

sonen eine »echte« Familie, und sie sollten gemeinsam in Deutschland bleiben dürfen. Die Argumentation beruht dabei selbstverständlich auf einem sozialen Modell von Familie.

### DNA-Tests als Wahrheitsmaschine

Die Nutzung von DNA-Analysen im Kontext der Verbrechensbekämpfung und Strafverfolgung wird in der wissenschaftlichen Literatur als eine Art »Wahrheitsmaschinerie« diskutiert.<sup>14)</sup> Die große mediale Resonanz und ihre weitverbreitete Akzeptanz leben nicht zuletzt von der Vorstellung einer besonders zuverlässigen Beweisquelle und eines fehlerbaren Identifikationsverfahrens. In ähnlicher Weise sollen DNA-Tests bei Anträgen auf Familienzusammenführung zeigen, wer die »echten« Verwandten sind und diese von den

»vermeintlichen« Familienmitgliedern unterscheiden helfen. Sie funktionieren auch in diesem Fall als eine »Wahrheitsmaschinerie«, die präziser als Identitätspapiere, amtliche Dokumente oder Zeugenaussagen Abstammungslinien und Verwandtschaftsverhältnisse sichtbar macht. Zu befürchten ist, dass dabei die Komplexität und die Grenzen des Einsatzes von DNA-Tests in Einwanderungsverfahren vergessen werden. Sie können die Frage der Familienzugehörigkeit nur teilweise beantworten, da nur die leibliche Verwandtschaft in den Blick gerät. In dem Maße, in dem Ausländerbehörden DNA-Analysen als entscheidendes Beweismittel zur Überprüfung der Familienzugehörigkeit etablieren, erneuern sie das Konzept einer biologisch definierten Familie und grenzen alternative Familienkonzepte aus. ♦

## Personalisierte Medizin: Ein Strategiewechsel

Gendiagnostik verbessert die Therapieentscheidung

von Theo Dingermann

Dem aufmerksamen Beobachter von Gesundheitsthemen wird in jüngster Zeit überproportional häufig der Begriff »Personalisierte Medizin« begegnet sein. Doch was genau steht dahinter? Ein Annäherungsversuch an ein schwieriges Thema.

In der Tat mag es befremdlich anmuten, dass in der heutigen Schulmedizin kaum »personalisiert« behandelt werden soll. Jedoch ist das tatsächlich der Fall. Denn bei genauem Hinsehen werden in erster Linie Krankheiten und erst in zweiter Linie kranke Patienten behandelt. Bekanntlich sprechen wir von der Behandlung eines Bluthochdrucks, des Altersdiabetes, eines Brusttumors. Der individuelle Patient spielt dabei tatsächlich eine eher untergeordnete Rolle. Das ist alles andere als ein Vorwurf an die verantwortlichen Akteure. Bisher gab es nämlich kaum Möglichkeiten, den Patienten so in eine Therapieentscheidung mit einzubinden, wie das eigentlich nötig wäre. Denn schließlich gleicht kein Mensch dem anderen. Und bei genauem Hinsehen gibt es auch kaum identische Krankheitsbilder, auch wenn der Name einer Krankheit das suggerieren mag.

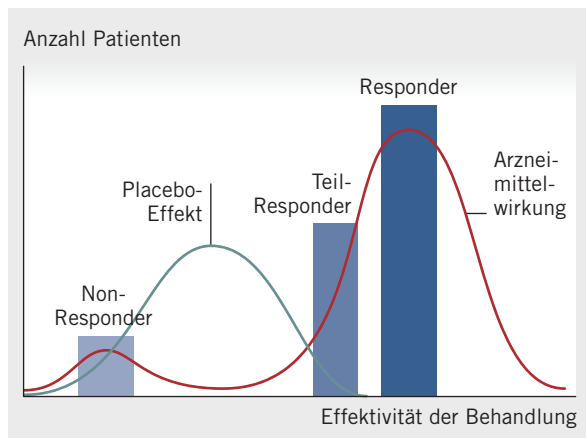
Aus diesem Dilemma heraus werden Arzneimittel hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und Verträglichkeit statistisch für eine mehr oder weniger große Testpopulation evaluiert. So wird der Wirkstoff zunächst in unterschiedlichsten biochemisch-pharmakologischen Modellen im Reagenzglas oder an einem isolierten Tierorgan wie beispielsweise Herz, Leber oder einem Blutgefäß, dann in verschiedenen Tiermodellen und schließlich an Probanden und Patienten getestet. Dieses gestufte Vorgehen ermöglicht zuverlässige Aussagen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit des Arzneimittels, und nur wenn eine Nutzen-Risiko-Abwägung deutlich zugunsten der Nutzenseite ausfällt, wird dem



Arzneimittel ein Marktzugang über eine Zulassung durch internationale oder nationale Behörden gewährt.

### Ausreißer aus der Statistik können katastrophal sein

Allerdings haben diese Aussagen für den Einzelnen eine gewisse Unschärfe, da sie in Form einer mehr oder weniger ausladenden Gauß'schen Verteilung anfallen. ■ Daran hat man sich gewöhnt, weil es hierzu keine Alternative gibt. Wählt man allerdings die Testpopulation groß genug, so beobachtet man teils radikale »Ausreißer«, was für die Betroffenen – und für das Medikament – katastrophal sein kann. Ausschläge in Richtung »Unwirksamkeit« sind ebenso möglich wie Ausschläge in Richtung einer individuellen Überdosierung bei prinzipiell korrekter Anwendung, was sich für



1 Beispiel für eine Wirkverteilung in einer großen Population von Probanden oder Patienten. Beim Testen eines Wirkstoffs erhält man keine Ja/Nein-Antwort, sondern eine Wirkverteilung in Form mindestens zweier Glockenkurven, von denen die eine die »Responder« umfasst (diejenigen, bei denen das Arzneimittel wirkt), und die kleinere die »Non-Responder« (diejenigen, bei denen das Arzneimittel nicht wirkt). Innerhalb der Gruppe der Responder kann man in der linken Flanke eine weitere Teilgruppe definieren, die nur partiell auf das Arzneimittel anspricht. Wird in einer klinischen Studie eine Placebo-Gruppe mitgeführt (Patienten, die ein Scheinmedikament bekommen, ohne dass sie darüber informiert werden), so kann aufgrund des Placeboeffekts eine Teilgruppe durchaus in den Wirkungsbereich des Medikaments fallen. Die Mehrzahl dieser Patienten wird allerdings von der Behandlung nicht profitieren.

die Betroffenen in Unverträglichkeit bis hin zu einer relevanten Toxizität äußert.

Aber wie soll ein Arzt wissen, ob ein Patient, der ein Medikament erhalten soll, das nach einer statistischen Bewertung den meisten, aber keineswegs allen hilft, die an einer bestimmten Krankheit leiden, tatsächlich von dem Medikament profitiert und dieses Medikament auch gut verträgt?

Die Ursachen solcher individueller Abweichungen von der Norm sind Unterschiede in der genetischen Ausstattung der Menschen. 2 Um diese erkennen und deuten zu können, muss der Arzt in die Genome – also direkt in die Erbinformation – der Patienten schauen. Und das ist heute möglich. Die neuen Verfahren werden als »molekulare Diagnostik« bezeichnet. Sie bilden die Basis für eine personalisierte beziehungsweise stratifizierte Medizin mit dem Ziel, eine Gruppe von Patienten, die alle an der gleichen Krankheit leiden, in mindestens drei Untergruppen aufzuteilen: Eine

erste Gruppe von Patienten, die tatsächlich von dem Medikament profitieren, eine zweite Patientengruppe, deren Mitglieder aufgrund genetischer Vorgaben von dem Medikament nicht profitieren kann, und eine dritte Gruppe, die bei Gabe des Medikaments deutliche Nebenwirkungen erfährt. Die Konsequenzen, die sich ergeben werden, wenn dieses technische Potenzial ausgeschöpft wird, werden einem Paradigmenwechsel gleichkommen. Wir werden in absehbarer Zeit einen Wandel erleben: weg von der Behandlung einer Krankheit und hin zur Behandlung eines Patienten mit einer ganz bestimmten genetischen Ausstattung.

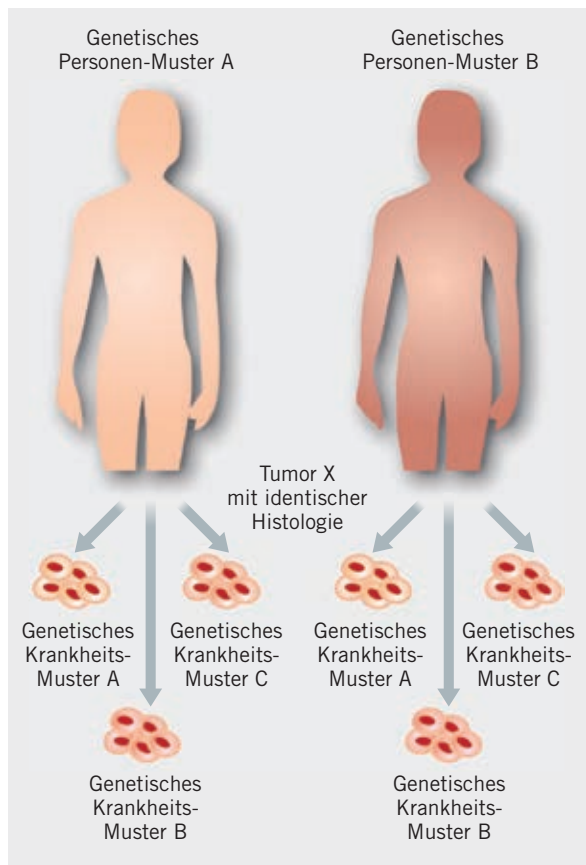
An zwei Beispielen möchte ich dies erläutern und damit klarmachen, wie wichtig es wäre, entsprechende Maßnahmen so schnell und so umfassend wie möglich zu implementieren.

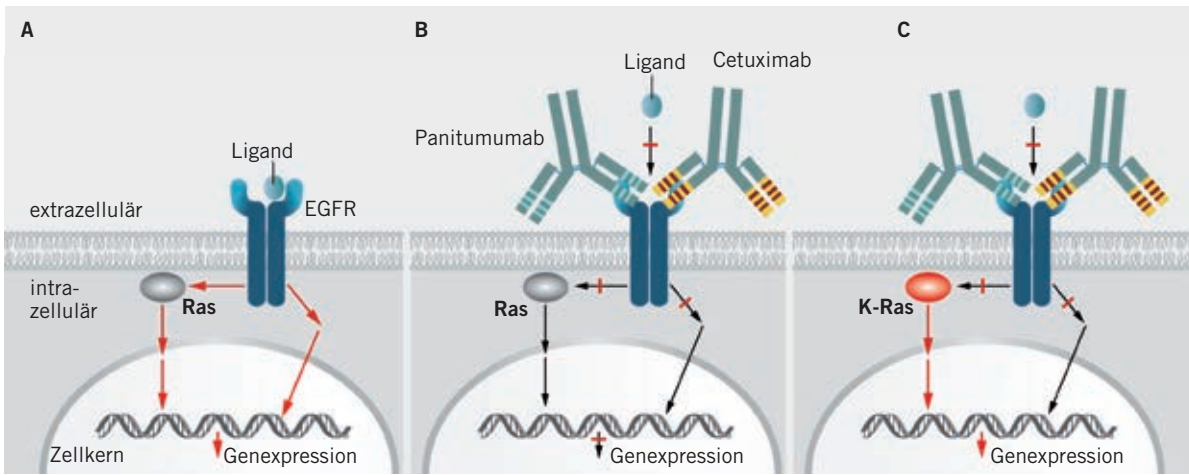
Das erste Beispiel beschreibt eine Situation, die heute bereits umgesetzt werden muss, da sie Wirkstoffe betrifft, bei denen sich eine Änderung der zugelassenen Indikation ergeben hat, nachdem man das zugrunde liegende Prinzip erkannt hat.

### Bewährtes Medikament versagt nach Mutation der Tumorzellen

Es handelt sich hier um die beiden rekombinanten Antikörper Cetuximab (Erbix®) und Panitumumab (Vectibix®), die zur Behandlung des Dickdarm- oder Kolon-Karzinoms zugelassen sind. Beide Antikörper blockieren einen Wachstumsfaktorrezeptor – den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) – auf der Oberfläche der Tumorzellen. Indem sie den Rezeptor besetzen, verhindern die Antikörper, dass die Tumorzellen durch einen Wachstumsfaktor zur ständigen Teilung stimuliert werden. Voraussetzung für den Einsatz dieser beiden Antikörper ist natürlich, dass die Tumorzellen tatsächlich diesen Wachstumsfaktorrezeptor aufweisen, was diagnostisch zu überprüfen ist, bevor die Therapieentscheidung getroffen wird.

2 Jeder Mensch besitzt ganz individuelle genetische Eigenschaften, die die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Arzneimitteltherapie beeinflussen können. Diese genetischen Personenmuster werden vererbt, sind in allen Zellen identisch vorhanden und können zu einem beliebigen Zeitpunkt im Leben charakterisiert werden, um sie dann für den Fall einer Krankheit in die Therapieentscheidung mit einfließen zu lassen. Zusätzlich liegen beispielsweise bei einem Tumor genetische Variationen (Mutationen) vor, die die Tumorzellen erworben haben. Auch sie können eine Therapieentscheidung maßgeblich beeinflussen. Sie lassen sich nur in den Tumorzellen nachweisen.





**A.** Das ungebremsste Wachstum einer Dickdarm-Tumorzelle wird unter anderem dadurch gesteuert, dass ein Wachstumsfaktor (Ligand) an einen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) bindet, der in der Membran der Tumorzelle steckt. Dieser Komplex aus Ligand und EGFR aktiviert mehrere Signalkaskaden, die letztlich im Zellkern münden und durch Aktivierung der Genexpression die Zelle so programmieren, dass sie sich ungehemmt teilt.

**B.** Das in **A** beschriebene fatale Geschehen kann unterbrochen werden, indem man Antikörper einsetzt, die an den Wachstums-

faktorrezeptor (EGFR) binden und so verhindern, dass der Ligand binden kann. Das ist nicht nur plausibel, sondern das funktioniert tatsächlich auch, so dass der Tumor sein Wachstum einstellt. Zwei solcher Antikörper sind heute als Medikamente zugelassen.

**C.** Werden die Tumoren zu spät erkannt, können auch Komponenten der Signaltransduktionskaskade sich genetisch so verändern (mutieren), dass sie die Kaskade unabhängig von dem Liganden-Rezeptor-Komplex aktivieren. In diesem Fall haben die Antikörper ihre Wirksamkeit verloren und können das Wachstum nicht mehr stoppen.

So plausibel dieses Konzept war und ist, so relativ enttäuschend waren die Therapieerfolge, die man mit diesen Antikörpern erzielen konnte. Das Problem, das Tumoren mit sich bringen, liegt darin, dass sie genetisch stark verändert sind. Und dies umso mehr, je fortgeschrittener der Tumor ist. Eine häufig beobachtete Veränderung, gerade auch bei Kolon-Karzinomen, ist die Aktivierung eines zweiten Signalwegs. Er ähnelt dem, der durch den erwähnten Wachstumsfaktorrezeptor aktiviert wird. Dieser zweite Weg gerät außer Kontrolle, wenn ein bestimmtes Gen, das ras-Gen, mutiert. Es nützt dann nichts mehr, den Weg über den Wachstumsfaktorrezeptor mit einem der beiden Antikörper zu blockieren, da die Blockade über den zweiten Weg umgangen wird. **B**

Um diese Hypothese zu überprüfen, testete man die beiden Antikörper an zwei Patientenkollektiven, die beide an Kolon-Karzinomen erkrankt waren. Bei dem einen Kollektiv lag keine Mutation im ras-Gen vor, bei dem anderen wohl. Wie vorhergesagt, erwies sich die Behandlung mit den Antikörpern bei den Patienten ohne die Mutation im ras-Gen als viel effektiver. Die Zulassungsbehörden reagierten schnell und schränkten den Einsatz der Antikörper auf solche Patienten ein, die an einem Kolon-Karzinom ohne ras-Mutation erkrankt sind.

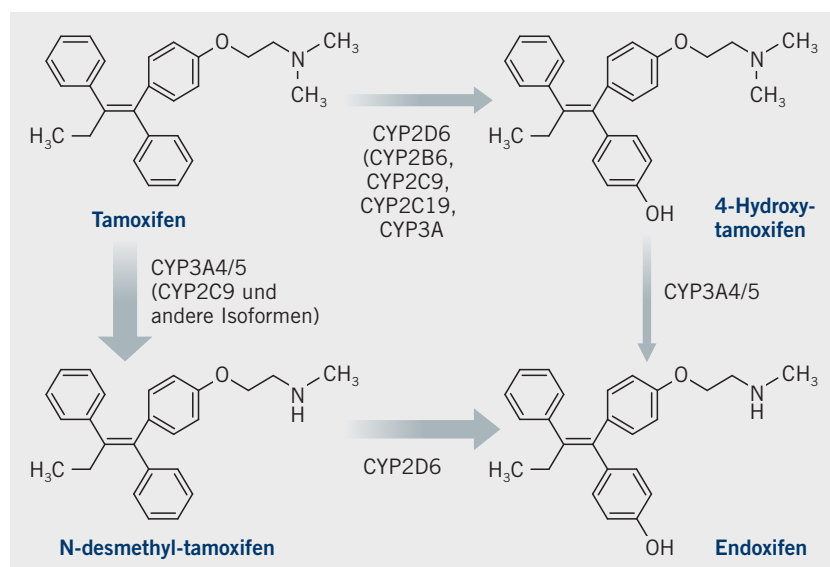
Dieses Beispiel beschreibt eine Situation, in der eine therapierelevante Mutation erworben wurde. Um diese zu finden, muss das Gewebe untersucht werden, in dessen Zellen sich die Mutation einnisten konnte, beispielsweise die Zellen eines Tumors.

**Wenn die Gene entscheiden, ob ein Medikament wirksam ist**

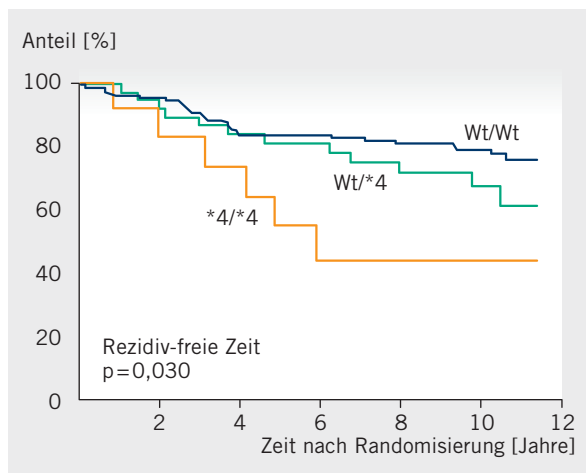
Es gibt aber auch therapierelevante Mutationen, die ererbt wurden und daher in allen Zellen vorhanden sind und folglich auch aus allen Zellen nachweisbar sind. Hier handelt es sich beispielsweise um Mutationen in Genen, die für Proteine kodieren, die ein

eingenommenes Arzneimittel chemisch verändern, beispielsweise, um es für die Ausscheidung vorzubereiten. Eine chemische Veränderung kann aber auch notwendig sein, um ein inaktives Arzneimittel – ein sogenanntes Prodrug – im Körper zu aktivieren. Dazu ein Beispiel:

Wie man noch gar nicht so lange weiß, ist der alte, zur Behandlung von Brust- und Eierstockkrebs sehr bewährte Wirkstoff Tamoxifen ein Prodrug, also ein Molekül, das erst im Organismus durch verschiedene Vertreter der Gruppe der Cytochrom-P450-Enzyme chemisch in die Wirkform Endoxifen umgewandelt wird. **B** Endoxifen blockiert den Östrogenrezeptor, der, wie der oben erwähnte Wachstumsfaktorrezeptor



**B** Tamoxifen ist, wie man heute weiß, ein Prodrug. Es wird über zwei verschiedene Zwischenstufen zu dem eigentlichen Wirkstoff Endoxifen aktiviert. Entscheidend ist dabei das Cytochrom-Isoenzym CYP2D6. Frauen, die aufgrund ererbter Mutationen kein funktionelles CYP2D6 exprimieren können, werden selbst bei täglicher Einnahme von Tamoxifen praktisch nicht behandelt – mit fatalen Konsequenzen (siehe **B**).



▣ Kaplan-Meier-Kurve zur Analyse der Überlebenszeit von Patientinnen, die im Rahmen einer Chemo-Prophylaxe nach Resektion eines Rezeptor-positiven Mamma-Karzinoms mit Tamoxifen behandelt wurden. Hier die Rezidiv-freie Zeit von Patientinnen, die zwei (Wt/Wt) Kopien, eine (Wt/\*4) beziehungsweise keine (\*4/\*4) intakte Kopie (Wt=Wildtyp) des CYP2D6-Gens aufweisen.

tor EGFR beim Kolon-Karzinom, Wachstumssignale vermittelt – hier allerdings bei Mamma- und Ovarial-Karzinomen.

Tamoxifen ist bei Frauen indiziert, die nach der Operation eines Tumors, dessen Zellen einen Östrogenrezeptor enthalten, »chemopräventiv« behandelt werden sollen. Die Idee ist, das Wachstum von Resttumorzellen, die nicht operativ entfernt werden konnten, zu blockieren, indem diesen Zellen die Möglichkeit genommen wird, über den Östrogenrezeptor Wachstumsstimuli in den Zellkern zu senden.

Betroffene Frauen nehmen das Medikament über Jahre ein, und die Strategie ist sehr erfolgreich. Allerdings nicht so erfolgreich, wie das theoretisch zu erwarten wäre. Der Grund liegt, wie man jetzt weiß, darin, dass einige Patientinnen nicht in der Lage sind, das unwirksame Tamoxifen in die Wirkform Endoxifen umzuwandeln. Große, retrospektive Studien haben gezeigt, dass das für diese Frauen fatal ist. Obwohl ihr Tumor den Östrogenrezeptor enthält, hätten diese Frauen wie Patientinnen behandelt werden müssen, deren Tumor den Östrogenrezeptor nicht exprimiert, da sie die aktive Form des blockierenden Wirkstoffs nicht generieren können. Dies belegen Studien an Biopsiematerial bereits verstorbener Patientinnen erschreckend deutlich. ▣ Auf Basis dieser Daten empfiehlt zwischenzeitlich die amerikanische Zulassungsbehörde FDA (Food and Drug Administration) die genetische Testung von Patientinnen, bevor eine Entscheidung zum Einsatz von Tamoxifen getroffen wird. In Europa ist man hier noch deutlich zurückhaltender.

### Gendiagnostik erhöht Effizienz des Gesundheitssystems

Viele weitere Beispiele ließen sich aufzählen, bei denen heute schon eine Therapie entscheidend optimiert werden könnte. Diagnostik – und erst recht Gendiagnostik – bekommt hier eine neue Qualität: Sie ergänzt das klassische Terrain der krankheitsbezogenen Diagnostik. Diese wird ergänzt durch eine Diagnostik, die Aussagen darüber macht, ob und wie Arzneimittel bei einer bestimmten Krankheit wirken können.

So wird die personalisierte/stratifizierte Medizin nicht nur notwendige Therapien für bestimmte Patienten effektiver und verträglicher machen. Sie wird darüber hinaus auch dazu beitragen, die immensen Gelder, die unser Gesundheitssystem mittlerweile verschlingt, effektiver einzusetzen. Hier von einer »Mogelpackung« zu sprechen, wie dies in kritischen Beiträgen der jüngsten Zeit zu lesen ist, wird der guten Sache nicht gerecht. Da ist es schon korrekter, von einem »Strategiewechsel« zu sprechen. Ein Strategiewechsel allerdings mit äußerst positiven Aspekten – für den Patienten ebenso wie für das unter immensen Kosten ächzende Gesundheitssystem. ◆

### Der Autor

**Prof. Dr. Theo Dinger**mann, 64, ist seit 1990 Professor für Pharmazeutische Biologie an der Goethe-Universität. Als Lehrbuchautor und für seine exzellente Lehre ist er weit über Frankfurt hinaus bekannt. Zuletzt wurde er vom Magazin »Unicum Beruf« zum »Professor des Jahres 2009« gewählt. Dingermann ist langjähriger Chefredakteur der Zeitschrift »Pharmazie in unserer Zeit«. Er engagiert sich in zahlreichen nationalen und europäischen Gremien. In der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft bekleidete er die Ämter des Vizepräsidenten und Präsidenten. Seit 1993 ist er Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesapothekerkammer und seit 2009 dessen Sprecher. Die HA Hessenagentur bestellte ihn 2005 zum Biotechnologiebeauftragten des Landes Hessen. 2011 wurde er in den Wissenschaftlichen Beirat der Stiftung Personalisierte Medizin berufen.

dingermann@em.uni-frankfurt.de  
[www.pharmazie.uni-frankfurt.de/PharmBio/Dingermann\\_Pub/index.html](http://www.pharmazie.uni-frankfurt.de/PharmBio/Dingermann_Pub/index.html)

### Anzeige

Für sie, für ihn

*oder einfach nur* für DICH!



## CAMPUS-SHOP

Hörsaalzentrum, Campus Westend

Tel: 069/ 798 34553

E-Mail: [campus-shop@uni-frankfurt.campuservice.de](mailto:campus-shop@uni-frankfurt.campuservice.de)

[www.campus-shop-frankfurt.de](http://www.campus-shop-frankfurt.de)

