



## Ergebnisbericht

(gemäß Nr. 14.1 ANBest-IF)

<b>Konsortialführung:</b>	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)
<b>Förderkennzeichen:</b>	01VSF16047
<b>Akronym:</b>	EMPAR
<b>Projekttitle:</b>	Einfluss metabolischer Profile auf die Arzneimitteltherapiesicherheit in der Routineversorgung
<b>Autoren:</b>	Dr. Michael Steffens, Dr. Tatjana Hübner, Prof. Dr. Britta Hänisch, Prof. Dr. Roland Linder
<b>Förderzeitraum:</b>	1. Januar 2017 – 31. Dezember 2020

1. Zusammenfassung .....	2
2. Beteiligte Projektpartner .....	4
3. Einleitung .....	4
4. Projektdurchführung .....	7
5. Methodik .....	8
6. Ergebnisse und Schlussfolgerungen .....	20
7. Beitrag für die Weiterentwicklung der GKV-Versorgung und Fortführung nach Ende der Förderung 36	
8. Erfolgte bzw. geplante Veröffentlichungen .....	36
9. Anlagen .....	37
10. Quellen .....	38

## 1. Zusammenfassung

Ziel dieser Studie ist es, Möglichkeiten im Rahmen der Pharmakogenetik aufzuzeigen, die die Sicherheit von Arzneimitteltherapien durch einen personalisierten Ansatz in der Routineversorgung erhöhen können. Die Studie EMPAR (Einfluss metabolische Profile auf die Arzneimitteltherapiesicherheit in der Routineversorgung) untersucht hierfür pharmakogenetische Daten zusammen mit Daten der gesetzlichen Krankenversicherung. Für Deutschland fehlten bisher Studien zu Auswirkungen von pharmakogenetisch relevanten Polymorphismen auf die Arzneimittelsicherheit und die gleichzeitige Inanspruchnahme von Versorgungsleistungen im Alltag der sektorenübergreifenden Versorgung.

Im Rahmen pharmakogenetischer Analysen werden Varianten von Genen untersucht, die den Abbau und Transport von Medikamenten beeinflussen und damit die Verfügbarkeit und Wirkung von Arzneimitteln im Körper bestimmen können. Solche Genvarianten wurden im Rahmen der EMPAR-Studie über eine DNA-Genotypisierung anhand eines Wagenabstrichs der Studienteilnehmenden ermittelt. Anhand der Genvarianten war es im Folgenden möglich, das individuelle Stoffwechselprofil (metabolische Profil) der Teilnehmenden abzuleiten. Im Rahmen pharmakoepidemiologischer Analysen wurden Gruppen von Personen mit unterschiedlichen Stoffwechselprofilen und unter Verwendung der Sekundär-/Routinedaten der Techniker Krankenkasse im Hinblick auf das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) untersucht. Patientinnen und Patienten mit UAWs nach Verschreibung bestimmter Arzneimittelgruppen wurden mit entsprechenden Kontrollen ohne UAWs nach Alter, Geschlecht, Zeitpunkt der Erstexposition und Polypharmazie (Anzahl an verschriebenen Medikamenten) gematcht. Mittels konditionaler logistischer Regressionsanalysen wurde auf einen potenziellen Zusammenhang zwischen dem metabolischen Profil relevanter Stoffwechsellzyme und dem Auftreten von UAWs getestet. Dabei wurde für mögliche relevante Einflussfaktoren (z.B. Vorerkrankungen) adjustiert. Anhand von Ergebnissen der pharmakoepidemiologischen Analysen wurde zudem im Rahmen pharmakoökonomischer Analysen geprüft, ob eine Untersuchung des individuellen pharmakogenetischen Profils in der Routineversorgung sinnvoll sein kann, um in Zukunft dieses Wissen bei der Therapigestaltung einzubeziehen.

Die pharmakogenetischen Analysen haben ergeben, dass die Allel- und Phänotyphäufigkeiten der EMPAR Studienpopulation weitestgehend mit den entsprechenden Angaben über die kaukasische bzw. europäische Population in der PharmGKB (The Pharmacogenomics Knowledge Base) Datenbank und mit den angegebenen Häufigkeiten in Referenzpublikationen übereinstimmen. Es konnte gezeigt werden, dass die Mehrheit der Studienteilnehmenden, die hinsichtlich 19 Pharmakogene untersucht wurden, mindestens eine genetische Variante aufweisen, welche für die Arzneimitteltherapiesicherheit der evaluierten Medikation relevant sein könnte. Ein Viertel der Teilnehmenden waren zudem Träger eines extremen Phänotyps bzw. metabolischen Profils für CYP2C9, CYP2C19 oder VKORC1 und hatte mindestens ein Antikoagulantium bzw. einen Thrombozytenaggregationshemmer verschrieben bekommen. Die pharmakoepidemiologischen Analysen zeigten, dass die erwarteten Assoziationen zwischen den untersuchten metabolischen Profilen und UAWs in der EMPAR Studie bestätigt werden konnten. Bei PatientInnen, die ein Medikament aus der Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer mit Ausnahme von Heparin (ATC-Code B01AC) erhielten und Schnell-Metabolisierende für CYP2C19 waren, wurde eine signifikant erhöhte Rate an Krankenhausdiagnosen im Zusammenhang mit Blutungsereignissen beobachtet. Die pharmakoökonomischen Analysen gingen der Fragestellung nach, inwieweit die Unkenntnis der behandelnden ÄrztInnen über bestimmte Polymorphismen ihrer PatientInnen zu Beginn einer Arzneimitteltherapie mit Antikoagulantien bzw. Thrombozytenaggregationshemmern (A/T) oder Cholesterinsenkern zu einer vermehrten Inanspruchnahme des Gesundheitssystems und damit einhergehend zu gesteigerten Leistungsausgaben führt. Nachdem ein Zusammenhang mit dem Auftreten bestimmter metabolischer Profile nachgewiesen werden konnte, schloss sich die Frage an, wie teuer eine präemptive Testung unter dem Primat der Kostenneutralität Stand heute sein darf. In Simulationsrechnungen mit einem Deep Learning Ansatz konnten für die Behandlung mit A/T kostentreibende metabolische Profile der folgenden drei Gene identifiziert werden: CYP2C19 Ultraschnell-Metabolisierende mit Mehrkosten von 660,06 € pro betroffener Person, CYP2C9 Langsam-Metabolisierende mit 399,06 € sowie - unerwartet

Akronym: EMPAR

Förderkennzeichen: 01VSF16047

und noch nicht plausibilisiert - CYP3A5 Normal Metabolisierende mit 532,28 €. In der untersuchten repräsentativen Stichprobe traten die metabolischen Profile in der vorgenannten Reihenfolge mit 5,0 %, 3,8 % und 1,2 % auf. Testet man alle PatientInnen vor Therapiebeginn, ergeben sich unter Annahme einer 50 %-igen Kostenreduktion bei Kenntnis des Polymorphismus mögliche Kosteneinsparungen in Höhe von 15,80 €, 19,88 € und 6,15 € pro Person. Möchte man auf alle drei metabolischen Profile präemptiv testen, so darf die Testung kostenneutral 41,82 € kosten.

Die bisherigen Ergebnisse der EMPAR-Studienauswertung unterstützen den Einsatz einer routinemäßigen, präemptiven genetischen Testung vor der Verschreibung pharmakogenetisch relevanter Wirkstoffe wie Thrombozytenaggregationshemmer, insbesondere Clopidogrel.

## 2. Beteiligte Projektpartner

<b>Studienleitung</b>	Prof. Dr. Julia Stingl Institut für Klinische Pharmakologie Universitätsklinikum der RWTH Aachen Wendingweg 2 52074 Aachen
Probandenrekrutierung/Vertrauensstelle	Prof. Dr. Markus Nöthen, Direktor des Instituts für Humangenetik, Universitätsklinikum Bonn (AÖR)
<b>Projektleitung</b> Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)	Leitung Biometrie / Pharmakogenomik: Dr. Michael Steffens, Genetische Bioinformatik der Forschungsabteilung des BfArM
<b>Konsortialpartner</b>	
Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE)	Leitung Pharmakoepidemiologie: Prof. Dr. Britta Hänisch, Gruppenleiterin Pharmakoepidemiologie bei Neurodegenerativen Erkrankungen, DZNE
Techniker Krankenkasse	Leitung Pharmakoökonomie: Prof. Dr. Roland Linder, TK Leitung PatientInnenrekrutierung: Daria Langner, TK

## 3. Einleitung

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) sind häufige klinische Probleme und treten bei der Therapie mit Arzneimitteln auf. So sind 5 – 15 % aller Krankenhauseinweisungen als direkte Folge von UAW anzusehen[1,2]. Aufgrund Multimorbidität und Multimedikation treten UAW vor allem bei älteren PatientInnen über 60 Jahren verstärkt auf. Gesundheitliche Beeinträchtigung der PatientInnen, ökonomische Belastungen des Gesundheitssystems (z.B. durch Krankenhauseinweisungen und Therapiekosten für die Behandlung der UAW-Symptomatik) sowie eine ineffiziente Nutzung von Versorgungsstrukturen (z.B. Wechsel und Einstellung auf neue Arzneimittel, mehrfacher ÄrztInnenwechsel) sind die Folge. Neben Therapieresistenzen sowie Arzneimittelinteraktionen und Medikationsfehlern spielen auch genetische Stoffwechselprofile von PatientInnen eine große Rolle bei der Pharmakoresponse von Medikamenten. Vor allem eine veränderte Pharmakokinetik durch genetisch polymorphe Enzyme kann bei gleicher Dosierung große individuelle Unterschiede in der Exposition verursachen, was zu Unterschieden in der Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie führen kann[3]. Für Deutschland fehlten bisher Studien zu Auswirkungen von pharmakogenetisch relevanten Polymorphismen auf die Inanspruchnahme von Versorgungsleistungen im Alltag der sektorenübergreifenden Versorgung. Daher wird im Rahmen der EMPAR Studie die primäre Arbeitshypothese überprüft, ob bei bestimmten Arzneimitteltherapien die Inanspruchnahme von Versorgungsleistungen, die Krankheitslast, die Verschreibung von Arzneimitteln und auch ökonomische Aspekte innerhalb der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) durch pharmakogenetische Stoffwechselprofile beeinflusst werden. Sektorenübergreifende Versorgungskosten und Kosten durch den Einsatz der Diagnostik zur Bestimmung metabolischer PatientInnenprofile in der Routineversorgung werden zur Abschätzung des Einsparungspotenzials herangezogen. Zudem erfolgt eine Bedarfsabschätzung zur individuellen Anpassung der Arzneimitteltherapie mithilfe einer Ergebnisbericht

Akronym: EMPAR

Förderkennzeichen: 01VSF16047

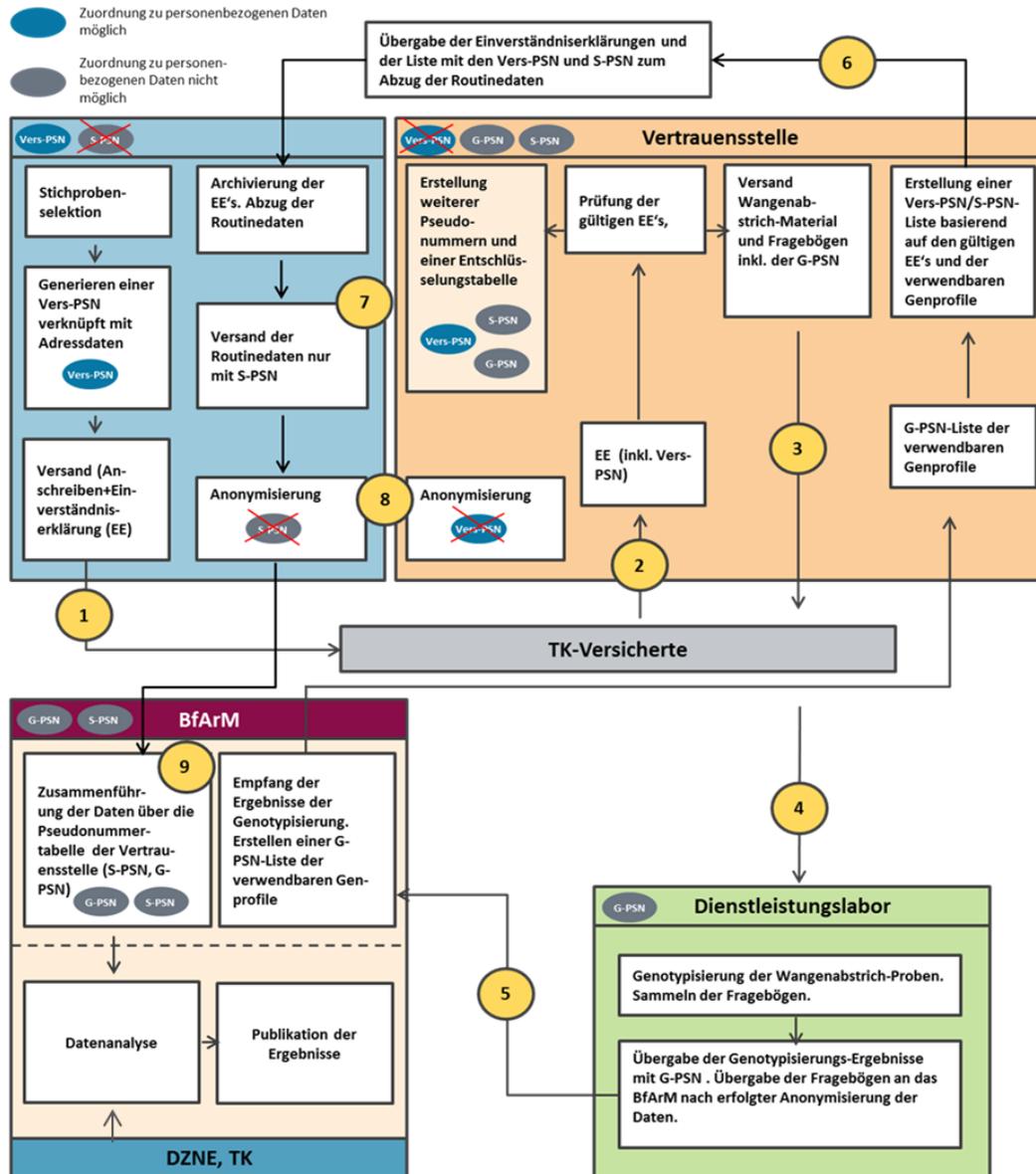
pharmakogenetischen Untersuchung. Die sekundäre Arbeitshypothese, dass durch die Kenntnis der individuellen genetischen Merkmale eine stratifizierte Versorgungsempfehlung zur Arzneimitteltherapie sinnvoll sein könnte, wird anhand der gewonnenen Daten analysiert. Ein Beitrag zur Verbesserung der Versorgung, sowohl hinsichtlich Qualität als auch Wirtschaftlichkeit, wird dabei angestrebt.

EMPAR wurde als Kooperationsprojekt des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), der Techniker Krankenkasse (TK) und des Deutschen Zentrums für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) durchgeführt. Das Projekt entspricht einer retrospektiven Beobachtungsstudie. Erforderlich dabei war, dass alle Teilnehmenden eine Wangenabstrichprobe zur Gewinnung von DNA zur Verfügung stellten und der Zusammenführung und anonymisierten Auswertung ihrer genetischen Daten mit den Krankenkassendaten der TK aus der Routineversorgung zustimmten. Die Untersuchung der genetischen Probe war dabei beschränkt auf die für die Arzneimitteltherapiesicherheit relevanten Pharmakogene.

Für die notwendigen pharmakogenetischen Analysen besteht in der Arbeitsgruppe Pharmakogenomik am BfArM langjährige Erfahrung bezüglich solcher für die Arzneimitteltherapiesicherheit relevanter Polymorphismen. Für das Projekt entscheidend waren dabei der Beitrag zur Durchführung der Qualitätskontrolle der genetischen Rohdaten, die Ableitung der metabolischen Profile sowie die Interpretation derselben im klinischen Kontext. Die zentralen Fragestellungen bezüglich der Arzneimitteltherapiesicherheit wurden mittels pharmakoepidemiologischer Analysen am DZNE, basierend auf der dort bestehenden Expertise, umgesetzt. Die jeweiligen Ergebnisse wurden in Zusammenarbeit mit der TK anhand sektorenübergreifender Versorgungsdaten in Bezug auf pharmakoökonomische Aspekte hin untersucht.

Die Mitarbeitenden der TK selektierten gemäß den Vorgaben des Studienplans und unter Berücksichtigung der Vorgaben des Genehmigungsbescheids (Genehmigung der Datenübermittlung gemäß § 75 SGB X) des Bundesversicherungsamts, sowie nach Prüfung zielgruppenspezifischer Aspekte durch das TK-KundInnenmanagement die Stichprobe, generierten Versicherten-Pseudonyme (V-PSN) und versandten die Anschreiben inklusive der Einwilligungserklärungen mit V-PSN und Informationsmaterialien an die selektierte Stichprobe (Abbildung 1). Projektbeteiligte der TK- erhoben die Sekundärdaten entsprechend der abgestimmten Anforderungen, aggregieren zudem die Leistungsdaten quartalsweise und übergaben diese Daten für die Zusammenführung mit den zugehörigen genetischen Primärdaten, nach Anforderung vermittelt über eine Vertrauensstelle, an das BfArM. Die Übermittlung erfolgte entsprechend dem durch die KonsortialpartnerInnen beschlossenen und durch die entscheidenden Datenschutzbeauftragten (TK, BfArM) sowie durch die Ethikkommission (Bonn) bewilligten Datenschutzkonzept. Diese Datensätze waren entscheidend für die weiteren Auswertungen im Projekt.

Die Qualitätskontrollen der pseudonymisierten Daten erfolgten am BfArM. Die Umsetzung des Projektes durch die KonsortialpartnerInnen anhand des gemeinsam festgelegten Meilensteinplans wurde am BfArM über eine Koordinierungsstelle organisiert. Das BfArM war dabei auch zuständig für den Informationsaustausch zwischen den KonsortialpartnerInnen, die Auftragsvergabe an die Vertrauensstelle und die externen Labordienstleister, die Erstellung und Abstimmung der Studiendokumente sowie der Studienwebseite und die Berichterstattung gegenüber dem Projektträger.



**Abbildung 1.** Datenfluss, Strukturen und Verantwortlichkeiten. Vers-PSN=Versicherten-Pseudonym; S-PSN= Sekundärdaten-Pseudonym, G-PSN= Genotypisierungs-Pseudonym; EE= Einverständniserklärung; TK=Techniker Krankenkasse; DZNE= Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen; BfArM=Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Personell, organisatorisch und räumlich von der Koordinierungsstelle getrennt wurde eine Vertrauensstelle eingerichtet. Diese war zuständig für die Registrierung der Einverständniserklärungen zur Studienteilnahme sowie die Organisation im Fall eines Rückzugs von der Studienteilnahme, die Vergabe der Pseudonyme für die Genotypisierung, die Initiierung des Sekundärdatenabzugs sowie für den Versand der Wangenabstrichmaterialien an die Studienteilnehmenden. Mitarbeitende der Vertrauensstelle verwalteten die Referenzliste (Zuordnungstabelle der Kontakt-/ Identitätsdaten der PatientInnen zu den Pseudonymen (Versicherten-PSN (V-PSN), Sekundärdaten-PSN (S-PSN), Genotypisierungs-PSN (G-PSN)) und vermittelten die Sekundärdatenübergabe unter Wahrung datenschutzrechtlicher Aspekte. Zudem stellte die Vertrauensstelle gemeinsam mit der Techniker Krankenkasse die Anonymisierung vor Zusammenführung der Daten sicher. Über eine für das Projekt eingerichtete telefonische Hotline, sowohl bei der TK als auch bei der Vertrauensstelle, wurde den Studienteilnehmenden die Möglichkeit geboten, sich während der Projektlaufzeit bei Fragen zum Projekt und über den Projektstatus zu informieren.

Akronym: EMPAR

Förderkennzeichen: 01VSF16047

Die Versicherten übersandten mittels der von der Vertrauensstelle zugesandten Studienmaterialien die eigenständig abgenommenen Wangenabstrichproben und beiliegenden Fragebögen an ein Dienstleistungslabor (DKMS (Deutsche Knochenmarkspenderdatei) Life Science Lab GmbH, Dresden). Letzteres isolierte die DNA aus den eingesandten Proben und leitete die DNA-Aliquots zur weiteren Genotypisierung an Agena Bioscience (Agena Bioscience, Inc., Hamburg). Die resultierenden Genotypisierungsergebnisse wurden zusammen mit der zugehörigen G-PSN an das BfArM übermittelt.

Nach Anonymisierung wurden die Primär- und Sekundärdaten am BfArM mittels der Zuordnungstabelle der Vertrauensstelle zusammengeführt und in Zusammenarbeit mit dem DZNE und der TK entsprechend der jeweiligen Zuständigkeitsbereiche ausgewertet.

#### 4. Projektdurchführung

Im Rahmen des Projektes EMPAR wird der durch die individuelle pharmakogenetische Variabilität hervorgerufene Effekt von Stoffwechselprofilen bei bestimmten Arzneimitteltherapien auf die Inanspruchnahme von Versorgungsleistungen, die Krankheitslast, die Verschreibung von Arzneimitteln und auf ökonomische Aspekte innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung am Beispiel der Techniker Krankenkasse untersucht.

Die Stichprobe besteht aus Versicherten der TK im Alter von mindestens 18 Jahren zu Beginn des Beobachtungszeitraumes (ein Jahr vor Erstverschreibung der Arzneimittel von Studieninteresse bzw. vor Y57.9I-Diagnose). Zur Auswahl der relevanten Arzneimittel, die der Rekrutierung zugrunde lagen, wurden mitunter die vom CPIC herausgegebene evidenz-basierte Liste von pharmakogenetisch relevanten Arzneistoffen und die Richtlinien zur Dosierung einzelner Arzneistoffe der „Royal Dutch Pharmacogenetics Working Group“ (DPWG) berücksichtigt. Der Einfluss des genetischen Polymorphismus für ein bestimmtes Arzneimittel ist somit evidenzbasiert erhoben und gesichert. Die Planung der Datenanalyse und Methodenetablierung sowie die Festlegung der Kriterien zur Auswahl der Projektteilnehmenden erfolgten in enger Zusammenarbeit der am Projekt beteiligten KonsortialpartnerInnen.

Seitens der TK erfolgte die Identifizierung und Rekrutierung der Projektteilnehmenden und die Beantragung einer Genehmigung der Datenübermittlung gemäß § 75 SGB X beim Bundesversicherungsamt. Die TeilnehmerInnen erhielten von der TK ein Informationsschreiben zum Projekt und eine Einverständniserklärung zur Teilnahme (Abbildung 1). Für alle angeschriebenen Versicherten wurde im TK-Datenbestand ein Pseudonym (Versicherten-PSN (V-PSN)) erzeugt, das auf der Einverständniserklärung zur Teilnahme vermerkt wurde. Nach Eingang der Einverständniserklärung zur Teilnahme bei der Vertrauensstelle, registrierte diese das Versichertenpseudonym der Teilnehmenden mit gültiger Einverständniserklärung und die zugehörigen Adressaten, und wies jedem V-PSN ein G- und S-Pseudonym zu. An die registrierten TeilnehmerInnen wurden die Testmaterialien zur Gewinnung eines Wangenabstrichs versendet. Die Testmaterialien waren mit dem G-PSN, das nur von der Vertrauensstelle der S-ID zugeordnet werden konnte, versehen. Die Versicherten verschickten den Wangenabstrich zur DNA-Isolierung direkt an den Labordienstleister DKMS Life Science Lab GmbH. DKMS Life Science Lab GmbH sammelte die Fragebögen und erfasste die eingehenden Wangenabstrichproben. Die Fragebögen wurden in pseudonymisierter Form an das BfArM weitergeleitet. Aus den Wangenabstrichen wurde DNA isoliert, für die Genotypisierung aufbereitet und für weitere Analysen an Agena Bioscience gesendet. Agena Bioscience genotypisierte die DNA-Proben, dokumentierte die Ergebnisse und übermittelte die pseudonymisierten Genotypisierungsdaten ans BfArM, das die Genotypisierungsdaten einer eingehenden Qualitätsprüfung unterzog und die metabolischen Profile ableitete. Die G-Pseudonymnummern mit bestandener Qualitätskontrolle wurden der Vertrauensstelle für den Sekundärdatenabzug weitergeleitet. Nach Abschluss der jeweiligen Rekrutierungsphasen übermittelte die Vertrauensstelle die Liste von Pseudonymen (V-PSN mit S-PSN) aller Versicherten, für die eine Einverständniserklärung zur Zusammenführung der Primär- und Sekundärdaten und zudem metabolische Profile vorlagen, an die TK. Auf Basis der übermittelten

Pseudonym-Liste (V-PSN) wurden in der TK anschließend die Abrechnungsdaten der Versicherten selektiert, und mit der S-PSN versehen an die ProjektpartnerInnen am BfArM übermittelt. Die jeweilige Übermittlung der Sekundärdaten an das BfArM erfolgte unter Berücksichtigung datenschutzrelevanter Vorgaben durch verschlüsselte Datenübermittlung mittels Cryptshare. Nach bestandener Qualitätskontrolle der Sekundärdaten wurden die Daten final anonymisiert. Mit Hilfe einer von der Vertrauensstelle erstellten Zuordnungstabelle, die lediglich die S-PSN und G-PSN enthielt, erfolgte die anonymisierte Zusammenführung der Primär- und Sekundärdaten. Die Daten wurden den beteiligten PartnerInnen zur Auswertung entsprechend der jeweiligen Zuständigkeitsbereiche weitergeleitet.

## 5. Methodik

Das Studiendesign entspricht einer retrospektiven Beobachtungsstudie mit mehreren Kohorten bzw. Kollektiven, bestehend aus dem Blutverdünner/Thrombozytenaggregationshemmer- Kollektiv, dem Cholesterinsenker-Kollektiv und dem Y57.9! Diagnose-Kollektiv. Es besteht ein Fall-Kontrollansatz im Rahmen der pharmakoepidemiologischen und pharmakoökonomischen Analysen. Für die Rekrutierung der Studienpopulation von insgesamt 10.000 Teilnehmenden wurden in Zusammenarbeit mit allen KonsortialpartnerInnen geeignete PatientInnenkollektive spezifiziert sowie die entscheidenden Ein- und Ausschlusskriterien erarbeitet und festgelegt. Die Studienpopulation umfasst 10.748 TK-Versicherte (Alter  $\geq 18$  Jahre), die mindestens ein Arzneimittel von Studieninteresse einnahmen oder Komplikationen durch Medikamente aufwiesen.

Tabelle 1. PICO Schema

Patient, Problem:	TK-Versicherte (Alter $\geq 18$ Jahre) mit Erstverschreibung mindestens eines Arzneimittels von Studieninteresse (bestimmte Blutverdünner, Thrombozytenaggregationshemmer oder Statine) oder mit Komplikationen durch Medikamente, gekennzeichnet durch eine vorhandene Y57.9!-Diagnose im Beobachtungszeitraum (2014-2017).  Ein erfolgreich bestimmtes metabolischen Profil, dass nach schriftlicher Einverständniserklärung anhand einer zur Verfügung gestellten Probe erhoben wird.
Intervention:	Keine Intervention. Testung metabolischer Profile erfolgte ohne die Therapie zu beeinflussen
Comparison:	Einfluss der berechneten metabolischen Profile auf das Zustandekommen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen oder Therapieresistenzen und auf die damit einhergehenden Kosten
Outcome:	Einfluss bestimmter metabolischer Profile auf UAWs und Kosten ist vorhanden.  Eine präemptive Testung metabolischer Profile für eine stratifizierte Versorgungsempfehlung zur Arzneimitteltherapie kann unter bestimmten Testkosten kosteneffektiv ermöglicht werden.

Für die jeweiligen Arzneimittel besteht überwiegend klinische Evidenz, dass genetische Polymorphismen zu einer hohen Variabilität in der Arzneimittelexposition bei normaler Dosierung führen können, was sich häufig im Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) oder

Akronym: EMPAR

Förderkennzeichen: 01VSF16047

Therapieresistenzen äußert. Anhand von Wangenabstrichen wurde ein standardisiertes Set von den wichtigsten bekannten pharmakogenetisch bedeutsamen Markern bestimmt. Diese pharmakogenetischen Daten zu Arzneimittelstoffwechsel und Ausscheidung werden individualspezifisch erhoben und mit den sektorenübergreifenden Routinedaten der Techniker Krankenkasse verknüpft und ausgewertet. Die Auswertungen umfassen sowohl pharmakogenetische, pharmakoepidemiologische als auch pharmakoökonomische Analysen. Die durch die TK übermittelten Variablen der Routinedaten zur Operationalisierung der primären und sekundären Endpunkte sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2. Variablenbeschreibung

Variable	Ausprägung	Beschreibung	Kategorie
S-PSN	numerisch	Versichertenpseudonym für die Verknüpfung von Befragungs- und Abrechnungsdaten.	1
Stammdaten, Alter	Geburtsjahr	Alter als Geburtsjahr	1,2
Stammdaten, Geschlecht	M=männlich W=weiblich	Geschlecht des/ der Versicherten (Stand zum Zeitpunkt der ersten Abgabe der Leitsubstanz)	1,2
Stammdaten, Ausbildung		A1 Volks-/Hauptschule, Mittlere Reife oder gleichwertige Schulbildung  A2 Abitur  A3 Abschluss einer Fachhochschule, Hochschul- oder Universitätsabschluss	1,2
Stammdaten, Stellung im Beruf		B1 Angestellte / Arbeiter  B2 Selbständige  B3 Arbeitslose  B4 Sozialhilfeempfänger  B5 Studenten / Fachschüler  B6 Rentner / Pensionäre	1,2
Stammdaten, Versichertenstatus	M = Mitglied, F = Familienangehöriger	Versichertenstatus (Stand zum Zeitpunkt der ersten Abgabe der Leitsubstanz)	1
Stammdaten, PLZ	3-stellig		3
Stammdaten, Quartal des Beginns des Versicherungsverhältnisses	alphanumerisch, 6-stellig	z.B. "2015Q1" für 1. Quartal 2015, es zählen nur ganze Quartale. Wer ab dem 1.2.2014 TK-versichert ist, erhält den Eintrag "2014Q2".	1
Stammdaten, Quartal der Beendigung des Versicherungsverhältnisses	alphanumerisch, 6-stellig	"9999Q4" steht für ein fortbestehendes Versicherungsverhältnis. Es zählen nur ganze Quartale. Eine Beendigung des Versicherungsverhältnisses am 1.2.2014 führt zu dem Eintrag "2013Q4".	1,3
Stammdaten, Grund für die Beendigung des	T = Tod, W = Wechsel		1,3

Versicherungsverhältnisses			
Führende Leitsubstanz, ATC		Die erste gegebene Leitsubstanz, z.B. welches von mehreren NOAK als erstes abgegeben wurde.	1,3
Ambulant, Facharztgruppencode	alphanumerisch, 2-stellig	Richtlinie der Kassenärztlichen Bundesvereinigung nach § 75 Absatz 7 SGB V zur Vergabe der Arzt-, Betriebsstätten- sowie der Praxisnetznummern	3
Ambulant, ICD			4
Ambulant, Diagnosesicherheitskennzeichen	"G", "A", "V" oder "Z"		4
Ambulant, Gesamtkosten pro Quartal	numerisch	Gesamtbetrag aller abgerechneten Kosten des Falls im Quartal	4
Ambulant, Gesamtkosten pro Quartal (nur im Zeitraum nach Abgabe der Leitsubstanz)	numerisch	Dadurch wird es möglich, im Quartal der Erstabgabe der Leitsubstanz zwischen Kosten vor und nach der Erstabgabe zu unterscheiden.	4
Ambulant, Quartal	alphanumerisch, 6-stellig	z.B. "2015Q1" für 1. Quartal 2015	4
Stationär, ICD			4
Stationär, ICD_Typ		Nur Entlassungsdiagnosen. Typ ist Haupt- oder Nebendiagnose (HDIA, NDIA)	4
Stationär, Diagnosebezug zur Erstgabe der Leitsubstanz	"N": >= Tag der Erstabgabe der Leitsubstanz.  Sonst: "V" ("V" für "vor", "N" für "nach")	Es zählt der Aufnahmetag ins Krankenhaus.	4

Stationär, Kosten pro Quartal	numerisch	Gesamtbetrag aller abgerechneten Kosten des Falls im Quartal	3,4
Stationär, Quartal	alphanumerisch, 6-stellig	z.B. "2015Q1" für 1. Quartal 2015	4
Stationär, Kosten im Quartal (nur im Zeitraum nach Abgabe der Leitsubstanz)	numerisch	Dadurch wird es möglich, im Quartal der Erstabgabe der Leitsubstanz zwischen Kosten vor und nach der Erstabgabe zu unterscheiden.	3,4
Verordnung, Facharztgruppencode	alphanumerisch, 2-stellig	Richtlinie der Kassenärztlichen Bundesvereinigung nach § 75 Absatz 7 SGB V zur Vergabe der Arzt-, Betriebsstätten- sowie der Praxisnetznummern	3
Verordnung, Quartal	alphanumerisch, 6-stellig	z.B. "2015Q1" für 1. Quartal 2015	4
Verordnung, ATC			4
Verordnung, PZNR			4
Verordnung, Tagesdosen gem. DDD pro Verordnung im Quartal	numerisch	Zahl der Tagesdosen berechnet nach DDD (pro verordnetem Wirkstoff)	4
Verordnung, Tagesdosen gem. DDD pro Verordnung im Quartal (nur im Zeitraum nach Abgabe der Leitsubstanz)	numerisch	Dadurch wird es möglich, im Quartal der Erstabgabe der Leitsubstanz zwischen Tagesdosen vor und nach der Erstabgabe zu unterscheiden	4
Verordnung, Kosten pro Verordnung (NETTO_M) im Quartal	numerisch		3,4
Verordnung, Kosten pro Verordnung im Quartal (nur im Zeitraum nach Abgabe der Leitsubstanz)	numerisch	Dadurch wird es möglich, im Quartal der Erstabgabe der Leitsubstanz zwischen Kosten vor und nach der Erstabgabe zu unterscheiden.	3,4

AUKG, AU-Tage pro Quartal			3,4
AUKG, AU-Tage pro Quartal	numerisch		3,4
AUKG, AU-Tage pro Quartal (nur im Zeitraum nach Abgabe der Leitsubstanz)	numerisch	Dadurch wird es möglich, im Quartal der Erstabgabe der Leitsubstanz zwischen AU-Tagen vor und nach der Erstabgabe zu unterscheiden.	3,4
AUKG, KG-Tage pro Quartal	numerisch		3,4
AUKG, KG-Tage pro Quartal (nur im Zeitraum nach Abgabe der Leitsubstanz)	numerisch	Dadurch wird es möglich, im Quartal der Erstabgabe der Leitsubstanz zwischen KG-Tagen vor und nach der Erstabgabe zu unterscheiden.	3,4
AUKG, KG-Kosten pro Quartal	numerisch		3,4
AUKG, KG-Kosten pro Quartal (nur im Zeitraum nach Abgabe der Leitsubstanz)	numerisch	Dadurch wird es möglich, im Quartal der Erstabgabe der Leitsubstanz zwischen KG-Kosten vor und nach der Erstabgabe zu unterscheiden.	3,4
AUKG, Quartal	alphanumerisch, 6-stellig	z.B. "2015Q1" für 1. Quartal 2015	4
Pflege, Pflege-Tage pro Quartal	numerisch		4
Pflege, Pflege-Tage pro Quartal (nur im Zeitraum nach Abgabe der Leitsubstanz)	numerisch	Dadurch wird es möglich, im Quartal der Erstabgabe der Leitsubstanz zwischen Pflege-Tagen vor und nach der Erstabgabe zu unterscheiden.	4
Pflege, Quartal	alphanumerisch, 6-stellig	z.B. "2015Q1" für 1. Quartal 2015	
Pflege, Pflegestufe (-grad) im Quartal		Angegeben wird das Maximum im untersuchten Zeitraum	3,4

Pflege, Pflegeleistung im Quartal		01 ambulante Pflege (ohne Beratungsbesuch) 02 Tagespflege 03 Nachtpflege 04 Kurzzeitpflege 05 vollstationäre Pflege 06 Pflegehilfsmittel 07 Verhinderungspflege 08 Zuschuss nach §43 Abs. 4 SGB XI 09 Beratungsbesuch nach § 37 Abs. 3 SGB XI, in der Erprobungsphase ist die Abrechnung des Beratungsbesuches optional (Mehrfachnennungen sind möglich.)	3,4
Pflege, Pflegeleistung im Quartal (nur im Zeitraum nach Abgabe der Leitsubstanz)		Dadurch wird es möglich, im Quartal der Erstabgabe der Leitsubstanz zwischen Pflegeleistungen vor und nach der Erstabgabe zu unterscheiden.	4
Pflege, Kosten pro Quartal	numerisch		3,4
Pflege, Kosten pro Quartal (nur im Zeitraum nach Abgabe der Leitsubstanz)	numerisch	Dadurch wird es möglich, im Quartal der Erstabgabe der Leitsubstanz zwischen Pflegekosten vor und nach der Erstabgabe zu unterscheiden.	3,4

1: Datensatzbeschreibung, Satz-Identifikation (anonymisiert), 2: Sozioökonomische Informationen als Kovariate für pharmakoepidemiologische und pharmakoökonomische Analysen, 3: Weiterer wichtiger Einflussfaktor als Kovariate für pharmakoepidemiologische und pharmakoökonomische Analysen, 4; Basisvariable für pharmakoepidemiologische und/ oder pharmakoökonomische Analysen.

Hauptfragestellung: Besteht ein Effekt der metabolischen Profile bei bestimmten Arzneimitteltherapien auf das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen (primäre Zielgröße) sowie auf die Kosten in der Routineversorgung (sekundäre Zielgröße). Dabei wird auch der Einfluss von Parametern der Inanspruchnahme von Versorgungsleistungen in der klinischen Routineversorgung adressiert. Im Rahmen der Nebenfragestellung wurde die Höhe der Kosten adressiert, die ein pharmakogenetischer Test haben darf, um eine kostenneutrale Versorgung zu gewährleisten.

#### Einschlusskriterien:

In die Studie wurden Versicherte der TK im Alter von mindestens 18 Jahren eingeschlossen, die erstmalig im Zeitraum vom 01.01.2014 bis 31.12.2017 mindestens ein Antikoagulantium bzw. einen Thrombozytenaggregationshemmer (Clopidogrel, Clopidogrel mit Acetylsalicylsäure, Prasugrel, Ticagrelor, Ticlopidin, Phenprocoumon, Acenocoumarol, Warfarin, Dabigatran, Apixaban, Rivaroxaban oder Edoxaban) oder Cholesterinsenker (Simvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Atorvastatin, Fluvastatin,

Akronym: EMPAR

Förderkennzeichen: 01VSF16047

Cerivastatin, Rosuvastatin und Pitavastatin) verschrieben bekommen haben oder bei denen im Zeitraum 01.01.2014 bis 31.12.2017 eine Y57.9!-Diagnose (ICD-10-Code: Komplikationen durch Arzneimittel oder Drogen) verzeichnet worden ist.

Weitere Einschlusskriterien:

- schriftliche Einwilligung zur Teilnahme
- DNA-Probe, aus der pharmakogenetische Daten ausreichender Qualität gewonnen werden

#### **Ausschlusskriterien:**

- Onkologische Phänotypen (D0x, D4x, D37, D38, D39 nach ICD-10) im Antikoagulantien- bzw. Thrombozytenaggregationshemmer-Kollektiv (A/T-Kollektiv)
- Bekannte genetische hämatopoetische Erkrankungen (ICD-10-Code: D55, D56 D57, D58, D61.0, D64.0, D64.4, D66, D67, D68.0, D68.1, D68.2, D71, D72.0, D74.0, D80.0, D82) vor Erstverschreibung von Antikoagulantien bzw. Thrombozytenaggregationshemmern
- Myopathie, Myositis oder Muskelschmerz vor Erstverschreibung von Cholesterinsenkern (ICD-10-Diagnosen: z.B. M60.1, M60.8, M60.9, G72.0, M62.8, M62.9, M79.1, M79.7)
- Y69 Diagnose nach ICD 10 bei gleichzeitiger Y57.9!-Diagnose
- TK-intern festgelegte Ausschlusskriterien (KundInnenmanagement):
  - Schwerwiegende F-Diagnosen nach ICD-10 (F0x.x, F2x.x, F7x.x, F8x.x, F31.x, F33.x, F38.x, F39.x, F42.x, F43.x, F44.x, F60.x, F61.x, F62.x, F63.x, F69.x, F91.x, F92.x, F93.x, F94.x, F95.x, F98.x, F1x.2, F1x.3, F1x.4, F1x.5, F1x.6, F1x.7, F1x.8, F1x.9, F30.1, F30.2, F30.8, F30.9, F32.2, F32.3, F32.8, F32.9, F34.8, F34.9, F45.2, F45.4, F45.8, F45.9, F48.1, F48.8, F48.9, F50.4, F50.5, F53.1, F53.8, F53.9, F65.2, F65.3, F65.4, F65.6, F65.8, F65.9, F68.1, F68.8, F90.1)
  - C-Diagnosen
- Weitere TK-intern standardmäßig festgelegte Ausschlusskriterien (KundInnenmanagement):
  - Versicherte mit gesondertem Datenschutzkennzeichen
  - Versicherte mit einem laufenden Beschwerdefall
  - Versicherte der Mitarbeiterkrankenversicherung
  - Versicherte, die im Ausland wohnen
  - Versicherte, die keine Kundenbefragungen wünschen
  - Versicherte, die ihre Mitgliedschaft beenden
  - Versicherte, die sich in der Pflegestufe III befinden
  - Versicherte mit ruhendem Leistungsanspruch
  - Versicherte, die Hospizfälle sind
  - Versicherte mit gesetzlichem Vertreter
  - Versicherte, die < 18 Jahre alt sind

#### **Fallzahlberechnung und Effektstärke**

Die Fallzahlberechnung erfolgte auf Basis von Daten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Es wurde berechnet, dass anhand von insgesamt 10.000 Projektteilnehmenden sich der genaue Anteil der auf das metabolische Risikoprofil zurückzuführenden UAW-Prävalenz mit einem 95 %-Konfidenzintervall mit einem Standardfehler von 0,025 und einer Konfidenzbreite von 5 % abschätzen lässt. Diese Fallzahlberechnung erfolgte unter der Annahme, dass ca. 4 % (z.B. Langsam-Metabolisierende für CYP2D6) einer Stichprobe eine im Hinblick auf ein bestimmtes Medikament relevante genetische Variante aufweisen, die in der Hälfte der Fälle für die UAWs verantwortlich ist. Aus Erfahrungen früherer Studien zur Verknüpfung von Primär- und Sekundärdaten wurde initial die zu erwartende Einwilligungsquote auf 50-60 % festgelegt[4]. Es wurde daher ein Drop-out von ca. 50 % erwartet und dementsprechend zunächst eine Anzahl von 20.000 Erstanschreiben eingeplant.

## Rekrutierung und Drop-out

Die Planung der Studienpopulation umfasste zunächst Versicherte der TK im Alter von 60 Jahren oder älter, die erstmalig im Zeitraum vom 01.01.2014 bis 31.12.2015 mindestens ein A/T oder Cholesterinsenker verschrieben bekommen haben oder im Zeitraum 01.01.2014 bis 31.12.2017 eine Y57.9!-Diagnose (ICD-10-Code: Komplikationen durch Arzneimittel oder Drogen) gestellt bekamen. Das Alter wurde auf mindestens 18 Jahre gesenkt, um eine höhere Anzahl an Anschreiben gewährleisten zu können, da die anhand der Kriterien zur Auswahl der Projektteilnehmenden ermittelte Stichprobe geringer ausfiel als anhand der Fallzahlberechnung ursprünglich angenommen.

Aufgrund der Erfahrungswerte nach der ersten Anschreibewelle im Projekt, die ca. 10.000 Anschreiben beinhaltete, wurde die Anzahl der Erstanschreiben vorsorglich erhöht. Mit 54.989 Anschreiben (Abbildung 2) wurden alle Versicherten angeschrieben, die zu diesem Zeitpunkt die Einschlusskriterien erfüllten und keine Ausschlusskriterien aufwiesen. Der Rekrutierungserfolg wurde zunächst aufgrund des zeitlichen Studienablaufs anhand der eingesendeten Proben evaluiert. Da jedoch der eigentlich entscheidende Parameter für den Rekrutierungserfolg im Sinne des Studienziels die Anzahl der tatsächlich verwertbaren Genotypisierungsdatensätze ist, wurde für die abschließende Drop-out-Analyse auf diese Fallzahl abgestellt.

In der ersten Rekrutierungsperiode (2018-2019) lag die Einwilligungquote nach Versand der Erinnerungsschreiben an alle Teilnehmenden, die keine Probe bis Ende 2019 eingeschickt hatten, bei 15,8 % (8663 Einwilligungen). Die Drop-out-Rate aufgrund fehlender bzw. nicht verwertbarer DNA-Proben sowie fehlender oder unzureichender Genotypisierungsdaten aufgrund mangelnder Qualität lag im gleichen Zeitraum bei 14,9 %, so dass die anvisierte Fallzahl von 10.000 Proben nicht ganz erreicht wurde. Das Projekt wurde daher nach Rücksprache mit den KonsortialpartnerInnen und dem Projektträger verlängert. Um weitere TeilnehmerInnen rekrutieren zu können, wurde als Einschlusskriterium der relevante Verschreibungszeitraum von mindestens einem A/T bzw. Cholesterinsenker bis Ende 2017 erweitert. Im Folgenden konnten weitere 19.991 Versicherte angeschrieben werden, die eine Erstverschreibung der studienrelevanten Arzneimittel in 2016-2017 erhalten hatten.

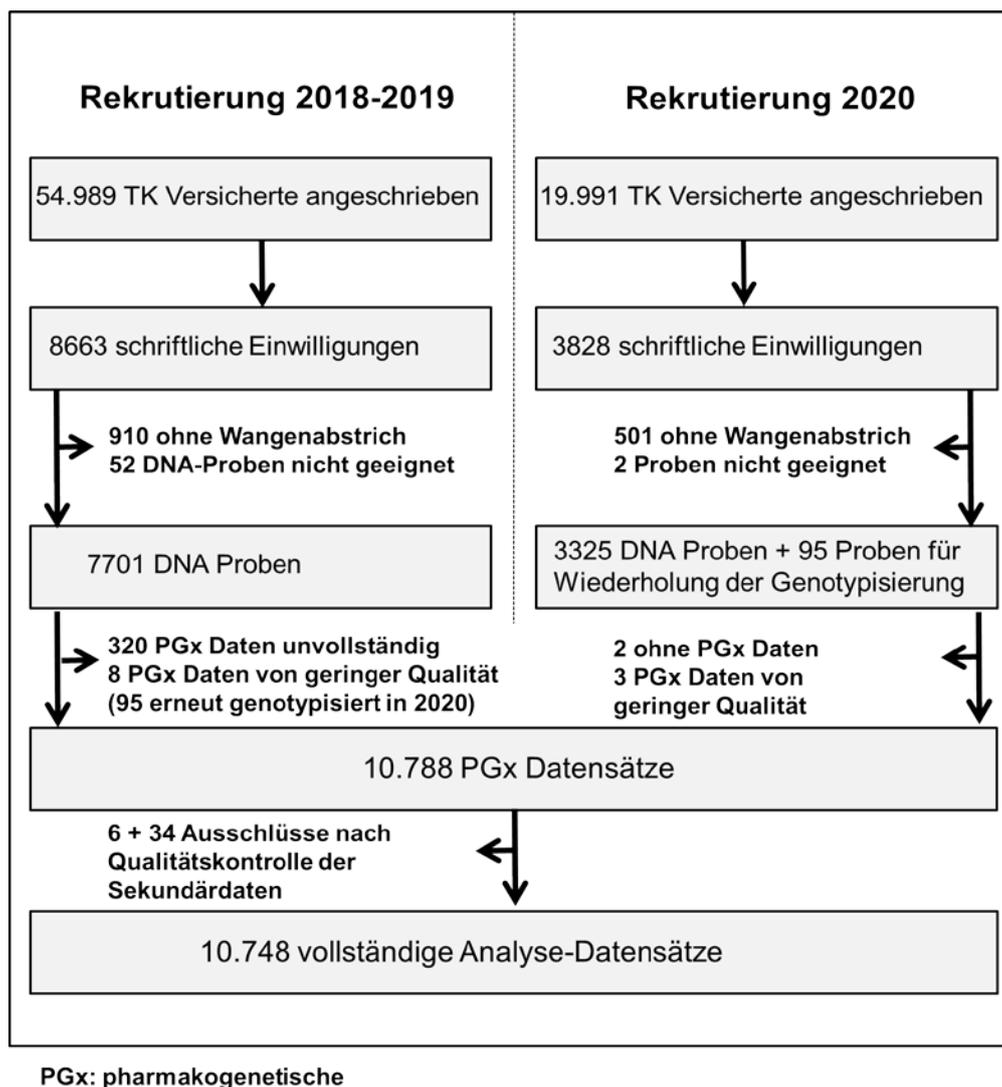


Abbildung 2. Rekrutierung und Drop-out

In der zweiten Rekrutierungsphase ab März 2020 wurden besondere Sicherheitsmaßnahmen für die erhaltenen Wangenabstrichproben aufgrund der SARS-CoV-2-Pandemie angewendet. Die Proben wurden vor der DNA-Extraktion für zwei Wochen bei der DKMS Life Science Lab GmbH unter Quarantäne gestellt. Die Rücklaufquote bei den Einwilligungen betrug in der zweiten Rekrutierungsphase 19,1 % (3828 Einwilligungen, davon 3790 vor Einsendeschluss). Die Drop-out-Rate lag unter Einbeziehung der wiederholten Genotypisierung von 95 Proben (aufgrund von Qualitätsproblemen aus der ersten Rekrutierung) bei 12,9 % und fiel damit gegenüber der ersten Rekrutierungsphase, in der noch Erinnerungsschreiben versandt wurden, lediglich etwas niedriger aus. Insgesamt konnten 10.748 vollständige Datensätze für die pharmakoepidemiologischen Analysen gewonnen werden. Die Drop-out-Rate für die gesamte Studienpopulation beträgt unter Berücksichtigung ungeeigneter Datensätze für das Matching 13,9 %. Die geplante Fallzahl von 10.000 Teilnehmenden konnte nach der zweiten Rekrutierungsphase erreicht und sogar leicht übertroffen werden.

### Genotypisierung und Qualitätskontrolle der Primärdaten

Die Erhebung von genetischen Daten erfolgte für die Studie anhand des iPLEX® PGx 74 Panels von Agena Bioscience. Im Rahmen des Projektes wurden Genotypdaten von insgesamt 19 Genen

Akronym: EMPAR

Förderkennzeichen: 01VSF16047

untersucht. Aus datenschutzrechtlichen Gründen wurden die Marker rs7412 und rs429358 (*APOE*) von den Analysen ausgeschlossen. Die Ergebnisse der Genotypisierung wurden durch Agena Bioscience auf Basis von Exceltabellen übermittelt. Die Qualitätskontrolle der genetischen Primärdaten erfolgte anhand klassischer Kenngrößen wie z.B. Marker- und Personen-Call-Raten, Hardy-Weinberg-Gleichgewicht, Allel- und Haplotypfrequenzen. Die jeweiligen Kenngrößen wurden zudem mit den entsprechenden Informationen aus Referenzdatenbanken (z.B. dbSNP, dbVar und dbClin des „National Center for Biotechnology Information“) abgeglichen.

## Matching und Datenlinkage

### Sekundärdaten

Bei den Abrechnungsdaten handelt es sich um Stamm- und Leistungsdaten von TK-Versicherten. Voraussetzung für die Erhebung der Daten durch die TK war eine gültige Einverständniserklärung der Versicherten sowie ein gültiges, verwendbares Ergebnis der Genanalyse.

Es wurden Stamm- und Leistungsdaten aus folgenden Segmenten bereitgestellt.

- Versichertenstammdaten
- Daten der ambulanten Versorgung nach § 295 SGB V
- Daten der stationären Versorgung nach § 301 SGB V
- Arzneimittelverordnungsdaten nach § 300 SGB V
- Pflegestufe nach § 15 SGB XI
- Arbeitsunfähigkeit, Krankengeld

Die Variablen der Leistungsdaten wurden quartalsweise aggregiert erfasst. Die Auswahl der Variablen im Sekundärdatensatz orientierte sich am Gebot der Datensparsamkeit. Wo Aggregationen möglich waren, etwa bei PLZ, Tagesdosen oder Kosten, wurden diese umgesetzt.

### Primär- und Sekundärdaten

Das Matching von genetischen Daten und Sekundärdaten der Techniker Krankenkasse aus der Routineversorgung erfolgte nach der Anonymisierung anhand der G-PSN/S-PSN Pseudonym-Zuordnungstabelle (Beschreibung siehe 4. Projektdurchführung) der Vertrauensstelle am BfArM. Die mit der G-PSN verknüpften Daten der Genotypisierung und die mit der S-PSN verknüpften Sekundärdaten der TK konnten dadurch eindeutig zugeordnet werden.

### Analysen

Für die pharmakoepidemiologische Auswertung wurde das Fall-Kontroll-Matching (1:4) einzeln für die unterschiedlichen UAW-Gruppen und Medikamentenklassen durchgeführt. Das bedeutet, dass jeweils innerhalb des A/T-, Cholesterinsenker- und Y57.9!-Kollektivs hinsichtlich der Outcomes (UAW) aus der Studienpopulation zusammenpassende Fälle und Kontrollen ausgewählt wurden. Dazu wurden innerhalb des A/T-Kollektivs zusätzlich Unterscheidungen nach UAW getroffen (hämorrhagische Events/ischämische Events), da diese, laut Arbeitshypothese, mit entgegengesetzt wirkenden metabolischen Profilen zusammenhängen. Darüber hinaus wurde das Matching im A/T-Kollektiv auch einmal für das ganze A/T-Kollektiv, die fünfstelligen ATC-Code-Klassen und die einzelnen Wirkstoffe durchgeführt. Matchingparameter für alle durchgeführten Matching-Vorgänge waren Alter (+/- ein Jahr), Geschlecht und Zeit der Erstexposition sowie die maximale Anzahl verschriebener Medikamente (ein Medikament = ein ATC-Code) pro Quartal im Baselinezeitraum (+/- ein Medikament) und Risiko-/Komorbiditätsscores (Elixhauser, CCI, CHAD VASC (ischämisch) oder HAS BLED (hämorrhagisch)) als Indikator für den generellen Gesundheitszustand. Für jeden Fall (d.h. Person mit UAW) wurden bis zu vier passende Kontrollen (d.h. Personen ohne UAW) entsprechend der Matchingparameter gezogen. Dementsprechend haben alle eingeschlossenen Fälle mindestens eine/n MatchingpartnerIn.

## **Auswertungsstrategien und Drop-out-Analysen**

### Pharmakogenetische Auswertung

Die pharmakogenetischen Auswertungen erfolgten entsprechend der Projektplanung und konnten im Rahmen der Projektlaufzeit umgesetzt werden. Bei der pharmakogenetischen Analyse wurden die genetischen Primärdaten einer stringenten Qualitätskontrolle unterzogen. Diese basierte auf der Berechnung der Marker-Call-Raten und Allelfrequenzen (minor allele frequencies (MAFs)) unter Verwendung von PLINK (Version 1.9). Die MAFs wurden mit den durch die NCBI dbSNP bzw. dbVar Datenbanken zur Verfügung gestellten Daten zur kaukasischen Population verglichen und auf Hardy-Weinberg-Ungleichgewicht getestet.

In der ersten Rekrutierungsphase lag die Drop-out-Rate bei 0,11% und in der zweiten Rekrutierungsphase, inklusive der wiederholten Genotypisierung von 95 Proben aus der ersten Rekrutierungsphase, bei 0,09%. Insgesamt wurde für die gesamte Studienpopulation eine Drop-out-Rate von 0,10% nach der Qualitätskontrolle der genetischen Daten beobachtet. Über den Allelstatus der Einzelmarker eines Gens wurden anhand der CPIC Haplotyp-Set Übersetzungstabellen die Haplotyp-IDs der Superallele bestimmt, aus denen sich der metabolische Phänotyp der PatientInnen für das betreffende Enzym ableiten ließ. Anhand der frei verfügbaren elektronischen, peer-reviewed eHealth CPIC Guidelines war es möglich, Referenzangaben zu den metabolischen Phänotypen einzelner Genotypen zu erhalten und mit unseren Ergebnissen und mit den entsprechenden Häufigkeitsangaben zur kaukasischen bzw. europäischen Population aus den einschlägigen Datenbanken zu vergleichen. Darüber hinaus wurde für jedes Individuum ein genetischer Risiko-Summen-Score unter der Annahme eines additiven Modells über alle Loci bestimmt, der das globale metabolische Risikoprofil einer Person repräsentiert und als Kovariate in Regressionsmodelle aufgenommen werden kann.

### Pharmakoepidemiologische Auswertung

In der retrospektiven Studie wurde zunächst eine ausführliche Deskription der Studienvariablen und Studienpopulationscharakteristik vorgenommen. Dazu wurden Kontingenztafeln, stratifizierte Häufigkeitstabellen, metabolisch gruppierte Diskriminanzanalysen sowie Faktoranalysen durchgeführt. Anschließend wurde der Einfluss des metabolischen Profils auf die verschiedenen Outcomes mittels verschiedener Regressionsmodelle untersucht. Für die Analyse binärer Outcomes (z.B. UAW-Inzidenzen oder Arbeitsunfähigkeit) wurden konditionale logistische Regressionsmodelle erstellt, während zur Auswertung kontinuierlicher Outcomes (z.B. Kosten) lineare Regressionsmodelle aufgestellt wurden. Zudem wurden Poisson und negativ-binomiale Regressionsmodelle verwendet, um die zählbaren („count data“) Outcomes (z.B. Anzahl der Krankenhausaufenthalte) zu untersuchen. Die PatientInnendaten umfassen mindestens ein Jahr vor und ein Jahr nach der ersten Einnahme eines Medikaments. Für Vorerkrankungen wurde dabei im statistischen Modell, zusätzlich zum Matching, adjustiert. Zum konsistenten Vergleich wurden dabei die vier Quartale vor den Quartalen mit UAW der Fälle bzw. den gematchten Quartalen der Kontrollen, definiert als Personen mit initialer Arzneimittelabgabe ohne anschließend erfasste interessierende UAW, mit einbezogen. Für die Definition der Fälle im A/T-Kollektiv wurden im ersten Ansatz stationäre Hauptdiagnosen berücksichtigt. Der statistische Analysecode wurde in R 3.2.0 geschrieben. Für die logistischen Modelle wurde das R-Paket survival verwendet.

Pharmakoökonomische Auswertung

ICD-Codes, bei denen es sich potentiell um eine UAW handeln könnte, wurden vorab definiert. Um eine UAW festzustellen, genügte es aber nicht, nur nach dem Auftreten der vordefinierten ICD-Codes im Follow-up-Zeitraum zu suchen, da viele der Probleme wie KHK oder Myositiden bereits im Jahr vor Therapiebeginn (Baseline) vorbeschrieben sind. Zudem existieren Codes, die unabhängig von der Baseline als inzidente UAWs zu werten sind, etwa Herzinfarkte und Schlaganfälle. Sowohl für die Zielgruppe "A/T" als auch die Zielgruppe "Cholesterinsenker" wurden die UAW neu bewertet, um auszuschließen, dass es sich nicht um bereits vorbeschriebene Ereignisse, sondern um mit hoher Wahrscheinlichkeit inzidente UAW handelt. Dafür wurde geprüft, ob die ICD-Codes im Follow-up nicht bereits zuvor dokumentiert wurden und damit womöglich nicht auf den Therapiebeginn mit der Leitsubstanz zurückzuführen sind. Unterschieden wurde dabei zwischen im Follow-up aufgetretenen ICDs, die auch in der Baseline dokumentiert sein können und im Follow-up aufgetretenen ICDs, die aufgrund der Ausschlusskriterien nicht in der Baseline dokumentiert sein dürfen. Vom Vorliegen mindestens einer UAW wurde ausgegangen, wenn mindestens eine dieser ICDs im Follow-up identifiziert wurde.

Bei den A/T wurden zudem UAW zusammengefasst zu solchen aus dem Formenkreis der ischämischen (thrombembolischen) Ereignisse und der hämorrhagischen Ereignisse. In der Zielgruppe "A/T" erfolgte die Untersuchung zum einen für alle betroffenen Versicherten, aber auch für die Untergruppen "DOAK", "Vitamin K - Antagonisten", "ADP-Rezeptoren" und "Clopidogrel". Analysiert wurden jeweils 18 Gene mit insgesamt 77 metabolischen Profilen.

Neben eher klassischen Ansätzen (Deskription, Chiquadrat-Tests, Difference-in-Differences, Regressionsverfahren) kamen künstliche neuronale Netze zum Einsatz mit Sensitivitätsanalysen und Simulationen, welche die Balancierung der Muster hinsichtlich des untersuchten metabolischen Profils sowie eine iterative Permutation von Lern- und Teststichproben einschlossen. Die Spezifizierung der neuronalen Netze erfolgte zum einen mit Visual Studio C#.NET (Windows) als auch mit R v3.6.0 unter Verwendung des Package keras v2.6.1 auf einer PowerPC64le-RedHat-Linux-Plattform.

## 6. Ergebnisse und Schlussfolgerungen

Pharmakogenetische Auswertung

Die Genotypisierung erfolgte mithilfe des iPLEX® PGx 74 Chips von Agena Bioscience durch den Hersteller, während die Bestimmung der metabolischen Profile entsprechend der Projektplanung am BfArM vorgenommen wurde. Die Auswertungen der genetischen Einzelmarker umfassten insgesamt 19 Pharmakogene, für die die jeweiligen Qualitätsprüfungen durchgeführt wurden. Von besonderem Interesse waren dabei diejenigen Pharmakogene (*CYP2C19*, *CYP2C9*, *VKORC1* und *SLCO1B1*) mit der höchsten in PharmGKB hinterlegten klinischen Evidenz zu den Leitsubstanzen der EMPAR-Studie (Tabelle 3). Die Auswertungen erfolgten entsprechend der in der Projektplanung festgelegten Auswertungsstrategie für die pharmakogenetischen Analysen.

**Tabelle 3.** Übersicht der Evidenzgrade zu relevanten Arzneimittel-Gen-Paaren

Arzneimittel	Kollektiv	Gen	Evidenzgrad (klinische Hinweise („clinical annotation“), PharmGKB)
Dabigatranetecilat	A/T	-	-
Edoxaban	A/T	-	-
Clopidogrel+ASS	A/T	<i>CYP2C19</i>	2A

Arzneimittel	Kollektiv	Gen	Evidenzgrad (klinische Hinweise („clinical annotation“), PharmGKB)
Phenprocoumon	A/T	<i>VKORC1</i>	1B
Clopidogrel	A/T	<i>CYP2C19</i>	1A
Warfarin	A/T	<i>CYP2C9</i>	1A
Warfarin	A/T	<i>CYP2C19</i>	1A
Warfarin	A/T	<i>VKORC1</i>	1A
Rivaroxaban	A/T	<i>ABCB1</i>	4
Apixaban	A/T	<i>CYP3A5</i>	3
Ticagrelor	A/T	<i>SLCO1B1</i>	3
Ticagrelor	A/T	<i>CYP3A4</i>	3
Prasugrel	A/T	<i>CYP2C19</i>	3
Phenprocoumon	A/T	<i>CYP2C9</i>	3
Clopidogrel	A/T	<i>CYP1A2</i>	3
Clopidogrel	A/T	<i>CYP3A4</i>	3
Clopidogrel	A/T	<i>ABCB1</i>	3
Pravastatin	Cholesterinsenker	<i>SLCO1B1</i>	2A
Simvastatin	Cholesterinsenker	<i>ABCB1</i>	2A
Simvastatin	Cholesterinsenker	<i>SLCO1B1</i>	1A
Atorvastatin	Cholesterinsenker	<i>SLCO1B1</i>	3
Fluvastatin	Cholesterinsenker	<i>CYP3A4</i>	3
Fluvastatin	Cholesterinsenker	<i>SLCO1B1</i>	3
Fluvastatin	Cholesterinsenker	<i>ABCB1</i>	3
Fluvastatin	Cholesterinsenker	<i>CYP2C9</i>	3
Simvastatin	Cholesterinsenker	<i>CYP3A5</i>	3
Simvastatin	Cholesterinsenker	<i>CYP3A4</i>	3
Atorvastatin	Cholesterinsenker	<i>ABCB1</i>	3
Atorvastatin	Cholesterinsenker	<i>CYP3A5</i>	3
Atorvastatin	Cholesterinsenker	<i>CYP3A4</i>	3

Arzneimittel	Kollektiv	Gen	Evidenzgrad (klinische Hinweise („clinical annotation“), PharmGKB)
Pravastatin	Cholesterinsenker	<i>ABCB1</i>	3
Fluvastatin	Cholesterinsenker	<i>SLCO1B1</i>	3
Fluvastatin	Cholesterinsenker	<i>CYP2C9</i>	3
Rosuvastatin	Cholesterinsenker	<i>SLCO1B1</i>	3
Lovastatin	Cholesterinsenker	<i>SLCO1B1</i>	3
Lovastatin	Cholesterinsenker	<i>CYP3A5</i>	3

Die Marker-Call-Rate betrug über alle Personen und Marker 98,4 %. Insgesamt 18 (größtenteils *CYP2D6*) von 67 Markern lagen nicht im HWE, von denen der überwiegende Anteil allerdings eine sehr geringe MAF aufwies. Ein Abgleich der MAFs in der Studienpopulation mit den berichteten Allelhäufigkeiten in der NCBI dbSNP-Datenbank zeigte keine größeren Abweichungen (Abbildung 3).

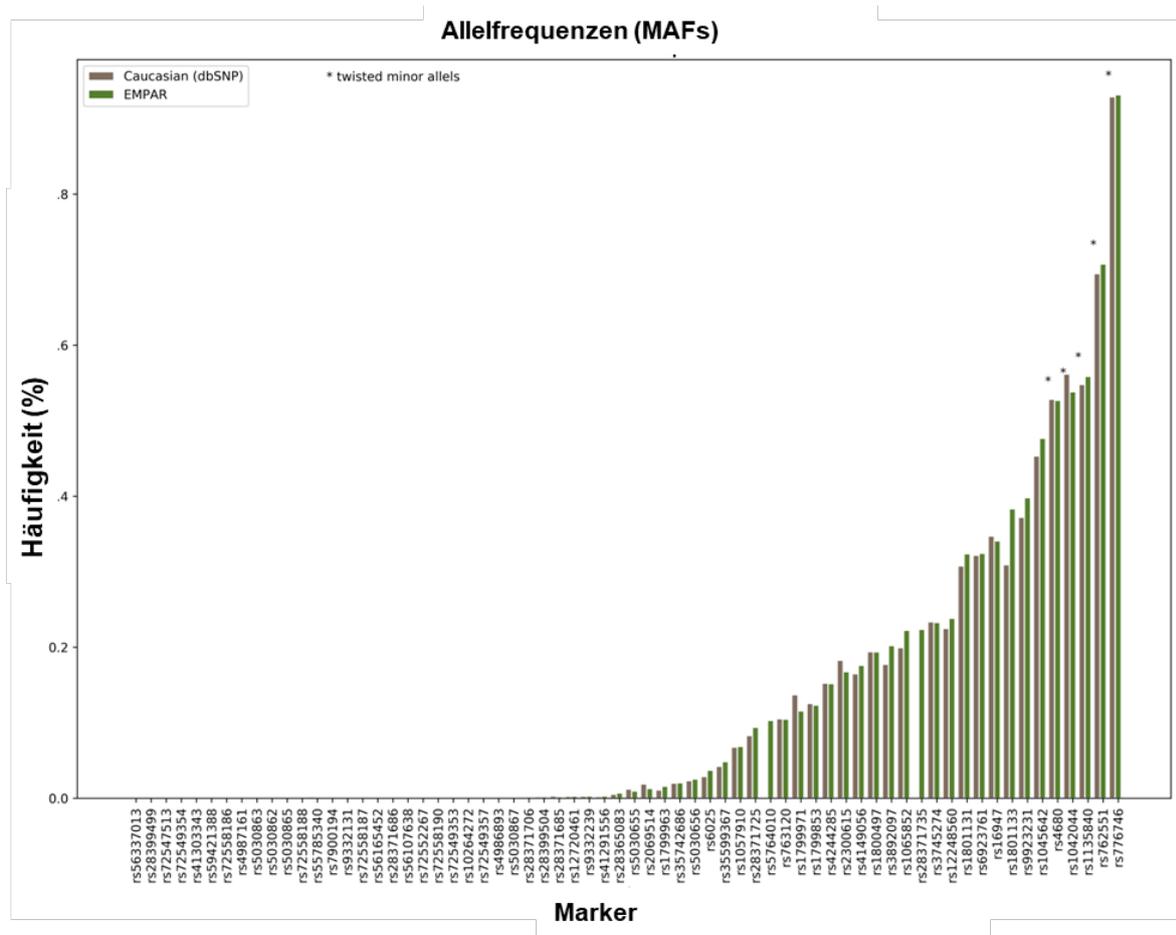


Abbildung 3. Vergleich der Allelfrequenzen (MAFs) in der Studienpopulation mit den jeweiligen dbSNP Einträgen.

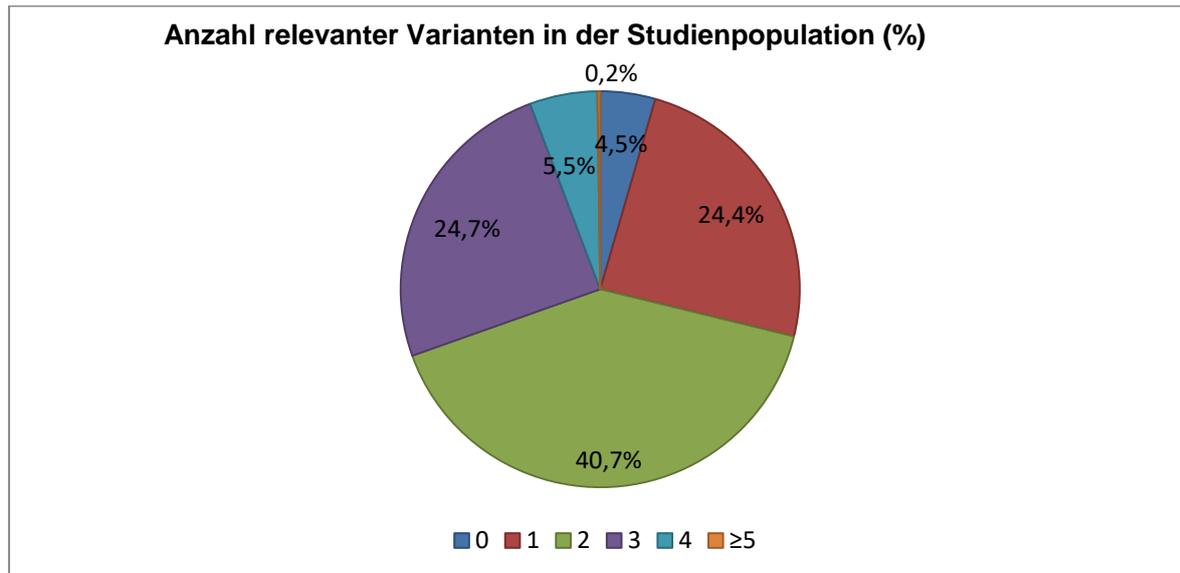
Eine Untersuchung von 13 genetischen Einzelmarkern (Tabelle 4), die nach der PharmGKB Datenbank den höchstem Evidenz-Status zu kardiovaskulären Indikationen aufweisen, ergab 6 Marker (grau markiert) mit relativ hoher Heterogenität, die besonders ausschlaggebend für die Bestimmung der metabolischen Profile von *CYP2C19*, *CYP2C9*, *VKORC1* oder *SLCO1B1* waren. Die jeweiligen Ergebnisbericht

Pharmakogene sind in Bezug auf die Arzneimitteltherapiesicherheit der in die Untersuchung einbezogenen Wirkstoffe von zentralem Interesse.

**Tabelle 4.** Einzelmarker mit höchstem Evidenz-Status in Bezug auf die untersuchten kardiovaskulären Indikationen

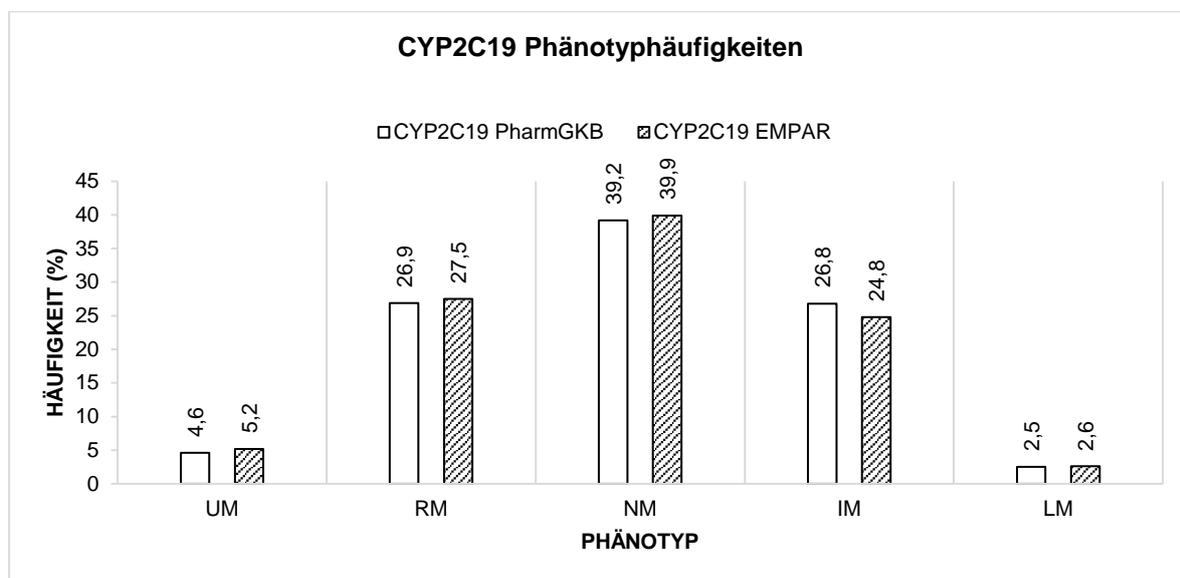
Marker	Evidenz-level (PharmGKB)	Arzneimittel	Gen
<i>rs4244285</i>	1a	Clopidogrel	<i>CYP2C19</i>
<i>rs4986893</i>	1a	Clopidogrel	<i>CYP2C19</i>
<i>rs41291556</i>	1a	Clopidogrel	<i>CYP2C19</i>
<i>rs12248560</i>	1a	Clopidogrel	<i>CYP2C19</i>
<i>rs7900194</i>	1a	Warfarin	<i>CYP2C9</i>
<i>rs1057910</i>	1a	Warfarin	<i>CYP2C9</i>
<i>rs9332131</i>	1a	Warfarin	<i>CYP2C9</i>
<i>rs28371685</i>	1a	Warfarin	<i>CYP2C9</i>
<i>rs56165452</i>	1a	Warfarin	<i>CYP2C9</i>
<i>rs28371686</i>	1a	Warfarin	<i>CYP2C9</i>
<i>rs1799853</i>	1a	Warfarin	<i>CYP2C9</i>
<i>rs9923231</i>	1a	Phenprocoumon	<i>VKORC1</i>
<i>rs4149056</i>	1a	Simvastatin	<i>SLCO1B1</i>

95,5 % der Studienteilnehmenden im Gesamtkollektiv wiesen in mindestens einem der untersuchten Marker eine genetische Variante auf, die für die Arzneimitteltherapiesicherheit nach PharmGKB als relevant beschrieben ist (Abbildung 4). Je Teilnehmenden in der EMPAR-Studie lagen im Mittel zwei pharmakogenetisch relevante Varianten vor, die einen potentiellen Einfluss auf die Arzneimitteltherapiesicherheit haben. Bei ca. 30,4 % der Teilnehmenden konnten sogar mindestens 3 relevante Varianten identifiziert werden.



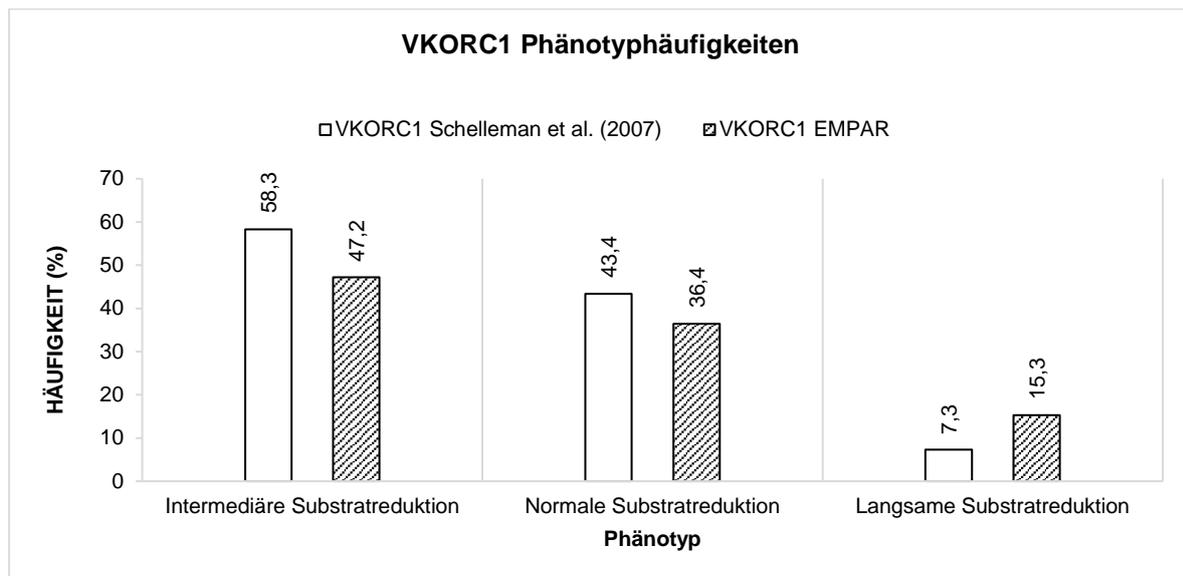
**Abbildung 4.** Anzahl von detektierten Varianten mit möglichem Effekt auf die Arzneimitteltherapiesicherheit in der Stichprobe.

In einer weiteren Auswertung fokussierten wir uns auf einen Vergleich der Häufigkeiten von Phänotypen zu CYP2C19, CYP2C9, VKORC1 oder SLCO1B1 in kaukasischen bzw. europäischen Populationen mit den von uns bestimmten Phänotypen in der EMPAR-Studienpopulation.



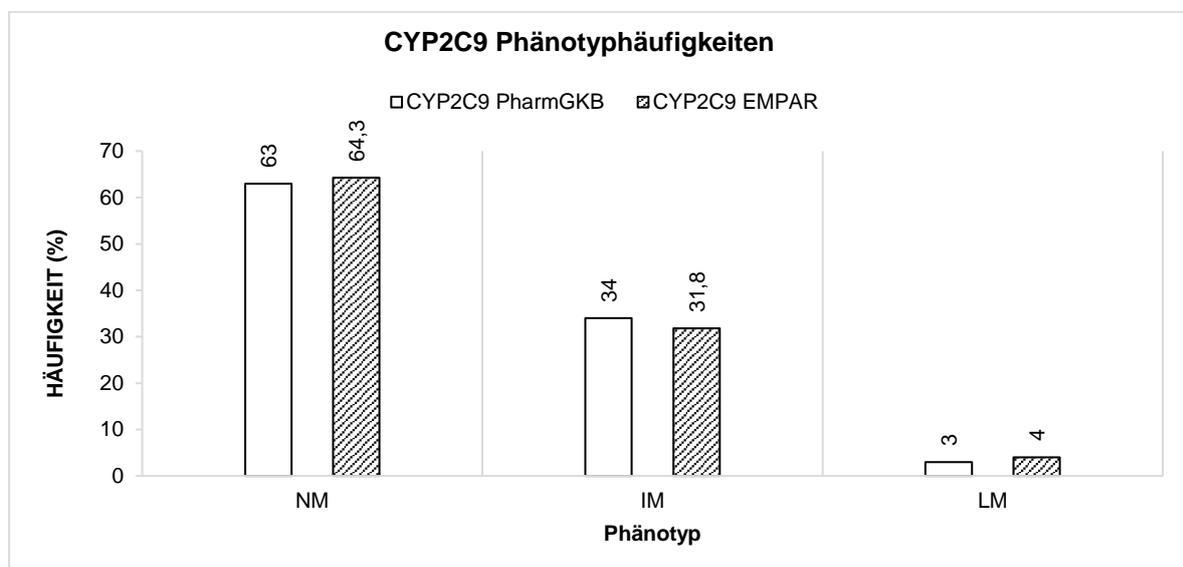
**Abbildung 5** Vergleich der PharmGKB Daten zur kaukasischen Population mit den Phänotyphäufigkeiten von CYP2C19 in der EMPAR Studienpopulation. UM: Ultraschnell-Metabolisierende, RM: Schnell (Rapid)-Metabolisierende, NM: Normal Metabolisierende, IM: Intermediär Metabolisierende, LM: Langsam-Metabolisierende

Unsere Analyse ergab, dass 2,6 % der Teilnehmenden der EMPAR Stichprobe Langsam-Metabolisierende für CYP2C19 und 5,2 % Ultraschnell-Metabolisierende für CYP2C19 waren (Abbildung 5). Cytochrom P450 (CYP)2C19 aktiviert den blutverdünnenden Wirkstoff Clopidogrel. Studien haben gezeigt, dass Langsam-Metabolisierende in Bezug auf CYP2C19 ein höheres Risiko für unerwünschte kardiovaskuläre Arzneimittelwirkungen bei der Einnahme von Clopidogrel aufweisen, doch auch für eine schnellere Verstoffwechslung durch CYP2C19 gibt es Hinweise auf Komplikationen [5].



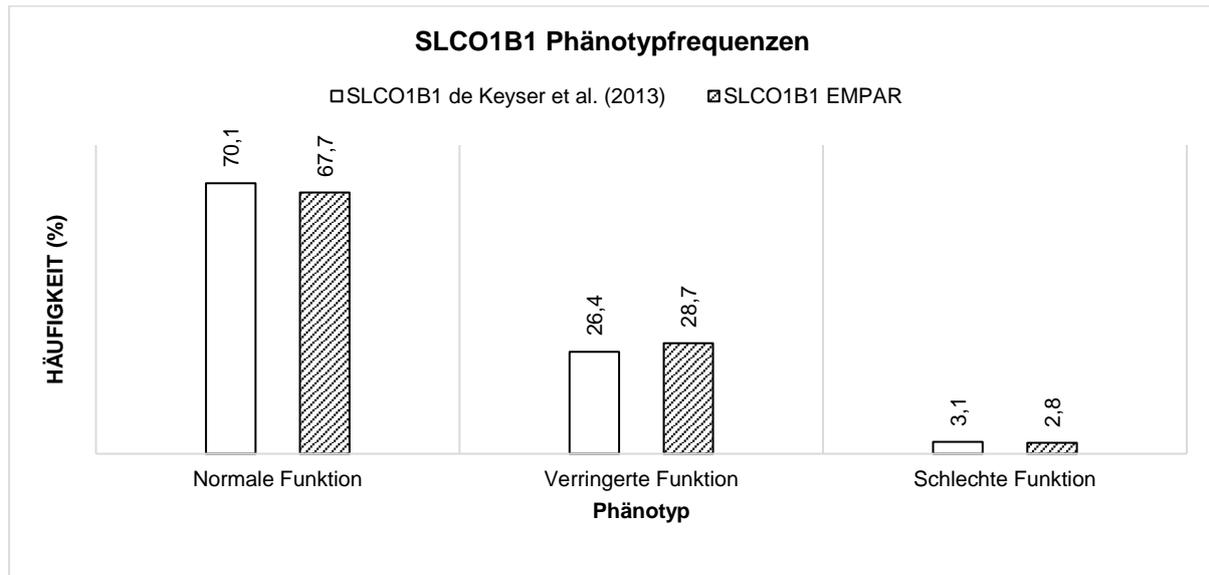
**Abbildung 6** Vergleich der MP-Phänothyphäufigkeiten von VKORC1 in der EMPAR Population mit den Daten zur kaukasischen Population in der Referenzpublikation von Schelleman et al. (2007).

Für die Untereinheit VKORC1 wurde in der EMPAR-Stichprobe eine deutlich höhere Phänothyp-Häufigkeit von 15,3 % für einen reduzierenden Enzymeffekt des Vitamin-K-Epoxid-Reduktase-Komplexes im Vergleich zu Schelleman et al. (2007) beobachtet (Abbildung 6)[6]. Ein solcher Phänotyp wurde in früheren Studien mit einem höheren Blutungsrisiko bei Therapien mit Cumarinen wie Warfarin, Phenprocoumon und Acenocoumarol in Verbindung gebracht[7-9].



**Abbildung 7.** Vergleich der PharmGKB Daten zur kaukasischen Population mit den Phänothyphäufigkeiten von CYP2C9 in der EMPAR Population. NM: Normal Metabolisierende, IM: Intermediär Metabolisierende LM: Langsam- Metabolisierende

Der extreme Phänotyp „Langsam-Metabolisierende für CYP2C9“ wurde in 4 % der EMPAR-Stichprobe vorgefunden (Abbildung 7). Auch dieser Phänotyp steht im Verdacht, mit einem erhöhten Blutungsrisiko bei Therapien mit Cumarinen wie Warfarin und Acenocoumarol einherzugehen. Insgesamt konnte bei ca. 26,6% der EMPAR Studienteilnehmenden des A/T-Kollektivs mindestens ein extremer Phänotyp in Bezug auf Gene mit hohem Evidenzgrad (klinische Hinweise nach PharmGKB, Tabelle 3) wie CYP2C9, CYP2C19 oder VKORC1 identifiziert werden. Bei diesen TeilnehmerInnen liegen somit pharmakogenetische Risikofaktoren vor, die einen starken Effekt auf den Phänotyp der Pharmakogene und letztlich auf die Arzneimitteltherapiesicherheit der verschriebenen Arzneimittel haben können.



**Abbildung 8.** Vergleich der Daten der Referenzpublikation von de Keyser et al. (2013) mit den Phänotyphäufigkeiten von SLCO1B1 in der EMPAR Population

SLCO1B1 spielt beim Transport von Cholesterinsenkern, wie z.B. Statinen, eine wichtige Rolle. Im gesamten Cholesterinsenker-Kollektiv wurden 2,1 % der Teilnehmenden mit Statin-Verschreibungen und einer schlechten SLCO1B1 Funktion identifiziert. Dieser Phänotyp könnte sich bei den betroffenen Personen auf die Arzneimitteltherapiesicherheit der verschriebenen Statine auswirken.

Der Anteil an Personen mit stark verminderter Funktion lag für SLCO1B1 in der Gesamtpopulation bei 2,8 % (siehe Abbildung 8) und bewegte sich im Rahmen der Erwartungen aus der Literatur [10,11]. Die Verteilungen der anhand des Gesamtdatensatzes bestimmten metabolischen Profile (MP) entsprachen somit weitestgehend den erwarteten Verteilungen aus PharmGKB und der Literatur.

#### Pharmakoepidemiologische Auswertung

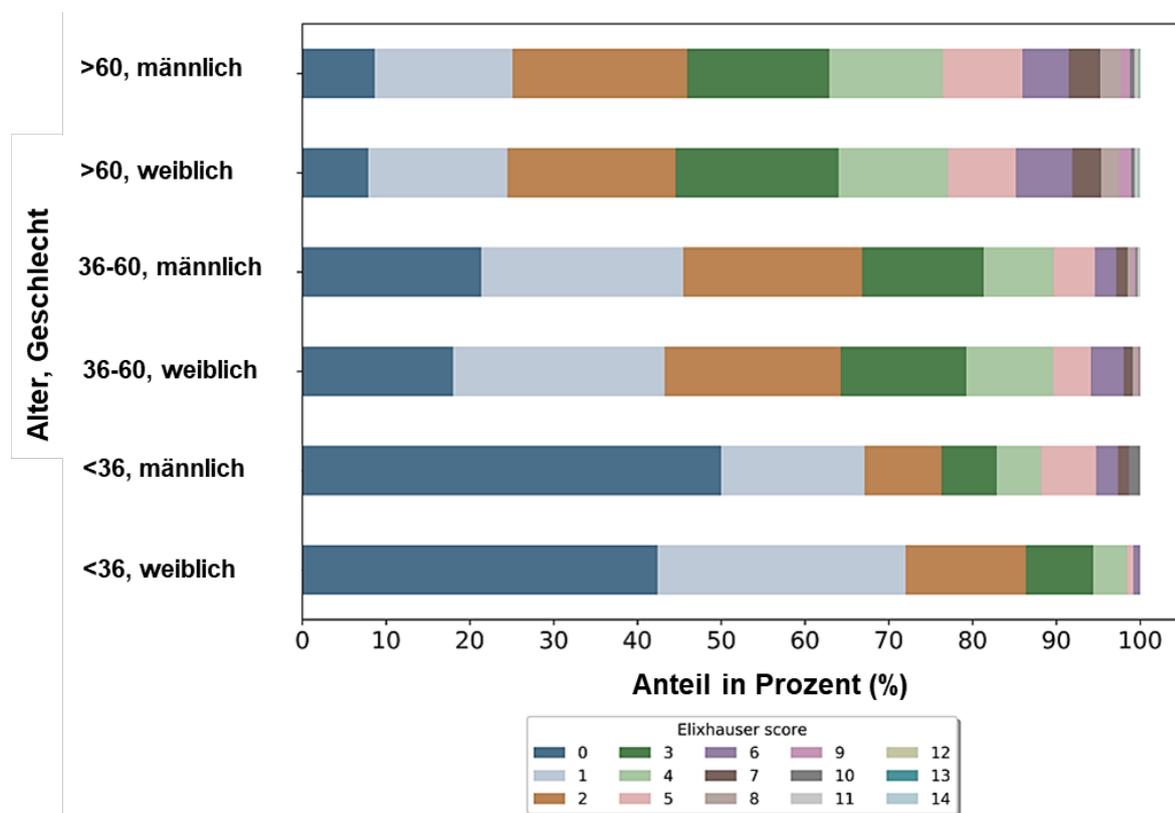
Die zusammengeführten Datensätze wurden bezüglich Altersstruktur, Geschlecht, Komorbidität und Polypharmazie im Jahr vor Erstverschreibung der studienrelevanten Arzneimittel bzw. der Y57.9!-Diagnose untersucht.

Der Gesamtdatensatz wurde zunächst hinsichtlich der Einschlusskriterien und Basisvoraussetzungen im Jahr (Vergleichsjahr) vor Erstverschreibung der Medikation von Studieninteresse bzw. einer Y57.9!-Diagnose bezüglich Altersstruktur, Geschlecht, Komorbidität und Polypharmazie hin untersucht. Das Alter der Studienpopulation lag bei 64,7 Jahren ( $\sigma=11.8$ ). Der Anteil der männlichen Studienteilnehmenden (67,2 %) war höher als der der weiblichen (32,8 %) (Tabelle 5).

**Tabelle 5.** Anzahl der TeilnehmerInnen je Kollektiv und Geschlecht

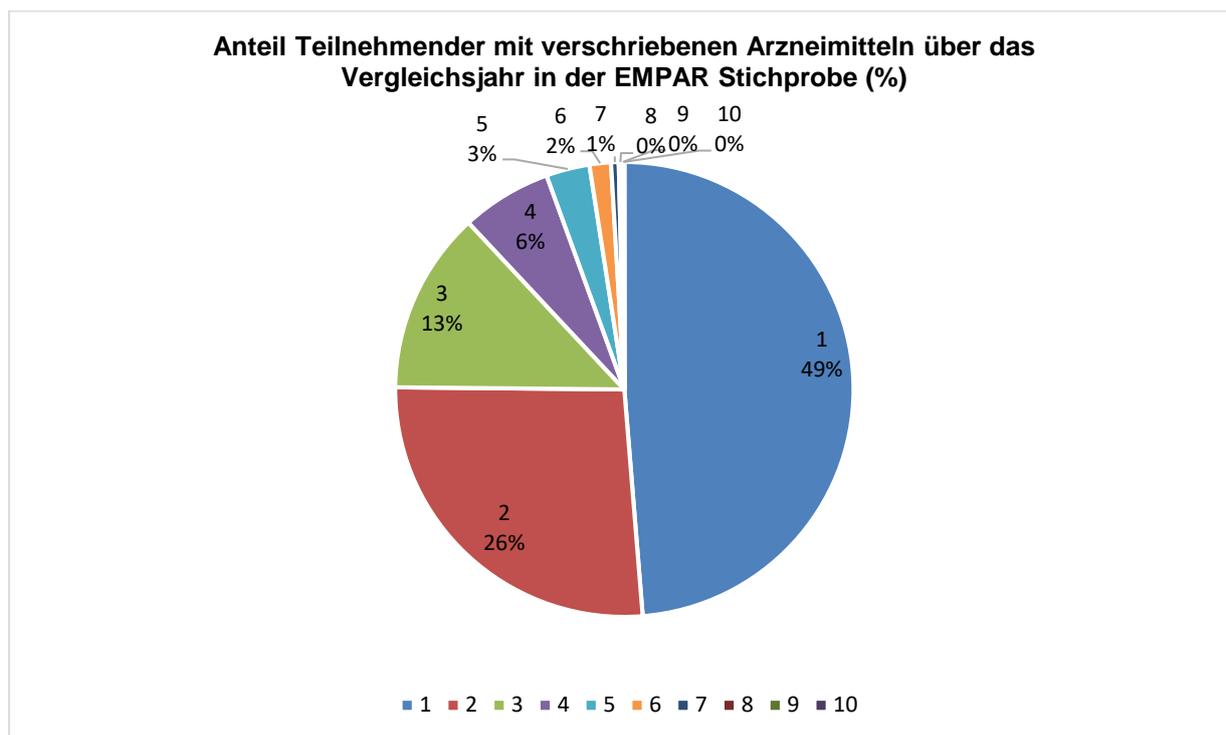
Kollektiv	Weiblich	Männlich
A/T	2409	5904
Cholesterinsenker	781	1133
Y57.9!	331	190

Hinsichtlich der Verteilung des Elixhauser-Scores, der ein Maß für die Komorbiditäten von PatientInnen darstellt, gab es keine Auffälligkeiten zwischen den Geschlechtern. Größere Unterschiede zwischen den Geschlechtern waren lediglich in der jüngeren Altersgruppe unter 36 zu verzeichnen, mit insgesamt mehr höheren Scores bei den jungen, männlichen Teilnehmenden.



**Abbildung 9.** Verteilung des Elixhauser-Scores gruppiert nach Alter und Geschlecht. Alle ICD-10-Codes im individuellen Vergleichsjahr wurden berücksichtigt.

Erwartungsgemäß steigen die Anzahl der registrierten Diagnosen und der Anteil höherer Elixhauser-Scores mit zunehmendem Alter in der EMPAR-Studienpopulation an (siehe Abbildung 9). In der Studienpopulation wurden bei 33,8 % der TeilnehmerInnen Verschreibungen von mindestens 5 Arzneimitteln innerhalb mindestens eines Quartals des Vergleichsjahres verzeichnet. Eine Polypharmazie, definiert als die zeitgleiche Verschreibung von mindestens 5 Medikamenten innerhalb jedes der vier betrachteten Quartale im Vergleichs- bzw. Basisjahr, konnte bei ca. 6 % der 4413 Teilnehmenden mit Verschreibungen über das gesamte Vergleichsjahr beobachtet werden (Abbildung 10).



**Abbildung 10.** Anzahl eingenommener Arzneimittel für jedes der vier betrachteten Quartale im Vergleichs- bzw. Basisjahr

In weiteren pharmakoepidemiologischen Untersuchungen zu zentralen Fragestellungen bezüglich der Arzneimitteltherapiesicherheit wurde ermittelt, dass der Anteil an PatientInnen mit schnellem oder langsamem Metabolismus je nach metabolisierendem Enzym variiert. Im Falle des für die Aktivierung von Thrombozytenaggregationshemmern wie Clopidogrel verantwortlichen CYP2C19 sind PatientInnen mit schneller Verstoffwechslung über CYP2C19 einem erhöhten Risiko schwerer Blutungsereignisse im Vergleich zu PatientInnen mit normalem CYP2C19 Stoffwechsel ausgesetzt. Für ischämische UAW ließ sich hingegen kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem CYP2C19 Phänotyp nachweisen (siehe Tabelle 6). Eine Ursache hierfür könnte sein, dass ischämische UAW häufiger schwerwiegend verlaufen und daher retrospektiv keine Rekrutierung der Personen mehr möglich ist. Tabelle 6 zeigt, aufgrund der Komplexität der Regressionsanalysen, eine Übersicht ausgewählter Ergebnisse zu einzelnen Outcomes. Die Ergebnisse beziehen sich auf die jeweilige Referenzgruppe der normalen Metabolisierungsgeschwindigkeit. Es sind Ergebnisse basierend auf Pharmakogenen laut PharmGKB zu den entsprechenden Wirkstoffen aufgeführt. Aufgrund niedriger Fallzahlen in einigen Ausprägungen der Analysen fallen einzelne Konfidenzintervalle relativ groß aus, was in der Interpretation der jeweiligen Effektschätzer hinsichtlich der Präzision der Schätzungen berücksichtigt wurde. Aus den Analysen lässt sich ableiten, dass Interaktionen zwischen einzelnen Medikamenten und den metabolischen Profilen zu modifizierten Risiken für das Auftreten von hämorrhagischen UAW als auch für das Vorliegen einer Arbeitsunfähigkeit führen. Die Arbeitsunfähigkeit betrifft nur eine Teilpopulation der Stichprobe, da AU-Bescheinigungen nur an angestellte, arbeitende oder selbstständige Personen ausgestellt werden. Daher beschränkte sich die Analyse der AU ausschließlich auf 2110 Personen. Beispielsweise zeigte die langsame Metabolisierung (IM) von Vitamin-K-Antagonisten über CYP2C9 einen protektiven Einfluss bei der Analyse der AU Tage. Dieser Effekt kam dabei überwiegend durch den Wirkstoff Phenprocoumon zustande.

**Tabelle 6** Ausgewählte Ergebnisse der pharmakoepidemiologischen Regressionsanalysen

Outcome	Medikament (ATC)	Metabolisches Profil	Effekt-schätzer	95 % Konfidenzintervall [untere Grenze; obere Grenze]
<b>hämorrhagische Events</b>	Thrombozyten-aggregationshemmer (B01AC)	CYP2C19 UM	OR = 3,52	[1,08; 11,47]
	Clopidogrel (B01AC04)	CYP2C19 UM	OR = 3,39	[0,43; 26,64]
	Prasugrel (B01AC22)	CYP2C19 UM	OR = 1,01	[0,29; 3,50]
	Ticagrelor (B01AC24)	CYP2C19 UM	OR = 0,65	[0,06; 6,93]
<b>ischämische Events</b>	Thrombozyten-aggregationshemmer (B01AC)	CYP2C19 PM	OR = 2,39	[0,18; 32,07]
<b>Arbeitsunfähigkeit</b>	Vitamin-K-Antagonisten: Warfarin & Phenprocoumon (B01AA03, B01AA04)	CYP2C9 IM	OR = 0,42	[0,20; 0,85]
	Phenprocoumon (B01AA04)	CYP2C9 IM	OR = 0,42	[0,20; 0,86]

Referenzgruppe ist in allen Analysen die normale Metabolisierungsgeschwindigkeit, OR = Odds Ratio

### Pharmakoökonomische Auswertung

Aus der Krankenkassenperspektive ist die zentrale Fragestellung von EMPAR, ob die frühzeitige Kenntnis über individuelle metabolische Profile ausgewählter Gene helfen kann, Fehldosierungen und damit einhergehende UAW sowie unnötige Leistungsausgaben zu vermeiden. Anders gesagt: Kann eine präemptive Bestimmung von metabolischen Profilen vor einem Therapiebeginn mit vordefinierten Wirkstoffklassen die Arzneimitteltherapiesicherheit verbessern? Die internationale Literatur weist in diese Richtung [12-14], für Deutschland fehlen entsprechende Untersuchungen. EMPAR ist die erste Studie, in welcher genotypische und phänotypische Daten (GKV-Routinedaten) im Verbund analysiert werden.

Vor den pharmakoökonomischen Auswertungen im engeren Sinne wurde - aufbauend auf den pharmakoepidemiologischen Analysen - untersucht, inwieweit die metabolischen Profile der Gene (MPs, z.B. CYP2C19\_UM für Ultraschnell-Metabolisierende bezogen auf das Gen CYP2C19) mit den untersuchten UAW nach Therapiebeginn korrelieren. Dies erlaubt Hinweise auf einen möglichen triggernden bzw. protektiven Effekt der insgesamt 77 unterschiedlichen MPs. Entscheidend ist dabei die Definition des Neuauftretens einer UAW. Es genügt nicht, nur nach dem Auftreten der vordefinierten ICD-Codes im Follow-up-Zeitraum zu suchen, da viele der Probleme wie KHK oder Myositiden bereits im Jahr vor Therapiebeginn (Baseline) vorbeschrieben sind. Hier ist für ICD-Codes im Follow-up zu fordern, dass diese nicht bereits zuvor dokumentiert wurden, also nur fortgeschrieben wurden und damit womöglich nicht auf den Therapiebeginn mit der Leitsubstanz zurückzuführen sind. Andererseits existieren Codes, die unabhängig von der Baseline als inzidente UAWs zu werten sind, etwa Herzinfarkte und Schlaganfälle (Tabelle 7). Damit sieht die Neudefinition für alle potenziellen UAWs der Zielgruppe "A/T" so aus, dass dann vom Vorliegen mindestens einer UAW ausgegangen wurde, wenn mindestens eine UAW in Tabelle 7 entweder in der Spalte „Im Follow-up aufgetretene ICDs, die auch

in der Baseline dokumentiert sein können“ gelistet ist oder in der Spalte „Im Follow-up aufgetretene ICDs, die nicht in der Baseline dokumentiert sein dürfen“. Im letzteren Fall darf die UAW jedoch nicht in der Baseline dokumentiert sein. Für die gezielte Untersuchung hämorrhagischer und ischämischer UAWs der Zielgruppe "A/T sowie aller UAWs der Zielgruppe „Cholesterinsenker“ gilt mit Blick auf Tabelle 7 ein analoges Vorgehen.

**Tabelle 7.** Definition der UAWs für die Zielgruppen mit Unterteilung in hämorrhagische und ischämische UAWs

Zielgruppe	UAWs	Im Follow-up aufgetretene ICDs, die auch in der Baseline dokumentiert sein könne	Im Follow-up aufgetretene ICDs, die nicht in der Baseline dokumentiert sein dürfen
A/T	Alle	H113 H313 H356 H431 H450 H922 I21 I22 I23 I24 I26 I60 I61 I62 I63 I64 I65 I66 I74 I81 I82 I850 K2281 K250 K252 K260 K262 K270 K272 K2801 K282 K290 K5701 K5703 K5711 K5713 K5721 K5723 K5731 K5733 K5741 K5743 K5751 K5753 K5781 K5783 K5791 K5793 K625 K641 K642 K643 K649 K920 K921 K922 M250 M311 N02 R04 R233 R31 R58 S064 S065 S066 S068 T455 T810 Y57	D683 I71 I80 I870 K254 K256 K264 K266 K274 K276 K284 K286 K3182 K5522 M628
A/T	Hämorrhagien	H113 H313 H356 H431 H450 H922 I60 I61 I62 I850 K2281 K250 K252 K260 K262 K270 K272 K2801 K282 K290 K5701 K5703 K5711 K5713 K5721 K5723 K5731 K5733 K5741 K5743 K5751 K5753 K5781 K5783 K5791 K5793 K625 K641 K642 K643 K649 K920 K921 K922 M250 N02 R04 R233 R31 R58 S064 S065 S066 S068 T455 T810 Y57	D683 K254 K256 K264 K266 K274 K276 K284 K286 K3182 K5522
A/T	Ischämien	I21 I22 I23 I24 I26 I63 I64 I65 I66 I74 I81 I82 M311	I71 I80 I870 M628
Cholesterinsenker	alle	G720 M628 M629 M791 M797	M601 M608 M609

Untersucht wurden Korrelationen zwischen MPs und UAWs für die Zielgruppen "A/T" und "Cholesterinsenker" sowie bei den A/T für die Subgruppen "DOAK" (ATC B01AF01, B01AF02, B01AF03, B01AE07), "Vitamin K - Antagonisten" (ATC B01AA03, B01AA04), "ADP-Receptoren" (ATC B01AC04, B01AC34, B01AC24, B01AC22, B01AC05) und "Clopidogrel" (ATC B01AC04, B01AC34) mit Unterteilung der UAWs in hämorrhagische UAWs, ischämische UAWs und UAWs insgesamt. Insgesamt wurden somit  $(5 \times 3 + 1) \cdot 77 = 1.232$  Vierfeldertafeln berechnet. Im Ergebnis fanden sich zahlreiche Korrelationen mit einem  $p < 0,05$  laut Chiquadrat-Test. Vor dem Hintergrund des multiplen Testens existieren damit viele Hinweise auf Korrelationen, jedoch kein einziger statistisch signifikanter Zusammenhang mit einem  $p < 0,05 / 1232$ , also  $p < 0,00004$ , wie es bei einer Korrektur durch Bonferroni oder Bonferroni-Holmes zu fordern wäre.

Nachfolgend wurde diese univariate zu einer multivariaten Analyse erweitert mit allen in der Baseline verfügbaren Informationen zu ICDs, Arzneimittelklassen, Pflegegraden sowie daraus abgeleiteten

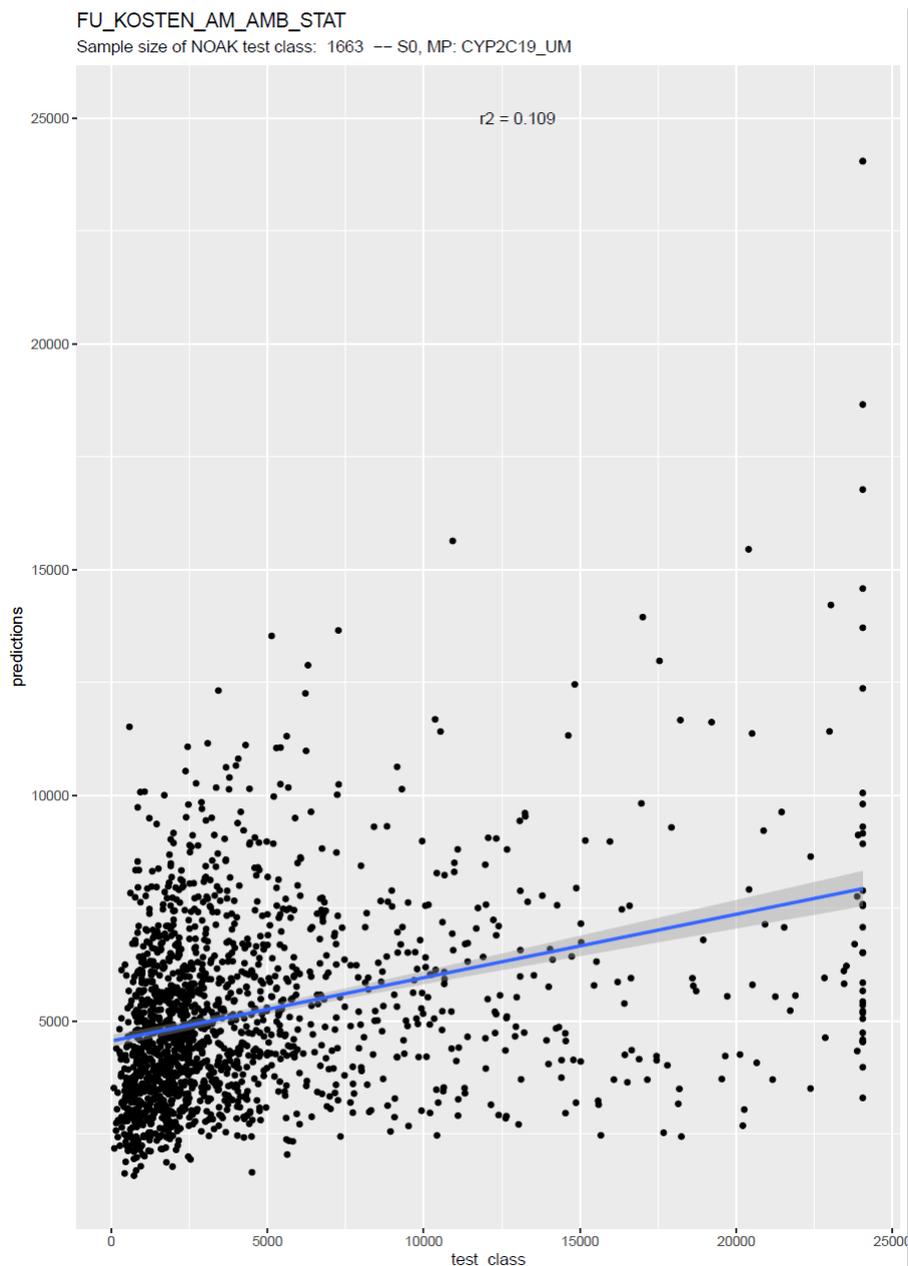
Größen wie Polypharmazie oder Elixhauser-Dimensionen als unabhängige Variablen. Abhängige Variable oder Zielvariable war das Auftreten einer UAW im Follow-up. Um auf einfache Weise auch die potenziell nichtlinearen Interdependenzen zwischen den Kovariaten aber auch mögliche nichtlineare Beziehungen zwischen Kovariaten und Zielvariable mit berücksichtigen zu können, wurde dafür ein Künstliches Neuronales Netz verwendet (KNN).

Die Vorhersagegüte des KNN zur Prädiktion der verschiedenen UAW-Ereignisse lag bei  $0,6 < AUC < 0,7$  (AUC: Area Under the Curve in der Receiver Operator Characteristic), d.h. eine Vorhersage mittels KNN ist möglich und besser als Würfeln, jedoch weit entfernt von einem Nutzenversprechen im Versorgungsalltag. Viel wichtiger jedoch sind die Ergebnisse von Sensitivitätsanalysen, welche die Relevanz der einzelnen Input-Variablen für die trainierten KNN aufzeigen: Die für die Prädiktion mit Abstand wichtigsten Variablen sind die Dimensionen des Elixhauser Scores, allen voran die Dimensionen "acute myocardial infarction" und cerebrovascular disease". Ebenfalls relevant ist die Anzahl an ICDs, die im Follow-up als UAWs zählen. Nicht unwichtig, aber weit weniger entscheidend für ein gutes Prognoseergebnis der im Follow-up zu erwartenden UAWs sind die genetischen Informationen, ergo die Ausprägungen der MPs. Daraus lässt sich ableiten, dass die Baseline-Informationen zu Medikation und Krankheitslast (und wahrscheinlich auch ihre teils nichtlinearen Interdependenzen) maßgeblich sind für die Prognose von UAWs. Die Vermutung liegt nahe, dass dies auch für die Prognose von Leistungsausgaben zutrifft.

Insofern wurde bei den ökonomischen Analysen initial ein Difference-in-Differences-Ansatz sowie lineare Regressionen angewendet (unabhängige Variablen: Gesamtausgaben Baseline, zu untersuchendes MP; abhängige Variable: Gesamtausgaben im Follow-up; der beta-Koeffizient zeigt die Mehrausgaben durch das MP), aber doch sehr bald wieder auf das KNN zurückgegriffen, diesmal nicht als Klassifikator, sondern für die folgende Regressionsaufgabe:

Vorhergesagt werden sollten die Gesamtausgaben im Follow-up, Input waren Informationen zu Leistungsausgaben, Diagnostik und Behandlung aus der Baseline sowie die Information zum Vorliegen eines bestimmten MP, z.B. CYP2C19\_UM. Für die nachfolgenden Schritte musste überprüfbar sein, dass das KNN nachvollziehbar sinnvoll gelernt hat. Zu diesem Zweck wurde die verfügbare Datenstichprobe randomisiert im Verhältnis 80:20 in eine Lern- und eine Teststichprobe unterteilt. Da nicht ausgeschlossen werden konnte, dass KNN übertrainieren, d.h. Eigenheiten der Lernmuster zulasten der Generalisierungsfähigkeit lernen, erfolgte die Überprüfung ausschließlich anhand der Teststichprobe. Zur Visualisierung und als Gütemaße verwendet wurden Streudiagramme und das Bestimmtheitsmaß  $R^2$ . Um die Analyse robuster gegen Ausreißer und Extremwerte zu gestalten, wurde für alle Leistungsausgaben eine Winsorisierung von 95% durchgeführt, d.h. Werte unterhalb des 2,5. Perzentils auf den Wert des 2,5 Perzentils gesetzt, Werte oberhalb des 97,5. Perzentils auf das 97,5. Perzentil.

Nach Abschluss des Trainings für CYP2C19\_UM zeigt sich für die Testdaten ein  $R^2 = 0,109$ . Das nachstehende Streudiagramm in Abbildung 11 zeigt den Zusammenhang zwischen den tatsächlichen und den vorhergesagten Leistungsausgaben im Follow-up. Die Trendlinie zeigt eine positive Korrelation zwischen Soll und Ist.



**Abbildung 11.** Streudiagramm mit Trendlinie für Leistungsausgaben im Follow-up versus vom neuronalen Netz vorhergesagte Leistungsausgaben am Beispiel von CYP2C19\_UM

Berücksichtigt man, dass Krankenhauskosten den Großteil der Leistungsausgaben verursachen, ihrerseits jedoch über die Jahre hinweg bei derselben Person einer starken Volatilität unterworfen sind, erklärt dies die Schwierigkeit einer guten Vorhersage von Leistungsausgaben. Letztlich bedeutet ein  $R^2 = 0,109$  jedoch, dass immerhin 11 % der Varianz in den Gesamtleistungsausgaben im Follow-up durch das Modell erklärt werden können, d.h. es ist davon auszugehen, dass ein sinnvolles Training des KNN erfolgt ist. Im Einzelfall wird dieses KNN selbstredend keine exakte Kostenvorhersage leisten können. Für die weiteren Schritte ist das auch nicht erforderlich.

Ausgehend von diesen Überlegungen bestand der nächste Schritt in einer Simulation: Wenn eine mögliche präemptive Testung von - im vorliegenden Beispiel - CYP2C19\_UM zukünftig eine individuelle Dosisanpassung des A/T erlauben sollte, gibt es hinsichtlich der Metabolisierungsgeschwindigkeit keine Überraschung und Fehldosierungen können vermieden werden. Da CYP2C19\_UM vergleichsweise selten ist (vgl. Abbildung 5), ist der erwartete Normalfall, dass diese Ausprägung nicht vorhanden ist, also die Variable CYP2C19\_UM = 0 ist. Um den Effekt einer präemptiven Testung auf die

Gesamtausgaben der Variantentragenden zu simulieren, kann man das KNN erneut alle Testmuster mit CYP2C19\_UM = 1 klassifizieren lassen, wobei für diese zweite Prädiktion alle Testmuster auf CYP2C19\_UM = 0 gesetzt werden. Unter den 1663 Testmustern betrifft dies 84 PatientInnen. Für diese 84 PatientInnen kann im Folgenden dann die Differenz aus den simulierten Leistungsausgaben minus den ursprünglich geschätzten Leistungsausgaben gebildet werden. Im Mittel beträgt diese Differenz -1.252,11 € mit einem 95%-Konfidenzintervall von [-4.933,09 €, +2.428,87 €], d.h. mit 95%iger Wahrscheinlichkeit liegt der wahre Unterschied zwischen den Leistungsausgaben innerhalb dieses Intervalls. Da es die 0 € einschließt (aber auch wegen multiplen Testens), dürfen wir zwar keine statistische Signifikanz unterstellen, wollen an diesem Beispiel aber das weitere Vorgehen erläutern: Wäre die Ausprägung CYP2C19\_UM zu Therapiebeginn bekannt gewesen, hätten sich bei jedem dieser 84 PatientInnen im Mittel 1.252,11 € einsparen lassen.

Natürlich ist das MP vor der Testung nicht bekannt (deshalb ja die Testung), so dass im Rechenbeispiel alle PatientInnen getestet werden müssen und sich das Rohpotenzial für die Einsparung wie folgt bestimmen lässt:  $-1.252,11 \text{ €} \cdot 84 / 1663 = -63,25 \text{ €}$ . Voraussichtlich kann nicht davon ausgegangen werden, dass die Leistungsausgaben für eine Person mit vom Standard abweichenden aber bekanntem MP exakt denen einer Person mit dem Standard-MP entsprechen. Das kann daran liegen, dass es weniger Erfahrung gibt in der richtigen Dosierung bei PatientInnen mit abweichendem pharmakogenetischem Profil, aber auch daran, dass eine solche Dosisanpassung vermehrt Kontrollen des Wirkstoffspiegels/Gerinnungskontrollen erfordert, am bekanntesten ist die Kontrolle des INR-Wertes bei einer Therapie mit Marcumar. Insofern ist davon auszugehen, dass sich die berechneten -63,25 € nicht vollständig realisieren lassen. Nach Rücksprache mit pharmakologischen Experten verständigte man sich auf eine Halbierung des Rohpotenzials:  $-63,25 \text{ €} \cdot 50 \% = -31,62 \text{ €}$ .

Prinzipiell lässt sich auf diesem Weg berechnen, wie viel eine präemptive Testung unter dem Primat der Kostenneutralität kosten darf, wobei nicht nur die Kosten des Test-Kits betrachtet werden dürfen, sondern auch die Ausgaben für Aufklärung, Einsendung, Porto, bioinformatische Analyse, Befundmitteilung etc. einbezogen werden müssen, d.h. die gesamten Programmkosten. Ferner setzen diese Überlegungen eine nahezu 100 %ige Testgenauigkeit voraus (Sensitivität, Spezifität).

Ein weiterer Aspekt betrifft das Anlernen des KNN: Da sich auch unter den Lernmustern nur vergleichsweise wenige Ultraschnell Metabolisierende CYP2C19\_UM finden, drohte die Gefahr, dass sich das KNN beim Lernen auf die Mehrheit der Muster ohne die Ausprägung „UM“ hätte konzentrieren können und dies zulasten einer guten Vorhersage bei den Mustern mit UM = 1. Daher wurde die Zahl der Muster mit UM = 1 durch ein Oversampling via randomisiertem Ziehen mit Zurücklegen angeglichen, so dass bei CYP2C19\_UM wie auch den anderen Genen und deren MPs eine Balancierung stattfand.

Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass die mit dem KNN ermittelten Differenzen in den Leistungsausgaben nicht zwingend auf eine Interaktion mit den A/T zurückzuführen sein müssen. Bei CYP2C19\_UM besteht die begründete Annahme, dass dem so sei, aber wie sieht es mit MPs von Genen wie MTHFR oder CYP1A2 aus? Einige dieser MPs sind dafür bekannt, dass sie unabhängig von dem A/T-Einfluss auf die Blutgerinnung nehmen. So wird MTHFR in Zusammenhang gebracht mit Störungen der Vaskularisation, CYP1A2 mit Suchterkrankungen, beides begünstigt erhöhte Leistungsausgaben aber für beide Gene ist eine Wechselwirkung mit A/T nicht beschrieben.

Um dies auf Basis der vorliegenden Studiendaten zu untersuchen, wurden für die Zielgruppe "A/T" zusätzlich die Versicherten der Zielgruppe "Cholesterinsenker" mit dem obigen bereits angelernten KNN simuliert und unsimuliert getestet und vice versa. Dabei auszuschließen waren Versicherte der Zielgruppe "Cholesterinsenker" mit dokumentierten A/T bzw. Versicherte der Zielgruppe "A/T" mit dokumentierten Statinen. Für CYP2C19\_UM zeigt sich unter den Versicherten der Zielgruppe "Cholesterinsenker ohne A/T" eine Kostendifferenz von -430,07 € pro Person mit CYP2C19\_UM. Subtrahiert man diesen Wert von den oben berechneten -1.252,11 €, ergibt sich für die Gruppe der das MP aufweisenden PatientInnen eine Kostenersparnis von  $-1.252,11 \text{ €} - (-430,07 \text{ €}) = -822,04 \text{ €}$ . Das korrigierte Rohpotenzial beträgt damit -41,52 €, nach der 50 %igen Reduktion -20,76 €. Im Fall des

Gens ABCB1 beträgt die Kostendifferenz pro Person mit ABCB1\_MM = 1 für Versicherte aus der Zielgruppe "A/T" -436,79 €, für Versicherte aus der Zielgruppe "Cholesterinsenker" -466,14 €, die Differenz sind +29,35 €, das korrigierte Rohpotenzial damit +6,90 €, nach 50 %iger Reduktion +3,45 €. Hier zeigt sich, dass das Mehr an Leistungsausgaben durch ABCB1\_MM aufgrund der vorliegenden Ergebnisse nicht auf die Wechselwirkung mit A/T zurückzuführen ist und folglich auch keine Einsparung durch ein präemptives Testen vor Beginn einer Therapie mit A/T zu erwarten ist.

Bislang wurde aus Gründen der Veranschaulichung auf das Beispiel CYP2C19\_UM fokussiert. Tatsächlich wurden alle 77 MPs dahingehend untersucht, für die beiden Zielgruppen und im Fall der Zielgruppe "A/T" zusätzlich für die vier Untergruppen mit jeweils eigenen Winsorisierungen der Leistungsausgaben. Dabei zeigten sich - aufgrund des gegenüber den klinischen Variablen nachrangigen Einflusses der MPs sowie der angesprochenen Volatilität der Leistungsausgaben - teils sehr große 95 %-Konfidenzintervalle. Um die Robustheit der Auswertungsergebnisse zu erhöhen, wurde auf eine Analyse der Subgruppen sowie der Zielgruppe "Cholesterinsenker" verzichtet. Stattdessen wurde zur Gewinnung robuster Schätzer nicht weiter mit nur einer zufälligen Unterteilung der Muster in Lern- und Testdaten gearbeitet, sondern mit neun weiteren zufälligen Aufteilungen. Tabelle 8 zeigt die daraus durch Mittelung abgeleiteten wichtigsten Ergebnisse im Überblick, das angegebene Konfidenzintervall bezieht sich auf die Streuung der Ergebnisse der 1 + 9 = 10 Läufe.

**Tabelle 8.** Mögliche Kosteneinsparungen für die drei vielversprechendsten metabolischen Profile

Gen	Metabolisches Profil (MP)	Prozentualer Anteil an allen MPs des Gens	Kosteneinsparung [95%-Konfidenzintervall]
<b>CYP2C19</b>	Ultraschnell Metabolisierer	5,0 %	-15,80 € [-28,25 €, -3,47 €]
<b>CYP2C9</b>	Langsam Metabolisierer	3,8 %	-19,88 € [-33,82 €, -5,94 €]
<b>CYP3A5</b>	Normal Metabolisierer	1,2 %	-6,15 € [-11,17 €, -1,24 €]

Mit dieser Vorgehensweise ließen sich für die berechneten Phänotypen CYC2C19\_UM, CYP2C9\_PM und CYP3A5\_NM prinzipiell interessante - wenn auch unter Berücksichtigung des multiplen Testens statistisch nicht signifikante - Einsparpotentiale finden. CYC2C19\_UM, CYP2C9\_PM entsprechen den Erwartungen und auch den in der pharmakoepidemiologischen Analyse beschriebenen Ergebnissen. Das Aufpoppen von CYP3A5\_NM ist hingegen unerwartet. CYP3A5 ist Teil eines Genkomplexes, der für Cytochrom-P450 kodiert und bislang nicht mit dem Metabolismus von A/T in Verbindung gebracht wurde.

Kein berichtenswertes Einsparpotential wurde für die Zielgene VKORC1 für die Zielgruppe "A/T" und SLCO1B1 für die Zielgruppe "Cholesterinsenker" gefunden. Letzteres könnte womöglich auch an einer unzureichenden Fallzahl liegen.

Da aktuelle Test-Kits nicht einzelne MPs testen, sondern mehrere Gene, ist eine kombinierte Testung der drei MPs aus Tabelle 8 vorstellbar. In diesem Fall ergäbe sich in Summe ein Einsparpotenzial von 41,82 €. Sollte in Deutschland die Entscheidung zugunsten einer präemptiven Testung fallen, können die Wirtschaftlichkeitserwägungen auf Basis des vorliegend untersuchten Kollektivs mit Blick auf die dann verfügbaren Test-Kits aktualisiert werden.

Aus den pharmakogenetischen, -epidemiologischen und -ökonomischen Analysen lassen sich folgende Schlussfolgerungen ableiten:

Die untersuchte Studienpopulation von TK-Versicherten weist eine der europäischen Population entsprechende Verteilung der wichtigsten pharmakogenetisch relevanten Genotypen und von Metabolischen Profilen auf, so dass diese Versichertengruppe als prinzipiell repräsentativ und geeignet für eine präemptive Bestimmung von Biomarkern wie metabolischen Profilen gelten kann.

Ausgehend von der Metabolisierung der Wirkstoffe konnten für die A/T anhand der Sekundärdaten und der individuellen genetischen Information vor allem für die Gruppe der mit Thrombozytenaggregationshemmern (Effekt vor allem durch Clopidogrel) therapierten PatientInnen ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von schweren Blutungsereignissen und dem Vorliegen des CYP2C19 Ultrarapide Metabolisierungsstatus nachgewiesen werden.

Ferner konnte prinzipiell gezeigt werden, dass eine Einschätzung zum UAW-Risiko und den damit einhergehenden Mehrkosten im Zusammenhang mit bestimmten metabolischen Profilen anhand von Krankenkassendaten möglich ist. Die zugrundeliegenden Daten konnten genutzt werden, um eine erste Einschätzung zu den möglichen Kosten eines präemptiven pharmakogenetischen Tests für ausgewählte Gene abzugeben. Der errechnete Betrag bezieht sich auf die Gesamtkosten inklusive der Auswertung und klinischen Nutzung der Testergebnisse, was durch das Fehlen geeigneter Infrastruktur und geschulten Personals zu der Annahme führt, dass der Test selbst deutlich günstiger sein müsste. Das hiermit verbundene Einsparpotential konnte in der pharmakoökonomischen Analyse quantifiziert und abgeschätzt werden, erreicht jedoch nicht die Schwelle zur Signifikanz und liegt nicht in einer monetären Größenordnung, die in der klinischen Praxis von augenscheinlicher ökonomischer Bedeutung wäre.

Obwohl dem Trend nach einige erwartbare Ergebnisse zu pharmakogenetischen Effekten im Zusammenhang mit UAW gesehen wurden, sind signifikante Assoziationen auch unter Einsatz fortgeschrittener Analysemethoden (Multiple Regression, KNN) für die untersuchten Medikamentenklassen nicht in der Breite abbildbar.

Die hohe Multidimensionalität der Krankenkassendaten, die geringen, beobachteten, auf die einzelnen Medikamentenklassen heruntergebrochenen UAW-Fallzahlen sowie das multiple Testen wirken hier im Zusammenspiel verstärkend. Statistisch signifikante Ergebnisse sind daher vor allem bei größeren Effektstärken zu erzielen.

Einschränkungen in Bezug auf die Aussagekraft der berichteten Ergebnisse bestehen daher insbesondere in zweierlei Hinsicht: (i) Die berichteten p-Werte entsprechen aufgrund des multiplen Testens nicht dem tatsächlichen nominalen Signifikanzniveau. (ii) Das Evidenzniveau kann wegen der niedrigen UAW-Fallzahlen in den einzelnen Medikamentenklassen bei gleichzeitigem seltenem Auftreten der extremen metabolischen Profile für die überwiegende Mehrzahl der Subgruppenanalysen als nicht gesichert angesehen werden. Dies ist als Limitation der Studie zu sehen.

Eine weitere Limitation stellt auch das retrospektive Studiendesign dar, das im Vergleich zu einem prospektiven Studiendesign per se ein geringeres Evidenzniveau aufweist.

Ergebnisse unserer retrospektiven Studie sind mit Erkenntnissen aus prospektiven Studien vereinbar [15-17]. So konnte ein Effekt des CYP2C19 UM Phänotyps bei Clopidogrelexposition auf die Häufigkeit hämorrhagischer Ereignisse nachgewiesen werden. Robuste klinisch relevante Effekte zu metabolischen Profilen scheinen somit also auch gut mit Sekundärdaten abbildbar zu sein. In weiteren Forschungsarbeiten mit prospektivem Studiendesign könnte die Prüfung der Kosteneffektivität präemptiver pharmakogenetischer Tests und ihres Einflusses auf die Arzneimitteltherapiesicherheit noch zielgenauer kausal dargestellt werden. Zudem wäre eine genauere Einschätzung eines möglichen Preisrahmens für einen pharmakogenetischen Test sowie dessen Umfang (Auswahl der Pharmakogene) möglich. Ein solcher Ansatz wird derzeit im Rahmen der PREPARE Studie als Teil des U-PGx (Ubiquitous Pharmacogenomics) Projektes verfolgt. Alle Teilnehmer der Studie werden präemptiv auf pharmakogenetische Marker getestet und eine Testgruppe wird unter Kenntnis der metabolischen Profile behandelt, während die Kontrollgruppe die Standardbehandlung erhält. Am Ende der Studie werden die Krankheits- und Therapieverläufe beider Gruppen verglichen. Zentren in den Niederlanden, Spanien, dem Vereinigten Königreich, Italien, Österreich, Griechenland und Slowenien nehmen an der Studie teil [18]. Auch in Deutschland wäre eine solche Untersuchung, abgestimmt auf das deutsche Gesundheitswesen, sinnvoll und wünschenswert.

## **7. Beitrag für die Weiterentwicklung der GKV-Versorgung und Fortführung nach Ende der Förderung**

Im Rahmen pharmakogenetischer Analysen konnten bei der Mehrheit der EMPAR TeilnehmerInnen seltene genetische Varianten identifiziert werden, die einen extremen metabolischen Phänotypen zu Folge haben können, was Auswirkung auf die Arzneimitteltherapiesicherheit haben kann. Die Häufigkeiten mit der diese seltenen Varianten beobachtet wurden lagen für die deutschlandweit erhobene TK Studienpopulation im Rahmen der Erwartungen. Dies zeigt aber auch, dass wie bereits in anderen Ländern (z.B. Niederlanden) und an einzelnen Institutionen und Kliniken in Deutschland praktiziert, eine individuelle Arzneimitteltherapie gestützt auf präemptive pharmakogenetische Tests einen Nutzen bei der Anpassung von Medikation und/oder Dosierung haben kann. In der Regelversorgung werden präemptive pharmakogenetische Tests in Deutschland nicht flächendeckend durchgeführt, da derzeit noch unzureichender Evidenz zum Potential einer solchen Anwendung in der Routineversorgung besteht. Die Studie EMPAR soll mit den vorliegenden und weiteren Auswertungen zur Akkumulation von Evidenz bezüglich des klinischen Nutzens pharmakogenetischer Marker beitragen, um die Informationsbasis für eine mögliche Erstattungs politik zu verbessern und die Übernahme der Kosten von präemptiven Tests in die Routineversorgung in Deutschland mit zu begründen.

Das potentiell erhöhte Blutungsrisiko bei Patientinnen und Patienten mit beschleunigtem CYP2C19 Metabolismus bei Clopidogrelexposition ist ein wichtiger zu berücksichtigender Faktor bei der Therapieauswahl. Insbesondere für Risikogruppen wie Patientinnen und Patienten mit einer medizinischen Vorgeschichte bezüglich hämorrhagischer Ereignisse konnte in der EMPAR-Studie ein klinischer Effekt allein anhand von Routedaten nachgewiesen werden.

Die pharmakoökonomischen Analysen anhand von Methoden des maschinellen Lernens ergaben ein mögliches Einsparpotenzial durch die präemptive Testung von Patientinnen und Patienten in Bezug auf bestimmte Pharmakogene. Auf Basis der in der Studie gewonnenen Erkenntnisse wäre der ermittelte Zugewinn durch eine stratifizierte Versorgungsempfehlung zur Arzneimitteltherapie anhand individueller genetischer Merkmale in Höhe von knapp 42 € pro präemptiver Testung mit den heute angebotenen Testkits wirtschaftlich nicht darstellbar. Da vorliegend jedoch nur 2-3 relevante Pharmakogene identifiziert wurden, die Preise für Gensequenzierung weiterhin fallen und bei einem bundesweiten breiten Einsatz zudem von einer starken Rabattierung auszugehen ist, könnte ein darauf maßgeschneidertes minimales Testkit in Zukunft durchaus in den Bereich eines ausgeglichenen Kosten-Nutzen-Verhältnisses kommen. Da ein präemptives Testen auch eine Durchführung, Analytik und Nachbesprechung erfordert, wird eine annähernd kostenneutrale Einführung nicht ohne die Unterstützung der Ärzteschaft möglich sein. Die vorliegende Studie möchte eine entsprechende Diskussion anstoßen und zugleich die Bereitschaft wecken, diese vielversprechende Technologie auch in Deutschland zu nutzen.

Die pharmakogenetischen, pharmakoepidemiologischen und pharmakoökonomischen Auswertungen des EMPAR-Datensatzes werden fortgesetzt, um weitere Erkenntnisse für die Weiterentwicklung der klinischen Routineversorgung zu gewinnen.

## **8. Erfolgte bzw. geplante Veröffentlichungen**

Ein Artikel über die im Rahmen der EMPAR-Studie erfolgten pharmakogenetischen Analysen wurde Anfang 2022 im Journal „The Pharmacogenomics Journal“ veröffentlicht. Aus dem Bereich der pharmakoepidemiologischen Analysen ist derzeit ein Manuskript über das A/T-Kollektiv in Bearbeitung. Darin werden u.a. Analysen zu den Assoziationen zwischen metabolischem Profil und versorgungsrelevanten Endpunkten wie einer stationären Aufnahme durch hämorrhagische oder ischämische Ereignisse dargestellt. Es wird angestrebt, die pharmakoökonomischen Auswertungen im

Akronym: EMPAR

Förderkennzeichen: 01VSF16047

Deutschen Ärzteblatt zu publizieren. Die jeweiligen Veröffentlichungen werden auf der Webseite der Konsortialführung zum entsprechenden Projekt verlinkt.

#### Bereits erfolgte Veröffentlichungen

Hübner T, Steffens M, Gomm W, Roethlein C, Garling M, Langner D, Linder R, Haenisch B, Stingl JC. EMPAR: Einfluss metabolischer Profile auf die Arzneimitteltherapiesicherheit in der Routineversorgung. Kongress Innovationsfonds, Berlin, 28.05.2018.

Hübner T, Steffens M, Fracowiak J, Gomm W, Roethlein C, Garling M, Langner D, Linder R, Haenisch B, Stingl JC. Influence of Metabolic Profiles on Drug Safety in Routine Care in Germany – the EMPAR Project. 25. Jahrestagung der Gesellschaft für Arzneimittelanwendungsforschung und Arzneimittel Epidemiologie (GAA), Bonn, 23.11.2018.

Fracowiak J, Huebner T, Steffens M, Heß S, Gomm W, Roethlein C, Garling M, Langner D, Falkenberg F, Linder R, Haenisch B, Stingl JC. Pharmacogenetic characterisation of the EMPAR cohort. 5th International Congress of the European Society for Pharmacogenomics and Personalised Therapy (ESPT 2019), Sevilla, 16.-18.

Steffens M, Stingl JC, Hänisch B, Linder R. Vorstellung der Versorgungsstudie EMPAR. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit Ausgabe 4 - Dezember 2019.

Roethlein C, Hess S, Steffens M, Fracowiak J, Huebner T, Langner D, Garling M, Falkenberg F, Gomm W, Linder R, Stingl J, Haenisch B. Determining the influence of individual metabolic profiles on the safety of drug therapy in Germany-the EMPAR study 41st Annual Conference of the International Society for Clinical Biostatistics, digital, 23.-27.08.2020.

Heß S., Steffens M., Fracowiak J., Huebner T., Langner D., Garling M., Falkenberg F., Röthlein C., Gomm W., Linder R., Stingl R., Haenisch B., Impact Of Metabolic Profiles On Drug Safety In Routine Care In Germany - Re-sults From The EMPAR Study, Spotlight Poster at ICPE 2020 All Access., digital, September 16-17, 2020.

#### Open Access Veröffentlichung:

Huebner T, Steffens M, Linder R, Fracowiak J, Langner D, Garling M, Falkenberg F, Roethlein C, Gomm W, Haenisch B, Stingl J. Influence of metabolic profiles on the safety of drug therapy in routine care in Germany: protocol of the cohort study EMPAR. *BMJ Open*. 2020 Apr 27;10(4):e032624. doi: 10.1136/bmjopen-2019-032624. <https://bmjopen.bmj.com/content/10/4/e032624>

Fracowiak J, Huebner T, Heß S, Roethlein C, Langner D, Schneider U, Falkenberg F, Scholl C, Linder R, Stingl J, Haenisch B, Steffens M. Evaluation of the EMPAR study population on the basis of metabolic phenotypes of selected pharmacogenes. *Pharmacogenomics J*. 2022 Jan 31. doi: 10.1038/s41397-022-00268-6. Epub ahead of print. PMID: 35102241. <https://www.nature.com/articles/s41397-022-00268-6>

## 9. Anlagen

- Im Projekt entwickelte Fragebögen
- Manual zum Wangenabstrich
- Übersicht analysierter Gene und Varianten
- Übersicht der Ergebnisse

## 10. Quellen

1. Meier, F.; Maas, R.; Sonst, A.; Patapovas, A.; Müller, F.; Plank-Kiegele, B.; Pfistermeister, B.; Schöffski, O.; Bürkle, T.; Dormann, H. Adverse drug events in patients admitted to an emergency department: an analysis of direct costs. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015, 24, 176-186, doi:10.1002/pds.3663.
2. Leendertse, A.J.; Egberts, A.C.; Stoker, L.J.; van den Bemt, P.M. Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. *Arch Intern Med* 2008, 168, 1890-1896, doi:10.1001/archinternmed.2008.3.
3. Limdi, N.A.; Veenstra, D.L. Expectations, validity, and reality in pharmacogenetics. *Journal of Clinical Epidemiology* 2010, 63, 960-969, doi:https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.09.006.
4. Schröder, H.; Kleudgen, M.; Steinwede, J.; March, S.; Swart, E.; Stallmann, C. [Data linkage - respondents consent without selectivity?]. *Gesundheitswesen* 2015, 77, e57-62, doi:10.1055/s-0034-1398594.
5. Scott, S.A.; Sangkuhl, K.; Stein, C.M.; Hulot, J.S.; Mega, J.L.; Roden, D.M.; Klein, T.E.; Sabatine, M.S.; Johnson, J.A.; Shuldiner, A.R. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther* 2013, 94, 317-323, doi:10.1038/clpt.2013.105.
6. Schelleman, H.; Chen, Z.; Kealey, C.; Whitehead, A.S.; Christie, J.; Price, M.; Brensinger, C.M.; Newcomb, C.W.; Thorn, C.F.; Samaha, F.F.; et al. Warfarin response and vitamin K epoxide reductase complex 1 in African Americans and Caucasians. *Clin Pharmacol Ther* 2007, 81, 742-747, doi:10.1038/sj.clpt.6100144.
7. Jiménez-Varo, E.; Cañadas-Garre, M.; Henriques, C.I.; Pinheiro, A.M.; Gutiérrez-Pimentel, M.J.; Calleja-Hernández, M. Pharmacogenetics role in the safety of acenocoumarol therapy. *Thromb Haemost* 2014, 112, 522-536, doi:10.1160/th13-11-0941.
8. Cavallari, L.H.; Limdi, N.A. Warfarin pharmacogenomics. *Curr Opin Mol Ther* 2009, 11, 243-251.
9. Verhoef, T.I.; Redekop, W.K.; Daly, A.K.; van Schie, R.M.; de Boer, A.; Maitland-van der Zee, A.H. Pharmacogenetic-guided dosing of coumarin anticoagulants: algorithms for warfarin, acenocoumarol and phenprocoumon. *Br J Clin Pharmacol* 2014, 77, 626-641, doi:10.1111/bcp.12220.
10. de Keyser, C.E.; Peters, B.J.; Becker, M.L.; Visser, L.E.; Uitterlinden, A.G.; Klungel, O.H.; Verstuyft, C.; Hofman, A.; Maitland-van der Zee, A.H.; Stricker, B.H. The SLCO1B1 c.521T>C polymorphism is associated with dose decrease or switching during statin therapy in the Rotterdam Study. *Pharmacogenet Genomics* 2014, 24, 43-51, doi:10.1097/fpc.000000000000018.
11. Belmonte, C.; Ochoa, D.; Román, M.; Saiz-Rodríguez, M.; Wojnicz, A.; Gómez-Sánchez, C.I.; Martín-Vílchez, S.; Abad-Santos, F. Influence of CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5 and ABCB1 Polymorphisms on Pharmacokinetics and Safety of Aripiprazole in Healthy Volunteers. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 2018, 122, 596-605, doi:https://doi.org/10.1111/bcpt.12960.
12. Alshabeeb, M.A.; Deneer, V.H.M.; Khan, A.; Asselbergs, F.W. Use of Pharmacogenetic Drugs by the Dutch Population. *Frontiers in Genetics* 2019, 10, doi:10.3389/fgene.2019.00567.

13. Bank, P.C.D.; Swen, J.J.; Guchelaar, H.J. Estimated nationwide impact of implementing a preemptive pharmacogenetic panel approach to guide drug prescribing in primary care in The Netherlands. *BMC Med* 2019, 17, 110, doi:10.1186/s12916-019-1342-5.
14. Zhu, Y.; Moriarty, J.P.; Swanson, K.M.; Takahashi, P.Y.; Bielinski, S.J.; Weinshilboum, R.; Wang, L.; Borah, B.J. A model-based cost-effectiveness analysis of pharmacogenomic panel testing in cardiovascular disease management: preemptive, reactive, or none? *Genet Med* 2021, 23, 461-470, doi:10.1038/s41436-020-00995-w.
15. Wallentin, L.; James, S.; Storey, R.F.; Armstrong, M.; Barratt, B.J.; Horrow, J.; Husted, S.; Katus, H.; Steg, P.G.; Shah, S.H.; Becker, R.C. PLATO investigators. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. *Lancet*. 2010 Oct 16;376(9749):1320-8. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61274-3. PMID: 20801498.
16. Li, Y.; Tang, H.L.; Hu Y.F., Xie H.G. The gain-of-function variant allele CYP2C19\*17: a double-edged sword between thrombosis and bleeding in clopidogrel-treated patients. *J Thromb Haemost*. 2012 Feb;10(2):199-206. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04570.x. PMID: 22123356.
17. Siller-Matula, J.M.; Delle-Karth, G.; Lang, I.M.; Neunteufl, T.; Kozinski, M.; Kubica, J.; Maurer, G.; Linkowska, K.; Grzybowski, T.; Huber, K.; Jilma, B. Phenotyping vs. genotyping for prediction of clopidogrel efficacy and safety: the PEGASUS-PCI study. *J Thromb Haemost*. 2012 Apr;10(4):529-42. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04639.x. PMID: 22260716.
18. van der Wouden, C.H.; Cambon-Thomsen, A.; Cecchin, E.; Cheung, K.C.; Dávila-Fajardo, C.L.; Deneer, V.H.; Dolžan, V.; Ingelman-Sundberg, M.; Jönsson, S.; Karlsson, M.O.; Kriek, M.; Mitropoulou, C.; Patrinos, G.P.; Pirmohamed, M.; Samwald, M.; Schaeffeler, E.; Schwab, M.; Steinberger, D.; Stingl, J.; Sunder-Plassmann, G.; Toffoli, G.; Turner, R.M.; van Rhenen, M.H.; Swen, J.J.; Guchelaar, H.J. Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium. Implementing Pharmacogenomics in Europe: Design and Implementation Strategy of the Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium. *Clin Pharmacol Ther*. 2017 Mar;101(3):341-358. doi: 10.1002/cpt.602. Erratum in: *Clin Pharmacol Ther*. 2017 Jul;102(1):152. PMID: 28027596.

Gefördert durch:



## Teilnahme an der wissenschaftlichen Untersuchung „Einfluss metabolischer Profile auf die Arzneimitteltherapiesicherheit in der Routineversorgung“ (EMPAR)

Sehr geehrte(r) Teilnehmer(in),

vielen Dank für Ihre Bereitschaft, an der EMPAR-Studie mitzuwirken. Im Rahmen der Studie bitten wir Sie zusätzlich, folgende Fragen zu dem von Ihnen eingenommenen Arzneimittel zu beantworten. Die Ergebnisse dieser Befragung werden vertraulich behandelt und anonymisiert ausgewertet.

1. Bitte versuchen Sie sich zu erinnern: Wurde Ihnen im Zeitraum vom 01.01.2016 - 31.12.2017 ein blutverdünnendes Medikament verschrieben?

ja     nein     weiß nicht

*Falls Sie "nein" angekreuzt haben, beantworten Sie bitte nur noch die Fragen auf Seite 3.*

2. Falls Sie die vorherige Frage mit "ja" beantwortet haben: Handelte es sich bei diesem blutverdünnenden Medikament um eines der unten genannten? Kreuzen Sie bitte dasjenige bzw. diejenigen blutverdünnenden Medikamente an, die Ihnen im oben genannten Zeitraum verschrieben worden sind:

- Phenprocoumon (Marcumar<sup>®</sup>, Falithrom<sup>®</sup>)
- Clopidogrel (Clopigamma<sup>®</sup>, Plavix<sup>®</sup>, Clopidogrel hydrochlorid)
- Clopidogrel & Acetylsalicylsäure (Clopidogrel HEXAL<sup>®</sup> plus ASS, DuoPlavin<sup>®</sup>, DuoCover<sup>®</sup>)
- Ticagrelor (Brilique<sup>®</sup>)
- Rivaroxaban (Xarelto<sup>®</sup>)
- Prasugrel (Efient<sup>®</sup>)
- Ticlopidin (Ticlid<sup>®</sup>)
- Acenocoumarol (Sintrom<sup>®</sup>)
- Warfarin (Coumadin<sup>®</sup>)
- Dabigatran (Pradaxa<sup>®</sup>)
- Apixaban (Eliquis<sup>®</sup>)
- Edoxaban (Lixiana<sup>®</sup>)

3. Falls Sie die erste Frage mit "ja" beantwortet haben: Erhielten Sie das entsprechende blutverdünnende Medikament bereits vor dem oben genannten Zeitraum?

ja       nein       weiß nicht

4. Insofern Sie die erste Frage mit "ja" beantwortet haben: Nahmen Sie blutverdünnende Medikamente, die nicht oben aufgeführt sind, zu diesem Zeitpunkt zusätzlich ein?

ja       nein       weiß nicht

5. Unter anderem werden blutverdünnende Medikamente verschrieben, weil es zu einem sogenannten thromboembolischen Ereignis kam. Dies kann z.B. eine Thrombose, ein Schlaganfall oder ein Herzinfarkt sein. Wurde Ihnen **aufgrund** eines vor der Erstverschreibung aufgetretenen thromboembolischen Vorfalls das von Ihnen benannte blutverdünnende Medikament verschrieben?

ja       nein       weiß nicht

6. Hatten Sie **nach** der Erstverschreibung des blutverdünnenden Medikaments einen thromboembolischen Vorfall oder eine Blutung?

ja       nein       weiß nicht

Gefördert durch:



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**  
Innovationsausschuss



**EMPAR**  
Einfluss metabolischer Profile auf  
die Arzneimitteltherapiesicherheit  
in der Routineversorgung

## Teilnahme an der wissenschaftlichen Untersuchung „Einfluss metabolischer Profile auf die Arzneimitteltherapiesicherheit in der Routineversorgung“ (EMPAR)

Sehr geehrte(r) Teilnehmer(in),

vielen Dank für Ihre Bereitschaft, an der EMPAR-Studie mitzuwirken. Im Rahmen der Studie bitten wir Sie zusätzlich, folgende Fragen zu dem von Ihnen eingenommenen Arzneimittel zu beantworten. Die Ergebnisse dieser Befragung werden vertraulich behandelt und anonymisiert ausgewertet.

1. Bitte versuchen Sie sich zu erinnern: Wurde Ihnen im Zeitraum vom 01.01.2016 - 31.12.2017 ein cholesterinsenkendes Medikament verschrieben?

ja       nein       weiß nicht

*Falls Sie "nein" angekreuzt haben, beantworten Sie bitte nur noch die Fragen auf Seite 3*

2. Falls Sie die vorherige Frage mit "ja" beantwortet haben: Handelte es sich bei diesem cholesterinsenkenden Medikament um eines der unten genannten? Kreuzen Sie bitte dasjenige bzw. diejenigen cholesterinsenkenden Medikamente an, die Ihnen im oben genannten Zeitraum verschrieben worden sind:

- Pravastatin (z.B. Pravachol<sup>®</sup>, Prava-Q<sup>®</sup>, Pravasin<sup>®</sup> protect, Prava-Teva<sup>®</sup>, Pravastatin-CT<sup>®</sup>)
- Atorvastatin (z.B. Lipitor<sup>®</sup>, Atorgamma<sup>®</sup>, Atoris<sup>®</sup>, Atorva-Q<sup>®</sup>, Sortis<sup>®</sup>, Atorvastatin-CT<sup>®</sup>)
- Fluvastatin (z.B. Lescol<sup>®</sup>, Locol<sup>®</sup>, Fluvastatin - 1 A Pharma<sup>®</sup>)
- Cerivastatin (z.B. Baycol<sup>®</sup>, Lipobay<sup>®</sup>)
- Rosuvastatin (z.B. Crestor<sup>®</sup>)
- Pitavastatin (z.B. Livazo<sup>®</sup>)
- Lovastatin (z.B. Mevacor<sup>®</sup>, Altoprev<sup>®</sup>, Altocor<sup>®</sup>, Lovabeta<sup>®</sup>, Lovadura<sup>®</sup>, LovaHEXAL<sup>®</sup>)
- Simvastatin (z.B. Zocor<sup>®</sup>, FloLipid<sup>®</sup>, Simvalip<sup>®</sup>, Simva Basics<sup>®</sup>, Simva-Aristo<sup>®</sup>, Simvabeta<sup>®</sup>, Simvagama<sup>®</sup>)

3. Falls Sie die erste Frage mit "ja" beantwortet haben: Erhielten Sie das entsprechende cholesterinsenkende Medikament bereits vor dem oben genannten Zeitraum?

ja     nein     weiß nicht

4. Insofern Sie die erste Frage mit "ja" beantwortet haben: Nahmen Sie cholesterinsenkende Medikamente, die nicht oben aufgeführt sind, zu diesem Zeitpunkt zusätzlich ein?

ja     nein     weiß nicht

5. Cholesterinsenkende Medikamente können unter anderem Muskelschmerzen hervorrufen. Hatten Sie ungewöhnliche Muskelschmerzen oder eine Muskelerkrankung bereits vor der Einnahme eines der oben genannten cholesterinsenkenden Medikamente?

ja     nein     weiß nicht

6. Hatten Sie nach der Erstverschreibung des cholesterinsenkenden Medikaments Muskelschmerzen oder eine Muskelerkrankung?

ja     nein     weiß nicht

# Wangenabstrich zur Gewinnung von Proben der Mundschleimhaut

**Bitte lesen Sie sich die Anleitung zunächst aufmerksam durch.**

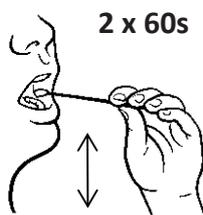
Achten Sie darauf, dass der Kopf des Abstrichstäbchens nur mit der Innenseite Ihrer Wange und dem Inneren des Probenumschlags in Berührung kommt!



- **Vor der Entnahme mind. 1 h nicht Zähne putzen und nichts essen oder trinken**

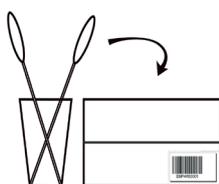


- **Bitte waschen Sie sich die Hände**, um Verunreinigungen der Probe zu vermeiden



2 x 60s

- Abstrich-Stäbchen aus der Plastikhülle ziehen, dabei **bitte nicht den Stäbchenkopf berühren**
- Stäbchenkopf an der Innenseite der Wange **mit kräftigem Druck 60s** reiben und rotieren. Wiederholen Sie dies mit dem zweiten Abstrichstäbchen auf der anderen Seite
- **Stäbchen 5 min** in der Hand oder in einem Gefäß mit dem Stäbchenköpfen nach oben **trocknen lassen**



5 min

- Stäbchen möglichst im Ganzen **in den kleinen Umschlag mit Barcode stecken und darin verschließen**
- Probenumschlag zusammen mit dem ausgefüllten Fragebogen **im vorfrankierten und adressierten Versandumschlag abschicken**



Bitte konsultieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie zuvor allergische Reaktionen auf Kunststoffe hatten!

## Anlage: Übersicht analysierter Gene und Varianten

Übersicht über die analysierten Gene und Varianten in der EMPAR-Studie. Die grau markierten Gene wurden nur hinsichtlich der Untersuchungen zu Qualitätsparametern einbezogen.

Kollektiv	Gen	Marker	Kollektiv	Gen	Marker
A/T*	<i>CYP2C19</i>	rs4244285	Y57.9!- Diagnose	<i>CYP2D6</i>	rs72549353
	<i>CYP2C19</i>	rs28399504		<i>CYP2D6</i>	rs5030865
	<i>CYP2C19</i>	rs56337013		<i>CYP2D6</i>	rs5030656
	<i>CYP2C19</i>	rs4986893		<i>CYP2D6</i>	rs28371706
	<i>CYP2C19</i>	rs72552267		<i>CYP2D6</i>	rs72549354
	<i>CYP2C19</i>	rs41291556		<i>CYP2D6</i>	rs1135840
	<i>CYP2C19</i>	rs72558186		<i>CYP2D6</i>	rs5030862
	<i>CYP2C19</i>	rs12248560		<i>CYP2D6</i>	rs16947
	<i>CYP2C9</i>	rs7900194		<i>CYP2D6</i>	rs5030867
	<i>CYP2C9</i>	rs72558187		<i>CYP2D6</i>	rs1065852
	<i>CYP2C9</i>	rs1057910		<i>CYP2D6</i>	rs35742686
	<i>CYP2C9</i>	rs9332239		<i>CYP2D6</i>	rs28371725
	<i>CYP2C9</i>	rs9332131		<i>CYP2D6</i>	rs5030655
	<i>CYP2C9</i>	rs72558190		<i>CYP2D6</i>	rs3892097
	<i>CYP2C9</i>	rs28371685		<i>CYP2D6</i>	rs59421388
	<i>CYP2C9</i>	rs56165452		<i>CYP2D6</i>	rs28371735
	<i>CYP2C9</i>	rs28371686		<i>CYP2D6</i>	rs5030863
	<i>CYP2C9</i>	rs72558188		<i>CYP2D6</i>	rs72549357
	<i>CYP2C9</i>	rs1799853		<i>CYP2D6</i>	dup4125_4133
		<i>VKORC1</i>		rs9923231	<i>CYP1A2</i>
A/T* und Cholesterinsenker	<i>ABCB1</i>	rs1045642	<i>CYP1A2</i>	rs56107638	
Cholesterinsenker	<i>SLCO1B1</i>	rs4149056	<i>CYP1A2</i>	rs12720461	
	<i>CYP3A4</i>	rs55785340	<i>CYP1A2</i>	rs2069514	
	<i>CYP3A4</i>	rs35599367	<i>CYP1A2</i>	rs72547513	
	<i>CYP3A4</i>	rs4987161	<i>CYP2B6</i>	rs28399499	
	<i>CYP3A5</i>	rs776746	<i>CYP2B6</i>	rs3745274	
	<i>CYP3A5</i>	rs28365083			
	<i>CYP3A5</i>	rs41303343			
	<i>CYP3A5</i>	rs10264272			

\*Antikoagulantien/Thrombozytenaggregationshemmer

## Anlage: Übersicht der Ergebnisse

<b>Analysen</b>	<b>Ergebnisse</b>
<b><i>Pharmakogenetische Analysen</i></b>	
<i>Qualitätsparameter</i>	
Marker-Call-Rate insgesamt	98,4 %
Prozentsatz aller Marker im Hardy-Weinberg-Gleichgewicht	73% (nicht im HWE lagen vor allem Marker aus CYP2D6 mit niedriger (<1%) Allelfrequenz)
Vergleich der Marker-Allelfrequenzen mit den in der NCBI dbSNP-Datenbank berichteten Allelhäufigkeiten der Kaukasischen Population	Sehr gute Übereinstimmung der in der EMPAR-Population beobachteten Allelfrequenzen mit den Referenzangaben
<i>Ergebnisse</i>	
Bestimmung des Anteils der Studienteilnehmer, die mindestens eine genetische Variante aufweisen, die nach PharmKGB mit hohem Evidenzgrad auf Basis klinischer Hinweise für die Arzneimitteltherapiesicherheit der untersuchten Arzneimittel als relevant beschrieben ist.	95,5 % der Studienteilnehmenden weisen mindestens eine pharmakogenetisch relevante Variante auf
Vergleich der Verteilung der metabolischen Profile mit den Referenzangaben für die Häufigkeiten aus PharmGKB bzw. der Literatur für die kaukasische Population	Weitestgehende Übereinstimmung  Für VKORC1 wurde im Vergleich zu Schelleman et al. (2007) deutlich häufiger (15,3% vs. 7,3%) der Phänotyp eines reduzierten Enzymeffektes des Vitamin-K-Epoxid-Reduktase-Komplexes beobachtet.
Bestimmung des Anteils der Studienteilnehmer mit mindestens einem extremen Phänotyp für ein Gen mit hoher klinischer Relevanz/Evidenz nach PharmGKB im A/T-Kollektiv	26,6% der Studienteilnehmer weisen für mindestens eins der drei Gene CYP2C9, CYP2C19 oder VKORC1 einen extremen Phänotyp auf
Häufigkeit mindestens eines extremen Phänotyps mit hohem Evidenzgrad (klinische Hinweise nach PharmGKB) im Cholesterinsenker-Kollektiv	2,1% der Studienteilnehmer weisen für SLCO1B1 einen extremen Phänotyp auf
<b><i>Pharmakoepidemiologische Analysen</i></b>	
<i>Deskriptive Parameter</i>	

Alter Studienpopulation	64,7 Jahre ( $\sigma=11.8$ )
Geschlechtsverteilung, insgesamt	Männlich: 67,2 %, Weiblich 32,8 %
Komorbiditäten, Elixhauser score	Erwartungsgemäßer Anstieg registrierter Diagnosen und Anteil höherer Elixhauser-Scores mit zunehmendem Alter (siehe Abb. 9)
Arzneimittel, Polypharmazie	33,8 % der TeilnehmerInnen mit Verschreibungen von mindestens 5 Arzneimitteln innerhalb mindestens eines Quartals des Vergleichsjahres (Details siehe Abb. 10)
<i>Inferentielle Analysen</i>	
Einfluss bestimmter metabolischer Profile entsprechend der Hauptfragestellung (Auftreten von UAWs) nachgewiesen?	<p>Hauptergebnisse, Multiple Regression, adjustiert für potenzielle Confounder</p> <p>Erhöhtes Risiko schwerer Blutungsereignisse durch schnellere Verstoffwechslung über CYP2C19 (OR = 3,39; 95%-KI [0,43; 26,64])</p> <p>Protektiver Einfluss langsamer Metabolisierung (IM) von Phenprocoumon (B01AA04) über CYP2C9 auf das Auftreten von Arbeitsunfähigkeit (OR = 0,42; 95%-KI [0,20; 0,86])</p>
<i>Pharmakoökonomische Analysen</i>	
Einfluss bestimmter metabolischer Profile entsprechend der Hauptfragestellung (Inanspruchnahme von Versorgungsleistungen, Kosten in der Routineversorgung) nachgewiesen?	<p><i>Univariate Analyse:</i></p> <p>Hinweise auf Korrelationen vorhanden, jedoch kein statistisch signifikanter Zusammenhang von metabolischen Profilen und Unerwünschten Arzneimittelwirkungen nachgewiesen</p> <p><i>Multivariate Analyse (Künstliches Neuronales Netz):</i></p> <p>Mehrkosten wurden für CYP2C19 Ultraschnell-Metabolisierende von 660,06 €, für CYP2C9 Langsam-Metabolisierende mit 399,06 € sowie für</p>

	<p>CYP3A5 Normal Metabolisierende mit 532,28 € pro betroffene Person identifiziert.</p> <p>Ein mögliches Potential für die Reduktion von Kosten, konnte für die präemptive Testung der Phänotypen CYP2C19 Ultraschnellmetabolisierer (-15,80 € [-28,25 €, -3,47 €]), CYP2C9 Langsammetabolisierer (-19,88 € [-33,82 €, -5,94 €]) und CYP3A5 Normalmetabolisierer (-6,15 € [-11,17 €, -1,24 €]) bestehen. Unter Berücksichtigung des multiplen Testens ist das Einsparungspotential jedoch statistisch nicht signifikant.</p>
<p>Einfluss bestimmter metabolischer Profile entsprechend der Nebenfragestellung nachgewiesen?</p> <p>(Kann eine stratifizierte Versorgungsempfehlung zur Arzneimitteltherapie durch eine präemptive Testung metabolischer Profile kosteneffektiv ermöglicht werden?)</p>	<p>Eine Testung mindestens der Gene CYP2C19, CYP2C9 und CYP3A5 könnte voraussichtlich kostenneutral ermöglicht werden, wenn die Gesamtkosten des Tests 41,82 € nicht übersteigen</p>