

---

**Prof. Dr. med. Markus Paulmichl**

Facharzt für Pharmakologie und Toxikologie

Leiter der Abteilung Personalisierte Medizin, Privatklinik Maria Hilf GmbH, Klagenfurt

Allgemein beeidigter und gerichtlich zertifizierter Sachverständiger für die Bereiche 02.03, 02.23 und 02.46

# Pharmakogenetik in der Beurteilung von medizinischen Behandlungsfehlern bei der Medikamentenverschreibung

## 1. Vorbemerkung

Dieser Artikel beschäftigt sich mit dem Einfluss der Pharmakogenetik bei der Beurteilung von medizinischen Behandlungsfehlern im Zuge der Wahl und Verabreichung von Medikamenten, die bei einer bestimmten Diagnose unter Berücksichtigung der allgemeinen Patientenparameter im Rahmen einer ärztlichen Behandlung verwendet werden.

## 2. Medikamentenwahl im Rahmen einer ärztlichen Behandlung

Die Wahl eines Medikaments hängt im Wesentlichen von drei Faktoren ab, nämlich 1.) der Diagnose, 2.) den allgemeinen Parametern des Patienten (zB Alter, Gewicht, Geschlecht, Begleiterkrankungen) und 3.) den pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenheiten des Wirkstoffs oder der Wirkstoffe, wenn gleichzeitig mehrere Wirkstoffe (Polypharmazie) verabreicht werden.<sup>1</sup> Behandlungsfehler können sich in allen drei Bereichen ergeben, der Inhalt dieses Artikels fokussiert aber auf jene, die Pharmakodynamik und Pharmakokinetik betreffen und in entsprechenden Verfahren in der Regel in einem pharmakologischen bzw. toxikologischen Gutachten abgehandelt werden.

## 3. Das pharmakologische bzw. toxikologische Gutachten

Es ist nicht die Aufgabe eines pharmakologischen bzw. toxikologischen Gutachtens, darüber zu befinden, ob die Wahl einer bestimmten Medikamenten- bzw. Wirkstoffgruppe bei einem bestimmten Patienten mit einer bestimmten Erkrankung oder Erkrankungen angebracht ist. Diese Entscheidung fällt in die entsprechenden Fachdisziplinen der Medizin (Innere Medizin, Chirurgie etc) und muss demnach von einem Gutachter in der relevanten medizinischen Disziplin beurteilt werden. Beim pharmakologischen bzw. toxikologischen Gutachten geht es um folgende Themen:

- Beurteilung, ob das verabreichte Medikament oder die Medikamente für die entsprechende Verwendung zugelassen sind;<sup>2</sup>
- Beurteilung, ob die notwendigen Vorsichtsmaßnahmen bei der Verabreichung als Einzelmedikation oder gemeinsam mit weiteren Medikamenten beachtet wurden;
- Beurteilung, mit welcher Wahrscheinlichkeit festgestellte Symptome als Nebenwirkungen bei einem spezifischen Wirkstoff auftreten;
- Beurteilung, ob sich bleibende Schäden durch ein verordnetes Medikament oder dessen Nebenwirkungen ergeben;
- Beurteilung, ob sich die gemessenen Wirkstoffspiegel (Konzentrationen im Blut) im normalen oder toxischen Bereich befinden.

Für all diese Punkte spielt die Pharmakogenetik – wie im Weiteren dargestellt – eine wichtige Rolle zur Objektivierung von möglichen Behandlungsfehlern.

## 4. Pharmakogenetik und Pharmakogenomik

Die Pharmakogenetik und die Pharmakogenomik (zusammen als PGx bezeichnet) stellen die Lehre von der Rolle der Gene bzw. genetischer Informationen bei der Verschreibung von Medikamenten dar. Unsere Gene sind deshalb für die Verschreibung von Medikamenten von großer Wichtigkeit, weil deren Produkte (Proteine oder Enzyme) für die Wirkung, Verteilung, den Abbau und die Aktivierung der in den Medikamenten enthaltenen Wirkstoffe notwendig sind. Mutationen oder genetische Strukturvarianten dieser Gene können dazu führen, dass die entsprechenden Proteine oder Enzyme schlechter, gar nicht oder viel zu stark funktionieren. Sie sind dadurch für mögliche Nebenwirkungen verantwortlich, die bis hin zum Tod des Patienten führen können. PGx-relevante Eigenschaften von Medikamenten werden im Zulassungsverfahren durch die Zulassungskommissionen genauestens geprüft<sup>3</sup> und entsprechende Informationen in der Fachinformation der Medikamente vermerkt.

Mithilfe der Pharmakogenetik lassen sich dadurch mögliche Fehler bei der Wahl und/oder Verabreichung von Medikamenten objektivieren. Die Pharmakogenetik stellt damit ein wichtiges Werkzeug im Ordnen der Kausalitätskette bei Verfahren um ärztliche Kunst- bzw Behandlungsfehler im Bereich der Medikamentenwahl und -verabreichung dar.

### 5. PGx, ein wichtiger Pfeiler der personalisierten Medizin

Die Pharmakogenetik, also die pharmakologische Therapie geleitet durch genetische Parameter, stellt einen der drei Grundpfeiler der personalisierten Medizin dar (gemeinsam mit genetischen Parametern in Prävention und Diagnose). Diese drei Grundpfeiler der personalisierten Medizin prägen zunehmend die Art und Weise, wie Medizin praktiziert wird.<sup>4</sup> Die Tatsache, dass die pharmakogenetische Verschreibung von Medikamenten nicht schon Standard ist, verleitet zur Annahme, dass es sich um eine noch junge Disziplin in der Medizin handelt. In Wahrheit geht Pharmakogenetik bis in das Jahr 510 v. Chr. zurück, in dem *Pythagoras* erkannte, dass der Verzehr von Fava-Bohnen für manche Menschen letale Folgen hat.<sup>5</sup> In den späten 1950er-Jahren beschrieb *Motulsky* den Einfluss genetischer Faktoren auf den Metabolismus von Medikamenten.<sup>6</sup> Mittlerweile leistet die Pharmakogenetik einen wichtigen Beitrag zur Sicherheit, besseren Wirkung und Reduktion der Kosten im Gesundheitssystem.<sup>7</sup>

### 6. Pharmakogenetisch relevante Hinweise in der Fachinformation

Zulassungskommissionen (wie die EMA in Europa, die FDA in den USA, die PMDA in Japan, die HCSC in Kanada oder Swissmedic in der Schweiz) beurteilen, inwieweit pharmakogenetische Hinweise in den respektiven Fachinformationen (Summary of Product Characteristics – SmPC) der Medikamente vermerkt werden müssen. In Europa sind die Kapitel der Fachinformationen genormt und PGx-relevante Informationen befinden sich in der Mehrzahl der Fälle in den Kapiteln 4 („*Klinische Angaben*“) und 5 („*Pharmakologische Eigenschaften*“), und zwar:

- 4.2 Dosierung und Art der Anwendung;
- 4.3 Gegenanzeigen;
- 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung;
- 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen;
- 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften;
- 5.1 Pharmakokinetische Eigenschaften.

Bei rund 30 % aller zentral in Europa zwischen 1995 und 2014 zugelassenen Medikamente befindet sich pharmakogenetisch relevante Information in den verschiedenen

Kapiteln der Fachinformation.<sup>8</sup> *Relling/Evans* publizierten im Jahr 2015, dass bei 1.200 der mit 4 Mrd Verschreibungen am häufigsten verschriebenen Medikamente in den USA in 18 % der Fälle, also bei 720 Mio Verschreibungen, Wirkstoffe enthalten waren, für welche die Zulassungskommissionen relevante pharmakogenetische Information zur Wirkung und Sicherheit des Medikaments bereitstellen.<sup>9</sup>

Die ärztliche Kunst gebietet, dass die Inhalte der Fachinformation vom verschreibenden Arzt vor der Verschreibung bzw Abgabe gelesen, verstanden und dann entsprechend umgesetzt werden. Die Fachinformation ist verglichen mit dem Beipackzettel eine wesentlich umfangreichere Dokumentation zur Verwendung, Wirkung und Sicherheit der relevanten Wirkstoffe. Das Lesen des Beipackzettels ersetzt damit das Lesen, Verstehen und Umsetzen der Fachinformation für den Arzt nicht. Die Fachinformationen sind inhärenter Bestandteil der Zulassung und dürfen bzw können nur vom Zulassungsinhaber nach Rücksprache mit der Zulassungsagentur geändert werden. Da Medikamente vor der Zulassung nicht an allen Menschen überprüft werden können, kann es im Laufe des „Lebenszyklus“ eines Medikaments durchaus vorkommen, dass sich neue und relevante Wirkungs- und/oder Sicherheitsaspekte ergeben, die durch die für die Zulassungsinhaber verpflichtende Pharmakovigilanz und die publizierte Literatur erkannt werden. Dies führt dann letztendlich zu einer Aktualisierung der Fachinformation.<sup>10</sup> Daraus kann aber nicht geschlossen werden, dass alle für die Wirkung und/oder Sicherheit relevanten neuen Erkenntnisse immer zeitnahe zu einer Änderung der Fachinformation führen. Bevor dieser formale Akt der Fachinformationsaktualisierung erfolgt, wurden relevante neue Hinweise in der Regel in den verschiedenen Fachjournalen publiziert und sind damit für den Zulassungsinhaber, aber auch für den verschreibenden Arzt zugänglich. Für das Umsetzen von Wirkungs- und Sicherheitsaspekten, die in der Fachinformation erwähnt werden, ist jedenfalls der Arzt zuständig, und Schäden, die durch eine Nichtbeachtung auftreten, stellen demnach in der Regel Behandlungsfehler dar.

### 7. Warum spielen Gene bei der Medikamentenwahl und -verabreichung eine Rolle?

Medikamente, die es in der uns vertrauten Form erst seit weniger als 100 Jahren gibt, sind in der Regel körperfremde Substanzen (Xenobiotica), die mehrheitlich in der Leber chemisch verändert und/oder abgebaut (metabolisiert) werden. Für diesen Metabolismus sind Enzyme notwendig, deren Bauplan in unseren Genen festgelegt (codiert) ist. Da für unseren Körper Xenobiotika potenziell gefährlich sind, zeigen die für deren Abbau verantwortlichen Gene eine hohe Mutationsfreudigkeit, damit eine Adaptierung unseres Körpers auf neue „Umweltgifte“ möglich ist. Dies geschieht im Rahmen der Evolution und erfolgt über Zeitspannen meist weit jenseits der erwähnten 100 Jahre. Da Mutationen zufällig entstehen,

können sie nicht nur Bereiche im Gen treffen, die für die Funktion der entsprechenden Proteine von Vorteil sind, sondern auch Bereiche, deren Funktionalität sie ungünstig verändern. Letzteres ist in der Regel für Umweltgifte wenig relevant, da die am Metabolismus von Xenobiotika beteiligten Gene und deren Produkte (Enzyme) redundant, das heißt mehrfach abgesichert, arbeiten. Wenn ein Enzym schlechter oder auch gar nicht funktioniert, ist daher meistens ein funktionierender Ersatz (Back-up) vorhanden. Leider gibt es sehr oft bei Medikamenten und deren Wirkstoffen einen solchen funktionierenden Ersatz für den Abbau nicht. Das heißt, Medikamente und damit ihre Wirkstoffe werden sehr oft bevorzugt über nur einen Abbauweg, das heißt von einem Enzym, metabolisiert, und ist dieser Weg beeinträchtigt, kommt es zu entsprechenden Nebenwirkungen.

Dieser Metabolismus kann zwei wichtige Aspekte der „Medikamentenwirkung“ betreffen: 1.) den Abbau und damit die Beendigung der Medikamentenwirkung und 2.) die Aktivierung und damit den Beginn der Medikamentenwirkung.

**Ad 1.)**

Funktionieren der Metabolismus und damit der Abbau des Wirkstoffs schlechter oder gar nicht, kommt es bei einer wiederholten Einnahme des Medikaments zu einem Aufschaukeln der Konzentration im Körper und damit wird das Auftreten von Nebenwirkungen wahrscheinlicher bzw sehr oft stärker. Beispiele dafür sind 5-Fluorouracil und Ähnliches,<sup>11</sup> Siponimod, Antidepressiva<sup>12</sup> uvm.

|                  | Fluorouracil | Siponimod | Citalopram | Duloxetin  |
|------------------|--------------|-----------|------------|------------|
| Zu testendes Gen | DPYD         | CYP2C9    | CYP2C19    | CYP2D6     |
| EMA              | recommended  | required  |            | actionable |
| FDA              | actionable   |           | actionable | actionable |
| PMDA             | actionable   |           |            |            |
| HSCS             | actionable   |           | actionable |            |
| Swissmedic       | required     | required  | actionable | actionable |

**Tabelle 1:** Medikamente mit relevanten Genen zum Testen (Hinweis verschiedener Zulassungsagenturen)

In all diesen Fällen führt das Fehlen oder die Verminderung der Funktion des entsprechenden Gens bei wiederholter Einnahme dazu, dass die Konzentration im Blut über die Zeit das Vielfache der gewünschten Konzentration erreicht und damit das Auftreten von entsprechenden Nebenwirkungen entsprechend hoch ist, dies mit all den Konsequenzen für die Patientensicherheit bis hin zu tödlichen Komplikationen,<sup>13</sup> was auch die Frage der ärztlichen Haftung tangiert.

Wie man in Tabelle 1 sieht, geben Zulassungsagenturen darüber Auskunft, welche Gene für welche Wirkstoffe von Bedeutung sind.

5-Fluorouracil und weitere Fluoropyrimidine (Capecitabin, Tegafur) gehören zu den meistverschriebenen Wirkstoffen zur Behandlung von Colorectal-, Magen- und Brust-

tumoren. Diese Fluoropyrimidine werden über die Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPYD) metabolisiert bzw inaktiviert. Demzufolge kommt es bei Patienten mit einer mangelnden Funktion von DPYD (rund 5 % der Bevölkerung) bei entsprechender Verabreichung zu schweren Nebenwirkungen bis hin zum Tod.<sup>14</sup> Aus diesem Grund hat die EMA im Jahr 2020 eine Empfehlung zur pharmakogenetischen Testung von Mutationen im DPYD-Gen veröffentlicht.<sup>15</sup> In der Schweiz ist die respektive Testung vor Abgabe von 5-Fluorouracil verpflichtend (siehe Tabelle 1).

**Ad 2.)**

Es gibt Medikamente, sogenannte Prodrugs, bei welchen nach der Einnahme erst das aus dem oben beschriebenen Metabolismus hervorgehende Abbauprodukt die gewünschte therapeutische Wirkung entfaltet. Sind der Abbau und damit das Abbauprodukt durch die pharmakogenetische Disposition des Patienten vollständig oder teilweise reduziert, so gibt es keine oder nur eine entsprechend eingeschränkte Wirkung. Beispiele dafür wären Clopidogrel, Tamoxifen, Tramadol, Codein uvm.

Clopidogrel wird häufig zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse verschrieben. Clopidogrel wird erst durch CYP2C19 in seine aktive Form überführt. 2,9 % der Bevölkerung in Österreich besitzen im CYP2C19-Gen Mutationen, welche die Funktion von CYP2C19 komplett auslöschen (sogenannte Poor Metabolizer). Wird einem solchen Patienten Clopidogrel verschrieben, ist das Risiko des Auftretens von atherothrombotischen Ereignissen stark erhöht, da Clopidogrel nicht ausreichend wirken kann. Bei weiteren 28,9 % der Bevölkerung kommt es zu einer entsprechenden Risikoerhöhung durch reduzierten Metabolismus und damit verminderte Wirksamkeit.

Andere Prodrugs (wie zB Tamoxifen, Tramadol oder Codein, um nur einige zu nennen) werden durch das Enzym CYP2D6 von der inaktiven in die aktive Form überführt. 7,1 % der Bevölkerung in Österreich besitzen Veränderungen im CYP2D6-Gen, die dazu führen, dass CYP2D6 keine Funktion besitzt (Poor Metabolizer), und damit werden die entsprechenden Medikamente nicht in ihre aktive Form überführt. Bei weiteren 30,7 % der Bevölkerung ist die Funktion von CYP2D6 stark reduziert. Beim CYP2D6-Gen sind aber auch Genveränderungen beschrieben, die zu einer starken Überfunktion von CYP2D6 führen. Solche Veränderungen betreffen 4,9 % der österreichischen Bevölkerung. Liegt eine solche Veränderung vor, werden die entsprechenden Prodrugs viel zu stark aktiviert und es kommt dadurch zu kritischen bzw tödlichen Überdosierungen.

Tamoxifen wird als adjuvante Behandlung des Mammakarzinoms verschrieben. Tamoxifen wird durch CYP2D6 in seinen wichtigsten aktiven Metaboliten (Endoxifen) übergeführt. Verschreibt man Patienten, die eine verminderte CYP2D6-Funktion besitzen, Tamoxifen, kann dieses nur sehr eingeschränkt wirken und das Auftreten von Mammakarzinom-Rezidiven ist damit sehr wahrscheinlich.

Tramadol wird bei mittelstarken bis starken Schmerzen verschrieben. Verschreibt man Patienten, die eine verminderte CYP2D6-Funktion besitzen, Tramadol, kann dieses nur sehr eingeschränkt wirken und die Schmerzen persistieren. Wird Tramadol an einen Patienten mit einer Überfunktion von CYP2D6 abgegeben, besteht die Gefahr, dass es aufgrund der starken Aktivierung zu einer Opioid-Toxizität kommt, die bis zum Atemstillstand und in weiterer Folge zum Tod des Patienten führen kann.

Codein wird in Österreich als Tropfenlösung angeboten und dient zur Linderung von unproduktivem Hustenreiz. Verschreibt man Patienten, die eine verminderte CYP2D6-Funktion besitzen, Codein, kann dieses nur sehr eingeschränkt wirken. Wird Codein an einen Patienten mit einer Überfunktion von CYP2D6 abgegeben, besteht die Gefahr, dass es aufgrund der starken Aktivierung zu einer Opioid-Toxizität kommt, die bis zum Atemstillstand und in weiterer Folge zum Tod des Patienten führen kann. Aufgrund von gehäuften Todesfällen bei Kindern wurde deshalb die Verwendung von Codein bei Patienten unter 12 Jahren verboten.<sup>16</sup>

Für alle drei oben erwähnten Wirkstoffe wird die pharmakogenetische Implikation für die Verschreibung sowohl im Kapitel 4.4 als auch im Kapitel 5.2 der Fachinformation erwähnt (für einige auch zusätzlich in Kapitel 4.5 und 5.1).

Exemplarisch für Clopidogrel lautet der Eintrag im Kapitel 4.4 („Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“):

„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 sind Tests verfügbar, mit denen der CYP2C19-Genotyp des Patienten bestimmt werden kann.“<sup>17</sup>*

Wie man in Tabelle 2 sieht, geben Zulassungsagenturen darüber Auskunft, welche Gene für welche Wirkstoffe von Bedeutung sind. Wie oben ausgeführt, finden sich die für die Wirkung und/oder Sicherheit relevanten Erkenntnisse nicht immer zeitnahe in den entsprechenden Fachinformationen, sondern häufig in den verschiedenen Fachjournalen. Sie sind damit für den verschreibenden Arzt, der zur kontinuierlichen Weiterbildung verpflichtet ist, zugänglich. Beispielhaft sei hier die Literatur um die Testung von CYP2C19 bei der Verschreibung von Clopidogrel erwähnt. Relevante Publikationen in weitverbreiteten renommierten Journalen (zB Journal of the American Heart Association [JAHA], Journal of the American Medical Society [JAMA], Lancet, European Heart Journal, um nur einige zu nennen) reichen mehr als 10 Jahre zurück,<sup>18</sup> sodass ein gewissenhaft und *lege artis* agierender Arzt nur schwer argumentieren könnte, dass ihm entsprechende Hinweise nicht zugänglich gewesen wären.

|                  | Clopidogrel    | Tamoxifen        | Tramadol       | Codein         |
|------------------|----------------|------------------|----------------|----------------|
| Zu testendes Gen | CYP2C19        | CYP2D6           | CYP2D6         | CYP2D6         |
| EMA              | actionable PGx |                  |                |                |
| FDA              | actionable PGx | actionable PGx   | actionable PGx | actionable PGx |
| PMDA             | actionable PGx |                  |                | actionable PGx |
| HCSC             | actionable PGx | testing required | actionable PGx | actionable PGx |
| Swissmedic       | actionable PGx | actionable PGx   | actionable PGx | actionable PGx |

**Tabelle 2:** Hinweise von verschiedenen Zulassungsagenturen zur PGx-Testung bei den entsprechenden Wirkstoffen

Wenn auch der pharmakogenetische Test in diesen spezifischen Fällen nicht zwingend ist (außer für Tamoxifen in Kanada), so lauten die respektiven Hinweise für pharmakogenetische Tests „actionable“, das heißt, es besteht ein Handlungsbedarf. Unsicherheit bewirkt der Umstand, dass medizinische Fachgesellschaften in ihren Guidelines trotz klarer Aussagen in für die Patientensicherheit relevanten Kapiteln in der Fachinformation (zB Kapitel 4.4) manchmal keine entsprechenden Forderungen bzw Aussagen zur Testung einschließen und der Arzt sich dadurch – fälschlicherweise – bei Nichtdurchführung eines entsprechenden Testes in Sicherheit wiegt. Kommt es also durch Nichttestung zu den entsprechenden Nebenwirkungen, liegt möglicherweise<sup>19</sup> ein Behandlungsfehler vor, wenn keine pharmakogenetische Testung der entsprechenden Gene durchgeführt wird oder der Patient nicht nachweislich über das Risiko bei einer Nichtdurchführung des Testes aufgeklärt wurde. In den USA scheint Letzteres den Arzt von der Haftung nicht mehr zu entbinden.<sup>20</sup> Wenn in der Fachinformation der Umstand klar vermerkt ist, dass aufgrund der gegebenen pharmakogenetischen Relevanz ein pharmakogenetischer Test durchgeführt werden soll, bevor das Medikament an einen Patienten abgegeben wird, stellt das Nichtdurchführen eines Testes vor Abgabe des Medikaments eindeutig einen Behandlungsfehler dar.

Zusätzlich erschwerend ist der Umstand, dass die Wirkstoffe eines Medikaments die Enzyme für den Medikamentenabbau zusätzlich hemmen oder aktivieren und damit auch den Abbau anderer eingenommener Medikamente beeinflussen können. Diese zusätzliche Information kann aber nur in den richtigen Kontext gesetzt werden, wenn man die zugrunde liegende Funktionalität der beteiligten Enzyme kennt. Diese für die Patientensicherheit wichtige Information befindet sich ebenfalls in der Fachinformation und ist in der Regel im Kapitel 4.5 („Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“) angeführt. In diesem Kapitel ist auch angeführt, welche Kombinationen von Medikamenten keinesfalls verschrieben werden dürfen.<sup>21</sup>

Diese Übersicht hat sich bisher auf pharmakogenetische Parameter beschränkt, die direkt oder indirekt mit dem Metabolismus der entsprechenden Medikamente zusammenhängen. Es gibt jedoch auch noch weitere pharmakogenetische Parameter, die bei der Medikamentengabe berücksichtigt werden müssen, deren molekulare Kausalität für die Patientensicherheit verglichen mit dem Metabolismus aber schwieriger zu verstehen ist. Auch hier kann es zu in der Fachinformation erwähnten verheerenden Ne-

benwirkungen kommen. Beispiele dafür sind Carbamazepin, Valproinsäure, Allopurinol uvm (siehe Tabelle 3).

|                  | Carbamazepin              | Valproinsäure             | Allopurinol               |
|------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Zu testendes Gen | HLA-B<br>HLA-A            | POLG                      | HLA-B                     |
| EMA              | recommended <sup>22</sup> | recommended <sup>23</sup> | recommended <sup>24</sup> |
| FDA              | required                  | required                  | recommended               |
| PMDA             |                           | actionable                |                           |
| HCSC             | recommended               | actionable                |                           |
| Swissmedic       | required                  |                           | actionable PGx            |

**Tabelle 3:** Weitere pharmakogenetische Parameter, die bei der Medikamentengabe berücksichtigt werden müssen

In der Fachinformation ist für Carbamazepin in den Kapiteln 4.2 und 4.4 das *Stevens-Johnson-Syndrom* (SJS) als schwere Nebenwirkungen erwähnt, und zwar mit der zusätzlichen Information, dass bei Patienten mit hainchinesischer und thailändischer Abstammung nach Möglichkeit ein pharmakogenetischer Test für HLA-B\*1502 durchzuführen ist. In Österreich besitzen 3,6 bis 13,1 % der Bevölkerung den gleichen Genotyp. Zusätzlich ist der HLA-A\*3101-Genotyp in Assoziation mit SJS erwähnt, der mit einer Häufigkeit von 4 % bei der in Österreich lebenden Population auftritt.

### 8. Haftung für Ärzte

Entscheidend bei der Beurteilung von Behandlungsfehlern bei der Medikamentenverschreibung ist, ob eine Behandlung *lege artis* erfolgte oder ob eine Verletzung der Doktrin „Standard of Care“ oder „State of the Art“ vorliegt. Der behandelnde Arzt wird als Sachverständiger im Sinne des § 1299 ABGB tätig und haftet nach den Bestimmungen des Schadenersatzrechts für sein Handeln. Bei der Sachverständigenhaftung wird auf den für die übernommene Tätigkeit notwendigen Fleiß und einen objektiven Verschuldensmaßstab abgestellt, der an die typischen Fähigkeiten eines Berufsstands anknüpft, wobei Fachärzte höheren Maßstäben gerecht werden müssen als Allgemeinmediziner, jedoch innerhalb der jeweiligen Gruppe keine außergewöhnlichen Fähigkeiten gefordert werden.<sup>25</sup> Jeden Arzt trifft auch eine ständige Fort- und Weiterbildungspflicht, um sich laufend über den Stand der medizinischen Wissenschaft Kenntnisse zu verschaffen und sich über die Weiterentwicklung der ärztlichen Wissenschaft zu unterrichten.<sup>26</sup> Das schließt unter anderem die Notwendigkeit mit ein, die Parameter des zu verschreibenden Medikaments, die für die Patientensicherheit entscheidend und in der Fachinformation erwähnt sind, zu lesen, zu verstehen und umzusetzen. Bei Abgabe von Medikamenten, die nur nach pharmakogenetischer Testung verschrieben werden dürfen, liegt bei Nichtbeachtung der Testverpflichtung zwangsläufig ein Behandlungsfehler vor (siehe Tabelle 4).

Kommt es aber bei einer Nichttestung in Fällen, in denen der Test zwar nicht zwingend vorgeschrieben ist, aber in der Fachinformation entsprechende Hinweise zum Handlungs-

bedarf vermerkt sind, zu entsprechenden Nebenwirkungen, liegt möglicherweise<sup>27</sup> ein Behandlungsfehler vor (siehe Tabelle 3 und 4: einzelfallabhängig), wenn keine pharmakogenetische Testung der entsprechenden Gene durchgeführt wird oder der Patient nicht nachweislich auf das Risiko bei einer Nichtdurchführung des Testes aufmerksam gemacht wurde. Immer mehr Patienten machen eine vorsorgliche (präemptive) pharmakogenetische Untersuchung, bevor sie einen Arzt aufsuchen. Nachdem in einer Vielzahl von Fachinformationen von Medikamenten besonders im Kapitel 4 darauf hingewiesen wird, dass bestimmte Medikamente oder deren Kombinationen bei Bekanntsein von pharmakogenetischen Parametern nicht oder nur mit Vorsicht zu verschreiben sind, liegt bei Nichtbeachtung dieser Information aus präemptiven Untersuchungen ebenfalls möglicherweise<sup>28</sup> ein Behandlungsfehler vor.

Dies heißt aber nicht, dass nur die oben erwähnte formalisierte Information zum Medikament zu beachten ist. Auch mögliche Warnungen der Zulassungsagenturen und gefestigte Erkenntnisse in der Fachliteratur, die dem gewissenhaften und seiner Fort- und Weiterbildungspflicht gerecht werdenden Arzt zur Verfügung stehen, sind zu beachten.

| PGx-Angabe zur Durchführung eines PGx-Testes durch Zulassungskommissionen für ein bestimmtes Medikament in der Fachinformation <sup>29</sup> | Auswirkung auf die Bewertung eines Behandlungsfehlers in Österreich bei Nichtdurchführen der PGx-Testung <sup>30</sup> |
|--|--|
| testing required   | zwingend <sup>31</sup> oder einzelfallabhängig <sup>32</sup>   |
| testing recommended  | einzelfallabhängig   |
| actionable PGx   | einzelfallabhängig   |
| informative PGx  | einzelfallabhängig   |

**Tabelle 4:** Auswirkung auf die Haftung in Österreich bei Nichtdurchführen einer PGx-Testung, wenn Zulassungskommissionen entsprechende Angaben machen

### 9. Offenlegung

Der Autor ist Chairman der Pharmacogenomic Working Party der EMA. Dieser Artikel stellt seine persönliche Meinung dar. Der Autor ist Mitgründer der Pharmgenetik GmbH.

### 10. Danksagung

Ich möchte mich bei MM Mag. Dr. *Alexandra J. M. Unger*, Richterin des LG Innsbruck, für die sehr hilfreiche Diskussion bedanken.

### Anmerkungen:

- Der Wirkstoff ist das direkte oder indirekte wirkungsvolle Agens eines Medikaments.
- Medikamente können außerhalb der Informationen in deren spezifischer Fachinformation (zugelassenen Verwendung) verwendet werden; dies bezeichnet man als Off-Label Use der Verwendung von Wirkstoff(en), die entsprechende Verwendung bedarf jedoch erhöhter Sorgfalts- und besonderer Aufklärungspflicht.

- <sup>3</sup> *Maliepaard/Nofziger/Papaluca/Zineh/Uyama/Prasad/Grimstein/Pacanowski/Ehmann/Dossena/Paulmichl*, Pharmacogenetics in the evaluation of new drugs: a multiregional regulatory perspective, *Nature Reviews Drug Discovery* 2013, 103, online abrufbar unter [https://eadn-wc05-3163504.nxedge.io/cdn/wp-content/uploads/Maliepaard\\_NRDD\\_2013\\_PGx\\_new-drugs.pdf](https://eadn-wc05-3163504.nxedge.io/cdn/wp-content/uploads/Maliepaard_NRDD_2013_PGx_new-drugs.pdf).
- <sup>4</sup> *Nofziger/Papaluca/Terzic/Waldman/Paulmichl*, Policies to aid the adoption of personalized medicine, *Nature Reviews Drug Discovery* 2014, 159.
- <sup>5</sup> *Pirmohamed*, Pharmacogenetics and pharmacogenomics, *British Journal of Clinical Pharmacology* 2001, 345.
- <sup>6</sup> *Motulsky*, Drug reactions enzymes, and biochemical genetics, *Journal of the American Medical Association* 1957, 835.
- <sup>7</sup> *Morreale/McFarland*, Legal and Liability Implications of Pharmacogenomics for Physicians and Pharmacists, *The Journal of Precision Medicine* 4/2021, 16, online abrufbar unter <https://www.thejournalofprecisionmedicine.com/wp-content/uploads/legal-liability-implications-pharmacogenomics.pdf>.
- <sup>8</sup> *Ehmann/Caneva/Prasad/Paulmichl/Maliepaard/Llerena/Ingelman-Sundberg/Papaluca-Amati*, Pharmacogenomic information in drug labels: European Medicines Agency perspective, *The Pharmacogenomics Journal* 2015, 201.
- <sup>9</sup> *Relling/Evans*, Pharmacogenomics in the clinic, *Nature* 2015, 343.
- <sup>10</sup> Aktualisierungen können aber auch durch die Zulassungskommissionen erzwungen werden.
- <sup>11</sup> Mitteilung des Bundesamts für Sicherheit im Gesundheitswesen über Maßnahmen zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit vom 16. 6. 2020, online abrufbar unter [https://www.basg.gv.at/fileadmin/redakteure/06\\_Gesundheitsberufe/DHPC/2020/200616\\_5-Fluorouracil\\_i.v.\\_Capecitabin\\_und\\_Tegafur.pdf](https://www.basg.gv.at/fileadmin/redakteure/06_Gesundheitsberufe/DHPC/2020/200616_5-Fluorouracil_i.v._Capecitabin_und_Tegafur.pdf).
- <sup>12</sup> Beispielhaft werden hier nur Citalopram und Duloxetine erwähnt. Bei fast allen restlichen Antidepressiva gibt es entsprechende PGx-Hinweise in den relevanten Kapiteln 4 und 5 in der Fachinformation.
- <sup>13</sup> *Deenen/Meulendijks/Cats/Sechterberger/Severens/Boot/Smits/Rosing/Mandigers/Soesan/Beijnen/Schellens*, Upfront Genotyping of DPYD\*2A to Individualize Fluoropyrimidine Therapy: A Safety and Cost Analysis, *Journal of Clinical Oncology* 2016, 227; *Innocenti*, DPYD Variants to Predict 5-FU Toxicity: The Ultimate Proof, *Journal of the National Cancer Institute* 12/2014, 1; *Mounier-Boutolle/Boisdron-Celle/Cauchin/Galmiche/Morel/Gamelin/Matysiak-Budnik*, Lethal outcome of 5-fluorouracil infusion in a patient with a total DPD deficiency and a double DPYD and UTG1A1 gene mutation, *British Journal of Clinical Pharmacology* 2010, 280; *Mukherji/Massih/Tfayli/Kanso/Faraj*, Three different polymorphisms of the DPYD gene associated with severe toxicity following administration of 5-FU: a case report, *Journal of Medical Case Reports* 2019, 76; *Zaanan/Dumont/Loriot/Taieb/Narjuz*, A case of 5-FU-related severe toxicity associated with the p.Y186C DPYD variant, *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2014, 136; *Zhang/Li/Zhang/Jin*, DPYD\*5 gene mutation contributes to the reduced DPYD enzyme activity and chemotherapeutic toxicity of 5-FU: results from genotyping study on 75 gastric carcinoma and colon carcinoma patients, *Medical Oncology* 2007, 251.
- <sup>14</sup> *Innocenti*, *Journal of the National Cancer Institute* 12/2014, 1 f.
- <sup>15</sup> Siehe <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommendations-dpd-testing-prior-treatment-fluorouracil-capecitabine-tegafur-flucytosine>.
- <sup>16</sup> Siehe <https://www.basg.gv.at/marktbeobachtung/amtliche-nachrichten/detail/anwendung-von-codein-bei-kindern-mit-husten-unter-12-jahren-nicht-mehr-indiziert-oid>.
- <sup>17</sup> Fachinformation Clopidogrel Accord.
- <sup>18</sup> *Beitelshees/Thomas/Empey/Stouffer/Angiolillo/Franchi/Tuteja/Limdi/Lee/Duarte/Kreutz/Skaar/Coons/Giri/McDonough/Rowland/Stevenson/Thai/Vesely/Wellen/Johnson/Winterstein/Cavallari/Lee*, CYP2C19 Genotype-Guided Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention in Diverse Clinical Settings, *Journal of the American Heart Association* 2022, e024159; *Beitelshees/Voora/Lewis*, Personalized antiplatelet and anticoagulation therapy: applications and significance of pharmacogenomics, *Pharmacogenomics and Personalized Medicine* 2015, 43; *Gurbel/Tantray/Shuldiner*, The Worry About Clopidogrel „Nonresponsiveness“: Identification and Treatment in the Post-Percutaneous Coronary Intervention Patient, *JACC: Cardiovascular Interventions* 2009, 1102; *Kim/Park/Hong/Park*, The effect of CYP2C19 polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel: a possible mechanism for clopidogrel resistance, *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2008, 236; *Klein/Williams/Lee/Stouffer*, Clinical Utility of CYP2C19 Genotyping to Guide Antiplatelet Therapy in Patients With an Acute Coronary Syndrome or Undergoing Percutaneous Coronary Intervention, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2018, 647; *Lewis/Backman/Reny/Bergmeijer/Mitchell/Ritchie/Dery/Pakyz/Gong/Ryan/Kim/Aradi/Fernandez-Cadenas/Lee/Whaley/Montaner/Gensini/Cleator/Chang/Holmvang/Hochholzer/Rode/Winter/Altman/Alexopoulos/Kim/Gawaz/Bliden/Valgimigli/Marcucci/Campo/Schaeffeler/Dridi/Wen/Shin/Fontana/Giusti/Geisler/Kubo/Trenk/Siller-Matula/Ten Berg/Gurbel/Schwab/Klein/Shuldiner*, Pharmacogenomic Polygenic Response Score Predicts Ischemic Events and Cardiovascular Mortality in Clopidogrel-Treated Patients, *European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy* 9/2019; *Mega/Close/Wiviott/Shen/Walker/Simon/Antman/Braunwald/Sabatine*, M. S. (2010) Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis, *The Lancet* 2010, 1312; *Mega/Simon/Collet/Anderson/Antman/Bliden/Cannon/Danchin/Giusti/Gurbel/Horne/Hulot/Kastrati/Montalescot/Neumann/Shen/Sibbing/Steg/Trenk/Wiviott/Sabatine*, Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis, *Journal of the American Medical Society* 2010, 1821; *Scott/Sanguh/Stein/Hulot/Mega/Roden/Klein/Sabatine/Johnson/Shuldiner*, Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update, *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2013, 317; *Shuldiner/O’Connell/Bliden/Gandhi/Ryan/Horenstein/Damcott/Pakyz/Tantry/Gibson/Pollin/Post/Parsa/Mitchell/Faraday/Herzog/Gurbel*, Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy, *Journal of the American Medical Society* 2009, 849.
- <sup>19</sup> Abhängig von dem nach Durchführung eines Beweisverfahrens im Einzelfall festgestellten Sachverhalt.
- <sup>20</sup> *Morreale/McFarland*, *The Journal of Precision Medicine* 4/2021, 16 ff.
- <sup>21</sup> Sehr oft werden dabei nur einige wenige Beispiele für zB CYP-Enzym-Hemmer oder -Aktivierer erwähnt und nicht all jene Wirkstoffe, die eine ähnliche Wirkung bei der Medikamenten-Medikamenten-Interaktion haben, aber ebenfalls relevant für die Patientensicherheit sind.
- <sup>22</sup> Unter bestimmten Bedingungen, die in der Fachinformation angeführt sind.
- <sup>23</sup> Siehe Anmerkung 21.
- <sup>24</sup> Siehe Anmerkung 21.
- <sup>25</sup> *Karner in Koziol/Bydlinski/Bollenberger*, ABGB<sup>6</sup> (2020) § 1299 Rz 1 f.
- <sup>26</sup> OGH 3. 12. 1992, 12 Os 123/92 ua.
- <sup>27</sup> Siehe Anmerkung 19.
- <sup>28</sup> Siehe Anmerkung 19.
- <sup>29</sup> Siehe <https://www.pharmgkb.org/page/drugLabelLegend>.
- <sup>30</sup> Unabhängig von entsprechenden Angaben in Guidelines von Fachgesellschaften; Zulassungskommissionen sind öffentliche und unabhängige Einrichtungen im Gegensatz zu Fachgesellschaften, die ihre Mitglieder selber wählen.
- <sup>31</sup> Falls in Österreich vorgeschrieben.
- <sup>32</sup> Falls außerhalb von Österreich vorgeschrieben.

**Korrespondenz:**

*Prof. Dr. med. Markus Paulmichl  
Privatklinik Maria Hilf GmbH  
Radetzkystrasse 35, 9020 Klagenfurt  
E-Mail: paulmichl@me.com*