

Medikamente nach Maß

Welches Psychopharmakon ist für welchen Patienten das Richtige? Diese Frage lässt sich heute nur über den persönlichen Erfahrungsschatz des behandelnden Arztes und statistisch abgesicherte Studien an großen Patientengruppen beantworten. Nunmehr eröffnet die funktionelle Genomik die Chance, eine individuelle Therapie auszuwählen. PROF. FLORIAN HOLSBOER, Direktor des MAX-PLANCK-INSTITUTS FÜR PSYCHIATRIE in München, plädiert für die maßgeschneiderten Medikamente in der Medizin von morgen.

Von den zehn häufigsten Ursachen für krankheitsbedingte Beeinträchtigung waren nach einer im Jahr 1998 durchgeführten Studie der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und der Harvard Medical School fünf psychiatrischer Natur. Allein die Depression wird im Jahr 2020 weltweit die zweithäufigste Krankheit sein. An erster Stelle in dieser Rangliste steht die koronare Herzkrankung, die ihrerseits bei Patienten mit Depression wesentlich häufiger auftritt. Die mit hoher Dunkelziffer behaftete offizielle Selbstmordrate weist den durch eine psychiatrische Erkrankung induzierten Freitod als zweithäufigste Todesursache bis zum 40. Lebensjahr aus. Weltweit erkranken mehr als 30 Prozent der Bevölkerung irgendwann in ihrem Leben an einer Depression oder einer Angststörung. Die sich hieraus ergebende gesundheitsökonomische Belastung für die Gesellschaft ist enorm groß - vor allem, wenn die Sekundärfolgen wie Abwesenheitszeiten vom Arbeitsplatz, eingeschränkte berufliche Leistungsfähigkeit, Frühberentung und das erhöhte Risiko, andere Erkrankungen zu erleiden, eingerechnet werden.

Die Therapiemöglichkeiten sind gemessen an den nur ungenauen Vorstellungen über die Entstehung von Depression und Angsterkrankungen gut. Die pragmatischste Therapieform ist die Behandlung mit so genannten Antidepressiva. Sie wirken, richtige Anwendung voraus-

gesetzt, bei etwa 70 bis 80 Prozent der Patienten. Die große Bedeutung der Antidepressiva in der medizinischen Versorgung spiegelt sich auch in Marktzahlen wider. So zählen drei der zehn umsatzstärksten Medikamente zu dieser Kategorie, deren weltweiten Gesamtumsatz die Experten im Jahr 2004 auf 12 Milliarden Euro schätzen.

Die heute verfügbaren Antidepressiva sind wegen der langen Therapiedauer, die bis zum Wirkungseintritt abgewartet werden muss, der großen Zahl therapieresistenter Patienten, der hohen Rückfallquote und den zum Teil erheblichen Nebenwirkungen dennoch sehr unbefriedigend. Da psychiatrische Erkrankungen eine gene-

Nebenwirkungen mit genetischer Ursache

tische Komponente besitzen und auch eine Reihe von Nebenwirkungen genetisch verursacht werden, setzt die psychopharmakologische Forschung große Erwartungen in die Möglichkeiten, die sich aus den Fortschritten der Genomforschung ergeben können.

Die psychiatrische Genetik hat bisher noch keine Krankheit verursachenden Gene identifiziert. Dies liegt an der komplexen Natur psychiatrischer Erkrankungen, die polygen und multifaktoriell sind. Das bedeutet, die Erkrankung (zum Beispiel eine Depression) wird von

einer ganzen Serie von Genen verursacht, deren Sequenz nur geringfügig verändert ist. Es ist auch möglich, dass die Gene selbst zwar unverändert sind, aber deren Aktivität durch andere Einflüsse, die zu einem bestimmten Zeitpunkt wirksam werden, moduliert wird. Auch Veränderungen der DNA außerhalb der eigentlichen Gensequenzen, die nur etwa fünf Prozent der gesamten auf der DNA enthaltenen Information repräsentieren, können zu Krankheitssymptomen führen. Diese Effekte wirken entweder additiv oder multiplikativ zusammen, um die Krankheitsdisposition zu verursachen. Oft wird erst durch das Auftreten nichtgenetischer Faktoren, die sich aus Lebensumständen wie nicht zu bewältigenden Stresssituationen oder Infektionen ergeben, die Krankheit, für die eine genetische Disposition besteht, ausgelöst. Daher heißen diese qualitativ oder quantitativ veränderten Gene Suszeptibilitätsgene; ihr Vorhandensein bedeutet für das einzelne Individuum auf keinen Fall, dass es die Erkrankung irgendwann in seinem Leben erleiden muss. Mit anderen Worten: Selbst wenn im Einzelfall sämtliche Suszeptibilitätsgene identifiziert und ihre physiologischen Auswirkungen genau charakterisiert sind, gestattet dies noch nicht die Vorhersage eines Krankheitsereignisses.

Das „Nature-Nurture-Geheimnis“

Erst die Analyse, welche äußeren nichtgenetischen Faktoren in welchem Ausmaß und zu welchem Zeitpunkt auftreten müssen, damit es zur Erkrankung kommt, wird dabei helfen, das „Nature-Nurture-Geheimnis“ zu lüften. Darunter verstehen Fachleute die Wechselwirkung zwischen angeborenen und durch Lebensumstände bedingten Faktoren. Am Max-Planck-Institut für Psychiatrie wird unter dem Namen „Münchener Vulnerabilitätsstudie“ seit zehn Jahren ein solches Langzeitprojekt durchgeführt. Trotz einer Reihe interessanter Zwischenergebnisse sind grundlegende Erkenntnisse erst nach Vollendung der kompletten Genotypisierung zu erwarten.

Vor diesem Hintergrund wird deutlich, dass die Ursache polygener multifaktorieller Erkrankungen von so hoher Komplexität wie der Depression nicht allein auf der Grundlage der Genanalytik geklärt werden kann. Dies gilt auch für andere komplexe Erkrankungen wie Bluthochdruck, koronare Herzerkrankung oder Diabetes. Es wird in der Zukunft nötig sein, nicht allein auf genetische Variation auf der einen Seite und den klinischen Phänotyp auf der anderen Seite zu achten, sondern die sich aus der Genvariation ergebenden molekularbiologischen und biochemischen Veränderungen und deren physiologische Auswirkungen genau zu analysieren.

In der Diskussion wird leicht übersehen, dass nach dem ersten Schritt, dem Abschreiben der genetischen Infor-

mation (Transkription), die Komplexität in der Folge der Ereignisse erheblich zunimmt. So können Vorgänge, die erst nach der Transkription stattfinden, die ursprünglich in den Genen verankerte Information noch vielfältig verändern. Die eigentlichen Akteure sind die aus Aminosäuren aufgebauten Proteine. Sie steuern alle Lebensvorgänge entweder selbst oder als Konstrukteure anderer Moleküle, wie zum Beispiel der Neurotransmitter.

Nehmen wir an, die Summe aller Gene des menschlichen Genoms sei 35.000, dann können daraus etwa 500.000 bis 700.000 Proteine entstehen. Das Proteom wird traditionell definiert als die Gesamtheit aller Proteine, die im Leben eines Organismus gebildet wird. Im Gegensatz zum Genom besitzt das Proteom eine unbegrenzte Vielfalt. Stellen wir uns vor, es gelänge, das Proteom eines FC-Bayern-Fans vor und nach dem Champions-League-Finale komplett zu analysieren, dann fänden sich bestimmt erhebliche Unterschiede. Das Genom bliebe aber unverändert. Mit anderen Worten: Die Analyse der Akteure biologischen Lebens, also der Proteine, liefert immer nur einen „Schnappschuss“. Natürlich sind einige individualtypische oder krankheitsspezifische Proteinkonstellationen konstant vorhanden. Die künftige Forschung, die auf die Ausschöpfung der im Genom enthaltenen Information für medizinische Fragestellungen gerichtet ist, muss die Proteinanalytik mit einbeziehen. Streng genommen ist das Proteom der Grundbaustein des Phänotyps. Der erste Schritt zur funktionellen Genomik ist die Kenntnis der Funktion der Proteine.

Medikamente greifen in der Regel an Proteinen an, zum Beispiel blockieren sie die Funktion von Rezeptoren, die als große Proteine in der Zellmembranwand eingebettet sind und ein von außen ankommendes Signal in das Zellinnere weiterleiten. Auf dieser Grundlage funktionieren unter anderem die Betablocker gegen Bluthochdruck. Auch die meisten Signalketten sowie die für die Genaktivität zuständigen Molekülkomplexe sind aus Proteinen aufgebaut. Die Analyse des Proteoms wird es uns erlauben, viele neue Zielproteine für Medikamente zu identifizieren, die es uns – so hoffen wir – gestatten werden, viel präziser therapeutisch zu intervenieren.

Ich erwähnte, dass das Proteom extrem dynamisch und die Analyse jeweils nur ein Schnappschuss ist, der sowohl von der individuellen genetischen Grundausstattung als auch von den gerade herrschenden nichtgenetischen Einflussgrößen des Einzelnen abhängt. Hieraus ergeben sich für die molekulare Pharmakologie Konsequenzen, die unser therapeutisches Vorgehen grundlegend verändern.

Für die Pharmakologie bedeutet dies nämlich nicht nur, dass wir mithilfe der Genotyp/Phänotyp-Analyse neue Zielmoleküle entdecken können, die für eine große Zahl von Patienten von Nutzen sein werden, sondern

auch die Möglichkeit, individuelle „maßgeschneiderte“ Medikamente zu entwickeln. Diese neue Forschungsrichtung heißt Pharmakogenomik. Die Grundidee hierbei ist: Etwa jedes tausendste Nukleotid der 3,2 Milliarden Basenpaare auf unserem Genom ist verändert. Das bedeutet: Wir haben rund 3 Millionen Ausprägungen, von denen rein rechnerisch fünf Prozent in echten Gensequenzen vorkommen. Natürlich bedeutet nicht jeder auf einer Gensequenz vorhandene „single nucleotide polymorphism“, kurz SNP, dass ein fehlerhaftes Protein entsteht. Trotzdem ist durch das Vorhandensein eines SNP ein großer Variantenreichtum möglich, dessen Auswirkungen für das Ansprechen auf bestimmte Medikamente ebenso ein neuer Forschungsschwerpunkt ist wie die Vorhersage von Unverträglichkeit auf eine bestimmte chemische Stoffklasse.

Beim „Munich-Antidepressant-Response-Signature-Projekt“ (M.A.R.S.) des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie versuchen wir, durch Genotypisierung (SNP-Analyse), Proteinanalytik und funktionelle Analysen (Hormonregulation, Neuropsychologie, Bildgebung) Voraussagen zu treffen, welche Substanzklasse bei dem einzelnen Patienten am besten wirken wird. Eine Entscheidung darüber lässt sich im Idealfall allein auf der Grundlage der Genotypisierung eines Patienten treffen.

Diese Möglichkeit einer maßgeschneiderten Therapie ist der Beginn eines erheblichen Umdenkens nicht nur in der Psychiatrie, sondern in der gesamten Medizin. Während bis heute die Auswahl eines Psychopharmakons ausschließlich vom klinischen Phänotypus, dem persönlichen Erfahrungsschatz des Arztes und den biostatistisch abgesicherten Studien an großen Untersuchungsgruppen abhing, eröffnet sich nunmehr die Chance, aufgrund einer bestimmten SNP-Konfiguration die individuelle Therapie auszuwählen.

Sollte dies gelingen, wäre das von unschätzbarem Wert. Denn dem Einzelnen nutzt es nichts, wenn er ein Medikament bekommt, das in großen Studien bei 70 Prozent der behandelten Patienten wirksam war, er aber eine pathogenetische Konstellation besitzt, die ihn jener Patientengruppe zuordnet, bei der das Heilmittel eben nicht wirkt. Nebenwirkungen und Unverträglichkeit bestimmter Medikamente lassen sich mithilfe der Genotypisierung schon jetzt in einigen Teilbereichen vorhersagen. Dazu gewinnen wir aus Blutproben DNA, um SNPs zu identifizieren. Durch Konstruktion von SNP-Karten wird es möglich, einen Satz von SNPs in einer kritischen Genregion mit dem Ansprechen auf das Antidepressivum zu korrelieren. Ein Vergleich der SNPs bei Patienten, die ansprechen, mit denen, die nicht ansprechen, zeigt stets einen speziellen Polymorphismus in einem definierten Genbereich.

Über der auf Embryonenschutz fokussierten Gentechnikdebatte ist eine andere, aus meiner Sicht mindestens

ebenso bedrückende ethische Fragestellung verloren gegangen. Diese betrifft die Auswirkungen einer auf den Genotypus maßgeschneiderten Pharmakotherapie für Minderheiten. Aus verständlichen Gründen liegt es im Interesse der pharmazeutischen Industrie, Medikamente auf den Markt zu bringen, die bei möglichst vielen Patienten wirksam sind und bei möglichst wenigen zu Nebenwirkungen führen. Mithilfe der Genotypisierung therapeutisch relevante SNPs zu identifizieren führt zu der Möglichkeit, dass die neue Generation von Medikamenten nur noch für diejenige Bevölkerungsgruppe entwickelt wird, bei der dieser spezifische Genotypus besonders häufig vorkommt.

Pragmatische Lösung notwendig

Die Pharmakogenomik wird uns mit großer Wahrscheinlichkeit wesentlich bessere Medikamente beschaffen als die heute verfügbaren. Wie aber schützen wir uns davor, dass nur noch Medikamente für solche Patienten entwickelt werden, die einen häufig vorkommenden Genotypus besitzen? Nehmen wir weiter an, ein pharmakologisch relevanter Genotypus ist mit der Zugehörigkeit zu einer ethnischen, überwiegend sozial schwächeren Minderheit verbunden, für die sich der Investitionsaufwand für die Medikamentenentwicklung aus Kostengründen nicht lohnt; in den USA ist dies eine vorhersagbare Auswirkung der dort eingeführten medizinischen Kostenerstattungsregelungen.

Es ist ferner vorstellbar, dass bestimmte, wenn auch seltene Genotypen gefunden werden, die auf Pharmakotherapie überhaupt nicht oder nur schlecht ansprechen. Was müssen wir tun, um hier der Diskriminierung vorzubeugen? Und wie verhindern wir, dass die Forschung auf die Entwicklung von Medikamenten für Patienten mit seltenem Genotypus aus Wirtschaftlichkeitsgründen verzichtet?

Eine andere Thematik berührt die Zeit, die wir so oft unnötig verstreichen lassen, bis wissenschaftliche Erkenntnisse in der klinischen Praxis angewandt werden. Die derzeitigen Überlegungen, ob man ein Gen, das ein Wissenschaftler entdeckt hat, patentieren kann oder nur seine Funktion, lassen außer Acht, dass aus einem einzelnen Gen in seiner Funktion ganz verschiedene Produkte entstehen können. Ich befürchte, die Patentierungsmöglichkeit von Genen wird den Transfer in die medikamentöse Anwendung durch schier endlos lange Rechtsstreitigkeiten belasten und hoffe, dass bald eine pragmatische Lösung gefunden wird, die vor allem die Interessen kranker Menschen berücksichtigt. Diese Aspekte sind von großer ethischer, gesundheitspolitischer und ökonomischer Brisanz. Hierüber muss rechtzeitig eine zielführende Diskussion beginnen. ●