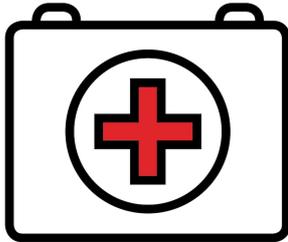


Themenportal**„Personalisierte Gesundheit“**

naturwissenschaften.ch/personalisierte_gesundheit

3 Anwendungen: Wo wird personalisierte Gesundheit eingesetzt?

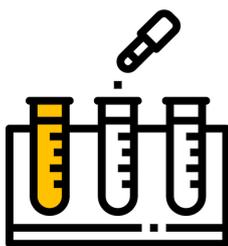


Indem sich die Medizin stärker als bisher auf die genetische Veranlagung der Menschen ausrichtet, vollzieht sie einen Paradigmenwechsel. So gelangen etwa bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten nicht mehr automatisch diejenigen Wirkstoffe zum Einsatz, die bei den meisten Menschen in der Regel die erwünschten Resultate bringen. Vielmehr wird im Vorfeld abgeklärt, ob eine Person aufgrund ihres genetischen Profils auf ein Medikament gut anspricht oder ob sie im Gegenteil Gefahr läuft, besonders schwere Nebenwirkungen zu erleiden.

Personalisierte Gesundheitsversorgung gestattet es nicht nur, die Therapien auf die Veranlagung der Patientinnen und Patienten auszurichten. Vielmehr können Kenntnisse über das Genom einer Person in gewissen Fällen auch dazu führen, dass die Disposition zu einer Krankheit aufgedeckt wird, noch bevor diese ausgebrochen ist. Dadurch wird es möglich, frühzeitig Massnahmen zu ergreifen, sodass die Betroffenen gar nicht erst krank werden. In der personalisierten Gesundheitsversorgung erhält somit die Prävention von Krankheiten mehr Gewicht als bisher.

Der Ausdruck «personalisiert» ist insofern etwas verwirrend, als sich auch die «herkömmliche» Medizin bemüht, auf das Individuum einzugehen. Es ist auch nicht so, dass für jede Person immer eine eigene Therapie entwickelt wird. Vielmehr weist die personalisierte Gesundheitsversorgung die Patienten aufgrund genetischer und anderer Biomarker verschiedenen Untergruppen zu und stimmt die Behandlung auf deren Eigenschaften ab.

3.1 Anwendungsgebiete: Wann und wo kommt personalisierte Gesundheit zum Einsatz?



Ein Einsatz von personalisierter Gesundheit ist in unterschiedlichen Bereichen der Gesundheitsversorgung möglich. Bei monogenetischen Krankheiten kann ein genetischer Test eine Diagnose bestätigen. Viele Krankheiten werden jedoch durch mehrere Gene beeinflusst und schlussendlich ist es oft die Umwelt, die den Ausbruch einer Krankheit mitbestimmt. Bei diesen Krankheiten wird in der personalisierten Gesundheit nur eine Wahrscheinlichkeit berechnet, dass eine Person an einer Krankheit leiden wird. Ein sehr wichtiges

Einsatzgebiet von personalisierter Gesundheit ist die Pharmakogenetik. Durch eine Genanalyse wird eingeschätzt, ob ein bestimmtes Medikament bei der Patientin oder dem Patienten wirkt, oder ob eine andere Therapie in Betracht gezogen werden sollte.

3.1.1 Monogenetische Krankheiten



Monogenetische Krankheiten werden durch eine Mutation in einem einzelnen Gen verursacht. Ein Beispiel ist Zystische Fibrose (CF), wo das *CFTR*-Gen mutiert ist. Bis heute wurden über 1900 verschiedene Mutationen in diesem Gen identifiziert, die alle zu CF führen. Als sogenannt autosomal-rezessive Krankheit bricht die Krankheit nur aus, wenn ein verändertes Gen von der Mutter und dem Vater weitervererbt wurde. Im Unterschied dazu muss bei einer autosomal-dominanten Krankheit nur ein mutiertes Gen

weitervererbt werden, damit die Krankheit ausbricht. Ein Beispiel dafür ist die Krankheit Chorea-Huntington.

Welche Veränderung liegt vor?

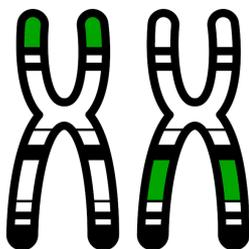
Bei einer monogenetischen Krankheit ist ein bestimmtes Gen mutiert, und diese Veränderung kann zu einer Krankheit führen. Eine Mutation kann einzelne Basenpaare betreffen oder auch längere Abschnitte. Die Auswirkungen können ganz verschieden sein. Die Gensequenz wird nicht richtig abgelesen: Das Resultat ist ein fehlendes Protein oder ein Protein, das nicht mehr die richtige Struktur aufweist und entsprechend seine Funktion nicht korrekt ausübt. Möglich ist auch, dass wegen der Mutation zu grosse oder zu geringe Mengen eines Proteins hergestellt werden.

Als konstitutionelle Mutationen werden Mutationen bezeichnet, die in allen Zellen vorkommen und auch an die Nachkommen vererbt werden. Im Gegensatz dazu, entstehen somatische Mutationen erst während der Embryonalentwicklung oder nach der Geburt. Sie kommen somit nicht in allen Zellen vor. Krankheiten können durch konstitutionelle und somatische Mutationen verursacht werden.

Wo knüpft die personalisierte Gesundheit an?

Weist eine Patientin oder ein Patient bereits Symptome auf, die auf eine bestimmte Krankheit hindeuten, kann ein klassischer Gentest Gewissheit schaffen. Voraussetzung ist jedoch, dass das entsprechende Gen bekannt ist. Bei der Zystischen Fibrose leiden die betroffenen Kinder meist unter Symptomen, bevor eine Diagnose gestellt wird. Indem das *CFTR*-Gen sequenziert wird (also die genaue Abfolge der Basenpaare analysiert wird), lässt sich das Gen auf Mutationen untersuchen. Das Analyseresultat ergibt eine eindeutige Diagnose, sodass ein optimaler Therapieplan erstellt werden kann. Die personalisierte Gesundheit bestimmt also die genaue Ursache einer Krankheit und bestätigt diese nicht nur anhand der Symptome. Dieses Wissen ist wichtig, da die gleiche Krankheit unterschiedliche genetische Ursachen haben kann, sodass unter Umständen verschiedene Medikamente zum Einsatz kommen müssen.

3.1.2 Polygenetische Krankheiten



Polygenetische Krankheiten werden durch eine Vielzahl an Mutationen im Genom ausgelöst. Somit ist bei diesen Krankheiten nicht nur ein einzelnes Gen verantwortlich, sondern das Zusammenspiel verschiedener Veränderungen. In diese Kategorie fallen zum Beispiel Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Wichtig ist aber, dass die genetischen Veränderungen alleine die Krankheit oft noch nicht auslösen, sondern dass die Lebensumstände (Umwelt, Lebensstil, Ernährung, Bewegung) eine wichtige Komponente ist.

Welche Veränderung liegt vor?

Zwischen den Genomen zweier Menschen unterscheidet sich ca. jedes 1000ste Basenpaar. Diese kleinen Unterschiede (sogenannte Polymorphismen oder SNPs für single nucleotide polymorphism)

legen fest, wie wir aussehen, wie gross wir sind, aber auch, ob wir eine Veranlagung für eine bestimmte Krankheit tragen oder nicht. Viele dieser Polymorphismen liegen ausserhalb der kodierenden Sequenzen, das heisst, sie beeinflussen nicht direkt die Struktur und Funktion eines Proteins, können aber einen Einfluss auf die Regulierung eines Gens haben. Ein einzelnes SNP alleine löst normalerweise keine Krankheit aus. Es ist aber möglich, dass das Zusammenspiel vieler bestimmter SNPs das Risiko erhöht, an einer bestimmten Krankheit zu leiden. Äussere Faktoren spielen jedoch immer eine wichtige Rolle.

Wo knüpft die personalisierte Gesundheit an?

Bei polygenetischen Krankheiten können sogenannte prädiktive Tests durchgeführt werden. Die getestete Person leidet noch unter keinen Symptomen, sie möchte aber ihre Veranlagung für eine bestimmte Krankheit kennen. Dazu wird das Vorkommen von bestimmten SNPs untersucht und die Wahrscheinlichkeit berechnet, dass die Person unter einer gewissen Krankheit leiden wird. Solche Tests alleine können also nicht vorhersagen, ob eine Krankheit je ausbrechen wird, sondern nur eine Wahrscheinlichkeit angeben. Oft sind es schlussendlich andere Faktoren, die hineinspielen, sei es die Umwelt, die Ernährung oder die Lebensbedingungen.

3.1.3 Pharmakogenetik



Gene haben grossen Einfluss darauf, welchen Effekt ein Medikament im Körper der behandelten Person hat. Sie können bestimmen, ob und wie das Therapeutikum wirkt, wo und wie lange es aktiv bleibt und welche Nebenwirkungen auftreten. Es kann also sein, dass Medikamente nur bei gewissen Personen zum erwünschten Resultat führen. Bei anderen Personen wirken sie nicht oder nur sehr schwach. Möglich ist sogar, dass bei gewissen Personen so starke Nebenwirkungen auftreten, dass die Einnahme eines bestimmten

Medikaments das Leben der Betroffenen bedroht.

Bei einem pharmakogenetischen Test wird untersucht, ob eine Person auf eine bestimmte Therapie anspricht. Somit kann verhindert werden, dass eine Person mit einem Medikament behandelt wird, auf das sie gar nicht anspricht. Damit lassen sich Nebenwirkungen und unnötige Behandlungskosten vermeiden.

Welche Veränderung liegt vor?

Im Bereich der Pharmakogenetik sind es einzelne Gene, die untersucht werden oder auch sogenannte SNPs (single nucleotide polymorphism). SNPs sind Variationen im Genom, die bestimmen, wie wir aussehen und wie wir auf Medikamente reagieren. Zwischen den Genomen zweier Menschen unterscheidet sich ca. jedes 1000ste Basenpaar. Allerdings gilt es zu beachten, dass diese Veränderungen und Mutationen alleine nicht in jedem Fall einen Einfluss darauf haben, wie ein Mensch auf ein Medikament reagiert. Oft sind es die Ernährung, die Umwelt, Bewegung und andere Faktoren, die mitbestimmen, ob und wie ein Therapeutikum wirkt.

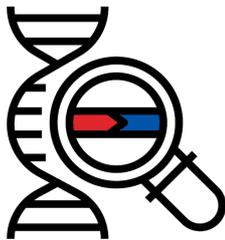
Wo knüpft die personalisierte Gesundheit an?

Der gezielte und personenspezifische Einsatz von Heilmitteln ist ein wichtiger Aspekt der personalisierten Gesundheit. Vor allem in der Krebstherapie kommt eine personenspezifische Therapie je länger je mehr zum Einsatz. So gelangen beispielsweise bei schwarzem Hautkrebs je nach Mutationstyp der Krebszellen andere Medikamente zur Anwendung. Ein anderes Beispiel betrifft die Infektionskrankheit AIDS. Patientinnen und Patienten mit der Variante *HLA-B*5701* eines immunologischen Gens dürfen nicht mit dem Medikament Abacavir behandelt werden, da sie eine potentiell lebensbedrohliche allergische Reaktion entwickeln können.



Pharmakogenetik: Nicht alle Personen, die an derselben Krankheit leiden, reagieren gleich gut oder stark auf bestimmte Medikamente. Bei der Pharmakogenetik werden die Patientinnen und Patienten zuerst genetisch untersucht und je nach Veranlagung kommen dann bestimmte Medikamente zum Einsatz. (Bild: Natascha Jankovski)

3.1.4 Direct-to-Consumer-Genetest



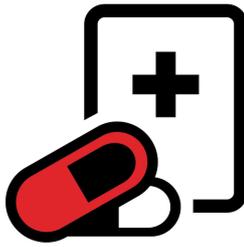
Seit einigen Jahren werden sogenannte Direct-to-Consumer-Tests (DTC-Test) angeboten. Bei den DTC-Tests handelt es sich um Gentests, die nicht über einen Arzt oder eine Ärztin verordnet werden, sondern sie werden im Internet, in Apotheken, Drogerien oder im Fitnesscenter angeboten. Der Test wird also ohne medizinische Beratung und Begleitung durchgeführt. Das Vorgehen ist einfach: Die Person gibt eine Speichelprobe ab, die darin enthaltene DNA wird in einem Labor auf SNPs untersucht und das

Resultat wird der Testperson mitgeteilt.

Nach den Regelungen im teilrevidierten Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG) dürfen in der Schweiz DTC-Tests nur noch ausserhalb des medizinischen Bereichs durchgeführt werden. Sogenannte schützenswerte Eigenschaften, zum Beispiel Vaterschaft, persönliche Eigenschaften wie Charakter oder ethnische Herkunft, dürfen nicht getestet werden.

DTC-Test werden jedoch im Internet auch von Firmen mit Sitz ausserhalb der Schweiz angeboten. In den letzten Jahren wurden im Zusammenhang mit DTC-Tests einige Problembereiche identifiziert. Die Testperson muss sich generell bewusst sein, dass es sich bei den Ergebnissen um Wahrscheinlichkeiten handelt. Man muss also mit Risikoangaben umgehen können und es dürfen keine voreiligen Schlüsse gezogen werden. Problematisch ist, dass nicht in jedem Fall die Gewissheit von Qualität besteht. Klar ist auch nicht immer, wie mit den Daten umgegangen wird und ob der Datenschutz gewährleistet ist.

3.2 Beispiele: Gibt es konkrete Beispiele von personalisierter Gesundheit?



Aufgrund persönlicher Daten können vorbeugende Massnahmen ergriffen und medizinische Behandlungen durchgeführt werden, die auf das Individuum zugeschnitten sind. Die vier Fallbeispiele zeigen unterschiedliche Ansätze personalisierter Gesundheitsversorgung, die bereits heute angewendet wird.

3.2.1 Psoriasis: personalisierte Behandlung einer komplexen genetischen Erkrankung



An vielen Krankheiten sind zahlreiche Gene beteiligt, und auch Umweltfaktoren spielen oft eine erhebliche Rolle. Dennoch können genetische Analysen viel zu einer gezielten Behandlung beitragen.

Die Schuppenflechte (Psoriasis) ist eine weit verbreitete Hautkrankheit. In der Schweiz sind rund zwei bis drei Prozent der Bevölkerung davon betroffen. Die Krankheit kann in jedem Alter und bei Frauen wie auch bei Männern auftreten. Die Symptome sind unterschiedlich. Meistens manifestiert sie sich in Form von

chronischen oder wiederkehrenden schuppigen Plaques.

Die Schuppenflechte als Alarmsignal

Psoriasis wird durch eine überschüssige Reaktion des Immunsystems auf körpereigenes Gewebe verursacht und ist daher den Autoimmunkrankheiten zuzurechnen. Ausgelöst wird das Leiden durch das Zusammenspiel von Umwelteinflüssen und erblicher Veranlagung, wobei über 40 Gene beteiligt sind.

Aus Sicht der personalisierten Gesundheitsversorgung ist Psoriasis ein gutes Beispiel, weil das Leiden oft in Kombination mit Bluthochdruck, Stoffwechselstörungen, koronarer Herzerkrankung und anderen unsichtbaren Pathologien auftritt. Die Schuppenflechte kann somit als Warnsignal für drohende Krankheiten gedeutet werden.

Dank Genanalysen Kosten senken und Nebenwirkungen eindämmen

Weil Umweltfaktoren den Ausbruch von Schuppenflechte erheblich beeinflussen, lässt sich aus der Genetik das Risiko für eine Psoriasis-Erkrankung nur grob berechnen; die familiäre Krankengeschichte gibt sogar etwas zuverlässigere Hinweise auf das Erkrankungsrisiko als eine Genanalyse. Im Fall der Schuppenflechte liegt der Nutzen von Genanalysen in der Vermeidung überflüssiger Behandlungskosten und Nebenwirkungen.

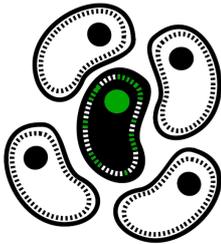
Die derzeit wirksamsten Medikamente hemmen gezielt entzündliche Botenstoffe. Diese Arzneimittel ziehen relativ wenig negative Begleiterscheinungen nach sich. Allerdings bleiben sie bei bis zu 50 Prozent der Erkrankten wirkungslos. Da sich die Kosten für eine solche Therapie pro Jahr auf bis zu 35'000 Franken belaufen können, wäre es von Vorteil, wenn sich im Voraus abklären liesse, ob eine Person darauf anspricht. Anhand des Genotyps der Betroffenen lässt sich nun für eines dieser Medikamente mit über 90-prozentiger Wahrscheinlichkeit bestimmen, ob es eine Wirkung erzielen wird oder nicht.

Auch bei älteren Heilmitteln kann eine Genanalyse sehr nützlich sein. So wird mitunter auch ein Immunsuppressivum gegen die Schuppenflechte eingesetzt. Der Wirkstoff wird durch ein bestimmtes Enzym abgebaut, das aber bei einer kleinen Minderheit (von 0,3 Prozent) der Bevölkerung nicht aktiv ist. Bei diesen Menschen bilden sich im Körper giftige Stoffwechselprodukte, die das Knochenmark

schädigen. Daher wird vor jeder Therapie mit dem Immunsuppressivum mittels einer Analyse der entsprechenden Genom-Sequenz die Aktivität des betreffenden Enzyms getestet.

Genanalysen tragen mithin zu einer gezielteren und wirtschaftlicheren Behandlung der Psoriasis bei und helfen, bei der Behandlung Medikamente zu vermeiden, die zu schweren Nebenwirkungen führen könnten.

3.2.2 Melanom: auf verschiedene Patientengruppen zugeschnittene Behandlungen



In der Schweiz kommt Schwarzer Hautkrebs vergleichsweise häufig vor. Früher galten Melanome als unheilbar, sobald sie Metastasen gebildet hatten. Heute gibt es Therapien, die auf die unterschiedliche genetische Ausstattung verschiedener Patientengruppen abgestimmt sind und auch bei metastasiertem Hautkrebs gute Behandlungsergebnisse in Aussicht stellen.

Schwarzer Hautkrebs – auch unter dem Namen Melanom bekannt – ist eine der häufigsten Krebsarten. Von denjenigen Personen, die nach dem Jahr 2000 in der Schweiz geboren wurden, dürfte Hochrechnungen zufolge jede 70. ein Melanom entwickeln, was weltweit einem Spitzenwert entspricht.

Gefährlich ist der schwarze Hautkrebs insbesondere wegen seiner Neigung, rasch Metastasen in den inneren Organen zu bilden. In den vergangenen Jahren wurden Medikamente entwickelt, um die früher als unheilbar geltenden metastasierten Melanome zu behandeln. Die Heilmittel versprechen positive Behandlungsergebnisse – allerdings nur bei Melanomen, die bestimmte Mutationen aufweisen. Daher wird jetzt vielerorts das Gewebe der Metastasen genetisch untersucht, bevor mit der Therapie begonnen wird. Je nachdem, wie der Test ausfällt, wird ein anderes Medikament gewählt.

Verschiedene Wirkstoffe für unterschiedliche Mutationen

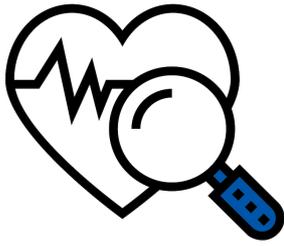
Liegt zum Beispiel die BRAF-V600E-Mutation vor, wird den Betroffenen ein Medikament verabreicht, das das aktive Zentrum der mutierten Kinasen blockiert und die Tumoraktivität stark hemmt. Bei Kranken ohne diese Mutation zeigt das Medikament nicht die erwünschte Wirkung, ganz im Gegenteil: Tumorzellen ohne die BRAF-V600E-Mutation können durch den Wirkstoff sogar aktiviert werden.

Patientinnen und Patienten ohne BRAF-Mutation werden auf eine allfällige NRAS-Mutation getestet. Ist eine solche vorhanden, empfiehlt sich eine Behandlung mit einem sogenannten MEK-Inhibitor, der bestimmte Signalübermittlungswege hemmt, die unter anderem am Zellwachstum beteiligt sind. Einige seltenere Melanomformen wiederum weisen gerne Mutationen im c-Kit-Gen auf, das bei der Entstehung von Krebs eine massgebliche Rolle spielt. Ist dieses Gen mutiert, können sogenannte kit-Kinase-Inhibitoren eingesetzt werden.

Differenzierte Therapien nützen allen

Doch was kann die Medizin denjenigen Krebskranken anbieten, die keine der genannten Mutationen haben? Auch sie profitieren von der personalisierten Gesundheitsversorgung – denn sie laufen nicht Gefahr, mit Wirkstoffen behandelt zu werden, auf die sie nicht ansprechen und die zu belastenden Nebenwirkungen führen würden. Zudem scheint die Prognose für Melanome ohne die erwähnten Mutationen eher günstiger zu sein. Ausserdem existieren mittlerweile auch Medikamente, welche die Immunantwort der Patientinnen und Patienten stärken und die unabhängig vom Mutationsstatus angewendet werden können.

3.2.3 Long QT-Syndrome: erst unauffällig – dann aber tödlich



Bestimmte genetische Mutationen führen zu Krankheiten, die lange keinerlei Symptome verursachen – dann aber tödlich enden. Mit einer Genanalyse lässt sich ermitteln, wer von diesen gefährlichen Leiden betroffen ist. Dank vorsorglicher Massnahmen lässt sich Leben retten.

Für die Betroffenen wie auch für ihre Angehörigen ist es eine Tragödie: Ein junger, scheinbar kerngesunder Mensch bricht tot zusammen. Kein sehr häufiges Ereignis – eine Studie des australischen Militärs zeigt, dass jährlich unter 100'000 Rekruten mit 13 Todesfällen zu rechnen ist, die nicht mit einem Unfall zusammenhängen. Eine andere Studie brachte zutage, dass mehr als die Hälfte plötzlicher Sterbefälle bei Jugendlichen auf ein Herzproblem zurückzuführen sind; bei knapp einem Drittel vermag auch eine Autopsie keine Ursache zu ermitteln. Mittlerweile weiss man: Von diesen unaufkläraren Todesfällen wurde auch wieder rund ein Drittel durch genetisch bedingte Störungen der Ionenkanäle im Herzen verursacht.

Steter Ionenfluss bestimmt den Herzschlag

Präzise auf einander abgestimmte elektrische Signale sorgen dafür, dass das Herz regelmässig schlägt; sie entstehen durch den Strom von Ionen, die durch verschiedene Typen von Ionenkanälen in den Wänden der Herzmuskelzellen fliessen. Diese Kanäle müssen sich zu einem bestimmten Zeitpunkt öffnen und wieder schliessen: Wenn einer der Kanäle nicht richtig funktioniert, gerät das Herz aus dem Takt.

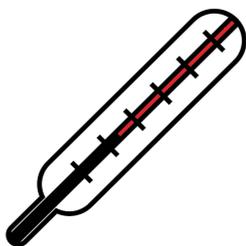
Bei einigen der betroffenen Patienten könnte ein Elektrokardiogramm die Krankheit aufdecken. Aber ein junger Mensch, der im Alltag keinerlei Beschwerden hat, denkt nicht daran, vorsorglich seinen Herzschlag zu untersuchen. Zudem gibt es auch Fälle mit unauffälligem Elektrokardiogramm; der Tod ist dann gewissermassen das erste Symptom der Erkrankung.

Dem Tod vorbeugen dank genetischer Hinweise

Mittlerweile sind Mutationen auf mehr als 10 Genen bekannt, die das Funktionieren der Ionenkanäle beeinträchtigen. Es ist also möglich, mittels einer genetischen Analyse zu überprüfen, ob ein Mensch Gefahr läuft, an plötzlichem Herztod zu sterben. In der Regel erfolgt die Genanalyse auf Verdacht, weil bekannt ist, dass in der Familie des Betroffenen Angehörige an unerwartetem Herzstillstand verstorben sind.

Wenn sich herausstellt, dass die betroffene Person die eine der Mutationen hat, empfiehlt der Arzt oder die Ärztin vorsorgliche Massnahmen. So kann insbesondere ein implantierter Defibrillator das kranke Herz bei einem allfälligen Stillstand wieder in Gang bringen – und somit ein Leben retten.

3.2.4 Maligne Hyperthermie: der Überhitzung frisch Operierter vorbeugen



Das Wissen über die genetische Veranlagung einer Person hilft nicht nur, die medizinische Behandlung gewisser Krankheiten zu optimieren. Vielmehr kann die personalisierte Gesundheitsversorgung auch schwersten Komplikationen bei medizinischen Behandlungen vorbeugen.

Unter Anästhesisten und Chirurginnen ist sie gefürchtet: Die Maligne Hyperthermie. Eine erste wissenschaftliche Beschreibung der Krankheit legte der Kinderchirurg Louis Marie Arsène Ombrédanne vor. Am Kongress der französischsprachigen Kinderärzte vom 2. Oktober 1929 schilderte Ombrédanne die Komplikationen, die er an einigen operierten Säuglingen beobachtet hatte: Ihr Puls habe sich sechs bis zwölf Stunden nach der Narkose extrem beschleunigt, ihre Temperatur habe mehr als 42 Grad erreicht und

schliesslich sei der Tod aufgrund eines kardialen Kreislaufkollapses eingetreten. Über die Ursachen des Leidens rätselte der Professor. Erst im Jahr 1962 fand der australische Arzt Michael Denborough die genetischen Ursachen der Krankheit, nachdem ihm bei einem Patienten die familiäre Häufigkeit tödlich verlaufener Narkosen aufgefallen war.

Ohne Auslöser keine Beschwerden

Bei der Malignen Hyperthermie handelt es sich um eine Muskelerkrankung, die im Alltag keinerlei Beschwerden verursacht. Bis heute sind sechs verschiedene Varianten der Krankheit bekannt. Die häufigste Variante, die Malignant hyperthermia susceptibility 1 (MHS1), wird durch eine Mutation im *RYR1*-Gen hervorgerufen, welches für den Ryanodin-Rezeptor kodiert. Eine andere, seltenere Variante (MHS5) wird durch eine Mutation des *CACNA1S* Gens verursacht. *CACNA1S* kodiert für einen Dihydropyridin-Rezeptor. Beide Rezeptoren regulieren den Calciumhaushalt der Muskelzellen.

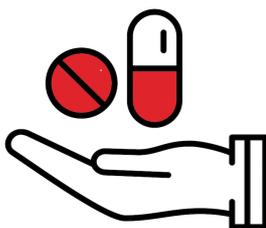
Die lebensgefährlichen Symptome werden durch praktisch alle gasförmigen Narkosemittel (mit Ausnahme von Lachgas) sowie durch einen bestimmten Wirkstoff zur Entspannung der Muskulatur hervorgerufen: Sie führen dazu, dass innerhalb der Skelettmuskeln massiv und unkontrolliert Calcium freigesetzt und die Muskelfasern aktiviert werden. Der Stoffwechsel in den Zellen steigert sich, Sauerstoffumsatz und Produktion von Kohlendioxid nehmen zu, ebenso die Wärmeproduktion. Dieser zunächst isoliert in den Muskeln stattfindende Prozess führt zu einer starken Übersäuerung und Erhitzung des ganzen Körpers, sodass schliesslich auch Herz, Nieren und Gehirn zu Schaden kommen. Ohne Gegenmassnahmen sterben die Betroffenen an Multiorganversagen. Wird indes die Diagnose früh genug gestellt, kann der verhängnisvolle Prozess durch einen Wirkstoff gestoppt werden, der die Freisetzung von Calcium in der Muskulatur hemmt.

Auf die Genetik abgestimmte Narkose

Von 10'000 Menschen tragen eine bis drei Personen die genetische Mutation für die Maligne Hyperthermie, die unabhängig vom Geschlecht an die Nachkommen vererbt wird. Ist die Veranlagung eines Patienten bekannt, wird für eine Narkose auf ein alternatives Narkosemittel ausgewichen, sodass ein Ausbruch der Krankheit verhindert wird.

Personen, in deren Familie es bereits zu Narkoseunfällen gekommen ist, lassen sich daher heute auf die Veranlagung zur Malignen Hyperthermie genetisch testen und erhalten ggf. einen Ausweis, der vor der Unverträglichkeit gegen die kritischen Narkosemittel warnt.

3.2.5 Pharmakogenetik: Arzneimittelbehandlung anpassen und sicherer machen



Die Pharmakogenetik – die Kombination von Genetik und Pharmakologie – ermöglicht es, die verschriebenen Medikamente und die Dosierung an die genetischen Eigenschaften der Patientinnen und Patienten anzupassen.

Autorin: Raphaëlle Maruchitch (Quelle und Originaltext: www.santeperso.ch)

Jeder Patient reagiert mehr oder weniger unterschiedlich auf ein Medikament. Warum? Zum Teil wegen genetischer Variationen, die die individuelle Reaktion auf eine Substanz beeinflussen. Einige Menschen gelten als "empfindlich", andere als "resistent" für die gleiche Krankheit und gegenüber bestimmten Molekülen. "Wir beginnen, genetische Variationen, so genannte Polymorphismen, besser zu identifizieren und zu charakterisieren. Sie können Auswirkungen auf verschiedene Stadien der Arzneimittelkinetik haben: Absorption, Transformation, Elimination und Wirkung auf der Zielebene", erklärt Professor Jules Desmeules, Leiter der pharmakologischen und toxikologischen Abteilung des Universitätsspitals Genf (HUG). Je nach individueller Variationen wirkt daher ein Medikament bei einigen Personen besser, während es bei anderen eine toxische Wirkung haben kann. Diese genetischen Eigenschaften können zwischen 10 und 15% der Bevölkerung betreffen. Jules Desmeules, der auch Beratungen bei chronischen Schmerzen durchführt, fügt an:

"Diese Personen zu identifizieren, idealerweise vor der Behandlung, führt zur therapeutischen Individualisierung." Dieses Spezialgebiet im Bereich der Pharmakologie nennt sich Pharmakogenetik.

Einsatz bei chronischen Schmerzen

Die Pharmakogenetik kennt interessante Anwendungen, etwa im Bereich der chronischen Schmerzen. Diese sind teilweise äusserst resistent gegen Analgetika. "Im Falle der Folgen von Gürtelrose, einer Viruserkrankung, die neuropathische Schmerzen verursachen kann, reagieren bestimmte Personen etwas weniger gut auf das Medikament", erklärt Jules Desmeules. «So sind die teils verwendeten Morphinderivate weniger wirksam, und der Einsatz von Antiepileptika oder Antidepressiva bleibt in der Regel die erste Wahl. Ärzte überweisen Patienten, die auf die vorgeschlagenen Therapien nicht ansprechen, an uns, damit wir den Grund dafür untersuchen können, der mit einem genetischen Faktor zusammenhängen kann.» In gleichbleibender Dosierung reagieren 80 % der Europäer gut auf Analgetika wie Tramadol oder Codein-Derivate, 10 % nicht und die restlichen 10 % werden stark schläfrig. "Diese speziellen Patienten reagieren unerwartet auf die verschriebenen Medikamente, und der Arzt muss die Dosierung anpassen", sagt Jules Desmeules.

Diese Unterschiede sind von klinischer Bedeutung, wenn wir wissen, dass gewisse Todesfälle auf Kodein zurückzuführen sind, mit dem sich Patienten trotz normaler Dosierung vergiftet haben. Dieses Problem hat in den USA, Europa und der Schweiz zum Verbot der Substanz bei Kindern unter 12 Jahren geführt.

Sichere Verwaltung

"Wenn besser bestimmt werden kann, wie jeder Mensch Medikamente umwandelt und aktiviert, kann deren Verabreichung sicherer gemacht werden", führt Jules Desmeules aus. «Dadurch wird es möglich, die Wirkung des Medikaments besser auf die persönlichen Eigenschaften der Patienten abzustimmen." Dank der Pharmakogenetik können also z.B. Analgetika und Co-Analgetika für Patienten mit chronischen Schmerzen und Antidepressiva für depressive Patienten besser genutzt werden.

"Es gibt immer mehr wissenschaftliche Beweise für den Wert der Pharmakogenetik. Die Medizin, die auf den Ergebnissen klinischer Studien basiert, konzentriert sich nun auf die Integration dieser Elemente der therapeutischen Individualisierung", sagt Jules Desmeules. Wie die Studien, die derzeit am HUG von seiner Kollegin Dr. Victoria Rollason oder Professor Jean-Luc Reny durchgeführt werden. Sie untersuchen die Wirksamkeit und Sicherheit der Verabreichung zweier oraler Gerinnungshemmer (Rivaroxaban und Apixaban) zur Prävention und Behandlung von Vorhofflimmern und venösen thromboembolischen Erkrankungen. Diese Studien können auch dazu beitragen, festzustellen, ob bestimmte Biomarker auf vermehrte Nebenwirkungen hinweisen.

Das übergeordnete Ziel der Pharmakogenetik besteht darin, im Rahmen der Präzisionsmedizin die Praktiken zu harmonisieren, indem individuelle Ausprägungen jedes Patienten berücksichtigt werden, um für ihn die geeignete bzw. gar optimale Medikamentendosis zu wählen.

Literatur

Amr A et al (2017) Elektrischer Kurzschluss im Herzen – Plötzlicher Herztod bei Cardiomyopathien. Institut für Cardiomyopathien Heidelberg.

Denborough M et al (1962) Anaesthetic Deaths in a Family. In: British Journal of Anaesthesia 1962 (34), S. 395 – 396.

Eckhardt A (2014) Personalisierte Medizin. Studie des Zentrums für Technologiefolgen-Abschätzung TA-SWISS. Zürich: vdf Hochschulverlag.

Europarat (2012) Genetische Tests in der Medizin.

Fokstuen S, Heinimann K (2009) Gentests über das Internet, Stellungnahme der Schweizerischen Gesellschaft für Medizinische Genetik, Schweizerische Ärztezeitung, 90:9.

Gallati S (2015) Gentests: Klinisch relevant oder genetisches Horoskop?

Gensuisse (2014) Science Aktuell, Genomweite Assoziationsstudien.

Handschin Ch, Meyer UA (2012) Warum reagiert mein Patient anders auf dieses Medikament? Schweiz Med Forum 12(22):425-433.

Kaufenstein S et al (2009) Cardiac Gene Defects Can Cause Sudden Cardiac Death in Young People. Deutsches Aerzteblatt International, 106(4).

Ombredanne L, Armingeat J (1929) Rapport sur le syndrome Pâleur et Hyperthermie chez les Nourissons opérés. In: Le progrès médical 1929 (45), S. 1932 – 1936.

Revision Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG)

Rüffert H (2010) Maligne Hyperthermie. Informationsbroschüre für Patienten. Leipzig: Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Universitätsklinikum Leipzig.

SAMS (2012) The potential and limits of personalized medicine; Position paper issued by the Swiss Academy of Medical Sciences.

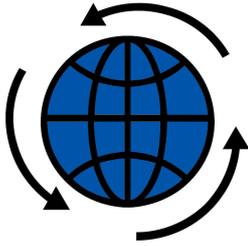
SAMW (2004, 2. Auflage 2011) Genetik im Medizinischen Alltag.

Schwarz PJ, Crotti L (2007) Can a Message From the Dead Save Lives? Journal of the American College of Cardiology, 49(2).

Seebohm G et al (2008) Long QT syndrome-associated mutations in KCNQ1 and KCNE1 subunits disrupt normal endosomal recycling of IKs channels. Circulation Research, 103(12).

U.S. National Library of Medicine, Genetic Home Reference: Malignant Hyperthermia.

Über das Portal



Das Themenportal „Personalisierte Gesundheit“ wird vom Forum Genforschung der Akademie der Naturwissenschaften Schweiz (SCNAT) herausgegeben.

Dieses Themenportal liefert Hintergrundinformationen, zeigt mögliche Anwendungsgebiete und aktuelle Forschungsarbeiten auf. Die Grundversion des Portals wurde 2018 veröffentlicht und wird laufend mit weiteren Themen ergänzt.

Das Portal entstand im Rahmen des Projekts „Mensch nach Mass – personalisierte Gesundheit“.

Expertinnen und Experten

Martine Jotterand, Prof hon CHUV et Université de Lausanne

Eric Kübler, Fachhochschule Nordwestschweiz

Stefan Kohler, Vischer AG

Patrick Matthias, Friedrich Miescher Institut Basel

Vincent Mooser, CHUV

Heinz Müller, Eidgenössisches Institut für geistiges Eigentum

Carlo Rivolta, Université de Lausanne

Redaktion

Luzia Guyer, Geschäftsstelle Forum Genforschung

Andres Jordi, Kommunikation SCNAT

Stefan Kohler, Vischer AG

Franziska Oeschger, Geschäftsstelle Forum Genforschung

Lucienne Rey, texterey

Benedikt Vogel, Dr. Vogel Kommunikation

Übersetzungen

CVB-International

Martine Jotterand, Prof hon CHUV et Université de Lausanne

Illustrationen

Natascha Jankovski (Grafiken)

<https://thenounproject.com> (Icons)