

# Individualisierte Medizin – Hype oder Heilsbringer?

von Britta Olberg<sup>1</sup> und Matthias Perleth<sup>2</sup>

## ABSTRACT

**Das historisch Neue** an der sogenannten individualisierten oder personalisierten Medizin ist die Einbeziehung von genetischen Eigenschaften von Patienten in die klinische Entscheidungsfindung. Der Anspruch der individualisierten Medizin besteht darin, für jeden Patienten eine auf ihn zugeschnittene Therapie zu ermöglichen. Eine klare Definition ist durch die Projektion verschiedenster Entwicklungen in die „individualisierte Medizin“ derzeit nicht zu erkennen. Trotz intensiver Forschungen lässt sich aktuell nur eine geringe Anzahl an bedeutsamen Anwendungen identifizieren, vor allem in der Arzneimitteltherapie von Krebs. Außerhalb der Onkologie hat die individualisierte Medizin kaum Relevanz. Komplette Genomsequenzierungen führen zu schwer zu interpretierenden Erkenntnissen mit unklaren Konsequenzen für Patienten. Trotz des Preisverfalls für diesen Ansatz stehen konkrete Nutzenbelege noch aus. Versuche der genetischen Risikoprädiktion sind bislang nicht bevölkerungsweit einsetzbar und sollten effektive Präventionsstrategien nicht behindern, die eher auf Verhaltensprävention und Lifestylemodifikation abzielen.

**Schlüsselwörter:** individualisierte Medizin, genetische Assoziationsstudie, Biomarker, evidenzbasierte Medizin, Genomanalyse, prädiktive genetische Diagnostik

**The historically new** about the so-called individualised or personalised medicine is the integration of genetic characteristics of patients in clinical decision-making. Individualised medicine is supposed to provide targeted treatment for every patient. Since various developments are projected on the concept of 'individualised medicine', a clear definition is currently not available. Despite intensive research, only a limited number of significant applications of individualised medicine can be identified to date, especially in the drug therapy of cancer. Outside the field of oncology, personalised medicine is of little relevance. Complete genome sequencing may lead to findings which are hard to interpret and have unclear consequences for the patients. Despite rapidly decreasing costs, evidence of benefits of this approach for patients is still not available. Attempts at genetic risk prediction are not yet widely usable on a population level and should be valued against prevention strategies aimed at behaviour and lifestyle modification.

**Keywords:** individualised medicine, genomwide association study, biomarker, evidence-based medicine, genome analysis, predictive genetic diagnostics

## 1 Was versteht man unter individualisierter/personalisierter Medizin?

Schon immer haben Ärzte Patienten individuell behandelt. Dabei beruhte eine ärztliche Leistung auf einer individuellen Beziehung zwischen dem Arzt und seinem Patienten. Es entspricht gewissermaßen dem Selbstverständnis der prakti-

zierenden Ärzte, die Situation des einzelnen Patienten in die klinische Entscheidungsfindung mit einzubeziehen, was übrigens auch Bestandteil der evidenzbasierten Medizin (EbM) ist. Denn in der EbM ist eine bedarfsgerechte Therapieentscheidung erst dann gewährleistet, wenn ein Zusammenspiel aus bestmöglicher externer Evidenz, der klinischen Erfahrung des Arztes und den patientenindividuellen Präferenzen besteht (Sackett et al. 1996).

<sup>1</sup>Britta Olberg, Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss · Wegelystraße 8 · 10623 Berlin  
Telefon: 030 275838-335 · Telefax: 030 275838-305 · E-Mail: britta.olberg@g-ba.de

<sup>2</sup>PD Dr. med. Matthias Perleth, MPH, Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss · Wegelystraße 8 · 10623 Berlin  
Telefon: 030 275838-311 · Telefax: 030 275838-305 · E-Mail: matthias.perleth@g-ba.de

Könnte dann nicht unter dem Begriff „individualisierte Medizin“ ein intensiveres Arzt-Patient-Verhältnis verstanden werden, in dem mehr Zeit in die individuelle Situation des Patienten investiert wird? Genau dieser Gedanke ist das Irreführende an dem Begriff. Denn hinter der individualisierten Medizin verbirgt sich die Fokussierung auf biologische/molekulare Eigenschaften des Menschen, die wiederum das Risiko birgt, den Menschen als „Ganzes“ aus den Augen zu verlieren.

Anlehnend an die Stellungnahme des Büros für Technikfolgen-Abschätzungen beim Deutschen Bundestag (TAB) existiert aktuell weder eine anerkannte Definition für den Begriff individualisierte Medizin, noch handelt es sich dabei um einen scharf abgegrenzten Bereich. Im Gegenteil, es werden neben der Prädiktion von Krankheiten, der Diagnostik sowie der Prävention auch andere individualisierende Anwendungen (zum Beispiel individuell angepasste Prothesen, computergesteuerte Strahlentherapie, plastische Chirurgie) unter diesem Begriff zusammengefasst und dadurch eine Unschärfe erst erzeugt. Im Allgemeinen wird jedoch mit individualisierter Medizin der Wunsch verbunden, jedem Patienten

eine individuell auf ihn zugeschnittene Therapie zu ermöglichen (targeted therapy), und zwar in Bereichen, in denen dies bisher nicht der Fall war, vor allem in der Arzneimitteltherapie – einer Therapie mit einer höheren Versorgungsqualität bei gleichzeitiger Verringerung von Fehlbehandlungen und Nebenwirkungen (Hüsing et al. 2008). Damit wird die Hoffnung verbunden, dass die Therapie „dem Menschen besonders zugewandt ist“, „den Patienten mit seinen individuellen Wünschen und Problemen, Werten und Präferenzen wahr- und ernst nimmt“ sowie „eine ganzheitliche Sicht auf Patientinnen und Patienten hat“ (Hüsing 2011).

Neu gegenüber der Tatsache, dass Ärzte schon seit jeher Patienten selbstverständlich als Individuen behandelt haben, ist die Einbeziehung von genetischen Faktoren in die Therapieentscheidung. Individuelle biologische Faktoren sollen herangezogen werden, um die Wirksamkeit von Behandlungen für den Patienten besser vorhersagen zu können. Die individualisierte Medizin wird, gesamtgesellschaftlich gesehen, durch drei zunächst unabhängig voneinander verlaufende Entwicklungsstränge geprägt (Tabelle 1). Diese Entwick-

**TABELLE 1**

**Entwicklungen der individualisierten Medizin**

Entwicklungsstränge	Erläuterung
<p>medizinischer und gesellschaftlicher Bedarf</p>	<p>Gegeben durch:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verständnis von Entstehung und Verlauf einer Krankheit durch komplexes Zusammenspiel vieler Einflussfaktoren:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Umwelt</li> <li>– Lebensstil/Lebensführung</li> <li>– sozioökonomischer Status</li> <li>– Gene</li> <li>– körperliche und psychische Verfassung</li> <li>– Interventionen (z. B. Medikamentengabe)</li> </ul> </li> </ul> <p>Diese Einflussfaktoren unterscheiden sich:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• von Krankheit zu Krankheit</li> <li>• von Individuum zu Individuum oder innerhalb desselben Individuums</li> </ul>
<p>wissenschaftlich-technische Entwicklungen in den Lebenswissenschaften</p>	<p>Zielt auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die Kenntniserweiterung der Einflussfaktoren auf die Gesundheit</li> <li>• die Entwicklung neuer Verfahren zur Erweiterung/Realisierung von Analyse-möglichkeiten der Einflussfaktoren durch die molekular-medizinische Forschung</li> </ul>
<p>Patientenorientierung</p>	<p>Zielt auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die allgemeine Stärkung der Stellung des Patienten im Gesundheitswesen (z. B. mehr Patientenautonomie und -souveränität; mehr Kontrolle über und Selbstverantwortung für das eigene gesundheitliche Handeln, Partizipation, finanzielle Beiträge)</li> </ul>

Quelle: in Anlehnung an Hüsing et al. 2008; Grafik: G+C Wissenschaft 2011

lungsstränge werden schließlich zusammengebracht, um mithilfe von individuell maßgeschneiderten Behandlungen Qualitäts- und Kostenziele in der Gesundheitsversorgung zu erreichen (*Hüsing et al. 2008*).

Das historisch Neue an der individualisierten Medizin ist die Entscheidungsfindung zu Prävention, Diagnostik und Therapie (insbesondere der Arzneimitteltherapie), die auf einer individuellen Genomanalyse beruht. Der Patient wird dabei auf ein „genetisches Individuum“ reduziert (oder erweitert, je nach Blickwinkel). Parallel entwickelt sich aber auch eine ausschließlich auf Arzneimitteltherapie bezogene engere Definition, die quasi den Gegenbegriff zur traditionellen „One size fits all“-Arzneimitteltherapie bildet, bei der höchstens die Dosis angepasst wird (vgl. die Ergebnisse einer von der EU-Kommission organisierten Konferenz, *European Commission 2011*).

## 2 Stellenwert der individualisierten Medizin in der Forschung

Trotz der großen Fortschritte der Medizin in den letzten Jahrzehnten zeigt sich, dass viele Interventionen noch immer eine eingeschränkte Wirksamkeit, vor allem bei chronischen Erkrankungen, aufweisen. Der Wunsch nach neuen Therapieansätzen ist groß, wodurch seit einigen Jahren das Thema individualisierte Medizin zunehmend in gesundheitswissenschaftlichen und -politischen Diskursen Berücksichtigung gefunden hat (*Hüsing et al. 2008*).

Experten der biomedizinischen Forschung prophezeien, dass es in den nächsten 20 Jahren möglich sein wird, eine Wissensbasis für die individualisierte Medizin zu erarbeiten. Hierzu zählen neben der Entwicklung eines umfassenden Verständnisses über die Entstehung und den Verlauf von Krankheiten auf molekularer Ebene auch das Verständnis von Gen-Umwelt- und Gen-Ernährungs-Interaktionen, von Zell- und Gewebeerwicklungs- und Differenzierungsprozessen sowie von Determinanten für ein allgemein gesundheitsförderndes beziehungsweise gesundes Ernährungsverhalten (*Hüsing et al. 2008*).

Die Erwartungen, dass die individualisierte Medizin die Gesundheitsversorgung zukünftig prägen könnte, führen weltweit zur Bereitstellung von erheblichen Fördermitteln. Auch in Deutschland wird in die Forschung der individualisierten Medizin erheblich investiert. Dabei zählt zu den ausgewählten Forschungsaktivitäten beispielsweise der seit 2007 ins Leben gerufene Spitzencluster-Wettbewerb des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF). Gegenwärtig werden drei Spitzencluster im Bereich der Medizin gefördert, zwei davon (Biotechnologie-Cluster Rhein-Neckar

mit Schwerpunkt Krebstherapie, Münchner Biotech-Cluster mit Schwerpunkt Arzneimittelentwicklung in den Bereichen Onkologie, Herz-Kreislauf, Autoimmunerkrankungen) widmen sich der personalisierten Medizin (*BMBF 2011a*). Des Weiteren will die Bundesregierung mit der geplanten Hightech-Strategie 2020 und einem Gesundheitsforschungsprogramm eine umfassende Forschungsstrategie zur individualisierten Medizin langfristig entwickeln (*BMBF 2011b*). Auch das „GANI\_MED Projekt“ (Greifswald Approach to Individualised Medicine) mit dem Fokus auf Volkskrankheiten kann als weiterer Förderschwerpunkt der individualisierten Medizin verstanden werden (*GANI\_MED 2009*).

Trotz der allgemeinen Entwicklung hin zu einer Individualisierung der Medizin liegen der Forschungsschwerpunkt und die Technologieentwicklung noch primär auf der Analyse komplexer Krankheiten auf molekularer Ebene. Dazu gehört die Suche nach weiteren neuen genetischen Markern, den sogenannten Biomarkern, und den zugehörigen Test-, Mess- und Analyseverfahren. Aktuell konzentriert man sich dabei noch auf einzelne Biomarkerklassen. Sie liefern dabei einen Erkenntnisgewinn über biologische und molekulare Prozesse, die den Krankheiten zugrunde liegen (*Hüsing et al. 2008*).

## 3 Was kann individualisierte Medizin überhaupt leisten?

Die wichtigsten Perspektiven der genbasierten individualisierten Medizin finden sich in den Bereichen persönliche Risikoprädiktion, Präventionsansätze insbesondere für Volkskrankheiten, Diagnostik und Therapie von monogenetischen Erbkrankheiten und Verbesserung der Arzneimitteltherapie.

### 3.1 Lässt sich das Versprechen einer genetischen Risikoprädiktion einlösen?

Der Begriff personalisierte Medizin beinhaltet das Versprechen, einen wesentlichen Fortschritt bei der Krankheitsprädi-ktion aufgrund von Erkenntnissen individueller genetischer Suszeptibilität zu erzielen. Dass es sich hier um eine mittelfristig realistische Perspektive handelt, ist zumindest infrage zu stellen, was an dem folgenden Beispiel verdeutlicht werden soll (nach *Burke und Psaty 2007*).

Bei der altersassoziierten Makuladegeneration (AMD) ist das Erkrankungsrisiko bei Patienten mit einer homozygoten Genvariante um das 50-Fache erhöht im Vergleich zum durchschnittlichen Risiko in der Bevölkerung. Die homozygote Variante ist allerdings sehr selten und für jeden Homozygoten (das heißt auf beiden Allelen liegt die Mutation vor) würden bei einem bevölkerungsweiten Screening schätzungsweise 22 Personen mit moderatem und etwa 100 mit niedrigem

Risiko für AMD identifiziert, die keine homozygote Mutation aufweisen. Zudem kommt die AMD auch bei Personen ohne bekannte Genvariante vor. Es stellt sich hier die Frage, wie mit diesem Spektrum verschiedener Risiken (vorausgesetzt, es existieren wirksame Präventions- beziehungsweise Therapieansätze) am besten therapeutisch umgegangen werden soll (siehe auch Abbildung 1). Als Risikofaktoren für AMD gelten: Alter > 60 Jahre, Rauchen, Übergewicht, Zugehörigkeit zur weißen Rasse, Verwandte ersten Grades mit AMD, weibliches Geschlecht. Derzeit werden verschiedene Präventions- und Behandlungsansätze diskutiert, die sich in die Bereiche Nahrungssupplemente, Modifikationen des Lebensstils und Schutz vor Sonnenlicht einteilen lassen (*Wong et al. 2010*). Beispielsweise zeigten mehrere Studien, dass Patienten mit bereits fortgeschrittener (neovaskulärer) AMD von bestimmten Nahrungssupplementen (Antioxidanzien und Zink) profitieren, die das weitere Fortschreiten der Erkrankung verzögern können (*Evans 2006*). Für andere Ansätze wie zum Beispiel Rauchverzicht und Gewichtsreduktion gibt es keine solide Evidenz, dass sie das Erkrankungsrisiko ebenfalls modifizieren könnten. Schon diese einfache Betrachtung macht deutlich, dass ein genetisches Massenscreening wohl bei solchen Krankheiten wenig effektiv sein dürfte, bei denen das Präventionspotenzial durch Modifikation von Lebensstilfaktoren deutlich ausgeprägter wäre, das heißt eine bevölkerungsweite Intervention mehr Krankheitsfälle verhüten könnte als eine Hochrisikostategie (Präventionsparadox: Reduktion von Risikofaktoren in der Gesamtbevölkerung hat größere Effekte als die Identifikation weniger Hochrisikopatienten).

### 3.2 Lassen sich Volkskrankheiten besser erkennen und verhindern?

Generell ist das Präventionspotenzial für die wichtigsten Volkskrankheiten durch genetisches Testen vergleichsweise gering. Die in genetischen Assoziationsstudien gefundenen Risikoerhöhungen sind nur gering ausgeprägt, das heißt, sie erklären nur einen kleinen Teil des Erkrankungsrisikos. An der Modifikation von Lebensstilfaktoren beziehungsweise an verhaltenspräventiven Maßnahmen kommt eine effektive Präventionsstrategie auf Bevölkerungsebene daher derzeit nicht vorbei.

Bisher gibt es trotz der mittlerweile über 1.400 durchgeführten genetischen Assoziationsstudien (die jeweils mindestens 100.000 Punktmutationen analysierten) für mehr als 230 Krankheitsbilder (*National Human Genome Research Institute 2011*) praktisch kaum verwertbare Ergebnisse zu genetischen Risikofaktoren, mit deren Hilfe das individuelle Erkrankungsrisiko besser vorhergesagt werden könnte als mit anamnestisch zu erhebenden Informationen und einfachen Untersuchungen (zum Beispiel Blutdruckmessung, Cholesterinbestimmung; siehe auch *Paynter et al. 2010* für kardiovaskuläre Ereignisse). Oft bleibt auch ungeklärt, wie

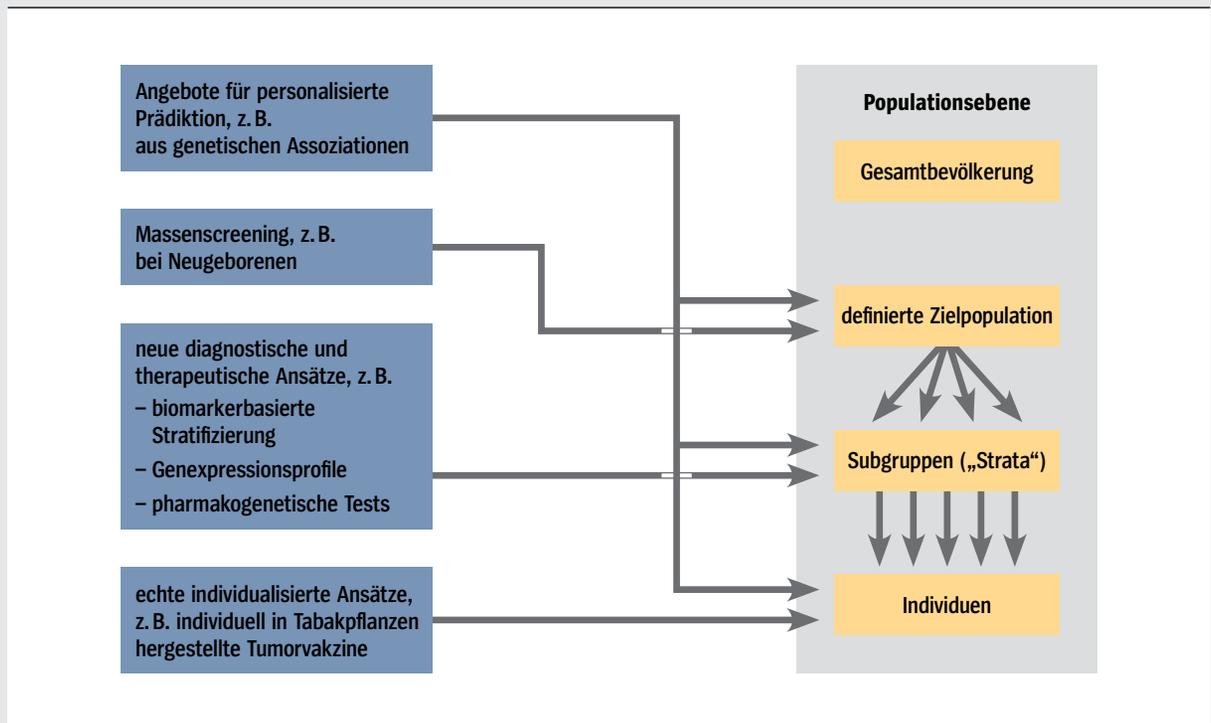
sich Individuen verhalten sollten beziehungsweise welche Konsequenzen resultieren, wenn bestimmte genetische Assoziationen vorliegen. Dementsprechend gering ist der praktische Stellenwert dieses Ansatzes bisher.

Die US-amerikanische Firma „23andMe“ beispielsweise verfügte im Sommer 2011 über einen Kundenstamm von (lediglich) rund 100.000 Personen (*23andMe 2011*), was als Perspektive für eine auf Bevölkerungsebene relevante Prävention durch genetisches Testen viel zu wenig ist. In Deutschland ist die direkte Vermittlung solcher Genomsequenzierungen von Firmen an individuelle Personen aufgrund des im Gendiagnostikgesetz vorgeschriebenen Arztvorbehalts ohnehin nicht möglich. Damit soll unter anderem verhindert werden, dass Individuen mit uninterpretierbaren Informationen in Unsicherheit gelassen werden.

Die Genomsequenzierung führt also nicht automatisch zu konkret ableitbaren Maßnahmen. Ein Beispiel: Unter Nutzung der sogenannten Hochdurchsatztechnologie zur schnellen Genomsequenzierung sollte bei einem aufgrund seiner Familienanamnese für Herzkrankheiten und plötzlichen Herztod vorbelasteten Patienten herausgefunden werden, welche möglicherweise „klinisch relevanten“ Informationen mithilfe einer vollständigen Genomsequenzierung gewonnen werden können. Die Ergebnisse aus der Sequenzierung wurden mit dem für den Patienten errechneten A-priori-Risiko (durchschnittliches Risiko für die dem Patienten entsprechende Altersgruppe, Geschlecht und bekannte Risikofaktoren vor Durchführung der Genomsequenzierung) für eine Reihe von Erkrankungen in Beziehung gesetzt, um zu prüfen, ob sich durch die Ergebnisse der Genomanalyse das Erkrankungsrisiko ändert. Die Ergebnisse zeigten, dass durch die Einbeziehung der Genominformationen das Risiko für die Entwicklung bestimmter Erkrankungen wie Myokardinfarkt, Diabetes Typ 2 oder bestimmter Krebsarten nur marginal verändert, das heißt teilweise leicht erhöht oder reduziert wurde. Zusätzlich wurden allerdings drei Genvarianten identifiziert, die mit dem Eintreten eines plötzlichen Herztodes assoziiert waren. Auch die Möglichkeit einer Resistenzentwicklung gegenüber dem Arzneimittel Clopidogrel, das positive Ansprechen auf eine Behandlung mit lipidsenkenden Medikamenten und eine womöglich notwendige Niedrigdosierung von Warfarin bei Therapiebeginn waren weitere Erkenntnisgewinne. Insgesamt erwies sich die Interpretation der Ergebnisse der Genomsequenzierung als schwierig, trotz der innovativen Einbeziehung des A-priori-Erkrankungsrisikos. Letztlich konnte dem Patienten trotz des immensen Aufwands lediglich ein Medikament zur Cholesterinsenkung empfohlen werden, konkrete individuelle Empfehlungen ergaben sich nicht. Erwähnenswert ist aber auch, dass neben diesen klinischen Informationen ein Nachweis vieler Genvarianten erbracht wurde, die von nicht interpretierbarer Bedeutung für die Gesundheit des Patienten sind (*Ashley et al. 2010*).

ABBILDUNG 1

### Vier-Ebenen-Modell für die Verwendung genetischer Informationen



### 3.3 Diagnostik und Therapie von monogenetischen Erbkrankheiten

Auf der Basis der Erkenntnis, dass für die meisten komplexen Krankheiten keine gängigen genetischen Risikofaktoren gefunden worden sind, fordert Ropers eine Neuausrichtung der Genomforschung (Ropers 2010; Ropers 2011). Für ein Jahrzehnt hat die „Common disease – common variant“-Hypothese (für häufige Krankheiten müsse es auch häufige [gemeinsame] genetische Risikofaktoren geben) die Genforschung geprägt. Diese Hypothese besagt, dass epidemiologisch häufigen Krankheiten (zum Beispiel Diabetes, Demenz, koronare Herzkrankheit, Hypertonie) auch häufig vorkommende interagierende Krankheitsallele (möglicherweise in Kombination mit Umweltfaktoren) als Risikofaktoren zugrunde liegen, also ein Allel das Risiko für mehrere Krankheiten erhöht – die theoretische Grundlage für die genetischen Assoziationsstudien. Die Ergebnisse dieser aufwendigen Studien sind unbefriedigend, weil sich keine klinischen Implikationen daraus ergeben: Die gefundenen Varianten können in der Regel nur einen sehr kleinen Anteil der Krankheitsentstehung erklären, präventive und therapeutische Ansätze sind eher spekulativ.

Demgegenüber könnten monogenetisch bedingte Erkrankungen mithilfe kompletter Genomsequenzierungen erforscht werden, was seine Berechtigung unter anderem darin hat, dass diese oftmals schwerer verlaufen, nicht durch den Lebensstil beeinflusst werden und in jüngeren Jahren auftreten. In den westlichen Industrienationen werden diese zudem häufig als Einzelfälle aufgrund der niedrigen Geburtenrate übersehen beziehungsweise nicht entsprechend diagnostiziert. Derzeit sind für Mendel'sche Krankheiten etwa 2.500 verursachende Gene identifiziert, für etwa 3.500 Krankheiten sind aber noch keine entsprechenden molekularen Ursachen gefunden worden. Als Gruppe sind diese Erkrankungen keineswegs selten (Ropers 2010).

### 3.4 Verbesserungen der Arzneimitteltherapie

Aktuell sind 22 Arzneimittel zugelassen, für die Gentests vorgeschrieben beziehungsweise empfohlen werden (vfa 2011). Der Schwerpunkt liegt eindeutig im Bereich der Onkologie (Tabelle 2). Prototypisch ist das Beispiel Trastuzumab: Bereits vor 20 Jahren zeigte sich, dass bei manchen Brustkrebspati-

entinnen eine Überexpression des HER2-Gens vorliegt. Dies führte zu einem neuen Ansatzpunkt einer zielgerichteten Therapie, bei der ein neu entwickelter Antikörper an die HER2-Rezeptoren bindet, sodass das Tumorwachstum verlangsamt werden kann (Niederlag et al. 2010).

Ein weiterer vielversprechender Ansatz ist die Produktion individuell hergestellter Arzneimittel in der Krebstherapie

(siehe Kasten auf Seite 13), der sich allerdings noch in einer frühen klinischen Entwicklungsphase befindet.

Die bereits oben angesprochene Suche nach Biomarkern, die die individuelle Reaktion von Patienten auf die Therapie von Arzneimitteln vorhersagen (sollen), führt zur gemeinsamen Entwicklung und Zulassung von Arzneimitteln und Gentests. Vor dem Einsatz von Arzneimitteln sind dann

**TABELLE 2**

**In Deutschland zugelassene Arzneimittel, für die vor Anwendung ein Gentest vorgeschrieben oder empfohlen ist**

Indikation	Wirkstoff	Test auf
akute lymphatische Leukämie	Dasatinib	Philadelphia-Chromosom; Therapie nur, wenn positiv; Pflichttest
chronisch myeloische Leukämie	Imatinib Nilotinib	Philadelphia-Chromosom; Therapie nur, wenn positiv; Pflichttest
Leukämie	Mercaptopurin	TPMT-Mangel; Therapie nur, wenn Test negativ; Empfehlung
Promyelozytenleukämie	Arsentrioxid	PML/RAR-alpha-Gen; Therapie nur, wenn positiv; Pflichttest
Brustkrebs	Anastrozol Exemestan Fulvestrant Letrozol Toremifen	HER; Therapie nur, wenn positiv; Pflichttest
Brustkrebs	Lapatinib	HER2-Überexprimierung; Therapie nur, wenn positiv; Pflichttest
Brustkrebs, Magenkrebs	Trastuzumab	HER2-Überexprimierung; Therapie nur, wenn positiv; Pflichttest
Brustkrebs	Tamoxifen	CYP2D6 erhöht Rezidivrisiko; wenn negativ, Empfehlung HER; Therapie nur, wenn positiv; Empfehlung
Darmkrebs	Cetuximab Panitumumab	KRAS-Gen (Wildtyp); Therapie nur, wenn nicht mutiert; Pflichttest
Lungenkrebs	Erlotinib Gefitinib	aktivierende Mutation der EGFR-Tyrosinkinase; Therapie nur, wenn positiv; Pflichttest
Immunsuppression	Azathioprin	TPMT-Mangel; Therapie nur, wenn Test negativ; Empfehlung
Epilepsie	Carbamazepin	HLA-B*1502-Allel (bei chinesischer/thailändischer Abstammung); erhöht Risiko für allergische Reaktion, wenn positiv; Empfehlung
HIV	Abacavir	HLA-B*5701-Allel; erhöht Risiko für allergische Reaktion, wenn vorhanden; Pflichttest
HIV	Maraviroc	kombinationstherapieresistente CCR5-trope HI-Viren; Therapie nur, wenn positiv; Pflichttest
Multiple Sklerose	Natalizumab	Anti-JCV-Antikörper; erhöhen Risiko auf multifokale Leukoenzephalopathie, wenn vorhanden; Empfehlung

Quelle: eigene Zusammenstellung nach www.vfa.de/embed/individualisierte-medicin.pdf; G+G Wissenschaft 2011

Gentests durchzuführen, wobei die geringere Anzahl zu behandelnder Patienten (die auf das Medikament ansprechen) durch die Anwendung der (teuren) Gentests bei allen potenziellen Patienten den Umsatzverlust kompensieren dürfte. Es ist zudem zu erwarten, dass nicht nur für neue Arzneimittel, sondern auch für bereits auf dem Markt befindliche Wirkstoffe Tests entwickelt werden, die vor oder während der Therapie für die „Individualisierung“ eingesetzt werden sollen. Hiermit eröffnet sich ein neues Geschäftsfeld, das eine enge Verknüpfung von genetischen Tests und Arzneimitteltherapie anstrebt und möglicherweise eine neue Diskussion über den Nutzen dieser Tests auslöst.

Ob dieses Vorgehen jeweils medizinisch sinnvoll ist, muss dann im Einzelfall mit den bewährten Instrumenten der evidenzbasierten Medizin geprüft werden, etwa mithilfe der kritischen Analyse von Studien, wie das folgende Beispiel zeigt: In einer kürzlich veröffentlichten Metaanalyse zum Einfluss der CYP2C19-Genvarianten auf die Wirksamkeit von Clopidogrel, einem Medikament, das die Blutgerinnung hemmt, kamen die Autoren zu dem Schluss, dass die bisherige Annahme offenbar nicht haltbar ist, wonach die etwa 20 Prozent der mit dieser Substanz behandelten Patienten aufgrund von Polymorphismen im CYP2C19-Gen eine unzureichende Plättchenhemmung zeigen. Möglicherweise ist diese Annahme auf Mängel in der Durchführung früherer genetischer Assoziationsstudien zurückzuführen. Damit wäre auch eine (genetische) Individualisierung für dieses Medikament hinfällig (Bauer et al. 2011).

## 4 Fazit

Die Anwendungen der individualisierten Medizin sind derzeit sehr überschaubar. Zudem sind sie auf Arzneimittel beschränkt. Eine individuelle Risikoprädiktion ist derzeit nicht absehbar und wir sind noch weit entfernt von der erwarteten „genomischen Revolution“ (Wilkinson und Targonski 2003). Es werden jedoch weiterhin beträchtliche Mittel für die Erforschung der individualisierten Medizin aufgewendet. Ein interessanter „individualisierter Ansatz“ befindet sich derzeit in einer frühen klinischen Erprobungsphase (siehe Kasten auf dieser Seite).

Breite Bevölkerungsschichten profitieren derzeit nicht von der individualisierten Medizin und es spricht wenig dafür, dass sich das in naher Zukunft ändern wird. Auch durch die sinkenden Kosten für komplette Genomsequenzierungen wird sich dies nicht grundsätzlich ändern, denn die Interpretation der Daten stellt weiterhin eine große und weitgehend ungelöste Herausforderung dar. Auch die Genom-Umwelt-Interaktion ist bisher zu wenig erforscht und dürfte noch relevante Erkenntnisse hervorbringen, etwa zur Adaptation

### INDIVIDUALISIERTE KREBSTHERAPIE

Derzeit befindet sich ein individualisierter Wirkstoff zur Therapie des follikulären Non-Hodgkin-Lymphoms in der klinischen Entwicklung. Hierzu werden den Patienten mittels Biopsie Tumorzellen aus befallenen Lymphknoten entnommen und isoliert. Im nächsten Schritt werden die Oberflächen-Immunglobuline charakterisiert und der genetische Bauplan mittels Bakterien in die Blätter von Tabakpflanzen eingeschleust. Für jeden Patienten wird eine eigene Produktionslinie angelegt. In den Tabakpflanzen wird das Antigen produziert und nach fünf bis zehn Tagen extrahiert, gereinigt und an ein Trägermolekül gekoppelt. Es wird den Patienten als Injektion verabreicht. Derzeit wird in den USA eine Phase-I-Studie durchgeführt, um die Verträglichkeit und Immunantwort dieses Therapieansatzes zu untersuchen.

Quelle: [www.aktionaersbrief-q1-2010.bayer.de/de/bayer-aktionaersbrief1q-2010.pdf](http://www.aktionaersbrief-q1-2010.bayer.de/de/bayer-aktionaersbrief1q-2010.pdf) S. 59 (letzter Zugriff: 20.11.2011)

des Genoms an sich verändernde Umweltbedingungen. Die großzügige finanzielle Förderung von genetischen Assoziationsstudien bei epidemiologisch relevanten Erkrankungen ist derzeit nicht zielführend und die Mittel könnten besser in breit angelegte Präventionskampagnen für bekannte Risiko- und Lifestylefaktoren investiert werden.

### Literatur

- 23andMe Database Surpasses 100,000 Users:** [www.23andme.com/about/press/23andme\\_database\\_100000k\\_users/](http://www.23andme.com/about/press/23andme_database_100000k_users/)
- Ashley EA, Butte AJ, Wheeler MT et al. (2010):** Clinical assessment incorporating a personal genome. *Lancet*, Band 375, 1525–1535
- Bauer T, Bouman HJ, van Werkum JW et al. (2011):** Impact of CYP2C19 variant genotypes on clinical efficacy of antiplatelet treatment with clopidogrel: systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal*, Band 343, d4588
- BMBF (2011a):** Der Spitzencluster-Wettbewerb – Mehr Innovation. Mehr Wachstum. Gesundheitspolitik; [www.bmbf.de/de/10726.php](http://www.bmbf.de/de/10726.php)
- BMBF (2011b):** Hightech-Strategie 2020 für Deutschland. Gesundheitspolitik; [www.bmbf.de/de/6618.php](http://www.bmbf.de/de/6618.php)
- Burke W, Psaty BM (2007):** Personalized medicine in the era of genomics. *Journal of the American Medical Association*, Band 298, 1682–1684
- European Commission (2011):** European Perspectives in Personalised Medicine. 12–13 May 2011. Conference Report; [http://ec.europa.eu/research/health/pdf/personalised-medicine-conference-report\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/research/health/pdf/personalised-medicine-conference-report_en.pdf)
- Evans JR (2006):** Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 2. Art. No.: CD000254. DOI: 10.1002/14651858.CD000254.pub2

**GANI\_MED – Greifswald Approach to Individualized Medicine, Gesundheitsforschung (2009):** [www.medicin.uni-greifswald.de/gani\\_med/](http://www.medicin.uni-greifswald.de/gani_med/)

**Hüsing B (2011):** Individualisierte Medizin – Das Allgemeine Verständnis. EbM-Kongress 2011: EbM & Individualisierte Medizin. Berlin, 24.–26.3.2011

**Hüsing B, Hartig J, Bührlen B et al. (2008):** Individualisierte Medizin und Gesundheitssystem. TAB-Arbeitsbericht Nr. 126; Berlin: Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag

**National Human Genome Research Institute (2011):** A Catalog of Published Genome-Wide Association Studies. Gesundheitsforschung; <http://www.genome.gov/gwastudies/>

**Niederlag W, Lemke H, Rienhoff O (2010):** Personalisierte Medizin und Informationstechnologie. Dresden: Health Academy Band 15

**Paynter NP, Chasman DI, Paré G et al. (2010):** Association between a literature-based genetic risk score and cardiovascular events in women. *Journal of the American Medical Association*, Band 303, 631–637

**Ropers HH (2010):** Single gene disorders come into focus – again. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, Band 12, 95–102

**Ropers HH (2011):** Zur Zukunft der Genomforschung und prädiktiven genetischen Diagnostik. In: Schumpelick V, Vogel B (Hrsg.): *Medizin nach Maß. Individualisierte Medizin – Wunsch und Wirklichkeit*. Freiburg, Basel, Wien: Herder, 127–138

**Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA et al. (1996):** Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *British Medical Journal*, Band 312, 71–72

**vfa (2011):** Personalisierte Medizin – in D zugelassene Arzneimittel. Gesundheitsforschung; [www.vfa.de/embed/individualisierte-medicin.pdf](http://www.vfa.de/embed/individualisierte-medicin.pdf)

**Wilkinson JM, Targonski PV (2003):** Health promotion in a changing world: preparing for the genomics revolution. *American Journal of Health Promotion*. Band 18, 157–161

**Wong IY, Koo SC, Chan CW (2011):** Prevention of age-related macular degeneration. *International Ophthalmology*, Band 31, 73–82

## DIE AUTOREN



### **Britta Olberg (M. Sc.),**

Jahrgang 1986, von 2006 bis 2010 Studium der Gesundheitswissenschaften in Maastricht, Niederlande, mit Schwerpunkt Bioregulation, Gesundheitsprävention und Aufklärung, sowie Health Services Innovation. Projektassistentin bei der Bayer Vital GmbH in Leverkusen im Bereich Gesundheitsökonomie und

Versorgungsforschung. Seit April 2011 Methodikerin in der Abteilung Fachberatung Medizin des Gemeinsamen Bundesausschusses mit dem Schwerpunkt frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach AMNOG.



### **PD Dr. med. Matthias Perleth,**

Jahrgang 1965, von 1988 bis 1994 Studium der Humanmedizin in Hannover und Magdeburg, von 1995 bis 1998 Aufbaustudium Public Health in Hannover, Habilitation für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung an der Medizinischen Hochschule Hannover (2002).

Wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Medizinischen Hochschule Hannover von 1996 bis 2001; beratender Arzt beim AOK-Bundesverband von 2001 bis 2007. Seit Juni 2007 Leiter der Abteilung Fachberatung Medizin in der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses.