

Personalisierte Medizin

Neue Möglichkeiten durch individuell angepasste Therapie

Durch genetische Untersuchungen können heutzutage Arzneimittelwirkungen und -nebenwirkungen, die in gewissen Fällen zu lebensbedrohlichen Situationen führen können, individuell festgestellt werden. Dieser Beitrag zeigt Beispiele für den Nutzen von Gentests in der Pharmakotherapie.

+ Des tests génétiques permettent de nos jours d'apprécier individuellement les effets prévisibles d'un médicament et ses effets secondaires qui pourraient dans certains cas conduire à des situations menaçant la vie. Cet article donne quelques exemples qui montrent les avantages des tests génétiques dans la pharmacothérapie.

Heutzutage kann man durch eine vorherige pharmakogenetische Analyse abschätzen, für welchen Patientenkreis ein Medikament besonders gut geeignet ist und für welchen nicht. So können wirkungslose Therapien, zum Teil mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden, vermieden werden. Das Leistungsangebot «Personalisierte Medizin» hat zum Ziel, herauszufinden, welche Medikamente bei welchem Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit helfen. Dadurch kann die medikamentöse Therapie für jeden Patienten individuell in Art und Dosis angepasst werden, so dass mehr erwünschte und weniger unerwünschte Wirkungen durch Medikamente erzeugt werden.

Effizientere Medikamententherapien und erhöhte Patientensicherheit

Anhand der pharmakogenetischen Tests wird herausgefunden, ob und wie ein Patient auf gewisse Medikamentenwirkstoffe reagiert. Unnötige, weil unwirksame Behandlungen und unerwünschte Nebenwirkungen werden so vermieden. Einerseits wird so die Effizienz von Medikamententherapien verbessert und andererseits die Sicherheit von Arzneimitteln erhöht. Zudem wird eine individuellere Dosierung für den betreffenden Patienten angestrebt: Je nach Stoffwechsel und genetischer Ausstattung kann mehr oder weniger eines Wirkstoffes nötig sein, um denselben therapeutischen Effekt zu erzielen.

Mit der Implementierung der Pharmakogenetik kann man auch das individuelle Operationsrisiko besser und exakter abschätzen und bewältigen. Zudem kann man das individuelle Arzneimittelkonzept eines Patienten unmittelbar vor, während und nach einem Eingriff gezielter planen und durchführen. In den Spitälern werden immer mehr ältere Patienten versorgt. Bei dieser Patientengruppe wie auch bei sehr Kranken entscheidet immer mehr ein erfolgreiches Arzneimittelmanagement über Erfolg und Misserfolg einer Operation.

Genetische Disposition und Medikamentenunverträglichkeit

Die individuell unterschiedliche Verträglichkeit eines verabreichten Medikaments stellt eine alltägliche Herausforderung dar. So können bei einigen Patienten mit der Gabe eines bestimmten Medi-



Prof. Dr. med. Thomas D. Szucs
Zürich, Basel

kamentes positive Wirkungen auf den Krankheitsverlauf erzielt werden, bei anderen hingegen zeigt die eingeleitete Therapie keinen Erfolg oder es kommt sogar zum Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen UAWs (1).

Untersuchungen haben ergeben, dass bei 20–50% aller Patienten, die mit bestimmten Medikamentengruppen wie Betablockern, Antidepressiva oder Fettsenkern (Statinen) behandelt werden, kein ausreichender therapeutischer Nutzen nachzuweisen ist oder die Therapie abgebrochen wird, weil das Medikament nicht verträglich ist. Allein in den USA gehen etwa 100 000 Todesfälle pro Jahr auf UAW zurück. Ursachen für eine Medikamentenunverträglichkeit können Alter, Ernährungsgewohnheiten, gesundheitliche Verfassung, Umwelteinflüsse oder begleitende therapeutische Massnahmen sein. Ausserdem spielen genetische Unterschiede der Menschen eine weitere wesentliche Rolle für das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Ziel einer Untersuchung solcher genetischer Faktoren ist es daher, mit dem Wissen über die bei einer Person vorhandene genetische Disposition eine Medikamententherapie individuell in Art und Dosis anzupassen. Die mangelnde Wirksamkeit eines Arzneimittels und unerwünschte Nebenwirkungen sollen so möglichst ausgeschlossen werden.

Die in Medikamenten enthaltenen Wirkstoffe reagieren im Körper mit speziellen Zielstrukturen, die für ihre Wirksamkeit und Verträglichkeit entscheidend sind. Diese Zielstrukturen sind in der Regel Eiweisse oder werden durch diese beeinflusst. Die Bauweise und somit Funktionsfähigkeit eines Eiweisses hängt von seiner genetischen Bauanleitung ab, also von der Abfolge der Bausteine seines Gens (Gensequenz). Varianten der Gensequenz (Mutationen) können zu Veränderungen in der Form des Eiweisses führen und so seine Wechselwirkung mit einem Wirkstoff beeinflussen. Dies kann dann zu erhöhter oder reduzierter Wirksamkeit bis hin zu vollständiger Wirkungslosigkeit eines Medikaments führen. Diese genetischen Varianten zu kennen, kann dazu beitragen, dass bei einer Medikamentengabe z.B. die Dosierung entsprechend angepasst wird mit dem Ziel, mehr erwünschte und weniger unerwünschte Wirkungen durch Medikamente zu erzeugen. So kann eine Arznei-

TAB. 1	Beispiele für Konsequenzen von genetischen Varianten mit Bedeutung für die Arzneimitteltherapie
	Unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) bis hin zu lebensbedrohlichen Situationen oder tödlichem Ausgang
	Verlängerte Wirkung des Medikamentes
	Erhöhte Dosis bis zur Wirkung erforderlich
	Keine Wirkung des Medikamentes
	Verstärkte Wechselwirkung zwischen Arzneimitteln

therapie sicherer und wirksamer gestaltet werden und somit an den Patienten angepasst werden.

Entscheid über Wirksubstanz je nach genetischer Variante

Nach einem Herzinfarkt oder Einsetzen eines Gefäss-Stents gilt vor allem eines: Die Bildung von Blutgerinnseln zu hemmen und dadurch einen erneuten Infarkt zu verhindern. Die Wirksubstanz Clopidogrel (Plavix®, Iscover®) ist dafür meist das Mittel der Wahl. Damit sie ihre Wirksamkeit entfalten kann, muss sie jedoch zunächst durch körpereigene Enzyme aktiviert werden. Das Enzym CYP2C19 spielt hierbei eine zentrale Rolle. Zusammen mit anderen Enzymen wandelt es Clopidogrel in den aktiven Wirkstoff um. Vom CYP2C19-Gen gibt es allerdings verschiedene Varianten, die diesen Prozess beeinflussen. Mit entscheidenden Folgen: 25–30% der Mitteleuropäer sind sogenannte «langsame» oder «intermediäre Metabolisierer». Das bedeutet, dass sie Clopidogrel vergleichsweise schlecht verarbeiten. Bei ihnen ist die Menge des aktiven Wirkstoffs häufig deutlich geringer als bei den meisten anderen Menschen: das Medikament kann nicht ausreichend wirken. Klinische Studien zeigen, dass es bei diesen Patienten häufiger zu erneuten kardiovaskulären Ereignissen wie Herzinfarkten oder Schlaganfällen kommt. Ein Gentest kann klären, wie Clopidogrel individuell bei dem Patienten wirkt. Wenn Genvarianten nachgewiesen werden, die mit einer geringeren Wirksamkeit verbunden sind, können besser wirksame Substanzen wie Ticagrelor und Prasugrel eingesetzt werden.

Offene Frage: Welche Gentests machen Sinn?

Es gibt heutzutage viele Gründe, Gentests einzusetzen. In der Medizin sind Gentests von grosser Bedeutung. Sie werden bei Erbkrankheiten, bei der Familienplanung oder bei vorgeburtlichen Untersuchungen verwendet. Alle diese Tests sind auf eine gewisse Art sinnvoll und werden durch Fachärzte nach gezielter Beratung durchgeführt. Hinzu kommen seit einigen Jahren immer mehr im Internet oder Apotheken freikäufliche Genanalysen.

Solche sogenannte Lifestyle-Gentests sind nichtmedizinische Gentests. Sie versprechen unter anderem Erkenntnisse über die Veranlagung zur Fettleibigkeit, das Suchtpotenzial oder das Risiko, eine Glatze zu bekommen. Man kann personalisierte Diätprogramme anhand der DNA aufstellen oder herausfinden, wie hoch der Anteil an Neandertaler-Genen ist. Die Frage richtet sich hier nach dem Nutzen: Was bringen diese Tests? Wie ernst kann man diese nehmen? Und kann man etwas mit ihnen anfangen? Der Vorteil gegenüber medizinischen Gentests ist die geringere psychische Last. Diese Last ist weit geringer als realisieren zu müssen, dass man ein erhöhtes Risiko hat, an etwas Bestimmtem zu erkranken.

Mit medizinischen Gentests werden häufig vorkommende Krankheiten wie Hypertonie, Diabetes mellitus, verschiedene Krebsarten, das Thromboserisiko, etc. getestet. Die Problematik ist unter anderem, dass bei den meisten Krankheiten die Gene nicht allein krankheitsverursachend sind. Die Bedeutung der Umweltein-

Take-Home Message

- ◆ Gentests werden in der Medizin bei Erbkrankheiten, bei der Familienplanung oder bei vorgeburtlichen Untersuchungen eingesetzt. Sie werden durch Fachärzte nach gezielter Beratung durchgeführt.
- ◆ Mit medizinischen Gentests kann aber auch das Risiko, an bestimmten Krankheiten wie Diabetes oder Krebs zu erkranken, getestet werden
- ◆ Immer häufiger werden aber freikäufliche Genanalysen auf dem Markt angeboten, die verschiedene, zum Teil wenig bedeutende Erkenntnisse versprechen.
- ◆ Die Bedeutung der Umwelteinflüsse wird dabei nicht berücksichtigt
- ◆ Die beschränkte Aussagekraft dieser Tests birgt die Gefahr, dass die Betroffenen mit dem Ergebnis schlecht umzugehen wissen
- ◆ Medizinische Gentests sollten nie ziellos durchgeführt werden und sollten von fachmännischer Beratung begleitet sein

flüsse wird bei diesen Tests komplett ausgeblendet. Da die Aussagekraft also beschränkt ist, kann dies insbesondere bei negativen, aber auch bei positiven Ergebnissen zu einem Fehlverhalten der Betroffenen führen. Ein weiterer Aspekt ist die Frage, ob die Betroffenen mit dem Ergebnis umgehen können. Wie reagiert man, wenn man erfährt, dass man ein deutlich erhöhtes Risiko für Darmkrebs hat?

Wichtig ist also, dass man nicht ziellos einen Gentest macht. Bei der Überlegung sollte als Erstes ein Ziel gesetzt werden. Medizinische Tests müssen zudem immer mit genetischer Beratung erfolgen. Genetische Tests sind vor allem für diagnostische Zwecke zu empfehlen, und nicht um prädikativ Krankheiten zu analysieren.

Prof. Dr. med. Thomas D. Szucs

Praxis für Personalisierte Medizin – Klinik Hirslanden
Witellikerstrasse 40, 8032 Zürich
Direktor Europäisches Zentrum für Pharmazeutische Medizin (ECPM),
Universität Basel
thomas.szucs@unibas.ch

Interessenskonflikt: Der Autor hat keinen Interessenskonflikt im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Messages à retenir

- ◆ Les tests génétiques sont utilisés en médecine pour les maladies héréditaires, le planning familial ou les examens prénataux. Ils sont réalisés par des médecins spécialistes après consultation d'information spécifique.
- ◆ Aussi le risque pour certaines maladies telles que le diabète ou le cancer peut être évalué à l'aide de tests génétiques médicaux.
- ◆ De plus en plus, cependant, des analyses génétiques sont disponibles en vente libre. Elles livrent des conclusions dans différents domaines, mais qui sont en partie peu pertinentes.
- ◆ L'importance des influences environnementales n'est pas prise en compte.
- ◆ La signification limitée de ces tests implique le risque que les personnes concernées ne sachent pas comment gérer le résultat.
- ◆ Les tests médicaux ne devraient jamais être effectués sans but et devraient s'accompagner de conseils d'experts.

Literatur:

1. Meisel C, Gerloff T, Kirchheiner J, Mrozkiewicz PM, Niewinski P, Brockmoller J and Roots I Implications of pharmacogenetics for individualizing drug treatment and for study design. *J. Mol. Med.* 81:154–167 (2003)
2. Schulz T, Degen G, Foth H, Kahl R, Kramer P-J, Lilienblum W, Schrenk D, Schweinfurth H. Zur Bedeutung von genetischen Polymorphismen von Fremdstoff-metabolisierenden Enzymen in der Toxikologie. Stellungnahme der Beratungskommission der Sektion Toxikologie der Deutschen Gesellschaft für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie (DGPT). *Umweltmed. Forsch. Prax.* 7(4):232-246 (2002)