

# 1% für die Zukunft

Innovation zum Erfolg bringen

Deutscher Biotechnologie-Report 2014



**EY**

Building a better  
working world

# Mehr Therapiesicherheit durch DNA-Analyse - Chancen und Herausforderungen bei der Umsetzung im Alltag

## Zunehmend detaillierteres Verständnis

Das menschliche Genom weist über sechzig Millionen variable Stellen auf. Einige dieser Variationen nehmen auch Einfluss auf den Arzneistoffwechsel. So können einerseits die an der Metabolisierung bzw. dem Transport des Wirkstoffs beteiligten Enzyme und Transporter betroffen sein. Genauso möglich ist jedoch auch eine Variation, die die Zielstruktur des Wirkstoffs betrifft. Die Folge dieser Veränderungen sind z. B. vermehrtes Auftreten von Nebenwirkungen oder Wirkverlust bis hin zur Unwirksamkeit. Ist eine entsprechende DNA- oder Genveränderung mit all ihren Auswirkungen bekannt, kann ein 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 an die genetische Ausstattung seines Patienten anpassen.

## Anwendungsmöglichkeiten nicht auf Companion Diagnostics beschränkt

Die stratifizierte Arzneimitteltherapie hat mitunter ein größeres Potenzial für bereits im Markt etablierte Medikamente (Generika), die durch den Einsatz von DNA-Tests noch effizienter eingesetzt werden könnten. Dies lässt sich z. B. anhand des Östrogenrezeptorblockers Tamoxifen (TAM) erläutern. In der Praxis wird bei postmenopausalen Brustkrebspatientinnen meist eine sequenzielle Therapie (TAM und Aromatasehemmer) verordnet, da sich TAM alleine in der Vergangenheit als weniger wirksam erwies. Das lässt sich heute gut erklären. TAM ist als klassisches Prodrug therapeutisch nahezu unwirksam und muss in den eigentlichen Wirkstoff Endoxifen umgewandelt werden. Das für den Umbau wichtige Enzym CYP2D6 unterliegt jedoch genetischen Variationen, die sich auf dessen Aktivität auswirken. Durch die Analyse des CYP2D6-Gens kann die Aktivität des Enzyms (der sog. Metabolisierungstyp) jeder Patientin heute exakt bestimmt werden. Der Vergleich der CYP2D6-Metabolisierungstypen in der Überlebenszeitanalyse zeigt retrospektiv einen deutlich verschlechterten klinischen Outcome für TAM-Patientinnen mit verminderter CYP2D6-Aktivität. Vor dem Hintergrund scheint die sequenzielle Therapie jedoch nicht die für jede Patientin beste Empfehlung zu sein. Vielmehr kann

durch die Bestimmung des Metabolisierungstyps eine auf die Patientin individualisierte Therapie empfohlen werden. Dennoch findet dieses Wissen kaum Anwendung. Für die bislang mangelnde Translation in die ärztliche Praxis sind maßgeblich drei Gründe zu nennen:

1. Es gibt zwar 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 noch einmal überprüfen. Diese prospektiven Studien werden jedoch von den Kostenträgern im Zuge der Diskussion um Kostenerstattung unter Berufung auf die Standards der evidenzbasierten Medizin gefordert. Hier stellt sich jedoch 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 können meist nicht verstehen, warum sie trotz des Wissens um diese Zusammenhänge unter Missachtung dieser therapiert werden.
2. Die pharmakogenetischen Erkenntnisse sind aufgrund ihrer Komplexität für Ärzte in der Praxis jedoch kaum anwendbar, denn am Metabolismus eines Medikaments sind z. T. mehrere Enzyme beteiligt, die Variationen mit unterschiedlichen Auswirkungen aufweisen können. Zur Umsetzung des Wissens in die Praxis bedarf es der Entwicklung von sinnvollen Diagnostik-Panels, sowie daran gekoppelter Befundungs-Tools, die es ermöglichen, die genetischen Daten eines Patienten variationsübergreifend in eine eindeutige individualisierte Therapieempfehlung zu übersetzen, denn nur dann können diese Erkenntnisse von der Ärzteschaft angewendet werden.
3. Die pharmakogenetische Diagnostik zur stratifizierten Therapie bereits zugelassener Medikamente produziert augenscheinlich zunächst zusätzliche Kosten, da der Verordnung einer Therapie, deren klinischer Nutzen durch die Zulassung bereits gezeigt wurde, nun ein diagnostischer Test vorangestellt werden soll. Die Kosten des Tests liegen zudem meist über denen des eingesetzten Medikaments. Betrachtet man jedoch die



Dr. Anna C. Eichhorn,  
CEO humatrix AG,  
Pfungstadt

hohe Zahl von Krankheits- oder gar Todesfällen aufgrund von Nebenwirkungen und Medikamentenunverträglichkeiten, die wir bislang in Ermangelung von Alternativen in Kauf nehmen mussten, scheint der klinische Nutzen der individualisierten Medizin (InMed) weit mehr zu wiegen, als die - im Vergleich zum Medikament - vermeintlich hohen Kosten für den Test.

## Breite Umsetzung wird nicht einfach

Inwieweit sich die Kostenträger in der Lage sehen, die zusätzliche Diagnostik zu erstatten, bleibt abzuwarten. Dass die InMed bisherige System-Logiken überfordert und die Standards der evidenzbasierten Medizin im Hinblick auf ihre Anwendung in der stratifizierten Arzneimitteltherapie weiter zu entwickeln wären, ist für die Integration in den Praxisalltag ebenfalls nicht förderlich. Aber können wir es uns leisten, die Effizienzreserven für unser Gesundheitssystem, die sich aus der gezielten Prävention von Medikamentenunverträglichkeiten ergeben, ungenutzt zu lassen? Auf lange Sicht wird sich die Nutzung dieser neuen Möglichkeiten auszahlen. Finanziell für das Gesundheitssystem, aber vor allem auch für die Patienten - durch einen nachhaltigeren Behandlungserfolg und eine höhere Versorgungsqualität.

[www.humatrix.de](http://www.humatrix.de)