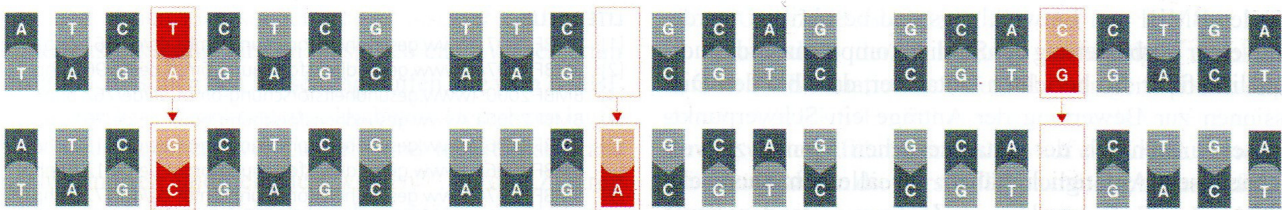


# Personalisierte Medizin: neue Dimension in der Therapie

Unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen sind kein Einzelfall. Mit Hilfe der Genomforschung kann gezeigt werden, dass Variationen im Erbgut Wirksamkeit und Verträglichkeit von Medikamenten massiv beeinflussen können. Ein diagnostischer Gentest kann vor der Medikamentengabe darüber Auskunft geben, welche Dosierung bzw. welcher Wirkstoff dem Patienten wirklich hilft. Trotz augenscheinlich kleinerer Märkte könnte die Personalisierte Medizin ein sehr großes Potenzial entwickeln.



**Abbildung 1**  
Variationen im menschlichen Genom

Kleine Veränderungen können eine große Wirkung entfalten. Im Bauplan des Lebens – der DNA – können kleine Veränderungen in unserem Erbgut weit reichende Auswirkungen auf den Körper haben. Und deshalb gewinnen sie auch heute in der pharmazeutischen Forschung immer stärker an Bedeutung.

Das menschliche Genom weist über drei Millionen variable Stellen auf. Diese Variationen – häufig ist nur ein einziger DNA-Baustein verändert – sind nicht nur für das unterschiedliche Aussehen von Individuen verantwortlich, sondern nehmen z.B. auch Einfluss auf die Wirksamkeit von Medikamenten (Abb. 1).

So können einerseits die an der Metabolisierung bzw. dem Transport des Wirkstoffs beteiligten Enzyme und Rezeptoren betroffen sein, was sich in einer veränderten Bioverfügbarkeit auswirkt. Genauso möglich ist jedoch auch eine Variation, die die Funktion des Wirkstoffs selbst verstärkt, abschwächt oder gänzlich abschaltet. Die Folge dieser Veränderungen sind z.B. vermehrtes Auftreten von Nebenwirkungen aufgrund falscher Dosierung oder Wirkverlust bis hin zur Unwirksamkeit. Ist eine entsprechende DNA- oder Genveränderung mit all ihren Auswirkungen bekannt, kann ein einfacher diagnostischer Gentest vor der Medikamentengabe darüber Auskunft geben, welche Dosierung bzw. welcher Wirkstoff dem Patienten wirklich hilft. Statt allgemeinen Hinweisen auf dem Beipackzettel zu folgen, kann ein Arzt somit eine Therapie auf die genetische Ausstattung des jeweiligen Patienten maßschneidern.

## Medikamentöse Therapien im genetischen Focus

Tamoxifen ist ein Östrogenrezeptorblocker, der in der antihormonellen Therapie bei Brustkrebs eingesetzt wird. Bei 70-80 % der Brustkrebspatientinnen ist das Wachstum der Krebszellen abhängig vom körpereigenen Hormon Östrogen. In diesem Fall wird nach der operativen Entfernung des Tumors adjuvant eine antihormonelle Therapie durchgeführt. Früher war hierfür Tamoxifen das Mittel der Wahl, inzwischen konkurriert es mit Aromatasehemmern, die jedoch häufiger mit Nebenwirkungen einhergehen. In der Praxis wird heute meist eine sequenzielle Kombinationstherapie verordnet, da sich Tamoxifen alleine in manchen Fällen als weniger wirksam erwies. Aber wie ist das unterschiedliche Ansprechen von Patientinnen auf Tamoxifen eigentlich zu erklären?

Tamoxifen ist als klassisches Prodrug therapeutisch nahezu unwirksam und muss im Körper durch verschiedene Enzyme in den eigentlichen Wirkstoff Endoxifen umgewandelt werden (Abb. 2, Seite 62). Das für den Umbau wichtige Enzym CYP2D6 unterliegt jedoch genetischen Variationen, die sich auf dessen Aktivität auswirken.

Insgesamt sind für das CYP2D6-Enzym über 80 verschiedene Typen (sog. \*-Allele) bekannt (Brauch et al., Breast Care 2008). Je nach Auswirkung auf die Enzymaktivität lassen sich diese in insgesamt fünf Metabolisierungstypen einteilen (Abb. 3, Seite 62). Durch die genetische Untersuchung verschiedener Variationen des CYP2D6-Gens können nahezu 100 % der metabolisch re-

### Umbau von Tamoxifen zu Endoxifen

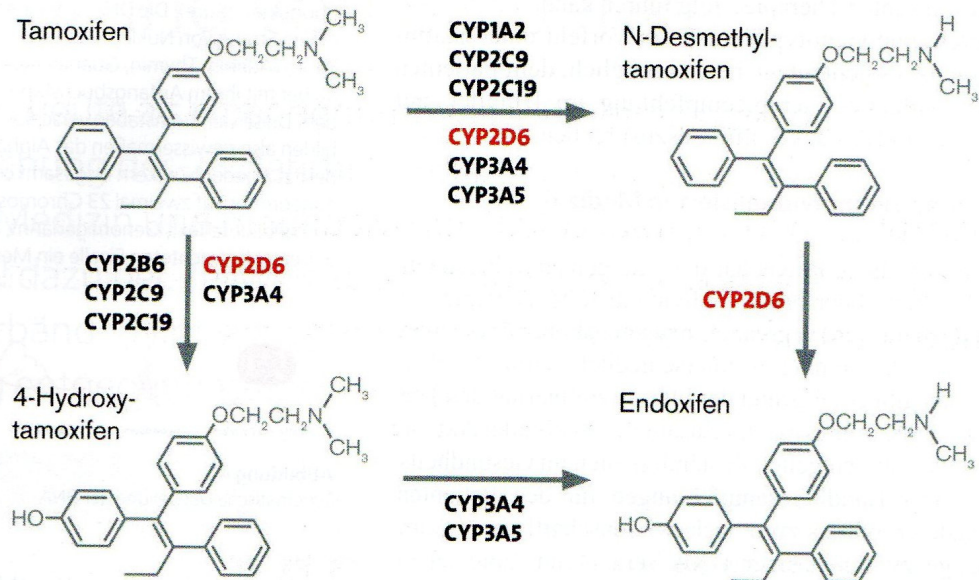


Abbildung 2  
Metabolisierung von  
Tamoxifen zu Endoxifen

levanten \*-Allele identifiziert werden. Somit kann der Metabolisierungstyp jeder Patientin heute exakt bestimmt werden.

Der Vergleich der CYP2D6-Metabolisierungstypen in der Überlebenszeitanalyse zeigt retrospektiv einen deutlich verschlechterten klinischen Outcome für Tamoxifen-Patientinnen mit verminderter CYP2D6-Aktivität. So entwickelten Patientinnen mit einem sog. Poor Metabolizer (PM) Genotyp signifikant häufiger ein Rezidiv nach einer Monotherapie mit Tamoxifen, als Patientinnen, die einen Extensive Metabolizer (EM) Genotyp tragen (siehe z.B. Goetz et al., Clin Pharm Ther, 2008). Dies erklärt auch das unterschiedliche und zum Teil verschlechterte Ansprechen einiger Patientinnen, die Tamoxifen in der Monotherapie erhalten haben, bzw. das dazu im Vergleich insgesamt bessere Ansprechen der Patientinnen, die eine sequentielle Kombinationstherapie mit dem Aromatasehemmer durchführten. Vor dem Hintergrund des Wissens und die Ursache des veränderten Ansprechens auf Tamoxifen scheint die sequenzielle Kombinationstherapie (die meist mit verstärkten Nebenwirkungen einhergeht) jedoch nicht die für jede Patientin beste Therapieempfehlung zu sein. Vielmehr kann bereits heute durch die Bestimmung des Metabolisierungstyps von CYP2D6 der Patientin im Vorfeld der Medikamentengabe eine auf die Patientin individualisierte anti-hormonelle Therapie empfohlen werden.

Als ein weiteres sehr anschauliches Beispiel für die Möglichkeiten der Personalisierten Medizin kann man in diesem Zusammenhang die Therapie mit Statinen heranziehen. Die so genannten Statine (HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren) werden zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen und als Lipidsenker eingesetzt, die für ihre präventiven Eigenschaften bei kardiovaskulären Erkrankungen, aber auch für eine Reihe von Nebenwirkungen bekannt sind. Letztere resultieren häufig aus Fehldosierungen aufgrund

### CYP2D6-Metabolisierungstypen

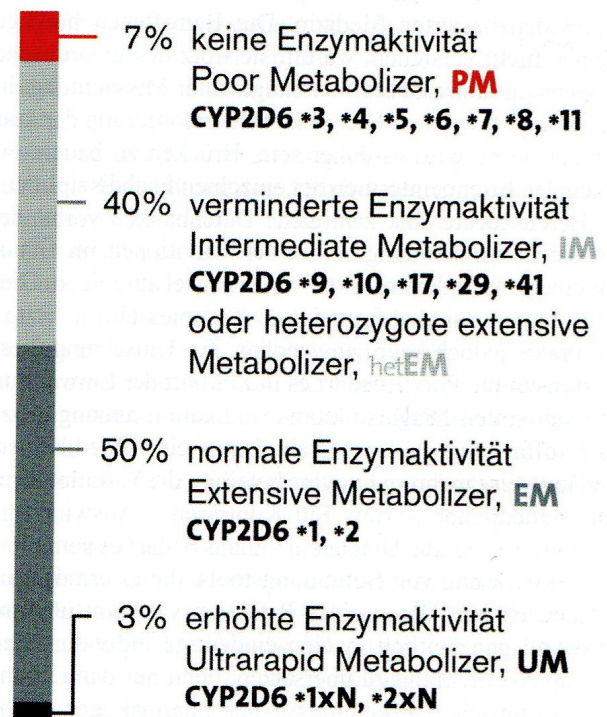


Abbildung 3  
Prävalenz der unterschiedlichen CYP2D6-Metabolisierungstypen

genetischer Variationen der behandelten Person. Die Metabolisierung der Statine erfolgt auf mehreren Ebenen und durch unterschiedliche Enzyme. Einige davon tragen genetische Variationen. Diese Variationen wiederum führen dazu, dass die metabolisierenden Enzyme bei Patienten unter-

schiedlich aktiv sind, und somit zu einem sehr individuellen Arzneimittel-Stoffwechsel führen. Es liegt auf der Hand, dass eine Standarddosierung somit nicht bei allen Patienten zum gewünschten Therapieerfolg führen kann.

Durch eine Genotypisierung im Vorfeld einer Statin-Therapie ist es heutzutage bereits möglich, dem Patienten eine individuelle Therapieempfehlung im Hinblick auf Dosierung und Art des Statins auszusprechen.

**Akzeptanz der individualisierten Medizin**

In die ärztliche Praxis hat diese so genannte Personalisierte Medizin, oder besser individualisierte Therapie bislang jedoch nur sehr begrenzt Einzug gehalten. Für die mangelnde Translation mag es unterschiedliche Gründe geben. Zum einen gibt es aufgrund der Interdisziplinarität des Themas und der Komplexität des Zusammenspiels aller Akteure noch keine klar geregelten Zuständigkeiten im Gesundheitssystem oder Handlungsempfehlungen für den Patienten. Zum anderen gibt es zwar viele wissenschaftliche Zusammenhänge zwischen einer DNA-Veränderung und einem veränderten Serumspiegel eines bestimmten Medikaments, es fehlt jedoch an Studien die zeigen, dass ein Patient, der individualisiert therapiert wurde, einen besseren klinischen Outcome hat, als ein Patient der eine Standardtherapie erhalten hat. Die Kostenträger fordern im Zuge der Diskussion um eine Kostenerstattung weitere prospektive Studien analog einer evidenzbasierten Medizin. Die Betroffenen hingegen können nicht verstehen, warum sie trotz des theoretischen Wissens um diese Zusammenhänge unter Missachtung dieser therapiert werden. Die große Herausforderung der kommenden Jahre wird es daher sein, Brücken zu bauen zwischen den Elfenbeintürmen der einzelnen Fachdisziplinen.

Bereits heute sind zahlreiche Datenbanken vorhanden, die die Zusammenhänge einzelner Variationen im Genom mit einem veränderten Arzneistoffwechsel aufzeigen. Diese Informationen sind aufgrund ihrer Komplexität für Ärzte in der Praxis jedoch kaum anwendbar. Zur Umsetzung dieses Wissens in die Praxis bedarf es in Zukunft der Entwicklung von sinnvollen Diagnostiktools (indikationsabhängig bzw. wirkstoffabhängig). Am Metabolismus eines Medikaments sind teilweise mehrere Enzyme beteiligt, die Variationen mit unterschiedlichen – zum Teil Konträren – Auswirkungen aufweisen. Über die Diagnostik hinaus bedarf es somit auch der Entwicklung von Befundungstools, die es ermöglichen die genetischen Daten eines Patienten variationsübergreifend und ganzheitlich in eine eindeutige individualisierte Therapieempfehlung zu übersetzen, denn nur dann können die theoretischen Erkenntnisse der pharmakogenetischen Forschung von der Ärzteschaft in einheitliche und verbindliche Therapieempfehlungen umgesetzt werden.

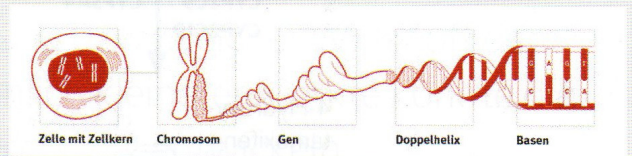
Gleichzeitig muss jedoch auch die gesellschaftliche Akzeptanz der Gendiagnostik in Deutschland wachsen, um der Personalisierten Medizin den Weg zu ebnen.

**Nutzen der Personalisierten Medizin**

Die Personalisierte Medizin hat ein sehr großes Potenzial, trotz augenscheinlich kleinerer Märkte. Denn wenn

**Definitionen: DNA, Nukleotid, Genom**

DNA steht für deoxyribonucleic acid (im Deutschen DNS für Desoxyribonukleinsäure). Die DNA ist ein riesiges Molekül und besteht aus einem Strang von Nukleotiden. Jedes Nukleotid weist eine von vier Basen (Adenin, Thymin, Guanin und Cytosin) auf, die der Einfachheit halber mit ihrem Anfangsbuchstaben A, T, G oder C abgekürzt werden. Diese vier Buchstaben verschlüsseln den genetischen Code, bilden also gewissermaßen das Alphabet des Lebens. Der Mensch besitzt in jedem Zellkern insgesamt circa 3,2 Milliarden Nukleotide, angeordnet auf zweimal 23 Chromosomen. Der aus diesen Buchstaben gebildete Text, Genom genannt, ist die Anleitung dafür, wie sich aus einer befruchteten Eizelle ein Mensch entwickelt.



**Abbildung 4**  
Schematische Darstellung der DNA

man die hohe Zahl von Krankheits- oder gar Todesfällen aufgrund von Nebenwirkungen und Medikamentenunverträglichkeiten betrachtet, die wir bislang in Ermangelung von Alternativen in Kauf nehmen mussten, scheint der klinische Nutzen der Personalisierten Medizin weit mehr zu wiegen, als die potentielle Abnahme der Zielgruppe für ein bestimmtes Medikament. Man muss sich an dieser Stelle vielleicht noch einmal verdeutlichen, dass die derzeitige Form der Medikamentenverordnung in nicht wenigen Fällen zu Fehlbehandlungen und sehr schweren Nebenwirkungen führt, die für den Patienten mit einem massiven Verlust an Lebensqualität einhergehen, und die man zum Teil durch individualisierte Medizin hätte verhindern können.

Eine breit angelegte, praktische Umsetzung der Personalisierten Medizin wird sicherlich nicht einfach. Auf lange Sicht wird sich dies jedoch durch einen nachhaltigeren Behandlungserfolg auszahlen und eine höhere Versorgungsqualität erreicht werden.

Inwieweit sich die Kostenträger hierbei in der Lage sehen, die zusätzliche Diagnostik zu erstatten, bleibt derzeit ungewiss. Gesichert scheint nur, dass die Personalisierte Medizin bisherige System-Logiken überfordert. Die Standards der evidenzbasierten Medizin sind daher im Hinblick auf ihre Anwendung in der Personalisierten Medizin weiter zu entwickeln.

Die entscheidende Frage ist, ob wir es uns leisten können, die Effizienzreserven für unser Gesundheitssystem, die sich aus der gezielten Prävention von Medikamentenunverträglichkeiten durch Personalisierte Medizin ergeben, tatsächlich nicht im vollen Umfang zu nutzen.



**DR. ANNA C. EICHORN**  
humatrix AG  
Carl-Benz-Straße 21  
60386 Frankfurt am Main  
Tel.: 069-420 8860  
Fax: 069-420 88611  
E-Mail: anna.eichhorn@humatrix.de