

„Ubiquitous Pharmacogenomics“ (UPGx): Das Europäische Projekt zur klinischen Implementierung von pharmakogenetischem Expertenwissen mittels digitaler Lösungen

Steinberger Daniela^{1,2,3}, Fees Stephan¹, Koopmann Rudolf¹, Konta Lidija², Blagec Kathrin⁴, Xu Hong⁴, Crommentuijn-van Rhenen Mandy⁵, Inge Holsappel⁵, Cathelijne H. van der Wouden⁶, Swen Jesse J.⁵, Guchelaar Henk-Jan⁵, Samwald Matthias⁴

1 bio.logis Genetic Information Management GmbH, Frankfurt am Main, Germany
2 bio.logis Center for Human Genetics Frankfurt am Main, Germany
3 Justus-Liebig University, Institute for Human Genetic, Giessen, Germany

4 Section for Artificial Intelligence and Decision Support; Center for Medical Statistics, Informatics, and Intelligent Systems; Medical University Vienna, Vienna, Austria
5 Medicines Information Centre; Royal Dutch Pharmacists Association (KNMP), Den Haag, Netherlands
6 Department of Clinical Pharmacy & Toxicology, Leiden University Medical Center, Leiden, Netherlands

Hintergrund

Bereits seit vielen Dekaden liegen Erkenntnisse zu Assoziationen zwischen häufig vorkommenden genetischen Varianten und deren Auswirkungen auf Arzneimittelwirkungen vor. Darüber hinaus existieren darauf basierende konkrete pharmakologische Empfehlungen, die von internationalen Expertengruppen ausgearbeitet worden sind.

Im Kontrast zu dem schon vorhandenen exzellent validierten pharmakogenetischen Wissen findet eine klinische Anwendung bisher tatsächlich nahezu nicht statt.

Im Folgenden werden die Ursachen sowie Lösungen hierfür dargestellt, die unter anderem innerhalb des europäischen Konsortiums zur Implementierung pharmakogenetischer Erkenntnisse „Ubiquitous Pharmacogenomics“ (UPGx) seit 2017 in sieben Ländern implementiert wurden.

Ebenfalls Bestandteil des Projektes ist eine klinische Studie, welche die Untersuchung einer Population von 8.000 Patienten zum Ziel hat.

Konzept und Umsetzung

Eine erfolgreiche Implementierung pharmakogenetischer Diagnostik (PGx) ist in hohem Maße davon abhängig, dass interpretatorische Kompetenz (Expertenwissen) direkt am Ort der Verschreibung zur Verfügung steht.

Die Übersetzung genetischer Rohdaten kann dabei allein schon aufgrund der Menge der Daten und der damit verbundenen vielen klinischen Empfehlungen nicht mehr individuell durch einen behandelnden Arzt vorgehalten werden.

Aus diesem Grund sind für eine Implementierung von PGx in die klinische Praxis digitale *Clinical Decision Support (CDS)-Tools* erforderlich.

Die verschiedenen essentiellen Bestandteile eines solchen CDS bildet ein *Genetic Information Management System* ab (GIMS, Abb. 1). Hiermit ist eine automatisierte Übersetzung der genetischen Rohdaten in klinisch anwendbare, von einer internationalen Expertengruppe z.B. des KNMP (DPWG) validierte Empfehlungen und Leitlinien möglich. Darüber hinaus können auch verschiedene weitere wichtige Funktionen zur Unterstützung der Anwendung erfolgen (*smart functions*) [1, 3].

Genotypisierungen erfolgen an allen sieben Implementierungsorten mit einer ausgewählten Plattform (SNPline, LGC). Es handelt sich hierbei um eine flexible und hochskalierbare, PCR-basierte Genotypisierung für den hohen Durchsatz. Ein Workflow zur Erstellung von mehr als 1,000,000 Datenpunkten/ Tag und Laboratorium ist hiermit möglich.

Die Varianten des Untersuchungspanels wurden systematisch nach definierten Kriterien, bzw. nach klinischer Relevanz und Verfügbarkeit von klinischen Empfehlungen selektiert und umfassen aktuell 48 Varianten aus 12 Genen [2].

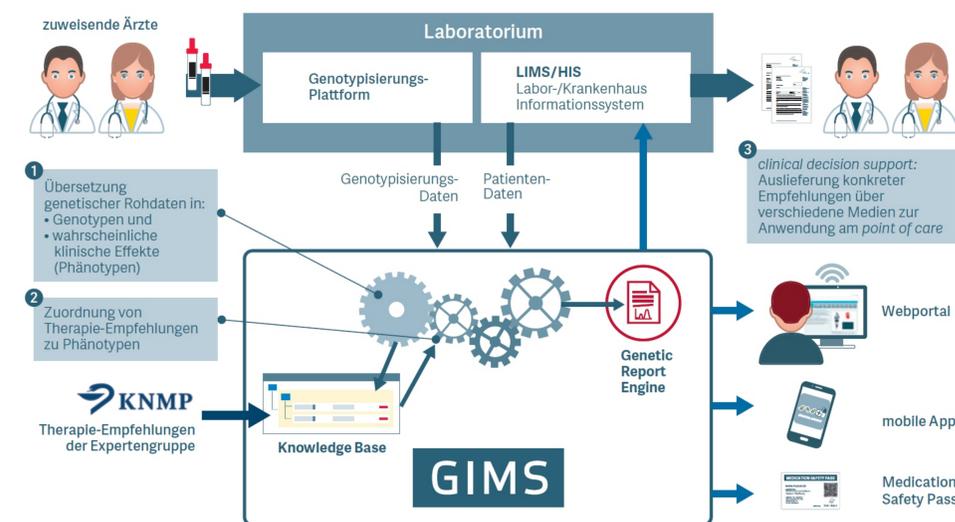


Abb. 1: Prinzip einer digitalen Infrastruktur zur einfachen Bereitstellung von hochfragmentiertem Expertenwissen am klinischen Einsatzort und zur direkten Nutzung durch Patienten

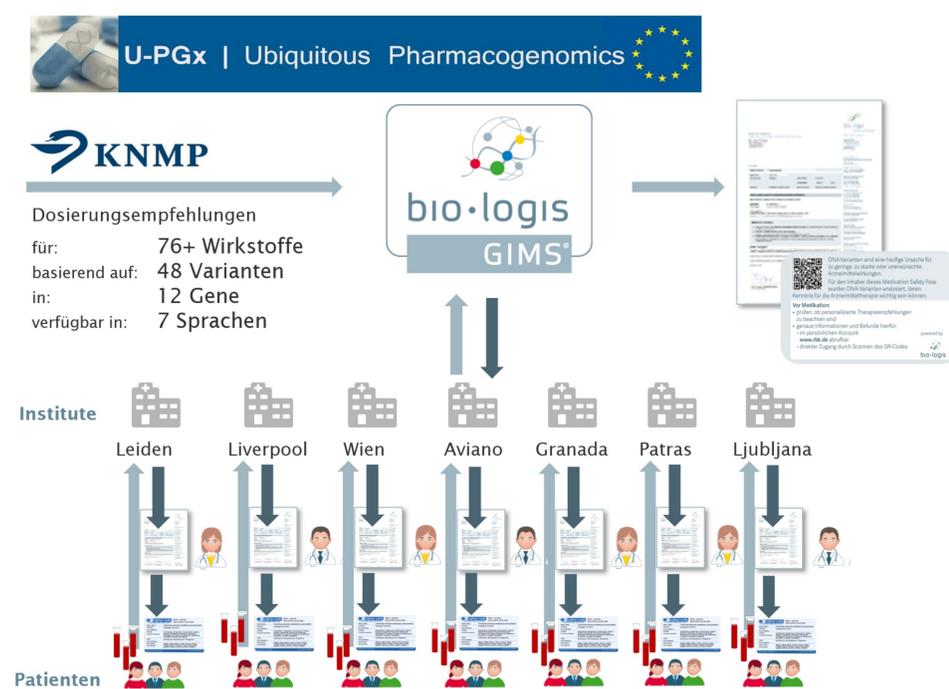


Abb. 2: Übersicht der im Rahmen des UPGx-Projektes bestehenden Workflows und deren digitale Unterstützung

Zusammenfassung

- der erfolgreiche Einsatz eines GIMS im Kontext des europäischen Konsortiums „UPGx“ stellt einen wichtigen Meilenstein auf dem Weg zur Implementierung der Pharmakogenetik im klinischen Alltag dar
- eine Umsetzung von validierten PGx-Erkenntnissen wurde in der jeweiligen Landessprache für sieben europäische Länder realisiert
- im bisherigen Projektintervall wurde plangemäß etwa die Hälfte der Probanden für die klinische Studie auf Basis der PGx und CDS-tools hinsichtlich der Medikamentenverschreibung eingebunden.
- signifikante Effekte waren bereits in der bisher untersuchten Population im Vergleich zur Kontrollgruppe festzustellen (Publikation in Vorbereitung)

- die im Rahmen dieses Projektes und darüber hinaus in weiteren klinischen Anwendungen entwickelten digitalen Werkzeuge stehen nun für eine einfache Implementierung in jedem Laboratorium und Krankenhaus zur Verfügung
- mit der Integration genetischer Informationsmanagementsysteme (GIMS) und elektronischer Gesundheitsakten (EHR) in die Versorgungsstrukturen kann nun eine sichere und wirksamere Arzneimitteltherapie realisiert werden
- damit wird unser Gesundheitssystem einen Leistungsstandard erreichen, wie er in anderen Lebensbereichen aufgrund der Einbettung digitaler Lösungen längst Realität ist

Referenzen:
1) Swen JJ, Huizinga TW, Gelderblom H, et al. Translating pharmacogenomics: challenges on the road to the clinic. *PLoS Med* 2007;4:e209. doi:10.1371/journal.pmed.0040209

2) van der Wouden CH, Cambon-Thomsen A, Cecchin E et al. Implementing Pharmacogenomics in Europe: Design and Implementation Strategy of the Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium. *Clin Pharmacol Ther* 2017; 101(3):341–358. doi: 10.1002/cpt.602

3) Blagec K, Koopmann R, Crommentuijn-van Rhenen M, Holsappel I, van der Wouden C, Konta L, Xu H, Steinberger D, Just E, Swen JJ, Guchelaar HJ, Samwald M. Implementing pharmacogenomics decision support across seven European countries: The Ubiquitous Pharmacogenomics (U-PGx) project. February 2018 *Journal of the American Medical Informatics Association* 25(7) DOI:

Unterstützt durch Förderung im Rahmen des Programmes Horizon 2020 der Europäischen Union, Fördernummer 668353 (U-PGx).

Korrespondenzadresse:
daniela.steinberger@bio.logis.de

DGKL
Deutsche Gesellschaft für
Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V.
16. Jahrestagung Magdeburg