

# Mehr Therapiesicherheit durch DNA-Analyse

Die Umsetzung einer stratifizierten Arzneimitteltherapie stellt im Alltag Herausforderungen, bietet aber auch Chancen.



Dr. Anna C. Eichhorn,  
Vorstand/CEO humatrix, Pfungstadt

Zahlreiche Variationen im Erbgut nehmen Einfluss auf Wirksamkeit und Verträglichkeit vieler Medikamente. Die individuelle Ausstattung von Genen führt zwangsläufig bei jedem Menschen zu einem leicht veränderten Medikamentenstoffwechsel. Das Wissen um diese Zusammenhänge ist Grundlage einer stratifizierten Arzneimitteltherapie. Obwohl bereits eine große Anzahl von potentiellen Biomarkern gut erforscht ist, haben es bis dato nur wenige in die Praxis oder bis zum Patienten geschafft. Worin liegen die Gründe für die mangelnde Translation?

Durch die Entschlüsselung des menschlichen Genoms vor 14 Jahren verfügen wir über ein immer besseres molekulares Verständnis für die individuelle Verträglichkeit und Wirksamkeit von Medikamenten.

Das menschliche Genom weist über 3 Mio. variable Stellen auf (Abb. 1). Diese Variationen – häufig ist nur ein einziger DNA-Baustein verändert – sind nicht nur für das unterschiedliche Aussehen von Individuen verantwortlich, sondern nehmen auch Einfluss auf Wirksamkeit und Verträglichkeit von Medikamenten.

So können einerseits die an der Metabolisierung oder dem Transport des Wirkstoffs beteiligten Enzyme und Rezeptoren betroffen sein, was sich in einer veränderten Bioverfügbarkeit auswirkt. Genauso möglich ist auch eine Variation, die die Funktion des Wirkstoffs selbst verstärkt, abschwächt oder gänzlich abschaltet.

Die Folge dieser Veränderungen ist z.B. vermehrtes Auftreten von Nebenwirkungen aufgrund falscher Dosierung oder Wirkverlust bis hin zur Unwirksamkeit. Ist eine entsprechende DNA- oder Genveränderung mit ihren Folgen bekannt, gibt ein diagnostischer Gentest vor der Medikamentengabe darüber Auskunft, welche Dosierung oder welcher Wirkstoff dem Patienten tatsächlich hilft. Statt allgemeinen Hinweisen auf dem Beipackzettel zu folgen, kann ein Arzt somit eine Therapie auf die genetische Ausstattung des jeweiligen Patienten maßschneidern.

## Breite Anwendungsmöglichkeiten – auch für etablierte Medikamente

Die Anwendungsmöglichkeiten für diese neue Form der Diagnostik beschränken sich nicht auf Companion

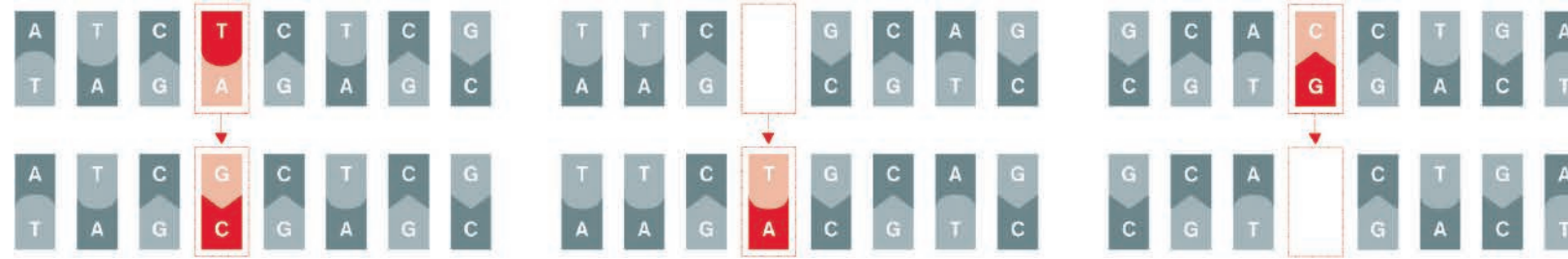


Abb. 1: Variationen im menschlichen Genom

Diagnostics, also auf Tests, die beispielsweise die Zulassung einer neuen Substanz bedingen. Die stratifizierte Arzneimitteltherapie hat mitunter ein größeres Potential für bereits etablierte Medikamente (Generika), die durch den Einsatz von Biomarker-gestützten Test noch effizienter eingesetzt werden könnten.

Dies lässt sich anhand von Tamoxifen erläutern; ein Östrogenrezeptorblocker, der in der antihormonellen Therapie bei Brustkrebs eingesetzt wird. Bei 70–80 % der Brustkrebspatientinnen ist das Wachstum der Krebszellen abhängig vom körpereigenen 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 häufig mit Nebenwirkungen einhergehen. In der Praxis wird bei postmenopausalen Frauen meist eine sequentielle Therapie verordnet, da sich Tamoxifen allein in manchen Fällen als weniger wirksam erwies. Aber wie ist das unterschiedliche Ansprechen von Patientinnen auf Tamoxifen zu erklären?

## Stratifizierung der Tamoxifen-Therapie durch die Bestimmung des CYP2D6-Metabolisierungstypen

Tamoxifen ist als klassisches Prodrug therapeutisch nahezu unwirksam und muss im Körper durch verschiedene Enzyme in den eigentlichen Wirkstoff Endoxifen umgewandelt werden (Abb. 2). Das für den Umbau wichtige Enzym CYP2D6 unterliegt dabei genetischen Variationen, die sich auf dessen Aktivität auswirken. Insgesamt sind für das CYP2D6-Enzym über 80 verschiedene Allele bekannt. Je nach Auswirkung auf die Enzymaktivität lassen sich diese in fünf Metabolisierungstypen einteilen (Abb. 3). Durch die genetische Untersuchung verschiedener Variationen des CYP2D6-Gens kann die Aktivität des Enzyms (der Metabolisierungstyp) jeder Patientin 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 Poor Metabolizer (PM) Genotyp signifikant häufiger ein Rezidiv nach einer Monotherapie mit Tamoxifen als Patientinnen, die einen Extensive-Metabolizer (EM)-Genotyp tragen. Dies erklärt das unterschiedliche und zum Teil verschlechterte Ansprechen einiger Patientinnen, die Tamoxifen in der Monotherapie erhalten haben, oder das dazu im Vergleich bessere Ansprechen

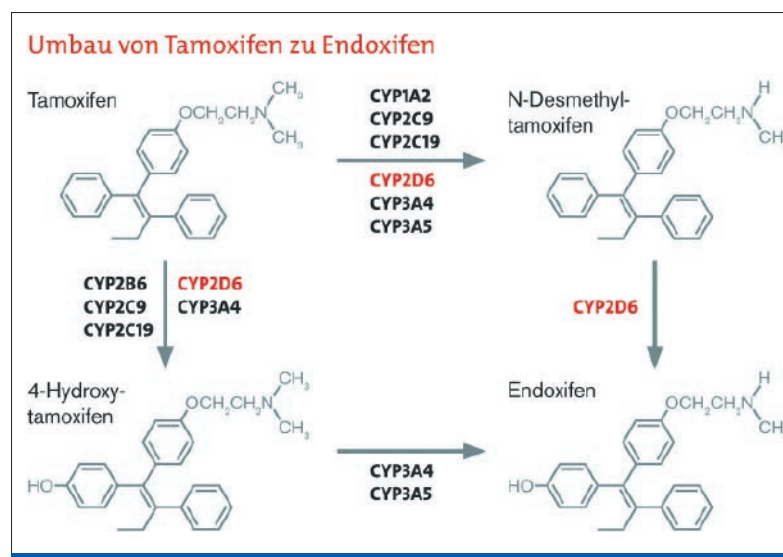


Abb. 2: Metabolisierung von Tamoxifen zu Endoxifen

## CYP2D6-Metabolisierungstypen

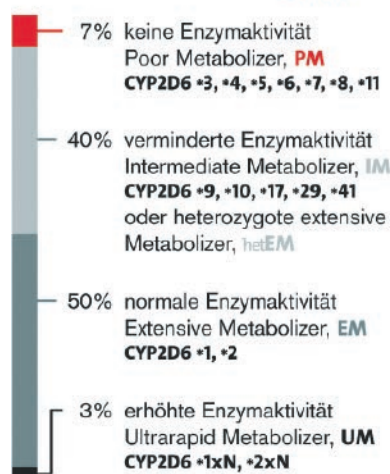


Abb. 3: Prävalenz der unterschiedlichen CYP2D6-Metabolisierungstypen.

der Patientinnen, die eine sequentielle Therapie mit dem Aromatasehemmer durchführten. Vor dem Hintergrund des Wissens um die Ursache des veränderten Ansprechens auf Tamoxifen scheint die sequentielle Therapie (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 antihormonelle Therapie empfohlen werden.

## Beispiel Antidepressiva – Zusammenhänge zwischen Genotyp und verändertem Wirkspiegel

Ähnlich verhält es sich mit Antidepressiva-Therapie. Die medikamentöse Behandlung depressiver Erkrankungen ist eine schwierige Aufgabe. Das Spektrum möglicher Antidepressiva ist ungemein groß, der Therapieerfolg nur anhand subjektiver Einschätzungen des Behandelten bewertbar, dem meist

## CYP2C19-Metabolisierungstypen

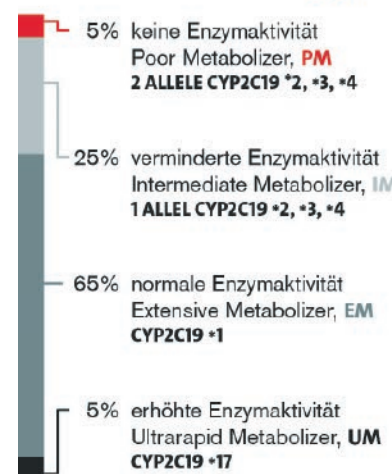


Abb. 4: Prävalenz der unterschiedlichen CYP2C19-Metabolisierungstypen.

Vergleichsmöglichkeiten fehlen. Nebenwirkungen, bei Antidepressiva keine Seltenheit, erschweren die für Wirksamkeit wichtige Therapietreue. So vergeht wertvolle Zeit, ein wirksames und verträgliches Antidepressivum zu finden.

Heute weiß man, dass die Ursachen für das sehr unterschiedliche Ansprechen von Patienten, die eine antidepressive Pharmakotherapie erhalten, auf definierte Variationen im Genom zurückzuführen sind.

Die meisten gängigen Antidepressiva werden in der Leber von den Enzymen CYP2C19 und CYP2D6 abgebaut, deren Aktivität von Mensch zu Mensch stark variieren kann (Abb. 3 und Abb. 4). Anwendungs- und Dosierungsempfehlungen auf den Beipackzetteln der Medikamente sind lediglich für jene Patienten zutreffend, die in beiden Enzymen den EM-Typ aufweisen.

Dies ist in Kombination der beiden Enzyme jedoch nur etwa die Hälfte der Menschen. Für alle anderen ist es je nach Wirkstoff und vorliegenden Enzymtypen erforderlich, die Dosis zu senken oder anzuheben. In einigen Fällen können Medikamente sogar ungeeignet sein, egal in welcher Dosierung.

Die Zusammenhänge zwischen dem Genotyp eines Patienten und einem veränderten Wirkspiegel sind in den vergangenen Jahren vielfach beschrieben worden. Die Einbeziehung genetischer Parameter in die Therapieplanung des Patienten erfolgte allerdings nicht.

Vor diesem Hintergrund hat sich im Jahr 2009 das CPIC (The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) gegründet, um den Erkenntnissen der pharmakogenetischen Forschung den Weg in die tägliche Routine zu ermöglichen (siehe hierzu <https://www.pharmgkb.org/page/cpic>). Dieses Konsortium formuliert dosis Guidelines für unterschiedliche Antidepressiva, unter der Berücksichtigung der o.g. Genvariationen.

Somit ist es durch Genotypisierung im Vorfeld einer Antidepressiva-Therapie möglich, Patienten eine individuelle Therapieempfehlung im Hinblick auf Dosierung und Art des Medikaments auszusprechen. In Deutschland sind zwei Hersteller am Markt, die diesen Test in Kooperation mit Ärzten anbieten. Hierzu wird vom behandelnden Arzt eine Blutprobe an ein Labor gesandt. Er erhält daraufhin eine patientenindividuelle Verordnungsempfehlung zu den 16 am häufigsten verordneten Wirkstoffen in der antidepressiven Therapie.

Der Schritt in die Praxis wird nicht einfach – wird sich aber auszahlen.

In die ärztliche Praxis hat diese individualisierte Therapie in Deutschland bislang nur begrenzt Einzug gehalten. Für die mangelnde Translation sind maßgeblich drei Gründe zu nennen:

1. Es gibt es viele wissenschaftlich untersuchte Zusammenhänge zwischen einer DNA-Veränderung und einem veränderten Serumspiegel eines bestimmten Medikaments. Es fehlt jedoch vielfach an prospektiven Studien, die die bereits retrospektiv gezeigten Zusammenhänge überprüfen. Diese prospektiven Studien werden zudem von den Kostenträgern im Zuge der Diskussion um Kostenerstattung unter Berufung auf die Standards der evidenzbasierten Medizin gefordert. Hier stellt sich auch die Frage, ob es vertretbar ist, die retrospektiv gezeigten und biochemisch völlig plausiblen Zusammenhänge einfach zu ignorieren, bis sie in fünf oder gar zehn Jahren auch prospektiv nachgewiesen wurden. Patienten zumindest verstehen meist nicht, warum sie trotz des Wissens um diese Zusammenhänge unter Missachtung dieser therapiert werden.

2. Bereits heute sind Daten vorhanden, die die Zusammenhänge einzelner Variationen im Genom mit einem veränderten Arzneistoffwechsel aufzeigen. Diese Informationen sind aufgrund ihrer Komplexität für Ärzte in der Praxis allerdings kaum anwendbar, denn am

Metabolismus eines Medikaments sind teilweise mehrere Enzyme beteiligt, die Variationen mit unterschiedlichen (zum Teil konträren) Auswirkungen aufweisen. Zur Umsetzung dieses Wissens in die Praxis bedarf es in Zukunft der Entwicklung von sinnvollen Diagnostikpanels (indikations- beziehungsweise wirkstoffabhängig) sowie daran gekoppelter Befundungstools. Diese ermöglichen es, genetische Daten eines Patienten variationsübergreifend und ganzheitlich in eine eindeutige individualisierte Therapieempfehlung zu übersetzen. Nur dann können die theoretischen Erkenntnisse der pharmakogenetischen Forschung von Ärzten umgesetzt werden.

3. Die pharmakogenetische Diagnostik zur stratifizierten Therapie bereits zugelassener Medikamente produziert augenscheinlich zunächst zusätzliche Kosten; soll doch der Verordnung einer Standardtherapie, deren klinischer Nutzen durch die Zulassung in der Vergangenheit bereits gezeigt wurde, nun ein diagnostischer Test vorangestellt werden. Die Kosten des Tests liegen zudem meist über denen des eingesetzten Medikaments. Betrachtet man jedoch die hohe Zahl von Krankheits- oder gar Todesfällen aufgrund von Nebenwirkungen und Medikamentenunverträglichkeiten, die wir bislang in Ermangelung von Alternativen in Kauf nahmen, scheint der klinische Nutzen der individualisierten Medizin weit mehr zu wiegen als die – im Vergleich zum Medikament – vermeintlich hohen Kosten für den Test. Man muss sich hier noch einmal verdeutlichen, dass die derzeitige Form der Medikamentenverordnung in nicht wenigen Fällen zu Fehlbehandlungen und sehr schweren Nebenwirkungen führt. Für Patienten bedeutet dies massiven Verlust an Lebensqualität. Individualisierte Medizin wird dies in Zukunft zum Teil verhindern.

Eine breit angelegte, praktische Einführung der individualisierten Arzneimitteltherapie wird sicherlich nicht einfach. Inwieweit die Kostenträger die zusätzliche Diagnostik erstatten, bleibt abzuwarten. Dass die individualisierte Medikation bisherige System-Logiken überfordert und die Standards der evidenzbasierten Medizin im Hinblick auf ihre Anwendung in der stratifizierten Arzneimitteltherapie weiterentwickeln wären, ist für die Integration in den Praxisalltag ebenfalls nicht förderlich.

Es sei an dieser Stelle allerdings explizit nachgefragt, ob wir es uns tatsächlich leisten wollen, jene Effizienzreserven für unser Gesundheitssystem ungenutzt zu lassen, die sich aus gezielter Prävention von Medikamentenunverträglichkeiten durch den stratifizierten Einsatz von Arzneimitteln ergeben. Auf lange Sicht zahlt sich die Nutzung dieser neuen Möglichkeiten aus – finanziell für die Kassen und das Gesundheitssystem, vor allem jedoch für Patienten durch nachhaltigen Behandlungserfolg und eine höhere Versorgungsqualität. Literatur bei der Autorin