

Aus der Abteilung Allgemeinmedizin
(Prof. Dr. med. Michael M. Kochen, MPH, FRCGP)
im Zentrum Innere Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Chancen und Risiken pharmakogenetischer Untersuchungen
aus der Sicht von Hausärzten**

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Anne Combé
geb. Schallenberg
aus
Brilon

Göttingen 2010

Dekan: Prof. Dr. med. C. Frömmel

I. Berichterstatter: Prof. Dr. disc. pol. W. Himmel

II. Berichterstatter/in:

III. Berichterstatter/in:

Tag der mündlichen Prüfung:

Inhalt

1. Einleitung	1
2. Stand der Forschung.....	2
2.1 Definition Pharmakogenetik / pharmakogenetische Tests	2
2.2 Einbindung der Pharmakogenetik in die Primärversorgung	6
2.3 Hausärzte und Forschung	13
2.4 Perspektive der Hausärzte bezüglich pharmakogenetischer Tests.....	15
2.5 Ethische Folgeeinschätzungen	17
2.6 Zusammenfassung.....	23
3. Fragestellung und Ziel	24
4. Material und Methoden.....	26
4.1 Studiendesign	26
4.2 Leitfaden	27
4.3 Teilnehmende Praxen	28
4.4 Durchführung der Untersuchung	29
4.5 Auswertung der geschlossenen Fragen.....	30
4.6 Auswertung der offenen Fragen.....	32
4.7 Datenschutz und Ethik	33
5. Ergebnisse	34
5.1 Stichprobe.....	34
5.2 Perspektive der Hausärzte bezüglich pharmakogenetischer Tests.....	34
5.3 Probleme der Hausärzte bezüglich pharmakogenetischer Tests	38
5.4 Hoffnungen der Hausärzte bezüglich pharmakogenetischer Tests.....	42
5.5 Informationsbedarf der Ärzte.....	43
5.6 Einstellungen der Hausärzte zu pharmakogenetischen Studien und Forschung .	47
6. Diskussion	53
6.1 Einstellung von Ärzten gegenüber pharmakogenetischen Tests	53
6.2 Konsequenzen pharmakogenetischer Tests für die hausärztliche Versorgung....	57
6.3 Bedenken von Hausärzten gegenüber pharmakogenetischen Tests	58
6.4 Einstellungen der Hausärzte zu pharmakogenetischen Studien und Forschung .	61
6.5 Diskussion der Methode.....	62

6.6 Schlussfolgerung.....	64
7. Zusammenfassung.....	66
8. Literaturverzeichnis	68
9. Anhang	76
9.1 Broschüre für Ärzte	77
9.2 Einverständniserklärung / Rückfax.....	78
9.3 Fragebogen der Hauptstudie	80

Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1: Teilnahmebereitschaft der niedergelassenen Ärzte.....	32
Abbildung 2: Bedenken der Hausärzte bezüglich pharmakogenetischer Tests.....	40
Abbildung 3: Einstellung der Hausärzte gegenüber pharmakogenetischen Studien.....	51

Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1: Determinanten interindividueller Unterschiede in der Medikamentenreaktion (Meisel et al. 2000).....	8
Tabelle 2: Sinnvolle Indikation pharmakogenetischer Tests.....	36
Tabelle 3: Möglicher Stellenwert pharmakogenetischer Tests.....	37
Tabelle 4: Rolle der Hausärzte im Vergleich zu anderen Fachärzten.....	38
Tabelle 5: Mögliche Veränderungen des Arzt-Patient-Verhältnisses.....	39
Tabelle 6: Bedenken gegenüber pharmakogenetischen Tests aus der Sicht der Hausärzte.....	41
Tabelle 7: Prädiktoren für Bedenken der Hausärzte gegenüber pharmakogenetischen Tests.....	41
Tabelle 8: Gründe für Ablehnung eines pharmakogenetischen Tests.....	42
Tabelle 9: Gründe für Zustimmung zu pharmakogenetischen Tests.....	44
Tabelle 10: Notwendigkeit weiterer Informationen vor Durchführung eines Tests.....	47
Tabelle 11: Gewünschte Form der Fortbildung.....	48
Tabelle 12: Einstellung zu Organisatoren pharmakogenetischer Studien.....	49
Tabelle 13: Einstellung zu pharmakogenetischen Zusatzuntersuchungen im Rahmen einer Studie.....	50
Tabelle 14: Einstellung zu pharmakogenetischen Zusatzuntersuchungen ohne konkrete Fragestellung.....	52
Tabelle 15: Wichtige Informationen um Empfehlung an die Patienten geben zu können.....	53

1. Einleitung

Die Geschichte der Pharmakogenetik beginnt schon in den 1930er Jahren mit der Erkenntnis, dass unter anderem Unterschiede in den Erbanlagen für verschiedene Reaktionen auf ein Medikament verantwortlich sind. 1959 prägte Vogel den Begriff "Pharmakogenetik", 1960 wurden in einer Studie komplexe Genkombinationen (genetische Polymorphismen) veröffentlicht, die die Blutkonzentration von Isoniazid beeinflussten (Pandhi 2006). Davies (2006) weist ebenfalls darauf hin, dass eine erbliche Komponente im Zusammenhang mit der Verstoffwechslung der Medikamente schon seit Mitte des 20. Jahrhunderts bekannt ist.

Im Jahr 1990 wurde das "Humane Genom Projekt" gegründet. Zahlreiche internationale Wissenschaftler arbeiteten in diesem Forschungsverbund daran, die vollständige Sequenzierung aller Chromosomen zu erhalten. Diese Arbeit des „International Human Genome Sequencing Consortium“ wurde 2003 abgeschlossen und somit Erwartungen in eine zeitnah zur Verfügung stehende, klinische Anwendung dieser Erkenntnisse geschürt. Das Ende der "one size fits all"-Therapie schien in greifbare Nähe gerückt (Swen et al. 2007).

Die Erkenntnisse des Konsortiums könnten durch pharmakogenetische Tests in die Klinik integriert werden. Durch sie werden die natürlich auftretenden, nicht mit Krankheit assoziierten, individuellen Unterschiede im Ansprechen auf bestimmte Medikamente erkannt und eine effizientere Form der Therapie ermöglicht. Wie Hausärzte diese Option mit ihren potentiellen Chancen und Risiken (psychosoziale Belastungen und Fremdbestimmung für Patienten, Arbeitsaufwand für Ärzte) beurteilen, ist Thema der vorliegenden Arbeit.

2. Stand der Forschung

2.1 Definition Pharmakogenetik / pharmakogenetische Tests

Pharmakogenetik beinhaltet die „Lehre von der Wechselwirkung von Medizin und Erbanlagen“ (Lindpainter 2003, S. 289). Das bedeutet, dass die für die Effektivität von Medikamenten wichtigen Mechanismen durch genetische Polymorphismen beeinflussbar sind und somit verantwortlich für interindividuelle Unterschiede in der Wirkungsweise eines Arzneimittels. Polymorphismen sind definiert als Variationen der DNA – Sequenz, welche bei mindestens 1% der Bevölkerung auftreten.

Zwei Haupttypen dieser Sequenzveränderungen werden unterschieden und haben Einfluss auf den Phänotyp: “Single Nucleotid Polymorphisms“ (SNPs) und “Insertions/Deletions“ (Indels). Die Mehrheit der Polymorphismen sind SNPs; Insertionen/Deletionen, d.h. strukturelle Veränderungen, kommen selten vor (Pandhi 2006). SNPs beschreiben genetische Varianten, die durch einen einzigen Basenaustausch im Genom gekennzeichnet sind. Sie sind stabil und werden vererbt (Goldstein 2003). Diese punktuellen Unterschiede in den einzelnen Genen sind ein Grund dafür, dass Menschen verschieden auf Medikamente reagieren (Lindpainter 2003). Die für die Metabolisierung und den Abbau eines Medikamentes verantwortlichen Enzyme bzw. Proteine können durch SNPs bei verschiedenen Personen unterschiedlich ausgeprägt sein.

Pharmakogenetische Untersuchungen können die gesuchten Merkmale entweder durch Phänotypisierung oder durch Genotypisierung bestimmen. Bei der Phänotypisierung wird der funktionelle Aspekt eines Medikaments beschrieben: Typischerweise nimmt der Patient das Probemedikament in Standarddosis, welches den Stoffwechselweg, der von Interesse ist, beschreitet; es finden Messungen des Vorläufermedikaments und nach 8 Std. der inaktiven Metaboliten statt. Daraus wird ein Quotient gebildet, die “*metabolic ratio*“, nach der die entsprechenden Metabolisierungstypen eingeteilt werden. Diese Methode ist jedoch am ehesten für die Forschung geeignet, weil es logistisch schwierig ist, 8 Std.-Urin zu sammeln, und die Patienten möglichen Nebenwirkungen ausgesetzt sind. Außerdem muss eine entsprechende Einverständniserklärung unterschrieben werden (Sheffield und Phillimore 2009).

Die Genotypisierung (*“molecular genetic testing“*) ist die am meisten verwendete Methode: Gene des beteiligten Enzyms werden charakterisiert, um aufzuzeigen, welche Allele (d.h. welche möglichen Genausprägungen) vorliegen. Je nachdem wie viele aktive Allele vorliegen, wird auch hier die Einteilung in die entsprechenden Metabolisierungstypen vorgenommen (Sheffield und Phillimore 2009).

Am Beispiel der Familie der Cytochrom-P450-Enzyme lässt sich verdeutlichen, wie die Dosis-Wirkung-Beziehung einer Arznei durch einen SNP verändert werden kann. Diese Proteine sind für den Stoffwechsel und für die Metabolisierung eines Großteils der verschriebenen Medikamente verantwortlich. Das zugehörige Gen hat ungefähr 50 Varianten. Je nach Ausprägung dieser Varianten *“verstoffwechseln“* Menschen in unterschiedlicher Geschwindigkeit Arzneimittel: schnell (*rapid metabolizer*), ultraschnell (*ultra-rapid metabolizer*) oder langsam (*poor metabolizer*) (Kirchheiner et al. 2003). Bei Sheffield und Phillimore (2009) werden die Metabolisierungstypen außerdem in Zwischentypen (*intermediate metabolizer*) und normale (*extensive metabolizer*) unterteilt, *rapid metabolizer* sind nicht beschrieben.

Der CYP2D6-Polymorphismus ist die am längsten und somit am intensivsten untersuchte Variante der Cytochrom-P450-Enzyme. In den 70er Jahren des letzten Jahrhunderts ist die genetische Variation im Metabolismus des Blutdruckmittels Debrisoquine aufgefallen. Heute weiß man, dass CYP2D6 bei der Verstoffwechslung von ca. 25% aller häufig verschriebenen Medikamente eine Rolle spielt. Als Beispiel wären zu nennen Betablocker, Antiarrhythmika, Antipsychotika oder trizyklische Antidepressiva. Viele der ca. 78 CYP2D6-Varianten kodieren inaktivierende Enzyme und können so *“ungünstige Nebenwirkungen“* (*“adverse drug reactions“*) hervorrufen (Shastry 2006). Auch Tramadol, MDMA (*“Ecstasy“*) und Codein stellen Substrate des CYP2D6 dar. Etwa 10% der oral eingenommenen Dosis von Codein werden durch CYP2D6 zu Morphin demethyliert. Bei Patienten, die *“poor metabolizer“* sind, würde durch die mangelnde Demethylierung nicht genügend Morphin zur Wirkung kommen, die analgesierende Komponente des Medikamentes wäre unzureichend. Unter anderem besteht bei einem *“poor metabolizer“* die Gefahr, dass durch den langsameren Abbau Metabolite des eingenommenen Medikaments im Organismus akkumulieren. Bei Menschen, die als *“ultra-rapid metabolizer“* gelten, müsste als Folge des schnellen Umbaus des Medikaments mit diver-

sen Nebenwirkungen und mangelnder Wirksamkeit gerechnet werden (Meisel et al. 2000; Schwab et al. 2002).

Ein anderes wichtiges Beispiel sind Arzneimitteltransporter wie das P-Glykoprotein, ein Produkt des MDR-1-Gens. Dieses Transportsystem befindet sich u.a. in der Dün- und Dickdarmmukosa. Da das Protein beispielsweise wichtig für den Stoffwechsel, für die Absorption von Digoxin ist, kann es durch Polymorphismen des zugehörigen MDR-1-Gens zu veränderten Aufnahmeprozessen des Herzmedikaments in das Blut kommen (Kirchheiner et al. 2003). Das P-Glykoprotein ist zudem in Niere und Leber ausgebildet. Im Gehirn ist es ein wichtiger Bestandteil der Blut-Hirn-Schranke und somit verantwortlich für den Transfer der Substrate vom Blut ins Gehirn. MDR-1-Polymorphismen könnten also verantwortlich sein für die individuellen Unterschiede in der Bioverfügbarkeit von Digoxin, Immunsuppressiva wie Cyclosporin A, HIV-Protease-Inhibitoren und anderen (Meisel et al. 2000; Schwab et al. 2002). In den Wänden der Leberzellen befindet sich ein weiteres wichtiges Transportsystem, das OATP1B1, welches die Aufnahme von Statinen in die Leber reguliert. Findet in Position 174 ein Aminosäureaustausch von Valin zu Alanin statt, wird die Transportfunktion gehemmt. Als seltene - aber gravierende - Nebenwirkungen einer Cholesterinsenkertherapie können dann Myopathien auftreten (Link et al. 2008; Eichelbaum et al. 2006).

Als weiteres Phänomen des Arzneistoffwechsels können Zielstrukturen des Medikaments durch ein SNP verändert sein: Um seine Wirkung entfalten zu können, muss sich ein Medikament an seinem Wirkort an einen Rezeptor, einen Ionenkanal oder ein Enzym binden. Ist diese Zielstruktur verändert oder durch eine entsprechende Genmutation nicht angelegt, hat die Arznei keine Möglichkeit, ihre Aufgabe zu erfüllen. Als ein Beispiel sei hier das Medikament Tamoxifen genannt: Es kann nur bei Patientinnen mit eingesetzt werden, deren Tumor Östrogenrezeptoren exprimiert (Schwab et al. 2002). Aufgrund der geringen therapeutischen Breite der Antikoagulanzen ist in den letzten Jahren außerdem die Zielstruktur der Vitamin-K-Antagonisten, die Vitamin-K-Oxidoreduktase (VKORC1), in den Fokus der Wissenschaft gerückt. Besonders für die Anwendung von Warfarin wurde gezeigt, dass genetische Varianten der Reduktase die Dosierung und das Auftreten von Blutungskomplikationen entscheidend beeinflussen (Rieder et al. 2005).

Tests, die sich mit den genetischen Informationen der Cytochrom-P450-Enzyme, der Arzneimitteltransporter und mit weiteren, für die Wirkung eines Medikamentes wichtigen Systemen beschäftigen, werden "pharmakogenetische Tests" genannt. Die Pharmakogenetik beinhaltet Effekte auf die Pharmakokinetik (z.B. Veränderungen von Enzymen durch genetische Polymorphismen) und die Pharmakodynamik (meist Auslösung von UAWs, weil Zielstrukturen betroffen sind).

Es lassen sich zwei verschiedene Arten pharmakogenetischer Tests unterscheiden (Nuffield Council on Bioethics 2001). Zum einen gibt es den Test für genetische Variationen in 'normalen', nicht veränderlichen Zellen. Hierzu würde die Untersuchung auf das CYP2D6-Enzym gehören. Zum anderen gibt es Tests für genetische Variationen der veränderlichen Zellen des Körpers. Mutierte Zellen, etwa Krebszellen, werden hier direkt untersucht, um abschätzen zu können, wie diese möglicherweise auf verabreichte Medikamente reagieren. Frauen, die an einem Mammakarzinom erkrankt sind, können von dieser Art des Tests profitieren. Die pharmakogenetische Untersuchung kann zeigen, ob der Tumor das Protein HER-2 in überdurchschnittlicher Menge exprimiert. Ist das der Fall (bei 25-30% der erkrankten Frauen), können diese Patientinnen effektiv mit dem Medikament Herceptin behandelt werden (Rusnac et al. 2001).

Abschließend soll erwähnt werden, dass die beiden Begriffe "Pharmakogenetik" und "Pharmakogenomik" in der Literatur zum Teil synonym gebraucht, zum Teil voneinander abgegrenzt werden. Bei Feuerstein et al. (2003) findet sich folgende Definition: Pharmakogenomik beschreibt den Einsatz genetischer bzw. genomischer Informationen zur Entwicklung neuer Wirkstoffe. Dieser Begriff bezieht sich also auf eine Forschungsstrategie der Pharmaindustrie und damit auf die optimierte pharmazeutische Entwicklung neuer Medikamente. Pharmakogenetik hingegen beschreibt das Zusammenspiel von genetischer Information und Medikamentenwirkung am einzelnen Patienten. Swen et al. (2007) verwenden den Begriff "Pharmacogenomics (PGx)" im Sinne individualisierter Therapie durch Selektion der Medikamente oder durch Dosisanpassung, basierend auf direkter (z.B. Genotypisierung) bzw. indirekter (z.B. Phänotypisierung) Beurteilung der genetischen Veranlagung eines Individuums für Medikamentenreaktionen. Diese Interpretation des Begriffs zielt also auf Proteine, Metabolite oder andere Biomarker ab, wann immer diese Faktoren durch genetische Abweichungen (z.B. SNPs, Insertionen, Deletionen, Microsatelliten, Varianten der Kopie u.s.w.) beeinflusst werden. Außerdem

sind sowohl vererbte Mutationen als auch somatische (nicht-vererbte wie z.B. tumor-spezifische) Mutationen berücksichtigt.

Auf der amerikanischen Wikipediaseite findet sich folgende Interpretation der Pharmakogenomik: „*Pharmacogenomics is the whole genome application of pharmacogenetics, which examines the single gene interactions with drugs*“. Pharmakogenetik wird (ähnlich wie bei Feuerstein et al. 2003) folgendermaßen definiert: “*Pharmacogenetics is generally regarded as the study or clinical testing of genetic variation that gives rise to differing response to drugs, while pharmacogenomics is the broader application of genomic technologies to new drug discovery and further characterization of older drugs.*”

Am sinnvollsten erscheint uns, der Begriff “pharmakogenetischer Test“. Er soll alle Untersuchungen umfassen (z.B. Phänotypisierung, Genotypisierung), die darlegen können, welche Veränderung eines Gens zur entsprechenden Medikamentenantwort geführt hat und in welcher Weise man aus dieser Erkenntnis therapeutische Konsequenzen ziehen kann.

2.2 Einbindung der Pharmakogenetik in die Primärversorgung

Auf niedergelassene Ärzte, vor allem auf Allgemeinärzte, wird vermutlich die Aufgabe zukommen, die neuen Therapiemöglichkeiten in ihren Alltag zu integrieren (Acheson und Wiesner 2004; Shields et al. 2008). Warum die Pharmakogenetik besonders in der Allgemeinmedizin an Bedeutung gewinnen wird, lässt sich an den Aufgaben dieses Fachgebiets verdeutlichen.

Allgemeinmedizin umfasst die Grundversorgung eines jeden Patienten unabhängig von Alter, Geschlecht oder Gesinnung. Allgemeinärzte dienen bei verschiedensten Gesundheitsfragen als erste ärztliche Ansprechpartner. Durch ihr hermeneutisches Fallverständnis, d.h. durch die besondere Beachtung der Patienten, deren Krankheitskonzepte, Umfeld und Geschichte, werden hier somatische, psycho-soziale, soziokulturelle und ökologische Faktoren bei der Symptominterpretation intensiv berücksichtigt (DEGAM 2002).

Kennzeichen hausärztlicher Betreuung ist sowohl eine auf Dauer angelegte Beziehung als auch eine "erlebte Anamnese". Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) hat als Arbeitsziele festgelegt: Schutz des Patienten und der Gesellschaft vor Fehl-, Unter- und Überversorgung; Filter- und Steuerfunktion, die auch die Einbeziehung von Fachspezialisten beinhaltet; die Kenntnis des häuslichen Umfelds eines Patienten; Gesundheitsbildungsfunktion (Gesundheitsberatung und -förderung) sowie die Koordinations- und Integrationsfunktion (z.B. die Koordination zwischen den Versorgungsebenen). Teil dieses Aufgabenspektrums könnte es sein, pharmakogenetische Tests zu empfehlen, davon abzuraten oder diese gegebenenfalls durchzuführen.

Da Hausärzte oft erste Ansprechpartner der Patienten sind, käme ihnen die Aufgabe zu, Patienten herauszufiltern, die von einer pharmakogenetischen Untersuchung profitieren können ("Filter- und Steuerfunktion") (Kochen und Abholz 2006). Verschiedene Autoren (z.B. Emery und Hayflick 2001) stellten fest, dass es schon jetzt eine akzeptierte Funktion des Hausarztes ist, den Patienten Informationen über ihre genetische Prädisposition (negativ oder positiv) zu vermitteln. Hier wird deutlich, dass besonders Hausärzte ihr Wissen um das Umfeld eines jeden Patienten, dessen Krankheit und Konstitution spezifisch einsetzen können. Robins und Metcalfe (2004) fordern, dass Allgemeinärzten besonders die Aufgabe zukommen sollte, Risiken mit den Patienten zu besprechen und sie hinsichtlich ihrer Optionen einer pharmakogenetischen Untersuchung adäquat zu beraten. Die Familienanamnese als Basis für das Erkennen bestimmter Risikofaktoren ist ein wichtiger Aspekt in der hausärztlichen Versorgung. Hier ist dem behandelnden Arzt meistens die gesamte Familie bekannt. Er genießt das Vertrauen der Familienmitglieder und kann den Patienten unter besonderer Berücksichtigung der psychosozialen Aspekte behandeln. Himmel et al. (2004) beschreiben diese Berücksichtigung des "ganzen" Patienten, nicht nur die Beachtung des im Vordergrund stehenden Symptoms, als den Grundstein der erfolgreichen Patientenbehandlung ("*patient management*"). Eine reine Krankheitsbehandlung würde zu kurz greifen, da Patienten zusätzlich belastet werden bzw. belastet sind, wenn ihnen eine Behandlung zuteil wird, die nicht patientenzentriert ist. Es kann sich auch eine Diskrepanz zwischen Patientenautonomie und sinnvoller, evidenzbasierter Medizin bei der Anwendung von pharmakogenetischen Tests entwickeln: Die Behandlung, die sich nach dem Ergebnis eines solchen Tests richtet, könnte von den Patienten als vorgeschrieben und unbeeinflussbar empfunden werden und dementsprechend die Patientenautonomie einengen.

Die Bedeutung der Hausärzte im Bezug auf Pharmakogenetik wird auch bei Ach et al. (2004) deutlich. Sie heben hervor, dass ein Problem der Arzneimittelsicherheit darin besteht, die Wechselwirkung von Medikamenten mit anderen Faktoren mit einbeziehen zu müssen. Daraus lässt sich schließen, dass nur ein Hausarzt, der mit den Lebensumständen des Patienten vertraut ist (z.B. gesamte Medikation; Raucherstatus; berufliche Noxen), diese Informationen in sein Therapiekonzept einschließen könnte. „Je perfekter unser Wissen über die Verstoffwechslung von Medikamenten wird, desto mehr Faktoren werden hierbei relevant“ (Ach et al. 2004, S.2674). Meisel et al. (2000) haben die für die unterschiedliche Medikamentenwirkung mitverantwortlichen Faktoren in einer Übersicht dargestellt (s. Tabelle 1).

Tabelle 1: Determinanten interindividueller Unterschiede in der Medikamentenreaktion (nach Meisel et al. 2000)

Physiologie	Pathophysiologie	Genetik	Umweltfaktoren
Alter	Leberfunktion	Metabolisierende Enzyme	Begleitmedikation
Geschlecht	Nierenfunktion	Medikamenten-Transporter	Raucherstatus
Gewicht	Kardiovaskuläre Funktion	Medikamenten-Rezeptoren	Alkoholkonsum
Körperfettanteil	Lungenfunktion	Ionenkanäle	Ernährung
	Andere begleitende Erkrankungen	Ziel-Enzyme	Schadstoffe
		Signalübertragungswege	

Levy und Young (2008) machen darauf aufmerksam, dass nur ein Teil des individuellen Krankheitsrisikos und der therapeutischen Antwort Folge der genetischen Prädisposition ist. Der größte Teil sei abhängig von der klinischen Geschichte, demographischen - und Umwelteinflüssen (vor allem Alter, Geschlecht, Ernährung, Raucherstatus, Lebensstil) und Compliance. Mit diesen Umständen arbeiten Ärzte seit Generationen, sind sehr erfahren und gut darin, ihren Patienten eine entsprechende Behandlung zukommen zu lassen. Ihrer Meinung nach ist die einzig reale Chance der „personalisierten Medizin“ ein Ausbau der Quantität und Komplexität der relevanten Informationen in eng definierten Bevölkerungsgruppen.

Wichtig für die Integration der Pharmakogenetik in die Routineversorgung ist aber auch, dass approbierte Ärzte durch Fortbildungen auf neue Anforderungen vorbereitet werden. Ärzte, die bereit sind, pharmakogenetische Tests in der Praxis routinemäßig durchzuführen, müssten zusätzliche Fertigkeiten erwerben, um pharmakogenetische Tests anzuwenden, die Ergebnisse richtig zu interpretieren und ihren Patienten sinnvoll zu erläutern (Rogausch et al. 2005; Sheffield und Phillimore 2009).

Die Lücke, die zwischen dem Wissen der pharmakogenetischen Forschung und der Entwicklung in der täglichen Praxis klafft, erklärt sich nach Becquemont (2003) aus mehreren Faktoren. Zum einen ist der zeitliche Abstand zwischen der akademischen medizinischen Bildung und dem aktuellen wissenschaftlichen Wissen so ausgeprägt, dass auch junge Mediziner auf die pharmakogenetische Arbeit nicht vorbereitet sind. Auf der praktischen Ebene würde die Integration der Pharmakogenetik in die Hausarztpraxis einen Abschied vom üblichen klinischen Ablauf bedeuten. Ein Arzt würde erst das Ergebnis des Tests abwarten und könnte das für den Patienten vorgesehene Medikament noch nicht in der entsprechenden Dosis anbieten. Das impliziert einen zweiten Besuch beim Arzt und ist somit kosten- und zeitaufwendig (Becquemont 2003). Im Gegensatz dazu ermöglicht Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) eine Anpassung der Medikamentendosis mit geringer zeitlicher Verzögerung und liefert ggf. zusätzliche Informationen über die Compliance (Therapietreue) des Patienten.

Philips und van Bebbber (2005) weisen auf das grundlegende Problem hin, dass wichtige Zusammenhänge, die für die Einführung pharmakogenetischer Tests von elementarer Bedeutung sein werden, nicht ausreichend dargestellt wurden: der Zusammenhang zwischen genetischen Variationen und unerwünschten Medikamentennebenwirkungen; der Zusammenhang zwischen der Inzidenz von unerwünschten Nebenwirkungen (v.a. für spezifische Medikamente) und den dadurch verursachten ökonomischen Kosten; fehlende nationale, systematische und umfassende Datenerfassung der unerwünschten Nebenwirkungen; der Zusammenhang zwischen genetischer Variation und klinischem Outcome. Cattaneo et al. (2008) diskutieren die Durchführung pharmakogenetischer Tests bei der Anwendung von Immunsuppressiva. Auch hier zeigen sich Gründe, die für die schwierige Einführung der Tests in die Praxis beispielhaft sind: Studien haben bisher nur zwei Genotypen (Thiopurin-S-Methyltransferase und Cytochrom-P-450 3A5) gezeigt, deren Polymorphismus die Verstoffwechslung von Medikamenten beeinflussen

würde – obwohl diese Beeinflussung doch die Hauptindikation für den Test darstellen sollte. Hinzu kommen fehlende internationale Richtlinien für pharmakogenetische Studien, wobei mit den *Laboratory Management Practice Guidelines on Pharmacogenetic Studies* der American Association of Clinical Chemistry (AACC) erste Anfänge gemacht sind (Cattaneo et al. 2008).

Sheffield und Phillimore (2009) vermuten, dass die Akzeptanz der Tests durch Experten beschleunigt werden könnte, wenn der Test benötigt würde, um bestimmte Medikamente durch das *Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS) zu erhalten (wie z.B. Trastuzumab). Das PBS ist ein Programm der australischen Regierung, in dem vom Staat subventionierte Medikamente aufgenommen werden sollen, um für jeden australischen Bürger erschwinglich zu sein. Auch hier wird betont, dass die Schulung der Bevölkerung und der zuständigen Fachkräfte bezüglich des ausgewogenen Gebrauchs der Tests entscheidend für die Verbreitung ist.

Um die Pharmakogenetik in die hausärztliche Versorgung zu integrieren, müssen nach Robertson et al. (2002) Ärzte zwei grundlegende Fragen klären:

1. Wann empfehle ich einen pharmakogenetischen Test?
2. Wie verwende ich die Ergebnisse eines solchen Tests?

Es gibt verschiedene Situationen, in denen sich ein Arzt entscheiden muss, ob er einen pharmakogenetischen Test empfehlen soll oder nicht, so etwa bei einem speziellen Risiko durch ein bestimmtes Medikament, das seltene folgenschwere Nebenwirkungen hervorruft. Dies könnte auf der Medikamentenpackung vermerkt sein. Der Nutzen der Testergebnisse für die klinischen Entscheidungen ist abhängig von therapeutischen Alternativen, dem Allgemeinzustand des Patienten, der Compliance, aber auch von dem positiven prädiktiven Wert des Tests, d.h. davon, bei wie vielen Personen mit einem bestimmten Testergebnis (z.B. *poor metabolizer*) die Ansprechbarkeit auf ein Medikament tatsächlich schlecht ist (Robertson et al. 2002; Shah 2004). Bei der Bewertung des Testergebnisses müssen zusätzlich andere klinische Fakten wie Alter, Größe, Gewicht, Geschlecht, Nierenfunktion, Leberfunktion oder weitere, unabhängig von pharmakogenetischen Tests vorliegende Krankheiten, berücksichtigt werden.

Für eine optimale Integration von pharmakogenetischen Tests müssen nach Swen et al. (2007) folgende Voraussetzungen gegeben sein oder gefördert werden:

1. Evidenz für die Optimierung der Patientenversorgung durch pharmakogenetische Tests
2. Auswahl klinisch relevanter Tests
3. Daten über diagnostische Testkriterien
4. Informationen über Kosteneffektivität und Kosten/Nutzen der Tests
5. Leitlinien zur Steuerung des klinischen Gebrauchs pharmakogenetischer Testresultate
6. Akzeptanz der pharmakogenetischen Tests.

Eine schwierige Situation kann entstehen, wenn der Hausarzt sich aufgrund des Testergebnisses gegen das betreffende Medikament entscheiden möchte, es aber für den Patienten keine therapeutische Alternative gibt. Möchte der Arzt die fragliche Arznei trotzdem verabreichen, wäre er verantwortlich für spezielle Dosierung und strenges Monitoring. Würde er das Medikament nicht verordnen, wäre er gegebenenfalls mit einem unzufriedenen Patienten konfrontiert.

In einer der Studien, die sich konkret mit der Anwendung der Pharmakogenetik in der hausärztlichen Versorgung beschäftigen, wird die Verwendung der Tests bei der Raucherentwöhnungstherapie untersucht. Der komplexe Mechanismus der Nikotinentwöhnung beinhaltet das Zusammenspiel von Genetik, Pharmakologie und psychosozialen Aspekten. Es wurden 74 Allgemeinärzte zur möglichen Integration des Tests in ihre Praxis befragt. Nahezu drei von vier Hausärzten wären bereit, pharmakogenetische Tests anzuwenden, um die Therapie der Raucher zu optimieren (Stamp und David 2003). Shields et al. (2007) erwarteten bei ähnlicher Fragestellung eine Bereitschaft bis fast 80%, den Test in der Raucherentwöhnungstherapie anzuwenden. Allerdings könnten Polymorphismen als zusätzliche Information im Testergebnis einen Zusammenhang mit der Neigung zu Abhängigkeiten (z.B. Nikotin, Kokain, Alkohol) aufzeigen. Das würde zu einer signifikanten Reduktion der Anwendungsbereitschaft führen.

Wenn man die möglichen Therapievorteile durch pharmakogenetische Tests betrachtet und die Gründe, warum gerade Hausärzte eine Hauptrolle im "pharmakogenetischen

Konzept" einnehmen könnten, stellt sich die Frage, warum bisher erst wenige Versuche unternommen wurden, diese besondere Form der Untersuchung in die Routineversorgung einzugliedern. Es gibt, abgesehen von ethischen Aspekten, weitere Gründe, die eine Integration bisher erschwert haben (Becquemont 2003): so etwa die raschere Verfügbarkeit des Ergebnisses des TDM und die Orientierung der Ärzte an Erkenntnissen der evidenzbasierten Medizin (EbM) auf der Grundlage randomisierter kontrollierter Studien. Da diese im Bereich der Pharmakogenetik noch weitgehend fehlen, wird gefordert, erst einmal durch prospektive klinische Studien zu zeigen, wie effektiv die Therapie durch die Anwendung der Tests verbessert werden kann (Rogausch et al. 2005). Die Kontrolle der Medikamentenwirkspiegel durch TDM könnte durch pharmakogenetische Tests sinnvoll ergänzt werden; austauschbar sind diese beiden Verfahren nicht.

Shields et al. (2007) erforschten in ihrer Studie Einstellungen zur Anwendung pharmakogenetischer Behandlungsstrategien in der "*primary care practice*" am Beispiel eines pharmakogenetischen Tests zur Raucherentwöhnungstherapie (siehe oben). Sie stellten unter anderem fest, dass Ärzte, die „Frühanwender“ dieser neuen Strategien waren und Ärzte, die von Beginn an eine optimistische Einstellung bezüglich der Rolle der Pharmakogenetik innehatten, eher eine neue pharmakogenetische Behandlung akzeptierten. Diese Gruppen könnten somit als "Vorreiter" dienen und die Anwendung der Tests auch den Ärzten näher bringen, die der neuen Entwicklung skeptisch gegenüberstehen.

Melzer et al. (2005) fordern eindeutige politische Regelungen für den Weg der *one-size-fits-all*-Medizin zur personalisierten Medizin. Ohne diese würde durch die Pharmakogenetik eine neue Generation von nachlässig evaluierten Tests und Medikamenten hervorgebracht werden, die Medizin würde weniger *evidence based* sein und die Kosten könnten steigen.

Ein Beispiel, wie ein pharmakogenetischer Test ablaufen könnte, zeigen Rusnac et al. (2001): Der Hausarzt erhebt eine übliche Anamnese und stellt den Schweregrad der Krankheit, z.B. Hypertonie, fest. Um das Therapiekonzept zu optimieren, schlägt er dem Patienten einen pharmakogenetischen Test vor. Nach dessen Einwilligung wird dem Betroffenen Blut abgenommen. Das Material wird im Labor auf genetische Informationen (z.B. SNPs, Mutationen) hin untersucht. Nach Erhalt der Testergebnisse können

diese mit elektronischen Informationen (z.B. Gendatenbanken) verglichen werden. Unter Berücksichtigung dieser Informationen können Medikamente individuell dosiert werden. Der Patient könnte idealerweise von Anfang an eine Dosis erhalten, die die bestmögliche Wirkung bei geringster Nebenwirkung erzielt. Heftige Nebenwirkungen, das Nichtansprechen auf ein Medikament und unnötige finanzielle Belastungen durch teure Arzneimittel sind Probleme, die durch die Anwendung von pharmakogenetischen Tests reduziert werden könnten.

2.3 Hausärzte und Forschung

Die Teilnahmebereitschaft der Hausärzte an pharmakogenetischer Forschung ist wichtig, da sie vermutlich diejenigen sein werden, die diese neuen Therapiekonzepte in die Praxis integrieren. Forschungsarbeiten und Studien zur Kosten-/Nutzen-Relation pharmakogenetischer Untersuchungen in Hausarzt-Praxen sind somit erforderlich. Eine Befragung, die sich mit der Einstellung von Hausärzten gegenüber pharmakogenetischer Forschung beschäftigt, war in einer systematischen Literatursuche nicht aufzufinden. Möglicherweise lassen sich Schlussfolgerungen aus der Literatur ableiten, die sich mit dem allgemeinen Forschungsinteresse von Hausärzten bzw. mit der Teilnahmebereitschaft an genetischen Forschungsprojekten beschäftigt.

In einer qualitativen Studie fragten Kahner et al. (1998) 269 britische Ärzte nach den möglichen Gründen für den Rückgang der Antwortraten bei postalischen Befragungen: 34% dieser Ärzte gaben an, der entsprechende Brief sei in einem Stapel Papiere verloren gegangen, 21% konnten nicht teilnehmen, da sie für diese zusätzliche Arbeit keine Zeit fanden und 3% nannten keinerlei Gründe für ihre ablehnende Haltung (weitere Antworten: allgemein keine Beantwortung von Fragebögen (16%), zu viele Studien (7%), noch nicht erledigt (6%), wird noch erledigt (6%), kein Forschungsinteresse (5%), Fragebogen zu lang (3%), Fragebogen wurde gerade zurück geschickt (2%), keine Begründung (2%)).

Mountcastle-Shah und Holtzman (2000) untersuchten in einer randomisierten, qualitativen Studie (Interviews) die Hindernisse und Motivationen der Hausärzte, genetische Untersuchungen in ihre Praxis zu integrieren und sich an klinischen Studien zu betei-

gen, die die Effektivität und Sicherheit genetischer Technologien festlegen. Zu den Interviews wurden 994 US-amerikanische Allgemeinärzte eingeladen. Von diesen waren 80 Ärzte zur Teilnahme bereit, 60 wurden dann zum Interview ausgewählt. Vorrangige Bedenken der Teilnehmer betrafen die Frage nach klinischer Validität und klinischem Nutzen der prädiktiven genetischen Tests (43%). Um auch von den nicht teilnehmenden Ärzten Informationen zu gewinnen, bekamen 752 Ärzte einen Fragebogen zugeschickt. Aus den 100 zurückgesendeten Fragebögen konnte herausgearbeitet werden, dass 30% dieser Hausärzte bereit wären, sich an Forschungsprojekten zur Sicherheit und Effektivität prädiktiver genetischer Tests zu beteiligen. 92% der Ärzte, die dem Interview zustimmten, waren zu o.g. Forschung bereit. Die Mehrzahl der Teilnehmer beurteilte genetische Tests als nicht bedeutend für ihre heutige Praxis, würde ihnen aber eine größere Wichtigkeit in der Zukunft zusprechen.

Einschätzungen der Befragten über genetische Tests können nicht ohne Weiteres mit Hoffnungen oder Bedenken bezüglich pharmakogenetischer Tests gleichgesetzt werden. Aus diesem Grund lassen sich aus den vorliegenden Ergebnissen nur Vermutungen über die Einstellung der Hausärzte zu pharmakogenetischer Forschung ableiten.

Marty et al. (2003) fragten in einer Studie nach der ärztlichen Bereitschaft, aktiv an Forschungsfragen und Forschung innerhalb eines Ärztenetzwerkes teilzunehmen. Die Antwortrate des ersten Durchgangs betrug 49%, die des zweiten 60%. Es zeigte sich, dass die Teilnahme von der Relevanz der Forschungsthemen abhängt, aber auch von motivationsfördernden Faktoren wie z.B. Nutzen, Sinn und Interesse für die Fragestellung sowie von Klarheit, Transparenz und klarer Zielsetzung. Die Zeit, die Ärzte für eine aktive Forschungsteilnahme investieren würden, stieg mit der Höhe der finanziellen Abgeltung. Diese Faktoren könnten ebenso für die Forschungsteilnahme an Projekten von Universitäten und Pharmaunternehmen gelten. Ein Vorteil eines Ärztenetzwerkes ist die Stärkung des Netzwerkes durch gemeinsame Forschung. Diese Stärkung wird höher bewertet als die Stärkung einer Einzelpraxis, sodass möglicherweise Netzwerke stärker an Studien beteiligt sind und auch einer Einführung innovativer Methoden offener gegenüber stehen.

In einer qualitativen Studie untersuchten Hummers-Pradier et al. (2008), ob es außer Zeitmangel noch weitere Gründe gibt, als Hausarzt nicht an Forschungsprojekten teil-

zunehmen. Die Antwortrate lag bei 37%. Nahezu alle Teilnehmer schätzen Forschung in der Allgemeinmedizin als wichtig ein, jedoch haben fast 60% vorher nie an Forschungsprojekten teilgenommen und 56% würden es auch in der Zukunft nicht tun. Einige Ärzte begründeten dies mit Bedenken, ihre eigenen Patienten für eine Studie zu rekrutieren, andere beklagten, in Forschungsprojekten nicht als Partner wahrgenommen zu werden oder kein Mitbestimmungsrecht im Forschungsprozess zu haben. Es gab auch Teilnehmer, die prinzipiell nicht an Forschungsprojekten teilnehmen und nur schwer zur Teilnahme zu überzeugen wären.

2.4 Perspektive der Hausärzte bezüglich pharmakogenetischer Tests

Die Frage, ob niedergelassene Ärzte ihre Einstellung zur Genetik auf die Pharmakogenetik übertragen würden, stellte sich bei der Studie *“Integrating genetics as practices of primary care“* (Robins und Metcalfe 2004): Hausärzte äußerten einerseits zahlreiche Vorbehalte gegenüber genetischen Tests, erwarteten andererseits aber von ihnen Erkenntnisse über genetische Einflussfaktoren. Die Notwendigkeit der Integration von Genetik in die tägliche Praxis stellt sich erst dann, wenn daraus sichere Vorteile für den Patienten entstehen (Emery und Hayflick 2001). Allgemeinärzte haben wenig Zeit zur Verfügung und befürchteten einen Anstieg ihrer Kosten. Aufgrund von Schwierigkeiten bei der Interpretation von Testergebnissen und der Möglichkeit, durch das Testergebnis Angst und Sorgen zu verbreiten, ohne dass eine effektive Therapie möglich ist, äußerten die befragten Ärzte Skepsis gegenüber genetischen Tests. In einer Literaturstudie stellten Robins und Metcalfe (2004) die These auf, dass das mangelnde Interesse auf dem Gebiet der Genetik u.a. dadurch entstehe, dass den Ärzten entsprechende Kenntnisse fehlten. In einer qualitativen Analyse der Interviews mit Allgemeinärzten arbeiteten Robins und Metcalfe (2004) heraus, dass praktische Ärzte weniger das Detailwissen benötigen als die Fähigkeit, Patienten bei Entscheidungen zu unterstützen und über ein gegebenes Risiko aufzuklären (z.B. über ethische Folgen). Es sollte nach Ansicht der Autoren daher eher die Fertigkeit geschult werden, Risiken zu besprechen und Patienten zu beraten. Hausärzte sollten außerdem die Notwendigkeit eines Tests in Relation zur Gesamtsituation des Patienten erkennen.

Im Gegensatz zu Humangenetikern, die in die Studie von Robins und Metcalfe mit einbezogen waren, bewerten praktische Ärzte genetische Untersuchungen vor allem im Hinblick auf ihren Nutzen in der Routineversorgung und ihre Praktikabilität. Für sie ist entscheidend, ob solche Interventionen die Behandlung verbessern würden (Robins und Metcalfe 2004). Bei der empirischen Untersuchung wurden auch Unklarheiten über die korrekte Definition einer genetischen Krankheit oder eines genetischen Tests geäußert. Bei einigen Ärzten besteht der Wunsch, sich wie bisher zu verhalten, nämlich einen Spezialisten um Rat fragen zu können, sobald die Notwendigkeit eines Tests erkannt wird: *We can't have all this information all the time as we have to have so many things in our heads as GPs. So the information should be with a specialist...*(Robins und Metcalfe 2004, S.229).

Auch andere Autoren unterstützen diese Beobachtungen: Die von Fargher et al. (2007) befragten Ärzte hatten keine klare Vorstellung, wie die Tests in die Praxis integriert werden könnten. Außerdem klafft ein Graben zwischen den hohen Erwartungen der Patienten und dem Wissen der Ärzte über pharmakogenetische Tests. Shields et al. (2008) stellten eine unterschiedliche Nutzung genetischer Tests in den USA dar: Annähernd zwei Drittel der niedergelassenen Ärzte haben schon mal einen genetischen Test angefordert und mehr als drei Viertel der Ärzte haben ihren Patienten eine solche Untersuchung empfohlen. Ärzte, die in ihrer Praxis Minderheiten (je nach Ethnizität) behandeln, zeigen jedoch eine signifikant geringere Bereitschaft, diese Untersuchungen anzubieten oder zu empfehlen. Die Autoren weisen jedoch darauf hin, dass noch weitere Studien zeigen müssen, inwieweit die Unterschiede im Gebrauch der genetischen Tests die (dem Arzt bekannten) Vorlieben der Patienten reflektieren oder ob die Anbieter eine geringere Bereitschaft aufzeigen, Minderheiten diese Diagnostik zukommen zu lassen.

Nach Shah (2004) ist eine hohe Sensitivität und Spezifität für die zu untersuchende Genvariante für eine Integration pharmakogenetischer Tests in den klinischen Alltag notwendig. Die Identifikation verschiedener genetischer Profile erlaube nur eine Aussage zur Wahrscheinlichkeit, auf ein Medikament anzusprechen. Das bedeutet, dass beispielsweise die Zugehörigkeit der Patienten zur Gruppe der „Ansprecher“ oder „Nicht-Ansprecher“ nur probabilistisch, also mit einer relativen Sicherheit, bestimmt werden kann (Schmedders et al. 2003). In manchen Fällen werden Patienten also auf ein Medi-

kament ansprechen oder nicht, obwohl das Testergebnis etwas anderes vorhergesagt hat. Für die erfolgreiche Anwendung pharmakogenetischer Tests ist es wichtig, dass das Ausmaß falsch positiver bzw. falsch negativer Ergebnisse so gering wie möglich gehalten wird. Die Tests müssen schnell, zuverlässig, preiswert und leicht zu interpretieren sein, um für die tägliche Praxis tauglich zu werden (Shah 2004). Außerdem wird in der Literaturrecherche von Shah noch einmal deutlich, dass der Vorteil von Informationen z.B. über das Cytochrom-P450-System darin besteht, dass nicht nur *ein* Medikament mithilfe dieses Systems abgebaut wird, sondern mehrere. Das bedeutet, der Arzt bekommt nicht nur Informationen, etwa über den Abbau von Codein, sondern erlangt gleichzeitig auch Kenntnisse über die Verstoffwechslung anderer Medikamente wie Clozapin.

Payne (2008) weist darauf hin, dass auch Kosten über den eigentlichen Test hinaus entstehen (z.B. durch die entsprechende Umsetzung des Ergebnisses). Sollte der Test an sich eine sichere Kostenreduzierung darstellen, ist die Anwendung dennoch davon abhängig, wie der verantwortliche Arzt sein Budget einteilt. Es ist besonders wichtig für den Arzt, zu wissen, wie er seine begrenzten Ressourcen einsetzen kann bzw. muss: Der Nutzen eines pharmakogenetischen Testergebnisses (bzgl. Nebenwirkungen und Medikamentenantwort) muss eindeutig belegt sein.

Zur Wahrnehmung genetischer oder auch personalisierter Medizin in der Öffentlichkeit wurde die englische Bevölkerung 2006 befragt (Finegold et al. 2008). Die Mehrheit der Befragten war relativ gut über die Rolle der Gene in Bezug auf Krankheiten informiert und stand der Genetik für die Behandlung bestimmter Krankheiten positiv gegenüber. Ein signifikanter Anteil der Bevölkerung zeigte sich jedoch zurückhaltend, wenn es um genetische Tests im Zusammenhang mit personalisierter Medikamentenverabreichung geht.

2.5 Ethische Folgeeinschätzungen

Die Nutzung pharmakogenetischer Tests hat eine weitreichende Debatte ethischer Aspekte angestoßen, die sowohl den Patienten und sein Selbstbild betreffen als auch das Verhältnis zwischen Arzt und Patient und die Verwendung der erhobenen Daten. Einige

dieser Probleme finden sich fast identisch bei anderen Tests und medizinischen Verfahren, zeichnen also nicht pharmakogenetische Tests allein aus. Die sich daraus eröffnende Debatte soll hier aber nicht vertieft werden.

Ethische Folgeprobleme pharmakogenetischer Tests sollen unter folgenden Aspekten betrachtet werden:

- (1) Gewährleistung des Selbstbestimmungsrechts und des Rechts auf Nichtwissen eines Patienten
- (2) Einführung eines *“informed consent“*
- (3) Umgang mit - durch das Testergebnis aufgetretenen - psychosozialen Belastungsfaktoren
- (4) Trotz eindeutigen Testergebnis weiterhin Berücksichtigung anderer Faktoren (z.B. Alter, Geschlecht, Gewicht, Komorbiditäten, Raucherstatus ...)
- (5) Beeinflussung der Arzt-Patient-Beziehung
- (6) Sicherheit der Probenaufbewahrung und Datenschutz
- (7) Rolle der Versicherungen, Krankenkassen und des Arbeitgebers im Umgang mit pharmakogenetischen Daten.

Fremdbestimmung und Selbstbestimmung des Patienten. Genetische Tests (Tests die spezifisch das Risiko einer bestimmten Krankheit vorhersagen können) sind häufig mit den Stichworten „Krankheit“ oder „Fremdbestimmung“ assoziiert. Pharmakogenetische Tests lassen sich jedoch davon abgrenzen (Nuffield Council on Bioethics 2001): Sie verfolgen das Ziel, medikamentöse Nebenwirkungen zu minimieren, anstatt Patienten durch das Testergebnis mit Krankheitsrisiken zu konfrontieren. Nach Freund und Wilfond (2002) lässt sich an vier Kriterien der Unterschied zwischen traditionellen genetischen Tests und pharmakogenetischen Tests aufzeigen: 1. Ziel des Tests 2. Anwendungsbereich des Tests 3. Vorhersagewert des Tests 4. Mögliche Zusatzinformationen durch Test. Durch diese möglichen Zusatzinformationen des pharmakogenetischen Testergebnisses (nähere Ausführung siehe unten) besteht also trotzdem die Gefahr, dass Patienten mit einem unerwünschten Krankheitsrisiko konfrontiert werden.

Die Möglichkeit, sich als *“fremdbestimmt“* wahrzunehmen, entsteht durch das Umsetzen des pharmakogenetischen Testergebnisses. Eine wichtige Frage ist, ob Patienten die Festlegung ihres Metabolisierungstyps auf *“Non-Responder“* akzeptieren würden, ohne

das entsprechende Medikament ausprobiert zu haben bzw. ob sie es auch dann akzeptieren, wenn es keine Alternative gäbe (Hapgood 2003 b). In diesem Zusammenhang fragt sich Marx-Stölting (2007), wie und wer notwendige Instanzen bilden wird, um z.B. den "off-label use" zu kontrollieren: wenn sich der Arzt z.B. bei mangelnder therapeutischer Alternative dafür entscheidet, ein fragliches Medikament zu verabreichen, d.h. ein Medikament, dessen Nutzen durch den Test als fraglich eingestuft wurde. Andererseits muss der Patient über das Risiko informiert werden und sich darüber klar werden, ob er es akzeptieren möchte (Rogausch et al. 2005).

Ein weiterer Aspekt, welcher trotz der Unterschiede zwischen genetischen und pharmakogenetischen Testverfahren mit "Fremdbestimmung" in Zusammenhang gebracht werden kann, ist die Gefahr des Verlusts der "Interpretationshoheit" aus Patientensicht. Sollte der Test für sich beanspruchen, die Medikamentenwirkung besser abzuschätzen als der Patient selbst, würde der Beurteilung des Patienten eine geringere Bedeutung beigemessen werden als der Aussage des Tests (Rogausch et al. 2005). In diesem Zusammenhang ist es entscheidend, dass behandelnde Ärzte das Selbstbestimmungsrecht des Patienten berücksichtigen (Meyer et al. 2002). Jeder Patient hat das Recht auf Nichtwissen seines genetischen "Make ups" und dessen Rolle in Bezug auf Krankheiten (Finegold et al. 2008). Das bedeutet, dass der Arzt gemeinsam mit dem Patienten schon vor dem pharmakogenetischen Test ein Konzept festgelegt haben sollte, wie mit den zu erwartenden Informationen umgegangen wird bzw. was der Patient erfahren möchte und was nicht. Aus diesem Umstand ergibt sich die Notwendigkeit, eine spezifische Einverständniserklärung ("informed consent") für pharmakogenetische Tests zu entwerfen. Dieser Standard sollte zur Aufklärung der Patienten vor Anwendung der Tests herangezogen werden (Robertson 2001; Buchanan 2002).

"Informed Consent". Bezüglich der Aufklärung und Einverständniserklärung bestehen für Haga und Burke (2008), je nach Art des pharmakogenetischer Tests, unterschiedliche Anforderungen. Zum einen gibt es die Testung erworbener Genvarianten bei Tumoren und anderen erkrankten Geweben (z.B. HER2/neu oder als "pathogen testing" bei HIV zur Entscheidung über antivirale Medikation), die nach Diagnosestellung erfolgt. Diese Tests hätten kein größeres Risiko als nichtgenetische Tests, unerwünschte Informationen über andere Krankheitsrisiken oder weitere erbliche Risiken zu enthalten, denn sie betreffen nur die direkten Umstände der untersuchten Erkrankung. Es würde

ein „*general consent*“ vor Testdurchführung ausreichen. Zum anderen gibt es die Testung vererbter Varianten, um zukünftige medikamentöse Behandlungen zu verbessern. Hierbei handelt es sich um „*prospective testing*“: Es werden Varianten vieler Gene getestet, die in die Metabolisierung bestimmter Medikamente involviert sind. Wie schon zu Beginn des Kapitels erwähnt, besteht die Gefahr, dass zusätzliche, für die anstehende Behandlung unwichtige Informationen bekannt werden. Mehr als 1/3 von 42 vererbten pharmakogenetischen Varianten sind mit einer Erkrankung assoziiert, die nichts mit der Indikation des Tests zu tun hat (Haga und Burke 2008). Als Beispiele seien genannt:

- GNB3-Testung (Antidepressiva): Kann Informationen, über das Risiko an Hypertonie oder Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken, enthalten
- DRD2-Rezeptor-Testung (Buprion, Nikotinersatztherapie): Kann Informationen, über das Risiko an Alkoholismus zu erkranken, enthalten
- APO-E4-Testung (Warfarin, Statine): Kann Informationen, über das Risiko an Alzheimer und Koronarer Herzkrankheit zu erkranken, enthalten

Diese Informationen sind nicht unbedingt erwünscht oder sind gar gänzlich überraschend, und es besteht die Gefahr, dass die untersuchte Person stigmatisiert wird bzw. sich selbst als andersartig empfindet. Im Hinblick auf die riskanten Informationen ist es wichtig, für „*prospective testing*“ ein „*informed consent*“ verpflichtend einzuführen. Das heißt, es muss eine detaillierte Beratung - z.B. durch genetische Spezialisten oder andere, durch professionelle Weiterbildungen geschulte Personen - vor der Testdurchführung gewährleistet sein (Haga und Burke 2008).

Psychosoziale Belastungsfaktoren. Geht ein pharmakogenetischer Marker zugleich mit einem erhöhten Risiko für die Manifestation einer genetisch bedingten Krankheit einher, müssten die Patienten mit erheblichen psychosozialen Belastungen und mit der Angst vor Ausbruch bzw. Verschlimmerung der entsprechenden Krankheit leben (Shields et al. 2007). So könnte nicht nur die Diagnose eines „krankheitsassoziierten Genotyps“ Stigmatisierung mit sich bringen, sondern auch die Einteilung der Patienten in verschiedene Typen der Metabolisierung (Meyer et al. 2002).

Berücksichtigung der gesamten Anamnese des Patienten. Nach Feuerstein et al. (2003) ist der weit verbreitete Begriff der Individualisierung der Therapie durch das Vorschreiten der pharmakogenetischen Forschung kritisch zu bewerten. Denn „Individuali-

sierung" würde bedeuten, nicht nur pharmakogenetische Aspekte zu berücksichtigen, sondern auch anderen Faktoren wie Alter, Lebenswandel, Ernährung, Geschlecht, psychosoziale Einflüsse, Funktion der Leber, der Niere oder auch dem Gewicht eines Patienten eine gewisse Bedeutung zukommen zu lassen. Ebenso müssten präventive, nicht medikamentöse Therapiemaßnahmen Teil des individuellen Konzepts sein. „Das im Kontext der Pharmakogenetik entworfene Bild der individualisierten (maßgeschneiderter) Therapie erweckt den Eindruck, als würde der einzelne Mensch wieder mehr in den Mittelpunkt ärztlicher Wahrnehmung gerückt. Dies ist aber in keiner Weise der Fall“ (Feuerstein et al. 2003, S.85).

Etwas optimistischer als Feuerstein bewerten Levy und Young (2008) die Aussicht auf eine "individualisierte Therapie". Sie erinnern daran, dass die Beratungszeiten für Patienten kürzer geworden sind und dass Personalmangel und mehr Technik in den klinischen Alltag Einzug erhalten hat. Somit hat zwar einerseits eine Schwächung der therapeutischen Beziehungen stattgefunden, andererseits wurde durch die "evidenzbasierte Medizin" eine Verbesserung der "*therapeutic power*" erreicht. Sie betonen außerdem, dass die Praxis maßgeschneiderter, medizinischer Maßnahmen durch die Berücksichtigung individueller Umstände schon seit Jahrzehnten ein medizinisches Basisprinzip darstellt. Eine antibiotische Therapie wird z.B. nicht nur auf die entsprechende Pathogenese abgestimmt, sondern auch auf Allergien, Intoleranzen und Komorbiditäten der Patienten. Je mehr Informationen über den Patienten bekannt sind, umso maßgeschneiderter ist die Therapie. Bei der Therapie mit Heparin basiert die Dosierung schon seit geraumer Zeit auf Gewicht, Alter, Geschlecht und der Messung der PTT (partielle Thromboplastinzeit). Das zeigt, dass die Behandlungen durch die Vertrautheit der Arzt-Patient-Beziehung möglich sind. Ergänzend hat die "personalisierte Medizin" durch pharmakogenetische Tests die Möglichkeit, diese auf Fürsorge basierende Therapie durch Berücksichtigung des Genotyps zu "personalisieren" und somit zu verbessern.

Arzt-Patient-Beziehung. Durch den Eindruck, sich einer individuellen Therapie zu unterziehen, sowie wie einer Therapie, die unabhängig von den Kenntnissen oder persönlichen Ansichten des Arztes ist, könnte es zu einer Stabilisierung des Arzt-Patient-Verhältnisses kommen (Feuerstein et al. 2003). Mit der Einführung pharmakogenetischer Tests könnten sich weitere Aspekte der Beziehung zwischen Arzt und Patient verändern: Mit den Testergebnissen sind Medikamentenwirkungen belegt. So könnten die

Patienten zum einen weniger Vorbehalte gegen die Medikamenteneinnahme zeigen, zum anderen würde die Zuversicht, dass die Therapie anschlägt, auf der Seite der Ärzte zunehmen. Ein gesteigertes Vertrauen der Patienten in die Wirksamkeit der Therapie könnte außerdem die Bereitschaft mit sich bringen, den Lebensstil positiv zu verändern, und somit die Basis für ein kosteneffektives Gesundheitssystem darstellen (Hapgood 2003a). Marx-Stölting (2007) weist darauf hin, dass sich die Begegnung zwischen Arzt und Patient in Zukunft komplexer gestalten wird. Der behandelnde Arzt wird eine große Datenmenge berücksichtigen müssen und deshalb auf *“computerized data interpretation“* angewiesen sein. Diese Informationen sollten jedoch nicht ohne Integration der Anamnese und der individuellen Umstände eines Patienten genutzt werden. Ratsam sei also, dass die Durchführung der Tests - trotz der durch sie belegten Therapiesicherheit - nicht *“online“* stattfindet, sondern vor allem von der Weitsicht und der Erfahrung des Behandelnden geleitet wird. Auch Buchanan et al. (2002) beschreiben, dass die Medikamentenwirkung nur zu einem Teil auf die Genvariation eines Individuums zurückzuführen ist. Berücksichtigt man die beeinflussenden Faktoren wie Umwelt, Gesundheitsstatus und Compliance, werde jedoch eine Begrenzung der Testaussage erreicht: Hier würde der Test eher ein mögliches Ergebnis darlegen als eine definitive Aussage zur Art der Verabreichung der Medikamente treffen.

Nach Hapgood (2003 b) sind die Kosten und Vorteile der Pharmakogenetik im klinischen Alltag je nach Situation variabel. So werden bei akuten Notfällen Medikamente ausprobiert. Hier würde die Wirksamkeit nicht erst durch einen Test herausgefunden.

Probenaufbewahrung und Datenschutz. Datenschutz oder das Problem der besonderen Probenaufbewahrung spielen bei dem Umgang mit genetischem Material eine große Rolle. Mit der Benutzung von gekürzten SNP-Profilen, um pharmakogenetische Informationen zu speichern, würden genetische Informationen nicht automatisch zur Verfügung stehen. Die Gefahr des Missbrauchs wäre eingeschränkt. In dem Fall allerdings, da das Gen für die Metabolisierung von Medikamenten wichtig ist, aber zugleich eine Prädisposition für eine Krankheit darstellt, würden diese beiden Informationen selbst bei Gebrauch gekürzter SNP-Profile nicht zu trennen sein (Nuffield Council on Bioethics 2001). Für Haga und Burke (2008) steht einerseits die sichere Archivierung der pharmakogenetischen Daten im Vordergrund, andererseits ist ihnen wichtig, dass die Informationen leicht erreichbar sind. So wären die Vorteile der Tests für jeden Arzt (und

wenn nötig auch für Pharmakologen) nutzbar. Die Übertragbarkeit der Daten ist für mitbehandelnde Kollegen von großer Bedeutung, denn ansonsten müssten die Tests wiederholt durchgeführt werden. Es wäre ratsam, wenn die Patienten ihre pharmakogenetischen Profile z.B. auf einer Magnetstreifenkarte bei sich tragen würden oder wenn die Informationen passwortgeschützt online zur Verfügung stünden (Haga und Burke 2008).

Rolle der Versicherungen, Krankenkassen und Arbeitgeber. Sollten Versicherungen, Krankenkassen oder Arbeitgeber an die pharmakogenetischen Daten gelangen, stellt sich die Frage, ob sie diesen Informationen Konsequenzen folgen lassen würden, etwa Kündigung des Versicherungsschutzes oder Nichtaufnahme eines Kunden aufgrund eines ungünstigen Testergebnisses (Rogausch et al. 2005).

Da die Gefahr der Stigmatisierung besteht, ist die Weitergabe an Dritte, trotz des bedeutsamen Nutzens der pharmakogenetischen Informationen, kritisch zu bewerten (Meyer et al. 2002).

2.6 Zusammenfassung

Während pharmakogenetische Tests schon heute in der Forschung angewendet werden, ist die Umsetzung dieser neuen Therapiemöglichkeiten in der Hausarztpraxis noch nicht oder nur in Ansätzen vollzogen. Hausärzten wird vermutlich eine große Bedeutung zukommen, sollten pharmakogenetische Tests in die Praxis integriert werden. Die Integration ist aber abhängig von der Akzeptanz der Hausärzte gegenüber diesem neuen Gebiet. Während die Einstellung von Hausärzten gegenüber spezifischen genetischen Tests aus Studien bekannt ist (z.B. von Mountcastle-Shah und Holtzman 2000), stellt sich die Frage, ob Hausärzte die genannten ethischen und alltagspraktischen Aspekte pharmakogenetischer Tests anders oder ähnlich bewerten im Vergleich zu sonstigen genetischen Tests. Daher soll die Perspektive der Hausärzte bezüglich Pharmakogenetik gezielt in dieser Doktorarbeit untersucht werden.

3. Fragestellung und Ziel

Aus theoretischen Artikeln zu ethischen und praktischen Problemen der Pharmakogenetik und aus der empirischen Literatur zur Einstellung von Ärzten zu genetischen Tests ergeben sich folgende Fragestellungen und Hypothesen:

1. Inwiefern sind Hausärzte dazu bereit, pharmakogenetische Tests zukünftig in die Routineversorgung zu integrieren?

Wie in Kapitel 2.5 aufgeführt, kann man davon ausgehen, dass Hausärzte unter bestimmten Rahmenbedingungen dazu bereit sind, pharmakogenetische Tests in ihre Hausarztpraxis zu integrieren. Die Rahmenbedingungen, unter denen Hausärzte pharmakogenetische Tests akzeptieren würden, sollen im Folgenden herausgearbeitet und konkretisiert werden.

2. Welche Hoffnungen und Bedenken haben Hausärzte gegenüber pharmakogenetischen Tests?

Man kann davon ausgehen, dass Hausärzte die Hoffnung haben, mithilfe der pharmakogenetischen Tests die Dosierung eines Medikaments besser einstellen zu können. Sie glauben aber, dass durch die Tests neue Probleme zwischen Patienten und Krankenkassen bzw. Versicherungen und auch zwischen Arbeitnehmern und Arbeitgebern auftreten. Weiterhin lässt sich aus der Literatur (vgl. Kapitel 2.5) die Hypothese ableiten, dass Hausärzte große Bedenken bezüglich pharmakogenetischer Tests haben, da sie befürchten, durch diese Tests könnten nicht beabsichtigte Informationen offenbart werden (z.B. ein bisher unbekanntes Krankheitsrisiko). Ebenso bestehen Bedenken, dass sich Patienten durch ein negatives Testergebnis als „defekt“ erleben könnten.

3. Inwieweit und unter welchen Umständen sind Hausärzte bereit, an pharmakogenetischen Forschungsprojekten teilzunehmen?

Es wird angenommen, dass Hausärzte eher an Studien zur Pharmakogenetik teilnehmen, die von einer Universität ausgerichtet werden. Sie würden Patienten zu einer pharmakogenetischen Zusatzuntersuchung im Rahmen von For-

schungsprojekten ermuntern. Sollte die Zusatzuntersuchung keine konkrete Fragestellung aufweisen, werden Hausärzte ihren Patienten keine Empfehlung aussprechen, da auch hier bestimmte Rahmenbedingungen (z.B. Vorhandensein einer bestimmten Fragestellung) für die Hausärzte wichtig sind.

4. Welche Gründe bestehen für die Zustimmung bzw. Ablehnung eines pharmakogenetischen Tests?
5. Welche Informationsbedürfnisse bestehen seitens der Ärzte und woraus könnten bzw. sollten hausärztlich relevante Fortbildungsinhalte bestehen?
6. Welche Rolle könnten Hausärzte in Abgrenzung zu anderen Fachärzten im Bezug auf pharmakogenetische Tests spielen?

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, durch die Untersuchung der Bedenken, Barrieren und Hoffnungen der Ärzte bezüglich pharmakogenetischer Tests Anhaltspunkte dafür zu erhalten, welche Voraussetzungen geschaffen werden müssten, um pharmakogenetische Tests in die Primärversorgung zu integrieren.

4. Material und Methoden

Die vorliegende Arbeit ist eine Befragung von Ärzten auf Basis eines Leitfadens (Querschnittsstudie).

4.1 Studiendesign

Pilotphase

In der Pilotphase wurden 26 Ärzten Einladungsschreiben und Informationen über Pharmakogenetik zugesandt. Das anschließende telefonische Interview diente der Prüfung der Durchführbarkeit der Studie sowie der Verständlichkeit unseres Materials. Gleichzeitig wurden durch offene Fragen weitere, für Hausärzte wichtige Aspekte pharmakogenetischer Untersuchungen gesammelt.

Hauptstudie

Es wurden 378 Hausärzte des Bereichs der KV Westfalen-Lippe schriftlich um Teilnahme an der Studie gebeten. Es bestand die Möglichkeit, schriftlich oder per Fax das Teilnahmeinteresse oder eine Ablehnung zu bekunden. Eine kurze Broschüre mit Informationen über Pharmakogenetik (Definition, mögliche Anwendungsfelder, mögliche Implikationen) und eine Einverständniserklärung erhielten die Ärzte mit dem ersten Anschreiben (siehe Anhang 9.1 / 9.2).

Im nächsten Schritt wurden alle angeschriebenen Ärzte - soweit sie sich nicht eindeutig gegen eine Teilnahme entschieden hatten - telefonisch kontaktiert. Sofern sie bis zu diesem Zeitpunkt noch nicht reagiert hatten, konnte nun ihre Teilnahmebereitschaft erfragt werden. Hatten die Ärzte bereits ihre Zustimmung signalisiert, bestand im Telefonat die Gelegenheit, weitere Fragen zu stellen und einen Termin für das Interview zu vereinbaren.

4.2 Leitfaden

Der Leitfaden für die Telefoninterviews bestand zu Anfang der Pilotphase aus 5 offenen und 15 geschlossenen Fragen. Nach Abschluss dieses ersten Teils wurde der Interviewleitfaden anhand weiterer Literatur und mithilfe der Erkenntnisse aus der Pilotphase (s. Kap. 4.1) verbessert. Die endgültige Fassung des Bogens findet sich im Anhang 9.3, S.81.

Der Begrüßung folgte noch einmal die Definition des pharmakogenetischen Tests. Da während der Pilotphase bei einem Großteil der Interviews der Eindruck entstanden war, dass zwischen pharmakogenetischen Tests und prädiktiven Gentests nicht ausreichend differenziert wurde, wiesen wir am Ende der Einleitung eines jeden Interviews explizit auf diesen Unterschied hin - mit den Worten: „Pharmakogenetische Tests haben also nichts mit prädiktiven Gentests oder Gentechnik zu tun“.

Nach einem kurzen Beispielszenario und der geschlossenen Frage, ob der Arzt seinem Patienten einen pharmakogenetischen Test vor der Verschreibung eines Beta-Mimetikums empfehlen würde, begann der Leitfaden mit acht offenen Fragen. Die Frage aus der Pilotstudie: „Haben Sie **Hoffnungen** in Bezug auf diese Untersuchungen? Welchen **Nutzen** erwarten Sie in der Allgemeinarztpraxis durch die Anwendung pharmakogenetischer Tests? [Könnten Sie das etwas weiter ausführen?]" wurde in der Hauptbefragung nicht mehr miteinbezogen, weil die Antworten der ersten offenen Frage sowohl den erwarteten Nutzen als auch die bestehenden Hoffnungen beinhalteten. Im Anschluss an die ersten acht offenen Fragen folgte auch nach Überarbeitung des Fragebogens der Teil mit den geschlossenen Fragen: vier geschlossene Fragen zu möglichen Befürchtungen, eine zu den Hoffnungen und drei zur persönlichen Einschätzung des Teilnehmers. Um die Befürchtungen der Hausärzte näher zu explorieren, wurde in dem Fragebogen der Pilotphase unter anderem folgende Frage gestellt:

„Dass ein pharmakogenetischer Test zufällig ein bisher unbekanntes Krankheitsrisiko (welches durch frühzeitigen Einsatz bestimmter Medikamente nicht vermindert werden

könnte) bei einem Patienten aufdecken könnte: Würde Ihnen das große Bedenken, etwas Bedenken oder keine Bedenken bereiten?“

Diese Formulierung erwies sich als zu kompliziert und mehrdeutig. Die Mehrzahl der Hausärzte fragte deshalb nach, ob es überhaupt möglich sei, zufällig ein Ergebnis über ein unbekanntes Krankheitsrisiko mittels eines pharmakogenetischen Tests zu erhalten. Um dies zu verdeutlichen, wurde die Frage umformuliert und enthielt nun den direkten Hinweis auf diese Problematik bei Alzheimerdemenz (s. Anhang 9.3, S.83).

Unter der Überschrift „Befürchtungen“ befand sich in der Pilotphase zusätzlich die Frage, ob Hausärzte große Bedenken hätten, wenn kein für den Patienten passendes Medikament gefunden werden sollte. Da die Möglichkeit, einen Patienten zu betreuen, der bestimmte notwendige Medikamente nicht einnehmen kann, schon heute in der täglichen Praxis existiert, sagten alle teilnehmenden Ärzte übereinstimmend, sie hätten keinerlei Befürchtungen, weil sie dem Patienten dann die gleichen Therapieoptionen anbieten würden wie bisher. Aufgrund der geringen Variation der Antworten konnte die Frage aus dem Fragebogen herausgenommen werden.

Danach kam ein kurzes Beispiel zum Thema Forschung (mit zwei offenen und zwei geschlossenen Fragen). Abschließend wurde nach dem Alter der Teilnehmer, der Praxisgröße (Anzahl der „Scheine“) und dem Ort (ländlich vs. städtisch) der Praxis gefragt. Zusätzlich wurde das Geschlecht der Teilnehmer dokumentiert.

4.3 Teilnehmende Praxen

Pilotphase

Für die Erhebung der Pilotphase wurden aus dem Telefonbuch Postadressen und Telefonnummern von 26 Allgemeinmedizinerinnen bzw. niedergelassenen Internisten im Bereich Lüneburg nach Zufallsauswahl ausgewählt und angeschrieben. Sechs der 26 angeschriebenen Ärzte sandten die Einverständniserklärung zurück (drei Zusagen und drei Absagen). Mit den Ärzten, die sich nicht gemeldet hatten, wurde telefonisch Kontakt aufgenommen. Von diesen konnten 18 erreicht werden, von denen sich noch einmal vier bereit erklärten, an dem Interview teilzunehmen. Da zwei der sieben Hausärzte

nicht zu erreichen waren, konnten letztendlich fünf Ärzte in der Pilotphase befragt werden.

Hauptuntersuchung

Die Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe stellte eine Liste aller niedergelassenen Fachärzte für Allgemeinmedizin bzw. Innere Medizin (Hausärztliche Versorgung) in ihrem Gebiet zur Verfügung. Aus dieser Liste wurden 378 Adressen zufällig ausgewählt, 106 konnten interviewt werden (Abbildung 1).

Um die Gründe für die Absagen ebenfalls analysieren zu können, wurden die Ärzte gebeten, entweder per Fax oder telefonisch einen Grund für die Nicht-Teilnahme anzugeben. Die von den Ärzten oder Arzthelferinnen am häufigsten genannten Antworten waren: Zeitmangel (92), kein Interesse (78), prinzipiell keine Teilnahme an telefonischen Studien (40). Von 38 Ärzten erfuhren wir den Grund für ihre Nicht-Teilnahme nicht.

4.4 Durchführung der Untersuchung

Das Vorgehen bei der Erhebung der Daten war in der endgültigen Untersuchung weitgehend identisch mit dem der Pilotphase. Die Ärzte oder Ärztinnen erhielten zunächst ein Anschreiben mit beigelegter Broschüre und Einverständniserklärung. Die Einverständniserklärung beinhaltete unter anderem die Bitte, auch eine Ablehnung der Teilnahme und deren Gründe mitzuteilen. Den Ärzten wurde für die Teilnahme an der Hauptbefragung eine Aufwandsentschädigung von 20 Euro angeboten.

Für jedes Interview stand ein Fragebogen zur Verfügung, auf dem die Interviewerinnen während des Telefonats alle Antworten des Befragten notierten. Um die Intervieweffekte so gering wie möglich zu halten, wurden die Interviews nur von zwei verschiedenen Personen geführt, die sich an einem standardisierten Interviewleitfaden orientierten. Die Dauer eines Interviews betrug rund 15 (min.12, max. 20) Minuten.

4.5 Auswertung der geschlossenen Fragen

Um Zusammenhänge zwischen den Bedenken (Kriterium) der Hausärzte und möglichen beeinflussenden Faktoren (Prädiktoren) aufzudecken, wurde eine einfache logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Zuerst bildeten wir einen Summenscore für die Items der im Interview festgestellten Bedenken der Ärzte. Diese wurden dann dichotomisiert: Ärzte mit einem Gesamtscore > 3 wurden als "eher besorgt" eingestuft, diejenigen mit einem Gesamtscore ≤ 3 unter dem Attribut "eher unbesorgt" zusammengefasst. Mögliche Prädiktoren waren Alter, Geschlecht, Standort der Praxis und Praxisgröße.

Wir berechneten Odds Ratios (ORs) und das 95%-Konfidenzintervall (d.h. der Bereich, in dem mit 95-prozentiger Sicherheit das "wahre" Resultat liegt), um den Zusammenhang zwischen den potentiellen Prädiktoren und dem Kriterium abschätzen zu können.

Da zwischen keinem Prädiktor und dem Kriterium ein bedeutsamer Zusammenhang in den univarianten Analysen auftrat, wurde auf multiple logistische Regressionsanalysen verzichtet. Zur Datenanalyse wurde das Programm SAS, Version 9.1 verwendet.

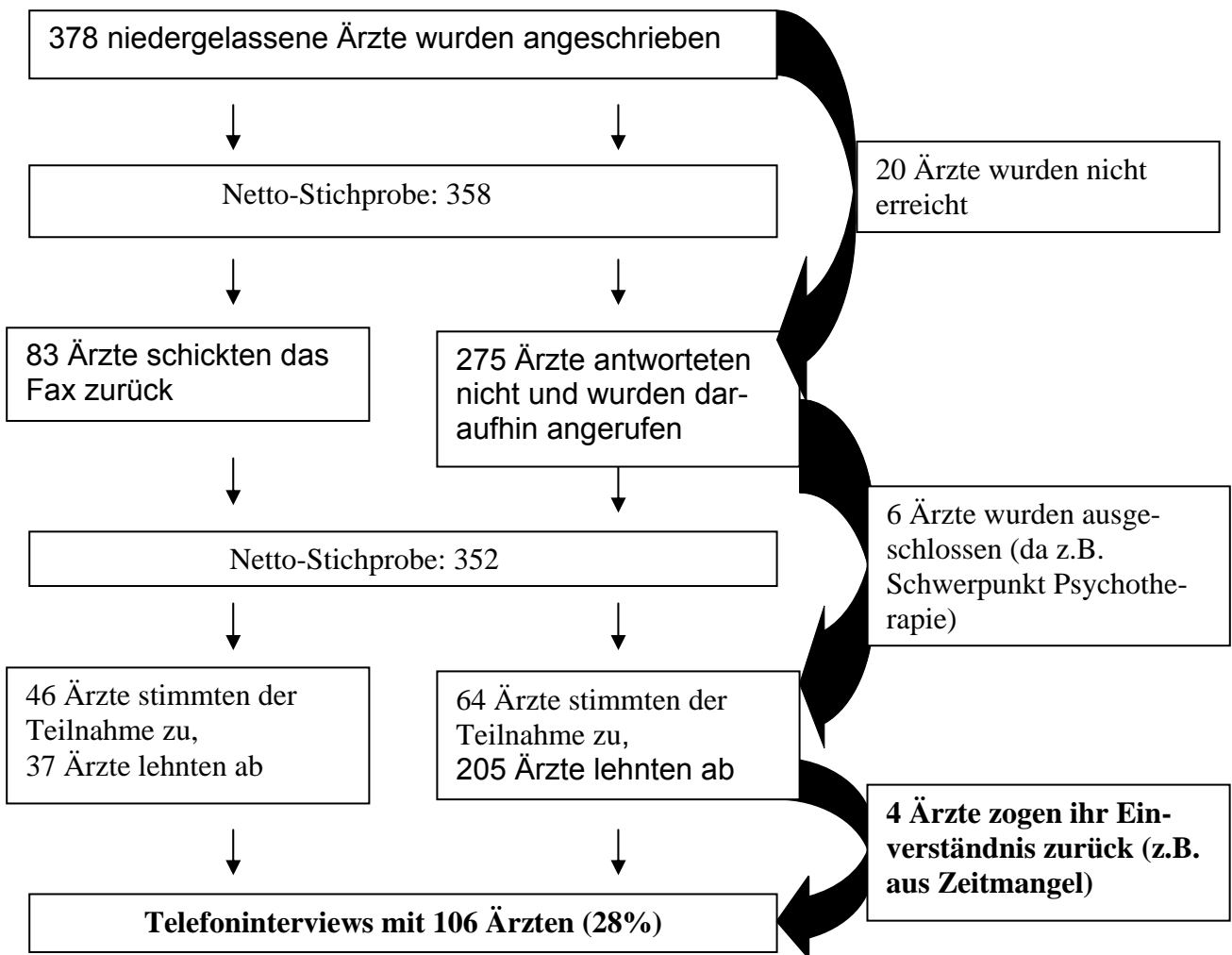


Abbildung 1: Teilnahmebereitschaft der niedergelassenen Ärzte

4.6 Auswertung der offenen Fragen

Um eine orientierende Übersicht zur Auswertung der Antworten zu erhalten, wurden einzelne Fragen thematisch geordnet und in fünf relevante, übergeordnete Komplexe gegliedert. Sich ähnelnde und in Beziehung zueinander stehende Antworten wurden in Anlehnung an den Ablauf induktiver Kategorienbildung (Mayring 1997) in Kategorien zusammengefasst. Es erfolgten mehrere aufeinander folgende Durchgänge der Analyse, in denen die Kategorien erweitert oder modifiziert wurden (zirkuläre Strategie). Sie konnten schließlich den entsprechenden thematischen Komplexen zugeordnet werden:

1. Perspektive der Hausärzte bezüglich pharmakogenetischer Tests

- Indikationen, bei denen der pharmakogenetische Test sinnvoll erscheint
- Möglicher Stellenwert pharmakogenetischer Tests
- Rolle der Hausärzte im Vergleich zu Fachärzten
- Mögliche Veränderungen des Arzt-Patient-Verhältnisses

2. Probleme / Sorgen bezüglich pharmakogenetischer Tests

- Gründe für Ablehnung des pharmakogenetischen Tests vor Einsatz der Betamimetika
- Bedenken bezüglich des pharmakogenetischen Tests und antizipierte Schwierigkeiten für Patienten

3. Hoffnungen bezüglich pharmakogenetischer Tests

Gründe für Zustimmung zum pharmakogenetischen Test vor Einsatz der Betamimetika

4. Informationsbedarf der Ärzte über pharmakogenetische Tests

- Weitere Informationen, die vor Durchführung des Tests benötigt werden
- Relevante Inhalte möglicher Fortbildungen

5. Einstellung der Hausärzte zu pharmakogenetischen Studien und Forschung

- Einstellungen zu verschiedenen Organisatoren pharmakogenetischer Studien
- Einstellungen zu pharmakogenetischen Zusatzuntersuchungen im Rahmen einer Studie
- Einstellungen zu pharmakogenetischen Zusatzuntersuchungen im Rahmen einer Studie ohne konkrete Fragestellung
- Informationen, die wichtig sind, um Empfehlungen an die Patienten bzgl. der Teilnahme an o.g. Studien zu geben.

Die Darstellung der Kategorien erfolgt tabellarisch. Es wurden alle Fragen von den teilnehmenden Ärzten beantwortet. Da teilweise pro Frage und Teilnehmer mehrere Gründe genannt wurden, spiegelt die Gesamtzahl der Nennungen nicht die Anzahl der Teilnehmer wider. Dies wurde in den Tabellen durch den Hinweis "Mehrfachantworten" kenntlich gemacht. Insgesamt gesehen spiegelt jedoch die Häufigkeit der Nennungen die Proportion in der Ärzteschaft wider.

4.7 Datenschutz und Ethik

Für die Auswertung der Daten wurde ein Code für jeden teilnehmenden Arzt vergeben und zusammen mit den Initialen des Teilnehmers, dessen Geschlecht und dem Datum des Interviews gespeichert. Vor Interviewteilnahme wurde den Ärzten erläutert, dass sowohl ihre Aussagen als auch die anvertrauten Daten anonym dokumentiert werden. Das Vorgehen dieser Dissertation (Antragsnummer 29/07/02) hat die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen genehmigt.

5. Ergebnisse

5.1 Stichprobe

Die 106 Teilnehmer der Befragung waren größtenteils (42%) der Altersstufe zwischen 40 und 50 Jahren zuzuordnen; 37% waren zwischen 50 und 60 Jahren; älter als 60 Jahre waren 14%; 8% waren jünger als 40. Ein Viertel der Teilnehmer waren Ärztinnen. Im Mittel betrug die Scheinanzahl der teilnehmenden Praxen 1328 Scheine, wobei 4,6% keine Angaben gemacht haben und in der Berechnung Gemeinschafts- und Einzelpraxen nicht getrennt berücksichtigt worden sind. Etwas über die Hälfte der teilnehmenden Praxen befand sich in einem Einzugsbereich mit mehr als 50.000 Einwohnern (städtisch), die übrigen 47% arbeiteten im ländlichen Raum.

235 der 246 Nicht-Teilnehmer konnten hinsichtlich ihres Geschlechts und ihres Wohnortes in den Vergleich mit einbezogen werden: Ein Viertel der Absagen kam von Frauen, drei Viertel von Männern und entsprach somit dem Verhältnis unter den Teilnehmern. 177 Personen (75%) im Einzugsgebiet > 50000 nahmen nicht an dem Interview teil – eine etwas höhere Quote als unter den Teilnehmern.

5.2 Perspektive der Hausärzte bezüglich pharmakogenetischer Tests

55 (51,9%) Ärzte würden ihren Patienten vor Verschreibung eines Betamimetikums einen pharmakogenetischen Test empfehlen; 42,9% würden den Test bei dieser Indikation nicht empfehlen; 5,2% waren unentschieden. Nach Ansicht der meisten Ärzte erscheint der Einsatz pharmakogenetischer Tests sinnvoll bei chronischen Erkrankungen bzw. Erkrankungen, die eine Dauertherapie erfordern wie z.B. Arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz, KHK, Stoffwechselerkrankungen (bes. Hyperlipoproteinämie, Diabetes), COPD und Asthma (Tabelle 2). Außerdem würde ein großer Teil der Befragten die Anwendung pharmakogenetischer Tests vor der Anwendung bestimmter Medikamente oder Medikamentenkombinationen für gerechtfertigt halten: bei der Gefahr von Wechselwirkungen verschiedener Medikamente untereinander oder auch bei Medikamenten,

von denen bekannt ist, dass sie für zahlreiche unerwünschte Nebenwirkungen verantwortlich sein können.

Tabelle 2: Sinnvolle Indikationen pharmakogenetischer Tests

Pharmakogenetische Tests sinnvoll bei	N
Behandlung der arteriellen Hypertonie, Herzinsuffizienz, KHK	52
Behandlung von COPD, Asthma	36
Behandlung von chronischen Erkrankungen oder bei Krankheiten, die eine Dauertherapie erfordern	28
Behandlung von Stoffwechselerkrankungen (z.B. beim Einsatz von CSE-Hemmern)	20
Behandlung von onkologischen Erkrankungen	14
Einsatz von teuren Medikamenten und bei Medikamenten mit erheblichen Nebenwirkungen	10
Behandlung von Erkrankungen des rheumatologischen Formenkreises	9
Behandlung von psychiatrischen Erkrankungen (z.B. Einsatz v. Antidepressiva, Neuroleptika)	9
Behandlung von multimorbiden Patienten: Kontrolle von Wechselwirkungen der Medikamente untereinander	7
Behandlung von Allergien (mit Antihistaminika)	4
Therapieversagern der konservativen ersten Therapie	3
Behandlung des Morbus Parkinson	3
Keine Nennung eines spezifischen Medikaments oder einer bestimmten Krankheit	2
schlechtem Gesundheitszustand (kein Ausprobieren von Medikamenten möglich)	2
schmerztherapeutischen Behandlungen	2
immunsuppressiver Therapie	1
genetisch bedingten, familiär gehäuften Krankheiten	1
Behandlung von geriatrischen Erkrankungen	1
Behandlung von Infektionskrankheiten	1
Pharmakogenetische Tests sind nicht sinnvoll	
Keine Begründung	1

Antworten von N = 106 Ärzten; Mehrfachnennungen möglich

Unabhängig von den möglichen Indikationen für den Einsatz des Tests, wurden 49 Nennungen für einen großen Stellenwert pharmakogenetischer Tests (in der Hausarztpraxis der Zukunft) abgegeben (Tabelle 3).

Tabelle 3: Möglicher Stellenwert pharmakogenetischer Tests

Geringer Stellenwert	N
Keine Begründung	14
... weil Kostenaufwand zu hoch (z.B. steigende Krankenkassenbeiträge)	7
... weil Bereitschaft der Ärzte zu gering: Zeitaufwand, negative Einstellung zu Tests	6
... weil Erfahrung der Ärzte wichtiger	
Großer Stellenwert	
... als Standard in täglicher Routineversorgung langfristig steigende Bedeutung	40
Keine Begründung	8
... weil Patienten großes „Technikvertrauen“ haben und sich selber via Internet informieren können	1
Eingeschränkte Bedeutung	
Bedeutung je nach Kosten und praktikabler Untersuchung	12
Nur bei Einsatz teurer Medikamente oder bei der Behandlung schwerwiegender, seltener Krankheiten	9
Bedeutung je nach Krankheit und bei Langzeittherapie	6
Arzt hat noch keine Meinung, weil solche Tests noch nicht infrage kommen	3
Große Bedeutung, falls vermehrt Unwirksamkeit von Präparaten	2
Große Bedeutung nur bei häufigen Krankheiten	2
Nur relative Bedeutung; wichtiger: Veränderung des Patientenverhaltens	1
Stellenwert wie Tumormarker, HIV-Test oder Antibiogramme	1
Hoffnung auf großen Stellenwert, befürchtet aber inadäquate Maßnahmen zur Einführung der Tests	1

Antworten von N = 106 Ärzten; Mehrfachnennungen möglich

Hierbei bezogen sich 55 Nennungen darauf, dass den Hausärzten - im Gegensatz zu anderen Fachärzten - bei der routinemäßigen Anwendung der Pharmakogenetik die größere Rolle zukommen werde; 28 gingen von einem geringeren Stellenwert der Hausärzte aus (Tabelle 4); die übrigen Ärzte konnten den Hausärzten bzw. anderen Fachärzten keine bestimmte Rolle zuordnen. Für 58,5% der Befragten wäre es persönlich eher ein Vorteil, über ihre genetische Veranlagung Bescheid zu wissen; 25,5% glaubten, sie hätten dadurch Nachteile; 16% konnten es nicht einschätzen.

Tabelle 4: Rolle der Hausärzte im Vergleich zu anderen Fachärzten

Rolle der Hausärzte variiert / bleibt ungeklärt, weil ...	N
Güte der Methode wichtig, egal wer Test durchführt	13
je nach Krankheitsbild entweder FA oder HA wichtig ist	4
Hausärzte nur koordinieren und an FÄ überweisen (bürokratischer Aufwand würde stark ansteigen)	3
Rolle der Hausärzte noch nicht einschätzbar	2
Tests nur in Kliniken Bedeutung erlangen werden	1
Hausärzte lediglich „Empfänger“ der Ergebnisse	1
Hausärzte zurückhaltender in Anwendung sein werden	1
Keine Begründung	1
Rolle der Fachärzte größer als Rolle der Hausärzte, weil ...	
Tätigkeitsfeld der HÄ umfangreich (Tests sollten bei spezifischeren Fragestellungen anderer Fachbereiche Anwendung finden)	25
Rolle der Hausärzte größer als Rolle der Fachärzte - aufgrund/bei ...	
Funktion als erste Ansprechpartner (haben festere Patientenbindung, können deshalb individuell Bedeutung des Tests vermitteln)	37
Leitung vollständiger Therapiekonzepte und koordinierender Funktion zwischen den Fachbereichen	17
guter Durchführbarkeit des Tests, da so Verträglichkeit und Dosierung der Medikamente objektivierbar.	1

Antworten von N=106 Ärzten; Mehrfachnennungen möglich

Etwa die Hälfte der befragten Ärzte (56 Nennungen) glaubte, der Einsatz pharmakogenetischer Tests würde die Arzt-Patient-Beziehung positiv verändern (Tabelle 5); 47 Ärzte gingen von keinerlei Veränderungen aus; einige wenige waren der Meinung, das Verhältnis von Arzt zu Patient würde sich negativ verändern (der Patient könnte sich durch den Test zu stark "durchleuchtet" fühlen) oder die Beziehung zum Hausarzt würde sich ändern, weil der Patient den Test ablehnt (weitere Antworten in Tabelle 5).

Tabelle 5: Mögliche Veränderungen des Arzt-Patient-Verhältnisses

Erwartete positive Veränderungen	N
Größeres Vertrauen seitens der Patienten durch individuellere Behandlung	34
Verbesserung der Compliance durch Aussicht auf Therapieerfolg unabhängig von subjektiver Einschätzung des Arztes	20
Durch Linderung der Beschwerden Besserung des Verhältnisses	2
Erwartete negative Veränderungen	
Patient fühlt sich "zu stark durchleuchtet"	2
Test würde Patienten verunsichern, dadurch hoher Erklärungsbedarf	2
Patienten würden passiver in ihrem Verhalten werden, da sie sich auf Laborwert verlassen	1
Patienten lehnen Test ab, dadurch gestörtes Verhältnis zu Arzt	1
Verhalten der Patienten richtet sich nach Testergebnis: positives Ergebnis würde gutes Verhältnis zum Arzt bedeuten	1
Keine Veränderungen	
Keinerlei Veränderungen erwartet	47

Antworten von N=106 Ärzten; Mehrfachnennungen möglich

5.3 Probleme der Hausärzte bezüglich pharmakogenetischer Tests

Die Möglichkeit, dass das Testergebnis beispielsweise nicht angeforderte, negative Informationen bezüglich des Risikos einer Alzheimer-Demenz enthalten könnte, machte 23 Ärzten (21,7%) "große Sorgen"; rund die Hälfte (48,1%) äußerte "keine Sorgen". Bedenken, dass sich Patienten durch ein negatives Ergebnis als andersartig oder defekt erleben könnten, wurden ebenfalls geäußert: Der größere Teil der Ärzte (38,7%) berich-

tete allerdings, dass ihnen diese Möglichkeit keinerlei Sorgen bereite, 27,4% machten sich „große Sorgen“.

65 Ärzte (61,3%) hatten „große Sorgen“, dass bei einem negativen Testergebnis eventuell Nachteile bei der Neuaufnahme in eine private Krankenversicherung entstehen könnten. Dass der Arbeitgeber oder auch Versicherungen Druck ausüben könnten, einem pharmakogenetischen Test zuzustimmen, bereitete mehr als zwei Dritteln (71,7%) der Befragten „große Sorgen“ (Abbildung 2, Tabelle 6).

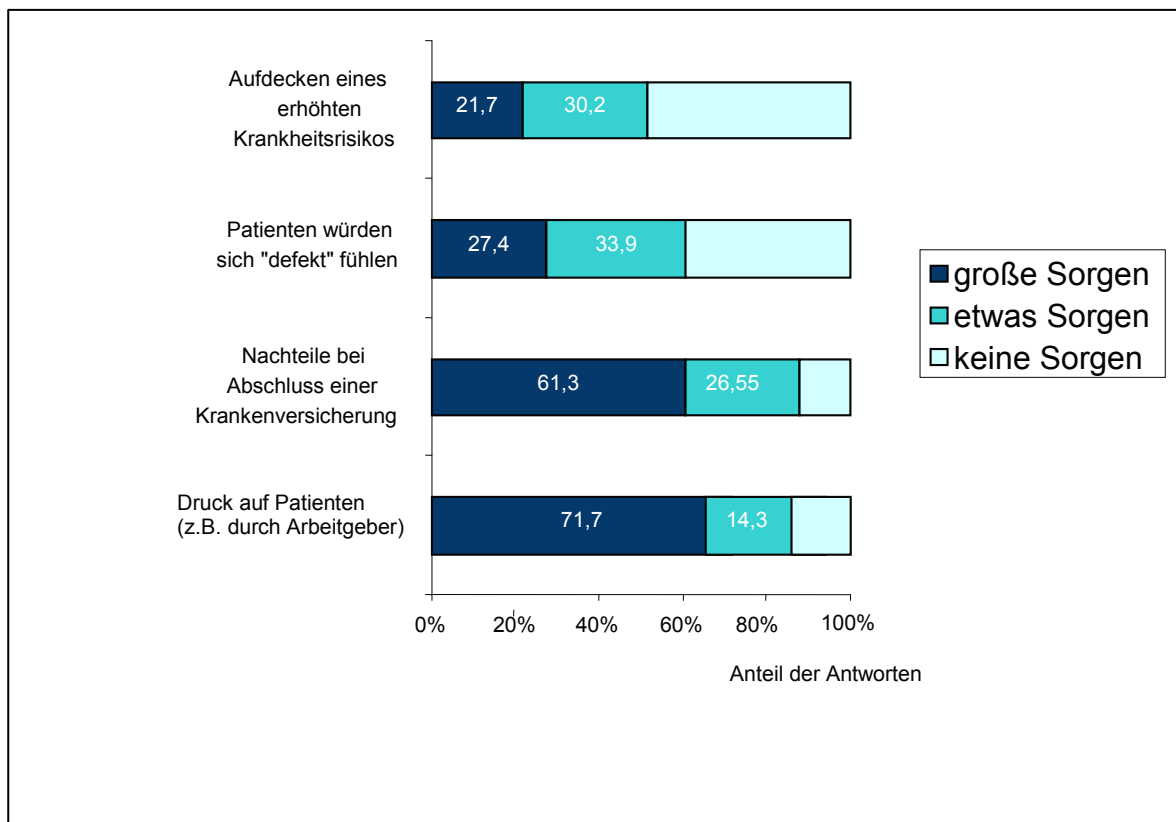


Abbildung 2: Bedenken der Hausärzte bezüglich pharmakogenetischer Tests

Im Hinblick auf mögliche Prädiktoren der oben genannten Sorgen oder Bedenken unterschieden sich Ärzte aus städtischen und ländlichen Regionen, jedoch nicht signifikant. Es zeigte sich nur eine signifikante Tendenz (Tabelle 7): Ärzte, die in ländlichen Gebieten arbeiten, neigen zu einer angsterfüllteren oder sorgenvolleren Einstellung als jene, die für ein Einzugsgebiet von mehr als 50.000 Einwohnern zuständig sind (Odds Ratio=2,16; 95% - Konfidenzintervall: 0,89 - 5,25; $p = 0.09$).

Tabelle 6: Bedenken gegenüber pharmakogenetischen Tests aus Sicht der Hausärzte

Bedenken	N
Anonymität, Datenschutz (Angst vor Weitergabe der Ergebnisse an Krankenkassen oder Arbeitgeber)	9
Zu hohe Kosten, zu aufwendig	6
Missverständnisse bzgl. Untersuchungsmodalitäten durch Patienten (... "Genetik ..."); gute Aufklärung ist wichtig, ansonsten Ablehnung durch Patienten	4
Anonymität, Datenschutz (Angst vor missbräuchlicher Verwendung der DNA, des Blutes)	3
Systematische Fehler (Validität könnte nicht gegeben sein)	1
Anwendung der Tests bei akuten Krankheiten	1
Zeitpunkt des Tests ist nicht festzulegen	1
Keine Bedenken	
Bei guter Aufklärung des Patienten und Einhaltung von Anonymität und Datenschutz	82

Antworten von N = 106 Ärzten; Mehrfachnennungen möglich

Gefragt nach ihren Gründen, einen pharmakogenetischen Test vor Therapiebeginn mit Betamimetika nicht zu empfehlen, wurden 15 Antworten gegeben, 7 mal nannten die Teilnehmer eine Lungenfunktionsprüfung oder einen Broncholysetest als ausreichend, um zu entscheiden, ob sie dem Patienten das Betamimetikum verschreiben würden oder nicht. Andere sagten, dass der Nutzen des Tests vor Ansetzen eines Betamimetikums zu gering sei, weil die Medikamente in der Regel von Anfang an wirken und kaum unerwünschte Wirkungen zeigen (Tabelle 8).

Tabelle 7: Prädiktoren für Bedenken der Hausärzte gegenüber pharmakogenetischen Tests

Prädiktoren	Prävalenz; N (%)	OR	95% KI	p
Alter				
≤ 50 J.	37 (71.15)	1		
> 50 J.	40 (74.07)	1.16	0.49 - 2.72	0.74
Geschlecht				
weiblich	19 (70.37)	1		
männlich	58 (73.42)	1.16	0.44 – 3.05	0.76
Ort der Niederlassung				
städtisch	36 (65.45)	1		
ländlich	41 (80.39)	2.16	0.89 - 5.25	0.09
Praxisgröße				
< Median*	41 (70.69)	1		
> Median	36 (75.00)	1.24	0.52 - 2.95	0.62

* Der Median der Praxisgröße lag bei 1200 Scheinen

KI: Konfidence Intervall; N: Nummer; OR: Odds ratio

Tabelle 8: Gründe für Ablehnung eines pharmakogenetischen Tests

Gründe gegen den Einsatz eines pharmakogenetischen Tests bei Verordnung von Betamimetika	N
Gewünschte Informationen bereits durch Lungenfunktionsprüfung oder Broncholyse-Test	7
Nutzen der Tests bei Betamimetika zu gering, weil meistens von Anfang an wirken und kaum Nebenwirkungen	6
Test nicht sinnvoll, da Compliance der Patienten wichtig (zu langes Warten auf das Testergebnis)	1
Pharmakogenetischer Test nicht sinnvoll in der hausärztlichen Versorgung; Medikamente als erfolgreiches „Werkzeug“	1
Unentschiedenheit bezüglich Einsatz pharmakogenetischer Tests	
Test nicht besonders therapie relevant, andere Faktoren wie z.B. Rauchstatus, Compliance (...) wichtiger	2

Antworten von N = 106 Ärzten; Mehrfachnennungen möglich

Im Gegensatz dazu hatten mehr als zwei Drittel der Interviewteilnehmer - bei guter Aufklärung der Patienten und bei Einhaltung von Datenschutz und Anonymität - keinerlei Bedenken oder erwarteten keine Schwierigkeiten bei dem Einsatz pharmakogenetischer Tests (auch außerhalb der Betamimetika) (Tabelle 6).

5.4 Hoffnungen der Hausärzte bezüglich pharmakogenetischer Tests

Etwa die Hälfte der Hausärzte (53,8%) hielt es für "eher wahrscheinlich", durch einen pharmakogenetischen Test einen besseren Anhalt als bisher für ein passendes Medikament und dessen Dosierung bei einem Patienten zu erhalten; 29,3% der Ärzte hielten das für "sehr wahrscheinlich" und 2,8% (bzw. 14,1%) für "sehr (bzw. eher) unwahrscheinlich". Auch für die Empfehlung des pharmakogenetischen Tests vor Verschreibung eines Betamimetikums wünschten die meisten Hausärzte, die sich in diesem speziellen Fall für die Anwendung des Tests entschieden, besser die individuelle, günstigste Dosierung ermitteln und dadurch von Anfang an gezielter therapieren zu können. 30 der befragten Ärzte konnten sich allerdings nicht für eine primäre Anwendung der Tests entscheiden. Ihnen erschien es sinnvoll, die Betamimetika zu testen und dann erst bei Bedarf (sollten sie keinerlei Wirkung oder aber unerwünschte Nebenwirkungen zeigen) als zweiten Schritt einen pharmakogenetischen Test einzusetzen (Tabelle 9).

Voraussetzung für die Durchführung eines pharmakogenetischen Tests war für 85,9% der Befragten eine explizite Zustimmung der Patienten; 12,3% würden nicht immer eine Einverständniserklärung einholen, sondern situationsabhängig entscheiden (Tabelle 9).

Tabelle 9: Gründe für Zustimmung zu einem pharmakogenetischen Test

Hoffnung auf Therapievorvorteile	N
Test ermöglicht bessere Einstellung der individuellen Dosis, dadurch gezieltere, sichere Therapie von Anfang an	36
Nachlassende Wirksamkeit von Medikamenten besser abschätzbar	3
Nicht erforderliche Behandlung bliebe dem Patienten erspart	2
Keine näheren Angaben	9
Einschränkungen	
Vorteile nur bei nicht-akuten Krankheitsbildern / Langzeittherapie	4
Test nur bei schwerwiegenden Krankheiten	3
Vorteile nur bei ausgeglichenem Verhältnis von Aufwand und Nutzen	3
Sinnvoll nur, wenn Test etabliert und valide (klinische Testergebnisse vorhanden)	3
Nur, wenn Kostenübernahme durch Krankenkassen	2
Ausschluss anderer Gründe für das Nichtansprechen der Therapie, dann Anwendung bei komplizierten Patienten	1
Vorteile vor allem bei genetisch vorbelasteten Patienten	1
Anwendung nur bei hoher Versagerquote des Medikaments	1
Sonstige Vorteile	
Kostensenkung, da Therapieversager vorher ausgeschlossen	6
Patient hat keine Nachteile und Arzt das Gefühl, etwas werde getan	1
Hoffnung auf bessere Compliance	1
Bedingungen für Akzeptanz des Tests als "zweiter Schritt"	
Primär kein pharmakogenetischer Test nötig; bei Bedarf (z.B. bei Nichterfolg einer Therapie) später durchführbar	30

Antworten von N = 106 Ärzten; Mehrfachnennungen möglich

5.5 Informationsbedarf der Ärzte

Vor der Durchführung der pharmakogenetischen Tests wünschten die Hausärzte wissenschaftliche Belege für Nutzen der Tests sowie Informationen über Therapiekonsequenzen und die Aussagekraft der Ergebnisse. Alle diese Informationen sollten wissenschaftlich belegt sein, ebenso die Spezifität und Sensitivität der Tests (vgl. Tabelle 10). Um die Tests in die Hausarztpraxis integrieren zu können, möchten die verantwortlichen Ärzte über konkrete Rahmenbedingungen informiert werden: Kosten, Kostenübernahme, Wirtschaftlichkeit, Testablauf, Arbeitsaufwand, Labor-Standorte. Andererseits wünschten sie auch speziellere Informationen über ihre Patienten: Allergietests, Schwierigkeiten mit anderen Medikamenten, ausführliche Familienanamnese; Compliance. Einigen Ärzten erschien es wichtig, den pharmakogenetischen Test noch nicht beim ersten Arztbesuch anzubieten, weil ihnen der jeweilige Patient zu dem Zeitpunkt noch nicht ausreichend bekannt sei.

Viele Ärzte hatten genaue Vorstellungen über relevante Inhalte und über den Ablauf von Fortbildungen für den Fall, dass pharmakogenetische Tests in die Routineversorgung integriert werden sollten. Relevante Themen waren: Kann der Test gut bei minimalem Zeitaufwand integriert werden? Sind Tests praktikabel? Gewünscht wurden kurze prägnante Fortbildungen über die Ziele der pharmakogenetischen Tests, insbesondere über die entstehenden Kosten, wissenschaftliche Belege für die klinische Relevanz der Tests, Therapiekonsequenzen und Sicherheit der Tests. Außerdem wurde Anwendungsbeispielen eine große Bedeutung beigemessen: Bei welchem Medikament bzw. bei welcher Krankheit kann der Test sinnvoll eingesetzt werden? In sechs Nennungen hielten Ärzte Informationen für relevant, die sich speziell mit Transportsystemen der einzelnen Medikamente und mit Bioverfügbarkeit bzw. Wechselwirkung der verordneten Medikamente untereinander beschäftigen. Drei mal erschien es wichtig, Informationen über die Datenverarbeitung und über die Dokumentation der Daten zu bekommen (ob z.B. genetische Informationen auf Chipkarten gespeichert werden sollen). Informationen über Anonymität und Datenschutz sollten bekannt werden, damit der behandelnde Arzt einen Missbrauch der persönlichen Daten eines jeden Patienten ausschließen kann (Tabelle 11).

Die Mehrzahl der befragten Ärzte sprach sich für eine kurze, prägnante Fortbildung aus, die z.B. durch geschulte Mitarbeiter stattfinden könnte, die ähnlich Pharmareferenten die Praxen aufsuchen. Fortbildung in kleinen Gruppen, ähnlich „Qualitätszirkeln“, wurde ebenso vorgeschlagen wie Fortbildungen mit „Workshopcharakter“. Ein neutrales formelles Merkblatt für Patienten könnte bei der Vermittlung des erworbenen Wissens an die Patienten weiterhelfen.

Tabelle 10: Notwendigkeit weiterer Informationen vor Durchführung eines Tests

Wissenschaftliche Belege für Nutzen der Tests	N
Definition des erwarteten Nutzens durch vorherige Festlegung der Therapiekonsequenz	23
übersichtliche Studien über Aussagekraft und Validität, Spezifität und Sensitivität	28
Erfolgsrate der Tests statistisch gesichert (hoher Evidenzgrad wichtig)	5
Statistiken zur Rate fehlbehandelter Patienten in den letzten Jahren	1
Rahmenbedingungen	
Übernahme der Kosten durch Krankenkassen, sonst Abschätzung des Kostenaufwandes für Patienten; Garantie wirtschaftlicheren Arbeitens	42
Wichtig für Testablauf: Standorte der Labore	32
Praktikabilität der Tests (minimaler Zeitaufwand für Arzt)	26
Dauer des Zeitraums Blutabnahme – Ergebnis	8
Garantierte(r) Datenschutz/Anonymität	3
Festlegung der ärztlichen Aufgabe bei Durchführung des Tests	2
Konkreter Untersuchungsauftrag: keine Weitergabe nicht verlangter Informationen aus Laboren an den Arzt	2
Spezielle Informationen zu Anwendungsbeispielen	
Welche Rezeptoren spielen bei der Krankheit/dem Medikament besondere Rolle	5
Anteil der Patienten mit Wirkungsabschwächung durch Gewöhnung: Test nur sinnvoll, wenn dieses Problem entsprechend oft auftritt	1
Informationen zu den Patienten	
Familienanamnese, Compliance, Allergien, Schwierigkeiten mit Medikamenten	7
Einschätzung der möglichen Testbelastung für Patienten	1
Einverständniserklärung	1
Test nur sinnvoll bei möglichen therapeutischen Alternativen	1
Keine weiteren Informationen	

Keine weiteren Informationen benötigt 7

Antworten von N = 106 Ärzten; Mehrfachnennungen möglich

Tabelle 11: Gewünschte Form der Fortbildung

Art der Fortbildung	N
Kurz und prägnant über Ziele und Kosten-/Nutzen-Relation; Vermittlung von Details; konkrete Anwendungsmöglichkeiten; Informationen über die Evidenz	44
Literaturhinweise und Internetadressen unabhängig von Fortbildungen	5
Leitung durch Hausärzte, die schon Erfahrung mit Tests haben	1
geschulte Mitarbeiter sollten - ähnlich Pharmareferenten - in Praxis kommen	1
Qualitätszirkel; kleine Gruppen	1
Workshopcharakter	1
neutrales, formelles Merkblatt für Patienten	1
<hr/>	
Keine Fortbildungen	
Schon zu viele Fortbildungen; Tests und Fortbildung in fachärztliche Hände	2

Antworten von N = 106 Ärzten; Mehrfachnennungen möglich (inkl. Tab. 10)

5.6 Einstellungen der Hausärzte zu pharmakogenetischen Studien und Forschung

Insgesamt gesehen waren alle Teilnehmer negativ gegenüber Studien der Industrie eingestellt, mehr als drei Viertel der Hausärzte (86 Nennungen) würden der Teilnahme an einer Studie mit pharmakogenetischer Fragestellung eher zustimmen, wenn die Leitung der Studie einer akademischen Institution (z.B. einer Universität) obliegen würde. Hier stünden keine offensichtlichen materiellen Interessen im Vordergrund und man hoffte auf Objektivität seitens der Universität, auf wissenschaftlicheren Hintergrund im Gegensatz zur Pharmaindustrie und höhere Datensicherheit. Für 22,6% war es egal, ob eine Studie von der Pharmaindustrie ausgerichtet wird oder von einer akademischen Institution, denn der Einblick in den wahren Hintergrund der Studie bestünde weder bei der Universität noch in der Pharmaindustrie (Tabelle 12).

Tabelle 12: Einstellungen zu Organisatoren pharmakogenetischer Studien

Gründe für Zustimmung zu universitären Studien	N
Universität seriöser als Pharmaindustrie; Hoffnung auf Objektivität, wissenschaftlichen Hintergrund und höhere Datensicherheit	45
Universität vermutlich weniger an materiellem Gewinn interessiert	40
Im Rahmen eines Lehrauftrags an Universitäten sollte Forschung durch Hausarztpraxen eingebunden und unterstützt werden	1
Gründe für Ablehnung von Studien der Pharmaindustrie	
Keine objektive Forschung, Darstellung der Ergebnisse zu ihren Gunsten	106
Indifferenz gegenüber der veranstaltenden Institution	
Keinen Einblick in wahren Forschungshintergrund von Universität und Pharmaindustrie	15
Bei verlässlichem Ergebnis und Voraussetzung ethischer, moralischer Grundsätze	7
Studien unabhängig von der veranstaltenden Institution abgelehnt	
Arzt lehnt prinzipiell solche Studien ab	1

Antworten von N = 106 Ärzten; Mehrfachnennungen möglich

Bezüglich einer zusätzlichen Untersuchung über Pharmakogenetik während einer schon stattfindenden Studie würden mehr als zwei Drittel der Ärzte (76 Nennungen) ihre Patienten zur Teilnahme ermuntern - vor allem bei garantierter Anonymität, weil sowohl der wissenschaftliche Nutzen als auch der Erkenntnisgewinn gesichert sei. Es bestand auch die Hoffnung, durch die Erkenntnisse der Studie später wirtschaftlicher arbeiten zu können. Andere Ärzte würden ihren Patienten von einer Teilnahme abraten, weil für die Teilnehmer kein unmittelbarer Nutzen durch die Studie entstehe oder weil der Arzt prinzipiell kein Interesse an Studien habe. Sechzehn Nennungen spiegeln die ärztliche Rolle in diesem Zusammenhang lediglich als Berater wider: Die Teilnehmer würden den Patient allein entscheiden lassen, ob er seine Daten der Forschung zur Verfügung stellen wolle oder nicht (Tabelle 13).

Tabelle 13: Einstellungen zu pharmakogenetischen Zusatzuntersuchungen im Rahmen einer Studie

Ermunterung des Patienten zur Teilnahme	N
Wegen wissenschaftlichem Nutzen und Erkenntnisgewinn (auch von Bedeutung: Wirtschaftlichkeitsfaktor); aber Anonymität unabdingbar	73
Kein Nachteil für Patienten	3
Abraten der Patienten an Teilnahme	
Arzt hat kein Interesse an Forschung	4
Kein unmittelbarer Vorteil durch Studie für Patienten	4
Mangelndes Vertrauen des Arztes in Datenschutz	2
Misstrauen gegenüber jeder Art der genetischen Untersuchung	1
Rechtliche Lage nicht eindeutig	1
Zu wenig Kenntnisse auf dem Gebiet (gefühlsbedingte Skepsis)	1
Zeitmangel, Arzt berät den Patienten gar nicht	1
Keine Beeinflussung des Patienten	
Patient soll allein entscheiden, ob er seine Daten der Forschung zur Verfügung stellen will; Rolle des Arztes: nur aufklärende Funktion	16

Antworten von N = 106 Ärzten; Mehrfachnennungen möglich

Wäre diese Zusatzuntersuchung mit einer unspezifischen Fragestellung verbunden, würden 64,5% ihren Patienten von einer Teilnahme abraten, vor allem weil solche Studien keinen objektivierbaren Nutzen brächten und der Arzt außerdem Bedenken bezüglich des Missbrauchs der Daten hätte. Fast ein Viertel der Ärzte (22 Nennungen) würde ihren Patienten auch bei unspezifischer Fragestellung zu der Studie raten (vgl. Abbildung 3). Aus Tabelle 14 lässt sich ersehen, dass diese Ärzte jedoch die garantierte Anonymität als Voraussetzung erachten würden und einen wissenschaftlichen Nutzen und Erkenntnisgewinn unterstellen.

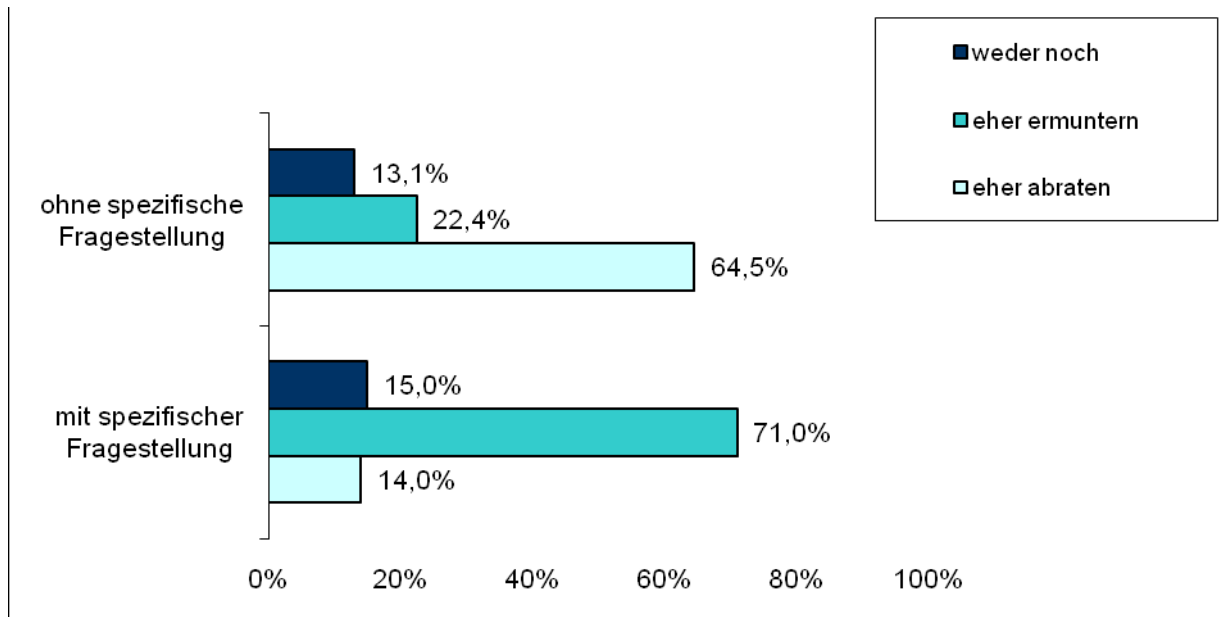


Abbildung 3: Hausärztliche Empfehlung an Patienten zur Teilnahme an pharmakogenetischen Studien

Im weiteren Verlauf der Befragung ging es um den Informationsbedarf von Hausärzten bei möglichen pharmakogenetischen Studien. Hier wünschten die Hausärzte zuallerst Informationen zu Studiendesign (Ablauf der Studie, Leitung der Studie, Geldgeber der Studie und dessen Seriosität) und Fragestellung bzw. zum Ziel der Studie (Tabelle 15). Informationen über die Art der Untersuchungen waren ebenso wichtig wie die Klärung der Frage, ob der individuelle Patient einen Vorteil durch die Teilnahme an der Studie hätte. Gewährleistung des Datenschutzes und der Anonymität sowie Angaben, wer Zugang zu den erhobenen Daten habe, wurde in 22 Nennungen als relevant angesehen.

Tabelle 14: Einstellungen zu pharmakogenetischen Zusatzuntersuchungen ohne konkrete Fragestellung

Ermunterung des Patienten zur Teilnahme	N
Bei garantierter Anonymität, da wissenschaftlicher Nutzen und Erkenntnisgewinn	22
Abraten des Patienten von der Teilnahme	
Bei fehlender Fragestellung kein objektivierbarer Nutzen; Missbrauchsgefahr des Blutes bzw. der Daten	62
kein Forschungsinteresse	3
Kein unmittelbarer Vorteil für Patienten	2
Arzt misstraut jeder Art genetischer Untersuchungen	1
Mangelndes Vertrauen in Datenschutz	1
Rechtliche Lage nicht eindeutig	1
Keine näheren Angaben	1
Keine Beeinflussung der Entscheidung des Patienten durch Arzt	
Patienten sollen selbst einschätzen, wie risikoreich eine Studienteilnahme wäre	13

Antworten von N = 106 Ärzten; Mehrfachnennungen möglich

Tabelle 15: Hausärztlich erwünschte Studieninformationen um Empfehlung an Patienten geben zu können

Informationen über Rahmenbedingungen	N
Datenschutz/Anonymität (Zugriff auf gespeicherte Daten)	22
Kenntnisse über Veranstalter und dessen Seriösität	11
Art der Untersuchungen und möglicher Vorteil für Patienten	10
Verbleib der Blutproben nach Gebrauch	1
Erläuterung der Rechtslage bei pharmakogenetischen Studien	1
Wirtschaftliche Faktoren (Gesamtbelastung des Gesundheitssystems)	1
Gewünschte Informationen über wissenschaftlichen Nutzen	
Studiendesign (Ablauf, Leitung, Geldgeber; besonders wichtig: Fragestellung und Ziel)	54
Studienergebnis (Beweis für Sinn und Praktikabilität der Tests? Vorteil für medizinischen Fortschritt?)	4
Nutzen für persönliche medizinische Arbeit oder für Patienten	4
Studie allgemein wissenschaftlich zugänglich	1
Studie über schon bekannte Wirkstoffgruppe (dann keine Zustimmung), Studie über neuen Wirkstoff, der wichtig für weiteren Fortschritt ist (dann Zustimmung)	1
Darstellung der Ergebnisse „evidenzbasiert“?	1
Informationen über schon bestehende Studienergebnisse	3
Keine weiteren Informationen	
Keine weiteren Informationen nötig	14

Antworten von N=106 Ärzten; Mehrfachnennungen möglich

6. Diskussion

Die vorliegende Untersuchung verfolgte das Ziel, die Einstellung von Hausärzten gegenüber pharmakogenetischen Tests zu untersuchen. Im Vordergrund stand die Frage, inwieweit Hausärzte pharmakogenetische Tests als Teil der Routineversorgung akzeptieren würden und welche Rahmenbedingungen über die Akzeptanz entscheiden.

6.1 Einstellung von Ärzten gegenüber pharmakogenetischen Tests

Rund die Hälfte der befragten Hausärzte würde ihren Patienten vor Verschreibung eines Betamimetikums einen pharmakogenetischen Test empfehlen. Zugleich hält es ein vergleichbarer Anteil der Befragten insgesamt für eher unwahrscheinlich, durch pharmakogenetische Tests bessere Anhaltspunkte zu erhalten, welcher Patient welches Medikament in welcher Dosierung benötigt.

Bei den Gründen, die für den Einsatz der Tests vor Beginn der Therapie genannt wurden, steht die Hoffnung im Vordergrund, durch einen pharmakogenetischen Test die individuell günstigste Dosierung des optimalen Medikaments für den Patienten ermitteln zu können, um eine gezielte Therapie einzuleiten. Erhofft wird außerdem, dass sich Patienten besser betreut fühlen und sich die Compliance durch Aussicht auf sicheren Therapieerfolg verbessert.

Diese Sichtweisen korrespondieren mit den in der Literatur beschriebenen theoretischen Annahmen. Wolf et al. (2000) nennen die Aussicht, von Anfang an eine zielgerichtete Therapie anbieten zu können, als einen Vorteil pharmakogenetischer Tests. Auch Davies et al. (2006) beschreiben das Konzept der individualisierten Therapie als einfach und gefällig und hoffen z.B. in der Therapie mit Azathioprin auf Vorteile durch gezielte Behandlung von Beginn an. Außerdem könnte die durch den Einsatz des Tests erworbene Erkenntnis Patienten zur Prävention und zum verbesserten Gesundheitsverhalten animieren (Kirchheiner et al. 2003).

Ein Großteil der Befragten, die vor Beginn der Therapie mit einem Betamimetikum einen pharmakogenetischen Test nicht empfehlen würden, begründete ihre Zurückhaltung damit, dass bereits ein Broncholyse-Test ausreichende Informationen liefere, um die Patienten auf ein Betamimetikum einstellen zu können. Außerdem würden die Medikamente meist von Anbeginn der Therapie wirken und in der Praxis ein so geringes Nebenwirkungsprofil aufweisen, dass ein Test in diesem Fall überflüssig wäre. So fordern die befragten Allgemeinärzte wissenschaftliche Belege für Nutzen der Tests sowie Informationen über Therapiekonsequenzen und Aussagekraft der Ergebnisse.

Es fehlen ausreichende Belege aus klinischen Studien, wonach pharmakogenetische Tests für viele Indikationen den herkömmlichen diagnostischen Verfahren in ihrer Kosten-/Nutzen-Relation überlegen sind (Gardner und Begg 2006; Freund und Wilfond 2002; Knottknerus et al. 2002). Ein systematischer Literaturreview zur Kosteneffektivität pharmakogenetischer Therapien (Swen et al. 2007) stufte von 11 publizierten Kosteneffektivitätsanalysen 7 als nachweisbar kosteneffektiv ein und je 2 als nicht kosteneffektiv bzw. als fraglich kosteneffektiv. Corkindale et al. (2007) vermuten im mangelnden Wissen über die durch den Test verursachten Kosten einen der wesentlichen Gründe, warum die Tests in Adelaide (Australien) kaum durchgeführt werden. Am Beispiel von TPMT bzw. durch Azathioprin verursachte Nebenwirkungen (z.B. Neutropenie) stellten Compagni et al. (2008) dar, dass die Behandlung der Neutropenie pro Patient ca. 2116 € kostet, der präventive TPMT-Test aber nur 68 €. Wu und Fuhlbrigge (2008) sehen in der schnellen Entwicklung der genetischen Forschung einen wichtigen Schritt zur Senkung der Testkosten.

Die Möglichkeit, durch Bestimmung der Medikamentenkonzentration im Plasma (z.B. durch Therapeutisches Drug Monitoring, TDM) die Wirksamkeit von Medikamenten zu überprüfen, steht weiterhin im Vordergrund des ärztlichen Handelns (Becquemont 2003). Sheffield und Phillimore (2009) weisen jedoch darauf hin, dass nicht alle Medikamente für TDM zur Verfügung stehen und ein weiterer Vorteil des pharmakogenetischen Tests darin besteht, dass er nur einmalig durchgeführt werden muss - trotzdem herrscht weiterhin keine Einigkeit über die Stellung des Tests in klinischer Praxis. Es wird deutlich, dass pharmakogenetische Tests Informationen über traditionelle Maßnahmen (z.B. Beurteilung des klinischen Outcomes, TDM) hinaus liefern müssen, um als brauchbare Methode integriert zu werden. Manolopoulos (2007) macht den man-

gelanden Nachweis der klinischen Bedeutung der Tests verantwortlich für die schleppende Einführung in die tägliche Routine. Außerdem fehlen spezifische Empfehlungen für die Einstellung der Dosis basierend auf dem pharmakogenetischen Genotyp (Meisel et al. 2000; Kirchheiner et al. 2003).

„Tagging“ gilt als wertvolle Methode zur Optimierung pharmakogenetischer Studien. Ohne überzählige SNPs zu typisieren, können die für die Pharmakogenetik wichtigen SNPs dargestellt und somit das Ausmaß und die Kosten der Genotypisierung reduziert werden (Sabbagh et al. 2008). Als weitere wichtige Orientierung für den Hausarzt in der Frage, welche genetischen Marker er untersuchen lassen sollte, wären Studien wichtig, die zeigen, welche Polymorphismen - und welche weiteren genetischen Einflüsse - in der Verstoffwechslung von Medikamenten eine große Rolle spielen. Auch Shields und Lerman (2008) halten die Entwicklung klinischer Leitlinien und anderer Entscheidungshilfen für wichtig, um die Tests in den Praxisalltag zu integrieren.

Eine erfolgreiche, positive Entwicklung lässt sich im Zusammenhang mit Abacavir verzeichnen: Studien zur pharmakogenetischen Testung auf die HLA-B*5701-Variante zeigten eine hohe Sensitivität und Spezifität. Seitdem das bekannt ist, und der Test vor Therapiebeginn durchgeführt wird, ist die Verschreibung von Abacavir (in Großbritannien) angestiegen. Der Gebrauch pharmakogenetischer Biomarker kann also zu steigendem Medikamentengebrauch führen und in vielen Fällen ein integrierter Teil der Medikamentenentwicklung werden (Ingelman-Sundberg 2008). Bestimmte Medikamente wurden aufgrund ihrer gravierenden Risiken und Nebenwirkungen - trotz guter therapeutischer Effektivität - vom Markt genommen. Durch die Anwendung der Pharmakogenetik könnten sie trotzdem bei passendem Profil eingesetzt werden (Sillon et al. 2008).

Als eine der Hauptindikationen für den Einsatz pharmakogenetischer Tests gelten für einen Großteil der befragten Ärzte chronische Erkrankungen und Erkrankungen, die eine Dauertherapie erfordern, zum Beispiel arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz oder Stoffwechselerkrankungen. Es stimmt mit den Empfehlungen aus der Literatur überein, dass pharmakogenetische Tests gerade hier das wichtigste Anwendungsgebiet finden werden, da ein Therapieversagen in diesen Fällen eine erhöhte Morbidität und Mortalität mit sich bringen würde (Lichter und Kurth, 1997; Shields et al. 2007). Sheffield und Phillimore (2009) empfehlen Tests vor allem bei Medikamenten, die eine schmale the-

therapeutische Breite aufweisen. In der aktuellen Literatur finden sich besonders häufig zwei Testanwendungsgebiete (Wu und Fuhlbrigge 2008): zum einen die HER2-neu (human epidermal growth factor receptor 2) -Testung für Trastuzumab, zum anderen die VKORC1 (Vitamin K epoxide reductase complex 1) -Testung für die Anwendung von Warfarin. Diese repräsentieren zwei Gebiete der häufigen Testanwendung: mit dem Mamma-Ca eine Erkrankung mit erhöhter Mortalität, mit der Warfarin-Therapie ein Medikament mit schmaler therapeutischer Breite.

Für die meisten Hausärzte hängt der Stellenwert, den pharmakogenetische Tests in der zukünftigen Patientenversorgung einnehmen können, von bestimmten Rahmenbedingungen ab. Häufig vertraten sie die Meinung, dass ihnen erst dann eine steigende Bedeutung zugeschrieben werden könnte, wenn sie sich als kostengünstig, praktikabel und effizient erwiesen haben. Auch Shah (2004) nennt folgende Aspekte als wesentliche Faktoren, die die Einbindung pharmakogenetischer Tests in die Routineversorgung maßgeblich beeinflussen werden: medizinischer Bedarf an diesen Tests, klinische Validität und Nützlichkeit, praktikable Handhabung sowie alternativ zur Verfügung stehende Behandlungsoptionen. Übereinstimmend mit dem Ergebnis unserer Studie ergab eine Umfrage unter 74 US-amerikanischen Hausärzten am Beispiel der Raucherentwöhnung durch Nikotinpflaster, dass drei Viertel der Befragten pharmakogenetische Tests in die Therapieplanung einbeziehen würden, wenn die Tests leicht verfügbar und preiswert wären (Stamp und David 2003). Swen et al. (2007) formulieren mehrere Anforderungen für die Einführung der Tests, besonders Informationen zur Kosteneffektivität und zur Kosten/Nutzen Relation der pharmakogenetischen Tests sowie die Entwicklung von Leitlinien für den klinischen Gebrauch der Testresultate.

Von den niedergelassenen Ärzten werden zudem konkrete Aussagen über folgende Rahmenbedingungen gewünscht: Kosten, Kostenübernahme, Effektivität, Arbeitsaufwand. Für die Befragten sind also – neben logistischen Aspekten und der Aussagekraft der Tests – die wirtschaftlichen Konsequenzen der pharmakogenetischen Tests ebenfalls von Bedeutung. Emery und Hayflick (2001) befürchten diesbezüglich einen Anstieg der Kosten. Auch Robertson et al. (2002) und Swen et al. (2007) halten vor Einführung der Tests die Klärung folgender Fragen für grundlegend wichtig: In welchen Situationen empfiehlt sich ein pharmakogenetischer Test und wie können die Ergebnisse konkret genutzt werden? So beurteilen Hausärzte genetische Tests insbesondere im Hinblick

auf den Nutzen in der Routineversorgung und nach ihrer Praktikabilität (Robins und Metcalfe 2004). Entsprechend würden sie weniger Detailwissen zu den Tests benötigen, sondern eher Fertigkeiten, um Patienten in ihrer Entscheidung zu unterstützen und sie über die gegebenen Risiken aufzuklären.

6.2 Konsequenzen pharmakogenetischer Tests für die hausärztliche Versorgung

Gut die Hälfte der befragten Hausärzte geht davon aus, dass ihnen bei der routinemäßigen Anwendung pharmakogenetischer Tests eine größere Rolle als anderen Fachärzten zukommen werde, da sie für die Patienten meist eine koordinierende Funktion in Gesundheitsfragen einnehmen. Diese Aussage deckt sich mit Annahmen aus der Literatur (z.B. Morren et al. 2006; Shields et al. 2007). Acheson und Wiesner (2004) begründen das unter anderem damit, dass Interaktionen zwischen Genen und Umwelt und deren individuelle Auswirkung auf die Gesundheit ein komplexes Bild ergeben, das vor allem Allgemeinmediziner überschauen können. Auch Shields und Lerman (2008) heben hervor, dass bei der Anwendung pharmakogenetischer Tests nicht nur die Gene, sondern auch die Berücksichtigung der Interaktionen der Polymorphismen mit anderen Medikamenten und Umwelteinflüssen wichtig sind. Unter der Frage: *“Are primary care physicians ready?”* kommen sie zu dem Schluss, dass es jetzt an der Zeit ist, niedergelassene Ärzte in die Planung für die Ressourcenverteilung, in genetische bzw. pharmakogenetische Schulungen und in die Entwicklung einer Infrastruktur für die regelmäßige Anwendung der Tests einzubinden.

In Hinblick auf die Frage, ob die Einführung pharmakogenetischer Tests Veränderungen im Arzt-Patient-Verhältnis nach sich ziehen würde, sind die Befragten zwiesgespalten: Während knapp die Hälfte von positiven Veränderungen ausgeht, nehmen die restlichen Teilnehmer an, dass es zu keinerlei Veränderungen im Arzt-Patient-Verhältnis kommen wird. Marx-Stölting (2007) weist auf eine mögliche Veränderung des Arzt-Patient-Verhältnisses hin, in der Literatur der letzten Jahre finden sich jedoch keine Hinweise darauf, dass diese durch die Durchführung eines Tests negativ ausfallen könnte; allenfalls wird eine günstige Beeinflussung des Arzt-Patient-Verhältnis durch die Einführung pharmakogenetischer Tests vermutet (Feuerstein et al. 2003), da die Patien-

ten den Eindruck bekommen könnten, die Medikamentenverordnung geschehe unabhängig von den Kenntnissen oder Einschätzungen des jeweiligen Arztes, und sie somit dem Test als objektives Instrument mehr Vertrauen schenken könnten als der persönlichen Einschätzung des Arztes. Shields et al. (2008) stellten in ihrer Analyse fest, dass Hausärzte eher bereit waren, ihre Patienten zur Anwendung eines genetischen Tests an eine entsprechende Beratungsstelle zu empfehlen, als diesen selbst durchzuführen. Bei Rogausch et al. (2006) wird deutlich, dass die Patienten voraussetzen, dass ein pharmakogenetischer Service von Fachpersonen angeboten wird, die mit Zuversicht den Test erklären, interpretieren und die Ergebnisse effektiv nutzen können. Ob das durch genetisches Fachpersonal oder durch Hausärzte gewährleistet wird, scheint von zweitrangiger Bedeutung zu sein. Wichtig für das Arzt-Patient-Verhältnis ist die Kompetenz des Arztes.

6.3 Bedenken von Hausärzten gegenüber pharmakogenetischen Tests

Die Vorbehalte eines Großteils der befragten Hausärzte betraf den möglicherweise entstehenden Nachteil bei der Neuaufnahme in eine private Krankenversicherung, sollte der Test ein ungünstiges Ergebnis aufzeigen. Die Möglichkeit, dass Arbeitgeber oder Versicherungen Druck auf die Patienten ausüben könnten, einem pharmakogenetischen Test zuzustimmen, bereitete fast zwei Dritteln der Befragten große Sorgen. Auch Mountcastle-Shah und Holtzman (2000) äußerten Bedenken, dass Patienten je nach Testergebnis ihren Krankenversicherungsschutz verlieren könnten.

In der Literatur wurde die Vermutung aufgestellt, es könnte ein Problem für Ärzte darstellen, wenn das Testergebnis nicht angeforderte, negative Informationen (etwa bezüglich des Risikos einer Alzheimer-Demenz) aufzeigen würde (Meyer et al. 2002). In Hinblick auf diese Möglichkeit äußerte dagegen nur rund ein Fünftel der Befragten große Bedenken. Shields und Lerman (2008) vermuten bei der Anwendung eines genetischen Tests in der Raucherentwöhnungstherapie (Therapie wird am Genotyp des Rauchers ausgerichtet) größere Bedenken von Hausärzten: die im Test entdeckten Polymorphismen sind nämlich assoziiert mit der Aussage über Suchtanfälligkeit bzw. psychiatrische Konditionen des/der Untersuchten.

Während die Gefahr, dass sich das Selbstbild von Patienten infolge eines pharmakogenetischen Tests ungünstig verändern könnte („Ich bin andersartig / defekt“), bei Renegar et al. (2001) und bei Issa (2002) diskutiert wird, bereitete dies dem größeren Anteil unserer Studienteilnehmer keine Sorgen. In beiden Fällen waren sich die Befragten einig, diese Probleme durch adäquate Aufklärung und Betreuung der Patienten meistern zu können. Die explizite Zustimmung der Patienten war für 86% der befragten Mediziner eine Voraussetzung für die Durchführung eines pharmakogenetischen Tests. Dies entspricht der in der Literatur geforderten Einführung eines „informed consent“ für die Patienten (Robertson 2001; Buchanan et al. 2002).

Die oben genannten Bedenken der Hausärzte, zu denen auch Bedenken bezüglich Datenschutz und Umgang der pharmakogenetischen Informationen durch Versicherungen und Arbeitgeber gehören, könnte das seit dem 1. Februar 2010 in Kraft getretene Gendiagnostikgesetz (GenDG) auffangen (Bundesgesetzblatt 2009). Unter Berücksichtigung der hier angesprochenen ethischen Bedenken bedeutet das im Einzelnen:

- Wahrung des Rechts auf informationelle Selbstbestimmung des Patienten, d.h. Stärkung der Selbstverantwortung und Recht auf Nichtwissen
- Vermeidung von Gefahren genetischer Diskriminierung
- Anwendungsbereich: genetische Untersuchungen inklusive der ermittelten Ergebnisse; Umgang mit genetischen Proben und Daten
- Verantwortlichkeit der ärztlichen Person im Hinblick auf Beurteilung und Mitteilung des Untersuchungsergebnisses
- Verantwortliche ärztliche Person muss Daten an Labor pseudonymisieren
- Grundsatz: Genetische Untersuchung / Analyse sowie Gewinnung der genetischen Probe nur mit vorheriger und schriftlicher Einwilligung des Betroffenen gegenüber der verantwortlichen ärztlichen Person
- Einwilligung muss folgendes umfassen: Entscheidung über den Umfang der Untersuchung; ob und inwieweit das Untersuchungsergebnis zur Kenntnis zu geben ist
- Aufklärung: muss vor der Einwilligung des Betroffenen durch die verantwortliche ärztliche Person durchgeführt und dokumentiert werden; Inhalt: Aussagekraft der genetischen Untersuchung und der erzielbaren Ergebnisse sowie deren therapeutisch möglichen Konsequenzen und eventuelle gesundheitli-

che Risiken; vorgesehene Verwendung der genetischen Probe sowie der Ergebnisse; das Recht des Betroffenen die Einwilligung jederzeit zu widerrufen; das Recht auf Nichtwissen (und die Ergebnisse vernichten zu lassen); wichtig: angemessene Bedenkzeit für den Betroffenen

- Das Labor darf die genetische Analyse nur vornehmen, wenn Einwilligung vorliegt
- Mitteilung des Untersuchungsergebnisses: nur an die betroffene Person durch verantwortlichen Arzt/Ärztin; Labor darf Ergebnis nur an die Person mitteilen, von der es beauftragt wurde
- Aufbewahrung des Untersuchungsergebnisses: durch verantwortliche ärztliche Person in der Behandlungsdokumentation des Betroffenen für zehn Jahre
- Genetische Proben müssen unverzüglich vernichtet werden, wenn sie ihren Zweck erfüllt haben
- Versicherungs- und Arbeitsleben: grundsätzliches Verbot der Ermittlung genetischer Daten für Versicherungszwecke oder durch den Arbeitgeber, d.h. auch bereits vorgenommene genetische Untersuchungen dürfen nicht verlangt oder verwendet werden.

Darüber hinaus wird erst die Praxis zeigen, inwieweit das Gesetz wirklich greift und Hausärzten und Fachärzten die Arbeit erleichtert. Der bürokratische Aufwand dürfte durch die Umsetzung des Gesetzes deutlich ansteigen und trotz der nun getroffenen, nahezu zweifelsfreien rechtlichen Bedingungen bleiben doch einige "Schlupflöcher": Ab einer Versicherungssumme von >300 000 Euro dürfen Versicherungen Informationen über bereits vorgenommene genetische Untersuchungen verlangen. Außerdem gibt es Ausnahmeregelungen für Arbeiter, die mit problematischen chemischen Stoffen umgehen: Zum Schutz des Arbeitnehmers dürfen genetische Untersuchungen durchgeführt werden. Zusätzlich besteht keine spezifische Regelung für Forschungsarbeiten mit genetischen Daten und Proben und somit existiert weiterhin Raum für Bedenken und Unklarheiten bei ihrer Durchführung.

6.4 Einstellungen der Hausärzte zu pharmakogenetischen Studien und Forschung

Hausärzte würden der Teilnahme an einer Studie mit pharmakogenetischer Fragestellung in der Mehrzahl der Fälle eher zustimmen, wenn die Leitung der Studie einer Universität obliegen würde: Im Gegensatz zur Pharmaindustrie stehen hier keine offensichtlichen materiellen Interessen im Vordergrund. Bezüglich einer zusätzlichen Untersuchung über Pharmakogenetik (mit unspezifischer Fragestellung) während einer schon stattfindenden Studie würden zwei Drittel der Befragten ihren Patienten von einer Teilnahme vor allem abraten, weil die Studie keinen objektivierbaren Nutzen bringe und außerdem Bedenken bestehen, die Daten könnten missbraucht werden.

In der Literatur finden sich kaum Hinweise, inwieweit die durchführende Institution die Bereitschaft zur Studienteilnahme beeinflusst. Marty et al. (2003) fanden jedoch ebenfalls, dass die Studienteilnahme von der wahrgenommenen Relevanz der Forschungsfragen abhängt. Zusätzlich zeigte sich auch hier der hohe Stellenwert motivationsfördernder Faktoren wie Sinn der Fragestellung sowie Interesse der Ärzte für das entsprechende Thema. Auch finanzielle Aspekte können motivationsfördernd sein: Die Zeit, die Ärzte in eine Studienteilnahme investierten, stieg mit Höhe der finanziellen Abgeltung.

Unsere Studie zeigt, dass Hausärzte abhängig von der veranstaltenden Institution entscheiden und eine wichtige Schutzfunktion wahrnehmen, indem sie nicht unkritisch Studien an ihre Patienten herantragen würden: So bewahren sie die Patienten vor scheinbar modernen, aber in ihrem Nutzen möglicherweise zweifelhaften Verfahren. Interessant ist in diesem Zusammenhang der Hinweis von Lexchin et al. (2003), dass industriegesponserte Studien vier mal so häufig ein positives Ergebnis darstellen als unabhängig durchgeführte Studien. Die Bedenken der Ärzte gegenüber Studien der Pharmaindustrie scheinen somit nicht ungerechtfertigt, Ergebnisse aus industriegesponserten Studien tragen dennoch zu einem breiten Erkenntnisgewinn bei: Von GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG wurde die für die Pharmakogenetik wichtige PREDICT 1 Studie gesponsert, die eine signifikante Reduktion der Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Abacavir beweisen konnte. Hier kommt es bei 4-8% der mit Abacavir behandelten Patienten zu einem AHS (Abacavir hypersensitivity syndrome). Studien belegten

den Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von HLA-B*5701 und AHS, sodass ein Screening auf dieses Allel in den klinischen Alltag integriert wurde, obwohl ein negatives Testergebnis die Überempfindlichkeitsreaktion nicht völlig ausschließt (Nolan 2009; Phillips und Mallal 2009). Aus diesen Erkenntnissen wurde 2008 folgende Konsequenz gezogen: in Deutschland ist ein pharmakogenetischer Test vor Verordnung von Abacavir rechtsverbindlich Pflicht (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte 2008).

Abschließend soll erwähnt werden, dass die "personalisierte Medizin" schon dort beginnt, wo in der Therapieplanung individuelle Gegebenheiten wie z.B. Alter, Geschlecht und Gewicht berücksichtigt werden. Pharmakogenetische Tests stellen also nur einen Teil in der - schon laufenden - Entwicklung der individualisierten Therapie dar. Genetische Informationen - wie z.B. der G6PD-Mangel - werden schon lange in therapeutische Konzepte einbezogen. Auch bei der Behandlung von Koagulopathien wird mit der Untersuchung auf Faktor-V-Leiden- Mutation oder Protein C/S-Mangel auf pharmakogenetische Testmethoden zurückgegriffen, ohne diese direkt als "pharmakogenetischen Test" zu bezeichnen. Tests ohne formalisierte Patientenaufklärung und Patientenzustimmung sind somit klinisch lange üblich (Levy und Young 2008).

6.5 Diskussion der Methode

Diese Querschnittstudie basiert auf einer telefonischen Befragung von Hausärzten (Fachärzten für Allgemeinmedizin und Internisten). McColl et al. (2001) stellen dar, dass die Telefonumfrage der persönlichen Befragung und dem postalischen Interview in Hinblick auf die Teilnahmeraten überlegen ist. Die Methode der telefonischen Befragung kann allerdings - wie jede Methode - möglichen Schwächen bei der Fragebogenentwicklung, der Auswahl der Stichprobe sowie der Art der Interviewführung („Interviewereffekte“) unterliegen:

Die Entwicklung des Interviewleitfadens beruhte auf einer Übersicht der aktuellen Literatur: Aus den möglichen psychologischen, familiären, sozialen und ethischen Konsequenzen pharmakogenetischer Tests wurde ein Leitfaden entwickelt, der zu Beginn pilotiert und anschließend in Hinblick auf die Bandbreite und Verständlichkeit der Fragen

optimiert wurde. Zusätzlich wurde versucht, mögliche Interviewereffekte durch die Standardisierung des Fragebogens mit vorgeschriebenem Interviewablauf sowie die Durchführung der Interviews durch zwei geschulte Interviewer so gering wie möglich zu halten.

Die Teilnahmerate der Hausärzte (28% der 378 angeschriebenen Ärzte) war relativ gering - trotz der Aufwandsentschädigung von 20 Euro pro Interview. Solche Teilnahmeraten sind allerdings in allgemeinmedizinischen Forschungsprojekten nicht unüblich und entsprechen der anderer Studien (Wetzel et al. 2005; Hummers-Pradier et al. 2008). Theoretisch denkbar wäre, dass sich bevorzugt Kritiker genetischer bzw. pharmakogenetischer Ansätze oder aber Befürworter dieser Methoden zur Teilnahme entschließen. Wir haben jedoch keine Hinweise auf eine systematische Selektion der Beteiligten finden können, da sich die Gruppe der Nicht-Teilnehmer hinsichtlich der Geschlechterverteilung nicht gravierend von der Gruppe der Teilnehmer unterschied. Betrachtet man die Verteilung der Nicht-Teilnehmer in ihrem jeweiligem Einzugsgebiet, arbeiten 58 Personen (25%) im ländlichen Raum und 177 Personen (75%) im städtischen Einzugsgebiet. Bei den teilnehmenden Ärzten bestand hingegen ein nahezu ausgeglichenes Verhältnis von 53% (städtisch) zu 47% (ländlich). Auf Selektionseffekte wird man aus dieser Verteilung nicht unbedingt schließen können.

Da der Begriff "Pharmakogenetik" noch wenig verbreitet ist, wurden die Hausärzte vor Beginn der Interviews in einer standardisierten Weise über die Definition, den Ablauf, mögliche Vor- und Nachteile pharmakogenetischer Tests informiert, um eine vergleichbare Ausgangsbasis zu schaffen. Das Informationsblatt wurde in der Pilotphase ebenfalls auf Verständlichkeit und Neutralität hin überprüft. Möglicherweise wäre die Bewertung der Ärzte jedoch anders ausgefallen, wenn eine alternative Indikation als Beispiel zur Anwendung eines pharmakogenetischen Tests genannt worden wäre (statt Asthma bronchiale z.B. eine Erkrankung, die schwieriger zu therapieren ist). Die Bewertung wäre eventuell auch positiver ausgefallen, wenn mehr Details zu den Tests bekannt gewesen wären (z.B. Spezifität und Sensitivität der Tests), was aber auf Grundlage des gegenwärtigen Forschungsstands kaum möglich war. Eine Replikation unserer Ergebnisse in einer größeren Stichprobe und unter Verwendung weiterer Anwendungsbeispiele ist daher wünschenswert.

Eine weitere Schwäche unserer Studie ist die fehlende Powerberechnung. Da im Vorfeld jedoch keinerlei Einstellungen der Hausärzte gegenüber den pharmakogenetischen Tests bekannt waren, betraten wir mit dieser Studie "Neuland", sodass es nicht einmal Anhaltspunkte über die Einstellungen unter Hausärzten und mögliche Unterschiede (z.B. nach Geschlecht, Alter, Praxislage etc.) gab, die für eine solide Fallzahlkalkulation erforderlich gewesen wären.

6.6 Schlussfolgerung

Aufgrund ihrer zentralen Rolle im Gesundheitssystem wird auf Hausärzte vermutlich – neben anderen Fachärzten - zukünftig die Aufgabe zukommen, Patienten über die Möglichkeit und ggf. über die Risiken pharmakogenetischer Tests aufzuklären und Testergebnisse mit ihnen zu besprechen, sollten diese in die Routineversorgung integriert werden. Ungefähr die Hälfte der von uns befragten Ärzte würde einen pharmakogenetischen Test bei Asthma bronchiale empfehlen; als Hauptindikationen für die Anwendung pharmakogenetischer Tests werden chronische Erkrankungen und medikamentöse Dauertherapien genannt.

Vor Einbindung der Tests in die tägliche Praxisroutine müssten aus Sicht der befragten Hausärzte bestimmte Rahmenbedingungen gewährleistet werden (z.B. Schutz vor Nachteilen bei Krankenkassen und Versicherungen). Die explizite Zustimmung der Patienten ist für die meisten Ärzte zwingende Voraussetzung. Informationsbedarf äußerten die Befragten vor allem in Hinblick auf die Aussagekraft und Gütekriterien pharmakogenetischer Tests und deren Überlegenheit im Vergleich zur herkömmlichen Vorgehensweise sowie Fragen der Kostenübernahme. Von Universitäten durchgeführte pharmakogenetische Studien mit klarer Fragestellung und Ziel sowie garantierter Anonymität würde die Mehrheit der befragten Hausärzte eindeutig befürworten.

Die befragten Hausärzte scheinen das Risiko einer Gefährdung - etwa des Versicherungsschutzes - gegen die Vorteile eines pharmakogenetischen Tests sorgfältig abzuwägen. Der Schutz vor Nachteilen für Patienten mit einem ungünstigen Genotyp sowie eine umfassende Aufklärung der Patienten über die möglichen sozialen Folgen des

Testergebnisses wird als unumgänglicher Teil der Rahmenbedingungen zukünftiger Tests angesehen.

7. Zusammenfassung

Hintergrund: Das Ziel pharmakogenetischer Tests ist die Optimierung medikamentöser Therapien, indem genetische Informationen genutzt werden, um für Patienten individuell das passende Medikament in der passenden Dosierung wählen zu können. Unsere Untersuchung sollte die Einstellung von Hausärzten zu pharmakogenetischen Tests in der Routineversorgung ermitteln.

Methoden: Hausärzte des Bezirks Westfalen-Lippe wurden bezüglich ihrer Einstellung gegenüber pharmakogenetischen Untersuchungen mithilfe halb-standardisierter Telefoninterviews befragt. Antworten auf geschlossene Fragen wurden deskriptiv, Antworten auf offene Fragen inhaltsanalytisch ausgewertet.

Ergebnisse: Rund 28% (106/378) der postalisch zur Studienteilnahme eingeladenen Hausärzte nahmen an der Befragung teil. Die Teilnehmer würden mehrheitlich pharmakogenetische Tests vor allem unter der Bedingung akzeptieren, dass der Nachweis von Praktikabilität und Kosteneffektivität sowie der Ausschluss von Nachteilen für die Patienten vorausgesetzt werden können. Die Hälfte (54/106) der Ärzte würde einen pharmakogenetischen Test vor Verschreibung eines Betamimetikums empfehlen, wenn die Kosten von den Krankenkassen übernommen werden. Bedenken bei der Anwendung pharmakogenetischer Tests bestanden vor allem in Bezug auf mögliche Nachteile bei Krankenkassen und Versicherungen. So fürchteten Ärzte, es könnte Druck zur Teilnahme ausgeübt werden oder Patienten mit einem ungünstigen Testergebnis müssten Nachteile in Kauf nehmen. Die Durchführung eines pharmakogenetischen Tests ohne explizite Zustimmung vonseiten der Patienten ist für die Mehrheit der Hausärzte undenkbar. Drei Viertel der Befragten (73/106) würden der Teilnahme an einer pharmakogenetischen Studie zustimmen, wenn diese durch eine Universität durchgeführt würde. Mehr als 70% der Ärzte würden ihren Patienten zur Teilnahme an einer Studie mit klarem Ziel und klarer Fragestellung raten.

Schlussfolgerung: Niedergelassene Ärzte haben Interesse an pharmakogenetischen Tests. Bevor dieses Verfahren jedoch Bestandteil der täglichen Routine werden kann, wünschen sie grundlegende wissenschaftliche Studien zum Nutzen der Pharmakogene-

tik in der aktuellen Diagnostik und Therapie. Weiterhin müsste die Finanzierung der Tests gesichert und der Missbrauch der Ergebnisse durch Krankenkassen, Versicherungen oder Arbeitgeber ausgeschlossen sein. Wenn diese Voraussetzungen erfüllt sind, wünschen die Ärzte durch Fortbildungen über Ablauf und klare Indikationen eines pharmakogenetischen Tests informiert zu werden.

8. Literaturverzeichnis

Ach JS, Bayertz K, Wiesing U (2004): Individualisierung von Diagnostik und Therapie. Dtsch Med Wochenschr 129: 2672-2675

Acheson LS, Wiesner GL (2004): Current and future applications of genetics in primary care medicine. Prim Care 31: 449-460

Askew DA, Clavarino AM, Glasziou PP, Del Mar CB (2002): General practice research: attitudes and involvement of Queensland general practitioners. Med J Aust 177: 74-77

Becquemont L (2003): Clinical relevance of pharmacogenetics. Drug Metab Rev 35: 277-285

Buchanan A, Califano A, Kahn J, McPherson E, Robertson J, Brody B (2002): Pharmacogenetics: ethical issues and policy options. Kennedy Inst Ethics J 12: 1-15

Bundesgesetzblatt (2009): Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz-GenDG). BGBl 50: 2529-2538

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte:

http://www.bfarm.de/cln_028/nn_1147772/DE/Pharmakovigilanz/roteHBriefe/functions/2008/rHBriefe2008-node.html_nnn=true (letzter Zugriff: 08. April 2010)

Cattaneo D, Baldelli S, Perico N (2008): Pharmacogenetics of immunosuppressants: progress, pitfalls and promises. Am J Transplant 8: 1374-1383.

Collette D, Thürmann PA (2002): Unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Dtsch Med Wochenschr 127: 1025-1028

Compagni A, Bartoli S, Buehrlen B, Fattore G, Ibarreta D, de Mesa EG (2008): Avoiding adverse drug reactions by pharmacogenetic testing: A systematic review of the economic evidence in the case of TPMT and AZA-induced side effects. Int J Technol Assess Health Care 24: 294-302

Corkindale D, Ward H, McKinnon R (2007): Low adoption of pharmacogenetic testing: an exploration and explanation of reasons in Australia. *Personal Med* 4: 191-199

Davies SM (2006): Pharmacogenetics, pharmacogenomics and personalized medicine: are we there yet? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 111-117

DEGAM: "Fachdefinition Allgemeinmedizin", 2002:
<http://www.degam.de/fachdefinition.html> (letzter Zugriff: 24. April 2010)

Eichelbaum M., Ingelman-Sundberg M, Evans WE (2006): Pharmacogenomics and individualized drug therapy. *Annu Rev Med* 57: 119-137

Emery J, Hayflick S (2001): The challenge of integrating genetic medicine into primary care. *BMJ* 322: 1027-1030

Fargher EA, Eddy C, Newman W, Qasim F, Tricker K, Elliott RA, Payne K (2007): Patients' and healthcare professionals views on pharmacogenetic testing and its future delivery in NHS. *Pharmacogenomics* 8: 1511-1519

Feuerstein G, Kollek M, Schmedders M, van Aken J (2003): Irreführende Leitbilder. *Ethik Med* 15: 77-86

Finegold P, Mathieson K, Holmes L, Boon M, Cottle M, Donnai D, Middleton-Price H (2008): Is the UK public ready for genetic medicine? *Personalized Med* 5: 65-76

Freund CL, Wilfond BS (2002): Emerging ethical issues in pharmacogenomics: from research to clinical practice. *Am J Pharmacogenomics* 2: 273-281

Goldstein D (2003): Pharmacogenetics in the laboratory and the clinic. *N Engl J Med* 348: 553-556

Gurwitz D, Weizman A, Rehavi M (2003): Education: Teaching pharmacogenomics to prepare future physicians and researchers for personalized medicine. *Trends Pharmacol Sci* 24: 122-125

Haga SB, Burke W (2008) : Pharmacogenetic testing: not as simple as it seems. *Genet Med* 10: 391-395

Hapgood R (2003a): The potential and limitations of personalised medicine in the doctor-patient relationship. *Pharmacogenomics* 4: 685-687

Hapgood R (2003b): The potential and limitations of personalised medicine in primary care. *Br J Gen Practice* 53: 915-916

Himmel W, Rogausch A, Kochen MM: Principles of patient management; in: *Oxford Textbook of Primary Medical Care, Volume 1*; hrgs. v. Jones R, Britten N, Culpepper, Gass D, Grol R, Mant D, Silagy C; University Press Oxford, New York 2004, 227-230

Hummers-Pradier E, Scheidt-Nave C, Martin H, Heinemann S, Kochen MM, Himmel W (2008): Simply no time? Barriers to GP's participation in primary health care research. *Fam Pract* 25: 105-112

Ingelman-Sundberg M. (2008): Pharmacogenomic Biomarkers for Prediction of Severe Adverse Drug Reactions. *N Engl J Med* 358: 637-639

Issa AM (2002): Ethical perspectives on pharmacogenomic profiling in the drug development process. *Nat Rev Drug Discov* 1: 300-308

Issa AM, Keyserlingk EW (2000): Apolipoprotein E genotyping for pharmacogenetic purposes in alzheimer's disease: emerging ethical issues. *Can J Psychiatry* 45: 917-922

Kahner E, Haighton C, McAvoy B (1998): "So much post, so busy with practice-so, no time!": A telephone survey of general practitioners' reasons for not participating in postal questionnaire surveys. *Br J Gen Pract* 48: 1067-1069

Kirchheiner J, Meisel C, Goldammer M, Gerloff T, Kaiser R, Roots I (2003): Pharmakogenetik als Basis neuer Therapiekonzepte. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 46: 835-844

Knottknerus JA, van Weel C, Muris JW (2002): Evaluation of diagnostic procedures. *BMJ* 324: 477-480

Kochen MM, Abholz HH: Definition der Allgemeinmedizin; in: Kochen M.M., Allgemeinmedizin und Familienmedizin; Thieme, Stuttgart 2006, 502-506

Levy H, Young JH (2008): Perspectives from the clinic: will the average physician embrace personalized medicine? *Clin Pharmacol Ther* 83: 492-493

Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clarc O (2003): Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 326: 1167-1170

Lichter JB, Kurth JH (1997): The impact of pharmacogenetics on the future of health-care. *Curr Opin Biotechnol* 8: 692-695

Lindpainter K (2003): Pharmakogenetik: Wegbereiter für eine individualisierte Medizin. *Ther Rundsch* 60: 487-492

Manolopoulos VG (2007): Pharmacogenomics and adverse drug reactions in diagnostic and clinical practice. *Clin Chem Lab Med* 45: 801-814

Marty T, Zoller M, Hurni R, Rickenmann J, von Felten D, Steurer J (2003): Forschung in der Praxis: Forschungsfragen und Bereitschaft zur aktiven Mitarbeit bei Ärzten und Ärztinnen in einem Ärztenetzwerk. *SÄZ* 84: 590-593

Marx-Stölting L (2007): Pharmacogenetics and ethical considerations: why care? *Pharmacogenomics J* 7: 293-296

Mayring P: Qualitative Inhaltsanalyse: Grundlagen und Techniken; in: Pädagogik. Beltz Deutscher Studien Verlag Weinheim und Basel 6: 42 - 99

McColl E, Jacoby A, Thomas L, Soutter J, Bamford C, Steen N, Thomas R, Harvey E, Garratt A, Bond J. (2001): Design and use of questionnaires: a review of best practice applicable to surveys of health service staff and patients. *Health Technol Assess* 5: 1-256

Meisel C, Roots I, Cascorbi I, Brinkmann U, Brockmüller J (2000): How to manage individualized drug therapy: Application of pharmacogenetic knowledge of drug metabolism and transport. *Clin Chem Lab Med* 38: 869-876

Melzer D, Raven A, Ling T, Detmer D, Zimmern R (2005): Pharmacogenetics: policy needs for personal prescribing. *J Health Serv Res Policy* 10: 40-44

Meyer T, Vinkemeier U, Meyer U (2002): Ethische Folgeeinschätzungen von Genotyp-basierten Arzneimitteltherapien. *Dtsch Med Wochenschr* 127: 2524-2526

Morren M, Rijken M, Baanders AN, Bensing J (2006): Perceived genetic knowledge, attitudes towards genetic testing, and the relationship between these among patients with a chronic disease. *Patient Educ Couns* 65: 197-204

Mountcastle-Shah E, Holtzman N (2000): Primary care physicians' perceptions of barriers to genetic testing and their willingness to participate in research. *Am J Med Genet* 94: 409-416

Nuffield Council on Bioethics. Pharmacogenetics: ethical issues:
(Fehler! Hyperlink-Referenz ungültig.) (letzter Zugriff am 08. April 2010)

Pandhi P (2006): Pharmacogenomic studies: hype and reality. *Indian J Med Res.* 123: 597-600

Payne K (2008): Towards an economic evidence base for pharmacogenetics: consideration of outcomes is key. *Pharmacogenomics* 9: 1-4

Philipps KA, VanBebber SL (2005): Measuring the Value of Pharmacogenomics. *Nat Rev Drug Discov* 4: 500-509

Renegar G, Rieser P, Manasco P (2001): Pharmacogenetics: the Rx perspective. *Expert Rev Mol Diagn* 1: 255-263

Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF, Nickerson DA, Eby CS, McLeod HL, Blough DK, Thummel KE, Veenstra DL, Rettie AE (2005): Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *N Engl J Med* 352: 2285-2293

Robertson JA (2001): Consent and privacy in pharmacogenetic testing. *Nat Genet* 28: 207-209

Robertson A, Brody B, Buchanan A, Kahn J, McPherson E (2002): Pharmacogenetic challenges for the health care system. *Health Aff* 21: 155-167

Robins R, Metcalfe S (2004): Integrating genetics as practices of primary care. *Soc Sci Med* 59: 223-233

Rogausch A, Brockmüller J, Himmel W (2005): Pharmakogenetische Tests in der zukünftigen medizinischen Versorgung : Implikationen für Patienten und Ärzte. *Gesundheitswesen* 2005 67: 257-263

Rusnac JM, Kisabeth RM, Herbert DP, McNeil DM (2001): Pharmacogenomics: A clinician's primer on emerging technologies for improved patient care. *Mayo Clin Proc* 76: 299-309

Sabbagh A, Génin E, Darlu P (2008): Selecting predictive markers for pharmacogenetic traits: tagging vs. data-mining approaches. *Hum Hered* 66:10-18

Schmedders M, van Aken J, Feuerstein G, Kollek R (2003): Individualized pharmacogenetic therapie: a critical analysis. *Community Genet* 6: 114-119

Schwab M, Marx C, Zanger UM, Eichelbaum M (2002): Pharmakogenetik der Cytochrom-P-450-Enzyme. *Dtsch Arztebl* 99: 497-504

SEARCH Collaborative Group, Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, Matsuda F, Gut I, Lathrop M, Collins R (2008): SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy – a genomewide study. *N Engl J Med* 359: 789-99

Shah J (2004): Criteria influencing the clinical uptake of pharmacogenomic strategies. *BMJ* 328: 1482-1486

Shastry BS (2006): Pharmacogenetics and the concept of individualized medicine. *Pharmacogenomics J* 6: 16-21

Sheffield LJ, Phillimore HE (2009): Clinical use of pharmacogenetic tests in 2009. *Clin Biochem Rev* 30: 55-65

Shields AE, Levy DE, Blumenthal D, Currivan D., McGinn-Shapiro M, Weiss KB, Yucel R, Lerman C (2007). Primary care physicians' willingness to offer a new genetic test to tailor smoking treatment, according to test characteristics. *Nicotine Tob Res* 10: 1037-1045

Shields AE, Lerman C (2008): Anticipating clinical integration of pharmacogenetic treatment strategies for addiction: are primary care physicians ready? *Clin Pharmacol Ther* 83:635-639.

Shields AE, Burke W, Levy DE (2008): Differential use of available genetic tests among primary care physicians in the United States: results of a national survey. *Genet Med* 10: 404-414

Sillon G, Joly Y, Feldmann S, Avard D (2008): An ethical and legal overview of pharmacogenomics: perspectives and issues. *Med Law* 27: 843-857

Stamp MJ, David SP (2003): Are Family Physicians willing to use pharmacogenetics for smoking cessation therapie? *Fam Med* 35: 83

Swen JJ, Huizinga TW, Gelderblom H, deVries EG, Assendelft WJ, Kirchheiner J, Guchelaar HJ (2007): Translating pharmacogenomics: challenges on the road to the clinic. *PloS Med* 4: e209

Thomas SM (2001): Pharmacogenetics: the ethical context. *Pharmacogenomics J* 1: 239-242

Wetzel D, Himmel W, Heidenreich R, Hummers-Pradier E, Kochen MM, Rogausch A, Sigle J, Böckmann H, Kühnel S, Niebling W, Scheidt-Nave C (2005): Participation in a quality of care study and consequences for generalizability of general practice research. *Fam Pract* 22: 458-464

www.wikipedia.org (letzter Zugriff: 24. April 2010)

Wolf CR, Smith G, Smith RL (2000): Science, medicine and the future: Pharmacogenetics. *BMJ* 2000 320: 987-990

Wu AC, Fuhlbrigge AL (2008): Economic Evaluation of Pharmacogenetic Tests. *Clin Pharmacol Ther* 84: 272-274.

9. Anhang

9.1 Broschüre für Ärzte

Informationen zur Befragung „Pharmakogenetik“

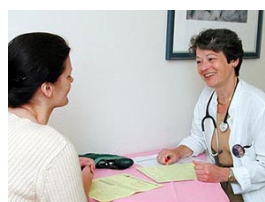
Ob und wie ein Medikament wirkt, wird durch die Gene eines Menschen mitbestimmt. Durch einen **pharmakogenetischen Test**, bei dem die Erbanlagen bestimmt werden, kann man feststellen, welches **Medikament** bei einem bestimmten Patienten vermutlich **gut wirkt**, welche **Dosis** für ihn passend wäre und ob **Nebenwirkungen** wahrscheinlich sind. Bisher werden diese Tests nur im Rahmen von Forschungsprojekten durchgeführt, könnten aber zukünftig in der Versorgung eine größere Rolle spielen.

Beispiel: Asthma bronchiale

Beta-Sympathomimetika (z.B. Salbutamol, Bricanyl oder Berotec) setzen Sie häufig zur Behandlung Ihrer Patienten mit Asthma bronchiale ein. Die Wirksamkeit dieser Medikamente (z.B. Toleranzausbildung oder Wirkdauer) hängt nach neuen wissenschaftlichen Ergebnissen unter anderem von genetischen Varianten des Beta-2-Rezeptors beim einzelnen Patienten ab. Ein pharmakogenetischer Test gibt Ihnen Aufschluss über die genetische Varianten des Beta-2-Rezeptors Ihrer Patienten und damit über die zu erwartende Wirksamkeit.

Möglicher Ablauf eines pharmakogenetischen Tests:

Im Rahmen einer Routineuntersuchung erfolgt die Abnahme eines zusätzlichen Blutröhrchens. Diese Blutprobe wird dann in einem Labor auf die Erbanlagen des Patienten untersucht. Das Ergebnis steht Ihnen anschließend zur Verfügung, um den Therapieplan individuell auf Ihren Patienten abzustimmen.



Es ist bisher nicht bekannt, welche Bedeutung **Hausärzte** pharmakogenetischen Tests beimessen. Daher möchten wir gerne Ihre Meinung in einem kurzen Telefoninterview erfahren.

Besten Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

9.2 Einverständniserklärung / Rückfax

Fax-Rückantwort an die Nummer 0551-3914222

Bitte helfen Sie uns und füllen diesen Bogen auch aus, wenn Sie nicht teilnehmen wollen!

Abteilung Allgemeinmedizin z. Hd. Ines Lautenbach, Sekretariat
Universität Göttingen Tel: 0551 - 3914221
Humboldtallee 38 Fax: 0551 - 3914222
37073 Göttingen e-mail:ilauten@gwdg.de

- Ich möchte an der Studie teilnehmen.
- Ich bin an der Studie interessiert, wünsche aber noch weitere Informationen.
- Ich möchte nicht an der Studie teilnehmen, weil
- kein Interesse
 - keine Zeit
 - andere
- Gründe**
-
-
-

Bei Einverständnis:

Ich bin zu erreichen unter

Tel:

Terminvorschlag für die Telefonbefragung:

Gewünschte Uhrzeit (von – bis): _____ Uhr

Alle Tage sind recht

Montag, den _____ 2004

Dienstag, den _____ 2004

Mittwoch, den _____ 2004

Donnerstag, den _____ 2004

Freitag, den _____ 2004

Samstag, den _____ 2004

Sonntag, den _____ 2004

Ort und Datum Unterschrift des/der Arztes/Ärztin

9.3 Fragebogen der Hauptstudie

Begrüßung: Guten Tag Herr/Frau Dr. _____,

mein Name ist Anne Schallenberg. Ich bin Doktorandin in der Abteilung Allgemeinmedizin und arbeite am Projekt "Pharmakogenetik aus der Sicht der Hausärzte" mit. Sie waren so freundlich einer Teilnahme an unserer Befragung zuzustimmen. Wäre es Ihnen recht, meine Fragen jetzt zu beantworten? Ansonsten können wir gerne einen späteren Termin vereinbaren.

Vielleicht haben Sie unsere Broschüre über Pharmakogenetik schon gelesen. Haben Sie noch eine Frage oder einen Kommentar dazu ?

O Ja / Kommentar: _____

O Nein

Definition (falls eine Wiederholung gewünscht):

Ich möchte es kurz in Erinnerung rufen: Bei einem pharmakogenetischen Test werden diejenigen Gene eines Patienten bestimmt, die mit dem Ansprechen auf Medikamente zusammenhängen. Das können Gene für bestimmte Transportermoleküle, Enzyme oder Rezeptoren der Wirkstoffe sein. So erhält man Anhaltspunkte dafür, welches Medikament bei einem bestimmten Patienten vermutlich gut wirkt, welche Dosis für ihn passend wäre und ob Nebenwirkungen wahrscheinlich sind.

Pharmakogenetische Tests haben also nichts mit prädiktiven Gentests oder Gentechnik zu tun.

Dann würde ich gerne zu Beginn ein kurzes Beispiel für einen pharmakogenetischen Test wiederholen, um in das Interview einzusteigen.

Beispiel ASTHMA

Die Wirkung von Betamimetika (z.B. Salbutamol, Bricanyl, Berotec), die man häufig zur Behandlung von Asthma einsetzt, hängt nach neuesten wissenschaftlichen Ergebnissen unter anderem von der genetischen Ausstattung eines Patienten ab. Genetische Varianten des Beta-2-Rezeptors beeinflussen, ob sich unter der Behandlung mit Betamimetika rasch eine Toleranz ausbildet, die Wirkung also nachlässt, oder ob die Wirksamkeit lange erhalten bleibt. Hierbei gibt es natürlicherweise – nicht krankheitsbedingt – auftretende genetische Unterschiede zwischen den Menschen.

Durch einen pharmakogenetischen Test könnten Sie Aufschluss darüber erhalten, welche genetische Variante des Beta-2-Rezeptors bei Ihren Patienten vorliegt und welche Wirksamkeit daher wahrscheinlich zu erwarten ist. Nehmen Sie einmal an, die Kosten würden von der Krankenkasse übernommen.

	eher ja	eher nein	weiß nicht
Würden Sie Ihren Patienten vor Verschreibung eines Beta-Mimetikums einen pharmakogenetischen Test empfehlen ?			

Offene Fragen

1. Was wären Ihre **Gründe** für eine Zustimmung / Ablehnung (*Zutreffendes nennen*) eines pharmakogenetischen Tests? [Könnten Sie das etwas weiter ausführen?]
2. Welche **weiteren Informationen** wären für Sie wichtig, bevor Sie eine pharmakogenetische Untersuchungen in Auftrag geben?
[Was wäre für Sie wichtig zu wissen? z.B. über pharmakogenetische Tests, Rahmenbedingungen etc.]
3. Haben Sie **Bedenken** in Bezug auf diese Untersuchungen? [wenn ja welche?]
Sehen Sie bestimmte **Schwierigkeiten** auf sich oder Ihre Patienten zukommen?
[Könnten Sie das etwas weiter ausführen?]
4. Wie schätzen Sie die zukünftigen Entwicklungen ein: Welche Bedeutung / welchen **Stellenwert** – wenn überhaupt - werden **pharmakogenetische Tests in der Hausarztpraxis** einnehmen?
5. Welche **Rolle / Funktion werden Hausärzte** im Vergleich zu anderen Fachärzten **bei pharmakogenetischen Untersuchungen** einnehmen? [Könnten Sie das bitte kurz begründen?]
6. Bei **welchen Krankheitsbildern oder unter welchen Bedingungen** würden Sie pharmakogenetische Untersuchungen am ehesten für relevant halten – wenn überhaupt? [Könnten Sie das bitte kurz begründen?]
7. Was könnten Ihrer Meinung nach sinnvolle, interessante und hausärztlich relevante **Fortbildungsinhalte** sein, wenn pharmakogenetische Tests in die Hausarztpraxis integriert werden sollten? [Könnten Sie das bitte kurz begründen?]
8. In welcher Weise – wenn überhaupt – würde sich Ihrer Meinung nach das **Arzt-Patient-Verhältnis** durch die Einführung pharmakogenetischer Tests verändern?

Pharmakogenetische Tests können Befürchtungen auslösen, aber auch große Hoffnungen. Ich möchte das gerne etwas genauer wissen.
Zunächst geht es um mögliche **Befürchtungen**...

Bei Alzheimerdemenz wäre denkbar, dass ein pharmagenetischer Test nicht nur Informationen über das zu erwartende Ansprechen auf die Medikation erbringt, sondern auch auf das Risiko eines schwereren Krankheitsverlaufs hinweist. Dass ein pharmakogenetischer Test solche nicht beabsichtigten Informationen erbringen könnte, würde Ihnen das

große Bedenken	
etwas Bedenken oder	
keine Bedenken	

bereiten.

Dass Ihre Patienten in Zukunft möglicherweise Nachteile bei der Neuaufnahme in eine private Krankenversicherung zu erwarten hätten, wenn ein pharmakogenetischer Test zeigen würde, dass sie eine besonders hohe Dosierung benötigen, würde Ihnen das

große Bedenken	
etwas Bedenken oder	
keine Bedenken	

bereiten.

Dass sich Patienten bei einem ungünstigen Testergebnis selbst als „andersartig“ oder „defekt“ erleben könnten, würde Ihnen das

große Bedenken	
etwas Bedenken oder	
keine Bedenken	

bereiten.

Dass in Zukunft Druck von Arbeitgebern oder Versicherungen auf Patienten ausgeübt werden könnte, einem pharmakogenetischen Test zuzustimmen, würde Ihnen das

große Bedenken	
etwas Bedenken oder	
keine Bedenken	

bereiten.

Auch zu den möglichen **Hoffnungen** möchte ich gerne Ihre persönliche Meinung kennen lernen:

Für wie wahrscheinlich halten Sie es, dass Sie durch einen pharmakogenetischen Test bessere Anhaltspunkte als bisher bekommen, welcher Patient das Medikament in welcher Dosierung benötigt? Für

sehr wahrscheinlich,	
eher wahrscheinlich,	
eher unwahrscheinlich oder	
sehr unwahrscheinlich	

Nun habe ich noch einige **Fragen zu Ihrer persönlichen Einschätzung**:

Da für die pharmakogenetischen Untersuchungen nur eine Blutprobe abgenommen werden muss, könnte man argumentieren, dass Patienten bei einer ohnehin stattfindenden medizinischen Blutabnahme dem Test gar nicht explizit zustimmen müssen. Wie sehen Sie dies?

Bedürfen pharmakogenetische Tests immer der expliziten Zustimmung	
oder ist die Zustimmung nicht immer erforderlich?	
[Weiß ich nicht / trifft nicht zu]	

Wäre es für Sie persönlich eher ein Vorteil oder eher ein Nachteil, wenn Sie über Ihre genetische Veranlagung Bescheid wissen würden?

eher ein Vorteil	
eher ein Nachteil	
[weiß nicht]	

Würden Sie einer pharmakogenetischen Untersuchung im Rahmen einer Studie eher zustimmen,

wenn die Untersuchung von einer akademischen Institution (Universität) durchgeführt wird	
wenn die Untersuchung von einem Industrieunternehmen (Pharmaindustrie) durchgeführt wird	
oder spielt die veranstaltende Institution	

keine / nur eine geringe Rolle?	
---------------------------------	--

Könnten Sie das bitte kurz begründen?

Sehr kurz möchte ich Sie abschließend zu einem kleinen Beispiel befragen. Es handelt sich um ein theoretisches Beispiel. Unsere Abteilung wird Sie nicht wegen eines solchen Forschungsprojekts ansprechen und die Antworten selbstverständlich nicht weitergeben.

Nehmen Sie einmal an, dass Sie an einer Arzneimittelstudie teilnehmen, bei der ein neues Medikament getestet wird. Die Studie ist wissenschaftlich ausgesprochen sinnvoll.

Sie werden nun gefragt, ob Ihre Studienpatienten **zusätzlich** an einer begleitenden pharmakogenetischen Untersuchung teilnehmen könnten. Diese Untersuchungen sollen dazu dienen, Gene zu finden, die für Wirksamkeit und für Nebenwirkungen des untersuchten Medikamentes bedeutsam sind. Die Blutproben werden anonym und unter strengen Datenschutzbedingungen aufbewahrt.

Würden Sie Ihre Patienten zu dieser Zusatzuntersuchung

eher ermuntern	
eher abraten	
[weder noch]	

Stellen Sie sich vor, die Patienten sollen einer Untersuchung ihrer DNA zu allen möglichen, noch nicht näher spezifizierten wissenschaftlichen Fragestellungen zuzustimmen. Wie würden Sie die Patienten hinsichtlich dieser Option beraten ?

eher ermuntern	
eher abraten	
[weder noch]	

*Was wären Ihre **Gründe** für eine Zustimmung / Ablehnung (Zutreffendes nennen)? [Könnten Sie das etwas weiter ausführen?]*

*Welche **weiteren Informationen** wären für Sie wichtig, bevor Sie eine Empfehlung an Ihre Patienten abgeben könnten? [Was wäre für Sie wichtig zu wissen, z.B. über Rahmenbedingungen etc.]*

Möchten Sie selbst noch etwas ergänzen?

Zum Abschluss würde ich gerne noch drei **Fragen zu Ihrer Person** stellen:

- Ihr Alter: < 30 J. 30- 40 J. 40-50 J. 50 – 60 J. > 60 J.
- Wie groß ist Ihre Praxis ungefähr? ca. ... Scheine
- Wo sind Sie niedergelassen? städtische Region (ab 50.000 Einwohner)
 ländliche Region

Haben Sie selbst Fragen?

Herzlichen Dank für die Teilnahme an der Befragung!