

optionen sind zeitaufwendig und werden von den Kostenträgern nicht angemessen vergütet. Das hat sich schon bei der Behandlung psychischer Auffälligkeiten von Demenz-Patienten gezeigt. So hatten Studien einen lebensverkürzenden Effekt von atypischen Antipsychotika bei Demenz-Patienten gezeigt. Nach entsprechenden Warnungen sanken dann zwar tatsächlich die

Verordnungszahlen von Atypika, wurden aber vermutlich durch klassische Antipsychotika oder Sedativa mit noch geringerer Evidenz in dieser Indikation kompensiert [2]. Medikamentöse Alternativen müssen erprobt und Ärzte für den Umgang mit Delirium-Symptomen besser trainiert werden, fordern die Kommentatoren.

Quellen

1. Agar MR, et al. Efficacy of oral risperidone, haloperidol, or placebo for symptoms of delirium among patients in palliative care. A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2016; Epub ahead of print (Dec 5, 2016).
2. Maust TM, Kales HC. Medicating distress. *JAMA Intern Med* 2016; Epub ahead of print (Dec 5, 2016).

Dr. Barbara Kreutzkamp,
Hamburg

Pharmakogenetik

Für eine bessere Prognose medikamentöser Response

Biomarker werden zunehmend in verschiedenen medizinischen Bereichen eingesetzt: diagnostisch, um bestimmte Erkrankungen zu detektieren; sodann prognostisch, um das spezifische Risiko des Patienten zu bestimmen, wonach die therapeutischen Maßnahmen ausgewählt werden. Schließlich können aber auch prädiktive Marker bestimmt werden, um das Ansprechen des Patienten auf bestimmte Therapeutika möglichst genau vorherzusagen. Es gibt aktuell Tests, mit denen ein individuelles pharmakogenetisches Profil erstellt wird, welches Aufschluss über die Metabolisierung eines bestimmten Arzneistoffs gibt. Daraus kann der Arzt schlussfolgern, mit welchem Ansprechen er bei einer bestimmten Substanz rechnen darf.

In der *Onkologie* gehören Biomarker mittlerweile zur Routine. Hier gibt es

Ein Beispiel aus der Immunologie

Bei etwa 10 % der Patienten besteht durch einen genetischen Polymorphismus eine verminderte Aktivität des Enzyms Thiopurin-Methyltransferase (TPMT). Insbesondere bei homozygoten Merkmalsträgern ist der Abbau des Immunsuppressivums Azathioprin beeinträchtigt, sodass ein höheres Risiko für myelotoxische Wirkungen besteht. Daher wird eine Testung auf TPMT-Mangel prätherapeutisch zumindest bei hochdosierter Azathioprin-Therapie sowie bei rascher Verschlechterung des Blutbilds empfohlen. Allerdings werden diese Tests bislang nur von wenigen Labors angeboten und sind außerdem noch nicht sehr zuverlässig. Deswegen ist eine engmaschige Überwachung des Blutbilds erforderlich.

zahlreiche Arzneimittel, deren Zulassung an bestimmte Treibermutationen gebunden ist, weil sie wirkmechanistisch genau diese Genvariante adressieren.

Indikationsübergreifend weiß man mittlerweile von 20 Gen-Aberrationen, die Einfluss auf mindestens 80 Arzneistoffe und deren Wirkung haben [3]. Dies wird wahrscheinlich in näherer Zukunft dazu führen, dass die EMA zu jedem Arzneimittel auch pharmakogenomische Informationen fordert. Diese Hinweise werden sich meist auf die Pharmakokinetik, also vor allem den Abbau der Substanzen im Körper, beziehen [2]. Pharmakogenetische Varianten gibt es hier zum Beispiel in Form eines Poor oder Rapid (oder sogar Ultra Rapid) Metabolizers. Dabei ist mit unterschiedlichen Effektgrößen der assoziierten genetischen Eigenschaften auf die Wirkungs- und Nebenwirkungsrate zu rechnen (siehe **Kasten**).

Pharmakokinetik-Biomarker in der Psychiatrie

Die Metabolisierung etlicher *psychiatrisch verwendeter Arzneistoffe* erfolgt über Abbauewege des Cytochrom-P450-(CYP-)Systems. Gen-Polymorphismen können hier vor allem dann Probleme bereiten, wenn die Metabolisierung eines Arzneistoffs hauptsächlich über *ein* CYP-Enzym erfolgt. Wenn ein Wirkstoff unerwartet rasch abgebaut wird, spricht der Patient nicht auf die Therapie an. Wird der Arzneistoff hingegen zu langsam metabolisiert, führt dies zu einem eklatanten Anstieg der Nebenwirkungen.

Die Wahrscheinlichkeit für pharmakokinetisch bedingte Nebenwirkungen ist geringer, wenn mehrere CYP-Enzyme zur Metabolisierung beitragen. So wird etwa Escitalopram zu 37% über CYP2C19 metabolisiert, zu 35% über CYP3A4 und zu 27% über CYP2D6.

Individueller Test erstellt pharmakogenetisches Profil

Inzwischen stehen mehrere Untersuchungsmöglichkeiten zur pharmakogenetischen Diagnostik zur Verfügung. Ein Beispiel ist der in den USA angebotene GeneSightRX-Test. In einer Genprobe des Patienten werden verschiedene enzymatische Abbauewege des CYP-Systems auf genetische Abweichungen geprüft, ebenso Genvarianten von Serotonin-Rezeptoren und -Transportern im Gehirn. Daraus wird eine farbkodierte Risiko-Stratifizierung des Patienten erstellt. Grün signalisiert eine normale Funktionalität, Gelb weist auf Einschränkungen hin und bei Rot ist eine erhöhte Achtsamkeit mit häufi-

geren Kontrollen geraten. Jeder Farbe wird beim individuellen Patienten eine Liste psychiatrischer Arzneistoffe zugeordnet. Der Arzt weiß nun also, welche Präparate er bei diesem Patienten unbedingt geben kann, und bei welchen er mit Problemen rechnen muss.

Validiert wurde diese Vorgehensweise in drei Studien, in denen therapieresistente Depressionspatienten mit GeneSightRX getestet wurden. Die Testergebnisse wurden dem Behandler entweder sofort mitgeteilt – als Grundlage für weitere Therapieentscheidungen, zum Beispiel Dosisanpassung oder Umstellung – oder erst nach acht bis zehn Wochen. In diesem Zeitraum konnte der Behandler die Therapie nach eigenem Ermessen ändern [1]. Dabei zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Wirksamkeit, gemessen mit der Hamilton-Depressionsskala (HAMD₁₇-Score), zumindest zwischen der grün-gelben und der roten Kohorte (p=0,003), in dem Sinne, dass bei Patienten, die ein für sie problemati-

sches Antidepressivum („rot“) erhielten, die therapeutische Wirkung erheblich eingeschränkt war. Dies kann direkt auf mangelnde Wirksamkeit oder auch auf Nicht-Einnahme aufgrund starker Nebenwirkungen zurückgeführt werden.

Im direkten Vergleich der beiden Gruppen war in der testgeleiteten Kohorte eine 2,3-mal so hohe Chance für klinisches Ansprechen zu verzeichnen (p=0,004) und im HAMD₁₇-Score war eine um 53% höhere Verbesserung zu sehen als bei der ungeleiteten Behandlung (p=0,0002). Eine weitere Folge der testgeleiteten Medikation war eine signifikant höhere Adhärenz (p<0,0001). Dadurch konnten 1035 Dollar an Arzneimittelkosten pro Jahr eingespart werden [4]. Rechnet man außerdem noch andere Kosten im Gesundheitssystem dazu wie Ausfälle bei der Arbeitsfähigkeit, kommen die Studienautoren auf geschätzte Einsparungen von 3200 Dollar pro Jahr und Patient [1].

Quelle

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ingolf Cascorbi, Universität Kiel, Dr. C. Anthony Altar, Ph.D., Ohio, USA, Symposium „S-192: Pharmacogenetics: Recommendations, implementation and perspectives“, veranstaltet im Rahmen des DGPPN Kongresses 2016, Berlin, 25. November 2016.

Literatur

- Altar CA, et al. Clinical utility of combinatorial pharmacogenomics-guided antidepressant therapy: Evidence from three clinical studies. *Mol Neuropsychiatry* 2015;1:145–55.
- Ehmann F, et al. Pharmacogenomic information in drug labels: European Medicines Agency perspective. *Pharmacogenomics J* 2015;15:201–10.
- Relling MV, et al. Pharmacogenomics in the clinic. *Nature* 2015;526:343–50.
- Winner JG, et al. Combinatorial pharmacogenomic guidance for psychiatric medications reduces overall pharmacy costs in a 1 year prospective evaluation. *Curr Med Res Opin* 2015;31:1633–43.

Reimund Freye,
Baden-Baden

Psychopharmakotherapie

Arzneimitteltherapie psychischer und neurologischer Erkrankungen

Herausgeber

Prof. Dr. Gerd Laux (federführend), Institut für Psychologische Medizin (IPM), Oberwallnerweg 7, 83527 Haag i. OB

Prof. Dr. Hans-Jürgen Möller, Psychiatrische Klinik und Poliklinik der Universität, Nussbaumstraße 7, 80336 München

Prof. Dr. Walter E. Müller, Pharmakologisches Institut, Biozentrum Niederursel, Universität Frankfurt, Max-von-Laue-Straße 9, 60438 Frankfurt/M.

Prof. Dr. Heinz Reichmann, Neurologische Universitätsklinik, Fetscherstraße 74, 01307 Dresden

Prof. Dr. Jürgen Fritze, Astenweg 65, 50259 Pulheim

Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung),
Dipl.-Biol. Dr. Maja M. Christ, Dr. Stefan Fischer,
Dr. Bettina Krieg, Solvejg Langer und Dr. Tanja Sauße
Assistenz: Gabriele Frey, Eva Manzo
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-234, Fax: -283
E-Mail: ppt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Verlag

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-0, Fax: -290
www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, André Caro

Anzeigen

Leitung Media: Kornelia Wind (verantwortlich),
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-245, Fax: -252

Mediaberatung und -disposition: Karin Hoffmann,
Stuttgart, Tel. (07 11) 25 82-242, Fax: -263, E-Mail:
khoffmann@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Mediaberatung:

Dr. Axel Sobek,
Reiderstraße 34, 42566 Solingen
Tel. (02 12) 64 56 39 46, Fax: (02 12) 64 59 23 83,
E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 24 vom 1.10.2016

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-353/352/357, Fax: -390
E-Mail: service@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Bezugsbedingungen

Die „Psychopharmakotherapie“ erscheint sechsmal jährlich. Preis im Abonnement jährlich € 138,- zzgl. Versandkosten (Inland € 25,80; Ausland € 44,-), Einzelheft € 26,- (versandkostenfrei), Preise jeweils inkl. MwSt.; Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Das Abonnement hat eine Laufzeit von 12 aufeinander folgenden Monaten, falls nicht befristet bestellt, und verlängert sich um jeweils weitere 12 Monate, wenn es nicht bis spätestens 6 Wochen vor Ende der Laufzeit beim Verlag gekündigt wird. – Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Senden Sie deshalb bei Umzug bitte eine Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

Urheber- und Verlagsrecht

Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Mit Annahme des Manuskripts gehen für die Zeit bis zum Ablauf des Urheberrechts das Recht zur Veröffentlichung sowie die Rechte zur Übersetzung, zur Vergabe von Nachdruckrechten, zur elektronischen Speicherung in Datenbanken, zur Herstellung von Sonderdrucken, Fotokopien und Mikrokopien an den Verlag über. Eingeschlossen sind insbesondere auch das Recht zur Herstellung elektronischer Versionen sowie das Recht zu deren Vervielfältigung und Verbreitung online und offline ohne zusätzliche Vergütung. Jede Verwertung außerhalb der durch das Urheberrecht festgelegten Grenzen ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig. Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Der Verlag

haftet nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden.

Gebrauchsnamen

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in dieser Zeitschrift berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne Weiteres von jedermann benutzt werden dürfen; oft handelt es sich um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.

Hinweis

Wie jede Wissenschaft sind Medizin und Pharmazie ständigen Entwicklungen unterworfen. Soweit in dieser Zeitschrift Dosierungen, Applikationen oder Laborwerte erwähnt werden, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Herausgeber, Autoren und Redaktion sehr sorgfältig darauf geachtet haben, dass diese Angaben dem aktuellen Wissensstand entsprechen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen, Applikationsformen und Laborwerte kann von Redaktion und Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Fachinformation der verwendeten Präparate oder gegebenenfalls durch Konsultation von Spezialisten festzustellen, ob die Empfehlung für Dosierungen und die Angaben zu Indikationen und Kontraindikationen gegenüber den Angaben in der Zeitschrift abweichen. Benutzer sollten ihnen auffallende Abweichungen der Redaktion mitteilen.



© 2017 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart
Printed in Germany

IA-MED geprüft Facharzt-Studie 2016

ISSN 0944-6877

Druck und buchbinderische Verarbeitung

W. Kohlhammer Druckerei GmbH + Co. KG,
Augsburger Str. 722, 70329 Stuttgart