

# **Angewandte Pharmakogenomik: Ein Meilenstein zu mehr Patientensicherheit?**

Dr.med. Michael Herschel  
Leiter Klinische Forschung  
GlaxoSmithKline Deutschland

# Die Gene machen den Unterschied

- **99,9 % unserer DNA ist bei allen Menschen identisch**
- **Die 0,1 % Unterschiede tragen zu unserer Individualität bei:**
  - ◆ **Körperliche Merkmale**
  - ◆ **Persönlichkeit**
  - ◆ **Anfälligkeit für Krankheiten**
  - ◆ **Ansprechen auf Arzneimittel**



# Was kann Genomik leisten?

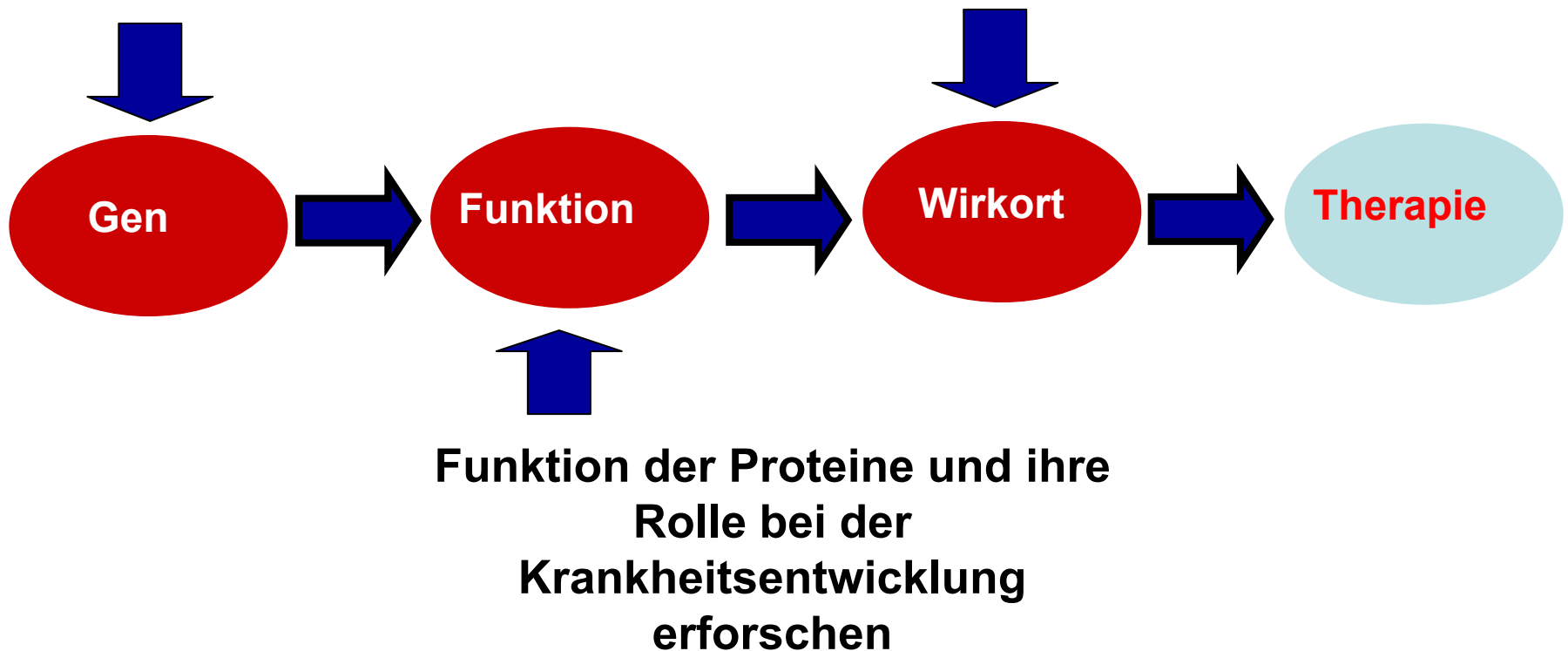


- **Genetische Marker identifizieren, um Krankheiten voraussagen zu können**  
→ z.B. Trisomie 21 bei Down-Syndrom
- **Verständnis der Anfälligkeit für eine Krankheit, ihrer biochemischen Zusammenhänge und ihres Verlaufs**  
→ z.B. HbS bei Sichelzellanämie & geringere Anfälligkeit für Malaria
- **Neue Zielorte für Arzneimittel identifizieren**  
→ ...
- **Identifikation von Patientengruppen, die mit größerer Wahrscheinlichkeit auf die Behandlung ansprechen oder bei denen bestimmte Nebenwirkungen nicht auftreten**  
→ z.B. HLA-B\*5701 & Abacavir Hypersensitivität

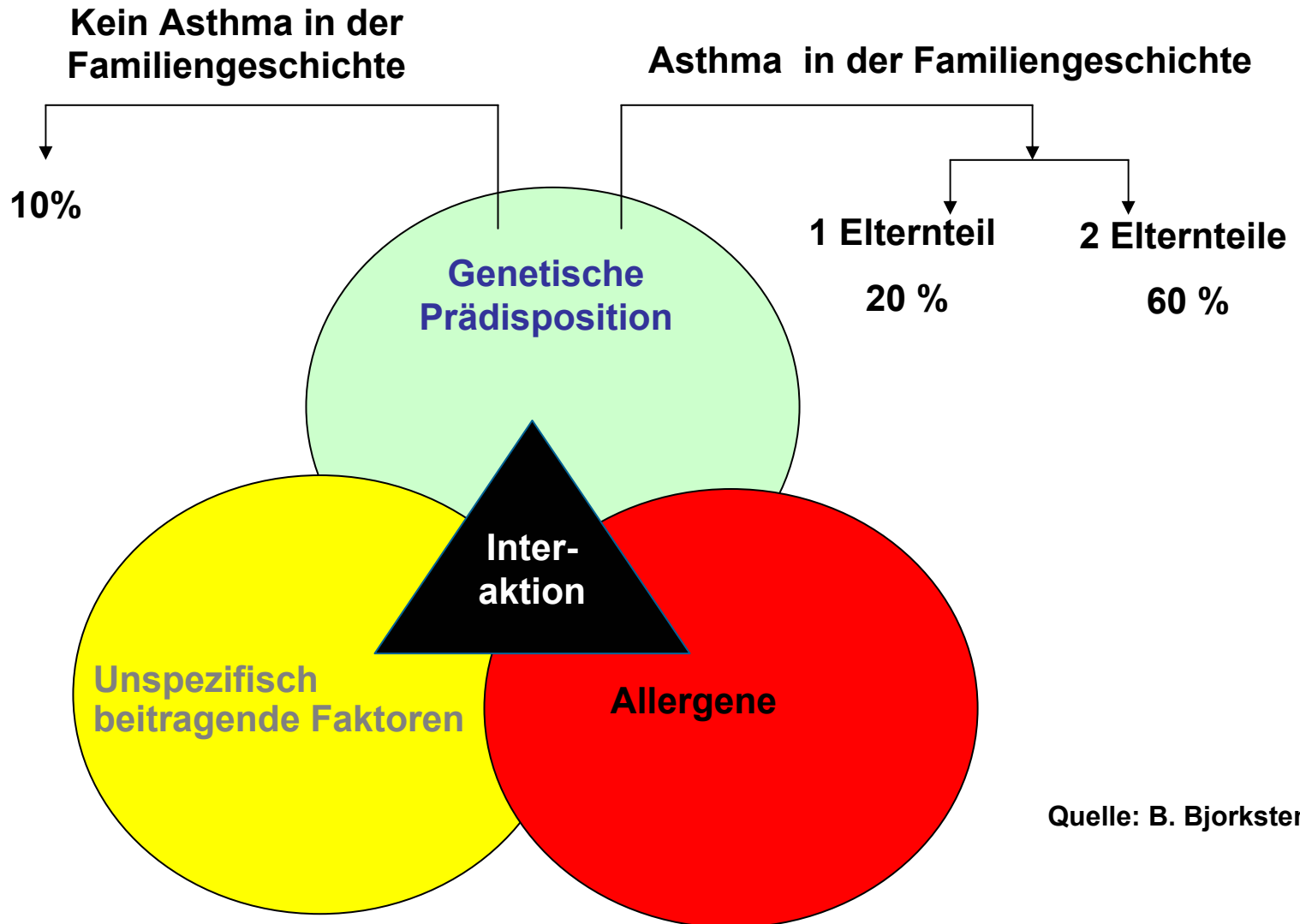
# Gen – Funktion – Wirkort

Empfänglichkeits-Gene und -  
Allele identifizieren

Neue Wirkorte für Substanzen  
finden, die Krankheiten zum  
Stillstand bringen oder verhindern



# Interaktion zwischen Erbe und Umwelt



Quelle: B. Bjorksten, 1994

# Vorhersage von unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Patienten **ohne**  
Nebenwirkungen

Patienten **mit**  
Nebenwirkungen

Vorhersage: Keine  
Nebenwirkung

Vorhersage:  
Nebenwirkung

Ausschnitt des SNP-Profiles



# Unerwünschte Arzneimittelwirkungen Häufigkeit und Kosten



**1979**

Bei 17 % der Kinder im Krankenhaus  
gab es Arzneimittelnebenwirkungen

Mitchell AA et al Am J Epid

110: 196-204

**1994**

2 216 000 ernsthafte UAWs bei  
Krankenhauspatienten

Lazarou et al 1998; 279: 1200-1205

**1973**

28 % der Krankenhauspatienten  
wiesen UAWs auf

Miller Am J Hosp Pharm

30:584-592

**1995**

Mit Arzneimitteln zusammenhängende  
Morbidity und Mortalität kosten schätzungsweise

76,6 Mrd. USD

Johnson & Bootman Arch Intern Med 1995; 155: 1949-56

# Chancen der Genomik für die klinische Medizin



- **Individuelle Verschreibung: Das richtige Medikament für den richtigen Patienten**
- **Bessere Nutzung knapper Ressourcen im Gesundheitswesen**
- **Genetische Diagnose ergänzt / ersetzt klinische Diagnose**
- **Vermeidung bestimmter Nebenwirkungen und unwirksamer Therapien**
- **Verbesserte Diagnostik von Untergruppen**
- **Frühere Erkennung und Prophylaxe**

# Pharmakogenomik am Beispiel HIV: Hypersensitivitätsreaktion auf Abacavir



## Abacavir

- **hochwirksames und sehr gut langzeitverträgliches HIV-Medikament**
- **europ. Zulassung seit 1999**

## Hypersensitivitätsreaktion (HSR)

- **systemische, allergieähnliche Reaktion**
- **meist innerhalb der ersten 6 Wochen**
- **Häufigkeit ca. 5 %**
- **schwerwiegender Verlauf wie bei einer Allergie möglich**
- **bisher kein diagnosesichernder Parameter**

# **Genetische Zusammenhänge: HSR und HLA\*5701**

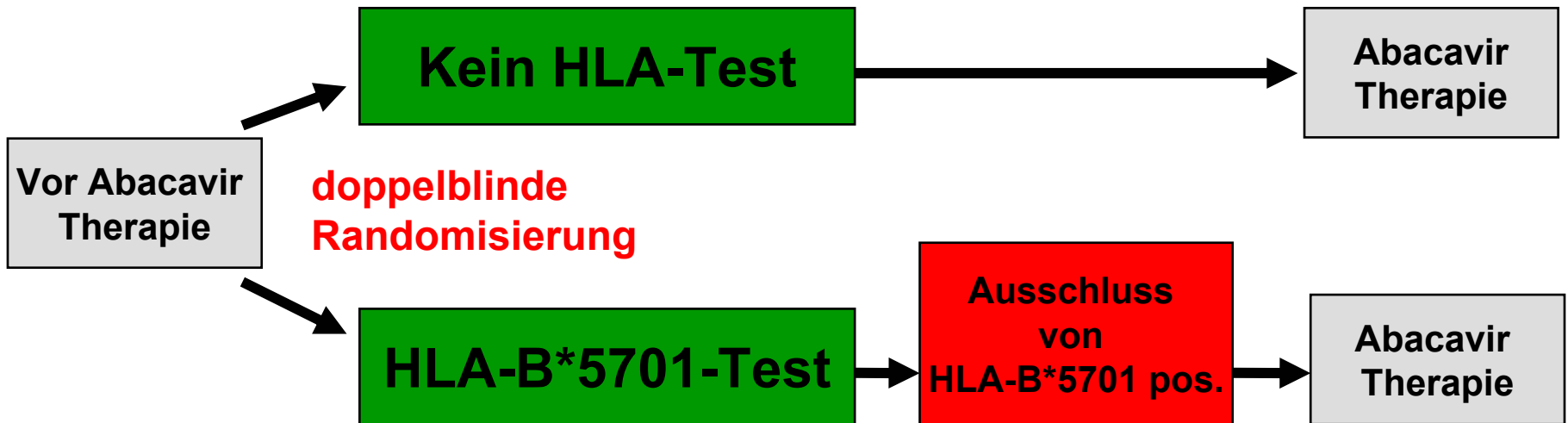
**Retrospektive Daten zeigen eine signifikante  
Assoziation zwischen Abacavir HSR und HLA-B\*5701**

- **Kann HLA-B\*5701 als Screening-Marker vor Therapie mit Abacavir genutzt werden?**
- **Ist es sinnvoll, nur Patienten ohne HLA-B\*5701 mit Abacavir zu behandeln ?**

# Studie PREDICT-1 (CNA106030)



- weltweit erste Studie zur Validierung eines genetischem Markers auf eine Medikamenten-Nebenwirkung
- Ziel der Studie: Evaluation, ob durch eine Testung auf HLA-B\*5701 vor Therapie mit Abacavir die Häufigkeit einer HSR vermindert werden
- Multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studie in 23 europ. Länder + Australien mit 1800 Patienten



# Mögliches Ergebnis von PREDICT-1



- Durch Testung auf HLA-B\*5701 vor Therapie mit Abacavir kann die Häufigkeit einer HSR signifikant gesenkt werden
  - Einfacher Screening-Marker zur Verminderung einer potentiell schwerwiegenden Nebenwirkung
  - Individualisierte Therapieoptimierung durch Abschätzung des persönlichen Risikos einer HSR

# Nutzen der Pharmakogenomik



## z.B. Besseres Nutzen-Risiko-Verhältnis für Abacavir

2006

Abacavir ist ein hoch-wirksames HIV-Medikament



Überempfindlichkeitsreaktionen bei bis zu 5 % der Patienten

2007

Abacavir ist ein hoch-wirksames HIV-Medikament



Überempfindlichkeitsreaktionen bei etwa 0,1- 0,5 % der Patienten

Validierung von HLA-B\*5701 als prädiktiver Marker



# Hindernisse für die Pharmakogenomik



- **Genetische Variabilität ist hoch komplex, viele Gene tragen zum Ergebnis bei**
- **Es gibt oft wenige Alternativen zu einem Medikament**
- **Der Anreiz pharmakogenomisch optimierte Produkte zu entwickeln ist gering (wirklich?)**
- **Ärzte verstehen die Möglichkeiten der Pharmakogenomik (noch) zu wenig**
- **Kosten der zusätzlichen Gendiagnostik**

# FDA-Zulassungen mit Daten zur Pharmakogenomik

