Spannungen zwischen dem Haftungs-, Arzneimittel- und Sozialrecht. *Medizinrecht* 7: 321-326.

Lee W, Lockhart AC, Kim RB, Rothenberg ML (2005): Cancer pharmacogenomics: powerful tools in cancer chemotherapy and drug development. *Oncologist* 10(2):104-11. (Review)

Pignatti PF (2004): Trends in pharmacogenomics of drugs used in the treatment of asthma, *Pharmacological Research* 49(4): 343-9.

Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, Farrar K, Park BK, Breckenridge AM (2004): Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *British Medical Journal* 329(7456):15-9.

Roses AD (2004): Pharmacogenetics and drug development: the path to safer and more effective drugs. *Nature Reviews Genetics* 5(9): 645-56.

Steimer W, Zopf K, von Amelunxen S, Pfeiffer H, Bachofer J, Popp J, Messner B, Kissling W, Leucht S. (2005): Amitriptyline or not, that is the question: pharmacogenetic testing of CYP2D6 and CYP2C19 identifies patients with low or high risk for side effects in amitriptyline therapy. *Clinical Chemistry* 51(2):376-85.

Wuttke H, Rau T, Eschenhagen T (2004): Genetic polymorphisms in drug metabolizing enzymes – impact on treatment with β -blockers. [Genetic polymorphisms in drug metabolizing enzymes--impact on treatment with beta-blockers] *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 129(15):831-5. (Review)

Stellungnahmen

Verband Forschender Arzneimittelindustrie (VfA): Positionspapier „Pharmakogenetik“. Veröffentlichung: 12/2004. www.vfa.de

Verband Forschender Arzneimittelindustrie (VfA): Positionspapier: Registrierung/Publikation von klinischen Studien. Veröffentlichung: 09/2004. www.vfa.de

Sonstige Materialien

EMA: *Understanding the terminology used in pharmacogenetics*. Informationsblatt für Patienten, die eingeladen werden, an einer klinischen Studie teilzunehmen, die pharmakogenetische Untersuchungen beinhaltet (29. Juli 2004.)

<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/pharmacogenetics/384204en.pdf>

International Society of Drug Bulletins, ISDB: EU, Berliner Deklaration zur Pharmakovigilanz – Wie sich die Sicherheit von Arzneimitteln verbessern lässt, ISDB Workshop (31. Okt./1.Nov.2003), Berlin, Januar 2005

Munir Pirmohamed, Professor of Clinical Pharmacology, University of Liverpool: Lecture: *Pharmacovigilance in the Future*. European Medicines Agency: Celebrating ten years – 1995 – 2005. “A Scientific Perspective on the Future of Medicines”, 11 March 2005

http://www.emea.eu.int/pdfs/conferenceflyers/10yearsconference/17_M%20Pirmohamed.pdf

FDA: *Guidance for Industry – Pharmacogenomic Data Submissions*. U.S. Department of Health and Human Services; Food and Drug Administration; Center for Drug Evaluation and Research (CDER); Center for Biologics Evaluation and Research (CBER); Center for Devices and Radiological Health (CDRH). Procedural. Attachment to Guidance on Pharmacogenomic Data Submissions (March 2005)

<http://www.fda.gov/cder/guidance/6400fnl.htm>

Bücher

Hedgecoe A (2004): *The Politics of Personalised Medicine - Pharmacogenetics in the Clinic* Cambridge: Cambridge University Press. (Wurde bei der Auswertung nicht berücksichtigt)

Schwabe, U., Paffrath, D. (2004) *Arzneimittelreport 2004*. Springer-Verlag: Heidelberg etc. (In dem Report von 2004 sind die Verordnungszahlen aus dem Jahre 2003 zusammengestellt.)

XI. Autorinnen und Autoren

Matthias Dettloff: Dipl. Biologe, Dr. rer. nat. Studium der Biologie in Mainz und Berlin. Promotion an der Freien Universität Berlin im Bereich der vergleichenden Immunologie, gefördert durch ein Stipendium der Friedrich-Ebert-Stiftung. Forschungsaufenthalte in Edmonton/Kanada. Von 2001 – 2003 Wissenschaftlicher Mitarbeiter in einem Berliner Biotechnologieunternehmen. Initiation und Leitung von Projekten zur Entwicklung von in vitro Diagnostika im Bereich Rheumatologie. Seit Januar 2004 tätig als klinischer Monitor im Auftrag der 3M Medica GmbH. Durchführung von klinischen Studien im Bereich Dermatologie.

Christiane Halbsguth: Apothekerin, Dr. rer. nat. Naturstoffforschung und Forschung über Struktur-Wirkbeziehungen an der Universität Marburg. 2002-2004 Neurophysiologische Forschung an der Universität Oxford/ UK. Seit 2004 tätig in der Abteilung Qualitätskontrolle im Bereich Dossiermanagement, Dr. Kade GmbH Konstanz. Arbeitsschwerpunkte: Erstellung und Bearbeitung der chemischen und pharmazeutischen Dokumentation von Zulassungsunterlagen

Roland Kipke: Studium der Philosophie, Politikwissenschaft und Geschichte in Göttingen, Siena und Berlin. Magisterabschluss 2001. 2002 - 2003 Wissenschaftlicher Mitarbeiter im Institut Mensch, Ethik und Wissenschaft in Berlin. Seit 2003 Wissenschaftlicher Mitarbeiter im Sekretariat der Enquete-Kommission „Ethik und Recht der modernen Medizin“ des Deutschen Bundestages. Arbeitsschwerpunkte: Ethik der Reproduktions- und Gentechnologie, Ethik und Anthropologie, Sterbehilfe. Wissenschaftliche und journalistische Publikationen zur Bio- und Medizinethik, u. a.: Mensch und Person, Berlin 2001.

Regine Kollok: Dipl. Biologin, Dr. rer. nat. Molekularbiologische Forschungen an den Universitäten Paris, Würzburg, UC San Diego/USA, Hamburg. 1989-1995 Wissenschafts- und Technikforschung am Hamburger Institut für Sozialforschung. Seit 1995 Professorin für Technologiefolgenabschätzung der modernen Biotechnologie in der Medizin an der Universität Hamburg. Arbeitsschwerpunkte: Konzeptionelle Weiterentwicklung der Technikfolgenabschätzung und -bewertung (TA) der modernen Biotechnologie in der Medizin und Durchführung von TA-Projekten in den Bereichen Reproduktionsmedizin, Genomanalyse/Gendiagnostik und Neurowissenschaften.

Ulrike Riedel, Rechtsanwältin, Staatssekretärin a.D.; seit vielen Jahren als Rechtsanwältin und in verschiedenen Verwaltungsfunktionen auf dem Gebiet des Umwelt- und Technikrechtes und Medizinrechtes tätig. Mitglied der Enquete-Kommissionen zu Ethik und Recht der modernen Medizin des Deutschen Bundestages in der 14. und 15. Legislaturperiode des Bundestages.

