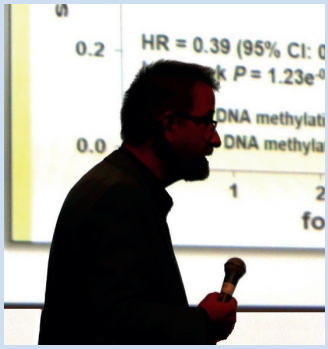
Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Genehmigung des Verlags und der GDNÄ

MEDIZIN

Vom Wert der Arznei – Personalisierte Medizin im Zeitalter der Omics-Technologien

Personalisierte Medizin gilt unter Wissenschaftlern als eine allgemein akzeptierte Forschungsdisziplin. Auch das öffentliche Interesse ist groß, denn die noch junge Disziplin will Patienten eine zielgerichtete und maßgeschneiderte Therapie zukommen lassen. Einer der wichtigsten Ansätze ist die Pharmakogenomik. Sie strebt eine individuelle Arzneimitteldosierung aufgrund genomischer Daten an und berücksichtigt heute neben rein genetischen Informationen auch weitere biologische Datensätze („Omics Data"). Unerlässlich hierfür ist eine systematische bioinformatische Auswertung, die unterschiedliche methodische Ansätze mit einem vertieften Verständnis biologischer Prozesse verbindet. Das ermöglicht Einblicke in die Wechselwirkungen der unterschiedlichen Molekülstrukturen und erlaubt beispielsweise Rückschlüsse auf das Zusammenspiel von Genom, Proteom, Epigenom oder Metabolom. Bevor personalisierte Ansätze in klinische Entscheidungen direkt einfließen können, müssen Ergebnisse validiert und an unabhängigen Patientenkohorten repliziert werden.



Prof. Dr. **Matthias Schwab** (Jahrgang 1963) studierte Humanmedizin und promovierte 1991 am Institut für Toxikologie und Pharmakologie an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg. 1996 erhielt der die Facharztanerkennung für Kinder- und Jugendmedizin und 2000 die für Klinische Pharmakologie.
Nach einer Gastprofessur am St. Jude Children's Research Hospital in Memphis (Tennessee, USA) wurde er 2007 Direktor des Dr. Margarete Fischer-Bosch-Instituts für Klinische Pharmakologie am Robert-Bosch-Krankenhaus in Stuttgart. Zugleich wurde er Inhaber des Lehrstuhls für Klinische Pharmakologie und Ärztlicher Direktor der Abteilung Klinische Pharmakologie am Universitätsklinikum der Universität Tübingen.
Seine Forschungsschwerpunkte sind pharmakologische Genomforschung und ihre Bedeutung für die Personalisierte Medizin.
Schwab wurde wiederholt ausgezeichnet, u. a. mit dem Galenus-von-Pergamon-Preis (2005), der Staufermedaille in Gold durch den Ministerpräsidenten des Landes Baden-Württemberg (2015) und dem Robert Pfleger-Forschungspreis (2016). Seit 2012 ist er Mitglied der Akademie der Wissenschaften und der Literatur Mainz, seit 2014 Mitglieder der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina.

Dr. Margarete Fischer-Bosch-Institut für Klinische Pharmakologie, Auerbachstr. 112, 70376 Stuttgart, Stuttgart

„Das Bild, das ich hier von der Personalisierten Medizin entwerfe, wird am Ende hochkompliziert", begann Professor Schwab seinen Vortrag, um dann schrittweise in dieses Gebiet einzuführen, immer mit dem Blick auf die klinische Praxis.

„Das Schlagwort der Personalisierten Medizin ist die Genomik! Wir sprechen von Arzneistoffen, die einen Zusammenhang mit Ihrer genetischen Information herstellen – wobei die genetische Information auf der einen Seite Ihren Tumor betreffen kann oder Ihr humanes Genom – Ihre Keimbahn. Die Versprechungen der Personalisierten Medizin, wie sie in der Öffentlichkeit kursieren, sind hoch, und man muss sich immer fragen, welcher Mehrwert mit dieser Behandlung wirklich verbunden ist. Beim Einsatz von Arzneimitteln gilt es immer zwischen Nutzen und Risiko für den Patienten abzuwägen. Die Wahl der Therapie muss die Aspekte Toxizität und Wirksamkeit für den Patienten gleichzeitig berücksichtigen", erklärte der Mediziner. Bei der Onkologie beispielsweise muss man meist eine gewisse Toxizität eines Medikaments in Kauf nehmen, denn man zerstört nicht nur Krebszellen, sondern auch gesunde Zellen (Abb. 1).

„Natürlich wäre es ideal, möglichst viel Nutzen mit wenig Toxizität zu verbinden", so Schwab. Personalisierte Medizin soll somit zu einer besseren Behandlung führen, aber auch präventive Aspekte im Blick haben. Dabei liegt der Fokus nicht allein auf der Genomik, sondern es sind auch andere Faktoren einzubeziehen, wie bestimmte Lebensumstände eines Patienten (ob er raucht, trinkt, Medikamente einnimmt, dick oder dünn, alt oder jung ist etc.), epigenetische Faktoren, das Metabolom oder das Mikrobiom.

„Personalisierte Medizin im Sinne der Pharmakogenomik heißt n i c h t eine auf e i n e Person individuell zugeschnittene Behandlung, sondern meint die dosisadaptierte Behandlung einer Gruppe von Patienten, die einen vergleichbaren Phänotyp haben, der mit bestimmten genetischen Informationen assoziiert

©Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Genehmigung des Verlags und der GDNÄ

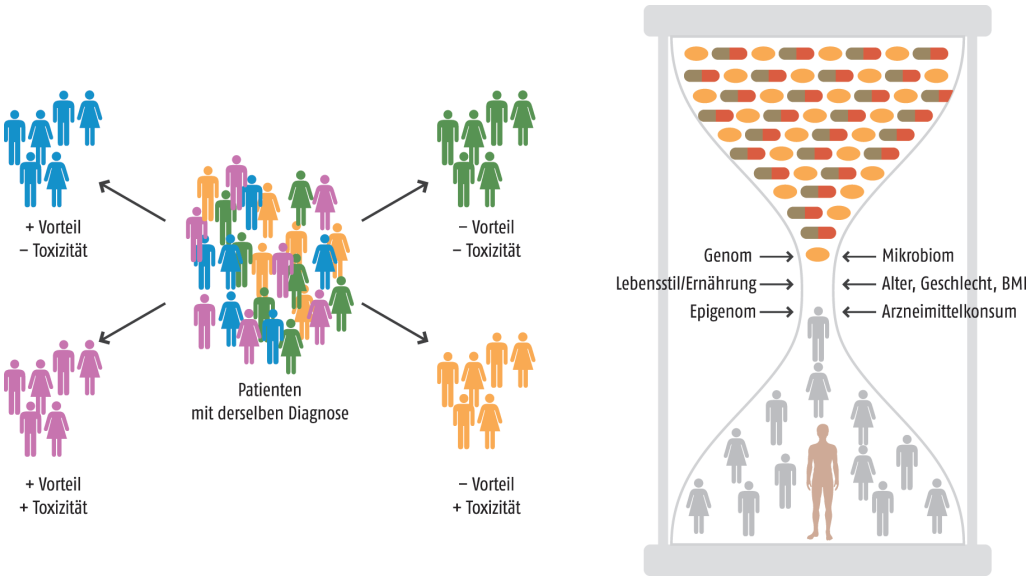


Abb. 1. Die Personalisierte Medizin basiert auf Erfahrungen bzw. Untersuchungen an Patientenkollektiven mit derselben Diagnose. In welcher Weise eine Arzneimittel-Therapie anschlägt, ist von einer Reihe individueller Faktoren abhängig (rechts), die im Idealfall zum vollen Erfolg führen. Im Schema links unten sind die denkbaren Kombinationen von Nutzen und Risiko von Arzneistoffen aufgeführt. Nach [M. Schwab, E. Schaeffeler, Genome Med. (2012)]

ist", stellte Schwab klar (Abb. 1). Im Gegensatz dazu hat man beispielhaft bei der Immunvakzinierung tatsächlich das einzelne Individuum im Blick!

Von der Genomik zur Pharmakogenomik

Schwab legte Wert auf die Feststellung, dass „Personalisierte Medizin", „Stratifizierte Medizin" und „Präzisionsmedizin" mehr oder weniger Synonyme sind. Eine personalisierte, stratifizierte und präzise Vorgehensweise strebe man im Übrigen in der heutigen Medizin generell an, verdeutlichte er am Beispiel operativer Eingriffe, die entsprechend dem Alter und der Vorgeschichte des Patienten geplant bzw. durchgeführt werden.

Bei der Entwicklung von Arzneistoffen – insbesondere in der Krebstherapie – bieten genomische Daten einen hervorragenden Ansatzpunkt für die Personalisierte Medizin. Im Idealfall würde man durch Gensequenzierung z. B. des Tumors bestimmte genomische Informationen erhalten, die Zieltargets für spezielle Medikamente sind. Leider sind solche Biomarker nicht für alle Krebsarten in gleicher Weise identifizierbar, und nicht jedes zielgerichtete Medikament führt dann zu einem Ansprechen – das macht die Therapie und die Personalisierte Medizin eben kompliziert. Im Falle der Pharmakogenomik im engeren Sinne und der Berücksichtigung von Keimbahnvarianten wurden in den letzten 30 Jahren enorm viele Entdeckungen gemacht, die es für die unterschiedlichsten Medikamente ermöglichen, eine konkrete Empfehlung für eine dosisangepasste Therapie zu geben. Insbesondere die Frage, warum Medikamente nur bei bestimmten Patienten spezifische Nebenwirkungen nach sich ziehen, kann durch die Pharmakogenomik in etlichen Fällen sehr gut erklärt werden (Beispiel: Azathioprin/6-Mercaptopurintherapie und *TPMT/NUDT15* Polymorphismen). Aber auch das Nichtansprechen von Medikamenten kann durch die Pharmakogenomik vermindert werden (Beispiel: Tamoxifentherapie beim Brustkrebs). In diesem Zusammenhang stellt sich auch die Frage, inwieweit Arzneistoffe, die im Rahmen des Zulassungsprozesses an einer fehlenden Wirksamkeit gescheitert sind, nicht doch bei Subgruppen von Patienten mit einer bestimmten Genkonstellation wirksam sind. So darf angenommen werden, dass bei 83 Arzneistoffen, die zwischen 2007 und 2010 nicht zur Zulassung gekommen sind – da entweder eine fehlende Wirksamkeit (66%) oder unerwünschte Nebenwirkungen (21%) vorlagen – eine weiterreichende Berücksichtigung der genetischen Information der Studienpatienten einen therapeutischen Mehrwert für den ein oder anderen Arzneistoff gezeigt hätte [Arrowsmith, Nat. Rev. Drug. Discov. (2011)].

„Man muss zudem lernen, systembiologisch zu denken" sagte Schwab. Die Pharmakogenomik hat der Personalisierten Medizin einen mächtigen Auftrieb gegeben, doch geht es nicht nur um das Genom. Es reicht nicht, nur nach der Diagnose einen Arzneistoff auszusuchen, genetische Untersuchungen durchzuführen und die Arzneimitteltherapie entsprechend anzupassen (Abb. 2 oben), vielmehr muss man auch für die Therapie relevante Organsysteme miteinbeziehen. Dies wird verständlich, wenn man berücksichtigt, dass Medikamente eingenommen werden müssen, vom Magen-Darm-Trakt in den Körper gelangen müssen, dort über das Blut verteilt werden, das Zielorgan (z. B. das Gehirn) erreichen müssen, hauptsächlich in der Leber verstoffwechselt werden und schließlich über die Niere oder den Stuhl ausgeschieden werden. Solche Prozesse mathematisch zu definieren und dabei noch genetische Aspekte zu berücksichtigen, bedarf der Expertise von Bioinformatikern und Biostatistikern, auch schon aus Gründen der Datenfülle (Abb. 2 unten).

Die bisherigen Ergebnisse der Personalisierten Medizin sind, vor allem was onkologische Therapien angeht, sehr ermutigend, wie Schwab am Beispiel eines Patienten mit einem malignen Melanom eindrucksvoll demonstrierte. Dass hier eine Arzneimitteltherapie Erfolg hat, ist eingehenden genetischen Untersuchungen des Tumor zu verdanken: Es zeigte sich, dass die Progression der Erkrankung wesentlich durch eine mutativ bedingte Dauerexpression einer Kinase (B-Raf) beeinflusst wird. Durch gezielte Inhibition spezifischer Genvarianten mittels neu entwickelter Arzneistoffe (sog. BRAF-Inhibitoren) kann die Metastasierung binnen weniger Wochen gehemmt und sogar eine teilweise Remission erzielt werden. Auch wenn es sich in den allermeisten Fälle nur um ein vorrübergehendes

©Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Genehmigung des Verlags und der GDNÄ

Ansprechen handelt, ist dieses Beispiel der zielgerichteten Therapie beim Melanom („schwarzer Hautkrebs“) basierend auf einem pathophysiologischen Prinzip (aktivierte Kinaseexpression) eine Sprunginnovation.

„Es gibt Krebs wie das Melanom, das sehr viele Mutationen in verschiedenen Genen aufweist, das Nierenzellkarzinom und andere dagegen deutlich weniger. So besteht die Möglichkeit, eine Mutation oder ein Gen zu identifizieren und dann eine zielgerichtete Therapie auf der Basis dieses Gens zu beginnen.“ Inzwischen sind Zehnausende Patienten mit unterschiedlichen Krebsarten unter der Vorstellung sequenziert worden, dass verfügbare zielgerichtete Therapien bei diesen Patienten eingesetzt werden können, wenn eine relevante Tumormutation vorliegt. So werden auf der Basis von Tumormutationen etablierte zielgerichtete Therapien, die zur Behandlung einer bestimmten Krebsart zugelassen sind, auch bei anderen Tumoren angewendet, wenn bei dem Patienten eine spezifische Tumormutation vorliegt.

Unabhängig von diesem Vorgehen verhält es sich bei genetischen Varianten der Keimbahn etwas anders. Hier ist bekannt, dass funktionell relevante Varianten Prozesse der Verstoffwechslung oder des Transports von Arzneistoffen in die Zelle erheblich verändern können. In der Folge können im Falle eines Verstoffwechlungsdefekts extrem hohe Blutspiegel des Medikaments entstehen und dies zu schweren unerwünschten Nebenwirkungen führen. Um aufzuzeigen, dass tatsächlich solche funktionell relevanten genetischen Varianten in der Bevölkerung vorkommen, berichtete Schwab von einer eigenen Studie. Hier wurden Genome von über 60 000 Individuen unterschiedlicher ethnischer Herkunft analysiert und ein Zusammenhang zwischen funktionellen Varianten in Genen, die an der Aufnahme, Verteilung, Verstoffwechslung und Ausscheidung (sog. ADME Gene) von Arzneistoffen beteiligt sind, und von der FDA zugelassenen Medikamenten, die zu den 100 meistverordneten Arzneimitteln in den USA gehören, hergestellt. Interessanterweise trugen vier von fünf der Individuen mindestens eine funktionell relevante Variante im Zusammenhang mit den meist verschriebenen Arzneistoffen. Diese Analyse unterstreicht die Bedeutung der Pharmakogenetik und zeigt vor allem auch die potentielle klinische Relevanz.

Derzeit werden *online* auf einer Seite der amerikanischen Federal Drug Administration (FDA) Informationen zu mehr als 160 Medikamenten gelistet (https://www.fda.gov/drugs/science-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling), für die pharmakogenetische Biomarker (d. h. nicht nur genetische Untersuchungen) empfohlen werden. Diese Medikamente betreffen alle medizinischen Fachdisziplinen, d. h. die Onkologie, Psychiatrie, Infektionsbiologie, Kardiologie, Endokrinologie, Rheumatologie und viele andere Bereiche.

Trotzdem hat dieses Wissen bis heute nur bedingt Einzug in die klinische Praxis gefunden. Eine Implementierung des bisher verfügbaren Wissens in die Klinik ist daher jetzt an der Zeit. Schwab sagt: *„Nutzt diese Informationen, setzt die Medikamente ein. Versucht doch das, was vorhanden ist, auch wenn es noch nicht optimal ist, endlich in die klinische Praxis einzuführen.“*

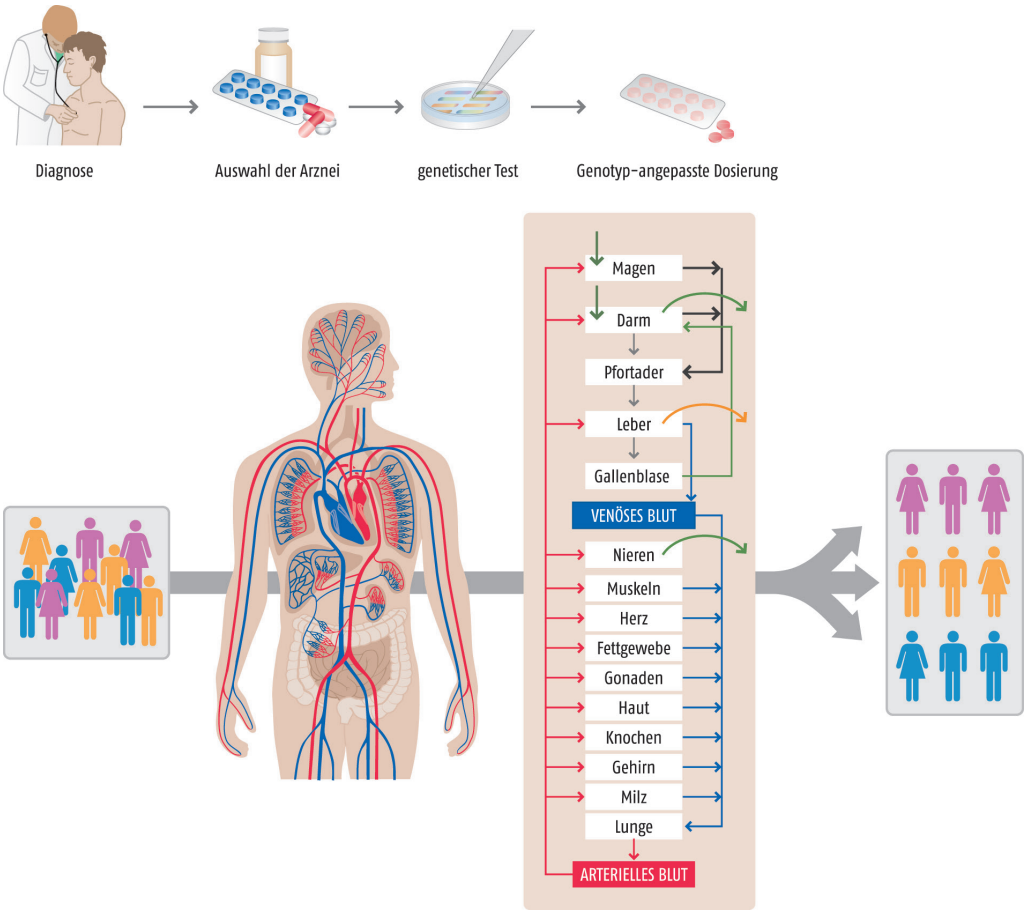


Abb. 2. Bei der Personalisierten Medizin geht es nicht nur um das Genom (oben), vielmehr sind die komplexen Wechselbeziehungen aller Körpersysteme einzubeziehen. Am Ende steht eine Differenzierung verschiedener Patientenkollektive (Stratifizierung, unten rechts). Nach [L. Kuepfer, R. Kerb, A. M. Henney, CPT Pharmacometrics Syst. Pharmakol. (2014)]

©Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Genehmigung des Verlags und der GDNÄ

Diese Implementierung der Pharmakogenomik wird u. a. auch durch zahlreiche konsortiale Initiativen unterstützt. US-amerikanische Empfehlungen (CPIC, https://cpicpgx.org/) wie auch Empfehlungen aus den Niederlanden (DWPG, https://www.knmp.nl/patientenzorg/medicatiebewaking/farmacogenetica/pharmacogenetics-1/pharmacogenetics) sind für eine Vielzahl von Medikamenten verfügbar und geben Auskunft darüber, welche arzneimitteltherapeutische Konsequenz (z. B. Dosisanpassung) beim Vorliegen eines bestimmten Genotyps für ein Medikament gezogen werden sollte.

Natürlich braucht man noch viel mehr Informationen. Schwab und sein Team werden mit vielen anderen Kollegen in einem europäischen Konsortialprojekt (U-PGx, Ubiquitons Pharmacogenomics; http://upgx.eu/) im Rahmen von HORIZON 2020 gefördert, das zum Ziel hat, in 7 europäischen Ländern die Pharmakogenomik strukturiert zu implementieren. Das Gesamtprojekt wird mit 15 Millionen Euro gefördert. In einer prospektiven Studie werden rund 8000 Patienten in Europa eingeschlossen und damit eine systematische Patientenkohorte etabliert. Das ultimative Ziel ist, die Pharmakogenomik zu implementieren und dazu auch die nötige Information und IT-Infrastruktur vorzuhalten.

„Es kann also niemand mehr behaupten, dass es an mangelnden Infos zum Thema Pharmakogenomik liegt.“ so Schwab. Aber auch wissenschaftliche Fragestellungen werden in diesem Großprojekt berücksichtigt. Hier spielt u. a. auch die vollständige Sequenzierung des Patientengenoms eine wichtige Rolle.

Die Bedeutung der Omics-Technologien

Die praktische Umsetzung der Pharmakogenomik ist das eine, doch mindestens genauso wichtig ist für Schwab die Forschung. *„Wir wissen alle: Genetik kann eine Rolle spielen, aber ist sie alles? Wenn man sich das ganze System anschaut, dann muss der Patient im Mittelpunkt stehen. Er erhält eine Diagnose, er soll behandelt werden, und dann gibt es vieles, was man tun kann – eben auch unterschiedliche weitere Technologien anwenden, die man allgemein unter Omics-Technologien zusammenfasst. Wert haben sie aber erst dann, wenn man alles integriert und die Daten auswertet. Wir brauchen am Schluss Algorithmen und Netzwerkinformationen.“* Abbildung 3 fasst all diese Zusammenhänge zusammen.

Im Bereich der Omics-Technologien werden erhebliche Summen allein für die Erforschung von Biomarkern im Zusammenhang mit der Krebstherapie aufgewendet. Diese Biomarker umfassen Genetik, Metabolomik, Proteomik und Eigenetik – man spricht daher auch von „PharmacoOmics“. *„Die Omics-Technologien sind aber auch nur Werkzeuge. Entscheidend ist bei der Anwendung dieser Technologien, dass man eine klare Vorstellung davon hat, was man untersuchen möchte und wie diese Informationen auch sinnvoll für eine zukünftige Anwendung in der Klinik verwendet werden könnten. Ziel muss es sein, valide Prädiktoren für eine personalisierte Arzneimitteltherapie zur Verfügung zu stellen!“*, umriss Schwab die anspruchsvolle Aufgabe, die im Mittelpunkt seiner Forschung am steht.

Dass breiter angelegte Studien im Sinne der Omics-Technologien nötig sind, weil Gene eben nicht alles erklären, zeigen epigenetische Untersuchungen.

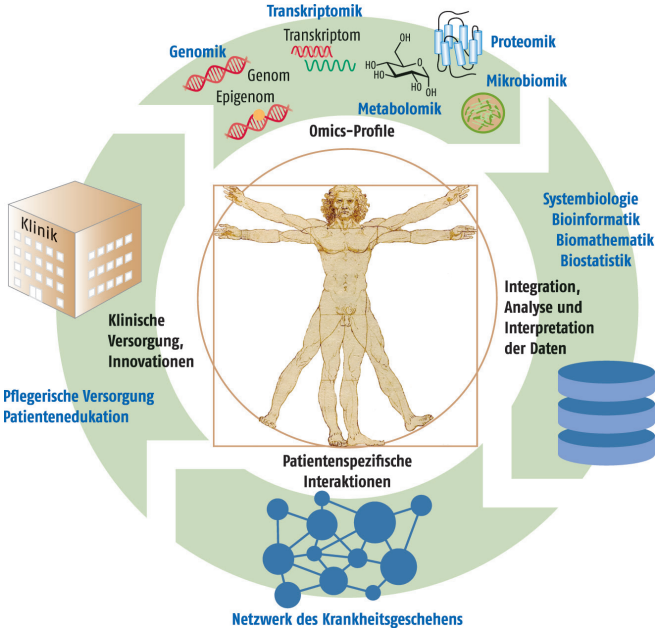


Abb. 3. Im Mittelpunkt der Patient: Personalisierte Medizin als ganzheitliches Zusammenwirken von behandelndem Arzt, der Bestimmung von Omics-Profilen und deren Interpretation unter Einsatz aller verfügbaren Datensätze und Auswertungsverfahren. Ziel ist, den Patienten eine auf der Grundlage validierter Verfahren bestmögliche Behandlung zu bieten. [Abbildungen Ruth Hammelehle]

„Eineiige Zwillinge mögen genetisch identisch sein, epigenetisch driften sie in den Jahren aber weit auseinander. Ihre DNA hat ganz unterschiedliche Methylierungsmuster. Sie werden daher vermutlich bei gleicher Krankheit nicht identisch auf das gleiche Medikament ansprechen, da die Methylierung auch einen Einfluss auf die Genexpression und damit auf Enzyme, Transporter und Rezeptoren hat, die für die Arzneiwirkung wichtig sind“.

Durch Methylierung wird die Gentranskription verhindert – was erklären kann, warum bestimmte Arzneistoffe bei bestimmten Personen nicht wirksam sind. Die Methylierung kann man aber auch therapeutisch nutzen – beispielsweise, um mit Hilfe der Genschere CRSIPR/Cas epigentische Veränderungen zu beeinflussen (z. B. Methlyierung).

Die DNA-Methylierung ist so z. B. von Relevanz bei Genen, die für Transportproteine codieren. Der Grund ist recht einfach: *„Ein Medikament muss in den meisten Fällen irgendwie in die Zelle kommen, um dort angreifen zu können. Wenn der Wirkstoff auf dem Weg dahin bereits scheitert, weil es dafür kein aktives Transportprotein gibt, dann ist das Medikament wirkungslos und Milliarden Euro Entwicklungsgelder sind zum Fenster rausgeschmissen“*, sagte Schwab.

Seine Arbeitsgruppe hat bereits 2011 an humanen Leberzellen zeigen können, dass sich die Methylierung auf einen bestimmten Arzneimittel-Transporter (OCT1) auswirkt, der für die Aufnahme von Arzneistoffen notwendig ist. Ihre Untersuchungen konnten damit u. a. erklären, warum Cisplatin – ein gängiges Cytostatikum in der Krebstherapie – bei Leberkarzinomen nicht wirksam ist: Den Leberkarzinomzellen fehlt das entsprechende Transporterprotein OCT1, damit es in die Zelle kommt!

©Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Genehmigung des Verlags und der GDNÄ

Die Methylierung – also eine Form der epigenetischen Modifizierungen – ist auch für das Verständnis und die mögliche Therapie des Nierenzellkarzinoms relevant. Hier konnte Schwabs Arbeitsgruppe zeigen, dass die Methylierung einer Promotorregion die Expression des Lactattransporters MCT4 hemmt, was dazu führt, dass Lactat nicht aus den Zellen transportiert wird und diese angesäuert werden. Es zeigte sich nun, dass Patienten mit hohem Methylierungsgrad eine deutlich bessere Überlebenschance haben. Die DNA-Methylierung ist somit ein potentieller Angriffspunkt für Arzneimittel. Generell ist die DNA-Methylierung ein Biomarker von pharmakologischer Relevanz, der zudem den Vorteil hat, einfach bestimmt werden zu können.

PharmacoOmics zielen auf ein umfassendes Verständnis und bezieht möglichst viele Ebenen ein. Einen Einblick gab Schwab wieder am Beispiel des Nierenzellkarzinoms, bei dem man durch eine Kombination von Transkriptom und Metabolom zu einer feineren Differenzierung von Patientengruppen kommt, was einer entsprechend stratifizierten Behandlung zugutekommen wird.

Derartige kombinierte Untersuchungen erreichen schnell einen hohen Komplexitätsgrad, wie Schwab am Beispiel eigener Forschungen demonstrierte: In diesem Fall wurden das Transkriptom und das Metabolom bei verschieden Subtypen des Nierenzellkarzinoms untersucht. Auf diese Weise gelangte man zu Unterscheidungen von Subtypen und gewann neue Einsichten in verschiedene Netzwerke des Metabolismus, die man bis auf die genetische Ebene herunterbrechen kann. Ziel des Ganzen ist auch hier die Suche nach Arzneistoffen für eine stratifizierte Medizin.

„Das ist der Weg, Omics zu nützen, um neue Zielstrukturen zu identifizieren, diese zu validieren und für eine neue Arzneimittelentwicklung anzubieten. Das ist komplex, aber es ist unser Ziel für die Zukunft!“ resümierte Schwab.

Eine besondere Herausforderung sieht er in der riesigen Datenmenge, die in der Forschung generiert wird, die aber auch bei der Behandlung der Einzelpersonen durch verschiedene Ärzte und – in zunehmendem Maße – durch die Nutzung von Gesundheits-Apps anfällt. Letztlich lässt sich dies nur unter Mitwirkung von Bioinformatikern und Mathematikern handhaben. Das gilt insbesondere auch für den Bereich der Pharmakogenetischen Modellierung (Physiological based pharmacogenetic modelling), bei der Plasmakonzentrationen von Arzneistoffen unter Berücksichtigung verschiedenster Variablen (z. B. nicht genetische und genetische Faktoren) modelliert und dazu Daten gesunder und kranker Patienten genutzt werden. Die Anwendung solchen Wissens in die Praxis ist nicht fern, insbesondere im Arzneimittelentwicklungsprozess.

Schon heute steht für Schwab fest *„Die Personalisierte Medizin hat einen großen Schritt nach vorne genommen und sie kann tatsächlich in viele Bereiche der Medizin implementiert werden.“*

©Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart