

November 2002
Nr. 63

Der Verein «Forschung für Leben» informiert:

Pharmakogenomik:

Paradigmenwechsel in der Therapie?

Prof. Dr. Klaus Lindpaintner

Geschäftsstelle: Goldauerstrasse 47, Postfach, 8033 Zürich
Telefon: 01 365 30 93, Telefax: 01 365 30 80, E-Mail: contact@forschung-leben.ch
Bankverbindung: ZKB Wiedikon, Kto. 1115-1277.952

Die erweiterte Version dieses Beitrags ist auf <http://www.forschung-leben.ch> abrufbar.

_____Impressum

Der Verein «Forschung für Leben», gegründet 1990, bezweckt die Information der Bevölkerung über die Ziele und die Bedeutung der biologisch-medizinischen Forschung. Er bringt den Nutzen, aber auch die Gefahren, die sich aus der Forschung ergeben, einfach und klar zur Sprache und baut durch Aufklärung Ängste und Misstrauen ab.

«Forschung für Leben» besteht aus gegen 200 Mitgliedern und Gönnermitgliedern. Die Einzelmitgliedschaft beträgt jährlich Fr. 50.–, die Gönnermitgliedschaft Fr. 500.–.

Bei Interesse oder für weitere Informationen kontaktieren Sie bitte die Geschäftsstelle:
Verein «Forschung für Leben»
Postfach, 8033 Zürich
Geschäftsführerin: Dr. Regula Pfister
Tel. 01 365 30 93, Fax 01 365 30 80
E-Mail: contact@forschung-leben.ch
Internet: <http://www.forschung-leben.ch>

Paradigmenwechsel in der Therapie?

Die bedeutenden Fortschritte in molekularer Biologie und Genetik haben vor etwa 30 Jahren zu einem klaren «Paradigmenwechsel» – also einer fundamentalen Änderung der Ansätze – in der Forschung nach neuen Medikamenten geführt. Das Primat der Chemie wurde durch das Primat der Biologie abgelöst. Seither orientiert man sich an biologischen Zielmolekülen und sucht nach entsprechenden Substanzen, anstatt wie früher primär neue Verbindungen zu synthetisieren, um sie nachträglich auf ihre möglichen biologischen Effekte zu untersuchen.

Hat in der Anwendung von Medikamenten bzw. in der ärztlichen Praxis ein ähnlicher «Paradigmenwechsel» stattgefunden? Ziel dieses Artikels ist es, eine Bestandsaufnahme durchzuführen, die effektiven, gegenwärtigen Auswirkungen neuer Technologien auf die Behandlung von Patienten hin zu untersuchen, und eine realistische Einschätzung der kurz- bis mittelfristig zu erwartenden Einflüsse dieser Technologien auf die Therapie abzugeben. Der Schwerpunkt wird auf der Einschätzung des realistischen Potentials der Gentherapie und der Pharmakogenetik liegen. Auswirkungen auf dem Gebiet der reproduktiven Medizin sind aus diesem Abriß explizit ausgeklammert.

Um das Fazit vorwegzunehmen: Die heute verfügbaren Technologien bieten die Möglichkeit, die Gangart des medizinischen Fortschritts entlang längst etablierter Marschrichtungen etwas zu beschleunigen, die therapeutischen und vorbeugenden Möglichkeiten werden sich jedoch nicht radikal und «revolutionär» ändern, sondern sich organisch und evolutionär fortentwickeln.

___Gentherapie

Wie nur wenige andere Themen in der Medizin wurden gentherapeutische Möglichkeiten im Verlauf der letzten 10 Jahre im Hinblick auf ihre realistischen Möglichkeiten über- und bezüglich der damit verbundenen Schwierigkeiten unterschätzt. Kaum irgendwo gab es höhere Erwartungen und größere Enttäuschungen. Die Realität nach mehr als 10 Jahren klinischer Experimente und weit über 100 Studien ist ernüchternd: bei einer einzigen Erkrankung, SCID-X1 (severe combined immunodeficiency – dem «Bubble-Baby-Syndrom», einer schweren Immunschwäche) konnte bisher ein zumindest mittelfristiger Erfolg erzielt werden. Allerdings handelt es sich hierbei um einen in vieler Hinsicht schwer zu verallgemeinernden Sonderfall extra-korporaler Behandlung von hämatopoetischen Stammzellen. Gleichzeitig ist Gentherapie in den letzten Jahren wie kaum eine andere Sparte der medizinischen Forschung wegen fahrlässiger Versuchsprotokolle ins Kreuzfeuer der Kritik geraten, vielleicht nicht zuletzt deshalb, weil sie unter einem so hohen Erwartungsdruck stand.

Die Keimzell-Gentherapie, also die Therapie an den an der Fortpflanzung beteiligten Ei- und Samenzellen, die an sich (theoretisch) sauberste und effektivste Art der Gentherapie, wird höchstwahrscheinlich weiterhin praktisch irrelevant bleiben. Einerseits bestehen ethische Bedenken sowie hohe Hürden hinsichtlich der Sicherheit einer solchen Behandlung, andererseits steht mit der Präimplantationsdiagnose und -selektion eine heute bereits weit praktizierte, und zumindest vom Sicherheitsstandpunkt mehr oder weniger unbedenkliche Alternative, zur Verfügung.

Selbst die somatische Gentherapie sieht sich mit fundamentalen Problemen konfrontiert. Eine «Heilung» würde den dauerhaften Einbau des den Defekt korrigierenden Gens ins Genom der

angepeilten Zellen voraussetzen. Dies ist, nachdem ein zielgerichteter Einbau ins Genom einer differenzierten Zelle technisch momentan und auf absehbare Zukunft nicht zur Debatte steht, von Haus aus unpräzise und kann zur Beschädigung anderer Gene, mit entsprechenden Konsequenzen vor allem neoplastischer (krebserregender) Art führen. Auf der anderen Seite wird die epigenetische (außerhalb des Zellkerns und Genoms) Einbringung von genetischem Material wahrscheinlich immer nur eine zeitlich begrenzte Expression des eingebrachten Gens erlauben. Im Vergleich zur Behandlung mit dem entsprechenden biosynthetisch hergestellten Protein, speziell wenn die notwendige Verabreichungshäufigkeit gesenkt werden kann, werden die potentiellen Vorteile einer somatischen (d.h. gewebsständigen) Gentherapie sehr schnell fraglich.

Ein weiterer äußerst wichtiger Punkt ist, daß Gentherapien nur für monogene Erkrankungen, also solche, die sich auf eine Mutation in einem Gen allein zurückführen lassen, in Frage kommen. So sehr diese für die Betroffenen und ihre Familien von zentraler Bedeutung sind, so sind sie im Hinblick auf das öffentliche Gesundheitswesen und die Morbidität der breiten Bevölkerung nahezu irrelevant.

___Pharmakogenetik

Das Konzept der «chemischen Individualität»

Voltaire beklagte sich, daß die Medizin Medikamente, die sie nicht kenne, in Körper bringe, die sie ebensowenig kenne. Tatsächlich wußte im 18. Jahrhundert die Wissenschaft nicht, welche wirksamen Substanzen sich in nachweislich nützlichen und hilfreichen Arzneimitteln wie dem Pulver der Chinarinde oder dem Extrakt des Fingerhuts befinden, und wie diese aufgebaut bzw. zusammengesetzt sind. Glücklicherweise hielt dies Ärzte nicht davon ab, die verfügbaren Mittel zu verschreiben, um die Leiden ihrer Patienten zu lindern. Im Verlauf des 19. Jahrhunderts lernten dann Pharmazeuten, Chemiker und Mediziner die natürlichen Wirkstoffe zunächst analytisch zu bestimmen und

später zu synthetisieren. Inzwischen kennen wir die Medikamente, die wir verabreichen, in nahezu allen Details, und wir verstehen immer mehr von den Zusammenhängen zwischen molekularer Struktur und Wirkung.

Schwieriger ist es, die Körper zu verstehen, von denen Voltaire sprach. Der Grund dafür ist leicht einzusehen. Denn im Gegensatz zu der gleichbleibenden Struktur eines jeden Medikaments (in der synthetischen Form, nota bene, nicht in der heute von der Alternativmedizin häufig bevorzugten Extraktform!) sind alle Menschen individuell verschieden. Jeder Patient stellt etwas Besonderes – sozusagen seinen eigenen Fall – dar, und dies macht eine Standardisierung jedweder Behandlung äusserst schwierig. Zu Beginn des 20. Jahrhunderts stellte die Frage, wie die «organische Individualität» einer Person zustande komme, wissenschaftlich argumentierende Ärzte vor ein unlösbares Rätsel. Natürlich sehen wir, rein äußerlich, alle verschieden aus, und selbst über die inneren Organe lassen sich mit klinischer Erfahrung, gepaart mit verschiedenen bildgebenden Technologien wie Röntgen, Computer-Tomographie, Kernspintomographie, Ultraschall, Aussagen machen. Worauf beruhen jedoch diese Unterschiede auf der Ebene der Zellen und Moleküle? Welche Strukturen vermitteln jene Individualität, aufgrund derer Medikamente ihre von Person zu Person verschiedenartige Wirkung entfalten?

Dem britischen Arzt Archibald Garrod wird die erste Beobachtung um die Jahrhundertwende eines derart individuell unterschiedlichen Ansprechens auf ein Medikament zugeschrieben. Er soll auch den Begriff «chemische Individualität» des Patienten geprägt haben. Er beobachtete, daß das Schlafmittel Sulphonal bei einzelnen Personen zu akuter Porphyrie, einer Leberstoffwechselstörung, führte. Daraus zog er den Schluß, daß ein gewisser Mechanismus, der dem Körper helfe, diese Arznei zu «entgiften», wohl in manchen Menschen unzulänglich ausgebildet sei. Er baute seine Beobachtungen auf die individuell verschiedene Anfälligkeit gegenüber Infektionskrankheiten und den unterschiedlichen Behand-

lungserfolg einiger Medikamente aus. Ihm verdanken wir erste Daten über die Erbllichkeit dieser «Anlagen». Garrod forderte im ersten Jahrzehnt des 20. Jahrhunderts die Wissenschaft auf, alle Anstrengungen darauf zu richten, die Grundlage dieser genetischen Besonderheit zu finden, um sie für die Gesundheit der Menschen nutzbar zu machen.

Individualität und Genetik

Dank dem heutigen grundlegenden Verständnis für normale und krankhafte Organ- und Zellfunktionen nähert sich Garrods Wunsch rund hundert Jahre später endlich seiner Erfüllung. Dieses baut zu einem wichtigen Teil auf den Erkenntnissen und Errungenschaften der Genomforschung auf, deren endgültiges Ziel ein umfassendes Verständnis der Struktur, Funktion, und Interaktion aller Gene ist. Das Humane Genomprojekt (HGP) wurde ins Leben gerufen, um als erstes wichtiges Ziel auf dem Weg dorthin die Reihenfolge (Sequenz) der Bausteine zu ermitteln, die das gesamte menschliche Erbgut (Genom) ausmachen. Inzwischen können wir die chemische Individualität eines Menschen zumindest teilweise beschreiben. Das HGP beschreibt sozusagen ein «Standard-Genom». Die Kenntnis der primären Sequenz ermöglicht, diese Information auf ihre Konstanz bzw. auf ihre Variation von Person zu Person hin zu überprüfen. Das Schlüsselwort heißt dabei Vielgestaltigkeit – Polymorphismus in der Fachsprache. Dieser Ausdruck beschreibt die Tatsache, daß zwar alle Menschen den gleichen Satz von etwa 50'000-100'000 Genen besitzen, daß es aber von Mensch zu Mensch viele geringe, punktuelle Unterschiede in den einzelnen Genen gibt. Die Folge davon ist, dass die von diesen Genen aufgebauten Eiweißmoleküle unterschiedliche Gestalt, Funktion oder Spiegel (Expression) aufweisen. Diese bestimmen als Bausteine und Informationsträger wiederum die Gestalt und Funktion der Zellen und Organe. Diese geringfügigen, aber manchmal ungemein folgenschweren Unterschiede gehen meist auf den Austausch eines jener 4 Bausteine (Nukleotide A, T, C, G) zurück, aus

denen die DNA aufgebaut ist. Sie werden deshalb auch als «Single Nucleotide Polymorphisms» (Einzel-Nukleotid-Vielgestaltigkeit), oder «SNPs» bezeichnet. Man schätzt heute, daß insgesamt etwa 1- 5 Millionen solcher Polymorphismen von Person zu Person existieren, von denen die weitaus größte Anzahl sicherlich stumm bleibt. Ein geringer Bruchteil jedoch hat funktionelle Auswirkungen und ist ausschlaggebend für den genetischen Anteil unserer Individualität und damit für die Vielgestaltigkeit oder Diversität der Spezies Mensch. Unsere Umweltprägung und Lebenserfahrung tragen mindestens gleichermaßen dazu bei; deshalb sind eineiige Zwillinge auch durchaus eigenständige Persönlichkeiten, auch wenn sie einander ähnlich sehen.

Kontrast: Klassische Erbkrankheiten – Häufige, komplexe Erkrankungen

Der Nachweis für die Existenz und Auswirkung von relevanten individuellen Genvarianten wurde bislang hauptsächlich im Bereich der seltenen klassischen, sogenannten «monogenen» Erkrankungen erbracht, bei denen Veränderungen in nur einem Gen ausreichen, um in jedem Träger die volle Ausprägung der Krankheit mit einer sehr hohen Voraussagbarkeit auszulösen. Als Beispiel seien die Mukoviszidose, eine erbliche Störung der Atemwegssekretion, oder die Huntington'sche Chorea, der erbliche Veitstanz, ein progressives, tödlich verlaufendes Nervenleiden, genannt, bei denen wir heute das jeweils betroffene Gen und die darin vorkommenden Mutationen kennen. Dies erlaubt es, Patienten wesentlich spezifischer, als es bisher aufgrund einer positiven Familiengeschichte möglich war, zu beraten. Andererseits gibt der deterministische Charakter dieser Mutationen auch Anlaß zur Sorge, und zwar vor allem bezüglich der potentiellen psychischen Auswirkungen, die derartige Eröffnungen für den Patienten haben können, wie auch im Hinblick auf den möglicherweise stigmatisierenden Charakter solcher Daten und den damit verbundenen Fragen bezüglich Datenschutz und Diskriminierung am Arbeitsplatz bzw. durch Versicherungen.

Andererseits gehen wir aufgrund wohldokumentierter familiärer Häufung der meisten Erkrankungen, die volksgesundheitlich von hoher Bedeutung sind, davon aus, daß auch dort vererbte Anfälligkeiten eine Rolle spielen. Die Charakterisierung dieser Gene und ihrer krankheitsrelevanten molekularen Varianten bzw. das Zusammenspiel mit den bei diesen Krankheiten bekannten äußeren Risikofaktoren, gestaltet sich wesentlich schwieriger als die Erforschung der oben besprochenen monogenen Erkrankungen. Dies hängt mit dem multifaktoriellen Charakter dieser Krankheiten zusammen, wobei man davon ausgeht, daß einzelnen dieser Faktoren - seien sie nun genetisch bedingt oder äußerlichen Ursprungs - nur mäßiges Gewicht zukommt. Dadurch ergibt sich ein ungünstiges Verhältnis zwischen Signal und Rauschen im Hinblick auf die Erforschung jener Faktoren, die möglicherweise zu einer Erkrankung beitragen. Das Verständnis dieser zusammenspielenden Faktoren ist aber von fundamentaler Bedeutung für jeden Fortschritt, den wir in der Behandlung, bzw. der Vermeidung dieser Erkrankungen erreichen wollen.

Revolution oder Evolution – Paradigmenwechsel oder logische Entwicklung?

Daß sich die Heilkunde im Laufe der Zeiten kontinuierlich ändert, ist eine Tatsache. Wird die Art und Weise, wie wir Patienten behandeln, sich nun aufgrund der Anwendung molekular-genetischer Technologien zu «individualisierter» Behandlung tatsächlich so radikal ändern, wie es oft dargestellt wird? Wenn man über die Zukunft spekuliert, so ist es oft hilfreich, sich der Vergangenheit zu besinnen, und die Dinge dementsprechend aus einer etwas längeren Perspektive zu betrachten. Der medizinische Fortschritt hat bis anhin, aus einem etwas vereinfachten, auf die Praxis ausgerichteten Blickwinkel, vor allem auf dem Gebiet der Differentialdiagnose, also des Auseinanderhaltens von Krankheitsschattierungen, und der prospektiven oder vorausblickenden Risikoerfassung stattgefunden. Es ist nun vielleicht überraschend, aber andererseits auch durchaus logisch, festzustellen, daß der Einfluß

der Genetik, d.h. der Lehre von der Vererbung, und Genomik, der Lehre von der Gesamtheit aller Gene, sich genau entlang dieser beiden Stoßrichtungen manifestieren wird. Konzeptionell spielt sich also gar nichts so besonders Neues ab, obwohl natürlich der Fortschritt in der Molekulargenetik die Entwicklung beschleunigen kann.

Leitmotiv medizinischen Fortschritts: Differentialdiagnose

Seit jeher war es das Ziel der medizinischen Forschung, den Erfolg ärztlichen Handelns zu verbessern. Dies erforderte immer in erster Linie ein besseres Verständnis der Krankheiten und ihrer Ursachen. Die Geschichte der Medizin ist geprägt von einem schrittweisen Sich-Anähern an dieses Ziel, und damit einer immer genaueren und spezifischeren Differentialdiagnose, in Abhängigkeit von den zur jeweiligen Epoche zur Verfügung stehenden Ansätzen. So bewegte sich die Ebene, auf der man Krankheiten verstand, klassifizierte und diagnostizierte, schrittweise von einer rein auf der Symptomatologie (Krankheitsäußerungen) beruhenden Diagnose, hin zu einer anatomischen, dann histologischen bzw. mikrobiologischen Beschreibung von Erkrankungen, und einem auf die Wirkung von Umweltfaktoren bezogenen Verständnis von Krankheitsrisiken. Bislang bestand jedoch immer eine fundamentale Kluft zwischen der Ebene, auf der Medikamente seit jeher wirken, nämlich der molekularen, und der Ebene, auf der wir Krankheit und Heilmittelwirkung verstehen, beschreiben, und klassifizieren konnten.

Die Errungenschaften der Biologie und Biotechnologie der letzten 30 Jahre haben zu einer grundlegenden Wachablösung geführt, indem wir nun erstmalig auf **derselben** Erkenntnisebene Krankheiten verstehen und diagnostizieren, auf der sich sowohl die grundsätzlichen Krankheitsmechanismen, als auch die Heilmittelwirkungen abspielen: Nämlich der molekularen Ebene.

Dies ist bedeutungsvoll in zweierlei Hinsicht: Erstens haben wir damit im Bezug auf die Biologie und die dissoziative Beschreibung ihrer Komponenten wahrscheinlich die fundamentalste Ebene der Forschung und Erkenntnis erreicht, und damit den Schlüssel zu einem so umfassend wie möglichem Verständnis des Lebens in der Hand.

Zum anderen haben wir in unserem Verständnis der Lebensvorgänge jene Stufe erreicht, in der Pharmaka seit jeher ansetzen. Damit wird es zumindest theoretisch möglich, dem historischen Dilemma, welches die konzeptionelle Lücke zwischen klinischer Diagnose und Medikamentenwirkung darstellte, zu entkommen. Aufgrund eines integrierteren Verständnisses kann nun die Krankheitsbehandlung spezifischer, und damit hoffentlich auch erfolgreicher sein.

Pharmakogenetik:

Versuch einer systematischen Klassifizierung

Der Schluß von molekularem Wirkungsmechanismus von Pharmaka und dem molekular-genetischen Verständnis der «normalen» und pathologischen Biologie ist im Begriff «Pharmakogenetik» – also der Lehre von der Interaktion von Medizin und Erbanlagen – enthalten. Der Begriff ist viel spezifischer zu sehen als die meist sehr vage Beschreibung einer «von Patient zu Patient unterschiedlichen Wirkung» von Medikamenten. Vielmehr enthält er das Versprechen, einerseits differenzierter auf an sich nicht-pathologische Eigenheiten eines Patienten einzugehen, andererseits Erkrankungen differenzierter zu diagnostizieren, und damit gezielter – und häufig erfolgreicher – zu behandeln.

Die folgende Klassifizierung beruht auf der Trennung von den – seit Garrod – durchaus wohletablierten pharmakokinetischen und den erst in jüngerer Zeit vermehrt beachteten pharmakodynamischen Unterschieden, die Medikamente zeigen.

Pharmakogenetik im engeren Sinne

Pharmakogenetik ist eine Disziplin, die sich seit Anfang/Mitte des letzten Jahrhunderts schrittweise entwickelt hat. Ihren ersten großen Schub erfuhr sie in den 50er und 60er Jahren durch das Zusammentreffen der Entwicklung einer großen Anzahl neuer Pharmaka und dem zu diesem Zeitpunkt etablierten bzw. sich vertiefenden biochemischen Verständnis metabolischer Abbauewege. Mit der Reifung molekularbiologischer und genetischer Techniken folgte der aktuelle Schub, wobei viele der früheren Erkenntnisse nun ihre molekulare Definition finden.

Pharmakokinetische Effekte beziehen sich auf das individuell unterschiedliche Ansprechen von Patienten auf ein Medikament aufgrund deren unterschiedlichen Aufnahme, Verteilung, Aktivierung, Abbau oder Ausscheidung. Es kommt zu Unterschieden in den Wirkstoffkonzentrationen am eigentlichen Zielort, was sich entweder in mangelnder Effektivität (bei zu niedrigen Konzentrationen), oder in toxischen Effekten (bei zu hoher Konzentration) äußert. Es handelt sich hierbei nicht nur um Medikamentenabbau (Metabolismus), sondern unter Umständen auch um Absorption, Verteilung und Elimination, sowie möglicherweise auch um die enzymatische Aktivierung von «pro-drugs» (inaktive Substanzen, die erst im Organismus zum gewünschten Medikament umgewandelt werden).

Pharmakodynamische Effekte beziehen sich auf Unterschiede hinsichtlich der eigentlichen Wirkung des Medikamentes bei optimalen Wirkstoffkonzentrationen am Zielort. Hierbei können wir «ursächlich krankheitsbezogen» von «palliativ» (lindernd) wirkenden Substanzen unterscheiden. Ursächlich wirkende Mittel greifen direkt an der die Krankheit hervorruhenden Fehlsteuerung ein und führen zu Symptomlinderung und – zumindest potentiell – zur Heilung. Palliativ wirkende Medikamente lindern Symptome, indem sie durch Beeinflussung biologischer Mechanismen, die den ursächlichen parallel geschaltet sind, gegensteuern. Sie greifen aber die Ursache der Krankheit nicht an und heilen sie deshalb nicht.

Als Beispiel sei die Schilddrüsenüberfunktion (Hyperthyreose) genannt. Das Schilddrüsenhormon erhöht, neben einer Reihe anderer Wirkungen, die Herzfrequenz und den Blutdruck. Diese beiden biologischen Parameter werden auch vom sympathischen Nervensystem und seinem Hormon Adrenalin beeinflusst. Die Symptome der Schilddrüsenüberfunktion, Herzrasen und Bluthochdruck, können heute mit ursächlich wirkenden Medikamenten (die zu einem Absterben eines Teiles der überaktiven Drüse führen) bekämpft werden; gleichermaßen aber auch palliativ mit Medikamenten, welche Adrenalin hemmen, also die Herzfrequenz und den Blutdruck über einen völlig anderen Mechanismus, aber durchaus effektiv, vermindern. Während eine langfristige «Heilung» natürlich nur durch die erstgenannten Medikamente erzielt werden kann, sind letztere (z. B. die sogenannten Beta-Blocker) im akuten Falle zunächst effizienter, da sie die Symptome schnell lindern. Der weitaus größte Anteil der heutigen Medikamente fällt in die Kategorie der palliativen Arzneimittel, da wir für die meisten Erkrankungen die Ursachen noch nicht kennen. In Anbetracht dieser Tatsache darf es nicht überraschen, daß der Erfolg vieler Medikamente zu wünschen übrig läßt.

Pharmakogenetik als «molekulare Differentialdiagnose» der Erkrankung

Es besteht heute weitgehende Übereinstimmung, daß alle volksgesundheitlich bedeutenden Erkrankungen, die sogenannten «häufigen komplexen» Erkrankungen (common complex diseases) in Wahrheit ihre Ursache in heterogenen und multifaktoriellen pathologischen Prozessen haben, und letztlich in jenen gemeinsamen Symptomenkomplex münden, den wir heute klinisch als ein «einheitliches» Krankheitsbild diagnostizieren. Deshalb dürfen wir nicht erwarten, daß unterschiedliche Krankheitsprozesse, die in einer klinischen Diagnose «zusammengewürfelt» sind, auf nur eine ursächlich ansetzende Arznei ansprechen. Vielmehr wird ein solches Medikament nur jenen Patienten helfen, deren Krankheitsursache spezifisch von dieser Arznei angesprochen und korrigiert wird. Spricht ein Patient auf ein der-

artiges Medikament an, dann ist dies de facto nichts anderes als die Erstellung oder Bestätigung einer «retrospektiven Differentialdiagnose». Was sich primär als «pharmakogenetisches» Phänomen präsentierte, hängt letztlich von der richtigen Indikation des Medikaments im Sinne einer molekularen Differenzierung eines ursächlich heterogenen, aber klinisch einheitlichen Krankheitsbildes ab.

Ein gutes Beispiel für diese Spielart der Pharmakogenetik bietet das vor kurzem auf dem Markt eingeführte Brustkrebsmittel Trastuzimab (Herceptin®)¹. Dabei handelt es sich um einen Antikörper, der spezifisch einen Krebswachstumsfaktor - das Onkogen Her2 - neutralisiert. Dieser Wachstumsfaktor ist in etwa einem Viertel bis einem Drittel aller Krebspatientinnen aufgrund einer somatisch-genetischen Variation in erhöhter Konzentration vorhanden und trägt kausal zu einem besonders bösartigen und aggressiven Tumorwachstum bei. Man beobachtet in der Praxis, daß dieses Medikament in zwei Dritteln der Patientinnen, (nämlich jenen, bei denen Her-2 nicht abnorm erhöht ist), keinen Effekt aufweist. Bei jenem Drittel, bei dem die pathologische «Überexpression» vorliegt, wird die Lebenserwartung mit diesem Herceptin bis zu 50% verbessert. Es ist daher nicht verwunderlich, daß heute in der Praxis Trastuzimab nur nach vorangegangener molekularer Diagnose verschrieben wird.

Konzeptionell ist festzuhalten, daß bei dieser Art pharmakogenetischer Interaktionen das Medikament dann wirksam ist, wenn es eine biologische «Entgleisung» korrigiert, also in Patienten, in denen das Zielmolekül krankhaft in Struktur oder Konzentration verändert ist.

¹ Siehe auch das *Mitteilungsblatt No. 60, S. 5 dieser Reihe.*

Probabilistische, nicht deterministische Voraussagen

Von konzeptioneller Bedeutung ist die Tatsache, daß bei pharmakogenetischen Effekten der Einfluß des pharmakogenetisch relevanten Parameters von probabilistischer und nicht von deterministischer Qualität ist. Die weitverbreitete Anschauung, man könne anhand dieser Parameter, wenn sie einmal gefunden sind, die Patienten in zwei klar definierte Gruppen von «Ansprechern» und «Nicht-Ansprechern» (responders/non-responders) einteilen, stellt daher eine sehr naive Interpretation dar. Aufgrund der Komplexität von multifaktoriellen Erkrankungen, bei denen eine ganze Reihe genetischer wie auch umweltbedingter Faktoren eine wichtige Rolle spielen, wird es vielmehr so sein, daß es bei Vorliegen eines pharmakogenetischen Effekts zweierum bedingt von einander zu trennende, zumindest zum Teil überlappende Verteilungen geben wird, so daß es dann auch unter den «genotypischen Ansprechern» Nicht-Ansprecher geben wird, und umgekehrt. Die Bestimmung des pharmakogenetisch relevanten Genotyps wird daher lediglich eine Voraussage mit relativer Sicherheit ermöglichen.

Bioethisch-gesellschaftliche Aspekte

Eine wichtige Schlußfolgerung dieser eben besprochenen Überlegungen ist die Erkenntnis, daß in deutlichem Kontrast zu den monogenen, klassischen Erberkrankungen mit hoher Penetranz (Durchdringung), bei denen der Genotyp das Schicksal des einzelnen mit hoher Genauigkeit voraussagen kann, und daher eine Reihe von wichtigen ethisch-gesellschaftlichen Problemkreisen angeschnitten werden (persönliche und familiäre psychische Belastung sowie mögliche Benachteiligung speziell im Hinblick auf Versicherbarkeit und Arbeitsplatz), die genetische Diagnostik im Bereich der Pharmakogenetik sicherlich wesentlich weniger dramatische Fragestellungen aufwerfen wird. Dies hängt zum einen damit zusammen, daß pharmakogenetische Effekte im engeren Sinne per se keine krankheitsrelevante, pathologische Bedeutung haben und deshalb für den einzelnen

nur bedingt – nämlich wenn er/sie ein davon betroffenes Medikament nehmen muß – von Bedeutung sind.

Allerdings ist es nicht von der Hand zu weisen, daß die Verwendung pharmakogenetischer Daten zum Zwecke des Risikomanagements, etwa im Bereich des Versicherungswesens, von Interesse sein könnte und dementsprechend wichtige bioethische/gesellschaftliche Fragen aufgeworfen werden können. Es ist einzusehen, daß genauso wie ein genetisch bedingtes erhöhtes Krankheitsrisiko auch eine verminderte Ansprech-Wahrscheinlichkeit (besonders wenn kein alternatives Medikament zur Verfügung steht) ein verändertes Risiko für Versicherer und Arbeitgeber darstellt. Je nach Betrachtungsweise kann dies zu unterschiedlichen Beurteilungen führen. Eine geringe Wahrscheinlichkeit auf Behandlungserfolg in einer dadurch schneller zum Tode führenden Krankheit kann entgegengesetzte wirtschaftliche Konsequenzen etwa für den Kranken- bzw. den Lebensversicherer haben (positiv für den ersteren, negativ für den letzteren), während im Falle chronischer Erkrankungen, bei denen Ansprechen oder Nicht-Ansprechen auf ein Medikament die Behandlungskosten deutlich beeinflußt, wiederum andere Aspekte zum Tragen kommen, je nachdem, ob dadurch eine Verminderung langfristiger Behandlungskosten oder die Verschiebung einer an sich schnell tödlichen Erkrankung in eine chronische, mit hohen laufenden Behandlungskosten einhergehende Behinderung erwirkt wird (im ersten Fall ist das Risiko für den Krankheitsversicherer möglicherweise niedriger, im letzteren Fall höher). Jene Spielart der Pharmakogenetik, bei der eine pathologische Untergruppe identifiziert wird, könnte eher Anlaß zu den erwähnten möglichen Konfliktsituationen bieten. Dies sollte jedoch kein Grund sein, auf eine solche Identifizierung zu verzichten, weil sie trotz allem medizinisch wichtig sein kann. Hat man im Moment keine spezifische Behandlungsmöglichkeit für diese abweichende Gruppe, würde man selbstverständlich die zur Zeit üblichen therapeutischen Szenarien in Betracht ziehen.

Es liegt auf der Hand, daß dieser Problematik im Bereich der Pharmakogenetik (wie auch im Hinblick auf primär mit Krankheitsrisiken assoziierten genetischen Parametern) nicht mit der heutzutage hinsichtlich des «Informationsrisikos» fast ausschließlich betonten Datensicherheit begegnet werden kann. Es liegt doch in der Natur pharmakogenetischer Daten (noch deutlicher als im Falle pathogenetischer Daten), daß diese, um sinnvoll eingesetzt werden zu können, kommuniziert werden müssen, zumindest innerhalb eines sehr bald nicht länger rigoros zu kontrollierenden Kreises von an der medizinischen Versorgung Beteiligten. Der Patient teilt doch im Falle der Verschreibung eines nur für eine bestimmte, pharmakogenetisch definierte Untergruppe zulässigen Medikamentes implizit dem Apotheker oder dem Krankenversicherungsbeamten seinen Genotyp mit.

Verbesserte Effizienz oder verminderte Nebenwirkungen

Eine persönlichere, mehr «maßgeschneiderte» Therapie kann Vorteile in zwei Richtungen bieten: Einerseits im Sinne einer höheren Wahrscheinlichkeit, auf das Medikament im gewünschten Sinne anzusprechen, und andererseits im Sinne einer verminderten Wahrscheinlichkeit, Nebenwirkungen zu erleiden.

Das Versprechen einer verbesserten Effizienz erscheint durchaus plausibel, ja sogar logisch, vor allem im Hinblick auf jene Spielart der Pharmakogenetik, bei der eine «molekulare Sub-Differentialdiagnose» einer Erkrankung vorliegt, wie etwa im oben erwähnten Falle des Herceptins. Derartige Krankheitsbilder kommen in einer Häufigkeit vor, die eine biostatistisch gültige Unterscheidung der «Ansprecher-Gruppe» gegenüber den «Nichtansprechern» erlaubt. Dies ist von Bedeutung, da Zulassungsbehörden aller Wahrscheinlichkeit nach derartige Daten verlangen werden. Vor allem ist aber wichtig, daß Fehl-Verschreibungen eines solchen Medikamentes, die unweigerlich vorkommen werden, relativ wenig schwerwiegende Folgen haben werden. Aus all diesen Gründen erscheint es wahrscheinlich, daß der-

artig «pharmakogenetisch» zu verschreibende Medikamente erfolgreich zugelassen und sich in Zukunft in der Praxis etablieren können.

Etwas anders gelagert ist die Situation, wenn es darum geht, ernstliche Nebenwirkungen von Medikamenten, die durchaus auf genetisch verankerten Anfälligkeiten beruhen können, zu vermeiden. Es läge dann allerdings in der Natur einer derartigen erblichen Anfälligkeit, daß sie nur sehr selten vorkommt – sonst wäre das Medikament gar nicht erst behördlich zugelassen worden. Käme es zu seltenen, schweren Nebenwirkungen, die in der Entwicklungsphase eines Medikamentes nicht beobachtet wurden, würde das Medikament bereits bei einer geringen Anzahl von Fällen vom Markt genommen. Nachdem derartige Entscheidungen dem hippokratischen Prinzip des «primum non nocere»² folgen und daher konservativ und auf rein empirischer bzw. «anekdotenhafter» Ebene gefällt werden, liegen in den meisten Fällen bei weitem nicht jene Fallzahlen vor, die nötig wären, um ausreichend robuste, statistisch belegte, und für die Behörden akzeptierbare Daten zu erheben. Das hypothetische Argument, daß die eine Untergruppe das Medikament ohne signifikantes Risiko einnehmen kann, bleibt unbewiesen. Selbst wenn es gelingen sollte, eindeutige Daten zu erheben, bleibt die brisante Problematik, daß bei Falschverschreiben schwerwiegende Folgen zu befürchten sind – eine Gefahr, die seitens der Zulassungsbehörden wiederum zum Schluß führen könnte, daß es insgesamt sicherer ist, das betreffende Medikament gänzlich vom Markt zu nehmen. Die andere Hürde, die hier zu nehmen wäre, ist eine ökonomische und hängt mit dem «positiv prädiktiven Wert» (positive predictive value) eines Tests zusammen, der indirekt proportional der Prävalenz³ einer Diagnose, und direkt proportional der Spezifität des

² *«allem voran dem Patienten mit dem Medikament nicht Schaden zufügen.»*

³ *Häufigkeit einer Krankheit zu einem definierten Zeitpunkt oder in einer definierten Zeitperiode.*

Tests ist. Selbst bei sehr hoher Spezifität (z. B. 99%), aber niedriger Prävalenz der Nebenwirkung (z. B. 10 pro 100'000) ergeben sich hier extrem ungünstige Werte um die 0,01% - d. h. die Kosten-Nutzenrechnung verläuft hier extrem ungünstig, so dass das kommerzielle Interesse sinkt.

Eine mögliche Ausnahme läßt sich bei Medikamenten voraussehen, deren Indikationsgebiet schwere, tödlich verlaufende Erkrankungen einschliesst, und für die es keine alternative pharmakologischen Behandlungsmöglichkeiten gibt, wie etwa in der Onkologie oder bei AIDS. Hier liegt die Toleranzgrenze für ernste Nebenwirkungen von Anfang an wesentlich höher, und es mag möglich sein, ausreichende Fallzahlen zu sammeln, um biostatistisch robuste Analysen durchzuführen.

Von der Theorie zur Praxis: Die Herausforderung der «postgenomischen» Phase

Wo stehen wir denn nun in der tatsächlichen Verwirklichung all dieser Versprechen? Inwieweit halten die Errungenschaften der molekularen Biologie und Genetik tatsächlich Einzug in die Arena der medizinischen Praxis? Man kann diese Frage in zweierlei Art und Weise beantworten.

Unterschätzt...

Einerseits hat diese Entwicklung bereits zu ganz konkreten Auswirkungen geführt, welche die Behandlung unserer Patienten direkt beeinflussen. Biomedizinischer Fortschritt findet ja nicht diskontinuierlich statt, sondern ist ein Prozess, dessen Erfolge entsprechend kontinuierlich in der medizinischen Praxis umgesetzt werden. Die obigen Fragen, die mit besonderer Vorliebe von Börsenanalysten an die pharmazeutische Industrie gestellt werden, sind daher dahingehend zu beantworten, daß sich die Früchte dieses Fortschritts laufend einstellen. Man kann durchaus behaupten, daß jedes im letzten Jahrzehnt entwickelte Medikament seine Entstehung direkt oder indirekt den Errungenschaften in der molekularen Biologie oder Genetik verdankt, sei es in der Anwen-

dung rekombinanter Methoden oder in der Verwendung transgener Tiere in der biomedizinischen Forschung.

...und überschätzt

Wenn es hingegen ganz speziell um den Einfluß der Sequenzierung des menschlichen Genoms geht, deren «Fertigstellung» vielerorts als die Öffnung eines bislang geschlossenen Tors gefeiert wurde, die nunmehr eine Flutwelle neuer biomedizinischer Entwicklungen zulasse, so muß festgestellt werden, daß diese Erwartungen völlig naiv sind. Was wir heute haben, ist rohe DNS-Information, die funktionell und in Bezug auf ihren gesundheitsrelevanten Gehalt weitestgehend uncharakterisiert ist. Die Leistung, welche die Sequenzierung des Genoms zweifellos darstellt, wird jedoch in den Schatten gestellt von der Herausforderung, welche den Bezug zwischen genomischer Rohinformation und biologischen Prozessen bzw. klinisch-medizinischen Daten herstellen wird. Die Metapher, die gern verwendet wird, ist jene des Telefonbuchs, das ursprünglich nur weiße Seiten enthielt. Nun ist es «gelungen», sämtliche Telefonnummern in aufsteigender Reihenfolge einzutragen. Der nächste Schritt ist es nun, den Bezug zwischen jeder Nummer und dem entsprechenden Abonnenten herzustellen. Oder, mit anderen Worten, während es – über die Dauer des Genomprojekts (HGP) berechnet – etwa eine Stunde brauchte, um ein Gen in durchschnittlicher Länge zu sequenzieren, wird es Jahre brauchen, um die Funktion jedes dieser Gene im komplexen Netzwerk eines lebenden Organismus auch nur annähernd zu beschreiben und zu verstehen.

Die Aufgabe, die vor uns steht, ist von einschüchternden Dimensionen. Im Gegensatz zur Sequenzierungsarbeit, die von einer sie exponentiell beschleunigenden Automation profitierte, ist für die anstehenden Arbeiten eine solche Hoffnung gering.

Vor uns steht die Herausforderung der «genetischen Epidemiologie», also das In-Beziehung-Setzen von genomischen Daten mit klinischen Phänomenen. Es geht darum, einige Tausend (?) von den Millionen SNPs des men-

schlichen Genoms zu identifizieren, die tatsächlich Assoziationen mit klinischen, klar definierten Erkrankungen hinsichtlich ihrer Inzidenz, also der Häufigkeit des Neuauftretens bzw. Prävalenz, also der in der Bevölkerung vorhandenen Fälle, zu zeigen.

___Ausklang

Wie wir sehen, ist die Antwort auf die eingangs gestellte Frage: Paradigmenwechsel in der Therapie? sehr davon abhängig, unter welchem Blickwinkel man sie stellt. Aus der Sicht des behandelnden Arztes mag sie in gewisser Hinsicht durchaus mit ja beantwortet werden. Insbesondere wird die molekulare Diagnostik invitro (im Reagenzglas) eine zunehmend wichtige Rolle spielen, auch wenn klar sein muß, daß es sich weit weniger um fundamentale Änderungen, sondern vielmehr um schrittweise Verbesserungen handeln wird. Konzeptionell werden neue Erkenntnisse den medizinischen Fortschritt weiterhin auf denselben Bahnen voranbringen, auf denen er sich seit Paracelsus abspielt hat: im Sinne einer verbesserten Differentialdiagnose einerseits, und einer präziseren prädiktiven Risikoabschätzung andererseits. Wenn wir die Frage im Hinblick auf die Entwicklung neuer Medikamente stellen, dann ist festzuhalten, das hier der Paradigmenwechsel vor etwa 20-30 Jahren vollzogen wurde, als das Primat der Arzneimittelforschung von den Chemikern an die Biologen abgegeben wurde.

Es ist klar, daß zukünftiger medizinischer Fortschritt nur durch ein besseres Verständnis der Biologie und Pathologie ermöglicht werden kann. Dazu sind die Methoden und Ansätze der molekularen Biologie und Genetik, der Genomik und der genetischen Epidemiologie absolut unerläßlich. Auf der anderen Seite müssen wir uns hüten, die Erwartungen hinsichtlich des Einflusses dieser Forschung wie auch hinsichtlich des Zeitrahmens, in dem sie vollzogen werden kann, unrealistisch hochzuschrauben. Es ist klar, daß wir uns stetig auf eine bessere Medizin zu bewegen, allerdings: es wird ein schrittweiser Fortschritt sein, und wir werden nie Perfektion erreichen. Dies läßt die Natur nicht zu.

Glossar

Genetik

Lehre von der Vererbung spezifischer Varianten eines Gens von einer Generation zur nächsten, mit dem Resultat der individuellen Variation von Eigenschaften und Merkmalen.

Genomik

Lehre von der systematischen Erfassung der Gene, die im (menschlichen) Genom vorhanden sind, primär ungeachtet individueller Gen-Variation.

Proteomik

Untersuchung aller in einem Gewebe oder in einem Organismus exprimierter Proteine.

Pharmakogenomik/proteomik

Fragestellung: Welche Gene, Genprodukte werden in ihrer Regulation von einem Wirkstoff beeinflusst? Welche Proteine werden in ihrer Regulation oder posttranslationalen Modifikation beeinflusst?

Medizinisches Ziel: Ein einziger Wirkstoff für viele Genome bzw. Patienten.

Pharmakogenetik

Fragestellung: Was ist die inter-individuelle Variation in der Regulation eines oder mehrerer Gene, welche von einem bestimmten Wirkstoff beeinflusst werden?

Medizinisches Ziel: Patienten- bzw. krankheitsspezifische Behandlung

Keimzell-Gentherapie (Keimbahntherapie)

Genetische Eingriffe an Keimzellen oder Zygoten (diploide Zelle nach der Verschmelzung von Keimzellen), die auf die Reparatur eines falsch kodierten oder die Ersetzung eines fehlenden Gens zielen. Es wird vermutet, dass die entstandenen Änderungen des Genoms auf die Nachkommenschaft übertragen werden.

Somatische Gentherapie

Benützung von gentechnisch modifizierten «reifen» (adulten) Zellen zur Reparatur von gestörten Funktionen bestimmter Organe oder Geweben. Entsprechende Methoden und Applikationen sind z.Z. im Versuchsstadium.

Epigenetische Eigenschaften

Angeborene Änderungen einer Körperfunktion, die nicht auf Mutationen in der DNA-Molekül beruhen, sondern durch sekundäre Faktoren (Umwelt, Störungen bestimmter metabolischer Prozesse) verursacht werden.

Differentialdiagnose

Methoden, die zu Unterscheidung ähnlicher Krankheitsbilder dienen.

Adresse des Autors:

Prof. Dr. Klaus Lindpaintner
F. Hoffmann-La Roche Ltd
Roche Genetics
4070 Basel

Tel. 061 688 19 79
Fax 061 688 19 29

Redaktion dieses Beitrags:

Prof. Dr. Vladimir Pliska, ETH Zürich
Astrid Kugler, 8033 Zürich

Gestaltung:

Barbara Pfister, 8033 Zürich

Nachdruck mit Quellenangabe gestattet.