

# Präzisionsmedizin – leere Worte oder konkrete Realität?

Tanja Sauße,le, Stuttgart

**Personalisierte Medizin ist bereits in aller Munde. Viele Patienten sind mit dem Begriff vertraut und wenden sich mit entsprechenden Fragen an ihren Arzt oder Apotheker.**

**In seinem Vortrag „Pharmacogenomics und Precision Medicine – leere Worte oder konkrete Realität?“ erläuterte Professor Matthias Schwab aus Stuttgart, wie diese Präzisionsmedizin, im Sinne einer evidenzbasierten Wissenschaft, in die klinische Praxis gelangen kann.**

Krankenhauspharmazie 2019;40:148–9.

Nach einer Definition der NIH (National Institutes of Health) versteht man unter Präzisionsmedizin eine neue Strategie für die Behandlung von Erkrankungen und deren Prävention unter Berücksichtigung der individuellen Variabilität der Gene, der Umwelt und des Lebensstils für jede einzelne Person.

Wir leben heute in einem Zeitalter, in dem evidenzbasierte Informationen umgesetzt werden müssen. Und auch hier gilt eine funktionierende Zusammenarbeit zwischen Ärzten und Apothekern als Voraussetzung für das Gelingen dieser Umsetzung in die Praxis, so Professor Matthias Schwab.

## Tumorgenomik

Die zielgerichtete Therapie ist in der Onkologie mittlerweile Standard. Genetische Informationen von Tumoren bieten mittlerweile lebenswichtige Informationen, um die Arzneistoffentwicklung zu steuern und Therapieentscheidungen zu treffen.

---

„Die Onkologie ist uns in vielem voraus“

---

Ein prominentes Beispiel sind die BRAF-Inhibitoren (z. B. Vemurafenib, Trametinib und Dabrafenib) bei der Behandlung des fortgeschrittenen, metastasierten Melanoms oder des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC). Sie inhibieren spezifisch das mutierte BRAF-Kinase-Gen (V600E und V600K) und sind daher nur bei Patienten mit der entsprechenden Mutation indiziert.

Dass diese Art von zielgerichteter Therapie jedoch nicht für sämtliche Tumorentitäten funktionieren kann, zeigte Schwab am Beispiel einer prospektiven Studie, in der das Tumorgenom von 10 000 Patienten sequenziert wurde [4].

Bei bestimmten Tumoren wurden Mutationen gefunden, für die es zum Teil schon zielgerichtete Therapien bei einer anderen Indikationen gibt. Somit könnten sie auch bei der Therapie anderer Tumorarten von Bedeutung sein. Es gibt jedoch Tumoren mit weniger genetischen Auffälligkeiten (z. B. Non-Hodgkin-Lymphom, hepatozelluläres Karzinom oder Nierenzellkarzinom), für die dieses Konzept weniger funktionieren wird.

## Pharmakogenomik

Für eine individualisierte Therapie spielen neben genetischen Veränderungen in Tumoren auch genetische Veränderungen bei Genen, die an Aufnahme, Metabolismus, Verteilung und Exkretion (sog. *ADME-Gene*) von Arzneistoffen beteiligt sind, eine große Rolle.

Eine umfangreiche Genanalyse bei über 60 000 Personen ergab, dass vier von fünf Patienten Träger von genetischen Varianten sind, die möglicherweise Auswirkungen auf die Funktion von Proteinen haben, die an der Exkretion, dem Metabolismus, der Verteilung oder Exkretion (ADME) von häufig verschriebenen Arzneistoffen beteiligt sind [3].

In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen hat die FDA mittlerweile für mehr als 160 zugelassene Arzneistoffe Empfehlungen für eine personalisierte Medikation ausgesprochen [2].

Auch das CPIC (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) hat entsprechende Leitlinien für bereits mehr als 50 Arzneistoffe herausgegeben.

In dem mit 15 Millionen Euro geförderten EU-Projekt U-PGx (Ubiquitous Pharmacogenomics), das von 2016 bis nächstes Jahr gefördert wird, geht es um die Implementie-

---

**Dr. Tanja Sauße**, Redaktion Krankenhauspharmazie, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart,

E-Mail: [tsaussele@deutscher-apotheker-verlag.de](mailto:tsaussele@deutscher-apotheker-verlag.de)

zung dieser Leitlinien in die klinische Praxis. In die prospektive Kohortenstudie wurden 8000 Patienten aus sieben europäischen Ländern eingeschlossen.

Wie die Anwendung solcher Leitlinien in der Praxis bereits jetzt aussehen kann, demonstrierte Schwab am Beispiel des Robert Bosch Krankenhauses (RBK) in Stuttgart. Als erstes Krankenhaus in Deutschland wird hier in Zusammenarbeit mit dem Zentrum für Humangenetik Bio.logis pharmakogenetische Diagnostik bei Patienten durchgeführt, die einen Arzneistoff verordnet bekommen, für den evidenzbasierte pharmakogenetische Empfehlungen in Bezug auf eine Dosisanpassung oder genetische Untersuchung vorliegen. Im Anschluss an den Krankenhausaufenthalt erhält der Patient die Ergebnisse in Form einer App-Lösung, zu der nur er Zugang hat. Im Oktober 2018 wurde am RBK beispielsweise bei annähernd 300 Patienten eine solche Diagnostik durchgeführt.

### Pharmakogenetik: ein sich stetig entwickelndes Fach

Schwab erläuterte die kardinale Bedeutung des Enzyms Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT) unter einer Therapie mit Thiopurinen. Eine TPMT-Defizienz, die bei ungefähr einem von 300 Europäern vorliegt, führt bei der Therapie mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin zu einer Panzytopenie (Abnahme der Leukozyten, Thrombozyten und Erythrozyten). Von der Entdeckung des TPMT-Polymorphismus im Jahr 1980 bis zur Erstellung der Leitlinie zur Bestimmung des TPMT-Genotyps bei einer Thiopurin-Therapie 2013 sind mehr als 30 Jahre vergangen. 2015 wurden Polymorphismen eines weiteren Gens, *NUDT15*, entdeckt, das ebenfalls am Metabolismus von Thiopurinen beteiligt ist. Diese Polymorphismen, deren Träger unter einer Thiopurin-Therapie ebenfalls eine Panzytopenie entwickeln, kommen vor allem bei Asiaten vor, können aber auch selten bei Europäern auftreten. Bereits letztes Jahr wurde die Bestimmung des *NUDT15*-Genotyps mit in die CPIC-Leitlinie aufgenommen.

Als ein weiteres prominentes Beispiel nannte Professor Schwab den Einfluss des *CYP2D6*-Genotyps auf den Tamoxifen-Metabolismus. Tamoxifen wird durch das polymorphe Enzym Cytochrom P450 (CYP) 2D6 zum aktiven Metaboliten Endoxifen verstoffwechselt. Ungefähr 8% der europäischen Bevölkerung gehören zu den sog. Poor-Metabolizern und verfügen nicht über dieses Enzym; weitere 33% haben eine geringe Enzymaktivität.

Im Rahmen der Studie TAMENDOX (Genotype and phenotype guided supplementation of tamoxifen standard therapy with endoxifen in breast cancer patients), die vom BMBF (Bundesministerium für Bildung und Forschung) mit über vier Millionen Euro gefördert wird, wird der aktive Metabolit Endoxifen synthetisiert. Dieser soll dann in



Prof. Matthias Schwab, Stuttgart, erläuterte, wie es gelingen kann, die Pharmakogenetik in den klinischen Alltag einzubinden

Kombination mit Tamoxifen den Brustkrebs-Patientinnen zur Verfügung stehen. Die multizentrische Ila-Studie soll dieses Jahr starten. Schwab betonte, das Besondere an diesem Projekt sei die Entwicklung eines Arzneistoffs aus dem akademischen Umfeld.

Die Pharmakogenetik kann jedoch nicht alles erklären, gab Schwab zu bedenken. Sie ist nur ein Aspekt und weitere wie das Epigenom, Metabolom und Mikrobiom kommen hinzu.

So konnten Schwab und Kollegen zeigen, dass epigenetische Veränderungen, die die Expression des Laktattransporters (MCD4) regulieren, die Prognose von Patienten mit einem Nierenzellkarzinom beeinflussen.

Auch führten sie beim gleichen Krankheitsbild umfangreiche Metabolom-Analysen durch. Nach Abgleich mit Genexpressions-Daten konnten sie den Polyamin-Metabolismus als einen neuen Stoffwechselweg identifizieren.

Als wichtige Botschaft gab Schwab zu verstehen, dass personalisierte Medizin im Interesse des Patienten nur dort eingesetzt werden sollte, wo es evidenzbasierte Empfehlungen gibt. Nur dadurch kann Pharmakogenomik glaubhaft bleiben und zu einer routinemäßigen Anwendung und Kostenerstattung führen.

#### Literatur

1. <https://cpicpgx.org/> (Zugriff am 14.02.2019).
2. <https://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ucm572698.htm> (Zugriff am 14.02.2019).
3. Schärfe CPI, et al. Genetic variation in human drug-related genes. *Genome Med* 2017;9:117.
4. Zehir A, et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. *Nat Med* 2017;23:70313.