

Die Individualisierung und Personalisierung der Präzisionsmedizin

Prof. Dr. med. Thierry Buclin

Service de pharmacologie clinique, Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne



Sind die Individualisierung und Personalisierung der Präzisionsmedizin mehr als nur Schlagworte politischer Agenden, Werbeanzeigen oder reiner wissenschaftlicher Enthusiasmus? Geht es hierbei um tatsächliche therapeutische Reformen mit dem Potenzial, die Praxis von Allgemein- und Fachärzten zu verändern?

Hintergrund

Den stärksten Einfluss auf die medizinische Entwicklung hat derzeit die Verbreitung biomedizinischer Daten in bisher ungekanntem Ausmass sowie deren Verarbeitung: Das menschliche Genom wurde entschlüsselt und die DNA-Sequenzierung wird finanzierbar. Die Zahl der Labortests nimmt stetig zu, die bildgebenden Verfahren verzeichnen rasante Fortschritte, zahlreiche elektronische Innovationen erobern den Gesundheitsmarkt, die Patientendossiers werden überall elektronisiert, Gesundheitsfachleute können sich dank Echtzeitkommunikation mit Patienten verbinden und in Daten- respektive Biobanken werden Unmengen an Informationen gesammelt («big data»). Die Editorialisten prophezeihen, dass diese Entwicklungen die medizinische Praxis und deren Grundlagen radikal verändern werden. Ebenso wie die Paradigmen der «evidence based medicine» (EBM) in den 1990er Jahren die medizinische Fachwelt erobert haben, wird in den 2010er Jahren die *Präzisionsmedizin* einen Aufschwung erleben. Durch die Nutzung der Datenmassen, die aufgrund des wissenschaftlichen und technischen Fortschritts erfasst werden können, wird die Präzisionsmedizin das allzu standardmässige Vorgehen bei therapeutischen Entscheidungen, die bis dato ausschliesslich auf der Grundlage klinischer Studien gefällt werden, verändern [1]. Konkrete Fortschritte lassen jedoch auf sich warten, so dass sich die Kritiker bereits über die grossangekündigten Versprechungen mokieren [2].

In diesem Beitrag werden, ausgehend von der Unterteilung der Präzisionsmedizin in die zwei Dimensionen der *Personalisierung* und der *Individualisierung*, zwei zueinander senkrecht verlaufende Achsen definiert, anhand derer die zukünftigen therapeutischen Fortschritte einzuordnen sind.



Thierry Buclin

Die personalisierte Medizin

Die erste der beiden Dimensionen zur Strukturierung von «big data» ist *latitudinal*, das heisst sie bezieht sich auf den grossen Umfang biomedizinischer Variablen, die heute bei einer Einzelperson zeitgleich beurteilt werden können. Das Genom besteht aus drei Milliarden Basenpaaren, die für etwa 20 000 Gene kodieren, welche wiederum zahlreiche Polymorphismen präsentieren können. Die Epigenomik gibt schliesslich Auskunft über den Aktivierungsgrad dieser Gene, die Transkriptomik und die Proteomik dienen der Ermittlung des Expressionsgrads, während sich die Metabolomik mit dem Resultat der Wechselwirkungen der Gene mit ihrer Umwelt befasst. Jeder Mensch verfügt für jede dieser Variablen über eine persönliche *Wertekonstellation*. Das Ziel der personalisierten Medizin besteht darin, bestimmte Marker für informierte therapeutische Entscheidungen zu nutzen, wie dies bereits seit Langem bei der Wahl eines Antibiotikums mittels Keimnachweis und Antibiogramm geschieht.

So können bestimmte Marker die Wahl eines Medikaments beeinflussen, wie dies beispielsweise aktuell bei den Krebsmedikamenten aus der «Tinib»-Familie der Fall ist, die entsprechend dem Genprofil des zu behandelnden Tumors verschrieben werden. Ein weiteres Beispiel stellt Ivacaftor dar, das zur Behandlung von Mukoviszidose bei Trägern der Mutation 551G>D auf dem CFTR-Gen indiziert ist. Andere Marker sollen künftig dafür eingesetzt werden, die Dosierung bestimmter Medikamente anzupassen. Dabei handelt es sich üblicherweise um genetische Polymorphismen, welche die an der biliären oder renalen Ausscheidung beteiligten hepatischen Cytochrome, konjugierenden Enzyme und Transporter betreffen [3]. Ferner können

bestimmte genetische Eigenschaften eine Kontraindikation für ein Medikament darstellen. So ist beispielsweise bei Trägern des Gens HLA-A*3101 eine allergische Reaktion auf Carbamazepin, bei bestimmten Varianten von G6PD eine hämolytische Krise und bei einer Mutation des hERG-Gens eine QT-Streckenverlängerung möglich usw. In der Referenzdatenbank PharmGKB.org sind bereits heute über 650 Anmerkungen zu Medikamenten bei entsprechenden Genvarianten enthalten. Neben den pharmakogenetischen Markern, die Einfluss auf das therapeutische Ansprechen haben, können mithilfe von Gensequenzierung Risikofaktoren aufgedeckt werden, die präventive Interventionen und Beratungen zu gesunden Lebensgewohnheiten oder entsprechenden Lebensentscheidungen rechtfertigen.

Ist erst einmal das Genom eines Grossteils der Bevölkerung (mehr oder weniger detailliert) entschlüsselt worden, wird dies der Startschuss für den Aufschwung der personalisierten Medizin sein. Durch die Bestimmung des Proteoms, des Metaboloms oder des Mikrobioms der entsprechenden Person könnte diese Art der prädiktiven Medizin noch ergänzt werden. Wenn ein Arzt einem Patienten in Zukunft ein Medikament verschreiben will, wird er routinemässig Zugriff auf die elektronisch gespeicherten und entsprechend gesicherten Patientendaten haben. Dabei gleichen Software-Tools seine Verschreibung mit dem genetischen Profil, der klinischen Vorgeschichte und den weiteren Medikamenten des Patienten ab, um einen entsprechenden Wirkstoff oder eine entsprechende Dosierung vorzuschlagen. Statt bei allen Patienten mit derselben Diagnose dieselbe Therapie entsprechend den EBM-Richtlinien anzuwenden, können dank einer genauen *Stratifizierung* anhand der Biomarker die Patienten ermittelt werden, die auf jede in dieser Situation verfügbare Therapiealternative am besten ansprechen.

Die Herausforderung besteht in der gigantischen Zahl möglicher Assoziationen von Biomarkern, Medikamenten und klinischen Bedingungen, die für zuverlässige Empfehlungen analysiert werden müssen. Viele Gene sind redundant, ergänzen sich gegenseitig oder interagieren miteinander, weshalb auch ihre Kombinationen zu analysieren sind. Dabei besteht ein grosses «Bonferroni-Problem», nämlich das Risiko, aufgrund der hohen Zahl der untersuchten Assoziationen zufällige Korrelationen als Prädiktoren zu ermitteln. Und schlussendlich ist der tatsächliche Einfluss des Genoms auf medizinische Probleme nach wie vor unsicher: Während bestimmte Erfolge der Genomik heute unumstritten sind, hat sich ihre flächendeckende Anwendung bei gängigen medizinischen Problemen eher als enttäuschend herausgestellt.

Die individualisierte Medizin

Die andere wichtige Dimension von «big data» ist *longitudinal*. Während ein Gentest lebenslang gilt, ist es bei zahlreichen anderen Markern interessant, diese im zeitlichen Verlauf zu beobachten: physiologische Parameter (Gewicht, Blutdruck, EKG, Bewegungen usw.), biochemische Parameter (Metaboliten, Hormone, Gewebemarker usw.), hämatologische, immunologische, onkologische und natürlich pharmakologische Parameter (Medikamentenspiegel im Blut). Mithilfe von Biosensoren und Miniatur-Messgeräten ist in Zukunft eine engmaschige Kontrolle der Patienten möglich («Point-of-Care-Testing»). Wenn man erstere mit einem elektronischen Patientendossier verbindet, das immer «intelligenter» wird, kann der pathophysiologische und therapeutische *Werdegang* des Patienten gespeichert, medizinische Entscheidungen können bestätigt und Behandlungen exakt angepasst werden, um Komplikationen bereits vorzubeugen, statt sie im Nachhinein zu korrigieren. Bei bestimmten Behandlungen, wie der Antikoagulation mit Cumarinen oder der Überprüfung des Tacrolimusspiegels nach Transplantationen, wird diese Art der individualisierten Medizin bereits seit Langem angewendet. Dabei lohnt es sich, einen Teil der Überwachung dem Patienten selbst anzuvertrauen, wie die bessere Hypertonie- oder Antikoagulationskontrolle bei Personen, die «Selbstkontrolle» betreiben, gezeigt hat.

Sowohl die Kontrolle als auch die Individualisierung werden enorm vom technischen Fortschritt profitieren. Bei zahlreichen für die Patienten lebensbedrohlichen Behandlungen, die derzeit in Standarddosierung verabreicht werden, ist zukünftig die genaue Anpassung der Dosierung anhand der Bestimmung der Medikamentenkonzentration im Blut und/oder des therapeutischen Ansprechens erforderlich [4]. Zu diesem Zweck müssen die Messmethoden durch eine entsprechende Software zur Therapiesteuerung ergänzt werden, die in ein interaktives Patientendossier integriert ist. Die Speicherung des klinischen Werdegangs in riesigen kollektiven Registern, die von anerkannten Fachleuten verwaltet werden, wird zur Ermittlung wertvoller Daten über die Auswirkung medizinischer Entscheidungen beitragen. Auf diese Weise können die Ärzte wiederum eine Rückmeldung bezüglich der besten Behandlungsmöglichkeiten erhalten, welche auf die Besonderheiten des jeweiligen Patienten abgestimmt sind. Einige schlagen vor, dieses genaue Patientenprofiling «medicine based evidence» zu nennen, da es ermöglicht, den Patienten mit ähnlichen Personen zu matchen, um den Verlauf vorherzusagen und die Behandlung optimieren zu können. Gleichzeitig wird die Wissenschaft durch die Er-



Abbildung 1: Bildliche Metapher für die Personalisierung (links) und die Individualisierung (rechts) von Behandlungen.

stellung von Werdegangmodellen bereichert [5]. Auch in der individualisierten Medizin sind die methodologischen Schwierigkeiten nicht gerade trivial, insbesondere das Risiko einer Überinterpretation von Daten («Akaike-Problem»).

Diskussion

Die A-priori-Personalisierung anhand der «-omik»-Eigenschaften und die A-posteriori-Individualisierung anhand der Kontrolle der Biomarker stellen zwei zugleich komplementäre und konkurrierende Dimensionen der Präzisionsmedizin dar. Während erstere mittels hartnäckiger, sowohl akademischer als auch industrieller Propaganda verbreitet wird, entwickelt sich zweitens unauffälliger, jedoch nicht weniger erfolgreich, wobei sie auf einen gewissen Widerstand der pharmazeutischen Unternehmen stösst, die noch immer am Zauberkugelmythos festhalten. Die Präzisionsmedizin wird nicht mehr den Anspruch des Grundsatzes «one size fits all» erfüllen, der in der Pharmakotherapie noch zu häufig anzutreffen ist: Stattdes-

sen wird die Stratifizierung der Patienten und die Anpassung der Therapien durch sie zum Standard (Abb. 1). Dies geschieht mithilfe der Biotechnologien und des EDV-Managements von «big data». Es ist an den Ärzten von heute, sich mit diesen Entwicklungen vertraut zu machen, um die Patienten von morgen versorgen zu können.

Disclosure statement

TB ist Mitbegründer und Vorstandsmitglied von Sotalya, einem Start-up-Unternehmen, das sich mit der Entwicklung von Software zur Therapiekontrolle befasst.

Literatur

- Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med.* 2015;372:793–5.
- Joyner MJ, Paneth N, Ioannidis JP. What happens when underperforming big ideas in research become entrenched? *JAMA.* 2016;316:1355–6.
- Samer CF. Pharmacologie: Auf dem Weg zu einer personalisierten Medizin *Swiss Medical Forum.* 2015;15:60–2.
- Buclin T, Gotta V, Fuchs A, Widmer N, Aronson J. Monitoring drug therapy. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;73:917–23.
- Horwitz RI, Hayes-Conroy A, Caricchio R, Singer BH. From Evidence Based Medicine to Medicine Based Evidence. *Am J Med.* 2017;130:1246–50.

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Thierry Buclin
Service de pharmacologie
clinique
Centre hospitalier universitaire
vaudois (CHUV)
Rue du Bugnon 17
CH-1011 Lausanne
Thierry.buclin[at]chuv.ch