



Liebe Leserin, lieber Leser,

möchten Sie jahrelang ein Medikament einnehmen, das bei Ihnen womöglich nicht optimal wirken kann? Vermutlich nicht. Bei Prophylaxe-Medikamenten wie Tamoxifen und Clopidogrel können die Folgen besonders schwerwiegend sein, da sich die fehlende Wirksamkeit für Arzt und Patient erst dann offenbart, wenn zum Beispiel ein Herzinfarkt oder Rezidiv auftritt.

Immer wieder fordern Experten daher, Maßnahmen zu ergreifen, um dieses Nicht-Wirksamkeitsrisiko vorab zu erkennen und die Therapie entsprechend anpassen zu können. Im Falle von Tamoxifen ist bekannt, dass es bei Patientinnen mit zu schwacher CYP2D6-Aktivität nicht ausreichend wirken kann.

Denn dieses Enzym sorgt für die Umwandlung in den eigentlichen Wirkstoff Endoxifen.

„Vor dem Start der Tamoxifen-Therapie ist es sinnvoll, den CYP2D6-Aktivitätsscore der Patientin durch Genotypisierung festzustellen“, betont daher ein aktueller Artikel, den wir Ihnen gemeinsam mit den entsprechenden internationalen Dosisempfehlungen ab S. 2 vorstellen. Im zweiten Schwerpunktthema (ab S. 4) berichten wir über aktuelle Publikationen zum Thema Plättchenhemmung. Diese belegen klar, dass ein Clopidogrel-Einsatz ohne vorherige Gentestung zu erheblich schlechteren sekundärpräventiven Ergebnissen führt als eine Medikation mit Prasugrel oder Ticagrelor. Bei rund 30 % aller Patienten kann Clopidogrel stoffwechselbedingt nicht ausreichend wirken. Da ist es nur folgerichtig, dass zwei aktuelle Untersuchungen signifikant bessere Ergebnisse bei Stratifizierung der Clopidogrel-Therapie – sowohl beim akuten Koronarsyndrom als auch bei einer perkutanen Koronarintervention – nachwiesen.

AUS DEM INHALT

Vor dem Tamoxifen-Therapiestart sollte CYP2D6 getestet werden

.....Seite 2

Studien sprechen für eine pharmakogenetisch stratifizierte Herangehensweise bei der Plättchenhemmung

.....Seite 4

Ihr



Patrick Schlebrowski

Geschäftsführer
STADAPHARM GmbH

TERMINE

Kardiologie und Phlebologie

56. Jahrestagung der Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie 2019

Rostock, 19.09.2019 – 21.09.2019

56. Kongress der Südwestdeutschen

Gesellschaft für Innere Medizin (SWGIM) Bad Boll, 27.9.2019 – 28.9.2019

Onkologie

Curriculum „Onkologie“

Berlin, 13.09.2019-15.09.2019

ESMO 2019 (European Society for Medical Oncology)

Barcelona, 27.09.2019 – 01.10.2019

DGHO 2019

Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie Berlin, 11.-14.10.

ESGO 2019 State of the Art Rare Gynaecological Cancers Conference

Athen, 02.11.2019-05.11.2019

Neurologie & Psychiatrie

NEURO 2019

Bremen, 07.09.2019

DGN Kongress – 92. Kongress der Deutschen

Gesellschaft für Neurologie

Stuttgart, 25.-28.09.2019

29th Alzheimer Europe Conference

Den Haag, 23.10.2019-25.10.2019

Allgemeinmedizin

56. Kongress der Südwestdeutschen Gesellschaft für Innere Medizin (SWGIM) Bad Boll, 27.9.2019-28.9.2019

50. Kongress für Allgemeinmedizin

Graz, 28.11.2019 – 30.11.2019

Gynäkologie

Jahrestagung der Deutschen Menopause Gesellschaft

Frankfurt am Main, 08.11.2019-09.11.2019

31. Kongress der Deutschen Kontinenz Gesellschaft und 89. Seminar des Arbeitskreises Urologische Funktionsdiagnostik und Urologie der Frau Essen, 22.11.2019 – 23.11.2019

Jahrestagung der DGSMW – VÖLLIG LOSGELOST – Erregung, Beziehung, Fortpflanzung

Berlin, 22.11.2019 – 23.11.2019

Sexualmedizin Interdisziplinär

Wien, 29.11.2019 – 30.11.2019

Diabetologie

Gemeinsame Jahrestagung der Österreichischen Adipositas Gesellschaft und der Österreichischen Gesellschaft für Adipositas und Metabolische Chirurgie Wien, 04.10.2019 – 05.10.2019

13. Diabetes Herbsttagung der Deutschen

Diabetes Gesellschaft Leipzig, 08.11.2019 – 09.11.2019

Pharmazie/Apotheke

Expopharm Düsseldorf

Düsseldorf, 25.09.2019 – 28.09.2019

Intersana – Die internationale Gesundheitsmesse Augsburg, 08.11.2019 – 10.11.2019

precure – Die Messe für Prävention und Gesundheitsförderung

Zürich, 08.11.2019 – 10.11.2019

Nephrologie

DGfN – Kongress für Nephrologie 2019

11. Jahrestagung der Dt. Ges. f. Nephrologie Düsseldorf, 10.-13.10.2019

STADA

STADAPHARM

Vor dem Tamoxifen-Therapiestart sollte CYP2D6 getestet werden

Das internationale Konsortium CPIC empfiehlt in seiner aktuellen Guideline die CYP2D6-Genotypisierung vor dem Beginn der Tamoxifen-Therapie [1, 2]. Wir berichteten erstmals im Newsletter 1/2018 darüber. Nun führt ein aktueller Artikel, unter der Leitung von Prof. Dr. Charlotte Kloft, FU Berlin, die praktische Umsetzung weiter aus [3].

Bei Patientinnen mit östrogenrezeptorpositivem (ER+) Brustkrebs kommt oft über lange Therapiezeiträume Tamoxifen für die Rezidivprophylaxe zum Einsatz. Dazu wird meist eine Standarddosis von 20 mg Tamoxifen/Tag verwendet. Doch nicht für alle Patientinnen ist diese standardmäßige Verordnung die beste Strategie. In diesen Fällen wären Dosisanpassungen bzw. alternative Medikamente eine wirksamere Behandlung.

Denn Tamoxifen muss als Prodrug erst in den wesentlich wirksameren Metaboliten Endoxifen umgewandelt werden. Und genau das funktioniert bei vielen Patientinnen nicht in ausreichendem Maße, sodass es bei ihnen nach der Verabreichung von 20 mg Tamoxifen zu keinen therapeutischen Endoxifen-Plasmakonzentrationen kommt. Der aktuelle Artikel [3] führt zwei retrospektive Auswertungen von klinischen Studien auf, die gezeigt hätten, dass zwischen 20 und 33 % der Tamoxifenpatientinnen den gewünschten therapeutischen Endoxifen-Plasmakonzentrationszielwert unter der Standarddosis verfehlen.

Als Endoxifen-Zielwert wurden 6 ng/ml vorgeschlagen, da sich in klinischen Studien unterhalb dieses Schwellenwerts ein erhöhtes Risiko für Therapieversagen zeigte. Das



heißt, es wurde ein vermehrtes Auftreten von Tumorrezidiven bei den Patientinnen beobachtet, bei denen keine therapeutische Endoxifenkonzentration > 6 ng/ml erzielt wurde.

Für das Erreichen des therapeutischen Wirkspiegels spielt die genetisch determinierte Aktivität des CYP2D6-Enzyms eine entscheidende Rolle

Denn dieses ist für die Umwandlung von Tamoxifen in Endoxifen verantwortlich. „Während Patien-

tinnen mit normaler oder erhöhter Enzymaktivität mit wesentlich höherer Wahrscheinlichkeit ausreichende therapeutische Endoxifenkonzentrationen erreichen (> 6 ng/ml), ist das bei Patientinnen mit eingeschränkter oder fehlender CYP2D6-Aktivität oftmals nicht der Fall.“ [3]

Sowohl der genannte Artikel als auch die CPIC-Leitlinie empfehlen daher die CYP2D6-Genotypisierung vor dem Tamoxifen-Therapiestart.

Um die Test-Implementierung in die ärztliche Praxis zu erleichtern, hat die CPIC-Guideline die möglichen Testergebnisse in einen entsprechenden CYP2D6-Aktivitätswert (AS: 0; 0,5; 1; 1,5 und 2 sowie > 2) übersetzt und angemessene Therapieempfehlungen gegeben [1, 2]: Bei erhöhter (AS > 2) und normalen Enzymaktivität (AS 1,5–2) sind therapeutische Endoxifenspiegel zu erwarten. Die Tamoxifen-Therapie kann mit der Standarddosis von 20 mg/Tag eingeleitet werden. Die gleichzeitige Einnahme von Medikamenten, die als moderate bis starke CYP2D6-Inhibitoren

wirken, sollte dennoch vermieden werden.

Ist die Metabolisierung eingeschränkt bzw. intermediär (AS 0,5–1), kommt es nur zu einer geringen Endoxifenbildung. Der Endoxifenspiegel erreicht bei einer Dosis von 20 mg Tamoxifen/Tag nicht den therapeutischen Wirkungsspiegel. Daher sollte eine alternative Therapie mit Aromatasehemmern erwogen oder – falls diese kontraindiziert sind – die Erhöhung der Tamoxifendosis in Betracht gezogen werden. Aufgrund der geringen CYP2D6-Restaktivität

sollten möglichst alle Medikamente, die zusätzlich inhibitorisch wirken, gemieden werden.

Findet aufgrund einer CYP2D6-Schwäche (AS 0) kaum eine Umwandlung in den aktiven Metaboliten Endoxifen statt, wird die alternative Therapie mit Aromatasehemmern empfohlen. Sollten diese kontraindiziert sein, könnte ebenfalls eine Dosiserhöhung von Tamoxifen erwogen werden, wobei diese den Endoxifenspiegel aber oft nicht normalisieren kann.

Literatur:

1. CPIC. CPIC Guideline for Tamoxifen based on CYP2D6 genotype. Abrufbar unter: <https://cpicpgx.org/guidelines/cpic-guideline-for-tamoxifen-based-oncyp2d6-genotype/>
2. Goetz MP et al. Clin Pharmacol Therapeutics. 2018. Abrufbar unter: https://cpicpgx.org/content/guideline/publication/tamoxifen/2017/tamoxifen_reprint.pdf
3. Klopp-Schulze L, Kloft C. CYP2D6-Genotypisierung vor Tamoxifen-Therapiestart. Best Practice Onkologie 2018; 6: 325–329

Videos helfen, die STADA Diagnostik-Tests ganz leicht zu verstehen

Auf der STADA-Website stehen für Sie und Ihre Patienten Videos zu den Diagnostik-Tests Statine und Antidepressiva zur Verfügung.

Video-Clips zum Antidepressiva-Test:

Wichtige Themen rund um die Antidepressiva-Therapie, ihre Herausforderungen sowie die mögliche Hilfestellung mittels Diagnostik-Test werden kurz und anschaulich zusammengefasst:

- Wie Antidepressiva bei einer Depression helfen (Rubrik „Depressionen behandeln“ -> „Behandlung“)
- Warum nicht jedes Antidepressivum zu jedem Patienten passt (Rubrik „Therapie optimieren“ -> „Stoffwechselenzyme CYP2C19 & CYP2D6“)
- Wie der Antidepressiva-Test hilft (Rubrik „Therapie optimieren“ -> „Auswirkungen auf die Wirksamkeit“)
- Was der Test aussagt (Rubrik: „Antidepressiva-Test“)

Unter www.antidepressiva-test.stada

Video-Clips zum Statin-Test:

Diese stellen leicht verständlich folgende Themen zur Statin-Therapie und zu Möglichkeit der Therapieoptimierung mittels Genotypisierung dar:

- Was der DNA-Test Statine aussagt
- Der DNA-Test Statine in der Praxis: Arzt und Patient berichten
- Welche Probleme können bei der Statineinnahme auftreten?
- Wie der DNA-Test Statine hilft
- Wie Statine bei zu hohen Cholesterinwerten helfen

Unter www.statine-test.stada

Video Clips zum Aufbau und zur Erklärung der Analyseergebnisse

In Ihrem **Fachkreis-Login** unter www.stadapharm.de/DNA finden Sie zu den Produkten STADA Diagnostik Antidepressiva und Statine DNA-Test tiefer gehende Erläuterungen zum Aufbau des Testergebnisses. Dr. Anna Eichhorn von der humatrix AG erklärt Ihnen, welche Genvarianten mithilfe der Tests identifizierbar sind und welche Bedeutung diese für Ihre Therapieplanung haben können.

- Aufbau und Erklärung der Analyseergebnisse – STADA Diagnostik Antidepressiva DNA-Test
- Aufbau und Erklärung der Analyseergebnisse – STADA Diagnostik Statine DNA-Test

Studien sprechen für eine pharmakogenetisch stratifizierte Herangehensweise bei der Plättchenhemmung

Nach einem akuten Koronarsyndrom wie Myokardinfarkt oder instabiler Angina pectoris erhalten die Patienten Thrombozytenaggregationshemmer zur Sekundärprävention.

Dazu stehen die P2Y12-Antagonisten Clopidogrel sowie in Kombination mit ASS Prasugrel und Ticagrelor zur Verfügung.

Die Auswertung der Daten von 32.830 Patienten in einer epidemiologischen Studie zeigte nun, dass sich die kumulative Inzidenz für einen Klinikaufenthalt aufgrund von einem erneuten akuten Koronarsyndrom oder Tod innerhalb von 2 Jahren stark unterschied, je nachdem, welches plättchenhemmende Medikament die Patienten erhielten. Unter Clopidogrel waren es 18,7 %, unter Prasugrel nur 8,7 % und unter Ticagrelor 12 % [1].

Bei rund 30 % aller Patienten kann Clopidogrel stoffwechselbedingt nicht ausreichend wirken

Allerdings wurde bei den Patienten, die Clopidogrel erhielten, vorab nicht überprüft, ob dieses Prodrug bei ihnen überhaupt wirken kann. Denn Clopidogrel muss zunächst in der Leber in den medikamentös aktiven Metaboliten umgewandelt werden. Die Fachinformation warnt daher, dass bei Patienten, bei denen diese Aktivierung (über CYP2C19) nicht oder nur vermindert erfolgt, ein Wirkverlust droht. Das sind etwa 30 % der Patienten. Zudem muss Clopidogrel im Darmepithel via Transporter (ABCB1) in ausreichender Menge aufgenommen werden: Dies ist der zweite wirkungsre-



levante Schritt. Ob Clopidogrel bei einem Patienten ausreichend wirken kann, lässt sich leicht vorab mit einem Gentest wie dem STADA Diagnostik Clopidogrel DNA-Test (siehe S. 6) überprüfen.

Cytochrom P450 2C19 (CYP2C19)

Pharmakogenetik: Bei Patienten, die langsame CYP2C19-Metabolisierer sind, wird bei empfohlener Clopidogrel-Dosierung weniger aktiver Metabolit von Clopidogrel gebildet, was einen verminderten Effekt auf die Thrombozytenfunktion zur

Folge hat. Es stehen Tests zur Verfügung, mit denen der CYP2C19-Genotyp des Patienten bestimmt werden kann [2].

Wie sich das Outcome bei Gentestung verbessert

Wenn man Clopidogrel genotypenadjustiert einsetzt, dann zeigt es einen großen Benefit. Zwei aktuelle Untersuchungen wiesen signifikant bessere Ergebnisse bei Stratifizierung der Clopidogrel-Therapie – sowohl beim akuten Koronarsyndrom als auch bei einer perkutanen Koronarintervention (PCI) – nach.

Patienten mit akutem Koronarsyndrom erreichten mit einer um 42 % niedrigeren Wahrscheinlichkeit innerhalb von 12 Monaten den kombinierten primären Endpunkt (Herzinfarkt, Schlaganfall, kardiovaskulärer Tod und schwere Blutungen), wenn ihre plättchenhemmende Medikation auf einem entsprechenden Gentest basierte [3, 4].

An dieser Studie nahmen 888 Patienten mit akutem Koronarsyndrom teil. Bei der Hälfte der Patienten wurde ein Gentest bezüglich Clopidogrel durchgeführt. In der getesteten Gruppe trat der primäre Endpunkt bei 15,9 % der Patienten auf und in der nicht getesteten Gruppe bei 25,9 %.

„Die Auswahl der Behandlung auf Basis genetischer Daten und klinischer Charakteristika des Patienten könnte zu einer personalisierteren und damit effizienteren plättchenhemmenden Therapie beitragen und damit sowohl das ischämische als auch das Blutungsrisiko senken“, resümierte Studienleiter Prof. Dr. Diego Ardissino, der die Ergebnisse bei der diesjährigen Jahrestagung des American College of Cardiology (ACC) in Orlando, USA, vorstellte [4].

Bei der zweiten Studie erhielten 504 Patienten, bei denen eine PCI mit Stentimplantation durchgeführt wurde, entweder eine durch den Genotyp gesteuerte plättchenhemmende Therapie oder die Standardtherapie [4, 5].

Die teilnehmenden interventionellen Kardiologen waren allerdings nicht verpflichtet, bei Patienten mit dem Loss-of-Function-Genotyp Ticagrelor oder Prasugrel statt Clopidogrel einzusetzen. 71 % der Ärzte hielten sich an die Therapieempfehlung für genotypisierte Patienten, aber 21 % nicht, sagte Dr. Sony Tuteja, die die Studie beim ACC-Kongress vorstellte. „Zu den Gründen für den Einsatz von Clopidogrel trotz Loss-of-Function-Mutation zählten eine stabile Erkrankung und Bedenken wegen der Therapiekosten“, berichtete Tuteja. Normale Metabolisierer erhielten in 22 % der Fälle Prasugrel oder Ticagrelor – wenn die Erkrankung als komplizierter eingestuft wurde, bei akutem Koronarsyndrom oder wenn Lokalisierung und Größe des Stents dafür sprachen.

Ermutigung, auf Loss-of-Function-Mutation zu testen

„Unsere Ergebnisse zeigen, dass interventionelle Kardiologen den Genotyp in Betracht ziehen, wenn sie sich für eine plättchenhemmende Therapie entscheiden, aber sie berücksichtigen auch andere Faktoren“, analysierte Tuteja. Im Hinblick auf schwere kardiale Ereignisse gab es keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Doch in einer Post-hoc-Analyse der genotypisierten Gruppe hatten Patienten, die trotz Loss-of-Function-Mutation Clopidogrel erhielten, eine höhere Rate an schweren koro-



naren Ereignissen, Blutungen und Tod als Patienten, die Ticagrelor oder Prasugrel erhielten [4].

In einem Interview äußerte Tuteja, dass die Ergebnisse der beiden Studien „Ärzte dazu ermutigen, verstärkt solche Gentests anzuwenden, um die plättchenhemmende Therapie zu steuern“.

Und: „Wenn ich den Loss-of-Function-Genotyp hätte, dann würde ich mit Sicherheit nicht mit Clopidogrel behandelt werden wollen.“ [4]

Quelle:

1. Sheikh Rezaei S et.al. Clopidogrel, prasugrel, or ticagrelor use and clinical outcome in patients with acute coronary syndrome: a nationwide long-term registry analysis from 2009 to 2014. ESC Abstract 2017 P3699
2. Fachinformation Clopidogrel STADAPHARM, Stand 2016
3. Notarangelo FM et al. Pharmacogenomic Approach to Selecting Antiplatelet Therapy in Patients With Acute Coronary Syndromes: The PHARMCLO Trial. J Am Coll Cardiol. 2018; 71 (17): 1869–1877
4. Weniger Komplikationen bei akutem Koronarsyndrom und PCI: Studien sprechen für Gentest vor der Gabe von Plättchenhemmern – Medscape – 14. März 2018
5. Assessment of prospective CYP2C19 genotype guided Dosing of AntiPlatelet Therapy in Percutaneous Coronary Intervention – ADAPT-PCI

STADA Diagnostik-Test Clopidogrel: Risiko der Nichtwirksamkeit erkennen

Was?

- Der orale Plättchenhemmer Clopidogrel ist ein Prodrug und muss hepatisch in den medikamentös aktiven Metaboliten umgewandelt werden.
- Auch die Aufnahme von Clopidogrel im Darmepithel über den ABCB1-Transporter funktioniert nicht bei allen Patienten gleich gut.
- Patienten, die keine oder verminderte CYP2C19-Enzymaktivität aufweisen (insgesamt rund 30 % aller Patienten), sollten von Anfang an ein Alternativmedikament (z. B. Prasugrel) erhalten.
- Bei normaler Enzymaktivität (ca. 65% aller Patienten) ist die Behandlung mit Clopidogrel geeignet.
- Besteht eine erhöhte Enzymaktivität (ca. 5%), sollte eine Dosissenkung aufgrund eines erhöhten Blutungsrisikos erwogen werden.
- Wird Clopidogrel nur mangelhaft resorbiert (ABCB1-Transporter), ist hingegen eine Dosiserhöhung erforderlich, um ausreichenden Schutz zu erzielen.

Wann?

- Der Test sollte möglichst vor Therapiebeginn bei jedem Patienten durchgeführt werden, um eine individuell optimierte Therapie zur Infarkt- und Schlaganfallprophylaxe zu ermöglichen.
- Er bestimmt den CYP2C19-Metabolisierungstyp sowie die ABCB1-Transporter-Aktivität.
- Der Test erlaubt die Identifikation von Risikoträgern für Nichtwirksamkeit und die gezielte Umstellung auf alternative Therapien.
- Er kann auch ohne Weiteres zu einem späteren Zeitpunkt im Therapieverlauf durchgeführt werden.
- Das Testergebnis – die CYP2C19- und ABCB1-Genetik – ist völlig unabhängig von einer Medikamenteneinnahme und verändert sich nicht (muss also auch nur einmal im Leben bestimmt werden).

Wie?

- Jeder Patient, bei dem eine Clopidogrel-Behandlung erwogen wird, sollte über die Testmöglichkeit informiert werden.



- Beim Test handelt es sich um eine IGeL, die privatärztlich abgerechnet wird. Der Kaufpreis in der Apotheke beträgt 160,88 € (UVP).
- Das Testkit wird vom Patienten in der Apotheke erworben und zur Blutentnahme in die Arztpraxis mitgebracht.
- Der Test identifiziert gleichzeitig die individuellen Genkonstellationen von CYP2C19 und ABCB1.

SERVICE RUND UM DEN DNA-TEST CLOPIDOGREL VON STADA DIAGNOSTIK

- Für den DNA-Test Clopidogrel von STADA Diagnostik erhalten Arzt und Apotheker alle erforderlichen Materialien wie Patientenbroschüren, Schulungsunterlagen oder Vordrucke zur Beantragung einer Kostenerstattung bei den Kassen etc. kostenfrei unter www.stada-diagnostik.de/medikamentenunvertraeglichkeit/service
- Zusätzlich erhält der Arzt bei Bedarf kostenlose Beratung oder Erklärungen rund um den Test allgemein sowie individuelle Testergebnisse (telefonisch von Herrn Weiner aus dem Labor humatrix AG unter 0170/4605684 oder elektronisch unter diagnostik@stadapharm.de).
- Umfangreiche Informationen sowohl für den behandelnden Arzt als auch den betreffenden Patienten finden Sie unter www.clopidogrel.test.stada