



## Personalisierte Medizin – heute schon die Medizin von morgen



In Zusammenarbeit mit

**vfa.** Die forschenden  
Pharma-Unternehmen



# Inhalt

<b>Ein Wirkstoff wandert durch den Körper</b>	<b>4</b>	<b>Fotostory: „Kommt ein Mann zum Arzt ...“</b>	<b>18</b>
<b>Entwicklungszyklus eines Medikaments: Von der Idee zur Therapie</b>	<b>6</b>	<b>Interview: Die Zukunft der personalisierten Medizin</b>	<b>20</b>
<b>Die Wirksamkeit von Arzneimitteln</b>	<b>8</b>	<b>Der gläserne Mensch: Durchsichtig für alle und jeden?</b>	<b>22</b>
<b>Keine Wirkung ohne Nebenwirkung?</b>	<b>9</b>	<b>Arbeitsblätter</b>	<b>24</b>
<b>Was macht einen Menschen medizinisch zu einem Individuum?</b>	<b>10</b>	<b>Lösungshinweise</b>	<b>29</b>
<b>Individueller behandeln mit personalisierter Medizin</b>	<b>13</b>	<b>Literatur und Links</b>	<b>30</b>
<b>Wo personalisierte Medizin helfen kann</b>	<b>16</b>	<b>Personalisierte Medizin von A – Z</b>	<b>31</b>
		<b>Impressum</b>	<b>32</b>

## Didaktische Empfehlungen für Lehrkräfte

### Hinweise zum Einsatz der Materialien im Unterricht

Warum reagieren Menschen mit den gleichen Krankheiten so verschieden auf eine identische Behandlung? Diese Leitfrage ist Kern der personalisierten Medizin, die das vorliegende Unterrichtsmagazin mit Beispielen aus der Praxis behandelt.

Obwohl die personalisierte Medizin in der medizinischen Forschung seit einigen Jahren im Fokus steht, wurde dieses Thema bislang kaum für den Biologieunterricht aufbereitet. Das vorliegende Zeitbild Wissen „Personalisierte Medizin – heute schon die Medizin von morgen“ richtet sich vor allem an Schülerinnen und Schüler in den Grund- und Leistungskursen der Oberstufe. Anknüpfend an die Lehrplaninhalte in den Bereichen Stoffwechsel und

Genetik können darüber hinausgehend aktuelle Trends in der Erforschung von Wirksamkeit und Verträglichkeit von Arzneimitteln in den Unterricht integriert werden. Die Schülerinnen und Schüler erfahren, wie genetische Diagnoseverfahren helfen, individuelle Therapiekonzepte zu erstellen.

Fünf Arbeitsblätter am Ende des Magazins vertiefen die behandelten Themen und bieten zielgerichtet Zugänge, die das Verständnis der personalisierten Medizin ermöglichen. Zahlreiche Abbildungen und unterschiedliche Aufgaben regen die Schülerinnen und Schüler zu einer selbstständigen und differenzierten Auseinandersetzung mit dem Thema an.

# Personalisierte Medizin – was ist das?

Personalisierte oder individualisierte Medizin ist derzeit in aller Munde und steht für einen gegenwärtigen Trend in der Medizin. Personalisierte Medizin weckt bei Wissenschaftlern, Ärzten, Krankenkassen sowie bei Patienten gleichermaßen hohe Erwartungen. Selbst die Politik verspricht sich von der personalisierten Medizin Einsparungen im Gesundheitswesen. Patientenverbände setzen ihre Hoffnungen auf die kürzlich ins Leben gerufene Gesellschaft für Personalisierte Medizin in Europa (EPEMED, European Personalised MEDicine).

Ein wesentliches Schwerpunktthema der personalisierten Medizin ist die Pharmakogenomik. Darunter wird verstanden, dass individuelle Erbanlagen für die Entstehung einer Krankheit wichtig sein können (sog. Suszeptibilitätsfaktoren) sowie das Ansprechen einer Arzneimitteltherapie und/oder unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen infolge einer Therapie durch genetische Faktoren beeinflusst werden. Insgesamt erhofft man sich so durch pharmakogenomische Forschung wesentliche Impulse für eine innovative zukünftige Arzneimittelentwicklung und für eine verbesserte Anwendung von Medikamenten. Damit soll erreicht werden, dass Patienten in Zukunft eine individuelle, maßgeschneiderte Therapie erhalten bzw. individualisierte Therapieansätze erarbeitet werden und der Leitsatz „Das richtige Medikament für den richtigen Patienten in der richtigen Dosierung“ Realität wird. Engstens mit diesen Zielen verbunden ist ein besseres Verständnis von molekularen und biologischen Abläufen, die ein Grundwissen in den unterschiedlichsten Bereichen von Wissenschaft und klinischer Medizin voraussetzen.

Das vorliegende Zeitbild Wissen soll einen ersten Beitrag dazu leisten, verschiedene Aspekte aus Molekular- und Zellbiologie, Stoffwechsel sowie Genetik in gut verständlicher Weise aufzubereiten und in das übergeordnete Konzept der personalisierten Medizin einzuordnen. Dies ist wichtig, da in Zukunft personalisierte Medizin und damit medizinische Genomforschung auch in Deutschland eine noch größere Bedeutung finden wird, da auch von politischer Seite für die kommenden Jahre Fördermaßnahmen geplant sind, um neue Forschungsstrategien zur individualisierten Medizin zu entwickeln und eine leistungsstarke Versorgungsforschung aufzubauen. Dabei stehen Gesundheitsforschung sowie die Biotechnologie im Fokus dieser Hightech-Strategie ([www.hightech-strategie.de](http://www.hightech-strategie.de)).



Prof. Dr. Matthias Schwab  
Leiter des Instituts für Klinische Pharmakologie in Stuttgart,  
Forschungsschwerpunkt Pharmakogenomik



# Ein Wirkstoff wandert durch den Körper

**Wirkstoffe durchlaufen verschiedene Stationen im Körper, bis sie die beabsichtigte Wirkung erzielen und schließlich wieder ausgeschieden werden. Individuelle Unterschiede bei Verteilung und Metabolisierung der Wirkstoffe spielen eine wichtige Rolle bei der Therapieplanung im Rahmen der personalisierten Medizin.**

Besonders viele Stationen durchlaufen Wirkstoffe aus Medikamenten zum Schlucken, wie etwa Tabletten, Kapseln oder Trinklösungen. Das soll hier anschaulich werden am Beispiel einer Tablette.

Nach dem Schlucken erreicht die Tablette zunächst den Magen, wo sie sich auflöst und den Wirkstoff freisetzt. Dieser wird in den Dünndarm transportiert, passiert die Darmschleimhaut und gelangt in deren Blutkapillaren. Über die Pfortader, in die alle Venen des Dünndarms münden, wird der Wirkstoff sodann zur Leber transportiert. Dort haben die Leberzellen erstmals Gelegenheit, ihn zu metabolisieren, also chemisch zu verändern. Wird hierdurch der größte Teil der Wirkstoffmoleküle inaktiviert, spricht man von einem „ausgeprägten First-Pass-Effekt“; er muss bei der Medikamenten-Dosierung berücksichtigt werden.

Metabolisiert werden können Wirkstoffe von verschiedenen Leberenzymen, von denen einige oxidie-

rende zum Cytochrom-P450-System (CYP) gehören, während andere Enzyme z. B. Glucuronsäure an die Wirkstoffe koppeln (was ihre Wasserlöslichkeit steigert).

Nach der ersten Leberpassage werden die Wirkstoffmoleküle mit dem Blut nach Passieren von großer Hohlvene, rechtem Herz, Lunge, linkem Herz und Aorta über den Blutstrom im ganzen Körper verteilt. Sind sie nicht gut wasserlöslich, lassen sie sich von den Bluteiweißen wie Plasmaalbumin tragen. Sie reichern sich dann auch bevorzugt in fettreichen Geweben an und stehen außerhalb davon nur in verminderten Konzentrationen zur Verfügung. Gelangen Wirkstoffmoleküle auf diese Weise erneut in die Leber, sind sie wieder der Metabolisierung ausgesetzt. Aber auch Enzyme in der Lunge oder im Blutplasma können Wirkstoffe metabolisieren.

Aus dem Blut können die Wirkstoffe auch allorts in die Interstitialflüssigkeit wechseln und so alle Zellen erreichen. Nur in Gehirn, Rückenmark und Hoden gibt es besonders abgedichtete Gefäßwände, die die meisten Wirkstoffe nicht durchlassen. Man spricht von Blut-Hirn-Schranke bzw. Blut-Hoden-Schranke.

Wo die Wirkstoffmoleküle schließlich einen Effekt erzielen, hängt allein davon ab, wo sie auf passende molekulare Bindungspartner treffen – ihre Targets: Meist sind das Moleküle einer bestimmten Enzym- oder Rezeptorenart, die nur in dem zu behandelnden



Ein radioaktiver Wirkstoff zirkuliert im Blut (0 min) und wird in der Folgezeit über Niere und Blase ausgeschieden. Der Vorgang wurde mit einem PET-Ganzkörperscanner aufgezeichnet. Viele Wirkstoffe verlassen den Körper auf gleiche Art.

0–5 min

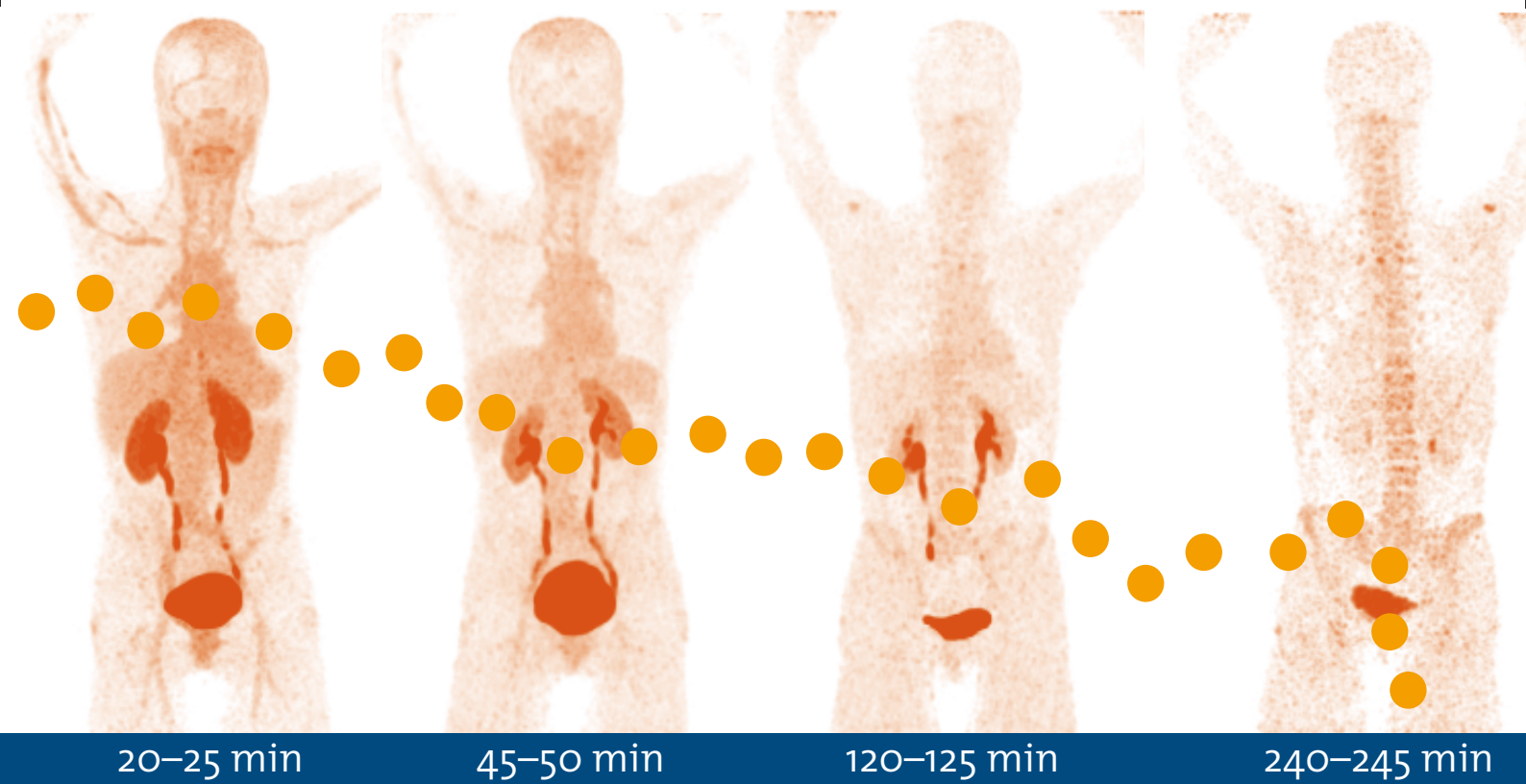
Organ vorkommen und die eine Rolle im Krankheitsgeschehen haben. Sie können aber auch im Blutplasma vorliegen (wie beispielsweise die Gerinnungsfaktoren).

Sobald die Wirkstoffmoleküle in der Blutbahn sind, beginnt auch schon ihre Ausscheidung. Gut wasserlösliche Wirkstoffe (oder ihre Metaboliten) verlassen den Körper bevorzugt über die Nieren und die Harnwege. Eher fettlösliche werden von der Leber dem Blutplasma entzogen und in die Galle überführt, die über den Darm und den Kot den Körper verlässt.

Bei der Entwicklung eines Medikaments müssen alle genannten Prozesse bedacht werden. Und darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass jeder Transport-, Verteilungs- und Verstoffwechslungsprozess individuell unterschiedlich schnell abläuft bzw. unterschiedlich stark ausgeprägt ist. Dazu tragen genetische Unterschiede bei den Metabolisierungsenzymen ebenso bei wie beispielsweise der Körperfett-Anteil.

## Hinweis Arbeitsblatt 1

**Die Schülerinnen und Schüler vertiefen die Metabolisierungs-Phänotypen und kommen auf die Spur der individuell unterschiedlichen Wirksamkeit von Medikamenten, eines zentralen Aspekts der personalisierten Medizin.**



### Die vier Metabolisierer-Phänotypen

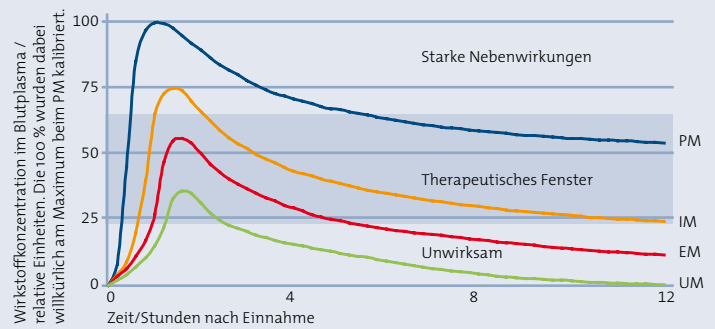
Die Unterschiede in der Konzentration und Verweildauer eines Wirkstoffs im Körper eines Patienten sind abhängig von der individuellen Enzymausstattung. Eine wichtige Rolle spielen dabei u. a. die Cytochrom-P450-Enzyme, die den Abbau vieler Wirkstoffe katalysieren. Sind sie oder andere Abbauenzyme verändert oder nur geringgradig exprimiert, kann das erhebliche Auswirkungen auf die Wirksamkeit von Medikamenten haben. Vier Metabolisierungstypen werden unterschieden:

#### Normaler Metabolisierer (Extensive Metabolizer, EM)

Angaben zur Dosierung und Einnahmehäufigkeit von Wirkstoffen sind in der Regel auf Patienten mit normaler bis leicht schneller Enzymtätigkeit abgestimmt. Mit einer normalen Dosis wird bei ihnen eine Konzentration im Blutplasma (Spiegel) erreicht, die sich längere Zeit innerhalb des „therapeutischen Fensters“ bewegt (also hoch genug für die Wirkung, aber nicht hoch genug für inakzeptable Nebenwirkungen ist), ehe sie unter die Wirksamkeitsschwelle fällt.

#### Eingeschränkter Metabolisierer (Intermediate Metabolizer, IM)

Wirkstoffe werden verlangsamt verstoffwechselt. Bei normaler Dosierung ist die Wirkdauer verlängert, Nebenwirkungen sind wahrscheinlicher. Ab der zweiten Einnahme drohen dauerhaft Wirkspiegel oberhalb des therapeutischen Fensters.



#### Langsamer Metabolisierer (Poor Metabolizer, PM)

Wirkstoffe werden nur langsam metabolisiert. Deshalb können bei normaler Dosierung verstärkt Nebenwirkungen bis hin zu Vergiftungen auftreten, da es ab der zweiten Einnahme zu überhöhten Wirkspiegeln kommt.

#### Ultraschneller Metabolisierer (Ultra Rapid Metabolizer, UM)

Wirkstoffe werden sehr schnell abgebaut. Hier besteht die Gefahr, dass sie deshalb nur eine sehr kurzfristige, eine geringe oder gar keine therapeutische Wirkung erzielen.

Ein Patient kann für den einen Wirkstoff ein normaler Metabolisierer und für einen anderen z. B. ein langsamer Metabolisierer sein.





## Entwicklungszyklus eines Medikaments

# Von der Idee zur Therapie

Bei welchen Krankheiten besteht Bedarf für ein neues Medikament? Haben sich durch neue Forschungserkenntnisse die Chancen auf ein wirksameres Medikament verbessert? Oder lässt sich ein Medikament finden, das weniger Nebenwirkungen aufweist als die bisherigen? Erst wenn diese und andere Fragen geklärt sind, beginnt die Forschung für ein neues Arzneimittel. Die Entwicklung eines Medikaments läuft in verschiedenen Phasen ab und dauert im Schnitt mehr als dreizehn Jahre. Sie wird von den zuständigen Behörden überwacht und muss strengen Regularien genügen, um eine größtmögliche Arzneimittelsicherheit zu gewährleisten.



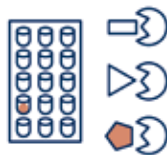
### Gesucht: Ein neues Medikament

Bei vielen Krankheiten gibt es noch keine oder keine wirklich hilfreiche Therapie. Dies ist für Forscher eine große Herausforderung, um ein wirksames Medikament zu entwickeln: Die Arbeit beginnt.



### Wo ansetzen?

Zunächst müssen Pharmaforscher herausfinden, an welcher Stelle das Krankheitsgeschehen beeinflusst werden kann. Man sucht dabei einen Ansatzpunkt (Target): Dies ist ein körpereigenes Molekül, das durch den Wirkstoff so beeinflusst werden könnte, dass hierdurch die Erkrankung geheilt, ihr Fortschreiten hinausgezögert wird oder damit einhergehende Beschwerden gelindert werden. Bei einer Infektionskrankheit wiederum sucht man nach Targets im Erreger selbst, um z. B. Bakterien abzutöten.



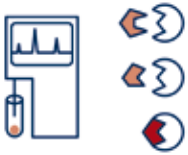
### Eine Art Partnersuche

Kennt man das Target, wird ein Profil des potenziellen Wirkstoffs erstellt. Beim sogenannten Screening werden ein bis zwei Millionen Substanzen versuchsweise mit den Targetmolekülen zusammengebracht. Kommt zwischen einer Substanz und dem Target eine Bindung zustande, spricht das für eine mögliche Wirkung. Dieses erfreuliche Ergebnis nennt man Hit.



### Von der Möglichkeit zum Wirkstoffkandidaten

Diese Hits geben Forschern wichtige Hinweise darauf, wie eine Substanz beschaffen sein muss, um an ein Target zu binden. Auf Basis dieser Kenntnisse werden dann neue Substanzen synthetisiert und ihre Wirkung getestet.



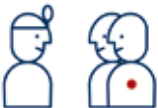
### Thema mit vielen Variationen

Zeigen erste Substanzen ansatzweise Wirkung, werden von ihnen – auch gestützt auf Einsichten aus Computersimulation – Varianten hergestellt und getestet. Die besten Substanzen werden wiederum modifiziert und getestet, modifiziert und getestet ... bis es ein paar Substanzen mit so guten Testergebnissen gibt, dass sie als Wirkstoff verwendet werden könnten.



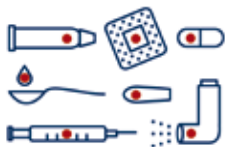
### Tests auf Wirkung und Verträglichkeit

Die wirksamste Substanz nützt nichts, wenn sie nicht auch verträglich ist. Deshalb werden aussichtsreiche Wirkstoff-Kandidaten zunächst in Zellkulturen und dann im Tierversuch auf ihre Giftigkeit (Toxizität) untersucht. Nur was auch hier die Proben bestanden hat, wird weiter untersucht.



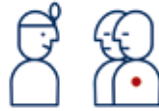
### Phase-I-Studien: Vom Reagenzglas in den Körper

In dieser Studienphase wird der Wirkstoff mit freiwilligen Probanden – also gesunden Menschen – untersucht. Man prüft, wie der Wirkstoff durch den Körper wandert, wie sich geringe Mengen des Wirkstoffs auf den Körper auswirken und ab welcher Dosierung sie unerwünschte Wirkungen (Nebenwirkungen) verursachen.



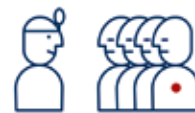
### Geleitschutz und Türöffner

Der Wirkstoff muss noch in eine bestimmte Darreichungsform eingebettet werden, um als Arzneimittel eingesetzt werden zu können. Sie gibt ihm Geleitschutz (z. B. gegen die Magensäure) oder öffnet ihm Türen (macht z. B. die Haut wirkstoffdurchlässig). Gängige Darreichungsformen sind Tabletten, Kapseln, Salben, Trink- und Injektionslösungen, Sprays und Wirkstoffpflaster.



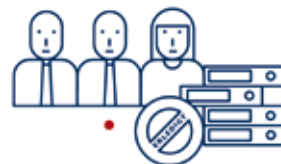
### Phase-II-Studien: Studien mit wenigen Kranken

Nun wird ein potenzielles Arzneimittel mit Patienten untersucht: Etwa 100 bis 500 von einer bestimmten Erkrankung Betroffene nehmen freiwillig nach umfassender Aufklärung an den Studien teil. Damit man Wirksamkeit und Verträglichkeit gut bewerten kann, erhält ein Teil der Patienten eine schon zugelassene Vergleichsbehandlung oder ein Scheinmedikament ohne Wirkung (Placebo).



### Phase-III-Studien: Studien mit vielen Kranken

Schließlich wird das Medikament – wieder vergleichend – mit mehreren tausend Patienten in vielen Ländern erprobt. Dabei werden Wirksamkeit, Verträglichkeit und Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten untersucht.



### Prüfung der Zulassungsstellen

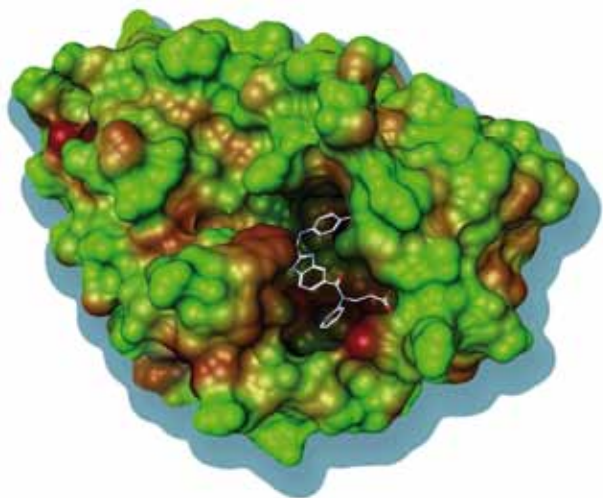
Die Zulassungsbehörden prüfen nun die Ergebnisse der durchgeführten Labor-, Tier- und Human-Studien zu Wirksamkeit, Verträglichkeit und zur technischen Qualität (z. B. Reinheit) des Medikaments. Wird dies alles für gut befunden, erhält das Medikament die Zulassung und der Hersteller bringt es auf den Markt.



### Immer unter Kontrolle

Ärzte können ihren Patienten das Medikament nun verordnen. Die Packungsbeilage wird vom Hersteller laufend aktualisiert, um z. B. auf neu entdeckte Neben- oder Wechselwirkungen hinzuweisen. Die Studien und das Zulassungsverfahren zur Anwendung des Medikaments bei Kindern und Jugendlichen erfolgen in der Regel etwas zeitversetzt. Könnte das Medikament bei weiteren Erkrankungen helfen, werden neue klinische Studien begonnen.

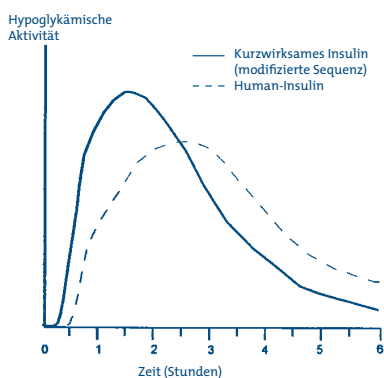
Das Enzym Thrombin (hier grün/braun dargestellt) ist ein Gerinnungsfaktor im menschlichen Blut: Es erzeugt Fibrinfäden. Hier hat sich ein Wirkstoff (weiß/rot/blau) ins aktive Zentrum gebunden. Auf diese Weise wird die Aktivität des Thrombins gehemmt und die Gerinnungsneigung des Blutes herabgesetzt.



# Die Wirksamkeit von Arzneimitteln

Ein Arzneimittel soll eine Krankheit verhindern, heilen oder ihre Symptome lindern. Und das möglichst zuverlässig. Dazu muss es im Körper eine gezielte Wirkung auf der Ebene der Moleküle entfalten.

Fast immer erzielt der Wirkstoff eines Medikaments seine Wirkung, indem er sich an ein bestimmtes biologisches Zielmolekül bindet; meist ein bestimmtes Enzym oder ein Rezeptor.



Die Grafik zeigt den typischen Wirkungsverlauf nach einer subkutanen Insulininjektion auf den Glukosestoffwechsel. Dazu wird die relative Glukosemenge, die notwendig ist, um den Blutglukosespiegel im Organismus nahe den Nüchternwerten zu halten, in Relation zur Zeit gesetzt.

Diese Bindung erfolgt in der Regel nicht-kovalent (durch Ladungsanziehung und hydrophobe Wechselwirkungen) und reversibel, aber sehr spezifisch. Der Wirkstoff bindet sich also nur in geringem Maße auch an andere Moleküle.

Der Wirkstoff ist dabei so gebaut, dass er entweder an die funktionswichtigste Stelle des Zielmoleküls andockt – etwa an das aktive Zentrum eines Enzyms (s. Abbildung oben) oder die Hormonbindungsstelle eines Rezeptors – oder aber das Zielmolekül allosterisch beeinflusst. Die Aktivität des Zielmoleküls erlischt daraufhin oder wird gedämpft; in manchen Fällen wird sie auch gesteigert.

Die Wirksamkeit ist abhängig von der Beschaffenheit der Zielmoleküle: Sind diese mutiert, kann das die Bindung erschweren oder erleichtern. Die Wirksamkeit hängt ferner von der Wirkstoffkonzentration am Ort der Zielmoleküle ab. Pharmaforscher streben an, dass mikro- oder sogar nanomolare Konzentrationen genügen. Welche Konzentration sich tatsächlich vor Ort

ergibt, hängt von all den Prozessen ab, denen ein Wirkstoff im Körper ausgesetzt ist (der Pharmakokinetik). Die Konzentration ändert sich auch im Zeitverlauf, und mit ihr die Wirksamkeit (siehe Diagramm links).

All dies kann von Mensch zu Mensch variieren. Glücklicherweise lässt sich aber meistens ein „therapeutisches Fenster“ angeben: eine Einnahmedosis, die bei den meisten Patienten zu ausreichender Wirkung bei akzeptablen Nebenwirkungen führt.

## Hinweis Arbeitsblatt 2

Das Arbeitsblatt sensibilisiert die Schülerinnen und Schüler für die dosis-abhängige Wirksamkeit und Verträglichkeit von Substanzen.



# Keine Wirkung ohne Nebenwirkung?

„Wenn behauptet wird, dass eine Substanz keine Nebenwirkung zeigt, so besteht der dringende Verdacht, dass sie auch keine Hauptwirkung hat“, wusste schon der 1946 bis 1972 in Mainz tätige Pharmakologe Gustav Kuschinsky. Nebenwirkungen, auch Begleiterscheinungen oder unerwünschte Arzneimittelwirkungen genannt, lassen sich fast nie vermeiden, aber sie werden nicht immer spürbar. Durch die richtige Anwendung können sie zudem minimiert werden und bestimmen dann eine weitere Arzneimitteleigenschaft: seine Verträglichkeit.

Was der Anwender über ein Arzneimittel wissen muss, wird vom Hersteller in enger Abstimmung mit den zuständigen Behörden in der Packungsbeilage nach definierten Kriterien zusammengefasst. Er beschreibt neben der Anwendung des Arzneimittels und seinen Gegenanzeigen (also Faktoren wie Alter oder Vorerkrankungen, bei denen ein bestimmtes Medikament nicht angewendet werden sollte) auch die bekannten Nebenwirkungen in Art und Häufigkeit.

Die meisten Nebenwirkungen treten jedoch nicht bei jedem auf, sondern nur bei einem kleinen Teil der Patienten. Fallen Nebenwirkungen nur schwach aus, bleiben sie sogar oft unbemerkt. Sie können aber auch überaus starke Symptome hervorrufen, die manchmal lebensbedroh-

lich sein können. Deshalb wird in der Packungsbeilage zu allen Medikamenten mit einer Häufigkeitsskala auf möglicherweise auftretende Nebenwirkungen hingewiesen.

Nebenwirkungen – nämlich allergische Reaktionen – können in einer individuell erhöhten Empfindlichkeit des Immunsystems gegenüber einer Substanz begründet liegen.

Nebenwirkungen können durch eine Überdosierung bedingt sein. Dazu kann es nicht nur durch übermäßige Einnahme kommen, sondern auch dadurch, dass individuelle physiologische Besonderheiten des Patienten zu einer höheren Plasmakonzentration des Wirkstoffs führen als erwartet. Ursache dafür ist meist eine geringe Aktivität (oder ein Fehlen)

von Abbauenzymen oder ein ineffizienter Ausscheidungsprozess.

Auch können durch mangelnde Spezifität eines Wirkstoffs andere pharmakologische Vorgänge beeinflusst und so Nebenwirkungen hervorgerufen werden. Dies tritt beispielsweise auf, wenn Rezeptoren, an die ein Wirkstoff bindet, in mehreren Organen vorhanden sind oder der Wirkstoff an mehr als einen Rezeptor-Subtyp bindet. Weitere Nebenwirkungen können durch Interaktionen, also Wechselwirkungen, zustande kommen: Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, Alkohol oder Nahrungsmitteln. So sind bei mehr als 300 Arzneistoffen Wechselwirkungen mit Nahrungs- und Genussmitteln bekannt: Selbst Milch oder Grapefruitsaft setzen die Wirksamkeit mancher Medikamente herab.



## 4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann ACETBIO Nebenwirkungen nicht bei jedem auftreten müssen.

Die Aufzählung der folgenden unerwünschten Wirkungen ist nicht vollständig. Sie sind bekannt gewordenen Nebenwirkungen unter der Bezeichnung ACETBIO, auch solche unter hoch dosierter Lagerung bei Rheumapatienten. Die Häufigkeitsangaben, die über Einzelfälle bei der Therapie gehen, beziehen sich auf die kurzzeitige Anwendung bis zu Tagesdosen von maximal 3 g Acetylsalicylsäure (= 10 Tabletten ACETBIO). Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

<b>Sehr häufig:</b>	mehr als 1 Behandler von 10
<b>Häufig:</b>	1 bis 10 Behandelte von 100
<b>Gelegentlich:</b>	1 bis 10 Behandelte von 1.000
<b>Selten:</b>	1 bis 10 Behandelte von 10.000
<b>Sehr selten:</b>	weniger als 1 Behandler von 10.000
<b>Nicht bekannt:</b>	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

### Erkrankungen des Verdauungstrakts:

**Häufig:** Magen-Darm-Beschwerden wie Sodbrennen, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen

**Selten:** Magen- Darmblutungen, die sehr selten zu einer Eisenmangelanämie führen können. Magen-Darm-Geschwüre, unter Umständen mit Blutung und Durchbruch.

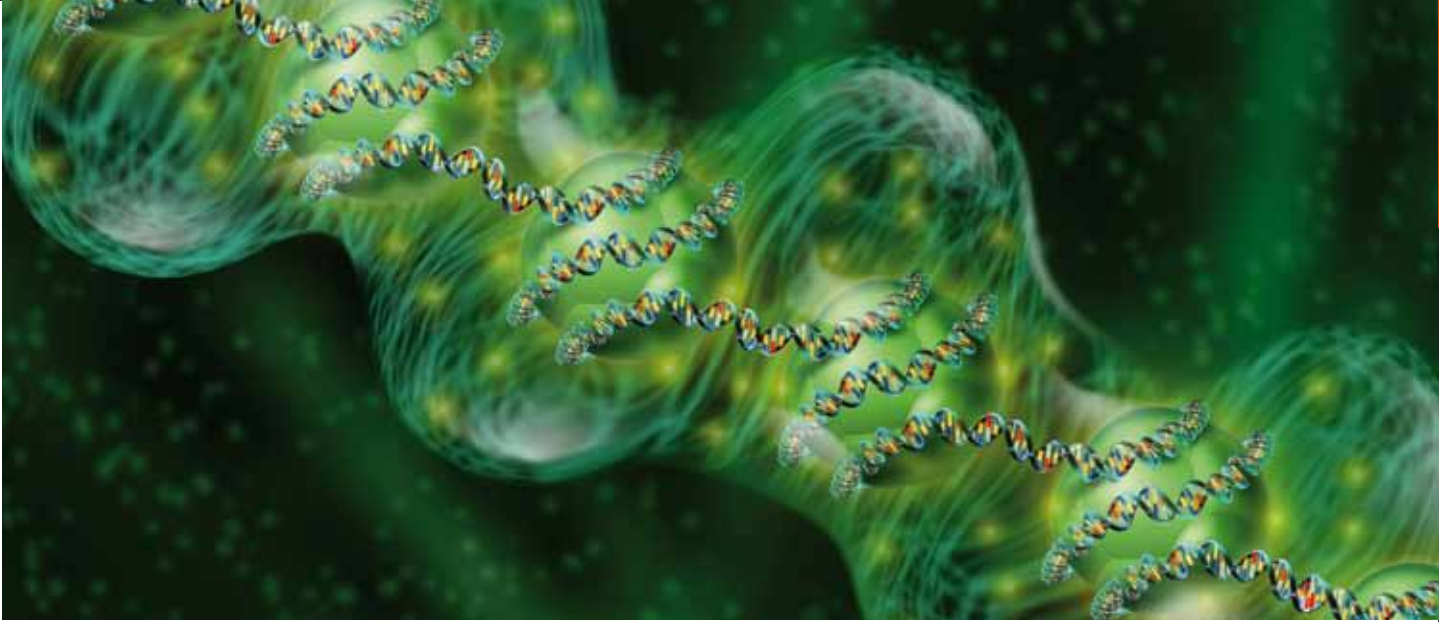
Diese Nebenwirkungen traten insbesondere bei älteren Patienten auf. Sollten stärkere Schmerzen im Oberbauch, Bluterbrechen, Blut im Stuhl oder eine Schwarzfärbung des Stuhls auftreten, so müssen Sie ACETBIO absetzen und sofort den Arzt informieren.

**Sehr selten:** Erhöhungen der Leberwerte wurden beobachtet.

### Erkrankungen des Nervensystems:

Kopfschmerzen, Schwindel

Gebrauchsinformation: Information für den Anwender  
**ACETBIO 300 mg Tabletten**  
 Wirkstoff: Acetylsalicylsäure



# Was macht einen Menschen medizinisch zu einem Individuum?

Vieles hat Einfluss darauf, ob ein Mensch gesund ist und bleibt oder erkrankt. Die meisten wichtigen Volkskrankheiten beruhen auf einem sehr komplexen Zusammenspiel genetischer, umweltbedingter und auf den Lebensstil zurückzuführender Faktoren. Im Falle einer Erkrankung werden für eine optimale medizinische Behandlung die Lebensweise sowie altersbedingte, geschlechtsspezifische und zunehmend genetische Besonderheiten berücksichtigt.



## Lebensalter

Krankheiten verlaufen bei jüngeren und älteren Patienten oft unterschiedlich: So leiden Erwachsene weit schwerer unter Windpocken als Kinder; eine Gürtelrose hinterlässt bei Senioren, anders als bei Jüngeren, meist monatelange Schmerzen. Keuchhusten ist für Erwachsene lästig, für Neugeborene aber lebensgefährlich. Maligne Tumore – wiewohl im Alter immer häufiger – wachsen bei alten Patienten langsamer als bei jungen.

Medikamente müssen zum Erzielen gleicher Wirkspiegel bei Senioren oft niedriger dosiert werden als bei Jüngeren. Denn im Alter lassen Metabolisierung und Ausscheidung durch Leber und Nieren nach.

Bei Kindern muss die Arzneimitteldosis nicht nur an die geringere Körpergröße, sondern auch an den

altersgemäßen Stoffwechsel angepasst sein. Säuglinge und Kleinkinder können auch keine Tabletten schlucken und benötigen deshalb andere Darreichungsformen.

## Geschlecht

Dem „kleinen Unterschied“ wird zunehmend große Aufmerksamkeit gewidmet. Genetisch und physiologisch ist er aber – abgesehen vom Offensichtlichen – über weite Strecken gering. So lassen sich auch die meisten Medikamente in gleicher



Weise bei beiden Geschlechtern anwenden; nur wenige erfordern eine Dosisanpassung. Beim Verordnen müssen Ärzte aber berücksichtigen, dass es zu Wechselwirkungen zwischen der „Pille“ und anderen Medikamenten kommen kann.

Manche Krankheiten betreffen weit häufiger Frauen als Männer. Im Falle der Osteoporose lässt sich das auf Unterschiede im Sexualhormonsystem zurückführen, bei Autoimmunkrankheiten wie rheumatoider Arthritis oder multipler Sklerose sind die Gründe noch ungeklärt. Umgekehrt haben Männer ein höheres Risiko für Herzinfarkt.



### Lebensweise

Nicht ohne Grund hat die Lebensstilforschung einen festen Platz in der Medizin! Falsche Ernährung kann Adipositas und Diabetes zur Folge haben, Tabak- und Alkoholkonsum können Lunge und Leber schädigen, Bewegungsmangel und Stress fördern die Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Zu viel ungeschützter Aufenthalt in der Sonne führt durch irreversible DNA-Schäden zu Hautkrebs.

Die Beispiele zeigen, wie in Gesundheitsdingen der Lebensstil die genetische Grundausstattung völlig überlagern kann. Spannende Antworten auf die Frage nach dem Beitrag von Genen und Lebensweise liefert übrigens die Zwillingsforschung.

### Individuelle genetische Konstitution

Bis auf den Sonderfall der eineiigen Zwillinge hat jeder Mensch eine individuelle Zusammensetzung an Genvarianten. Es gibt also kein fest definiertes menschliches Genom, sondern nur so etwas wie ein „Konsensgenom“.

Das Genom zweier beliebiger Personen unterscheidet sich an etwa



30 bis 60 Millionen Basen, was ein bis zwei Prozent des gesamten Erbguts entspricht. Diese Varianzen betreffen in der Mehrzahl nur einzelne Basen; sie werden als SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms, sprich „Snips“) bezeichnet. SNPs finden sich mehr oder weniger zufällig über das Genom verteilt alle 500 bis 1000 Basenpaare.

Daneben gibt es in manchen Genomen auch Duplikationen von Sequenzabschnitten (und darin enthaltenen Genen), die andere Genome nicht aufweisen. Man spricht von Copy Number Variants (CNV).

Ein Großteil dieser Variationen sind medizinisch ohne Belang. Einige können allerdings Ursache für – teilweise sehr komplexe – Krankheitsbilder sein oder zumindest die Anfälligkeit für bestimmte Krankheiten erhöhen. So ist das Risiko für Brustkrebs bei bestimmten Varianten der Gene BRCA1 oder BRCA2 erhöht – nicht weil diese Varianten Krebs auslösen, sondern weil dadurch bestimmte krebshemmende Mechanismen im Körper nicht richtig funktionieren.

Andere Variationen in Genen haben Einfluss darauf, ob ein bestimmtes Medikament wirken kann oder vertragen wird, weil die Genprodukte



Targets oder Abbauenzyme für den Wirkstoff dieses Medikaments sind. Ein Test auf die Beschaffenheit der beiden Allele eines Patienten im Rahmen der personalisierten Medizin erlaubt dann eine Vorhersage über den Therapieerfolg.

Das Erbgut jedes Menschen setzt sich im Prinzip aus Teilen des Erbguts seiner Eltern zusammen. Doch weist es einige Mutationen gegenüber dem auf, das jemand bei fehlerfreier DNA-Replikation eigentlich von seinen Eltern geerbt haben sollte. Einer Untersuchung der Universität Utah von 2011 zufolge sind es im Schnitt rund 60 Mutationen – 30 im mütterlichen, 30 im väterlichen Erbe. Darin drückt sich aus, dass die DNA-Replikation vor einer Zellteilung eben nicht völlig fehlerfrei abläuft.

### Erworbene Mutationen

Weil die DNA-Replikation nicht ganz perfekt abläuft, bleibt es nicht bei den 60 Mutationen: Weitere Mutationen erwerben einzelne Zellen und daraus hervorgehende Zellklone im Laufe des Lebens. Betreffen sie Körperzellen und nicht Keimbahnzellen, spricht man von somatischen Mutationen. Diese werden an die nächste Generation nicht weitervererbt.

Anschauliche Beispiele für solche somatischen Mutationen bieten nicht bräunende Stellen der Haut, wie sie manche Menschen aufweisen (Vitiligo). Alle hellen Hautzellen sind Nachfahren einer Stammzelle, die durch eine Mutation die Fähigkeit zur Pigmentbildung verloren hatte. Während die meisten somatischen

Mutationen neutral sind oder nur Funktionseinbußen der betroffenen Zellen bewirken, führen Mutationen in einigen die Zellvermehrung regulierenden Genen (darunter Punktmutationen und Amplifikationen) zu Krebs. Eine einzelne Mutation ist für die Entstehung von Krebs jedoch nicht ausreichend; vielmehr müssen dazu mehrere Mutationen zusammenkommen. Die Zahl der Mutationen in den Krebszellen nimmt mit dem Fortschreiten der Krankheit zu. Eine Ursache dafür ist, dass bei Krebszellen der Mechanismus des programmierten Selbstmords (Apoptose) verloren geht, mit dem sich normalerweise genetisch schwer defekte Zellen selbst eliminieren. Einige dieser Mutationen können Zellen gegen die Wirkung bestimmter Krebsmedikamente unempfindlich machen.

### SNPs: Kleiner Unterschied – große Bedeutung

SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms) sind Stellen im Genom, an denen sich die DNA eines Teils der Menschheit von Rest in einem einzelnen Basenpaar unterscheidet. Solche Stellen finden sich rund alle 500 bis 1000 Basenpaare, quer über das Genom verteilt. Meist wirken sie sich im Phänotyp nicht aus. Manchmal sorgen sie jedoch für eine Abweichung in der Aktivität oder im Expressionslevel eines Proteins; so auch im nebenstehenden Beispiel.



#### Erbgut Schülerin

... GCCATTGC ...  
... CGGTAACG ...

Single Nucleotide  
Polymorphism (SNP)

#### Erbgut Schüler

... GCCTTTGC ...  
... CGGAAACG ...

DNA wird abgelesen, ein Protein entsteht;  
bei der Schülerin das Protein A1, beim Schüler das Protein A2.



Beide werden mit dem Medikament Ixin® behandelt.

**Protein A1** baut den Wirkstoff sehr rasch ab. Deshalb schlägt die Behandlung bei der Schülerin nicht an.

**Protein A2** baut den Wirkstoff durchschnittlich schnell ab. Er kann vorher noch wirken. Bei diesem Schüler schlägt die Behandlung an.

# Individueller behandeln mit personalisierter Medizin

**So effektiv und so schonend wie möglich behandeln – das ist das Ziel jedes Arztes. Mit personalisierter Medizin, die immer mehr individuelle Eigenheiten jedes Menschen berücksichtigt, kann er sich ein Stück auf dieses Ziel zubewegen. Personalisierte Medizin ist heute noch mehr Konzept als Alltag, aber es gibt Beispiele, wo Arzneimittel bereits erfolgreich „personalisiert“ eingesetzt werden.**

Ärzte haben zu allen Zeiten versucht, Therapien passend zu den individuellen Gegebenheiten des Patienten zu verordnen. Im Ergebnis beschränkte sich das allerdings häufig darauf, eine möglichst genaue Diagnose der Krankheit zu stellen, dann ein für diese Krankheit zugelassenes Medikament zu verordnen und anschließend dessen Wirksamkeit und Verträglichkeit zu erfassen – im einfachsten Fall anhand von Berichten des Patienten, aber auch aufwendiger mit Blut- und anderen Laboruntersuchungen oder Bildgebung mittels Röntgenstrahlen, Ultraschall oder

Kernspintomographie. Darauf aufbauend wurde die Therapie nachjustiert, etwa die gewählte Dosis erhöht oder die Therapiedauer verlängert. Stellte der Arzt keinerlei Wirksamkeit fest, war eine Therapieumstellung die Konsequenz.

Personalisierte Medizin bedeutet demgegenüber, über die genaue Diagnose hinaus möglichst viele der individuellen Gegebenheiten eines Patienten von vornherein zu erfassen und in die persönliche Therapieplanung einzubeziehen, sodass man hinsichtlich Wirksamkeit, Verträglichkeit



## Definition

„Personalisierte Medizin“ bedeutet, über die genaue Krankheitsdiagnose hinaus möglichst viele individuelle Gegebenheiten eines Patienten in die persönliche Therapieplanung einzubeziehen. Zu diesen Gegebenheiten zählen insbesondere die Gene des Patienten.



und passender Dosierung nicht länger auf Versuch und Irrtum angewiesen ist. Dazu nutzt die personalisierte Medizin die Fortschritte in der molekularen Medizin, insbesondere was Gene und deren Expression betrifft.

## Biomarker und diagnostische Tests

Voraussetzung hierfür sind diagnostisch erfassbare Eigenschaften (Biomarker), von denen bekannt ist, dass sie Hinweise auf die Wirksamkeit oder Verträglichkeit eines Wirkstoffs geben. In der Krebsmedizin sind das meist bestimmte Gensequenzen oder Oberflächenproteine der Tumorzellen; sonst meist spezielle Proteine, deren Konzentration im Blutserum relevant ist, oder Gensequenzen, für die der Patient homo- oder heterozygot sein kann.

Für die Patienten mit unterschiedlichen Biomarker-Resultaten sind dann jeweils dazu passende Medikamente vorzuziehen oder unterschiedliche Dosierungen des gleichen Medikaments zu verwenden.

Identifiziert werden geeignete genbasierte Biomarker vor allem in sogenannten pharmakogenetischen Studien. Inzwischen finden bei mindestens einem Fünftel aller Arzneimittel-Entwicklungsprojekte solche Studien statt. Vorrangig wird untersucht, ob sich „Non-Responder“ – d. h. Patienten, die auf das Medikament nicht ansprechen – und Patienten, bei denen das Medikament schwere Nebenwirkungen hervorruft, durch genetische Eigenheiten auszeichnen. Sind diese gefunden, kann ein diagnostischer Test entwickelt werden, der diese Eigenheit(en) nachweist. Er kann bzw. muss dann vor der Arzneimittelverordnung eingesetzt werden.

Als Biomarker für die Personalisierung kommen aber auch andere Faktoren



als Gensequenzen in Betracht, etwa aus menschlichem Blut bestimmbar Laborwerte wie die seit Jahrzehnten medizinisch genutzten Leberwerte.

### Persönliche Medikamente?

Denkbar – und in einigen wenigen Fällen ebenfalls schon Realität – ist es darüber hinaus, nicht nur die Medikamentenauswahl, sondern sogar die Medikamente selbst so individuell zu machen wie eine Eigenblutspende.

So ist in den USA seit 2010 ein therapeutischer Impfstoff zugelassen, der maßgeschneidert für jeden Prostatakrebspatienten einzeln hergestellt wird. Er enthält Proteine aus den Tumorzellen des Patienten, die in einer Zubereitung mit geeigneten Hilfsstoffen das Immunsystem des Patienten zum Angriff gegen im Körper nach einer Operation verbliebene Krebszellen mobilisieren können.

Der Impfstoff dient also nicht der Krebsvorbeugung, sondern ist ein Therapiebaustein. Studien zufolge lässt sich so das Leben vieler Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakrebs verlängern.

Viele Unternehmen und Forschungseinrichtungen arbeiten derzeit an ähnlichen therapeutischen Krebsimpfstoffen. In einem Projekt werden die nötigen, für den individuellen Tumor charakteristischen Proteine nicht aus dem Tumorgewebe extrahiert, sondern im Labor gentechnisch nachproduziert (in Tabakblättern!).

Nicht nur der Herstellungsaufwand für individuelle Medikamente ist enorm und ihr Einsatz dementsprechend zwangsläufig kostspielig. Auch hinsichtlich der Arzneimittelsicherheit sind solche Medikamente Ausnahmefälle: Denn normalerweise sind Medikamente nur dann zulassungsfähig,



Mithilfe eines Genchips lässt sich im Labor feststellen, mit welchen Varianten der für den Medikamentenstoffwechsel relevanten Gene ein Patient ausgestattet ist.

wenn der Hersteller zeigen kann, dass er die Zusammensetzung in engen Grenzen konstant hält, und wenn sich Medikamente mit genau dieser definierten Zusammensetzung in Studien mit Hunderten oder Tausenden von Patienten bewährt haben. Das zu zeigen ist jedoch bei diesen individuellen Medikamenten schlicht unmöglich.

Letztlich ist davon auszugehen, dass individuelle Medikamente zwar ihren Platz in der Medizin einnehmen, aber immer ein Sonderfall bleiben werden. Es ist wie beim Kleiderkauf: Ein maßgeschneidertes Designerteil kommt nur für die wenigsten Anlässe infrage, aber fast immer genügt es ja auch, unter den vorproduzierten Kleidungsstücken in Standardgröße eins mit der individuell passenden Konfektionsgröße auszuwählen. Das zweite Vorgehen entspricht dem der personalisierten Medizin.

### Hinweis Arbeitsblatt 3

Ein Schaubild erläutert den Zusammenhang zwischen genetischen Polymorphismen (SNPs) und der Anwendung pharmakogenomischer Untersuchungen in der medizinischen Diagnostik. Dazu finden sich Arbeitsaufträge.

## Derzeit 20 Medikamente

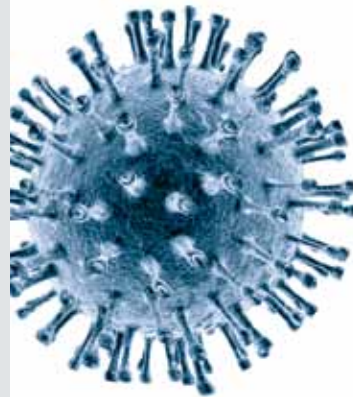
Vom „personalisierten Einsatz“ von Medikamenten spricht man heute, wenn vor deren Verordnung ein Vortest auf bestimmte Patienten-Eigenschaften durchgeführt werden muss oder dies von medizinischen Fachgesellschaften empfohlen wird; und das Ergebnis dieses Vortests gibt den Ausschlag, ob das Medikament überhaupt verordnet wird oder wie es dosiert wird. In Deutschland ist dies derzeit bei 20 Medikamenten der Fall (siehe [www.vfa.de/personalisiert](http://www.vfa.de/personalisiert)). Weitere Medikamente im Tandem mit korrespondierenden Vortests dürften in Kürze dazukommen.

Ein negatives Vortest-Ergebnis („Medikament nicht geeignet“) bedeutet natürlich nicht, dass der Patient gar nicht behandelt wird, sondern veranlasst den Arzt, für den Patienten ein anderes Medikament oder eine andere Behandlungsmöglichkeit auszuwählen. „Personalisiert“ ist also eigentlich nicht das konkrete Medikament (viele andere Patienten erhalten es ja ebenfalls), sondern die Therapieentscheidung.

# Wo personalisierte Medizin helfen kann

## HIV

HIV-Infektionen werden mit einer Kombination mehrerer Wirkstoffe behandelt. Oft ist Abacavir einer davon. Er hemmt das virus-eigene Enzym Reverse Transkriptase und somit die Virenvermehrung. Fünf bis acht Prozent aller Patienten reagieren aber auf Abacavir mit einer schweren allergischen Reaktion. Der Grund dafür liegt in einer genetischen Variante des für Immunreaktionen relevanten Gens HLA-B, und zwar ganz genau im Allel HLA-B\*5701. Seit 2008 wird daher anhand eines Gentests vor einer Behandlung mit Abacavir das Vorhandensein dieses Genmarkers ausgeschlossen. Nur dann darf das Medikament verabreicht werden.



## Brustkrebs

Ein Viertel aller Brustkrebspatientinnen hat ein HER2-positives Mammakarzinom, eine besonders aggressive Form der Erkrankung. Mit einem diagnostischen Test kann der für diese Erkrankung spezifische Biomarker, eine übermäßige Bildung des Wachstumsfaktor-Rezeptorproteins HER2, nachgewiesen werden. Diese ist die Folge einer somatischen Mutation in den Tumorzellen, nämlich einer Duplikation des HER2-Gens. Medikamente, die an HER2 ansetzen wie der Antikörper Trastuzumab oder das chemisch-synthetische Lapatinib, bremsen die Vermehrung der HER2-überexprimierenden Zellen und damit Tumorwachstum und Metastasenbildung.

## Hepatitis C



Auch bei Hepatitis C kann die personalisierte Medizin möglicherweise künftig zur Verbesserung der Therapiechancen beitragen. Die genaue Sequenz der beiden Allele des Gens IL28B beim Patienten gibt Auskunft darüber, wie groß die Heilungschancen bei einer Standard-Kombinationstherapie mit dem Immunmodulator PEG-Interferon und dem Virusstatikum Ribavirin sind. Derzeit wird untersucht, was sich daraus für die individuell optimale Behandlungsdauer und Wirkstoffdosierung ableiten lässt.

## Organ- transplantationen



Mit Azathioprin lassen sich Abstoßungsreaktionen nach einer Organtransplantation unterdrücken. Dabei spielt das Enzym Thiopurinmethyltransferase (TPMT) eine Rolle: Bei einer niedrigen TPMT-Aktivität (wie sie bei Teilen unserer Bevölkerung gegeben ist) wird Azathioprin langsamer abgebaut, was bei voller Dosis das Risiko einer Knochenmarkschädigung erhöht. Deshalb geben Ärzte das Azathioprin entweder einschleichend und achten auf Nebenwirkungen oder führen vor der Therapie einen TPMT-Aktivitätstest durch. Deutet der Test auf eine unverminderte Aktivität, kann das Azathioprin normal dosiert werden, andernfalls wird es sehr niedrig dosiert oder eine alternative Therapie eingeleitet.

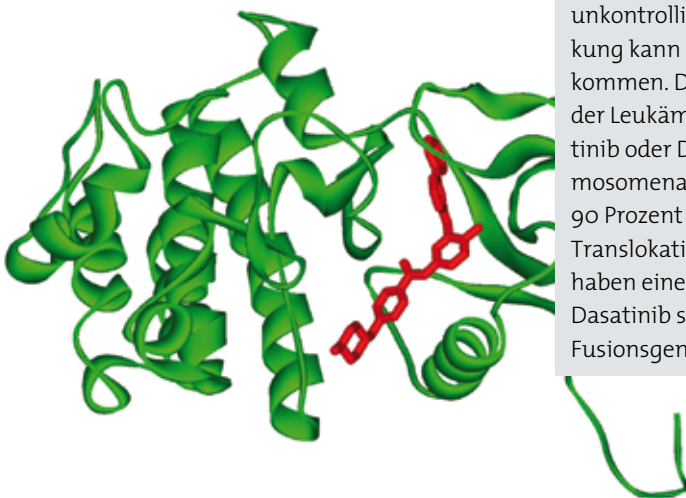
## Lungenkrebs

Auch bei der häufigsten Lungenkrebsform, dem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC), hilft die personalisierte Krebstherapie. Bei 10 bis 15 Prozent aller NSCLC-Patienten in der westlichen Welt weisen die Tumorzellen eine Mutation im Gen für einen bestimmten Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) auf. Von diesen Patienten sprechen drei Viertel auf die Therapie mit dem chemischen Wirkstoff Gefitinib an – verglichen mit nur einem Prozent aller Erkrankten ohne diese Mutation. Vor Therapiebeginn mit Gefitinib muss diese Mutation daher nachgewiesen werden.



## Chronisch myeloische Leukämie (CML)

Die meisten CML-Patienten haben in ihrem Knochenmark und im Blut Leukozyten bzw. Vorläuferzellen von ihnen mit einem anomalen Chromosom, das durch eine Translokation entstanden ist: das Philadelphia-Chromosom. Ein an der Fusionsstelle neu formiertes Gen bildet ein Protein (im Bild grün), das die unkontrollierte Teilung der Zelle auslöst. Im Verlauf der Erkrankung kann es zum vollständigen Versagen der Immunabwehr kommen. Die daraus resultierende ungebremste Vermehrung der Leukämiezellen lässt sich mit Imatinib (im Bild rot), Nilotinib oder Dasatinib blockieren. Auch hier liefern eine Chromosomenanalyse oder ein Gentest wichtige Informationen: 90 Prozent der Patienten, bei denen sich diese folgenschwere Translokation nachweisen lässt, sprechen auf Imatinib an und haben eine sehr viel bessere Überlebensrate. Nilotinib und Dasatinib sind darüber hinaus auch dann wirksam, wenn das Fusionsgen bestimmte Mutationen aufweist.





# „Kommt ein Mann zum Arzt ...“

## Personalisierte Medizin in der Praxis



Ein Mann kommt zum Arzt und schildert seine Beschwerden.



Der Arzt untersucht ihn gründlich ...



... und nimmt ihm auch Blut ab.

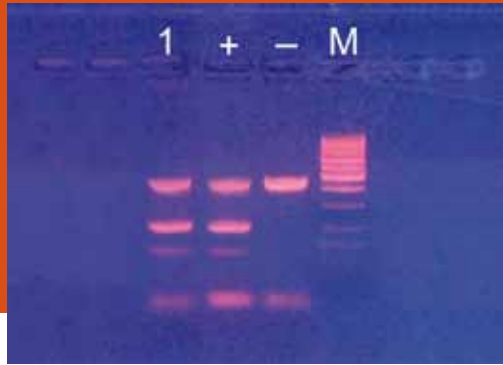


„Gegen Ihre Krankheit gibt es mehrere Medikamente“, erklärt der Arzt. „Das wirksamste davon wird leider nicht von jedem vertragen. Aber ein Gentest wird zeigen, ob es für Sie in Betracht kommt.“



Im Labor wird aus der Blutprobe des Patienten die DNA gewonnen und darin insbesondere ein einzelnes, für die Verträglichkeit des Medikaments relevantes Gen analysiert.





Eine Elektrophorese zeigt schließlich die Genbeschaffenheit: Für den Patienten (Spur 1) ergibt sich das gleiche Bandenmuster wie bei anderen Menschen, die das Medikament gut vertragen (Spur +), und nicht wie bei solchen, die es schlecht vertragen (Spur -). Bei M ist ein Molekulargewichtsmarker zu sehen.



Dieses Ergebnis erhält anderntags auch der Arzt.



„Der Test zeigt, dass Sie das Medikament vertragen können!“, berichtet der Arzt dem erleichterten Patienten.



„Wenn Sie einverstanden sind, werde ich es Ihnen jetzt verschreiben.“



Zu Hause beginnt der Patient, das Medikament einzunehmen.



Einige Tage später geht es ihm schon wieder besser. Unangenehme oder gar problematische Nebenwirkungen sind ausgeblieben.

# Die Zukunft der personalisierten Medizin

Zeitbild Wissen sprach mit Dr. Wolfgang Plischke, dem Vorsitzenden des Verbands der forschenden Pharma-Unternehmen (vfa) und Forschungsvorstand Bayer AG



**Wird die personalisierte Medizin den Medikamentenmarkt revolutionieren oder eher ein kleiner, feiner Bereich sein, der viel Forschungsaufwand erfordert und überaus kostspielig ist? Und wer legt fest, was prioritär für die personalisierte Medizin entwickelt wird?**

Personalisierte Medizin ist darauf angelegt, das richtige Medikament für den einzelnen Patienten auszusuchen. Es ist ja etwas Gutes, wenn man weiß, dass das Medikament wirkt und dem Patienten helfen wird!

Allerdings: Der Forschungsaufwand für personalisierte Medizin ist hoch. Früher musste man ja „nur“ ein Arzneimittel entwickeln – heute dazu auch noch die Testsysteme. Das kostet natürlich viel Geld. Im Augenblick findet die personalisierte Medizin vor allem in der Krebstherapie statt. Aber ich bin zuversichtlich, dass sich das in den nächsten fünf oder zehn Jahren auf andere Krankheitsbilder ausweiten wird. Priorität hat dabei, welchen Schweregrad eine Krankheit hat. Aber in den Labors der Firmen und in den klinischen Prüfungen bemühen wir uns heute, für fast jedes Arzneimittel personalisierte Medizin mitzuentwickeln.

**Gendiagnostik stößt nicht immer auf Akzeptanz. Könnte die personalisierte Medizin, sofern Gentests erforderlich sind, dazu beitragen, dass sich die Haltung in dieser Frage ändert?**

Sie wissen ja, dass Gentests heute schon eingesetzt werden, wenn ein Tatverdächtiger überführt werden

soll. Da sind Gentests längst allgemein anerkannt und gutgeheißen! In der personalisierten Medizin benutzt man Gentests, um zu prüfen, ob ein Medikament für einen Patienten besonders gut geeignet ist. Auch das ist etwas Positives, nützt dem Patienten und natürlich dem, der diese spezielle Therapie bezahlen muss. Ich glaube also, dass die personalisierte Medizin dazu beitragen kann, die Akzeptanz von Gentests zu erhöhen.

**Krebstherapien sind derzeit immer wieder im Gespräch, weil eher wenig Menschen von eher kostspieligen Therapien profitieren. Häufig liegt der Vorteil darin, ein paar Wochen länger zu leben bei gleichzeitig vielen Nebenwirkungen. Was kann die personalisierte Medizin heute schon zu einer erfolgreichen Krebstherapie beitragen? Und in Zukunft?**

Ich glaube, dass wir in der Krebstherapie eine Verlängerung der Lebenszeit sehen werden, die über die heutigen Erfahrungen hinausgeht. Mithilfe der personalisierten Medizin wird man in Zukunft Patienten mit einem für sie ausgesuchten Cocktail von Arzneimitteln behandeln wie z. B. in der HIV-Therapie. Das ist unsere Vision für die Krebstherapie, dass Krebs quasi zu einer chronischen Erkrankung wird, mit der man lange leben kann.

**Was sind die größten Herausforderungen, vor die uns die personalisierte Medizin stellt?**

Das Problem liegt in der Komplexität der Wissenschaft, die ihr zugrunde



liegt. Wir wissen schon lange, dass manche Patienten auf ein bestimmtes Arzneimittel positiv reagieren, während es bei anderen Patienten nicht hilft. Aber deshalb wissen wir noch lange nicht, warum das so ist. Da ist noch viel Forschungsarbeit in den nächsten fünf, zehn, 15 Jahren notwendig, um das für viele einzelne Krankheiten aufzuklären.

**Wer sich heute für personalisierte Medizin interessiert, was sollte er morgen studieren, um übermorgen in diesem Bereich tätig sein zu können?**

Da kann man vieles studieren: Chemie, Biochemie, Biologie, Medizin, Ingenieurwesen, Physik. Man muss sich nur passend spezialisieren.

**Wäre die personalisierte Medizin auch geeignet, Vorsorge zu treffen bzw. im Rahmen einer gesunden Lebensführung eingesetzt zu werden?**

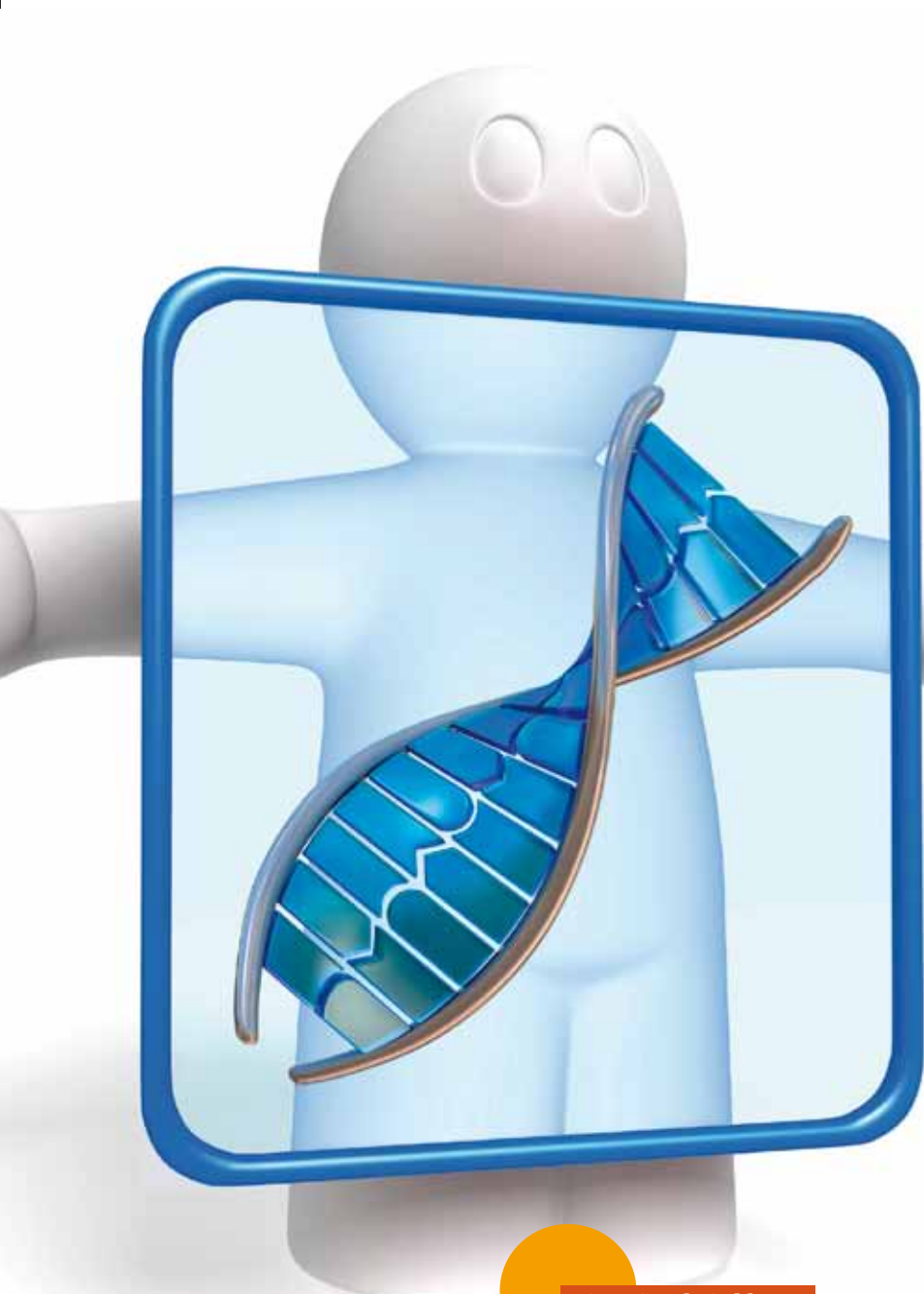
Wie gesunde Lebensführung geht, das weiß man: Man muss gesund essen und sich bewegen. Dazu braucht man keinen Gentest. Sicher kann man eine Assoziation herstellen zwischen bestimmten Genen und – sagen wir mal – der Empfindlichkeit einer Person auf bestimmte Umweltreize.

Aber Krankheiten sind bis auf wenige Ausnahmen nicht nur von einem einzelnen Gen abhängig, sondern von einem ganzen Gen-Cluster. In diesen Fällen weiß man heute noch viel zu wenig, um daraus Vorsorgeempfehlungen ableiten zu können.

**Was wünschen Sie sich ganz persönlich in Sachen personalisierte Medizin? Was könnte man in Zukunft von der personalisierten Medizin erwarten? In welchem Zeitraum?**

Die Erfahrung in der Erforschung und Entwicklung von Arzneimitteln sagt mir, dass wir meistens viel zu optimistisch sind, was die Geschwindigkeit von neuen Entwicklungen angeht. Aber sagen wir mal die nächsten zehn, 20 Jahre – das ist ein Zeitraum, den man sich sicher vornehmen kann. Da würde ich mir wünschen, dass wir in der Krebstherapie einen richtigen Schritt nach vorne machen; bei manchen Krebsarten vielleicht wirklich zu einer chronischen Therapie kommen. Das wäre ein wahnsinniger Schritt nach vorne!

# Der gläserne Mensch: Durchsichtig für alle und jeden?



## „Muss ich meine Gene kennen?“

Die Frage nach einem Gentest stellt sich meist im Rahmen der medizinischen Diagnostik, aber auch in der Forensik oder bei der privaten Genanalyse (Vaterschaftstest). Wenn in der eigenen Familie schon eine Erbkrankheit oder Krebs mit genetischem Hintergrund aufgetreten ist – etwa Brustkrebs –, kann es hilfreich sein, Risiken zu kennen, um vorzubeugen. Pharmakogenetische Tests untersuchen genetische Unterschiede, die die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Medikamenten bestimmen. So wird die Auswahl der richtigen Therapie mit möglichst wenig Nebenwirkungen erleichtert. Auch wer sich entschlossen hat, im Bedarfsfall Blutstammzellen für einen Leukämiekranken zu spenden, muss einem Gentest zustimmen. Denn damit wird festgestellt, für welche Empfänger die Stammzellen überhaupt ausreichend verträglich sind, dass es nicht zu lebensgefährlichen Immunreaktionen kommt.

Aber für jeden Menschen gilt auch hier das Recht auf Nicht-Wissen: Niemand darf zu einem Gentest gezwungen werden. Schon deshalb dürfen weder Arbeitgeber von ihren Mitarbeitern noch Versicherungen von ihren Kunden Gentests verlangen. Auch heimlich oder ohne Zustimmung beider Eltern durchgeführte Vaterschaftstests sind in Deutschland verboten.

## „Ich will nicht, dass man mein Genom kennt.“

Das muss man auch nicht. Vor einer genetischen Untersuchung muss in jedem Fall eine freiwillige schriftliche Einwilligung gegeben werden. Ein Gentest bezieht sich auch immer

### Hinweis Arbeitsblatt 4

Anhand der Diskussion um Gentests aus dem Internet erschließen sich den Schülerinnen und Schülern ethische Aspekte gendiagnostischer Verfahren.



ausschließlich auf das spezielle Untersuchungsinteresse, d. h. es wird grundsätzlich nie das komplette Genom sequenziert. Bei einem medizinisch-diagnostischen Test zum Beispiel auf die Verträglichkeit des Medikaments Abacavir wird nur der dafür relevante Genmarker HLA-B\*5701 betrachtet. Aus diesem Test lassen sich keine weiteren Rückschlüsse auf Krankheitsrisiken (etwa ein erhöhtes Diabetes-Risiko) ziehen, und auch eine Vaterschaft könnte mithilfe dieses Tests allein nicht ausgeschlossen und schon gar nicht als wahrscheinlich bestätigt werden.

Wer einen Gentest machen möchte, kann sich zudem auf die ärztliche Schweigepflicht verlassen – und auf das deutsche Datenschutzgesetz. Selbst wenn es um eine Straftat geht und zur Identifikation des Täters gleich zahlreiche Personen zum Gentest gebeten werden, ist die Teilnahme freiwillig.

### „Gentests auf Bestellung – geht das?“

Nicht nur Pizzas, sondern auch Geninformationen kommen auf Bestellung direkt ins Haus. In den USA sind sogenannte Direct-to-Consumer-Gentests im Internet erhältlich: Einfach die gewünschte Untersuchung anklicken, Proben wie Haare oder ein paar Mundschleimhautzellen auf Wattestäbchen einschicken – und schon kommt das Ergebnis per Post oder via Webportal! Mit einem möglicherweise belastenden Testergebnis und den daraus resultierenden Konsequenzen ist man dann jedoch allein, da oft keine Erläuterungen angeboten werden. Deutschen Firmen sind solche Angebote im Internet untersagt.



Auch für polizeiliche Ermittlungen kommen Gentests zum Einsatz.

Die Tests dürfen nur von Ärzten angeordnet werden, die die Ergebnisse auch übermitteln und die getesteten Personen auch vor und nach dem Test beraten müssen. Es ist übers Internet dennoch jedem möglich, ausländische Anbieter für Direct-to-Consumer-Tests zu nutzen – auch wenn Experten hierzulande davor warnen.

### Wann sind Vaterschaftstests erlaubt?

Auch Vaterschaftstests werden mittlerweile von Dienstleistern im Internet angeboten; und in diesem Falle dürfen auch deutsche Anbieter dabei sein, wenn sie sicherstellen, dass sie ausschließlich Tests durchführen, für die die Einwilligung aller Sorgeberechtigten vorliegt. Für diese müssen natürlich biologische Proben vom (potenziellen) Vater und vom Kind eingesandt und analysiert werden.

Problematisch ist, dass ohne Einverständnis (z. B. im Ausland) durchgeführte Tests zwar vor deutschen Gerichten keinen Bestand haben (und sogar mit Geldbußen bis 5 000

Euro geahndet werden können), aber natürlich Informationen „in die Welt setzen“, die sich nicht mehr zurücknehmen lassen und das Verhältnis der Betroffenen zueinander irreversibel verändern können.

### Gentests und Kinderwunsch: Designerbaby oder gesundes Kind?

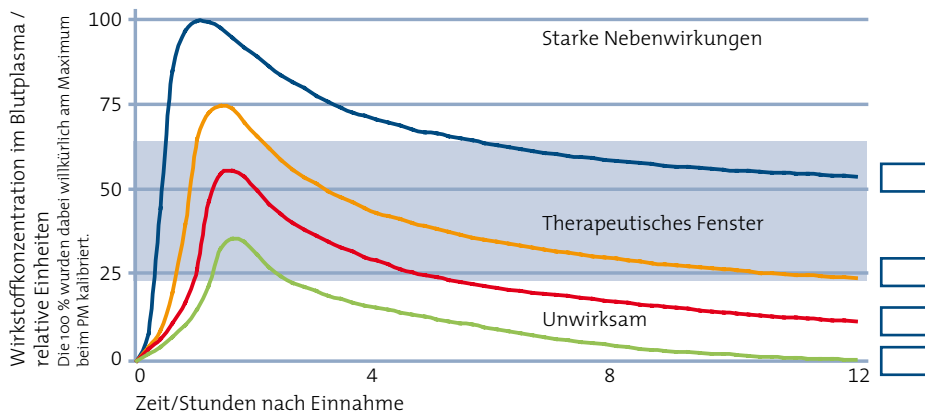
Die Diskussionen um die sogenannte Präimplantationsdiagnostik (PID) erhitzen die Gemüter immer wieder aufs Neue. Für Paare mit Kinderwunsch wären Gentests eine Möglichkeit, nach einer künstlichen Befruchtung und vor dem Einsetzen des Embryos (meist eines Sechs- oder Achtzellers) in die Gebärmutter festzustellen, ob dieser das Risiko für eine schwere Erbkrankheit in den Genen trägt. Wie Mediziner berichten, spielen bei den Eltern Fragen nach der Lebensfähigkeit und möglichen Schwerstbehinderungen eine weitaus größere Rolle als der Wunsch nach einem Kind mit blauen Augen. Auch die Befürworter von PID sehen sie ausschließlich als Hilfe im Kontext solcher existenzieller Risiken an.



# Die vier Metabolisierer-Phänotypen

Die Unterschiede in der Konzentration und Verweildauer eines Wirkstoffs im Körper eines Patienten sind abhängig von der individuellen Enzymausstattung. Eine wichtige Rolle spielen dabei u. a. die Cytochrom-P450-Enzyme, die den Abbau vieler Wirkstoffe katalysieren. Sind sie oder andere Abbauenzyme verändert oder nur geringgradig exprimiert, kann das erhebliche Auswirkungen auf die Wirksamkeit von Medikamenten haben.

Vier Metabolisierungstypen werden unterschieden:



Angaben zur Dosierung und Einnahmehäufigkeit von Wirkstoffen sind in der Regel auf Patienten mit normaler bis leicht schneller Enzymtätigkeit abgestimmt. Mit einer normalen Dosis wird bei ihnen eine Konzentration im Blutplasma (Spiegel) erreicht, die sich längere Zeit innerhalb des „therapeutischen Fensters“ bewegt, ehe sie unter die Wirksamkeitsschwelle fällt.

Wirkstoffe werden sehr schnell abgebaut. Hier besteht die Gefahr, dass sie deshalb nur eine sehr kurzfristige, eine geringe oder gar keine therapeutische Wirkung erzielen.

Wirkstoffe werden nur langsam metabolisiert. Deshalb können bei normaler Dosierung verstärkt Nebenwirkungen bis hin zu Vergiftungen auftreten, da es ab der zweiten Einnahme zu stark überhöhten Wirkspiegeln kommt.

Wirkstoffe werden verlangsamt verstoffwechselt. Bei normaler Dosierung ist die Wirkdauer verlängert, Nebenwirkungen sind wahrscheinlicher. Ab der zweiten Einnahme drohen dauerhaft Wirkspiegel oberhalb des therapeutischen Fensters.

## Arbeitsaufträge

- 1 Ordnen Sie den Texten die entsprechenden Bezeichnungen zu. Tragen Sie in der Grafik ein, welche Kurve für welchen Metabolisierungstyp steht.
- 2 Erläutern Sie anhand der Grafik, was das „therapeutische Fenster“ bedeutet.
- 3 Wie kann ein Arzt seine Verordnung bzw. seine Anweisungen an den Patienten ändern, wenn er feststellt, dass dieser das ihm verordnete Medikament nicht normal, sondern ultraschnell metabolisiert?

**Ultraschneller Metabolisierer**  
Ultra Rapid Metabolizer **UM**

**Normaler Metabolisierer**  
Extensive Metabolizer **EM**

**Eingeschränkter Metabolisierer**  
Intermediate Metabolizer **IM**

**Langsamer Metabolisierer**  
Poor Metabolizer **PM**

# Die Dosis macht das Gift: Effekte von Fehldosierungen

**Kochsalz ist ein gutes Beispiel dafür, dass Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Substanz dosisabhängig sind. Einerseits ist Natriumchlorid für Menschen und Tiere ein lebenswichtiger Mineralstoff, der den Wasserhaushalt im Körper reguliert und Ionen liefert, die für potenzialabhängige Membranvorgänge wichtig sind – in hohen Dosen kann es jedoch auch schädlich sein.**

**Bei Medikamenten sind Wirksamkeit und Verträglichkeit ebenso von der Dosis abhängig, wie die folgenden drei Beispiele zeigen.**

## Diabetes

Bei einem \_\_\_\_\_ Diabetes ist die genaue Dosierung des \_\_\_\_\_ Insulin wichtig, um den Insulinmangel auszugleichen, ohne durch Überdosierung eine \_\_\_\_\_ (= \_\_\_\_\_) zu provozieren. Hierfür wird ein \_\_\_\_\_, die Glukosekonzentration im Blut (Blutzuckerspiegel), mit einem Selbsttest gemessen. Der Patient bestimmt dann die zu injizierende Insulindosis anhand des aktuellen Wertes und äußerer Faktoren, wie zum Beispiel, was er zu essen beabsichtigt.

## Niereninsuffizienz

Erythropoetin, kurz \_\_\_\_\_, wird als Eiweiß-Hormon in der Niere produziert und regt die Bildung roter Blutzellen (Erythrozyten) aus Vorläuferzellen des Knochenmarks an. Erkrankt die \_\_\_\_\_, wird zu wenig Erythropoetin produziert und es droht eine \_\_\_\_\_ (= \_\_\_\_\_). Von EPO profitieren vor allem Patienten mit chronischem Nierenversagen, die regelmäßig eine \_\_\_\_\_ benötigen, da die Blutarmut damit verhindert wird. Jedoch ist eine vorsichtige Dosierung wichtig, um eine \_\_\_\_\_ durch ein Übermaß an roten Blutkörperchen zu vermeiden. Beim Doping im Sport wird EPO dazu missbraucht, die Erythrozytenkonzentration über das Normalmaß hinaus zu treiben, sodass mehr \_\_\_\_\_ in die Muskeln transportiert und die Ausdauerleistung gesteigert wird. Durch die Verdickung des Blutes drohen jedoch \_\_\_\_\_, die zum Tod führen können.

## Kardiovaskuläre Erkrankungen und die Blutgerinnung

Bei Erkrankungen des Gefäßsystems (z. B. Arteriosklerose, Herzinfarkt, Schlaganfall) können \_\_\_\_\_ entstehen. Hier werden Substanzen gegeben, die die Gerinnung \_\_\_\_\_ (Antikoagulantien), um damit die Bildung von \_\_\_\_\_ und dadurch ausgelöste Embolien in der \_\_\_\_\_ oder in den Venen zu vermeiden bzw. zu behandeln. Bei zu \_\_\_\_\_ Dosierung kann es zu Blutungen kommen, die schlecht stillbar sind.



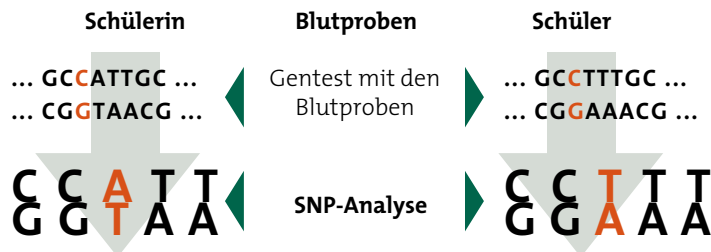
## Arbeitsaufträge

- 1 Setzen Sie folgende Begriffe in die Lücken ein. Aber Achtung: Es haben sich ein paar Begriffe zu viel eingeschlichen!  
Anämie, Biomarker, Blutarmut, Blutgerinnseln, Blutdrucksteigerung, Bluterkrankheit, Dialyse, EPO, Gerinnungsstörungen, hemmen, hoher, Hormons, Hyperglykämie, Hypoglykämie, insulinpflichtigen, Lunge, Niere, niedriger, pharmakogenetisch, Sauerstoff, senken, steigern, Thrombosen, Überdosierung, Überzuckerung, Unterzuckerung
- 2 Skizzieren Sie die Wirkweise eines Gerinnungshemmers am Beispiel von Phenprocoumon oder Warfarin. Was ist Agonist, was Antagonist? Wie lassen sich Fehldosierungen vermeiden, wie korrigieren?

Viele der genetischen Unterschiede zwischen zwei beliebigen Personen betreffen nur einzelne Basenpaare und werden daher als **Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs, sprich Snips)** bezeichnet. Die meisten SNPs haben keine Auswirkungen, manche beeinflussen jedoch die **Wirksamkeit oder Verträglichkeit bestimmter Medikamentenwirkstoffe**.

Bei einigen Krebsarten und bei Virus-Infektionen sind daher Gentests auf bestimmte SNPs vor der Verordnung schon Alltag. Künftig könnte das bei immer mehr Medikamenten der Fall sein, vielleicht auch einmal bei Asthma.

Nehmen Sie an, ein für Asthma-Medikamente relevanter SNP sei gefunden, und bei einer Schülerin und einem Schüler wird Asthma diagnostiziert. Ixin® wäre das bevorzugte Medikament zur Vorbeugung von Asthmaanfällen, doch wird es nicht von jedem vertragen. Ypsilon forte® wirkt schwächer, ist aber allgemein verträglich. Sie sind der Arzt und führen mit Blutproben beider Patienten einen entsprechenden Gentest durch.



Die Ergebnisse sind beide Male eindeutig, beide Patienten sind also für das betreffende SNP homozygot. Sie wissen aus einer Fortbildung, dass die Sequenz GGAAA mit einer Unverträglichkeit gegen den Ixin-Wirkstoff einhergeht. Was verordnen Sie der Schülerin, was dem Schüler?

**Ergebnis**  
Ich verordne der Schülerin das Medikament

**Ergebnis**  
Ich verordne dem Schüler das Medikament

## Arbeitsaufträge

- 1 Erläutern Sie anhand des Schaubilds das Prinzip der personalisierten Medizin und geben Sie an, was Sie wem verordnen würden.
- 2 Beschreiben Sie, was mit der Aussage „Von der Behandlung von Krankheiten hin zur Behandlung von Patienten“ gemeint ist.

# Gentests: Zum Nutzen oder zum Schaden?

**Das Angebot klingt verlockend – verschiedene Anbieter im Internet versprechen einen Blick in die gesundheitliche Zukunft durch die Analyse der Gene. Und es ist ganz einfach: Test übers Internet bestellen, zu Hause eine Speichelprobe abgeben, zurückschicken, und schon kommt das Ergebnis. Der Journalist Sascha Karberg hat es ausprobiert:**

## Orakel aus dem Labor

(...) Ein Passwort öffnet die Internetseite [des kommerziellen Gentest-Dienstleisters deCODEme, d. Red.] mit meinem Genprofil. 29 Krankheiten, von Alzheimer bis Diabetes, sind dort aufgelistet und die Software zeigt an, ob mein Erbgut Genvarianten enthält, die das Risiko für eines der Leiden erhöhen oder reduzieren.

Meist liegt es auf Höhe des Durchschnitts. Nur bei der altersbedingten Makuladegeneration, einer Augenkrankheit, droht Gefahr. Diese Krankheit kann im Alter das Sehvermögen sehr stark beeinträchtigen. Acht von 100 Europäern bekommen diese Krankheit, aber 20 von 100 Menschen meines Genotyps erkranken daran. Unruhig klicke ich weiter. Bei Alzheimer liegt der Balken nur knapp über dem Durchschnittswert.

Doch in der Beschreibung wird das Risiko mit 74 Prozent beziffert. Mir wird heiß und kalt. Erst genauere Recherchen zeigen, dass diese Einschätzung nur auf der Untersuchung eines einzigen Gens basiert, genau genommen sogar nur auf der Veränderung in einem einzigen DNS-Baustein dieses Gens. Alle anderen Gene, die Alzheimer beeinflussen und die negativen Einflüsse dieser Variante möglicherweise wettmachen, bleiben unberücksichtigt. (...) Gerade, als sich ein mulmiges Gefühl festsetzen will, wird es beim Klicken auf die Rubrik „Physische Erscheinung“ lustig. (...) Mit der Augenfarbe braun liegt die Genanalyse auch noch richtig, doch dann heißt es, ich sei mit 64 Prozent Wahrscheinlichkeit „rothaarig“. Braun wäre richtig gewesen. Und nichts an meiner dünnen Erscheinung spricht für eine Neigung zur Fettsucht. Oder für die prophezeite Glatze mit 40. Da müsste ich binnen eines Jahres schon sehr viele Haare verlieren.

Dass das Genorakel nicht viel besser als ein Blick in die Glaskugel ist, zeigt mir die 23andMe-Analyse [23andMe ist ein weiterer kommerzieller Gentest-Dienstleister, d. Red.], die ein paar Wochen später online abrufbar ist. Das kalifornische Institut attestiert ebenfalls rote Haare. Das Risiko für die Augenkrankheit stuft 23andMe aber niedriger ein. Interessanterweise sind sich beide Firmen nicht einig, wie viele Menschen europäischer Abstammung an der Augenkrankheit leiden. Ich nehme mir vor, keine Angst zu haben. (...)

Warum sollte ein Unternehmen, das nicht einmal die Haarfarbe richtig aus den Genen lesen kann, beim Krankheitsrisiko besser liegen?

Quelle: Sascha Karberg, Süddeutsche Zeitung, 15.09.2008

### Gentests ohne Wirkung

Für eine Studie, die Anfang 2011 veröffentlicht wurde, haben 2037 Amerikaner einen Online-Gentest für 21 Krankheiten absolviert und wurden vor und sechs Monate nach dem Test befragt. Wie die Tabelle zeigt, hatten die Testergebnisse wenig Einfluss auf den Lebensstil der Probanden.

	Besorgnis	Ernährungsverhalten	Bewegungsverhalten
auf einer Skala von	20 bis 80	0 bis 68	0 bis 246
vor dem Test	35,2	16	28,6
nach dem Test	34,6	15,2	28,6

Quelle: Bloss, Cinnamon S. et al.: Effect of Direct-to-Consumer Genomewide Profiling to Assess Disease Risk, in: New England Journal of Medicine, 364, S. 524-534, 02/2011.

Weitere Ergebnisse:

- nur eine von zehn Personen war durch die Testergebnisse verunsichert
- nur jeder Zehnte nutzte den kostenlosen Beratungsdienst der Gentest-Firma
- nur jeder Vierte zeigte die Testergebnisse einem Arzt/einer Ärztin



### Arbeitsaufträge

1. Warum können die Aussagen aus solchen kommerziellen Gentests aus dem Internet in die Irre führen? Finden Sie weitere Argumente, die nicht im Textausschnitt genannt sind.
2. Diskutieren Sie im Kurs: Möchten Sie Ihre Gene kennen, oder zumindest einige? Würden Sie eine Genanalyse über das Internet machen lassen? Erstellen Sie eine Pro- und-Kontra-Liste. Berücksichtigen Sie dabei auch die Ergebnisse der Studie.
3. Derzeit sind kommerzielle Gentests für jedermann in Deutschland verboten. Würden Sie unter bestimmten Auflagen eine Liberalisierung für die Anbieter befürworten? Welche Auflagen sollten das sein?
4. Wo werden ebenfalls Gentests eingesetzt; wann und in wessen Händen sind sie Ihrer Meinung nach sinnvoll?

# Hätten Sie's gewusst?

## Das Quiz zur personalisierten Medizin



### Arbeitsauftrag 1

**Welche der folgenden Aussagen sind richtig? Es sind mehrere Antworten möglich.**

#### Frage 1

- a Die personalisierte Medizin basiert auf der Beobachtung, dass Patienten verschieden sind und unterschiedlich auf ein Medikament ansprechen.
- b Personalisierte Medizin berücksichtigt nur die Gene eines Patienten.
- c Mit personalisierten Therapien können nutzlose Behandlungen ausgeschlossen werden.
- d Die Pharmakogenetik nutzt die individuellen genetischen Informationen der Patienten, um die Wirksamkeit von Arzneimitteln vorherzusagen.

#### Frage 2

- a Ein Arzneimittel-Wirkstoff verteilt sich in allen Körpergeweben, bis ein konstanter Wirkspiegel im Plasma erreicht ist.
- b Jedes oral aufgenommene Medikament wird durch die Leber verstoffwechselt.
- c Die individuelle Enzymausstattung bestimmt die Wirksamkeit eines Medikaments.
- d Jeder oral eingenommene Wirkstoff passiert erst das Herz, ehe er in die Leber gelangt.

#### Frage 3

- a Nebenwirkungen werden stets durch Überdosierung eines Medikaments ausgelöst.
- b Eine langsame Metabolisierung führt bei Standarddosierung zu einer überhöhten Wirkstoffkonzentration im Plasma.
- c Bei Vitamin-C-Mangel und Vitaminpräparaten gibt es eine enge Beziehung zwischen Dosis, Wirkung und Verträglichkeit.
- d Das therapeutische Fenster eines Arzneimittels ist das Intervall zwischen der therapeutisch wirksamen Mindestdosis und der giftigen Dosis.

#### Frage 4

- a Fehlerhafte DNA-Replikation führt im Laufe eines Lebens zu Mutationen.
- b Eine Erbgutveränderung in einer somatischen Zelle wird an Kinder weitervererbt.
- c Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) sind Veränderungen einzelner Basenpaare der DNA, die zu Krankheiten führen können.
- d Manche Mutationen machen Tumorzellen gegen bestimmte Medikamente unempfindlich.

#### Frage 5

- a Pharmakogenetische Tests können bestimmte Nebenwirkungen von Medikamenten vorhersagen.
- b In der personalisierten Medizin werden in der Regel individuelle Medikamente für einzelne Personen entwickelt.
- c SNPs sind immer der Grund, warum ein Medikament bei einem Patienten wirkt und bei einem anderen nicht.
- d Biomarker sind körpereigene Substanzen, die Auskunft über Gesundheit oder Krankheit geben.

### Arbeitsauftrag 2

**Nennen Sie drei Krankheiten, bei denen heute schon personalisierte Medizin zum Einsatz kommt:**

---



---



---



---



---



# Lösungshinweise

## Arbeitsblatt 1

### Aufgabe 1:

Zuordnung der Texte von oben nach unten: Normaler Metabolisierer (EM), Ultraschneller Metabolisierer (UM), Langsamer Metabolisierer (PM), Eingeschränkter Metabolisierer (IM)

Bezeichnung der Kurven von oben nach unten: PM, IM, EM, UM

### Aufgabe 2:

Das „therapeutische Fenster“ bezeichnet den Bereich, in der die Konzentration eines Wirkstoffs hoch genug für die Wirkung, aber (im Regelfall) nicht hoch genug für inakzeptable Nebenwirkungen ist. Es wird stets vorsichtig festgelegt, da auch normale Metabolisierer in der Zone dicht oberhalb der Oberkante keineswegs automatisch alle die starken Nebenwirkungen zeigen, nur einige. Zu deren Schutz liegt die Oberkante nicht höher.

### Aufgabe 3:

Der Arzt könnte den Patienten anweisen, das Medikament höher dosiert und öfter einzunehmen; er könnte auch erwägen, dem Patienten ein anderes Medikament zu verordnen, das dieser nicht so schnell metabolisiert.

Zu beachten ist außerdem, dass ein Patient für den einen Wirkstoff ein normaler Metabolisierer und für einen anderen z. B. ein langsamer Metabolisierer sein kann.

## Arbeitsblatt 2

### Aufgabe 1:

Text 1: insulinpflichtigen, Hormons, Unterzuckerung, Hypoglykämie, Biomarker

Text 2: EPO, Niere, Blutarmut, Anämie, Dialyse, Blutdrucksteigerung, Sauerstoff, Thrombosen

Text 3: Gerinnungsstörungen, hemmen, Blutgerinnseln, Lunge, hoher

### Aufgabe 2:

Bei der Synthese der Gerinnungsfaktoren II (Prothrombin), VII, IX und X sowie der gerinnungsregulierenden Proteine C, S und Z wird Vitamin K als Coenzym benötigt. Es wird dabei in unwirksames Vitamin-K-Epoxid umgewandelt, das aber durch die Vitamin-K-Epoxid-Reduktase (VKORC1) wieder regeneriert wird. Die Regeneration kann durch die Wirkstoffe Phenprocoumon oder Warfarin (die zu den sogenannten Cumarinen gehören) verhindert werden, was die Synthese der genannten Faktoren zum Erliegen bringt. Auf diese indirekte Weise hemmen die Cumarine – mit einigen Stunden Zeitverzug – die plasmatische Blutgerinnung.

Die Cumarine heißen auch Vitamin-K-Antagonisten, weil sie um die gleiche Bindungsstelle an VKORC1 konkurrieren und ihre Wirkung durch Gabe von Vitamin K wieder zurückgedrängt werden kann (kompetitive Hemmung).

Zu hohe Dosis des Wirkstoffs bzw. zu niedrige Menge an Vitamin K: Gerinnungsfähigkeit des Blutes sinkt, Blutungsrisiko steigt.

Zu geringe Dosis des Wirkstoffs oder Aufnahme von mehr Vitamin K (z. B. über die Nahrung oder als Medikation): Gerinnungsfähigkeit steigt, ebenso die Gefahr von Thrombosen, Embolien und Schlaganfall.

Die Therapie wird regelmäßig anhand von Blutgerinnungskontrollen (INR-Test) überprüft, um Über- oder Unterdosierungen zu vermeiden.

## Arbeitsblatt 3

### Aufgabe 1:

Das Schaubild erläutert den Ansatz der personalisierten Medizin, bereits vor Beginn einer Behandlung möglichst viele individuelle Gegebenheiten, insbesondere die Gene, eines Patienten in eine Diagnose einzubeziehen. Da sich die genetische Ausstattung von Menschen unterscheidet und Patienten deshalb unterschiedlich hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit auf bestimmte Medikamente reagieren, kann so die wirksamste und verträglichste Behandlungsoption für den einzelnen Patienten ausgewählt werden.

Schülerin Ixion®/Schüler Ypsilon forte®

### Aufgabe 2:

Der Satz beschreibt einen Paradigmenwechsel in der Medizin: Seit jeher haben Mediziner versucht, eine möglichst genaue Diagnose einer Krankheit zu stellen und den Patienten dann unter Berücksichtigung seiner Verfassung zu behandeln. Doch erlaubt es das bessere Verständnis molekularer und genetischer Grundlagen von Krankheiten heute, weitaus mehr individuelle – vor allem auch genetische – Gegebenheiten eines Patienten in die Diagnose einzubeziehen. D. h. nicht allein die Krankheit, sondern der Patient mit seiner Krankheit im Kontext seiner ganz bestimmten Konstitution und genetischen Ausstattung bilden die Grundlage individueller Therapieentscheidungen.

## Arbeitsblatt 4

### Aufgabe 1:

Argumente könnten z. B. sein:

Die Tests berücksichtigen nicht die Lebensgewohnheiten (Sport, gesunder oder ungesunder Ernährungsstil, Umgang mit Gefahrenstoffen z. B. im Job), selbst wenn der Test keine Prädisposition z. B. auf Krebs attestiert, kann es zu einer Erkrankung kommen oder umgekehrt muss eine Krankheit nicht zwingend ausbrechen.

### Aufgabe 4:

Genests werden im Rahmen der medizinischen Diagnostik, in der Forensik sowie zur privaten Genanalyse (z. B. Vaterschaftstest) eingesetzt.

Stichworte für die Diskussion:

„Der gläserne Mensch“, Massengentest, Recht auf Nicht-Wissen

## Arbeitsblatt 5

### Aufgabe 1:

Die richtigen Antworten lauten:

- 1) a, c, d
- 2) c
- 3) b, d
- 4) a, c, d
- 5) a, d

### Aufgabe 2:

Personalisierte Medizin wird bereits z. B. bei HIV, nach Organtransplantationen oder bei Brust- und Lungenkrebs eingesetzt (siehe S. 16/17).

# Literatur und Links zur personalisierten Medizin

- Arbeitsbericht des Büros für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag Nr. 126: **Individualisierte Medizin und Gesundheitssystem**. Berlin, Juni 2008.  
Download: [www.tab-beim-bundestag.de/de/aktuelles/20090303.html](http://www.tab-beim-bundestag.de/de/aktuelles/20090303.html)
- Bundesministerium für Gesundheit & Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: **Pharmaceutical Innovation: Possibilities and Limits of Personalised Medicine**. In: Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz, 2008, Bd. 51 (6), S. 675–688.  
Download: [www.bfarm.de/clin\\_094/DE/eu\\_ratspr/Dossier/NeueChancen.html](http://www.bfarm.de/clin_094/DE/eu_ratspr/Dossier/NeueChancen.html)
- Bondio, Mariacarla Gadebusch; Michl, Susanne: **Individualisierte Medizin: Die neue Medizin und ihre Versprechen**. Deutsches Ärzteblatt 2010; 107(21): A-1062.  
Download: [www.aerzteblatt.de/v4/archiv/pdf.asp?id=75469](http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/pdf.asp?id=75469)
- Dingermann, Theodor; Zündorf, Ilse: **Personalisierte Medizin – Von der Behandlung von Krankheiten hin zur Behandlung von Patienten**. Praxis der Naturwissenschaften – Biologie in der Schule 8/58, Dezember 2009, S. 37–42.  
Download (kostenpflichtig): [www.aulis.de/items/view/praxis-der-naturwissenschaften-biologie-in-der-schule.html](http://www.aulis.de/items/view/praxis-der-naturwissenschaften-biologie-in-der-schule.html) mit Online-Ergänzungen gratis unter [www.aulis.de/newspapers/supplement/352](http://www.aulis.de/newspapers/supplement/352)
- Nuffield Council on Bioethics: **Medical Profiling and Online Medicine: The Ethics of, personalised Healthcare' in a Consumer Age**. 2010.  
Download: [www.nuffieldbioethics.org/personalised-healthcare-0](http://www.nuffieldbioethics.org/personalised-healthcare-0)
- The Boston Consulting Group: **Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2010 – Biopharmazeutika: Wirtschaftsdaten und Nutzen der Personalisierten Medizin**. Berlin 2011.  
Download: [www.vfa-bio.de/publikationen](http://www.vfa-bio.de/publikationen)
- Wächter, Susanne: **Gen-Profile können die richtige Dosis bestimmen**. WELT Online, 13.11.2010.  
[www.welt.de/gesundheit/article10893445](http://www.welt.de/gesundheit/article10893445)
- Verband der forschenden Pharma-Unternehmen: **In Deutschland zugelassene Arzneimittel für die personalisierte Medizin**. Laufend aktualisiertes Internetdokument.  
[www.vfa.de/personalisiert](http://www.vfa.de/personalisiert)
- **Englischsprachige Webseite** mit umfangreichen Informationen und Videos zur personalisierten Medizin:  
[www.personalizedmedicine.com](http://www.personalizedmedicine.com)



# Personalisierte Medizin von A – Z



## **Antikörper**

Y-förmiges Protein, das von Immunzellen speziell zur Bindung an einen bestimmten körperfremden Stoff (z. B. das Oberflächenprotein eines Erregers) gebildet wird und in Blut und Gewebsflüssigkeit zirkuliert. Durch die Bindung wird der Abbau des Fremdstoffes eingeleitet.

## **Biomarker**

Biologisches Merkmal (z. B. ein Protein oder eine Gensequenz), das als Indikator für das Vorliegen einer Krankheit, für den erreichten therapeutischen Stand oder auch zur Vorhersage der > Pharmakokinetik eines bestimmten Wirkstoffs dienen kann.

## **Individualisierte Medizin**

Synonym für > Personalisierte Medizin; verwendet u. a. in der „Hightech-Strategie 2020“ der Bundesregierung vom August 2010.

## **Metabolisierer-Phänotyp**

Je nach der Geschwindigkeit, mit der die > Metabolisierung eines Wirkstoffs im Körper erfolgt, werden Anwender des Wirkstoffs in verschiedene Metabolisierer-Phänotypen eingeteilt. Gängig ist die Einteilung in „normale, eingeschränkte, langsame und ultraschnelle Metabolisierer (vgl. S. 5).

## **Metabolisierung**

Verstoffwechslung, d. h. chemische Umwandlung von Substanzen im Körper.

## **Non-Responder**

Patient, bei dem die Behandlung mit einem bestimmten Medikament keine oder ungenügende Wirkung zeigt, obwohl es bei anderen Patienten wirksam ist. Für fast jedes Medikament findet sich unter den Anwendern eine zweistellige Prozentzahl an Non-Respondern.

## **Personalisierte Medizin (PHC)**

Behandlungsansatz auf Basis der Beobachtung, dass Patienten auch bei gleicher Krankheitsdiagnose verschieden sind und unterschiedlich auf Medikamente reagieren. Personalisierte Medizin (englisch: personalized healthcare, PHC) will die für den jeweiligen Patienten wirksamste und verträglichste Behandlungsoption ermitteln und einsetzen.

## **Pharmakogenetik**

beschreibt die interindividuellen genetischen Variationen, die Einfluss auf Wirksamkeit und Verträglichkeit von Arzneimitteln haben.

## **Pharmakokinetik**

untersucht für Wirkstoffe die Art und Geschwindigkeit von Aufnahme, Verteilung, > Metabolisierung und der Ausscheidung im Körper; untersucht auch, welchen Einfluss z. B. Veranlagungen, Alter und Umweltfaktoren darauf nehmen.

## **Polymorphismus**

Vielgestaltigkeit. Beim menschlichen Genom bedeutet das, welche unterschiedlichen Basenpaare an einer bestimmten Stelle der Sequenz bei verschiedenen Menschen angetroffen werden.

## **Rezeptormolekül**

Empfangs„antenne“ einer Zelle für Botenstoffe anderer Zellen.

## **Stratifizierung**

Einteilung einer Gruppe von Patienten mit gleicher Krankheitsdiagnose in mehrere Untergruppen aufgrund unterschiedlicher Biomarker-Ergebnisse, z. B. in solche, bei denen ein Medikament voraussichtlich wirkt bzw. nicht wirkt.

## **Target**

Zielmolekül eines Wirkstoffs im Körper, meistens ein Protein.

## Impressum

Zeitbild Wissen „Personalisierte Medizin“, herausgegeben von der Zeitbild Verlag und Agentur für Kommunikation GmbH, Kaiserdamm 20, 14057 Berlin. Diese Ausgabe entstand in Zusammenarbeit mit dem Verband der forschenden Pharma-Unternehmen (vfa).  
Gesamtherstellung: Zeitbild Verlag, Berlin, [www.zeitbild.de](http://www.zeitbild.de), September 2011

Verantwortlich für den Inhalt: Bernd Woischnik

Text & Redaktion: Simone Widhalm / Widhalm Gesundheitskommunikation, Kerstin Brümmer  
Gestaltung: Gabriele Richert

Bildnachweise (von links oben nach rechts unten): S. 1: Photocase, iStockphoto, Getty Images; S. 2: iStockphoto; S. 3: privat; S. 4: Bayer HealthCare in Kooperation mit dem University Medical Center Groningen; S. 6 / 7: vfa / M. Joppen, Grafiken: vfa; S. 8: Boehringer Ingelheim, Lilly Pharma; S. 9: vfa (Packungsbeilage), iStockphoto; S. 10: medicalpicture/RED, Shutterstock, iStockphoto; S. 11: Shutterstock, Creativ Collection; S. 12: Shutterstock; S. 13: iStockphoto; S. 14: Roche; S. 16: iStockphoto, Photocase; MedicalRF.com; Corbis S. 17: DSO, medicalpicture / Bachmeier, Werner/imagebroker, Wikipedia (Protein Data Bank entry 1LEP=); S. 18 / 19: vfa / R. Kurzeder; S. 20 / 21: Zeitbild; S. 22: iStockphoto; S. 23: picture – alliance / dpa / Bodo Marks; S. 25: Bayer; S. 26: Shutterstock; S. 27: Shutterstock; S. 27: 23andMe, Inc. 2008-2011. All rights reserved; distributed pursuant to a Limited License from 23andMe; S. 28: Shutterstock; S. 31: Shutterstock

Druck: vierC print + media fabrik GmbH & Co. KG, Berlin

Printed in Germany

Die enthaltenen Texte und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Eine kommerzielle Nutzung ist nicht gestattet.

Wir erklären in Hinblick auf die genannten Internet-Links, dass wir keinerlei Einfluss auf die Gestaltung und Inhalte der Seiten haben und uns die Inhalte nicht zu eigen machen.

## Der Verband der forschenden Pharma-Unternehmen (vfa)

Der vfa ist der Verband der forschenden Pharma-Unternehmen in Deutschland. Er vertritt die Interessen von 45 weltweit führenden Herstellern und ihren über 100 Tochter- und Schwesterfirmen in der Gesundheits-, Forschungs- und Wirtschaftspolitik.

Die forschenden Pharma-Unternehmen erkennen in der personalisierten Medizin einen wesentlichen Trend für die Behandlung von Patienten. Sie möchten dazu beitragen, dieses zukunftsweisende Konzept weithin bekannt und verständlich zu machen.

Die Mitglieder des vfa repräsentieren rund zwei Drittel des gesamten deutschen Arzneimittelmarktes und beschäftigen in Deutschland rund 90.000 Mitarbeiter. Mehr als 17.000 davon arbeiten in Forschung und Entwicklung.