

ATG--ACCCCAGCTC-----CATGGCCTCATATGAGCAGCTGGTGCCTGAAG-----GGATAACTCTAGACTTCTGGAAATGAAG
GGTCCTGAAAACCTCCAG--GGCAAGCTGGAGC--GCGAGGCTCTGTCT-----CCAGTGTTAGAGCAACT-----GAAAGCTCTTCAGACG---
ACATCATCACTCCAGCCCAGCTCCAGAGGGAAGCGGCTCTCAGCTGGTGCGCCAGGTGG--AGGCCTTGAAGGCCGAGAACTCACCCCTTC
GGGAAGCAGGCCTTGAAGCCA----GTGCACGCGCCAGGTGGAGGCCCTTGAAGGCCGAGAACTCA CGCTCTAGCAG----AGGGAATGCAGCC
TGACCAGCTCACCAGCTC-----CATGGCCTCATATGAGCAGCTGGTGCCTCAGGTGGACTCACTTGC--GGCC--CATGGCCTCATATGAGCAGCTGGTG--AGCATGGCCTCATATGAGCGCCTCATATGAAG-----TAG



Mehr Therapiesicherheit durch DNA-Analyse



PharmaForum Hanau
7. November 2012

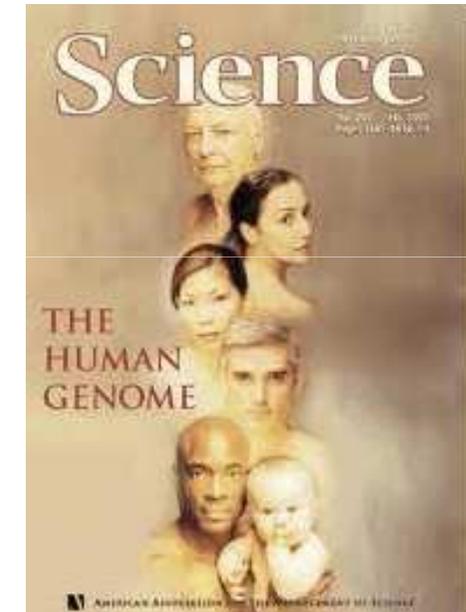
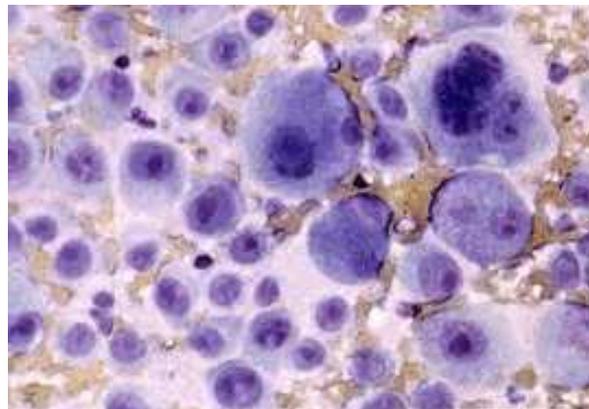
Dr. Anna C. Eichhorn
humatrix AG

HUMATRIX. DER CODE FÜR EIN BESSERES LEBEN.

Ausgangssituation



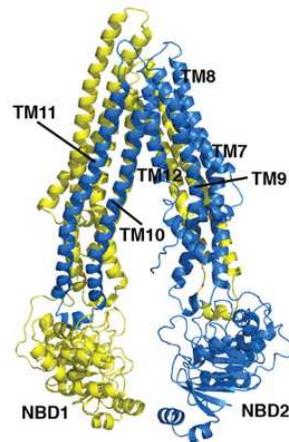
- Die Entschlüsselung des humanen Genoms im Jahre 2001
 - 3,2 Milliarden Basen („Buchstaben“)
 - 25.000 Gene
- Ein immer besseres molekulares Verständnis
 - von Krankheiten
 - der individuellen Wirksamkeit und Verträglichkeit von Arzneimitteln



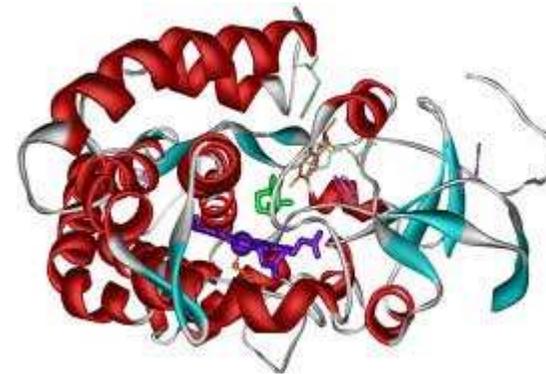
Wirksamkeit und Verträglichkeit



- Variationen im Erbgut beeinflussen die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Medikamenten
 - Die individuelle Ausstattung von Genen führt zwangsläufig bei jedem Menschen zu einer leicht veränderten Pharmakokinetik
 - Variationen im Erbgut können zu einem veränderten Arzneimittel-Stoffwechsel führen (CYP 450, TPMT, COMT....)
 - Variationen im Erbgut können zu einem veränderten Arzneimittel-Transport führen (MDR-1, MRP, OATP.....)



P-Glykoprotein



Cytochrom P 450

Erkennen des Missstandes



- Hauptprobleme in der Medikamenten-Therapie
 - Fehlende Wirksamkeit
 - Unverträglichkeit
 - Nebenwirkungen



Mangelnde Translation - Ursachen



- Die Einbeziehung genetischer Parameter des Patienten in die Therapieplanung – die sog. individualisierte Medikation – hat noch keinen Zugang in die breite Praxis erfahren. Warum?
 - Bislang keine klaren Zuständigkeiten im Gesundheitswesen
 - wer entscheidet, welcher Test für welchen Patienten sinnvoll ist?
 - Bislang keine indikationsabhängigen Panels in der Praxis erhältlich
 - Bislang keine in der Praxis anwendbare Aufbereitung komplexer Informationen für Ärzte und Patienten erhältlich

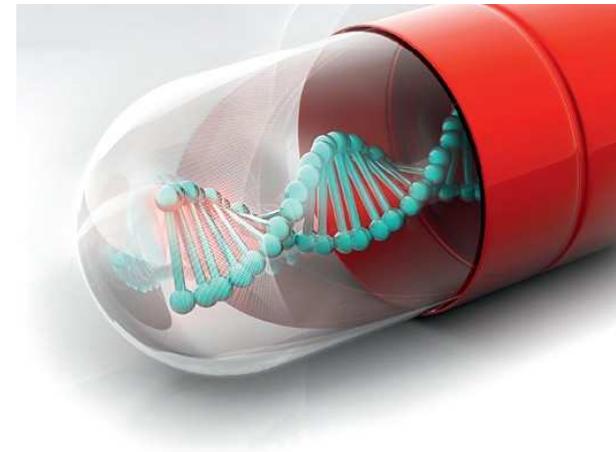
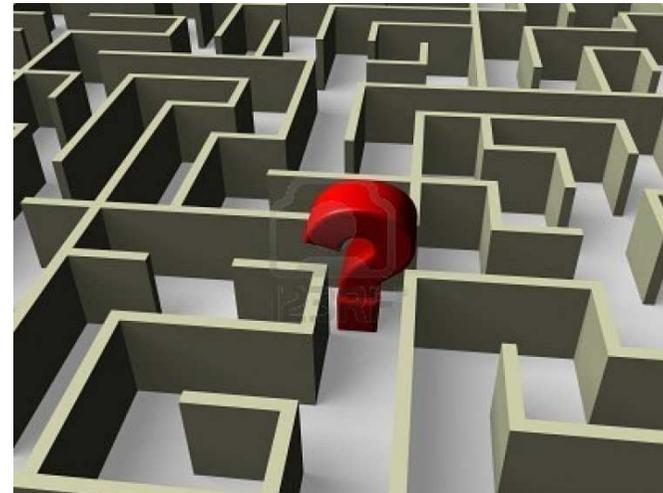


Abb.: Fotolia

Status Quo



- Heute sind bereits Datenbanken vorhanden, die die Zusammenhänge einzelner Variationen im Genom mit einem veränderten Arzneistoffwechsel aufzeigen
- Diese Informationen sind aufgrund ihrer Komplexität für Ärzte in der Praxis jedoch kaum anwendbar
 - Am Metabolismus eines Medikaments sind z. T. mehrere Enzyme beteiligt, die Variationen mit unterschiedlichen (z. T. konträren) Auswirkungen aufweisen



Mangelnde Translation - Lösungsansätze



- Der Schritt in die Praxis kann nur inkrementell erfolgen
 - Entwicklung von sinnvollen Diagnostiktools (indikationsabhängig bzw. wirkstoffabhängig)
 - Entwicklung von Befundungstools, die es ermöglichen die genetischen Daten eines Patienten variationsübergreifend und ganzheitlich in eine **eindeutige** individualisierte Therapieempfehlung zu übersetzen
 - Translation ermöglichen durch Beschränkung auf konkrete Fragstellungen (ein Wirkstoff), denn nur so ist ganzheitliche Interpretation des Analyseergebnisses möglich

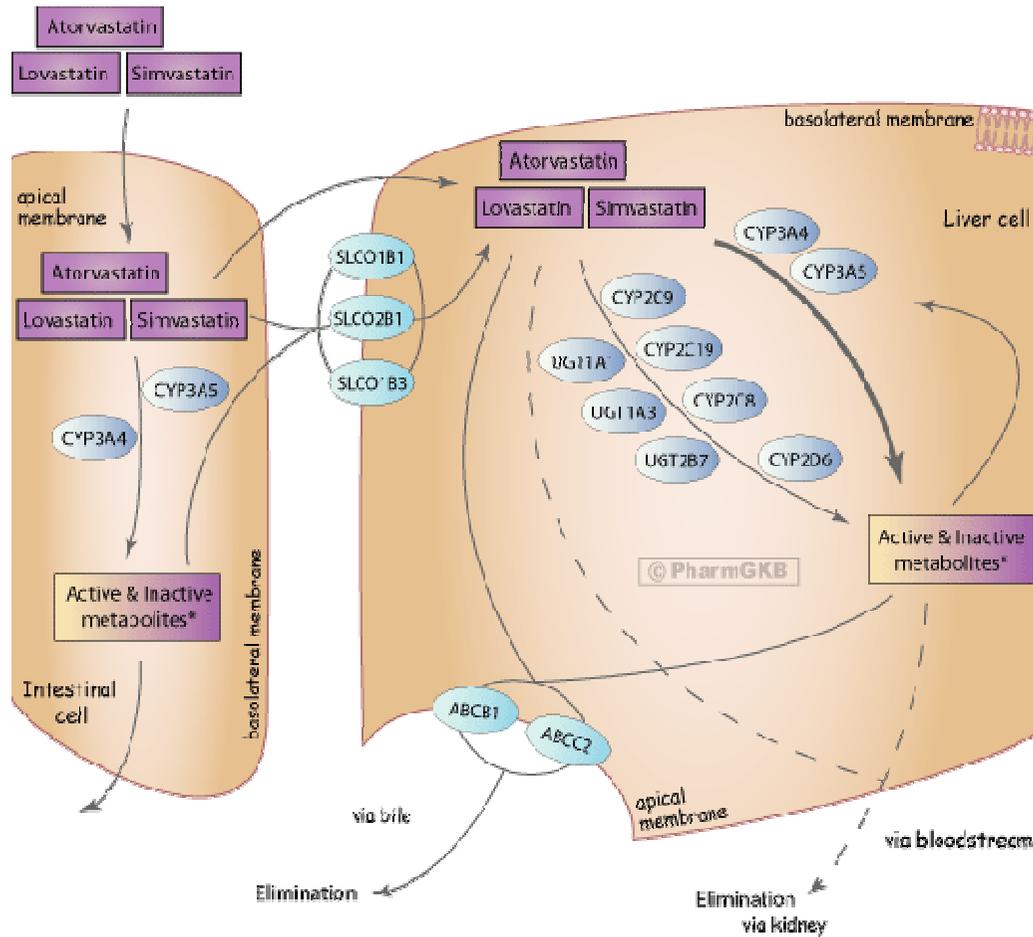
Beispiel: Problemwirkstoff Statine



Zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen und als Lipidsenker werden sog. Statine (HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren) eingesetzt, die für ihre präventiven Eigenschaften bei kardiovaskulärer Erkrankungen, aber auch für eine Reihe von Nebenwirkungen bekannt sind. Letztere resultieren häufig aus Fehldosierungen aufgrund genetischer Variationen der behandelten Person.

Quelle: Springer Medizin

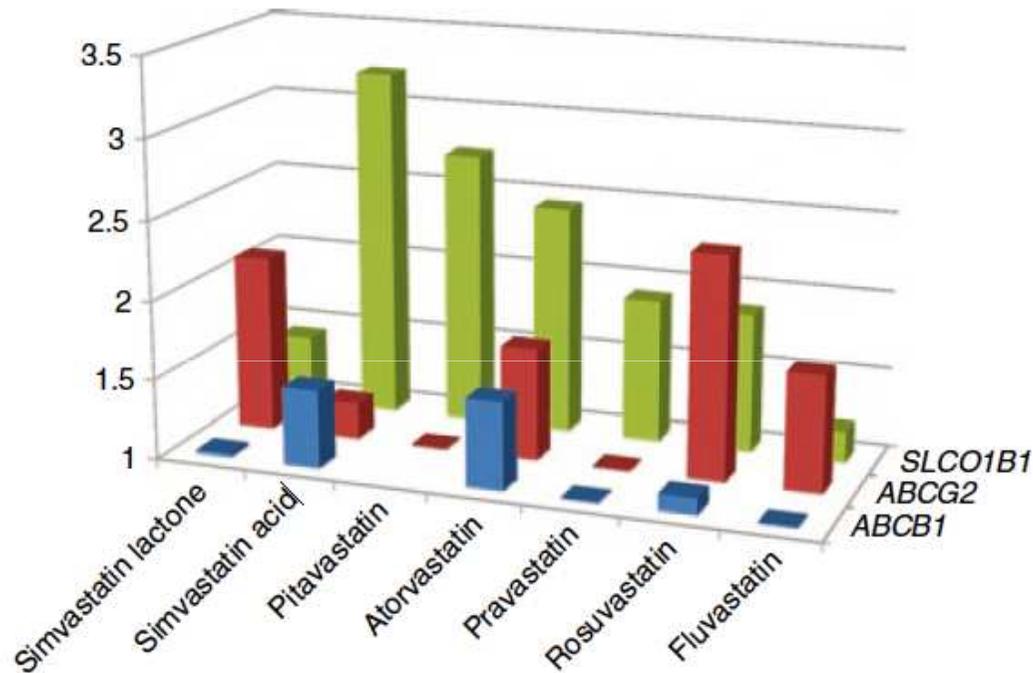
Beispiel: Statine



Quelle: PharmGKB

Die Metabolisierung der Statine erfolgt auf mehreren Ebenen, und durch mehrere Enzyme. Einige davon sind polymorph, haben somit bei Patienten unterschiedliche Aktivitäten, und führen somit zu einem sehr individuellen Arzneimittel-Stoffwechsel.

Beispiel: Statine



Durch eine Genotypisierung im Vorfeld einer Statin-Therapie ist es möglich dem Patienten eine individuelle Therapieempfehlung im Hinblick auf Dosierung und Art des Statins auszusprechen.

SLCO1B1 = leberspezifischer Anionentransporter

ABCG2 = ABC-Transporter G2

ABCB1 = ABC-Transporter; P-Glykoprotein

Quelle: M. Niemi, nature, 2010

Anwendungsbeispiel: Tamoxifen und CYP2D6

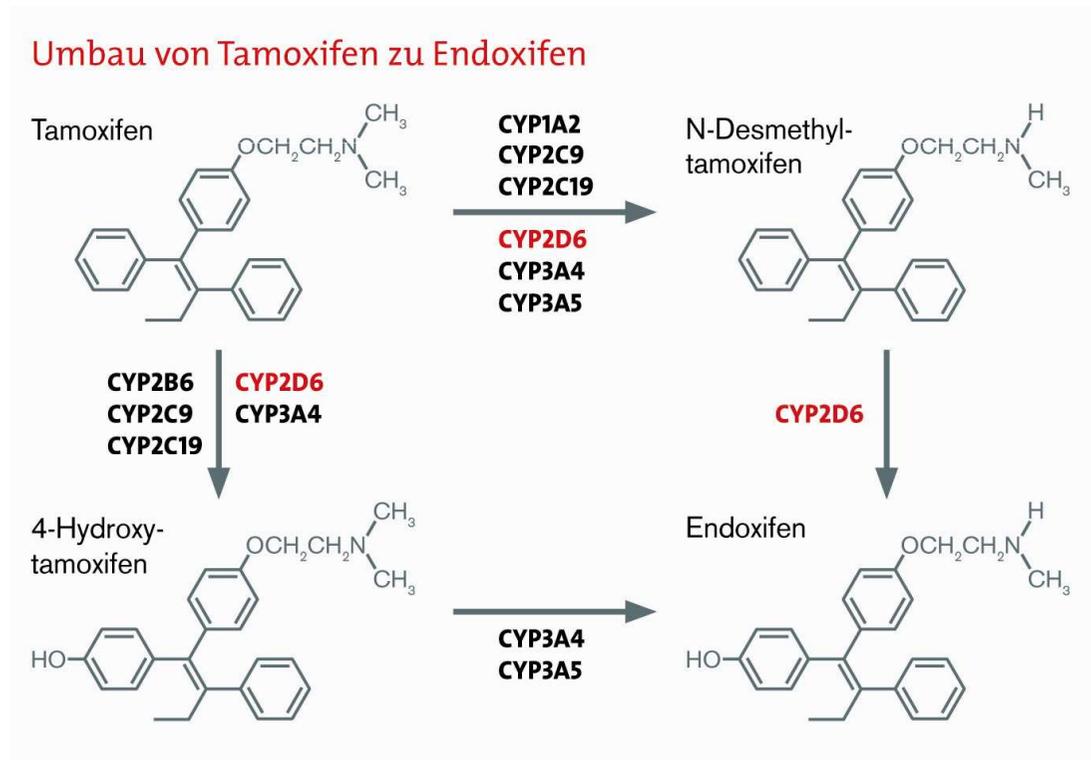


- Hintergrund antihormonelle Therapie bei Brustkrebs
 - Bei 70-80% der Brustkrebspatientinnen ist das Wachstum der Krebszellen abhängig vom körpereigenen Hormon Östrogen.
 - In diesem Fall wird nach der operativen Entfernung des Tumors adjuvant eine antihormonelle Therapie durchgeführt.
 - Früher war hierfür Tamoxifen das Mittel der Wahl, inzwischen konkurriert es mit Aromatasehemmern, die jedoch häufiger mit Nebenwirkungen einhergehen.
 - In der Praxis wird heute meist eine sequentielle Kombinationstherapie verordnet, da sich Tamoxifen alleine in manchen Fällen als weniger wirksam erwies.
 - Wie ist das zu erklären?

Anwendungsbeispiel: Tamoxifen und CYP2D6



- Tamoxifen ist als klassisches Prodrug therapeutisch nahezu unwirksam und muss im Körper durch verschiedene Enzyme in den eigentlichen Wirkstoff Endoxifen umgewandelt werden.
 - Das für den Umbau wichtige Enzym CYP2D6 unterliegt genetischen Variationen, die sich auf dessen Aktivität auswirken.

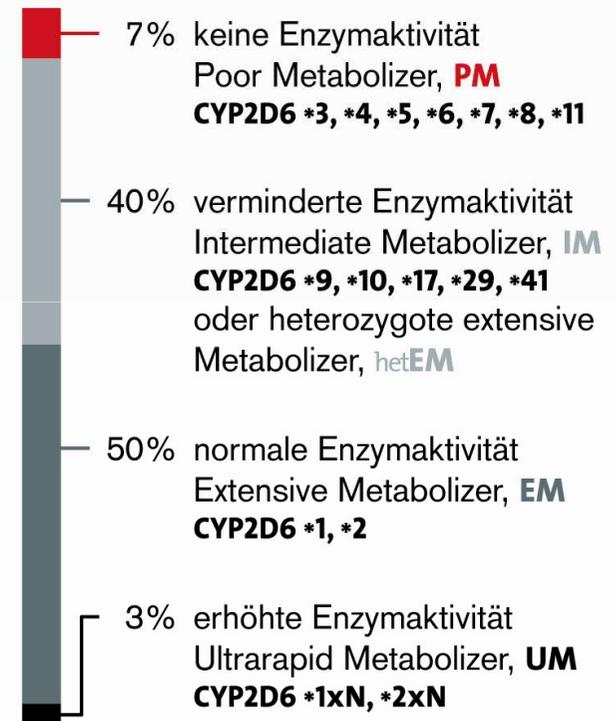


Anwendungsbeispiel: Tamoxifen und CYP2D6



- Metabolisierungstypen
 - Es sind über 80 Typen (* -Allele) des CYP2D6 bekannt. Je nach Auswirkung auf die Enzymaktivität lassen sich diese in fünf Metabolisierungstypen einteilen.
 - Durch die genetische Untersuchung von 16 Variationen des CYP2D6-Gens können nahezu 100% der metabolisch relevanten * -Allele identifiziert werden.
 - Somit kann der Metabolisierungstyp jeder Patientin exakt bestimmt werden.

CYP2D6-Metabolisierungstypen

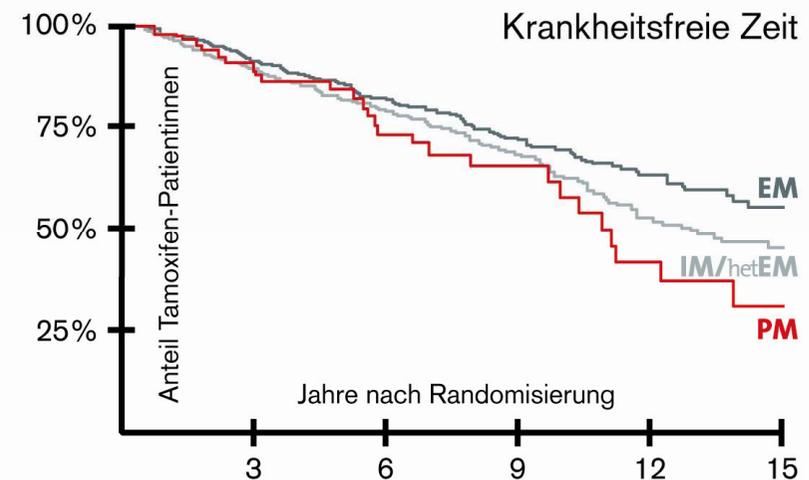
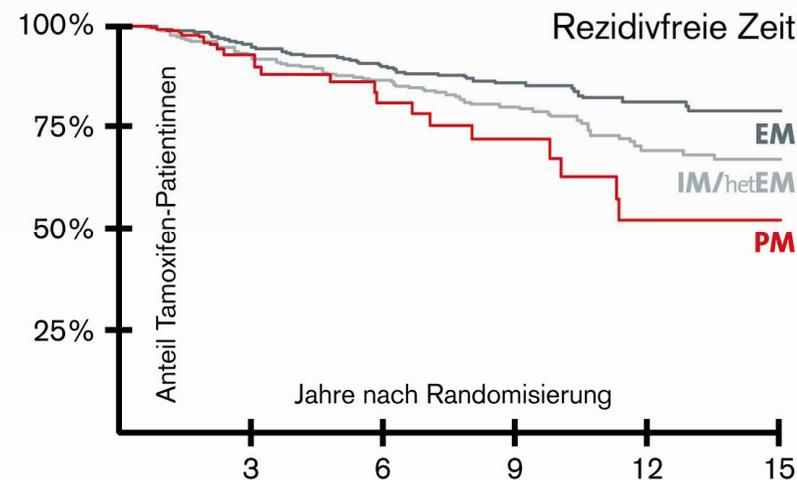


Anwendungsbeispiel: Tamoxifen und CYP2D6



- Der Vergleich der CYP2D6-Metabolisierungstypen in der Überlebenszeitanalyse zeigt einen deutlich verschlechterten klinischen Outcome für Tamoxifen-Patientinnen mit verminderter CYP2D6-Aktivität.

Vergleich der CYP2D6-Metabolisierungstypen in der Überlebenszeitanalyse



Konsequenzen für die adjuvante Therapie



- Nach Bestimmung des Metabolisierungstyps kann die für die Patientin optimale antihormonelle Therapie empfohlen werden:

Therapieempfehlungen bei rezeptor-positivem Tumor

STATUS	OHNE TYPISIERUNG	NACH TYPISIERUNG
prämenopausal*	<p>hohes Risiko: Chemotherapie → Tamoxifen für 5 Jahre <small>Oxford LoE: 1a GR: A AGO: ++, Stand: Oktober 2010</small></p> <p>niedriges Risiko: Tamoxifen für 5 Jahre <small>Oxford LoE: 1a GR: A AGO: ++, Stand: Oktober 2010</small></p>	<p>PM bei Tamoxifen bleiben; ggf. Chemotherapie/Bestrahlung intensivieren</p> <p>IM/hetEM keine Änderung der empfohlenen Therapie</p> <p>EM keine Änderung der empfohlenen Therapie</p> <p>UM Tamoxifen-Dosisanpassung bei auftretenden Nebenwirkungen</p>
postmenopausal	<p>Sequentielle Therapie für 5 Jahre</p> <p>nodal negativ: Tamoxifen → Aromatasehemmer <small>Oxford LoE: 1a GR: A AGO: ++, Stand: Oktober 2010</small></p> <p>nodal positiv: Aromatasehemmer → Tamoxifen <small>Oxford LoE: 1b GR: C AGO: ++, Stand: Oktober 2010</small></p>	<p>PM Aromatasehemmer für 5 Jahre</p> <p>IM/hetEM keine Änderung der empfohlenen Therapie</p> <p>EM Tamoxifen für 5 Jahre</p> <p>UM Tamoxifen-Dosisanpassung bei auftretenden Nebenwirkungen</p>

*Prämenopausale Patientinnen sollten im Vorfeld der Untersuchung darauf hingewiesen werden, dass für sie keine adäquate antihormonelle Alternativtherapie zu Tamoxifen besteht.

Produktlinie humatrix Therapiesicherheit



- In der Apotheke aktuell erhältliche Testsysteme:
 - Therapiesicherheit Tamoxifen
 - Therapiesicherheit 5-Floururacil
 - Therapiesicherheit Kontrazeptiva
 - Therapiesicherheit Aminoglykoside
 - Therapiesicherheit Statine
 - Therapiesicherheit Clopidogrel

- Therapiesicherheit Antidepressiva
- Therapiesicherheit Clomifen



- Die Individualisierte Medizin benötigt einen reflektierten Umgang, praxistaugliche Tools sowie informierte Ärzte, Apotheker und Patienten um sinnvoll umgesetzt werden zu können.
- Es liegen bereits heute einige vielversprechende Konzepte vor, deren Implementierung in der breiten Praxis nicht nur sinnvoll, sondern schlichtweg notwendig sind.



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Kontakt



Dr. Anna C. Eichhorn
Vorstand/CEO

humatrix AG
Carl Benz Str. 21
D-60386 Frankfurt am Main
Deutschland
Tel.: +49 – 69 - 4208860

Email: anna.eichhorn@humatrix.de

Web: www.humatrix.de