



Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

Expertenkommission für genetische Untersuchungen beim Menschen
Commission d'experts pour l'analyse génétique humaine
Commissione di esperti per gli esami genetici sull'essere umano
Expert commission on human genetic testing

Empfehlung 5/2009 der GUMEK

zuhanden des Bundesamtes für Gesundheit

zur Regelung der Pharmakogenetik

Bern, 10. September 2009

Expertenkommission für genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMEK)
c/o Bundesamt für Gesundheit
CH-3003 Bern

gumek@bag.admin.ch
www.bag.admin.ch/gumek

1 Ausgangslage

Die Expertenkommission für genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMEK) gibt gemäss Art. 35 Abs. 2 Bst. a des Gesetzes über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG, SR 810.12) zuhanden des Bundesrates Empfehlungen ab, ob bestimmte genetische Untersuchungen von der Bewilligungspflicht auszunehmen oder dieser zu unterstellen sind.

In Anlehnung daran scheint es angebracht, dass sie auch Empfehlungen abgibt, unter welchen Voraussetzungen die Bewilligung zu erteilen sei.

Im Schreiben vom 20. März 2008 hat das Bundesamt für Gesundheit (BAG) die GUMEK um eine Stellungnahme zur Regelung der Pharmakogenetik gebeten.

Die GUMEK hat am 11. September 2008 zu diesem Thema eine Tagung unter Einbezug von drei Experten organisiert, die Anfrage an ihren ordentlichen Sitzungen behandelt und im Anschluss an diese Diskussionen die vorliegende Empfehlung erarbeitet.

2 Pharmakogenetik

2.1 Definition

Unter Pharmakogenetik versteht man das Teilgebiet der Pharmakologie, das sich mit den genetisch bedingten Ursachen der unterschiedlichen Reaktionen von Patienten nach Arzneimittelgaben beschäftigt.

Die Erbanlage hat eine Auswirkung auf unzählige Prozesse, welche die Wirksamkeit und Sicherheit eines Arzneistoffes mitbestimmen. So haben Gene einerseits einen Einfluss auf die **Pharmakokinetik**, indem sie die Aufnahme des Arzneistoffes, die Verteilung im Körper, den biochemischen Um- und Abbau sowie die Ausscheidung beeinflussen. Dadurch, dass genetische Faktoren die Wechselwirkung mit Rezeptoren, die Enzymaktivität, die spannungsabhängigen Ionenkanäle, sowie Transportsysteme beeinflussen, ist die Erbanlage auch für die **Pharmakodynamik** eines Arzneistoffes massgebend.

Durch die Erforschung der Genvarianten, die das Ansprechen auf Arzneimittel beeinflussen, erhofft man sich, Voraussagen über die Wirksamkeit und Sicherheit für den einzelnen Patienten machen zu können und eine, dem individuellen Bedürfnis eines Patienten angepasste Pharmakotherapie zu erzielen.

2.2 Anwendungsbereiche

Sinnvoll ist eine Genotypisierung derzeit nur bei Therapien mit Medikamenten, die eine limitierte therapeutische Breite oder ein Risiko für schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen haben, welche bekanntermassen genetisch mitbestimmt werden. Ein Beispiel stellt das HIV-Therapeutikum Abacavir (Ziagen®) dar, welches bei vielen Patienten mit dem Genmarker HLA-B*5701 lebensbedrohliche Überempfindlichkeitsreaktionen auslöst und darum für diese Patientengruppe nicht eingesetzt werden kann. Auch die Auswirkungen der genetischen Variante auf den Stoffwechsel vom Gerinnungshemmer Warfarin¹ sind gut erforscht. Ihre Berücksichtigung erlaubt es, die Blutgerinnung schneller einzustellen und lebensgefährliche Extremwerte zu vermeiden².

¹ Warfarin ist in der Schweiz nicht im Handel. Es wird vor allem in den USA eingesetzt.

² Der Einsatz der Pharmakogenetik in der Onkologie basierend auf der Untersuchung von somatischen Mutationen im Tumorgewebe fällt nicht unter das GUMG und ist nicht Bestandteil dieser Empfehlung (siehe auch unter Kap. 4 Rechtliche Grundlagen)

Da neben der Erbanlage zahlreiche andere Faktoren wie Alter, Geschlecht, Körpergewicht, Ernährung, Grundleiden und Co-Medikation die Wirksamkeit und Sicherheit von Wirkstoffen beeinflussen, tragen genetische Unterschiede in Pharmakokinetik und Pharmakodynamik oft nur wenig zur interindividuellen Variabilität im Ansprechen und der Toxizität von Medikamenten bei. Es existieren kaum prospektive Untersuchungen - schon gar nicht in der einheimischen Population - die zeigen, dass sich in Kenntnis der individuellen Pharmakogenetik die Pharmakotherapie verbessern liesse. Dies erklärt, warum im Gegensatz zu den hohen Erwartungen bisher nur wenige der aus 50 Jahren pharmakogenetischer Forschung stammenden Erkenntnisse Eingang in die klinische Praxis gefunden haben.

In Zukunft ist jedoch mit einer Zunahme des Einsatzes von pharmakogenetischen Abklärungen im klinischen Alltag zu rechnen. Diese Beurteilung beruht auf den rasanten Fortschritten in der medizinisch-technischen Forschung, den neuen Erkenntnissen über das Schicksal von Arzneistoffen auf molekularer Ebene sowie der Entwicklung von Tests und Arzneistoffen mit gezieltem Wirkungsort und -mechanismus.

So enthalten bereits heute zirka 10% der von der FDA zugelassenen Arzneimittel – Tendenz steigend – Produktinformationen zur Pharmakogenetik³.

3 Beurteilung der Probleme und Risiken im Zusammenhang mit pharmakogenetischen Untersuchungen

Weil im Unterschied zu den „klassischen“ genetischen Untersuchungen nicht die Prädisposition für eine Krankheit, sondern lediglich die zu erwartende Wirkung eines Arzneistoffes abgeklärt wird, werden pharmakogenetische Untersuchungen häufig als weniger problematisch angesehen. Die aus einer pharmakogenetischen Abklärung gewonnenen Informationen betrachtet man als weniger sensibel, was Persönlichkeitsrechte, Missbrauchgefahr, Diskriminierung und Implikationen für den Betroffenen und seine Angehörigen betrifft.

In der Tat werden aber bei pharmakogenetischen Abklärungen unter Umständen Gene untersucht, die sowohl über die Reaktion auf einen Arzneistoff wie auch über die Prädisposition für eine genetische Krankheit oder deren Prognose Aufschluss geben.

Eine scharfe Abgrenzung zwischen ausschliesslich pharmakotherapeutisch relevanten und gleichzeitig pharmakotherapeutisch und gesundheitsrelevanten Untersuchungen gibt es daher nicht. Es ist davon auszugehen, dass die einzelnen pharmakogenetischen Marker vermehrt auch gesundheitsrelevante Informationen liefern werden.

Die Interpretation von komplexen Fragestellungen benötigt häufig die Zusammenarbeit und die Expertise von verschiedenen Fachpersonen, z.B. vom Genetiker, Pharmakologen, Facharzt.

Als junge Disziplin findet die Pharmakogenetik in den meisten Aus- und Weiterbildungscurricula noch wenig Zugang.

Auch wenn zurzeit pharmakogenetische Abklärungen nur in einem Bruchteil der therapeutischen Entscheide eingesetzt werden, ist das Entwicklungspotential des Gebietes gross. Es sind aus diesem Grund Regelungen anzustreben, die mit den Entwicklungen Schritt halten und die kontinuierlich angepasst werden können.

³ Table of Valid Genomic Biomarkers in the Context of Approved Drug Labels, US FDA, Center for drug evaluation and research (Stand 16.2.2009).

4 Rechtliche Aspekte: Gesetzgebung in der Schweiz

Als genetische Untersuchungen zur Abklärung einer ererbten oder während der Embryonalphase erworbenen Eigenschaft fallen pharmakogenetische Untersuchungen mit Untersuchungen der Keimbahn in den Geltungsbereich des GUMG (Art. 3 Bst. a)⁴.

Als molekulargenetische Untersuchungen im Sinne des GUMG dürfen pharmakogenetische Untersuchungen ausschliesslich in bewilligten Laboratorien durchgeführt werden (Art. 8 Abs. 1 GUMG).

Die Durchführung dieser Untersuchungen ist gemäss Art. 11 Abs. 2 GUMV und gemäss Art. 1 GUMV-EDI den Spezialistinnen und Spezialisten für medizinisch-genetische Analytik FAMH vorbehalten.

Auf Grund der Übergangsbestimmungen (Art. 38 GUMV) kann das BAG Laboratorien, die vor dem 1. April 2007 genetische Untersuchungen durchgeführt haben und die Anforderungen nach Art. 6 Abs. 1–3 (Qualifikation der Laborleiterin oder des Laborleiters) und Art. 7 (Qualifikation des Laborpersonals) nicht erfüllen, für höchstens drei Jahre eine Bewilligung erteilen, sofern sie den weiteren Bewilligungsvoraussetzungen genügen.

Nach Ablauf der Übergangsbestimmungen (spätestens Ende 2010) und ohne eine Änderung der GUMV oder der GUMV-EDI werden pharmakogenetische Untersuchungen Spezialistinnen und Spezialisten für medizinisch-genetische Analytik FAMH vorbehalten sein.

5 Fragen des BAG

Die Prüfung der Bewilligungsgesuche seitens des BAG hat gezeigt, dass zirka 20 Schweizer Laboratorien insgesamt zirka 30 verschiedene pharmakogenetische Untersuchungen anbieten. Diese werden auch von Spezialistinnen und Spezialisten anderer Fachrichtungen als die medizinisch-genetische Analytik FAMH durchgeführt. Zirka 10 Laboratorien (vorwiegend Spezialistinnen und Spezialisten für klinisch-chemische Analytik FAMH) haben eine Bewilligung gemäss Übergangsbestimmungen erhalten, um gewisse pharmakogenetische Untersuchungen durchzuführen.

Das BAG erwägt, diese Untersuchungen in den Anhang zur GUMV-EDI aufzunehmen und für entsprechend qualifizierte Laborleiterinnen und Laborleiter zuzulassen, damit diese auch nach Ablauf der Übergangsbestimmungen pharmakogenetische Untersuchungen durchführen dürfen.

Das BAG hat am 20. März 2008 die GUMEK um eine Stellungnahme zur Regelung der Pharmakogenetik gebeten und die folgenden Fragen gestellt:

1. Welche Qualifikation gemäss Artikel 6 GUMV ist für die Durchführung von pharmakogenetischen Untersuchungen und für die Interpretation der Resultate notwendig?
2. Wie sind pharmakogenetische Untersuchungen zu regeln, die auch Aufschluss über genetische Krankheiten geben können? Braucht es diesbezüglich strengere Auflagen bezüglich der Qualifikation? Welche pharmakogenetischen Untersuchungen sind Ihnen bereits bekannt, die sowohl Aufschluss über die Therapieverträglichkeit als auch über eine Veranlagung einer genetischen Krankheit geben?
3. Könnten pharmakogenetische Untersuchungen im Anhang zur GUMV-EDI in einem Punkt zusammengefasst werden? Falls nicht: welche Untersuchungen sollten einzeln aufgeführt werden?

⁴ Genetische Untersuchungen an Läsionen – d.h. an pathologisch veränderten Geweben, Zellen oder Körperflüssigkeiten – fallen nicht in den Geltungsbereich des GUMG. Dies weil sie ohne die weitere Untersuchung von gesundem Gewebe keine abschliessende Aussage über ererbte oder während der Embryonalphase erworbene Eigenschaften des Erbguts des betroffenen Patienten erlauben. In der Onkologie eingesetzte pharmakogenetische und genetische Untersuchungen am Tumorgewebe fallen somit nicht unter das GUMG.

6 Schlussfolgerungen und Empfehlungen der GUMEK

Unter Berücksichtigung der Abschnitte 1.- 5. kommt die GUMEK zu folgenden Schlussfolgerungen:

1. Pharmakogenetische Untersuchungen stellen weder methodisch noch labortechnisch hohe Ansprüche an die Durchführung.
2. Hingegen ist die Interpretation der Resultate einer pharmakogenetischen Untersuchung sehr anspruchsvoll. Komplexe Fragestellungen benötigen häufig die Zusammenarbeit und die Expertise von verschiedenen Fachpersonen.
3. Eine scharfe Abgrenzung zwischen ausschliesslich pharmakotherapeutisch relevanten und gleichzeitig pharmakotherapeutisch und gesundheitsrelevanten Untersuchungen ist nicht immer möglich.
4. Die Ergebnisse dieser Tests können auch für Familienangehörige relevant sein.
5. Derzeit bieten zirka 20 Schweizer Laboratorien etwa 30 verschiedene pharmakogenetische Untersuchungen an. Das Entwicklungspotential der Pharmakogenetik ist aber sehr gross.

Gestützt auf diese Schlussfolgerungen unterbreitet die GUMEK dem BAG folgende Empfehlungen:

1. Bei der Regelung von pharmakogenetischen Untersuchungen ist die Indikation in den Vordergrund zu stellen.
2. Die Patientin oder der Patient muss von der Ärztin oder vom Arzt im Voraus aufgeklärt werden, welche Informationen der Test liefern kann und welcher Mehrwert im Vergleich zu den herkömmlichen Abklärungen erwartet wird.
3. Falls eine Untersuchung zur Abklärung einer Prädisposition für eine Erkrankung veranlasst wird, stellt sie Anforderungen an die Interpretation, die vergleichbar sind mit denjenigen der übrigen genetischen Untersuchungen. Sie ist somit gleich wie diese zu behandeln.
4. Die Durchführung der pharmakogenetischen Untersuchungen soll neu allen Laborleiterinnen und Laborleitern nach Art. 6 Abs. 1-3 zugänglich sein. Als Voraussetzung, um die Bewilligung zur Durchführung von pharmakogenetischen Untersuchungen zu bekommen, muss das Laboratorium sicherstellen, dass die notwendige Fachkompetenz für deren Interpretation vorhanden ist.
5. Es wird ausdrücklich davon abgeraten, die betreffenden Untersuchungen in der GUMV-EDI aufzulisten, weil jede Liste lückenhaft und überholt ist.
6. Um die bestehende Auswahl umfassend abzudecken und künftig hinzukommende Untersuchungen einzubeziehen, ist eine allgemeine Formulierung zu wählen. Die Kommission empfiehlt folgende Formulierung

GUMV-EDI Anhang 1: neu

Genetische Untersuchungen zur Abklärung der Wirkungen einer geplanten Therapie .

Zugelassen für C, H, I, P, MP.

7. Die Entwicklungen sind laufend zu beobachten und die Regelungen zu überprüfen und gegebenenfalls entsprechend anzupassen. Besondere Aufmerksamkeit soll der Gefahr der

Diskriminierung von Patienten in Bezug auf den Zugang zur Therapie als Folge ihrer genetischen Veranlagung geschenkt werden.

8. Bei erwiesener Evidenz sollen pharmakogenetische Tests in die Analysenliste aufgenommen werden.

Die GUMEK empfiehlt der schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW), als Trägerin des FAMH-Weiterbildungsprogramms, und der Schweizerischen Gesellschaft für Pathologie (SGPath), als Trägerin des Weiterbildungsprogramms in Pathologie mit Schwerpunkt Molekularpathologie:

9. Die Pharmakogenetik in ihren Weiterbildungscurricula vermehrt zu berücksichtigen.

Ferner unterbreitet die GUMEK der FAMH, als Trägerin des FAMH-Fortbildungsprogramms, folgende Empfehlung:

10. In ihrem Fortbildungsprogramm vermehrt das Thema „Pharmakogenetik“ aufzunehmen.

Schliesslich unterbreitet die GUMEK der FMH, die im Auftrag des Bundes die Weiterbildung der Ärztinnen und Ärzte regelt, organisiert und durchführt, folgende Empfehlung:

11. Die Pharmakogenetik in ihren Weiterbildungsprogrammen vermehrt zu berücksichtigen.

Expertenkommission für genetische Untersuchungen beim Menschen

Bern, den 10. September 2009

Die Präsidentin

Die wissenschaftliche Sekretärin

Prof. Dr. phil. nat. Sabina Gallati

Cristina Benedetti

Diese Empfehlung ist elektronisch unter www.bag.admin.ch/gumek abrufbar.