

Next-Generation Sequenzierungstechnologien & das 1000-Euro-Genom: Fortschritt für die Präventivmedizin?

Einführung

Das menschliche Genom wurde erstmalig im Jahr 2001 im Rahmen des Humangenomprojekts mit klassischen Sequenzierverfahren vollständig sequenziert [1,2]. Die Sequenzierung dauerte seinerzeit mehr als 10 Jahre, zeitweise haben über 1.000 Wissenschaftler aus 40 Ländern intensiv an dem Projekt gearbeitet und die Kosten betragen ca. 3 Milliarden US Dollar [3,4]. Im Jahr 2006 dauerte die vollständige Sequenzierung eines einzelnen menschlichen Genoms immerhin noch mehrere Monate und es mussten ca. 10 Millionen Euro dafür aufgewendet werden [5]. Durch die Einführung neuer Hochdurchsatz-Sequenzierungstechnologien konnten die Kosten bis 2009 auf ca. 50.000 Euro gesenkt werden und die Sequenzierungsdauer konnte auf etwa eine Woche reduziert werden [6]. Im Januar 2012 haben mit Illumina und Life Technologies gleich zwei amerikanische Unternehmen neuartige Sequenzierungssysteme vorgestellt, mit denen ein menschliches Genom in wenigen Stunden für ca. 1.000 Euro sequenziert werden kann [7]. Der zeitliche Verlauf der Kosten für die Sequenzierung des menschlichen Genoms ist in Abb. 1 dargestellt.

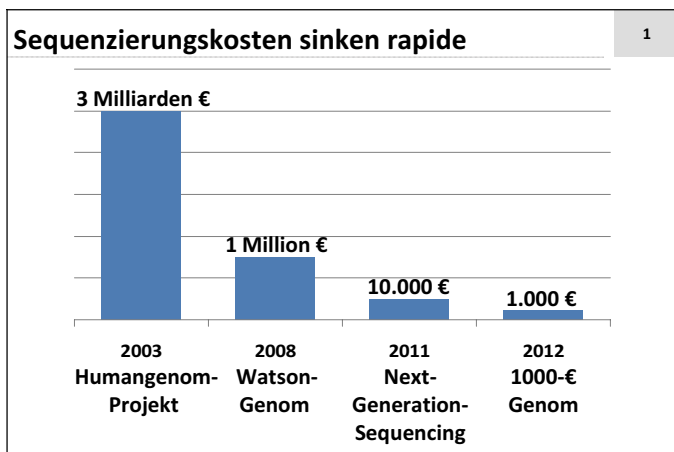


Abbildung 1: Verlauf der Kosten für die Sequenzierung im Zeitraum von 2003 bis heute für ein humanes Genom. 2003 wurden 2,5 Jahre benötigt, 2008 ca. 3 Monate, 2011 drei Tage und aktuell wenige Stunden.

Die Unterschreitung der Schwelle von 1.000 Euro für eine Gesamtgenomsequenzierung, man spricht auch vom 1000-Euro-Genom, gilt als nächster großer Meilenstein für die Genomforschung.

In die medizinische Diagnostik haben die Next-Generation-Sequenzierungstechnologien bereits Einzug gehalten. Maßgeblicher Schritt dafür war die Einführung des ersten preiswerten Tischgeräts für die Hochdurchsatzsequenzierung im Jahre 2010, wodurch diese Technologie für immer mehr Labore nutzbar wurde. In diesem Newsletter soll deshalb der Frage nachgegangen werden, welche Fortschritte sich aufgrund der neuen Entwicklungen für die Präventivmedizin, insbesondere auch im Hinblick auf die personalisierte Medizin, abzeichnen.

Hochdurchsatzsequenzierung in der Diagnostik und das 1000-Euro-Genom in Reichweite: Fortschritt durch neuartige kleine Tischgeräte

Während herkömmliche DNA-Hochdurchsatz-Sequenzierungsautomaten ein mittelgroßes Laboratorium ausfüllen, sind die seit knapp 2 Jahren verfügbaren „Benchtop“ Sequenziersysteme wie das GS Junior System (Roche), MiSeq (Illumina) oder das jüngst vorgestellte IonProton System (Life Technologies) nicht viel größer als ein herkömmlicher Laserdrucker (Abb. 2).



Abbildung 2: Beispiel für einen modernen „Benchtop“ Sequenzierungsautomaten (GS Junior System).

Durch Miniaturisierung, weitere Vereinfachung der Hochdurchsatzsequenzierungstechnologien und den damit verbundenen Preisvorteilen ist es den Herstellern so gelungen, diese Technologie einer großen Zahl von Laboren in Forschung und Diagnostik zur Verfügung zu stellen. Während der Trend in der Forschung zur Sequenzierung vollständiger Genome weiter an Fahrt gewinnt, beschränken sich Diagnostik-Labore auf die gezielte Sequenzierung einzelner genomischer Regionen, die bereits heute als molekulare Krankheitsmarker validiert sind. Die Beschränkung auf einen Bruchteil des Gesamtgenoms ist nicht nur aufgrund von rechtlichen Rahmenbedingungen wie dem Gendiagnostikgesetz, sondern auch aufgrund der Komplexität bei der Auswertung von Daten einer Gesamtgenomsequenzierung notwendig und sinnvoll. Die gezielte Sequenzierung einzelner oder mehrerer validierter molekularer Marker erlaubt eine schnelle und eindeutige Befundaussage und wird daher bereits heute für eine schnellere und kostengünstigere molekulargenetische Diagnostik in der Humangenetik, Onko- und Hämatologie eingesetzt.

Hochdurchsatzsequenzierung eröffnet Chance auf „personalisierte Medizin“

Größere krankheitsrelevante Genomregionen mit diagnostischer Genauigkeit oder gar die gesamte DNA eines Menschen für Forschungszwecke bei überschaubaren Kosten vollständig zu sequenzieren, eröffnet die Möglichkeit zur Identifizierung einer großen Zahl von Genvarianten. Da durch intensive molekularbiologische und klinische Forschung aktuell das Verständnis der fehlerhaften Prozesse, die durch Genvarianten im Stoffwechsel hervorgerufen werden, exponentiell ansteigt, ist zu erwarten, dass mittelfristig viele kausale Zusammenhänge im Hinblick auf Genvarianten und Krankheitsprozesse aufgeklärt werden. Ein Ziel dieser Bemühungen ist die sogenannte „personalisierte“ bzw. „individualisierte“ Medizin, in der therapeutische Maßnahmen auf die genetische Veranlagung des einzelnen Patienten optimal abgestimmt werden.

In der Praxis beruht personalisierte Medizin auf folgenden Voraussetzungen bzw. beinhaltet folgende grundsätzliche Aspekte:

1. Durchführung eines diagnostischen Tests, mit dem sich diejenigen Patienten mit gleicher Grunderkrankung ermitteln lassen, die mit großer Wahrscheinlichkeit auf eine bestimmte Therapie ansprechen werden, beispielsweise Identifizierung der BRAF-V600E-Genvariante vor Behandlung mit dem Hautkrebsmittel Zelboraf (Vemurafenib).
2. Auswahl eines geeigneten Arzneimittels zur Behandlung der Erkrankung, wobei dessen Wirksamkeit abhängig ist von individuellen Patientenmerkmalen, beispielsweise Behandlung mit dem Brustkrebsmittel Herceptin (Antikörper Trastuzumab) bei Frauen mit einer hohen Konzentration des Proteins HER2 (ca. 20-30% der Brusttumore).
3. Test auf mögliche Nebenwirkungen der Therapie, beispielsweise Nachweis des HLA-B*5701-Allels vor Behandlung mit dem AIDS-Mittel Abacavir. Hierbei handelt es sich um einen Pflichttest, da ein positives Testergebnis das Risiko für das Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion erheblich erhöht.
4. In einigen Fällen kann auch die optimale Wirkstoffdosis auf Grundlage eines genetischen Testergebnisses festgelegt werden. Ein praxisrelevantes Beispiel für eine entsprechende Anwendung stellt das Immunsuppressivum Azathioprin dar, dessen Dosis bei nachgewiesenem TPMT-Mangel gegenüber der Normaldosis herabgesetzt werden muss.

Neben vielen mittelständischen Unternehmen setzen auch die großen Pharmakonzerne auf das Konzept der personalisierten Medizin, von dem sie sich erhebliche Wachstumsimpulse und eine Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten für die Patienten versprechen. Wissenschaftlichen Studien zufolge mangelt es konventionellen Medikamenten nicht selten an Zielgenauigkeit und in Einzelfällen treten während der Behandlung zum Teil erhebliche Nebenwirkungen auf. Personalisierte Medizin zielt darauf ab, diese Nachteile nach Möglichkeit zu vermeiden. Grundsätzlich gilt deshalb, dass personalisierte Medizin perspektivisch dazu beitragen wird, wirkungslose Behandlungen und Nebenwirkungen zukünftig zu minimieren und somit sowohl die Kosteneffizienz als auch die Behandlungssicherheit maßgeblich zu verbessern.

Aktuell zugelassene Wirkstoffe im Bereich der personalisierten Medizin

In Deutschland sind nach Angaben des Branchenverbands VfA aktuell 22 Wirkstoffe zugelassen, vor deren Anwendung ein Gentest oder ein Test, der den Genstatus indirekt ermittelt, vorgeschrieben oder empfohlen wird. Dazu gehören 17 zumeist biotechnologisch hergestellte Krebsmittel, vor deren Anwendung bestimmte molekulare Eigenschaften der Krebszellen nachgewiesen werden müssen, um die therapeutische Wirksamkeit sicherzustellen. Außerdem beinhaltet die in der Tabelle 1 dargestellte Liste weitere Wirkstoffe der personalisierten Medizin, u.a. zwei Wirkstoffe gegen HIV/AIDS, das Immunsuppressivum Azathioprin, das Epilepsiemittel Carbamazepin sowie Natalizumab, das zur Behandlung der Multiplen Sklerose eingesetzt wird. Für den gesamten Bereich der Molekulardiagnostik prognostizieren Branchenexperten wie die Frankfurter Beratungsgesellschaft BCNP Consultants jährliche Zuwachsraten von 10 bis 15 Prozent.

Die Beratungsgesellschaft PWC veranschlagt den Umsatz, der mit personalisierten Arzneimitteln und den dazugehörigen Diagnostika insgesamt erwirtschaftet wird, auf derzeit 18 Milliarden Euro. Bis 2015 soll sich diese Summe nach entsprechenden Schätzungen verdoppeln.

In wichtigen Therapiefeldern, wie Diabetes, Arthritis, Hypertonie oder kardiovaskuläre Erkrankungen, sind bisher noch keine praxisrelevanten individualisierten Therapieansätze verfügbar. Wegen der sehr dynamischen Entwicklung auf diesem Gebiet, ist jedoch damit zu rechnen, dass auch in diesen Bereichen personalisierte Therapieansätze, einschließlich entsprechender Companion-Diagnostika, zunehmend an Bedeutung gewinnen werden. Inwieweit sich die Gesamtgenomsequenzierung gegenüber gezielteren diagnostischen Verfahren in der Praxis durchsetzen wird, bleibt jedoch abzuwarten. Für die bisherigen Anwendungen im Rahmen der personalisierten Medizin ist eine Sequenzierung des gesamten Erbguts kaum notwendig, da einzelne Genvarianten bzw. der Nachweis bestimmter Biomarker, die den Genstatus indirekt ermitteln, ausreichend für die Therapieentscheidungen sind. Es muss auch deutlich gesagt werden, dass die Voraussetzungen dafür, die Genomsequenz sinnvoll zu interpretieren, aktuell kaum gegeben sind. Man erhält im Wesentlichen eine Liste mit Tausenden von Sequenzvariationen, deren funktionelle Bedeutung größtenteils unklar ist. Es wird vermutlich mindestens noch ein Jahrzehnt vergehen, bis derartig komplexe Datensätze in ihrer Gesamtheit sinnvoll interpretiert werden können.

Ist die Genomsequenzierung zur Prädiktion von Erkrankungsrisiken sinnvoll?

Die Prädiktion von Erkrankungsrisiken spielt eine wichtige Rolle für die Prävention von häufig auftretenden Volkskrankheiten, einschließlich Diabetes, Bluthochdruck, koronare Herzkrankheit, Schlaganfall und Krebserkrankungen, da durch Früherkennung von Erkrankungsrisiken Präventionsmaßnahmen frühzeitig und zielgerichtet eingeleitet werden können. Es wird angenommen, dass ein erheblicher Teil des Erkrankungsrisikos (je nach Erkrankung zwischen 20 und 60%) für die häufigen Volkskrankheiten durch vererbte Faktoren bedingt ist, die man als „genetische Prädisposition“ bezeichnet. Hierbei sind Genvarianten maßgeblich beteiligt, die zumeist im Zusammenwirken mit Umweltfaktoren zu einem angeborenen erhöhten Erkrankungsrisiko führen. Es stellt sich deshalb die Frage, inwieweit die Genomsequenzierung einen sinnvollen Beitrag zur Erfassung der genetischen Prädisposition leisten kann.

Für alle wichtigen Volkskrankheiten konnten in umfangreichen Studien, bei denen hochauflösende DNA-Chips in sogenannten genomweiten Assoziationsstudien eingesetzt wurden, eine große Anzahl von Varianten identifiziert werden, die das Erkrankungsrisiko beeinflussen. In diesen Studien wurden folgende grundlegende Ergebnisse erzielt:

- Ein erheblicher Teil der genetischen Varianten beeinflusst bereits bekannte Risikofaktoren, sodass Ergebnisse aus genetischen Verfahren keinen Mehrwert gegenüber bereits etablierten konventionellen diagnostischen Verfahren bieten.
- Für die überwiegende Mehrzahl der Genvarianten sind die fehlerhaften Prozesse, die dadurch im Stoffwechsel hervorgerufen werden, noch unklar.
- Die Effekte einzelner Genvarianten auf das Erkrankungsrisiko sind in der Regel nur sehr schwach. Entsprechende Risikoerhöhungen bzw. protektive Effekte

liegen normalerweise zwischen 5 und 20%. In der Summe erklären die bisher beschriebenen Varianten höchstens 10% des gesamten angenommenen genetischen Erkrankungsrisikos.

- Für die Ausprägung aller multifaktoriellen Erkrankungen spielen Interaktionen zwischen Genvarianten und Umweltfaktoren eine wichtige Rolle. Die Zusammenhänge sind im Detail aber noch weitgehend unerforscht, sodass eine Genomsequenzierung nicht ausreichen wird, um Erkrankungsrisiken präzise zu quantifizieren.
- Genotyp-Punkteschemata, die entwickelt wurden, um Effekte mehrerer Genvarianten quantitativ zu erfassen, besitzen aktuell nur eine geringe diagnostische Sensitivität und Spezifität.

Aufgrund dieser Sachverhalte erscheint es derzeit noch verfrüht, Ergebnisse aus einer Genomsequenzierung zur Prädiktion von Erkrankungsrisiken für häufig auftretende Erkrankungen wie Diabetes, Bluthochdruck, koronare Herzkrankheit, Schlaganfall und Krebs heranzuziehen. Daher sind kommerziell beworbene Gesamtgenom-Sequenzierungen zum Screening von Privatpersonen eher als kontraproduktiv einzuschätzen. Sie decken stets Millionen von Mutation mit fragwürdiger klinischer Relevanz auf, die lediglich zur Verunsicherung von Arzt und Patient führen und aktuell – trotz rapide gesunkener Kosten für die Sequenzierung – ihr Geld nicht wert sind. Es wird vermutlich mindestens noch ein Jahrzehnt vergehen, bis die Komplexität der Interaktionen zwischen Genom und Umwelt soweit verstanden wird, dass eine Genomsequenzierung präzise Erkenntnisse im Hinblick auf derartige Erkrankungsrisiken ermöglicht.

Eine ausführliche Darstellung von Ergebnissen der aktuellen Genomforschung im Bereich der kardiovaskulären Erkrankungen kann dem kürzlich herausgegebenen Newsletter 7/2011 entnommen werden. In diesem Newsletter wurden auch Empfehlungen formuliert, die bei der Durchführung von genetischen Untersuchungen generell beachtet werden müssen (siehe: www.assmann-stiftung.de).

Erkenntnisse, die sich bereits heute aus einer Genomsequenzierung ableiten lassen

Obwohl aktuell noch weitgehend die Voraussetzungen dafür fehlen, die Genomsequenz in ihrer Gesamtheit sinnvoll zu interpretieren, gibt es bereits heute ein medizinisch wichtiges Ergebnis, das sich aus einer Genomsequenzierung ableiten lässt: In der HGMD-Datenbank (www.hgmd.org), ein zentrales Register für Genvarianten, werden über 100.000 Genvarianten geführt, die nachgewiesenermaßen mit medizinisch relevanten Effekten assoziiert sind. Ein beträchtlicher Teil dieser Genvarianten verursacht direkt eine genetische Erkrankung. Eine qualitativ hochwertige Genomsequenzierung sollte auf jeden Fall in der Lage sein, derartige Varianten im Genom aufzuspüren und heterozygote Träger zu identifizieren. Inwieweit das 1000-Euro-Genom diesen Anspruch erfüllt, können wir allerdings aktuell noch nicht mit Sicherheit beantworten.

Ausblick

Für die meisten Menschen ist die Sequenzierung ihres eigenen Genoms heute zwar kaum ein Thema; rapide sinkende Sequenzierungskosten - in Kürze die Unterschreitung der Schwelle von 1.000 Euro für eine Genomsequenzierung - eröffnet aber die Chance, dass die neue Technik eher früher als später zur medizinischen Routine wird. Durch die dynamisch verlaufende Forschung in Bereichen, wie Bioinformatik, funktionelle Genomik und Metabolomik wird unser Verständnis im Hinblick auf funktionelle Konsequenzen von Genveränderungen rascher als noch vor kurzem angenommen immer weiter perfektioniert. Cloud-Computing eröffnet die Möglichkeit, abstrahierte IT-Infrastrukturen, wie Rechen- und Netzwerkkapazitäten, Datenspeicher und Software für Auswertung und Management der immensen Datenmengen, die im Rahmen von Genomsequenzierungen generiert werden, bereitzustellen. Denkbar wäre der Zugriff auf die entfernten Systeme über gesicherte Netzwerke, ähnlich sogenannter „Private Clouds“, um Sicherheit und Vertraulichkeit der hoch sensiblen genetischen Daten zu gewährleisten. Derartige Cloudlösungen wären besonders effizient, da durch gemeinsame Nutzung von Ressourcen Poolingeffekte realisiert werden können.

Ob es sinnvoll ist, bereits in wenigen Jahren eine Genomsequenzierung durchzuführen, um etwas über Erkrankungsrisiken zu erfahren bzw. personalisierte Therapieansätze zu unterstützen, kann zwar aktuell nicht eindeutig beantwortet werden. Eine intensive gesellschaftliche Diskussion über dieses komplexe Thema erscheint aktuell extrem sinnvoll. Für die Assmann-Stiftung für Prävention ist es deshalb ein wichtiges Anliegen, Ärzte und die breite Öffentlichkeit mit entsprechenden Hintergrundinformationen zu versorgen.

Literatur:

1. The human genome Special Issue. Science 2001;291: 1145-1434.
2. The human genome. Special Issue. Nature 2001;409: 745-964.
3. Roberts L, Davenport RJ, Pennisi E, Marshall E. A History of the Human Genome Project. Science 2001;291:1195-1195.
4. Roberts L. Controversial from the start. Science 2001;291: 1182-1188.
5. Kidd JM et al. Mapping and sequencing of structural variation from eight human genomes. Nature 2008;453:56-64.
6. Wade N. Cost of Decoding a Genome Is Lowered. The New York Times; 11.08.2009.
7. DeFrancesco L. Life Technologies promises \$1,000 genome. Nat. Biotechnol.2012;30:126.

Assmann-Stiftung für Prävention Münster, im April 2012

Hinweis: Die Inhalte des Newsletters sind von der Assmann-Stiftung für Prävention sorgfältig erwogen und geprüft, dennoch kann eine Garantie nicht übernommen werden. Die Assmann-Stiftung für Prävention haftet nicht für Schäden, die durch inhaltliche Fehler des Newsletters oder in sonstiger Weise entstehen können.

Sofern Sie den Präventions-Newsletter (6 x pro Jahr) erhalten wollen, sich für Updates der PROCAM-CD oder für weitere Hinweise zur Nutzung der PROCAM-Tests und für Neuigkeiten in der Präventivmedizin interessieren, können Sie sich im Internet unverbindlich und kostenfrei anmelden:

www.assmann-stiftung.de/aerzte

ASSMANN
Stiftung für Prävention

Zweck der gemeinnützigen Stiftung ist die Förderung von Wissenschaft, Forschung und des öffentlichen Gesundheitswesens im Bereich der Prävention.

Assmann-Stiftung für Prävention | Johann-Krane-Weg 23 | 48149 Münster

Verantwortlicher Redakteur: Prof. Dr. G. Assmann, FRCP (V.i.S.d.P.)

Tel.: 0251 - 13 12 36 0 | Fax: 0251 - 13 12 36 12 | E-Mail: info@assmann-stiftung.de | Web: www.assmann-stiftung.de

Wirkstoff	Gen	Testbeschreibung	Anwendungsgebiet
5-Fluoruracil Capecitabin	DPYD	Etwa 2% der Bevölkerung sind heterozygote Träger einer DPYD-Mutation und haben daher ein erhöhtes Risiko für 5-Fluoruracil Unverträglichkeit (empfohlener Test)	Onkologie/Brustkrebs
Abacavir	HLA-B	Bei Patienten mit dem Genmarker HLA-B*5701 (ca. 5%) kommt es zu teilweise lebensbedrohlichen Überempfindlichkeitsreaktionen. Keine Anwendung bei positivem Testergebnis (Pflichttest)	Reverse-Transkriptase-Inhibitor (HIV/AIDS)
Arsentrioxid (Trisenox)	PML/RARA	Test auf Vorhandensein des PML/RARA Gens. Wirksamkeit nur bei positivem Test (Pflichttest)	Akute Promyelozyten Leukämie (APL).
Azathioprin	TPMT	Test auf TPMT-Mangel (ca. 0,3% der Patienten) durch Gen oder Enzymtest wegen möglicher Toxizität durch extreme myelosuppressive Wirkung (empfohlener Test)	Immunsuppressivum
Carbamazepin	HLA-B	Test auf Vorhandensein des HLA-B*1502-Allels bei Patienten, die von Han-Chinesen oder Thailändern abstammen (erhöhtes Risiko für schwere Hautreaktionen bei positivem Test, empfohlener Test)	Epilepsie
Cetuximab Panitumumab	KRAS	Anwendung nur bei nicht-mutierter KRAS-Variante (60% der Patienten) (Pflichttest)	Onkologie/Darmkrebs
Chloroquin	G6PD	Test auf G6PD-Genvarianten. Schwere Hämolyse bei positivem Test	Malaria, Lupus, rheumatoide Arthritis
Clopidogrel	CYP2C19	Test auf CYP2C19-Genvarianten. Geringe Wirksamkeit bei Vorhandensein des CYP2C19*2-Allels	Gerinnungshemmer
Codein	CYP2D6	Test auf CYP2D6-Genvarianten. Abhängig vom Testergebnis geringe Wirksamkeit bei ca. 10% der Patienten bzw. erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen bei 2-5% der Patienten	Reizhusten, Schmerzmittel
Dapson	G6PD	Test auf G6PD-Genvarianten. Schwere Hämolyse bei positivem Test	Antibiotikum gegen Lepra und andere Infektionen
Dasatinib	BCR/ABL	Test auf Philadelphia-Chromosom. Anwendung nur bei positivem Test (Pflichttest)	Leukämien (Ph+ALL/CML)
Erlotinib	EGFR	Test auf aktivierende Mutationen der EGFR-Tyrosinkinase. Anwendung nur bei positivem Test (Pflichttest)	Onkologie (Tyrosin-Kinase-Inhibitor)
Esomeprazol	CYP2C19	Test auf CYP2C19-Genvarianten. Abhängig vom Testergebnis Gefahr von Überdosierung bei ca. 3% der Patienten bzw. herabgesetzte Wirksamkeit der Standarddosis bei ca. 20% der Patienten	Protonenpumpeninhibitor
Exemestan	ER	Test auf Estrogenrezeptor-positive Brustkrebszellen. Anwendung nur bei positivem Test (Pflichttest)	Onkologie/Brustkrebs
Fluoxetin	CYP2D6	Test auf CYP2D6-Genvarianten. Abhängig vom Testergebnis geringe Wirksamkeit bei ca. 10% der Patienten bzw. erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen bei 2-5% der Patienten (empfohlener Test)	Antidepressivum
Fulvestrant	ER/PR	Test auf Hormonrezeptor-positive Brustkrebszellen. Anwendung nur bei positivem Test (Pflichttest)	Onkologie/Brustkrebs
Gefitinib	EGFR	Test auf aktivierende Mutationen der EGFR-Tyrosinkinase. Anwendung nur bei positivem Test (10-15% der Patienten) (Pflichttest)	Onkologie/ bestimmte Lungenkrebsformen
Imatinib Nilotinib	BCR/ABL	Test auf Philadelphia-Chromosom. Anwendung nur bei positivem Test (30% der ALL-Patienten) (Pflichttest)	Onkologie/ Leukämien (Ph+ALL/CML)
Irinotecan	UGT1A1	Test auf UGT1A1-Genvarianten. Erhöhte Toxizität bei positivem Test (ca. 5% der Patienten) (empfohlener Test)	Onkologie
Isoniazid	NAT2	Test auf NAT2-Genvarianten. Erhöhte Nebenwirkungen bei positivem Test	Tuberkulose
Lapatinib	ERBB2	Test auf HER2-Überexprimierung bei Brustkrebs. Anwendung nur bei HER2-Überexprimierung (Pflichttest)	Onkologie/Brustkrebs
Letrozol Anastrozol	ER/PR	Test auf Hormonrezeptor-positive Brustkrebszellen. Anwendung nur bei positivem Test	Onkologie/Brustkrebs
Maraviroc	CCR5	Test auf Kombinationstherapie-resistente, an den CCR5-Rezeptorandockende CCR5-trope HI-Viren. Anwendung nur bei positivem Test	HIV/AIDS
Mercaptopurin	TPMT	Test auf TPMT-Mangel (ca. 0,3% der Patienten) durch Gen oder Enzymtest wegen möglicher Toxizität durch myelosuppressive Wirkung (empfohlener Test)	Immunsuppressivum
Metoprolol	CYP2D6	Test auf CYP2D6-Genvarianten. Verstärkter pharmakologischer Effekt und unerwünschten Nebenwirkungen bei 5-10% der Patienten	Betablocker
Natalizumab		Test auf Anti-JCV-Antikörper. Risiko von schweren Nebenwirkungen bei positivem Test (progressive multifokale Leukoencephalopathie)	Multiple Sklerose
Omeprazol	CYP2C19	Test auf CYP2C19-Genvarianten. Abhängig vom Testergebnis Gefahr von Überdosierung bei ca. 3% der Patienten bzw. herabgesetzte Wirksamkeit der Standarddosis bei ca. 20% der Patienten	Protonenpumpeninhibitor
Tamoxifen	CYP2D6	Test auf CYP2D6-Genvarianten. Abhängig vom Testergebnis geringe Wirksamkeit bei ca. 10% der Patienten bzw. erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen bei 2-5% der Patienten	Onkologie/Brustkrebs
Toremifen	ER/PR	Test auf Hormonrezeptor-positive Brustkrebszellen. Anwendung nur bei positivem Test (Pflichttest)	Onkologie/Brustkrebs
Trastuzumab	ERBB2	Test auf HER2-Überexprimierung bei Brustkrebs. Anwendung nur bei HER2-Überexprimierung (Pflichttest)	Onkologie/Brustkrebs
Warfarin	CYP2C9 VKORC1	Test auf CYP2C9- und VKORC1-Genvarianten. Dosisanpassung abhängig vom Testergebnis	Vitamin-K-Antagonist
Zelboraf (Vemurafenib)	BRAF	Gentest zum Nachweis der BRAF-V600-Mutation im Tumorgewebe. Anwendung nur bei positivem Testergebnis (50% der Patienten) (Pflichttest)	Onkologie/metastasiertes Melanom

Tabelle 1: Personalisierte Medizin - Wichtigste Wirkstoffe, für die aktuell vor Anwendung ein Gentest oder ein Test, der den Genstatus indirekt ermittelt entweder vorgeschrieben, empfohlen oder sinnvoll ist.