

Personalisierte Medizin

Wie ist es möglich, dass zwei Menschen mit der gleichen Krankheit unterschiedlich auf die Behandlung mit demselben Medikament reagieren? Die Antwort liegt in den Genen.

1. Weniger Nebenwirkungen dank Pharmakogenomik

Vergleicht man das Erbgut zweier Menschen, zum Beispiel das Erbgut einer Schülerin und ihres Banknachbarn, so wird man feststellen, dass sich die beiden Genome an etwa 3 bis 9 Millionen Basenpaaren, den «Buchstaben» des Erbguts, unterscheiden (einzige Ausnahme: der Banknachbar ist zugleich der eineiige Zwilling).

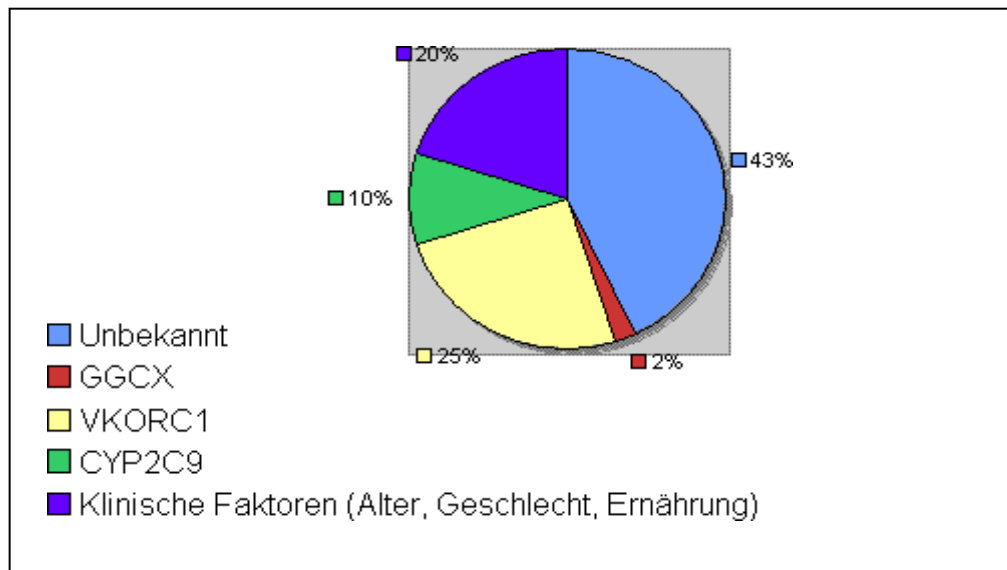
Einzelne Unterschiede in der Buchstabenabfolge der DNA-Sequenz bezeichnen Forschende als **Single Nucleotide Polymorphism**, kurz SNP (sprich «Snip»). SNPs sind geerbte und vererbte genetische Variationen von Basenpaaren. Wo die Schülerin zum Beispiel ein Adenosin in ihrem Erbgut trägt, hat ihr Nachbar vielleicht ein Thymin. Diesen Unterschied merkt man in der Regel überhaupt nicht. Er kann aber in einzelnen Fällen grosse Auswirkungen haben, denn falls diese DNA-Sequenz abgelesen wird und ein Protein entsteht, dann könnte dieses Protein bei der Schülerin und beim Banknachbarn unterschiedlich aussehen und auch unterschiedlich wirken. Ist dieses Protein zum Beispiel am Abbau eines Medikaments beteiligt, so könnte das bedeuten, dass die beiden Personen ein bestimmtes Medikament unterschiedlich verarbeiten.

Nun stellen Sie sich vor, die Schülerin und ihr Banknachbar würden an der gleichen Krankheit erkranken, zum Beispiel an Krebs. Beide würden mit demselben Medikament behandelt, dann müssten doch beide vom Medikament gleich gut profitieren. In der Realität kommt es aber manchmal vor, dass die gleichen Medikamente der einen Person helfen, der anderen aber nicht. Lange wussten die Ärzte nicht, warum das so ist. Heute ist klar: Das kann an den oben erwähnten genetischen Unterschieden im Erbgut, den SNPs (siehe Grafik 13.1) liegen. Aber auch viele andere Faktoren können einen Einfluss haben. Zum Beispiel Tabakkonsum, Erkrankungen, die eine Person durchgemacht hat, oder biologische Faktoren wie das Alter oder das Geschlecht.

Beispiel Warfarin

Warfarin ist ein Medikament, das die Blutgerinnung vermindert. Das Problem bei diesem Medikament ist, die richtige Dosis für die Patienten zu finden: Schon bei geringfügiger Überdosierung kann es zu Blutungen kommen. Ist die Dosis zu gering, wirkt das Medikament nicht effizient und es besteht die Gefahr, dass Thrombosen (z.B. Blutgerinnsel) entstehen.

Verschiedene Faktoren beeinflussen die Wirkung von Warfarin bei Patienten: die drei bislang entdeckten Gene GGCX, VKORC1 und CYP2C9 sowie die klinischen Faktoren Alter, Geschlecht und Ernährung (siehe Graphik).



Quelle: Rettie et al.

Dass das gleiche Medikament bei Menschen mit der gleichen Krankheit unterschiedlich wirken kann, ist seit langem bekannt. Und es kann schlimme Folgen haben: In den USA gab es im Jahr 2007 geschätzte 100'000 Todesfälle aufgrund von unerwünschten Medikamentenwirkungen. Statistiken zeigen, dass etwa 20 bis 75 Prozent aller Patienten nicht die für sie ideale Therapie oder Dosis erhalten. Die grosse Spannbreite der Prozentzahlen zeigt, dass verschiedene Medikamente unterschiedlich stark von diesem Effekt betroffen sind.

Mit Hilfe der Pharmakogenomik wollen Forschende dieses Problem angehen. Pharmakogenomik bedeutet, dass vor einer Behandlung abgeklärt wird, ob ein Medikament für einen bestimmten Patienten geeignet ist oder nicht. Dazu führt der Arzt vor der Behandlung zum Beispiel einen Gentest durch (siehe Bild 13.1).

Um zum obigen Beispiel zurückzukehren: Der Arzt überprüft, ob die Schülerin oder ihr Banknachbar an der fraglichen Stelle im Genom ein Adenosin oder ein Thymin haben. Der Arzt weiss aufgrund klinischer Studien, dass Patienten mit einem Adenosin an besagter Stelle nicht auf das Krebs-Medikament XY ansprechen werden. Die Schülerin wird in diesem hypothetischen Beispiel also nicht mit dem Medikament XY behandelt, sondern mit einem anderen (siehe Grafik 13.2).

2. Pharmakogenomik = personalisierte Medizin?

Die Pharmakogenomik soll also dafür sorgen, dass Patienten die für sie ideale Behandlung erhalten, mit möglichst wenig unerwünschten Wirkungen. Pharmakogenomik wird oft mit dem Begriff personalisierte Medizin gleichgesetzt. Allerdings ist die personalisierte Medizin eher ein Überbegriff für eine Strategie, Medikamente zu entwickeln, die besser auf den Patienten zugeschnitten sind (bessere Diagnose, optimale Therapie).

Der Begriff personalisierte Medizin führt zudem etwas in die Irre, denn das Ziel besteht hier nicht darin, Medikamente zu entwickeln, die auf eine einzelne Person zugeschnitten sind, sondern höchstens auf eine Gruppe von Patienten. Das Medikament Herceptin zum Beispiel wirkt bei etwa 25 Prozent aller Brustkrebspatientinnen, denn nur diese tragen die entsprechende Genmutation in den Krebszellen.

Pharmakogenomik oder personalisierte Medizin ist auch keine Revolution, wie oft behauptet wird, sondern eher eine Evolution. Schon seit Jahrhunderten versuchen Ärzte, die für den Patienten ideale Behandlung zu finden. In der Vergangenheit entschieden sich Ärzte aufgrund ihres Wissens über die jeweilige Krankheit und aufgrund der Patientendaten sowie ihrer Erfahrung für ein bestimmtes Medikament. Falls dieses nicht oder nicht genügend wirkte, wurde entweder die Dosis verändert oder auf ein anderes Medikament ausgewichen. Solange, bis der Arzt das richtige Medikament in der richtigen Dosierung für den Patienten gefunden hatte.

Mit der Pharmakogenomik könnten die Ärzte in Zukunft – so die Hoffnung – bereits zu Beginn der Behandlung über alle notwendigen Informationen verfügen, um dem Patienten von Anfang an die ideale Therapie zu verschreiben. Damit könnten auch Kosten gespart werden, weil auf wirkungslose oder nachteilige Behandlungen verzichtet wird.

3. Präzisere Diagnosen

Experten erhoffen sich von der Pharmakogenomik aber nicht nur optimalere Therapien, sondern auch **präzisere Diagnosen**. Zum Beispiel bei Krebs, wo es etwa 250 verschiedene Arten gibt. Herauszufinden, an welchem Krebs ein Patient leidet, kann unter Umständen schwierig sein, da sich die Symptome einzelner Krebsarten ähneln. Zudem kann ein und derselbe Krebs bei zwei verschiedenen Patienten zu unterschiedlichen Symptomen führen. Eine ideale Behandlung kann aber erst erfolgen, wenn der Arzt genau weiss, mit welcher Krebsart er es zu tun hat. Hier kann ein Gentest eine präzise Diagnose über den Status einer Krebserkrankung liefern.

Gentests oder Genexpressionstests können hier weiterhelfen. Der Arzt kann mit diesem Hilfsmittel rasch und einfach herausfinden, um welchen Krebstyp es sich handelt, welche Gene aktiv sind und im Idealfall sogar, in welchem Stadium der Krebs sich befindet. Ist er noch im Anfangsstadium oder metastasiert er bereits, verteilt sich also im Körper? Aufgrund dieser Daten kann er seine Behandlung wählen.

Es gibt mittlerweile einige Beispiele für Medikamente aus dem Bereich der Pharmakogenomik (siehe Kasten unten), allerdings nicht so viele, wie man sich noch vor einigen Jahren erhofft hatte. Das hängt damit zusammen, dass die Wissenschaft zwar voranschreitet und mit ihr auch das Wissen über die genetischen Ursachen verschiedener Krankheiten. Der Weg allerdings ist mühsam, denn bei den allermeisten Volkskrankheiten sind mehrere Faktoren für die Entstehung verantwortlich. Bei vielen Krebsarten sind die Gene zum Beispiel nur zu 20 bis 30 Prozent für die Entstehung verantwortlich. Entsprechend komplex ist die Entwicklung eines entsprechenden Medikaments.

Einige Beispiele von Medikamenten aus dem Bereich Pharmakogenomik

Darmkrebs

Forschende haben herausgefunden, dass bei etwa 40 Prozent aller Patienten, die an Dickdarmkrebs leiden, ein bestimmtes Gen mutiert ist (das Proto-Onkogen KRAS). Bei Patienten mit einer KRAS-Mutation ist eine Therapie mit dem Antikörper Cetuximab wirkungslos. Das hat dazu geführt, dass heute nur noch diejenigen Krebspatienten mit dem Wirkstoff behandelt werden, die auch tatsächlich eine Chance haben, davon zu profitieren. Unnötige Behandlungskosten fallen weg.

Brustkrebs

Gut ein Viertel aller Brustkrebspatientinnen produziert aufgrund eines Gendefekts in Krebszellen das Protein HER2 im Übermass. Die Folge: HER2-positive Patientinnen leiden an einer besonders bösartigen Form von Brustkrebs. Das Krebsmittel Herceptin erkennt das Protein HER2 auf der Oberfläche von Krebszellen und stoppt sie.

Speziell an der Herceptin-Behandlung ist, dass vor der Behandlung ein Test durchgeführt wird, bei dem bestimmt wird, ob die Patientin am HER2-Gendefekt leidet oder nicht.

Aids

Bis zu zehn Prozent der Patienten, die das Medikament Abacavir gegen Aids einnahmen, hatten zum Teil schwere Nebenwirkungen. Dann fanden Forschende heraus, dass bei diesen Patienten ein bestimmtes Gen verändert ist (das Gen HLA-B5701). Heute wird bei Patienten zuvor getestet, ob sie das veränderte Gen tragen oder nicht. Dadurch ist die Rate der unerwünschten Nebenwirkungen bei diesem Medikament gesunken und das wiederum hat dazu beigetragen, das Vertrauen von Patienten und Ärzten in das Medikament zu stärken.

Quelle: U.S. Food and Drug Administration

Gene und Gedächtnis

Gene können nicht nur einen Einfluss darauf haben, ob eine bestimmte Person ein Medikament verträgt oder nicht, sondern auch darauf, wie gut oder schlecht eine Person sich etwas merken kann, also auf die Gedächtnisleistung.

Hier gibt es interessante Studien, unter anderem von Schweizer Forscherinnen und Forschern. Personen mussten sich 20 Begriffe merken und wurden später nach diesen abgefragt. Die Personen wurden aufgrund der Ergebnisse in Gruppen mit «guten» und «schlechten» Gedächtnisleistungen unterteilt und Forschende untersuchten danach das Erbgut der Personen. Sie fanden, dass es unter ihnen genetische Unterschiede gibt. Der Grund für die «gute» oder «schlechte» Gedächtnisleistung liegt zum Teil also in den Genen.

Das bedeutet jedoch nicht, dass nun die eine Gruppe dümmer ist als die andere. Es bedeutet für die Personen, die in diesem Test schlecht abgeschnitten haben, dass sie sich vielleicht besser an etwas erinnern können, wenn sie es nicht einfach auswendig lernen, sondern sich mehr auf visuelles Lernen konzentrieren oder auf eine andere Lernform.

Und wer weiss: Vielleicht gibt es in Zukunft Medikamente, die der Gedächtnisleistung dieser Personen auf die Sprünge helfen. Was würden Sie davon halten?

4. Ethische Aspekte zur Pharmakogenomik

Pro

Medikamentensicherheit

Die begründete Hoffnung besteht darin, dass Patienten dank der Pharmakogenomik von Medikamenten profitieren, die besser auf sie zugeschnitten sind, und dass dadurch weniger Nebenwirkungen auftreten. Damit steigt das Vertrauen in diese Medikamente. Verschiedene Beispiele belegen diesen Effekt.

Kosten

Viele Experten sind der Ansicht, dass das Gesundheitswesen von der Pharmakogenomik profitieren wird, da nur noch Medikamente verschrieben werden, die auch tatsächlich wirken. Dadurch sollten Kosten eingespart werden. Aber gerade in diesem Punkt gibt es auch andere Stimmen. Pharmakogenomik könnte die Kosten im Gesundheitswesen auch erhöhen, denn diagnostische Tests kosten auch Geld.

Contra

Umgang mit genetischen Daten

Bereits heute erfahren viele Menschen in der Schweiz etwas über ihre Gene, zum Beispiel im Rahmen einer Behandlung. Wer hat Zugriff auf diese Daten? Wie hoch ist das Risiko, dass Missbrauch mit diesen Daten getrieben wird, falls sie elektronisch vorhanden sind und in Datenbanken zugänglich sind?

Wahrscheinlichkeiten

Auch die Pharmakogenomik kann keine absolute Sicherheit bieten. Sie kann höchstens mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit voraussagen, ob ein Medikament bei einer Person mit einem bestimmten Genprofil Nebenwirkungen auslösen wird oder nicht. Der Umgang mit Wahrscheinlichkeiten kann heikel sein.

Ein Blick ins eigene Genom – lohnt sich das?

Seit gut 10 Jahren gibt es Firmen, die über das Internet ein delikates Angebot machen: ein Blick in die eigenen Gene. Habe ich eine höhere Wahrscheinlichkeit, an Krebs zu erkranken? Oder an Parkinson? Oder für psychische Störungen wie Depressionen?

Viele Experten sind derzeit skeptisch gegenüber solchen Angeboten ohne den „Umweg“ über den Arzt, weil das Wissen über die Entstehung vieler Krankheiten noch begrenzt ist und unbegründete Ängste ausgelöst werden können. Hinzu kommt, dass sich solche Gentests in der Schweiz bisher in einer rechtlichen Grauzone bewegten. Das Gesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG) regelte bis 2018 nur Gentests auf ärztliche Anordnung. 2018 hat das Parlament eine Revision gutgeheissen, womit auch Gentests ausserhalb des medizinischen Bereichs gewisse Grundsätze (z.B. Nichtdiskriminierungsverbot, Aufklärungspflichten, Datenschutz) einhalten müssen. Würden Sie wissen wollen, wie ihre Gene aussehen?

Weitere Informationen finden Sie unter: biotechlerncenter.interpharma.ch

Dokumente

Zeitungsartikel:

[Der Blick ins Erbgut wird zum Spiel mit dem Feuer](#)
NZZ, 24.01.2018

Arbeitsblatt

Verständnisfragen

Warum entstehen Snips? (Antwort: Siehe [23andme](#))

Welche Auswirkungen können diese genetischen Unterschiede haben? ([Ein Beispiel](#))

Blick in die eigenen Gene – bringt das was?

Was halten Sie davon, Ihr Erbgut zu entschlüsseln? Würden Sie das machen wollen?

- Was spricht für einen Blick in die Gene? Was spricht dagegen?
- Würden Sie wissen wollen, ob Sie ein erhöhtes Risiko für eine bestimmte Krankheit haben, zum Beispiel für Krebs? Einerseits könnten Sie eventuell schon frühzeitig etwas dagegen unternehmen oder sich regelmässig untersuchen lassen. Falls eine Frau erfährt, dass sie ein erhöhtes Risiko für Brustkrebs hat, könnte sie aufhören, Alkohol zu trinken, zu rauchen und regelmässig für eine Untersuchung zum Arzt gehen. Andererseits könnte diese Information für die betroffene Person belastend sein (siehe Artikel 8 GUMG „Recht auf Nichtwissen“)
- Würden Sie nur Informationen erhalten wollen über Krankheiten, die heute auch behandelbar sind?
- Wie sieht es aus mit dem Datenschutz? Sind die genetischen Daten im Internet sicher? Was passiert, wenn Versicherungen an diese Daten gelangen? Datenschützer warnen vor leichtfertigem Umgang mit genetischen Daten. Andererseits gibt es Menschen, die kein Problem damit haben, diese sensiblen Informationen mit anderen Betroffenen öffentlich im Internet auszutauschen (siehe Artikel 10 GUMG „Schutz von Proben und genetischen Daten“).
- Können Laien überhaupt solche Tests richtig einordnen? Werden die Menschen damit nicht überfordert?

Die Klasse wird aufgeteilt. Beide Seiten informieren sich über das Thema und suchen im Internet nach Informationen, um ihre Standpunkte zu untermauern (Einstieg ins Thema mithilfe des NZZ-Artikels «Der Blick ins Erbgut wird zum Spiel mit dem Feuer»).

Welche Gene haben wir mit unseren Urahnen gemein?

Siehe dazu: <https://www.simplyscience.ch/unsere-gene/articles/chromosom-2-unsere-naechsten-verwandten.html>

Links

Personalisierte Medizin (Pharmakogenomik):

https://edoc.unibas.ch/21251/1/20120605103300_4fcdc43c65682.pdf

<https://learn.genetics.utah.edu/content/precision/>

Die Firma 23andMe stellt auf ihrer Webseite einige interessante Unterlagen für Schulen zur Verfügung:

www.23andme.com/gen101

Eine detaillierte Übersicht zu Snips und Medikamentenwirkungen: Pharmacogenomics Knowledge Base

www.pharmgkb.org/index.jsp

Bericht über Pharmakogenomik im Öffentlichen Gesundheitsportal Österreichs

<https://www.gesundheit.gv.at/gesundheitssystem/leistungen/medikamente/pharmakogenetik-pharmakogenomik>

Totalrevision des Gesetzes über genetische Untersuchungen beim Menschen

<https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/medizin-und-forschung/genetische-untersuchungen/aktuelle-rechtsetzungsprojekte1.html>