

Implementierung der Pharmakogenetik in die klinische Praxis unter Berücksichtigung von Arzneimittelinteraktionen

Dissertation

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Eberhard Karls Universität Tübingen

zur Erlangung des Grades eines

Doktors der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

vorgelegt von

Apothekerin Filippa Schreeck

aus Coburg

Tübingen

2023

Gedruckt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Eberhard Karls Universität Tübingen.

Tag der mündlichen Qualifikation:

01.12.2023

Dekan:

Prof. Dr. Thilo Stehle

1. Berichterstatter/-in:

Prof. Dr. Matthias Schwab

2. Berichterstatter/-in:

Prof. Dr. Peter Ruth

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Vorwort	VI
Zusammenfassung.....	VII
Summary	X
Abkürzungsverzeichnis	XII
1. Einleitung	1
1.1 Pharmakogenetik	1
1.1.1 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	1
1.1.2 Pharmakogene	2
1.2 Implementierung von Pharmakogenetik in die klinische Praxis.....	6
1.2.1 Pharmakogenetische Leitlinien.....	9
1.2.2 Relevanz im klinischen Alltag	10
1.2.3 Kosteneffizienz einer pharmakogenetischen Diagnostik.....	12
1.2.4 Bereitstellung der pharmakogenetischen Ergebnisse	14
1.2.5 Einschätzung durch Heilberufler.....	14
1.3 Arzneimitteltherapiesicherheit	15
1.3.1 Arzneimittel-Interaktionen.....	16
1.3.2 Arzneimittel-Arzneimittel-Gen-Interaktionen.....	17
1.4 Ziele der Arbeit	18
2. Retrospektive Analyse von Medikationsdaten am RBK.....	19
2.1 Material.....	19
2.2 Methoden	21
2.2.1 Studiendesign	21
2.2.1.1 Setting	21
2.2.1.2 Studienpopulation.....	22
2.2.2 Datenextraktion und -aufbereitung	22
2.2.2.1 Medikationsdaten	23
2.2.2.2 Umgang mit fehlenden Werten	24
2.2.2.3 Limitationen der Datenextraktion	24
2.2.3 Hilfsmittel für die Auswertung	25
2.2.3.1 Einteilung Diagnosen	25
2.2.3.2 Einteilung Medikamente	25
2.2.3.3 Einteilung Fachabteilungen	25
2.2.3.4 Erfassung von Medikamenten mit pharmakogenetischen Empfehlungen	26
2.2.3.5 Erfassung von relevanten Pharmakogenen	32
2.2.3.6 Phänotyp Häufigkeiten	32
2.2.3.7 Einteilung Medikamente für Arzneimittelinteraktionen	35
2.2.4 Statistische Analyse	36

2.2.5 Ethische und rechtliche Aspekte	36
2.3 Ergebnisse	37
2.3.1 Datensätze.....	37
2.3.2 Fallcharakteristika.....	38
2.3.2.1 Geschlecht und Patientenalter	38
2.3.2.2 Hospitalisierungsdauer	39
2.3.2.3 Anzahl der Medikamente pro stationärem Fall	39
2.3.2.4 Stationäre Aufenthalte pro Patient	41
2.3.2.5 Diagnosen	41
2.3.2.6 Einteilung der Fälle in Altersgruppen	43
2.3.2.7 Verteilung der Fälle auf die klinischen Bereiche	45
2.3.3 Medikationsdaten	48
2.3.4 Auswertungen der stationären Medikation hinsichtlich pharmakogenetischer Relevanz.....	49
2.3.4.1 PGx-Medikamente pro stationärem Fall.....	49
2.3.4.2 PGx-Medikamente pro Patient	49
2.3.4.3 Einteilung der PGx-Medikamente nach Evidenz und klinischer Relevanz	50
2.3.4.4 Verordnete PGx-Medikamente.....	52
2.3.4.5 Pharmakogene	57
2.3.4.6 Abschätzung der klinischen Relevanz der Arzneimittel-Gen-Interaktionen	59
2.3.4.7 Untersuchung von geschlechtsspezifischen Unterschieden bei den PGx- Verordnungen.....	64
2.3.4.8 Einfluss des Alters auf die PGx-Verordnungen.....	66
2.3.4.9 Vergleich der PGx-Verordnungen zwischen den klinischen Abteilungen	69
2.3.5 Auswertungen der Aufnahme- und Entlassmedikation	73
2.3.5.1 Relevanz der Pharmakogenetik für Aufnahme- und Entlassmedikation.....	74
2.3.5.2 Potentielle Arzneimittelinteraktionen und Arzneimittel-Arzneimittel-Gen- Interaktionen.....	77
2.3.5.2.1 Einteilung gemäß Flockhart-Tabellen	77
2.3.5.2.2 Einteilung gemäß Mutschler Arzneimittelwirkungen	80
2.4 Diskussion	84
2.4.1 Relevanz einer pharmakogenetischen Diagnostik	84
2.4.1.1 Anteil der PGx-Verordnungen an der Gesamtmedikation.....	84
2.4.1.2 Fälle bzw. Patienten mit mindestens einem PGx-Medikament.....	85
2.4.1.3 Verordnete PGx-Medikamente.....	86
2.4.1.4 Pharmakogene	86
2.4.1.5 Klinische Relevanz der Arzneimittel-Gen-Interaktionen.....	87
2.4.1.6 Geschlechtsspezifische Unterschiede bei den PGx-Verordnungen	87
2.4.1.7 Einfluss des Alters auf die PGx-Verordnungen.....	88
2.4.1.8 Vergleich der PGx-Verordnungen zwischen den klinischen Abteilungen	89
2.4.1.9 Datensatz mit Daten zur Aufnahme- und Entlassmedikation.....	90

2.4.1.10 Relevanz der Pharmakogenetik für Aufnahme- und Entlassmedikation.....	90
2.4.2 Potentielle Arzneimittelinteraktionen und Arzneimittel-Arzneimittel-Gen-Interaktionen	91
2.4.2.1 Potentielle Arzneimittel-Interaktionen.....	91
2.4.2.2 Potentielle Arzneimittel-Arzneimittel-Gen-Interaktionen	92
2.4.3 Stärken und Schwächen der Auswertung	93
2.4.4 Fazit	95
3. Implementierung einer pharmakogenetischen Diagnostik im klinischen Alltag	96
3.1 Material.....	96
3.2 Methoden	100
3.2.1 Studiendesign	100
3.2.1.1 Setting	101
3.2.1.2 Studienpopulation.....	101
3.2.1.3 Beobachtungszeitraum	101
3.2.2 Datenerfassung und -speicherung	102
3.2.3 Datenaustausch RBK-GIMS.....	102
3.2.4 Statistische Analyse	103
3.2.5 Ethische und rechtliche Aspekte	103
3.2.5.1 Ethik-Kommission.....	104
3.2.5.2 Datenschutz	104
3.2.6 Studienverlauf.....	105
3.2.6.1 Rekrutierung und Probenentnahme	106
3.2.6.2 Probeneingang	107
3.2.6.3 Pharmakogenetische Laboruntersuchung	107
3.2.6.3.1 DNA-Isolierung.....	108
3.2.6.3.2 Präamplifikation	109
3.2.6.3.3 Real-Time PCR	109
3.2.6.3.4 Vorbereitungen und Durchführung OpenArray™	110
3.2.6.3.5 Bestimmung der Genkopien von <i>CYP2D6</i>	111
3.2.6.3.6 Durchführung des KASP™-Assay	113
3.2.6.4 IT-basierter Prozess zur Befunderstellung.....	114
3.2.6.5 Pharmakogenetischer Befund	118
3.2.6.6 Zugang zum pharmakogenetischen Bericht für die Patienten	119
3.2.6.7 Follow-up	121
3.2.6.8 Optimierungen im Verlauf der Studie	122
3.3 Ergebnisse	123
3.3.1 Patientencharakteristika	123
3.3.2 Aufnahmefragebögen	126
3.3.2.1 Patientencharakteristika	126
3.3.2.2 Informationen zu den aufklärenden Ärzten	128
3.3.3 Medikationsdaten	128

3.3.3.1 Verordnete Medikamente	128
3.3.3.2 Arzneimittel-Interaktionen	129
3.3.4 Laborwerte	131
3.3.4.1 Nierenfunktion	131
3.3.4.2 Leberfunktion.....	132
3.3.5 Pharmakogenetische Ergebnisse	133
3.3.6 Personalisierung der Befunde	135
3.3.7 Akzeptanz und Umsetzung der Empfehlungen im RBK.....	138
3.3.8 Pharmakogenetische Empfehlungen in verschiedenen Patientengruppen	142
3.3.9 Follow-up	147
3.3.9.1 Patientenfragebogen.....	147
3.3.9.1.1 Allgemeine Fragen.....	147
3.3.9.1.2 Fragen zum pharmakogenetischen Bericht	149
3.3.9.1.3 Patienten mit PGx-Empfehlung für die aktuelle Medikation	154
3.3.9.1.4 Fragen zur bestehenden Arzneimitteltherapie	156
3.3.9.2 Arztfragebogen.....	157
3.4 Diskussion	162
3.4.1 Implementierung	162
3.4.2 Pharmakogenetische Ergebnisse	162
3.4.3 Umsetzung der PGx-Empfehlungen in der Klinik	163
3.4.4 Follow-up	165
3.4.4.1 Einschätzungen der Patienten	165
3.4.4.2 Einschätzung durch beteiligte Hausärzte.....	167
3.4.5 Stärken und Schwächen der Studie	168
3.4.6 Fazit	170
3.4.7 Ausblick	171
4. Einführung von klinisch-pharmazeutischen Visiten	173
4.1 Material.....	173
4.2 Methoden	174
4.2.1 Studiendesign	174
4.2.1.1 Studienpopulation und Beobachtungszeitraum	174
4.2.2 Klassifikation nach PCNE.....	175
4.2.3 Klassifikation nach NCC MERP.....	179
4.2.4 Datenerfassung und -auswertung	180
4.2.5 Ethische und rechtliche Aspekte	180
4.3 Ergebnisse	181
4.3.1 Akutgeriatrische Normalstation.....	181
4.3.1.1 Klassifikation nach PCNE	182
4.3.1.2 Klassifikation nach NCC MERP	184
4.3.2 Hämatologische Überwachungsstation	186

4.3.2.1 Klassifikation nach PCNE	186
4.3.2.2 Klassifikation nach NCC MERP	189
4.4 Diskussion	191
4.4.1 Diskussion der Ergebnisse	191
4.4.2 Stärken und Schwächen.....	193
4.4.3 Fazit	194
Literaturverzeichnis	195
Abbildungsverzeichnis	208
Tabellenverzeichnis	210
Danksagung	212
Lebenslauf.....	213
Anhang	214
Anhang I: Vor der Datenextraktion ausgeschlossene ATC-Codes.....	214
Anhang II: Listen CYP-Substrate, -Inhibitoren und –Induktoren für die Enzyme CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4 gemäß <i>Drug Interactions Flockhart Table</i> ™	216
Anhang III: Listen CYP-Substrate, -Inhibitoren und –Induktoren für die Enzyme CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4 gemäß Mutschler Arzneimittelwirkungen.....	223
Anhang IV: PGx-Panel der wichtigsten Varianten der getesteten Pharmakogene.....	225
Anhang V: Aufnahmefragebogen.....	227
Anhang VI: Patientenfragebogen.....	232
Anhang VII: Arztfragebogen.....	236

Vorwort

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wurde in der vorliegenden Arbeit das generische Maskulinum verwendet. Die Angaben beziehen sich jedoch immer, sofern nicht anders kenntlich gemacht, auf Angehörige aller Geschlechter.

Zusammenfassung

Der Bereich der Pharmakogenetik (PGx) widmet sich dem Einfluss von genetischen Varianten auf die Pharmakodynamik und Pharmakokinetik von Arzneistoffen. Mehr als 90 % der Patienten tragen mindestens eine genetische Variante mit funktioneller Konsequenz in einem der wichtigsten Gene, die für Enzyme und Transporter kodieren, die an Absorption, Distribution, Metabolisierung und Eliminierung beteiligt sind (ADME-Gene). Durch Kenntnis von genetischen Varianten wird eine gezielte personalisierte Therapie ermöglicht. Zielsetzung ist die Vermeidung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) und eine Steigerung der Effektivität der Arzneimittel. Es gibt verschiedene Konsortien, die PGx-Leitlinien mit Empfehlungen zur Dosisanpassung oder zu Alternativpräparaten entwickeln. Hervorzuheben sind insbesondere das internationale *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC) und die *Dutch Pharmacogenetic Working Group* (DPWG). Verschiedene Initiativen haben sich zum Ziel gesetzt eine pharmakogenetische Diagnostik in den klinischen Alltag zu implementieren.

Das erste Ziel dieser Arbeit war, mithilfe von Verordnungsdaten des Robert-Bosch-Krankenhauses (RBK) aus drei Jahren (2018 – 2020), die Relevanz einer pharmakogenetischen Diagnostik abzuschätzen. Die Analyse ergab, dass bei 81 % der stationären Fälle mindestens ein PGx-Medikament verordnet wurde. 82 % der Patienten erhielten mindestens ein PGx-Medikament und 53 % der Patienten erhielten mehr als ein PGx-Medikament während des Auswertungszeitraums. Eine weitere Analyse von Medikationsdaten zum Aufnahme- und Entlasszeitpunkt zeigte einen Anstieg in den Patienten, die mindestens ein PGx-Medikament erhielten, von 77 % der Fälle zum Aufnahmezeitpunkt zu 87 % zum Zeitpunkt der Entlassung. In 37 % der Fälle erhielten die Patienten ein neues PGx-Medikament während ihres stationären Aufenthalts am RBK. Die am häufigsten verordneten PGx-Medikamente waren Protonen-Pumpen-Inhibitoren (PPI), Statine und Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten. Die relevantesten Pharmakogene für die erfassten Arzneimittel-Gen-Interaktionen waren *CYP2C19*, *SLCO1B1*, *CYP2D6* und *CYP2C9*. Die Relevanz einer pharmakogenetischen Diagnostik nahm mit zunehmendem Alter zu. Geschlechtsspezifische Unterschiede wurden nicht festgestellt. Alle

untersuchten Bereiche (Innere Medizin, Chirurgie, Hämatologie und Onkologie, Geriatrie und Notaufnahmезentrum) würden von einer pharmakogenetischen Diagnostik profitieren. Basierend auf öffentlich verfügbaren Daten zu Allelhäufigkeiten in der europäischen Bevölkerung wurde in 21 % der Fälle ein PGx-Medikament bei einem Patienten mit einem entsprechenden Phänotyp verordnet. Zusammenfassend hat die retrospektive Analyse gezeigt, dass ein Großteil der Patienten am RBK von einer pharmakogenetischen Diagnostik profitieren könnte.

Basierend auf diesen Daten wurde im Rahmen einer prospektiven Studie eine panel-basierte pharmakogenetische Diagnostik am RBK implementiert. Für die vorliegende Dissertationsarbeit wurden 255 Patienten ausgewertet. In Einklang mit anderen Untersuchungen hatten 95 % der Patienten mindestens eine genetische Variante in einem der getesteten Pharmakogene (*CYP2B6*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *CYP3A5*, *DPYD*, *F5*, *SLCO1B1*, *TPMT*, *UGT1A1*, *VKORC1*). Für 21 % dieser Patienten ergab sich eine pharmakogenetische Empfehlung für ihre aktuelle Medikation, am häufigsten für die PGx-Medikamente 5-FU/ Capecitabin, Pantoprazol, Atorvastatin und Metoprolol. In 37 % dieser Fälle wurde die Medikation am RBK entsprechend der pharmakogenetischen Empfehlung geändert. Die Akzeptanz und Anwendung der pharmakogenetischen Ergebnisse wurde im Rahmen eines Follow-ups durch Patienten- und Hausarztfragebögen evaluiert. 33 % der Patienten aktivierten ihren passwortgeschützten Online-Account, über den sie ihre persönlichen pharmakogenetischen Ergebnisse einsehen können und 11 % der Patienten haben mit ihrem Hausarzt über weitere pharmakogenetische Empfehlungen gesprochen. In keinem Fall wurde eine Änderung, die in der Klinik basierend auf dem pharmakogenetischen Befund erfolgte, durch den Hausarzt rückgängig gemacht. Die Fragebögen zeigen, dass 77 % der Hausärzte die pharmakogenetischen Informationen bei zukünftigen Verordnungen berücksichtigen würden. Allerdings gaben 66 % der Hausärzte an, dass sie einen Bedarf für weitere Fortbildungsmaßnahmen zu dem Thema Pharmakogenetik sehen. Zusammenfassend haben wir erfolgreich eine pharmakogenetische Diagnostik in den klinischen Alltag an einem deutschen akademischen Lehrkrankenhaus implementiert. Wir beobachteten eine hohe Akzeptanz der pharmakogenetischen Empfehlungen bei den Klinikärzten und Hausärzten. Die

eingeschränkte Verwendung von Online-Account und Smartphone-App zeigt den Bedarf von weiteren Schulungsangeboten für Patienten zum Thema Pharmakogenetik.

Während des Studienzeitraumes unterstützte eine Apothekerin die Ärzte bei der Rekrutierung von Studienpatienten und der Umsetzung der pharmakogenetischen Empfehlungen. Auf zwei Stationen, der hämatologischen Überwachungsstation und der akutgeriatrischen Normalstation des RBKs, wurden weiterhin klinisch-pharmazeutische Visiten eingeführt. Innerhalb der Auswertungszeiträume erfolgten bei 20 – 32 % der Patienten pharmazeutische Interventionen. Auf beiden Stationen war die Akzeptanz (95 %) und Umsetzungsquote (82 % – 88 %) der pharmazeutischen Interventionen sehr hoch. In 17 % der Fälle auf der hämatologischen Überwachungsstation wurden weiterhin vorliegende pharmakogenetische Informationen für die pharmazeutischen Interventionen berücksichtigt. Dieses Projekt hat die Möglichkeiten zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) aufgezeigt, die sich durch eine Einführung von Stationsapothekern am RBK ergeben könnten. Die hohe Akzeptanz der pharmazeutischen Interventionen durch die behandelnden Ärzte spiegelt die Relevanz der Interventionen und die Aufgeschlossenheit der Ärzte für die interprofessionelle Zusammenarbeit mit klinischen Pharmazeuten wieder.

Summary

Pharmacogenetics (PGx) aims to elucidate genes that affect individual drug response. More than 90 % of patients carry at least one variant resulting in altered drug response. PGx aims to individualize drug therapy and thereby decreasing adverse drug events and improving drug response. Different consortia, particularly the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) and Dutch Pharmacogenetic Working Group (DPWG) provide guidelines with recommendations for dose adaptations or alternative drugs based on pharmacogenetic results. Several initiatives aim to implement PGx in the clinic.

The first aim of this work was to explore the potential impact of PGx at the hospital Robert-Bosch-Krankenhaus (RBK) by analyzing prescription data from three years (2018 – 2020). The analysis showed that during 81 % of the inpatient stays, at least one PGx drug was prescribed. 82 % of patients received at least one PGx drug and 53 % received more than one PGx drug during the evaluation period of three years. An additional analysis of medication data at the time of hospital admission and discharge showed an increase in patients receiving at least one PGx drug from 77 % of cases at hospital admission to 87 % at discharge. In 37 % of cases, patients received a new PGx drug during hospitalization. The most commonly prescribed PGx drugs were proton-pump-inhibitors, statins and beta-adrenoceptor antagonists. The pharmacogenes that were most commonly involved in the drug-gene-interactions were *CYP2C19*, *SLCO1B1*, *CYP2D6* and *CYP2C9*. Our analysis showed an increasing impact of PGx diagnostics with increasing age but no gender-specific differences. Furthermore, it showed that a PGx diagnostic would be beneficial for all investigated departments (internal medicine, surgery, hematology and oncology, geriatrics and emergency department). In an estimation based on publicly available information of allele frequencies in the European population, a PGx drug was administered to a patient with a corresponding actionable phenotype in 21 % of cases (actionable drug-gene pairs). Based on these findings, a majority of patients at the RBK could benefit from PGx.

Hence, within a prospective study, we implemented a panel-based pharmacogenetic diagnostic at the RBK. For this thesis, 255 study patients were included. In accordance with prior studies, 95 % of patients had at least one

genetic variant in the tested pharmacogenes (*CYP2B6*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *CYP3A5*, *DPYD*, *F5*, *SLCO1B1*, *TPMT*, *UGT1A1*, *VKORC1*) that resulted in a drug or dosing recommendation. 21 % of these patients had a PGx recommendation for their current medication, most frequently for 5-FU/ capecitabine, pantoprazole, atorvastatin and metoprolol. In 37 % of these cases, the medication was changed at the RBK due to the pharmacogenetic report. Within a follow-up period, patients and their general practitioners received questionnaires regarding the acceptance of the PGx reports and their perception. 33 % of patients activated their personal password-protected online account containing the PGx results and during follow-up 11 % spoke to their general practitioner about further PGx recommendations. In no case, PGx-related adjustments of the medication were reverted by the general practitioner. The questionnaires indicate that 77 % of general practitioners would use PGx information for future prescriptions. Although 65 % of general practitioners state a need for further PGx training. In summary, we successfully implemented PGx testing in an academic teaching hospital in Germany. We observed a high acceptance regarding PGx diagnostics among in- and out-patient treating physicians. Limited use of App or web portal solution suggests a need for further PGx information and educational concepts for patients.

During the study period, a pharmacist supported the physician staff in patient recruitment and implementation of PGx recommendations. At two wards, the hematologic intermediate care unit and the geriatric ward of the RBK, the pharmacist additionally participated at rounds. Pharmaceutical interventions were proposed for 20 % to 32 % of patients. The acceptance (95 %) and implementation rates (82 % - 88 %) of the proposed interventions were very high at both wards. In 17 % of pharmaceutical interventions at the hematological intermediate care unit available PGx information was taken into consideration. This additional analysis showed the potential of implementing ward-based pharmacists to improve drug safety. The high acceptance rate indicates good inter-professional collaboration and relevance of the pharmaceutical interventions.

Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluorouracil
ABP	Arzneimittelbezogenes Problem
ADME	Absorption, Distribution, Metabolisierung und Eliminierung
ALL	Akute lymphatische Leukämie
ALT	Alanin-Aminotransferase
AML	Akute myeloische Leukämie
AMTS	Arzneimitteltherapiesicherheit
AP	Alkalische Phosphatase
AS	Aktivitätsscore
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC Klassifikation	Anatomisch-therapeutische-chemische Klassifikation
AUC	Fläche unter der Plasmakonzentration-Zeit-Kurve, englisch (engl.) <i>Area under the curve</i>
CDSS	<i>Clinical Decision Support System</i>
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
CLA-Archiv	CompuGroup Medical Clinical Archive
C _{max}	maximale Plasmakonzentration
CNV	Kopienzahlvariation, engl.: <i>Copy Number Variation</i>
COVID-19	Coronavirus SARS-CoV-2
CPIC	<i>Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium</i>
CYP	Cytochrome P450
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DPD	Dihydropyrimidin-Dehydrogenase
DPWG	<i>Dutch Pharmacogenetics Working Group</i>
DPYD	Dihydropyrimidin-Dehydrogenase Gen
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EKG	Elektrokardiogramm
EM	Extensiver Metabolisierer, engl.: <i>Extensive Metabolizer</i>
engl.	Englisch
ePA	elektronische Patientenakte
FRET	Förster-Resonanzenergietransfer
Gamma-GT	Gamma-Glutamyltransferase
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GIMS	<i>Genetic Information Management System</i>
HLA	humane Leukozytenantigene
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
ID	Identifikationsnummer
IKP	Dr. Margarete Fischer-Bosch-Institut für Klinische Pharmakologie, Stuttgart
IM	Intermediäre Metaboliser, engl.: <i>Intermediate Metabolizer</i>
IQR	Interquartilsabstand

Abkürzungsverzeichnis

KASP	<i>kompetitive allele-specific PCR</i>
KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
KIS	Krankenhaus-Informationssystem
KNMP	Königliche Niederländische Apotheker-Vereinigung (niederländisch: <i>De Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie</i>)
LDH	Laktat-Dehydrogenase
m	männlich
NAZ	Notaufnahmезentrum
NCC MERP	<i>National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention</i>
NM	Normale Metaboliserer, engl.: <i>Normal Metabolizer</i>
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungsinfarkt
NTx	Nierentransplantation
NUDT15	Nudix Hydrolase 15
OATP1B1	Organo-Anion-Transporter 1B1, engl.: <i>Organic Anion Transporting Polypeptide 1B1</i>
PCI	perkutane Koronarintervention, engl. <i>percutaneous coronary intervention</i>
PCNE	<i>Pharmaceutical Care Network Europe</i>
PCR	Polymerase-Kettenreaktion, engl. <i>polymerase chain reaction</i>
PGx	Pharmakogenetik
PharmGKB	<i>The Pharmacogenomics Knowledgebase</i>
PM	Langsame Metaboliserer, engl.: <i>Poor Metabolizer</i>
PPI	Protonen-Pumpen-Inhibitor
PREPARE	<i>PREemptive Pharmacogenomic testing for prevention of Adverse drug REactions</i>
QTc	frequenzkorrigierte QT-Zeit
RBK	Robert-Bosch-Krankenhaus, Stuttgart
RM	Schnelle Metabolisierer, engl.: <i>Rapid Metabolizer</i>
<i>RNaseP</i>	Ribonuclease P
rsID	<i>Reference SNP cluster ID</i>
SHA-Archiv	Soarian Health Archive Portal
<i>SLCO1B1</i>	<i>Solute Carrier Organic Anion Transporter Family Member 1B1</i>
SNP	Einzelnukleotid-Polymorphismen, engl.: <i>Single Nucleotide Polymorphism</i>
TDM	Therapeutisches Drug Monitoring
TPMT	Thiopurin-Methyltransferase
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
UGT1A1	Uridindiphosphat-Glucuronyltransferase 1A1
UM	Ultraschnelle Metaboliser, engl.: <i>Ultrarapid Metabolizer</i>
U-PGx	<i>Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium</i>
VKOR	Vitamin K Epoxid Reduktase
<i>VKORC1</i>	Vitamin-K-Epoxid-Reduktase-Komplex 1
w	weiblich
Z.n.	Zustand nach

1. Einleitung

1.1 Pharmakogenetik

1.1.1 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) stellen sowohl auf der Ebene der Patientensicherheit als auch auf ökonomischer Ebene eine Herausforderung für das Gesundheitssystem dar. Bei einer Untersuchung von Notaufnahmebesuchen in Deutschland waren 6,5 % der Fälle auf UAW zurück zu führen (Schurig et al. 2018). Bei einer kürzlich publizierten Studie in Großbritannien waren sogar 16,5 % der Hospitalisierungen auf eine UAW zurückzuführen. 39,4 % dieser UAW wurden als möglicherweise vermeidbar oder vermeidbar eingestuft (Osanlou et al. 2022). In Deutschland liegen die durch Medikationsfehler verursachten Behandlungskosten jährlich zwischen 800 Millionen und 1,2 Milliarden Euro (Klüchtzner und Grandt 2015). Ob es bei einem Patienten zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen kommt, wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst. Zu diesen Faktoren gehören neben nicht-genetischen Faktoren wie Alter, Geschlecht, Komedikation und Organfunktion (z.B. Nierenfunktion) auch genetische Faktoren (Lonergan et al. 2017; Pirmohamed 2014; Zanger und Schwab 2013). Der Bereich der Pharmakogenetik (PGx) widmet sich dem Einfluss von genetischen Varianten auf die Pharmakodynamik und Pharmakokinetik von Arzneistoffen. Durch Kenntnis von genetischen Varianten wird eine gezielte personalisierte Therapie ermöglicht. Zielsetzung ist die Vermeidung von UAW und/ oder eine Steigerung der Effektivität der Arzneimittel (Lonergan et al. 2017; Pirmohamed 2014) (Abbildung 1).

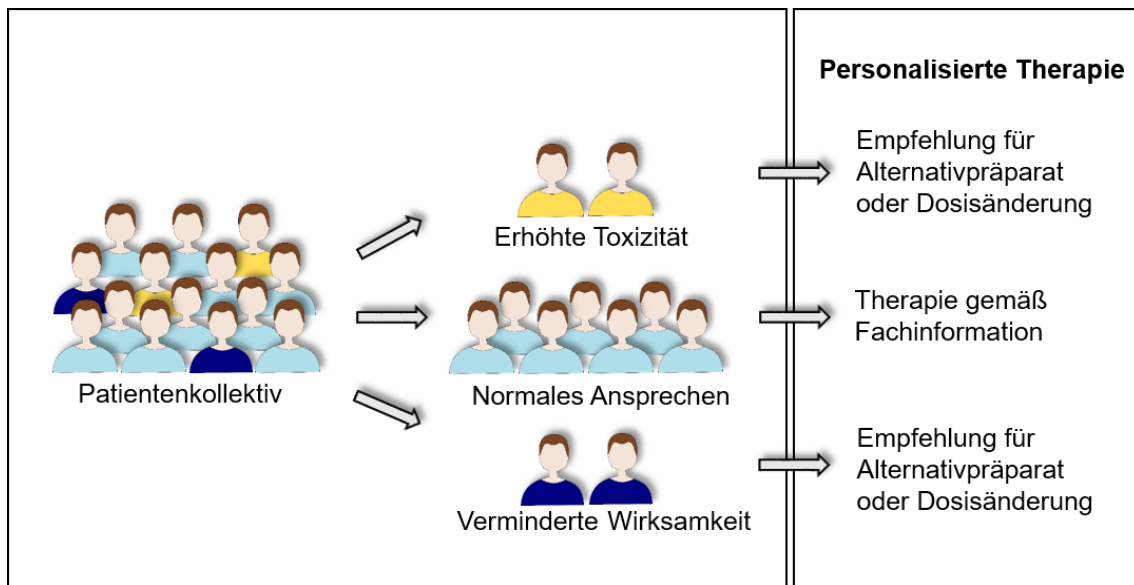


Abbildung 1: Konzept der personalisierten Therapie durch Einbezug pharmakogenetischer Empfehlungen.

1.1.2 Pharmakogene

Gene, die für Enzyme und Transporter kodieren, die an Absorption, Distribution, Metabolisierung und Eliminierung (ADME) von Arzneistoffen beteiligt sind, werden als ADME-Gene bezeichnet. Im Folgenden wird insbesondere auf die Metabolisierung eingegangen. Lipophile Arzneistoffe müssen vor der Ausscheidung in hydrophilere, leicht ausscheidbare Stoffe umgewandelt werden. Die Vorgänge bei der Metabolisierung von Arzneistoffen werden in Phase-I- und Phase-II-Reaktionen eingeteilt. Unter Phase-I-Reaktionen werden die Prozesse zusammengefasst, bei denen der Arzneistoff oxidativ, reduktiv oder hydrolytisch verändert wird. Unter den Phase-II-Reaktionen werden Konjugationsreaktionen zusammengefasst (Geisslinger et al. 2020). Die größte Bedeutung bei der oxidativen Biotransformation kommt den Cytochrom-P450 (CYP) – Enzymen zu, deren Aktivität von verschiedenen intrinsischen und extrinsischen Faktoren beeinflusst wird (Geisslinger et al. 2020; Zanger und Schwab 2013). Dazu gehören, neben nicht-genetischen Faktoren wie Alter, Geschlecht und Komedikation (CYP-Inhibition und -Induktion), genetische Varianten.

Mehr als 90 % aller Varianten im menschlichen Genom sind Einzelnukleotid-Polymorphismen (englisch (engl.) *Single Nucleotide Polymorphism*, SNP). Eine Variante wird als Polymorphismus bezeichnet, wenn sie mit einer Häufigkeit von mehr als einem Prozent innerhalb einer Population beobachtet wird (Schaaf und

Zschocke 2018). Für die Identifizierung der SNPs werden sogenannte rsID (*Reference SNP cluster ID*, rsID) verwendet (Sherry 2001). Neben SNPs sind für den Bereich der Pharmakogenetik auch strukturelle Varianten, wie Kopienzahlvariationen (engl. *Copy number variation*, CNV), insbesondere für das Gen *CYP2D6*, relevant. Die Genotypen oder Haplotypen der CYP-Enzyme werden mithilfe der Sternallel (*) - Nomenklatur benannt. Als *1 wird in der Regel die Referenzsequenz bezeichnet (Robarge et al. 2007). Die Sternallele werden auf der Webseite des *Pharmacogene Variation Consortium* (<https://www.pharmvar.org/>) katalogisiert (Gaedigk et al. 2018). Die Kombination der vorliegenden Sternallele wird in Phänotypen übersetzt (Tabelle 1). Während bei langsamen Metabolisierern (engl. *Poor Metabolizer*, PM) eine geringe bis keine Enzymaktivität vorliegt, haben intermediäre Metabolisierer (engl. *Intermediate Metabolizer*, IM) eine reduzierte Enzymaktivität. Bei extensiven (engl. *Extensive Metabolizer*, EM) bzw. normalen Metabolisierern (engl. *Normal Metabolizer*, NM) liegt eine normale Enzymaktivität vor (Caudle et al. 2017; Dingermann und Zündorf 2017; Zanger und Schwab 2013). Im Rahmen eines Konsensprojektes (initiiert durch das internationale *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC)) wurde beschlossen, statt dem Begriff *Extensive Metabolizer* den Begriff *Normal Metabolizer* (NM) zu verwenden, da der Begriff *Extensive Metabolizer* im klinischen Alltag oft missverstanden wird (Abdullah-Koolmees et al. 2021). Bei schnellen Metabolisierern (engl. *Rapid Metabolizer*, RM) liegt eine erhöhte Enzymaktivität im Vergleich zu NM vor. Bei ultraschnellen Metabolisierern (engl. *Ultrarapid Metabolizer*, UM) zeigt sich eine noch höhere Enzymaktivität (Caudle et al. 2017; Dingermann und Zündorf 2017; Zanger und Schwab 2013).

Tabelle 1: Phänotypen der arzneistoffmetabolisierenden Enzyme. Tabelle adaptiert nach Caudle et al. (Caudle et al. 2017).

Phänotyp	Funktionelle Definition	Genetische Definition
Ultraschnelle Metabolisierer, engl. <i>Ultrarapid Metabolizer</i> (UM)	Erhöhte Enzymaktivität im Vergleich zu RM	zwei oder mehr Allele mit erhöhter Funktion
Schnelle Metabolisierer, engl. <i>Rapid Metabolizer</i> (RM)	Erhöhte Enzymaktivität im Vergleich zu NM aber geringer als bei UM	Kombinationen von Allelen mit normaler Funktion und Allelen mit erhöhter Aktivität
Normale Metabolisierer, engl. <i>Normal Metabolizer</i> (NM)	Normale Enzymaktivität	Kombinationen aus funktionellen Allelen mit normaler Aktivität und Allelen mit reduzierter Aktivität
Intermediäre Metabolisierer, engl. <i>Intermediate Metabolizer</i> (IM)	Verminderte Enzymaktivität	Kombinationen von Allelen mit normaler Funktion, Allelen mit reduzierter Funktion und/oder nicht-funktionellen Allelen
Langsame Metabolisierer, engl. <i>Poor Metabolizer</i> (PM)	Geringe bis keine Enzymaktivität	Kombinationen aus nicht-funktionellen Allelen und/oder Allelen mit verminderter Funktion

Bei Vorliegen eines PMs oder IMs wird ein Wirkstoff, der primär über das entsprechende Enzym metabolisiert wird, vermindert abgebaut. Das Vorliegen der genetischen Variante resultiert somit in erhöhten Plasmakonzentrationen. Wird der Wirkstoff verstärkt abgebaut (bei Vorliegen eines RM oder UM Phänotyps) resultiert das in verminderten Plasmakonzentrationen. Anders verhalten sich die Zusammenhänge bei Prodrugs, also bei Arzneistoffen, die erst im Körper in ihre aktive Form umgewandelt werden. Ein Beispiel ist der Thrombozytenaggregationshemmer Clopidogrel, bei dessen Umwandlung zum aktiven Metaboliten CYP2C19 eine große Rolle spielt. Bei Patienten, bei denen ein CYP2C19 PM oder IM Phänotyp vorliegt, kommt es zu einer verminderten Umwandlung in die aktive Form und damit zu einer verminderten Thrombozytenaggregationshemmung (Lee et al. 2022).

Eine Besonderheit stellt das Enzym CYP3A5 dar, dass in vielen Bevölkerungsgruppen nicht exprimiert wird. 80 bis 85 % der kaukasischen Bevölkerung sind homozygot für das nicht-funktionelle CYP3A5*3 Allel (van

Schaik et al. 2002) und sind dementsprechend CYP3A5 PM. Relevant ist dies für den Calcineurin-Inhibitor Tacrolimus, der auch über CYP3A4 aber zu einem größeren Teil über CYP3A5 metabolisiert wird (Dai et al. 2006; Kamdem et al. 2005). Da die Dosisempfehlungen in den Fachinformationen auf den am häufigsten vorliegenden Phänotypen in der Bevölkerung beruhen (in diesem Fall CYP3A5 PM), kann bei Patienten, die CYP3A5 EM oder IM sind, eine höhere Dosis notwendig sein (Birdwell et al. 2015; KNMP 2020a).

Wichtige arzneistoff-metabolisierende Enzyme für den Bereich der Pharmakogenetik sind insbesondere die CYP-Enzyme CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A5, die Thiopurin-Methyltransferase (TPMT), die Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD), die Uridindiphosphat-Glucuronyltransferase 1A1 (UGT1A1) und die Nudix-Hydrolase 15 (NUDT15). Die pharmakogenetische Variabilität der Enzyme TPMT, NUDT15, DPD und UGT1A1 spielt insbesondere im Bereich der Onkologie eine wichtige Rolle.

Neben den arzneistoff-metabolisierenden Enzymen können auch andere Enzyme eine klinisch relevante pharmakogenetische Variabilität aufweisen. Ein Beispiel ist die Vitamin-K-Epoxid-Reduktase (VKOR), die als Zielstruktur für die Vitamin-K-Antagonisten (Phenprocoumon, Warfarin) dient. Das Gen *VKORC1* (Vitamin-K-Epoxid-Reduktase-Komplex 1) kodiert für VKOR. Durch Hemmung von VKOR wird die Regeneration von Vitamin K gehemmt, wovon die Synthese der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X sowie der antikoagulatorischen Proteine C und S abhängig ist. Genetische Varianten von *VKORC1* können das Ansprechen auf eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten beeinflussen (Geisslinger et al. 2020).

Neben Enzymen spielen auch Transporter eine wichtige Rolle im Bereich der Pharmakogenetik. Ein Beispiel ist der hepatische Aufnahmetransporter OATP1B1 (Organo-Anion-Transporter 1B1, engl. *Organic Anion Transporting Polypeptide 1B1*). Das *SLCO1B1*-Gen (engl. *Solute Carrier Organic Anion Transporter Family Member 1B1*) kodiert für OATP1B1. OATP1B1 ist unter anderem an der hepatischen Aufnahme von Statinen maßgeblich beteiligt. Eine verminderte Aktivität dieses Transporters kann die systemische Exposition der Statine und dadurch das Risiko einer statin-induzierten Myopathie erhöhen (Cooper-DeHoff et al. 2022; Turner und Pirmohamed 2020).

Eine weitere wichtige Gruppe sind die humanen Leukozytenantigene (HLA), die eine zentrale Rolle im Immunsystem spielen. Bei Trägern des *HLA-B*57:01*-Allels treten nach Einnahme von Abacavir, einem nucleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor, verstärkt Hypersensitivitätsreaktionen auf, die bei wiederholter Gabe lebensbedrohlich sein können (Martin et al. 2012).

1.2 Implementierung von Pharmakogenetik in die klinische Praxis

Die Forschung im Gebiet der Pharmakogenetik ist so weit, dass die Erkenntnisse in die klinische Praxis implementiert werden können (Relling und Evans 2015). Viele Kliniken, die bereits eine pharmakogenetische Diagnostik eingeführt haben (v.a. in den USA und Niederlande), haben zunächst eine PGx-Diagnostik für einzelne Arzneimittel-Gen-Interaktionen (*drug-gene interaction*) eingeführt, z.B. eine CYP2C19-Genotypisierung bei Verordnungen von Clopidogrel (Cavallari et al. 2018). Bei dieser Herangehensweise, die als reaktive PGx-Diagnostik bezeichnet wird, führt die geplante Verordnung eines Medikaments, für das pharmakogenetische Zusammenhänge bekannt sind (PGx-Medikament) zur Beauftragung des PGx-Tests für das entsprechende Pharmakogen (Abbildung 2). Nachteile bei dieser Vorgehensweise sind u.a. die Wartezeit bis die PGx-Ergebnisse vorliegen und der vergleichsweise hohe Preis für eine einzelne therapeutische Entscheidung. Eine andere Herangehensweise ist die präemptive PGx-Diagnostik, bei der die PGx Ergebnisse bereits vor Verordnung neuer PGx-Medikamente zur Verfügung stehen. Erreicht werden kann dies beispielsweise durch eine array-basierte PGx-Diagnostik, die das gleichzeitige Testen einer großen Anzahl an Varianten für mehrere Pharmakogene erlaubt. Damit die behandelnden Ärzte bei zukünftigen Verordnungen auf die Ergebnisse zugreifen können, sollte eine Integration der PGx-Ergebnisse in das Krankenhaus-Informationssystem (KIS) erfolgen, idealerweise mithilfe eines Programms zur Unterstützung der klinischen Entscheidungsfindung (*Clinical Decision Support System* (CDSS)) (Dunnenberger et al. 2015; Schildcrout et al. 2012). Eine Kombination der beiden Herangehensweisen („reaktiv-präemptiv“) ist ebenfalls möglich. Hier wird, ausgelöst durch die geplante Verordnung eines PGx-Medikaments, ein Panel an Pharmakogenen getestet. Die resultierenden

PGx-Ergebnisse werden in der Patientenakte für zukünftige Verordnungen von weiteren PGx-Medikamenten gespeichert (van der Wouden et al. 2019).

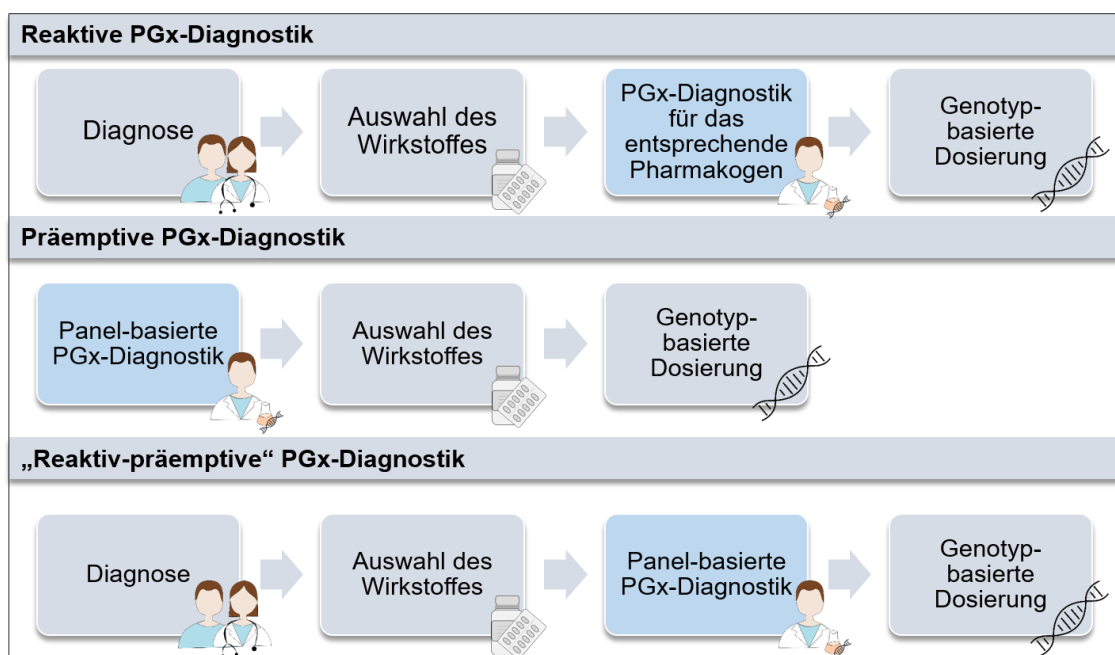


Abbildung 2: Präemptive oder reaktive pharmakogenetische Diagnostik.
PGx: Pharmakogenetik/ pharmakogenetisch.

Aktuell werden zur pharmakogenetischen Diagnostik am häufigsten kommerzielle Micro-Arrays oder individuell designte Arrays (*Custom Arrays*) eingesetzt. Dies erlaubt die gleichzeitige, schnelle und kostengünstige Bestimmung eines Panels von ausgewählten genetischen Varianten (van der Lee et al. 2020). Nachteile sind, dass dabei strukturelle, seltene oder neu entdeckte, möglicherweise klinisch relevante Varianten außer Acht gelassen werden. Insbesondere im Bereich der pharmakogenetischen Forschung, nehmen genomweite Untersuchungen einen immer größeren Stellenwert ein. Für eine flächendeckende Implementierung sind diese Untersuchungen, trotz sinkender Kosten, jedoch noch zu teuer. Weitere Herausforderungen für die Verwendung von genomweiten Untersuchungen sind neben der Speicherung und Bearbeitung der großen Menge an Daten die Validierung der neu entdeckten Varianten vor der klinischen Implementierung (Krebs und Milani 2019; van der Lee et al. 2020).

International existieren diverse Projekte zur Implementierung einer präemptiven pharmakogenetischen Diagnostik. Beispiele aus den USA sind das eMERGE-PGx Projekt oder das PREDICT Projekt (Bush et al. 2016; Krebs und Milani 2019; Pulley et al. 2012; van Driest et al. 2013; Volpi et al. 2018). In Europa

wurde 2016 das *Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium* (U-PGx) gegründet. Im Rahmen des U-PGx Projekts wurde in einer prospektiven, randomisierten Studie (*PREemptive Pharmacogenomic Testing for Prevention of Adverse Drug REactions*, PREPARE) eine panel-basierte pharmakogenetische Diagnostik in sieben europäischen Ländern (Österreich, Griechenland, Italien, Niederlande, Slowenien, Spanien und Großbritannien) implementiert. In der PREPARE-Studie wurde der Einfluss der präemptiven pharmakogenetischen Diagnostik auf UAW und die Kosten fürs Gesundheitssystem untersucht (Blagec et al. 2022; Krebs und Milani 2019; van der Wouden et al. 2017).

Bei der Implementierung einer pharmakogenetischen Diagnostik in den klinischen Alltag sind einige Hürden zu überwinden (Dunnenberger et al. 2015; Krebs und Milani 2019; Relling und Evans 2015; Volpi et al. 2018). Im Folgenden werden Herausforderungen und mögliche Lösungsansätze für die Implementierung einer pharmakogenetischen Diagnostik beschrieben (Abbildung 3).

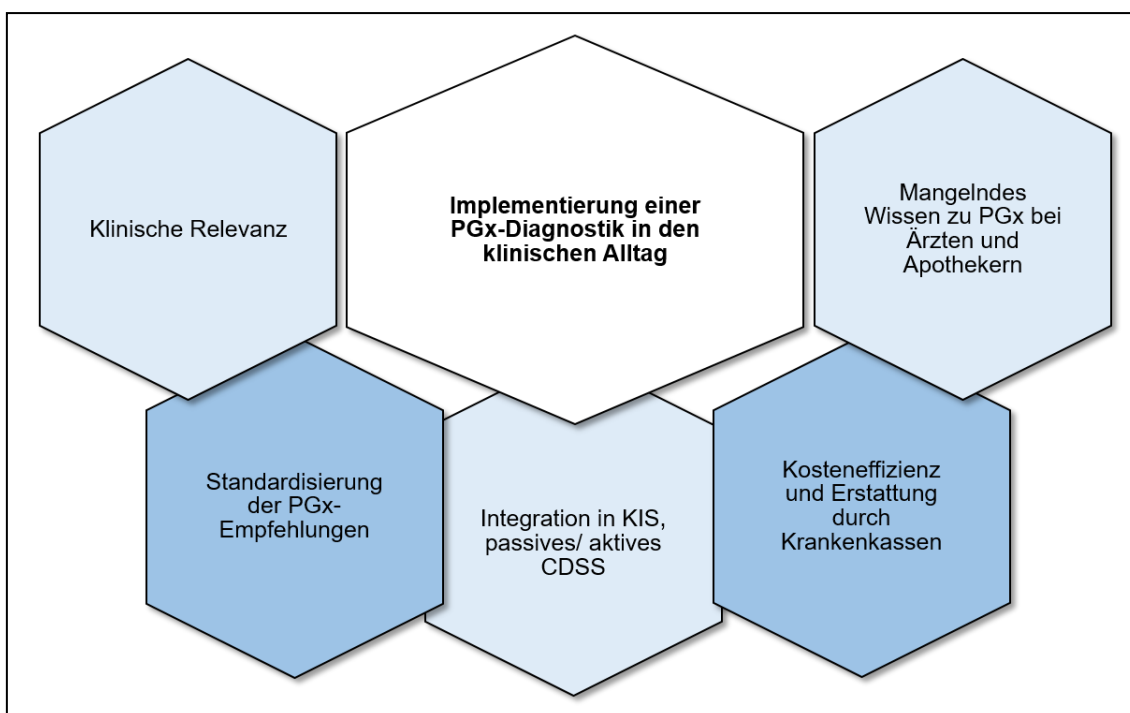


Abbildung 3: Herausforderungen bei der Implementierung einer pharmakogenetischen Diagnostik. PGx: Pharmakogenetik/ pharmakogenetisch; KIS: Krankenhaus-Informationssystem; CDSS: *Clinical Decision Support System*

1.2.1 Pharmakogenetische Leitlinien

Wichtig für eine erfolgreiche, großflächige Implementierung einer pharmakogenetischen Diagnostik sind eindeutige klinische Leitlinien und standardisierte Genotyp-Phänotyp-Korrelationen. Es gibt verschiedene Konsortien, die PGx-Leitlinien entwickeln. Hervorzuheben sind insbesondere das internationale *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC) (gegründet 2009, als gemeinsames Projekt des *Pharmacogenomics Research Network* und der *Pharmacogenomics Knowledgebase* (PharmGKB) (Relling und Klein 2011)) und die *Dutch Pharmacogenetic Working Group* (DPWG), die 2005 von der Königlichen Niederländischen Apotheker-Vereinigung (*De Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie*, KNMP) gegründet wurde (Bank, Caudle et al. 2017). Neben CPIC und DPWG gibt es noch Leitlinien des kanadischen Netzwerks *Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety* und des französischen Netzwerks *Réseau francophone de pharmacogénétique*. Außerdem gibt es noch Organisationen, die vereinzelt pharmakogenetische Leitlinien für spezifische Indikationen veröffentlicht haben, z.B. die *Cystic Fibrosis Foundation*, die Leitlinien zum Einsatz von Ivacaftor bei Patienten mit Cystischer Fibrose veröffentlicht haben (Whirl-Carrillo et al. 2012; Whirl-Carrillo et al. 2021).

Die Leitlinien-Entwicklung von CPIC und DPWG ähnelt sich in vielen Punkten (Abdullah-Koolmees et al. 2021). Unterschiede gibt es z.B. bei der Entstehung der Dosisempfehlungen und bei den berücksichtigten Quellen für die pharmakogenetischen Empfehlungen. DPWG veröffentlicht Empfehlungen, wenn mindestens eine klinische Studie mit guter oder moderater Evidenz vorliegt, während CPIC auch präklinische Daten und Fallberichte berücksichtigt (Bank, Caudle et al. 2017). Durch die unterschiedliche Herangehensweise der Konsortien bringen die Leitlinien ihre jeweils spezifischen Stärken mit sich und es lohnt sich, die Gesamtheit der pharmakogenetischen Leitlinien zu betrachten (Abdullah-Koolmees et al. 2021). Es gibt verschiedene Bestrebungen zur Harmonisierung der pharmakogenetischen Empfehlungen zwischen den Konsortien, die zu Teilen auch bereits umgesetzt wurden (Caudle et al. 2017; Caudle et al. 2019).

Eine gute Übersicht über die aktuellen PGx-Leitlinien bietet die öffentlich zugängliche web-basierte Datenbank *The Pharmacogenomics Knowledge Base* (PharmGKB). Zum aktuellen Zeitpunkt gibt es für circa 100 Wirkstoffe PGx-Leitlinien mit Handlungsempfehlungen (Whirl-Carrillo et al. 2012; Whirl-Carrillo et al. 2021). Außerdem finden sich auf der PharmGKB Webseite Informationen zu genetischen Varianten, den klinischen Auswirkungen und zu wichtigen Pharmakogenen. Weiterhin sind auch Informationen zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der Wirkstoffe sowie Informationen zur Verfügbarkeit von pharmakogenetischen Informationen in den Fachinformationen der PGx-Medikamente zu finden (Whirl-Carrillo et al. 2012; Whirl-Carrillo et al. 2021).

1.2.2 Relevanz im klinischen Alltag

Dass mehr als 90% der Patienten mindestens eine genetische Variante mit funktioneller Konsequenz in einem der wichtigsten ADME-Gene (Dunnenberger et al. 2015; Schärfe et al. 2017; van Driest et al. 2013) tragen, zeigt das Potential, das pharmakogenetische Untersuchungen für eine Optimierung der Arzneimittel-Therapie haben können. PGx-Medikamente werden häufig im klinischen Setting verschrieben, so waren beispielsweise ein Viertel der Gesamtverordnungen in einem niederländischen Patientenkollektiv PGx-Medikamente (Alshabeeb et al. 2019). In US-amerikanischen, schweizerischen und österreichischen Patientenkollektiven lag der Anteil der Patienten, die mindestens ein Medikament erhielten, für das pharmakogenetische Zusammenhänge bekannt sind (PGx-Medikament) zwischen 59 % und 75 % (Blagec et al. 2017; Schildcrout et al. 2012; Wittwer et al. 2022). In einigen Untersuchungen wurde anhand von Literaturangaben zur Allel- bzw. Phänotyp-Häufigkeit abgeschätzt, wie viele der PGx-Verordnungen bei Patienten erfolgten, die auch einen entsprechenden Phänotyp mit funktioneller Konsequenz hätten (Arzneimittel-Gen-Interaktionen mit funktioneller Konsequenz, *actionable drug gene pairs*). Bei Untersuchungen von dänischen, niederländischen und britischen Patientenkollektiven lag dieser Anteil zwischen 19 % und 25 % (Alshabeeb et al. 2019; Bank, Swen, Guchelaar 2019; Lunenburg, Hauser et al. 2020; Youssef et al. 2021). In einer Auswertung von ca. 53.000 US-amerikanischen Patienten wurde für die sechs PGx-Medikamente Abacavir, Azathioprin, Clopidogrel, Simvastatin, Tamoxifen

und Warfarin geschätzt, dass 398 UAWs durch eine pharmakogenetische Diagnostik verhindert hätten werden können (Schildcrout et al. 2012). Die klinische Relevanz der Pharmakogenetik zeigt sich schließlich in den kürzlich publizierten Ergebnissen der europaweiten PREPARE-Studie. Hier konnte nachgewiesen werden, dass durch eine panel-basierte pharmakogenetische Diagnostik eine signifikante Reduktion in der Anzahl an klinisch relevanten UAWs erreicht werden kann (Sven et al. 2023).

Den wahrscheinlich wichtigsten Einsatzbereich von pharmakogenetischen Untersuchungen stellt zum aktuellen Zeitpunkt der Bereich der Onkologie dar. Bei einigen Krebserkrankungen bestimmen somatische Varianten bereits über den Einsatz des geeigneten Chemotherapeutikums, aber auch Keimbahnvarianten können die Auswahl des geeigneten Chemotherapeutikums beeinflussen. Ein Beispiel ist der selektive Estrogenrezeptormodulator Tamoxifen, der zur Therapie des Mamma-Karzinoms eingesetzt wird. Liegt bei einem Patienten ein CYP2D6 IM oder PM vor, raten die Leitlinien der DPWG und CPIC zu einem Alternativpräparat (Aromatase-Inhibitor) oder einer Dosiserhöhung (Goetz et al. 2018; KNMP 2015).

In Deutschland gab es in den letzten Jahren zwei Rote-Hand-Briefe, die zu einer pharmakogenetischen Testung vor Start einer Chemotherapie geraten haben. Im Juni 2020 gab es einen Rote-Hand-Brief, der die Testung von Varianten im Dihydropyrimidin-Dehydrogenase Gen (*DPYD*) vor Beginn einer Therapie mit 5-Fluororacil- (5-FU), Capecitabin- und Tegafur-haltigen Arzneimitteln empfahl (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte 2020). Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie hat ein Positionspapier zur Testung von DPD vor dem Einsatz von 5-FU, Capecitabin oder Tegafur veröffentlicht. Gemäß dem Positionspapier sollen alle Patienten vor dem Einsatz einer 5-FU-haltigen Therapie auf die vier häufigsten *DPYD*-Varianten getestet werden (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. 2020). Auch für Irinotecan-haltige Arzneimittel gab es im Dezember 2021 einen Rote-Hand-Brief, der eine *UGT1A1*-Genotypisierung bei geschwächten Patienten oder einer Dosis von mehr als 180 mg/ m² Körperoberfläche empfiehlt (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte 2021). In einer Studie wurde gezeigt, dass durch die genotyp-basierte Dosierung von 5-FU bzw. Capecitabin das Risiko für eine medikamentenbedingte Toxizität

von 73 % auf 28 % und die Rate an medikamentenbedingten Todesfälle von 10 % auf 0 % gesenkt werden konnte (Deenen et al. 2016). CPIC- und DPWG-Leitlinien enthalten Dosisempfehlungen für 5-FU-haltige Arzneimittel (Amstutz et al. 2018; Lunenburg, van der Wouden et al. 2020), für Irinotecan liegt aktuell eine DPWG Leitlinie vor (KNMP 2021).

Wichtig ist eine pharmakogenetische Diagnostik auch beim Einsatz von Thiopurinen, die bei malignen und nicht-maligen Erkrankungen, z.B. akute lymphatischer Leukämie (ALL) und entzündlichen Darmerkrankungen eingesetzt werden. Die Hämatotoxizität der Thiopurine wird maßgeblich durch Varianten der Gene *TPMT* und *NUDT15* beeinflusst (Relling et al. 2019).

Ein weiteres wichtiges Einsatzgebiet für pharmakogenetische Untersuchungen sind kardiovaskuläre Erkrankungen. Pharmakogenetische Leitlinien gibt es hier beispielsweise für den Einsatz von Clopidogrel nach perkutaner Koronarintervention (*CYP2C19*-Genotypisierung) oder für den Einsatz von Statinen (*SLCO1B1*-Genotypisierung) (Cooper-DeHoff et al. 2022; KNMP 2019, 2020b, 2020c; Lee et al. 2022).

Auch für den Einsatz von Psychopharmaka gibt es ein großes Potential für pharmakogenetische Untersuchungen. Bättig et al. zeigten beispielsweise, dass Patienten mit einer Depression, insbesondere bei Erstverordnungen, von einer pharmakogenetischen Diagnostik profitieren können (Bättig et al. 2020). Es gibt einige pharmakogenetische Leitlinien für Psychopharmaka, beispielsweise für trizyklische Antidepressiva und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (Hicks et al. 2015; Hicks et al. 2017).

1.2.3 Kosteneffizienz einer pharmakogenetischen Diagnostik

Auch wenn die Kosten für eine pharmakogenetische Diagnostik sich in den letzten Jahren stark reduziert haben, bleiben Unsicherheiten zur Kosteneffizienz und mangelnde Erstattung der Tests durch Krankenkassen entscheidende Hindernisse auf dem Weg zu einer großflächigen Implementierung von pharmakogenetischen Untersuchungen.

Es wird angenommen, dass eine präemptive panel-basierte pharmakogenetische Diagnostik kosteneffizienter als eine Genotypisierung einzelner Pharmakogene ist. Voraussetzung für diese Annahme ist, dass die vorliegenden

pharmakogenetische Ergebnisse auch für zukünftige Verordnungen berücksichtigt werden. Viele Studien zur Kosteneffizienz einer pharmakogenetischen Diagnostik konzentrieren sich jedoch auf einzelne Arzneimittel-Gen-Interaktionen. Beispielsweise wurde gezeigt, dass durch eine *DPYD*-Genotypisierung bei einer Therapie mit 5-FU oder Capecitabin pro Patient 45 € eingespart werden können (Deenen et al. 2016) oder durch eine *UGT1A1*-Genotypisierung eine Kostenreduzierung von 183 € pro Patient erreicht werden kann (Hulshof et al. 2022). In einem kürzlich publizierten systematischen Review wurden Studien zur Kosteneffizienz für verschiedene PGx-Medikamente (nach CPIC-Leitlinien) untersucht. Insgesamt wurde in 71 % der eingeschlossenen Studien geschlussfolgert, dass die genotyp-basierte Therapie kosteneffizient oder kostensparend war. Ein Großteil dieser Studien untersuchten einzelne Arzneimittel-Gen-Interaktionen. In 26 % der Studien wurde die Genotypisierung von mehreren Pharmakogenen untersucht (Morris et al. 2022). Bei einer Untersuchung der Kosteneffizienz einer präemptiven Genotypisierung der Pharmakogene *CYP2C19*, *CYP2C9*, *VKORC1* und *SLCO1B1* für kardiovaskuläre Patienten zeigte sich eine Kosteneffizienz im Vergleich zur Standardtherapie. Für eine reaktiv-präemptive Herangehensweise (präemptive pharmakogenetische Diagnostik der vier Pharmakogene nach erster Diagnosestellung) konnte dies nicht gezeigt werden (Zhu et al. 2021). Brixner et al. untersuchten den Effekt einer präemptiven pharmakogenetischen Diagnostik von sechs Pharmakogenen auf die Hospitalisierungsrate von Patienten mit Polymedikation und konnten zeigen, dass die genotypisierte Kohorte eine niedrigere Rate an Notaufnahme-Besuchen und Hospitalisierungen hatte und dadurch potentielle Kosten eingespart werden konnten (Brixner et al. 2016).

In Deutschland sind pharmakogenetische Untersuchungen nur in Einzelfällen erstattungsfähig. Zu diesen Fällen gehört die *DPYD*-Genotypisierung vor systemischer Gabe von 5-FU-haltigen Arzneimitteln, die *UGT1A1*-Genotypisierung vor Gabe von Irinotecan-haltigen Arzneimitteln, die *CYP2C9*-Genotypisierung vor Gabe von Siponimod bei sekundär progredienter Multipler Sklerose und die *CYP2D6*-Genotypisierung bei Gabe von Inhibitoren der Glukozerebrosid-Synthese (Eliglustat) bei Morbus Gaucher Typ 1 (Kassenärztliche Bundesvereinigung 2022a, 2022b, 2022c, 2022d).

1.2.4 Bereitstellung der pharmakogenetischen Ergebnisse

Der größte Nutzen aus pharmakogenetischen Daten kann erreicht werden, wenn die Daten in das KIS integriert werden. So können die Ärzte jederzeit auf die pharmakogenetischen Informationen zugreifen. Idealerweise sind die pharmakogenetischen Daten inklusive Empfehlungen in Form eines CDSS in das KIS integriert. Man unterscheidet zwischen einem passiven CDSS und einem aktiven CDSS. Bei einem passiven CDSS sind die Daten im KIS hinterlegt, beispielsweise hinterlegte PGx-Befunde mit Empfehlungen zur Dosisanpassung oder Therapieänderung. Bei einem aktiven CDSS erhalten die behandelnden Ärzte Warnmeldungen, beispielsweise wenn der behandelnde Arzt ein Medikament verordnet, bei dem eine pharmakogenetische Diagnostik sinnvoll sein könnte oder eine Warnmeldung, falls Therapieempfehlungen für ein neu verordnetes Medikament auf Basis der für den Patienten im CDSS integrierten pharmakogenetischen Daten vorliegen (Bell et al. 2014; Hicks et al. 2016). In Deutschland sind CDSS beispielsweise zur Identifikation von Arzneimittel-Interaktionen in Kliniken, Hausarztpraxen und Apotheken etabliert.

Die Ergebnisse der pharmakogenetischen Diagnostik sind, im Gegensatz zu vielen diagnostischen Verfahren, lebenslang für den Patienten gültig. Durch die Speicherung der pharmakogenetischen Ergebnisse im KIS können behandelnde Ärzte beim nächsten Klinikaufenthalt des Patienten erneut auf die Daten zugreifen. In verschiedenen Kliniken, Arztpraxen oder auch Apotheken werden in Deutschland jedoch unterschiedliche Software-Lösungen genutzt. Wenn ein Patient in anderen Kliniken oder Arztpraxen (z. B. Hausärzte, Fachärzte) behandelt wird, liegt die pharmakogenetische Information in der Regel somit nicht vor. Ein möglicher Lösungsansatz für die Problematik der Speicherung und Weitergabe der pharmakogenetischen Informationen zwischen Heilberuflern ist es, dem Patienten die pharmakogenetischen Ergebnisse zukommen zu lassen, beispielsweise in Form einer Passkarte, die die pharmakogenetischen Ergebnisse des Patienten enthält (Blagec et al. 2022).

1.2.5 Einschätzung durch Heilberufler

Eine erfolgreiche Implementierung einer pharmakogenetischen Untersuchung hängt stark von der Einstellung der Patienten und des Gesundheitspersonals ab. Ein Problem stellt oftmals die mangelnde Vertrautheit der behandelnden Ärzte

mit pharmakogenetischen Ergebnissen oder das mangelnde Verständnis der pharmakogenetischen Daten dar (Krebs und Milani 2019). Bei einer Umfrage, im Rahmen des U-PGx Projekts, an der 70 Angehörige der Gesundheitsberufe (v.a. Ärzte und Apotheker) teilnahmen, gaben 84,3 % an, dass Pharmakogenetik relevant für ihre klinische Praxis sei, aber dass ihre Erfahrungen mit dem Thema eingeschränkt seien. Als Ursache dafür, dass mehr als zwei Drittel im letzten Jahr keine pharmakogenetische Diagnostik angeordnet oder empfohlen haben, wurde in vielen Fällen das fehlende Wissen zum Thema Pharmakogenetik, aber auch die fehlende Erstattung durch Krankenkassen und Unsicherheit bezüglich des Nutzen einer pharmakogenetischen Diagnostik angegeben (Just et al. 2017). Umfragen in den USA und Kanada unterstützen den Eindruck, dass ein Großteil der Ärzte und Apotheker den Mehrwert einer pharmakogenetischen Diagnostik erkennt, sich jedoch nicht ausreichend zum Thema Pharmakogenetik informiert bzw. ausgebildet fühlt (Bank, Swen et al. 2017; Denus et al. 2013; Haga et al. 2012; Stanek et al. 2012).

1.3 Arzneimitteltherapiesicherheit

Als Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) wird nach Aly et al. die „Gesamtheit der Maßnahmen zur Gewährleistung eines optimalen Medikationsprozesses mit dem Ziel, Medikationsfehler und damit vermeidbare Risiken für den Patienten bei der Arzneimitteltherapie zu verringern“ verstanden (Aly 2015). Zu den Maßnahmen zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit im stationären Medikationsprozess gehören die flächendeckende Einführung von elektronischen Patientenakten, die Einführung eines Unit-Dose-Systems oder die Einführung von Stationsapothekern (Blassmann et al. 2018). In Deutschland sind Stationsapotheker zum aktuellen Zeitpunkt nicht flächendeckend implementiert. Eine Umfrage von deutschen Krankenhäusern aus dem Jahr 2017 zeigte, dass zum Zeitpunkt der Umfrage mindestens 22 % der deutschen Krankenhäuser klinisch-pharmazeutische Dienstleistungen in unterschiedlichem Umfang anbieten. Im internationalen Vergleich, insbesondere mit Großbritannien und USA, zeigt sich jedoch noch eine große Diskrepanz bei dem Umfang der klinisch-pharmazeutischen Dienstleistungen (Schulz et al. 2021). Im Niedersächsischen Krankenhausgesetz wurde festgeschrieben, dass ab dem Jahr 2022 Stationsapotheker verpflichtend sind (Niedersächsisches

Vorschrifteninformationssystem 2018). In den anderen deutschen Bundesländern gibt es zum aktuellen Zeitpunkt keine entsprechenden Gesetze. Die Entwicklung in Niedersachsen hat jedoch die Diskussion um Stationsapotheker mehr in den Fokus gerückt (Schulz et al. 2021).

Stationsapotheker sollten idealerweise in den gesamten Medikationsprozess eingebunden werden. Von dem Einsatz von Stationsapothekern können insbesondere die Fachbereiche Onkologie, Chirurgie, Geriatrie und Intensivstationen profitieren (Blassmann et al. 2018). Internationale und deutsche Studien zeigen den Nutzen von pharmazeutischen Interventionen für die Arzneimitteltherapiesicherheit in verschiedenen Patientenpopulationen (Dürr et al. 2021; Grégori et al. 2020; Kessemeier et al. 2019; Kiesel et al. 2022; Klopotowska et al. 2010; Lee et al. 2013; Mashni et al. 2022; Nachtigall et al. 2019; Renaudin et al. 2021; Weber et al. 2011).

Faktoren, die den Einsatz von Stationsapothekern beispielsweise auf der Onkologie begünstigen, sind neben den schwer erkrankten Patienten die Komplexität der Therapieschemata, die Toxizität und enge therapeutische Breite der Chemotherapeutika sowie die hohen Kosten der Therapie (Duarte et al. 2019). Begünstigende Faktoren für den Einsatz von Stationsapothekern in der Geriatrie sind Polymedikation, Multimorbidität und erhöhte Empfindlichkeit für UAW durch physiologische Veränderungen im Alter (beispielsweise Verschlechterung der Nierenfunktion oder stärkere Antwort auf zentral wirksame Arzneimittel) (Kiesel und Hopf 2018). In der Geriatrie liegt ein Fokus bereits auf der Verbesserung der AMTS, die interprofessionelle Zusammenarbeit mit klinischen Pharmazeuten kann diese weiterhin optimieren (Kiesel et al. 2022; Lee et al. 2013; Nachtigall et al. 2019).

1.3.1 Arzneimittel-Interaktionen

Eine der Ursachen für arzneimittelbezogene Probleme (ABP) sind Arzneimittelinteraktionen (engl. *drug-drug interaction*). Diese lassen sich in pharmakodynamische und pharmakokinetische Interaktionen einteilen. Bei pharmakodynamischen Interaktionen führt die zeitgleiche Verordnung von Arzneistoffen zur Verstärkung der Wirkung und/ oder von UAW. Als Beispiele zu nennen sind hier Kombinationen von Wirkstoffen, die eine QTc-Zeit-Verlängerung verursachen können oder Kombinationen von

Wirkstoffen, die ein Serotonin-Syndrom auslösen können. Pharmakokinetische Arzneimittelinteraktionen betreffen die ADME-Prozesse, insbesondere die Metabolisierung. Am häufigsten sind an diesen Interaktionen CYP-Enzyme beteiligt. Die gleichzeitige Gabe eines Enzyminhibitors bzw. -induktors mit einem Substrat desselben Enzyms kann zu einem verringerten oder verstärkten Abbau des Arzneistoffs führen (Geisslinger et al. 2020). Das wichtigste CYP-Enzym für die Arzneistoff-Metabolisierung ist CYP3A4, gefolgt von CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2, CYP2B6 und CYP2C19 (Zanger und Schwab 2013).

1.3.2 Arzneimittel-Arzneimittel-Gen-Interaktionen

Bezieht man bei der Betrachtung von Arzneimittelinteraktionen pharmakogenetische Informationen mit ein, spricht man von Arzneimittel-Arzneimittel-Gen-Interaktionen (engl. *drug-drug-gene interaction*). Das Vorliegen von genetischen Varianten kann die klinische Auswirkung einer Arzneimittelinteraktion vermindern oder verstärken. Läge bei einem Patienten beispielsweise ein IM Phänotyp des arzneistoffmetabolisierenden Enzyms vor und der Patient würde zeitgleich einen Inhibitor des entsprechenden Enzyms erhalten, würde die Metabolisierungskapazität des Enzyms eher einem PM entsprechen. Die Diskrepanz zwischen der angenommenen Metabolisierungskapazität auf Basis des bestimmten Genotyps und der wahren Metabolisierungskapazität eines Individuums wird als Phänoconversion (engl. *phenoconversion*) bezeichnet (Klomp et al. 2020). Die klinischen Auswirkungen, die durch das Zusammenspiel von genetischen Varianten und Arzneimittelinteraktionen verursacht werden, variieren je nach vorliegendem Genotyp und betroffenen Arzneimitteln. So ist der Unterschied in der Arzneimittelwirkung, der durch einen Inhibitor verursacht wird, bei IM in der Regel weniger stark als bei NM und bei PM nochmals geringer ausgeprägt. Weiterhin ist relevant, ob der Arzneistoff neben dem betroffenen Enzym auch über andere Enzyme abgebaut wird oder ob der Metabolit an der Arzneimittelwirkung beteiligt ist (aktiver Metabolit) (Bahar et al. 2017).

1.4 Ziele der Arbeit

Die vorliegende Dissertationsarbeit gliedert sich in drei Teile.

Teil 1: Im ersten Teil sollte eine systematische, retrospektive Untersuchung von Verordnungsdaten hinsichtlich der Relevanz einer pharmakogenetischen Diagnostik am Robert-Bosch-Krankenhaus (RBK), als Beispiel eines deutschen akademischen Lehrkrankenhauses, erfolgen. Hierzu lagen bereits u.a. niederländische, dänische, britische und US-amerikanische Daten vor. Eine vergleichbare Auswertung mit deutschen Verordnungsdaten lag zum Zeitpunkt dieser Arbeit unseres Wissens nach nicht vor und sollte im Rahmen der vorliegenden Dissertationsarbeit durchgeführt werden.

Teil 2: Im Rahmen einer prospektiven Studie sollte eine pharmakogenetische Diagnostik in den klinischen Alltag am RBK, einem deutschen akademischen Lehrkrankenhaus, eingeführt werden. Weiterhin sollte nachverfolgt werden, inwieweit die pharmakogenetischen Empfehlungen durch die behandelnden Ärzte in der Klinik umgesetzt werden. Im Rahmen eines Follow-ups sollte die Einschätzung der Patienten und der behandelnden Hausärzte zur Implementierung der pharmakogenetischen Diagnostik erhoben werden.

Teil 3: Als ergänzendes Pilotprojekt sollten klinisch-pharmazeutische Visiten auf der hämatologischen Überwachungsstation und der akutgeriatrischen Normalstation eingeführt und ausgewertet werden. Mithilfe dieses Projekts sollte die Relevanz der pharmazeutischen Interventionen sowie die Akzeptanz durch die behandelnden Ärzte untersucht werden. Die Besonderheit war, dass auch pharmakogenetische Ergebnisse, soweit für die Patienten vorhanden, berücksichtigt werden sollten.

2. Retrospektive Analyse von Medikationsdaten am RBK

2.1 Material

Tabelle 2: Verwendete Software und Datenbanken.

Bezeichnung	Hersteller	Weblinks
AiDKlinik® v4.43.0 c58f7e31 (V6)	Dosing GmbH, Heidelberg, Deutschland	-
Citavi 5	Swiss Academic Software GmbH, Wädenswil, Schweiz	-
Crystal Reports	SAP SE, Walldorf, Deutschland	-
iMedOne®	Telekom Healthcare Solutions, Bonn, Deutschland	-
inkscape® v0.92.3	-	https://inkscape.org/
Lexicomp® Drug Interactions	UpToDate®, Wolters Kluwer, Alphen aan den Rijn, Niederlande	-
Microsoft Office 2016	Microsoft, Redmond, USA	-
Oracle Database	Oracle Corporation, Austin, USA	-
RStudio® v1.2.5033	RStudio, Inc., Boston, USA	-
Software R v4.0.2	-	https://cran.r-project.org/

Tabelle 3: Verwendete Webseiten.

Bezeichnung	Weblinks	Referenz
Anatomisch-therapeutisch-chemische (ATC) Klassifikation mit Tagesdosen, Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2020 (ATC-Index, Version 2020)	https://www.wido.de/fileadmin/Dateien/Dokumente/Publikationen_Produkte/Arzneimittel-Klassifikation/ATC_2020/wido_atc_gkv-ai_2020.pdf	(GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK 2020)
CPIC (<i>Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium</i>)	https://cpicpgx.org/genes-drugs/	(CPIC 2022a)

Bezeichnung	Weblinks	Referenz
<i>Drug Interactions Flockhart Table</i> TM	https://drug-interactions.medicine.iu.edu/MainTable.aspx	(Flockhart DA, Thacker, D., McDonald, C., Desta, Z. 2021)
<i>Ensembl genome browser</i>	http://www.ensembl.org/	(Cunningham et al. 2022; Ensembl genome browser 107 2022)
Gen-Informationstabellen (<i>PGx Gene-specific Information Tables</i>)	https://www.pharmgkb.org/page/pgxGeneRef	(Whirl-Carrillo et al. 2012; Whirl-Carrillo et al. 2021)
Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (ICD-10-GM), Version 2020	https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2020/	(Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2019)
KNMP (Königliche Niederländische Apotheker-Vereinigung, <i>De Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie</i>)	https://www.knmp.nl/dossiers/farmacogenetica	(KNMP 2022)
<i>The Allele Frequency Net Database</i>	http://allelefrequencies.net/	(Gonzalez-Galarza et al. 2019; The Allele Frequency Net Database 2022)
<i>The Pharmacogenomics Knowledge Base</i> (PharmGKB)	https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotations	(Whirl-Carrillo et al. 2012; Whirl-Carrillo et al. 2021)

2.2 Methoden

2.2.1 Studiendesign

Bei der „Retrospektiven Analyse von Medikationsdaten am Robert-Bosch-Krankenhaus mit Schwerpunkt Pharmakogenetik (IKP614)“ handelte es sich um eine deskriptive Auswertung von anonymisierten Verordnungsdaten, die retrospektiv erfasst wurden.

Zur Beurteilung der Relevanz einer pharmakogenetischen Diagnostik wurde der Anteil der Medikamente, für die klinisch relevante pharmakogenetische Zusammenhänge nach Leitlinien der CPIC oder DPWG bekannt sind (PGx-Medikamente) sowie der Anteil der Fälle bzw. Patienten mit mindestens einem PGx-Medikament bestimmt.

In weiteren Schritten wurde mithilfe von öffentlich verfügbaren Daten zu Allelhäufigkeiten in der europäischen Bevölkerung die Anzahl von Verordnungen eines PGx-Medikaments (PGx-Verordnungen) bestimmt, bei denen der Patient auch einen entsprechenden Phänotyp mit funktioneller Konsequenz vorweist (*actionable drug gene pairs*) und ausgewertet, welche Pharmakogene den größten Anteil an den PGx-Verordnungen im Auswertungszeitraum hatten.

Weiterhin wurden vergleichende Analysen zwischen männlichen und weiblichen Patienten, zwischen verschiedenen Altersgruppen, zwischen verschiedenen medizinischen Fachabteilungen und zwischen Aufnahme- und Entlassmedikation durchgeführt.

Abschließend wurde die Anzahl an potentiell klinisch relevanten Arzneimittelinteraktionen unter Beteiligung der CYP-Enzyme (u.a. von PGx-Medikamenten) in dem Datensatz bestimmt.

2.2.1.1 Setting

Das RBK, ein akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen, verfügte zum Zeitpunkt der Datenauswertung über 1041 Betten an drei Standorten (Robert-Bosch-Krankenhaus: Allgemeinkrankenhaus mit Zentren für Innere Medizin, Operative Medizin und Diagnostische Medizin (inkl. Klinik für Geriatrische Rehabilitation), Klinik Schillerhöhe (RBK Lungenzentrum: Zentrum für Pneumologie, Thoraxchirurgie und Beatmungsmedizin) und Klinik

Charlottenhaus (Plastische Chirurgie). Jährlich werden ca. 40.000 Patienten stationär behandelt (Robert-Bosch-Krankenhaus GmbH 2022b). Für die Auswertung wurden alle Abteilungen (unabhängig vom Standort) berücksichtigt, die das KIS IMedOne® verwenden.

2.2.1.2 Studienpopulation

Es wurden alle stationären Fälle am RBK extrahiert, deren Fallstart zwischen dem 01.01.2018 und 31.12.2020 lag. Teilstationäre und ambulante Fälle wurden nicht berücksichtigt. Weitere Ein- und Ausschlusskriterien waren:

Einschlusskriterien:

- Stationäre Fälle
- Fallstart innerhalb des Zeitraums vom 01.01.2018 bis 31.12.2020
- Patienten ≥ 18 Jahre (bei Fallstartdatum)

Ausschlusskriterien:

- Patienten < 18 Jahre
- Teilstationäre und ambulante Fälle

2.2.2 Datenextraktion und -aufbereitung

Der Auswertungszeitraum wurde auf drei Jahre festgelegt (01.01.2018 – 31.12.2020). Die Verordnungsdaten wurden aus der Oracle-Datenbank (*Oracle Database*) des KIS des RBKs (iMedOne®) exportiert. Zu diesem Zweck wurden von der IT-Abteilung des RBKs zwei *Crystal Reports* Berichte erstellt, welche mit *Structured Query Language - Statements* Diagnosen, Wirkstoffe und ATC-Codes aus verschiedenen Datenbanken extrahieren und Fällen zuordnen. Die anonymisierten Verordnungsdaten wurden für einen ausgewählten Zeitraum abgefragt. Testfälle und Testpatienten, welche von der IT-Abteilung zur Fehleranalyse des Systems angelegt wurden, wurden ausgefiltert. Genauso wurden stornierte Datensätze von der Abfrage nicht mitaufgenommen. Die von *Crystal Reports* dargestellten Daten wurden als Excel-Datei exportiert.

Das Dr. Margarete Fischer-Bosch-Institut für Klinische Pharmakologie, Stuttgart (IKP) erhielt die Daten komplett anonymisiert. Es wurden keine Namen, keine

Initialen, kein Geburtsdatum und keine Kontaktdaten extrahiert, so dass eine Rückverfolgung zu einzelnen Patienten nicht möglich war. Für jeden Patientenfall wurden die in Tabelle 4 genannten Daten extrahiert.

Mit den zwei Berichten wurden unterschiedliche Medikationsdaten aus dem KIS iMedOne® extrahiert. Der erste Bericht enthielt Medikationsdaten zur Aufnahme- und Entlassmedikation, der zweite Bericht enthielt für das gleiche Patientenkollektiv die Medikationsdaten des gesamten stationären Aufenthalts. Die extrahierten Excel-Dateien wurden in RStudio® (v1.2.5033) importiert und zu einem Datensatz vereint.

Tabelle 4: Extrahierte Daten aus iMedOne®.

Daten	Beschreibung
Patientennummer	Erlaubt die eindeutige Zuordnung der Patienten
Fallnummer	Erlaubt die eindeutige Zuordnung der stationären Fälle
Geschlecht	Männlich/ weiblich
Patientenalter	Alter der Patienten zum Fallstart, Geburtsdatum der Patienten wird nicht extrahiert
Falldauer	Dauer des stationären Falls in Tagen
Aufnahme-, Haupt- und Entlassdiagnosen	Nach ICD-10-GM kodierte Diagnosen
Aufnehmende und entlassende Fachabteilung und Station	RBK-interne Kürzel für die Fachabteilungen und Stationen
Medikationsdaten	Verordnete Wirkstoffe und zugehörige ATC-Codes

2.2.2.1 Medikationsdaten

In den Medikationsdaten in iMedOne® sind den verordneten Handelspräparaten Wirkstoffe und ATC-Codes zugeordnet. Die Informationen zu den Wirkstoffen mit den zugehörigen ATC-Codes wurden extrahiert.

Vor der Datenextraktion wurde festgelegt, dass nur Daten zu systemischen Arzneimitteln (aufgrund der größeren Relevanz für PGx und Arzneimittelinteraktionen) extrahiert werden. Eine Liste der nicht extrahierten ATC-Codes findet sich im Anhang (siehe Anhang I).

Folgende Gruppen wurden (nach ATC Code) nicht extrahiert:

- Topisch applizierte, lokal wirksame Arzneimittel (Dermatika, Stomatologika, Ophtalmika, Otologika, vaginale Anwendungen, Nasenspray, Hals- und Rachen therapeutika, Lokalanästhetika, Vasoprotektoren, Bruststeinreibungen, balneotherapeutische Mittel, Inhalativa)
- Impfstoffe, Immunsera, Immunglobuline
- Diätetika
- Nichttherapeutische Mittel wie Pflaster, Spüllösungen, Wundverbände etc.
- Blutersatzmittel
- Rezepturen
- Allergene

2.2.2.2 Umgang mit fehlenden Werten

Unvollständige Datensätze wurden vor Beginn der Auswertung ausgeschlossen. Folgende Daten pro Fall mussten vorhanden sein, damit der Fall in die Auswertung eingeschlossen wurde:

- Patientennummer
- Fallnummer
- Geschlecht
- Patientenalter
- Falldauer
- Aufnehmende Fachabteilung
- Entlassende Fachabteilung
- Medikationsdaten zu mindestens einem verordneten Arzneimittel
- Hauptdiagnose

2.2.2.3 Limitationen der Datenextraktion

Folgende Limitationen der Datenextraktion sind bei den Auswertungen zu berücksichtigen.

- Nur Daten von Fachabteilungen und Stationen, die iMedOne® nutzen, können extrahiert werden. Aus diesem Grund sind keine Daten der Intensivstationen und der Klinik für Geriatrische Rehabilitation enthalten, da diese Bereiche andere KIS nutzen.

- Intravenöse Chemotherapeutika (wie z.B. 5-FU) und Antiemetika (wie z.B. Ondansetron) sind in der Regel nicht enthalten. Die Chemotherapie-Pläne werden zwar vom medizinischen Personal eingescannt und im Archiv des iMedOne® gespeichert, sie werden aber nicht automatisch durch Texterkennungssoftware ausgelesen bzw. manuell nachträglich eingegeben. Eine Ausnahme stellen orale Chemotherapeutika dar.
- Freitexteingaben bei der Eingabe der Handelspräparate, die von iMedOne® nicht automatisch in die Wirkstoffe und ATC Codes übersetzt werden können, sind nicht im Datensatz enthalten.

2.2.3 Hilfsmittel für die Auswertung

2.2.3.1 Einteilung Diagnosen

Bei der Auswertung der Diagnosen wurden die Hauptdiagnosen gemäß ICD-10-GM Version 2020 (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information 2019) in Kapitel eingeteilt.

2.2.3.2 Einteilung Medikamente

Bei allen Auswertungen, bei denen Medikamente in Medikamentengruppen eingeteilt wurden, erfolgte die Einteilung gemäß den therapeutischen Untergruppen des ATC-Index, Version 2020 (2020 (GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK 2020)).

Für die Auswertung der Medikationsdaten wurden für jeden stationären Fall Dopplungen von Medikamenten (gemäß ATC-Code) herausgefiltert.

2.2.3.3 Einteilung Fachabteilungen

Die am RBK vorhandenen Fachabteilungen wurden für diese Arbeit, wie in Tabelle 5 dargestellt, in Bereiche gegliedert.

Tabelle 5: Einteilung der Fachabteilungen des RBKs in Bereiche.

Bereich	Fachabteilungen
Chirurgie	Belegabteilung Orthopädie, Chirurgie, Endoprothetikzentrum RBK, Gynäkologie und Geburtshilfe, Herzchirurgie, Orthopädie und Unfallchirurgie, Plastische und Ästhetische Chirurgie, Schönheits- und Rekonstruktive Chirurgie, Thoraxchirurgie
Innere Medizin	Gastroenterologie, Kardiologie, Nephrologie, Nuklearmedizinische Therapie, Pneumologie
Hämatologie und Onkologie	Hämatologie und Onkologie, Pneumologische Onkologie
Geriatric	Akutgeriatrie
NAZ	Notaufnahmезentrum (inkl. Notaufnahmestation)

2.2.3.4 Erfassung von Medikamenten mit pharmakogenetischen Empfehlungen

Wirkstoffe, für die es eine CPIC- und/ oder eine DPWG-Leitlinie mit einer Empfehlung für Dosisänderungen oder Alternativpräparate auf Basis der genetischen Informationen gibt, wurden in einer sogenannten PGx-Liste zusammengefasst und werden im Weiteren als PGx-Medikamente bezeichnet (Tabelle 8). Als Quelle wurde hierfür die Webseite PharmGKB verwendet (Whirl-Carrillo et al. 2012; Whirl-Carrillo et al. 2021). Zum Zeitpunkt der Datenauswertung (Stand 19.08.2022) beinhaltet diese PGx-Liste 94 Wirkstoffe, die sich aus 73 Wirkstoffen mit CPIC-Leitlinienempfehlungen und 54 Wirkstoffen mit DPWG-Leitlinienempfehlungen zusammensetzte (Abbildung 4).

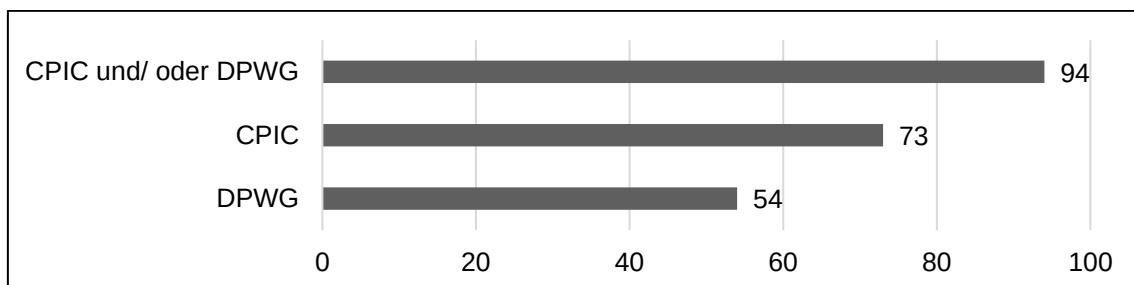


Abbildung 4: PGx-Leitlinien mit Empfehlung: CPIC und DPWG. Quelle: PharmGKB (Whirl-Carrillo et al. 2012; Whirl-Carrillo et al. 2021), zuletzt aufgerufen am 19.08.2022.

Sowohl CPIC als auch DPWG verwenden Stufensysteme, um PGx-Medikamente nach deren Evidenzgrad bzw. klinischen Relevanz einzuordnen. CPIC weist den Arzneimittel-Gen-Interaktionen auf Basis ihrer Evidenz und der Stärke der pharmakogenetischen Empfehlung vier Level (A bis D) zu (Tabelle 6). Nur für Arzneimittel-Gen-Interaktionen mit den Evidenzleveln A und B lagen im Bewertungsprozess genügend Daten vor, um Empfehlungen für Dosisänderungen oder Alternativpräparate auf Basis der genetischen Informationen zu erstellen.

Tabelle 6: CPIC Level Definitionen. Tabelle adaptiert nach CPIC (CPIC 2022b). CPIC: *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium*.

CPIC Level	Klinischer Kontext	Evidenzlevel	Stärke der Empfehlung
A	Genetische Informationen <u>sollten</u> verwendet werden	Hoch oder moderat	Mindestens eine moderate oder starke Empfehlung
B	Genetische Informationen <u>können</u> verwendet werden	Schwach, mit wenig widersprüchlichen Daten	Mindestens eine optionale Empfehlung
C	Studien mit variierenden Evidenzleveln, einige mit mechanistischen Erklärungen, aber aus verschiedenen Gründen keine Empfehlungen	Variierend	Keine Empfehlungen
D	Einige publizierte Studien, klinische Konsequenzen unklar, wenig mechanistische Grundlagen, schwache Evidenz oder widersprüchliche Ergebnisse.	Variierend	Keine Empfehlungen

DPWG teilt die PGx-Medikamente nach dem Evidenzgrad der Arzneimittel-Gen-Interaktionen in die Level 0 (geringste Evidenz) bis 4 (höchste Evidenz) ein. Die klinische Relevanz der Arzneimittel-Gen-Interaktionen wird in die Stufen AA bis F eingeteilt. Ein klinischer oder pharmakokinetischer Effekt, der nicht statistisch signifikant war, wird beispielsweise als AA (geringster Effekt) eingestuft, ein Todesfall beispielsweise als F (stärkster Effekt) (Tabelle 7).

Tabelle 7: DPWG Klinische Relevanz Einteilung. Tabelle adaptiert nach DPWG (PharmGKB 2022). DPWG: *Dutch Pharmacogenetic Working Group*.

Klinische Relevanz	Definition
AA	nicht statistisch signifikanter klinischer oder pharmakokinetischer Effekt
A	Geringer klinischer Effekt, z.B. QT _c -Zeit-Verlängerung, INR Erhöhung; Pharmakokinetischer Effekt
B	Klinischer Effekt: Kurzzeitige Beschwerden (< 48 h) ohne bleibende Schäden, z.B. verminderte Schmerzlinderung durch Oxycodon, UAW infolge der erhöhten Bioverfügbarkeit von Atomoxetin
C	Klinischer Effekt: Lang anhaltende Beschwerden (48-168 h) ohne bleibende Schäden, z.B. Therapieversagen mit trizyklischen Antidepressiva/ atypischen Antipsychotika, extrapyramidale UAW
D	Klinischer Effekt: Lang anhaltende Beschwerden (> 168 h), permanentes Symptom oder bleibende Schäden, z.B. Venöse Thromboembolien, verminderte Thrombozytenaggregationshemmung durch Clopidogrel
E	Klinischer Effekt: Versagen der lebensrettenden Therapie, z.B. antizipierte Myelosuppression, Verhindern eines Brustkrebs-Rezidivs
F	Klinischer Effekt: Tod, Arrhythmien, unerwartete Myelosuppression

Auf Basis dieser Einstufungen wurden Listen mit PGx-Medikamenten mit hoher Relevanz erstellt. Nach dem Stufenschema von CPIC wurden nur Arzneimittel-Gen-Interaktionen mit CPIC Level A berücksichtigt. Nach dem Stufenschema der DPWG wurden nur Arzneimittel-Gen-Interaktionen berücksichtigt, deren klinische Relevanz in die Kategorien C-F eingestuft wurden. Zum Zeitpunkt der Datenauswertung (Stand der Informationen: 19.08.2022) waren 63 Wirkstoffe als CPIC Level A eingestuft und 44 Wirkstoff in die Kategorien C-F der DPWG eingestuft (Tabelle 8).

Tabelle 8: PGx-Liste. Wirkstoffe mit entsprechender pharmakogenetischer Leitlinie nach CPIC und/ oder DPWG mit Angabe der relevanten Pharmakogene und Einteilung der Arzneimittel-Gen-Interaktionen in CPIC Level und DPWG Level. Bei dem DPWG Level wurde jeweils das höchste Level innerhalb der Arzneimittel-Gen-Interaktion aufgeführt. Quelle: PharmGKB (Whirl-Carrillo et al. 2012; Whirl-Carrillo et al. 2021), zuletzt aufgerufen am 19.08.2022. CPIC: *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium*; DPWG: *Dutch Pharmacogenetic Working Group*.

	Wirkstoff	CPIC Leitlinie		DPWG Leitlinie	
		Pharmako- gene	CPIC Level	Pharmako- gene	DPWG Level
1	Abacavir	<i>HLA-B</i>	A	<i>HLA-B</i>	E
2	Acenocoumarol			<i>VKORC1</i>	F
3	Allopurinol	<i>HLA-B</i>	A	<i>ABCG2</i>	D
				<i>HLA-B</i>	F
4	Amikacin	<i>MT-RNR1</i>	A		
5	Amitriptylin	<i>CYP2C19</i>	A	<i>CYP2D6</i>	C
		<i>CYP2D6</i>	A		
6	Aripiprazol			<i>CYP2D6</i>	C
7	Atazanavir	<i>UGT1A1</i>	A		
8	Atomoxetin	<i>CYP2D6</i>	A	<i>CYP2D6</i>	B
9	Atorvastatin	<i>SLCO1B1</i>	A	<i>SLCO1B1</i>	C
10	Azathioprin	<i>NUDT15</i>	A	<i>NUDT15</i>	E
		<i>TPMT</i>	A	<i>TPMT</i>	F
11	Brexpiprazol			<i>CYP2D6</i>	A
12	Capecitabin	<i>DPYD</i>	A	<i>DPYD</i>	F
13	Carbamazepin	<i>HLA-A</i>	A	<i>HLA-A</i>	E
		<i>HLA-B</i>	A	<i>HLA-B</i>	E
14	Celecoxib	<i>CYP2C9</i>	A		
15	Citalopram	<i>CYP2C19</i>	A	<i>CYP2C19</i>	A
16	Clomipramin	<i>CYP2C19</i>	B	<i>CYP2C19</i>	A
		<i>CYP2D6</i>	B	<i>CYP2D6</i>	C
17	Clopidogrel	<i>CYP2C19</i>	A	<i>CYP2C19</i>	F
18	Codein	<i>CYP2D6</i>	A	<i>CYP2D6</i>	F
19	Desfluran	<i>CACNA1S</i>	A		
		<i>RYR1</i>	A		
20	Desipramin	<i>CYP2D6</i>	B		
21	Dexlansoprazol	<i>CYP2C19</i>	B		
22	Doxepin	<i>CYP2C19</i>	B	<i>CYP2D6</i>	F
		<i>CYP2D6</i>	B		
23	Efavirenz	<i>CYP2B6</i>	A	<i>CYP2B6</i>	E
24	Eliglustat			<i>CYP2D6</i>	A
25	Enfluran	<i>CACNA1S</i>	A		
		<i>RYR1</i>	A		

2. Retrospektive Analyse von Medikationsdaten am RBK

	Wirkstoff	CPIC Leitlinie		DPWG Leitlinie	
		Pharmako- gene	CPIC Level	Pharmako- gene	DPWG Level
26	Escitalopram	<i>CYP2C19</i>	A	<i>CYP2C19</i>	C
27	Flecainid			<i>CYP2D6</i>	F
28	Flucloxacillin			<i>HLA-B</i>	F
29	Flucytosin			<i>DPYD</i>	E
30	Fluorouracil	<i>DPYD</i>	A	<i>DPYD</i>	F
31	Flurbiprofen	<i>CYP2C9</i>	A		
32	Fluvastatin	<i>CYP2C9</i>	A		
		<i>SLCO1B1</i>	A		
33	Fluvoxamin	<i>CYP2D6</i>	B		
34	Fosphenytoin	<i>CYP2C9</i>	A		
		<i>HLA-B</i>	A		
35	Gentamicin	<i>MT-RNR1</i>	A		
36	Haloperidol			<i>CYP2D6</i>	E
37	Halothan	<i>CACNA1S</i>	A		
		<i>RYR1</i>	A		
38	systemische östrogenhaltige Kontrazeptiva			<i>F5</i>	D
39	Hydrocodon	<i>CYP2D6</i>	B		
40	Ibuprofen	<i>CYP2C9</i>	A		
41	Imipramin	<i>CYP2C19</i>	B	<i>CYP2C19</i>	A
		<i>CYP2D6</i>	B	<i>CYP2D6</i>	C
42	Irinotecan			<i>UGT1A1</i>	F
43	Isofluran	<i>CACNA1S</i>	A		
		<i>RYR1</i>	A		
44	Ivacaftor	<i>CFTR</i>	A		
45	Kanamycin	<i>MT-RNR1</i>	A		
46	Lamotrigin			<i>HLA-B</i>	E
47	Lansoprazol	<i>CYP2C19</i>	A	<i>CYP2C19</i>	C
48	Lornoxicam	<i>CYP2C9</i>	A		
49	Lovastatin	<i>SLCO1B1</i>	A		
50	Meloxicam	<i>CYP2C9</i>	A		
51	Mercaptopurin	<i>NUDT15</i>	A	<i>NUDT15</i>	E
		<i>TPMT</i>	A	<i>TPMT</i>	F
52	Methoxyfluran	<i>CACNA1S</i>	A		
		<i>RYR1</i>	A		
53	Metoprolol			<i>CYP2D6</i>	D
54	Nortriptylin	<i>CYP2D6</i>	A	<i>CYP2D6</i>	C
55	Omeprazol	<i>CYP2C19</i>	A	<i>CYP2C19</i>	E
56	Ondansetron	<i>CYP2D6</i>	A		

2. Retrospektive Analyse von Medikationsdaten am RBK

	Wirkstoff	CPIC Leitlinie		DPWG Leitlinie	
		Pharmako- gene	CPIC Level	Pharmako- gene	DPWG Level
57	Oxcarbazepin	<i>HLA-B</i>	A	<i>HLA-B</i>	D
58	Pantoprazol	<i>CYP2C19</i>	A	<i>CYP2C19</i>	A
59	Paromomycin	<i>MT-RNR1</i>	A		
60	Paroxetin	<i>CYP2D6</i>	A	<i>CYP2D6</i>	C
61	Peginterferon alfa-2a	<i>IFNL3</i>	A		
62	Peginterferon alfa-2b	<i>IFNL3</i>	A		
63	Phenprocoumon			<i>VKORC1</i>	D
64	Phenytoin	<i>CYP2C9</i>	A	<i>CYP2C9</i>	F
		<i>HLA-B</i>	A	<i>HLA-B</i>	F
65	Pimozid			<i>CYP2D6</i>	A
66	Piroxicam	<i>CYP2C9</i>	A		
67	Pitavastatin	<i>SLCO1B1</i>	A		
68	Plazomicin	<i>MT-RNR1</i>	A		
69	Pravastatin	<i>SLCO1B1</i>	A		
70	Propafenon			<i>CYP2D6</i>	D
71	Quetiapin			<i>CYP3A4</i>	A
72	Rasburicase	<i>G6PD</i>	A		
73	Ribavirin	<i>IFNL3</i>	D		
74	Risperidon			<i>CYP2D6</i>	D
75	Rosuvastatin	<i>ABCG2</i>	A		
		<i>SLCO1B1</i>	A		
76	Sertralin	<i>CYP2C19</i>	B	<i>CYP2C19</i>	C
77	Sevofluran	<i>CACNA1S</i>	A		
		<i>RYR1</i>	A		
78	Simvastatin	<i>SLCO1B1</i>	A	<i>SLCO1B1</i>	D
79	Siponimod			<i>CYP2C9</i>	AA
80	Streptomycin	<i>MT-RNR1</i>	A		
81	Suxamethonium	<i>CACNA1S</i>	A		
		<i>RYR1</i>	A		
82	Tacrolimus	<i>CYP3A5</i>	A	<i>CYP3A5</i>	E
83	Tamoxifen	<i>CYP2D6</i>	A	<i>CYP2D6</i>	F
84	Tegafur			<i>DPYD</i>	E
85	Tenoxicam	<i>CYP2C9</i>	A		
86	Thioguanin	<i>NUDT15</i>	A	<i>NUDT15</i>	E
		<i>TPMT</i>	A	<i>TPMT</i>	F
87	Tobramycin	<i>MT-RNR1</i>	A		
88	Tramadol	<i>CYP2D6</i>	A	<i>CYP2D6</i>	E
89	Trimipramin	<i>CYP2C19</i>	B		
		<i>CYP2D6</i>	B		
90	Tropisetron	<i>CYP2D6</i>	A		

	Wirkstoff	CPIC Leitlinie		DPWG Leitlinie	
		Pharmako- gene	CPIC Level	Pharmako- gene	DPWG Level
91	Venlafaxin			<i>CYP2D6</i>	C
92	Voriconazol	<i>CYP2C19</i>	A	<i>CYP2C19</i>	C
93	Warfarin	<i>CYP2C9</i>	A	<i>CYP2C9</i>	D
		<i>CYP4F2</i>	A	<i>VKORC1</i>	A
		<i>VKORC1</i>	A		
94	Zuclopenthixol			<i>CYP2D6</i>	A

2.2.3.5 Erfassung von relevanten Pharmakogenen

Den verordneten PGx-Medikamenten wurden gemäß den DPWG- und CPIC-Leitlinien relevante Pharmakogene zugeordnet. Es kommt vor, dass für ein PGx-Medikament pharmakogenetische Empfehlungen für mehrere Pharmakogene vorliegen, z.B. Amitriptylin (*CYP2D6* und *CYP2C19*) oder Warfarin (*CYP2C9*, *CYP4F2* und *VKORC1*). In diesen Fällen wurde eine entsprechende Verordnung bei mehreren Pharmakogenen mit einberechnet.

2.2.3.6 Phänotyp Häufigkeiten

Für alle Pharmakogene, für die es eine DPWG-Leitlinie gibt, wurde die Häufigkeit der Phänotypen mit funktioneller Konsequenz ermittelt. Es wurde von einem Patientenkollektiv mit europäischer Abstammung ausgegangen. Auf der Webseite PharmGKB gibt es für wichtige Pharmakogene sogenannte Gen-Informationstabellen (*PGx Gene-specific Information Tables*), die von CPIC und PharmGKB erstellt worden sind. Für die einzelnen Pharmakogene stehen hier u.a. Tabellen zur Definition der Allele, zur Funktionalität der Allele und Häufigkeitstabellen (*frequency table*) zur Verfügung. Die Häufigkeiten der Phänotypen von *ABCG2*, *CYP2B6*, *CYP2C19*, *CYP2C9*, *CYP2D6*, *CYP3A5*, *DPYD*, *NUDT15*, *SLCO1B1*, *TPMT* und *UGT1A1* wurden den Häufigkeitstabellen der jeweiligen Pharmakogene entnommen (PharmGKB 2022; Whirl-Carrillo et al. 2012; Whirl-Carrillo et al. 2021) (zuletzt aufgerufen am 08.09.2022) (Tabelle 9).

Tabelle 9: Häufigkeiten von ausgesuchten Phänotypen in der europäischen Bevölkerung (Teil 1). Gemäß Gen-Informationstabellen (*PGx Gene-specific Information Tables*) von PharmGKB und CPIC (PharmGKB 2022; Whirl-Carrillo et al. 2012; Whirl-Carrillo et al. 2021) (zuletzt aufgerufen am 08.09.2022).

Enzyme					
Gen	PM	IM	NM	RM	UM
CYP2B6	0,0743	0,3872	0,4295	0,0719	0,0030
CYP2C19	0,0239	0,2611	0,3961	0,2712	0,0464
CYP2C9	0,0257	0,3453	0,6285	-	-
CYP2D6	0,0647	0,3906	0,5138	-	0,0308
CYP3A5	0,8573	0,1372	0,0055	-	-
DPYD	0,0006	0,0483	0,4265	-	-
NUDT15	0,0000	0,0076	0,9863	-	-
TPMT	0,0019	0,0842	0,9090	-	-
UGT1A1	0,1056	0,2345	0,1301	-	-
Transporter					
Gen	Niedrige Aktivität	Intermediäre Aktivität	Normale Aktivität	Erhöhte Aktivität	
SLCO1B1	0,0291	0,2828	0,6564	0,0299	
ABCG2	0,0107	0,1857	0,8035	-	

Wenn für ein Enzym die Häufigkeit des Phänotyps in den Gen-Informationstabellen von PharmGKB nicht angegeben war, wurde die Häufigkeit der Genotypen mithilfe der Allelfrequenz bestimmt. Die Allelfrequenzen wurden den folgenden Quellen entnommen und sind in Tabelle 10 dargestellt. Die Allelfrequenzen für *HLA-A*31:01*, *HLA-B*15:02*, *HLA-B*57:01* und für *VKORC1*2* wurden den Häufigkeitstabellen von PharmGKB entnommen (zuletzt aufgerufen am 08.09.2022 für *VKORC1*; am 24.10.2022 für *HLA-A* und *HLA-B*). Die Allelfrequenz für *CYP3A4*22* und für die Variante rs6025 (*F5*) wurden der Datenbank ensembl.org entnommen (Cunningham et al. 2022; Ensembl genome browser 107 2022) (Ensembl genome browser 107 2022) (zuletzt aufgerufen am 08.09.2022). Die Allelfrequenz für *HLA-B*15:11* wurde der Datenbank allelefrequencies.net (Gonzalez-Galarza et al. 2019; The Allele Frequency Net Database 2022) (zuletzt aufgerufen am 08.09.2022) entnommen. Die Häufigkeiten der Genotypen wurden mithilfe des Hardy-Weinberg-Equilibrium anhand der Allelfrequenzen berechnet (Homozygot q^2 , Heterozygot $2pq$). Die Zuordnung der Phänotypen zu den Genotypen erfolgte gemäß den DPWG-Leitlinien. Die Phänotypen der nach DPWG-Leitlinien relevanten Enzyme und Transporter sind in Tabelle 9 und 11 dargestellt (Teil 1 und Teil 2).

Tabelle 10: Häufigkeiten von ausgesuchten Allelen in der europäischen Bevölkerung. Referenzen: *PGx Gene-specific Information Tables* von PharmGKB und CPIC (PharmGKB 2022; Whirl-Carrillo et al. 2012; Whirl-Carrillo et al. 2021) (zuletzt aufgerufen am 08.09.2022 für *VKORC1* und am 24.10.2022 für *HLA-A* und *HLA-B*); ensembl.org (Cunningham et al. 2022; Ensembl genome browser 107 2022) (für *CYP3A4* und *F5*, zuletzt aufgerufen am 08.09.2022) und allelefrequencies.net (Gonzalez-Galarza et al. 2019; The Allele Frequency Net Database 2022) (für *HLA-B*15:11*, zuletzt aufgerufen am 08.09.2022)

Gen	Allel	dbSNP rsID	Allelfrequenz	Referenz
<i>HLA-A</i>	A*31:01	rs1061235	0,0264	PharmGKB
<i>HLA-B</i>	B*15:02	rs3909184; rs2844682	0,0001	PharmGKB
<i>HLA-B</i>	B*57:01	rs2395029	0,0360	PharmGKB
<i>HLA-B</i>	B*58:01	rs3134792; rs4713518	0,0077	PharmGKB
<i>VKORC1</i>	*2	rs9923231	0,4133	PharmGKB
<i>CYP3A4</i>	*22	rs35599367	0,05	Ensembl.org
<i>F5</i>	-	rs6025	0,012	Ensembl.org
<i>HLA-B</i>	B*15:11	-	0,0001	Allelefrequencies.net

Tabelle 11: Häufigkeiten von ausgesuchten Phänotypen in der europäischen Bevölkerung (Teil 2). Genotypen berechnet aus Allelfrequenzen (Tabelle 10). Genotyp-Phänotyp-Korrelation gemäß DPGW Leitlinien (*CYP3A4*: PM: *22/*22; IM *1/*22; NM: *1/*1; Faktor-V-Leiden-Mutation, heterozygotes und homozygotes Vorliegen des Faktor V Leiden Allels rs6025; *VKORC1*: Stark erhöhte Cumarin-Sensitivität: -1639 AA = 1173 TT; Erhöhte Cumarin-Sensitivität: -1639 GA = 1173 CT; Normale Cumarin-Sensitivität: -1639 GG = 1173 CC).

Gen	Träger	Nicht-Träger	
<i>HLA-A*31:01</i>	0,0522	0,9478	
<i>HLA-B*15:02</i>	0,0001	0,9999	
<i>HLA-B*57:01</i>	0,0708	0,9292	
<i>HLA-B*58:01</i>	0,0153	0,9847	
<i>HLA-B*15:11</i>	0,0002	0,9998	
Gen	Stark erhöhte Sensitivität	Erhöhte Sensitivität	Normale Sensitivität
<i>VKORC1</i>	0,1708	0,4850	0,3443
Gen	PM	IM	NM
<i>CYP3A4</i>	0,0025	0,095	0,9025
Gen	Faktor-V-Leiden Mutation, homozygot	Faktor-V-Leiden Mutation, heterozygot	Keine Faktor-V-Leiden-Mutation
<i>F5</i>	0,000144	0,023712	0,9761

2.2.3.7 Einteilung Medikamente für Arzneimittelinteraktionen

Die Einteilung in Substrate, Inhibitoren und Induktoren der CYP-Enzyme CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 und CYP2D6 erfolgte gemäß der *Drug Interactions Flockhart Table™* (Flockhart DA, Thacker, D., McDonald, C., Desta, Z. 2021), im Weiteren als Flockhart-Tabellen bezeichnet (siehe Anhang II, zuletzt aufgerufen am 27.09.2022) und gemäß dem Standardwerk „Mutschler Arzneimittelwirkungen“ (Geisslinger et al. 2020) (siehe Anhang III).

Als potentielle Arzneimittelinteraktion wurde die Kombination aus einem Substrat eines Enzyms mit einem Inhibitor bzw. mit einem Induktor des entsprechenden Enzyms definiert.

Für diese Auswertung wurden aus den Flockhart-Tabellen ausschließlich die als mittelstark oder stark klassifizierten Inhibitoren berücksichtigt. Die Induktoren werden in den Flockhart-Tabellen hingegen nicht nach der Stärke ihrer Induktion eingeteilt, sodass hier alle aufgeführten Induktoren für die Auswertung berücksichtigt wurden.

Nach Mutschler wurden Wirkstoffe als Substrate definiert, bei denen die CYP-Hemmung zu einem mehr als 5-fachen Anstieg (sensitive Substrate) bzw. zu einem mindestens 2-fachen bis zu einem 5-fachen Anstieg der AUC (Anstieg der $AUC \geq 2$ bis < 5) (mäßig sensitive Substrate) führt sowie Substanzen mit geringer therapeutischer Breite. Inhibitoren, die in der Liste enthalten sind, erhöhen die AUC mehr als 2-fach (mäßige Inhibitoren) oder mehr als 5-fach (starke Inhibitoren). Die Induktoren in der Liste reduzieren die AUC um 50 – 80 % (mäßige Induktoren) bzw. um mehr als 80 % (starke Induktoren).

Um die klinischen Auswirkungen der erfassten potentiellen Arzneimittelinteraktionen einzuschätzen, wurde der Schweregrad der potentiellen Arzneimittelinteraktionen mithilfe des Arzneimittel-Informationssystem AiDKlinik® der Dosing GmbH und Lexicomp® *Drug Interactions* von UpToDate® eingestuft. AiDKlinik® teilt Arzneimittel-Interaktionen in die Kategorien „Studien zeigen: Keine klinische relevante Interaktion“, „Widersprüchliche Untersuchungen/ Erkenntnisse“, „Leichte, selten klinisch relevante Interaktion“, „Potenziell klinisch relevante mittelschwere Interaktion“ und „Klinisch schwerwiegende Interaktion“, „Kontraindizierte bzw. Hochrisiko-Kombination“ ein. Lexicomp® *Drug Interactions* teilt

Arzneimittelinteraktionen in die Kategorien „A: Keine bekannte Interaktion“, „B: Keine Handlung erforderlich“, „C: Therapie überwachen“, „D: Therapiemodifikation erwägen“ und „X: Kombination vermeiden“ ein.

2.2.4 Statistische Analyse

Die Auswertung der anonymisierten Daten erfolgte mit der Software R® (v4.0.2), RStudio® (v1.2.5033) und Microsoft® Excel® 2016.

Die kategoriellen Merkmale (z.B. Geschlecht, Hauptdiagnosen) wurden in absoluter und relativer Häufigkeit dargestellt. Die metrischen Merkmale (z.B. Patientenalter, Falldauer, Anzahl der Medikamente pro Fall) wurden mithilfe von Median und Interquartilsabstand (IQR) dargestellt. Die Quantil-Quantil-Plots und Histogramme der metrischen Merkmale waren nicht in Einklang mit einer Normalverteilung, für die Auswertung wurden die genannten Merkmale daher als nicht normalverteilt angenommen.

Für den Vergleich von metrischen Variablen zwischen zwei unverbundenen Gruppen wurde der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test verwendet. Wurden mehr als zwei Gruppen verglichen, wurden der Kruskal-Wallis-Test verwendet. Für den Vergleich von kategoriellen Merkmalen wurde der Chi-Quadrat Test auf Unabhängigkeit verwendet. Für den Vergleich der Anteile der Fälle mit mindestens einem PGx-Medikament zwischen Aufnahme- und Entlassmedikation wurde der McNemar-Test verwendet. P-Werte $< 0,05$ wurden als statistisch signifikant bezeichnet. Wurden mehr als zwei Gruppen verglichen wurde eine Bonferroni-Korrektur durchgeführt.

2.2.5 Ethische und rechtliche Aspekte

Die Studie wurde der Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität und am Universitätsklinikum Tübingen zur Beratung vorgelegt (Projekt-Nummer 110/2020B02) und erhielt am 04.03.2020 ein positives Votum (Studienunterlagen: Prüfplan V1.0). Gegen die Durchführung der Studie bestanden keine Bedenken, da die Voraussetzungen von § 27 Bundesdatenschutzgesetz in Verbindung mit den Artikeln 5, 6, 9 und 89 der Datenschutz-Grundverordnung erfüllt sind.

2.3 Ergebnisse

2.3.1 Datensätze

Für das Jahr 2018 wurden 36.743 Fälle, für das Jahr 2019 34.904 Fälle und für das Jahr 2020 31.624 Fälle aus dem KIS iMedOne® extrahiert. Wie in Abbildung 5 dargestellt, wurden in den drei Jahren somit insgesamt 103.271 Fälle extrahiert. Nach Ausschluss von unvollständigen Datensätzen gemäß den unter 2.2.2.2 genannten Kriterien ergaben sich 89.844 Fälle (im Nachfolgenden Datensatz 1 genannt), die ausgewertet werden konnten. Für den Vergleich von Aufnahme- und Entlassmedikation, wurde ein Datensatz mit Patientenfällen erstellt, für die Medikationsdaten sowohl für die Aufnahme- als auch die Entlassmedikation vorlagen (48.497 Fälle, im Nachfolgenden Datensatz 2 genannt).

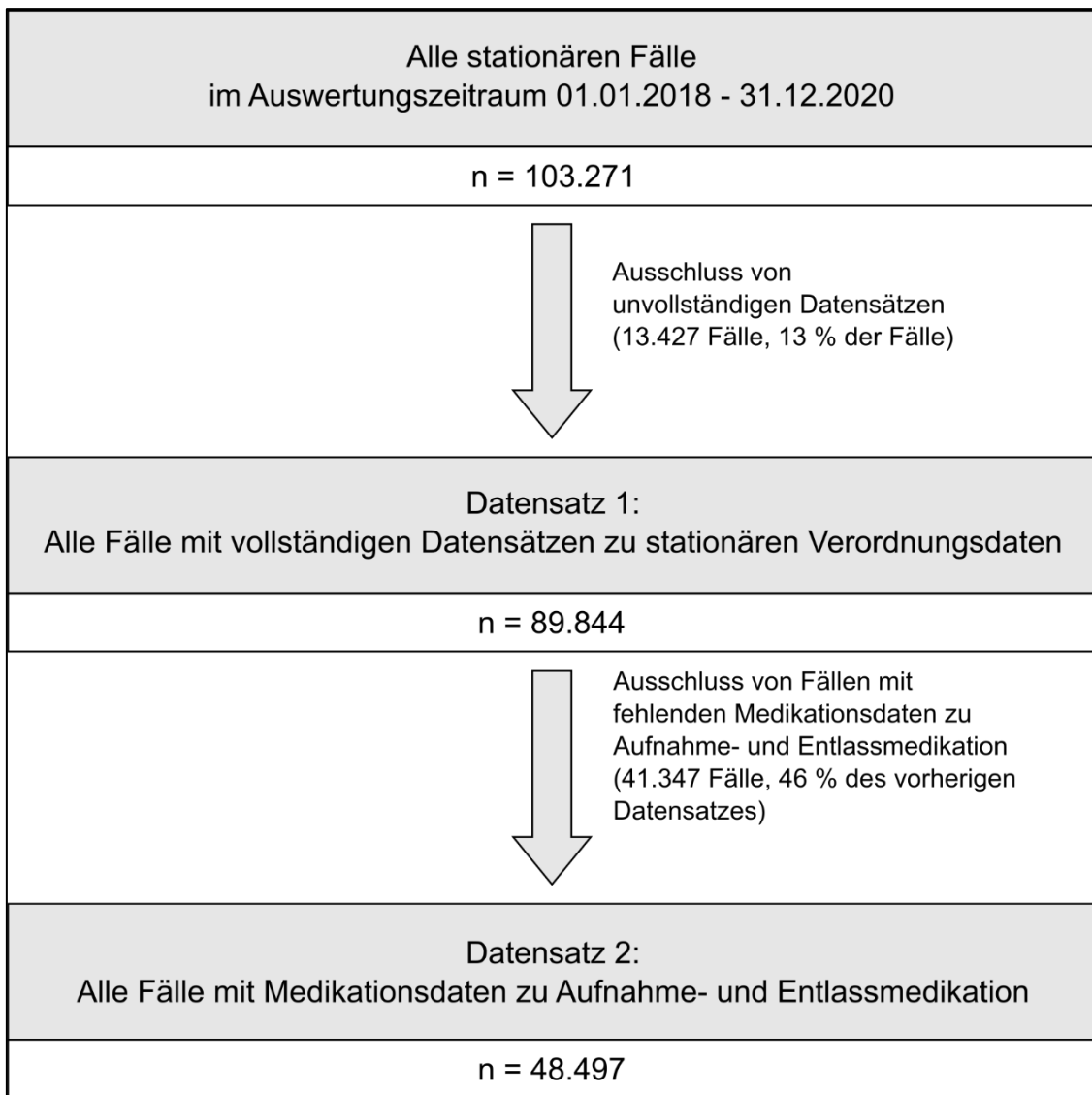


Abbildung 5: Flussdiagramm Einschluss Patientenfälle. Es wurden 103.271 Fälle aus iMedOne® extrahiert. Nach Ausschluss von unvollständigen Datensätzen standen 89.844 Fälle zur Auswertung zur Verfügung (Datensatz 1). Für die Auswertungen der Aufnahme- und Entlassmedikation wurden weiterhin Fälle mit fehlenden Medikationsdaten für Aufnahme- und/ oder Entlassmedikation ausgeschlossen. Für diese Auswertungen standen 48.497 Fälle zur Verfügung (Datensatz 2).

2.3.2 Fallcharakteristika

Die Auswertung der Verordnungsdaten erfolgte auf Fallebene.

2.3.2.1 Geschlecht und Patientenalter

In 52 % der Fälle waren die Patienten weiblich (n = 46.994). Das Patientenalter zum Fallstart des stationären Aufenthalts lag im Median bei 66 Jahren. Bei den Fällen der männlichen Patienten war das Patientenalter signifikant höher als bei den Fällen der weiblichen Patienten ($p < 0,001$) (Tabelle 12).

2.3.2.2 Hospitalisierungsdauer

Die mediane Hospitalisierungsdauer lag bei 5 Tagen. Auch wenn ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden konnte, lag der Median der Falldauer sowohl bei den männlichen als auch bei den weiblichen Patienten bei 5 Tagen (Tabelle 12). Bei 53 % der Fälle ($n = 47.670$) lag die Falldauer zwischen 0 und 5 Tagen. Bei 94 % der Fälle lag die Falldauer bei maximal 20 Tagen. Die minimale Falldauer lag bei 0 Tagen und betrifft Patienten die am gleichen Tag wieder entlassen wurden ($n = 729$; 0,81 %) (Abbildung 6). Den längsten Krankenhausaufenthalt während des Auswertungszeitraums hatte ein Patient mit 270 Tagen, der mit der Hauptdiagnose einer akuten Infektion der unteren Atemwege (ICD-10-Code J22) stationär aufgenommen wurde und in der nephrologischen Abteilung behandelt wurde.

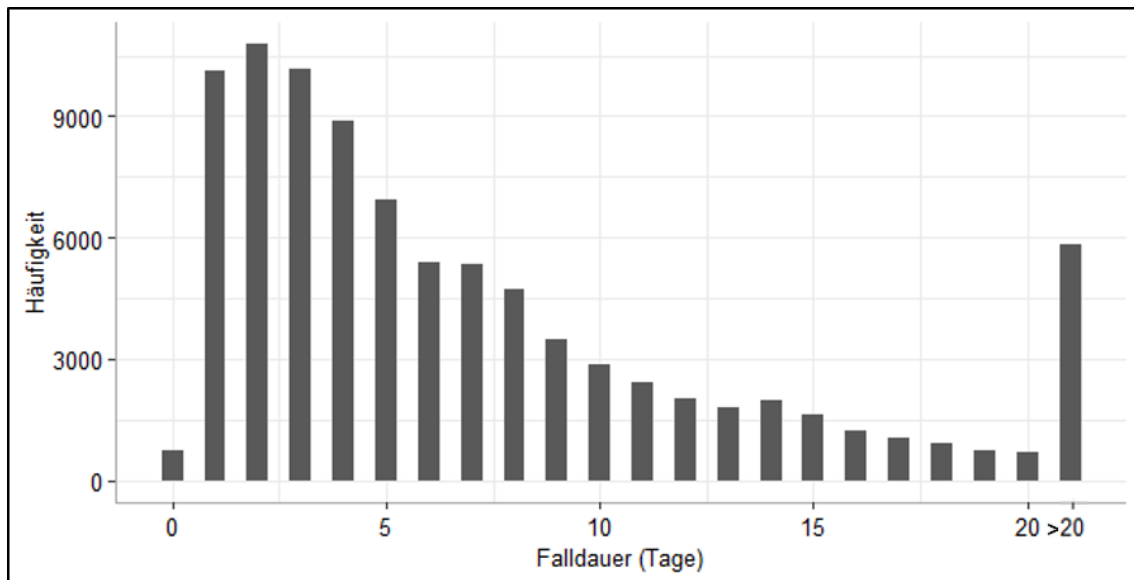


Abbildung 6: Hospitalisierungsdauer der stationären Fälle ($n = 89.844$). Minimalwert lag bei 0 Tagen, Maximalwert lag bei 270 Tagen.

2.3.2.3 Anzahl der Medikamente pro stationärem Fall

Die Gesamtzahl an verordneten Medikamenten pro stationärem Fall lag im Median bei 9 Medikamenten. Die weiblichen Patienten erhielten signifikant weniger Medikamente während des stationären Aufenthalts als die männlichen Patienten ($p < 0,001$) (Tabelle 12). Die höchste Anzahl an Verordnungen lag bei 46 Medikamenten im Verlauf eines stationären Aufenthalts. Bei diesem Fall handelte es sich um einen hämatologisch-onkologischen Fall mit einer Falldauer von 66 Tagen (Hauptdiagnose C93.0: Akute Monoblasten-/Monozytenleukämie).

Die minimale Anzahl an Medikamenten lag bei einem Medikament. Das lag daran, dass nur Fälle eingeschlossen wurden, bei denen der Patient mindestens ein Medikament während des stationären Aufenthalts verordnet bekommen hatte.

Bei 62 % der Fälle (n = 55.592) wurden 1 bis 10 Medikamente während des stationären Aufenthalts verordnet. Bei 95 % der Fälle wurden maximal 20 Medikamente im Verlauf des stationären Aufenthalts verordnet (Abbildung 7).

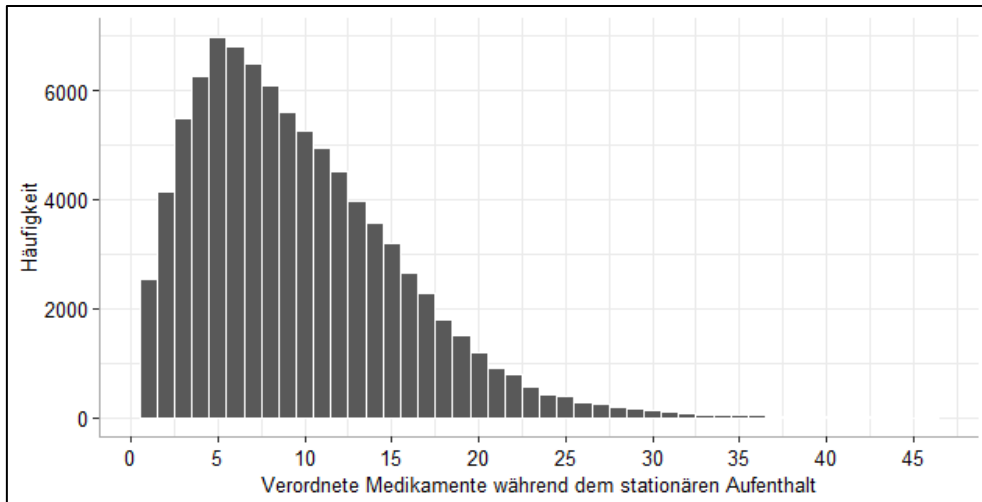


Abbildung 7: Gesamtzahl der während des stationären Aufenthalts verordneten Medikamente. Dargestellt sind alle stationären Fälle im Auswertungszeitraum (n = 89.844). Minimalwert lag bei einem Medikament pro stationärem Aufenthalt, Maximalwert lag bei 46 Medikamenten pro stationärem Aufenthalt.

Tabelle 12: Übersicht Patientenfälle.

Charakteristika	Gesamt, N = 89.844 ¹	Männliche Patienten N = 42850 (48%) ¹	Weibliche Patienten N = 46994 (52%) ¹	p-Wert ²
Patientenalter, Jahre³	66 (51 – 78)	68 (56 – 78)	65 (43 – 78)	<0,001
Falldauer, Tage	5 (3 – 10)	5 (2 – 10)	5 (3 – 9)	<0,001
Medikamente pro Fall	9 (5 – 13)	9 (6 – 14)	8 (5 – 12)	<0,001

¹ Median (IQR)
² Wilcoxon-Mann-Whitney-Test
³ Patientenalter zum Fallstart

2.3.2.4 Stationäre Aufenthalte pro Patient

Die 89.844 Fälle aus Datensatz 1 entsprachen 54.013 Patienten. Der Median lag bei einem stationären Aufenthalt pro Patient während des Auswertungszeitraums von drei Jahren (IQR: 1 – 2). 70 % der Patienten (n = 37.867) hatten genau einen stationären Aufenthalt. Bei 27 % der Patienten (n = 14.468) lag die Anzahl der stationären Aufnahmen zwischen 2 und 5 Aufnahmen innerhalb der drei Jahre (Abbildung 8). Der Maximalwert lag bei 75 Aufenthalten. Bei diesem Patienten handelte es sich um einen hämatologisch-onkologischen Patienten. Die mediane Dauer der stationären Aufenthalte dieses Patienten betrug einen Tag, im Großteil der Fälle wurde der Patient wegen Versagen eines Transplantates hämatopoetischer Stammzellen und Graft-versus-Host-Krankheit (ICD-10-Code T86.0) behandelt.

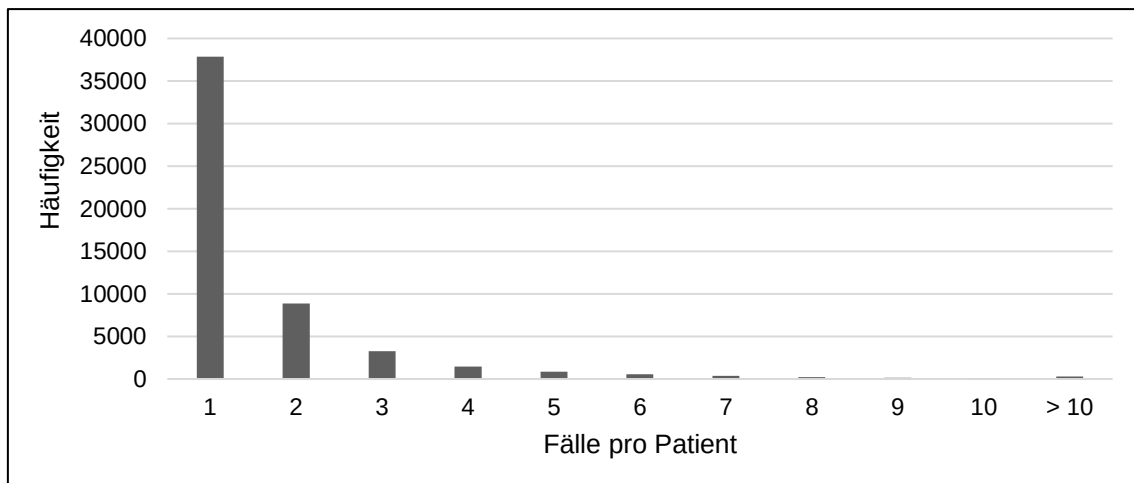


Abbildung 8: Verteilung der Fälle im Auswertungszeitraum auf die verschiedenen Patienten. Der Maximalwert lag bei 75 Aufenthalten während des Auswertungszeitraums.

2.3.2.5 Diagnosen

Die Hauptdiagnosen wurden gemäß ICD-10-GM Version 2020 (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information 2019) in Kapitel eingeteilt. Diagnosen aus dem Bereich „Krankheiten des Kreislaufsystems“, dem Bereich der „Neubildungen, Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe sowie bestimmte Störungen mit Beteiligung des Immunsystems“ und dem Bereich „Krankheiten des Verdauungssystems“ machten zusammen über 50 % der Fälle aus (Abbildung 9). Die zehn am häufigsten kodierten Hauptdiagnosen sind in Tabelle 13 dargestellt.

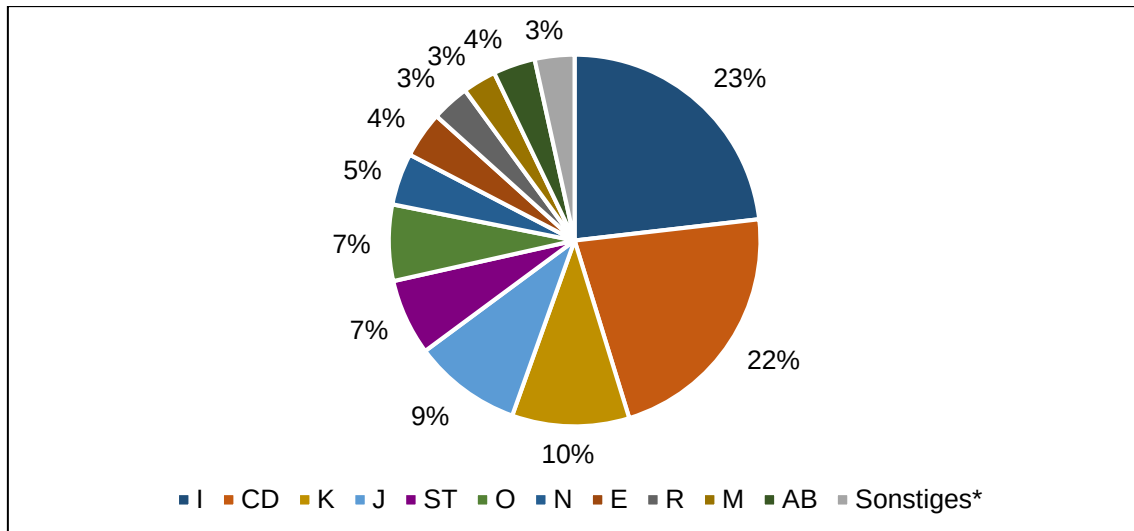


Abbildung 9: Übersicht ICD-10 Kapitel (Hauptdiagnosen). ICD-10-GM Version 2020; I: Krankheiten des Kreislaufsystems, CD: Neubildungen, Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe sowie bestimmte Störungen mit Beteiligung des Immunsystems, K: Krankheiten des Verdauungssystems, J: Krankheiten des Atmungssystems, ST: Verletzungen, Vergiftungen und bestimmte andere Folgen äußerer Ursachen, O: Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett, N: Krankheiten des Urogenitalsystems, E: Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten, R: Symptome und abnorme klinische und Laborbefunde, die anderenorts nicht klassifiziert sind, M: Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes, AB: Bestimmte infektiöse und parasitäre Krankheiten; * Sonstiges: Weitere ICD-10 Kapitel, Anteil der Kapitel an den Gesamtdiagnosen (n = 89.844) jeweils unter 1,0 %.

Tabelle 13: Häufigste Hauptdiagnosen (ICD-10-GM Version 2020), Top 10.

* Sonstiges: Weitere Hauptdiagnosen, Anteil an den Gesamtdiagnosen (n = 89.844) jeweils unter 1,6 %.

Hauptdiagnose (ICD-10)	n	Anteil an Gesamtfällen (%)
Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge (C34.-)	5932	6,6
Vorhofflimmern und Vorhofflattern (I48.-)	3320	3,7
Chronische ischämische Herzkrankheit (I25.-)	2667	3,0
Akuter Myokardinfarkt (I21.-)	2530	2,8
Nichtrheumatische Aortenklappenkrankheiten (I35.-)	2469	2,8
Herzinsuffizienz (I50.-)	2458	2,7
Sonstige chronische obstruktive Lungenkrankheit (J44.-)	2358	2,6
Angina pectoris (I20.-)	1875	2,1
Spontangeburt eines Einlings (O80)	1850	2,1
Bösartige Neubildung der Brustdrüse [Mamma] (C50.-)	1519	1,7
Sonstiges *	62866	70

2.3.2.6 Einteilung der Fälle in Altersgruppen

Die Patientenfälle ($n = 89.844$) wurden in fünf Altersgruppen eingeteilt (18 – 24 Jahre, 25 – 44 Jahre, 45 – 64 Jahre, 65 – 80 Jahre und über 80 Jahre). Die Fälle der Patienten, die mehrere stationäre Aufenthalte im Auswertungszeitraum hatten, wurden je nach dem Alter des Patienten zum Zeitpunkt des jeweiligen stationären Falls eingeteilt (Fallstart). Patienten können daher in verschiedenen Altersgruppen oder in einer Altersgruppe mehrfach vorkommen. Bei mehr als der Hälfte der stationären Fälle ($n = 47.951$; 53 %) waren die Patienten 65 Jahre und älter (Tabelle 14).

Bei den jüngeren Patienten (jünger als 45 Jahre) war der Anteil der weiblichen Patienten höher (65 % und 73 %) als in den anderen Bereichen. In der Altersgruppe der 18- bis 24-Jährigen waren 27 % der Fälle ($n = 610$) und in der Altersgruppe der 25- bis 44-Jährigen 45 % der Fälle ($n = 6.628$) Fälle aus der Abteilung der Gynäkologie und Geburtshilfe. In den älteren Patientengruppen war das Verhältnis zwischen männlichen und weiblichen Patienten ausgeglichener (Anteil weiblicher Patienten zwischen 45 % und 56 %) (Tabelle 14).

Der Median der Falldauer stieg mit zunehmendem Alter signifikant an ($p < 0,001$). Während bei den stationären Aufenthalten der Gruppe der 18- bis 24-Jährigen die Falldauer im Median bei 3 Tagen lag, betrug der Median der Falldauer bei der Gruppe der über 80-Jährigen 7 Tage (Tabelle 14).

Auch die Anzahl der verordneten Medikamente stieg mit zunehmendem Alter signifikant an ($p < 0,001$). Bei den 18- bis 24-Jährigen lag der Median bei 4 Medikamenten während des stationären Aufenthalts, in der Gruppe der über 80-Jährigen lag der Median bei 12 Medikamenten (Abbildung 10, Tabelle 14).

Tabelle 14: Übersicht Altersgruppen. Patientenfälle (n = 89.844) eingeteilt nach Patientenalter.

Charakteristika	18 bis 24 Jahre N = 2241 (2,5%) ¹	25 bis 44 Jahre N = 14801 (16%) ¹	45 bis 64 Jahre N = 24851 (28%) ¹	65 bis 80 Jahre N = 32053 (36%) ¹	Über 80 Jahre N = 15898 (18%) ¹	p-Wert ²
Geschlecht						<0,001
M	776 (35%)	4.016 (27%)	13.644 (55%)	17.351 (54%)	7.063 (44%)	
W	1.465 (65%)	10.785 (73%)	11.207 (45%)	14.702 (46%)	8.835 (56%)	
Patientenalter, Jahre³	22 (20 – 23)	34 (30 – 39)	57 (52 – 61)	73 (69 – 77)	85 (82 – 88)	<0,001
Falldauer, Tage	3 (2 – 6)	4 (2 – 6)	5 (2 – 9)	6 (3 – 11)	7 (4 – 12)	<0,001
Medikamente pro Fall	4 (3 – 6)	5 (3 – 7)	7 (5 – 12)	10 (7 – 14)	12 (8 – 16)	<0,001

¹ n (%); Median (IQR)
² Chi-Quadrat-Test auf Unabhängigkeit; Kruskal-Wallis-Test
³ Patientenalter zum Fallstart

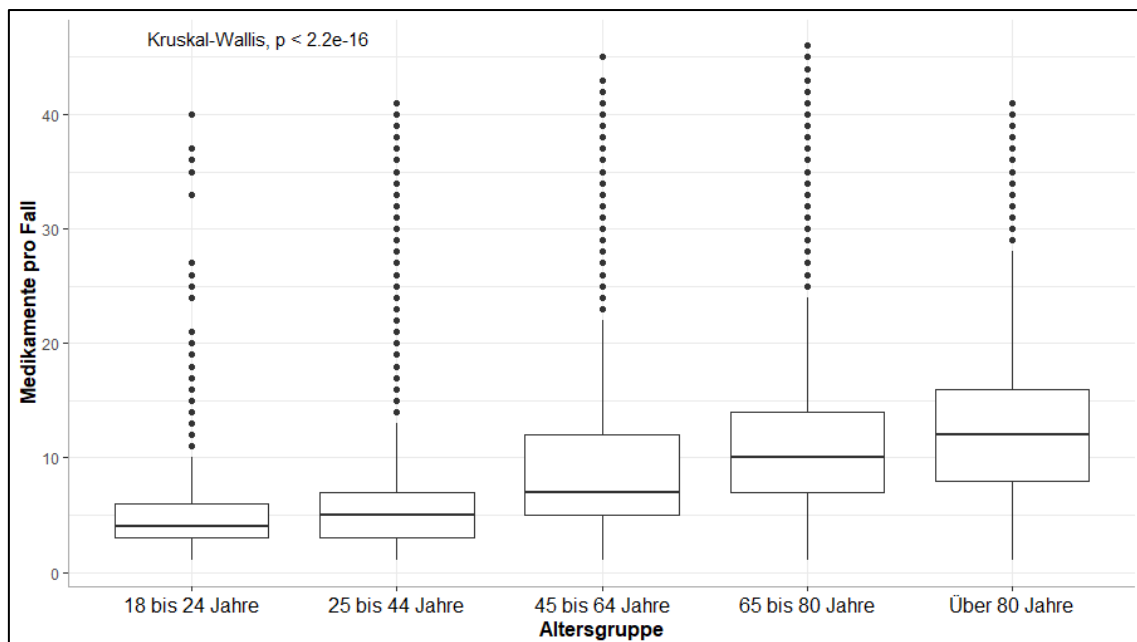


Abbildung 10: Gesamtzahl der während des stationären Aufenthalts verordneten Medikamente in verschiedenen Altersgruppen. Die Patientenfälle (n = 89.844) wurden in fünf Altersgruppen eingeteilt. Kruskal-Wallis-Test: p < 2,22e-16.

2.3.2.7 Verteilung der Fälle auf die klinischen Bereiche

Die Patientenfälle wurden nach der entlassenden Fachabteilung in fünf Bereiche eingeteilt (Chirurgie, Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie, Geriatrie und Notaufnahmезentrum (NAZ); siehe 2.2.3.3). In 48 % der Fälle wurden die Patienten von einer Abteilung der Inneren Medizin behandelt und entlassen. In 36 % wurden die Patienten auf einer chirurgischen Abteilung behandelt und entlassen. Die restlichen Fälle verteilten sich auf die Bereiche der Hämatologie und Onkologie (13 %) und der Geriatrie (1,1 %), die gesondert erfasst wurden. In 1,9 % der Fälle erfolgte die Entlassung über das NAZ (nach stationärem Aufenthalt auf der Notaufnahmestation) (Abbildung 11).

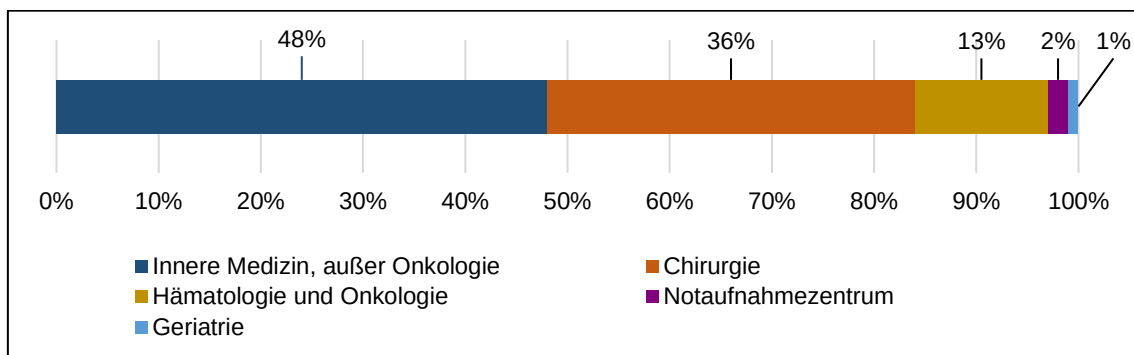


Abbildung 11: Verteilung der stationären Fälle auf Krankenhausbereiche des RBKs (%). Stationäre Fälle (n = 89.844) eingeteilt nach der entlassenden Abteilung; Einteilung der Fachabteilungen in Bereiche entsprechend Tabelle 5.

In der Chirurgie (64 %) und der Geriatrie (65 %) war der Anteil der weiblichen Patienten höher als in den anderen Bereichen. Die Fälle der Gynäkologie und Geburtshilfe (n = 10.042) werden in der Auswertung zu den chirurgischen Abteilungen gezählt. In den anderen Bereichen war das Verhältnis zwischen männlichen und weiblichen Patienten ausgeglichener (Anteil weiblicher Patienten zwischen 43 % und 49 %) (Tabelle 15).

Das Patientenalter unterschied sich statistisch signifikant zwischen den verschiedenen Bereichen ($p < 0,001$) (Tabelle 15). Bei den Fällen in der Geriatrie war das Patientenalter (Median: 85 Jahre) höher als bei den anderen Bereichen. Die chirurgischen Patienten (Median: 56 Jahre) waren jünger als die Patienten in den anderen Bereichen. Der Median des Patientenalters in den Bereichen Innere Medizin (Median: 71 Jahre), Hämatologie und Onkologie (Median: 66 Jahre) und NAZ (Median: 62 Jahre) lag dazwischen (Tabelle 15).

Die Falldauer unterschied sich statistisch signifikant zwischen den verschiedenen Bereichen ($p < 0,001$) (Tabelle 15). Die Falldauer in der Geriatrie (Median: 9 Tage) war höher als bei den anderen Bereichen. Die Falldauer im NAZ war besonders gering mit einem Median von einem Tag. Der Median der Falldauer in den Bereichen Innere Medizin (Median: 5 Tage), Chirurgie (Median: 6 Tage) und Hämatologie und Onkologie (Median: 6 Tage) lag dazwischen (Tabelle 15).

Auch die Anzahl der verordneten Medikamente während des stationären Aufenthalts unterschied sich statistisch signifikant zwischen den verschiedenen Bereichen ($p < 0,001$) (Tabelle 15). Am höchsten war die Anzahl der Medikamente in der Geriatrie (Median: 13 Medikamente). In der Geriatrie wurden signifikant mehr Medikamente während dem stationären Aufenthalt verordnet als in der Hämatologie und Onkologie ($p < 2,22e-16$). In der Inneren Medizin wurden signifikant weniger Medikamente verordnet als in der Hämatologie und Onkologie ($p < 2,22e-16$) und in der Chirurgie wurden wiederum signifikant weniger Medikamente verordnet als in der Inneren Medizin ($p < 2,22e-16$). Im Bereich des NAZ wurden die wenigsten Medikamente während des stationären Aufenthalts verordnet (Median: 5 Medikamente), signifikant weniger als in der Chirurgie ($p < 2,22e-16$) (Abbildung 12, Tabelle 15).

Im hämatologisch-onkologischen Bereich lag der Median bei zwei stationären Aufenthalten pro Patient während des Auswertungszeitraums von drei Jahren. Bei allen anderen Bereichen (Innere Medizin, Chirurgie, Geriatrie und NAZ) lag der Median bei einem stationären Aufenthalt pro Patient in den drei Jahren. Die Angaben beziehen sich jeweils nur auf die Fälle eines Patienten innerhalb des jeweiligen Krankenhausbereichs.

Tabelle 15: Übersicht Krankenhausbereiche. Patientenfälle (n = 89.844) eingeteilt nach entlassenden Abteilung; Einteilung der Fachabteilungen in Bereiche entsprechend Tabelle 5. NAZ: Notaufnahmезentrum.

Charakteristika	Innere Medizin N = 43322 (48%) ¹	Chirurgie N = 32036 (36%) ¹	Hämatologie und Onkologie N = 11796 (13%) ¹	Geriatric N = 967 (1,1%) ¹	NAZ N = 1723 (1,9%) ¹	p-Wert ²
Geschlecht						<0,001
M	23.532 (54%)	11.438 (36%)	6.665 (57%)	341 (35%)	874 (51%)	
W	19.790 (46%)	20.598 (64%)	5.131 (43%)	626 (65%)	849 (49%)	
Patientenalter, Jahre³	71 (58 – 80)	56 (36 – 72)	66 (58 – 74)	85 (80 – 90)	62 (45 – 78)	<0,001
Falldauer, Tage	5 (2 – 8)	6 (3 – 11)	6 (2 – 13)	9 (6 – 15)	1 (1 – 1)	<0,001
Medikamente pro Fall	9 (6 – 13)	7 (4 – 12)	10 (6 – 16)	13 (9 – 16)	5 (3 – 8)	<0,001

¹ n (%); Median (IQR)
² Chi-Quadrat-Test auf Unabhängigkeit; Kruskal-Wallis-Test
³ Patientenalter zum Fallstart

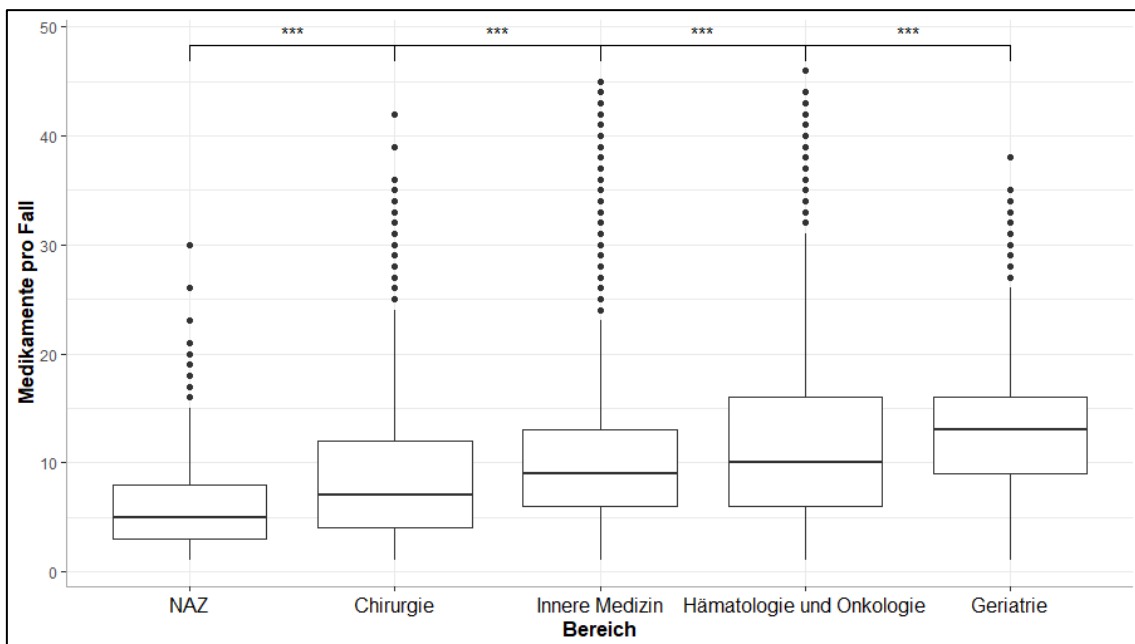


Abbildung 12: Gesamtzahl der während des stationären Aufenthalts verordneten Medikamente in verschiedenen Krankenhausbereichen. Sortiert nach Median; Paarweises Testen mittels Wilcoxon-Mann-Whitney-Test mit Bonferroni-Korrektur: ***, p < 2,22e-16. NAZ: Notaufnahmезentrum.

2.3.3 Medikationsdaten

Im dreijährigen Auswertungszeitraum wurden insgesamt 864.596 Medikamente verordnet. Zu den am häufigsten verordneten Medikamentengruppen (eingeteilt nach therapeutischen Untergruppen gemäß ATC-Index, Version 2020) gehören Analgetika (n = 106.888, 12 %), antithrombotische Mittel (n = 104.456, 12 %) und Mittel bei säurebedingten Erkrankungen (n = 54.002, 6,3 %) (Abbildung 13).

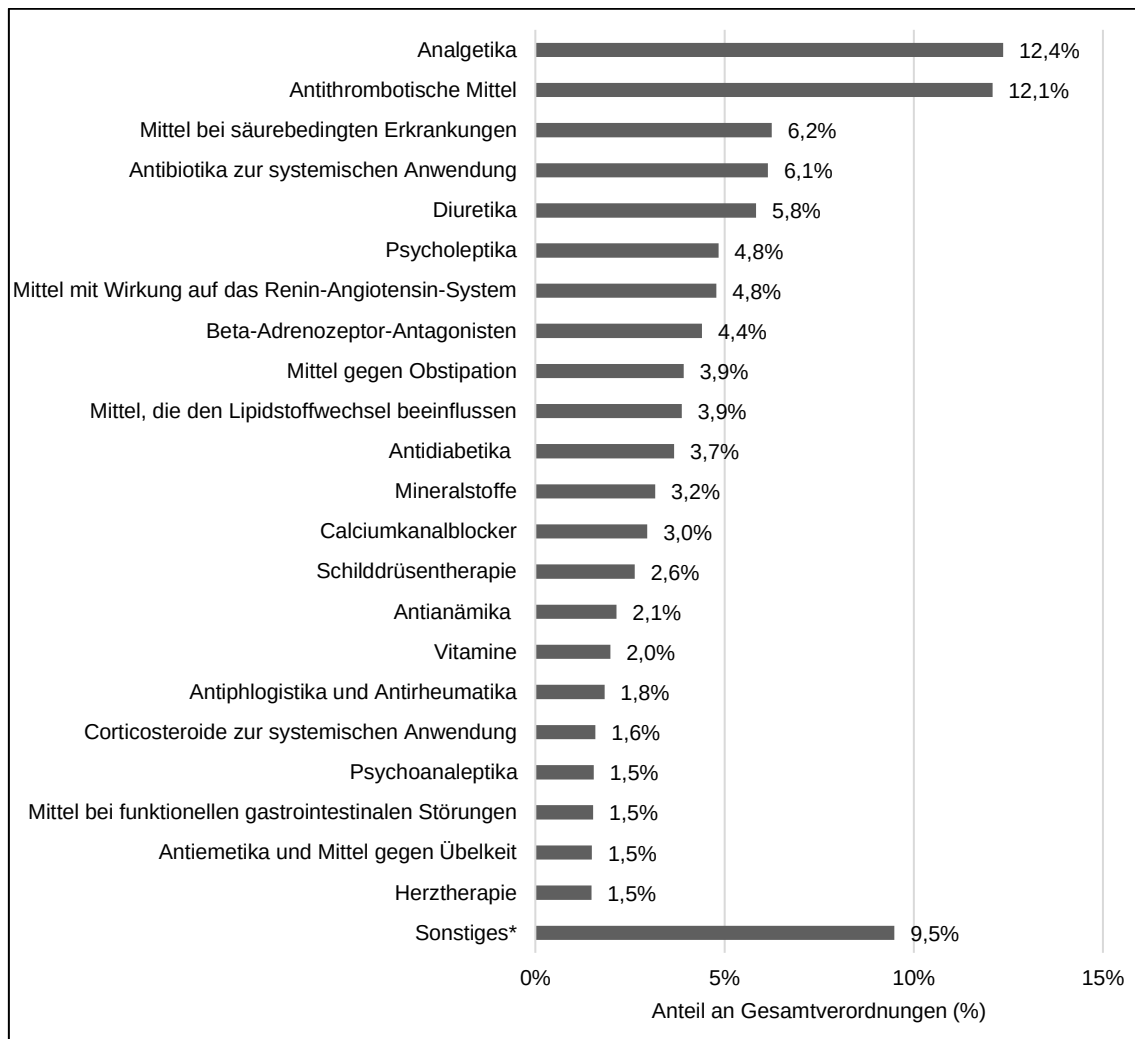


Abbildung 13: Verordnete Medikamentengruppen. Verordnungen (n = 864.596) eingeteilt nach therapeutischen Untergruppen gemäß ATC-Index, Version 2020. Therapeutische Untergruppen sortiert nach Anteil. * Sonstiges: Weitere Medikamentengruppen, Anteil an den Gesamtverordnungen jeweils unter 1,0 %.

2.3.4 Auswertungen der stationären Medikation hinsichtlich pharmakogenetischer Relevanz

Alle Medikamente der unter 2.2.3.4 beschriebenen PGx-Liste (Medikamente für die eine CPIC- und/ oder DPWG-Leitlinie mit Empfehlung vorlag, n = 94, Stand der Information: 19.08.2022) galten für die folgenden Auswertungen als PGx-Medikamente. Im Auswertungszeitraum wurden insgesamt 147.473 PGx-Medikamente verordnet, was einem Anteil von 17 % bezogen auf die Gesamtverordnungen (n = 864.596) entsprach.

2.3.4.1 PGx-Medikamente pro stationärem Fall

In 81 % der Fälle (n = 72.666) wurde den Patienten mindestens ein PGx-Medikament während dem stationären Aufenthalt verordnet. Der Median an verordneten PGx-Medikamenten pro stationärem Fall lag bei einem PGx-Medikament. Das Maximum an verordneten PGx-Medikamenten während eines stationären Falls lag bei 8 PGx-Medikamenten. Insgesamt wurden bei acht verschiedenen Fällen jeweils 8 PGx-Medikamente verordnet. Behandelt wurden diese Patienten auf unterschiedlichen chirurgischen und inneren Abteilungen, in über der Hälfte der Fälle war eine Krankheit des Kreislaufsystems als Hauptdiagnose des stationären Falls angegeben.

2.3.4.2 PGx-Medikamente pro Patient

Im Weiteren wurde ermittelt, wie viele unterschiedliche PGx-Medikamente (gemäß ATC-Code) jeder Patient bezogen auf den gesamten Auswertungszeitraum verordnet bekommen hat.

Vier von fünf Patienten (n = 44.195, 82 %) wurde mindestens ein PGx-Medikament in den drei untersuchten Jahren verordnet. Der Median der PGx-Medikamente pro Patient lag bei zwei PGx-Medikamenten im Auswertungszeitraum. Im Durchschnitt wurden 1,8 PGx-Medikamente verordnet. Die maximale Anzahl lag bei 11 PGx-Medikamenten pro Patient. Zwei Patienten erhielten im Auswertungszeitraum 11 PGx-Medikamente. Einer der Patienten hatte sechs stationäre Aufenthalte in der Abteilung für Pneumologie (Hauptdiagnose E84.- Zystische Fibrose) und der andere Patient hatte 14 Aufenthalte in der hämato-onkologischen Abteilung (v.a. Hauptdiagnose C82.- Follikuläres Lymphom). 53 % der Patienten erhielten mehr als ein

PGx-Medikament, 26 % der Patienten erhielten mehr als zwei PGx-Medikamente und 11 % der Patienten erhielt mehr als drei PGx-Medikamente während ihrer stationären Aufenthalte. Mehr als fünf PGx-Medikamente erhielten 1,5 % der Patienten (Abbildung 14).

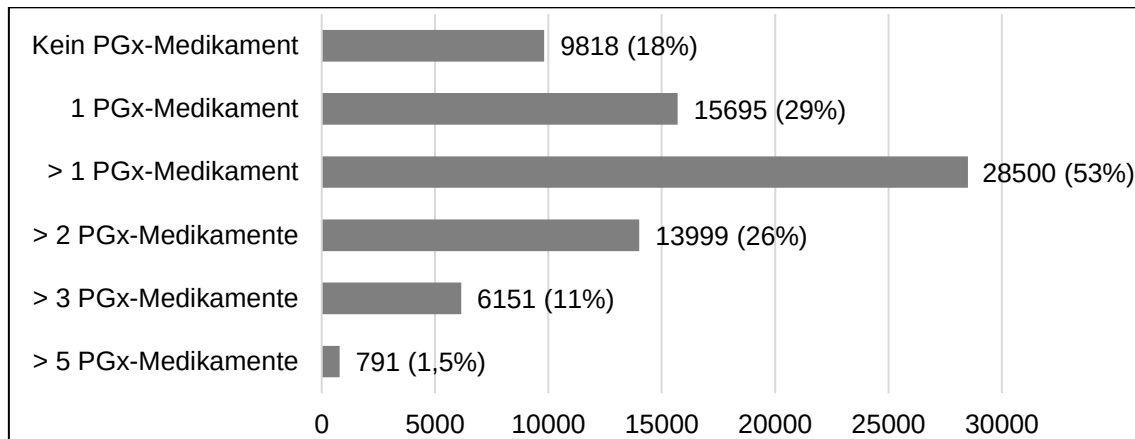


Abbildung 14: Verordnete PGx-Medikamente pro Patient im Auswertungszeitraum von drei Jahren. Anzahl der Patienten mit der jeweiligen Anzahl an PGx-Medikamenten während des Auswertungszeitraums und Anteil der Patientengruppe an den Gesamtpatienten (n = 54.013) (%).

2.3.4.3 Einteilung der PGx-Medikamente nach Evidenz und klinischer Relevanz

Eine detaillierte Auswertung der verordneten PGx-Verordnungen hinsichtlich ihrer Evidenz bzw. klinischen Relevanz wurde mit Hilfe der Stufensysteme, die von CPIC und DPWG verwendet werden (siehe 2.2.3.4), durchgeführt.

Die Ergebnisse werden in Abbildung 15 dargestellt und im Folgenden beschrieben.

- Wurden für die Auswertung nur Medikamente als PGx-Medikamente klassifiziert, die in Level A der CPIC eingestuft sind, waren 14 % der stationären Verordnungen PGx-Medikamente. In 77 % der Fälle wurde mindestens ein PGx-Medikament verordnet und insgesamt erhielten 78 % der Patienten mindestens ein PGx-Medikament während des Auswertungszeitraums.
- Wurden für die Auswertung nur Medikamente als PGx-Medikamente klassifiziert, die nach ihrer klinischen Relevanz in die Level C-F der DPWG eingestuft sind, waren 8,3 % der stationären Verordnungen PGx-Medikamente. In 50 % der Fälle wurde mindestens ein PGx-Medikament

verordnet und insgesamt erhielten 48 % der Patienten mindestens ein PGx-Medikament während des Auswertungszeitraums.

- Wurden für die Auswertung nur Medikamente als PGx-Medikament klassifiziert, die sowohl von der DPWG (Klinische Relevanz C-F) als auch von CPIC (Level A) mit einer hohen Relevanz bzw. Evidenzgrad ausgezeichnet wurden, waren 5,1 % der stationären Verordnungen PGx-Medikamente. In 38 % der Fälle wurde mindestens ein PGx-Medikament verordnet und insgesamt erhielten 27 % der Patienten mindestens ein PGx-Medikament während des Auswertungszeitraums.
- Wurden für die Auswertung alle Medikamente als PGx-Medikament klassifiziert, die entweder von der DPWG (Klinische Relevanz C-F) oder von dem CPIC (Level A) mit einer hohen Relevanz bzw. Evidenzgrad ausgezeichnet wurden, waren die Werte mit der als „PGx-Liste“ definierten Liste vergleichbar.

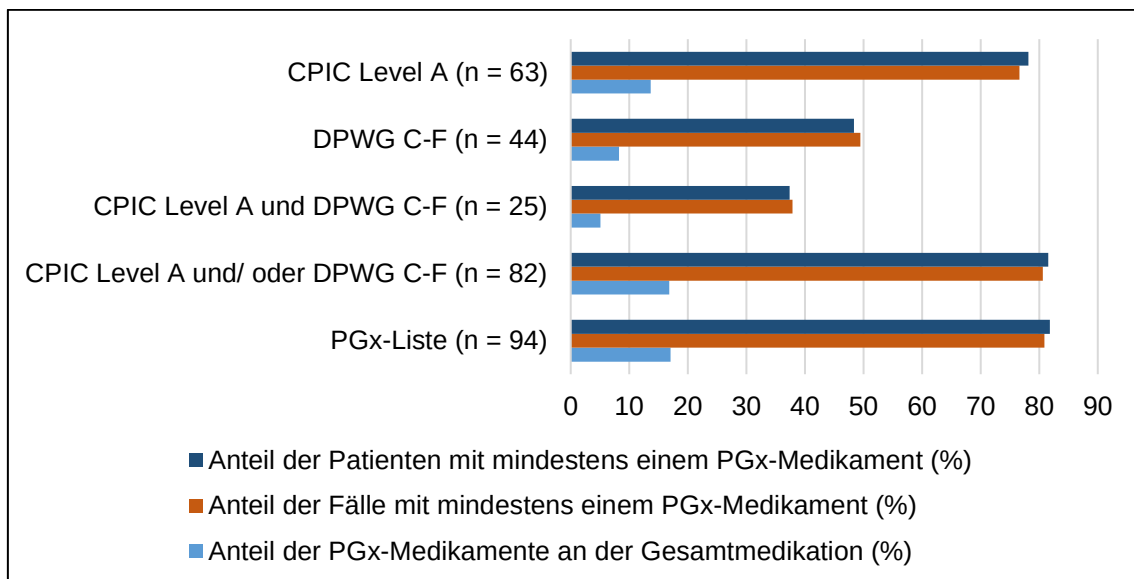


Abbildung 15: Klinische Relevanz der Pharmakogenetik für die Verordnungen im stationären Verlauf unter Berücksichtigung der Stufensysteme der CPIC- und DPWG-Leitlinien. Vergleich von unterschiedlichen Listen an Medikamenten (Anzahl der Medikamente in Klammern), die gemäß CPIC und DPWG als PGx-Medikamente (mit unterschiedlichen Einstufungen der klinischen Relevanz bzw. Evidenz) klassifiziert werden. Stand der Informationen: 19.08.2022, PharmGKB (Whirl-Carrillo et al. 2012; Whirl-Carrillo et al. 2021).

Für alle weiteren Auswertungen zur Pharmakogenetik wurden alle Medikamente als PGx-Medikamente definiert, die in der PGx-Liste enthalten sind (Medikamente mit CPIC- oder DPWG-Leitlinie mit Empfehlung, n = 94).

2.3.4.4 Verordnete PGx-Medikamente

Die 147.473 PGx-Verordnungen verteilen sich auf 65 verschiedene PGx-Medikamente, welche gemäß ATC-Index (Version 2020) in therapeutische Untergruppen eingeteilt wurden (Abbildung 16). Den größten Anteil (n = 48.045, 33 %) der PGx-Verordnungen hatte die therapeutische Untergruppe „Mittel bei säurebedingten Erkrankungen“, die die PGx-Medikamente Pantoprazol, Omeprazol und Lansoprazol enthält. Dahinter folgten die „Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen“ (PGx-Medikamente Simvastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pitavastatin; n = 30.267, 21 % der PGx-Verordnungen) und „Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten“ (PGx-Medikament Metoprolol, n = 16.878, 11 % der PGx-Verordnungen).

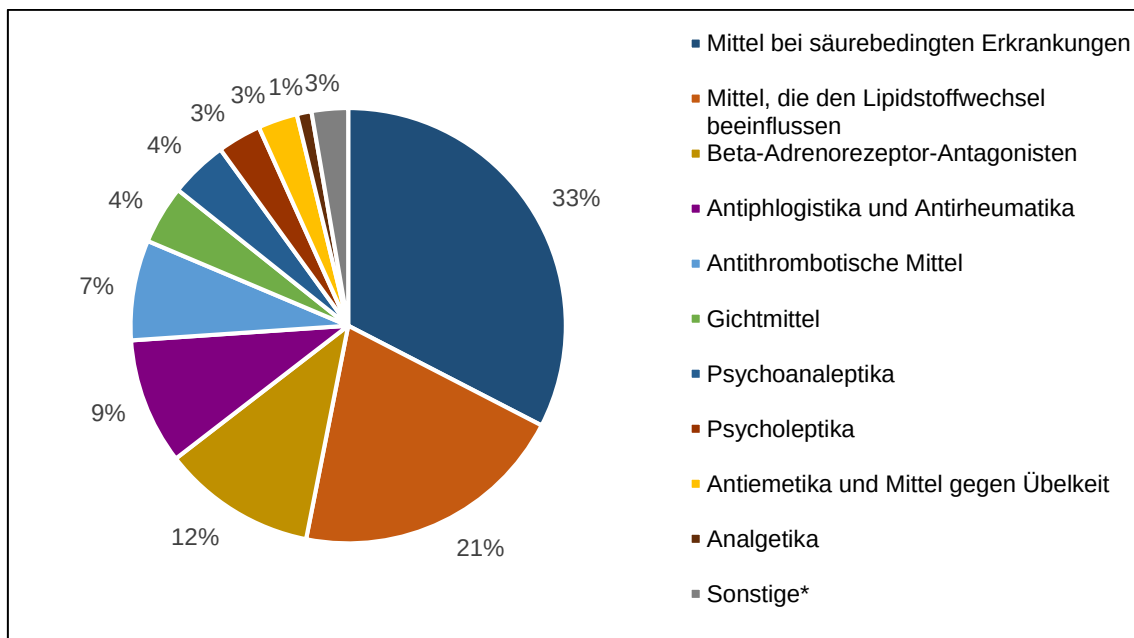


Abbildung 16: Verteilung der PGx-Verordnungen auf die therapeutischen Untergruppen. PGx-Verordnungen (n = 147.473) eingeteilt nach therapeutischen Untergruppen gemäß ATC-Index, Version 2020; * Sonstige: Weitere therapeutische Untergruppen, Anteil an den gesamten PGx-Verordnungen jeweils unter 1,0 %.

Alle verordneten PGx-Medikamente sind, sortiert nach ihrer therapeutischen Untergruppe gemäß ATC-Index (Version 2020) in Tabelle 16 aufgeführt.

Von den 94 Medikamenten der PGx-Liste wurden 65 Medikamente im Auswertungszeitraum verordnet. Die 29 PGx-Medikamente Acenocoumarol, Atomoxetin, Brexpiprazol, Desipramin, Dexlansoprazol, Eliglustat, Enfluran, Flucytosin, 5-Fluorouracil, Flurbiprofen, Fosphenytoin, Halothan, Hydrocodon,

Irinotecan, Isofluran, Kanamycin, Lornoxicam, Methoxyfluran, Nortriptylin, Peginterferon alfa-2b, Pimozid, Plazomicin, Sevofluran, Siponimod, Streptomycin, Tegafur, Tenoxicam, Thioguanin und Tropisetron wurden während des Auswertungszeitraums nicht im KIS verordnet. Einige der aufgeführten PGx-Medikamente (5-FU, Irinotecan), die gemäß dieser Auswertung nicht verordnet wurden, sind intravenös verabreichte Chemotherapeutika. Diese werden im RBK in Chemotherapie-Plänen über ein anderes System verordnet und in der Regel nicht in das KIS iMedOne® übertragen (wie bereits unter 2.2.2.3 beschrieben).

Tabelle 16: Übersichtstabelle PGx-Verordnungen, gruppiert nach der therapeutischen Untergruppe (gemäß ATC-Index, Version 2020). Anzahl der Verordnungen der therapeutischen Untergruppe sowie der einzelnen PGx-Medikamente und der Anteil der therapeutischen Untergruppe an den PGx-Verordnungen (n = 147.473) (%).

ATC Code	Therapeutische Untergruppe	n	PGx-Medikament	n	Anteil an PGx-Verordnungen (%)
A02	Mittel bei säurebedingten Erkrankungen	48045	Pantoprazol	47387	33
			Omeprazol	650	
			Lansoprazol	8	
C10	Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen	30267	Atorvastatin	12756	21
			Simvastatin	11497	
			Rosuvastatin	5102	
			Pravastatin	617	
			Fluvastatin	285	
			Lovastatin	8	
			Pitavastatin	2	
C07	Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten	16878	Metoprolol	16878	11
M01	Antiphlogistika und Antirheumatika	13830	Ibuprofen	13584	9,4
			Celecoxib	214	
			Piroxicam	18	
			Meloxicam	14	
B01	Antithrombotische Mittel	10969	Clopidogrel	6985	7,4
			Phenprocoumon	3957	
			Warfarin	27	
M04	Gichtmittel	6417	Allopurinol	6417	4,4
N06	Psychoanaleptika	6345	Citalopram	1863	4,3
			Amitriptylin	1121	
			Sertralin	963	

2. Retrospektive Analyse von Medikationsdaten am RBK

ATC Code	Therapeutische Untergruppe	n	PGx-Medikament	n	Anteil an PGx-Verordnungen (%)
			Escitalopram	763	
			Venlafaxin	618	
			Doxepin	512	
			Trimipramin	283	
			Paroxetin	172	
			Clomipramin	39	
			Imipramin	10	
			Fluvoxamin	1	
N05	Psycholeptika	4790	Haloperidol	1754	3,3
			Quetiapin	1481	
			Risperidon	1432	
			Aripiprazol	112	
			Zuclopenthixol	11	
A04	Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit	4331	Ondansetron	4331	3,0
N02	Analgetika	1610	Tramadol	1571	1,1
			Codein	39	
L04	Immunsuppressiva	817	Azathioprin	517	0,55
			Tacrolimus	300	
N03	Antiepileptika	796	Lamotrigin	357	0,54
			Carbamazepin	284	
			Oxcarbazepin	99	
			Phenytoin	56	
J01	Antibiotika zur systemischen Anwendung	735	Flucloxacillin	319	0,50
			Gentamicin	278	
			Tobramycin	126	

2. Retrospektive Analyse von Medikationsdaten am RBK

ATC Code	Therapeutische Untergruppe	n	PGx-Medikament	n	Anteil an PGx-Verordnungen (%)
			Amikacin	12	
C01	Herztherapie	390	Flecainid	363	0,26
			Propafenon	27	
J02	Antimykotika zur systemischen Anwendung	298	Voriconazol	298	0,20
R05	Husten- und Erkältungsmittel	258	Codein	258	0,17
V03	Alle übrigen therapeutischen Mittel	212	Rasburicase	212	0,14
L02	Endokrine Therapie	204	Tamoxifen	204	0,14
L01	Antineoplastische Mittel	107	Mercaptopurin	70	0,07
			Capecitabin	37	
R07	Andere Mittel für den Respirationstrakt	59	Ivacaftor	59	0,04
J05	Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung	51	Atazanavir	1	0,03
			Ribavirin	21	
			Abacavir	23	
			Efavirenz	6	
G03	Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems	50	systemische östrogenhaltige Kontrazeptiva	50	0,03
L03	Immunstimulanzien	7	Peginterferon alfa-2a	7	0,00
M03	Muskelrelaxanzien	5	Suxamethonium	5	0,00
A07	Antidarrhoika und intestinale Antiphlogistika/ Antiinfektiva	1	Paromomycin	1	0,00
N01	Anästhetika	1	Desfluran	1	0,00

2.3.4.5 Pharmakogene

In Abbildung 17 A werden die relevanten Pharmakogene (entsprechend DPWG, CPIC Leitlinien) sortiert nach der Häufigkeit der zugehörigen Medikamentenverordnungen dargestellt. Die Pharmakogene mit der größten Relevanz für die PGx-Verordnungen waren *CYP2C19* (44 %), *SLCO1B1* (21 %), *CYP2D6* (20 %) und *CYP2C9* (10 %) (Abbildung 17 B).

Folgende Gene waren in Auswertungszeitraum weniger relevant und stehen im Zusammenhang mit folgenden Medikamenten. Das Gen *UGT1A1*, für das pharmakogenetische Leitlinien für die Medikamente Atazanavir und Irinotecan vorliegen, war nur für eine Verordnung relevant (Atazanavir). Wie unter 2.2.2.3 beschrieben, war Irinotecan nicht in der Auswertung enthalten, da die Chemotherapie-Pläne in der Regel nicht in iMedOne® eingegeben werden. Dies betrifft auch die Relevanz von *DPYD* in dieser Auswertung. Die 37 Verordnungen, für die *DPYD* relevant ist, sind Verordnungen von Capecitabin (orale Formulierung). 5-FU ist als intravenös zu verabreichendes Chemotherapeutikum nicht in der Auswertung enthalten. Für das Gen *CYP2B6*, für das es eine PGx-Leitlinie für den nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor Efavirenz gibt, gab es nur 6 Verordnungen im Auswertungszeitraum. Auch für die Faktor V Leiden Mutation, für die es eine PGx-Leitlinie für systemische östrogenhaltige Kontrazeptiva gibt, gab es wenige Verordnungen (n = 50). Weiterhin sind beispielsweise die Gene *TPMT*, *NUDT15* (Thiopurine) und *CYP3A5* (Tacrolimus) an weniger als 0,5 % der Verordnungen beteiligt.

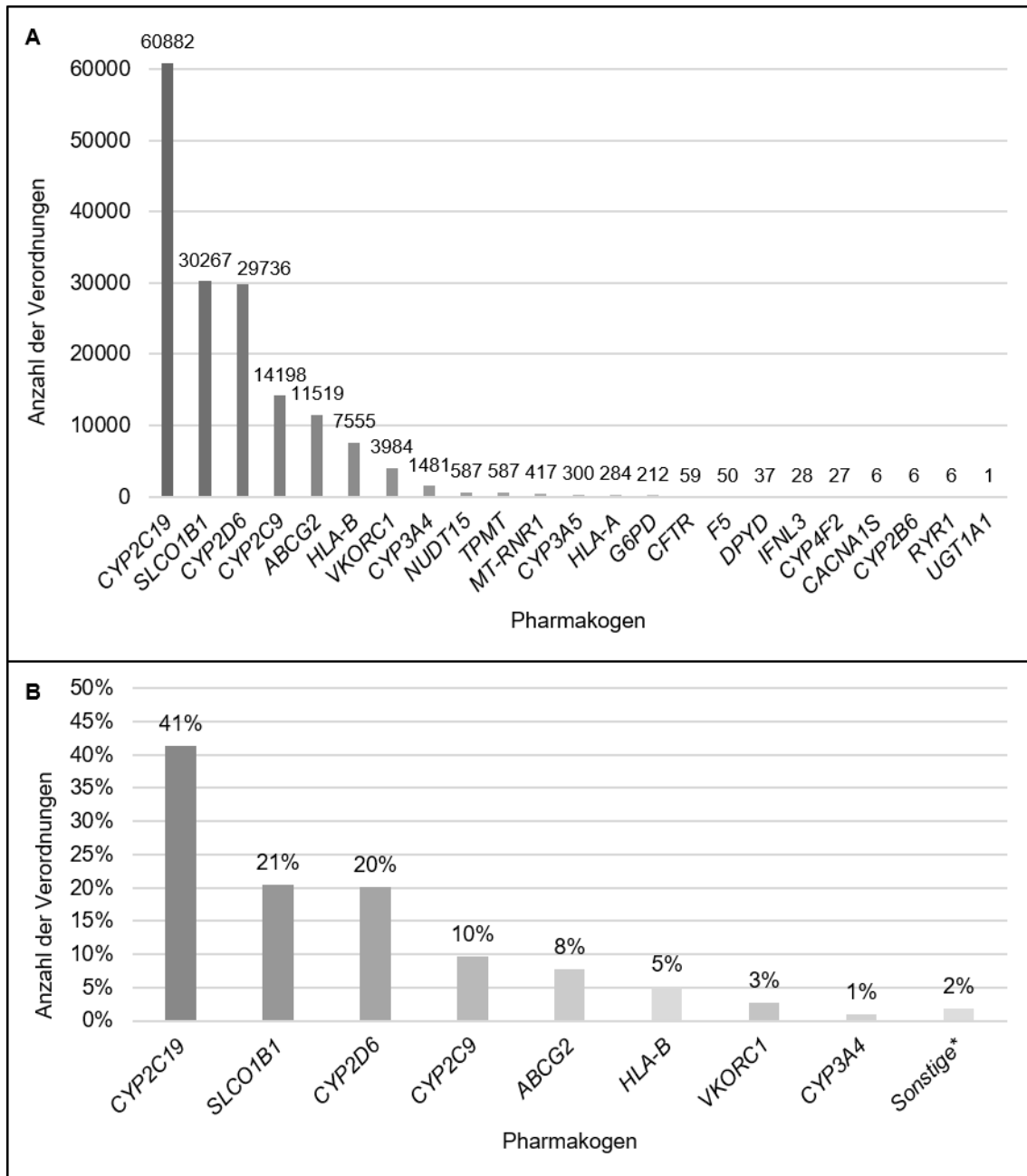


Abbildung 17: Relevante Pharmakogene für die PGx-Verordnungen.

A: Häufigkeiten der PGx-Verordnungen, für die das jeweilige Pharmakogen relevant ist. Pharmakogene sortiert nach absteigender Häufigkeit der zugehörigen Verordnungen; **B:** Anteil der Pharmakogene an den PGx-Verordnungen (n = 147.473); *Sonstige: *NUDT15*, *TPMT*, *MT-RNR1*, *CYP3A5*, *HLA-A*, *G6PD*, *CFTR*, *F5*, *DPYD*, *IFNL3*, *CYP4F2*, *CACNA1S*, *CYP2B6*, *RXR1*, *UGT1A1* (Anteile jeweils unter 0,5 %, Auflistung in absteigender Reihenfolge der Anteile).

2.3.4.6 Abschätzung der klinischen Relevanz der Arzneimittel-Gen-Interaktionen

In einem weiteren Schritt wurde die Anzahl der PGx-Verordnungen die bei Patienten erfolgte, die ein erhöhtes Risiko für UAW oder Wirkverminderungen hatten, abgeschätzt. Hierfür wurde die Anzahl der PGx-Verordnungen mit der Häufigkeit der Phänotypen mit funktioneller Konsequenz des entsprechenden Enzyms oder Transporters in der europäischen Bevölkerung abgeglichen. Ziel war es, abzuschätzen wie oft ein PGx-Medikament bei Patienten verordnet wurde, bei denen auch ein entsprechender Phänotyp mit funktioneller Konsequenz und somit eine Arzneimittel-Gen-Interaktion mit Handlungsempfehlung vorlag (*actionable drug gene pairs*).

Die Einteilung der Phänotypen mit funktioneller Konsequenz erfolgte spezifisch für jede Arzneimittel-Gen-Interaktion auf Grundlage der Leitlinien-Empfehlungen der DPWG. Die Häufigkeiten der Phänotypen wurden, wie unter 2.2.3.6 beschrieben, öffentlich verfügbaren Daten zu Allel- und Phänotyp-Häufigkeiten entnommen (siehe Tabellen 9 – 11). Die Anzahl der Verordnungen des PGx-Medikaments wurde mit der Häufigkeit der Phänotypen mit funktioneller Konsequenz des entsprechenden Enzyms bzw. Transporters in der europäischen Bevölkerung multipliziert. Waren mehrere Pharmakogene relevant für ein PGx-Medikament, wurde die Anwesenheit eines Phänotyps mit funktioneller Konsequenz für eines der Enzyme/ Transporter als Risikokonstellation für das PGx-Medikament gewertet.

In Tabelle 17 sind die Arzneimittel-Gen-Interaktionen (nach DPWG Leitlinien) sortiert nach Pharmakogen aufgeführt. Dargestellt ist die Anzahl der Verordnungen für das PGx-Medikament und die Anzahl der Verordnungen des PGx-Medikaments bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für UAW bzw. Wirkverminderungen. Insgesamt wurden 122.291 PGx-Verordnungen nach DPWG-Leitlinien erfasst. Schätzungsweise erfolgten 21 % (n = 25.646) dieser Verordnungen bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für UAW oder Wirkverminderungen.

Abbildung 18 zeigt für jedes PGx-Medikament (gemäß DPWG Leitlinien) die Häufigkeit der PGx-Verordnungen bei Patienten mit erhöhtem Risiko für UAW bzw. Wirkverminderungen und die Häufigkeit der Phänotypen des

pharmakogenetisch relevanten Enzyms bzw. Transporters in der europäischen Bevölkerung. Pantoprazol wurde am häufigsten verordnet ($n = 47.387$), die Häufigkeit von CYP2C19 UM liegt in der europäischen Bevölkerung jedoch bei ca. 5 %. Die Anzahl der Verordnungen bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine verminderte Wirkung lag daher bei 2.199 Verordnungen. Die Statine (Atorvastatin, $n = 12.756$ und Simvastatin, $n = 11.497$) wurden in einem geringeren Umfang verordnet, die Häufigkeit für eine intermediäre oder niedrige Aktivität von SCLO1B1 liegt jedoch bei ca. 31 % in der europäischen Bevölkerung. Die Anzahl der Statin-Verordnungen bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine UAW (statininduzierte Myopathie) war daher deutlich höher (Atorvastatin, $n = 3.979$ und Simvastatin, $n = 3.586$). Am häufigsten wurde Metoprolol bei Patienten mit erhöhtem Risiko für eine UAW bzw. Wirkverminderung verordnet ($n = 8.205$). Die Häufigkeiten von CYP2D6 PM, IM und UM in der europäischen Bevölkerung liegen zusammen bei ca. 49 %.

Tabelle 17: Arzneimittel-Gen-Interaktionen mit funktioneller Konsequenz. Arzneimittel-Gen-Interaktionen (n = 122.291) und Phänotypen mit funktioneller Konsequenz gemäß DPWG Leitlinien, Häufigkeit der Phänotypen in der europäischen Bevölkerung gemäß PharmGKB (www.pharmgkb.org), *Ensembl genome browser* (www.ensembl.org) oder *The Allele Frequency Net Database* (allelefreqencies.net). AS: Aktivitätsscore; NM: Normaler Metabolisierer; IM: Intermediäre Metabolisierer; PM: Langsame Metabolisierer, engl. *Poor Metabolizer*; RM: Schnelle Metabolisierer, engl. *Rapid Metabolizer*, UM: Ultraschnelle Metabolisierer.

Pharmakogen	PGx-Medikament	PGx-Verordnung (n)	Phänotypen mit funktioneller Konsequenz	Häufigkeit der Phänotypen in der europäischen Bevölkerung	PGx-Verordnungen bei Patienten mit entsprechendem Phänotyp mit funktioneller Konsequenz (n)
CYP2B6	Efavirenz	6	PM + IM	0,4614	3
CYP2C19	Citalopram	1863	PM + IM	0,2850	531
CYP2C19	Clopidogrel	6985	PM + IM	0,2850	1990
CYP2C19	Escitalopram	763	PM + IM + UM	0,3314	253
CYP2C19	Lansoprazol	8	UM	0,0464	0
CYP2C19	Omeprazol	650	UM	0,0464	30
CYP2C19	Pantoprazol	47387	UM	0,0464	2199
CYP2C19	Sertralin	963	PM	0,0239	23
CYP2C19	Voriconazol	298	PM + IM + UM	0,3314	99
CYP2C9, HLA-B	Phenytoin	56	CYP2C9: PM + IM + CYP2C9*1/*2, *1/*3, *2/*3, *2/*2 oder *3/*3; HLA-B*15:02	0,3710	21
CYP2C9, VKORC1	Warfarin	27	CYP2C9: PM + IM + CYP2C9*1/*3, *2/*3, *2/*2 oder *3/*3; VKORC1: Stark erhöhte Sensitivität (-1639 AA)	0,4784	13

2. Retrospektive Analyse von Medikationsdaten am RBK

Pharmakogen	PGx-Medikament	PGx-Verordnung (n)	Phänotypen mit funktioneller Konsequenz	Häufigkeit der Phänotypen in der europäischen Bevölkerung	PGx-Verordnungen bei Patienten mit entsprechendem Phänotyp mit funktioneller Konsequenz (n)
CYP2D6	Amitriptylin	1121	PM + IM + UM	0,4862	545
CYP2D6	Aripiprazol	112	PM	0,0647	7
CYP2D6	Codein	297	PM + IM + UM	0,4862	144
CYP2D6	Flecainid	363	PM + IM + UM	0,4862	176
CYP2D6	Haloperidol	1754	PM + UM	0,0955	168
CYP2D6	Metoprolol	16878	PM + IM + UM	0,4862	8205
CYP2D6	Paroxetin	172	UM	0,0308	5
CYP2D6	Propafenon	27	PM + IM + UM	0,4862	13
CYP2D6	Risperidon	1432	PM + UM	0,0955	137
CYP2D6	Tamoxifen	204	PM + IM	0,4553	93
CYP2D6	Tramadol	1571	PM + IM + UM	0,4862	764
CYP2D6	Zuclopenthixol	11	PM + IM + UM	0,4862	5
CYP2D6	Doxepin	512	PM + IM + UM	0,4862	249
CYP2D6	Venlafaxin	618	PM + IM + UM	0,4862	300
CYP2D6, CYP2C19	Clomipramin	39	CYP2D6: PM + IM + UM, CYP2C19: UM	0,5100	20
CYP2D6, CYP2C19	Imipramin	10	CYP2D6: PM + IM + UM, CYP2C19: PM	0,4984	5
CYP3A4	Quetiapin	1481	PM	0,0025	4
CYP3A5	Tacrolimus	300	NM + IM	0,1427	43
DPYD	Capecitabin	37	AS 0 bis AS 1,5	0,0489	2

2. Retrospektive Analyse von Medikationsdaten am RBK

Pharmakogen	PGx-Medikament	PGx-Verordnung (n)	Phänotypen mit funktioneller Konsequenz	Häufigkeit der Phänotypen in der europäischen Bevölkerung	PGx-Verordnungen bei Patienten mit entsprechendem Phänotyp mit funktioneller Konsequenz (n)
<i>Faktor V</i>	systemische östrogenhaltige Kontrazeptiva	50	Faktor-V-Leiden-Mutation, heterozygot und homozygot	0,0239	1
<i>HLA-A, HLA-B</i>	Carbamazepin	284	HLA-B*15:02 oder HLA-B*15:11 oder HLA-A*31:01	0,0525	15
<i>HLA-B, ABCG2</i>	Allopurinol	6417	HLA-B*58:01, ABCG2: intermediäre und niedrige Aktivität	0,1967	1262
<i>HLA-B</i>	Abacavir	23	HLA-B*57:01	0,0708	2
<i>HLA-B</i>	Flucloxacillin	319	HLA-B*57:01	0,0708	23
<i>HLA-B</i>	Lamotrigin	357	HLA-B*15:02	0,0001	0
<i>HLA-B</i>	Oxcarbazepin	99	HLA-B*15:02	0,0001	0
<i>NUDT15, TPMT</i>	Azathioprin	517	TPMT: PM + IM; NUDT15: PM + IM	0,0929	48
<i>NUDT15, TPMT</i>	Mercaptopurin	70	TPMT: PM + IM; NUDT15: PM + IM	0,0929	7
<i>SLCO1B1</i>	Atorvastatin	12756	Intermediäre und niedrige Aktivität	0,3119	3979
<i>SLCO1B1</i>	Simvastatin	11497	Intermediäre und niedrige Aktivität	0,3119	3586
<i>VKORC1</i>	Phenprocoumon	3957	Stark erhöhte Sensitivität (VKORC1 -1639 AA)	0,1708	676

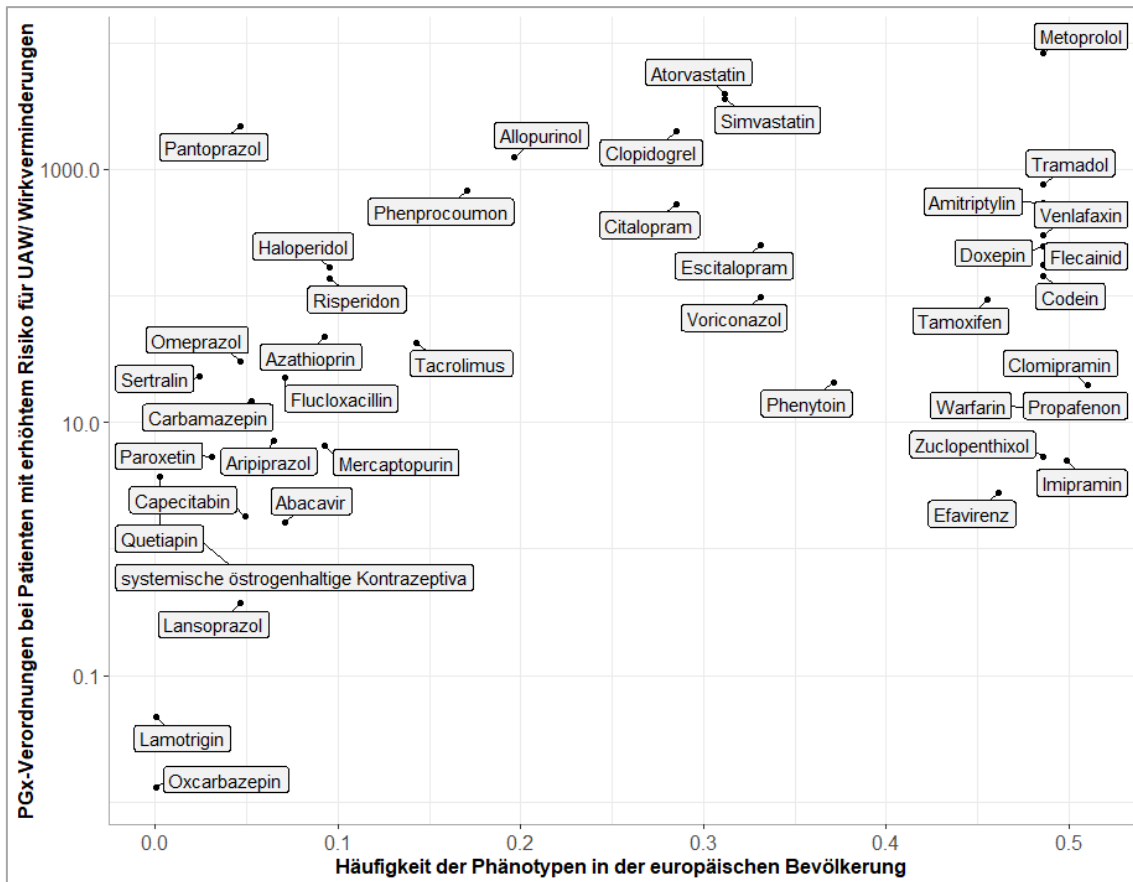


Abbildung 18: Klinische Relevanz der PGx-Verordnungen. Verordnete PGx-Medikamente aufgetragen nach der Häufigkeit der Phänotypen mit funktioneller Konsequenz (gemäß DPWG Leitlinien) in der europäischen Bevölkerung * und nach der Anzahl der Verordnungen bei Patienten mit erhöhtem Risiko für UAW bzw. Wirkverminderungen. * gemäß PharmGKB (www.pharmgkb.org), *Ensembl genome browser* (www.ensembl.org) oder *The Allele Frequency Net Database* (allelefrequencies.net).

2.3.4.7 Untersuchung von geschlechtsspezifischen Unterschieden bei den PGx-Verordnungen

Um einen Hinweis zu erhalten, ob eine pharmakogenetische Diagnostik besonders relevant für einen bestimmten medizinischen Bereich, eine bestimmte Altersgruppe oder ein spezifisches Geschlecht wäre, wurden vergleichende Analysen durchgeführt.

Der Anteil der PGx-Medikamente an den Gesamtverordnungen lag bei den männlichen und den weiblichen Patienten jeweils bei 17 %. Bezogen auf die einzelnen Patienten, erhielten 81 % der Männer (n = 19.720) und 83 % der Frauen (n = 24.475) im Auswertungszeitraum mindestens ein PGx-Medikament.

Der Median an PGx-Medikamenten pro stationärem Fall lag bei weiblichen Patienten bei einem PGx-Medikament und bei männlichen Patienten bei zwei PGx-Medikamenten.

Die am häufigsten verordnete Gruppe an PGx-Medikamenten waren sowohl bei den männlichen als auch den weiblichen Patienten „Mittel bei säurebedingten Erkrankungen“ (Abbildung 19). Den zweitgrößten Anteil nahmen bei den männlichen Patienten „Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen“ ein. Diese wurden bei den weiblichen Patienten signifikant weniger verordnet ($p < 0,001$) und lagen erst an dritter Stelle der PGx-Verordnungen. Bei den weiblichen Patienten wurden am zweithäufigsten „Antiphlogistika und Antirheumatika“ verordnet. Diese therapeutische Untergruppe wurden bei den weiblichen Patienten signifikant mehr verordnet als bei den männlichen Patienten ($p < 0,001$). Den größten Anteil der PGx-Medikamente innerhalb dieser Gruppe hatte Ibuprofen. 76 % der Ibuprofen-Verordnungen bei weiblichen Patienten erfolgte über die Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe. Bei den männlichen Patienten lagen die „Beta-Adrenorezeptorantagonisten“ an dritter Stelle der PGx-Verordnungen. Mit Ausnahme der „Psycholeptika“ unterschieden sich die in Abbildung 19 aufgeführten therapeutischen Untergruppen signifikant zwischen den weiblichen und männlichen Patienten ($p < 0,001$) (Tabelle 18).

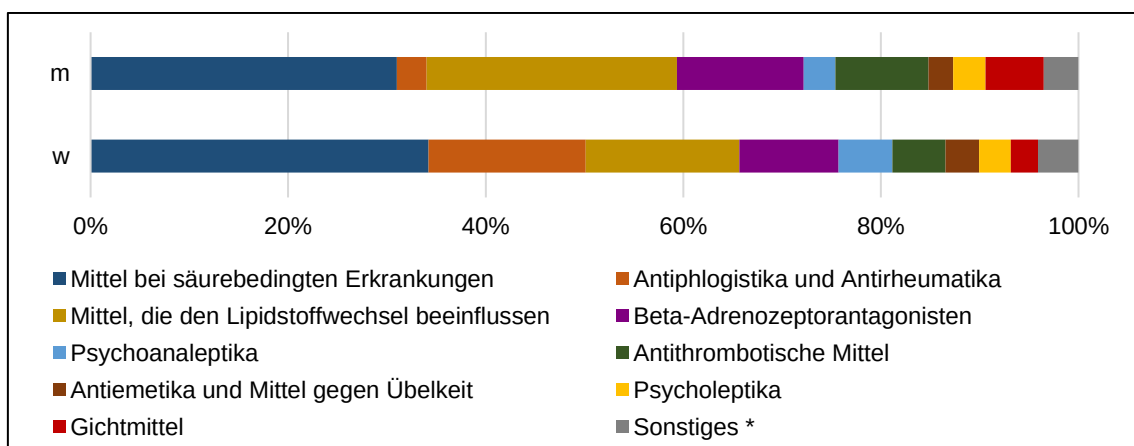


Abbildung 19: Vergleich der PGx-Verordnungen bei männlichen und weiblichen Patienten. Anteile der therapeutischen Untergruppen (gemäß ATC-Index, Version 2020) an den PGx-Verordnungen, dargestellt für weibliche (w) und männliche (m) Patienten. * Sonstiges: Therapeutische Untergruppen mit einem Anteil unter 2,0 %.

Tabelle 18: Vergleich der PGx-Verordnungen bei männlichen und weiblichen Patienten. Vergleich der therapeutischen Untergruppen mit einem Anteil von mindestens 2,0 % in einer der zu vergleichenden Gruppen.

Therapeutische Untergruppe	Männliche Patienten N = 74677 (51%) ¹	Weibliche Patienten N = 72796 (49%) ¹	p-Wert ²
Mittel bei säurebedingten Erkrankungen	23.145 (31%)	24.900 (34%)	<0,001
Antiphlogistika und Antirheumatika	2.253 (3,0%)	11.577 (16%)	<0,001
Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen	18.928 (25%)	11.339 (16%)	<0,001
Beta-Adrenorezeptorantagonisten	9.583 (13%)	7.295 (10%)	<0,001
Psychoanaleptika	2.381 (3,2%)	3.964 (5,4%)	<0,001
Antithrombotische Mittel	7.054 (9,4%)	3.915 (5,4%)	<0,001
Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit	1.857 (2,5%)	2.474 (3,4%)	<0,001
Psycholeptika	2.446 (3,3%)	2.344 (3,2%)	0,5
Gichtmittel	4.415 (5,9%)	2.002 (2,8%)	<0,001

¹ n (%)

² Chi-Quadrat-Test auf Unabhängigkeit

2.3.4.8 Einfluss des Alters auf die PGx-Verordnungen

Der Anteil der PGx-Medikamente an den Gesamtverordnungen lag zwischen 16 % bei den über 80-Jährigen und 19 % bei den 25- bis 44-Jährigen. Die anderen drei Altersgruppen lagen mit 17 % dazwischen (18 – 24 Jahre, 45 – 64 Jahre und 65 – 80 Jahre) (Abbildung 20 A).

Der Anteil der Fälle, in denen mindestens ein PGx-Medikament verordnet wurde stieg mit zunehmendem Alter stetig an. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Altersstufen waren jeweils statistisch signifikant (zwischen den 65 bis 80-Jährigen und den über 80-Jährigen: $p < 4,802e-13$; zwischen allen anderen Altersgruppen: $p < 2,2e-16$). Bei den 18- bis 24-Jährigen lag der Anteil der Fälle, in denen mindestens ein PGx-Medikament verordnet wurde bei 60%, bei den 25- bis 44-Jährigen bei 72 %, bei den 45- bis 64-Jährigen bei 77 %, bei den 65- bis 80-Jährigen bei 86 % und bei den über 80-Jährigen bei 88 % (Abbildung 20 B).

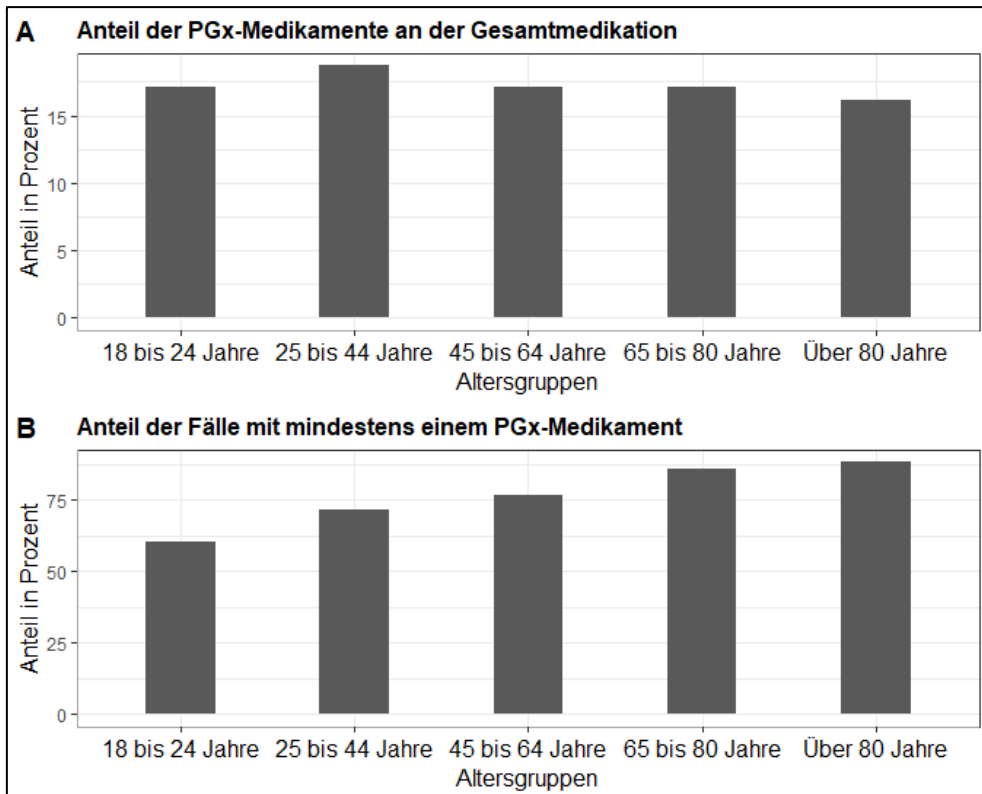


Abbildung 20: Relevanz einer pharmakogenetischen Diagnostik in den verschiedenen Altersgruppen. **A:** Anteil der PGx-Medikamente an den Gesamtverordnungen in den verschiedenen Altersgruppen (%); **B:** Anteil der Fälle, in denen mindestens ein PGx-Medikament verordnet wurde in den verschiedenen Altersgruppen (%).

Der Median an PGx-Medikamenten pro stationärem Fall lag bei den drei jüngeren Altersgruppen (18 – 24 Jahre, 25 – 44 Jahre und 45 – 64 Jahre) bei einem PGx-Medikament und bei den älteren Altersgruppen (65 – 80 Jahre und über 80 Jahre) bei zwei PGx-Medikamenten. Das Maximum an verordneten PGx-Medikamenten während eines stationären Falls lag bei den Patienten ab 45 Jahren bei 8 PGx-Medikamenten. Bei den Patienten unter 45 Jahren lagen die Maxima bei 6 (18 bis 24 Jahre) und 7 PGx-Medikamenten (25 bis 44 Jahre).

Bei den Patienten ab 45 Jahren unterschieden sich die drei am häufigsten verordneten therapeutischen Untergruppen (gemäß ATC-Index (Version 2020)) an PGx-Medikamenten nicht zwischen den einzelnen Altersgruppen. Die Gruppe an PGx-Medikamenten, die am häufigsten verordnet wurde, waren „Mittel bei säurebedingten Erkrankungen“. An zweiter und dritter Stelle folgten „Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen“ und „Beta-Adrenorezeptorantagonisten“. Die am häufigsten verordnete therapeutische Untergruppe bei den Patienten unter 45 Jahren waren „Antiphlogistika und Antirheumatika“. An zweiter und dritter

Stelle folgten bei den jüngeren Altersgruppen „Mittel bei säurebedingten Erkrankungen“ und „Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit“ (Abbildung 21). Die in Abbildung 21 aufgeführten therapeutischen Untergruppen unterschieden sich signifikant zwischen den verschiedenen Altersgruppen ($p < 0,001$) (Tabelle 19).

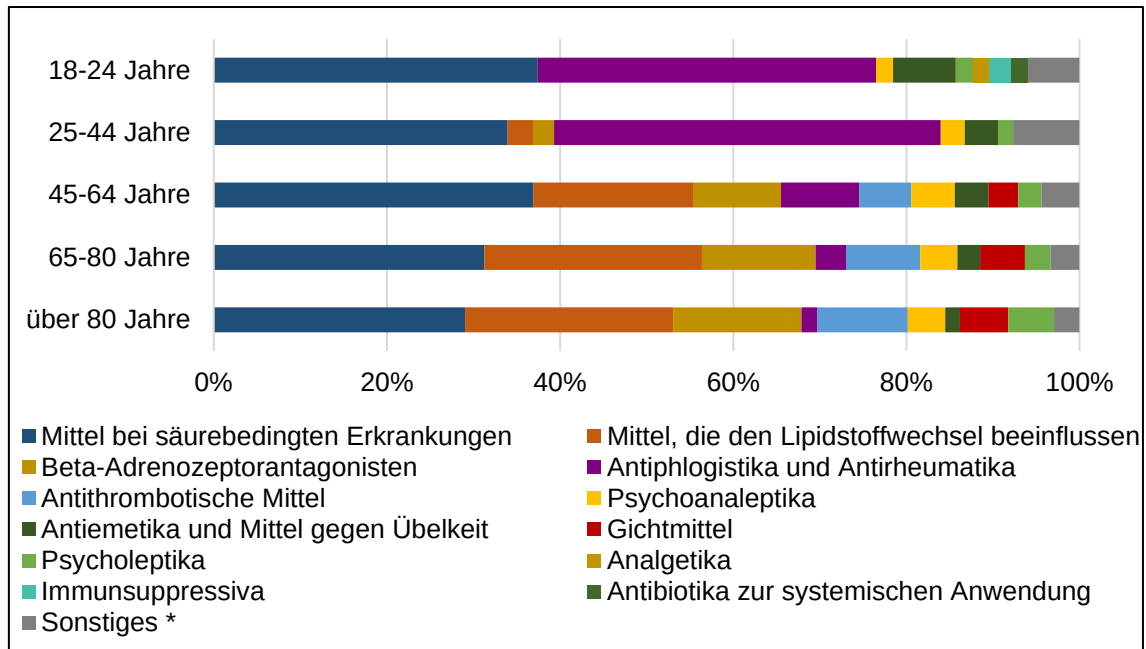


Abbildung 21: Vergleich der PGx-Verordnungen in verschiedenen Altersgruppen. Anteile der therapeutischen Untergruppen (gemäß ATC-Index, Version 2020) an den PGx-Verordnungen, dargestellt für verschiedene Altersgruppen. * Sonstiges: Therapeutische Untergruppen mit einem Anteil unter 2,0 %.

Tabelle 19: Vergleich der PGx-Verordnungen in verschiedenen Altersgruppen. Vergleich der therapeutischen Untergruppen mit einem Anteil von mindestens 2,0 % in einer der zu vergleichenden Gruppen.

Therapeutische Untergruppe	18 bis 24 Jahre N = 1927 (1,3%) ¹	25 bis 44 Jahre N = 15678 (11%) ¹	45 bis 64 Jahre N = 37267 (25%) ¹	65 bis 80 Jahre N = 60889 (41%) ¹	Über 80 Jahre N = 31712 (22%) ¹	p- Wert ²
Mittel bei säurebedingten Erkrankungen	721 (37%)	5.322 (34%)	13.763 (37%)	19.034 (31%)	9.205 (29%)	<0,001
Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen	6 (0,3%)	460 (2,9%)	6.867 (18%)	15.310 (25%)	7.624 (24%)	<0,001
Beta-Adrenorezeptorantagonisten	22 (1,1%)	383 (2,4%)	3.792 (10%)	7.985 (13%)	4.696 (15%)	<0,001
Antithrombotische Mittel	11 (0,6%)	171 (1,1%)	2.250 (6,0%)	5.232 (8,6%)	3.305 (10%)	<0,001
Gichtmittel	17 (0,9%)	215 (1,4%)	1.277 (3,4%)	3.143 (5,2%)	1.765 (5,6%)	<0,001
Psycholeptika	38 (2,0%)	270 (1,7%)	1.001 (2,7%)	1.795 (2,9%)	1.686 (5,3%)	<0,001
Psychoanaleptika	38 (2,0%)	435 (2,8%)	1.879 (5,0%)	2.617 (4,3%)	1.376 (4,3%)	<0,001
Antiphlogistika und Antirheumatika	753 (39%)	6.999 (45%)	3.353 (9,0%)	2.133 (3,5%)	592 (1,9%)	<0,001
Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit	140 (7,3%)	606 (3,9%)	1.450 (3,9%)	1.598 (2,6%)	537 (1,7%)	<0,001
Analgetika	36 (1,9%)	184 (1,2%)	385 (1,0%)	567 (0,9%)	438 (1,4%)	<0,001
Immunsuppressiva	48 (2,5%)	234 (1,5%)	279 (0,7%)	211 (0,3%)	45 (0,1%)	<0,001
Antibiotika zur systemischen Anwendung	38 (2,0%)	121 (0,8%)	196 (0,5%)	284 (0,5%)	96 (0,3%)	<0,001

¹ n (%)

² Chi-Quadrat-Test auf Unabhängigkeit

2.3.4.9 Vergleich der PGx-Verordnungen zwischen den klinischen Abteilungen

Der Anteil von PGx-Medikamenten an den Gesamtverordnungen lag zwischen 14 % in den Bereichen der Geriatrie sowie der Hämatologie und Onkologie und 19 % im Bereich der Chirurgie. Die anderen zwei Bereiche (Innere Medizin, NAZ) lagen mit 17 % dazwischen (Abbildung 22 A).

In den Bereichen Innere Medizin, Chirurgie und Hämatologie und Onkologie lag der Anteil an Fällen, in denen mindestens ein PGx-Medikament verordnet wurde, bei 81 %. In der Geriatrie lag der Anteil bei 84 %. Im NAZ war der Anteil geringer und lag bei 60 %. Der Anteil der Fälle mit mindestens einem PGx-Medikament des NAZ unterschied sich statistisch signifikant von den restlichen Bereichen

($p < 2,2e-16$). Zwischen den anderen Bereichen war der Unterschied nicht statistisch signifikant (Abbildung 22 B).

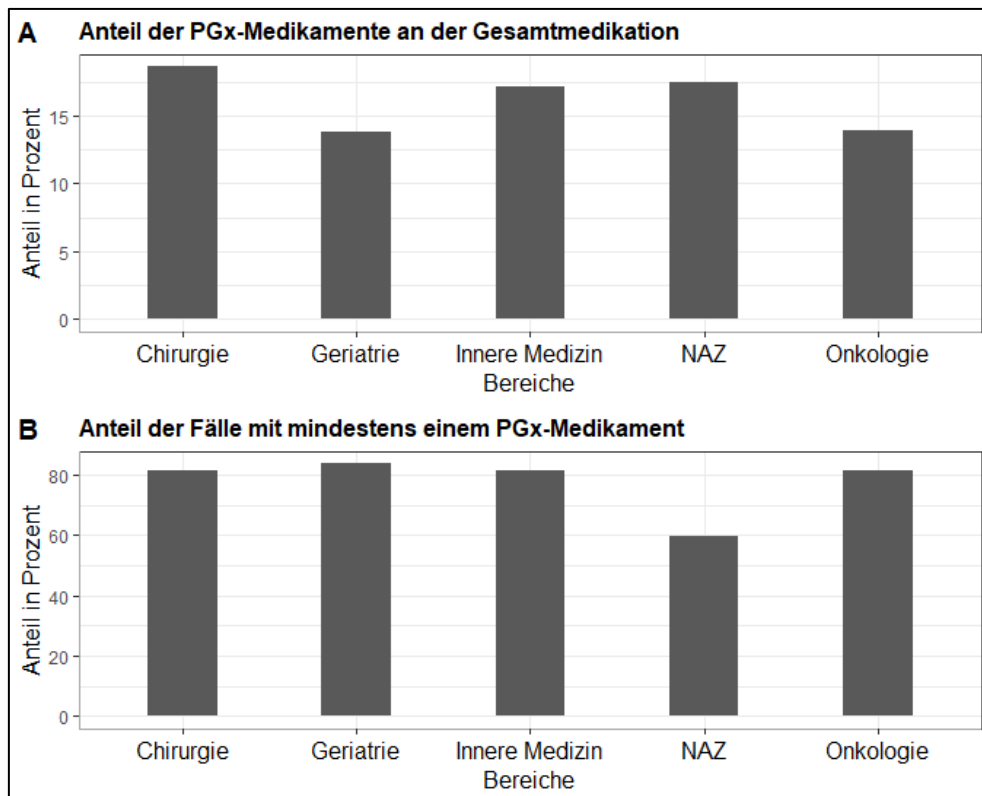


Abbildung 22: Relevanz einer pharmakogenetischen Diagnostik in den verschiedenen Krankenhausbereichen. A: Anteil der PGx-Medikamente an den Gesamtverordnungen in den verschiedenen Krankenhausbereichen (%); **B:** Anteil der Fälle, in denen mindestens ein PGx-Medikament verordnet wurde in den verschiedenen Krankenhausbereichen (%).

In den Bereichen Innere Medizin und Geriatrie lag der Median an PGx-Medikamenten pro stationärem Fall bei 2 PGx-Medikamenten. In den anderen drei Bereichen (Chirurgie, Hämatologie und Onkologie und NAZ) lag der Median bei einem PGx-Medikament pro stationärem Fall. Das Maximum an verordneten PGx-Medikamenten während eines stationären Falls lag bei 8 PGx-Medikamenten in den Bereichen Innere Medizin, Chirurgie und Hämatologie und Onkologie. In den Bereichen Geriatrie lag das Maximum bei 7 PGx-Medikamenten und im Bereich des NAZ bei 6 PGx-Medikamenten während des stationären Aufenthalts.

Die verordneten PGx-Medikamente wurden gemäß ATC-Index (Version 2020) in die therapeutischen Untergruppen eingeteilt. In allen Bereichen waren die „Mittel bei säurebedingten Erkrankungen“ die Gruppe der PGx-Medikamente, die am häufigsten verordnet wurden. An zweiter Stelle folgten, außer beim Bereich der

Chirurgie, die „Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen“. In der Chirurgie wurden am zweithäufigsten „Antiphlogistika und Antirheumatika“ verordnet und die „Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen“ folgten an dritter Stelle. In den anderen Bereichen lagen die „Beta-Adrenorezeptorantagonisten“ an dritter Stelle der am häufigsten verordneten PGx-Medikamenten-Gruppen (Abbildung 23). Die in Abbildung 23 aufgeführten therapeutischen Untergruppen unterschieden sich signifikant zwischen den verschiedenen Bereichen ($p < 0,001$) (Tabelle 20).

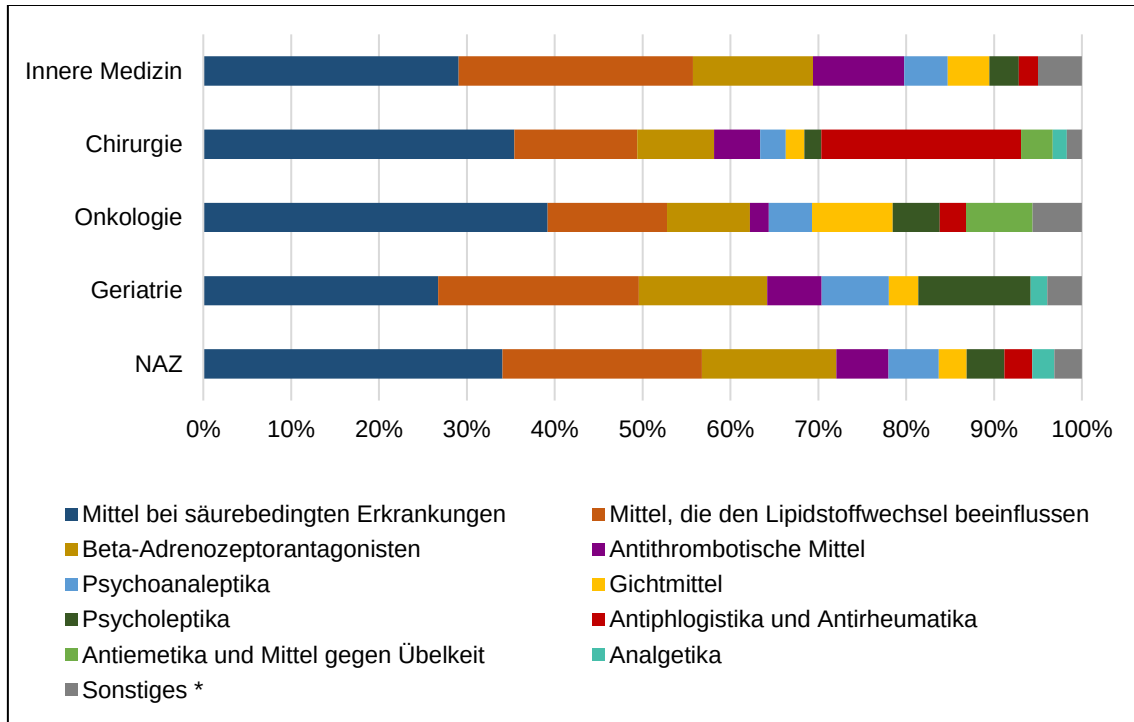


Abbildung 23: Vergleich der PGx-Verordnungen in den Krankenhausbereichen. Anteile der therapeutischen Untergruppen (gemäß ATC-Index, Version 2020) an den PGx-Verordnungen dargestellt für jeden Krankenhausbereich (%). * Sonstiges: Therapeutische Untergruppen mit einem Anteil unter 2,0 %.

Tabelle 20: Vergleich der PGx-Verordnungen in den Krankenhausbereichen. Vergleich der therapeutischen Untergruppen mit einem Anteil von mindestens 2,0 % in einer der zu vergleichenden Gruppen.

Therapeutische Untergruppe	Innere Medizin N = 73968 (50%) ¹	Chirurgie N = 50935 (35%) ¹	Hämatologie und Onkologie N = 19037 (13%) ¹	Geriatric N = 1751 (1,2%) ¹	NAZ N = 1782 (1,2%) ¹	p-Wert ²
Mittel bei säurebedingten Erkrankungen	21.486 (29%)	18.025 (35%)	7.459 (39%)	468 (27%)	607 (34%)	<0,001
Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen	19.734 (27%)	7.141 (14%)	2.588 (14%)	400 (23%)	404 (23%)	<0,001
Beta-Adrenorezeptorantagonisten	10.105 (14%)	4.448 (8,7%)	1.796 (9,4%)	256 (15%)	273 (15%)	<0,001
Antithrombotische Mittel	7.675 (10%)	2.667 (5,2%)	413 (2,2%)	108 (6,2%)	106 (5,9%)	<0,001
Psychoanaleptika	3.677 (5,0%)	1.495 (2,9%)	937 (4,9%)	134 (7,7%)	102 (5,7%)	<0,001
Psycholeptika	2.473 (3,3%)	996 (2,0%)	1.020 (5,4%)	224 (13%)	77 (4,3%)	<0,001
Antiphlogistika und Antirheumatika	1.620 (2,2%)	11.571 (23%)	567 (3,0%)	16 (0,9%)	56 (3,1%)	<0,001
Gichtmittel	3.495 (4,7%)	1.063 (2,1%)	1.744 (9,2%)	59 (3,4%)	56 (3,1%)	<0,001
Analgetika	557 (0,8%)	812 (1,6%)	163 (0,9%)	33 (1,9%)	45 (2,5%)	<0,001
Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit	1.008 (1,4%)	1.839 (3,6%)	1.444 (7,6%)	14 (0,8%)	26 (1,5%)	<0,001

¹ n (%)

² Chi-Quadrat-Test auf Unabhängigkeit

2.3.5 Auswertungen der Aufnahme- und Entlassmedikation

Für die Auswertungen der Aufnahme- und Entlassmedikation wurde der Datensatz 2 verwendet. Dieser Datensatz enthält 48.497 Fälle, die sich auf 28.320 Patienten verteilen. Die Charakteristika für den Datensatz sind in Tabelle 21 dargestellt.

In 46 % der Fälle waren die Patienten weiblich (n = 22.398) (im Vergleich: bei Datensatz 1 waren die Patienten in 52 % der Fälle weiblich).

Der Anteil der Abteilungen der Inneren Medizin ist im Vergleich zu Datensatz 1 gestiegen (Datensatz 1: 48 %) und der Anteil der chirurgischen Abteilungen (Datensatz 1: 36 %) gesunken.

Für die Auswertung des Patientenalters wurden, wie bei Datensatz 1, alle Fälle berücksichtigt. Hatte ein Patient mehrere stationäre Aufenthalte während des Auswertungszeitraums, ist für jeden Fall das aktuelle Alter des Patienten in die Auswertung eingegangen. Bei der Altersverteilung haben sich ebenfalls Abweichungen ergeben. Der Anteil der 65- bis 80-Jährigen (Datensatz 1: 36 %) und der Anteil der über 80-Jährigen (Datensatz 1: 18 %) ist gestiegen. Der Anteil der 18- bis 24-Jährigen (Datensatz 1: 3 %) und der Anteil der 25- bis 44-Jährigen (Datensatz 1: 17 %) ist gesunken. Die Gruppe der 45- bis 64-Jährigen hatte einen ähnlichen Anteil wie in Datensatz 1 (Datensatz 1: 28 %).

Tabelle 21: Übersicht Patientenfälle Datensatz 2.

Fallcharakteristika	N = 48.497¹
Geschlecht	
M	26.099 (54%)
W	22.398 (46%)
Patientenalter, Jahre²	72 (61 – 80)
Altersgruppen	
18 - 24 Jahre	327 (0,7%)
25 - 44 Jahre	2.426 (5,0%)
45 - 64 Jahre	12.288 (25%)
65 - 80 Jahre	21.491 (44%)
Über 80 Jahre	11.965 (25%)
Bereiche	
Chirurgie	9.377 (19%)
Geriatrie	742 (1,5%)
Hämatologie und Onkologie	5.958 (12%)
Innere Medizin	31.501 (65%)
Notaufnahmезentrum	919 (1,9%)
¹ n (%); Median (IQR)	
² Patientenalter zum Fallstart	

2.3.5.1 Relevanz der Pharmakogenetik für Aufnahme- und Entlassmedikation

Um Hinweise zu erhalten, ob der Bereich der Pharmakogenetik auch relevant für den ambulanten Bereich ist, wurde die Aufnahme- und Entlassmedikation der RBK-Patienten untersucht.

Die Aufnahmemedikation bestand im Median aus 6 Medikamenten, die Entlassmedikation bestand im Median aus 7 Medikamenten. Die Aufnahmemedikation enthielt in 66 % der Fälle und die Entlassmedikation in 79 % der Fälle mehr als 5 zeitgleich verordnete Medikamente.

Die Anteile der PGx-Medikamente an der Gesamtmedikation lagen bei der Aufnahmemedikation bei 22 % und bei der Entlassmedikation bei 21 % (Abbildung 24 A). Der Anteil der PGx-Medikamente an den stationären Verordnungen lag im Datensatz 2 bei 17 % und stimmt mit den Ergebnissen des ersten Datensatzes überein (Datensatz 1: 17 %).

In 77 % der Fälle ($n = 37.319$) erhielt der Patient bereits in der Aufnahmemedikation mindestens ein PGx-Medikament und in 84 % der Fälle ($n = 40.747$) wurde der Patient mit mindestens einem PGx-Medikament in der Entlassmedikation entlassen (Abbildung 24 B). Der Anteil der Fälle mit mindestens einem PGx-Medikament in der Entlassmedikation war signifikant höher als bei der Aufnahmemedikation ($p < 0,001$). Während des stationären Aufenthalts erhielten die Patienten in Datensatz 2 in 87 % der Fälle ($n = 42.067$) mindestens ein PGx-Medikament. Dieser Wert lag bei Datensatz 1 bei 81 %.

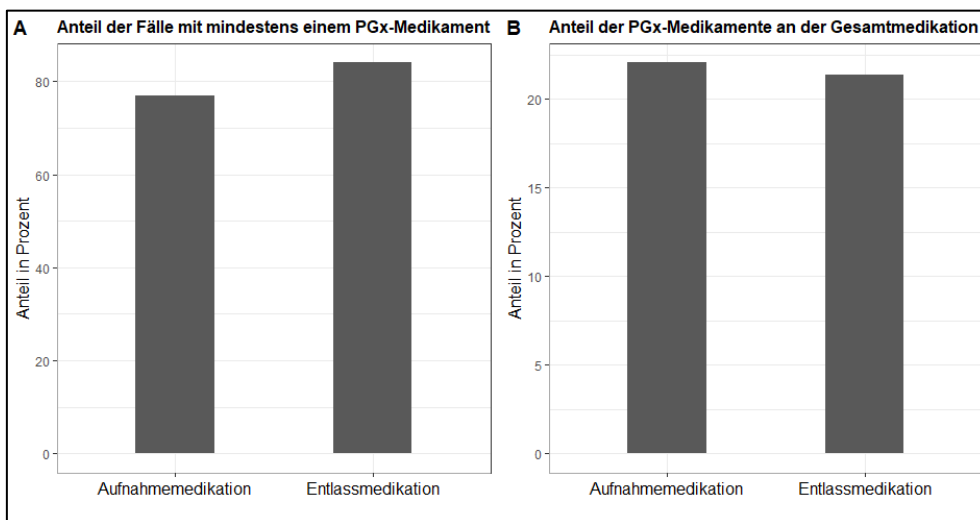


Abbildung 24: Relevanz der Pharmakogenetik für Aufnahme- und Entlassmedikation. **A:** Anteil der PGx-Medikamente an den Gesamtverordnungen bei Aufnahme- und Entlassmedikation (%); **B:** Anteil der Fälle, in denen mindestens ein PGx-Medikament in der Aufnahme- bzw. Entlassmedikation verordnet wurde (%).

In 37 % der Fälle ($n = 17.758$) wurde den Patienten stationär ein neues PGx-Medikament verordnet und in 27 % der Fälle ($n = 13.183$) wurden die Patienten mit dem PGx-Medikament, das ihnen stationär neu verordnet wurde, auch entlassen.

Der Median an PGx-Medikamenten pro Fall lag in der Aufnahmemedikation bei einem PGx-Medikament. Bei den stationären Verordnungen und in der

Entlassmedikation lag der Median an PGx-Medikamenten pro Fall bei 2 PGx-Medikamenten. Das Maximum an PGx-Medikamenten pro Fall lag bei Aufnahme- und Entlassmedikation jeweils bei 7 PGx-Medikamenten, die der Patient zeitgleich erhielt. Das Maximum an verordneten PGx-Medikamenten während eines stationären Falls lag in diesem Datensatz (wie bei Datensatz 1) bei 8 PGx-Medikamenten.

Die drei am häufigsten verordneten Gruppen an PGx-Medikamenten (eingeteilt nach ATC-Index (Version 2020)) waren bei den stationären Verordnungen sowie bei der Aufnahme- und Entlassmedikation identisch. Am häufigsten wurden jeweils PGx-Medikamente verordnet, die der Gruppe der „Mittel bei säurebedingten Erkrankungen“ zugehören. An zweiter und dritter Stelle folgten „Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen“ und „Beta-Adrenorezeptorantagonisten“ (Abbildung 25).

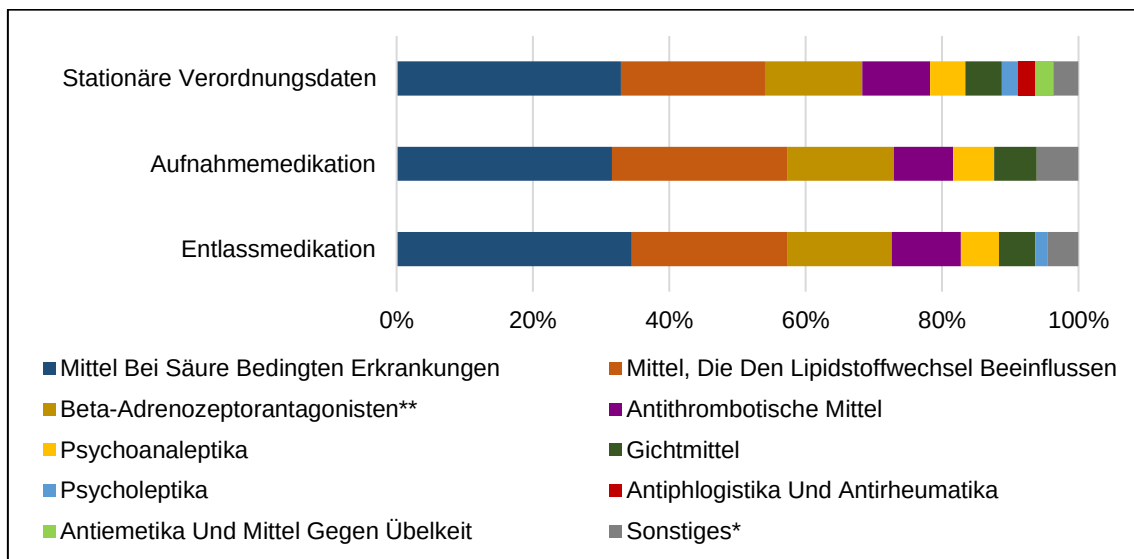


Abbildung 25: PGx-Verordnungen in den stationären Verordnungsdaten, Aufnahme- und Entlassmedikation im Vergleich. Anteile der therapeutischen Untergruppen (gemäß ATC-Index, Version 2020). an den PGx-Verordnungen dargestellt für die stationären Verordnungsdaten, die Aufnahme- und die Entlassmedikation (%) in Datensatz 2. * Sonstiges: Weitere therapeutische Untergruppen, Anteil an den PGx-Verordnungen unter 2,0 %.

2.3.5.2 Potentielle Arzneimittelinteraktionen und Arzneimittel-Arzneimittel-Gen-Interaktionen

Neben der Pharmakogenetik spielen unter anderem Arzneimittelinteraktionen eine wichtige Rolle bei der Arzneimitteltherapiesicherheit. Mithilfe der folgenden Auswertung sollte die Häufigkeit von potentiell relevanten Arzneimittelinteraktionen unter Beteiligung der CYP-Enzyme abgeschätzt werden. Für die Auswertung der potentiellen Arzneimittelinteraktionen wurden die Daten zur Entlassmedikation des Datensatzes 2 verwendet.

Für die Auswertung wurde ein Fokus auf die CYP-Enzyme CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9 und CYP2C19 aufgrund ihrer Relevanz für den Arzneistoffmetabolismus und ihrer Relevanz für pharmakogenetische Untersuchungen (CYP2D6, CYP2C9 und CYP2C19) gesetzt.

Wie unter 2.2.3.7 beschrieben, wurden die Wirkstoffe gemäß Flockhart-Tabellen und gemäß Mutschler Arzneimittelwirkungen in CYP-Substrate, -Inhibitoren und -Induktoren für die Enzyme CYP3A4, CYP2D6, CYP2C19 und CYP2C9 eingeteilt. Die gleichzeitige Verordnung eines Substrats mit einem Inhibitor bzw. Induktor wurde als potenzielle Arzneimittelinteraktion gewertet. Für die CYP-Enzyme CYP2D6, CYP2C19 und CYP2C9 wurde außerdem die Anzahl an potentiellen Arzneimittelinteraktionen bestimmt, bei denen das Substrat ein PGx-Medikament war.

Der Schweregrad der erfassten potentiellen Arzneimittelinteraktionen wurde mithilfe des Arzneimittel-Informationssystem *AiDKlinik®* der Dosing GmbH und *Lexicomp® Drug Interactions* von UpToDate® eingestuft.

2.3.5.2.1 Einteilung gemäß Flockhart-Tabellen

Für die folgende Auswertung erfolgte die Einteilung der Substrate, Inhibitoren und Induktoren gemäß Flockhart-Tabellen (siehe Anhang II). Als potentielle Arzneimittelinteraktion wurde die Kombination aus einem Substrat des Enzyms mit einem mäßig bis starken Inhibitor bzw. mit einem Induktor des entsprechenden Enzyms definiert.

- Es wurden 3.204 potentielle Arzneimittelinteraktionen zwischen CYP3A4-Substraten und mäßig bis starken CYP3A4-Inhibitoren detektiert.

Weiterhin wurden 12.916 potentielle Arzneimittelinteraktionen zwischen CYP3A4-Substraten und CYP3A4-Induktoren detektiert. Laut den Flockhart-Tabellen werden alle Glucocorticoide als CYP3A-Induktoren gewertet. Würden die Glucocorticoide nicht als CYP3A4-Induktoren gewertet werden, erhielte man 1.151 potentielle Arzneimittelinteraktionen zwischen CYP3A4-Substraten und Induktoren.

- Es wurden 879 potentielle Arzneimittelinteraktionen zwischen CYP2D6-Substraten und mäßig bis starken CYP2D6-Inhibitoren detektiert. In den Flockhart-Tabellen sind keine Induktoren für CYP2D6 aufgeführt, daher wurde keine Auswertung zur Kombination aus CYP2D6-Substraten und -Induktoren durchgeführt. In 59 % der potentiellen Arzneimittelinteraktionen (n = 521) war das CYP2D6-Substrat ein PGx-Medikament.
- Es wurden 702 potentielle Arzneimittelinteraktionen zwischen CYP2C19-Substraten und mäßig bis starken CYP2C19-Inhibitoren detektiert. Weiterhin wurden 499 potentielle Arzneimittelinteraktionen zwischen CYP2C19-Substraten und CYP2C19-Induktoren detektiert. In 95 % der potentiellen Arzneimittelinteraktionen (n = 1139) war das CYP2C19-Substrat ein PGx-Medikament.
- Es wurden 1.008 potentielle Arzneimittelinteraktionen zwischen CYP2C9-Substraten und mäßig bis starken CYP2C9-Inhibitoren detektiert. Weiterhin wurden 142 potentielle Arzneimittelinteraktionen zwischen CYP2C9-Substraten und CYP2C9-Induktoren detektiert. In 31 % der potentiellen Arzneimittelinteraktionen (n = 357) war das CYP2C9-Substrat ein PGx-Medikament.

Insgesamt wurden somit 19.350 potentielle Arzneimittelinteraktionen detektiert. CYP3A4 stellte mit einem Anteil von 83 % den größten Teil der potentiellen Arzneimittelinteraktionen innerhalb der untersuchten Enzyme, dar. Der Anteil des Enzyms CYP2C19 an den potentiellen Arzneimittelinteraktionen betrug 6,2 %, der Anteil des Enzyms CYP2C9 betrug 5,9 % und der Anteil des Enzyms CYP2D6 betrug 4,5 %.

Insgesamt wurde in 17 % der Fälle (n = 8.451) mindestens eine potentielle Arzneimittelinteraktion unter Beteiligung der CYP-Enzyme CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9 und CYP2C19 in der Entlassmedikation detektiert.

In 5,6 % der Fälle (n = 2.735) wurde mindestens eine potentielle Arzneimittelinteraktion unter Beteiligung der CYP-Enzyme CYP2D6, CYP2C9 und CYP2C19 in der Entlassmedikation detektiert.

Bei 63 % der über die Enzyme CYP2D6, CYP2C9 und CYP2C19 vermittelten Interaktionen war das Substrat ein PGx-Medikament (n = 2.017). Auf alle 48.497 Fälle bezogen, wurde in 3,6 % der Fälle (n = 1.724) mindestens eine Interaktion detektiert, bei der das Substrat ein PGx-Medikament war (Pharmakogene CYP2D6, CYP2C9 und CYP2C19).

Die drei häufigsten Interaktionen (Substrat mit mittelstarkem/starkem Inhibitor sowie Substrat mit Induktor) pro Enzym werden mit Einstufung des Schweregrads der Interaktion in Tabelle 22 dargestellt. Die drei häufigsten Kombinationen aus Substraten und mäßig bis starken Inhibitoren bzw. Induktoren gemäß der Flockhart Tabelle wurden durch AiDKlinik® und Lexicomp® Drug Interactions nur in wenigen Fällen als klinisch relevant eingestuft.

Tabelle 22: Beurteilung der Relevanz der potentiellen Arzneimittelinteraktionen. Top 3 der häufigsten potentiellen Arzneimittelinteraktionen für die Enzyme CYP3A4, CYP2D6, CYP2C19 und CYP2C9. Einteilung der Substrate, Inhibitoren und Induktoren gemäß Flockhart-Tabellen (Flockhart DA, Thacker, D., McDonald, C., Desta, Z. 2021). Einteilung Schweregrad AiDKlinik® (Dosing GmbH): 0: Studien zeigen: Keine klinische relevante Interaktion; 1: Widersprüchliche Untersuchungen/Erkenntnisse; 2: Leichte, selten klinisch relevante Interaktion; 3: Potenziell klinisch relevante mittelschwere Interaktion; 4: Klinisch schwerwiegende Interaktion; Einteilung Schweregrad Lexicomp® Drug Interactions (UpToDate®): A: Keine bekannte Interaktion; B: Keine Handlung erforderlich; C: Therapie überwachen; D: Therapiemodifikation erwägen; X: Kombination vermeiden.

Inhibition		n	Einstufung Schweregrad	
CYP3A4-Substrat	CYP3A4-Inhibitor		AiDKlinik®	Lexicomp®
Pantoprazol	Ciprofloxacin	285	-	-
Pantoprazol	Verapamil	171	-	-
Pantoprazol	Fluconazol	159	-	-

CYP2D6-Substrat	CYP2D6-Inhibitor	n	AiDKlinik®	Lexicomp®
Metoprolol	Duloxetin	132	4	C
Oxycodon	Duloxetin	65	-	C
Metoprolol	Doxepin	64	-	-
CYP2C19-Substrat	CYP2C19-Inhibitor	n	AiDKlinik®	Lexicomp®
Pantoprazol	Fluconazol	159	-	-
Clopidogrel	Esomeprazol	95	4	X
Pantoprazol	Voriconazol	92	3	C
CYP2C9-Substrat	CYP2C9-Inhibitor	n	AiDKlinik®	Lexicomp®
Torasemid	Amiodaron	517	-	B
Clopidogrel	Amiodaron	189	-	B
Torasemid	Metronidazol	59	-	-
Induktion			Einstufung Schweregrad	
CYP3A4-Substrat	CYP3A4-Induktor	n	AiDKlinik®	Lexicomp®
Pantoprazol	Prednisolon	3189	-	-
Amlodipin	Prednisolon	979	-	-
Atorvastatin	Prednisolon	708	-	-
CYP2C19-Substrat	CYP2C19-Induktor	n	AiDKlinik®	Lexicomp®
Pantoprazol	Prednison	128	-	-
Pantoprazol	Rifampicin	124	-	-
Pantoprazol	Carbamazepin	106	-	-
CYP2C9-Substrat	CYP2C9-Induktor	n	AiDKlinik®	Lexicomp®
Torasemid	Carbamazepin	34	-	-
Torasemid	Rifampicin	31	-	C
Clopidogrel	Carbamazepin	13	3	-

2.3.5.2.2 Einteilung gemäß Mutschler Arzneimittelwirkungen

Für die folgende Auswertung erfolgte die Einteilung der Substrate, Inhibitoren und Induktoren gemäß Mutschler Arzneimittelwirkungen (Geisslinger et al. 2020) (siehe Anhang III). Als potentielle Arzneimittelinteraktion wurde die Kombination aus einem Substrat des Enzyms mit einem mäßig bis starken Inhibitor bzw. mit einem mäßig bis starken Induktor des entsprechenden Enzyms definiert.

- Es wurden 1307 potentielle Arzneimittelinteraktionen zwischen CYP3A4-Substraten und mäßig bis starken CYP3A4-Inhibitoren detektiert.

Weiterhin wurden 254 potentielle Arzneimittelinteraktionen zwischen CYP3A4-Substraten und mäßig bis starken CYP3A4-Induktoren detektiert.

- Es wurden 395 potentielle Arzneimittelinteraktionen zwischen CYP2D6-Substraten und CYP2D6-Inhibitoren (mäßig und stark) detektiert. In der Tabelle gemäß Mutschler Arzneimittelwirkungen sind keine bekannten Induktoren für CYP2D6 aufgeführt, daher wurde keine Auswertung zu Kombinationen aus CYP2D6-Substraten und -Induktoren durchgeführt. In 86 % der potentiellen Arzneimittelinteraktionen (n = 340) war das CYP2D6-Substrat ein PGx-Medikament.
- Es wurden 25 potentielle Arzneimittelinteraktionen zwischen CYP2C19-Substraten und CYP2C19-Inhibitoren (mäßig und stark) detektiert. Weiterhin wurden 18 potentielle Arzneimittelinteraktionen zwischen CYP2C19-Substraten und CYP2C19-Induktoren (mäßig und stark) detektiert. In 21 % der potentiellen Arzneimittelinteraktionen (n = 9) war das CYP2C19-Substrat ein PGx-Medikament.
- Es wurden 215 potentielle Arzneimittelinteraktionen zwischen CYP2C9-Substraten und CYP2C9-Inhibitoren (mäßig und stark) detektiert. Weiterhin wurden 16 potentielle Arzneimittelinteraktionen zwischen CYP2C9-Substraten und CYP2C9-Induktoren (mäßig und stark) detektiert. In 95 % der potentiellen Arzneimittelinteraktionen (n = 220) war das CYP2C9-Substrat ein PGx-Medikament.

Insgesamt wurden 2.230 potentielle Arzneimittelinteraktionen detektiert. CYP3A4 stellte mit einem Anteil von 70 % den größten Teil der potentiellen Arzneimittelinteraktionen innerhalb der untersuchten Enzyme dar. Der Anteil des Enzyms CYP2D6 an den potentiellen Arzneimittelinteraktionen betrug 18 %, der Anteil des Enzyms CYP2C9 betrug 10 % und der Anteil des Enzyms CYP2C19 betrug 1,9 %.

Insgesamt wurde bei 3,7 % der Fälle (n = 1.813) mindestens eine potentielle Arzneimittelinteraktion unter Beteiligung der CYP-Enzyme CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9 und CYP2C19 in der Entlassmedikation detektiert.

In 1,3 % der Fälle (n = 632) wurde mindestens eine potentielle Arzneimittelinteraktion unter Beteiligung der CYP-Enzyme CYP2D6, CYP2C9 und CYP2C19 in der Entlassmedikation detektiert.

Bei 85 % der über die Enzyme CYP2D6, CYP2C9 und CYP2C19 vermittelten Interaktionen war das Substrat ein PGx-Medikament (n = 569). Auf alle 48.497 Fälle bezogen, wurde in 1,1 % der Fälle (n = 543) mindestens eine Interaktion detektiert, bei der das Substrat ein PGx-Medikament war (Pharmakogene CYP2D6, CYP2C9 und CYP2C19).

Die drei häufigsten Interaktionen (Substrat mit mäßigem/starkem Inhibitor sowie Substrat mit mäßigem/starkem Induktor) pro Enzym werden mit Einstufung des Schweregrads in Tabelle 23 dargestellt. Mit der Auswahl an Substraten, Inhibitoren und Induktoren aus Mutschler Arzneimittelwirkungen wurde ein Großteil der potentiellen Arzneimittelinteraktionen als klinisch relevant durch AiDKlinik® und/ oder Lexicomp® Drug Interactions eingestuft.

Tabelle 23: Beurteilung der Relevanz der potentiellen Arzneimittelinteraktionen. Top 3 der häufigsten potentiellen Arzneimittelinteraktionen für die CYP-Enzyme CYP3A4, CYP2D6, CYP2C19 und CYP2C9. Einteilung der Substrate, Inhibitoren und Induktoren gemäß Mutschler Arzneimittelwirkungen (Geisslinger et al. 2020). Einteilung Schweregrad AiDKlinik® (Dosing GmbH): 0: Studien zeigen: Keine klinische relevante Interaktion; 1: Widersprüchliche Untersuchungen/ Erkenntnisse; 2: Leichte, selten klinisch relevante Interaktion; 3: Potenziell klinisch relevante mittelschwere Interaktion; 4: Klinisch schwerwiegende Interaktion; Einteilung Schweregrad Lexicomp® Drug Interactions (UpToDate®): A: Keine bekannte Interaktion; B: Keine Handlung erforderlich; C: Therapie überwachen; D: Therapiemodifikation erwägen; X: Kombination vermeiden.

Inhibition			Einstufung Schweregrad	
CYP3A4-Substrat	CYP3A4-Inhibitor	n	AiDKlinik®	Lexicomp®
Atorvastatin	Diltiazem	70	3	C
Atorvastatin	Verapamil	67	3	D
Simvastatin	Ciprofloxacin	64	4	C
CYP2D6-Substrat	CYP2D6-Inhibitor	n	AiDKlinik®	Lexicomp®
Metoprolol	Duloxetine	132	4	C
Metoprolol	Cinacalcet	49	3	C
Metoprolol	Paroxetin	35	4	C
CYP2C19-Substrat	CYP2C19-Inhibitor	n	AiDKlinik®	Lexicomp®
Diazepam	Esomeprazol	7	2	B
Esomeprazol	Fluconazol	5	0	A
Voriconazol	Esomeprazol	5	2	C

2. Retrospektive Analyse von Medikationsdaten am RBK

CYP2C9-Substrat	CYP2C9-Inhibitor	n	AiDKlinik®	Lexicomp®
Phenprocoumon	Amiodaron	201	3	D
Glimepirid	Amiodaron	9	4	C
Phenprocoumon	Fluconazol	3	3	D
Induktion			Einstufung Schweregrad	
CYP3A4-Substrat	CYP3A4-Induktor	n	AiDKlinik®	Lexicomp®
Atorvastatin	Carbamazepin	46	0	C
Rivaroxaban	Carbamazepin	28	4	X
Simvastatin	Carbamazepin	26	3	C
CYP2C19-Substrat	CYP2C19-Induktor		AiDKlinik®	Lexicomp®
Esomeprazol	Phenytoin	8	2	C
Diazepam	Phenytoin	4	1	C
Lansoprazol	Rifampicin	1	0	X
CYP2C9-Substrat	CYP2C9-Induktor	n	AiDKlinik®	Lexicomp®
Phenprocoumon	Carbamazepin	9	4	D
Phenprocoumon	Rifampicin	3	3	D
Phenytoin	Carbamazepin	2	3	C

2.4 Diskussion

2.4.1 Relevanz einer pharmakogenetischen Diagnostik

Mit dieser Auswertung wurden Daten zur Relevanz einer pharmakogenetischen Diagnostik an einem deutschen, akademischen Lehrkrankenhaus, am Beispiel des RBKs, erhoben. Es liegen verschiedene internationale Publikationen vor, die die Relevanz einer pharmakogenetischen Diagnostik beispielsweise in niederländischen (Alshabeeb et al. 2019; Bank, Swen, Guchelaar 2019) dänischen (Lunenburg, Hauser et al. 2020), britischen (Kimpton et al. 2019; Youssef et al. 2021), schweizerischen (Wittwer et al. 2022), österreichischen (Blagec et al. 2017; Kuch et al. 2016) oder US-amerikanischen Patientenkollektiven (Samwald et al. 2016; Schildcrout et al. 2012) untersucht haben. Die Vergleichbarkeit der Auswertungen mit unseren Daten ist durch die verschiedenen Patientenkollektive (ambulant vs. stationär), unterschiedliche Auswertungszeiträume und die unterschiedliche Auswahl an PGx-Medikamenten teilweise eingeschränkt, die Ergebnisse ähneln sich jedoch in vielen Punkten.

In unserer Auswertung wurden die Jahre 2018 bis 2020 untersucht. Die Anzahl der stationären Fälle am RBK waren im Jahr 2020 geringer als in den Vorjahren, was mit dem Beginn der COVID-19 (Coronavirus SARS-CoV-2) – Pandemie in 2020 zusammenhängen könnte. Für die zentralen Punkte der Auswertung (Anteil PGx-Verordnungen an Gesamtmedikation, Anteil der Fälle bzw. Patienten mit mindestens einem PGx-Medikament) ergaben sich jedoch keine wesentlichen Unterschiede zwischen dem Jahr 2020 und den beiden Vorjahren.

2.4.1.1 Anteil der PGx-Verordnungen an der Gesamtmedikation

Am RBK waren im Auswertungszeitraum von drei Jahren 17 % der stationär verordneten Medikamente PGx-Medikamente (Medikamente für die eine CPIC- und/ oder DPWG-Leitlinie mit Empfehlung vorlag). Dieser Anteil wurde in ähnlicher Größe in einem niederländischen (24 %) und einem britischen Patientenkollektiv (16 % - 20 %) gesehen (Alshabeeb et al. 2019; Kimpton et al. 2019), obwohl es sich bei diesen Daten um ambulante Verordnungsdaten im Vergleich zu der Kohorte an stationären Patienten handelte, die im Rahmen dieser Arbeit ausgewertet wurde.

2.4.1.2 Fälle bzw. Patienten mit mindestens einem PGx-Medikament

Basierend auf den vorliegenden Daten hätte ein Großteil der Patienten am RBK von einer pharmakogenetischen Diagnostik profitieren können. In 81 % der stationären Fälle am RBK erhielten die Patienten mindestens ein PGx-Medikament. Bezogen auf den gesamten Auswertungszeitraum von drei Jahren erhielten 82 % der Patienten mindestens ein PGx-Medikament und 53 % der Patienten mehr als ein PGx-Medikament. Weltweit sind Anteile von 59 % bis 75 % beschrieben (Blagec et al. 2017; Samwald et al. 2016; Schildcrout et al. 2012; Wittwer et al. 2022). Der höhere Anteil in der RBK Kohorte kann mit unterschiedlichen Patientenkollektiven (ambulant vs. stationär), verwendeten Quellen zur Einstufung von Medikamenten als PGx-Medikament (CPIC, DPWG oder FDA) und der Versionen der verwendeten Leitlinien (wachsende Anzahl an Leitlinien und damit PGx-Medikamenten) erklärt werden (Alshabeeb et al. 2019; Bank, Swen, Guchelaar 2019; Blagec et al. 2017; Kuch et al. 2016; Schildcrout et al. 2012; Wittwer et al. 2022; Youssef et al. 2021). Für die vorliegende Auswertung wurden 94 Medikamente als PGx-Medikamente definiert (Medikamente für die eine CPIC- und/ oder DPWG-Leitlinie mit Empfehlung vorlag). In einer kürzlich publizierten Studie aus der Schweiz mit Krankenkassendaten, bei der ebenfalls CPIC- und DPWG-Leitlinien verwendet wurden (90 PGx-Medikamente), lag der Anteil der Patienten, die mindestens ein PGx-Medikament innerhalb des Auswertungszeitraums von fünf Jahren erhielten bei 75 % (Wittwer et al. 2022).

Einige Auswertungen haben anhand der Stufenschema von CPIC bzw. DPWG zur Evidenz bzw. klinischen Relevanz die PGx-Medikamente weiter eingegrenzt. Samwald et al. haben beispielsweise für ihre Auswertung nur Medikamente berücksichtigt, die von CPIC als Level A oder von DPWG als Level C-F eingestuft wurden (Samwald et al. 2016). Für die Auswertung unserer Daten hätte die Beschränkung auf diese Einstufungen (n = 82) keinen Unterschied ergeben. Wären nur Medikamente berücksichtigt worden, die gemäß ihrer Evidenz als CPIC Level A eingestuft wurden (n = 63), wären die Anteile ebenfalls ähnlich ausgefallen. Wären nur Arzneimittel-Gen-Interaktionen berücksichtigt worden, die gemäß ihrer klinischen Relevanz in die Kategorien DPWG C-F eingestuft wurden (n = 44), lägen die Anteile niedriger (vgl. Abbildung 15).

Unsere Daten zeigen, dass 30 % der Patienten weitere stationäre Aufenthalte am RBK hatten. Zudem wurde 53 % der Patienten mehr als ein PGx-Medikament verordnet. Da die Keimbahnergebnisse der Multi-Gen-Panel-Diagnostik lebenslang gültig sind, könnte durch eine Speicherung der PGx-Ergebnisse im KIS eine Nutzung des pharmakogenetischen Befunds bei weiteren stationären Aufenthalten ermöglicht werden. Optimal wäre die Einrichtung eines aktiven CDSS, welches den behandelnden Arzt bei Neuverordnungen auf die vorliegenden pharmakogenetischen Informationen in Form einer Warnmeldung aufmerksam macht (Bell et al. 2014; Hicks et al. 2016).

2.4.1.3 Verordnete PGx-Medikamente

Von den 94 PGx-Medikamenten wurden 65 unterschiedliche PGx-Medikamente am RBK innerhalb des Auswertungszeitraums verordnet. Die am häufigsten verordneten PGx-Medikamente waren Pantoprazol, Metoprolol, Ibuprofen, Atorvastatin und Simvastatin. Bezogen auf die therapeutischen Untergruppen wurden am häufigsten Mittel bei säurebedingten Erkrankungen (Protonen-Pumpen-Inhibitoren (PPI)), Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen (Statine) und der Beta-Blocker Metoprolol verordnet. Die Daten unserer Auswertung stimmen in vielen Teilen mit den beschriebenen ambulanten Verordnungsdaten überein (Alshabeeb et al. 2019; Kimpton et al. 2019; Youssef et al. 2021). Geringere Anteile wurden bei den Psychopharmaka und den schwachen Opioiden detektiert. Der geringere Anteil der Psychopharmaka in der RBK Kohorte begründet sich darin, dass es am RBK keine spezifische Abteilung für Psychiatrie oder Neurologie gibt und es sich um stationäre Verordnungsdaten handelt. Der geringere Anteil der schwachen Opiode liegt an der geringeren Verordnungshäufigkeit des PGx-Medikaments Tramadol in unserem Datensatz, an dessen Stelle am RBK häufiger das schwache Opioid Tilidin verordnet wurde, für das es keine pharmakogenetische Leitlinie gibt.

2.4.1.4 Pharmakogene

Unsere Daten bestätigen die Pharmakogene (*CYP2C19* (41 %), *SLCO1B1* (21 %), *CYP2D6* (20 %) und *CYP2C9* (10 %)), die auch in anderen europäischen Auswertungen am häufigsten an den PGx-Verordnungen beteiligt waren. Beispielsweise beschrieben Wittwer et al., dass *CYP2C9*, *CYP2C19* und

CYP2D6 den größten Anteil an den erfassten Arzneimittel-Gen-Interaktionen hatten (Wittwer et al. 2022). Kimpton et al. beschrieben, dass die Pharmakogene *CYP2C19*, *CYP2D6* und *SLCO1B1* gemeinsam für 95 % der PGx-Verordnungen relevant waren (Kimpton et al. 2019). Anhand der Häufigkeit der Verordnungen wäre mindestens eine Genotypisierung der Pharmakogene *CYP2C19*, *SLCO1B1*, *CYP2D6* und *CYP2C9* plus *DPYD* und *UGT1A1* (Chemotherapie-Pläne sind nicht im Export enthalten) für ein klinisches Setting in Deutschland evident.

2.4.1.5 Klinische Relevanz der Arzneimittel-Gen-Interaktionen

Unsere Daten zeigen, dass schätzungsweise 21% der Verordnungen bei Patienten erfolgten, die auf Basis der pharmakogenetischen Ergebnisse ein erhöhtes Risiko für UAW bzw. Wirkverminderungen aufwiesen (gemäß DPWG Leitlinien). Ähnliche Anteile wurden auch in anderen europäischen Kohorten gesehen (24 – 25 %) (Alshabeeb et al. 2019; Bank, Swen, Guchelaar 2019; Lunenburg, Hauser et al. 2020). Auch die Art der häufigsten PGx-Verordnungen bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für UAW bzw. Wirkverminderungen spiegelt sich wider (Metoprolol, Atorvastatin, Simvastatin und Pantoprazol). So beschrieben Lunenburg et al., dass die am häufigsten verordneten Medikamente bei dänischen Patienten mit funktionellem Phänotyp Simvastatin, Atorvastatin, Metoprolol, Tramadol und Pantoprazol waren (Lunenburg, Hauser et al. 2020).

2.4.1.6 Geschlechtsspezifische Unterschiede bei den PGx-Verordnungen

In unserer Auswertung zeigte sich kein geschlechtsspezifischer Unterschied beim Anteil der PGx-Medikamente an der Gesamtmedikation (17 %). Innerhalb der drei ausgewerteten Jahre erhielten 81 % der männlichen Patienten und 83 % der weiblichen Patienten mindestens ein PGx-Medikament.

Der größte Unterschied in der Art der PGx-Verordnungen zwischen männlichen und weiblichen Patienten fand sich in unserer Auswertung bei den Antiphlogistika und Antirheumatika (Anteil an den PGx-Verordnungen bei den Patientinnen 16 % vs. 3 % bei den Patienten). Die Ursache hierfür liegt in der höheren Anzahl an Ibuprofen-Verordnungen bei den weiblichen Patientinnen, die zu einem Großteil über die Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe verordnet wurden. In der Auswertung von Lunenburg et al. wurde der deutlichste, geschlechtsspezifische

Unterschied bei den östrogenhaltigen Kontrazeptiva gesehen. Diese gehörten in unserer Auswertung auch bei den weiblichen Patienten nicht zu den häufig verordneten PGx-Medikamenten. Ursachen hierfür könnte sein, dass die östrogenhaltigen Kontrazeptiva nicht bei der Arzneimittelanamnese im Krankenhaus berücksichtigt wurden und dass das stationäre Patientenkollektiv in unserer Auswertung wahrscheinlich älter ist als das von Lunenburg et al. untersuchte ambulante Patientenkollektiv.

2.4.1.7 Einfluss des Alters auf die PGx-Verordnungen

Unsere Daten zeigen, dass die Relevanz einer pharmakogenetischen Diagnostik mit zunehmenden Alter zunimmt (18- bis 24-Jährige erhielten in 60 % der Fälle mindestens ein PGx-Medikament, Patienten über 80 Jahre erhielten in 88 % der Fälle mindestens ein PGx-Medikament), was auch publizierte internationale Auswertungen zeigen. So beschreiben Alshabeeb et al. und Lunenburg et al., dass die Mehrheit der Patienten mit mindestens einem PGx-Medikament über 45 Jahre alt waren (Alshabeeb et al. 2019; Lunenburg, Hauser et al. 2020). Auch Kimpton et al. (Kimpton et al. 2019) zeigten eine Zunahme der Patienten mit einem PGx-Medikament mit zunehmenden Alter. Im Beobachtungszeitraum von 20 Jahren lag der Anteil bei den Patienten zwischen 50 Jahren und 59 Jahren bei 71 % und bei den Patienten ab 70 Jahren bei 89 % (Kimpton et al. 2019).

Der Anteil der PGx-Medikamente an der Gesamtmedikation lag in allen Altersgruppen in einem ähnlichen Bereich (16 % - 19 %). Unterschiede fanden sich bei der Art der verordneten PGx-Medikamente. Die Patienten unter 45 Jahren erhielten am häufigsten PGx-Medikamente aus der Gruppe der Antiphlogistika und Antirheumatika. Die Daten passen zu den beschriebenen geschlechtsspezifischen Unterschieden. Bei den Patienten unter 45 Jahren war der Anteil der weiblichen Patienten, die vermehrt Ibuprofen verordnet bekommen haben, höher als bei den älteren Patienten. Bei den Patienten ab 45 Jahren nahmen die Anteile der PGx-Medikamente aus dem kardiovaskulären Bereich zu (Statine, Metoprolol, Clopidogrel). Auch in dem von Samwald et al. untersuchten US-amerikanischen Patientenkollektiv nahm der Anteil der PGx-Medikamente aus dem kardiovaskulären und endokrinologischen Bereich, ähnlich wie in unserem Patientenkollektiv, mit zunehmenden Alter zu (Samwald et al. 2016).

2.4.1.8 Vergleich der PGx-Verordnungen zwischen den klinischen Abteilungen

Der Anteil der Fälle, in denen die Patienten mindestens ein PGx-Medikament erhielten, war für die Bereiche der Inneren Medizin, der Chirurgie, der Geriatrie und der Hämatologie und Onkologie sehr hoch (81 % - 84 %). Der Anteil war im NAZ mit 60 % geringer als in den anderen Bereichen. Verglichen mit einer US-amerikanischen Auswertung von Notaufnahmebesuchen, bei der die Patienten in 18 % der Notaufnahmebesuche mindestens ein PGx-Medikament erhielten (Limkakeng Jr et al. 2021), lag der Anteil in unserer Auswertung höher. Dieser Wert ist mit unserer Auswertung allerdings schwer vergleichbar. In unserem Fall wurden nur die Fälle untersucht, die von der Notaufnahme stationär aufgenommen wurden. Notaufnahmebesuche, bei denen keine stationäre Aufnahme erfolgte, sind in der Auswertung nicht enthalten.

Der Anteil der PGx-Medikamente an der Gesamtmedikation unterschied sich nicht wesentlich zwischen den verschiedenen Krankenhausbereichen (14 % - 19 %). Unterschiede gab es bei der Art der verordneten PGx-Medikamente. Der gravierendste Unterschied trat bei den Antiphlogistika und Antirheumatika auf. In den chirurgischen Abteilungen wurden am zweithäufigsten PGx-Medikamente aus dieser Gruppe verordnet. Dieses Ergebnis passt zu den beschriebenen geschlechts- und altersspezifischen Unterschieden, denn die Patienten in den chirurgischen Abteilungen waren im Verhältnis jünger und der Anteil der weiblichen Patienten war höher als bei den anderen Bereichen. Der Anteil der Antiphlogistika und Antirheumatika im Bereich der Geriatrie lag dagegen bei 0,9 %, in Einklang damit, dass Ibuprofen und andere nicht-steroidale Antirheumatika bei älteren Patienten vermieden werden sollten (Pazan et al. 2019; Universität Heidelberg 2017). Auffällig ist weiterhin der höhere Anteil des PGx-Medikaments Allopurinol und der höhere Anteil von Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit im Bereich der Onkologie, der aber dazu passt, dass diese Medikamente im Rahmen der Supportivtherapie bei Chemotherapien verordnet werden. Im Bereich der Geriatrie wurden im Vergleich mehr PGx-Medikamente aus den Gruppen der Psycholeptika und Psychoanalapetika verordnet.

2.4.1.9 Datensatz mit Daten zur Aufnahme- und Entlassmedikation

Für die Auswertungen der Aufnahme- und Entlassmedikation wurde ein weiterer Datensatz erstellt (Datensatz 2), der sich in einigen Punkten von dem Datensatz zur Auswertung der stationären Daten unterschied (Datensatz 1). So ist der Anteil der Abteilungen der Inneren Medizin im Vergleich zu Datensatz 1 gestiegen und der Anteil der chirurgischen Abteilungen gesunken. Ursachen hierfür könnten sein, dass in den chirurgischen Abteilungen weniger sorgfältig die Aufnahme- und Entlassmedikation der Patienten dokumentiert wurde oder dass tatsächlich keine Aufnahmemedikation bestand und die Fälle aus diesem Grund nicht in der Auswertung enthalten sind. Die Anteile der weiteren Bereiche sind ähnlich geblieben. Bei der Altersverteilung haben sich ebenfalls Abweichungen ergeben. Der Anteil der Patienten über 65 Jahren ist gestiegen. Der Anteil der Patienten unter 45 Jahren ist gesunken. Die Gruppe der 45- bis 64-Jährigen hat einen ähnlichen Anteil wie in Datensatz 1. Eine Ursache für die Verschiebung der Altersverteilung der Fälle könnte eine möglicherweise nicht vorhandene Dauermedikation bei jüngeren Patienten sein, die dementsprechend korrekterweise keine Aufnahmemedikation hatten, für den Datensatz jedoch ausgeschlossen wurden.

Während des stationären Aufenthalts erhielten die Patienten in Datensatz 2 in 87 % der Fälle mindestens ein PGx-Medikament. Dieser Wert lag bei Datensatz 1 bei 81 %. Der leicht gestiegene Anteil könnte mit dem höheren Anteil an älteren Patienten in Datensatz 2 zusammenhängen. Der Anteil der PGx-Medikamente an den stationären Verordnungen lag bei beiden Datensätzen bei 17 %.

2.4.1.10 Relevanz der Pharmakogenetik für Aufnahme- und Entlassmedikation

Für die Bewertung der Relevanz einer pharmakogenetischen Diagnostik ist eine Betrachtung der stationären Verordnungsdaten und der ambulanten Verordnungen von Interesse. Bei unseren Daten handelt es sich, im Gegensatz zu vielen publizierten Auswertungen, um extrahierte Daten aus einem KIS. Die Relevanz für den ambulanten Bereich konnte anhand der Daten zur Aufnahme- und Entlassmedikation abgeschätzt werden.

Die Anteile der PGx-Medikamente an der Gesamtmedikation lagen bei der Aufnahmemedikation bei 22 % und bei der Entlassmedikation bei 21 %. Diese Werte reihen sich in den Bereich der beschriebenen Anteile in internationalen Auswertungen ein (Alshabeeb et al. 2019; Kimpton et al. 2019; Youssef et al. 2021).

77 % der Patienten erhielten bereits bei Aufnahme im RBK ein PGx-Medikament. Diese Patienten hätten gegebenenfalls bereits von einer pharmakogenetischen Diagnostik im ambulanten Bereich profitiert. Während des stationären Aufenthalts im RBK wurde den Patienten in 37 % der Fälle ein neues PGx-Medikament verordnet. Hätte man bei diesen Patienten eine PGx-Diagnostik am RBK veranlasst, hätte die Neuverordnung des PGx-Medikaments durch die pharmakogenetischen Ergebnisse gesteuert werden können. In 27 % der Fälle wurden die Patienten mit dem PGx-Medikament, das ihnen stationär neu verordnet wurde, auch entlassen und hätten somit auch langfristig von der pharmakogenetischen Diagnostik profitieren können. Insgesamt wurden 84 % der Patienten mit mindestens einem PGx-Medikament entlassen. Eine pharmakogenetische Diagnostik ist somit auch für den ambulanten Bereich relevant.

2.4.2 Potentielle Arzneimittelinteraktionen und Arzneimittel-Arzneimittel-Gen-Interaktionen

2.4.2.1 Potentielle Arzneimittel-Interaktionen

Bei der Einteilung der Substrate, Inhibitoren und Induktoren gemäß Flockhart-Tabellen wurden etwa 9-mal mehr potentielle Interaktionen detektiert als bei der Einteilung gemäß „Mutschler Arzneimittelwirkungen“. Während nur wenige der Interaktionen gemäß Flockhart-Tabellen durch *AiDKlinik®* und *Lexicomp® Drug Interactions* als klinisch relevant eingestuft wurden, erscheint mit der Einstufung gemäß „Mutschler Arzneimittelwirkungen“ eine realistischere Einschätzung der klinisch relevanten Arzneimittelinteraktionen möglich. In der Tabelle im Mutschler waren nur Substrate, Inhibitoren oder Induktoren enthalten, die klinisch relevante Interaktionen verursachen können (Geisslinger et al. 2020).

In einer Auswertung von niederländischen Medikationsdaten wurde die Kombination von Substraten und Inhibitoren bzw. Induktoren der Enzyme

CYP2D6, CYP2C19 und CYP2C9 ausgewertet. 1,4 % der Patienten hatten eine potentielle Arzneimittelinteraktion. Bei dieser Auswertung wurden Wirkstoffe als Substrate, Inhibitoren und Induktoren definiert, die in den Flockhart-Tabellen und einer nationalen Standardtabelle enthalten waren (Bahar et al. 2020). In unserer Auswertung lagen die Anteile für die drei Enzyme CYP2D6, CYP2C19 und CYP2C9 bei der Einteilung gemäß „Mutschler Arzneimittelwirkungen“ im gleichen Bereich (1,3 %). Den größten Anteil an den Interaktionen hatte jedoch das Enzym CYP3A4.

2.4.2.2 Potentielle Arzneimittel-Arzneimittel-Gen-Interaktionen

Das Vorliegen von genetischen Varianten kann die klinische Auswirkung einer Arzneimittelinteraktion vermindern oder verstärken (Arzneimittel-Arzneimittel-Gen-Interaktionen). Die Häufigkeit dieser Interaktionen wurde abgeschätzt, indem untersucht wurde, wie oft PGx-Medikamente gleichzeitig mit einem Inhibitor oder Induktor des entsprechenden Enzyms verordnet wurden. Die Auswertung hierzu wurde auf die wichtigen arzneistoffmetabolisierenden Enzyme CYP2D6, CYP2C19 und CYP2C9 beschränkt, über die etwa 40 % der klinisch verwendeten Arzneimittel verstoffwechselt werden und die einer hohen pharmakogenetischen Variabilität unterliegen (Bahar et al. 2017; Zanger und Schwab 2013).

Bei 63 % (Flockhart-Tabellen) bis 85 % (Mutschler) der detektierten potentiellen Arzneimittelinteraktionen unter Beteiligung der CYP-Enzyme CYP2D6, CYP2C9 und CYP2C19 war das Substrat ein PGx-Medikament. Dies zeigt, dass gleichzeitige Verordnungen von PGx-Medikamenten mit Inhibitoren oder Induktoren des jeweiligen Enzyms keine Seltenheit sind und berücksichtigt werden sollten. In einer retrospektiven Medikationsanalyse (mithilfe einer Interaktionsdatenbank) von Patienten bei denen der *CYP2D6*, *CYP2C19* und *CYP2C9* Genotyp bekannt war, waren Arzneimittel-Arzneimittel-Gen-Interaktionen und Arzneimittel-Gen-Interaktionen für 34 % der gesamten Arzneimittelinteraktionen verantwortlich und erhöhten die Anzahl der gesamten Interaktionen um 51 % verglichen mit der Auswertung von reinen Arzneimittelinteraktionen (Verbeurgt et al. 2014).

2.4.3 Stärken und Schwächen der Auswertung

In unserer Auswertung wurden stationäre Verordnungsdaten eines deutschen Krankenhauses hinsichtlich der Relevanz einer pharmakogenetischen Diagnostik untersucht. Die Daten wurden aus dem KIS des RBKs extrahiert, welches ein Krankenhaus der Zentralversorgung mit Funktionen der Maximalversorgung und akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen ist. Eine vergleichbare Untersuchung von deutschen Krankenhausdaten liegt unseres Wissens nach zum Zeitpunkt dieser Dissertation nicht vor. Anhand der vorliegenden Daten konnten die gesamten Verordnungsdaten eines Krankenhauses (mit Ausnahme der Intensivstationen und der Klinik für Geriatrische Rehabilitation) ausgewertet werden und Aussagen zu altersspezifischen, abteilungsspezifischen und geschlechtsspezifischen Unterschieden bei den stationären PGx-Verordnungen getroffen werden. Da es sich beim RBK um ein Krankenhaus der Zentralversorgung mit Funktionen der Maximalversorgung handelt, sind nicht alle Abteilungen in unseren Daten vertreten. So können anhand unserer Daten beispielsweise keine Aussagen zu pädiatrischen, neurologischen oder psychiatrischen Patienten getroffen werden.

Der Fokus unserer Auswertung lag auf den stationären Verordnungsdaten. Es standen keine ambulanten Verordnungsdaten zur Verfügung. Der Anteil von PGx-Medikamenten in unserem Patientenkollektiv im ambulanten Bereich konnte durch die Daten zur Aufnahme- und Entlassmedikation abgeschätzt werden. Eine gezielte Auswertung von ambulanten Verordnungsdaten aus Deutschland wäre eine sinnvolle Ergänzung zu der vorliegenden Auswertung. Unsere Ergebnisse ähneln jedoch in vielen Punkten den Untersuchungen der ambulanten Verordnungsdaten aus den europäischen Nachbarländern, sodass anzunehmen ist, dass auch eine Auswertung von deutschen, ambulanten Verordnungsdaten ähnliche Resultate erzeugen würde.

Da keine pharmakogenetischen Ergebnisse der Patienten vorlagen, wurde bei der Abschätzung der klinischen Relevanz der Arzneimittel-Gen-Interaktionen auf öffentlich verfügbare Daten zu Allel- und Phänotyp-Häufigkeiten zurückgegriffen. Laut dem statistischen Bundesamt hatten 2021 circa ein Drittel der Personen in Deutschland einen Migrationshintergrund, von diesen stammten wiederum etwa zwei Drittel aus anderen europäischen Ländern (Statistisches Bundesamt 2022).

Für die Abschätzung wurde von einer Bevölkerung mit europäischer Abstammung ausgegangen.

Eine weitere Limitation ist, dass bei der Auswertung zur Pharmakogenetik Indikationen oder patientenspezifische Faktoren nicht einbezogen wurden. Die pharmakogenetischen Empfehlungen für Clopidogrel beschränken sich beispielsweise auf die kardiovaskulären und neurovaskulären Indikationen (KNMP 2019; Lee et al. 2022). Für Atorvastatin empfiehlt die DPWG-Leitlinie beispielsweise nur eine Umstellung der Medikation, wenn weitere patientenspezifische Faktoren vorliegen, die das Risiko einer statininduzierten Myopathie erhöhen (z.B. Komedikation mit CYP3A4-Inhibitor) (KNMP 2020b).

Die Auswertungen zu den Arzneimittelinteraktionen wurden auf die Entlassmedikation beschränkt, da hier gewährleistet ist, dass der Patient die Medikamente zeitgleich und voraussichtlich längerfristig erhält. Eine Auswertung zu Arzneimittelinteraktionen im stationären Umfeld erfolgte nicht, da in den exportierten stationären Verordnungsdaten keine Information enthalten war, welche der verordneten Medikamente der Patient zeitgleich erhielt.

Bei der durchgeführten Analyse wurde ein Fokus auf die pharmakokinetischen Interaktionen unter Beteiligung der Enzyme CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9 und CYP2C19 gesetzt. Weitere pharmakokinetische Interaktionen und insbesondere pharmakodynamische Arzneimittelinteraktionen wurden nicht berücksichtigt. Es ist daher davon auszugehen, dass die tatsächliche Anzahl der Arzneimittelinteraktionen höher ist. Auf der anderen Seite resultiert nicht jede Kombination aus Substrat und Inhibitor bzw. Induktor in einer klinisch relevanten Arzneimittelinteraktion. Zur Evaluierung der klinischen Relevanz, wurden die häufigsten detektieren Arzneimittelinteraktionen mithilfe der Interaktionsdatenbanken AiDKlinik® und Lexicomp® Drug Interactions überprüft. Eine Medikationsanalyse der einzelnen Patientenfälle, beispielsweise mithilfe einer Interaktionsdatenbank, wurde aufgrund der Größe des Datensatzes nicht durchgeführt.

Eine Limitation in Hinsicht auf die Aussagekraft der Auswertung für die onkologischen Abteilungen ist, dass - wie bereits beschrieben - intravenöse Chemotherapeutika aufgrund der Verordnungspraxis im RBK in dieser Auswertung unterrepräsentiert ist.

Es wurden nur Fälle eingeschlossen, bei denen mindestens ein Medikament während des stationären Aufenthalts verordnet wurde. Bezüglich der Auswertungen zur Aufnahme- und Entlassmedikation (Datensatz 2) wurden weiterhin nur Fälle eingeschlossen, bei denen Daten sowohl zur Aufnahme- als auch Entlassmedikation erfasst wurden. Damit wurden nicht nur unvollständig dokumentierte Fälle ausgeschlossen, sondern auch solche, die tatsächlich bei Aufnahme oder Entlassung keine Dauermedikation erhielten.

2.4.4 Fazit

Basierend auf unseren Daten konnte gezeigt werden, dass ein Großteil der Patienten eines deutschen, akademischen Lehrkrankenhauses, am Beispiel des RBKs, von der Implementierung einer pharmakogenetischen Untersuchung profitieren könnte. Die Relevanz einer pharmakogenetischen Diagnostik stieg mit zunehmendem Alter durch wachsende Multimorbidität und Polymedikation an, wobei bereits in der jüngsten Altersgruppe der 18- bis 24-Jährigen über die Hälfte der Patienten mindestens ein Medikament mit pharmakogenetischen Leitlinienempfehlungen erhielt. Es zeigten sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede und keine Präferenz für einen bestimmten Krankenhausbereich. Patienten in allen Krankenhausbereichen des RBKs könnten von einer pharmakogenetischen Diagnostik profitieren. Die Auswertungen der Aufnahme- und Entlassmedikation zeigten weiterhin die Relevanz von Pharmakogenetik für den ambulanten Bereich. Ein Einbezug der behandelnden Hausärzte bei der Implementierung einer pharmakogenetischen Diagnostik im Krankenhaus erscheint daher sinnvoll.

Diese Daten bilden die Grundlage für die, im zweiten Teil der vorliegenden Dissertationsarbeit beschriebene, Pilotstudie zur Implementierung einer pharmakogenetischen Diagnostik am RBK.

3. Implementierung einer pharmakogenetischen Diagnostik im klinischen Alltag

3.1 Material

Tabelle 24: Geräte und Material.

Bezeichnung	Hersteller
PCR Plate, 96-Well, ohne Stehrand, schwarze Beschriftung	Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA
Aluklebefolie	Beckman Coulter, Brea, USA
Biosphere® Mikroröhren 2,0 ml	Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland
Collection Tubes, 2 ml	Qiagen, Venlo, Niederlande
DNA LoBind Tubes, 1,5 ml	Eppendorf, Hamburg, Deutschland
Eppendorf Concentrator plus	Eppendorf, Hamburg, Deutschland
FrameStar® 96 Lid, für FrameStar® 96 Well Semi-Skirted Plates, ABI® Style range (4titude)	Azenta Life Sciences, Chelmsford, USA
FrameStar® 96 Well Plates Low Binding (4titude)	Azenta Life Sciences, Chelmsford, USA
Inkubator Heratherm™ IGS 60	Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA
MicroAmp® Optical Adhesive Film	Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA
MicroAmp™ Clear Adhesive Film	Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA
MicroAmp™ Optical 384-Well Reaction Plate with Barcode	Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA
OpenArray™ 384-Well Sample Plates	Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA
OpenArray™ AccuFill™ System Tips	Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA
Polypropylen Röhrrchen, 15 ml und 50 ml	Greiner Bio-One International GmbH, Kremsmünster, Österreich
QIAcube HT	Qiagen, Venlo, Niederlande
QuantStudio™ 12K Flex OpenArray™ Accessories Kit	Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA
QuantStudio™ 12K Flex OpenArray™ Plate Press 2.0	Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA
QuantStudio™ 12K Flex Real-Time PCR System	Applied Biosystems, Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA
Qubit™ 2.0 Fluorometer	Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA

3. Implementierung einer pharmakogenetischen Diagnostik im klinischen Alltag

Bezeichnung	Hersteller
Qubit™ Assay Tubes	Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA
Rainin Pipetten und Filterpipettenspitzen (0,5-10 µl, 10-100 µl, 100-1000 µl)	Mettler-Toledo, Columbus, USA
Safe-Lock Tubes, 1.5 ml und 2 ml	Eppendorf, Hamburg, Deutschland
Pipette 25 ml, Graduierung 2/10 ml, steril	Greiner Bio-One International GmbH, Kremsmünster, Österreich
Taqman® OpenArray® Custom PGx Plate	Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA
7500 Real-Time PCR System (Taqman™)	Applied Biosystems, Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA
7900HT Fast Real-Time PCR System (Taqman™)	Applied Biosystems, Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA
Thermo-Mixer Comfort 5355	Eppendorf, Hamburg, Deutschland
Veriti 96-well Thermal Cycler	Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA
Vortex Genie 2™	Bender & Hobein AG, Zürich, Schweiz
Zentrifuge 5417R	Eppendorf, Hamburg, Deutschland

Tabelle 25: Chemikalien.

Bezeichnung	Hersteller
Custom OpenArray™ PreAmp Pool	Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA
Ethanol (96-100 %), Molecular Biology Grade	Fisher BioReagents™, ThermoFisher Scientific, Waltham, USA
KASP-TF V4.0 2X Master Mix	LGC Genomics, LGC Group Middlesex, UK
KASP Assay Mix, Assay ID: 17.956_0495.1	LGC Genomics, LGC Group Middlesex, UK
Nuklease-freies Wasser	Qiagen, Venlo, Niederlande
Phosphate Buffered Saline (PBS) 1X, 6.7mM PO4, without Calcium and Magnesium, 500 mL	Lonza, Basel, Schweiz
QIAamp DSP DNA Blood Mini Kit	Qiagen, Venlo, Niederlande
Qubit® dsDNA BR (Broad Range) Assay Kit	Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA
Taqman® Copy Number Assays, Assay ID: Hs00010001_cn	Applied Biosystems™, Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA
Taqman® Copy Number Reference Assay RNaseP	Applied Biosystems™, Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA
Taqman® OpenArray™ Genotyping Master Mix	Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA
Taqman® PreAmp Master Mix	Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA
TaqPath™ ProAmp™ Master Mix	Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA
TE Buffer, 1X, pH 8.0, 100ml	Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA

Tabelle 26: Verwendete Software und Datenbanken.

Bezeichnung	Hersteller	Weblinks
AiDKlinik® v4.43.0 c58f7e31 (V6)	Dosing GmbH, Heidelberg, Deutschland	-
CentraXX v3.12.0.3	KAIROS GmbH, Bochum, Deutschland	-
Citavi 5	Swiss Academic Software GmbH, Wädenswil, Schweiz	-
CLA-Archiv (CGM Clinical Archive®)	CompuGroup Medical, Koblenz, Deutschland	-
CopyCaller® Software v2.0	Applied Biosystems, Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA	-
DOSING	Abt. Klinische Pharmakologie & Pharmakoepidemiologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland;	https://dosing.de/
GIMS (<i>Genetic Information Management System</i>)	bio.logis digital health GmbH, Frankfurt am Main, Deutschland	-
iMedOne®	Telekom Healthcare Solutions, Bonn, Deutschland	-
inkscape® v0.92.3	-	https://inkscape.org/
Microsoft Office 2016	Microsoft, Redmond, USA	-
PGxLIMS v0.91	IKP, Stuttgart, Deutschland	-
QuantStudio™ 12K Flex Software v1.2.2 (inkl. Sample Tracker Software und AccuFill Software)	Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA	-
Software R v4.0.2	-	https://cran.r-project.org/
RStudio® v1.2.5033	RStudio, Inc., Boston, USA	-
SHA-Archiv (Soarian Health Archive Portal®)	Cerner Corporation, North Kansas City, USA	-
TaqMan® Genotyper Software v1.4	Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA	-

3.2 Methoden

3.2.1 Studiendesign

Bei der Studie „Implementierung einer pharmakogenetischen Untersuchung am Robert-Bosch-Krankenhaus (IKP428)“ handelte es sich um eine eigeninitiierte, prospektive, monozentrische Studie. Ziel der Studie war es, eine pharmakogenetische Diagnostik im klinischen Alltag am RBK verfügbar zu machen. Um die Umsetzbarkeit zu testen, wurde die pharmakogenetische Diagnostik im Rahmen des beschriebenen Pilotprojekts in Kooperation mit bestimmten Abteilungen auf verschiedenen Stationen und Ambulanzen des RBKs eingeführt. So erfolgte die Implementierung der pharmakogenetischen Diagnostik zunächst auf der Abteilung für Allgemeine Innere Medizin und Nephrologie (Normalstationen, Ambulanz), der Abteilung für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin (Normalstationen, Überwachungsstation, Ambulanz), Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie (Normalstationen, insbesondere Ambulanz) und im weiteren Verlauf der Studie auf der Abteilung für Geriatrie (akutgeriatrische Normalstation).

Die Aufklärung der Patienten erfolgte durch den behandelnden Arzt oder einen Arzt des Studienteams. Nach Studieneinschluss wurde den Patienten eine Blutprobe abgenommen, die gemeinsam mit den Studienunterlagen an das IKP übermittelt wurde. Am IKP wurde für jeden Patienten ein Panel von ausgewählten pharmakogenetischen Varianten molekulargenetisch untersucht. Die Genotypisierungsergebnisse wurden mithilfe eines computergestützten Systems (GIMS, *Genetic Information Management System*) der Firma bio.logis digital health GmbH (Frankfurt am Main, Deutschland) mit Empfehlungen der DPWG-Leitlinien verknüpft. Der resultierende pharmakogenetische Bericht wurde den behandelnden Ärzten im KIS zur Verfügung gestellt. Zusätzlich erhielten die Patienten Zugangsdaten für einen Online-Account, der ihnen Zugriff auf ihren pharmakogenetischen Befund erlaubte. Durch eine Verlaufsbeobachtung der Patienten wurden Akzeptanz und Nutzen der erfolgten pharmakogenetischen Intervention im klinischen und ambulanten Setting beurteilt.

3.2.1.1 Setting

Das RBK, ein akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen, verfügte zum Zeitpunkt der Datenerfassung über 1041 Betten an drei Standorten (Robert-Bosch-Krankenhaus, Klinik Schillerhöhe und Klinik Charlottenhaus) (ab 2022 an zwei Standorten: Robert-Bosch-Krankenhaus mit dem RBK Lungenzentrum (ehemals Klinik Schillerhöhe) und Klinik Charlottenhaus) und behandelt jährlich stationär ca. 40.000 Patienten (Robert-Bosch-Krankenhaus GmbH 2022b). Die hier beschriebene Studie wurde am Hauptstandort, dem RBK, durchgeführt.

3.2.1.2 Studienpopulation

Alle Patienten des RBKs, die studienunabhängig mindestens ein PGx-Medikament einnahmen oder bei denen die Verordnung eines PGx-Medikaments geplant war, konnten in die Studie eingeschlossen werden. Es galten die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien.

Einschlusskriterien:

- Alter mindestens 18 Jahre
- Einwilligungsfähig
- Vorliegen einer schriftlichen Einwilligungserklärung
- Bestehende oder geplante Verschreibung eines oder mehrerer PGx-Medikamente

Ausschlusskriterien:

- Einwilligungsunfähigkeit

3.2.1.3 Beobachtungszeitraum

Die Rekrutierung lief zum Zeitpunkt der Datenauswertung für diese Arbeit noch. Für die vorliegende Promotionsarbeit wurden alle Patienten ausgewählt, die im Zeitraum 07.10.2020 bis 10.03.2022 in die Studie eingeschlossen wurden.

Die Studiendauer für den individuellen Patienten betrug in der Regel bis zu vier Monate. Der pharmakogenetische Befund sollte eine Woche nach Probeneingang bereitstehen. Zum gleichen Zeitpunkt wurde den Patienten Zugangsdaten für einen Online-Account zugesendet, in dem sie ihr persönliches

3. Implementierung einer pharmakogenetischen Diagnostik im klinischen Alltag

pharmakogenetisches Ergebnis abrufen konnten. Drei Monate nach Befunderstellung wurde den Patienten und dem jeweiligen Hausarzt ein Fragebogen im Rahmen des Follow-ups zugesendet.

3.2.2 Datenerfassung und -speicherung

Es erfolgte eine papiergebundene Aufbewahrung der folgenden Daten:

- *Case Report Forms*:
 - Aufnahmefragebogen (Geschlecht, Ethnische Herkunft, Größe, Gewicht, Nikotin- und Alkoholkonsum, Ernährungsgewohnheiten, Komedikation, Allergien, PGx-Medikament und Initiative für pharmakogenetische Diagnostik)
 - Diagnosen, Medikationsdaten und Laborwerte zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses (Patientendaten extrahiert aus dem KIS iMedOne®)
- Unterschriebene Patienteninformationen und Einwilligungserklärungen
- Zurückgesendete Patienten- und Arztfragebögen

Zur Dokumentation und Auswertung wurden die Patientendaten zusammen mit den pharmakogenetischen Ergebnissen und Empfehlungen in pseudonymisierter Form in Microsoft® Excel® Dateien erfasst. Eine Identifikation der Patienten war nur mittels einer vertraulichen Identifikationsliste möglich, die an einem vor unberechtigten Zugang geschützten Ort aufbewahrt wurde.

Die Dokumentation der Probenbearbeitung erfolgte mithilfe des Programms CentraXX® (KAİROS, Bochum, Deutschland) und des hausinternen Programms (PGxLIMS) sowie papiergebunden. Die Proben wurden zum Zeitpunkt des Probeneingangs pseudonymisiert.

Die erhobenen Daten sowie gewonnen Proben werden 15 Jahre nach Studienende anonymisiert.

3.2.3 Datenaustausch RBK-GIMS

Die Befunderstellung erfolgte mithilfe der GIMS Software der Firma bio.logis digital health GmbH (Frankfurt am Main, Deutschland). Die Übertragung der Genotypisierungsergebnisse und der PGx-Berichte zwischen den Servern des RBKs und der GIMS-Instanz lief über end-to-end verschlüsselte Verbindungen

3. Implementierung einer pharmakogenetischen Diagnostik im klinischen Alltag

von pseudonymisierten Daten. Die PGx-Berichte wurden ohne weitere klinische Daten auf einem Server, der allen Regularien hinsichtlich Datenschutz und Sicherheit entspricht, für den digitalen Zugriff per App oder Online-Account gespeichert. Die Patienten konnten nur mit Hilfe persönlicher Zugangsdaten auf ihren Bericht zugreifen.

3.2.4 Statistische Analyse

Die Auswertung der Daten erfolgte mit der Software R® (v4.0.2), RStudio® (v1.2.5033) und Microsoft® Excel® 2016. Kategorielle Merkmale (z.B. Geschlecht) wurden in absoluter und relativer Häufigkeit dargestellt. Metrische Merkmale (Patientenalter, Anzahl Medikamente pro Patient, Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)) wurden mithilfe von Median und IQR dargestellt. Die Quantil-Quantil-Plots und Histogramme der metrischen Merkmale waren nicht in Einklang mit einer Normalverteilung, weshalb für die Auswertung die genannten Merkmale als nicht normalverteilt angenommen wurden.

Für den Vergleich von kategoriellen Merkmalen in den Fragebögen wurde der Chi-Quadrat Test auf Unabhängigkeit verwendet. P-Werte < 0,05 wurden als statistisch signifikant bezeichnet.

3.2.5 Ethische und rechtliche Aspekte

Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki sowie der Berufsordnung für Ärzte in Baden-Württemberg durchgeführt. Der Schutz der Patienten wurde durch die Begutachtung durch die Ethik-Kommission gewährleistet. Nur Patienten, die eine verständliche, umfassende mündliche und schriftliche Aufklärung über den Ablauf der Studie erhalten haben und ihre Einwilligung zur Teilnahme in schriftlicher Form mit Datum und Unterschrift gegeben haben, wurden in die Studie eingeschlossen.

Die Therapiehoheit, d.h. ob die pharmakogenetischen Empfehlungen umgesetzt werden, lag jederzeit beim behandelnden Arzt. Es handelte sich somit nicht um eine Studie im Sinne des Arzneimittelgesetzes.

Die Studie wurde am 03.03.2020 beim Deutschen Register Klinischer Studien unter der Nummer DRKS00019021 registriert.

3.2.5.1 Ethik-Kommission

Die Studie wurde der Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität und am Universitätsklinikum Tübingen zur berufsrechtlichen und berufsethischen Beratung gemäß § 15 der Berufsordnung für Ärzte in Baden-Württemberg vorgelegt (Projekt-Nummer 409/2019B01) und erhielt am 04.03.2020 ein positives Votum (Studienunterlagen: Prüfplan V1.1, Patienteninformation und Einwilligungserklärung V1.1, Aufnahmefragebogen V1.1, Arztfragebogen V1.1, Patientenfragebogen V1.1).

Ein Amendement der Studie (Studienunterlagen: Prüfplan Version 1.2, Patienteninformation und Einwilligungserklärung V1.2) wurde der Ethik-Kommission zur Beratung vorgelegt. Es bestanden keine Bedenken gegen die geplante Änderung der Studienunterlagen (Datum 08.09.2021).

3.2.5.2 Datenschutz

Die Bestimmungen der EU-Datenschutzgrundverordnung wurden eingehalten. Der Ablauf der Studie, insbesondere der Datenaustausch zwischen RBK und GIMS wurden mit dem Datenschutzbeauftragten des RBKs besprochen und von diesem genehmigt.

3.2.6 Studienverlauf

Im Folgenden wird der Studienablauf (Abbildung 26) beschrieben.

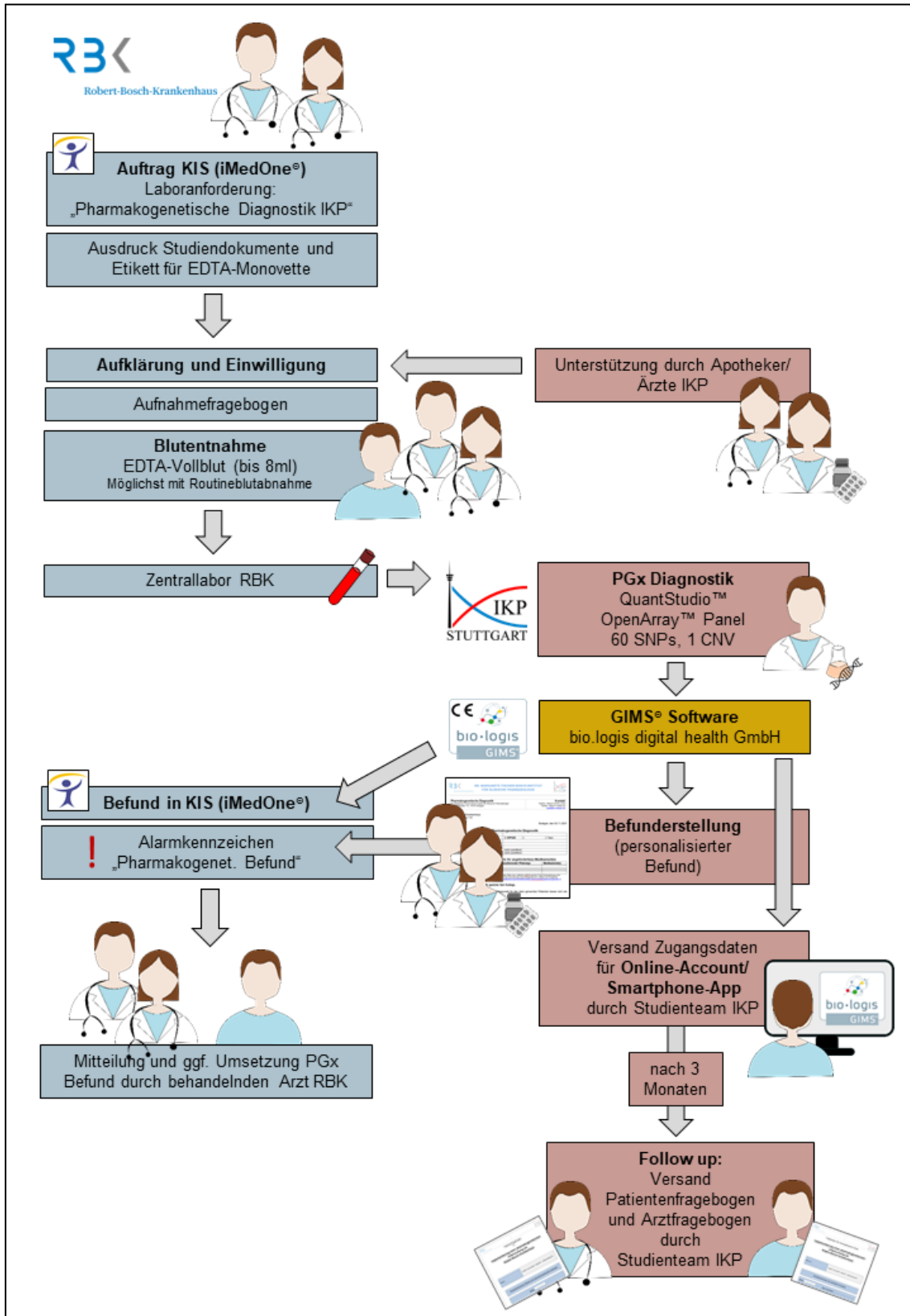


Abbildung 26: Übersicht Studienverlauf. KIS: Krankenhausinformationssystem, PGx: Pharmakogenetik, IKP: Dr. Margarete Fischer-Bosch Institut für Klinische Pharmakologie, EDTA: Ethyldiamintetraacetat, RBK: Robert-Bosch-

Krankenhaus, SNP: *Single nucleotide polymorphism*, Einzelbasen-polymorphismus, CNV: *Copy Number Variation*, Kopienzahlvariation; GIMS: Genetic Information Management System der Firma bio.logis digital health GmbH

3.2.6.1 Rekrutierung und Probenentnahme

Der Erstkontakt mit potentiellen Studienteilnehmern erfolgte durch den behandelnden Arzt am RBK. Im KIS (iMedOne®) wurde mit Unterstützung der IT-Abteilung ein Filter integriert, der mögliche Studienteilnehmer identifiziert. Für diesen Filter wurde eine Liste mit allen Wirkstoffen (und zugehörigen ATC-Codes) erstellt, für die pharmakogenetische Empfehlungen der DPWG vorliegen. Nicht enthalten waren Wirkstoffe, deren pharmakogenetische Empfehlungen auf Genvarianten beruhen, die mit dem aktuellen Panel nicht getestet werden. Mithilfe der ATC-Codes wird durch den Filter überprüft, ob ein Patient ein PGx-Medikament erhält. Die für die Studie geeigneten Patienten konnten stationsspezifisch angezeigt werden. Dieser Filter erleichterte den behandelnden Ärzten den Screening-Prozess. Die Liste der im Filter hinterlegten PGx-Medikamente wurde regelmäßig nach aktuellem Stand der DPWG-Leitlinien und den getesteten Genvarianten aktualisiert.

Zudem wurden die behandelnden Ärzte durch die Apothekerinnen im Team unterstützt, die für bestimmte Stationen bzw. Ambulanzen (nephrologische Ambulanz und akutgeriatrische Normalstation) ein Screening vorgenommen haben. Im telefonischen bzw. persönlichen Gespräch mit den jeweiligen behandelnden Ärzten wurden geeignete Patienten identifiziert.

Die Aufklärung der Patienten erfolgte durch den behandelnden Arzt oder einen Arzt aus dem Studienteam. Die Studiendokumente standen den behandelnden Ärzten nach Beauftragung der pharmakogenetischen Diagnostik in iMedOne® zur Verfügung.

Nach erfolgter Einwilligung wurde jedem teilnehmenden Patienten (möglichst im Rahmen einer Routineblutentnahme) bis zu 8 ml Ethylendiamintetraacetat (EDTA)-Vollblut abgenommen. Zusätzlich wurde mit den aufgeklärten Patienten ein Aufnahmefragebogen (siehe Anhang V) ausgefüllt, in dem Informationen wie ethnische Herkunft, Ernährungsgewohnheiten oder Allergien erfasst wurden. Als Auswahlmöglichkeiten bei der ethnischen Herkunft standen „Zentraleuropäer“,

3. Implementierung einer pharmakogenetischen Diagnostik im klinischen Alltag

„Südeuropäer“, „Asiate“, „Afrikaner“, „Latino“ und ein Freitextfeld zur Verfügung. Eigene Angaben wurden für die Auswertung gemäß Huddart et al. (Huddart et al. 2019) in die vorgegebenen Kategorien sowie in die zusätzlichen Kategorien „Osteuropäer“ und „Nahe Osten“ eingeteilt.

3.2.6.2 Probeneingang

Für den Probeneingang und -verwaltung am IKP wurde das Programm CentraXX® verwendet. Die Proben wurden pseudonymisiert, dafür wurden Patientennamen, Geburtsdatum und Station unkenntlich gemacht und eine Studienteilnehmer-Identifikationsnummer (ID) (IKP-ID) vergeben. Die IKP-ID wurde in einer, vor unberechtigtem Zugang geschützten, Identifikationsliste zusammen mit der Patienten-ID aus dem KIS, dem Patientennamen und Geburtsdatum hinterlegt. Die Proben wurden bei maximal -10 °C bis zur weiteren Verwendung gelagert. Zur Genotypisierung wurde eine Probenliste aus Centraxx exportiert. Die Dokumentation der Probenbearbeitung erfolgte über ein hausinternes Programm (PGxLIMS).

3.2.6.3 Pharmakogenetische Laboruntersuchung

Die EDTA-Blutproben wurden durch Mitarbeiter der Arbeitsgruppe nach standardisierten Protokollen und IKP-internen Standardarbeitsanweisungen aufgearbeitet und ausgewertet.

Für die Genotypisierung wurden Taqman™ OpenArrays™ verwendet. Diese Arrays/ Chips sind bereits mit den passenden Assays beladen und es muss nur noch die DNA (Desoxyribonukleinsäure) aufgetragen werden. Für die Studie wurde am IKP ein Array entwickelt (LOT: 3215594; 60 Varianten, 20 Pharmakogene). Die Auswahl der Gene und Varianten richtete sich nach den aktuellen PGx-Leitlinien (CPIC, DPWG) und wurde um genetische Varianten ergänzt, die gegebenenfalls noch in zukünftige Leitlinien eingehen oder interessante Analysen erlauben (siehe Anhang IV). Zur Qualitätssicherung wurde eine X-chromosomale Variante zur Geschlechtsbestimmung aufgenommen. Eine Übersicht der getesteten Pharmakogene wird in Tabelle 27 dargestellt.

Die *CYP2D6* Kopienzahlvariation (engl. *Copy Number Variation*, CNV) wurde mit Hilfe eines Taqman™ Assays (Assay-ID: Hs00010001_cn) bestimmt.

3. Implementierung einer pharmakogenetischen Diagnostik im klinischen Alltag

Für die Bestimmung des SNPs rs8175347 (*UGT1A1**28/*36/*37) gab es keinen Taqman™ Assay. Mit dem OpenArray™ wurden für *UGT1A1* die SNPs rs4148323 (Allel *6), rs35350960 (Allel *27) und rs887829 (*UGT1A1**28) getestet. Der SNP rs8175347 ist in Europäern zu dem SNP rs887829 zu 99 % gelinkt (Gammal et al. 2016). Im Laufe der Studie wurde eingeführt, dass ein KASP™-Assay (*kompetitive allele-specific PCR*, Assay-ID: 17.956_0495.1) zur Bestimmung von rs8175347 (*UGT1A1**28/*36/*37) verwendet wird. Für die Patienten, bei denen das *UGT1A1*-Ergebnis durch den KASP-Assay bestätigt wurde (ab Patient IKP428-0171, Datum des Befunds 22.10.2021), wurde *UGT1A1* in den pharmakogenetischen Befund aufgenommen. Für die Auswertung der Phänotypen der Patienten für die vorliegende Arbeit wurden auch die *UGT1A1*-Ergebnisse des OpenArray™ (mittels rs887829) berücksichtigt.

Tabelle 27: Getestete Pharmakogene Taqman™ OpenArray™ Assay.

Pharmakogene Taqman™ OpenArray™ Assay	
<i>CYP2B6</i>	<i>MTHFR</i>
<i>CYP2C9</i>	<i>HLA-A</i>
<i>CYP2C8</i>	<i>SLCO1B1</i>
<i>CYP2C19</i>	<i>TPMT</i>
<i>CYP2D6</i>	<i>UGT1A1</i>
<i>CYP3A5</i>	<i>VKORC1</i>
<i>CYP3A4</i>	<i>SLC22A1</i>
<i>DPYD</i>	<i>SLC22A2</i>
<i>F5</i>	<i>ABCB1</i>
<i>PPARA</i>	<i>AMELX</i>

3.2.6.3.1 DNA-Isolierung

Zur Isolierung der DNA aus den EDTA-Blutproben wurde das QIAamp DSP DNA Blood Mini Kit verwendet. Die Aufreinigung wurde manuell oder automatisiert mithilfe des QIAcube HT Systems und entsprechendem Protokoll durchgeführt. In der Regel wurden 200 µl EDTA-Blut verwendet. Zur Lagerung (höchstens bei 4°C) wurden die DNA-Proben in etikettierte 2,0 ml Biosphere® Mikroröhren überführt.

Die Konzentration der isolierten DNA wurde am Qubit® Fluorometer mit dem Qubit® dsDNA BR Assay bestimmt. Wurde die Zielkonzentration von 50 ng/µl

3. Implementierung einer pharmakogenetischen Diagnostik im klinischen Alltag

nicht erreicht, wurden betroffene Proben mit einem Konzentrator für wässrige Lösungen (Eppendorf Concentrator plus) 5-10 Minuten im Standardprogramm V-AQ konzentriert. Anschließend wurde die Konzentrationsbestimmung wiederholt.

3.2.6.3.2 Präamplifikation

Für Proben mit sehr niedrigen Konzentrationen ($< 50 \text{ ng}/\mu\text{l}$, z.B. $0,4 \text{ ng}/\mu\text{l}$ bis $4 \text{ ng}/\mu\text{l}$) wurde eine Präamplifikation gemäß folgendem Pipettierprotokoll (Tabelle 28) und Temperaturprotokoll (Tabelle 29) auf einem Veriti® Thermocycler durchgeführt. Proben im Konzentrationsbereich von $4 \text{ ng}/\mu\text{l}$ bis $25 \text{ ng}/\mu\text{l}$ wurden auf $2,5 \text{ ng}/\mu\text{l}$ verdünnt.

Tabelle 28: Master Mix für die Präamplifikation.

Reagenz	Konzentration	Volumen
Taqman™ PreAmp Master Mix	2x	2,5 μl
OpenArray™ PreAmp Pool	4x	1,25 μl
gDNA	$0,4 \text{ ng}/\mu\text{l}$ bis $4 \text{ ng}/\mu\text{l}$	1,25 μl
Gesamtvolumen		5,0 μl

Tabelle 29: Temperaturprotokoll für die Präamplifikation.

Schritt	Temperatur	Zeit	Zyklen
Enzymaktivierung	95 °C	10 min	1
Denaturierung	95 °C	15 s	12
Primeranlagerung/ Elongation	60 °C	4 min	
Enzyminaktivierung	99,9 °C	10 min	1
	4 °C	bis zu 1 h oder über Nacht	-

Nach der PCR wurden die Proben auf Eis aufbewahrt und in 1x Tris-EDTA – Puffer 1:20 verdünnt. Zur späteren Verwendung wurden die Proben bei -20 °C eingefroren. Die verdünnten Präamplifikationen wurden ohne weitere Konzentrationsbestimmung für die Genotypisierung verwendet.

3.2.6.3.3 Real-Time PCR

Die Genotypisierung der Proben erfolgte mithilfe der Taqman™ OpenArray™ Technologie und vorgefertigten OpenArrays™ im Format 60 Assays x 48 Proben.

3. Implementierung einer pharmakogenetischen Diagnostik im klinischen Alltag

Taqman™ basiert auf einer *Real-Time* PCR (*polymerase chain reaction*, PCR). Ein Genotyping-Assay enthält neben dem Primerpaar Taqman™-Sonden, an deren 5'-Ende ein Fluoreszenzfarbstoff gebunden ist (VIC® Farbstoff (2'-Chloro-7'-phenyl-1,4-dichloro-6-carboxyfluorescein) für z.B. Allel 1 und FAM™ Farbstoff (6-Carboxyfluorescein) für Allel 2). Am 3'-Ende der Sonden sind nicht-fluoreszierende Quencher sowie sogenannte *minor groove binder* gebunden. Die *minor groove binder* erhöhen die Schmelztemperaturen der Sonden und erlauben dadurch kürzere Sonden. Die Fluoreszenz der Farbstoffe wird durch die Nähe der Quencher durch Förster-Resonanzenergietransfer (FRET) unterdrückt. Während der Hybridisierungsphase binden die Primer und die allel-spezifischen Sonden an ihre Zielsequenzen. In der Elongationsphase synthetisiert die Taq-Polymerase einen komplementären DNA-Strang. Durch die 5'-Nukleaseaktivität der Polymerase wird die gebundene Sonde abgebaut. In der Folge wird der Farbstoff räumlich vom Quencher getrennt. Hierdurch steigt die Intensität der Fluoreszenz und ein Signal kann detektiert werden. Das Fluoreszenzsignal ist proportional zu der Anzahl an abgebauten Sonden, welche sich exponentiell mit der Anzahl an PCR-Zyklen erhöhen. Bei homozygoten Genotypen ist entweder nur die FAM™- oder nur die VIC®-Fluoreszenz messbar, bei heterozygoten Genotypen sind beide Fluoreszenzsignale messbar.

3.2.6.3.4 Vorbereitungen und Durchführung OpenArray™

Die DNA-Proben wurden für die OpenArray™-Analyse mit nukleasefreiem Wasser in einer 96-Well Platte auf 50 ng/µl verdünnt.

Als Kontrollen wurden Leerproben sowie Plasmidkontrollen für den heterozygoten und homozygoten Zustand als Positivkontrollen mitgeführt.

2,5 µl Genotyping Master Mix wurden in eine OpenArray™ 384-Well Sample Plate vorgelegt. 2,5 µl der auf 50 ng/µl verdünnten DNA oder die Kontroll-Plasmide wurden mit einer Mehrkanalpipette hinzugefügt (Tabelle 30).

Tabelle 30: Pipettierschema der OpenArray® 384-Well Sample Plate.

Reagenz	Volumen
2x Taqman™ OpenArray™ Genotyping Master Mix	2,5 µl
gDNA Probe [50 ng/µl] / Kontroll-Plasmide	2,5 µl
Gesamtvolumen	5,0 µl

Anschließend wurde die Platte mit Aluklebefolie verschlossen, über alle vier Ecken gevortext, 1 Minute bei 1000 rpm zentrifugiert und bis zur weiteren Verwendung auf einem Kühlblock gelagert.

Für die korrekte Überführung der Proben von einer 96-Well-Platte über eine 384-Well-Platte auf das verwendete OpenArray™-Format wurde mithilfe der Sample Tracker Software am QuantStudio-Laptop ein Sample Mapping-File erstellt. Die Beladung des OpenArrays™ erfolgte mithilfe des OpenArray™ AccuFill™ Systems. Nach der Beladung wurde das OpenArray™ Case für 10 Sekunden in eine Plattenpresse eingelegt (das OpenArray™ Case muss innerhalb von 90 Sekunden verschlossen werden). Das verschlossene OpenArray™ Case wurde dann über die Beladeöffnung vorsichtig und gleichmäßig mit Immersionsflüssigkeit befüllt, sodass keine Luftblasen entstehen.

Die qPCR wurde am QuantStudio™ 12K Flex System gemäß Herstellerangaben durchgeführt und mithilfe der TaqMan® Genotyper Software ausgewertet. Die Software ordnete die Proben automatisch einem Genotypcluster zu. Je nach Intensitätsverhältnis zwischen den Farbstoffen FAM™ und VIC® wurden den Proben heterozygote oder homozygote Allelzustände zugewiesen. Falls die Software eine Probe keiner Genotyp-Gruppe zuordnen konnte, konnte der Allelzustand manuell gecallt werden. Waren Proben mit unzureichender Qualität, wie z.B. unzureichende Amplifikation dabei, wurden diese ausgeschlossen bzw. der Call auf „Undetermined“ gesetzt.

3.2.6.3.5 Bestimmung der Genkopien von CYP2D6

Die Bestimmung der Genkopienzahl (*Copy Number Variation*, CNV) von CYP2D6 erfolgte ebenfalls mittels der Taqman™ Sonden Technologie (Schaeffeler et al. 2003). Hierfür wurde der CYP2D6 Taqman™ Copy Number Assay (Sonde mit FAM™-Farbstoff) und als Referenzassay das Referenzgen Humane RNaseP (Ribonuclease P) (Sonde mit VIC®-Farbstoff) verwendet. Man

3. Implementierung einer pharmakogenetischen Diagnostik im klinischen Alltag

geht davon aus, dass das Referenzgen im diploiden Genom in zweifacher Kopie vorliegt. Zur Bestimmung der Genkopienzahl der gDNA-Probe wurde die Methode der relativen Quantifizierung angewendet. Hierbei wird die relative Kopienzahl der Probe ins Verhältnis zu der bekannten Kopienzahl der Referenzsequenz gesetzt. Die Zunahme der Fluoreszenz wurde über das Real-Time PCR Gerät nach jedem PCR-Zyklus gemessen und aufgezeichnet. Die DNA wurde hierzu auf 5 ng/µl verdünnt. Hierfür wurden 3 µl der zuvor für die Analyse auf dem OpenArray™ verdünnten DNA (50 ng/µl) mit 27 µl nukleasefreiem Wasser verdünnt. Nach dem folgendem Pipettierprotokoll (Tabelle 31) wurde ein Master Mix zusammengestellt.

Tabelle 31: Zusammenstellung Master Mix.

Reagenz	Volumen pro Well
TaqPath™ ProAmp™ Master Mix	5,0 µl
Taqman™ CYP2D6 CNV-Assay (20x)	0,5 µl
Taqman™ RNaseP-Assay (20x)	0,5 µl
Nuklease-freies Wasser	2,0 µl
Gesamtvolumen	8,0 µl

Pro Well wurden 8 µl Master Mix in eine 384-Well Taqman™-PCR-Platte (auf Eis/Kühlplatte) vorgelegt. Anschließend wurden 2 µl der verdünnten DNA (5 ng/µl) zugegeben.

Der CNV-Assay erfolgte in 4-fach-Bestimmung. Die Platte wurde sorgfältig mit einer optischen Folie (MicroAmp® Optical Adhesive Film) verschlossen und kurz zentrifugiert. Als Kontrollen wurden Leerproben sowie mindestens zwei DNA-Proben mit bekanntem CNV-Genotyp im Experiment mitgeführt. Die Bestimmung wurde ebenfalls am QuantStudio™ 12K Flex System durchgeführt (Tabelle 32).

Tabelle 32: Temperaturprotokoll für die CNV-Bestimmung.

Schritt	Temperatur	Zeit	Zyklen
Enzymaktivierung	95 °C	10 min	1
Denaturierung	95 °C	15 s	40
Primeranlagerung/ Elongation	60 °C	1 min	
Finale Elongation	60 °C	30 s	1

3. Implementierung einer pharmakogenetischen Diagnostik im klinischen Alltag

Die Auswertung erfolgte mithilfe der CopyCaller® Software v2.0. Angewendet wurde hier das Prinzip der relativen Quantifizierung (vergleichende CT-Methode ($\Delta\Delta CT$)). Hierbei wird die Anzahl an Kopien des *CYP2D6*-Gens mit der Anzahl an Kopien des Referenzgens (*RnaseP*-Referenzsequenz) ins Verhältnis gesetzt. Dafür wird die Differenz (ΔCT) zwischen der Ziel- und der Referenzsequenz gemessen. Der ΔCT -Wert wird anschließend mit dem ΔCT -Wert einer Kontrollprobe (Kalibrator), für die die Kopienzahl bekannt ist, verglichen.

3.2.6.3.6 Durchführung des KASP™-Assay

Für die Bestimmung des *UGT1A1**28/*36/*37-Genotyps wurde die KASP (*kompetitive allele-specific PCR*) Technologie verwendet.

Der KASP Assay Mix enthält zwei allel-spezifische Vorwärtsprimer und einen Rückwärtsprimer. Die 3'-Enden der allel-spezifischen Primer sind komplementär zur Zielregion, am 5'-Ende befinden sich nicht-komplementäre Schwanzsequenzen. Die beiden Schwanzsequenzen unterscheiden sich voneinander und sind jeweils komplementär zu einem der zwei Oligonukleotide, an deren 3'-Ende Quencher gebunden sind und die im Master Mix enthalten sind. Diese Oligonukleotide binden zwei fluoreszenzmarkierte Oligonukleotide (Fluoreszenzfarbstoffe FAM™ bzw. HEX™ (Hexachlorfluorescein)), die ebenfalls im Master Mix enthalten sind, sodass die Fluoreszenzsignale unterdrückt sind (FRET).

Bei der PCR bindet der passende allel-spezifische Primer an die Zielsequenz und wird elongiert, die Schwanzsequenz des Primers wird somit Teil des neu synthetisierten DNA-Strangs. Im weiteren Verlauf der PCR wird schließlich das passende fluoreszenzmarkierte Oligonukleotid eingebaut (bindet an die komplementäre Sequenz der Schwanzsequenz des allel-spezifischen Primers). Dadurch wird der Farbstoff vom Quencher räumlich getrennt und ein Fluoreszenzsignal generiert. Bei homozygoten Genotypen wird nur eines der beiden Fluoreszenzsignale generiert, bei heterozygoten Genotypen werden beide Fluoreszenzsignale generiert (He et al. 2014; LGC Biosearch Technologies 2022).

Der KASP-Assay erfolgte in 2-fach-Bestimmung. Pro Well wurden 3 µl Master Mix vorgelegt und 2 µl DNA zugegeben (Tabelle 33).

Tabelle 33: Pipettierschema der 384-Well Taqman™-PCR-Platte.

Reagenz	Volumen pro Well
2x KASP-TF Master Mix	2,50 µl
72x KASP Assay Mix	0,07 µl
Nuklease-freies Wasser	0,43 µl
gDNA Probe [5 ng/µl] / Kontrollen	2,00 µl
Gesamtvolumen	5,00 µl

Als Kontrollen wurden Leerproben sowie Plasmidkontrollen für den heterozygoten und homozygoten Zustand mitgeführt. Die Bestimmung wurde ebenfalls am QuantStudio™ 12K Flex System durchgeführt (Tabelle 34) und ausgewertet.

Tabelle 34: Temperaturprotokoll für den KASP-Assay.

Schritt	Temperatur	Zeit	Zyklen
	30 °C	1 min	1
Enzymaktivierung	94 °C	15 min	1
Denaturierung	94 °C	20 s	10
Primeranlagerung/ Elongation	61 °C	1 min	
Denaturierung	94 °C	20 s	27
Primeranlagerung/ Elongation	55 °C	1 min	
Fluoreszenz-Messung	30°C	1 min	1

3.2.6.4 IT-basierter Prozess zur Befunderstellung

Die Erstellung der Befunde und deren Bereitstellung im KIS wurde in Zusammenarbeit mit der Firma bio.logis digital health GmbH mithilfe der Software GIMS (*Genetic Information Management System*) durchgeführt.

GIMS ist eine IT-Plattform, die bei der Interpretation von genetischen Daten und bei der darauffolgenden Befunderstellung unterstützt (bio.logis digital health GmbH 2022). Die Software besteht aus verschiedenen Modulen (bio.logis digital health GmbH 2022):

- Knowledge Management Modul (enthält aktuelle Informationen der DPWG bzw. CPIC Leitlinien)
- Diagnostic Report Modul (erstellt PGx-Bericht auf Basis der übermittelten Genotypisierungsergebnisse; durch Bundesverband Internetmedizin als

3. Implementierung einer pharmakogenetischen Diagnostik im klinischen Alltag

Qualitätsprodukt Internetmedizin zertifiziert; CE-Kennzeichen als Medizinprodukt der Klasse I (EEC 93/42, EC2007/47))

- Delivery & SFX Modul (Digitale Bereitstellung von Ergebnissen)

In Kooperation mit der bio.logis digital health GmbH und der IT-Abteilung des RBKs wurde in der Vorbereitungsphase der Studie ein automatisierter Prozess für die pharmakogenetische Diagnostik entwickelt, der in Abbildung 27 dargestellt ist und im Folgenden beschrieben wird.

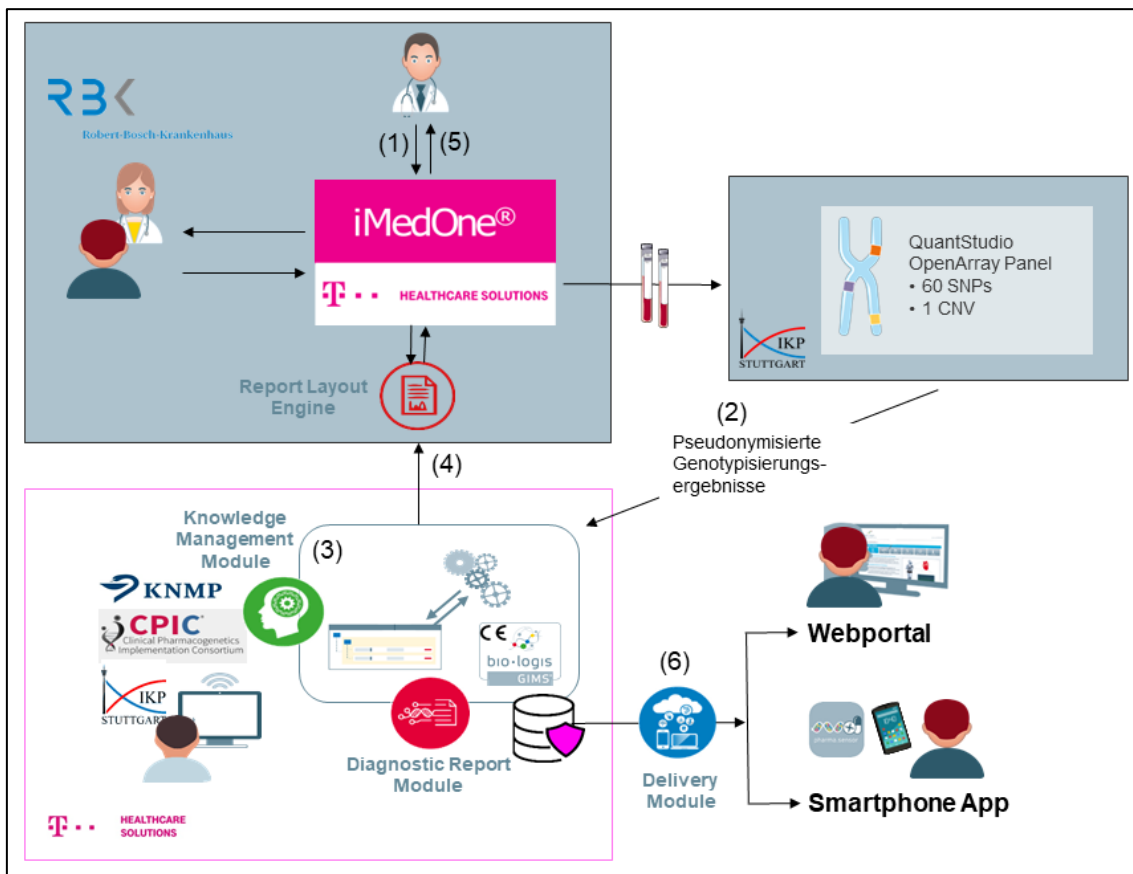


Abbildung 27: IT-basierter Prozess. (1) RBK: Beauftragung der pharmakogenetischen Diagnostik durch behandelnden Arzt im KIS (iMedOne®). (2) Pharmakogenetische Diagnostik am IKP; Genotypisierungsergebnisse werden pseudonymisiert an GIMS (*Genetic Information Management System*) weitergegeben. (3) GIMS: Genotypisierungsergebnisse werden mit Empfehlungen der DPWG-Leitlinien verknüpft (Diagnostic Report Modul und Knowledge Management Modul). (4) Resultierender pseudonymer PGx-Bericht wird an Report Layout Engine gesendet (auf internem Server des RBKs); mithilfe der Pseudonymisierungsnummer erfolgt Koppelung des Berichts mit den Patientendaten aus dem KIS; Erstellung eines patientenspezifischen PGx-Bericht, der in die Patientenakte im KIS hochgeladen wird. (5) Zugriff auf PGx-Bericht im KIS durch behandelnden Arzt. (6) Speicherung des pseudonymen PGx-Berichts in Datenbank (auf externem Server der Deutschen Telekom); hierüber Zugriff des Patienten auf persönlichen PGx-Bericht (über

3. Implementierung einer pharmakogenetischen Diagnostik im klinischen Alltag

persönliche Zugangsdaten für einen Online Account, zugänglich über Website oder Smartphone App) (Delivery & SFX Modul).

- (1) Der behandelnde Arzt beauftragt die pharmakogenetische Diagnostik in iMedOne®. Nach Auftragsstellung stehen dem Arzt die Studiendokumente für das Aufklärungsgespräch zum Druck zur Verfügung. Nach erfolgter Einwilligung wird dem Patienten bis zu 8 ml EDTA-Vollblut abgenommen.
- (2) Nach Durchführung der pharmakogenetischen Diagnostik am IKP werden die Genotypisierungsergebnisse pseudonymisiert über eine sichere Verbindung an GIMS (*Genetic Information Management System*) weitergegeben. Es werden keine weiteren Patientendaten übermittelt.
- (3) Mithilfe des Diagnostic Report Moduls des GIMS Systems werden die Genotypisierungsergebnisse mit Empfehlungen der DPWG-Leitlinien verknüpft. Zum aktuellen Zeitpunkt sind Informationen zu 77 Wirkstoffen und 11 Pharmakogenen hinterlegt, die in Tabelle 35 aufgelistet sind.
- (4) Der resultierende pseudonyme PGx-Bericht wird an die Report Layout Engine gesendet, die auf einem internen Server des RBKs installiert ist. Mithilfe der Pseudonymisierungsnummer koppelt die Report Layout Engine den Bericht mit den Patientendaten aus dem KIS iMedOne® und erstellt einen patientenspezifischen PGx-Bericht, der in die Patientenakte im KIS iMedOne® hochgeladen wird.
- (5) Der PGx-Bericht ist in der Patientenakte im KIS für den behandelnden Arzt einsehbar.
- (6) Der pseudonyme PGx-Bericht wird außerdem in einer Datenbank gespeichert, die auf einem externen Server der Deutschen Telekom liegt. Hierdurch ist es möglich, dass auch der Patient Zugriff auf seinen persönlichen PGx-Bericht hat. Die Patienten erhalten persönliche Zugangsdaten für einen Online Account (zugänglich über Website oder Smartphone App).

Tabelle 35: Enthaltene Informationen (Pharmakogene und Wirkstoffe) in GIMS.

Pharmakogene	Wirkstoffe		
<i>CYP2B6</i>	Acenocoumarol	Esomeprazol	Paroxetin
<i>CYP2C19</i>	Amiodaron	Flecainid	Phenprocoumon
<i>CYP2C9</i>	Amitriptylin	Flucytosin	Phenytoin
<i>CYP2D6</i>	Aripiprazol	Fluorouracil	Pimozid
<i>CYP3A5</i>	Atenolol	Fluoxetin	Prasugrel
<i>DPYD</i>	Atomoxetin	Flupentixol	Propafenon
<i>F5</i>	Atorvastatin	Fluvastatin	Quetiapin
<i>SLCO1B1</i>	Azathioprin	Fluvoxamin	Rabeprazol
<i>TPMT</i>	Bisoprolol	Gefitinib	Risperidon
<i>UGT1A1</i>	Brexpiprazol	Glibenclamid	Sertralin
<i>VKORC1</i>	Capecitabin	Gliclazid	Simvastatin
	Carvedilol	Glimepirid	Siponimod
	Chinidin	Haloperidol	Sotalol
	Citalopram	Imipramin	Tacrolimus
	Clomipramin	Irinotecan	Tamoxifen
	Clonidin	Lansoprazol	Tegafur
	Clopidogrel	Mercaptopurin	Thioguanin
	Clozapin	Methylphenidat	Ticagrelor
	Codein	Metoprolol	Tolbutamid
	Dexmethylphenidat	Mirtazapin	Tramadol
	Disopyramid	Moclobemid	Venlafaxin
	Doxepin	Nortriptylin	Voriconazol
	Duloxetin	Olanzapin	Warfarin
	Efavirenz	Omeprazol	Zuclopenthixol
	Eliglustat	Oxycodon	Östrogenhaltige Kontrazeptiva
	Escitalopram	Pantoprazol	

3.2.6.5 Pharmakogenetischer Befund

Der PGx-Bericht erschien in iMedOne® unter dem Reiter Dokumente und wurde auch in das Archiv des KIS (SHA-Archiv, Soarian Health Archive Portal®, ab Februar 2022 CLA-Archiv, CGM Clinical Archive®, CompuGroup Medical) übernommen, sodass die behandelnden Ärzte jederzeit auf die Informationen zugreifen konnten.

Der erstellte pharmakogenetische Befund war in der Regel 15 - 20 Seiten lang. Er enthielt folgende Informationen:

- Relevante pharmakogenetische Varianten des Patienten
- Liste der Arzneimittel mit Therapieempfehlungen
- Empfehlungen zu Therapie- oder Dosisanpassung für alle betroffenen Arzneimittel
- Übersichtstabelle mit detaillierten Genotyp-/Phänotypergebnissen
- Übersichtstabelle mit Wirkstoffen, relevanten Phänotypen und Therapieempfehlungen

Um den Zugang zu diesem Befund mit einer Fülle an Informationen zu erleichtern, wurde ein zusätzlicher, kurzgefasster (1 - 2 Seiten) PGx-Befund erstellt (im weiteren Verlauf als kondensierter Befund bezeichnet). Im kondensierten Befund lag der Fokus auf der aktuellen Medikation des Patienten. Neben den pharmakogenetischen Ergebnissen wurde auch die aktuelle klinische Situation des Patienten berücksichtigt (Informationen aus Patientenakte und Aufnahmefragebogen). D.h. es wurden Empfehlungen für die Medikamente, die der Patient aktuell erhält oder deren Verordnung bereits geplant war (z.B. PGx-Diagnostik vor Beginn einer Therapie mit 5-FU) verfasst und zusätzlich überprüft, ob die aktuelle Komedikation sowie die aktuelle Nieren- und Leberfunktion Auswirkungen auf die pharmakogenetischen Empfehlungen haben. Zusätzlich zu den DPWG Guidelines wurden für diese Befunde auch, nach interner Absprache, ergänzende Informationen aus den CPIC Guidelines verwendet (beispielsweise gibt es nur eine CPIC Empfehlung für Ondansetron). Der kondensierte Befund wurde final durch einen Facharzt für Klinische Pharmakologie freigegeben und ebenfalls in die Patientenakte in iMedOne® hochgeladen.

Lag eine Empfehlung für die aktuelle Medikation des Patienten vor, wurde dieser kurze Befund den Hausärzten, gleichzeitig mit dem Arztfragebogen, zugesendet.

3. Implementierung einer pharmakogenetischen Diagnostik im klinischen Alltag

Die Entscheidung, ob die Empfehlungen in den PGx-Berichten umgesetzt wird, lag beim behandelnden Arzt. Das Studienteam des IKPs stand jederzeit für Rückfragen und zur Beratung zur Verfügung.

Anhand der Patientenakten in iMedOne® oder durch persönliche bzw. telefonische Gespräche mit den behandelnden Ärzten wurde nachverfolgt, inwieweit die Empfehlungen in der Klinik umgesetzt worden sind.

3.2.6.6 Zugang zum pharmakogenetischen Bericht für die Patienten

Allen Studienpatienten wurden Zugangsdaten für einen Online Zugang (Webportal und Smartphone-App, Abbildung 28 und Abbildung 29 A) zugesandt. Mit diesen Zugangsdaten konnten die Patienten eigenständig auf ihre pharmakogenetischen Ergebnisse sowie Informationsmaterial zum Thema Pharmakogenetik zugreifen (Abbildung 29 C). Die Patienten konnten nach Medikamenten suchen, die sie aktuell einnehmen oder neu verordnet bekommen haben (Abbildung 28 und Abbildung 29 B). Sie erhielten daraufhin Informationen ob, bei den vorliegenden persönlichen pharmakogenetischen Ergebnissen, Empfehlungen für das entsprechende Medikament vorliegen. Vorteil der digitalen Version ist, dass die Informationen regelmäßig gemäß den aktuell gültigen pharmakogenetischen Leitlinien aktualisiert werden. Die Patienten konnten diese Informationen beim nächsten Besuch ihrem Hausarzt zeigen und mit dem Hausarzt mögliche Konsequenzen besprechen. App bzw. Webportal können auch auf Englisch eingestellt werden, was ein weiterer Vorteil der digitalen Version ist. Die Patienten konnten somit ihren individuellen PGx-Bericht unabhängig vom Standort weltweit im Bedarfsfall aufrufen und ihrem behandelnden Arzt oder Apotheker vorlegen. Nach der ersten Anmeldung wurden die Patienten aufgefordert, das Passwort zu ändern, sodass ab diesem Zeitpunkt nur noch sie Zugriff auf den Account hatten.

3. Implementierung einer pharmakogenetischen Diagnostik im klinischen Alltag

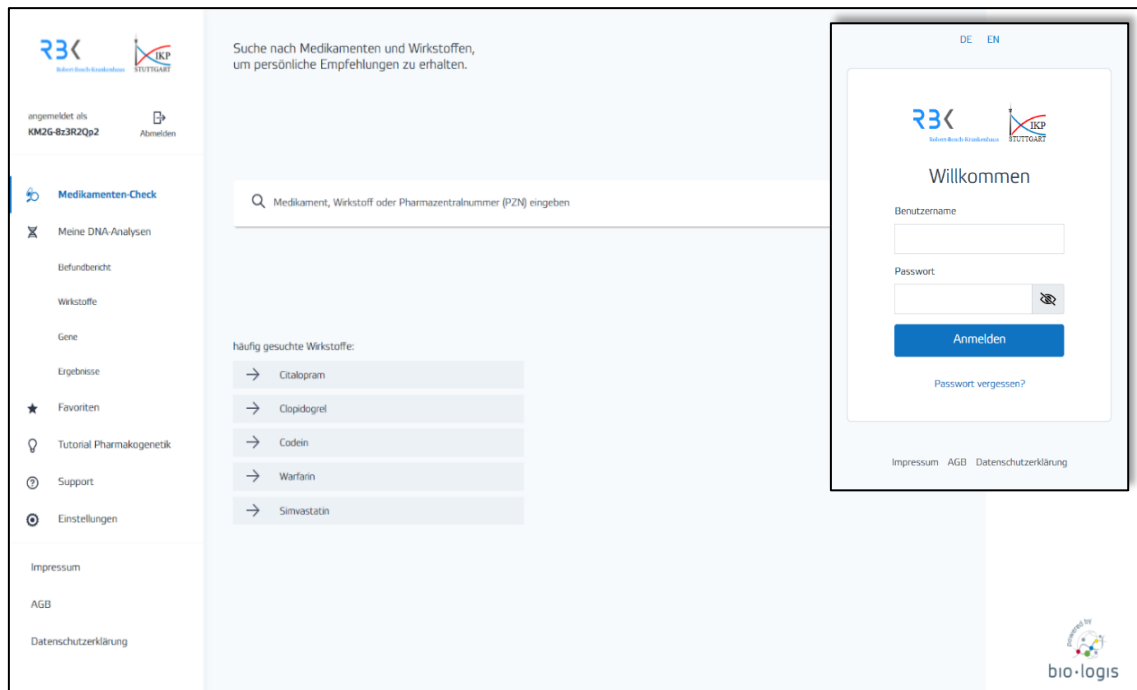


Abbildung 28: Startseite Webportal pharmacogenetik.rbk.de.

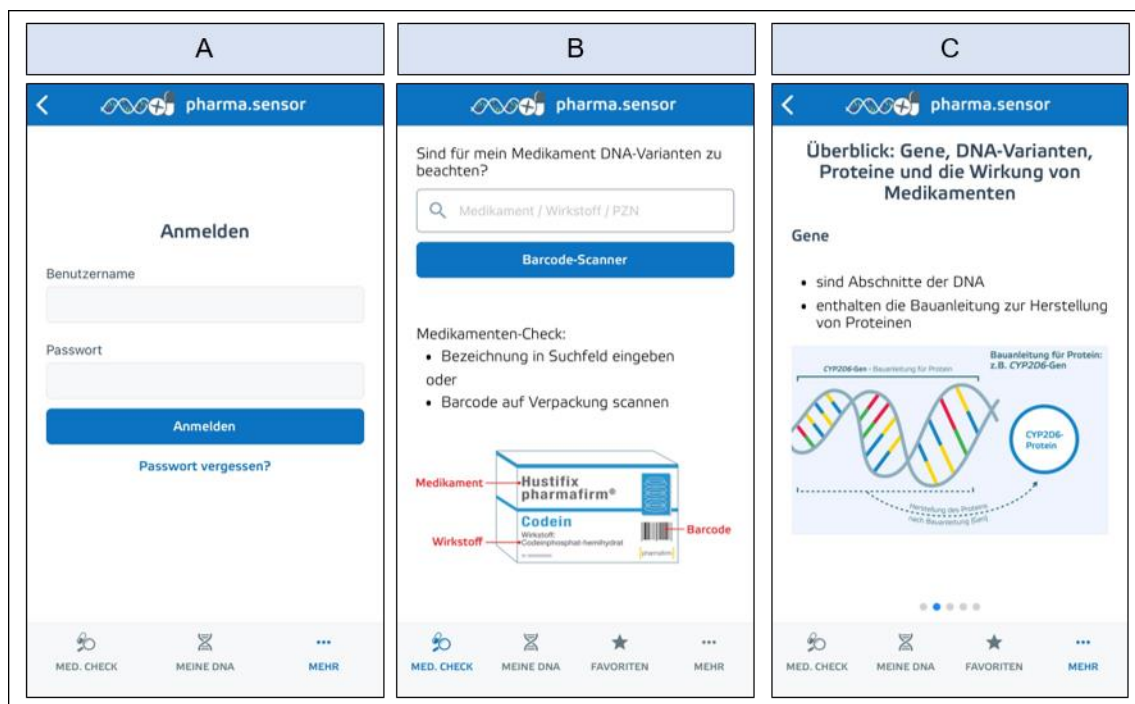


Abbildung 29: Smartphone-App pharma.sensor. A: Persönlicher Zugang; B: Startseite mit Suchfunktion; C: Informationsmaterial zu Pharmakogenetik.

3.2.6.7 Follow-up

Um Akzeptanz und Anwendung der pharmakogenetischen Ergebnisse zu evaluieren, wurden Fragebögen entwickelt, die an die teilnehmenden Patienten (Patientenfragebogen, siehe Anhang VI) und an ihre Hausärzte (Arztfragebogen, siehe Anhang VII) versendet wurden.

Die Patienten wurden über die erneute Kontaktaufnahme mit Ihnen sowie mit Ihrem Hausarzt aufgeklärt. Mit der Einwilligung zur Studie haben sie den Hausarzt von seiner Schweigepflicht für diesen Fragebogen befreit. Die Hausärzte wurden postalisch über den Einschluss ihres Patienten in die Studie informiert und darauf aufmerksam gemacht, dass sie einen Fragebogen zum Follow-up erhalten werden.

Im Arztfragebogen wurde folgende Daten erhoben:

- Hat der Patient dem Hausarzt den pharmakogenetischen Befund gezeigt?
- Wenn während des stationären Aufenthalts eine Anpassung der Medikation aufgrund des pharmakogenetischen Befunds erfolgte, ist der Hausarzt dieser gefolgt?
- Würde der Hausarzt vor Verordnung weiterer Medikamente auf die pharmakogenetische Information zugreifen?
- Sieht der Hausarzt einen Bedarf für Schulungen zum Thema Pharmakogenetik im ambulanten Bereich?

Im Patientenfragebogen wurden folgende Daten erhoben:

- Fragen zur bestehenden Arzneimitteltherapie (aktuelle Medikation sowie Fragen zur Compliance)
- Fragen zum pharmakogenetischen Bericht (Hat der behandelnde Arzt im RBK mit dem Patienten über den pharmakogenetischen Bericht gesprochen? Wurde der pharmakogenetische Bericht dem Hausarzt gezeigt? Wurden App/ Online Account aktiviert und das Informationsmaterial genutzt? Wurden die Informationen für ein weiteres Medikament angewendet?)
- Allgemeine Fragen (Zufriedenheit mit der Studie, Interesse an dem Thema Pharmakogenetik, Angaben zur beruflichen Ausbildung)

3. Implementierung einer pharmakogenetischen Diagnostik im klinischen Alltag

Bei Patienten, bei denen eine pharmakogenetische Empfehlung für die aktuelle Medikation erfolgt ist, wurde zusätzlich abgefragt, ob es bei dem betroffenen Medikament zu Nebenwirkungen kam, ob das Medikament abgesetzt wurde oder ob Dosisänderungen vorgenommen wurden.

3.2.6.8 Optimierungen im Verlauf der Studie

Im Verlauf der Studie wurde eingeführt, dass nach dem Hochladen der Befunde in iMedOne® das Alarmkennzeichen „Pharmakogenetischer Befund“ gesetzt wird. So wurden die behandelnden Ärzte über die Fertigstellung der pharmakogenetischen Berichte unterrichtet. Zusätzlich dient das Alarmkennzeichen auch bei zukünftigen Aufenthalten im RBK als Hinweis, dass bei diesem Patienten ein pharmakogenetischer Befund hinterlegt ist.

Zu Beginn der Studie wurden zusätzlich zu den Patientenfragebögen nach drei Monaten weitere Fragebögen nach einer Woche versendet. Dies wurde im Verlauf der Studie jedoch infolge des Patientenfeedbacks und dem geringen zusätzlichen Informationsgehalt zunächst auf einen Fragebogen nach einem Monat umgestellt und schließlich eingestellt. Durch die kurze Zeitspanne hatten die Patienten wenig Zeit sich mit dem pharmakogenetischen Bericht auseinander zu setzen und der nächste Hausarztbesuch nach Klinikbesuch fand in der Regel nicht innerhalb der kurzen Zeitspanne statt. Der Mehraufwand für die Patienten und mögliche Ermüdungserscheinungen beim Ausfüllen von mehreren Fragebögen, führte zu der Entscheidung alle Fragen gesammelt im 3-Monats-Fragebögen zu stellen.

Für die Auswertung der Patientenfragebögen (siehe 3.3.9.1) wurden nur die 3-Monats-Fragebögen ausgewertet. Eine Ausnahme wurde bei der Auswertung der allgemeinen Fragen und Fragen zur bestehenden Arzneimitteltherapie gemacht. Lag ein 3-Monats-Fragebogen von einem Patienten vor, in dem die allgemeinen Fragen und Fragen zur bestehenden Arzneimitteltherapie nicht enthalten waren, wurde abgeglichen, ob ein weiterer Fragebogen (1 Monat oder 1 Woche) für diesen Patienten vorlag und die Antworten gegebenenfalls ergänzt. Wenn nicht explizit anders gekennzeichnet, ist unter Patientenfragebogen im Weiteren stets der 3-Monats-Fragebogen zu verstehen.

3.3 Ergebnisse

3.3.1 Patientencharakteristika

Die Studie begann mit einer Pilotphase im Juli 2020, in der vier Patienten eingeschlossen wurden (erster Patient wurde am 21.07.2020 eingeschlossen). Bedingt durch COVID-19 und die pandemiebedingte Auslastung der Klinik begann die offizielle Rekrutierung der Patienten erst im Oktober 2020 (erster Patient wurde am 07.10.2020 eingeschlossen). Die Rekrutierung lief zum Zeitpunkt der Datenauswertung für diese Arbeit noch. Für die vorliegende Dissertationsarbeit wurde eine Interimsanalyse durchgeführt. Hierfür wurden alle Patienten ausgewählt, die im Zeitraum 07.10.2020 bis 10.03.2022 in die Studie eingeschlossen wurden ($n = 260$). Vier Patienten wurden ausgeschlossen, da keine pharmakogenetische Diagnostik durchgeführt werden konnte. Drei der Patienten wurden vor der Blutentnahme entlassen und ein Patient verstarb vor der Probenentnahme. Ein weiterer Patient zog seine Einwilligung in die Studie zurück. Für die Auswertung standen somit 255 Patienten zur Verfügung (Abbildung 30).

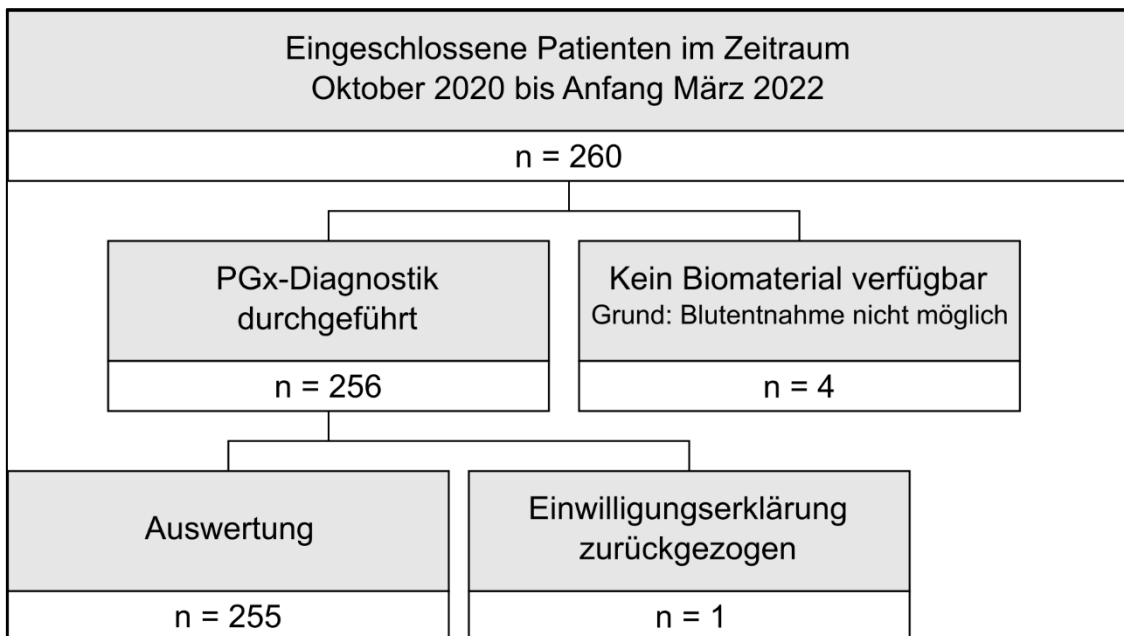


Abbildung 30: Flussdiagramm Patienten. 260 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen (Zeitraum 07.10.2020 – 10.03.2022). Bei vier Patienten konnte keine pharmakogenetische Diagnostik durchgeführt werden, da keine Blutprobe von den Patienten verfügbar war. Ein Patient hat nachträglich die Einwilligung zur Studie zurückgezogen. Für die Auswertung standen somit 255 Patienten zur Verfügung.

3. Implementierung einer pharmakogenetischen Diagnostik im klinischen Alltag

44 % der Patienten (n = 112) waren weiblich. Die Hälfte der Patienten (n = 127) war zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses 65 Jahre oder älter. Der jüngste eingeschlossene Patient war 18 Jahre alt, der älteste Patient war 89 Jahre alt, der Median lag bei 64 Jahren (Tabelle 36).

Tabelle 36: Patientencharakteristika.

Patientencharakteristika N = 255¹	
Geschlecht	
m	143 (56%)
w	112 (44%)
Alter	64 (56 – 72)
Altersgruppe	
18 - 24 Jahre	9 (3,5%)
25 - 44 Jahre	21 (8,2%)
45 - 64 Jahre	98 (38%)
65 - 80 Jahre	106 (42%)
Über 80 Jahre	21 (8,2%)
¹ n (%); Median (IQR)	

Die Hälfte der Patienten wurden über den Bereich der Hämatologie und Onkologie in die Studie eingeschlossen (53 %; n = 136; Abteilungen für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin, Molekulare Onkologie und Pneumologische Onkologie) (Abbildung 31). 26 % der Patienten (n = 67) wurden über die Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie eingeschlossen, entweder aufgrund eines gastrointestinalen Tumors, bei dem eine Chemotherapie mit 5-FU, Capecitabin oder Irinotecan geplant war oder bei geplanter Verordnung von Azathioprin bei Colitis Ulcerosa. Die Abteilung für Allgemeine Innere Medizin und Nephrologie und die Abteilung für Geriatrie schlossen insgesamt 14 % der Patienten ein (n = 38). Chirurgische Abteilungen schlossen Patienten aufgrund einer anstehenden Chemotherapie (5-FU, Capecitabin oder Irinotecan) ein.

3. Implementierung einer pharmakogenetischen Diagnostik im klinischen Alltag

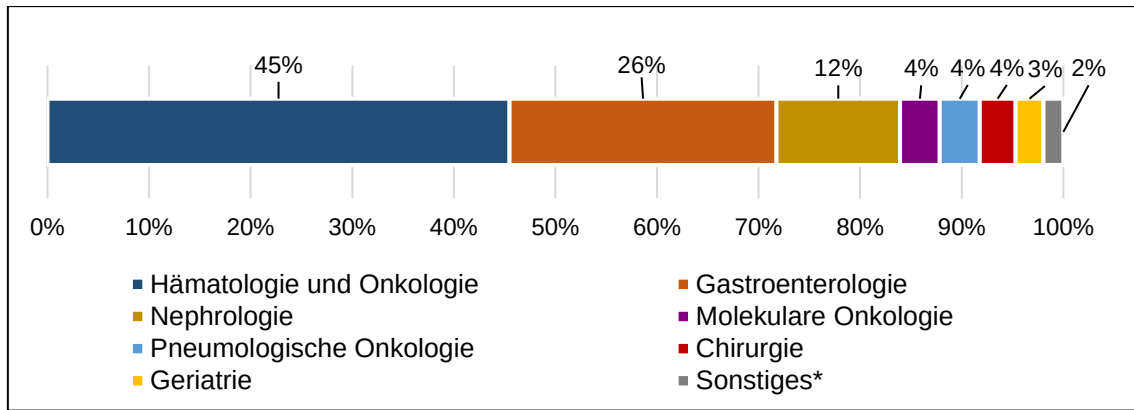


Abbildung 31: Anteil der Fachabteilungen an den eingeschlossenen Patienten. *Sonstiges: Weitere Abteilungen, Anteil an den eingeschlossenen Patienten (n = 255) jeweils unter 2 %.

Tabelle 37 zeigt die zehn häufigsten Hauptdiagnosen. Insgesamt hatten 85 % der Patienten eine onkologische Hauptdiagnose. An sechster Stelle mit einem Anteil von 6 % lagen nierentransplantierte Patienten.

Tabelle 37: Häufigste Hauptdiagnosen (Top 10). * Sonstige: Weitere Diagnosen, Anteil an den Gesamtdiagnosen (n = 255) jeweils unter 2,0 %. ALL: Akute lymphatische Leukämie; AML: Akute myeloische Leukämie; NTx: Nierentransplantation, Z.n.: Zustand nach.

	Hauptdiagnose	n	%
1	Pankreaskarzinom	33	13
2	Kolonkarzinom	29	11
3	AML	27	11
4	Rektumkarzinom	26	10
5	Magenkarzinom	24	9,4
6	Z. n. NTx	16	6,3
7	Ösophaguskarzinom	15	5,9
8	ALL	14	5,5
9	Biliäres Karzinom	9	3,5
10	Mammakarzinom	9	3,5
	Sonstige (n = 32) *	54	21

3.3.2 Aufnahmefragebögen

Der Rücklauf der Aufnahmefragebogen lag bei 90 % (n = 226). Die 24 Patienten, die keinen Aufnahmefragebogen ausgefüllt hatten, wurden bei der Auswertung als „keine Information“ gezählt.

3.3.2.1 Patientencharakteristika

Insgesamt waren 81 % der Studienpatienten europäischer Herkunft (Zentraleuropäer (n = 186), Südeuropäer (n = 9) und Osteuropäer (n = 2)), wobei Zentraleuropäer den größten Anteil hatten (73 %) (Abbildung 32). Die Anteile der Patienten, die ihre ethnische Herkunft als „Afrikaner“ (1,6 %, n = 4), „Asiate“ (2,0 %, n = 4) oder „Naher Osten“ (1,2 %, n = 3) angegeben haben, waren deutlich geringer. Die Auswahlmöglichkeit „Latino“ wurde von keinem Patienten angekreuzt. Von 14 % der Patienten war die ethnische Herkunft nicht bekannt (keine Angabe im Fragebogen oder kein Aufnahmefragebogen ausgefüllt).

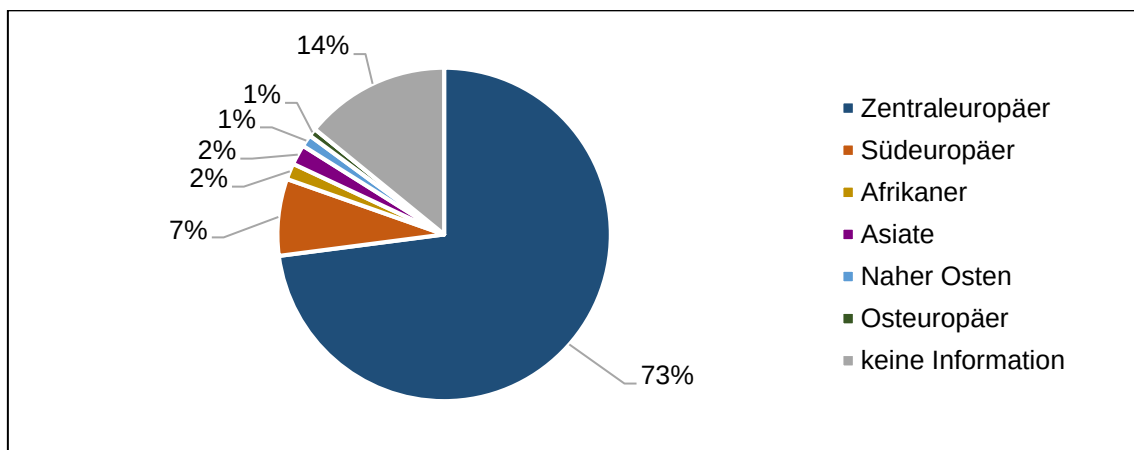


Abbildung 32: Angaben zur ethnischen Herkunft der Patienten. Durch Aufnahmefragebögen erfasst. Dargestellt ist der Anteil an den gesamten Studienpatienten (n = 255). Patienten, die keine Angabe gemacht haben oder keinen Fragebogen ausgefüllt haben, wurden unter „keine Information“ zusammengefasst.

Bei Studieneinschluss waren weniger als die Hälfte (40 %, n = 102) der Patienten normalgewichtig (BMI 18,5 - 24,9 kg/m²). Gemäß der Deutschen Adipositas Gesellschaft (Deutsche Adipositas-Gesellschaft e.V. 2022) galten 40% der Patienten (n = 101) als übergewichtig mit einem BMI größer gleich 25 kg/m². Sechs Patienten hatten einen BMI unter 18,5 kg/m² und galten als untergewichtig. Von 46 Patienten (18 %) lagen keine Daten zu Größe und/oder Gewicht bei Studieneinschluss vor.

3. Implementierung einer pharmakogenetischen Diagnostik im klinischen Alltag

Weiterhin wurden in den Aufnahmefragebögen Daten zu Alkohol- und Nikotinkonsum, Ernährungsgewohnheiten und Komedikation erfragt. 219 Patienten gaben an, dass sie sich westlich oder mediterran ernähren, 19 Patienten gaben an, dass sie sich vegetarisch oder vegan ernähren und sechs Patienten gaben an, dass sie sich asiatisch ernähren (Mehrfachantworten waren möglich). Die weiteren durch die Aufnahmefragebögen erfassten Patientencharakteristika sind in Tabelle 38 dargestellt. 11 % der Patienten gaben an, dass sie rauchen (n = 29) und 25 % der Patienten kreuzten an, dass sie entweder einmal pro Woche (n = 35) oder mehr als einmal pro Woche Alkohol konsumieren (n = 29). Nur 1,2 % der Patienten gaben an, dass sie Johanniskraut als Komedikation einnehmen (n = 3). 6,3 % der Patienten gaben an, dass sie regelmäßig Grapefruit, Pomelo oder Granatapfel konsumieren (n = 16) und 24 % der Patienten berichteten, dass sie unter einer Allergie leiden (n = 62).

Tabelle 38: Durch Aufnahmefragebögen erfasste Patientencharakteristika (n = 255). Patienten, die keine Angabe gemacht haben oder keinen Fragebogen ausgefüllt haben, wurden als „keine Information“ gezählt.

	Ja, n (%)		Nein, n (%)	Keine Information, n (%)
Nikotinkonsum	29 (11)		193 (76)	33 (13)
Alkoholkonsum	64 (25)		156 (61)	35 (14)
	1x/ Woche	> 1x/ Woche		
	35 (14)	29 (11)		
Einnahme von Johanniskraut	3 (1,2)		221 (87)	31 (12)
Regelmäßiger Konsum von Grapefruit, Pomelo oder Granatapfel	16 (6,3)		208 (82)	31 (12)
Allergien	62 (24)		160 (63)	33 (13)

3.3.2.2 Informationen zu den aufklärenden Ärzten

Der Großteil der Patienten (n = 144) wurde von Assistenzärzten aufgeklärt und eingeschlossen. 87 Patienten wurden durch Oberärzte, 24 Patienten durch Chefärzte in die Studie eingeschlossen.

Als Grund für den Studieneinschluss wurde am häufigsten „Interner Standard“ (n = 86) angegeben. Häufig wurden außerdem „Leitlinie“ (n = 47) und „Eigene ärztliche Initiative“ (n = 25) angegeben (Mehrfachantworten waren möglich). In 44 Fällen wurde „Leitlinie“ bei einer geplanten 5-FU-haltigen Chemotherapie angegeben. In Einzelfällen wurden die Auswahlmöglichkeiten „Aufgrund von Informationen aus RBK-interner Fortbildung“ (n = 5), „Unerwünschte Arzneimittelwirkung unter bestehender Therapie“ (n = 2) und „Aufmerksam gemacht durch Meldung im iMedOne“ (n = 1) ausgewählt. 41 % der aufklärenden Ärzte haben keine Angabe zur Initiative zur pharmakogenetischen Diagnostik gemacht.

3.3.3 Medikationsdaten

3.3.3.1 Verordnete Medikamente

Die Medikationsdaten der Patienten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses wurden erfasst. Pausierte Medikamente, Hydrierungs- und Ernährungslösungen wurden für die Auswertung nicht berücksichtigt. Im Median erhielten die Patienten bei Studieneinschluss 7 Medikamente. Der Maximalwert an Medikamenten pro Patient lag bei 23 Medikamenten und der Minimalwert lag bei 0 Medikamenten. Insgesamt wurden 1.833 Medikamente bei den 255 Patienten verordnet, davon waren 1.613 als Dauermedikation und 220 als Bedarfsmedikation angeordnet. Die zehn am häufigsten als Dauermedikation verordneten Medikamente sind in Tabelle 39 aufgeführt. Als Bedarfsmedikation wurde Metamizol am häufigsten verordnet. Da die Medikationsdaten bei Studieneinschluss erfasst wurden, waren geplante (Chemo-)therapien nicht enthalten.

Tabelle 39: Top 10 der verordneten Medikamente, ohne Bedarfsmedikation.

* Sonstige: Weitere Medikamente, Anteil an Gesamtverordnungen (ohne Bedarfsmedikation) (n = 1613) jeweils unter 2,2 %.

Top 10	Medikament	n	Anteil an Gesamtverordnungen (%)
1	Pantoprazol	117	7,3
2	Enoxaparin	87	5,4
3	Metamizol-Natrium	78	4,8
4	Allopurinol	58	3,6
5	Amlodipin	51	3,2
6	Colecalciferol	47	2,9
7	Levothyroxin	44	2,7
8	Acetylsalicylsäure	40	2,4
9	Ramipril	38	2,4
10	Macrogol	35	2,2
	Sonstige (n = 275) *	1018	63

3.3.3.2 Arzneimittel-Interaktionen

Die Medikation der Patienten wurde bei Studieneinschluss auf mögliche Arzneimittel-Interaktionen untersucht. Hierfür wurde das Arzneimittel-Informationssystem AiDKlinik® der Dosing GmbH verwendet, welches in das KIS des RBKs integriert ist. Es wurde die Anzahl der klinisch schwerwiegenden Interaktionen und potenziell klinisch relevanten mittelschweren Interaktionen gemäß AiDKlinik® erfasst.

Insgesamt wurden 72 klinisch schwerwiegende Interaktionen und 244 potenziell klinisch relevante mittelschwere Interaktionen detektiert. Bei 45 % der Patienten (n = 115) wurde mindestens eine potenziell klinisch relevante mittelschwere oder eine klinisch schwerwiegende Interaktion detektiert. Bei 22 % der Patienten (n = 55) wurde mindestens eine klinisch schwerwiegende Interaktion detektiert (Top 5 in Tabelle 40). Bei fast jeder vierten klinisch schwerwiegenden Interaktion (n = 16) war mindestens ein PGx-Medikament beteiligt.

Tabelle 40: Top 5 der klinisch schwerwiegenden Interaktionen gemäß AiDKlinik® zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses. Anteil an den erfassten klinisch schwerwiegenden Interaktionen (n = 72). * Sonstige: Weitere erfasste klinisch schwerwiegende Interaktionen. AUC: *Area under the curve*, Fläche unter der Plasmakonzentration-Zeit-Kurve; C_{max} : maximale Plasmakonzentration; EKG: Elektrokardiogramm; PPI: Protonen-Pumpen-Inhibitor; UAW: Unerwünschte Arzneimittelwirkung; QT_c : frequenzkorrigierte QT-Zeit.

	Wirkstoffe	UAW	Klinisches Management	Anteil an Interaktionen (%)
1	Acetylsalicylsäure und Metamizol	zeitgleiche Gabe von Metamizol kann dosisabhängig die Wirkung von ASS auf die Thrombozytenaggregation praktisch komplett aufheben	zeitlicher Abstand (Acetylsalicylsäure 2 h vor Metamizol) oder Alternativpräparate	29
2	Ramipril und Kalium-Präparat	Gefahr für Hyperkaliämie erhöht	Kontrolle Serum-Kalium-Spiegel	5,6
3	Ciclosporin und Mycophenolat-Mofetil	Ciclosporin senkt AUC und C_{max} von Mycophenolat-Mofetil	Langfristiges Monitoring der Mycophenolsäurekonzentrationen und ggf. Steigerung der Mycophenolat-Mofetil-Dosis	5,6
4	Acetylsalicylsäure und Dexamethason	Nicht-steroidale Antirheumatika verdoppeln das Risiko von gastrointestinalen Blutungen unter Glucocorticoiden	Behandlung mit PPI erwägen	4,2
5	Levofloxacin und Levomepromazin	Kombination zweier QT_c -verlängernden Substanzen	EKG- und Laborkontrollen (Kalium)	4,2
	Sonstige (n = 32) *			51,4

3. Implementierung einer pharmakogenetischen Diagnostik im klinischen Alltag

Die tatsächliche klinische Relevanz der aufgeführten Arzneimittel-Interaktionen ist von verschiedenen patientenspezifischen Faktoren abhängig, beispielsweise von der Dosis der Arzneimittel (z.B. Acetylsalicylsäure und Dexamethason), vom Dosierungsintervall (z.B. Acetylsalicylsäure und Metamizol) oder von klinischen Parametern (z.B. Ramipril und Kalium; Levofloxacin und Levomepromazin).

3.3.4 Laborwerte

3.3.4.1 Nierenfunktion

Die Einteilung der Nierenfunktion erfolgte gemäß der Stadieneinteilung chronischer Nierenerkrankungen nach KDIGO 2012 (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) (Tabelle 41). Die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) wurde durch das Zentrallabor des RBKs mit der CKD-EPI-Formel (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) berechnet.

Während 80 % der Patienten (n = 205) eine GFR größer als 60 ml/ min/ 1,73 m² hatten, lag sie bei 20 % (n = 50) unter 60 ml/ min/ 1,73 m². Der mediane Wert lag bei 86 ml/ min/ 1,73 m².

41 der Patienten (82 %) mit einer GFR unter 60 ml/ min/ 1,73 m² erhielten mindestens ein Medikament, bei dem laut der DOSING-Datenbank „Vorsicht bei Niereninsuffizienz“ angezeigt ist (z.B. Allopurinol, Enoxaparin oder Metformin).

Tabelle 41: Stadieneinteilung chronischer Nierenerkrankungen nach KDIGO (2012). Einteilung in Stadien basierend auf der GFR der Patienten (n = 255) bei Studieneinschluss. GFR: Glomeruläre Filtrationsrate, berechnet mit CKD-EPI-Formel (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*). KDIGO: *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*.

Stadieneinteilung nach KDIGO (2012)		GFR (ml/ min/ 1,73 m ²)	n	%
G1	Normal bis hoch	≥ 90	114	45
G2	leicht erniedrigt	60 - 90	91	36
G3a	leicht bis moderat erniedrigt	45 - 60	24	9,4
G3b	moderat bis schwer erniedrigt	30 - 45	12	4,7
G4	schwer erniedrigt	15 - 30	6	2,4
G5	Nierenversagen	< 15	8	3,1

3.3.4.2 Leberfunktion

Um die Leberfunktion der Patienten einzuschätzen, wurden die Werte für Bilirubin, AST (Aspartat-Aminotransferase), ALT (Alanin-Aminotransferase), LDH (Laktat-Dehydrogenase), Gamma-GT (Gamma-Glutamyltransferase) und AP (Alkalische Phosphatase) erfasst (Tabelle 42).

Tabelle 42: Laborwerte zur Einschätzung der Leberfunktion. Laborwerte der Patienten (n = 255) bei Studieneinschluss. AST: Aspartat-Aminotransferase, ALT: Alanin-Aminotransferase; LDH: Laktat-Dehydrogenase; Gamma-GT: Gamma-Glutamyltransferase; AP: Alkalische Phosphatase. * Referenzwerte des Zentrallabors des RBKS.

Laborwert	Referenzbereich *	Wert innerhalb oder unter dem Referenzbereich (n)	Wert über dem Referenzbereich (n)	Wert nicht bestimmt
Bilirubin	< 0,9mg/dl	162	31	62
AST	< 35 U/l	120	81	54
ALT	< 35 U/l	127	70	58
LDH	< 250 U/l	111	85	59
Gamma-GT	< 40 U/l	63	136	56
AP	35 -105 U/l	121	83	51

Da leicht erhöhte Transaminasen und leicht erhöhte Bilirubin-Werte nicht zwingend eine klinische Relevanz haben, wurde ermittelt, wie viele Patienten dreifach erhöhte Transaminasen bzw. zweifach erhöhte Bilirubin-Werte hatten. 13 Patienten hatten zweifach erhöhte Werte für Bilirubin, 16 Patienten hatten dreifach erhöhte Werte für AST und 18 Patienten hatten dreifach erhöhte Werte für ALT.

Ohne weitere Laborparameter wie beispielsweise Albumin, Gerinnungsparameter oder die klinische Situation der Patienten kann jedoch keine Aussage über die Leberfunktion der Patienten getroffen werden (z.B. Einteilung gemäß Child-Pugh-Kriterien). Bei drei Patienten war eine Leberzirrhose bei Studieneinschluss bekannt.

3.3.5 Pharmakogenetische Ergebnisse

Die Genotypisierungsergebnisse wurden gemäß der Genotyp-Phänotyp-Korrelation von DPWG durch GIMS in Phänotypen und entsprechende Empfehlungen übersetzt.

Die Phänotypen der Studienpatienten sind in Tabelle 43, sortiert nach Pharmakogenen dargestellt. Die Phänotypen mit funktioneller Konsequenz (gemäß DPWG-Leitlinien) sind blau eingefärbt. Bei drei Patienten lag kein CYP2D6 Phänotyp vor, da die Genotypisierung nicht eindeutig war (in zwei Fällen war keine eindeutige CNV-Bestimmung und in einem Fall war keine eindeutige Bestimmung für die Variante rs1065852 möglich). Für einen Patienten war der DPD Phänotyp nicht eindeutig bestimmbar.

Tabelle 43: Übersichtstabelle Phänotypen. Phänotypen der Patienten (n = 255) gemäß Genotyp-Phänotyp-Korrelation von DPWG bzw. GIMS. Phänotypen mit funktioneller Konsequenz (gemäß DPWG-Leitlinien) sind blau eingefärbt. Für drei Patienten lag kein CYP2D6 Phänotyp und für einen Patienten kein DPD Phänotyp vor (keine eindeutige Bestimmung). EM: Extensiver/normaler Metabolisierer; IM: Intermediäre Metabolisierer; PM: Langsame Metabolisierer, engl. *Poor Metabolizer*; UM: Ultraschnelle Metabolisierer.

Pharmakogen	Phänotyp	n	%
CYP2B6	CYP2B6 EM	159	62
	CYP2B6 IM	84	33
	CYP2B6 PM	12	4,7
CYP2C19	CYP2C19 EM	174	68
	CYP2C19 IM	56	22
	CYP2C19 PM	12	4,7
	CYP2C19 UM	13	5,1
CYP2C9	CYP2C9 *1/*1	166	65
	CYP2C9 *1/*2	50	20
	CYP2C9 *1/*3	31	12
	CYP2C9 IM	1	0,39
	CYP2C9 *2/*2	2	0,78
	CYP2C9 *2/*3	4	1,6
	CYP2C9 *3/*3	1	0,39
CYP2D6	CYP2D6 EM	129	51
	CYP2D6 IM	96	38
	CYP2D6 PM	15	6,0
	CYP2D6 UM	12	4,8
CYP3A5	CYP3A5 IM	37	15
	CYP3A5 PM (häufigster CYP3A5 Phänotyp in der europäischen Bevölkerung)	218	86

3. Implementierung einer pharmakogenetischen Diagnostik im klinischen Alltag

Pharmakogen	Phänotyp	n	%
<i>DPYD</i>	DPD-Aktivitätsscore 2 (Normale Metabolisierer)	243	96
	DPD-Aktivitätsscore 1,5	10	3,9
	DPD-Aktivitätsscore 1	1	0,39
<i>Faktor V</i>	Keine Faktor-V-Leiden-Mutation	237	93
	Faktor-V-Leiden-Mutation, heterozygot	18	7,1
<i>SLCO1B1</i>	SLCO1B1 Normale Aktivität	181	71
	SLCO1B1 Intermediäre Aktivität	71	28
	SLCO1B1 Niedrige Aktivität	3	1,2
<i>TPMT</i>	TPMT EM	248	97
	TPMT IM	7	2,8
<i>UGT1A1</i>	UGT1A1 EM	116	46
	UGT1A1 *1/*28 (TA6/TA7)	106	42
	UGT1A1 *28/*28 (TA7/TA7)	32	13
	UGT1A1 PM	1	0,39
<i>VKORC1</i>	VKORC1 -1639GG (1173CC) (Wildtyp)	76	30
	VKORC1 -1639GA (1173CT)	120	47
	VKORC1 -1639AA (1173TT)	59	23

3. Implementierung einer pharmakogenetischen Diagnostik im klinischen Alltag

Für Abbildung 33 wurden alle Phänotypen mit funktioneller Konsequenz zusammengefasst und im Vergleich zu den Phänotypen ohne funktionelle Konsequenz für jedes Pharmakogen dargestellt. Insgesamt hatten 95 % der Patienten (n = 242) mindestens eine genetische Variante mit funktioneller Konsequenz.

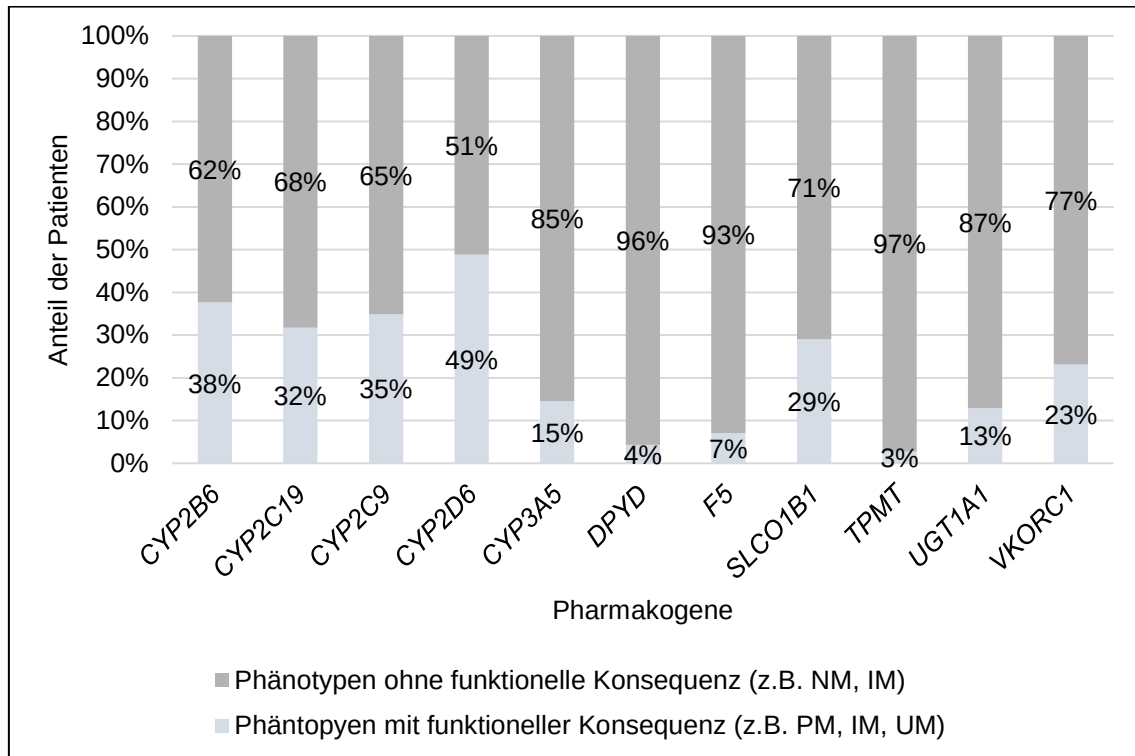


Abbildung 33: Anteil der Patienten mit Phänotyp mit funktioneller Konsequenz basierend auf der Genotyp-Phänotyp-Korrelation von DPWG bzw. GIMS. Phänotypen mit funktioneller Konsequenz: CYP2B6: IM und PM; CYP2C19: IM, PM und UM; CYP2C9: *1/*2, *1/*3, *2/*2, *2/*3, *3/*3, IM, PM; CYP2D6: IM, PM und UM; CYP3A5: IM und NM; DPD AS 0 bis 1,5; Faktor V: Faktor-V-Leiden-Mutation, heterozygot und homozygot; SLCO1B1: Intermediäre und niedrige Aktivität; TPMT: IM und PM; UGT1A1: PM; VKORC1: VKORC1 - 1639AA (1173TT). AS: Aktivitätsscore; IM: Intermediäre Metabolisierer; NM: Normaler Metabolisierer; PM: Langsame Metabolisierer, engl. Poor Metabolizer; UM: Ultraschnelle Metabolisierer.

3.3.6 Personalisierung der Befunde

Für den kondensierten Befund wurde, wie unter 3.2.6.5 beschrieben, neben den pharmakogenetischen Ergebnissen auch die aktuelle klinische Situation des Patienten berücksichtigt.

Abbildung 34 zeigt die verordneten PGx-Medikamente, die die Patienten zum Zeitpunkt der Befunderstellung erhielten oder deren Start nach Befunderstellung

3. Implementierung einer pharmakogenetischen Diagnostik im klinischen Alltag

geplant war (z.B. Chemotherapie mit 5-FU). Am häufigsten wurden bei den Studienpatienten 5-FU-haltige Arzneimittel (n = 163) und Pantoprazol (n = 132) verordnet. Darauf folgten Atorvastatin und Metoprolol. Im Median erhielten die Patienten 2 PGx-Medikamente, das Maximum lag bei einem Patienten bei 5 PGx-Medikamenten.

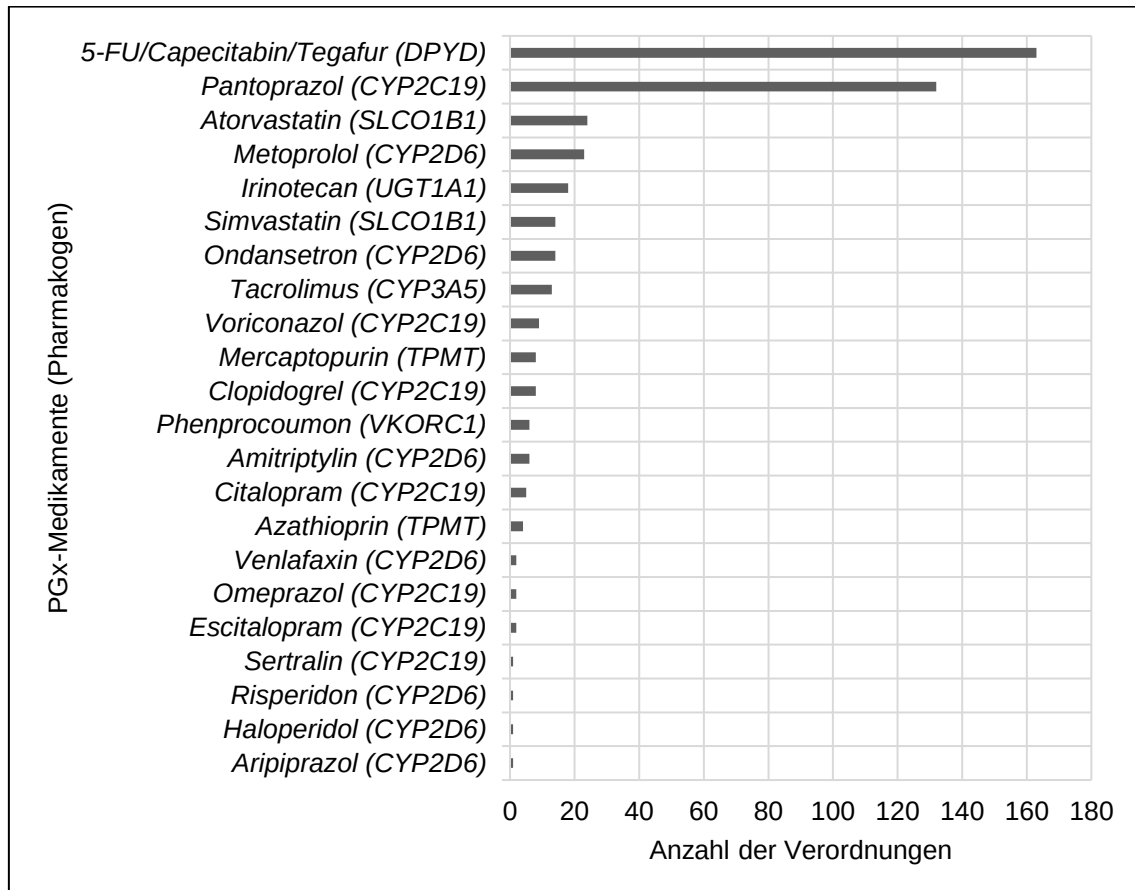


Abbildung 34: Verordnungen von PGx-Medikamenten zum Zeitpunkt der Befunderstellung. Insgesamt wurden 457 PGx-Medikamente bei den 255 Patienten verordnet. Die Anzahl der Verordnungen der einzelnen PGx-Medikamente wird dargestellt. Einstufung als PGx-Medikament gemäß DPWG-Leitlinien (Ausnahme: Ondansetron gemäß CPIC Leitlinie).

Nahezu jeder vierte Patient (21 %) trug eine Risikovariante, die für seine aktuelle Medikation zu einer pharmakogenetischen Empfehlung führte (57 Empfehlungen bei 52 verschiedenen Patienten). Wie in Abbildung 35 dargestellt, fielen darunter Empfehlungen zur Dosisänderung (63 %), Empfehlungen ein Alternativpräparat zu verwenden (25 %), Empfehlungen für eine Dosisänderung oder ein Alternativpräparat (11 %) oder Empfehlungen zum therapeutischen Drug Monitoring (TDM) (1,8 %). In 12 % der Fälle wurde im Befund zusätzlich auf Arzneimittel-Interaktionen des PGx-Medikaments hingewiesen.

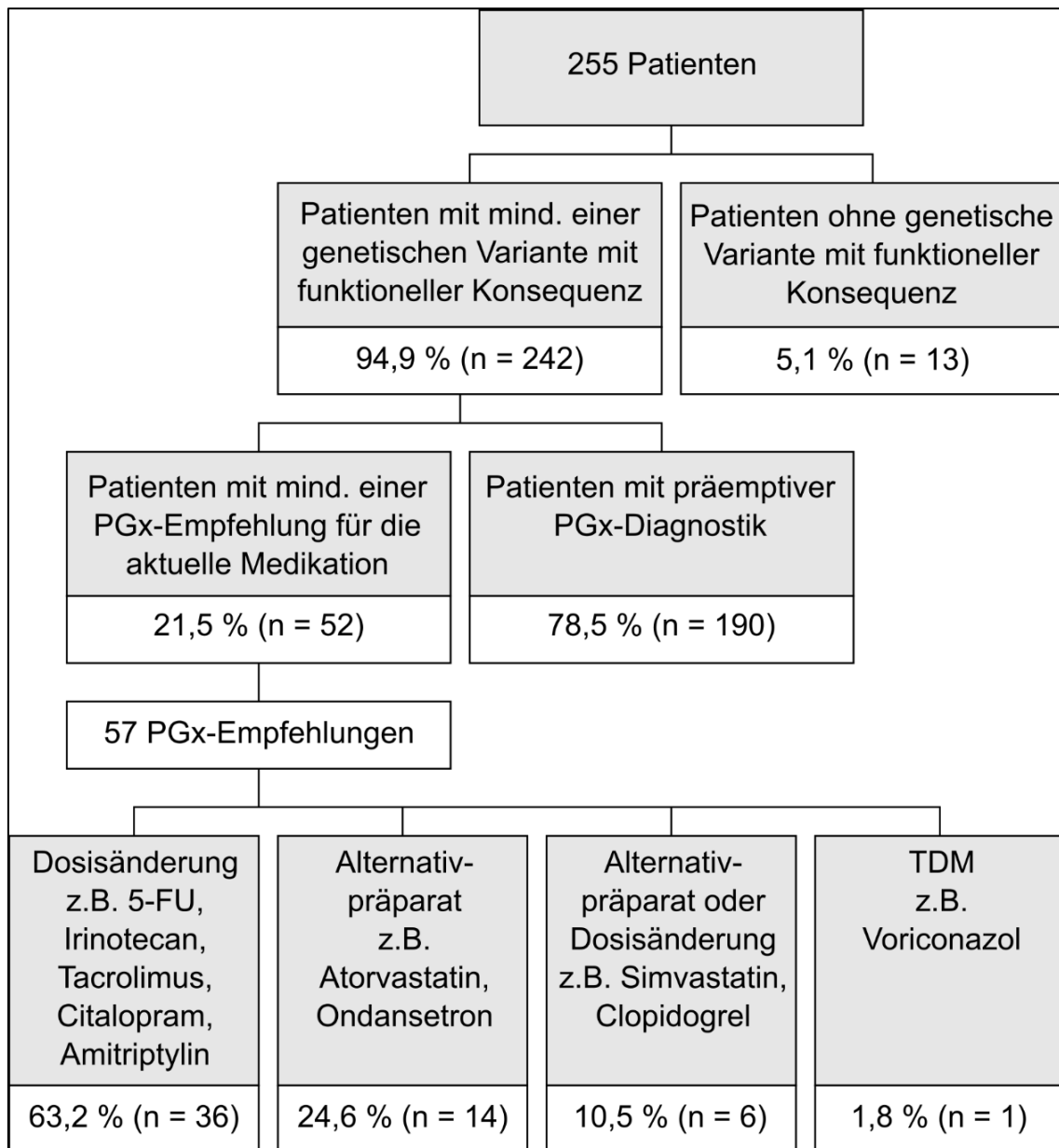


Abbildung 35: Flussdiagramm Pharmakogenetische Empfehlungen. 95 % der Patienten (n = 255) hatten mindestens eine genetische Variante mit funktioneller Konsequenz. Von diesen Patienten hatten 21 % eine PGx-Empfehlung für ihre aktuelle Medikation (57 Empfehlungen bei 52 Patienten). Die PGx-Empfehlungen teilten sich auf in Empfehlungen zur Dosisänderung und/oder zum Wechsel auf ein Alternativpräparat oder Empfehlungen zum therapeutischen Drug Monitoring (TDM).

3.3.7 Akzeptanz und Umsetzung der Empfehlungen im RBK

Die 57 Empfehlungen für die 52 Patienten mit entsprechendem pharmakogenetischen Risikogenotyp wurden weiter untersucht. In zwei Fällen wurde die Behandlung mit dem PGx-Medikament beendet, bevor der pharmakogenetische Befund verfügbar war. 11 % der Fälle (n = 6) konnten nicht nachverfolgt werden, da der Patient verstorben war oder nach Befunderstellung nicht mehr im RBK behandelt wurde (*Lost to follow-up*). Während 37 % der Empfehlungen (n = 21) zu einer nachvollziehbaren Änderung der Medikation im RBK führten, wurde in 49 % (n = 28) der Fälle keine Anpassung der Medikation infolge der Empfehlung vorgenommen (Abbildung 36).

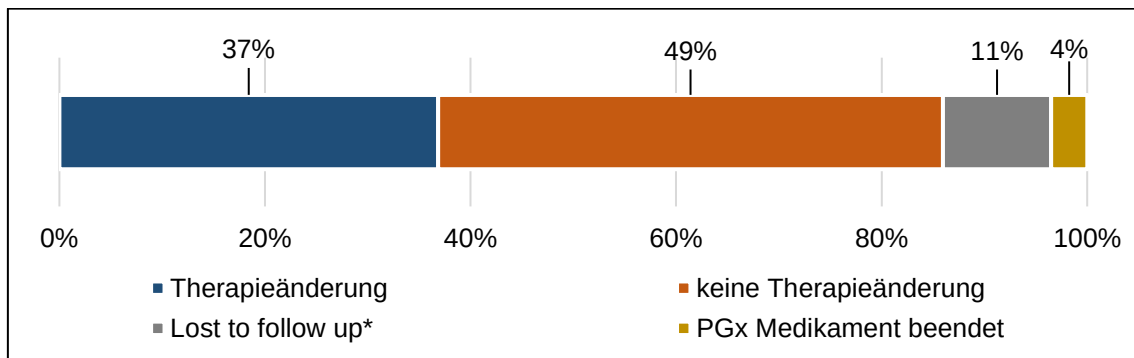


Abbildung 36: Therapieänderung in der Klinik infolge der PGx-Information. Abgebildet sind die 57 Fälle, in denen eine PGx-Empfehlung für die aktuelle Medikation verfasst wurde. Dargestellt wird der Anteil der Fälle, in denen eine Änderung der Therapie erfolgte, in denen die Medikation nicht verändert wurde und der Anteil der Fälle, in denen keine Information vorhanden ist (*Lost to follow-up*) oder das PGx-Medikament zum Zeitpunkt der Befunderstellung bereits beendet wurde. * *Lost to follow-up*: Patient nach PGx-Befund nicht mehr im RBK oder Patient verstorben.

3. Implementierung einer pharmakogenetischen Diagnostik im klinischen Alltag

In Abbildung 37 ist dargestellt, zu welchem Anteil für die verschiedenen PGx-Medikamente eine Therapieänderung infolge des PGx-Befunds erfolgte. Für die drei Chemotherapeutika 5-FU, Capecitabin und Mercaptopurin wurden alle Empfehlungen zur Therapieänderung umgesetzt. Für die Psychopharmaka Amitriptylin, Citalopram, Escitalopram, Sertralin und Venlafaxin führten die PGx-Empfehlungen in unserer Studie nicht zu einer Therapieanpassung.

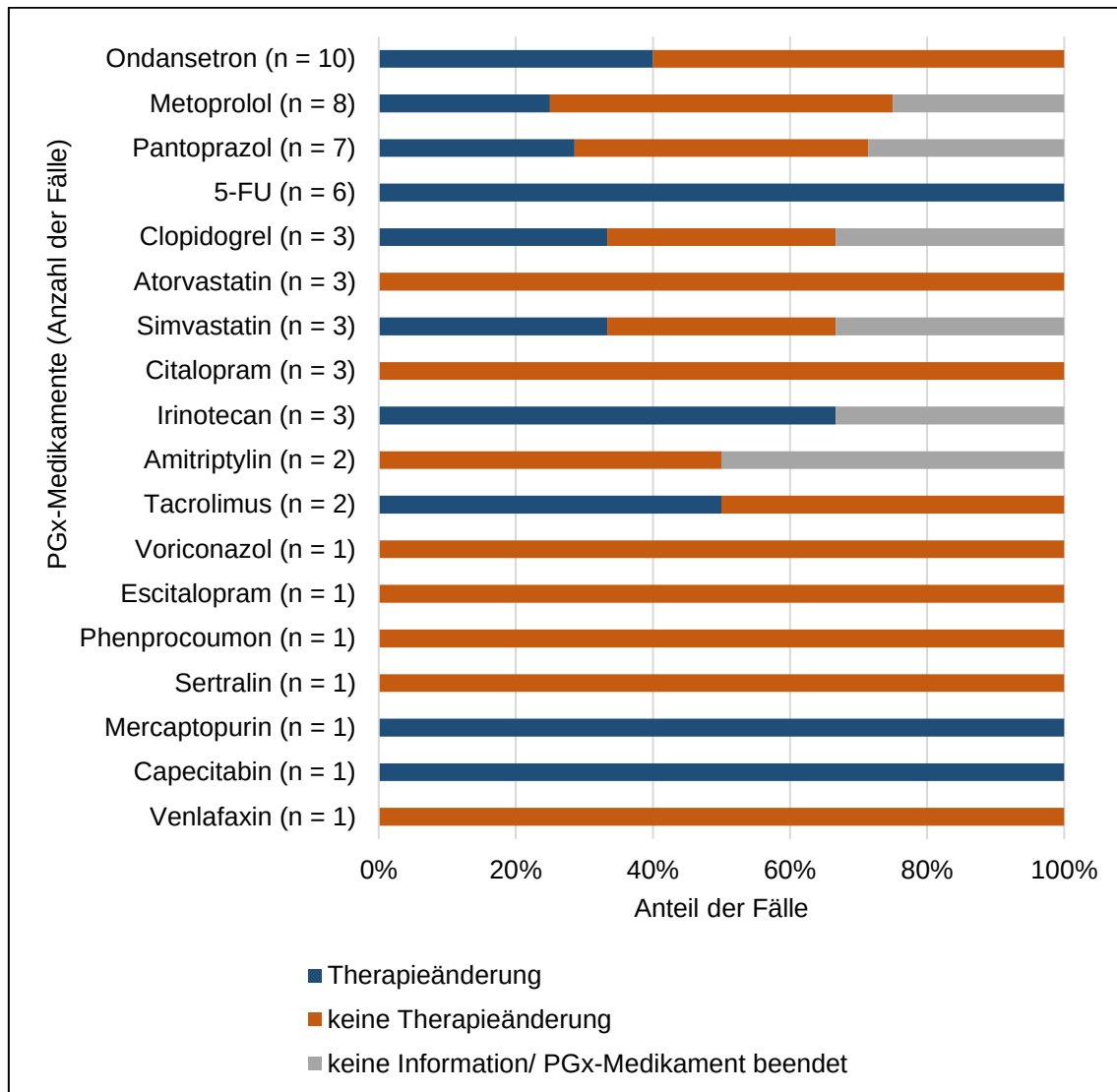


Abbildung 37: Therapieänderung in der Klinik pro PGx-Medikament. In der Abbildung sind die 57 Fälle zu sehen, in denen eine PGx-Empfehlung für die aktuelle Medikation verfasst wurde. Gruppiert für das jeweilige PGx-Medikament wird dargestellt, in wie viel Prozent der Fälle eine Therapieänderung in der Klinik stattgefunden hat.

3. Implementierung einer pharmakogenetischen Diagnostik im klinischen Alltag

Weil die Konsequenzen der PGx-Empfehlungen von weiteren nicht-genetischen, patientenspezifischen Faktoren abhängig waren, wurden die 57 Empfehlungen in drei Stufen (1. Therapieänderung empfohlen; 2. Unter Bedingungen Therapieänderung empfohlen und 3. Empfehlung zur Therapie ohne aktuellen Handlungsbedarf) detaillierter analysiert (Abbildung 38).

1. Therapieänderung empfohlen

In 30 % der DPWG-Empfehlungen (n = 17) war eine Therapieänderung nachdrücklich empfohlen. Darunter fallen die Medikamente 5-FU, Irinotecan, Clopidogrel oder Mercaptopurin. Von diesen Fällen resultierten 65 % (n = 11) in einer Therapieänderung.

2. Unter Bedingungen Therapieänderung empfohlen

Eine Therapieänderung unter bestimmten Bedingungen (z.B. Auftreten von UAW) oder bestimmten patientenspezifischen Faktoren (z.B. Alter oder Komedikation) wurde in 51 % der Fälle (n = 29) empfohlen. Zum Beispiel wird bei einer Behandlung mit Atorvastatin und Vorliegen von zusätzlichen Risikofaktoren (z.B. Komedikation mit CYP3A4-Inhibitoren) bei Patienten mit intermediärer oder niedriger SLCO1B1-Aktivität ein Wechsel auf ein Alternativpräparat empfohlen. In 31 % dieser Fälle (n = 9) resultierte der pharmakogenetische Befund in einer Therapieänderung im Rahmen der Krankenhausbehandlung am RBK.

3. Empfehlung zur Therapie ohne aktuellen Handlungsbedarf

In 11 Fällen lag zwar eine pharmakogenetische Empfehlung für die aktuelle Medikation des Patienten vor, es war jedoch kein aktueller Handlungsbedarf erkennbar. Beispielsweise wurde aufgrund der pharmakogenetischen Information eine reduzierte Dosis empfohlen, die Dosis des PGx-Medikaments lag jedoch bereits unter der empfohlenen Maximaldosis. Dennoch kam es in einem dieser Fälle zu einer Therapieänderung.

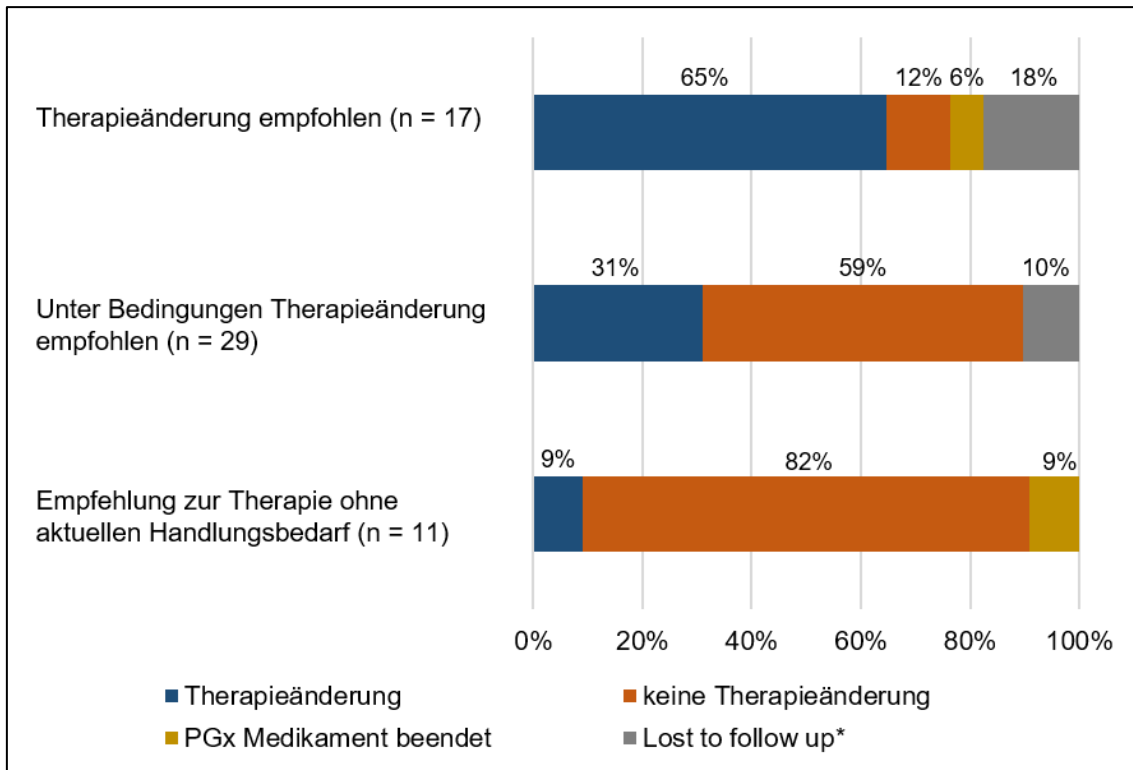


Abbildung 38: Therapieänderung in der Klinik aufgeteilt nach Empfehlungsstufen. Abgebildet sind die 57 Fälle, in denen eine PGx-Empfehlung für die aktuelle Medikation verfasst wurde. Dargestellt wird der Anteil der Fälle, in denen eine Änderung der Therapie erfolgte, in denen die Medikation nicht verändert wurde und der Anteil der Fälle, in denen keine Information vorhanden ist (*Lost to follow-up*) oder das PGx-Medikament bereits beendet wurde. * *Lost to follow-up*: Patient nach PGx-Befund nicht mehr im RBK oder Patient verstorben.

Insgesamt war die Arzneimitteltherapie infolge des personalisierten pharmakogenetischen Berichts in 77 % der Fälle in Einklang mit den DPWG-Leitlinien (n = 44). Dies schließt sowohl Fälle ein, bei denen eine Therapieänderung entsprechend den Empfehlungen vorgenommen wurde, als auch solche, bei denen die Arzneimitteltherapie bereits vor Genotypisierung gemäß pharmakogenetischer Leitlinie erfolgte (z.B. Einhaltung einer Maximaldosis). In 9 % der Fälle (n = 5) stimmte die Arzneimitteltherapie nicht mit den Empfehlungen der DPWG-Leitlinie überein. In den weiteren Fällen wurde die Therapie mit dem PGx-Medikament beendet (n = 2) oder es lagen keine Informationen zum Verlauf nach PGx-Befunderstellung vor (n = 6).

3.3.8 Pharmakogenetische Empfehlungen in verschiedenen Patientengruppen

Patienten nach Nierentransplantation

In einer detaillierten Analyse wurden 16 Patienten untersucht, die aufgrund einer Nierentransplantation (NTx) Immunsuppressiva, bisher ohne Vorliegen einer pharmakogenetischen Diagnostik, erhielten. Der Zeitraum zwischen NTx und Studieneinschluss der Patienten reichte von einem Monat bis zu 29 Jahren seit NTx.

In Tabelle 44 werden für jeden Patienten die pharmakogenetischen Ergebnisse, die Tagesdosis von Ciclosporin oder Tacrolimus sowie die Plasmaspiegel zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses dargestellt. Vier der Studienpatienten waren CYP3A5 IM. Von diesen Patienten erhielten zwei Patienten Tacrolimus, die anderen beiden erhielten Ciclosporin zur Immunsuppression.

Ein Patient mit CYP3A5 Expression erhielt eine deutlich höhere Erhaltungsdosis an Tacrolimus (6 mg täglich) als andere Studienpatienten. Als Tacrolimus-Zielspiegel war bei diesem Patienten 6 - 7 ng/ ml in der Patientenakte vermerkt. Nach Studieneinschluss wurden bei weiteren Kontrollterminen zu niedrige Tacrolimus-Spiegel festgestellt, infolgedessen es zu einer schrittweisen Dosiserhöhung (bis 7,5 mg/ Tag) kam (eines der Fallbeispiele in Tabelle 45). Der Tacrolimus-Spiegel eines weiteren CYP3A5-Expremierers (IM) war bei vergleichbarer Dosis geringer als bei anderen Studienpatienten. In der Patientenakte dieses Patienten war vermerkt, dass der Tacrolimus-Zielspiegel 3 - 5 ng/ ml ist. Der Tacrolimus-Spiegel lag bei 3,3 ng/ ml und somit im Zielbereich. Bei diesem Patienten erfolgte keine Dosisanpassung.

Akutgeriatrische Patienten

Es wurden 7 Patienten der akutgeriatrischen Station in die Studie eingeschlossen. Ein Fallbeispiel der Abteilung für Geriatrie findet sich in Tabelle 45. Auf dieser Station wurde ergänzend zur pharmakogenetischen Studie eine klinisch-pharmazeutische Visite eingeführt (siehe Abschnitt 4).

Onkologische Patienten

In Übereinstimmung mit dem Positionspapier der DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. 2020) wurden viele Patienten (n = 163) bei geplanter 5-FU-haltiger Chemotherapie in die Studie eingeschlossen. Der Großteil (89 %) dieser Patienten wurde aufgrund eines gastrointestinalen Tumors bei geplanter Therapie mit 5-FU/ Capecitabin oder Irinotecan eingeschlossen. Der Studieneinschluss erfolgte in gastroenterologischen und onkologischen Ambulanzen. Vereinzelt wurden auch Patienten mit geplanter 5-FU-haltiger Chemotherapie über die Abteilungen für Pneumologische Onkologie (nicht-kleinzellige Lungenkarzinome) und Abteilung für Gynäkologie (Mammkarzinome) eingeschlossen. Drei Fallbeispiele sind in Tabelle 45 zu finden.

Auf der hämatologischen Überwachungsstation, auf der ebenfalls eine klinisch-pharmazeutische Visite eingeführt wurde (siehe Abschnitt 4), wurden v.a. Patienten mit einer akuten Leukämie eingeschlossen (Fallbeispiele in Tabelle 45).

Tabelle 44: Übersicht Patienten nach NTx. Für die Patienten nach NTx, die in die Studie eingeschlossen wurden (n = 16), werden CYP3A5 Phänotypen, Tacrolimusdosis und -spiegel bzw. Ciclosporindosis bzw. -spiegel zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses dargestellt. * Dosis zum Zeitpunkt 1 Monat nach NTx, alle anderen Patienten: Erhaltungsdosis. IM: Intermediäre Metabolisierer; m: männlich; NTx: Nierentransplantation; PM: Langsame Metabolisierer, engl. *Poor Metabolizer*; w: weiblich.

	Patienten- charakteristika	Zeit seit NTx	CYP3A5 Phänotyp	Tacrolimus- dosis pro Tag (mg)	Tacrolimus- spiegel (ng/ml)	Ciclosporin- dosis pro Tag (mg)	Ciclosporin- spiegel (µg/l)
1	m, 36 Jahre	5 Jahre und 10 Monate	IM	6,0	6,0		
2	m, 56 Jahre	15 Jahre und 3 Monate	IM	3,0	3,3		
3	m, 23 Jahre	6 Jahre und 3 Monate	PM	3,5	5,9		
4	m, 29 Jahre	1 Monat	PM	7,0 *	16,3		
5	w, 29 Jahre	5 Monate	PM	2,5	6,4		
6	w, 35 Jahre	1 Jahr und 10 Monate	PM	3,0	7,9		
7	m, 43 Jahre	9 Jahre	PM	2,5	8,3		
8	m, 56 Jahre	1 Jahr und 7 Monate	PM	2,5	5,1		
9	m, 61 Jahre	1 Jahr und drei Monate	PM	1,75	7,2		
10	w, 66 Jahre	5 Jahre und 2 Monate	PM	1,5	9,2		
11	w, 71 Jahre	25 Jahre und 5 Monate	PM	2,0	6,5		
12	m, 81 Jahre	4 Jahre und 11 Monate	PM	3,0	5,2		
13	m, 66 Jahre	2 Jahre und 7 Monate	IM			290	88
14	w, 78 Jahre	29 Jahre	IM			80	72
15	m, 55 Jahre	7 Jahre und 8 Monate	PM			120	80
16	m, 59 Jahre	16 Jahre und 9 Monate	PM			100	121

Tabelle 45: Übersicht Fallbeispiele (n = 9) aus verschiedenen Abteilungen. PGx-Empfehlungen gemäß DPWG Leitlinien, Ausnahme: Ondansetron Empfehlung gemäß CPIC Leitlinie. ALL: Akute lymphatische Leukämie; AS: Aktivitätsscore; IM: Intermediäre Metabolisierer, m: männlich; NSTEMI: Nicht-ST-Hebungsinfarkt; NTx: Nierentransplantation; PCI: engl. *percutaneous coronary intervention*, perkutane Koronarintervention; TDM: Therapeutisches Drug Monitoring; UM: Ultraschnelle Metabolisierer; w: weiblich; Z. n.: Zustand nach.

Patienten-charakteristika	Diagnose	PGx-Medikament	PGx-Empfehlung (Leitlinie)	Umsetzung in der Klinik
m, 65 Jahre; Abteilung für Hämatologie und Onkologie	Pankreas-karzinom	5-FU	DPD AS 1,5: Dosisreduktion der Startdosis auf 50 %, Dosisanpassung nach Toxizität und Wirksamkeit (DPWG)	Genotypisierung erst nach Therapiestart, Hospitalisierung wegen Neutropenie Grad IV bei normaler Dosis
m, 61 Jahre; Abteilung für Gastroenterologie	Rektum-karzinom	5-FU	DPD AS 1,5: Dosisreduktion der Startdosis auf 50 %, Dosisanpassung nach Toxizität und Wirksamkeit (DPWG)	Präemptive Diagnostik, Dosisreduktion auf 50 % beim ersten Zyklus
m, 70 Jahre; Abteilung für Hämatologie und Onkologie	Pankreas-karzinom	Irinotecan	UGT1A1 PM: Dosisreduktion der Startdosis auf 70 %, Dosisanpassung auf Basis der Neutrophilenzahl (DPWG)	Dosisreduktion auf 70 %
m, 36 Jahre; Abteilung für Hämatologie und Onkologie	ALL	Mercaptopurin	TPMT IM: Reduktion der Startdosis auf 50 % oder Start mit normaler Dosis und Dosisreduktion bei UAW (DPWG)	Empfehlung im Arztbrief für weitere Therapie: 6-MP dosisreduziert 50 % in Induktion und Konsolidation; in Konsolidation dann ggf. steigern auf 75 % bei problemlosem Verlauf
w, 57 Jahre; Abteilung für Hämatologie und Onkologie	ALL	Ondansetron	CYP2D6 UM: Alternativpräparat (CPIC)	Unzureichende Antiemese unter Ondansetron, nach Umstellung auf Granisetron keine Übelkeit mehr

3. Implementierung einer pharmakogenetischen Diagnostik im klinischen Alltag

Patienten- charakteristika	Diagnose	PGx- Medikament	PGx-Empfehlung (Leitlinie)	Umsetzung in der Klinik
w, 49 Jahre; Abteilung für Hämatologie und Onkologie	Akute myeloische Leukämie; Hyper- cholesterinämie	Simvastatin	SLCO1B1 Intermediäre Aktivität: Alternativpräparat oder nicht über 40 mg/ Tag (DPWG)	Patientin erhält 20 mg, aber Komedikation mit Amlodipin (CYP3A4-Inhibitor) und Therapiestart mit Posaconazol (CYP3A4-Inhibitor), infolgedessen Umstellung auf Rosuvastatin
m, 54 Jahre; Abteilung für Hämatologie und Onkologie	ALL; NSTEMI (Z. n. PCI)	Clopidogrel	CYP2C19 IM: Alternativpräparat oder Dosissteigerung auf 150 mg/ Tag. (DPWG)	Umstellung auf Ticagrelor, im Verlauf Umstellung auf Clopidogrel 150 mg nach Rücksprache mit Kardiologen bei geplanter intrathekaler Chemotherapie
w, 89 Jahre; Abteilung für Geriatric	NSTEMI (Z. n. PCI)	Clopidogrel	CYP2C19 IM: Alternativpräparat oder Dosissteigerung auf 150 mg/ Tag (DPWG)	Kardiologen gaben zunächst Empfehlung gegen eine Umstellung; bei Koronarintervention vor über einem Jahr Clopidogrel abgesetzt
m, 36 Jahre; Abteilung für Nephrologie	Z. n. NTx	Tacrolimus	CYP3A5 IM: 1,5-fache Menge der Standardanfangsdosis, Dosisanpassung auf Basis von TDM (DPWG)	Dosiserhöhung der Tagesdosis von 6,0 mg auf 7,5 mg

3.3.9 Follow-up

Für 75 % der Patienten lag zum Zeitpunkt der Datenauswertung mindestens ein Patientenfragebogen oder ein Arztfragebogen vor. Von 25 % lagen keine Informationen zum Verlauf im ambulanten Setting vor (*Lost to follow-up*).

3.3.9.1 Patientenfragebogen

Es wurden 244 Patientenfragebogen versendet. Elf Patienten waren zum Zeitpunkt der Versendung bereits verstorben. Von den 244 versendeten Fragebögen wurden 123 Fragebögen zurückgeschickt, was einer Rücksendequote von 50 % entspricht.

3.3.9.1.1 Allgemeine Fragen

27 % der Patienten gaben an, studiert zu haben, während 46 % der Patienten eine Ausbildung abgeschlossen haben. Ein Patient gab an, einen Schulabschluss zu haben. Von 27 % der Patienten ist keine Information zur beruflichen Ausbildung vorhanden.

37 % der Patienten gaben an, dass sie mit der Studie und dem Ablauf der pharmakogenetischen Untersuchung zufrieden waren („Ziemlich zufrieden“ oder „Sehr zufrieden“). 38 % der Patienten gaben an, weder zufrieden noch unzufrieden zu sein. Nur 2,4 % Patienten gaben an, unzufrieden zu sein („Ziemlich unzufrieden“ oder „Sehr unzufrieden“) (Abbildung 39 A). Von 24 % der Patienten liegen keine Informationen zu dieser Frage vor.

44 % der Patienten würden gerne mehr über das Thema Pharmakogenetik erfahren („Trifft zu“ und „Trifft eher zu“). 16 % der Patienten kreuzten „Teils-teils“ an und 20 % der Patienten gaben an, dass sie nicht mehr über das Thema Pharmakogenetik erfahren möchten („Trifft eher nicht zu“ und „Trifft nicht zu“) (Abbildung 39 B). Von 20 % der Patienten liegen keine Informationen zu dieser Frage vor.

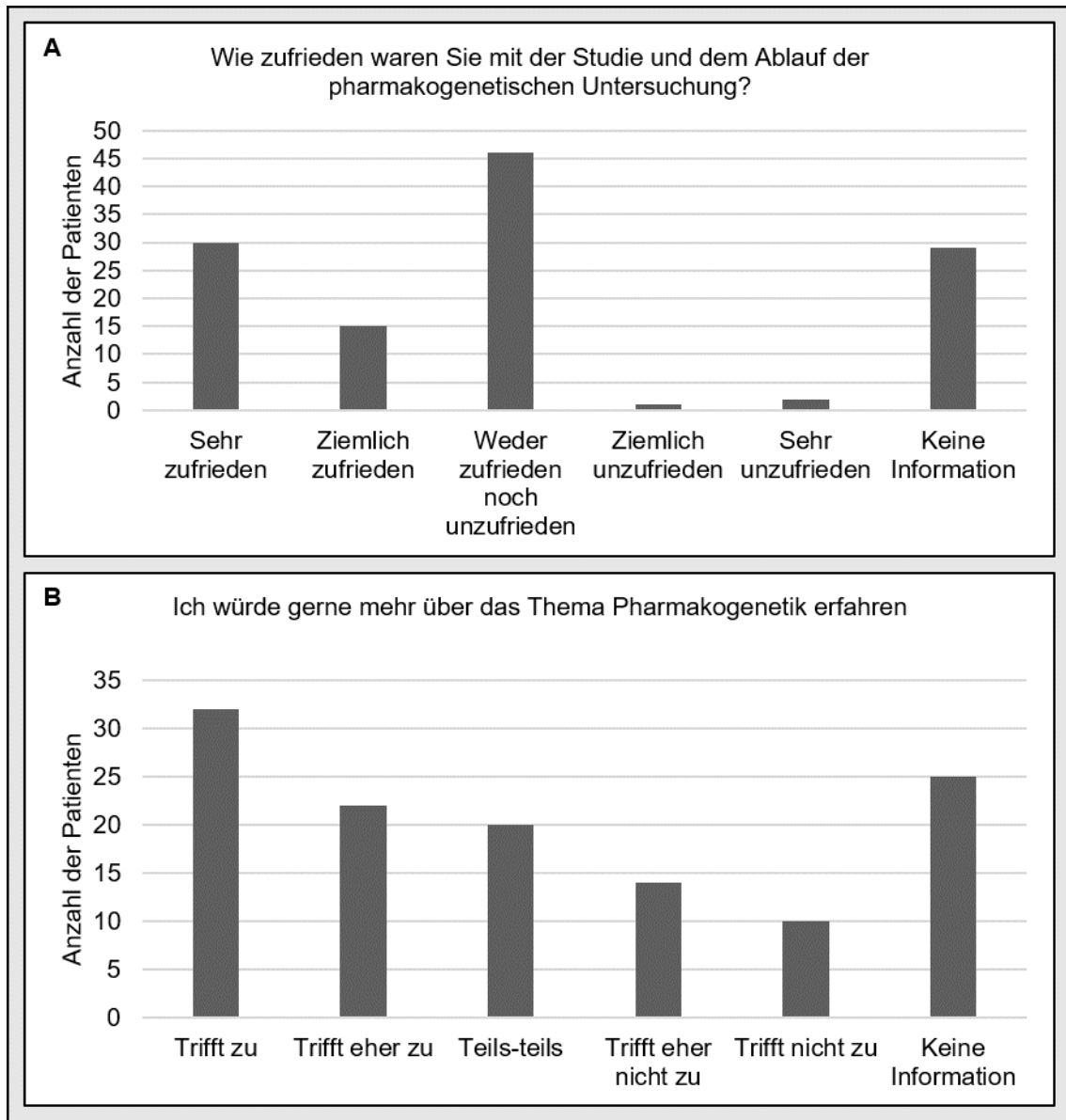


Abbildung 39: Allgemeine Fragen. Antworten der Patienten in den zurückgesendeten Patientenfragebogen (n = 123). **A:** Antworten auf Frage: „Wie zufrieden waren Sie mit der Studie und dem Ablauf der pharmakogenetischen Studie?“; **B:** Stellungnahmen zur Aussage „Ich würde gerne mehr über das Thema Pharmakogenetik erfahren“.

3.3.9.1.2 Fragen zum pharmakogenetischen Bericht

In den Abbildungen 40 und 41 werden die Antworten der Patienten zu den Fragen zum pharmakogenetischen Bericht dargestellt.

(1) Hat der Arzt im RBK mit dem Patienten über den PGx-Bericht gesprochen?

33 % der Patienten haben angegeben, dass der behandelnde Arzt im RBK mit ihnen über den pharmakogenetischen Befund gesprochen hat (n = 41) (Abbildung 40). Weitere 10 % haben angegeben, dass der Arzt im RBK mit ihnen nur über ein bestimmtes Medikament gesprochen hat (n = 12). Von den sechs Patienten, die angegeben haben, um welches Medikament es sich dabei handelt, haben vier Patienten 5-FU oder Capecitabin und zwei Patienten Ciclosporin oder Tacrolimus genannt. 48 % der Patienten gaben an, dass der Arzt im RBK nicht mit ihnen über den pharmakogenetischen Befund gesprochen hat.

(2) Hat der Patient seinem Hausarzt den PGx-Bericht gezeigt?

Bei dieser Frage kam es zu Mehrfachantworten durch 12 Patienten. Die Mehrfachantworten wurden für die Abbildung nicht berücksichtigt. 10 Patienten kreuzten die beiden Antwortmöglichkeiten „Entlassdokumente RBK“ und „nein“ an. Diese Patienten wurden für die Kategorie „Entlassdokumente RBK“ gezählt. Ein Patient kreuzte neben „Eigenständig erstellter Bericht aus Online-Account“ auch „Entlassungsdokumente RBK an“ und wurde als „Eigenständig erstellter Bericht aus Online-Account“ gezählt. Ein Patient kreuzte neben „Smartphone App“ auch „Eigenständig erstellter Bericht aus Online-Account“ an und wurde als „Smartphone App“ gezählt.

39 % der Patienten gaben an, dass sie den pharmakogenetischen Befund nicht ihrem Hausarzt gezeigt haben (Abbildung 40). 4,9 % haben den Befund über die Smartphone App oder einen eigenständig erstellten Bericht aus dem Online-Account aktiv ihrem Hausarzt gezeigt. 48 % der Patienten gaben an, dass sie ihre Entlassungsdokumente dem Hausarzt gezeigt haben. Ob die Informationen über den pharmakogenetischen Befund in den Entlassbrief aufgenommen wurden, war abteilungs- bzw. stations- und nicht zuletzt vom behandelnden Arzt abhängig. Im Verlauf der Studie wurden die

3. Implementierung einer pharmakogenetischen Diagnostik im klinischen Alltag

pharmakogenetischen Informationen vermehrt in die Diagnoseliste aufgenommen, insbesondere, wenn Empfehlungen für die Chemotherapie vorlagen. Vier Patienten haben nur „Sonstiges“ angekreuzt. Zwei dieser Patienten gaben an, dass sie noch planen dem Hausarzt den PGx-Befund zu zeigen. Ein Patient konnte sich nicht erinnern, ob er den Befund dem Hausarzt gezeigt hat und ein Patient hat einen Ausdruck des Befunds, der durch das IKP erstellt wurde, dem Hausarzt vorgezeigt.

Einige Patienten nutzen das freie Feld bei „Sonstiges“ für Kommentare, warum sie den PGx-Befund (noch) nicht ihrem Hausarzt gezeigt haben. Mehrere Patienten gaben an, dass noch keine Vorstellung beim Hausarzt erfolgte, da die ambulante Therapie der onkologischen Erkrankung am RBK erfolgt und dort regelmäßige Termine stattfinden.

Von den 69 Patienten, die bei der Frage nach dem Vorzeigen des Befunds bei ihrem Hausarzt nicht „nein“ angekreuzt haben, waren die Hausärzte nach Aussagen der Patienten in 39 % der Fälle „sehr interessiert“ (n = 19) oder „etwas interessiert“ (n = 8) an dem PGx-Bericht. In 4,4 % der Fälle waren die Hausärzte nach Aussagen der Patienten „kaum interessiert“ (n = 1) oder „desinteressiert“ (n = 2). Bei den weiteren Fällen reagierte der Hausarzt laut Aussage der Patienten neutral auf den PGx-Bericht (n = 14) oder es wurde keine Angabe gemacht (n = 25).

3. Implementierung einer pharmakogenetischen Diagnostik im klinischen Alltag

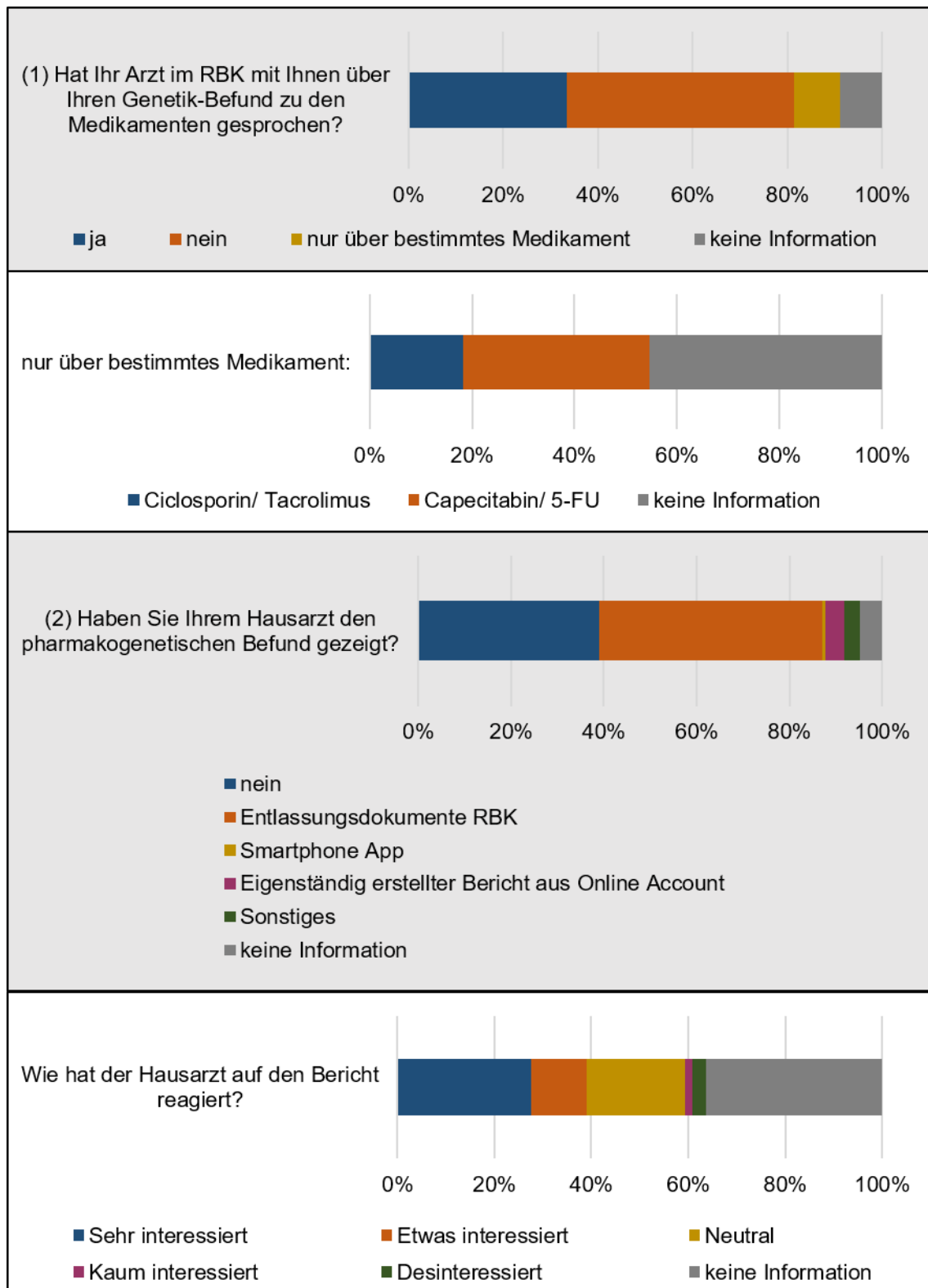


Abbildung 40: Fragen zum pharmakogenetischen Bericht (Teil 1). Antworten der Patienten in den zurückgesendeten Patientenfragebogen (n = 123).

3. Implementierung einer pharmakogenetischen Diagnostik im klinischen Alltag

(3) Fragen zum Einsatz von Online-Account und Smartphone-App:

33 % der Patienten haben ihren Online-Account aktiviert, 18 % haben die Smartphone-App installiert und 20 % haben das angebotene Informationsmaterial in App und Online-Account genutzt (Abbildung 41). Von den Patienten, die das Informationsmaterial genutzt haben, gaben 44 % an, dass sie das Informationsmaterial verständlich und ausreichend fanden („Trifft zu“ und „Trifft eher zu“). 36 % kreuzten „Teils-teils“ an und 16 % empfanden das Informationsmaterial als nicht verständlich und ausreichend („Trifft nicht zu“ und „Trifft eher nicht zu“). Ein Patient hat keine Angabe hierzu gemacht. Auch neben diesem Fragenblock hinterließen mehrere Patienten Kommentare. Einige Patienten verwiesen auf Schwierigkeiten mit den digitalen Anwendungen, da ihnen die technischen Voraussetzungen (Smartphone, Internetzugang) fehlen. Andere Patienten gaben an, sich zwar eingeloggt zu haben, jedoch Verständnisprobleme mit dem Thema zu haben. Die Patienten unter 65 Jahren aktivierten signifikant häufiger ihren Online-Account als die Patienten über 65 Jahre (43 % vs. 23 %) ($p = 0,033$).

(4) Fragen zum weiteren Einsatz des PGx-Berichts:

4,9 % der Patienten haben Informationen zu einem neuen Medikament, dass sie verordnet bekommen haben, über die App bzw. den Online-Account abgerufen (Abbildung 41). 11 % der Patienten haben mit ihrem Hausarzt über weitere Empfehlungen des Berichts gesprochen und 5,7 % der Patienten gaben an, dass ihr Arzt die pharmakogenetischen Informationen für weitere Medikamente angewendet hat ($n = 7$). Von den vier Patienten, die angaben, um welches Medikament es sich handelte, gaben zwei Patienten 5-FU an, ein Patient Capecitabin und Tamoxifen und ein Patient den Wirkstoff Levodopa, für den keine pharmakogenetische Leitlinie vorliegt.

Bei der Frage nach den abgerufenen Informationen haben drei Patienten neben der Antwortmöglichkeit „bisher kein neues Medikament“ die Antwortmöglichkeit „nein“ angekreuzt. Diese drei Fälle wurden als „bisher kein neues Medikament“ gewertet. Auch bei diesem Fragenblock kommentierten einige Patienten, dass ihre medizinische Versorgung aktuell komplett über das RBK läuft.

3. Implementierung einer pharmakogenetischen Diagnostik im klinischen Alltag

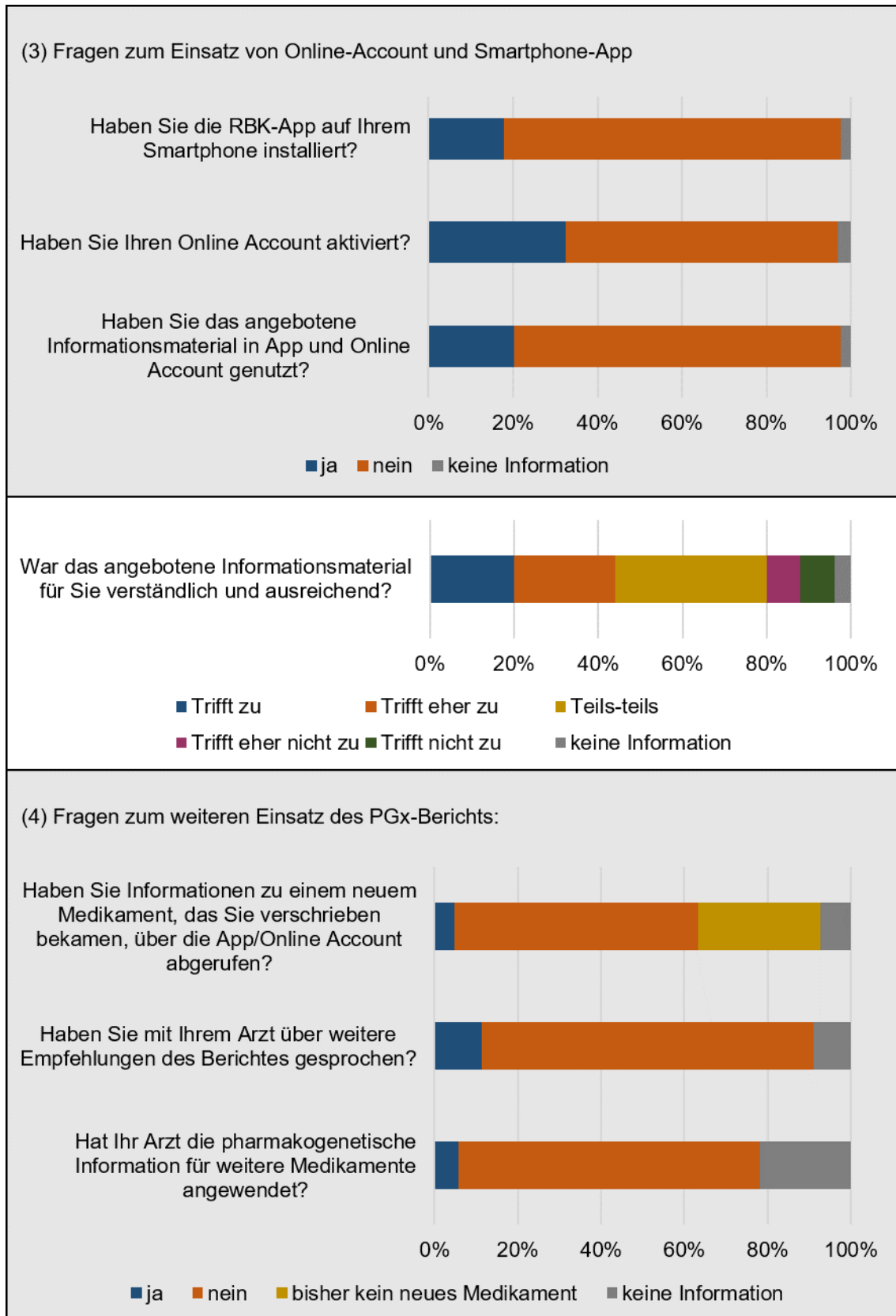


Abbildung 41: Fragen zum pharmakogenetischen Bericht (Teil 2). Antworten der Patienten in den zurückgesendeten Patientenfragebogen (n = 123).

3.3.9.1.3 Patienten mit PGx-Empfehlung für die aktuelle Medikation

Der Therapieverlauf der 52 Patienten mit PGx-Empfehlung für ihre aktuelle Medikation (57 PGx-Empfehlungen) (siehe Abbildung 35) wurde anhand von spezifischen Fragen zu den betroffenen PGx-Medikamenten in den Patientenfragebögen nachverfolgt. Von 31 dieser Patienten (36 PGx-Empfehlungen) lagen Fragebögen vor.

In 13 Fällen gaben die Patienten an, dass eine Therapieänderung ihres PGx-Medikaments erfolgte (Tabelle 46). Die Therapieänderung erfolgte in 9 Fällen im Krankenhaus, in 3 Fällen durch einen ambulanten Facharzt und ein Patient begründete das selbstständige Absetzen durch das „Ende der Therapie“. Als Gründe für das Absetzen ($n = 5$) und Dosisänderungen ($n = 8$) der PGx-Medikamente wurden UAW, verminderte Wirksamkeit, die PGx-Diagnostik oder das Ende der Therapie angegeben. In 23 Fällen wurde nicht von einer Therapieänderung berichtet.

Tabelle 46: Berichtete Nebenwirkungen, Absetzungen oder Dosisanpassungen des PGx-Medikaments in Patientenfragebogen. Patientenfragebogen der Patienten mit PGx-Empfehlung für aktuelle Medikation, Auswahl: Patienten, die über Therapieanpassung des PGx-Medikaments berichtet haben (n = 13). UAW, Absetzungen und Dosisanpassungen der PGx-Medikamente, berichtet durch die Patienten. AS: Activity Score; UAW: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen.

PGx-Medikament	Vorliegender Phänotyp	Berichtete UAW durch den Patienten	Therapie-anpassung	Grund der Therapie-anpassung	Therapie-anpassung durch
5-FU	DPYD AS 1,5	Schluckbeschwerden (akut), Geschmacksstörungen und Kribbeln/ Taubheitsgefühl in den Fingerspitzen (akut, teilweise anhaltend)	Dosisreduktion	PGx-Diagnostik	Krankenhaus
5-FU	DPYD AS 1,5	-	Dosisreduktion	-	Krankenhaus
5-FU	DPYD AS 1,5	Herzattacken	Medikament abgesetzt	UAW	Krankenhaus
Amitriptylin	CYP2D6 IM	-	Medikament abgesetzt	Ende der Therapie	Patient
Escitalopram	CYP2C19 PM	Vielleicht Müdigkeit	Dosisreduktion	UAW	Patient und Psychiater
Irinotecan	UGT1A1 PM	-	Dosisreduktion	UAW	Ambulanter Onkologe
Metoprolol	CYP2D6 IM	-	Dosisreduktion	-	Krankenhaus
Metoprolol	CYP2D6 PM	-	Dosisreduktion	-	Krankenhaus
Ondansetron	CYP2D6 UM	-	Medikament abgesetzt	Ende der Therapie	Krankenhaus
Ondansetron	CYP2D6 UM	-	Dosisreduktion	-	Krankenhaus
Simvastatin	SLCO1B1 Intermediäre Aktivität	Zu Beginn der Therapie Leberwerte erhöht unter Simvastatin 40mg	Medikament abgesetzt	PGx-Diagnostik	Dialysearzt
Tacrolimus	CYP3A5 IM	-	Dosis-steigerung	Fehlende Wirksamkeit	Krankenhaus
Venlafaxin	CYP2D6 IM	Übelkeit, Bluthochdruck, Haarausfall	Medikament abgesetzt	Fehlende Wirksamkeit	Krankenhaus

3.3.9.1.4 Fragen zur bestehenden Arzneimitteltherapie

Außerdem wurden die Patienten zu der Adhärenz ihrer bestehenden Arzneimitteltherapie befragt. Die Antworten der Patienten sind in Abbildung 42 dargestellt. Keiner der Patienten gab an, sehr häufig oder häufig die Medikamenteneinnahme zu vergessen, bewusst auszulassen oder eine andere Dosis des Medikaments als die verschriebene Dosis einzunehmen. Nach Aussage der Patienten wird am ehesten die Medikamenteneinnahme vergessen. 4,9 % der Patienten gaben an, die Einnahme manchmal zu vergessen und 16 % gaben an, die Einnahme in seltenen Fällen zu vergessen. Eine andere Dosis des Medikaments als die verschriebene Dosis nehmen 2,4 % der Patienten manchmal und 8,9 % der Patienten selten ein. Die Einnahme des Medikaments lassen 1,6 % der Patienten manchmal und 3,3 % der Patienten selten aus.

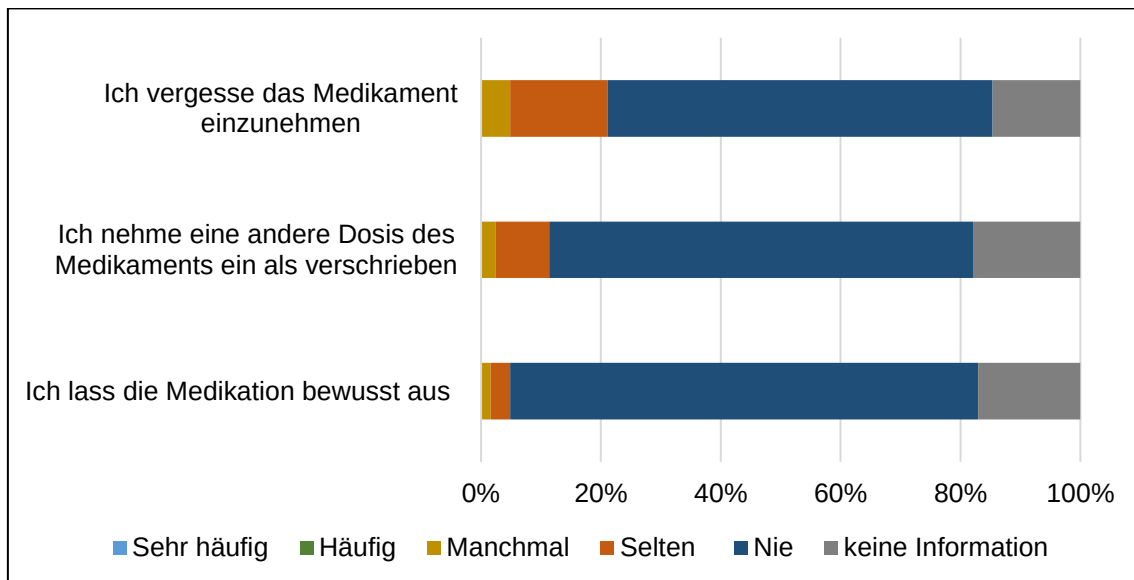


Abbildung 42: Fragen zur bestehenden Arzneimitteltherapie. Antworten der Patienten in den zurückgesendeten Patientenfragebogen (n = 123).

3.3.9.2 Arztfragebogen

Patientenspezifische Fragebögen an die jeweiligen Hausärzte konnten für 236 Patienten versendet werden. 14 Patienten waren zum Zeitpunkt der Versendung bereits verstorben, bei fünf Patienten war der Hausarzt unbekannt. Von den 236 versendeten Fragebögen wurden 134 Fragebögen zurückgeschickt, was einer Rücksendequote von 57 % entspricht. Ein Fragebogen kam leer zurück. Für die Auswertung standen somit 133 Fragebögen zur Verfügung.

In den Abbildungen 43 bis 45 werden die Antworten der Hausärzte graphisch dargestellt.

(1) Hat der Patient dem Hausarzt den pharmakogenetischen Befund gezeigt?

In 25 % der Fälle gaben die Hausärzte an, dass der Patient ihnen den PGx-Bericht gezeigt hat (n = 33) (Abbildung 43). Die Kommunikation des Befunds erfolgte überwiegend in Papierform entweder über die Entlassungsdokumente aus dem RBK (52 %, n = 17) oder einen Ausdruck des Befundes (42 %, n = 14). 3,0 % der Patienten zeigten die genetischen Ergebnisse über die Smartphone App (n = 1). In einem Fall lagen hierzu keine weiteren Informationen vor (3,0 %).

(2) Wenn während des stationären Aufenthalts eine Anpassung der Medikation aufgrund des pharmakogenetischen Befunds erfolgte, ist der Hausarzt dieser gefolgt?

In 23 % der zurückgesendeten Fragebögen gaben die Hausärzte an, dass sie einer Anpassung der Medikation, die aufgrund des PGx-Berichts erfolgte, gefolgt sind (n = 31) (Abbildung 43). 10 % gaben an, dass sie einer Anpassung nicht gefolgt sind (n = 13) und 43 % gaben an, dass keine Anpassung der Medikation im RBK erfolgte (n= 57). Bei der Nachfrage nach Gründen, warum der Anpassung der Medikation nicht gefolgt wurde, wurde in einem Fall angegeben, dass das Medikament bereits aus medizinischen Gründen abgesetzt wurde. In 11 Fällen gab es keine weitere Erläuterung. In einem dieser Fälle wurde zwar „Sonstiges“ angekreuzt, aber nicht weiter konkretisiert. Bei einem weiteren Fall wurde noch „Sonstiges“ angekreuzt, hier gab es laut Hausarzt keine Anpassung der Medikation. Der Hausarzt

3. Implementierung einer pharmakogenetischen Diagnostik im klinischen Alltag

hätte somit auch „keine Anpassung der Medikation“ ankreuzen können. In 32 Fällen lag keine Information zu dieser Frage vor.

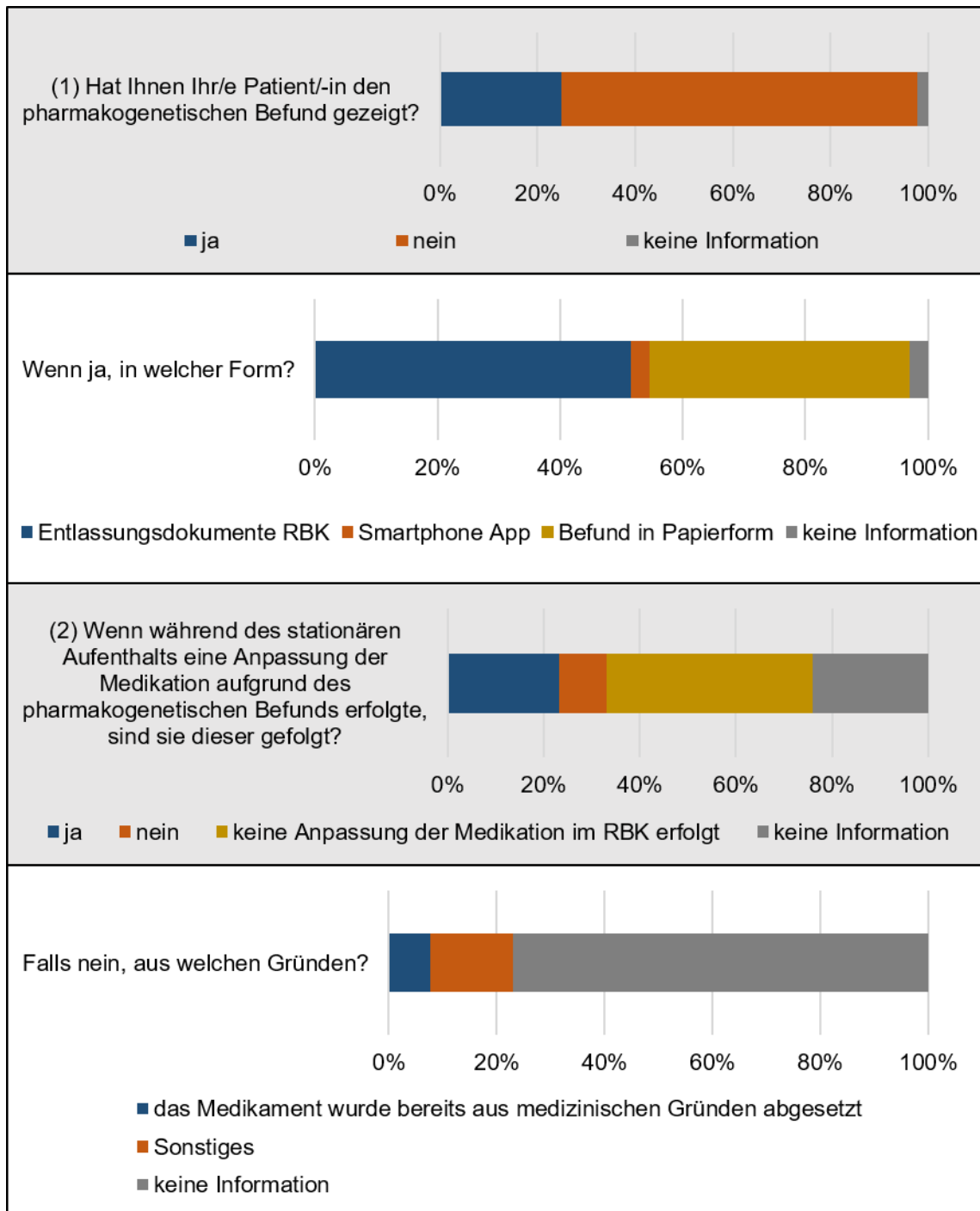


Abbildung 43: Fragen der Arztfragebogen (Teil 1). Antworten der Hausärzte in den zurückgesendeten Arztfragebögen (n = 132).

3. Implementierung einer pharmakogenetischen Diagnostik im klinischen Alltag

Betrachtet man ausschließlich die Patienten, für die eine PGx-Empfehlung für ihre aktuelle Medikation ($n = 52$) gemacht wurde, lagen 28 Patientenfragebögen vor (Rücksendequote 54 %). In 36 % dieser Fälle wurde durch die Hausärzte angegeben, dass sie der Medikationsänderung, die aufgrund der PGx-Empfehlung im RBK erfolgte, gefolgt sind (Abbildung 44). In 36 % der Fragebögen gaben die Hausärzte an, dass keine Anpassung der Medikation im RBK erfolgte. In drei Fällen wurde angegeben, dass die Hausärzte der Anpassung der Medikation nicht gefolgt sind. Bei Einsicht der Arzt- und Patientenfragebögen sowie mitgeschickten Medikationspläne und Arztbriefe wurde jedoch deutlich, dass keine PGx-Empfehlung, die im RBK umgesetzt wurde, durch den Hausarzt rückgängig gemacht wurde. In fünf Fragebögen wurde keine der Antwortmöglichkeiten zu Frage 2 angekreuzt, für die Darstellung in Abbildung 44 wurden die Anmerkungen, die auf den Fragebögen gemacht wurden, einbezogen.

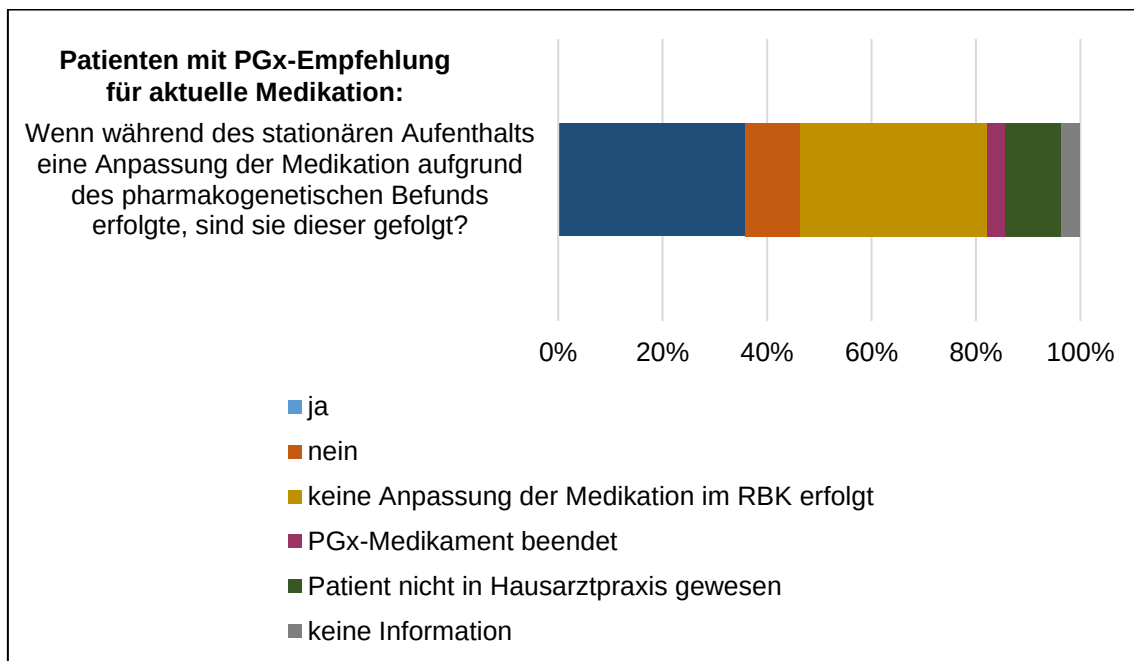


Abbildung 44: Frage nach Umsetzung der Empfehlung (Frage 2) bei Patienten mit PGx-Empfehlung für aktuelle Medikation. Antworten der Hausärzte in den zurückgesendeten Arztfragebögen ($n = 28$).

3. Implementierung einer pharmakogenetischen Diagnostik im klinischen Alltag

(3) Würde der Hausarzt vor Verordnung weiterer Medikamente auf die pharmakogenetische Information zugreifen?

In 77 % der zurückgesendeten Fragebögen gaben die Hausärzte an, dass sie bei zukünftigen Verordnungen auf die pharmakogenetischen Informationen zurückgreifen würden (n = 102) (Abbildung 45). 12 % gaben an, dass sie dies nicht tun würden (n = 16). Bei der Nachfrage nach Gründen für ein Nichtverwenden der pharmakogenetischen Information, wurde in 31 % dieser Fälle angegeben, dass es zu aufwendig ist, sich in die PGx Thematik einzudenken. 25 % gaben an, dass der Zugriff auf die pharmakogenetische Information zu schwierig ist und 6,3 % gaben an, von der klinischen Relevanz nicht überzeugt zu sein. In zwei Fällen wurde „Sonstiges“ angekreuzt. In dem einen Fall wurde angegeben, dass der Patient keine Dauermedikation außerhalb der onkologischen Medikation erhält, die über das RBK gesteuert wird. In dem anderen Fall wurde angegeben, dass der Befund nicht vorgezeigt wurde und auch nicht in den Entlassungsdokumenten des RBKs enthalten ist. In vier Fällen lag keine weitere Information vor. Keiner der Hausärzte gab als Grund an, dass der Bericht unverständlich ist.

(4) Sieht der Hausarzt einen Bedarf für Schulungen zum Thema Pharmakogenetik im ambulanten Bereich?

In 65 % der zurückgesendeten Fragebögen gab der Hausarzt an, dass er einen Bedarf für Schulungen zum Thema Pharmakogenetik sieht (n = 87) (Abbildung 45). Von den Hausärzten, die einen Bedarf für Schulungen sehen, gaben wiederum 99 % an, dass sie an einer Fortbildung teilnehmen würden (n = 85).

3. Implementierung einer pharmakogenetischen Diagnostik im klinischen Alltag

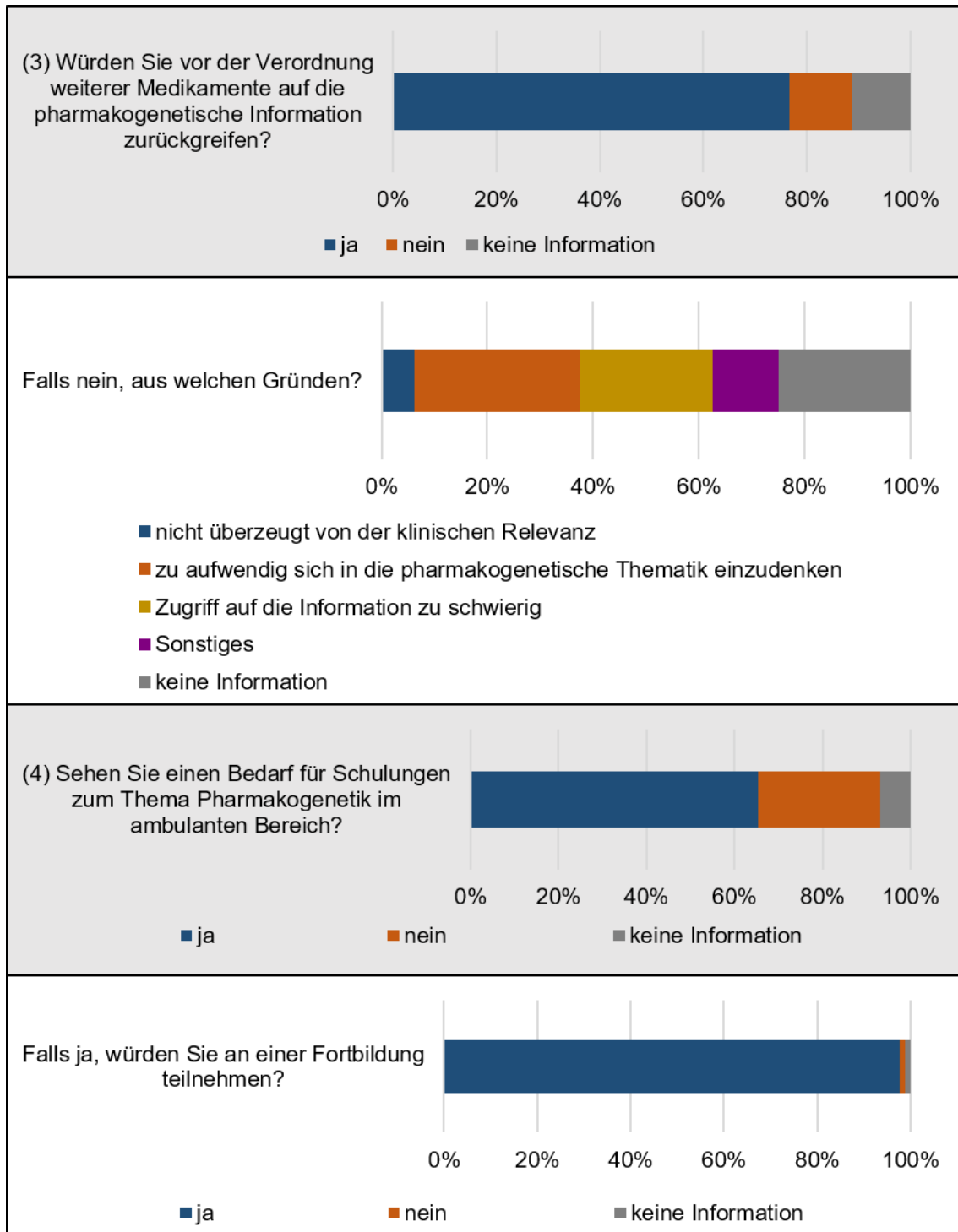


Abbildung 45: Fragen der Arztfragebogen (Teil 2). Antworten der Hausärzte in den zurückgesendeten Arztfragebögen (n = 132).

3.4 Diskussion

3.4.1 Implementierung

Die hier vorgestellte Implementierungsstudie sollte die Machbarkeit einer pharmakogenetischen Diagnostik im klinischen Alltag an einem deutschen akademischen Lehrkrankenhaus demonstrieren. Herausforderungen einer solchen Implementierung sind bereits beschrieben (Dunnenberger et al. 2015; Krebs und Milani 2019; Relling und Evans 2015; Volpi et al. 2018) und wurden mit einem IT-basierten, standardisierten Ablauf zu großen Teilen adressiert. Dieser Prozess beinhaltete die Anforderungsmöglichkeit der Diagnostik über das KIS, die Verknüpfung der Genotypisierungsergebnisse mit aktuellen DPWG Leitlinien (GIMS-Software) und das automatische Hochladen der Befunde in die Patientenakten im KIS. Weiterhin wurde die Nutzung der PGx-Informationen für die behandelnden Ärzte durch die Erstellung eines zusätzlichen, kurzen, auf die aktuelle Medikation des Patienten zugeschnittenen Befunds erleichtert. In der PREPARE Studie, in der ebenfalls das GIMS System genutzt wurde, wurde in einer Umfrage darauf hingewiesen, dass die durch das System generierten Befunde zu lang und ausführlich waren und der Wunsch nach konkreteren Informationen geäußert (Blagec et al. 2022).

Die Umstellung vom eingeführten passiven CDSS in ein aktives CDSS, welches Warnmeldungen ausgibt, sobald ein PGx-Medikament verordnet wird, für welches bereits pharmakogenetische Informationen vorliegen, würde die Anwendung weiterhin erleichtern. Als Alternative wurde ein Filter in iMedOne® angelegt, über den die behandelnden Ärzte angezeigt bekommen, welche PGx-Medikamente der Patient erhält. Als weitere Maßnahme wurde im Laufe der Studie, infolge von Anfragen seitens der Klinikärzte, ein Alarmkennzeichen in der Patientenakte eingeführt, was auf das Vorliegen von PGx-Ergebnissen hinweist.

3.4.2 Pharmakogenetische Ergebnisse

Die Allel-Frequenzen der Pharmakogene waren mit öffentlich verfügbaren Daten (z.B. PharmGKB Geninformationstabellen) und Publikationen (Alshabeeb et al. 2019; Bank, Swen, Guchelaar 2019; Dunnenberger et al. 2015; Samwald et al. 2016) vergleichbar. Abweichungen ergaben sich für *TPMT* (2,8 % vs. 8,6 % lt. PharmGKB) und *F5* (7,1 % vs. 2,4 % lt. PharmGKB). Gründe für die

Abweichungen könnte die Stichprobengröße von 255 Patienten sein und dass unser Studienkollektiv von einem Kollektiv mit rein europäischer Abstammung abweicht. So gaben 19% der Patienten eine nicht-europäische Herkunft an.

In unserer Studie trugen 95 % der Patienten mindestens eine genetische Variante mit funktioneller Konsequenz. Dieser Wert stimmt mit beschriebenen Verhältnissen überein (Dunnenberger et al. 2015; Schärfe et al. 2017; van Driest et al. 2013). Für 21 % dieser Patienten ergab sich, basierend auf den bestimmten Genotypen, mindestens eine pharmakogenetische Empfehlung für ihre aktuelle Medikation. Zum Vergleich erhielten in einer niederländischen Studie mit 200 ambulanten Patienten 31 % der Patienten eine pharmakogenetische Empfehlung für ihre aktuelle Medikation (Bank, Swen, Schaap et al. 2019). In einer Analyse von kroatischen stationären Verordnungsdaten lag der Anteil der Patienten, für die eine Empfehlung für ihre aktuelle Medikation vorlag bei 44 %. Die PGx-Medikamente, die in dieser Studie am häufigsten verordnet wurden, waren Psychopharmaka, gastrointestinale (PPI) und kardiovaskuläre Medikamente (Statine und Metoprolol) (Matišić et al. 2022). Die in unserer Studie am häufigsten verordneten PGx-Medikamente waren 5-FU-haltige Chemotherapeutika, Pantoprazol, Atorvastatin und Metoprolol. Daraus lassen sich die niedrigeren Werte in unserer Studie erklären. Denn für 5-FU-haltige PGx-Medikamente ist der Anteil an Patienten mit entsprechendem Phänotyp mit funktioneller Konsequenz (DPD AS 0 bis 1,5) im Vergleich zu Psychopharmaka (v.a. CYP2D6 und CYP2C19) deutlich geringer.

3.4.3 Umsetzung der PGx-Empfehlungen in der Klinik

Die Arzneimitteltherapie der Patienten erfolgte nach PGx-Befundmitteilung in 77 % der Empfehlungen für die aktuelle Medikation in Einklang mit der DPWG-Leitlinie. Diese Werte sind vergleichbar mit anderen europäischen (Bank, Swen, Schaap et al. 2019) (77 % zu 89 %) und multizentrischen Studien (Swen et al. 2023) (77 % zu 70 %).

In unserer Studie wurde weiterhin erfasst, dass die PGx-Empfehlungen in 37 % der Fälle mit Empfehlung für die aktuelle Medikation zu einer Therapieänderung in der Klinik führten. Betrachtet man nur die pharmakogenetischen Empfehlungen mit einer unmittelbaren Empfehlung zur Therapieänderung (z.B.

3. Implementierung einer pharmakogenetischen Diagnostik im klinischen Alltag

5-FU, Irinotecan, Clopidogrel) resultierten sogar 65 % in einer Therapieänderung. Bei PGx-Medikamenten, die im Rahmen eines Chemotherapie-Schemas verordnet wurden, war die Umsetzungsquote besonders hoch. Für 5-FU und Capecitabin führten beispielsweise 100 % der Empfehlungen zu einer Therapieänderung. Dies hängt mit der weithin akzeptierten klinischen Relevanz einer pharmakogenetischen Diagnostik vor Therapiestart mit 5-FU-haltigen Arzneimitteln zusammen (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. 2020).

Eine auffällig niedrige Änderungsquote hatten in unserer Studie die Psychopharmaka Amitriptylin, Citalopram, Escitalopram, Sertralin und Venlafaxin. Gründe hierfür sind, dass es am RBK keine Abteilung für Psychiatrie oder Neurologie gibt und die Patienten in unserer Studie in der Regel nicht neu auf die jeweiligen Psychopharmaka eingestellt wurden. Eine detaillierte Analyse zeigte, dass die betroffenen Patienten, die Amitriptylin, Citalopram, Escitalopram und Sertralin erhielten, bereits vor PGx-Befundmitteilung die empfohlene Maximaldosis gemäß DPWG Leitlinie nicht überschritten.

Neben der Stärke der Empfehlung für das PGx-Medikament spielt die klinische Situation des Patienten sowie die Einschätzung der Relevanz durch den jeweiligen behandelnden Arzt eine große Rolle. Die unterschiedliche Einschätzung bei einzelnen PGx-Medikamenten kann beispielsweise anhand der Umsetzungsquoten der PGx-Medikamente Clopidogrel, Simvastatin oder auch Tacrolimus abgeschätzt werden (33 % bis 50 %). Bei zwei CYP2C19 IM Patienten unterschiedlichen Alters unter Clopidogrel Therapie (Indikation NSTEMI, Z.n. PCI) wurde in einem Fall zur Umstellung der Medikation durch die Kardiologen geraten und in dem anderen Fall davon abgeraten (siehe Tabelle 45). Bei zwei CYP3A5 IM Patienten, die Tacrolimus erhielten, erfolgte, abhängig vom Zielspiegel, bei einem der Patienten eine Dosisanpassung bestärkt durch den pharmakogenetischen Befund, bei dem anderen Patienten nicht (Tacrolimusspiegel im Zielbereich) (siehe Tabelle 45).

Auch die Komedikation kann einen wichtigen Einfluss haben, so fanden in 12 % der Fälle Arzneimittel-Arzneimittel-Gen-Interaktionen Berücksichtigung bei der PGx-Empfehlung im kondensierten Befund. Als Beispiel ist die Beeinflussung von

Simvastatin durch CYP3A4-Inhibitoren aufzuführen, die die Empfehlung für ein alternatives Statin mit beeinflussen (siehe Tabelle 45).

3.4.4 Follow-up

Um die Akzeptanz der pharmakogenetischen Empfehlungen nachzuverfolgen wurden drei Monate nach Befunderstellung Fragebögen an Patienten und behandelnde Hausärzte versendet. Insgesamt lagen für 50 % der Patienten Patientenfragebögen und für 57 % Antworten der Hausärzte zum Verlauf im ambulanten Setting vor, was im Vergleich für ein starkes Interesse der Patienten an der Studie spricht (50 % vs. 30 – 40 %) (Haga et al. 2016; Lemke et al. 2018). Eine Besonderheit in unserer Studie war, dass die Hausärzte patientenspezifisch kontaktiert wurden, d.h. bei jedem Studienpatienten wurde der jeweilige Hausarzt befragt. Dies erklärt wahrscheinlich die gute hausärztliche Rücksendequote in unserer Studie im Vergleich mit anderen Studien, in denen Hausärzte zum Thema Pharmakogenetik befragt wurden (3 – 15 %) (Haga et al. 2012; Stanek et al. 2012).

3.4.4.1 Einschätzungen der Patienten

Insgesamt gaben etwa 40 % der Patienten an, dass der behandelnde Arzt im RBK mit ihnen über den PGx-Befund gesprochen hat (Gesamt-Befund oder einzelne PGx-Medikamente). Bedenkt man, dass in etwa 40 % der Fälle eine Therapieänderung infolge der PGx-Empfehlung erfolgte, könnte man von davon ausgehen, dass alle relevanten Befunde den Patienten kommuniziert wurden.

Etwa die Hälfte der Patienten gab an, dass sie ihre Entlassungsdokumente dem Hausarzt gezeigt hat. Wurden die pharmakogenetischen Informationen in den Arztbrief übernommen, wurden die Ergebnisse auf diesem Weg übermittelt. Es wurde nicht systematisch untersucht, ob die pharmakogenetischen Befunde in den Arztbrief übernommen wurden. Insbesondere bei den onkologischen Patienten wurden im Verlauf der Studie jedoch vermehrt auffällige PGx-Befunde in die Diagnoseliste der Patienten aufgenommen. In den Hausarztfragebögen wurde angegeben, dass in der Hälfte der Fälle, in denen der PGx-Befund dem Arzt vorgezeigt wurde, dies über die Entlassungsdokumente erfolgte. 4,9 % der Patienten gaben an, dass sie den PGx-Befund aktiv ihrem Hausarzt gezeigt haben. Die Hausärzte gaben in den Arztfragebogen an, dass sie bei jedem

3. Implementierung einer pharmakogenetischen Diagnostik im klinischen Alltag

vierten Patienten über den PGx-Befund unterrichtet wurden. Als Gründe für das Nicht-Vorzeigen des PGx-Befundes wurde beispielsweise durch einige onkologische Patienten berichtet, dass eine ambulante Weiterbetreuung am RBK erfolgte und sie sich seit Befunderstellung noch nicht bei ihrem Hausarzt vorgestellt hatten. Dies ist sicherlich für einige Patienten der Fall, zumal der Fragebogen nach einem Zeitfenster von drei Monaten nach Befunderstellung versendet wurde.

Wichtig für die Übermittlung der pharmakogenetischen Informationen an die Hausärzte ist, ob die Patienten ihre PGx-Befunde aufgerufen und verstanden haben. Jeder dritte Patient aktivierte den Online-Account und jeder fünfte Patient installierte die Smartphone-App. Da das vorliegende Patientenkollektiv zu einem Großteil aus Patienten mit einer hohen Krankheitslast (onkologische Patienten) bestand und etwa die Hälfte der Patienten über 65 Jahre alt war, war mit einer vergleichsweise niedrigen Rate zu rechnen. Daten aus der PREPARE Studie zeigten bei einem ähnlichen Kollektiv von älteren, onkologischen Patienten in einem Studienzentrum in Italien eine ähnlich niedrige Zugriffsrate auf die Befunde (Blagec et al. 2022). Die vereinzelt handschriftlichen Rückmeldungen der Patienten in den Fragebögen stärken den Eindruck, dass die digitalen Anwendungen eine Schwierigkeit für einige Patienten darstellten.

Dass das Thema Pharmakogenetik auf Verständnisprobleme bei den Patienten trifft, zeigt auch eine Studie von Lemke et al., in der 25 % der Patienten angaben, die pharmakogenetischen Ergebnisse nicht verstanden zu haben (Lemke et al. 2018). Um die Auseinandersetzung der Patienten mit dem komplexen Thema zu erleichtern, wurde in unserer Studie Informationsmaterial im Web-Portal und in der Smartphone-App bereitgestellt, welches von 80 % der Patienten als verständlich und ausreichend empfunden wurde. Allerdings nutzte, laut den Fragebögen, nur jeder fünfte Patient das angebotene digitale Informationsmaterial. Obwohl auch unser Befund eine kurze Erklärung zum Thema bietet, könnte weiteres ausführlicheres Informationsmaterial in Papier- oder Flyerform das Interesse und Verständnis der Patienten stärken. Etwa die Hälfte der Patienten gab an, in verschiedenem Umfang weiteres Interesse am Thema Pharmakogenetik zu haben.

Insgesamt zeigten die Fragebögen eine große Zufriedenheit der Patienten mit der Studie. Auch in internationalen Studien war die Wahrnehmung der pharmakogenetischen Diagnostik durch die Patienten positiv (Haga et al. 2016; Lemke et al. 2018).

Die Daten aus den Patientenfragebögen bestätigen die Änderungsquote infolge der pharmakogenetischen Empfehlungen in der Klinik (36 % laut Patientenfragebogen). In der Studie von Lemke et al. kam es laut Patientenfragebogen, ähnlich wie in unserer Studie, in 30 % der Fälle zu einer Therapieänderung durch den behandelnden Arzt. Weiterhin gaben hier 13 % der Patienten an, selbstständig eine Therapieänderung infolge des PGx-Befunds durchgeführt zu haben (Lemke et al. 2018). In unserer Studie gab lediglich ein Patient an, das PGx-Medikament selbstständig abgesetzt zu haben, wofür als Grund jedoch Ende der Therapie angegeben wurde und nicht der PGx-Befund.

Weiterhin wurde die Verwendung des PGx-Befunds für weitere Verordnungen untersucht. 11 % der Patienten hatten drei Monate nach Befunderstellung mit ihrem Hausarzt über weitere Empfehlungen des Berichts gesprochen und 5 – 6 % der Patienten hatten entweder selbstständig oder durch den Hausarzt die pharmakogenetischen Informationen für weitere Medikamente genutzt. Es ist davon auszugehen, dass die Nutzung der Informationen einerseits mit fortschreitender Zeit wachsen wird, da weitere Verordnungen hinzukommen, wie in einer niederländischen Studie gesehen (van der Wouden et al. 2019). Hier wurde ermittelt, dass 97 % der Patienten innerhalb eines Zeitraums von 2,5 Jahren mindestens ein weiteres PGx-Medikament verordnet bekamen, für das pharmakogenetischen Informationen in ihrer Patientenakte gespeichert worden waren (van der Wouden et al. 2019). Auf der anderen Seite könnte aber auch das Bewusstsein für das Vorhandensein des PGx-Befunds von Patient und behandelnden Ärzten mit zunehmender Zeit sinken. Interessant wäre daher eine weitere Datenerhebung in Form eines Fragebogens nach mehreren Jahren.

3.4.4.2 Einschätzung durch beteiligte Hausärzte

Bei etwa jedem vierten Patienten gaben die Hausärzte an, dass sie einer Anpassung der Medikation, die infolge der PGx-Empfehlung im RBK erfolgte, gefolgt sind.

3. Implementierung einer pharmakogenetischen Diagnostik im klinischen Alltag

Ein Großteil der Therapieänderungen in Folge einer PGx-Empfehlung erfolgte am RBK. Bei Einsicht der Patientenfragebögen wurde jedoch deutlich, dass in Einzelfällen auch Therapieänderungen auf Basis des pharmakogenetischen Berichts von ambulanten Fachärzten durchgeführt wurden. Zudem wurde in keinem Fall eine Umstellung der Medikation, die in der Klinik erfolgte, durch die Hausärzte rückgängig gemacht. Hierin sehen wir einen Hinweis auf das Interesse und die Akzeptanz der Hausärzte für das Thema Pharmakogenetik.

In etwa 80 % der zurückgesendeten Fragebögen gaben die Hausärzte an, dass sie die pharmakogenetischen Informationen für zukünftige Verordnungen nutzen würden. Von den Ärzten, die die pharmakogenetische Information nicht nutzen würden, wurde zurückgemeldet, dass es zu aufwendig sei sich in die Thematik einzudenken und der Zugriff auf die pharmakogenetische Information zu schwierig sei. Weiterhin wurden vereinzelt Zweifel an der klinischen Relevanz geäußert.

In den Patientenfragebögen gaben etwa 40 % der Patienten, die angegeben hatten, ihrem Hausarzt den PGx-Befund gezeigt zu haben, an, dass der Hausarzt sich für den PGx-Befund interessiert hat.

In 65 % der Fragebögen wurde angekreuzt, dass ein weiterer Schulungsbedarf für das Thema Pharmakogenetik gesehen wird. Fast jeder der Ärzte, die angaben, dass es noch Schulungsbedarf gibt, würde auch an einer Schulung zu diesem Thema teilnehmen wollen. Dies zeigt das Interesse der Hausärzte an der Thematik und den Willen sich in dem Thema fortzubilden.

Unsere Ergebnisse stimmen gut mit Umfragen aus Europa, USA und Kanada überein, bei denen Heilberufler in unterschiedlichen Settings angaben, das Potential einer pharmakogenetischen Diagnostik zu erkennen, sich jedoch nicht ausreichend zum Thema Pharmakogenetik ausgebildet fühlen (Denus et al. 2013; Haga et al. 2012; Just et al. 2017; Stanek et al. 2012).

3.4.5 Stärken und Schwächen der Studie

Unseres Wissens nach ist dies die erste Studie in Deutschland, die die klinische Implementierung einer panel-basierten pharmakogenetischen Diagnostik untersucht und im ambulanten Sektor nachverfolgt. Publierte Studien in Deutschland konnten nur für spezifische Patientenpopulationen und

3. Implementierung einer pharmakogenetischen Diagnostik im klinischen Alltag

Pharmakogene gefunden werden. In der Vitos Klinik Eichberg untersuchten Bättig et al. beispielsweise den Benefit einer pharmakogenetischen Diagnostik speziell für Patienten mit einer Depression und konnten zeigen, dass diese Patienten, insbesondere bei Erstverordnungen, von einer pharmakogenetischen Diagnostik profitieren (Bättig et al. 2020).

Da es sich bei unserer Studie um eine Pilotstudie handelte und nur bestimmte Abteilungen an der Studie teilnahmen, können keine repräsentativen Aussagen zur klinischen Relevanz getroffen werden. Die Relevanz einer pharmakogenetischen Diagnostik für das RBK, als Beispiel eines deutschen akademischen Lehrkrankenhauses, wurde im ersten Teil der vorliegenden Dissertationsarbeit anhand von stationären Verordnungsdaten aus dem Zeitraum 2018 bis 2020 aufgezeigt. Für den Nachweis einer klinischen Relevanz einer panel-basierten pharmakogenetischen Diagnostik wäre die vorliegende monozentrische Pilotstudie nicht geeignet gewesen. Die europaweite PREPARE-Studie des U-PGx Netzwerks konnte hingegen zeigen, dass eine panel-basierte pharmakogenetische Diagnostik das Auftreten von UAW signifikant verringert (Sven et al. 2023).

Eine Schwäche unserer Studie ist, dass die pharmakogenetische Diagnostik nur in bestimmten Abteilungen des RBKs eingeführt wurde. Die Akzeptanz und Umsetzung der PGx-Empfehlungen könnte auf anderen Abteilungen anders ausfallen, unter anderem davon abhängig welche PGx-Medikamente für die jeweilige Abteilung wichtig sind. Die retrospektive Analyse der Verordnungsdaten des RBKs hat gezeigt, dass eine pharmakogenetische Diagnostik für alle Abteilungen des RBKs relevant wäre. Eine Ausweitung der pharmakogenetischen Diagnostik auf alle Abteilungen des RBKs wäre daher ein sinnvoller nächster Schritt.

In unserem Studiensetting erfolgte keine systematische Untersuchung der Akzeptanz durch die Klinikärzte. Durch den kontinuierlichen Einschluss in die Studie und die Rückmeldungen wird angenommen, dass die Einschätzung der Klinikärzte positiv ausfällt. Eine kurze Befragung der Klinikärzte gegen Ende der Studie wäre jedoch eine sinnvolle Ergänzung.

Dafür wurden in unserer Studie die Patienten und die behandelnden Hausärzte befragt. Wie bei allen Umfragen besteht hier die Gefahr, dass verstärkt

interessierte und motivierte Hausärzte und Patienten Fragebögen zurückgesendet haben und dadurch die Antworten auf einige Fragen eventuell positiver ausgefallen sind. Um dem entgegenzuwirken wurden Patienten, die keinen Fragebogen zurückgesendet haben, postalisch erinnert. Die Rücksendequoten in unserer Studie waren, im Vergleich zu anderen Studien, zufriedenstellend.

3.4.6 Fazit

Mit der vorliegenden Pilotstudie konnte eine pharmakogenetische Diagnostik erfolgreich in den klinischen Alltag auf verschiedenen Stationen und Ambulanzen des RBKs eingeführt werden (Abteilung für Allgemeine Innere Medizin und Nephrologie, Abteilung für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin, Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie und Abteilung für Geriatrie). Es wurden die Durchführbarkeit und Praktikabilität einer pharmakogenetischen Untersuchung gezeigt. Mit zunehmendem Verlauf der Studie wuchs die Nachfrage und die Akzeptanz der beteiligten Stationen bzw. Abteilungen. Die PGx-Empfehlungen wurden in einem hohen Maß umgesetzt, was die ärztliche Einschätzung einer klinischen Relevanz der Empfehlungen aufzeigt.

Eine Besonderheit bei unserer Studie war, dass die Hausärzte der Studienpatienten befragt wurden und so die Umsetzung der PGx-Empfehlungen im ambulanten Setting nachverfolgt wurde. Hier zeigte sich ein hohes Interesse der Hausärzte an der Nutzung von pharmakogenetischen Informationen. Gleichzeitig wurde jedoch von einem Schulungsbedarf zum Thema Pharmakogenetik berichtet.

Die Wahrnehmung der Durchführung der pharmakogenetischen Diagnostik durch die Patienten war zu großen Teilen positiv. Schwierigkeiten gab es jedoch bei der Weitergabe der pharmakogenetischen Informationen durch die Patienten an ihre Hausärzte. Die Übermittlung der pharmakogenetischen Information an die Hausärzte scheint besser zu funktionieren, wenn die Patienten interessiert sind und sich mit den pharmakogenetischen Ergebnissen auseinandersetzen. Um die Weitergabe zu verbessern, wären aus unserer Sicht die weitere

Optimierung des Informationsmaterials und weiterführende Schulungsangebote zum Thema Pharmakogenetik für Patienten und Hausärzte entscheidend.

3.4.7 Ausblick

Der nächste Schritt wäre eine Ausweitung der pharmakogenetischen Diagnostik auf alle Abteilungen des Krankenhauses. Die technischen und logistischen Voraussetzungen dafür sind nach Durchführung der Pilotstudie gegeben. Wünschenswert wäre zukünftig die Einführung eines aktiven CDSS für die PGx-Empfehlungen. Wichtig wären weiterhin Informations- und Schulungsangebote für die gesamte Klinik und spezifisch für die einzelnen Abteilungen. Eine mögliche Herangehensweise um das Interesse der Klinikärzte zu stärken, wäre das Angebot an die Klinikärzte eine persönliche pharmakogenetische Diagnostik bei Ihnen durchzuführen. Dies würde einerseits als gute Schulungsmöglichkeit dienen und ggf. das persönliche Interesse der Ärzte stärken. Es konnte gezeigt werden, dass sich die Wahrnehmung des Potentials einer pharmakogenetischen Diagnostik zur Vermeidung von UAW durch Ärzte, die selbst genotypisiert wurden, nach Auseinandersetzung mit dem eigenen PGx-Befund, positiv verändert hat (Lee et al. 2019).

Auch die Schulungs- und Informationsmöglichkeiten für Patienten und Hausärzte sollten weiter ausgebaut werden. Es wäre sinnvoll, die Hausärzte stärker in die pharmakogenetische Diagnostik mit einzubeziehen bzw. den Hausärzten die Option zu ermöglichen eine pharmakogenetische Diagnostik über das IKP anzufordern. In unserer Studie zeigte sich bereits ein großes Interesse der Hausärzte. Die Hausärzte würden sich gut eignen, um die pharmakogenetischen Informationen zu verwalten, da sie die Patienten langfristig behandeln und alle relevanten Informationen bei Ihnen zusammenlaufen, z.B. alle Verordnungen des Patienten (Bundeseinheitlicher Medikationsplan).

Im Idealfall sollten jedoch auch behandelnde ambulante Fachärzte, andere Kliniken oder auch Apotheker auf die pharmakogenetischen Informationen zugreifen können, wenn der Patient dies wünscht. Mit einer Bereitstellung der pharmakogenetischen Information in Form einer App oder eines Online-Accounts, wie in unserer Studie, kann dies erreicht werden und die pharmakogenetischen Informationen können durch die digitale Lösung auch

3. Implementierung einer pharmakogenetischen Diagnostik im klinischen Alltag

stetig aktualisiert werden. Das Bewusstsein bezüglich des Themas Pharmakogenetik und die regelhafte Verwendung von pharmakogenetischen Informationen im klinischen Alltag muss sich jedoch noch stärker entwickeln, beispielsweise gefördert durch Schulungsangebote und weitere Implementierungsprojekte. Eine zukünftige Option wäre weiterhin eine Integrationsmöglichkeit der pharmakogenetischen Information in eine elektronische Patientenakte (ePA). Die ePA wurde in Deutschland bereits eingeführt, die Aktivierung erfolgt bisher jedoch nicht automatisch, sondern musste durch den Patienten aktiv erfolgen. Zum aktuellen Zeitpunkt wurde die ePA nur sporadisch aktiviert. Zukünftig soll jedoch eingeführt werden, dass jeder gesetzlich Versicherte automatisch eine ePA erhält, außer er lehnt dies aktiv ab (Borsch 2022).

4. Einführung von klinisch-pharmazeutischen Visiten

4.1 Material

Tabelle 47: Verwendete Software und Datenbanken.

Bezeichnung	Hersteller	Weblinks
AiDKlinik® v4.43.0 c58f7e31 (V6)	Dosing GmbH, Heidelberg, Deutschland	-
Citavi 5	Swiss Academic Software GmbH, Wädenswil, Schweiz	-
iMedOne®	Telekom Healthcare Solutions, Bonn, Deutschland	-
Microsoft Office 2016	Microsoft, Redmond, USA	-
RStudio® v1.2.5033	RStudio, Inc., Boston, USA	-
Software R v4.0.2	-	https://cran.r-project.org/
UpToDate®	Wolters Kluwer, Alphen aan den Rijn, Niederlande	-

Tabelle 48: Verwendete Webseiten.

Bezeichnung	Weblinks	Referenz
Die PCNE Klassifikation 9.1 (<i>Pharmaceutical Care Network Europe</i>)	https://www.pcne.org/upload/files/448_PCNE_classification_V9-1_final_Zit.pdf	(Schindler et al. 2021)
<i>NCC MERP Index for Categorizing Medication Errors (National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention)</i>	https://www.nccmerp.org/sites/default/files/index-color-2021-draft-change-10-2022.pdf	(Hartwig et al. 1991)

4.2 Methoden

4.2.1 Studiendesign

Im Rahmen eines Pilotprojektes wurden auf der akutgeriatrischen Normalstation und der hämatologischen Überwachungsstation des RBKs klinisch-pharmazeutische Visiten eingeführt. Mithilfe dieses Projekts sollte die Relevanz der pharmazeutischen Interventionen sowie die Akzeptanz durch die behandelnden Ärzte untersucht werden. Die Besonderheit war, dass, soweit vorhanden, auch pharmakogenetische Informationen in die Empfehlungen mit einbezogen wurden.

Die pharmazeutischen Interventionen wurden im interdisziplinären Team diskutiert (wöchentlich auf der akutgeriatrischen Station und alle zwei Wochen auf der hämatologischen Überwachungsstation). In der Regel fand dies im Rahmen einer Oberarztvisite statt. Teilweise wurden die pharmazeutischen Interventionen auch mit dem Stationsarzt bei einer Kurvenvisite besprochen. Die erfassten arzneimittelbezogenen Probleme (ABP) und Medikationsfehler wurden klassifiziert (siehe 4.2.2 und 4.2.3) und ausgewertet.

Als Stationen wurden die hämatologische Überwachungsstation und die akutgeriatrische Normalstation des RBKs aufgrund der vulnerablen Patientengruppen (Patienten mit hoher Krankheitslast bzw. altersbedingte physiologische Veränderungen) und der hohen Wahrscheinlichkeit für Polymedikation ausgewählt.

4.2.1.1 Studienpopulation und Beobachtungszeitraum

Auf der akutgeriatrischen Normalstation des RBKs werden akute Erkrankungen von älteren, häufig multimorbiden Patienten behandelt. Der Beobachtungszeitraum auf der akutgeriatrischen Station betrug circa ein halbes Jahr (31.08.2021 – 08.02.2022). Auf der hämatologischen Überwachungsstation des RBKs werden schwerpunktmäßig Patienten behandelt, die eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation oder eine Leukämietherapie benötigen (Robert-Bosch-Krankenhaus GmbH 2022a). Der Beobachtungszeitraum auf der hämatologischen Überwachungsstation betrug circa ein Jahr (16.07.2021 – 22.07.2022).

4.2.2 Klassifikation nach PCNE

Die Klassifikation der ABP erfolgte gemäß PCNE V9.1 (*Pharmaceutical Care Network Europe*) (Pharmaceutical Care Network Europe Association 2020; Schindler et al. 2021).

PCNE definiert ABP als Ereignisse oder Umstände bei der Arzneimitteltherapie, die tatsächlich oder potentiell das Erreichen angestrebter Therapieziele verhindern (Schindler et al. 2021).

Bei der PCNE Klassifikation wird für jedes ABP das zugrundeliegende Problem, die Ursache(n), die geplante(n) Intervention(en) und deren Umsetzung (Akzeptanz und Bearbeitungsstatus des ABP) dokumentiert (Tabelle 49). Dabei kann ein ABP mehrere Ursachen haben und zu mehreren Interventionen führen, jedes ABP kann jedoch nur zu einem Akzeptanzstatus und einer Problemlösung führen. Für jede Ebene gibt es eine unterschiedliche Anzahl an Hauptkategorien und Unterkategorien, die in Tabelle 49 dargestellt sind.

Tabelle 49: PCNE Klassifikation arzneimittelbezogener Probleme V9.1: Hauptkategorien und Unterkategorien (Schindler et al. 2021). ABP: arzneimittelbezogenes Problem; PCNE: *Pharmaceutical Care Network Europe*; TDM: Therapeutisches Drug Monitoring.

Hauptkategorien und Unterkategorien
Probleme (auch potentielle)
P1 Wirksamkeit der Therapie
P1.1 Kein Effekt der Arzneimitteltherapie trotz korrekter Anwendung
P1.2 Unzureichende Wirkung der Arzneimitteltherapie
P1.3 Unbehandelte Symptome oder Indikation
P2 Arzneimitteltherapiesicherheit
P2.1 (Mögliches) unerwünschtes Arzneimittelereignis
P3 Sonstiges
P3.1 Unnötige Arzneimitteltherapie
P3.2 Problem nicht klar zu definieren, weitere Klärung erforderlich (nur im Ausnahmefall verwenden)
Ursachen (einschließlich möglicher Ursachen für potentielle Probleme)
C1 Arzneimittelauswahl
C1.1 Ungeeignetes Arzneimittel laut Leitlinien/ Fachinformation
C1.2 Arzneimittel ohne Indikation
C1.3 Interaktion (Arzneimittel/ Phytopharmaka/ Nahrungsergänzungsmittel)
C1.4 (Pseudo-) Doppelmedikation
C1.5 Indikation ohne Arzneimittel

C1.6 Zu viele unterschiedliche Arzneimittel/ Wirkstoffe für eine Indikation
C2 Darreichungsform
C2.1 Ungeeignete bzw. unzweckmäßige Darreichungsform/ Zusammensetzung des Medikaments (für diesen Patienten)
C3 Dosierung
C3.1 Dosierung zu niedrig
C3.2 Dosierung eines Wirkstoffes zu hoch
C3.3 Dosierungsintervall nicht häufig genug
C3.4 Dosierungsintervall zu häufig
C3.5 Hinweise zum Einnahmezeitpunkt falsch, unklar oder fehlend
C4 Therapiedauer
C4.1 Therapiedauer zu kurz
C4.2 Therapiedauer zu lang
C5 Abgabe
C5.1 Verordnetes Arzneimittel nicht verfügbar
C5.2 Notwendige Information nicht oder nicht korrekt zur Verfügung gestellt
C5.3 Falsches Arzneimittel, falsche Stärke oder Dosierung empfohlen ("Over-the-counter"-Arzneimittel (rezeptfreie Arzneimittel))
C5.4 Falsches Arzneimittel oder falsche Stärke abgegeben
C6 Verabreichung
C6.1 Ungeeignet ausgewählter Zeitpunkt der Verabreichung und/ oder ungeeignet ausgewähltes Dosierungsintervall durch einen Heilberufler oder Pflegepersonal
C6.2 Arzneimittel bei der Verabreichung durch einen Heilberufler oder Pflegepersonal unterdosiert
C6.3 Arzneimittel bei der Verabreichung durch einen Heilberufler oder Pflegepersonal überdosiert
C6.4 Arzneimittel durch einen Heilberufler oder Pflegepersonal nicht verabreicht
C6.5 Falsches Arzneimittel durch einen Heilberufler oder Pflegepersonal verabreicht
C6.6 Arzneimittel durch einen Heilberufler oder Pflegepersonal auf falschem Weg verabreicht
C7 Patientenbezogen
C7.1 Patient wendet Arzneimittel aus irgendeinem Grund gar nicht oder weniger als verordnet an
C7.2 Patient wendet Arzneimittel mehr als verordnet an
C7.3 (unkontrollierter) Arzneimittelmisbrauch
C7.4 Patient wendet bewusst unnötiges Arzneimittel an
C7.5 Interaktion mit Nahrungsmitteln
C7.6 Patient bewahrt Arzneimittel falsch auf

C7.7 Ungeeigneter Einnahmezeitpunkt oder ungeeignetes Dosierungsintervall
C7.8 Patient wendet Arzneimittel unbeabsichtigt falsch an
C7.9 Patient physisch nicht fähig, Arzneimittel/-form wie vorgesehen anzuwenden
C7.10 Der Patient ist nicht in der Lage, Anweisungen richtig zu verstehen
C8 Den Patiententransfer oder eine Verlegung betreffend
C8.1 Problem beim Medikationsabgleich
C9 Sonstiges
C9.1 Kein oder unzureichendes Monitoring (inkl. TDM)
C9.2 Sonstige Ursache; näher beschreiben
C9.3 Keine offensichtliche Ursache
Geplante Interventionen
I0 Keine Intervention
I1 Auf Verordnerebene
I1.1 Verordner wurde nur informiert
I1.2 Verordner um Informationen gebeten
I1.3 Interventionsvorschlag an den Verordner
I1.4 Intervention mit dem Verordner diskutiert
I2 Auf Patientenebene
I2.1 Patienten-/Arzneimittelberatung
I2.2 Dem Patienten (nur) schriftliche Information zur Verfügung gestellt
I2.3 Patient an Verordner verwiesen
I2.4 Gespräch mit Familienangehörigen/Pflegendem
I3 Auf Arzneimittelenebene
I3.1 Arzneimittel umgestellt
I3.2 Dosierung geändert
I3.3 Darreichungsform geändert
I3.4 Anwendungshinweise geändert
I3.5 Arzneimittel abgesetzt
I3.6 Neues Arzneimittel angesetzt
I4 Sonstiges
I4.1 Andere Interventionen (näher beschreiben)
I4.2 Meldung an zuständige Behörde
Akzeptanz der Intervention
A1 Intervention akzeptiert
A1.1 Intervention akzeptiert und vollständig umgesetzt
A1.2 Intervention akzeptiert und teilweise umgesetzt
A1.3 Intervention akzeptiert aber nicht umgesetzt
A1.4 Intervention akzeptiert, Umsetzung unbekannt
A2 Intervention nicht akzeptiert
A2.1 Intervention nicht akzeptiert: nicht realisierbar

A2.2 Intervention nicht akzeptiert: kein Einverständnis
A2.3 Intervention nicht akzeptiert: anderer Grund (näher beschreiben)
A2.4 Intervention nicht akzeptiert: Grund unbekannt
A3 Sonstiges
A3.1 Intervention vorgeschlagen, Akzeptanz unbekannt
A3.2 Intervention nicht vorgeschlagen
Bearbeitungsstatus des ABP
O0 Status des Problems nicht bekannt
O1 Problem vollständig gelöst
O1.1 Problem vollständig gelöst
O2 Problem teilweise gelöst
O2.1 Problem teilweise gelöst
O3 Problem nicht gelöst
O3.1 Problem nicht gelöst, Patient unkooperativ
O3.2 Problem nicht gelöst, Verordner kooperiert nicht
O3.3 Problem nicht gelöst, Intervention nicht effektiv
O3.4 Lösung des Problems nicht möglich oder nicht nötig

4.2.3 Klassifikation nach NCC MERP

Die Medikationsfehler wurden gemäß dem NCC MERP Index (*National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention*) nach dem Schweregrad ihrer Auswirkung eingeteilt (Tabelle 50).

NCC MERP definiert Medikationsfehler als jedes vermeidbare Ereignis, welches durch medizinisches Fachpersonal, Patienten oder Verbraucher zu unsachgemäßem Arzneimittelgebrauch oder Schaden am Patienten führen oder diesen verursachen kann (Hartwig et al. 1991; NCC MERP 2014).

Tabelle 50: NCC MERP Index (Hartwig et al. 1991). NCC MERP: National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention.

Kategorie	Auswirkung	
A	Umstände oder Ereignisse, die einen Fehler verursachen können.	Kein Fehler
B	Ein Fehler ist aufgetreten, hat jedoch den Patienten nicht erreicht.	Fehler, kein Schaden
C	Ein Fehler ist aufgetreten, der den Patient erreicht hat, jedoch nicht zu Schaden führte.	
D	Ein Fehler ist aufgetreten, der den Patient erreicht hat und Monitoring erfordert, um sicherzustellen, dass der Fehler zu keinem Schaden führte und/oder eine Intervention erfordert, um Schaden zu verhindern.	
E	Ein Fehler ist aufgetreten, der zu vorübergehenden Schaden des Patienten führte und eine Intervention benötigte.	Fehler, Schaden
F	Ein Fehler ist aufgetreten, der zu vorübergehenden Schaden des Patienten führte und eine (verlängerte) Hospitalisierung zur Folge hatte.	
G	Ein Fehler ist aufgetreten, der zu bleibenden Schaden des Patienten führte.	
H	Ein Fehler ist aufgetreten, der eine Intervention notwendig macht, um das Überleben des Patient zu sichern.	
I	Ein Fehler ist aufgetreten, der zum Tod des Patienten führte.	Fehler, Tod

4.2.4 Datenerfassung und -auswertung

Die Klassifikation der ABP und der Medikationsfehler wurde in einer Excel Datei dokumentiert. Zusätzlich wurde die Anzahl der Patienten sowie demographische Daten der besprochenen Patienten (Alter und Geschlecht) anonymisiert erfasst. Die Auswertung der Daten erfolgte mit der Software R® (v4.0.2), RStudio® (v1.2.5033) und Microsoft® Excel® 2016.

Alle relevanten Informationen zur Beurteilung der Arzneimitteltherapie wurden dem KIS des RBKs (iMedOne®) entnommen. Falls notwendig, wurden zur Beantwortung der Fragestellungen Leitlinien, Primärliteratur und die Datenbanken AiDKlinik® und UptoDate® herangezogen.

4.2.5 Ethische und rechtliche Aspekte

Die Auswertung der anonymisierten Daten im Rahmen dieses Dissertationsprojekts wurde von der Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität und am Universitätsklinikum Tübingen positiv bewertet (Datum 22.08.2022; Projektnummer 541/2022BO2; IKP732).

4.3 Ergebnisse

4.3.1 Akutgeriatrische Normalstation

Es wurden 19 klinisch-pharmazeutische Visiten auf der akutgeriatrischen Normalstation ausgewertet. Im Median befanden sich 10 akutgeriatrische Patienten pro Visite auf Station. Insgesamt wurden 185 Medikationsanalysen bei 112 verschiedenen Patienten im Rahmen der Visiten durchgeführt.

60 % der Patienten waren weiblich und das Patientenalter lag im Median bei 84 Jahren. Der jüngste Patient war 66 Jahre alt und der älteste Patient war 97 Jahre alt.

Insgesamt wurden bei 20 % der Patienten ABP erfasst (n = 22), an denen 20 unterschiedliche Wirkstoffe beteiligt waren. Am häufigsten waren Simvastatin, Amlodipin, Alendronsäure, Calcium-Präparate und L-Thyroxin beteiligt (Tabelle 51).

Tabelle 51: Häufigkeit der Beteiligung der Wirkstoffe an den ABP auf der akutgeriatrischen Station (Top 10). * Sonstige: Weitere Wirkstoffe (insgesamt 37 unterschiedliche Wirkstoffe), jeweils an einem ABP (n = 22) beteiligt.

	Wirkstoff	n
1	Simvastatin	6
2	Amlodipin	4
3	Alendronsäure	3
4	Calcium-Präparate	3
5	L-Thyroxin	3
6	Apixaban	2
7	Enoxaparin	2
8	Rivaroxaban	2
9	Amiodaron	1
10	Eisen-Präparate	1
	Sonstige *	10

4.3.1.1 Klassifikation nach PCNE

Die erfassten ABP wurden den Kategorien „P2.1 (Mögliches) unerwünschtes Arzneimittelereignis“ (n = 18; 82 %) und „P1.2 Unzureichende Wirkung der Arzneimitteltherapie“ (n = 4; 18 %) zugeordnet.

Die Ursachen für die erfassten ABP lagen zum größten Teil in der Arzneimittelauswahl („C1 Arzneimittelauswahl“; n = 14; 64 %). Die weiteren Ursachen lagen in den Bereichen Dosierung („C3 Dosierung“; n = 7; 32 %) und Verabreichung („C6 Verabreichung“; n = 1; 4,6 %). Eine differenzierte Einteilung der Ursachen ist in Abbildung 46 dargestellt. Zu den häufigsten Ursachen zählten Arzneimittelinteraktionen („C1.3 Interaktion (Arzneimittel/ Phytopharmaka/ Nahrungsergänzungsmittel)“; n = 12; 55 %) und zu hohe Dosierungen, beispielsweise bei eingeschränkter Nierenfunktion („C3.2 Dosierung eines Wirkstoffes zu hoch“; n = 6; 27 %).

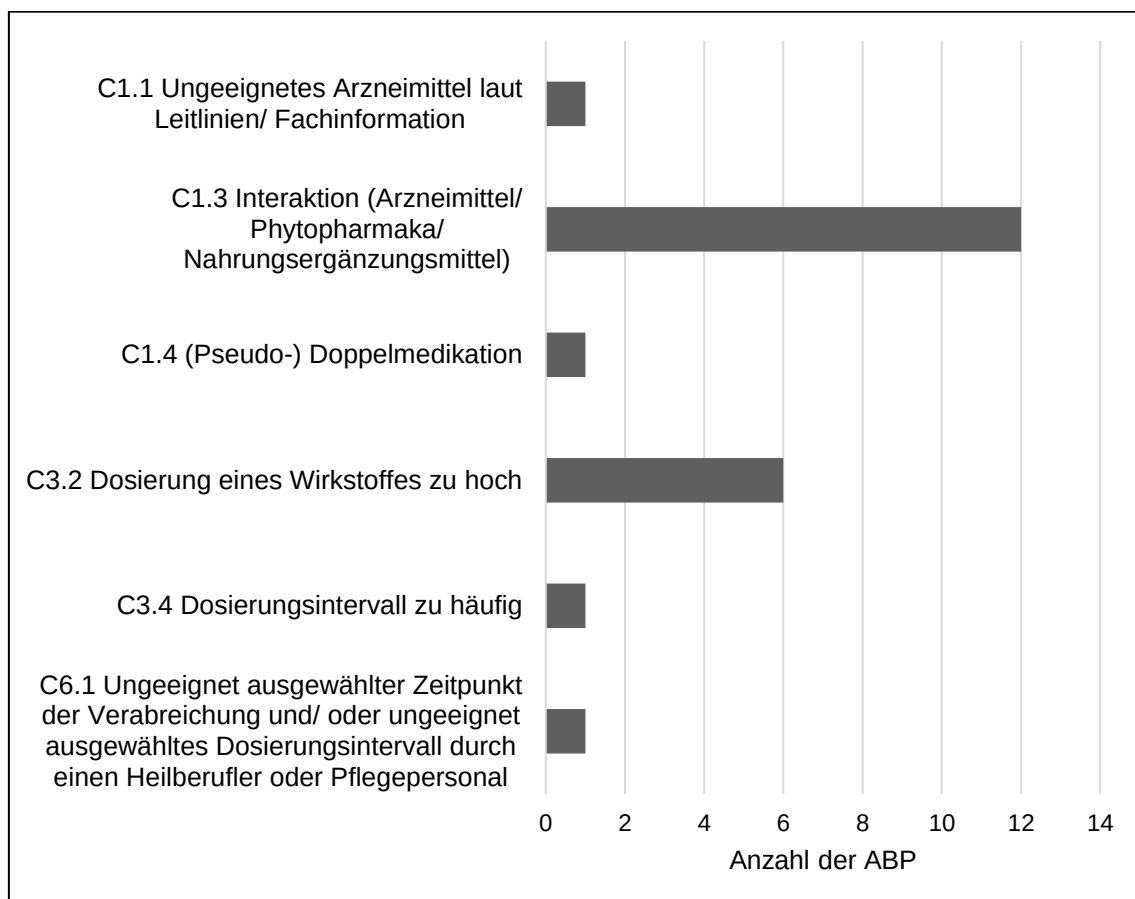


Abbildung 46: Ursachen der ABP auf der akutgeriatrischen Normalstation. Absolute Häufigkeiten der ABP (n = 22) klassifiziert nach PCNE V9.01. ABP: Arzneimittelbedingtes Problem; PCNE: Pharmaceutical Care Network Europe.

Die 22 ABPs wurden wie folgt mit den jeweiligen Verordnern besprochen (Abbildung 47). In allen 22 Fällen wurde ein Interventionsvorschlag unterbreitet („I1.3 Interventionsvorschlag an den Verordner“). Am häufigsten wurde auf Arzneimittelzebene interveniert („I3 Auf Arzneimittelzebene“). Darunter befanden sich Empfehlungen zur Umstellung des Arzneimittels („I3.1 Arzneimittel umgestellt“; n = 6), zur Anpassung der Anwendungshinweise („I3.4 Anwendungshinweise geändert“; n = 6), zum Absetzen des Arzneimittels („I3.5 Arzneimittel abgesetzt“; n = 5) oder zur Dosisanpassung („I3.2 Dosierung geändert“; n = 4). In drei Fällen wurde zusätzlich zu anderen Interventionen auf ein verstärktes Monitoring hingewiesen („I4.1 Andere Interventionen (Monitoring)“).

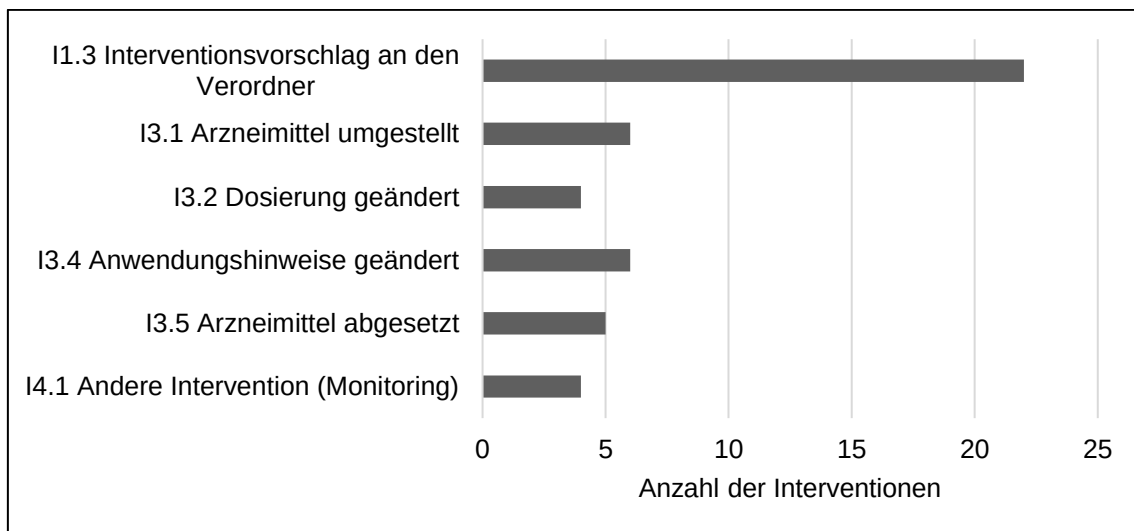


Abbildung 47: Geplante Interventionen auf der akuteriatriischen Normalstation. Absolute Häufigkeiten der ABP (n = 22) klassifiziert nach PCNE V9.01. ABP: Arzneimittelbedingtes Problem; PCNE: Pharmaceutical Care Network Europe.

Vorliegende pharmakogenetische Empfehlungen bei sieben Patienten (siehe Abschnitt 3.3.8) beeinflussten keine der erfassten pharmazeutischen Interventionen.

82 % der Interventionen wurden akzeptiert und umgesetzt („A1.1 Intervention akzeptiert und vollständig umgesetzt“; n = 18). Der Bearbeitungsstatus dieser ABP wurde als „O1.1 Problem vollständig gelöst“ kodiert. Weitere 13 % wurden akzeptiert und teilweise umgesetzt („A1.2 Intervention akzeptiert und teilweise umgesetzt“; n = 3). Beispielsweise wurde bei einem Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion die Interventionen Dosisanpassung (I3.2) und

Monitoring der GFR (I4.1) vorgeschlagen, infolgedessen entschieden wurde die Entwicklung der Nierenfunktion bis zum nächsten Tag zu beobachten und dann die Dosisanpassung vorzunehmen. Der Bearbeitungsstatus dieser ABP wurde als „O2.1 Problem teilweise gelöst“ kodiert. In 95 % der Fälle wurde somit die pharmazeutische Intervention akzeptiert.

In 4,6 % der Fälle wurde die Intervention durch den Verordner nicht akzeptiert („A2.2 Intervention nicht akzeptiert: kein Einverständnis“; n = 1). Der Bearbeitungsstatus dieser ABP wurde als „O3.2 Problem nicht gelöst, Verordner kooperiert nicht“ kodiert. In diesem Fall wurde eine aufgezeigte Arzneimittel-Interaktion als nicht ausreichend relevant eingestuft.

4.3.1.2 Klassifikation nach NCC MERP

Alle erfassten arzneimittelbezogenen Probleme auf der akutgeriatrischen Station wurden gemäß der NCC MERP Klassifikation als Medikationsfehler eingestuft, führten jedoch nicht zu Schaden des Patienten (Kategorien B, C und D in Tabelle 50) (Abbildung 48). Ein Großteil der ABP waren Arzneimittelinteraktionen oder Dosisanpassungen bei einer eingeschränkten Nierenfunktion und benötigten Monitoring, um sicherzustellen, dass der Fehler zu keinem Schaden führte, und/oder erforderten eine Intervention, um möglichen Schaden zu verhindern (Kategorie D, n = 19; 86 %). Zwei Fälle wurden der Kategorie B zugeordnet, da der Medikationsfehler den Patienten nicht erreichte (Kategorie B; n = 2; 9,1 %). Ein weiterer Fall wurde der Kategorie C zugeordnet, da der Medikationsfehler den Patienten erreichte, aber keine Intervention erforderte (Kategorie C; n = 1; 4,6 %).

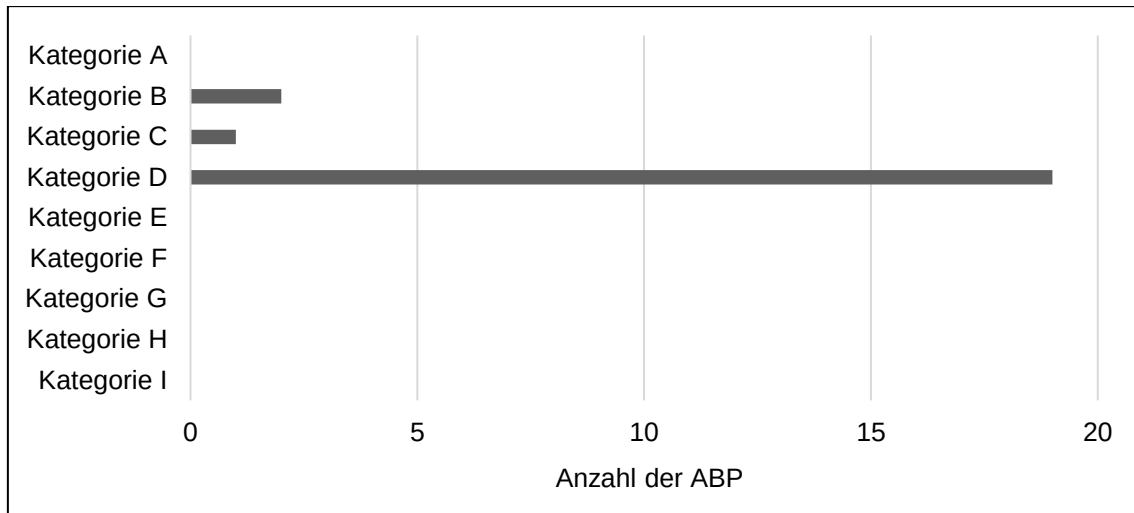


Abbildung 48: Klassifikation der ABP nach NCC MERP auf der akuteriatriischen Normalstation. Absolute Häufigkeiten der ABP (n = 22) klassifiziert gemäß NCC MERP (The National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention) Index for Categorizing Medication Errors. Kategorie A: Umstände oder Ereignisse, die einen Fehler verursachen können; Kategorie B: Ein Fehler ist aufgetreten, hat jedoch den Patienten nicht erreicht; Kategorie C: Ein Fehler ist aufgetreten, der den Patient erreicht hat, jedoch nicht zu Schaden führte; Kategorie D: Ein Fehler ist aufgetreten, der den Patient erreicht hat und Monitoring erfordert, um sicherzustellen, dass der Fehler zu keinem Schaden führte und/oder eine Intervention erfordert, um Schaden zu verhindern; Kategorie E: Ein Fehler ist aufgetreten, der zu vorübergehenden Schaden des Patienten führte und eine Intervention benötigte; Kategorie F: Ein Fehler ist aufgetreten, der zu vorübergehenden Schaden des Patienten führte und eine (verlängerte) Hospitalisierung zur Folge hatte; Kategorie G: Ein Fehler ist aufgetreten, der zu bleibenden Schaden des Patienten führte; Kategorie H: Ein Fehler ist aufgetreten, der eine Intervention notwendig macht, um das Überleben des Patient zu sichern; Kategorie I: Ein Fehler ist aufgetreten, der zum Tod des Patienten führte. ABP: Arzneimittelbezogenes Problem.

4.3.2 Hämatologische Überwachungsstation

Es wurden 23 klinisch-pharmazeutische Visiten auf der hämatologischen Überwachungsstation ausgewertet. Im Median befanden sich 11 hämatologische Patienten pro Visite auf Station. Insgesamt wurden 253 Medikationsanalysen bei 130 verschiedenen Patienten im Rahmen der Visiten durchgeführt.

55 % der Patienten waren weiblich. Das Patientenalter lag im Median bei 60 Jahren. Der jüngste Patient war 18 Jahre alt und der älteste Patient war 89 Jahre alt.

Insgesamt wurden bei 32 % der Patienten ABP erfasst (n = 41), an denen 47 unterschiedliche Wirkstoffe beteiligt waren. Am häufigsten waren Ondansetron, Pantoprazol, Voriconazol und Fluconazol an den ABP beteiligt (Tabelle 52).

Tabelle 52: Häufigkeit der Beteiligung der Wirkstoffe an den ABP auf der hämatologischen Überwachungsstation (Top 10). * Sonstige: Weitere Wirkstoffe (insgesamt 47 unterschiedliche Wirkstoffe), jeweils an einem oder zwei ABP (n = 41) beteiligt.

	Wirkstoff	n
1	Ondansetron	7
2	Pantoprazol	6
3	Voriconazol	6
4	Fluconazol	4
5	Dasatinib	3
6	Posaconazol	3
7	Amiodaron	2
8	Atorvastatin	2
9	Ciclosporin	2
10	Ciprofloxacin	2
	Sonstige *	43

4.3.2.1 Klassifikation nach PCNE

Die erfassten ABP wurden den Kategorien „P2.1 (Mögliches) unerwünschtes Arzneimittelereignis“ (n = 22; 54 %), „P1.2 Unzureichende Wirkung der Arzneimitteltherapie“ (n = 18; 44 %) und „P1.3 Unbehandelte Symptome oder Indikation“ (n = 1; 2,4 %) zugeordnet. Die ABP lassen sich damit zu ähnlichen Teilen den übergeordneten Kategorien „P1 Wirksamkeit der Therapie“ (n = 19; 46 %) und „P2 Arzneimitteltherapiesicherheit“ (n = 22; 54 %) zuordnen.

Die Ursachen für die erfassten ABP lagen zum größten Teil in der Arzneimittelauswahl („C1 Arzneimittelauswahl“; n = 33; 81 %). Die weiteren Ursachen lagen in den Bereichen Dosierung („C3 Dosierung“; n = 4; 10 %), Darreichungsform („C2 Darreichungsform“; n = 2; 4,9 %) und Sonstiges („C9 Sonstiges“; n = 2; 4,9 %). Bei beiden Fällen, die der Kategorie „Sonstiges“ zugeordnet wurden, war die entsprechende Unterkategorie „C9.1 Kein oder unzureichendes Monitoring (inkl. TDM)“. Eine detaillierte Einteilung der Ursachen ist in Abbildung 49 dargestellt. Am häufigsten waren Arzneimittelinteraktionen („C1.3 Interaktion (Arzneimittel/ Phytopharmaka/ Nahrungsergänzungsmittel)“; n = 28; 68 %) Ursachen der ABP.

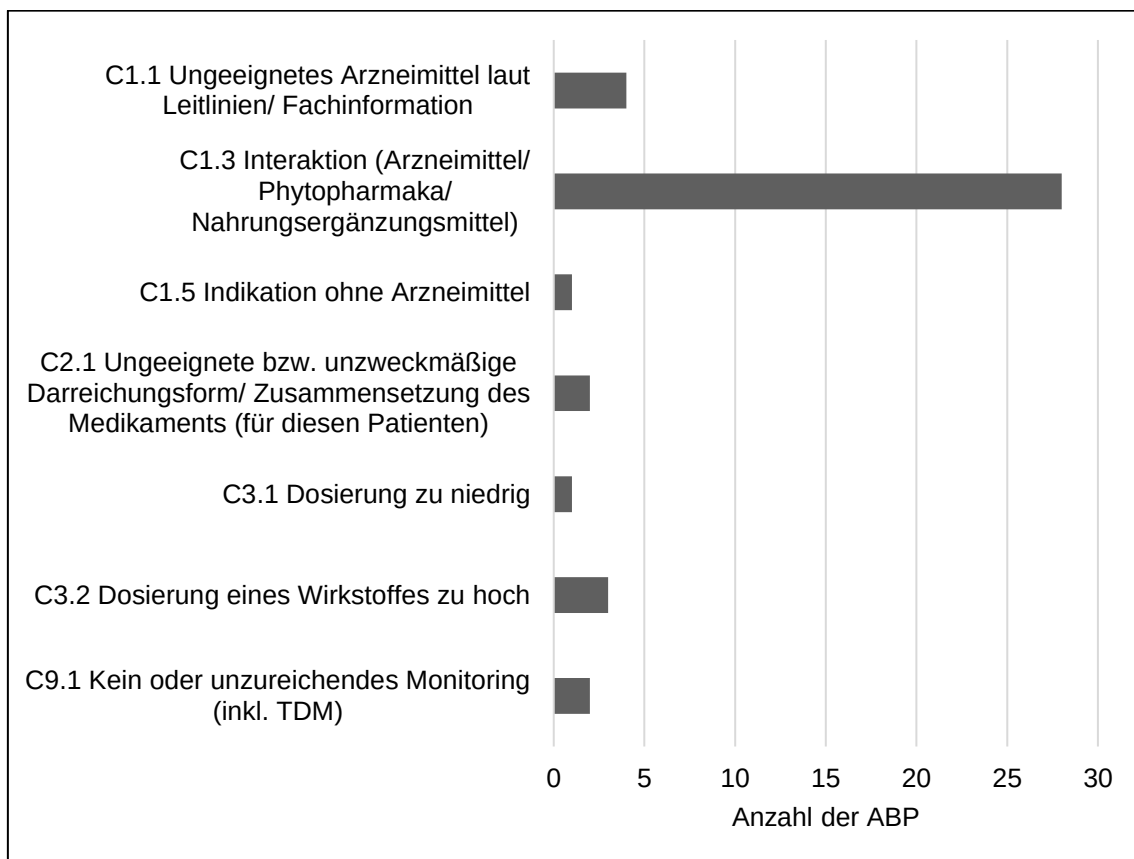


Abbildung 49: Ursachen der ABP auf der hämatologischen Überwachungsstation. Absolute Häufigkeiten der ABP (n = 41) klassifiziert nach PCNE V9.01. ABP: Arzneimittelbedingtes Problem; PCNE: *Pharmaceutical Care Network Europe*.

Alle 41 ABP wurden mit dem Verordner besprochen (Abbildung 50). In 39 Fällen wurde dem Verordner ein Interventionsvorschlag unterbreitet („I1.3 Interventionsvorschlag an den Verordner“). In zwei Fällen wurde der Verordner nur informiert. Dies waren Fälle, in denen kein akuter Handlungsbedarf bestand. Die geplanten Interventionen fanden zu einem großen Teil auf Arzneimittelstufe statt („I3 Auf Arzneimittelstufe“, n = 28). Es wurden Empfehlungen zur Umstellung des Arzneimittels („I3.1 Arzneimittel umgestellt“; n = 11), zur Dosisanpassung („I3.2 Dosierung geändert“; n = 6), zur Anpassung der Anwendungshinweise („I3.4 Anwendungshinweise geändert“; n = 4), zur Änderung der Darreichungsform („I3.3 Darreichungsform geändert“; n = 3), zum Absetzen des Arzneimittels („I3.5 Arzneimittel abgesetzt“; n = 3) oder zum Ansetzen eines neuen Arzneimittels („I3.6 Neues Arzneimittel angesetzt“; n = 1) ausgesprochen (Abbildung 50). Elf Interventionen wurden der Kategorie „I4 Sonstiges“ zugeordnet. Diese Fälle wurden alle der Unterkategorie „I4.1 Andere Interventionen (Monitoring)“ zugeordnet.

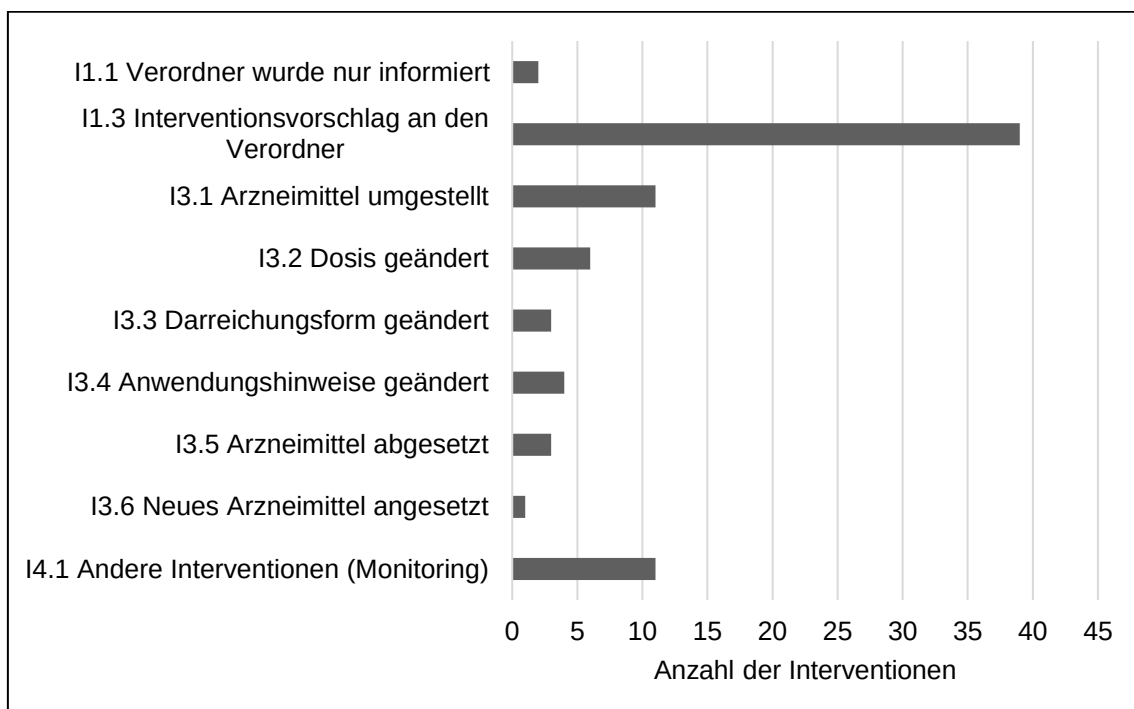


Abbildung 50: Geplante Interventionen auf der hämatologischen Überwachungsstation. Absolute Häufigkeiten der ABP (n = 41) klassifiziert nach PCNE V9.01. ABP: Arzneimittelbedingtes Problem; PCNE: Pharmaceutical Care Network Europe.

42 % der Patienten (n = 54), deren Medikation auf der hämatologischen Überwachungsstation von der Apothekerin analysiert wurde, wurden auch in die

pharmakogenetische Studie eingeschlossen. Vorliegende pharmakogenetische Informationen beeinflussten die geplanten Interventionen in 17 % der Fälle (n = 7). In fünf dieser Fälle trug die vorliegende pharmakogenetische Information zur Umstellung auf ein anderes Arzneimittel bei („I3.1 Arzneimittel umgestellt“). Bei vier der Patienten wurde die Antiemese von Ondansetron auf Granisetron umgestellt, nachdem die Apothekerin auf den CYP2D6 Phänotyp (CYP2D6 UM) des Patienten hingewiesen hat. In einem weiteren Fall erfolgte eine Umstellung von Atorvastatin auf Rosuvastatin bei einem Patienten mit verminderter SLCO1B1 Aktivität und zusätzlicher Komedikation mit Amiodaron. In einem Fall kam es zu einer Dosisänderung (Therapie mit 5-FU bei vorliegendem DPD Aktivitätsscore 1,5) und in einem Fall zu intensiviertem Monitoring infolge der vorliegenden pharmakogenetischen Information (Voriconazol-Spiegel bei Patienten mit CYP2C19 IM).

88 % der Interventionen wurden akzeptiert und komplett umgesetzt („A1.1 Intervention akzeptiert und vollständig umgesetzt“; n = 36). Der Bearbeitungsstatus dieser ABP wurde als „O1.1 Problem vollständig gelöst“ kodiert. 7,3 % der Interventionen wurden akzeptiert, aber nicht umgesetzt („A1.2 Intervention akzeptiert, aber nicht umgesetzt“; n = 3). In diesen Fällen wurde die Intervention zwar akzeptiert, eine Umsetzung war jedoch nicht nötig oder möglich („O3.4 Lösung des Problems nicht möglich oder nicht nötig“; n = 3). Insgesamt wurde somit in 95 % der Fälle die pharmazeutische Intervention akzeptiert.

In 4,9 % der Fälle wurde die Intervention durch den Verordner nicht akzeptiert („A2.2 Intervention nicht akzeptiert: kein Einvernehmen“; n = 2). Der Bearbeitungsstatus dieser ABP wurde als „O3.2 Problem nicht gelöst, Verordner kooperiert nicht“ kodiert. In beiden Fällen wurden Dosisänderungen vorgeschlagen, die jedoch unter Berücksichtigung weiterer Patientencharakteristika nicht erfolgten.

4.3.2.2 Klassifikation nach NCC MERP

85 % der erfassten arzneimittelbezogenen Probleme auf der hämatologischen Überwachungsstation wurden gemäß der NCC MERP Klassifikation als Medikationsfehler eingestuft, die nicht zu Schaden des Patienten führten

(Kategorien B und D gemäß Tabelle 50; n = 35; 85 %) (Abbildung 51). Ein Großteil dieser ABP (z.B. Arzneimittelinteraktionen oder Dosisanpassungen bei einer eingeschränkten Nierenfunktion) benötigten Monitoring, um sicherzustellen, dass der Fehler zu keinem Schaden führte und/oder erforderten eine Intervention, um möglichen Schaden zu verhindern (Kategorie D; n = 34; 83 %). Ein Fall wurde der Kategorie B zugeordnet, da der Medikationsfehler den Patienten nicht erreichte (Kategorie B; n = 1; 2,4 %). 15 % der Fälle (n = 6) wurden als Umstände oder Ereignisse, die einen Fehler verursachen können eingestuft (Kategorie A).

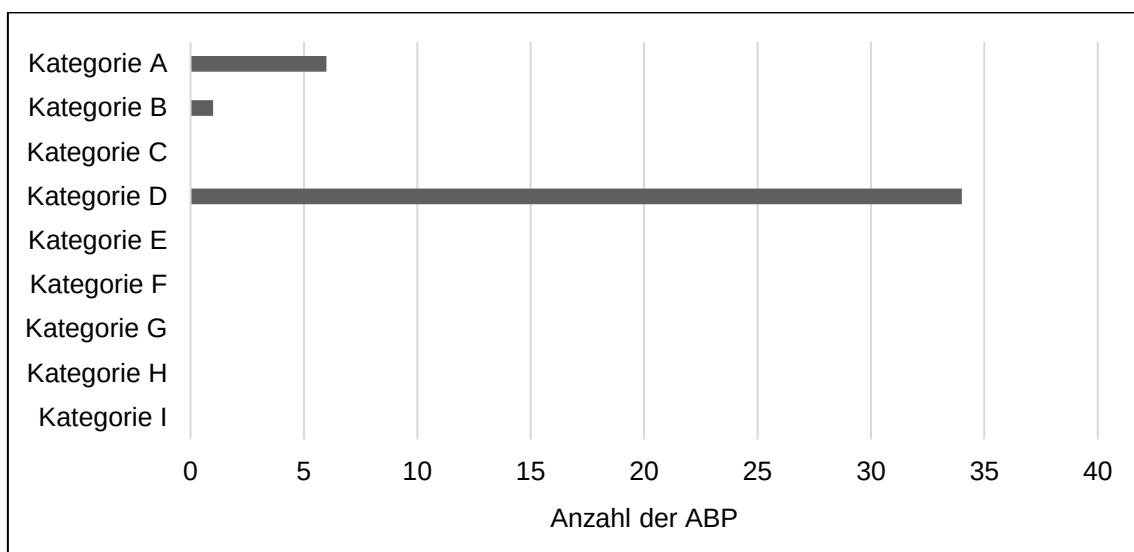


Abbildung 51: Klassifikation der ABP nach NCC MERP auf der hämatologischen Überwachungsstation. Absolute Häufigkeiten der ABP (n = 41) klassifiziert gemäß NCC MERP (The National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention) Index for Categorizing Medication Errors. Kategorie A: Umstände oder Ereignisse, die einen Fehler verursachen können; Kategorie B: Ein Fehler ist aufgetreten, hat jedoch den Patienten nicht erreicht; Kategorie C: Ein Fehler ist aufgetreten, der den Patient erreicht hat, jedoch nicht zu Schaden führte; Kategorie D: Ein Fehler ist aufgetreten, der den Patient erreicht hat und Monitoring erfordert, um sicherzustellen, dass der Fehler zu keinem Schaden führte und/oder eine Intervention erfordert, um Schaden zu verhindern; Kategorie E: Ein Fehler ist aufgetreten, der zu vorübergehenden Schaden des Patienten führte und eine Intervention benötigte; Kategorie F: Ein Fehler ist aufgetreten, der zu vorübergehenden Schaden des Patienten führte und eine (verlängerte) Hospitalisierung zur Folge hatte; Kategorie G: Ein Fehler ist aufgetreten, der zu bleibenden Schaden des Patienten führte; Kategorie H: Ein Fehler ist aufgetreten, der eine Intervention notwendig macht, um das Überleben des Patient zu sichern; Kategorie I: Ein Fehler ist aufgetreten, der zum Tod des Patienten führte. ABP: Arzneimittelbezogenes Problem.

4.4 Diskussion

4.4.1 Diskussion der Ergebnisse

Das Ziel dieses Teils der Arbeit war die Einführung von klinisch-pharmazeutischen Visiten auf der akutgeriatrischen Normalstation und der hämatologischen Überwachungsstation des RBKs. Es sollte die Relevanz der pharmazeutischen Interventionen sowie die Akzeptanz durch die behandelnden Ärzte untersucht werden. Um dies zu beurteilen, wurden die erfassten ABP und Medikationsfehler klassifiziert und ausgewertet. Als Besonderheit sollten pharmakogenetische Informationen, soweit vorhanden, in die pharmazeutischen Empfehlungen einfließen.

Die erfassten ABP betrafen auf der akutgeriatrischen Station vor allem potentielle UAW, auf der hämatologischen Überwachungsstation hielten sich mögliche UAW und Bedenken einer unzureichenden Wirkung der Arzneimitteltherapie die Waage. Auf beiden Stationen waren Arzneimittelinteraktionen die häufigste Ursache für ein ABP und die Interventionen fanden hauptsächlich auf Arzneimittelenebene statt (z.B. Dosisänderungen, Arzneimittelumstellung, Änderung der Darreichungsform).

Die Medikamente, die am häufigsten an den ABP beteiligt waren, unterschieden sich bedingt durch das jeweilige Patientenkollektiv zwischen den beiden untersuchten Stationen. Auf der hämatologischen Überwachungsstation waren dies neben Pantoprazol das Antiemetikum Ondansetron und Antimykotika (Azole). Auf der akutgeriatrischen Normalstation waren am häufigsten Medikamente, die für kardiovaskuläre Erkrankungen, Osteoporose und Hypothyreose eingesetzt werden, an den ABP beteiligt. Die jeweiligen Medikamente passen zu den entsprechenden Patientenkollektiven.

Auf beiden Stationen war die Akzeptanz (95 %) und Umsetzungsquote der pharmazeutischen Interventionen sehr hoch (82 % – 88 %). Die hohe Akzeptanz zeigte sich auch bei pharmazeutischen Interventionen, die in einer deutschlandweiten Studie von klinischen Pharmazeuten aus verschiedenen Kliniken in einem Zeitfenster von 5 Tagen erfasst wurden (Langebrake et al. 2022).

Die hohe Umsetzungsquote der pharmazeutischen Interventionen durch die behandelnden Ärzte spiegelt die Relevanz der Interventionen und die Aufgeschlossenheit der behandelnden Ärzte für die interprofessionelle Zusammenarbeit mit klinischen Pharmazeuten wieder. Verschiedene europäische Studien zeigen die positive Wahrnehmung von pharmazeutischen Interventionen durch medizinisches Personal (Gillespie et al. 2012; Hias et al. 2020; Jennings et al. 2017).

Die Klassifikation der Medikationsfehler gemäß NCC MERP ergab, dass die pharmazeutischen Interventionen auf beiden Stationen präventiv wirkten. Es entstanden keine Schäden am Patienten durch die erfassten Medikationsfehler (Kategorien A – D) in guter Übereinstimmung mit der Studie von Langebrake et al., bei der etwa 96 % der erfassten Medikationsfehler in die Kategorien A – D eingestuft wurden (Langebrake et al. 2022).

Langebrake et al. ermittelten, dass bei 38,5% der Medikationsanalysen pharmazeutische Interventionen durchgeführt wurden (Langebrake et al. 2022). In der vorliegenden Auswertung erfolgten auf der akutgeriatrischen Normalstation bei 20 % und auf der hämatologischen Überwachungsstation bei 32 % der Patienten pharmazeutische Interventionen. Verschiedene Faktoren können die unterschiedliche Anzahl der pharmazeutischen Interventionen erklären. Eine Erklärung könnte sein, dass sowohl in der Geriatrie als auch in der Onkologie fachspezifisch bereits ein besonderer Fokus auf der Arzneimitteltherapiesicherheit liegt. Außerdem spielt die Erfahrung des klinischen Pharmazeuten eine Rolle. So beschrieben Langebrake et al., dass die teilnehmenden Apotheker im Median seit 9,5 Jahren Krankenhausapotheker und im Median seit 6 Jahren im Bereich der klinisch-pharmazeutischen Dienstleistungen tätig waren und damit mehr Erfahrung als die Apothekerin in dieser Auswertung hatten (Langebrake et al. 2022).

Weiterhin ist im KIS (iMedOne®) des RBKs das Arzneimittel-Informationssystem AiDKlinik® integriert, welches Warnmeldungen zu Arzneimittelinteraktionen und Dosisanpassungen bei eingeschränkter Nierenfunktion gibt. Es ist anzunehmen, dass ein integriertes CDSS die Anzahl der pharmazeutischen Interventionen senkt (Langebrake et al. 2022). Studien zeigen aber auch, dass klinische Pharmazeuten trotz elektronischem Verordnungssystem mit CDSS einen

positiven Einfluss auf die Arzneimitteltherapie hinsichtlich Dosisanpassungen bei eingeschränkter Nierenfunktion bzw. Arzneimittelinteraktionen haben können (Seiberth et al. 2022; Zaal et al. 2013). Zaal et al. beschreiben, dass durch ein CDSS nur 8 % der ABP detektiert wurden, die durch einen klinischen Pharmazeuten erfasst wurden (Zaal et al. 2013).

Eine Besonderheit dieser Pilotstudie war, dass auch pharmakogenetische Informationen, falls vorliegend, für die pharmazeutischen Empfehlungen berücksichtigt wurden. Dies war insbesondere auf der hämatologischen Überwachungsstation der Fall, auf der etwa 40 % der Patienten in die pharmakogenetische Studie eingeschlossen waren und Patienten häufig wiederholt stationär behandelt wurden.

In einer Studie von Kim et al. führte die Berücksichtigung von pharmakogenetischen Informationen zu keiner Erhöhung der ABPs, sie halfen jedoch bei der Einschätzung des Schweregrads der ABP (Kim et al. 2018). Im Gegensatz dazu zeigten andere Untersuchungen eine deutliche Zunahme an potentiellen Arzneimittelinteraktionen, wenn pharmakogenetische Informationen berücksichtigt werden (Hocum et al. 2016; Verbeurgt et al. 2014). Hocum et al. berichteten beispielsweise, dass etwa die Hälfte der erfassten Arzneimittelinteraktionen bei einer retrospektiven Analyse von Verordnungsdaten bei Patienten mit vorliegender pharmakogenetischer Information Arzneimittel-Arzneimittel-Gen-Interaktionen und Arzneimittel-Gen-Interaktionen waren (Hocum et al. 2016). In unserer Auswertung führten vorliegende pharmakogenetische Informationen zu 17 % der pharmazeutischen Interventionen auf der hämatologischen Überwachungsstation.

4.4.2 Stärken und Schwächen

Die hier durchgeführte Analyse diente als Pilotstudie und sollte die Umsetzbarkeit und Relevanz von klinisch-pharmazeutischen Visiten am Standort RBK zeigen, mit der Besonderheit der Berücksichtigung pharmakogenetischer Informationen. Es liegen umfassendere Studien vor, die den Nutzen von pharmazeutischen Interventionen für die Arzneimitteltherapiesicherheit in verschiedenen Patientenpopulationen, z.B. für geriatrische (Dürr et al. 2021; Grégori et al. 2020;

Kiesel et al. 2022; Lee et al. 2013; Mashni et al. 2022; Nachtigall et al. 2019) und onkologische Patienten (Dürr et al. 2021; Grégori et al. 2020; Mashni et al. 2022) zeigen. Für eine größer angelegte Studie wären beispielsweise ein Vergleich von Aufnahme- und Entlassmedikation und die Nutzung weiterer Instrumente (z.B. *Medication Appropriateness Index* oder Listen potenziell inadäquater Medikation bei älteren Patienten (z.B. FORTA oder Priscus)) sinnvoll.

4.4.3 Fazit

Das Pilotprojekt hat die Möglichkeiten zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit aufgezeigt, die sich durch eine Einführung von Stationsapothekern am RBK ergeben könnten. Die Akzeptanz der pharmazeutischen Interventionen auf beiden Stationen war hoch und zeigt die gute interprofessionelle Zusammenarbeit und Relevanz der Interventionen. Ein besonderer Aspekt des Pilotprojekts war der Einbezug von pharmakogenetischen Informationen bei der Bewertung von ABP. Insbesondere auf der hämatologischen Überwachungsstation konnten pharmakogenetische Informationen in die pharmazeutischen Interventionen einfließen und zur Optimierung der Arzneimitteltherapie beitragen.

Literaturverzeichnis

- Abdullah-Koolmees, H., van Keulen, A. M., Nijenhuis, M. & Deneer, V. H. M. (2021). Pharmacogenetics Guidelines. Overview and Comparison of the DPWG, CPIC, CPNDS, and RNPgX Guidelines. *Frontiers in Pharmacology* 11, 683. doi:10.3389/fphar.2020.595219
- Alshabeeb, M. A., Deneer, V. H.M., Khan, A. & Asselbergs, F. W. (2019). Use of Pharmacogenetic Drugs by the Dutch Population. *Frontiers in genetics* 10. doi:10.3389/fgene.2019.00567
- Aly, A.-F. (2015). Definitionen zu Pharmakovigilanz und Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS). *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* (42), 99–104. https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/201503/099.pdf.
- Amstutz, U., Henricks, L. M., Offer, S. M., Barbarino, J., Schellens, J. H.M., Swen, J. J., Klein, T. E., McLeod, H. L., Caudle, K. E., Diasio, R. B. & Schwab, M. (2018). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing. 2017 Update. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 103 (2), 210–216. doi:10.1002/cpt.911
- Bahar, M. A., Setiawan, D., Hak, E. & Wilffert, B. (2017). Pharmacogenetics of drug–drug interaction and drug–drug–gene interaction. A systematic review on CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6. *Pharmacogenomics* 18 (7), 701–739. doi:10.2217/pgs-2017-0194
- Bahar, M. A., Bos, J. H. J., Borgsteede, S. D., Dotinga, A., Alingh, R. A., Wilffert, B. & Hak, E. (2020). Prevalence and Accuracy of Information on CYP2D6, CYP2C19, and CYP2C9 Related Substrate and Inhibitor Co-Prescriptions in the General Population. A Cross-Sectional Descriptive Study as Part of the PharmLines Initiative. *Frontiers in Pharmacology* 11, 749. doi:10.3389/fphar.2020.00624
- Bank, P. C. D., Swen, J. J. & Guchelaar, H.-J. (2017). A nationwide survey of pharmacists' perception of pharmacogenetics in the context of a clinical decision support system containing pharmacogenetics dosing recommendations. *Pharmacogenomics* 18 (3), 215–225. doi:10.2217/pgs-2016-0138
- Bank, P. C. D., Swen, J. J., Schaap, R. D., Klootwijk, D. B., Baak – Pablo, R. & Guchelaar, H.-J. (2019). A pilot study of the implementation of pharmacogenomic pharmacist initiated pre-emptive testing in primary care. *European Journal of Human Genetics* 27 (10), 1532–1541. doi:10.1038/s41431-019-0454-x
- Bank, P. C. D., Swen, J. J. & Guchelaar, H. J. (2019). Estimated nationwide impact of implementing a preemptive pharmacogenetic panel approach to guide drug prescribing in primary care in The Netherlands. *BMC Medicine* 17 (1), 1890. doi:10.1186/s12916-019-1342-5
- Bank, P. C.D., Caudle, K. E., Swen, J. J., Gammal, R. S., Whirl-Carrillo, M., Klein, T. E., Relling, M. V. & Guchelaar, H.-J. (2017). Comparison of the Guidelines of the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium and the Dutch Pharmacogenetics Working Group. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 103 (4), 599–618. doi:10.1002/cpt.762
- Bättig, V. A. D., Roll, S. C. & Hahn, M. (2020). Pharmacogenetic Testing in Depressed Patients and Interdisciplinary Exchange between a Pharmacist and Psychiatrists Results in Reduced Hospitalization Times. *Pharmacopsychiatry* 53 (04), 185–192. doi:10.1055/a-1096-1171
- Bell, G. C., Crews, K. R., Wilkinson, M. R., Haidar, C. E., Hicks, J. K., Baker, D. K., Kornegay, N. M., Yang, W., Cross, S. J., Howard, S. C., Freimuth, R. R., Evans, W. E., Broeckel, U., Relling, M. V. & Hoffman, J. M. (2014). Development and use of active clinical decision support for preemptive pharmacogenomics. *Journal of the American Medical Informatics Association* 21 (e1), e93-e99. doi:10.1136/amiajnl-2013-001993

- bio.logis digital health GmbH. (2022). Genetic Information Management System. <https://www.biologis.de/solutions/genetic-information-management-system>. Zugegriffen: 17. Juni 2022.
- Birdwell, K. A., Decker, B., Barbarino, J. M., Peterson, J. F., Stein, C. M., Sadee, W., Wang, D., Vinks, A. A., He, Y., Swen, J. J., Leeder, J. S., van, S. R., Thummel, K. E., Klein, T. E., Caudle, K. E. & MacPhee, I. A. (2015). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for CYP3A5 Genotype and Tacrolimus Dosing. *Clinical pharmacology and therapeutics* 98 (1). doi:10.1002/cpt.113
- Blagec, K., Kuch, W. & Samwald, M. (2017). The Importance of Gene-Drug-Drug-Interactions in Pharmacogenomics Decision Support: An Analysis Based on Austrian Claims Data. In D. Hayn & G. Schreier (Hrsg.), *Health Informatics Meets EHealth. Digital Insight - Information-Driven Health and Care. Proceedings of the 11th EHealth2017 Conference* (Studies in Health Technology and Informatics, v.236, Bd. 236, S. 121–127). Amsterdam: IOS Press Incorporated.
- Blagec, K., Swen, J. J., Koopmann, R., Cheung, K.-C., van Crommentuijn-Rhenen, M., Holsappel, I., Konta, L., Ott, S., Steinberger, D., Xu, H., Cecchin, E., Dolžan, V., Dávila-Fajardo, C. L., Patrinos, G. P., Sunder-Plassmann, G., Turner, R. M., Pirmohamed, M., Guchelaar, H.-J., Samwald, M. & Pitter, J. G. (2022). Pharmacogenomics decision support in the U-PGx project. Results and advice from clinical implementation across seven European countries. *PLOS ONE* 17 (6), e0268534. doi:10.1371/journal.pone.0268534
- Blassmann, U., Morath, B., Fischer, A., Knoth, H. & Hoppe-Tichy, T. (2018). Arzneimitteltherapiesicherheit im Krankenhaus. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 61 (9), 1103–1110. doi:10.1007/s00103-018-2788-x
- Borsch, J. (2022). Mit Opt-out-Option: E-Patientenakte für alle kommt, DAZ.online. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2022/11/08/mit-opt-out-option-e-patientenakte-fuer-alle-kommt>. Zugegriffen: 13. Januar 2023.
- Brixner, D., Biltaji, E., Bress, A., Unni, S., Ye, X., Mamiya, T., Ashcraft, K. & Biskupiak, J. (2016). The effect of pharmacogenetic profiling with a clinical decision support tool on healthcare resource utilization and estimated costs in the elderly exposed to polypharmacy. *Journal of Medical Economics* 19 (3), 213–228. doi:10.3111/13696998.2015.1110160
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. (2020). Risikoinformationen - Rote-Hand-Brief zu 5-Fluorouracil- (i.v.), Capecitabin- und Tegafur-haltigen Arzneimitteln. Tests vor Behandlungsbeginn zur Identifizierung von Patienten mit DPD-Mangel. <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2020/rhb-fluorouracil.html>. Zugegriffen: 3. November 2022.
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. (2021). Risikoinformationen - Rote-Hand-Brief zu irinotecanhaltigen Arzneimitteln. Arzneimitteltoxizität bei Patienten mit verringerter UGT1A1-Aktivität. <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2021/rhb-irinotecan.html>. Zugegriffen: 3. November 2022.
- Bush, W. S., Crosslin, D. R., Owusu-Obeng, A., Wallace, J., Almoguera, B., Basford, M. A., Bielinski, S. J., Carrell, D. S., Connolly, J. J., Crawford, D., Doheny, K. F., Gallego, C. J., Gordon, A. S., Keating, B., Kirby, J., Kitchner, T., Manzi, S., Mejia, A. R., Pan, V., Perry, C. L., Peterson, J. F., Prows, C. A., Ralston, J., Scott, S. A., Scrol, A., Smith, M., Stallings, S. C., Veldhuizen, T., Wolf, W., Volpi, S., Wiley, K., Li, R., Manolio, T., Bottinger, E., Brilliant, M. H., Carey, D., Chisholm, R. L., Chute, C. G., Haines, J. L., Hakonarson, H., Harley, J. B., Holm, I. A., Kullo, I. J., Jarvik, G. P., Larson, E. B., McCarty, C. A., Williams, M. S., Denny, J. C., Rasmussen-Torvik, L. J., Roden, D. M. & Ritchie, M. D. (2016). Genetic variation among

- 82 pharmacogenes. The PGRNseq data from the eMERGE network. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 100 (2), 160–169. doi:10.1002/cpt.350
- Caudle, K. E., Dunnenberger, H. M., Freimuth, R. R., Peterson, J. F., Burlison, J. D., Whirl-Carrillo, M., Scott, S. A., Rehm, H. L., Williams, M. S., Klein, T. E., Relling, M. V. & Hoffman, J. M. (2017). Standardizing terms for clinical pharmacogenetic test results. Consensus terms from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). *Genetics in Medicine* 19 (2), 215–223. doi:10.1038/gim.2016.87
- Caudle, K. E., Sangkuhl, K., Whirl-Carrillo, M., Swen, J. J., Haidar, C. E., Klein, T. E., Gammal, R. S., Relling, M. V., Scott, S. A., Hertz, D. L., Guchelaar, H.-J. & Gaedigk, A. (2019). Standardizing CYP 2D6 Genotype to Phenotype Translation. Consensus Recommendations from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium and Dutch Pharmacogenetics Working Group. *Clinical and Translational Science* 13 (1), 116–124. doi:10.1111/cts.12692
- Cavallari, L. H., Lee, C. R., Beitelshes, A. L., Cooper-DeHoff, R. M., Duarte, J. D., Voora, D., Kimmel, S. E., McDonough, C. W., Gong, Y., Dave, C. V., Pratt, V. M., Alestock, T. D., Anderson, R. D., Alsip, J., Ardati, A. K., Brott, B. C., Brown, L., Chumnumwat, S., Clare-Salzler, M. J., Coons, J. C., Denny, J. C., Dillon, C., Elsey, A. R., Hamadeh, I. S., Harada, S., Hillegass, W. B., Hines, L., Horenstein, R. B., Howell, L. A., Jeng, L. J.B., Kelemen, M. D., Lee, Y. M., Magvanjav, O., Montasser, M., Nelson, D. R., Nutescu, E. A., Nwaba, D. C., Pakyz, R. E., Palmer, K., Peterson, J. F., Pollin, T. I., Quinn, A. H., Robinson, S. W., Schub, J., Skaar, T. C., Smith, D. M., Sriramoju, V. B., Starostik, P., Stys, T. P., Stevenson, J. M., Varunok, N., Vesely, M. R., Wake, D. T., Weck, K. E., Weitzel, K. W., Wilke, R. A., Willig, J., Zhao, R. Y., Kreutz, R. P., Stouffer, G. A., Empey, P. E., Limdi, N. A., Shuldiner, A. R., Winterstein, A. G. & Johnson, J. A. (2018). Multisite Investigation of Outcomes With Implementation of CYP2C19 Genotype-Guided Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention. *JACC: Cardiovascular Interventions* 11 (2), 181–191. doi:10.1016/j.jcin.2017.07.022
- Cooper-DeHoff, R. M., Niemi, M., Ramsey, L. B., Luzum, J. A., Tarkiainen, E. K., Straka, R. J., Gong, L., Tuteja, S., Wilke, R. A., Wadelius, M., Larson, E. A., Roden, D. M., Klein, T. E., Yee, S. W., Krauss, R. M., Turner, R. M., Palaniappan, L., Gaedigk, A., Giacomini, K. M., Caudle, K. E. & Voora, D. (2022). The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for SLCO1B1, ABCG2, and CYP2C9 genotypes and Statin-Associated Musculoskeletal Symptoms. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 111 (5), 1007–1021. doi:10.1002/cpt.2557
- CPIC. (2022a). Genes-Drugs. <https://cpicpgx.org/genes-drugs/>. Zugegriffen: 19. August 2022.
- CPIC. (2022b). Prioritization. <https://cpicpgx.org/prioritization/>. Zugegriffen: 30. Juni 2022.
- Cunningham, F., Allen, J. E., Allen, J., Alvarez-Jarreta, J., Amode, M. R., Armean, I. M., Austine-Orimoloye, O., Azov, A. G., Barnes, I., Bennett, R., Berry, A., Bhai, J., Bignell, A., Billis, K., Boddu, S., Brooks, L., Charkhchi, M., Cummins, C., Da Rin Fioretto, L., Davidson, C., Dodiya, K., Donaldson, S., El Houdaigui, B., El Naboulsi, T., Fatima, R., Giron, C. G., Genez, T., Martinez, J. G., Guijarro-Clarke, C., Gymer, A., Hardy, M., Hollis, Z., Hourlier, T., Hunt, T., Juettemann, T., Kaikala, V., Kay, M., Lavidas, I., Le, T., Lemos, D., Marugán, J. C., Mohanan, S., Mushtaq, A., Naven, M., Ogeh, D. N., Parker, A., Parton, A., Perry, M., Piližota, I., Prosovetskaia, I., Sakthivel, M. P., Salam, A. I. A., Schmitt, B. M., Schuilenburg, H., Sheppard, D., Pérez-Silva, J. G., Stark, W., Steed, E., Sutinen, K., Sukumaran, R., Sumathipala, D., Suner, M.-M., Szpak, M., Thormann, A., Tricomi, F. F., Urbina-Gómez, D., Veidenberg, A., Walsh, T. A., Walts, B., Willhoft, N., Winterbottom, A., Wass, E., Chakiachvili, M., Flint, B., Frankish, A., Giorgetti, S., Haggerty, L., Hunt, S. E., Ilesley, G. R., Loveland, J. E., Martin, F. J., Moore, B., Mudge, J. M., Muffato, M., Perry, E., Ruffier, M., Tate, J., Thybert, D., Trevanion, S. J., Dyer, S., Harrison, P. W., Howe, K. L., Yates, A. D.,

- Zerbino, D. R. & Flicek, P. (2022). Ensembl 2022. *Nucleic Acids Research* 50 (D1), D988-D995. doi:10.1093/nar/gkab1049
- Dai, Y., Hebert, M. F., Isoherranen, N., Davis, C. L., Marsh, C., Shen, D. D. & Thummel, K. E. (2006). Effect of CYP3A5 polymorphism on tacrolimus metabolic clearance in vitro. *Drug Metabolism and Disposition* 34 (5), 836–847. doi:10.1124/dmd.105.008680
- Deenen, M. J., Meulendijks, D., Cats, A., Sechterberger, M. K., Severens, J. L., Boot, H., Smits, P. H., Rosing, H., Mandigers, C. M.P.W., Soesan, M., Beijnen, J. H. & Schellens, J. H.M. (2016). Upfront Genotyping of DPYD * 2A to Individualize Fluoropyrimidine Therapy. A Safety and Cost Analysis. *Journal of Clinical Oncology* 34 (3), 227–234. doi:10.1200/JCO.2015.63.1325
- Denus, S. de, Letarte, N., Hurlimann, T., Lambert, J.-P., Lavoie, A., Robb, L., Sheehan, N. L., Turgeon, J. & Vadnais, B. (2013). An evaluation of pharmacists' expectations towards pharmacogenomics. *Pharmacogenomics* 14 (2), 165–175. doi:10.2217/pgs.12.197
- Deutsche Adipositas-Gesellschaft e.V. (2022). BMI – Adipositas Gesellschaft. <https://adipositas-gesellschaft.de/bmi/>. Zugegriffen: 15. August 2022.
- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (2020). Positionspapier: Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) -Testung vor Einsatz von 5-Fluorouracil, Capecitabin und Tegafur. https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/dpd-testung/dpd-positionspapier-2020-konsens_logos_final.pdf. Zugegriffen: 20. Oktober 2021.
- Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. (2019). ICD-10-GM, Version 2020, Systematisches Verzeichnis. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification. https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Services/Downloads/_node.html. Zugegriffen: 1. Februar 2021.
- Dingermann, T. & Zündorf, I. (2017). *Stratifizierte Pharmakotherapie. Genetische Grundlagen, praktisches Vorgehen* (Govi, 1. Auflage). Eschborn: Govi-Verlag.
- Duarte, N. C., Barbosa, C. R., Tavares, M. G. R., Dias, L. P., Souza, R. N. & Moriel, P. (2019). Clinical oncology pharmacist. Effective contribution to patient safety. *Journal of Oncology Pharmacy Practice* 25 (7), 1665–1674. doi:10.1177/1078155218807748
- Dunnenberger, H. M., Crews, K. R., Hoffman, J. M., Caudle, K. E., Broeckel, U., Howard, S. C., Hunkler, R. J., Klein, T. E., Evans, W. E. & Relling, M. V. (2015). Preemptive Clinical Pharmacogenetics Implementation. Current Programs in Five US Medical Centers. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 55 (1), 89–106. doi:10.1146/annurev-pharmtox-010814-124835
- Dürr, P., Schlichtig, K., Kelz, C., Deutsch, B., Maas, R., Eckart, M. J., Wilke, J., Wagner, H., Wolff, K., Preuß, C., Brückl, V., Meidenbauer, N., Staerk, C., Mayr, A., Fietkau, R., Goebell, P. J., Kunath, F., Beckmann, M. W., Mackensen, A., Neurath, M. F., Pavel, M., Dörje, F. & Fromm, M. F. (2021). The Randomized AMBORA Trial. Impact of Pharmacological/Pharmaceutical Care on Medication Safety and Patient-Reported Outcomes During Treatment With New Oral Anticancer Agents. *Journal of Clinical Oncology* 39 (18), 1983–1994. doi:10.1200/JCO.20.03088
- Ensembl genome browser 107. (2022). Ensembl genome browser 107, European Molecular Biology Laboratory's European Bioinformatics Institute. <https://www.ensembl.org/index.html>. Zugegriffen: 9. September 2022.
- Flockhart DA, Thacker, D., McDonald, C., Desta, Z. (2021). The Flockhart Cytochrome P450 Drug-Drug Interaction Table, Division of Clinical Pharmacology, Indiana University School of Medicine. <https://drug-interactions.medicine.iu.edu/>. Zugegriffen: 27. September 2022.

- Gaedigk, A., Ingelman-Sundberg, M., Miller, N. A., Leeder, J. S., Whirl-Carrillo, M. & Klein, T. E. (2018). The Pharmacogene Variation (PharmVar) Consortium. Incorporation of the Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Database. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 103 (3), 399–401. doi:10.1002/cpt.910
- Gammal, R. S., Court, M. H., Haidar, C. E., Iwuchukwu, O. F., Gaur, A. H., Alvarellos, M., Guillemette, C., Lennox, J. L., Whirl-Carrillo, M., Brummel, S. S., Ratain, M. J., Klein, T. E., Schackman, B. R., Caudle, K. E. & Haas, D. W. (2016). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for UGT1A1 and Atazanavir Prescribing. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 99 (4), 363–369. doi:10.1002/cpt.269
- Geisslinger, G., Menzel, S., Gudermann, T., Hinz, B., Ruth, P. & Mutschler, E. (2020). *Mutschler Arzneimittelwirkungen. Pharmakologie - klinische Pharmakologie - Toxikologie* (11., völlig neu bearbeitete Auflage). Stuttgart: WVG, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Gillespie, U., Mörlin, C., Hammarlund-Udenaes, M. & Hedström, M. (2012). Perceived value of ward-based pharmacists from the perspective of physicians and nurses. *International Journal of Clinical Pharmacy* 34 (1), 127–135. doi:10.1007/s11096-011-9603-1
- GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK. (2020). ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2020. https://www.wido.de/fileadmin/Dateien/Dokumente/Publikationen_Produnkte/Arzneimittel-Klassifikation/ATC_2020/wido_atc_gkv-ai_2020.pdf. Zugriffen: 4. Juli 2022.
- Goetz, M. P., Sangkuhl, K., Guchelaar, H.-J., Schwab, M., Province, M., Whirl-Carrillo, M., Symmans, W. F., McLeod, H. L., Ratain, M. J., Zembutsu, H., Gaedigk, A., van Schaik, R. H., Ingle, J. N., Caudle, K. E. & Klein, T. E. (2018). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and Tamoxifen Therapy. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 103 (5), 770–777. doi:10.1002/cpt.1007
- Gonzalez-Galarza, F. F., McCabe, A., Santos, E. J. M. d., Jones, J., Takeshita, L., Ortega-Rivera, N. D., Cid-Pavon, G. M. D., Ramsbottom, K., Ghattaoraya, G., Alfirevic, A., Middleton, D. & Jones, A. R. (2019). Allele frequency net database (AFND) 2020 update. Gold-standard data classification, open access genotype data and new query tools. *Nucleic Acids Research* 61, 403. doi:10.1093/nar/gkz1029
- Grégori, J. de, Pistre, P., Boutet, M., Porcher, L., Devaux, M., Pernot, C., L Chrétien, M., Rossi, C., Manfredi, S., Dalac, S., Gueneau, P. & Boulin, M. (2020). Clinical and economic impact of pharmacist interventions in an ambulatory hematology–oncology department. *Journal of Oncology Pharmacy Practice* 26 (5), 1172–1179. doi:10.1177/1078155220915763
- Haga, S. B., Burke, W., Ginsburg, G. S., Mills, R. & Agans, R. (2012). Primary care physicians' knowledge of and experience with pharmacogenetic testing. *Clinical Genetics* 82 (4), 388–394. doi:10.1111/j.1399-0004.2012.01908.x
- Haga, S. B., Mills, R., Moaddeb, J., Allen Lapointe, N., Cho, A. & Ginsburg, G. S. (2016). Patient experiences with pharmacogenetic testing in a primary care setting. *Pharmacogenomics* 17 (15), 1629–1636. doi:10.2217/pgs-2016-0077
- Hartwig, S. C., Denger, S. D. & Schneider, P. J. (1991). Severity-indexed, incident report-based medication error-reporting program. *Am J Hosp Pharm* (48), 2611–2616.
- He, C., Holme, J. & Anthony, J. (2014). SNP genotyping. The KASP assay. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)* 1145. doi:10.1007/978-1-4939-0446-4_7
- Hias, J., Walgraeve, K., Tournoy, J., Flamaing, J., Spriet, I. & van der Linden, L. (2020). Physician's feedback on a clinical pharmacy program on geriatric wards. *Acta Clinica Belgica* 75 (5), 321–328. doi:10.1080/17843286.2019.1629054

- Hicks, J. K., Bishop, Sangkuhl, K., Müller, D. J., Ji, Y., Leckband, S. G., Leeder, J. S., Graham, R. L., Chiulli, D. L., Llerena, A., Skaar, T. C., Scott, S. A., Stingl, J. C., Klein, T. E., Caudle, K. E. & Gaedigk, A. (2015). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 98 (2), 127–134. doi:10.1002/cpt.147
- Hicks, J. K., Sangkuhl, K., Swen, J. J., Ellingrod, V. L., Müller, D. J., Shimoda, K., Bishop, Kharasch, E. D., Skaar, T. C., Gaedigk, A., Dunnenberger, H. M., Klein, T. E., Caudle, K. E. & Stingl, J. C. (2017). Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants. 2016 update. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 102 (1), 37–44. doi:10.1002/cpt.597
- Hicks, J. K., Dunnenberger, H. M., Gumpfer, K. F., Haidar, C. E. & Hoffman, J. M. (2016). Integrating pharmacogenomics into electronic health records with clinical decision support. *American Journal of Health-System Pharmacy* 73 (23), 1967–1976. doi:10.2146/ajhp160030
- Hocum, B. T., White, J. R., Heck, J. W., Thirumaran, R. K., Moyer, N., Newman, R. & Ashcraft, K. (2016). Cytochrome P-450 gene and drug interaction analysis in patients referred for pharmacogenetic testing. *American Journal of Health-System Pharmacy* 73 (2), 61–67. doi:10.2146/ajhp150273
- Huddart, R., Fohner, A. E., Whirl-Carrillo, M., Wojcik, G. L., Gignoux, C. R., Popejoy, A. B., Bustamante, C. D., Altman, R. B. & Klein, T. E. (2019). Standardized Biogeographic Grouping System for Annotating Populations in Pharmacogenetic Research. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 105 (5), 1256–1262. doi:10.1002/cpt.1322
- Hulshof, E. C., With, M. de, Man, F. M. de, Creemers, G.-J., Deiman, B. A.L.M., Swen, J. J., Houterman, S., Koolen, S. L.W., Bins, S., Thijs, A. M.J., Laven, M. M.J., Hövels, A. M., Luelmo, S. A.C., Houtsma, D., Shulman, K., McLeod, H. L., van Schaik, R. H.N., Guchelaar, H.-J., Mathijssen, R. H.J., Gelderblom, H. & Deenen, M. J. (2022). UGT1A1 genotype-guided dosing of irinotecan. A prospective safety and cost analysis in poor metaboliser patients. *European Journal of Cancer* 162, 148–157. doi:10.1016/j.ejca.2021.12.009
- Jennings, P., Lotito, A., Baysson, H., Pineau-Blondel, E. & Berlioz, J. (2017). La pharmacie clinique en milieu hospitalier. Une enquête de satisfaction auprès des prescripteurs. *Annales Pharmaceutiques Françaises* 75 (2), 144–151. doi:10.1016/j.pharma.2016.08.003
- Just, K. S., Steffens, M., Swen, J. J., Patrinos, G. P., Guchelaar, H.-J. & Stingl, J. C. (2017). Medical education in pharmacogenomics—results from a survey on pharmacogenetic knowledge in healthcare professionals within the European pharmacogenomics clinical implementation project Ubiquitous Pharmacogenomics (U-PGx). *European Journal of Clinical Pharmacology* 73 (10), 1247–1252. doi:10.1007/s00228-017-2292-5
- Kamdem, L. K., Streit, F., Zanger, U. M., Brockmöller, J., Oellerich, M., Armstrong, V. W. & Wojnowski, L. (2005). Contribution of CYP3A5 to the in Vitro Hepatic Clearance of Tacrolimus. *Clinical Chemistry* 51 (8), 1374–1381. doi:10.1373/clinchem.2005.050047
- Kassenärztliche Bundesvereinigung. (2022a). 32865 - Genotypisierung zur Bestimmung des CYP2D6-Metabolisierungsstatus vor Gabe von Inhibitoren der Glukozerebrosid-Synthase bei Morbus Gaucher Typ 1 gemäß der Zusammenfassung der Merkmale eines Arzneimittels (Fachinformation). https://www.kbv.de/tools/ebm/html/32865_2903148031822914767328.html. Zugriffen: 17. November 2022.
- Kassenärztliche Bundesvereinigung. (2022b). 32866 - Genotypisierung zur Bestimmung des CYP2C9-Metabolisierungsstatus vor der Gabe von Siponimod bei sekundär progredienter Multipler Sklerose. https://www.kbv.de/tools/ebm/html/32866_2903222170592367789600.html. Zugriffen: 17. November 2022.

- Kassenärztliche Bundesvereinigung. (2022c). 32867 - Genotypisierung zur Bestimmung des Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD)-Metabolisierungsstatus vor systemischer Therapie mit 5-Fluorouracil oder dessen Vorstufen. https://www.kbv.de/tools/ebm/html/32867_2901948304055022602784.html. Zugriffen: 17. November 2022.
- Kassenärztliche Bundesvereinigung. (2022d). 32868 - Genotypisierung zur Bestimmung des UDP-Glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) Metabolisierungsstatus vor systemischer Therapie mit einem irinotecanhaltigen Arzneimittel. https://www.kbv.de/tools/ebm/html/32868_2900818957337116767072.html. Zugriffen: 17. November 2022.
- Kessemeier, N., Meyn, D., Hoeckel, M., Reitze, J., Culmsee, C. & Tryba, M. (2019). A new approach on assessing clinical pharmacists' impact on prescribing errors in a surgical intensive care unit. *International Journal of Clinical Pharmacy* 41 (5), 1184–1192. doi:10.1007/s11096-019-00874-8
- Kiesel, E. & Hopf, Y. (2018). Hospital pharmacists working with geriatric patients in Europe. A systematic literature review. *European Journal of Hospital Pharmacy* 25 (e1), e74-e81. doi:10.1136/ejpharm-2017-001239
- Kiesel, E. K., Drey, M. & Pudritz, Y. M. (2022). Influence of a ward-based pharmacist on the medication quality of geriatric inpatients. A before–after study. *International Journal of Clinical Pharmacy* 44 (2), 480–488. doi:10.1007/s11096-021-01369-1
- Kim, K., Magness, J. W., Nelson, R., Baron, V. & Brixner, D. I. (2018). Clinical Utility of Pharmacogenetic Testing and a Clinical Decision Support Tool to Enhance the Identification of Drug Therapy Problems Through Medication Therapy Management in Polypharmacy Patients. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy* 24 (12), 1250–1259. doi:10.18553/jmcp.2018.24.12.1250
- Kimpton, J. E., Carey, I. M., Threapleton, C. J.D., Robinson, A., Harris, T., Cook, D. G., DeWilde, S. & Baker, E. H. (2019). Longitudinal exposure of English primary care patients to pharmacogenomic drugs. An analysis to inform design of pre-emptive pharmacogenomic testing. *British Journal of Clinical Pharmacology* 85 (12), 2734–2746. doi:10.1111/bcp.14100
- Klomp, S. D., Manson, M. L., Guchelaar, H.-J. & Swen, J. J. (2020). Phenoconversion of Cytochrome P450 Metabolism. A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine* 9 (9), 2890. doi:10.3390/jcm9092890
- Klopotowska, J. E., Kuiper, R., van Kan, H. J., Pont, A.-C. de, Dijkgraaf, M. G., Lie-A-Huen, L., Vroom, M. B. & Smorenburg, S. M. (2010). On-ward participation of a hospital pharmacist in a Dutch intensive care unit reduces prescribing errors and related patient harm. An intervention study. *Critical Care* 14 (5), R174. doi:10.1186/cc9278
- Klüchtzner, W. von & Grandt, D. (2015). Influence of hospitalization on prescribing safety across the continuum of care. An exploratory study. *BMC Health Services Research* 15 (1), 441. doi:10.1186/s12913-015-0844-x
- KNMP. (2015). CYP2D6: tamoxifen. 1601/1602/1603. <https://www.g-standaard.nl/risicoanalyse/B0001602.PDF>. Zugriffen: 17. November 2022.
- KNMP. (2019). CYP2C19: clopidogrel. 2548/2549/2550. <https://www.g-standaard.nl/risicoanalyse/B0002549.PDF>. Zugriffen: 16. Dezember 2022.
- KNMP. (2020a). CYP3A5: tacrolimus. 2357/2358. <https://www.g-standaard.nl/risicoanalyse/B0002358.PDF>. Zugriffen: 29. Dezember 2022.
- KNMP. (2020b). SLCO1B1: atorvastatin. 4057/4058. <https://www.g-standaard.nl/risicoanalyse/B0004058.PDF>. Zugriffen: 19. Dezember 2022.
- KNMP. (2020c). SLCO1B1: simvastatin. 4055/4056. <https://www.g-standaard.nl/risicoanalyse/B0004056.PDF>. Zugriffen: 29. Dezember 2022.

- KNMP. (2021). UGT1A1: irinotecan. 1691 to 1694. <https://www.g-standaard.nl/risicoanalyse/B0001693.PDF>. Zugegriffen: 17. November 2022.
- Krebs, K. & Milani, L. (2019). Translating pharmacogenomics into clinical decisions. Do not let the perfect be the enemy of the good. *Human Genomics* 13 (1), 343. doi:10.1186/s40246-019-0229-z
- Kuch, W., Rinner, C., Gall, W. & Samwald, M. (2016). How Many Patients Could Benefit From Pre-emptive Pharmacogenomic Testing and Decision Support? A Retrospective Study Based on Nationwide Austrian Claims Data. In A. Hörbst, D. Hayn, E. Ammenwerth & G. Schreier (Hrsg.), *Health informatics meets eHealth. Predictive modeling in healthcare--from prediction to prevention : proceedings of the 10th eHealth2016 Conference* (Studies in Health Technology and Informatics, volume 223, Bd. 223, S. 253–258). Amsterdam, Netherlands: IOS Press.
- Langebrake, C., Hohmann, C., Lezius, S., Lueb, M., Picksak, G., Walter, W., Kaden, S., Hilgarth, H., Ihbe-Heffinger, A. & Leichenberg, K. (2022). Clinical pharmacists' interventions across German hospitals. Results from a repetitive cross-sectional study. *International Journal of Clinical Pharmacy* 44 (1), 64–71. doi:10.1007/s11096-021-01313-3
- Lee, K. H., Min, B. J., Kim, J. H. & Yang, J.-M. (2019). Personal genome testing on physicians improves attitudes on pharmacogenomic approaches. *PLOS ONE* 14 (3), e0213860. doi:10.1371/journal.pone.0213860
- Lee, J. K., Slack, M. K., Martin, J., Ehrman, C. & Chisholm-Burns, M. (2013). Geriatric Patient Care by U.S. Pharmacists in Healthcare Teams. Systematic Review and Meta-Analyses. *Journal of the American Geriatrics Society* 61 (7), 1119–1127. doi:10.1111/jgs.12323
- Lee, C. R., Luzum, J. A., Sangkuhl, K., Gammal, R. S., Sabatine, M. S., Stein, C. M., Kisor, D. F., Limdi, N. A., Lee, Y. M., Scott, S. A., Hulot, J.-S., Roden, D. M., Gaedigk, A., Caudle, K. E., Klein, T. E., Johnson, J. A. & Shuldiner, A. R. (2022). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel Therapy. 2022 Update. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 112 (5), 959–967. doi:10.1002/cpt.2526
- Lemke, A. A., Hulick, P. J., Wake, D. T., Wang, C., Sereika, A. W., Yu, K. D., Glaser, N. S. & Dunnenberger, H. M. (2018). Patient perspectives following pharmacogenomics results disclosure in an integrated health system. *Pharmacogenomics* 19 (4), 321–331. doi:10.2217/pgs-2017-0191
- LGC Biosearch Technologies. (2022). How does KASP work | LGC Biosearch Technologies. <https://www.biosearchtech.com/how-does-kasp-work>. Zugegriffen: 13. Juni 2022.
- Limkakeng Jr, A., Manandhar, P., Erkanli, A., Eucker, S., Root, A. & Voora, D. (2021). United States Emergency Department Use of Medications with Pharmacogenetic Recommendations. *Western Journal of Emergency Medicine* 22 (6), 1347–1354. doi:10.5811/westjem.2021.5.51248
- Lonergan, M., Senn, S. J., McNamee, C., Daly, A. K., Sutton, R., Hattersley, A., Pearson, E. & Pirmohamed, M. (2017). Defining drug response for stratified medicine. *Drug Discovery Today* 22 (1), 173–179. doi:10.1016/j.drudis.2016.10.016
- Lunenburg, C. A. T. C., van der Wouden, C. H., Nijenhuis, M., Crommentuijn-van Rhenen, M. H., Boer-Veger, N. J. de, Buunk, A. M., Houwink, E. J. F., Mulder, H., Rongen, G. A., van Schaik, R. H. N., van der Weide, J., Wilffert, B., Deneer, V. H. M., Swen, J. J. & Guchelaar, H.-J. (2020). Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene–drug interaction of DPYD and fluoropyrimidines. *European Journal of Human Genetics* 28 (4), 508–517. doi:10.1038/s41431-019-0540-0

- Lunenburg, C. A. T. C., Hauser, A. S., Ishtiaq-Ahmed, K. & Gasse, C. (2020). Primary Care Prescription Drug Use and Related Actionable Drug-Gene Interactions in the Danish Population. *Clinical and Translational Science* 13 (4), 798–806. doi:10.1111/cts.12768
- Martin, M. A., Klein, T. E., Dong, B. J., Pirmohamed, M., Haas, D. W. & Kroetz, D. L. (2012). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for HLA-B Genotype and Abacavir Dosing. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 91 (4), 734–738. doi:10.1038/clpt.2011.355
- Mashni, O. K., Nazer, L. H., Khalil, H. Z., Dalbah, M. I., Tuffaha, H. W., Rumman, A. T. & Jaddoua, S. M. (2022). Impact of Clinical Pharmacy Services on Patient Management in the Chemotherapy Infusion Clinics. A 5-Year Study at a Comprehensive Cancer Center. *Journal of Pharmacy Practice* 35 (5), 686–690. doi:10.1177/08971900211003446
- Matišić, V., Brlek, P., Molnar, V., Pavelić, E., Čemerin, M., Vrdoljak, K., Skelin, A., Erceg, D., Moravek, D., Ivkošić, I. E. & Primorac, D. (2022). Experience with comprehensive pharmacogenomic multi-gene panel in clinical practice. A retrospective single-center study. *Croatian Medical Journal* 63 (3), 257–264. doi:10.3325/cmj.2022.63.257
- Morris, S. A., Alsaidi, A. T., Verbyla, A., Cruz, A., Macfarlane, C., Bauer, J. & Patel, J. N. (2022). Cost Effectiveness of Pharmacogenetic Testing for Drugs with Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines. A Systematic Review. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 19 (3), 53. doi:10.1002/cpt.2754
- Nachtigall, A., Heppner, H. J. & Thürmann, P. A. (2019). Influence of pharmacist intervention on drug safety of geriatric inpatients. A prospective, controlled trial. *Therapeutic Advances in Drug Safety* 10, 204209861984336. doi:10.1177/2042098619843365
- NCC MERP. (2014). About Medication Errors. <https://www.nccmerp.org/about-medication-errors>. Zugegriffen: 8. August 2022.
- Niedersächsisches Vorschrifteninformationssystem. (2018). Niedersächsisches Krankenhausgesetz (NKHG) vom 19. Januar 2012. § 19 Stationsapothekerin oder Stationsapotheker. https://www.voris.niedersachsen.de/jportal/portal/page/bsvorisprod.psml?pid=Dokumentanzeige&showdoccase=1&js_peid=Trefferliste&fromdoctodoc=yes&doc.id=jlr-KHGND2012V2P19. Zugegriffen: 17. November 2022.
- Osanlou, R., Walker, L., Hughes, D. A., Burnside, G. & Pirmohamed, M. (2022). Adverse drug reactions, multimorbidity and polypharmacy. A prospective analysis of 1 month of medical admissions. *BMJ Open* 12 (7), e055551. doi:10.1136/bmjopen-2021-055551
- Pazan, F., Weiss, C. & Wehling, M. (2019). The FORTA (Fit FOR The Aged) List 2018. Third Version of a Validated Clinical Tool for Improved Drug Treatment in Older People. *Drugs & Aging* 36 (5), 481–484. doi:10.1007/s40266-019-00669-6
- Pharmaceutical Care Network Europe Association. (2020). The PCNE Classification V 9.1. https://www.pcne.org/upload/files/417_PCNE_classification_V9-1_final.pdf. Zugegriffen: 4. August 2022.
- PharmGKB. (2022). PGx Gene-specific Information Tables. <https://www.pharmgkb.org/page/pgxGeneRef>. Zugegriffen: 9. September 2022.
- Pirmohamed, M. (2014). Personalized Pharmacogenomics. Predicting Efficacy and Adverse Drug Reactions. *Annual Review of Genomics and Human Genetics* 15 (1), 349–370. doi:10.1146/annurev-genom-090413-025419
- Pulley, J. M., Denny, J. C., Peterson, J. F., Bernard, G. R., Vnencak-Jones, C. L., Ramirez, A. H., Delaney, J. T., Bowton, E., Brothers, K., Johnson, K., Crawford, D. C., Schildcrout, J., Masys, D. R., Dilks, H. H., Wilke, R. A., Clayton, E. W., Shultz, E., Laposata, M., McPherson,

- J., Jirjis, J. N. & Roden, D. M. (2012). Operational Implementation of Prospective Genotyping for Personalized Medicine. The Design of the Vanderbilt PREDICT Project. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 92 (1), 87–95. doi:10.1038/clpt.2011.371
- Relling, M. V. & Klein, T. E. (2011). CPIC. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium of the Pharmacogenomics Research Network. *Clinical pharmacology and therapeutics* 89 (3). doi:10.1038/clpt.2010.279
- Relling, M. V. & Evans, W. E. (2015). Pharmacogenomics in the clinic. *Nature* 526 (7573), 343–350. doi:10.1038/nature15817
- Relling, M. V., Schwab, M., Whirl-Carrillo, M., Suarez-Kurtz, G., Pui, C.-H., Stein, C. M., Moyer, A. M., Evans, W. E., Klein, T. E., Antillon-Klussmann, F. G., Caudle, K. E., Kato, M., Yeoh, A. E.J., Schmiegelow, K. & Yang, J. J. (2019). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for Thiopurine Dosing Based on TPMT and NUDT 15 Genotypes. 2018 Update. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 105 (5), 1095–1105. doi:10.1002/cpt.1304
- Renaudin, P., Coste, A., Audurier, Y., Berbis, J., Canovas, F., Jalabert, A., Castet-Nicolas, A., Mercier, G., Villiet, M., Dagneaux, L. & Breuker, C. (2021). Clinical, Economic, and Organizational Impact of the Clinical Pharmacist in an Orthopedic and Trauma Surgery Department. *Journal of Patient Safety* 17 (8), e1507-e1513. doi:10.1097/PTS.0000000000000539
- Robarge, J. D., Li, L., Desta, Z., Nguyen, A. & Flockhart, D. A. (2007). The Star-Allele Nomenclature. Retooling for Translational Genomics. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 82 (3), 244–248. doi:10.1038/sj.clpt.6100284
- Robert-Bosch-Krankenhaus GmbH. (2022a). Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin - Hämatologische Überwachungsstation 4C - Robert-Bosch-Krankenhaus. <https://www.rbk.de/standorte/robert-bosch-krankenhaus/abteilungen/haematologie-onkologie-und-palliativmedizin/informationen-fuer-patienten-und-angehoerige/pflegestationen/haematologische-ueberwachungsstation-4c.html>. Zugegriffen: 8. August 2022.
- Robert-Bosch-Krankenhaus GmbH. (2022b). Robert-Bosch-Krankenhaus - Standorte. <https://www.rbk.de/standorte/robert-bosch-krankenhaus.html>. Zugegriffen: 4. Juli 2022.
- Samwald, M., Xu, H., Blagec, K., Empey, P. E., Malone, D. C., Ahmed, S. M., Ryan, P., Hofer, S., Boyce, R. D. & Crawford, D. C. (2016). Incidence of Exposure of Patients in the United States to Multiple Drugs for Which Pharmacogenomic Guidelines Are Available. *PLOS ONE* 11 (10), e0164972. doi:10.1371/journal.pone.0164972
- Schaaf, C. P. & Zschocke, J. (2018). *Basiswissen Humangenetik*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Schärfe, C. P. I., Tremmel, R., Schwab, M., Kohlbacher, O. & Marks, D. S. (2017). Genetic variation in human drug-related genes. *Genome Medicine* 9 (1), 1818. doi:10.1186/s13073-017-0502-5
- Schildcrout, J. S., Denny, J. C., Bowton, E., Gregg, W., Pulley, J. M., Basford, M. A., Cowan, J. D., Xu, H., Ramirez, A. H., Crawford, D. C., Ritchie, M. D., Peterson, J. F., Masys, D. R., Wilke, R. A. & Roden, D. M. (2012). Optimizing Drug Outcomes Through Pharmacogenetics. A Case for Preemptive Genotyping. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 92 (2), 235–242. doi:10.1038/clpt.2012.66
- Schindler, E., Richling, I. & Rose, O. (2021). Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE) drug-related problem classification version 9.00. German translation and validation. *Int J Clin Pharm* 43 (3), 726–730. https://www.pcne.org/upload/files/448_PCNE_classification_V9-1_final_Zit.pdf. Zugegriffen: 4. August 2022.

- Schulz, C., Fischer, A., Vogt, W., Leichenberg, K., Warnke, U., Liekweg, A., Georgi, U., Langebrake, C., Hoppe-Tichy, T., Dörje, F. & Knoth, H. (2021). Clinical pharmacy services in Germany. A national survey. *European Journal of Hospital Pharmacy* 28 (6), 301–305. doi:10.1136/ejhpharm-2019-001973
- Schurig, A. M., Böhme, M., Just, K. S., Scholl, C., Dormann, H., Plank-Kiegele, B., Seufferlein, T., Gräff, I., Schwab, M. & Stingl, J. C. (2018). Adverse Drug Reactions (ADR) and Emergencies. *Deutsches Ärzteblatt international*. doi:10.3238/arztebl.2018.0251
- Seiberth, S., Mannell, H., Birkenmaier, C., Neuerburg, C., Smolka, V., Andraschko, M. & Strobach, D. (2022). Benefit of medication reviews by renal pharmacists in the setting of a computerized physician order entry system with clinical decision support. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 47 (10), 1531–1538. doi:10.1111/jcpt.13697
- Sherry, S. T. (2001). dbSNP. The NCBI database of genetic variation. *Nucleic Acids Research* 29 (1), 308–311. doi:10.1093/nar/29.1.308
- Stanek, E. J., Sanders, C. L., Taber, K. A., Khalid, M., Patel, A., Verbrugge, R. R., Agatep, B. C., Aubert, R. E., Epstein, R. S. & Frueh, F. W. (2012). Adoption of pharmacogenomic testing by US physicians. Results of a nationwide survey. *Clinical pharmacology and therapeutics* 91 (3). doi:10.1038/clpt.2011.306
- Statistisches Bundesamt. (2022). Pressemitteilung Nr. 162 vom 12. April 2022: Gut jede vierte Person in Deutschland hatte 2021 einen Migrationshintergrund. https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2022/04/PD22_162_125.html. Zugegriffen: 19. Dezember 2022.
- Swen, J. J., van der Wouden, C. H., Manson, L. E. N., Abdullah-Koolmees, H., Blagec, K., Blagus, T., Böhringer, S., Cambon-Thomsen, A., Cecchin, E., Cheung, K.-C., Deneer, V. H. M., Dupui, M., Ingelman-Sundberg, M., Jonsson, S., Joefield-Roka, C., Just, K. S., Karlsson, M. O., Konta, L., Koopmann, R., Kriek, M., Lehr, T., Mitropoulou, C., Rial-Sebbag, E., Rollinson, V., Roncato, R., Samwald, M., Schaeffeler, E., Skokou, M., Schwab, M., Steinberger, D., Stingl, J. C., Tremmel, R., Turner, R. M., van Rhenen, M. H., Dávila Fajardo, C. L., Dolžan, V., Patrinos, G. P., Pirmohamed, M., Sunder-Plassmann, G., Toffoli, G., Guchelaar, H.-J., Buunk, A., Goossens, H., Baas, G., Algera, M., Schuil-Vlassak, E., Ambagts, T., Hoog-Schouten, L. de, Musaaifir, S., Bosch, R., Tjong, C., Steeman, S., van der Plas, M., Baldew, G., Den Hollander, I., Waal, Z. de, Heijn, A., Nelemans, L., Kouwen-Lubbers, K., van Leeuwen, M., Hoogenboom, S., van Doremalen, J., Ton, C., Beetstra, B., Meijs, V., Dikken, J., Dubero, D., Slager, M., Houben, T., Kanis, T., Overmars, W., Nijenhuis, M., Steffens, M., Bergs, I., Karamperis, K., Siamoglou, S., Ivantsik, O., Samiou, G.-C., Kordou, Z., Tsermpini, E., Ferentinos, P., Karaivazoglou, A., Rigas, G., Gerasimou, H., Voukelatou, G., Georgila, E., Tsermpini, E. E., Mendrinou, E., Chalikiopoulou, K., Kolliopoulou, A., Mitropoulos, K., Stratopoulos, A., Liopetas, I., Tsikrika, A., Barba, E., Emmanouil, G., Stamopoulou, T., Stathoulas, A., Giannopoulos, P., Kanellakis, F., Bartsakoulia, M., Katsila, T., Douzenis, A., Gourzis, F., Assimakopoulos, K., Bignucolo, A., Dal Cin, L., Comello, F., Mezzalana, S., Puglisi, F., Spina, M., Foltran, L., Guardascione, M., Buonadonna, A., Bartoletti, M., Corsetti, S., Ongaro, E., Da Ros, L., Bolzonello, S., Spazzapan, S., Freschi, A., Di Nardo, P., Palazzari, E., Navarra, F., Innocente, R., Berretta, M., D'Andrea, M., Angelini, F., Diraimo, T., Favaretto, A., Dávila-Fajardo, C. L., Díaz-Villamarín, X., Martínez-González, L. J., Antúnez-Rodríguez, A., Moreno-Escobar, E., Fernández-Gonzalez, A. E., García-Navas, P., Bautista-Pavés, A. B. P., Burillo-Gómez, F., Villegas-Rodríguez, I., Sánchez-Ramos, J. G., Antolinos-Pérez, M. J., Rivera, R., Martínez-Huertas, S., Thomas, J., Carazo, J. J., Yañez-Sanchez, M. I., Blancas-López-Navajas, R., García-Orta, B., González-Astorga, C. J., Rodríguez-González, F. J., Ruiz-Carazo, M., López-Pérez, I., Cano-Herrera, R., Herrera, T., Gil-Jiménez, Delgado-Ureña, M. T., Triviño-Juarez, J. M., Campos-Velázquez, S., Alcántara-Espadafor, S., Moreno Aguilar, M. R., Ontiveros-Ortega, M. C., Carnerero-Córdoba, L., Guerrero-Jiménez, M., Legeren-Álvarez, M., Yélamas-Vargas, M., Castillo-Pérez, I., Aomar-Millán, I., Anguita-Romero, M., Sánchez-

- García, M. J., Sequero-Lopez, S., Faro-Miguez, N., López-Fernández, S., Leyva-Ferrer, R. N., Herrera-Gómez, N., Pertejo-Manzano, L., Pérez-Gutierrez, E. M., La Martín-de Higuera, A. J., Plaza-Carrera, J., Baena-Garzón, F., Toledo-Frías, P., Cruz-Valero, I., Chacón-McWeeny, V., Gallardo-Sánchez, I., Arrebola, A., Guillén-Zafra, L., Ceballos-Torres, Á., Guardia-Mancilla, P., Guirao-Arrabal, E., Canterero-Hinojosa, J., Velasco-Fuentes, S., Sánchez-Cano, D., Aguilar-Jaldo, M. d. P., Caballero-Borrego, J., Praznik, M., Slapšak, U., Vončina, B., Rajter, B., Škrinjar, A., Marjetič Ulčakar, A., Zidanšek, A., Stegne Ignjatvič, T., Mazej Poredoš, B., Vivod Pečnik, Ž., Poplas Susič, T., Juteršek, M., Klen, J., Skoporc, J., Kotar, T., Petek Šter, M., Zvezdana Dernovšk, M., Mlinšek, G., Miklavčič, P., Plemenitaš Ilješ, A., Grašič Kuhar, C., Oblak, I., Stražišar, B., Štrbac, D., Matos, E., Mencinger, M., Vrbnjak, M., Saje, M., Radovanovič, M., Jeras, K., Bukovec, L., Terzič, T., Minichmayr, I., Nanah, A., Nielsen, E., Zou, Y., Lauschke, V., Johansson, I., Zhou, Y., Nordling, Å., Aigner, C., Dames-Ludwig, M., Monteforte, R., Sunder-Plassmann, R., Steinhäuser, C., Sengoelge, G., Winnicki, W., Schmidt, A., Vasileios, F., Fontana, V., Hanson, A., Little, M., Hornby, R., Dello Russo, C., French, S., Hampson, J., Gumustekin, M., Anyfantis, G., Hampson, L., Lewis, D., Westhead, R., Prince, C. & Rajasingam, A. (2023). A 12-gene pharmacogenetic panel to prevent adverse drug reactions. An open-label, multicentre, controlled, cluster-randomised crossover implementation study. *The Lancet* 401 (10374), 347–356. doi:10.1016/S0140-6736(22)01841-4
- The Allele Frequency Net Database. (2022). The Allele Frequency Net Database - Allele, haplotype and genotype frequencies in Worldwide Populations. <http://allelefrequencies.net/>. Zugegriffen: 8. September 2022.
- Turner, R. M. & Pirmohamed, M. (2020). Statin-Related Myotoxicity. A Comprehensive Review of Pharmacokinetic, Pharmacogenomic and Muscle Components. *Journal of Clinical Medicine* 9 (1), 22. doi:10.3390/jcm9010022
- Universität Heidelberg. (2017). FORTA (Fir fOR The Aged). <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s40266-019-00669-6.pdf?pdf=button>. Zugegriffen: 16. Dezember 2022.
- van der Lee, M., Kriek, M., Guchelaar, H.-J. & Swen, J. J. (2020). Technologies for Pharmacogenomics. A Review. *Genes* 11 (12), 1456. doi:10.3390/genes11121456
- van der Wouden, C. H., Cambon-Thomsen, A., Cecchin, E., Cheung, K. C., Dávila-Fajardo, C. L., Deneer, V. H., Dolžan, V., Ingelman-Sundberg, M., Jönsson, S., Karlsson, M. O., Kriek, M., Mitropoulou, C., Patrinos, G. P., Pirmohamed, M., Samwald, M., Schaeffeler, E., Schwab, M., Steinberger, D., Stingl, J., Sunder-Plassmann, G., Toffoli, G., Turner, R. M., van Rhenen, M. H., Swen, J. J. & Guchelaar, H.-J. (2017). Implementing Pharmacogenomics in Europe. Design and Implementation Strategy of the Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 101 (3), 341–358. doi:10.1002/cpt.602
- van der Wouden, C. H., Bank, P. C. D., Özokcu, K., Swen, J. J. & Guchelaar, H.-J. (2019). Pharmacist-Initiated Pre-Emptive Pharmacogenetic Panel Testing with Clinical Decision Support in Primary Care. Record of PGx Results and Real-World Impact. *Genes* 10 (6), 416. doi:10.3390/genes10060416
- van Driest, S. L., Shi, Y., Bowton, E. A., Schildcrout, J. S., Peterson, J. F., Pulley, J., Denny, J. C. & Roden, D. M. (2013). Clinically Actionable Genotypes Among 10,000 Patients With Preemptive Pharmacogenomic Testing. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 95 (4), 423–431. doi:10.1038/clpt.2013.229
- van Schaik, R. H., van der Heiden, I. P., van den Anker, J. N. & Lindemans, J. (2002). CYP3A5 variant allele frequencies in Dutch Caucasians. *Clin Chem*. 2002 Oct;48(10):1668-71.
- Verbeurgt, P., Mamiya, T. & Oesterheld, J. (2014). How common are drug and gene interactions? Prevalence in a sample of 1143 patients with CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 genotyping. *Pharmacogenomics* 15 (5), 655–665. doi:10.2217/pgs.14.6

- Volpi, S., Bult, C. J., Chisholm, R. L., Deverka, P. A., Ginsburg, G. S., Jacob, H. J., Kasapi, M., McLeod, H. L., Roden, D. M., Williams, M. S., Green, E. D., Rodriguez, L. L., Aronson, S., Cavallari, L. H., Denny, J. C., Dressler, L. G., Johnson, J. A., Klein, T. E., Leeder, J. S., Piquette-Miller, M., Perera, M., Rasmussen-Torvik, L. J., Rehm, H. L., Ritchie, M. D., Skaar, T. C., Wagle, N., Weinshilboum, R., Weitzel, K. W., Wildin, R., Wilson, J., Manolio, T. A. & Relling, M. V. (2018). Research Directions in the Clinical Implementation of Pharmacogenomics. An Overview of US Programs and Projects. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 103 (5), 778–786. doi:10.1002/cpt.1048
- Weber, A., Schneider, C., Grill, E., Strobl, R., Vetter-Kerkhoff, C. & Jauch, K.-W. (2011). Interventionen eines Apothekers auf chirurgischen Normalstationen - Auswirkungen auf die Antibiotikatherapie. *Zentralblatt für Chirurgie* 136 (01), 66–73. doi:10.1055/s-0030-1247469
- Whirl-Carrillo, M., McDonagh, E. M., Hebert, J. M., Gong, L., Sangkuhl, K., Thorn, C. F., Altman, R. B. & Klein, T. E. (2012). Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 92 (4), 414–417. doi:10.1038/clpt.2012.96
- Whirl-Carrillo, M., Huddart, R., Gong, L., Sangkuhl, K., Thorn, C. F., Whaley, R. & Klein, T. E. (2021). An Evidence-Based Framework for Evaluating Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 110 (3), 563–572. doi:10.1002/cpt.2350
- Wittwer, N. L., Meier, C. R., Huber, C. A., Meyer zu Schwabedissen, H. E., Allemann, S. & Schneider, C. (2022). Utilization of Drugs with Pharmacogenetic Dosing Recommendations in Switzerland. A Descriptive Study Using the Helsana Database. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine Volume 15*, 967–976. doi:10.2147/PGPM.S382214
- Youssef, E., Kirkdale, C. L., Wright, D. J., Guchelaar, H. J. & Thornley, T. (2021). Estimating the potential impact of implementing pre-emptive pharmacogenetic testing in primary care across the UK. *British journal of clinical pharmacology* 87 (7). doi:10.1111/bcp.14704
- Zaal, R. J., Jansen, M. M. P. M., Duisenberg-van Essen, M., Tijssen, C. C., Roukema, J. A. & van den Bemt, P. M. L. A. (2013). Identification of drug-related problems by a clinical pharmacist in addition to computerized alerts. *International Journal of Clinical Pharmacy* 35 (5), 753–762. doi:10.1007/s11096-013-9798-4
- Zanger, U. M. & Schwab, M. (2013). Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism. Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacology & Therapeutics* 138 (1), 103–141. doi:10.1016/j.pharmthera.2012.12.007
- Zhu, Y., Moriarty, J. P., Swanson, K. M., Takahashi, P. Y., Bielinski, S. J., Weinshilboum, R., Wang, L. & Borah, B. J. (2021). A model-based cost-effectiveness analysis of pharmacogenomic panel testing in cardiovascular disease management. Preemptive, reactive, or none? *Genetics in Medicine* 23 (3), 461–470. doi:10.1038/s41436-020-00995-w

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Konzept der personalisierten Therapie durch Einbezug pharmakogenetischer Empfehlungen.....	2
Abbildung 2: Präemptive oder reaktive pharmakogenetische Diagnostik.....	7
Abbildung 3: Herausforderungen bei der Implementierung einer pharmakogenetischen Diagnostik.	8
Abbildung 4: PGx-Leitlinien mit Empfehlung: CPIC und DPWG.....	26
Abbildung 5: Flussdiagramm Einschluss Patientenfälle.	38
Abbildung 6: Hospitalisierungsdauer der stationären Fälle.....	39
Abbildung 7: Gesamtzahl der während des stationären Aufenthalts verordneten Medikamente.	40
Abbildung 8: Verteilung der Fälle im Auswertungszeitraum auf die verschiedenen Patienten...	41
Abbildung 9: Übersicht ICD-10 Kapitel (Hauptdiagnosen).....	42
Abbildung 10: Gesamtzahl der während des stationären Aufenthalts verordneten Medikamente in verschiedenen Altersgruppen.	44
Abbildung 11: Verteilung der stationären Fälle auf Krankenhausbereiche des RBKs.....	45
Abbildung 12: Gesamtzahl der während des stationären Aufenthalts verordneten Medikamente in verschiedenen Krankenhausbereichen.	47
Abbildung 13: Verordnete Medikamentengruppen.....	48
Abbildung 14: Verordnete PGx-Medikamente pro Patient im Auswertungszeitraum von drei Jahren.	50
Abbildung 15: Klinische Relevanz der Pharmakogenetik für die Verordnungen im stationären Verlauf unter Berücksichtigung der Stufensysteme der CPIC- und DPWG-Leitlinien.	51
Abbildung 16: Verteilung der PGx-Verordnungen auf die therapeutischen Untergruppen.	52
Abbildung 17: Relevante Pharmakogene für die PGx-Verordnungen.	58
Abbildung 18: Klinische Relevanz der PGx-Verordnungen.	64
Abbildung 19: Vergleich der PGx-Verordnungen bei männlichen und weiblichen Patienten.	65
Abbildung 20: Relevanz einer pharmakogenetischen Diagnostik in den verschiedenen Altersgruppen.	67
Abbildung 21: Vergleich der PGx-Verordnungen in verschiedenen Altersgruppen.	68
Abbildung 22: Relevanz einer pharmakogenetischen Diagnostik in den verschiedenen Krankenhausbereichen.....	70
Abbildung 23: Vergleich der PGx-Verordnungen in den Krankenhausbereichen.	71
Abbildung 24: Relevanz der Pharmakogenetik für Aufnahme- und Entlassmedikation.....	75
Abbildung 25: PGx-Verordnungen in den stationären Verordnungsdaten, Aufnahme- und Entlassmedikation im Vergleich.....	76
Abbildung 26: Übersicht Studienverlauf.	105
Abbildung 27: IT-basierter Prozess.....	115
Abbildung 28: Startseite Webportal pharmakogenetik.rbk.de.....	120
Abbildung 29: Smartphone-App pharma.sensor.....	120

Abbildung 30: Flussdiagramm Patienten.	123
Abbildung 31: Anteil der Fachabteilungen an den eingeschlossenen Patienten.	125
Abbildung 32: Angaben zur ethnischen Herkunft der Patienten.	126
Abbildung 33: Anteil der Patienten mit Phänotyp mit funktioneller Konsequenz basierend auf der Genotyp-Phänotyp-Korrelation von DPWG bzw. GIMS.	135
Abbildung 34: Verordnungen von PGx-Medikamenten zum Zeitpunkt der Befunderstellung. .	136
Abbildung 35: Flussdiagramm Pharmakogenetische Empfehlungen.	137
Abbildung 36: Therapieänderung in der Klinik infolge der PGx-Information.	138
Abbildung 37: Therapieänderung in der Klinik pro PGx-Medikament.	139
Abbildung 38: Therapieänderung in der Klinik aufgeteilt nach Empfehlungsstufen.	141
Abbildung 39: Allgemeine Fragen.	148
Abbildung 40: Fragen zum pharmakogenetischen Bericht (Teil 1).	151
Abbildung 41: Fragen zum pharmakogenetischen Bericht (Teil 2).	153
Abbildung 42: Fragen zur bestehenden Arzneimitteltherapie.	156
Abbildung 43: Fragen der Arztfragebogen (Teil 1).	158
Abbildung 44: Frage nach Umsetzung der Empfehlung (Frage 2) bei Patienten mit PGx- Empfehlung für aktuelle Medikation.	159
Abbildung 45: Fragen der Arztfragebogen (Teil 2).	161
Abbildung 46: Ursachen der ABP auf der akutgeriatrischen Normalstation.	182
Abbildung 47: Geplante Interventionen auf der akutgeriatrischen Normalstation.	183
Abbildung 48: Klassifikation der ABP nach NCC MERP auf der akutgeriatrischen Normalstation.	185
Abbildung 49: Ursachen der ABP auf der hämatologischen Überwachungsstation.	187
Abbildung 50: Geplante Interventionen auf der hämatologischen Überwachungsstation.	188
Abbildung 51: Klassifikation der ABP nach NCC MERP auf der hämatologischen Überwachungsstation.	190

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Phänotypen der arzneistoffmetabolisierenden Enzyme.....	4
Tabelle 2: Verwendete Software und Datenbanken.....	19
Tabelle 3: Verwendete Webseiten.	19
Tabelle 4: Extrahierte Daten aus iMedOne®.	23
Tabelle 5: Einteilung der Fachabteilungen des RBKs in Bereiche.....	26
Tabelle 6: CPIC Level Definitionen.	27
Tabelle 7: DPWG Klinische Relevanz Einteilung.	28
Tabelle 8: PGx-Liste.....	29
Tabelle 9: Häufigkeiten von ausgesuchten Phänotypen in der europäischen Bevölkerung (Teil 1).....	33
Tabelle 10: Häufigkeiten von ausgesuchten Allelen in der europäischen Bevölkerung.	34
Tabelle 11: Häufigkeiten von ausgesuchten Phänotypen in der europäischen Bevölkerung (Teil 2).....	34
Tabelle 12: Übersicht Patientenfälle.	40
Tabelle 13: Häufigste Hauptdiagnosen (ICD-10-GM Version 2020), Top 10.	42
Tabelle 14: Übersicht Altersgruppen.....	44
Tabelle 15: Übersicht Krankenhausbereiche.	47
Tabelle 16: Übersichtstabelle PGx-Verordnungen, gruppiert nach der therapeutischen Untergruppe (gemäß ATC-Index, Version 2020).	54
Tabelle 17: Arzneimittel-Gen-Interaktionen mit funktioneller Konsequenz.	61
Tabelle 18: Vergleich der PGx-Verordnungen bei männlichen und weiblichen Patienten.....	66
Tabelle 19: Vergleich der PGx-Verordnungen in verschiedenen Altersgruppen.	69
Tabelle 20: Vergleich der PGx-Verordnungen in den Krankenhausbereichen.	72
Tabelle 21: Übersicht Patientenfälle Datensatz 2.	74
Tabelle 22: Beurteilung der Relevanz der potentiellen Arzneimittelinteraktionen.....	79
Tabelle 23: Beurteilung der Relevanz der potentiellen Arzneimittelinteraktionen.....	82
Tabelle 24: Geräte und Material.....	96
Tabelle 25: Chemikalien.....	98
Tabelle 26: Verwendete Software und Datenbanken.....	99
Tabelle 27: Getestete Pharmakogene Taqman™ OpenArray™ Assay.....	108
Tabelle 28: Master Mix für die Präamplifikation.	109
Tabelle 29: Temperaturprotokoll für die Präamplifikation.	109
Tabelle 30: Pipettierschema der OpenArray® 384-Well Sample Plate.	111
Tabelle 31: Zusammenstellung Master Mix.	112
Tabelle 32: Temperaturprotokoll für die CNV-Bestimmung.	112
Tabelle 33: Pipettierschema der 384-Well Taqman™-PCR-Platte.	114
Tabelle 34: Temperaturprotokoll für den KASP-Assay.	114
Tabelle 35: Enthaltene Informationen (Pharmakogene und Wirkstoffe) in GIMS.	117
Tabelle 36: Patientencharakteristika.	124

Tabellenverzeichnis

Tabelle 37: Häufigste Hauptdiagnosen (Top 10).	125
Tabelle 38: Durch Aufnahmefragebögen erfasste Patientencharakteristika.....	127
Tabelle 39: Top 10 der verordneten Medikamente, ohne Bedarfsmedikation.	129
Tabelle 40: Top 5 der klinisch schwerwiegenden Interaktionen gemäß AiDKlinik® zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses.	130
Tabelle 41: Stadieneinteilung chronischer Nierenerkrankungen nach KDIGO (2012).	131
Tabelle 42: Laborwerte zur Einschätzung der Leberfunktion.....	132
Tabelle 43: Übersichtstabelle Phänotypen.....	133
Tabelle 44: Übersicht Patienten nach NTx.....	144
Tabelle 45: Übersicht Fallbeispiele (n = 9) aus verschiedenen Abteilungen.	145
Tabelle 46: Berichtete Nebenwirkungen, Absetzungen oder Dosisanpassungen des PGx- Medikaments in Patientenfragebogen.	155
Tabelle 47: Verwendete Software und Datenbanken.....	173
Tabelle 48: Verwendete Webseiten.	173
Tabelle 49: PCNE Klassifikation arzneimittelbezogener Probleme V9.1: Hauptkategorien und Unterkategorien (Schindler et al. 2021).	175
Tabelle 50: NCC MERP Index (Hartwig et al. 1991).	179
Tabelle 51: Häufigkeit der Beteiligung der Wirkstoffe an den ABP auf der akutgeriatrischen Station (Top 10).	181
Tabelle 52: Häufigkeit der Beteiligung der Wirkstoffe an den ABP auf der hämatologischen Überwachungsstation (Top 10).	186

Danksagung

Diese Seite enthält persönliche Daten. Sie ist deshalb nicht Bestandteil der Online-Veröffentlichung.

Lebenslauf

Diese Seite enthält persönliche Daten. Sie ist deshalb nicht Bestandteil der Online-Veröffentlichung.

Anhang

Anhang I: Vor der Datenextraktion ausgeschlossene ATC-Codes.

Bezeichnung	ATC Code
Stomatologika	A01
Klysmen	A06AG
Lokale Hämostatika	B02BC
Blutersatzmittel und Perfusionslösungen	B05
Mittel zur Behandlung von Hämorrhoiden und Analfissuren zur Topischen Anwendung	C05A
Antivarikosa	C05B
Antimykotika zur topischen Anwendung	D01A
Emollientia und Hautschutzmittel	D02
Zubereitungen zur Behandlung von Wunden und Geschwüren	D03
Antipruriginosa, inkl. Antihistaminika, Anästhetika etc.	D04
Antipsoriatika zur topischen Anwendung	D05A
Antibiotika und Chemotherapeutika zur dermatologischen Anwendung	D06
Corticosteroide, dermatologische Zubereitungen	D07
Antiseptika und Desinfektionsmittel	D08
Medizinische Verbände	D09
Aknemittel zur topischen Anwendung	D10A
Dermatologische Balneotherapeutika	D11AB
Medizinische Haarwaschmittel	D11AC
Androgene zur topischen Anwendung	D11AE
Warzenmittel und Keratolytika	D11AF
Medizinische Seifen	D11AG
Mittel zur Behandlung der Dermatitis: Tacrolimus	D11AH01
Mittel zur Behandlung der Dermatitis: Pimecrolimus	D11AH02
Mittel zur Behandlung der Dermatitis: Cromoglicinsäure	D11AH03
Mittel zur Behandlung der Dermatitis: Crisaborol	D11AH06
Andere Dermatika: Minoxidil	D11AX01
Andere Dermatika: Calciumgluconat	D11AX03
Andere Dermatika: Lithiumsuccinat	D11AX04
Andere Dermatika: Magnesiumsulfat	D11AX05
Andere Dermatika: Mequinol	D11AX06
Andere Dermatika: Tiratricol	D11AX08
Andere Dermatika: Oxaceprol	D11AX09
Andere Dermatika: Hydrochinon	D11AX11
Andere Dermatika: Pyrithion Zink	D11AX12
Andere Dermatika: Monobenzon	D11AX13
Andere Dermatika: Eflornithin	D11AX16
Andere Dermatika: Diclofenac	D11AX18
Andere Dermatika: Brimonidin	D11AX21
Andere Dermatika: Ivermectin	D11AX22
Andere Dermatika: 7-Desoxycholsäure	D11AX24
Andere Dermatika: Wasserstoffperoxid	D11AX25
Andere Dermatika: Estradiol	D11AX26
Andere Dermatika: Cellulose	D11AX28

Bezeichnung	ATC Code
Andere Dermatika: Mikroorganismen	D11AX29
Andere Dermatika: Bittersüßstängel	D11AX31
Andere Dermatika: Hyaluronsäure	D11AX32
Andere Dermatika: Hefe	D11AX33
Andere Dermatika: Andere Dermatika, Kombinationen	D11AX50
Andere Dermatika: Gamolensäure, Kombinationen	D11AX52
Andere Dermatika: Kollagen, Kombinationen	D11AX57
Gynäkologische Antiinfektiva und Antiseptika	G01
Antiphlogistika zur vaginalen Anwendung	G02CC
Andere Vaginaltherapeutika	G02CD
Estrogene, vaginale Zubereitungen	G03CD
Immunsera und Immunglobuline	J06
Impfstoffe	J07
Topische Mittel gegen Gelenk- und Muskelschmerzen	M02
Lokalanästhetika	N01B
Mittel gegen Ektoparasiten, inkl. Antiscabiosa, Insektizide und Repellenzien	P03
Dekongestiva und andere Rhinologika zur topischen Anwendung	R01A
Hals- und Rachentherapeutika	R02
Inhalative Sympathomimetika	R03A
Andere inhalative Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen	R03B
Brusteinreibungen und andere Inhalate	R04
Ophtalmika: Antiinfektiva	S01A
Ophtalmika: Antiphlogistika	S01B
Ophtalmika: Antiphlogistika und Antiinfektiva in Kombination	S01C
Sympathomimetika in der Glaukomtherapie	S01EA
Parasympathomimetika	S01EB
Carboanhydrasehemmer: Dorzolamid	S01EC03
Carboanhydrasehemmer: Brinzolamid	S01EC04
Carboanhydrasehemmer: Brinzolamid und Brimonidin	S01EC21
Carboanhydrasehemmer: Brinzolamid, Kombinationen	S01EC54
Beta-Adrenozeptorantagonisten	S01ED
Prostaglandin-Analoga	S01EE
Andere Glaukommittel	S01EX
Mydriatika und Zykloplegika	S01F
Dekongestiva und Antiallergika	S01G
Lokalanästhetika	S01H
Diagnostika	S01J
Chirurgische Hilfsmittel	S01K
Mittel gegen Vaskuläre Augenerkrankungen	S01L
Andere Ophthalmika	S01X
Otologika	S02
Ophthalmologische und otologische Zubereitungen	S03B05
Allergene	V01
Diagnostika	V04
Allgemeine Diätetika	V06
Alle übrigen nichttherapeutischen Mittel	V07
Wundverbände	V20

Bezeichnung	ATC Code
Rezepturen	V70
Sondergruppen	V90

Anhang II: Listen CYP-Substrate, -Inhibitoren und –Induktoren für die Enzyme CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4 gemäß *Drug Interactions Flockhart Table*™ (Flockhart DA, Thacker, D., McDonald, C., Desta, Z. 2021) (zuletzt aufgerufen am 27.09.2022). Bei den Inhibitoren sind nur die mittelstarken bis starken Inhibitoren aufgelistet. Vermerk „(kein ATC-Code)“ bei Wirkstoffen, denen im ATC-Index, Version 2020 kein ATC-Code zugeordnet war. Entsprechende Wirkstoffe konnten für die Auswertung nicht berücksichtigt werden.

CYP2C9-Substrate	CYP2C9-Inhibitoren	CYP2C9-Induktoren
Amitriptylin	Amiodaron	Carbamazepin
Azilsartan	Fluconazol	Dabrafenib
Capecitabin	Metronidazol	Enzalutamid
Celecoxib	Phenylbutazon	Letermovir
Clopidogrel	Sulfaphenazol	Nevirapin
Diclofenac		Phenobarbital
Doxepin		Rifampicin (Rifampin)
Fluoxetin		Secobarbital
Fluvastatin		Johanniskraut
Glibenclamid		
Glimepirid		
Glipizid		
Glibenclamid (Glyburid)		
Ibuprofen		
Irbesartan		
Lesinurad		
Lornoxicam		
Losartan		
Meloxicam		
Nateglinid		
Olodaterol		
Ospemifen		
Phenytoin		
Piroxicam		
Rosiglitazon		
Ruxolitinib		
S-Naproxen		
S-Warfarin		
Suprofen		
Tamoxifen		
Tolbutamid		
Torasemid (Torsemide)		
Valproinsäure		
Venlafaxin		
Voriconazol		

Zafirlukast		
CYP2C19-Substrate	CYP2C19-Substrate	CYP2C19-Substrate
Amitriptylin	Esomeprazol	Carbamazepin
Atomoxetin	Fluconazol	Efavirenz
Brivaracetam	Fluoxetin	Enzalutamid
Carisoprodol	Fluvoxamin	Letermovir
Chloramphenicol	Ketoconazol	Norethisteron (Norethindron)
Citalopram	Omeprazol	Prednison
Clobazam	Voriconazol	Rifampicin (Rifampin)
Clomipramin		Ritonavir
Clopidogrel		Johanniskraut
Cyclophosphamid		
Diazepam		
Doxepin		
Escitalopram		
Esomeprazol		
Flibanserin		
Hexobarbital		
Imipramin		
Indomethacin		
Labetalol		
Lansoprazol		
Mavacamten		
Moclobemid		
Nelfinavir		
Nilutamid		
Omeprazol		
Ospemifen		
Pantoprazol		
Phenobarbital (Phenobarbiton)		
Phenytoin		
Pomalidomid		
Primidon		
Progesteron		
Proguanil		
Propranolol		
Methylphenobarbital (R-Mephobarbital)		
R-Warfarin		
S-Mephenytoin		
Suvorexant		
Teniposid		
Tofacitinib		
Venlafaxin		

CYP2D6-Substrate	CYP2D6-Inhibitoren	CYP2D6-Induktoren
Alprenolol	Abirateron	keine bekannt
Amitriptylin	Bupropion	
Amphetamin	Cinacalcet	
Aripiprazol	Doxepin	
Atomoxetin	Duloxetin	
Brexiprazol	Fluoxetin	
Bufuralol	Halofantrin	
Cariprazin	Lorcaserin	
Carvedilol	Moclobemid	
Chlorphenamin (Chlorpheniramin)	Paroxetin	
Chlorpromazin	Chinidin	
Citalopram	Rolapitant	
Clomipramin	Terbinafin	
Clonidin		
Codein		
Debrisoquin		
Desipramin		
Deutetrabenazin		
Dexfenfluramin		
Dextrometorphan		
Donepezil		
Doxepin		
Duloxetin		
Eliglustat		
Encainid		
Escitalopram		
Flecainid		
Fluoxetin		
Fluvoxamin		
Haloperidol		
Ibrutinib		
Imipramin		
Letermovir		
Lidocain		
Methoxyamphetamin		
Metoclopramid		
Metoprolol		
Mexiletin		
Minaprin		
Nebivolol		
Nortriptylin		
Ondansetron		
Oxycodon		

Palonosetron		
Paroxetin		
Perhexilin		
Perphenazin		
Phenacetin		
Phenformin		
Pimavanserin		
Pomalidomid		
Ponatinib		
Promethazin		
Propafenon		
Propranolol		
Risperidon		
Rucaparib		
Sparteïn		
Tamoxifen		
Tetrabenzin		
Thioridazin		
Timolol		
Tramadol		
Umeclidinium		
Valbenazin		
Venlafaxin		
Vilazodon		
Zuclopenthixol		
CYP3A4-Substrate	CYP3A4-Inhibitoren	CYP3A4-Induktoren
Abemaciclib	Aprepitant	Barbiturate
Abirateron	Ceritinib	Brigatinib
Acalabrutinib	Ciprofloxacin	Carbamazepin
Alectinib	Clarithromycin	Clobazam
Alfentanil	Crizotinib	Dabrafenib
Alprazolam	Delavirdin	Efavirenz
Amitriptylin	Diltiazem	Elagolix
Amlodipin	Erythromycin	Enzalutamid
Apixaban	Fluconazol	Eslicarbazepin
Aprepitant	Grapfepfruit (kein ATC-Code)	Glucocorticoide
Aripiprazol	Idelalisib	Letermovir
Astemizol	Imatinib	Lorlatinib
Atorvastatin	Indinavir	Modafinil
Avanafil	Itraconazol	Nevirapin
Axitinib	Ketoconazol	Oxcarbazepin
Boceprevir	Letermovir	Perampanel
Bosutinib	Mibefradil	Phenobarbital
Brexiprazol	Nefazodon	Phenytoin

Anhang

Brigatinib	Nelfinavir	Pioglitazon
Buspiron	Netupitant (kein ATC-Code)	Rifabutin
Ergotamin/Koffein (Cafergot)	Ribociclib	Rifampicin (Rifampin)
Coffein	Ritonavir	Johanniskraut
Carbamazepin	Saquinavir	Telotristat
Cariprazin	Telithromycin	Troglitazon
Ceritinib	Tucatinib (kein ATC-Code)	Vemurafenib
Cerivastatin	Verapamil	
Chlorpheniramin	Voriconazol	
Cilostazol		
Cisaprid		
Citalopram		
Clarithromycin		
Clobazam		
Clopidogrel		
Cobimetinib		
Cocain		
Codein		
Colchicin		
Copanlisib		
Crizotinib		
Ciclosporin		
Dabrafenib		
Daclatasvir		
Dapson		
Deflazacort		
Dexamethason		
Dextromethorphan		
Diazepam		
Diltiazem		
Docetaxel		
Dolutegravir		
Domperidon		
Doxepin		
Elagolix		
Elbasvir/ Grazoprevir		
Eliglustat		
Enzalutamid		
Eplerenon		
Erythromycin		
Escitalopram		
Esomeprazol		
Estradiol		
Felodipin		
Fentanyl		

Finasterid		
Flibanserin		
Imatinib (Gleevec)		
Haloperidol		
Hydrocortison		
Ibrutinib		
Idelalisib		
Indacaterol		
Indinavir		
Irinotecan		
Isavuconazol (Prodrug Isavuconazonium)		
Ivabradin		
Ivacaftor		
Levacetylmethadol (Laam)		
Lansoprazol		
Lenvatinib		
Lercanidipin		
Lidocain		
Linagliptin		
Lovastatin		
Macitentan		
Mavacamten		
Methadon		
Midazolam		
Naldemedin		
Naloxegol		
Nateglinid		
Nelfinavir		
Neratinib		
Netupitant (kein ATC-Code)		
Nevirapin		
Nifedipin		
Nirmatrelvir (+ Ritonavir = Paxlovid) (kein ATC-Code)		
Nisoldipin		
Nitrendipin		
Olaparib		
Omeprazol		
Ondansetron		
Osimertinib		
Ospemifen		
Palbociclib		
Panobinostat		
Pantoprazol		
Perampanel		

Pimavanserin		
Pimozid		
Pomalidomid		
Ponatinib		
Progesteron		
Propranolol		
Quetiapin		
Chinidin (Quinidin)		
Chinin (Quinin)		
Regorafenib		
Ribociclib		
Rilpivirin		
Risperidon		
Ritonavir		
Rivaroxaban		
Roflumilast		
Rolapitant		
Romidepsin		
Ruxolitinib		
Salmeterol		
Saquinavir		
Selexipag		
Sildenafil		
Simeprevir		
Simvastatin		
Sirolimus		
Sonidegib		
Sorafenib		
Sunitinib		
Suvorexant		
Tacrolimus		
Tamoxifen		
Tasimelteon		
Paclitaxel (Taxol)		
Telaprevir		
Telithromycin		
Terfenadin		
Testosteron		
Ticagrelor		
Tofacitinib		
Tolvaptan		
Temsirolimus (Torisel)		
Tramadol		
Trazodon		
Valbenazin		

Vandetanib		
Velpatasvir		
Vemurafenib		
Venetoxlax		
Venlafaxin		
Verapamil		
Vilazodon		
Vincristin		
Vorapaxar		
Voriconazol		
Zaleplon		
Ziprasidon		
Zolpidem		

Anhang III: Listen CYP-Substrate, -Inhibitoren und -Induktoren für die Enzyme CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4 gemäß Mutschler Arzneimittelwirkungen (Geisslinger et al. 2020). Vermerk „(kein ATC-Code)“ bei Wirkstoffen, denen im ATC-Index, Version 2020 kein ATC-Code zugeordnet war. Entsprechende Wirkstoffe konnten für die Auswertung nicht berücksichtigt werden.

CYP2C9-Substrate	CYP2C9-Inhibitoren	CYP2C9-Induktoren
Celecoxib	Amiodaron	Aprepitant
Glimepirid	Felbamat	Carbamazepin
Phenprocoumon	Fluconazol	Enzalutamid
Phenytoin		Rifampicin
Warfarin		Ritonavir
CYP2C19-Substrate	CYP2C19-Inhibitoren	CYP2C19-Induktoren
Esomeprazol	Esomeprazol	Efavirenz
Omeprazol	Fluconazol	Enzalutamid
Diazepam	Fluoxetin	Rifampicin
Lansoprazol	Fluvoxamin	Ritonavir
Rabeprazol	Moclobemid	Phenytoin
Voriconazol	Omeprazol	
	Ticlopidin	
CYP2D6-Substrate	CYP2D6-Inhibitoren	CYP2D6-Induktoren
Atomoxetin	Bupropion	keine bekannt
Dextrometorphan	Chinidin	
Eliglustat	Cimetidin	
Nebivolol	Cinacalcet	
Nortirptilin	Duloxetin	
Perphenazin	Fluoxetin	
Pimozid	Fluvoxamin	
Thioridazin	Mirabegron	
Tolterodin	Paroxetin	
Venlafaxin	Terbinafin	
Amitriptylin		
Imipramin		
Metoprolol		
Propafenon		

Propranolol		
Tramadol		
Trimipramin		
CYP3A4-Substrate	CYP3A4-Inhibitoren	CYP3A4-Induktoren
Alfentanil	Aprepitant	Bosentan
Avanafil	Boceprevir	Carbamazepin
Budesonid	Ciclosporin	Efavirenz
Buspiron	Cimetidin	Enzalutamid
Chinidin	Ciprofloxacin	Etravirin
Ciclosporin	Clarithromycin	Lumacaftor
Darifenacin	Cobicistat	Mitotan
Dasatinib	Crizotinib	Modafinil
Dihydroergotamin	Diltiazem	Phenobarbital
Dronedaron	Dronedaron	Phenytoin
Ebastin	Erythromycin	Rifampicin
Eletriptan	Fluconazol	Johanniskraut
Eplerenon	Fluvoxamin	
Everolimus	Idelalisib	
Felodipin	Imatinib	
Fentanyl	Itraconazol	
HIV-Proteaseinhibitoren	Ketoconazol	
Ibrutinib	Nelfinavir	
Lovastatin	Posaconazol	
Lurasidon	Ritonavir	
Maraviroc	Telaprevir	
Midazolam	Telithromycin	
Naloxegol	Verapamil	
Nisoldipin	Voriconazol	
Phenprocoumon	Grapefruit (kein ATC-Code)	
Quetiapin		
Sildenafil		
Simvastatin		
Sirolimus		
Tacrolimus		
Terfenadin		
Ticagrelor		
Tolvaptan		
Triazolam		
Vardenafil		
Alprazolam		
Aprepitant		
Atorvastatin		
Colchicin		
Eliglustat		
Pimozid		
Rilpivirin		
Rivaroxaban		
Tadalafil		

Anhang IV: PGx-Panel der wichtigsten Varianten der getesteten Pharmakogene.

Gen	Allel	Assay ID	dbSNP RSID	A1	A2	Proteineffekt
CYP2B6	*6/*9	AHABIR9	rs3745274	G	T	Q172H
CYP2B6	*4/*16	AHFBATH	rs2279343	A	G	K262R
CYP2B6	*18	C__60732328_20	rs28399499	C	T	I328T
CYP2C9	*2	C__25625805_10	rs1799853	C	T	R144C
CYP2C9	*3	C__27104892_10	rs1057910	C	A	I359L
CYP2C9	*5	C__27859817_40	rs28371686	C	G	D360E
CYP2C9	*11	C__30634132_70	rs28371685	T	C	R335W
CYP2C8	*3	C__25625782_20	rs10509681	C	T	K399R
CYP2C8	*4	C__25761568_20	rs1058930	C	G	I264M
CYP2C19	*2	C__25986767_70	rs4244285	A	G	Spleißing-defekt
CYP2C19	*3	C__27861809_10	rs4986893	A	G	W212X
CYP2C19	*4A/B	C__30634136_10	rs28399504	A	G	M1V
CYP2C19	*5	C__27861810_10	rs56337013	C	T	R433W
CYP2C19	*6	C__27531918_10	rs72552267	A	G	R132Q
CYP2C19	*8	C__30634130_30	rs41291556	C	T	W120R
CYP2C19	*9	C__25745302_30	rs17884712	A	G	R144H
CYP2C19	*10	C__30634128_10	rs6413438	C	T	P227L
CYP2C19	*17	C__469857_10	rs12248560	C	T	X
CYP2D6	*3	C__32407232_50	rs35742686	T	-	259Frameshift
CYP2D6	*4	C__27102431_D0	rs3892097	C	T	Spleißing-defekt
CYP2D6	*6	C__32407243_20	rs5030655	A	-	118Frameshift
CYP2D6	*7	C__32388575_A0	rs5030867	G	T	H324P
CYP2D6	*8	C__30634117C_K0	rs5030865	A	C	G169X
CYP2D6	*9	C__32407229_60	rs1065852	CTT	-	K281 Deletion
CYP2D6	*10	C__11484460_40	rs1065852	A	G	P34S
CYP2D6	*14A/B	C__30634117D_M0	rs5030865	T	C	G169R
CYP2D6	*17	C__2222771_A0	rs28371706	G	A	T107I
CYP2D6	*41	C__34816116_20	rs28371725	C	T	Spleißing-defekt
CYP3A5	*3	C__26201809_30	rs776746	T	C	Spleißing-defekt
CYP3A5	*6	C__30203950_10	rs10264272	C	T	Spleißing-defekt
CYP3A5	*7	C__32287188_10	rs41303343	A	-	346Frameshift
CYP3A4	*1B	C__1837671_50	rs2740574	C	T	Promoter
CYP3A4	*22	C__59013445_10	rs35599367	G	A	Intron 6
DPYD	*2A	C__30633851_20	rs3918290	C	T	X
DPYD	*13	C__11985548_10	rs55886062	A	C	I560S
DPYD	X	C__27530948_10	rs67376798	A	T	D949V
DPYD	X	C__25596099_30	rs56038477	C	T	E412E
F5	X	C__11975250_10	rs6025	C	T	R506Q
PPARA	X	C__31052401_10	rs4253728	A	G	-
MTHFR	X	C__1202883_20	rs1801133	G	A	Ala222Val
MTHFR	X	C__850486_20	rs1801131	G	T	Glu429Ala

Gen	Allel	Assay ID	dbSNP RSID	A1	A2	Proteineffekt
HLA-A	*3101	AHFBB9E	rs1061235	A	T	
SLCO1B1	*Multiple	C__1901697_20	rs2306283	A	G	N130D
SLCO1B1	*17/*21	C__32325356_10	rs4149015	A	G	
SLCO1B1	*5/*15/*17	C__30633906_10	rs4149056	C	T	V174A
TPMT	*2	C__12091552_30	rs1800462	C	G	A80P
TPMT	*3B	C__30634116_20	rs1800460	T	C	A154T
TPMT	*3C	C__19567_20	rs1142345	C	T	Y240C
UGT1A1	*6	C__559715_20	rs4148323	A	G	G71R
UGT1A1	*27	C__2307598_20	rs35350960	A	C	P229Q
UGT1A1	*28/*36/*37	C__2669357_10	rs8175347	C	T	
VKORC1	*2	C__30204875_10	rs9934438	A	G	
VKORC1	*3	C__7473918_10	rs7294	C	T	
SLC22A1	*3	C__30634096_10	rs12208357	C	T	R61C
SLC22A2	X	C__3111809_20	rs316019	A	C	Ser270Ala
ABCB1	*2	C__11711720D_40	rs2032582	C	T	Ser893Ala
ABCB1	*2	C__11711720C_30	rs2032582	C	A	Ser893Thr
ABCB1	*2	C__7586662_10	rs1128503	A	G	Gly412=
ABCB1	*2	C__7586657_20	rs1045642	A	G	Ile1145=
AMELX	X/Y	C__990000001_10	hCV990000001	-	AA GT GG	-
CYP2D6	*5/*XxN	Hs00010001_cn	Deletion oder Duplikation	-	-	

Anhang V: Aufnahmefragebogen

	
Aufnahmefragebogen Implementierung einer pharmakogenetischen Untersuchung am Robert-Bosch-Krankenhaus Version 1.1 vom 21.01.2020	
Patient	Name, Vorname, Geburtsdatum bzw. Patientenaufkleber
Einwilligungserklärung unterschrieben am	
Blutentnahme für Genotypisierung: am	

ANAMNESE/AUSGANGSBEFUNDE (bei Studienbeginn)

Bitte die blau unterlegten Felder ausfüllen.

Monat nach Rekrutierung

0

DEMOGRAPHISCHE DATEN

Patient

Name, Vorname, Geburtsdatum bzw. Patientenaufkleber

Geschlecht

☐ männlich ☐ weiblich ☐ divers

Ethnische Herkunft

☐ Zentraleuropäer ☐ Südeuropäer ☐ Asiate
☐ Afrikaner ☐ Latino ☐ Asiate ☐

Größe (cm)

.....

Gewicht (kg)

.....

Nikotinkonsum

☐ nein ☐ ja, Päckchen am Tag:

--	--	--	--

Alkoholkonsum

☐ nein ☐ 1x pro Woche ☐ mehr als 1x pro Woche
Ernährungsgewohnheit
(überwiegend)
☐ Westlich ☐ Mediterran ☐ Asiatisch ☐ Vegetarisch
☐ Vegan
Regelmäßiger Grapefruit, Pomelo,
Granatapfel-Konsum?
☐ nein ☐ ja

Einnahme von Johanniskraut

☐ nein ☐ ja

Allergien

☐ nein ☐ ja, welche

.....

INDEX-MEDIKAMENT (Medikament, das die Teilnahme an der Studie ausgelöst hat)

	Medikament 1	Medikament 2	Medikament 3	Medikament 4	Medikament 5																																																		
Medikament/ Wirkstoff																																																							
Indikation																																																							
Beginn Therapie	<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>											<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>											<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>											<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>											<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>										
Geplantes Ende Therapie	☐ zunächst unbegrenzt ☐ in Wochen/ Monaten	☐ zunächst unbegrenzt ☐ in Wochen/ Monaten	☐ zunächst unbegrenzt ☐ in Wochen/ Monaten	☐ zunächst unbegrenzt ☐ in Wochen/ Monaten	☐ zunächst unbegrenzt ☐ in Wochen/ Monaten																																																		
Dosis/Stärke																																																							
Dosierschema	☐ - ☐ - ☐ - ☐	☐ - ☐ - ☐ - ☐	☐ - ☐ - ☐ - ☐	☐ - ☐ - ☐ - ☐	☐ - ☐ - ☐ - ☐																																																		
Applikationsweg	☐ oral ☐ i.v. ☐ s.c. ☐	☐ oral ☐ i.v. ☐ s.c. ☐	☐ oral ☐ i.v. ☐ s.c. ☐	☐ oral ☐ i.v. ☐ s.c. ☐	☐ oral ☐ i.v. ☐ s.c. ☐																																																		
Initiative zur genetischen Untersuchung	☐ eigene ärztliche Initiative ☐ Leitlinie ☐ interner Standard ☐ aufmerksam gemacht durch Meldung im iMedOne ☐ unerwünschte Arzneimittelwirkung unter bestehender Therapie ☐ Patientenwunsch ☐ aufgrund von Informationen aus RBK-interner Fortbildung																																																						
Leserlicher Name des aufklärenden Arztes	Vorname Nachname																																																						



BEGLEITERKRANKUNGEN (wird vom Studienteam ausgefüllt)

	☐ nein
Eingeschränkte Nierenfunktion	☐ ja, Grund/Diagnose: _____
	☐ nein
Eingeschränkte Leberfunktion	☐ ja, Grund/Diagnose: _____
	☐ siehe Ausdruck iMedOne
Andere Begleiterkrankungen	Entlassbrief vom

1	
2	
3	
4	
5	

Laborparameter ☐ siehe Ausdruck iMedOne

1	
2	
3	
4	
5	

KOMEDIKATION ☐ siehe Ausdruck iMedOne

Welche verschreibungspflichtigen Medikamente nimmt der Patient ein?		Name	Dosis
	1		
	2		
	3		
	4		
	5		

Welche weiteren nicht
verschreibungspflichtigen
Medikamente/Substanzen nimmt
der Patient ein?

	Name	Dosis
1		
2		
3		
4		
5		

GENETISCHES TESTERGEBNIS

Datum der Genotypisierung | | | | | |

Individuelle Genotypen, Phänotypen und Empfehlungen werden gespeichert. (siehe Ausdruck
pharmakogenetischer Befund)

Datum der Übermittlung des
Befundes von GIMS an iMedOne | | | | | |

Datum der Freigabe des
personalisierten Befundes | | | | | |

ANWENDUNG DES PGx-BERICHTES IM RBK

☐ Patient zum Zeitpunkt der Bereitstellung des Befundes bereits entlassen

Wurde der Bericht vom
behandelnden Arzt gelesen? ☐ nein ☐ ja, am | | | | | |

Wurde die Dosis des
Medikamentes verändert? ☐ nein ☐ ja, neue Dosis (mg):

Wurde ein alternatives Präparat
verschrieben? ☐ nein ☐ ja, welches:

Sonstige Bemerkungen

Anhang VI: Patientenfragebogen





Patientenfragebogen
M3

**Implementierung einer pharmakogenetischen
Untersuchung am
Robert-Bosch-Krankenhaus**

Patient	«TitelP» «VornameP» «NameP» * «GeburtsdatumP»
---------	---

Verlaufsbeobachtung 3 Monate nach stationärem/ambulantem Aufenthalt

Datum

Kontaktdaten Ihres Hausarztes:

Nachname, Vorname	
Straße, Hausnummer	
PLZ Wohnort	
Telefon	

Version 1.1 vom 21.01.2020



Robert-Bosch-Krankenhaus



STUTTGART

«TitelP» «VornameP» «NameP» *«GeburtsdatumP»

Im Rahmen des Aufenthalts am RBK wurde Ihre Medikation überprüft, um zu erfahren, ob durch die Untersuchung Ihrer Erbanlage eine verbesserte Arzneimitteltherapie zu erwarten ist.

Wir bitten Sie jetzt, 3 Monate später, dazu einige Fragen zu beantworten.

Medikament: Wirkstoff (Handelspräparat)

Haben Sie bei dem Medikament Nebenwirkungen bemerkt?

☐ nein ☐ ja, folgende Nebenwirkungen:

Wurde das Medikament abgesetzt?

☐ nein ☐ ja

Falls JA, was war der Grund der Absetzung?

☐ Ende der Therapie

☐ fehlende Wirksamkeit

☐ Nebenwirkung

☐ sonstiges: _____

Falls JA, wer hat das Medikament abgesetzt?

☐ Hausarzt ☐ im Rahmen einer Krankenhausbehandlung

☐ Ich selbst

☐ sonstiges: _____

Wurde die Dosis des Medikaments verändert?

☐ nein ☐ ja, neue Dosis: _____

Falls JA, was war der Grund der Dosisanpassung?

☐ fehlende Wirksamkeit

☐ Nebenwirkung

☐ sonstiges: _____

Falls ja, von wem wurde die Dosisanpassung vorgenommen?

☐ Hausarzt ☐ im Rahmen einer Krankenhausbehandlung

☐ von mir selbst

☐ sonstiges: _____

WEITERE FRAGEN ZUR BESTEHENDEN ARZNEIMITTEL THERAPIE

Ich vergesse das Medikament einzunehmen

Sehr häufig	Häufig	Manchmal	Selten	Nie
☐	☐	☐	☐	☐

Ich nehme eine andere Dosis des Medikaments ein als verschrieben

Sehr häufig	Häufig	Manchmal	Selten	Nie
☐	☐	☐	☐	☐

Ich lasse die Medikation bewusst aus

Sehr häufig	Häufig	Manchmal	Selten	Nie
☐	☐	☐	☐	☐



Robert-Bosch-Krankenhaus



STUTTGART

«TitelP» «VornameP» «NameP» *«GeburtsdatumP»

Welche Medikamente nehmen Sie aktuell ein?

(Legen Sie gerne alternativ einen Medikationsplan bei)

	Name	Stärke	Dosierung
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			

☐ keine Änderung der Medikation seit dem letzten RBK-Aufenthalt am _____ Datum
FRAGEN ZUM PHARMAKOGENETISCHEN BERICHT
 Hat Ihr **Arzt** im RBK mit Ihnen über
Ihren Genetik-Befund zu den
Medikamenten gesprochen?

☐ ja ☐ nein ☐ nur über Medikament _____

 Haben Sie Ihrem **Hausarzt** den
pharmakogenetischen Bericht gezeigt?
(Mehrfachnennung möglich)

☐ nein
☐ Entlassungsdokumente RBK
☐ Smartphone App
☐ Eigenständig erstellter Bericht aus Online Account
☐ Sonstiges: _____

 Wie hat der **Hausarzt** auf den Bericht
reagiert?

Sehr interessiert	Etwas interessiert	Neutral	Kaum interessiert	Desinteressiert
☐	☐	☐	☐	☐

 Haben Sie die RBK-App auf Ihrem
Smartphone installiert?

☐ nein ☐ ja

 Haben Sie Ihren Online Account
aktiviert?

☐ nein ☐ ja

 Haben Sie das angebotene
Informationsmaterial in App und Online
Account genutzt?

☐ nein ☐ ja

 	«TitelP»«VornameP» «NameP» *«GeburtsdatumP»										
War das angebotene Informationsmaterial für Sie verständlich und ausreichend?	<table border="1" style="margin: auto; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 2px 5px;">Trifft zu</td> <td style="padding: 2px 5px;">Trifft eher zu</td> <td style="padding: 2px 5px;">Teils-teils</td> <td style="padding: 2px 5px;">Trifft eher nicht zu</td> <td style="padding: 2px 5px;">Trifft nicht zu</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">☐</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td style="text-align: center;">☐</td> </tr> </table>	Trifft zu	Trifft eher zu	Teils-teils	Trifft eher nicht zu	Trifft nicht zu	☐	☐	☐	☐	☐
Trifft zu	Trifft eher zu	Teils-teils	Trifft eher nicht zu	Trifft nicht zu							
☐	☐	☐	☐	☐							
Haben Sie Informationen zu einem neuem Medikament , das Sie verschrieben bekamen, über die App/Online Account abgerufen?	☐ nein ☐ ja ☐ ich habe bisher kein neues Medikament verschrieben bekommen										
Haben Sie mit Ihrem Arzt über weitere Empfehlungen des Berichtes gesprochen?	☐ nein ☐ ja										
Hat Ihr Arzt die pharmakogenetische Information für weitere Medikamente angewendet?	☐ nein ☐ ja, für folgende/s Medikament/e: _____										
ALLGEMEINE FRAGEN											
Wie zufrieden waren Sie mit der Studie und dem Angebot zur pharmakogenetischen Untersuchung?	<table border="1" style="margin: auto; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 2px 5px;">Sehr zufrieden</td> <td style="padding: 2px 5px;">Ziemlich zufrieden</td> <td style="padding: 2px 5px;">Weder zufrieden noch unzufrieden</td> <td style="padding: 2px 5px;">Ziemlich unzufrieden</td> <td style="padding: 2px 5px;">Sehr unzufrieden</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">☐</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td style="text-align: center;">☐</td> </tr> </table>	Sehr zufrieden	Ziemlich zufrieden	Weder zufrieden noch unzufrieden	Ziemlich unzufrieden	Sehr unzufrieden	☐	☐	☐	☐	☐
Sehr zufrieden	Ziemlich zufrieden	Weder zufrieden noch unzufrieden	Ziemlich unzufrieden	Sehr unzufrieden							
☐	☐	☐	☐	☐							
Ich würde gerne mehr über das Thema Pharmakogenetik erfahren	<table border="1" style="margin: auto; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 2px 5px;">Trifft zu</td> <td style="padding: 2px 5px;">Trifft eher zu</td> <td style="padding: 2px 5px;">Teils-teils</td> <td style="padding: 2px 5px;">Trifft eher nicht zu</td> <td style="padding: 2px 5px;">Trifft nicht zu</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">☐</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td style="text-align: center;">☐</td> </tr> </table>	Trifft zu	Trifft eher zu	Teils-teils	Trifft eher nicht zu	Trifft nicht zu	☐	☐	☐	☐	☐
Trifft zu	Trifft eher zu	Teils-teils	Trifft eher nicht zu	Trifft nicht zu							
☐	☐	☐	☐	☐							
Angaben zur beruflichen Ausbildung	☐ Schule und Ausbildung ☐ Studium ☐ keine Angabe										
Patientenfragebogen Version 1.1 Seite 4 von 4											

Anhang VII: Arztfragebogen

							
Fragebogen für niedergelassene Ärzte Implementierung einer pharmakogenetischen Untersuchung am Robert-Bosch-Krankenhaus							
Patient/-in	«TitelP»«VornameP» «NameP» *«GeburtsdatumP»						
Verlaufsbeobachtung in der ambulanten Versorgung							
Datum	<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>						
Name (Arzt/Ärztin):							
Den Fragebogen bitte ausfüllen und mit Hilfe des vorfrankierten Rückumschlags, per Email (pgx@ikp-stuttgart.de) oder Fax (0711/8592-95) zurück an das Institut für Klinische Pharmakologie (IKP) am RBK schicken. Wir bitten Sie weiterhin, einen Ausdruck der aktuellen Medikation Ihres/Ihrer Patienten/-in (z.B. Bundesmedikationsplan) dem Fragebogen beizulegen. Herzlichen Dank!							
Version 1.1 vom 21.01.2020							

 		Patient/-in: «TitelP»«VornameP» «NameP» *«GeburtsdatumP»
Hat Ihnen Ihr/e Patient/-in den pharmakogenetischen Befund gezeigt? ☐ ja ☐ nein		
Wenn JA, in welcher Form?		☐ Entlassungsdokumente RBK ☐ Smartphone App ☐ Eigenständig erstellter Bericht aus Online Account ☐ Befund in Papierform
Wenn während des stationären Aufenthalts eine Anpassung der Medikation aufgrund des pharmakogenetischen Befunds erfolgte, sind Sie dieser gefolgt? ☐ ja ☐ nein		
Falls NEIN, aus welchen Gründen? (Mehrfachnennung möglich)		☐ keine Anpassung der Medikation im RBK erfolgt ☐ von der pharmakogenetischen Intervention nicht überzeugt ☐ Empfehlung ist nicht nachvollziehbar ☐ neue Medikation aus Kostengründen nicht gerechtfertigt ☐ auf Wunsch des Patienten ☐ das Medikament wurde bereits aus medizinischen Gründen abgesetzt ☐ Sonstiges:
Würden Sie vor Verordnung weiterer Medikamente auf die pharmakogenetische Information zurückgreifen? ☐ ja ☐ nein		
Falls NEIN, aus welchen Gründen?		☐ nicht überzeugt von der klinischen Relevanz ☐ zu aufwendig sich in die pharmakogenetische Thematik einzudenken ☐ Zugriff auf die Information zu schwierig ☐ Bericht ist unverständlich ☐ Sonstiges:
Sehen Sie einen Bedarf für Schulungen zum Thema Pharmakogenetik im ambulanten Bereich? ☐ ja ☐ nein		
Falls JA, würden Sie an einer Fortbildung teilnehmen?		☐ ja ☐ nein
Wir bitten Sie, einen Ausdruck der aktuellen Medikation Ihres/Ihrer Patienten/-in (z.B. Bundesmedikationsplan) dem Fragebogen beizulegen. Herzlichen Dank!		
Fragebogen niedergelassene Ärzte Version 1. 1		Seite 2 von 2