

# Warum reagiert mein Patient anders auf dieses Medikament?

## Pharmakogenomik und Personalisierte Medizin in der Praxis

Christoph Handschin, Urs A. Meyer

Biozentrum, Abteilung Pharmakologie/Neurobiologie, Universität Basel, Schweiz

### Quintessenz

- Inter- und intraindividuelle Variabilität in der Arzneimittelwirkung ist häufig. Die Ursachen dieser Unterschiede sind vielseitig und bei jedem Patienten in verschiedener Kombination vorhanden. Hauptursachen sind genetische Diversität und wechselnde Umweltfaktoren wie Ernährung, andere Arzneimittel und «Lifestyle».
- Variabilität kann die Pharmakokinetik, z.B. den Arzneimittelabbau, oder die Pharmakodynamik, d.h. den Wirkungsmechanismus eines Medikaments betreffen. Diese individuellen Unterschiede im Ansprechen auf ein Medikament sind ein wichtiger Teil des Konzeptes der «Personalisierten Medizin» mit dem Anspruch, für jeden Patienten eine massgeschneiderte Therapie anzuwenden, d.h. das für seine persönliche Problematik richtige Medikament in der richtigen Dosierung.
- Durchbrüche in den Technologien der Genomik haben dazu geführt, dass vor allem die genetische Variation der Arzneimittelwirkung besser untersucht werden kann. Diese Studien haben zu molekulargenetischen Tests geführt, die die Wirksamkeit oder das Risiko unerwünschter Nebenwirkungen besser voraussagen können.
- Am häufigsten wird die «Personalisierte Medizin» heute in der Krebstherapie oder bei HIV-Infektionen angewandt, zunehmend aber auch in anderen therapeutischen Gebieten. Die heute bekannten Situationen, die auch für die Praxis von Bedeutung sein können, werden hier zusammengefasst.
- Patienten der Internet-Generation sind besser informiert über ihre Krankheit und über die Therapie, die sie erhalten. Zunehmend werden auch Patienten in der Praxis mit bereits vorhandenen Informationen zu ihrer Gensequenz oder gewissen Gentests erscheinen.



Urs A. Meyer



Christoph Handschin

### Einleitung

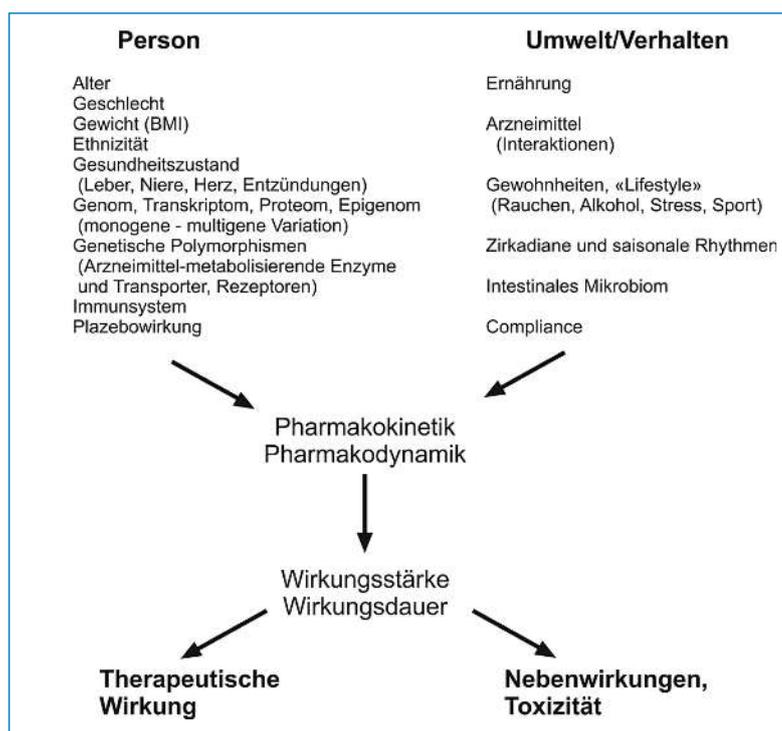
Jeder Arzt hat die Erfahrung gemacht, dass dasselbe Arzneimittel in derselben Dosierung nicht bei allen Patienten den gleichen therapeutischen Nutzen zeigt. Tatsächlich wirken Medikamente bei vielen Krankheiten wie Asthma, Depressionen, Hepatitis, Migräne oder Krebskrankheiten nur bei einer beschränkten Anzahl von Patienten, oft nur bei 25 bis 60% [1]. Unerwünschte Wirkungen von Medikamenten treten ebenfalls nur bei einigen Patienten auf, während andere verschont bleiben. Die Gründe für diese Unterschiede sind vielseitig und bei jedem Patienten in verschiedenen Kombinationen vorhanden. In diesem Beitrag möchten wir die Ursachen der interindividuellen Unterschiede in der Arznei-

mitteltherapie aufzeigen, die bestehenden Empfehlungen zur Handhabung dieses Problems diskutieren und mögliche Anwendungen der «Personalisierten Medizin» in der Praxis zusammenfassen. Zudem wagen wir zu spekulieren, wie die personalisierte Medizin in der zukünftigen Tätigkeit des Arztes aussehen könnte.

### Variabilität der Arzneimittelwirkung

Jede Arzneimittelwirkung, jede Krankheit ist das Resultat einer komplexen Interaktion von genetischen, Umwelt- und Patientenfaktoren. Einige dieser Faktoren, die die individuelle oder «persönliche» Arzneimittelwirkung beeinflussen, sind in Abbildung 1  zusammengefasst. Alle diese Faktoren können die Pharmakokinetik und/oder die Pharmakodynamik und damit die Intensität und die Dauer einer Arzneimittelwirkung nachweislich beeinflussen und schliesslich die Wirksamkeit und das Nebenwirkungsprofil eines Medikaments mitbestimmen [2–4]. Einige dieser Faktoren (Compliance, Placebowirkung) sind bekannte und offensichtliche Modulatoren der Medikamentenwirkung. Gut erforscht sind auch die Auswirkungen von Organinsuffizienzen (u.a. Niere, Leber, Herz) auf die Kinetik vieler Arzneimittel oder die Bedeutung von Arzneimittelinteraktionen, während die Mechanismen vieler anderer der erwähnten Faktoren noch unvollständig geklärt sind (Geschlecht, Alter, Ethnizität, Körpergewicht und -zusammensetzung, hormoneller Status usw.). Umweltbedingt kommen dazu das Ernährungsverhalten (z.B. Nahrungszusammensetzung und -menge, Anzahl Mahlzeiten, Fasten), Konsum von Zigaretten, Alkohol und anderen Rauschmitteln, chemische Exposition (z.B. Pestizide), zirkadiane und saisonale Rhythmen und die relative körperliche Aktivität als Faktoren, die die Arzneimittelwirkung ebenfalls beeinflussen können. Durch die Berücksichtigung möglichst vieler dieser Einflüsse kann die Arzneimittelwirkung für gewisse wichtige Medikamente abgeschätzt werden. Zum Beispiel können etwa 60% der Variationen der für die Gerinnungshemmung notwendigen Dosis der Antikoagulantien Warfarin (Coumadin®, in der Schweiz nicht im Handel, vergleichbares Medikament ist Acenocoumarol [Sintrom®]) vorausgesagt werden, wenn neben den bekannten genetischen Polymorphismen von CYP2C9 und Vitamin-K-Epoxide-Reduktase (VKORC1) noch weitere genetische, Umwelt- und Patientenfaktoren berücksichtigt werden [5, 6]. Blutungen wegen Überdosierung von Antikoagulantien wie Warfarin sind bei älteren Patienten in den USA die häufigste Ursache einer Notfallaufnahme im Spital [7].

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.



**Abbildung 1**  
Variation der Arzneimittelwirkung durch verschiedene persönliche und Umweltfaktoren.

Eine zunehmende Bedeutung wird der genetischen Prädisposition zugeschrieben, also der in der persönlichen Genomsequenz vorhandenen und vererbaren Variation für das Wirksamkeits- und Nebenwirkungsprofil eines Medikamentes. Auch die somatischen Veränderungen der Gensequenz, der Transkription und Proteinexpression, die eine Zelle zu einer Krebszelle machen, variieren von Patient zu Patient, beeinflussen seine Tumorerkrankung und damit die therapeutischen Entscheidungen für die «persönliche» Behandlung. Die Diskussion dieser neuen pharmakogenetischen und pharmakogenomischen Konzepte ist ein Hauptziel dieses Beitrages, da diese Erkenntnisse und ihre Erfassung in molekular-diagnostischen Tests einen wichtigen Teil der Personalisierten Medizin ausmachen.

### Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik beschreibt die Beziehung zwischen der verabreichten Dosis und der im Blut erreichten Konzentration eines Arzneimittels. Ein Grossteil der therapeutisch verwendeten Substanzen ist lipophil, d.h. fettlöslich. Diese physikalisch-chemische Eigenschaft ermöglicht das Erreichen von Zielstrukturen (z.B. Rezeptoren) in Organen bzw. Zellen, unter anderem durch eine Überwindung der Barriere Zellmembran. Diese Eigenschaft führt aber auch dazu, dass diese Substanzen im Körper zurückgehalten werden. Um eine Ausscheidung zu ermöglichen und unseren Körper vor der Akkumulation von Medikamenten zu schützen, werden diese in hydrophilere, d.h. wasserlöslichere Moleküle umgewandelt. Dieser Prozess findet zum überwiegenden Teil in der Leber statt.

Im Arzneimittelmetabolismus unterscheidet man verschiedene Phasen: In Phase I wird das Arzneimittel oxidativ, reduktiv oder hydrolytisch verändert. Verschiedene

Enzyme sind dafür verantwortlich, z.B. Oxydasen, Esterasen, Amidasen oder Epoxid-Hydrolasen. Die mit Abstand wichtigste Gruppe ist die Familie der Cytochrom-P450-Monooxygenasen (CYP). Die CYP sind Hämproteine, welche Arzneimittel unter Verbrauch des Ko-Faktors NADPH und Sauerstoff hydroxilieren, d.h. eine OH-Gruppe an die chemische Struktur anhängen. Diese reaktive Gruppe wird anschliessend meist von Phase-II-Enzymen benützt, um die Arzneimittel mit weiteren wasserlöslichen Molekülen zu konjugieren und dadurch die Ausscheidung noch weiter zu erleichtern. Beispiele für Phase-II-Enzyme sind Sulfatasen, Glutathion-Transferasen, Acetylasen oder Glucuronidasen. Phase III beinhaltet keinen eigentlichen Arzneimittelmetabolismus, sondern beschreibt den Transport von Arzneimitteln durch die Zellmembran. Transportersysteme spielen sowohl bei der Aufnahme als auch bei der Ausscheidung von Xenobiotika (körperfremden Stoffen), inklusive Medikamenten, eine wichtige Rolle. Mehr als 200 Gene kodieren für diese Enzyme und Transporter. Häufige Variationen oder sogenannte genetische Polymorphismen dieser Gene bestimmen das persönliche Biotransformationsprofil, d.h. Clearance, Halbwertszeit usw. des Arzneimittels oder seiner pharmakologisch aktiven und inaktiven Metaboliten bei einem Patienten. Sie bestimmen damit seine «pharmakologische Individualität».

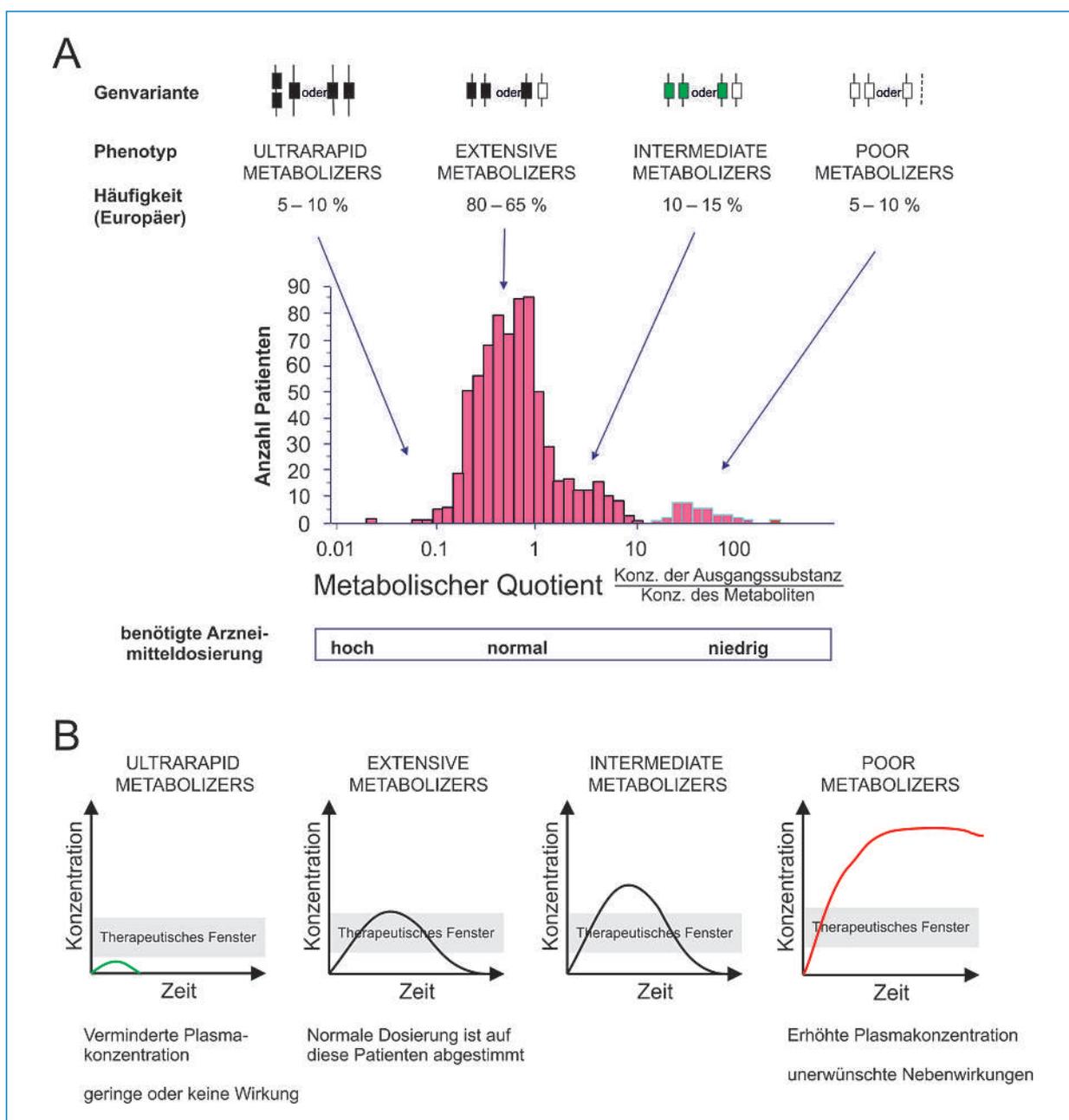
### Pharmakodynamik

Therapeutische Stoffe entfalten ihre Wirkung durch spezifische Interaktionen mit Zielstrukturen wie Rezeptoren oder Ionenkanälen. Auch diese Proteine zeigen meist genetisch bedingte Unterschiede in ihrer Struktur und Regulation mit Konsequenzen für die Wirksamkeit einer Therapie. Ungewollte Nebenwirkungen kommen oft durch spezifische oder unspezifische Bindung von Arzneimitteln an andere Proteine zustande, z.B. Interaktionen mit Zellen des Immunsystems, die zu Arzneimittelallergien führen können (z.B. Abacavir [Ziagen®, Trizivir®, Kivexy/Epzicom®]) oder Carbamazepin [Tegretol®]).

### Pharmakogenetische und pharmakogenomische Grundlagen der Unterschiede in der Arzneimittelwirkung: Genvarianten und Polymorphismen

Pharmakogenetik und Pharmakogenomik beschreiben und erforschen den Einfluss einzelner Gene oder des gesamten Genoms auf die individuelle Arzneimittelwirkung. Nichtverwandte Menschen unterscheiden sich etwa in 1% der Genomsequenz. Bei einer Gesamtgrösse des diploiden Genoms von mehr als 6 Milliarden Basenpaaren entspricht diese Variation aber immerhin etwa 60 Millionen einzelner Nukleotide mit unterschiedlicher Sequenz. Dies macht eben einen Teil der Einmaligkeit jedes Individuums aus. Die häufigsten Unterschiede sind «single nucleotide polymorphisms» (SNP). Bis heute sind ~15 Millionen SNP bekannt, die ungefähr 95% aller vermutlich vorhandenen SNP in einem Genom abdecken [8].

Weitere Unterschiede sind struktureller Art, also Insertionen, Deletionen, Duplikationen, z.B. «copy number



**Abbildung 2**

Interindividuelle Unterschiede in der Arzneimittelwirkung aufgrund genetischer Polymorphismen am Beispiel Cytochrom-P450-2D6 (CYP2D6) (modifiziert nach [5]: Meyer UA. Pharmacogenetics – five decades of therapeutic lessons from genetic diversity. Nat Rev Genet. 2004;5(9):669–76. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung).

**A** Verschiedene Genvarianten des CYP2D6 kommen in verschiedenen Häufigkeiten bei Patienten vor und bestimmen aufgrund der persönlichen Kombination den metabolischen Phänotyp des Patienten. Die Arzneimitteldosis eines Medikaments, welches durch CYP2D6 abgebaut wird, muss entsprechend diesem metabolischen Phänotyp angepasst werden.

**B** «Normale», d.h. eine Medikamentendosierung, die an den häufigsten metabolischen Phänotyp («Extensive metabolizer») angepasst ist, wirkt nur ungenügend in «ultrarapid metabolizer» oder erreicht eine erhöhte Blutkonzentration in «intermediate» und «poor metabolizer», die zu unerwünschten Nebenwirkungen führen kann.

variations» (CNV). Technische Fortschritte erlauben die Analyse der häufigsten 500 000 bis 1 Million SNP auf «chips» oder «beads» zum Preis eines üblichen Labortests. Dies hat zu Hunderten von sogenannten GWAS (Genome-Wide Association Studies) geführt ([www.genome.gov/gwastudies](http://www.genome.gov/gwastudies)). Patienten mit einer bestimmten Krankheit oder mit einer gefährlichen Nebenwirkung (z.B. Lebertoxizität) und entsprechende Kontroll-

gruppen können so miteinander verglichen werden. Man glaubte, damit die meisten genetischen Risikofaktoren für Krankheiten und individuelle Unterschiede in der Arzneimittelwirkung erfassen zu können. Wie später in diesem Beitrag beschrieben, hat sich diese Erwartung nur in sehr beschränktem Masse erfüllt, andererseits aber auch zu sehr wichtigen Erkenntnissen geführt, die personalisierte Therapieentscheide ermöglichen.

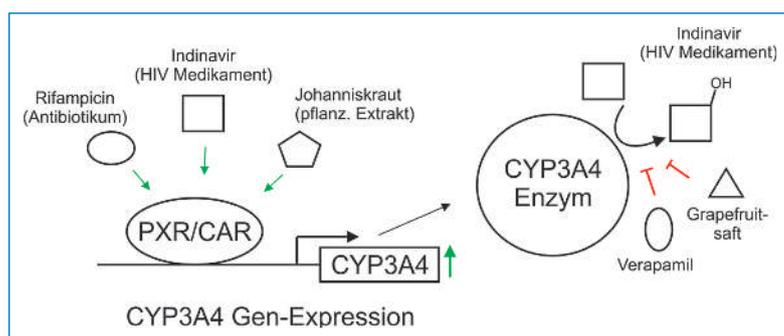


Abbildung 3

Molekulare Grundlagen von Arzneimittelinteraktionen.

Verschiedene Arzneimittel und andere Xenobiotika, z.B. Rifampicin, Indinavir oder Johanniskrautextrakt, können an PXR (pregnane X-receptor) und/oder CAR (constitutive androstane receptor), die zwei wichtigsten Regulatoren der arzneimittelinduzierten Induktion von Cytochromen P450 (CYP), binden und damit gegenseitig ihren Abbau beschleunigen. Interaktionen können zusätzlich durch die Modulation der enzymatischen Aktivität der CYP hervorgerufen werden, wie z.B. die Verlangsamung des Abbaus von Indinavir durch CYP3A4 bei gleichzeitiger Einnahme von Verapamil oder Grapefruitsaft.

**Tabelle 1. Arzneimittel für die Krebstherapie, vor deren Anwendung ein pharmakogenomischer Test im Tumorgewebe erforderlich ist<sup>1</sup>.**

Arzneimittel		Test auf
Anastrozol	(Arimidex <sup>®</sup> , G <sup>2</sup> )	Hormonrezeptoren
Cetuximab	(Erbix <sup>®</sup> )	KRAS-Wildtyp
Crizotinib	(Xalkori <sup>®</sup> )	EML4-ALK-Fusion
Dasatinib	(Sprycel <sup>®</sup> )	BCR-ABL(Ph+) <sup>3</sup> -Translokation
Erlotinib	(Tarceva <sup>®</sup> )	EGFR-Mutationen
Exemestan	(Aromasin <sup>®</sup> , G <sup>2</sup> )	Hormonrezeptoren
Fulvestrant	(Faslodex <sup>®</sup> )	Östrogenrezeptoren
Gefitinib	(Iressa <sup>®</sup> )	EGFR-Mutationen
Imatinib	(Glivec <sup>®</sup> )	BCR-ABL (Ph+) <sup>3</sup> , PDGFα/β, c-kit
Lapatinib	(Tyverb <sup>®</sup> )	ErbB2-(HER2)-Expression
Letrozol	(Femara <sup>®</sup> )	Hormonrezeptoren
Nilotinib	(Tasigna <sup>®</sup> )	BCR-ABL(Ph+) <sup>3</sup> -Translokation
Panitumumab	(Vectibix <sup>®</sup> )	KRAS-Wildtyp, EGFR-Expression
Toremifen	(Fareston <sup>®</sup> )	Hormonrezeptoren
Trastuzumab	(Herceptin <sup>®</sup> )	ErbB2-(HER2)-Expression
Vemurafenib	(Zelboraf <sup>®</sup> )	BRAFV600E

<sup>1</sup> Die erwähnten Arzneimittel unterliegen einem Pflichttest in Deutschland, für Details siehe: [www.vfa.de/personalisiert](http://www.vfa.de/personalisiert) (Ausnahme Crizotinib und Vemurafenib, die erst vor kurzem eingeführt wurden) und Literaturangaben im Text.

<sup>2</sup> G = Wirkstoff auch als Generikum erhältlich.

<sup>3</sup> Ph+ = Philadelphia-chromosom positiv.

## Pharmakokinetische Polymorphismen

Lange Zeit bevor die menschliche Genomsequenz bekannt war, vor mehr als 50 Jahren, wurden bereits sogenannte genetische Polymorphismen der Arzneimittelwirkung beobachtet [5]. Genetischer Polymorphismus bedeutet, dass die Variation in der normalen (gesunden) Bevölkerung mit einer gewissen Häufigkeit (>1%) auftritt und die Wirkung von Arzneimitteln verändert. Ein typisches Beispiel sind genetische Varianten des Enzyms Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G6PD) in Erythrozyten, bekannt als Favismus. Wenn Träger einer Variante mit verminderter Enzymaktivität gewisse Medikamente, z.B. Nitrofurantoin (Euradantin<sup>®</sup>, Uvamin<sup>®</sup>)

einnehmen, entwickeln sie eine Hämolyse. Mehrere der für den Abbau von Medikamenten wichtigen Enzyme werden durch klinisch relevante Polymorphismen kontrolliert. So gibt es vom Cytochrom-P450-CYP2D6, welches am Metabolismus von etwa 20% aller Medikamente beteiligt ist, mehr als 80 genetische Varianten, die die Plasmakonzentration und die Wirksamkeit dieser Medikamente beeinflussen können [9]; [www.cypales.ki.se](http://www.cypales.ki.se)). Patienten, die zwei CYP2D6-Varianten geerbt haben (also eine von der Mutter und eine vom Vater), welche keine enzymatische Aktivität entfalten, metabolisieren Wirkstoffe entsprechend langsam und weisen als Konsequenz eine erhöhte Plasmakonzentration und ein verlängertes Verweilen des Medikaments im Körper auf. Solche «homozygote» Individuen werden als «poor metabolizers» oder «langsame Metabolisierer» klassifiziert. Da CYP aber nicht nur an der Elimination von Medikamenten beteiligt sind, sondern z.B. auch an der Umwandlung von unwirksamen Medikamentenvorläufern («Pro-Drugs») zu therapeutisch aktiven Substanzen, ist die Wirkungsweise von Arzneimitteln, die von CYP2D6 aktiviert werden müssen, in «poor metabolizers» stark abgeschwächt. Beispielsweise wird Codein CYP2D6-abhängig in Morphin umgewandelt, welches nach weiteren metabolischen Schritten primär als Morphin-6-beta-Glucuronid analgetisch wirkt. Codein hat deshalb in CYP2D6-defizienten «poor metabolizers» (etwa 5–10% der Patienten) eine sehr eingeschränkte oder gar keine analgetische Wirkung. Im Gegensatz dazu haben Menschen mit CYP2D6-aktivierenden Polymorphismen, z.B. CYP2D6-Genduplikationen, eine stark erhöhte Aktivität von CYP2D6 und werden deshalb als «ultrarapid metabolizers» bezeichnet. Diese Patienten reagieren entsprechend stark auf das vermehrt aus Codein entstehende Morphin. Aufhorchen liess der Fall eines 62-jährigen Patienten mit einer akuten Pneumonie im Universitäts-spital Genf. Neben der antimikrobiellen Behandlung erhielt er zusätzlich 25 mg Codein dreimal täglich, um seinen Hustenreiz zu hemmen. Nach wenigen Stunden wurde er unansprechbar und musste beatmet werden. Die Ärzte vermuteten richtigerweise eine Opioid-Intoxikation, und die intravenöse Verabreichung von Naloxon hatte eine dramatische Wirkung auf sein Bewusstsein. Ein nachträglich durchgeführter Gentest für CYP2D6-Varianten identifizierte den Patienten als «ultrarapid metabolizer» [10]. Besonders empfindlich für vermehrt gebildetes Morphin aus Codein sind Neugeborene und Kinder. Der Tod eines Neugeborenen, das vermehrt gebildetes Morphin durch die Brustmilch seiner «ultrarapid metabolizer»-Mutter erhielt, und schwere Morphin-Intoxikationen bei Kindern, die selber «ultrarapid metabolizer» waren, sind ebenfalls berichtet worden (Übersicht in [11]). Eine identische pharmakokinetische Situation gilt auch für Tramadol und Oxycodon; bei beiden Schmerzmitteln ist die Bildung des pharmakologisch aktiven Metaboliten abhängig von CYP2D6. Fallberichte über die Situation der «ultrarapid metabolizer» bei diesen Medikamenten liegen vor, das Problem ist aber weniger gut untersucht als bei Codein [11]. Zudem ist bei diesen Individuen die Wahrscheinlichkeit grösser, dass Medikamente, die durch CYP2D6 metabolisiert werden, in einer geringeren Plasmakonzentration

auftreten und deshalb eine verminderte oder keine therapeutische Wirkung erzielen können. «Ultraprapid metabolizer» werden von Patienten mit «normaler» CYP2D6-Aktivität, den sogenannten «extensive metabolizer», oder Patienten mit nur leicht verminderter Aktivität, den «intermediate metabolizer», unterschieden (Abb. 2 ). Arzneimitteltransporter sind ebenfalls oft genetisch «polymorph» und beeinflussen z.B. die Aufnahme eines Arzneimittels in der Leber oder die Überwindung der Blut-Hirn-Schranke. Durch verminderte Aufnahme in der Leber kann die Blutkonzentration ansteigen und das Medikament toxische Wirkungen auslösen. Dies ist der Fall für Simvastatin und verschiedene andere Statine bei der Behandlung eines erhöhten Cholesterinspiegels [12]. Sehr selten (ca. 1 in 10 000) tritt bei diesen Patienten ein Syndrom mit Muskelschmerzen und Muskelschwund als Nebenwirkung der Statinbehandlung auf. Das Risiko, Statin-bedingt an einer Myopathie zu erkranken, wird stark erhöht durch das Vorhandensein einer genetischen Variante des «soluble carrier organic anion transporter» mit dem Namen SLC01B1. Das Produkt von SLCO heisst «organic anion transporting polypeptide» und ist für die Aufnahme der Statine in die Leber verantwortlich. Die verminderte Transportkapazität der Variante OATP1B1\*5 führt zu verminderter Aufnahme und damit erhöhten Blutkonzentrationen verschiedener Statine. Auch hier wäre es angebracht, bei Patienten, die bekannte Träger der OATP1B1\*5-Variante sind, Cholesterin mit anderen Therapien zu senken oder ein Statin, das nicht durch OATP1B1 transportiert wird, z.B. Fluvastatin (Lescol®), zu verschreiben.

### Pharmakodynamische Polymorphismen

Genetische Variation in der Expression oder den Eigenschaften von Zielstrukturen kann zu unterschiedlicher Wirkung von Medikamenten führen. Ein eindrückliches Beispiel dafür ist der Wirkstoff Gefitinib (Iressa®), ein selektiver Inhibitor der Tyrosinkinase-Einheit des Epidermal-Growth-Factor-Rezeptors (EGFR) in der Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (Non-Small Cell Lung Cancer [NSCLC]). Erste klinische Versuche zur Behandlung von Patienten mit NSCLC zeigten eine signifikante Wirksamkeit, aber nur in etwa 10–15% der behandelten Patienten – die grosse Mehrzahl der Patienten sprach nicht auf die Behandlung an. Bei näherer Untersuchung stellte sich heraus, dass Gefitinib nur dann hemmen kann, wenn ganz bestimmte Sequenz-Variationen vorliegen, die diesen Rezeptor aktivieren. Wenn keine dieser Genvarianten in der Tumorbioptie gefunden wird, wirkt das Medikament mit grösster Wahrscheinlichkeit nicht [13]. In diesem Fall macht es keinen Sinn, diese Patienten mit Gefitinib zu behandeln, da nur Nebenwirkungen und Kosten entstehen. Entsprechend müssen für diese Patienten andere medikamentöse Therapien angewandt werden. In der Krebstherapie gibt es bereits viele ähnliche Beispiele, die zu einer personalisierten Therapie und damit zu vortherapeutischen Tests verpflichten (Tab. 1 .

### Arzneimittel-Interaktionen

Gleichzeitig verabreichte Arzneimittel können sich in ihrer Wirkung gegenseitig beeinflussen, ein weiterer Grund für interindividuelle Variation in der Arzneimitteltherapie. Eine häufige Ursache der Interaktionen ist eine Modifikation des Arzneimittelmetabolismus. Einige Arzneimittel können ihren eigenen und den Abbau anderer Medikamente verstärken oder «induzieren». Auch eine gegenseitige Hemmung des Abbaus ist möglich. Das Antibiotikum Rifampicin (Rimactan® oder als Komponente von Kombinationspräparaten) induziert mehrere CYP-Enzyme (CYP3A, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19), aber auch Phase-II-Enzyme wie UDP-Glucuronosyltransferasen und Phase-III-Transporter. Weitere wichtige Medikamente, die den Arzneimittelmetabolismus induzieren, sind zum Beispiel Carbamazepin (Tegretol®), Efavirenz (Stocrin®), Ritonavir (Norvir®), Bosentan (Tracleer®), Etravirin (Intelence®) oder Modafinil (Modasomil®). Der Mechanismus der Induktion der arzneimittelmetabolisierenden Systeme ist mit der Entdeckung der nukleären Rezeptoren CAR (constitutive androstane receptor) und PXR (pregnane X receptor) weitgehend aufgeklärt [14]. Diese Rezeptoren sind gleichzeitig Transkriptionsfaktoren und binden an die regulatorischen Stellen der Gene, die für diese Enzyme und Transporter kodieren. Weitere Rezeptoren bestimmen die Induktion eines anderen CYP, CYP1A2, zum Beispiel durch Komponenten des Zigarettenrauchs oder durch Montelukast (Singulair®). CAR und PXR können tatsächlich von einer erstaunlichen Vielfalt von verschiedenen Substanzen aktiviert werden. Zu Interaktionen kommt es wegen der überlappenden Substratspezifität der Enzyme und Transporter. So führt die gleichzeitige Einnahme des Antibiotikums Rifampicin mit dem HIV-Medikament Indinavir (Crixivan®) zur schnelleren Elimination dieser Medikamente, da beide an PXR binden und dadurch CYP3A4 erhöhen, welches dann den Abbau von beiden Medikamenten fördert. Vor einigen Jahren hat das Auftreten von «miracle babies» in den USA für eine gewisse Aufregung gesorgt: Dabei ist es vorgekommen, dass unerwartet häufig Frauen trotz Einnahme oraler Kontrazeptiva schwanger geworden sind. Eine genauere Untersuchung zeigte, dass diese Frauen neben den Verhütungsmitteln auch bekannte Induziersubstanzen wie Rifampicin oder aber Johanniskrautextrakte (entsprechende Medikamente sind in der Schweiz Hypericum®, Remotiv®, Jarsil®, Lucilium®) zur Verbesserung depressiver Symptome zu sich genommen hatten. Hyperforin, eine Komponente von Johanniskraut, ist ein sehr potenter Aktivator von PXR und hat dadurch den Abbau der kontrazeptiven Hormone unter eine therapeutisch wirksame Dosis gedrückt. Johanniskrautextrakte sind ebenfalls als Ursache von akuten Abstossungsreaktionen bei Herztransplantaten beschrieben worden, da sie zu schnellerem Abbau von Ciclosporin A (Sandimmun®, Sandimmun-Neoral®) beitragen [15]. Eine grosse Anzahl an Arzneimitteln kann zudem die enzymatische Aktivität von CYP direkt negativ beeinflussen und dadurch den Abbau anderer Medi-

kamente, die durch dieselben CYP metabolisiert werden, verändern. Ein Beispiel dafür ist Verapamil (Flamon®, Isoptin®, im Kombinationspräparat Tarka®), ein Kalzium-Kanal-Hemmer, der bei Angina pectoris, Herzinsuffizienz und Rhythmusstörungen eingesetzt wird. Verapamil vermindert die Aktivität von CYP3A4 und verlangsamt dadurch z.B. den Abbau von Indinavir (Crixivan®), bzw. die Plasmakonzentration von Indinavir wird erhöht. Auch in dieser Kategorie gibt es neben synthetischen Pharmaka Substanzen, die aus Nahrungsmitteln oder anderen natürlichen Quellen stammen, wie zum Beispiel Komponenten von Grapefruitsaft, welche ebenfalls eine hemmende Wirkung auf die Aktivität von CYP3A4 ausüben. Grapefruitsaft kann durch die Hemmung der Aktivität verschiedener CYP die Bioverfügbarkeit von Verapamil um bis zu 50% erhöhen, während die gleichzeitige Einnahme von Johanniskraut-extrakten eine Verminderung der Verapamilverfügbarkeit von bis zu 80% bewirken kann, dies beruhend auf der Induktion der CYP, die für den Abbau von Verapamil verantwortlich sind. Diese Beispiele sollen zeigen, dass Metabolismus-Interaktionen Ursachen von interindividueller Variabilität der Arzneimittelwirkung sein können. Informationen zum Risiko für Interaktionen sind in den Produktinformationen im Arzneimittelkompendium als spezielle Rubrik und in diversen Internet-Datenbanken gut zugänglich (<http://new.compendium.ch/interactions/ia-list.aspx>; Epocrates, Medscape usw.). Die erwähnten Interaktionen sind dort dokumentiert.

### Personalisierte Medizin und Personalisierte Arzneimitteltherapie

Das Konzept der «Personalisierten Medizin» basiert auf der Tatsache, dass jeder Mensch etwas Einmaliges ist, nicht nur in Bezug auf seine Genomsequenz und epigenetischen Eigenheiten, sondern auch in Bezug auf erworbene Eigenschaften. Deshalb wäre eigentlich für jeden Patienten eine auf ihn zugeschnittene, sozusagen massgeschneiderte Gesundheitsversorgung optimal. Wir sehen die Strategie der Personalisierten Medizin in vier Stadien [16, 17]: (1.) Die präsymptomatische Diagnostik und Risikoabklärung, inklusive pränataler Diagnostik, mit dem Ziel einer frühen Diagnose, Therapie und möglicherweise präventiven Massnahmen. (2.) Die diagnostische und prognostische Subklassifizierung von Krankheiten («persönliche» Diagnose, z.B. Genexpressionsanalyse bei Lymphomen, Leukämien, Brustkrebs). (3.) Die individuelle, personalisierte Therapie und (4.) eine auf das Individuum bezogene Erforschung des Resultates der ärztlichen Entscheidungen (z.B. Lebensqualität).

In diesem Beitrag kommt ausschliesslich der Aspekt der Personalisierten Arzneimitteltherapie zur Sprache. Ziel ist hier, mit Hilfe moderner Diagnosetechniken für jeden Patienten die für seine Person und seine Krankheit optimale Arzneimitteltherapie in Bezug auf Auswahl des Medikamentes und Dosierung anzuwenden [18]. In Tabelle 2 sind einige der heute von Behörden und Fachgesellschaften vorgeschriebenen oder empfohlenen pharmakogenomischen Tests aufgeführt.

Tabelle 2. Pharmakogenomische Tests mit Empfehlungen für die Anwendung in der Praxis. (Teil 1)

Medikament	Krankheit/Organsystem Symptom	Problem	Was wird getestet? (% Genträger) <sup>1</sup>	Konsequenz	Praktische Bedeutung	Quelle Empfehlung
Abacavir (Ziagen®; in Kivexa®, Trizivir®)	HIV/AIDS	Hypersensitivitätsreaktion, inklusive SJS/TEN <sup>2</sup> in 5–8%	HLA-B*5701 (5–7%)	Alternative Therapie	Gross	K <sup>3</sup>
Azathioprin (Azaimmun®, Azarek®, Imurek®)	Immunsuppression bei verschiedenen Krankheiten	Knochenmarksuppression in bis zu 10%	TPMT <sup>4</sup> -Allele oder Aktivität (1%ho, 3–14%he)	Verminderte Dosis	Gross (ho) Mittel (he)	[33]
Carbamazepin (Tegreto®, Neurotol®, Carsol®, Timonil®)	Epilepsie, bipolare affektive Störungen, Neuralgien u.a.	Hypersensitivitätsreaktion, SJS/TEN <sup>2</sup> bei Asiaten (Han-Chinesen, Thai, Malayasier, Inder) 0,25% Europäer/Japaner 0,1%	HLA-B*1502 (2–15%) HLA-B*3101 (2–9%)	Alternative Therapie Alternative Therapie	Gross Wird zurzeit untersucht	[34] [35]
Clopidogrel (Plavix®, G <sup>5</sup> )	Atherothrombotische Ereignisse, Stent-Thrombose	Keine oder verminderte Wirkung auf Thrombozytenaggregation bei ~25%, mit ernsthaften kardiovaskulären Ereignissen	CYP2C19 Alleles *2 *3 (2–15%ho, 18–45%he)	Alternative Therapie (Prasugrel [Eflin®], Ticagrelor [Brilique®])	Mittel (ho) Noch unklar (he)	[36]
Codein (Co-Dafalgan®, Co-Becetamo®), Tramadol (G <sup>5</sup> ) Oxycodon (Oxycontin®, Oxynorm®, in Targin®)	Schmerzen	Keine analgetische Wirkung bei CYP2D6 poor metabolizer (5–10%) Sedation/Atemdepression bei CYP2D6 ultrarapid metabolizer (5–15%)	CYP2D6-Allele (5–10%ho)	Alternative Analgetika	Mittel	[11]

<sup>1</sup> Genträger = Häufigkeit von Individuen, die mindestens eine Genvariante haben; ho = homozygot; he = heterozygot. <sup>2</sup> SJS = Stevens-Johnson Syndrom; TEN = Toxische Epidermolysse. <sup>3</sup> K = Fachinformation im Arzneimittelkompendium der Schweiz. <sup>4</sup> TPMT = Thiopurin-Methyltransferase. <sup>5</sup> G = Generika dieses Medikamentes im Handel.

Tabelle 2. Pharmakogenomische Tests mit Empfehlungen für die Anwendung in der Praxis. (Teil 2)

Medikament	Krankheit/Organsystem Symptom	Problem	Was wird getestet? (% Genträger) <sup>1</sup>	Konsequenz	Praktische Bedeutung	Quelle Empfehlung
Irinotecan (Camppto <sup>®</sup> , G <sup>5</sup> )	Krebschemotherapie	Leukopenie, Diarrhoe 25–30%	UGT1A1 *28 <sup>6</sup> (5–10%ho)	Verminderte Initialdosierung	Mittel	[37]
Maraviroc (Celsentr <sup>®</sup> )	HIV/AIDS	Keine Wirkung, falls HIV nicht über CCR5 in Zelle eintritt	Test auf CCR5-Tropismus	Alternative Therapie bei fehlendem Tropismus	Gross	K <sup>3</sup>
Mercaptopurin (Puri-Neothol <sup>®</sup> )	Akute lymphatische und myeloische Leukämie	Knochenmarksuppression (~10%)	TPMT <sup>4</sup> -Allele oder Aktivität (1%ho, 3–14%he)	Verminderte Dosis	Gross (ho) Mittel (he)	[33]
Natalizumab (Tysabri <sup>®</sup> )	Multiple Sklerose	Risiko einer multifokalen Leukoencephalopathie	Anti-JCV-Antikörper	Alternative Therapie	Mittel	K <sup>3</sup>
Peginterferon- $\alpha$ (Pegasys <sup>®</sup> , PegIntron <sup>®</sup> )	Hepatitis C	Wirksamkeit der Interferontherapie	HCV-Genotyp 1,2,3	Beeinflusst Therapie-Modalitäten	Gross	EASL Clinical Practice Guidelines [38]
Nitrofurantoin (Furadantin <sup>®</sup> , Uvamin <sup>®</sup> )	Harnwegsinfektionen	Hämolyse bei G6PD-Mangel	Polymorphismus in der Nähe des IL28B <sup>7</sup> -Gens (15–35%ho) ISG <sup>8</sup> in Leberbiopsie	Noch unklar	Mittel	[39]
Rasburicase (Fasturtec <sup>®</sup> )	Hyperurikämie		G6PD <sup>9</sup> Varianten, je nach Herkunft des Patienten	Alternative Therapie	Gross	[40]
Simvastatin (Zocor <sup>®</sup> , G <sup>7</sup> )	Hypercholesterinämie	Myopathie (0,01–0,4%)	SLCO1B1 <sup>10</sup> -Varianten (2%ho, 25%he)	Retrospektive Identifikation Risikopatienten, die keine hohen Dosen von Statinen erhalten sollten. Ausnahme wahrscheinlich Fluvastatin (Lescol <sup>®</sup> , G <sup>5</sup> )	Mittel	[12]
Tamoxifen (Novaldex <sup>®</sup> , G <sup>7</sup> )	Brustkrebs	Wirksamkeit vermindert bei CYP2D6 poor metabolizer (5–10%)	CYP2D6-Allele (5–10%ho)	Test bei ausgewählten Patienten	Kontrovers	[41]
Warfarin <sup>11</sup> , Acenocoumarol (Sintrom <sup>®</sup> )	Thromboembolische Erkrankungen	Individuelle Dosierung notwendig, diese ist von vielen Faktoren abhängig, z.B. Interaktion mit NSAID <sup>12</sup>	CYP2C9-VKORC1- Varianten	Verhütung von Überdosierung/ Unterdosierung, häufigere Bestimmung des INR <sup>13</sup>	Je nach Genotyp mittel bis klein	[42]; [43]; [44]; [45]

<sup>1</sup> Genträger = Häufigkeit von Individuen, die mindestens eine Genvariante haben; ho = homozygot; he = heterozygot. <sup>2</sup> SJS = Stevens-Johnson Syndrom; TEN = Toxische Epidermolyse.

<sup>3</sup> K = Fachinformation im Arzneimittel-Kompendium der Schweiz. <sup>4</sup> TPMT = Thiopurin-Methyltransferase. <sup>5</sup> G = Generika dieses Medikamentes im Handel. <sup>6</sup> UGT = UDP-Glukuronosyl-Transferase.

<sup>7</sup> IL28B = Gen auf Chromosom 19, das für Interleukin 28B (Interferon- $\lambda$ 3) kodiert. <sup>8</sup> ISG = Interferon-stimulierte Genexpression. <sup>9</sup> G6PD = Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase.

<sup>10</sup> SLCO1B1 = Solute Carrier Organic Anion Transporter, das Produkt dieses Gens heisst OATP1B1 (organic anion transporting polypeptide).

<sup>11</sup> Warfarin ist das meistverwendete Antikoagulans weltweit, in der Schweiz nicht im Handel. <sup>12</sup> NSAID = Nicht-steroidale Entzündungshemmer wie Diclofenac, Ibuprofen, Naproxen, Piroxicam usw.

<sup>13</sup> INR = International Normalized Ratio.

Die Anwendung dieser Tests kann zu folgenden Vorteilen für den Patienten führen:

1. Die Identifizierung einer Untergruppe von Patienten, die gut auf ein Medikament reagieren, welches in der klinischen Studie gesamthaft betrachtet keine oder nur eine geringe Wirkung gezeigt hat. Damit können Substanzen, die den teuren und aufwendigen Prozess in der Arzneimittelentwicklung durchlaufen haben, bestimmten Patienten einen manchmal grossen therapeutischen Nutzen eröffnen. Ein Beispiel dafür ist das früher erwähnte Gefitinib (Iressa®), welches nur bei 10–15% der Patienten wirkt. Die dazu notwendigen Mutationen im Gen für den EGFR können in Tumorbiopsien nachgewiesen werden [13]. Ein ähnliches Beispiel ist das letztes Jahr eingeführte Vemurafenib (Zelboraf®), ein Arzneimittel, das bei der Behandlung des metastasierten Melanoms erstaunliche Wirkung zeigt, allerdings nur bei Patienten wirkt, die eine bestimmte Mutation des BRAF-Onkogens (BRAF-V600E) in den Tumorzellen haben [19]. Dieses Konzept gilt auch für andere Medikamente, die in der Krebstherapie oder bei der Behandlung von HIV-AIDS-Patienten angewandt werden, und wird auch als «Stratifizierte Medizin» bezeichnet. Die Patientenpopulation mit einer bestimmten Diagnose wird in verschiedene Untergruppen aufgeteilt, die verschieden behandelt werden müssen. Das Testen von somatischen Genveränderungen sowie der Genexpression im Tumorgewebe sind wichtige Entscheidungsgrundlagen bei der heutigen Krebstherapie. Tabelle 1 erwähnt die Medikamente, bei denen in vielen Ländern ein diagnostischer Test vorgeschrieben ist, bevor das Medikament verabreicht werden darf, hier zum Beispiel an den in Deutschland einem «Pflichttest» unterliegenden Medikamenten für die Personalisierte Medizin in der Onkologie ([www.vfa.de/personalisiert](http://www.vfa.de/personalisiert)). Da die entsprechenden therapeutischen Entscheidungen vorwiegend von spezialisierten Ärzten und nicht in der Allgemeinpraxis getroffen werden, sind die Details der Testverfahren hier nicht beschrieben.
2. Die Identifikation von Patienten mit einem genetisch definierten Risiko für gefährliche Nebenwirkungen. Dies gilt zum Beispiel für Abacavir (Ziagen®, auch enthalten im Kombinationspräparat Trizivir® und Kivexa/Epzicom®), einem Hemmer der viralen Reversen-Transkriptase, welches in der Kombinationsbehandlung von HIV-Infektionen wirksam ist. Ungefähr 5–8% der mit Abacavir behandelten Patienten entwickeln eine potentiell lebensbedrohende allergische Reaktion. Diese Patienten haben eine genetische Variante des Histokompatibilitäts-Antigens mit der Bezeichnung HLA-B\*5701. Der Nachweis dieser Variante ist heute Routine; positive Patienten dürfen nicht mit Abacavir behandelt werden. Seit dieser Erkenntnis werden fast keine Hypersensitivitätsreaktionen mehr beobachtet – ein beeindruckendes Beispiel der Personalisierten Arzneimitteltherapie basierend auf pharmakogenomischen Konzepten [20].
3. Durch die Bestimmung von Genvarianten für Enzyme und andere Proteine, die die Kinetik von Arzneimitteln beeinflussen, kann die für diesen Patienten

wahrscheinlich richtige Dosis schon frühzeitig bestimmt werden. Das Ziel ist, den Prozess der Dosisfindung durch «trial and error» und Konzentrationsmonitoring abzukürzen und damit Überdosierungen und mangelnde Wirkung zu verhüten. Beispiele sind Clopidogrel (Plavix®), Codein (Co-Dafalgan® u.a.), Azathioprin (Imurek® u.a.) und Mercaptopurin (Purin-Ne-thol®), Warfarin und Acenocoumarol (Sintrom®), sowie viele andere Medikamente (Literaturhinweise in Tab. 2).

## Anwendung der Personalisierten Medizin

Verschiedene Länder haben in den letzten Jahren Programme in Personalisierter Medizin als Teil ihrer Gesundheitspolitik eingeführt, vor allem auf dem Gebiet der Krebstherapie. Das Institut National du Cancer (<http://www.e-cancer.fr/>) hat seit 2006 28 regionale Plattformen in Frankreich etabliert, die eine Batterie von ca. 20 genetischen Tests für möglichst alle Patienten mit bestimmten Krebsarten durchführen, um so die optimale Therapie zu bestimmen. Dabei soll allen Patienten der gleiche Zugang zu existierenden und neuen Therapien ermöglicht, unnötige bzw. unwirksame Therapien vermieden und Behandlungen mit dem besten Kosten-Nutzen-Verhältnis gefördert werden. Die Krebsbehandlung ist bei der Berücksichtigung pharmakogenomischer Biomarker tatsächlich am weitesten fortgeschritten. Von den 31 neuen Arzneimitteln, die zwischen 2004 und 2010 in Europa zur Behandlung von 49 verschiedenen Indikationen bei Krebs zugelassen wurden, sind fast die Hälfte Substanzen, die nur bei bestimmten molekularen Untergruppen, d.h. nur bei einem Teil der Patienten, wirksam sind. Mehr als die Hälfte der anfallenden Kosten der medikamentösen Krebsbehandlung in Frankreich wird durch ebendiese Medikamente verursacht (<http://www.atih.sante.fr/>). Laut einer Schätzung des Institut National du Cancer wurden als Folge dieser pharmakogenomischen Screens und der daraus resultierenden Entscheidungen die Kosten für diese Therapien markant reduziert. Von 15 000 Patienten mit Lungenkrebs wurden entsprechend den Testresultaten nur 1724 mit Gefitinib (Iressa®) behandelt. Dabei fielen neben den € 35 Mio. Kosten für die Therapie zusätzlich € 1,7 Mio. an Aufwand für die Biomarkerdiagnostik an. Falls hingegen alle Patienten undiskriminiert behandelt worden wären, hätte dies geschätzte € 69 Mio. gekostet, obwohl die Therapie bei den meisten Patienten nicht wirksam ist. Diese Zahlen lassen natürlich Gesundheitspolitiker aufhorchen. Ähnliche Programme der personalisierten Krebstherapie laufen in verschiedenen Ländern oder sind geplant. Im Massachusetts General Hospital in Boston werden bei jedem Patienten mit Krebs 122 Mutationen von 15 Genen getestet, die die Wirkung der heute verfügbaren Therapien beeinflussen ([21] und Pressemitteilungen). Norwegen hat vor kurzem entschieden, in den nächsten 3 Jahren als Pilotphase die Genome von Krebszellen in allen Tumorbiopsien zu sequenzieren (<http://cancer-genomics.no>), und ein ähnliches Programm wurde in Grossbritannien gestartet (Nature News online, 26. August 2011). In der Schweiz

bieten etwa 20 Laboratorien insgesamt an die 30 verschiedene pharmakogenetische Untersuchungen an ([www.bag.admin/gumek](http://www.bag.admin/gumek)). Zudem betreuen die Institute für Pathologie die Diagnostik in Tumorbiopsien [22, 23]. Einige der hier beschriebenen pharmakogenomischen Tests sind in den Produkteinformationen im Arzneimittelkompendium erwähnt, bei vielen Medikamenten fehlen sie aber, da die Informationen oft nicht auf dem neuesten Stand der Wissenschaft sind. Es sind die Fachgesellschaften, die von Zeit zu Zeit Empfehlungen für die Praxis publizieren. Wie das Beispiel des Institut National du Cancer anhand der Krebstherapie bei gleichzeitiger Kostensenkung zeigt, werden sich in Zukunft Ärzte, Versicherungen und Behörden in der Schweiz einer Diskussion über die adäquate Anwendung der Personalisierten Medizin und der Anwendung pharmakogenomischer Tests nicht entziehen können [24–26]. Es besteht kaum Zweifel, dass die Personalisierte Medizin in der Zukunft viele, wenn nicht sogar alle Bereiche des Gesundheitssystems beeinflussen wird [27, 28].

## Fazit und Ausblick

Grosse Fortschritte in den Technologien der Genomik haben zu einem besseren Verständnis vieler Krankheiten und zu neuen Medikamenten geführt. Sie haben auch erkennen lassen, wie komplex und verschieden unsere Patienten sind und wie genetische und Umweltfaktoren sowohl Krankheitsrisiko, Krankheitsverlauf und Medikamentenwirkung bestimmen. Wir verstehen heute viel besser, warum viele, seit Jahren verwendete Medikamente wie Antikoagulantien, Plättchenaggregationshemmer, Antidiabetika wie Metformin [29] oder Antiasthmatica [30] bei vielen Patienten zwar gut wirken, bei einigen Patienten aber eben keinen therapeutischen Nutzen aufweisen oder Nebenwirkungen verursachen. Auch wenn diese Erkenntnisse heute meist noch in klinischen Studien auf ihre Anwendung in der Praxis untersucht werden oder vor allem in Spitälern und spezialisierten Gesundheitszentren therapeutische Entscheidungen beeinflussen, werden die verschiedenen Aspekte der Personalisierten Medizin in Zukunft auch die tägliche Praxis beeinflussen.

Einen grossen Einfluss auf die Personalisierte Medizin haben vor allem zwei Technologien der Genomik, einerseits die Analyse von Variationen einzelner DNA-Bausteine, sogenannter «Single Nucleotide Polymorphisms» (SNP), und andererseits die Bestimmung der gesamten Sequenz des Genoms. Neben der wichtigen Anwendung in der Erforschung von Krankheitsursachen mit Hilfe von Assoziationsstudien (sogenannter Genome-Wide Association Studies [GWAS]) werden diese Technologien allerdings auch als «Gentest aus dem Internet» von verschiedenen Firmen mit dem Versprechen angeboten, das individuelle Risiko für häufig vorkommende Krankheiten bestimmen zu können. Es gibt aber nur wenige und meist eher selten auftretende Krankheiten, bei denen Gene allein krankheitsverursachend sind. Diese Risiko-Wahrscheinlichkeits-Analysen sind deshalb wis-

senschaftlich fragwürdig, wenig aussagekräftig und für einen medizinischen Laien kaum interpretierbar. Sie haben in der Schweiz eine grosse Kontroverse ausgelöst. Es ist voraussehbar, dass in der Zukunft die ganze oder teilweise Genomsequenzierung viele der Tests von einzelnen Genen ersetzen wird [31]. Es wird dann mehr und mehr Patienten geben, deren SNP oder sogar Genomsequenz bekannt ist; dies wird auch die Varianten aufzeigen, die die Pharmakogenomik und andere Aspekte der Personalisierten Medizin bestimmen. Es gibt ebenfalls Voraussagen eines «integrative personal omics profile» (iPOP), welches eine longitudinale Bestandsaufnahme des persönlichen Genoms, Transkriptom (mRNA- und miRNA-Profil), Proteom (Gesamtheit der Proteine), Metabolom (Inventur aller Metaboliten), und Autoantikörperprofil beinhalten [32]. Es wird aber wahrscheinlich noch eine Weile dauern, bis die personalisierte Medizin und damit eine Fülle an Informationen in dieser Art in der Arztpraxis auftauchen werden. Wie wir alle wissen, spielt das Internet und die Informationsgesellschaft auch heute schon eine immer grössere Rolle in der Arzt-Patient-Beziehung. Nach einer neuen Studie der Swisscom ([www.swisscom.ch/vernetzte-gesundheit](http://www.swisscom.ch/vernetzte-gesundheit)) informieren sich 84,4% unserer Patienten vor oder nach dem Arztbesuch im Internet über ihre Krankheiten oder Therapien. Patienten kommen zunehmend in die Praxis mit Fragen zu diesen Informationen und erwarten vom Arzt, dass er diese für sie interpretiert. Unser Beitrag soll dabei helfen, einige dieser Fragen zu beantworten.

### Korrespondenz:

Prof. Dr. phil. II Christoph Handschin  
Biozentrum der Universität Basel  
Div. Pharmakologie/Neurobiologie  
Klingelbergstrasse 50/70  
CH-4056 Basel  
[christoph.handschin\[at\]unibas.ch](mailto:christoph.handschin[at]unibas.ch)

Prof. Dr. med. Urs A. Meyer  
Biozentrum der Universität Basel  
Div. Pharmakologie/Neurobiologie  
Klingelbergstrasse 50/70  
CH-4056 Basel  
[urs-a.meyer\[at\]unibas.ch](mailto:urs-a.meyer[at]unibas.ch)

### Empfohlene Literatur

- Chan IS, Ginsburg GS. Personalized medicine: progress and promise. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2011;12:217–44.
- Daly AK. Pharmacogenetics and human genetic polymorphisms. *Biochem J.* 2010;429:435–49.
- Meyer UA. Personalized medicine: a personal view. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;91(3):373–5.
- Moch H, Blank PR, Diemel M, Elmberger G, Kerr KM, Palacios J, et al. Personalized cancer medicine and the future of pathology. *Virchows Arch.* 2012;460:3–8.
- Sim SC, Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenomic biomarkers: new tools in current and future Drug therapy. *Trend Pharmacol Sci.* 2011;32(2):72–81.
- Wang L, McLeod HL, Weinshilboum RM. Genomics and drug response. *N Engl J Med.* 2011;364(12):1144–53.

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).