

Das Buch zum Test

Genombasierte Pharmakotherapie durch den Apotheker

„Pharmakogenomics“, eine spezialisierte Form der molekularen Diagnostik, haben die Vorhersage eines möglichen Versagens einer Pharmakotherapie oder des Auftretens unerwünschter Wirkungen im Fokus. Die Monographie „Stratifizierte Pharmakotherapie: Genetische Grundlagen, praktisches Vorgehen“ bietet pharmakogenetisches Wissen für den praktischen Alltag.

Theo Dingermann und Ilse Zündorf

Prinzipiell hat die immer noch recht neue Disziplin „Pharmakogenomics“ die Translation in die Praxis bereits vollzogen. Denn das aktuelle Wissen ist sehr gut auffindbar in einer hervorragend strukturierten Datenbank gesammelt. Und es sind Tests verfügbar, mit denen es möglich ist, auf einfache Weise die persönlichen Daten von Patienten zu erheben, um deren Arzneimitteltherapie gezielt individuell zu optimieren. Trotzdem lässt eine breite Anwendung nach wie vor auf sich warten. Der Grund ist eine immense Wissenslücke, denn bisher ist nur eine verschwindend kleine Zahl praktizierender Ärzte und Apotheker mit den Grundlagen vertraut, auf deren Basis arzneimittelbezogene genetische Biomarker genutzt werden können. Für die Patienten ist dies eine ausge-

lassene Chance, noch besser von den ihnen verordneten Arzneimitteln zu profitieren bzw. UAWs, die nicht selten die Therapie an sich gefährden, zu minimieren.

NWs und Adhärenz

Man schätzt, dass UAWs beispielsweise in Großbritannien jährliche Kosten von bis zu 1 Milliarde Pfund verursachen. Für die USA werden die entsprechenden Kosten auf ca. 4 Milliarden Dollar geschätzt (Davies, et al., 2009; Lazarou, et al., 1998; Pirmohamed, et al., 2004; Pirmohamed., 2010). Die Häufigkeit von UAWs zu verringern ist nicht nur wichtig, um die Morbidität und Mortalität durch Arzneimittel zu reduzieren. Sie ist gleichfalls wichtig, um die Adhärenz der Patienten zu

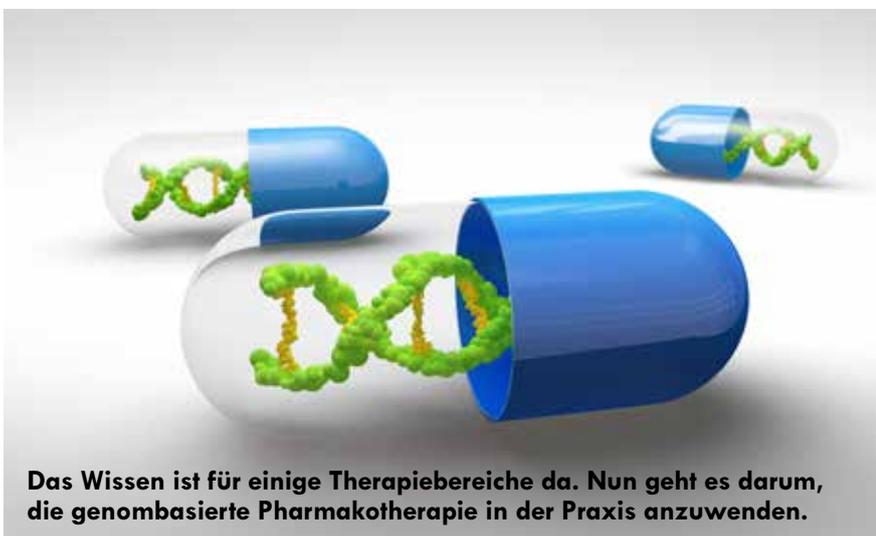
verbessern.

Da dies längst seitens der nationalen und internationalen Arzneimittelüberwachung erkannt ist, überrascht es nicht, dass immer mehr offizielle Dokumente zu den zugelassenen Arzneimitteln Informationen über sie beeinflussende genetische Faktoren enthalten. Allerdings finden diese Hinweise kaum Beachtung. Ein Grund liegt darin, dass geeignete Tests zur Bestimmung der individuellen Biomarker in den seltensten Fällen zwingend vorgeschrieben sind. Ein anderer ist, dass die Kosten für derartige Tests von den Krankenkassen bisher nur in seltenen Fällen übernommen werden. So bleibt dieses Wissen kaum genutzt.

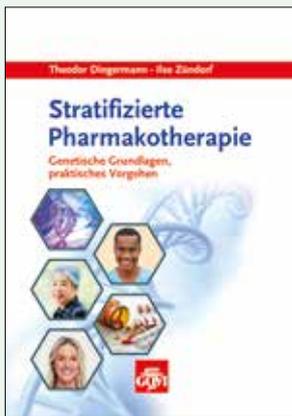
Wissens-Update

Die weltweiten Forschungsergebnisse zu Pharmakogenomics sind heute auf dem für jedermann zugänglichen Webportal PharmGKB (www.pharmgkb.org) gebündelt und kompetent kuratiert verfügbar.

Aber es ist völlig unpraktikabel, im pharmazeutischen Alltag in Datenbanken zu recherchieren, um mögliche Probleme, die patientenindividuelle Genotypen bei der Anwendung ihrer Arzneimittel verursachen können, zu erkennen und zu verstehen. Bisher fehlte es an deutschsprachigen Referenzwerken, in denen das relevante Wissen extrahiert und didaktisch aufbereitet vorliegt.



Das Wissen ist für einige Therapiebereiche da. Nun geht es darum, die genombasierte Pharmakotherapie in der Praxis anzuwenden.



Theodor Dingermann, Ilse Zündorf
Stratifizierte Pharmakotherapie
Genetische Grundlagen, praktisches Vorgehen
 2017, 339 S., 91 Abb., 210 Tab.,
 Buch, kartoniert, ISBN 978-3-7741-1341-1, € 39,90
 E-Book, E-Book, PDF mit Wasserzeichen, ISBN 978-3-7741-1344-2, € 41,00
 Subskriptionspreis bis 30.04.2017 jeweils € 35,90

Diese Lücke glauben wir nun mit der Monographie „Stratifizierte Pharmakotherapie: Genetische Grundlagen, praktisches Vorgehen“ ein wenig verkleinert zu haben. Dabei bildet die PharmGKB-Datenbank sehr konsequent die Basis für dieses Buch, das geschrieben wurde, um neben wissenschaftlichen Konzepten vor allem die Translation der umfassenden Erkenntnisse in die Praxis noch praktikabler zu machen. Wir haben dabei für den Praktiker das aus der Datenbank extrahiert, was heute weitestgehend als wissenschaftlich gesichert und als klinisch relevant gilt. Dies findet man in der PharmGKB-Datenbank in Form von Dosierungsrichtlinien, die im Wesentlichen von zwei Expertengruppen, dem Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) und der Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG), erarbeitet werden. Ziel derartiger Richtlinien ist es, eine Hilfestellung zu geben, um genetische Testergebnisse von Laboratorien in ausführbare Entscheidungen zum Verschreiben von Arzneimitteln zu überführen. Somit erweitern diese

Dosierungsrichtlinien die Fachinformationen der relevanten Zulassungsbehörden signifikant und sehr konkret. Mehr als 100 Dosierungsrichtlinien für knapp 70 Wirkstoffe wurden bisher erarbeitet. Die Wirkstoffe sind indiziert im Bereich der Psychiatrie, der Kardiologie, der Gynäkologie und der Onkologie. Sie werden eingesetzt als Analgetika, als Wirkstoffe zur Behandlung von Infektionskrankheiten, als Antidiabetika, zur Behandlung von gastroösophagealen Refluxkrankheiten sowie als Immunsuppressiva.

Übersichtlich und nachvollziehbar

Um den Lesern dieses Buches deutlich zu machen, welche Zulassungsbehörde für welche Wirkstoffe auf pharmakogenetische Besonderheiten hinweist und welche Expertengruppe welche Dosierungsempfehlungen verabschiedet hat, haben wir uns zu einer farblichen Kodierung entschlossen, die schnell nachvollziehbar ist. Zudem veranschaulichen zahlreiche Metabolisierungsschemata die komplexen Details des Transports, der Metabolisierung und der Ausscheidung von Wirkstoffen, so dass gut nachvollziehbar wird, dass Funktionsvariationen basierend auf genetischen Polymorphismen Probleme verursachen müssen. Den konkreten Anwendungen vorangestellt sind fünf Kapitel, in denen die theoretischen und praktischen Grundlagen gelegt werden, ohne die ein tieferes Verständnis der Zusammenhänge kaum möglich ist, und die erforderlich sind, um mit fachlicher Souveränität mit Kollegen zu diskutieren und Patienten zu beraten. Eines dieser einleitenden Kapitel ist auch der PharmGKB-Datenbank gewidmet, die in Einzelfällen wohl immer mal wieder zu Rate gezogen werden muss, da das pharmakogenetische Wissen ständig wächst und dieses Wissen sehr schnell und flexibel in die Datenbank eingepflegt wird.

In den anderen einleitenden Kapiteln wird das Basiswissen zur Kodierung genetischer Information und zu den Auswirkungen von Kodierungsfehlern rekapituliert.

Schließlich wird der Leser mit relevanten Fakten zu somatischen Mutationen und zu Keimbahnmutationen vertraut gemacht. Natürlich sind in diesen Kapiteln alle Gene und deren Genprodukte beschrieben, die mit pharmazeutischen Wirkstoffen spezifisch wechselwirken. Besonderer Wert wird dabei auch auf die Mutationen in diesen Genen gelegt, die ein teilweise drastisches, von der Norm abweichendes pharmakokinetisches oder pharmakodynamisches Verhalten der Wirkstoffe zur Folge haben.

Die Pharmakogenetik wird ganz konsequent Einzug in den modernen, pharmazeutischen Alltag nehmen. Wer die Herausforderungen annimmt, sich nach und nach in eine völlig neue Thematik einzuarbeiten, nutzt die Chance, ein neues, in jeder Hinsicht zutiefst pharmazeutisches Betätigungsfeld als „first mover“ für sich und seine Patienten zu nutzen. Das passiert nicht alle Tage.

Literatur:

Davies, E.C., et al. (2009). Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes. *PLoS one* 4:e4439.
 Lazarou, J., et al. (1998). Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 279:1200-1205.
 Pirmohamed, M., et al. (2004). Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18820 patients. *Brit. Med. J.* 329:15-19.
 Pirmohamed, M. (2010). Acceptance of biomarker-based tests for application in clinical practice: criteria and obstacles. *Clinical pharmacology and therapeutics* 88:862-866.



Prof. Theo Dingermann und
 Dr. Ilse Zündorf
 Institut für Pharmazeutische Biologie,
 Universität Frankfurt
 dingermann@em.uni-frankfurt.de