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

				_	_	_		
10	m	١m	v Bro	$^{\circ}$		c		ımn
и		IIU	ш.	ᆫ	э.	3	u	m

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

Pharmakogenomik:

Paradigmenwechsel in der Therapie?

ie bedeutenden Fortschritte in molekularer Biologie und Genetik, die uns die letzten Jahrzehnte gebracht haben, haben
vor etwa 30 Jahren zu einem klaren «Paradigmenwechsel» in der Forschung nach neuen Medikamenten geführt, indem das Primat der Chemie durch das Primat der Biologie abgelöst
wurde. Seitdem versucht man, sich nach biologischen Zielmolekülen zu orientieren, und entsprechende Substanzen zu finden, anstatt wie
früher primär neue Verbindungen zu synthetisieren, und sie nachträglich auf ihre möglichen
biologischen Effekte zu untersuchen.

Hat in der Anwendung von Medikamenten, bzw. in der ärztlichen Praxis ein ähnlicher «Paradigmenwechsel» – oft genug in verschiedenen Medien vor allem im Zusammenhang mit Gentherapie einerseits, und Pharmakogenetik andererseits erörtert - stattgefunden? Ziel dieses Artikels ist es, eine Bestandsaufnahme durchzuführen, und den Einfluß neuer Technologien auf ihre effektiven, gegenwärtigen Auswirkungen in der 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 dabei auf den obgenannten Gebieten - in Einschätzung des realistischen Potentials relativ knapp bezüglich Gentherapie, und ausführlicher in Bezug auf die Pharmakogenetik – liegen. Auswirkungen auf dem Gebiet der reproduktiven Medizin, die aus einer Reihe von Gründen sowohl im Hinblich auf die bioethische Dimension als auch bezüglich zulassungsbehördlicher Vorschriften eine Sonderstellung einnimmt, sind aus diesem Abriß explizit ausgeklammert.

Um das Fazit vorwegzunehmen: Während heute verfügbare Technologien uns die Möglichkeit bieten, weitere logische Schritte medizinischen Fortschrittes entlang längst etablierter und wohlverstandener Marschrichtungen etwas schneller zu machen, so werden sich die therapeutischen und vorbeugenden Möglichkeiten, die im klinischen Alltag zur Behandlung von Patienten zur Verfügung stehen, nicht radikal und «revolutionär» ändern, sondern organisch und evolutionär fortentwickeln.

___Gentherapie

Wie 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: in einer einzigen Erkrankung, SCID-X1 (severe combined immunodeficiency) 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 das gesamte Feld der 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 es unter einem so hohen Erwartungsdruck stand.

Keimzell-Gentherapie, die an sich (theoretisch) sauberste und effektivste Art der Gentherapie, wird höchstwahrscheinlich weiterhin praktisch irrelevant bleiben, einerseits wegen der ethischen Aspekte sowie der hohen Hürden hinsichtlich der Sicherheit einer solchen Behandlung, und andererseits, weil mit der Präimplantationsdiagnose und -selektion eine heute bereits weit praktizierte, und zumindest vom Sicherheitsstandpunkt mehr oder weniger unbedenkliche Alternative zur Verfügung steht.

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 Beschädigung anderer Gene, entsprechenden Konsequenzen vor allem neoplastischer (krebserregender) Art führen. Epigenetische Einbringung von genetischem Material, auf der anderen Seite, wird wahrscheinlich immer nur eine kürzer- oder längerfristige, aber schlußendlich zeitlich begrenzte Expression des eingebrachten Gens erlauben. Im Vermit Behandlung mit aleich der entsprechenden biosynthetisch hergestellten Protein, speziell wenn durch Kopplung an Stabilisatoren wie etwa Polyäthylenglykol die notwendige Verabreichungshäufigkeit substantiell gesenkt werden kann, werden die potentiellen Vorteile einer somatischen, epigenetischen Gentherapie sehr schnell fraglich. Konzeptionell könnte man, im Sinne der «medizinischen Revolution», auch durchaus diskutieren, ob eine derartige «epi-genetische» Therapie letztlich nichts anderes als eine galenische Variante, oder einen speziellen Fall einer Pro-drug darstellt.

Ein weiterer, in der Diskussion über Gentherapie meist stillschweigend übergangener, aber pragmatisch äußerst wichtiger Punkt im Hinblick auf das Potential der Gentherapie überhaupt ist, daß diese – verständlicherweise – nur für monogene Erkrankungen in Frage kommt. Sosehr 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 – die ganz überwiegend auf häufigen, komplexen Erkrankungen beruht, fast 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 Fingerhutes 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, sie 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 zur 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 (imaging) Technologien (wie etwa Röntgen, CT, NMR, Ultraschall) Aussagen machen. Worauf beruhen jedoch diese Unterschiede, wenn man tiefer schürft, und die Zellen, die Moleküle betrachtet? 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 und die Prägung des Begriffs der «chemischen Individualität» des Patienten zugeschrieben. Er beobachtete, daß die Gabe des Schlafmittels Sulphonal in einzelnen Personen zum Auftreten von akuter Porphyrie führte, und postulierte, daß ein gewisser Mechanismus, der dem Körper helfe, diese Arznei zu «entgiften», wohl in manchen Menschen unzulänglich ausgebildet sei. Er baute seine Beobachtungen später auch individuell verschiedene auf Anfälligkeit gegenüber Infektionskrankheiten und dem Behandlungserfolg verschiedener Medikamente aus und erarbeitete erste Daten bezüglich der Erblichkeit 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 Bemühungen der Medizin für die Gesundheit der Menschen nutzbar zu machen.

Individualität und Genetik

Garrod's Wunsch nähert sich damit heute, rund einhundert Jahre später, endlich seiner Erfüllung, dank des wesentlich grundlegenderen, molekularen Verständnisses normaler und krankhafter Organ- und Zellfunktionen, das wir mittlerweile gewonnen haben, bzw. welches wir weiterhin zu gewinnen hoffen. Dieses baut zu einem wichtigen Anteil 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, welche das gesamte menschliche Erbgut (Genom), das in jeder Zelle vorhanden ist, ausmachen. Mit Hilfe der in seinem Rahmen erzielten Ergebnisse haben wir inzwischen die

Möglichkeit gewonnen, die chemische Individualität eines Menschen zumindest teilweise zu beschreiben. Während das HGP sozusagen ein «Standard-Genom» untersucht, so gibt uns die Kenntnis dieser primären Sequenz die Möglichkeit, diese Information auf ihre Konstanz, bzw. auf ihre Variation von Person zu Person hin zu überprüfen, und dabei mögliche Unterschiede festzustellen. Das Schlüsselwort heißt dabei Vielgestaltigkeit – Polymorphismus in der Fachsprache. Dieser Ausdruck beschreibt die Tatsache, daß sich zwar alle Menschen den gleichen Satz von etwa 50'000-100'000 Genen teilen, daß es aber von Mensch zu Mensch viele geringgradige punktuelle Unterschiede in den einzelnen Genen gibt, die zum Teil in einer unterschiedlichen Gestalt und Funktion oder Spiegel (Expression) der von diesen Genen aus aufgebauten Eiweißmoleküle resultieren. Diese bestimmen als Bausteine und Informationsträger wiederum die Gestalt und Funktion der Zellen und Organe. Diese geringfügigen, aber eben 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, und werden deshalb auch als «Single Nucleotide Polymorwented (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. Der geringe Bruchteil jedoch, der gewisse funktionelle Auswirkungen hat, 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 durchaus eigenständige Persönlichkeiten, auch wenn sie einander äußerlich ähneln.

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 «monogenetischen» Erkrankungen erbracht, bei denen Veränderungen in nur einem Gen ausreichen, um in jedem Träger die volle Symptomatik mit einer sehr hohen Voraussagbarkeit auszulösen. Als Beispiel seien die Mukoviszidose oder die Huntington'sche Chorea 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 jener häufigen Erkrankungen, die volksgesundheitlich von hoher Bedeutung sind, davon aus, daß auch dort vererbte Anfälligkeiten zumindest eine beitragende Rolle spielen. Die Charakterisierung dieser Gene und ihrer krankheitsrelevanten molekularen Varianten, bzw. das Zusammenspiel mit den bei diesen Krankheiten natürlich wohlbekannten äußerlichen Risikofaktoren, gestaltet sich allerdings wesentlich schwieriger als die Erforschung der oben besprochenen monogenetischen Erkrankungen. Dies hängt mit dem mulitfaktoriellen Charakter dieser Krankheiten zusammen, wobei man davon ausgeht, daß einzelnen dieser Faktoren – seien sie nun genetisch bedingt oder äußerlichen Ursprungs – jeweils meist nur mäßiges Gewicht zukommt. Dadurch ergibt sich ein ungünstiges Verhältnis zwischen Signal und Rauschen im Hinblick auf die Beforschung und den Einfluß jedes einzelnen der zu einer Erkrankung möglicherweise beitragenden Faktoren. Das Verständnis dieser zusammenspielenden Faktoren ist nichtsdestoweniger von fundamentaler Bedeutung für jedweden 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 aber nun, aufgrund der Anwendung molekular-genetischer Technologien zu «individualisierter» Behandlung, tatsächlich so radikal und fundamental - also revolutionär 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. Medizinischer Fortschritt hat, aus einem etwas vereinfachten, auf das für die Praxis tatsächlich Ausschlaggebende zusammenfassenden Blickwinkel, während der letzten Jahrhunderte, und speziell im letzten Jahrhundert, vor allem auf dem Gebiet der Differentialdiagnose und der prospektiven Risikoerfassung stattgefunden. Es ist nun vielleicht überraschend, aber andererseits auch durchaus logisch, festzustellen, daß der Einfluß der Genetik und Genomik sich genau entlang dieser beiden Stoßrichtungen primär manifestieren wird. In gewisser Hinsicht spielt sich also, konzeptionell, gar nichts so besonders Neues ab, obwohl natürlich die große Aussagekraft der molekulargenetischen Ansätze die Entwicklung sicherlich beschleunigen kann.

Leitmotiv medizinischen Fortschrittes: 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-Annähern 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 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, nämlich der sehr viel unpräziseren und gröberen Ebene klinischer Diagnose.

Die Errungenschaften der Biologie und Biotechnologie der letzten 30 Jahre haben hier nun zu einer grundlegenden Wachablöse 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, letzte Ebene der Forschung und Erkenntnis erreicht, und damit den Schlüssel zu einem so umfassend wie möglichen Verständnis des Lebens in der Hand. Wiewohl die geschichtliche Entwicklung, die uns zu dem heute Erreichten geführt hat, durchaus evolutionär und logisch war, so hat das Erreichen dieser letzten, molekularen Ebene der Auflösungsgenauigkeit sicherlich Schwellwertbedeutung.

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 Schulterschluß von molekularem Wirkungsmechanismus von Pharmaka und dem molekular-genetischen Verständnis der «normalen» und pathologischen Biologie ist im Begriff «Pharmakogenetik» enthalten. Der Begriff ist viel spezifischer zu sehen als die meist sehr vage Beschreibung einer «von Patient zu Patient unterschiedlichen Wirkung» von Medikamenten in Abhängigkeit des individuellen genetischen «Hintergrundes», als er oft verwendet - und misverstanden - wird. Vielmehr enthält er das Versprechen, einerseits differenzierter auf an sich nicht-pathologische Eigenheiten eines einzelnen Patienten eingehen zu können, andererseits Erkrankungen differenzierter diagnostizieren, und damit gezielter - und häufig erfolgreicher – behandeln zu können. Darauf beruhend möchten wir hier den Versuch einer systematischen Klassifizierung des Phänomens «Pharmakogenetik» versuchen, und damit den Erwartungen, die weithin an die Molekulargenetik geknüpft werden, eine hoffentlich etwas rationalere, wenn auch vielleicht nüchternere Perspektive geben.

Zum Unterschied zwischen den Begriffen «Pharmakogenetik» und «Pharmakogenomik», die oft austauschsweise, und ohne klare Definition verwendet werden, sei auf das Glossar verwiesen.

Die 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.

Die Verbindung dieser zwei an sich konzeptionell sehr unterschiedlichen Phänomene unter dem Überbegriff «Pharmakogenetik» ist

zwar wissenschaftlich anfechtbar, aber eine defacto Tatsache, und macht auch hinsichtlich ihrer praktischen Auswirkungen Sinn. In beiden Fällen ist die praktische, klinische Konsequenz eine Stratifizierung einer konventionell als einheitlich angesehenen Diagnose, bzw. eines Patientenkollektivs, in neu definierte Untergruppen, die sich bezüglich der zur Diskussion stehenden Substanz verschieden verhalten.

Pharmakogenetik im engeren Sinne

Als Ausdruck an sich nicht-pathogener individueller Variation, die das Ansprechen auf Medikamente beeinflußt, ist Pharmakogenetik 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 Abbauwege. Mit der Reifung molekularbiologischer und genetischer Techniken kam dann ein zweiter Schub, den wir momentan erleben, in dem viele der früheren Erkenntnisse nun ihre molekulare Definition

finden (siehe Tabelle 1 zur Chronologie der Pharmakogenetik).

Pharmakokinetische Effekte beziehen sich auf das individuell unterschiedliche Ansprechen von Patienten auf ein Medikament aufgrund unterschiedlicher Aufnahme, Verteilung, Aktivierung, Abbau oder Ausscheidung in Abhängigkeit von inter-individuellen Unterschieden in dem chemisch-biologischen Repertoire, welches unser Körper für diese Vorgänge besitzt. Diese Unterschiede bedingen Unterschiede in Wirkstoffkonzentrationen am eigentlichen Zielort, was sich entweder in mangelnder Effektivität (bei zu niedrigen Konzentrationen), oder in toxischen Effekten (bei zu hoher Konzentration) äußert (siehe Tabelle 2). Es handelt sich hierbei nicht nur um Medikenatenabbau (Metabolismus), sondern unter Umständen auch um Absorption, Verteilung, und Elimination, sowie möglicherweise auch um die enzymatische Aktivierung von «pro-drugs».

Tabelle 1: Chronologie der Pharmakogenetik (nach Weber)

Pharmakogenetischer Phänotyp	makogenetischer Phänotyp beschrieben Gen/Mutation		identifiziert	
Sulphonal-Porphyrinurie	ca. 1890	Porphobilinogen-Deaminase?	1985	
Suxamethonium-Überempfindlichkeit	1957 – 1960	Pseudocholinesterase	1990 – 1992	
Primaquin Überempfindlichkeit; Favismus	1958	G-6-PD	1988	
Langes QT-Syndrom	1957 – 1960	Herg etc	1991 – 1997	
Isoniazid Langsame/Schnelle Azetylation	1959 – 1960	N-Acetyltranferase	1989 – 1993	
Maligne Hyperthermie	1960 – 1962	Ryanodine Rezeptor	1991 – 1997	
Fruktose-Unverträglichkeit	1963	Aldoalse B	1988 – 1995	
Vasopressin Unempfindlichkeit	1969	Vasopressin Rezeptor2	1992	
Alkohol-Anfälligkeit	1969	Aldehyde-Dehydrogenase	1988	
Debrisoquin-Überempfindlichkeit	1977	CYP2D6	1988 – 1993	
Retinoic acid resistance	1970	PML-RARA Fusions-Gen	1991 – 1993	
6-Mercaptopurin-Toxizitaet	1980	Thiopurine-Methyltransferase	1995	
Mephenytoin Resistenz	1984	CYP2C19	1993 – 1994	
Fruktose-Unverträglichkeit	1963	Aldoalse B	1988 – 1995	
Insulin-Unempfindlichkeit	1988	Insulin Rezeptor	1988 – 1993	

Weiterhin - und das rückt vielleicht auch das häufig wohl als zu hoch eingestufte zukünftige Potential dieser Ansätze in ein zwar etwas bescheideneres, aber doch vielleicht eher realistisches Bild, sollte man sich vor Augen halten, daß trotz der viele Jahre zurückreichenden Kenntnis vieler, einen metabolischen Abbauweg beeinflussenden Polymorphismen, die praktischen Auswirkungen dieses Wissens bislang äußerst gering geblieben sind. Dies hängt sicher einerseits damit zusammen, daß selbst signifikant unterschiedliche Abbaukinetiken irrelevant sind, wenn die Dosis-Wirkungskurve eines Pharmakons relativ flach verläuft, d.h. die therapeutische Breite ausreichend groß ist. Dazu kommt, daß viele Pharmaka nicht nur über einen, sondern über mehrere, parallele Abbauwege metabolisert werden können. Diese mögen in ihrer Substrataffinität zwar unterschiedlich sein, sich jedoch durchaus komplementär verhalten, so daß bei Versagen des einen Schenkels des Abbauweges der andere kompensatorisch eingreifen kann. So ist im Augenblick die Zahl der Polymorphismen, deren Untersuchung tatsächlich Eingang in die klinische Praxis gefunden hat, sehr begrenzt und beschränkt sich im Großen und Ganzen auf die Untersuchung auf das Vorhandensein eine funktionell defizienter Varianten der Thiopurin-Methyltransferase vor Behandlung mit Purin-Analogen.

Pharmakodynamische Effekte beziehen sich auf Unterschiede hinsichtlich der eigentlichen Wir-

Tabelle 2: Enzyme und Testsubstanzen zur Feststellung von Varianten

Phase I Enzyme	Test-Substanz	
Aldehyd-Dehydrogenase	Acetaldehyd	
Alcohol-Dehydrogenase	Ethanol	
CYP1A2	Caffein	
CYP2A6	Nikotin, Coumarin	
CYP2C9	Warfarin	
CYP2C19	Mephenytoin, Omeprazole	
CYP2D6	Dextromethorphan, Dbrisoquine, Sparteine	
CYP2E1	Chloroxazone, Caffein	
CYP3A4	Erythromycin	
СҮРЗА5	Midazolam	
Serum cholinesterase	Benzoylcholine, Butrylcholine	
Paraoxonase/arylesterase	Paraoxon	
Phase II Enzyme		
Acetyltransferase (NAT1)	Para-aminosalizylsäure	
Acetyltransferase (NAT2)	Isoniazid, Sulfamethazine, Caffein	
Dihydropyrimidin-Dehydrogenase	5-Fluorouracil	
Glutathione-Transferase (GST-M1)	Trans-stilbene-Oxid	
Thiomethyltransferase	2-Mercaptoethanol, D-Penicillamine, Captopril	
Thiopurine-Methyltransferase	6-Mercaptopurine, 6-Thioguanine, 8-Azathioprine	
UDP-Glucuronosyl-Transferase (UGT1A)	Bilirubin	
UDP-Glucuronosyl-Transferase (UGT2B7)	Oxazepam, Ketoprofen, Estradiol, Morphin	

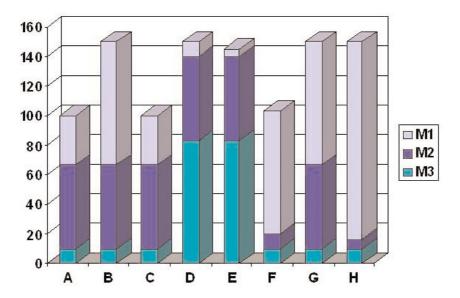


Abb. 1:

A: normale Physiologie: drei parallele Mechanismen M1, M2, M3 beeinflussen den Phänotyp additiv

- B: Erkrankung molekularer Typ 1 (>M1): Mechanismus M1 ist krankhaft verändert (überaktiv)
- C: Erkrankung molekularer Typ 1; kausale Behandlung mit einem M1-Hemmer ein Beispiel für pharmakogenetisch selektiv erfolgreiche Behandlung (Erkennen einer pathologischen Untereinheit durch Ansprechen auf ein mechanistisch «passendes Medikament»)
- D: Erkrankung molekularer Typ 3 (>M3): Mechanismus M3 ist krankhaft verändert (überaktiv); Mechanismus M1 ist kompensatorisch abreguliert und trägt nicht ursächlich zum Krankheitsbild bei, Erkrankung molekularer Typ 3, kausal auf die >M3-Untereinheite der Krankheit nicht zutreffende Behandlung bleibt erfolglos, obwohl das Medikament an sich mit dem Zielmolekuel in normaler Wiese interagiert.
- E: Erkrankung molekularer Typ 1, palliative Behandlung mit M2-Hemmer. Ahnliche Symptombesserung wie bei Behandlung mit M1-Hemmer, allerdings nicht kausal.
- F: Erkrankung molekularer Typ 1, palliative Behandlung mit M2-Hemmer; M2-Hemmerrefraktäre Mutation in M2, daher kein Erfolg
- G: Erkrankung molekularer Typ 1, palliative Behandlung mit M2-Hemmer; M2 nicht symptom-relevant (Situation ähnlich wie in E)

kung des Medikamentes bei optimalen Wirkstoffkonzentrationen am Zielort. Hierbei können wir «ursächlich krankheitsbezogene» von «palliativ» (lindernd) wirkenden Substanzen unterscheiden. Ursächlich wirkende Mittel greifen direkt an der die Krankheit hervorrufenden Fehlsteuerung ein, und führen zu Symptomlinderung und – zumindest potentiell – Heilung, indem sie diese korrigieren (Abb. 1, Situation A, B). Palliativ wirkende Medikamente lindern Symptome, indem sie durch Beeinflussung biologischer Mechanismen, die den ursächlichen parallel geschaltet sind, gegensteuern, greifen aber die Ursache der Krankheit nicht an und heilen sie deshalb nicht (Abb. 1, Situation A, F).

Als Beispiel sei die Schilddrüsenüberfunktion (Hyperthyreose) genannt. Schilddrüsenhormon erhöht, neben einer Reihe anderer Wirkungen, die Herzfrequenz und den Blutdruck, zwei der von Patienten als unangenehmste Folgen dieser Erkrankung empfundene Symptome. Diese beiden biologischen Parameter werden ebenfalls vom sympathischen Nervensystem und seinem Hormon Adrenalin beeinflußt. Die Symptome der Schilddrüsenüberfunktion, Herzrasen und Bluthochdruck, können heute einerseits 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 zwar völlig anderen Mechanismus, aber durchaus auch effektiv, vermindern. Während eine langfristige «Heilung» natürlich nur durch die erstgenannten Medikamente erzielt werden kann, lindern letztere (z. B. die sogenannten Beta-Blocker) die Symptome im akuten Falle zunächst sogar effizienter. Der weitaus größte Anteil unserer heutigen Medikamente fällt in die Kategorie der palliativen Arzneimittel, da wir für die meisten Erkrankungen eben die Ursachen noch nicht kennen. In Anbetracht dieser Tatsache darf es dann natürlich auch nicht überraschen, daß der Erfolg vieler unserer Medikamente zu wünschen übrig läßt.

Im Falle eines palliativ wirkenden Medikamentes muß das Zielmolekül – zur vollen Wirksamkeit einer solchen Arznei – normal in Form und Funktion sein. Wenn nun ein solches Molekül in seiner Struktur dergestalt verändert ist, daß das betreffende Medikament (auf molekularer Ebene) nicht mehr oder nur bedingt mit ihm interagieren kann, dann wird natürlich eine Beeinflussung der krankheitsbe-

dingten Symptomatologie über eine Modulation dieses Mechanismus nicht mehr, oder nur begrenzt möglich sein (Abb. 1, Situation G). Gleichermaßen wird, selbst bei an sich erhaltener Interaktion der Substanz mit dem molekularen Ansatzpunkt eine Beeinflussung der Symptomatologie dann nicht zu erwarten sein, wenn der angesprochene Mechanismus aufgrund einer Veränderung im eigentlichen Zielmolekül, oder aber auch anderweitig in dem diesbezüglichen Regelkreis - gar nicht zu der Symptomatologie beiträgt, d.h. an dem pathophysioloischen Geschehen überhaupt nicht teilnimmt. (Abb. 1, Situation H). Beispiele für diese beiden Fälle finden wir im Feld der Asthmabehandlung, wo zwei palliative Ansätze breite Anwendung finden: einerseits die Aktivierung des Beta-2-Adreno-Rezeptors, was zu einer direkten, allgemeinen Bronchienerweiterung führt, andererseits die Hemmung der Leukotriene, einer Klasse von biologischen Mediatoren, die bronchienverengend wirken. Es ist bekannt, daß gewisse molekulare Varianten (beruhend auf dem Austausch eines einzelnen Bausteines in der Seguenz) des beta-2-Rezeptors - die, und dies ist hier von konzep-

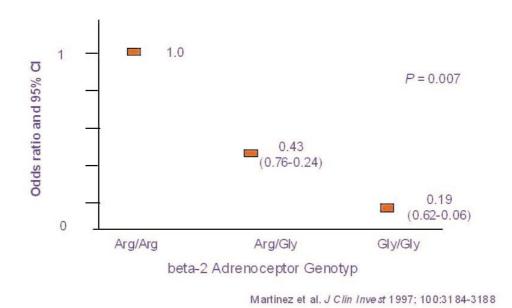


Abb. 2:Ansprechen auf beta-2-Agonisten ist etwa 5-fach besser in Patienten, welche homozygot die Arginin-Variante tragen, verglichen mit jenen die homozygot die Glycin Variante aufweisen.

tionell kritischer Bedeutung, aber ihrerseits in keinerlei Zusammenhang mit der Erkrankung selbst stehen (Reishaus et al, 1993; Dewar et al, 1998) und nach gegenwärtigem Verständnis physiologisch durchaus normal funktionieren nur unzureichend auf beta-2-Agonisten ansprechen. Dies scheint direkt mit der durch Mutation bedingten strukturellen Veränderung des Rezeptors zusammenzuhängen. (Abb. 2). Dermaßen betroffene Patienten zeigen im Schnitt eine fünffach niedrigere Wahrscheinlichkeit, auf diese Pharmaka anzusprechen (Martinez et al, 1997; Tan et al, 1997; Drysdale et al, 2000). Im Falle der Leukotriene liegt die Situation umgekehrt: hier kennt man molekulare Varianten eines der in diesem System wichtigen Gene, ALOX5, die eine signifikante Unterproduktion von Leukotrienen bedingen. Während dies naturgemäß ursächlich nichts mit der Erkrankung zu tun hat (im Gegenteil), so ist es andererseits aber auch einsichtig, daß bei solchen Patienten - bei denen das Leukotrien-System also nicht zum Grundtonus der Bronchien beiträgt – eine Hemmung dieses Systems ohne Erfolg bleiben wird; dies hat sich in der Tat bestätigt (Abb. 3) (In et al, 1997, McGraw et al, 1998; Drazen et al, 1999).

Pharmakogenetik als «molekulare Differentialdiagnose» der Erkrankung

Es besteht heute weitgehende Übereinstimmung, daß alle volksgesundheitlich wichtigen Erkrankungen, die sogenannten «häufigen komplexen» Erkrankungen (common complex diseases) in Wahrheit Überbegriffe für ursächlich heterogene und multifaktorielle pathologische Prozesse sind, die alle letztlich in jenen gemeinsamen Symptomenkomplex münden, als den wir sie heute klinisch als ein «einheitliches» Krankheitsbild diagnostizieren. Hält man sich dies vor Augen, dann wird sehr schnell klar, daß ein einheitliches Ansprechen dieser ursächlich unterschiedlichen Krankheitsprozesse, die in einer klinischen Diagnose «zusammengewürfelt» sind, auf nur eine ursächlich ansetzende Arznei gewiß nicht zu erwarten ist. Vielmehr wird ein Medikament naturgemäß nur jenem Bruchteil der Patienten helfen, deren eigentliche Krankheitsursache spezifisch von dieser Arznei angesprochen und korrigiert werden, falls solche eine Untergruppe überhaupt existiert und das Medikament nicht rein palliativ wirkt (Abb. 1, Situation C). Demgemäß ist das Ansprechen auf ein derartiges Medikament dann de facto nichts anderes als die Er-

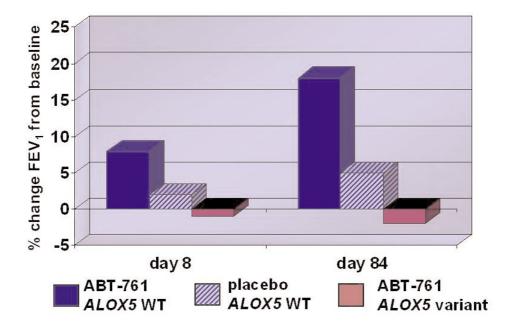
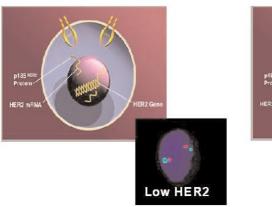


Abb 3:Träger der ABT-761 Variante im ALOX5 Gen sprechen nicht auf Leukotrien-Hemmer an.



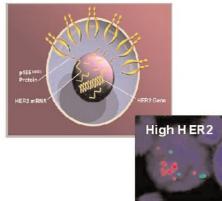


Abb. 4:

Pathogenetisch relevanter Hintergrund der «pharmakogenetischen» Aktivität von Herceptin: bei 2/3 der Patientinnen nimmt der Wachstumsfaktor in der Tumorpathophysiologie keine prominente Rolle ein, und seine Hemmung bewirkt daher wenig; in 1/3 der Patientinnen besteht eine somatische Mutation mit multiplen Kopien dese Her2-Gens in der genomischen DNA, und verbunden damit einer entsprechenden Überproduktion des Wachtumsfaktors, der in diesen Tumoren eine entscheidende Rolle bei ihrem aggressiveren Wachstum spielt; Hemmung in dieser Situation greift kausal in die Tumorbiologie ein.

stellung oder Bestätigung einer «retrospektiven Differentialdiagnose» aufgrund der Reaktion auf das Medikament. Was sich primär als «pharmakogenetisches» Phänomen präsentierte ist hier letztlich nichts anderes als Ausdruck des Ansprechens auf das Medikament in Abhängigkeit vom Vorliegen der richtigen Indikation im Sinne einer solchen molekularen Differenzierung eines ursächlich heterogenen, aber klinisch einheitlichen Krankheitsbildes, bzw. des Nichtansprechens auf das Medikament, falls der damit angesprochene Mechanismus nicht krankheitsbeitragend ist (Abb. 1, Situation D, E).

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 Krebs-Wachstumsfaktor – das Onkogen Her2 – neutralisiert (Baselga et al, 1996). 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. Die «pharmakogenetische» Beobachtung, daß dieses Medikament in zwei drittel der Patientinnen (nämlich jenen, bei denen Her-2 nicht abnormal erhöht ist), keinen Effekt aufweist, während es bei jenem Drittel, in dem die pathologische «Überexpression» vorliegt, die Lebenserwartung um bis zu 50% verbessert, ist also auf nichts anderes zurückzuführen als auf eine - im Hinblick auf die molekulare Differentialdiagnose - entweder nicht indizierte, oder aber zutreffende Verabreichung des Medikamentes (Abb. 4). Es ist daher auch nicht verwunderlich, daß in der klinischen Praxis, aufbauend auf dieses Verständnis, Trastuzimab heute nur nach vorangegangener molekularer Diagnose verschrieben werden kann.

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

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

Genetische Targets - deus ex machina für die Medikamentenforschung?

Die Diskussion dieser Spielart der Pharmakogenetik wirft logischerweise die Frage nach der realen Durchführbarkeit von Projekten auf, die an sogenannten «neuen» targets (Zielmolekülen) ansetzen. Dem klaren - theoretischen -Vorteil, den solche Zielmoleküle bieten, nämlich einer pathogenetisch relevanten Beteiligung am jeweiligen Krankheitsgeschehen, und dementsprechend eines Ansatzes für kausal, nicht lediglich palliativ-symptomatisch wirkende Pharmaka, stehen auf der anderen Seite auch wieder viele neue Schwierigkeiten und Anforderungen gegenüber, denen sich Medikamente, die bereits länger bekannte und erforschte Zielmoleküle ansprechen, wesentlich weniger ausgesetzt sehen. Zum einen betritt man bei so einem neu entdeckten Molekül natürlich oft biologisches Neuland und ist gezwungen, all jene Arbeiten, die man sonst in der Literatur vorfindet, hier erst durchzuführen. Weiterhin sagt die kausale Beteiligung eines Moleküls an einer Krankheit überhaupt nichts über die chemisch möglichen Ansätze aus, eine mit einem solchen Molekül interagierende Verbindung zu finden («drugability, targetability»). Konzeptionell ist es durchaus möglich, daß unsere Kenntnis von chemisch verfolgbaren oder chemisch nicht angreifbaren Zielmolekülfamilien Ausdruck einer Selbstauswahl ist, auf der die uns zur Verfügung stehende, begrenzte chemische Diversität beruht. Dies würde bedeuten, daß es wesentlich schwieriger sein wird, zumindest in den uns heute zur Verfügung stehenden chemischen Substanzbanken Verbindungen zu finden, die gegenüber neuen, der Pharmakopöe bislang fremden biologischen Zielmolekülfamilien Aktivität aufweisen. Die Erfahrung wird zeigen, inwiefern diese Befürchtungen tatsächlich gerechtfertigt sind.

Probabilistische, nicht deterministische Voraussagen

Von konzeptioneller Bedeutung, weil wir hier von der weitverbreiteten Anschauung des Mendel'schen Paradigmas, nämlich einer strengen Gen(-Variante)-Phänotyp-Korrelation Abstand nehmen, ist die Tatsache, daß bei pharmakogenetischen Effekten der beiden besprochenen Hauptspielarten der Einfluß des pharmakogenetisch relevanten Parameters von probabilistischer, und nicht von mit dem Begriff «Genetik» meist verbundener 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-reponders) 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 zwei nur 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, bei denen der Genotyp das Schicksal des einzelnen mit hoher Genauigkeit voraussagen kann, und daher eine Reihe von wichtigen ethisch-gesellschaftlichen Problemkreisen angeschnitten werden, die vor allem die Thematik der persönlichen und familiären psychischen Belastung sowie der möglichen Benachteiligung – speziell im Hinblick auf Versicherbarkeit und Arbeitsplatz – beinhalten, 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 ja per se keine krankheitsrelevante, pathologische Bedeutung haben und allein deshalb für den einzelnen überhaupt nur bedingt - nämlich wenn er/sie ein davon betroffenes Medikament nehmen muß - von Bedeutung sind. Speziell wenn es sich dabei um einen Parameter handelt, aufgrund dessen die Wahrscheinlichkeit einer bedeutsamen Nebenwirkung als vermindert gesehen werden kann, ist auch a-priori nicht anzunehmen, daß dies negative Auswirkungen haben könnte.

Allerdings ist es durchaus nicht von der Hand zu weisen, daß die Verwendung pharmakogenetischer Daten auch zum Zwecke des Risikomanagements, etwa im Bereich des Versicherungswesens, von Interesse sein könnte und dementsprechend auch wiederum wichtige bioethischen/gesellschaftliche Fragen aufgeworfen werden können. Es ist einzusehen, daß genauso wie ein genetisch bedingtes erhöhtes Krankheitsrisiko auch eine verminderte Ansprech-Wahrscheinlichkeit (besonders falls kein alternatives Medikament zur Verfügung steht) ein verändertes Risiko für Versicherer und Arbeitgeber darstellt. Dies mag je nach Betrachtungsweise durchaus unterschiedlicher Natur sein: Eine geringe Wahrscheinlichkeit auf Behandlungserfolg in einer dadurch schneller zum Tode führenden Krankheit kann durchaus 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). Man darf zwar davon ausgehen, daß jene Spielart der Pharmakogenetik, bei der de facto eine pathologische Untergruppe identifiziert wird, eher Anlaß zu den erwähnten möglichen Konfliktsituationen bieten wird, kann aber im Augenblick auch die «klassischen» pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Szenarien nicht ausschließen.

Es liegt auf der Hand, daß diese Problematik im Bereich der Pharmakogenetik (wie auch im Hinblick auf primär mit Krankheitsrisiken assoziierten genetische 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.

Klinische Entwicklung

Eine zielgerichtetere, sich auf Probanden mit a priori höherer Ansprechwahrscheinlichkeit beschränkende klinische Entwicklungsstrategie wird oft als einer der einschneidenden Vorteile pharmakogenetisch bestimmten Vorgehens aufgeführt. Dies würde es theoretisch erlauben, kleinere und vielleicht auch kürzerdauernde klinische Phase 2- und 3-Studien durchzuführen. Demgegenüber steht allerdings das schwierigere Rekrutieren von Patienten, die nun eine weitere Bedingung erfüllen müssen, sowie ein ganze Reihe von im Augenblick offenen Fragen im Hinblick auf die behördlichen Auflagen einer Medikamentenentwicklung unter Einbezug pharmakogenetischer Kriterien, wie auch im Hinblick auf die Bedingungen und

Beschränkungen, die Ethikkommissionen hier stellen werden. So ist unbekannt, ob die Zulassungsbehörden nicht zusätzlich zu den Effizienz- und Sicherheitsdaten in den zur «Ansprecher»-Gruppe gehörenden Patienten auch Sicherheitsdaten für die «Nicht-Ansprecher»-Gruppe verlangen werden, da man natürlich Mißverschreibungen befürchten muß. Bestimmte, unter Umständen sehr teure Maßnahmen zum Datenschutz, sowie bezüglich genetischer Beratung werden möglicherweise verlangt werden. Die Frage von «aktiven» Kontrollen – die nun möglicherweise einem ganz unpassenden Patientenkollektive gegeben werden, ist gegenwärtig ungeklärt. Eine weitere Problematik stellt die Notwendigkeit dar, parallel zur klinischen Entwicklung des Medikamentes ein entsprechendes Diagnostikum entwickeln, behördlich zulassen, und in Referenzlaboratorien etablieren zu müssen, da sonst das Medikament nicht verschrieben werden kann. Obwohl es sich hier prinzipiell um nichts anderes handelt als um eine Stratifizierungsstrategie hinsichtlich der Entwicklung und späteren Verschreibung eines Medikamentes, wie sie an sich – unter Verwendung klinischer Prinzipien durchaus nicht unüblich ist, so stellt die Tatsache, daß es sich hier häufig um einen relativ neuen Stratifikationsparameter handeln wird, mit dem die medizinische Allgemeinheit weniger vertraut sein mag als mit klinischen Stratifikationskriterien (wie etwa Schwere der Erkrankung), sowie daß es sich um einen jener von der Gesellschaft besonders kritisch betrachteten «Gentests» handelt, sicherlich große zusätzliche Hindernisse dar, die es zu überwinden gelten wird.

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. Von Bedeutung ist, daß derartige Krankheitsbilder durchaus in einer Häufigkeit vorkommen, 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 bei den Fehlverschreibungen eines solchen Medikaments, die unweigerlich vorkommen werden, relativ wenig schwerwiegende Folgen zu erwarten sind. Aus all diesen Gründen erscheint es nicht unwahrscheinlich, daß derartig «pharmakogenetisch» zu verschreibende Medikamente erfolgreich zugelassen und sich in der Praxis etablieren werden können.

Etwas anders gelagert ist die Situation bei der möglichen Vermeidung von ernstlichen Nebenwirkungen bei Medikamenten, die durchaus auf dem Vorliegen genetisch verankerter Anfälligkeiten beruhen können. 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. Derart seltene, schwere Nebenwirkungen, die in der Entwicklungsphase eines Medikamentes nicht zur Beobachtung kommen, führen allerdings bei ihrem Auftreten üblicherweise zu einer Zurücknahme des Medikamentes vom Markt nach Beobachtung einer relativ geringen Anzahl von solchen Fällen. Nachdem derartige Entscheidungen demgemäß letztlich dem hippokratischen Prinzip des «primum non nocere»² folgen, und daher konservativ und letztlich 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

16

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

belegte, und für die Behörden akzeptierbare Daten zu erheben, mit Hilfe deren man argumentieren könnte, daß die eine Untergruppe das Medikament ohne signifikantes Risiko einnehmen kann. Selbst wenn es gelingen sollte, solch eindeutige Daten zu erheben, so bleibt in dieser Situation die brisante Problematik, daß bei Falschverschreiben schwerwiegende Folgen zu befürchten sind - eine Gefahr, die letztlich seitens der Zulassungsbehörden doch wieder 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 Spezifizität des 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, daß es möglicherweise kommerziell uninteressant wird.

Eine mögliche Ausnahme läßt sich bei Medikamenten voraussehen, deren Indikationsgebiet schwere, tödlich verlaufende Erkrankungen sind, 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. Ein solches Beispiel wurde kürzlich für die Assoziation dreier HLA-Marker mit dem Auftreten einer Hypersensitivitätsreaktion bei der Verschreibung des Reverse-Transkriptase-Hemmers Abacovir beschrieben - aber auch hier werden in dem begeleitenden Editorial bereits Zweifel erhoben, ob die Verwendung des Tests wirtschaftlich durchführbar sei (Mallal et al, 2002).

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

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 auf zweierlei Art und Weise beantworten:

Überschätzt...

Einerseits hat diese Entwicklung bereits zu ganz konkreten Auswirkungen geführt, die die tagtägliche Behandlung unserer Patienten bereits sehr direkt beeinflussen. Biomedizinische Fortschritt findet ja nicht diskontinuierlich statt, sondern stellt einen Prozess dar, dessen Erfolge entsprechend kontinuierlich in der medizinische 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 Fortschrittes bereits laufend einstellen. Man kann durchaus behaupten, daß jedes im letzten Jahrzehnt entwickelte Medikamente ihre Entstehung direkt oder indirekt der praktischen Anwendung dieser Errungenschaften verdanken, sei es in der Anwendung rekombinanter Methoden im Aufbau von Assays für chemisches Screening, oder in der Verwendung transgener Tiere in der biomedizinischen Forschung.

....und unterschätzt

Wenn es hingegen ganz speziell um den Einfluß der Sequenzierung des menschlichen Genoms geht, deren «Fertigstellung» vielerorts als die Öffnung eines bislang geschlossenen Tores 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 gar in Bezug auf ihren gesundheitsrelevanten Gehalt, weitestgehend uncharakterisiert ist. Die Leistung, die die Sequenzierung des Genoms selbstverständlich darstellt, wird allerdings völlig in den Schatten gestellt von der Grösse der Herausforderung, welche die Herstellung des

Bezuges zwischen genomischer Rohinformation und biologischen Prozessen bzw. klinischmedizinischen Daten erfordern wird. Die Metapher, die gern verwendet wird, ist jene des Telefonbuches, das ursprünglich nur weiße Seiten enthielt. Nun ist es «gelungen», sämtliche Telefonnummern einzutragen, indem man sie einfach in aufsteigender Reihenfolge druckte. Der nächste Schritt ist es nun, den Bezug zwischen jeder Nummer und dem entsprechenden Teilnehmer herzustellen. Oder, mit anderen Worten, während es – rückblickend über die Dauer des Genomprojektes (HGP) berechnet - etwa eine Stunde brauchte, um ein Gen in durchschnittlicher Länge zu sequenzieren, so ist es heute bereits klar, daß es Jahre brauchen wird, um die Funktion jedes dieser Gene im komplexen Netzwerk eines lebenden Organismus auch nur annähernd zu beschreiben und zu verstehen.

Die Aufgabe, die damit vor uns steht, ist von einschüchternden Dimensionen, vor allem deshalb, weil es im Gegensatz zur Sequenzierungsarbeit, die von einer sie exponentiell beschleunigenden Automation profitierte, geringe Hoffnung gibt, diese nun anstehenden Arbeiten durch Automatisierung massiv zu beschleunigen.

Was die Korrelation genomischer Daten mit klinischen Daten betrifft, so steht vor uns die Herausforderung der «genetischer Epidemiologie», also das In-Beziehung-Setzen von genomischen Daten mit klinischen Phänomenen. Es geht dabei letztlich um das nur in menschlichen Populationen und unter Verwendung von klinischen Daten vorzunehmende Überprüfen, welche wenige Tausend (?) von den Millionen von SNPs, die wir bereits gefunden haben und noch finden werden, hinsichtlich der Inzidenz bzw. Prävalenz welcher Erkrankungen tatsächlich eine signifikante Assoziation zeigen. Anstrengungen in dieser Richtung werden natürlich seit Jahren unternommen, und die Zahl der diesbezüglichen Publikationen zeigt exponentielles Wachstum. Leider ist bislang die Qualität der meisten dieser Publikationen unbrauchbar, eine Tatsache die kürzlich durch eine Untersuchung der in den angesehensten

medizinischen Zeitschritten publizierten Artikel dieser Art unterstrichen wurde, bei der weniger als 10% der Artikel einer Reihe fundamentaler Qualitätskriterien für gute klinisch-epidemiologisch Forschung genügten (Bogardus, 1999). Im Klartext bedeutet dies, daß wir erhabliche Mittel zur Verfügung stellen und wohlkoordinierte Anstrengungen unternehmen müssen, um hier die nötigen, großangelegten, von der Datenqualität her hochwertigen, replikativen klinischen Studien durchzuführen, ohne welche die Genomsequenzierung letztlich für die medizinische Praxis irrelevant bleiben wird.

___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, besonders im Hinblick auf die zunehmende Rolle der molekularen, in vitro Diagnostik, auch wenn klar sein muß, daß es sich weit weniger um fundamentale Änderungen, sondern vielmehr um schrittweise Verbesserungen handeln wird. Konzeptionell dagegen wird die Einbringung dieser neuen Erkenntnisse den medizinischen Fortschritt weiterhin auf genau den beiden Bahnen, auf denen er sich seit Paracelsus abgespielt hat, als logische Weiterentwicklung der Methodik, voranbringen: im Sinne einer verbesserten Differentialdiagnose einerseits, und einer präziseren prädiktiven Risikoabschätzung andererseits. Wenn wir die Frage im Hinblick auf die Entwicklung neuer Medikament 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 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 Genes 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.

Somatische Gentherapie

Benützung von gentechnisch modifizierten «reifen» (adulden) 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 metabolischen Prozesse) verursacht werden.

Differentialdiagnose

Methoden, die zu Unterscheidung ähnlicher Krankheitsbilder dienen.

Pharmakogenomik / Proteomik

Fragestellung: Welche Gene, Genprodukte werden in ihrer Regulation von Wirkstoff beeinflußt? Welche Proteine werden in ihrer Regulation oder posttranslationaler Modifikation ebeinflusst?

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

Forschungsansatz: Wirkstoff-Auswahl, Arzneimittelentdeckung

Strategiefokus: Unterschiede zwischen Wirkstoffen

Aufgaben: Systematische Untersuchung – in-vitro oder in-vivo – der (differentiellen) Einflüsse von (verschiedenen) Wirkstoffen auf die Expression jedes einzelnen der im Genom vorhandenen Gene; Untersuchung hauptsächlich auf der Ebene der Expressionsprofilierung

Rahmenbedingungen: rechtliche, soziale, ethische Fragen weitgehend beantwortet.

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

Forschungsansatz: ein einziger Wirkstoff vis-a-vis vieler Genome bzw. Patienten

Strategiefokus: Unterschiede zwischen Patienten

Aufgaben: Empirisch-klinische Untersuchung der unterschiedlichen Auswikugen eines Medikaments – in-vivo – in verschiedenen Patienten in Abhängigkeit vom Vorhandensein erblich erworbener Gen-Varianten die für die molekulare Pathologie der Erkrankung oder des Wirkmechanismus des betreffenden Medikaments entscheidend sind; Untersuchung auf genetischer Ebene (Sequenzvariation), aber auch durch Expressions-Profilierung.

Bibliographie

Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, Baughman S, Benz CC, Dantis L, Sklarin NT, Seidman AD, Hudis C, Moore J, Rosen PP, Twaddell T, Henderson IC, Norton L. Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185(HER2) monoclonal antibody in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;**14**:737-744.

Bogardus ST, Concato J, Feinstein AR. Clinical epidemiological qualityin molecular genetic research. The need for methodological standards. *JAMA*. 1999;**281**:1919-1926.

Dewar JC, Wheatley AP, Venn A, Morrison JFJ, Britton J, Hall IP. b₂ adrenoceptor polymorphisms are in linkage disequilibrium, but are not associated with asthma in an adult population. *Clin Exp All* 1998;**28**:442-448.

Drazen JM, Yandava CN, DubeL, Szczerback N, Hippensteel R, Pillari A, Israel E, Schork N, Silverman ES, KatzDA, DrajeskJ. Pharmacogenetic association between ALOX5 promoter genotype and the response to anti-asthma treatment. *Nat-Genet* 1999; **22**:168-70

Drysdale CM, McGraw DW, Stack CB, Stephens JC, Judson RS, Nandabalan K, Arnold K, Ruano G, and Liggett SB. Complex promoter and coding region b2-adrenergic receptor haplotypes alter receptor expression and predict *in vivo* responsiveness. *PNAS* 2000;**97**:10483–10488

In KH, Asano K, Beier D, Grobholz J, Finn PW, Silverman EK, Silverman ES, Collins T, Fischer AR, Keith TP, Serino K, Kim SW, De Sanctis GT, Yandava C, Pillari A, Rubin P, Kemp J, Israel E, Busse W, Ledford D, Murray JJ, Segal A, Tinkleman D, Drazen JM. Naturally occurring mutations in the human 5-lipoxygenase gene promoter that modify transcription factor binding and reporter gene transcription. *J Clin Invest* 1997 Mar 1;**99(5)**:1130-7

Mallal S, Nolan C, Witt C, Masel G, Martin AM, Moore C, Sayer D, Castley A, Mamotte C, Maxwell D, James I, Christiansen FT. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacovir. *Lancet*, 2002, **359**: 727- 32

Martinez FD, Graves PE, Baldini M, Solomon S, Erickson R. Association between genetic polymorphisms of the beta2-adrenoceptor and response to albuterol in children with and without a history of wheezing. *J Clin Invest*;1997;**100**:3184-8

McGraw DW, Forbes SL, Kramer LA, Liggett SB. Polymorphisms of the 5' leader cistron of the human beta2-adrenergic receptor regulate receptor expression. *J Clin Invest* 1998;**102**:1927-32.

Reihsaus E, Innis M, MacIntyre N and Liggett SB. Mutations in the gene encoding for the beta 2-adrenergic receptor in normal and asthmatic subjects. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1993;**8**:334–349.

Tan S, Hall IP, Dewar J, Dow E, Lipworth B. Association between beta 2-adrenoceptor polymorphism and susceptibility to bronchodilator desensitisation in moderately severe stable asthmatics. *Lancet* 1997;**350**:995-9,

Weber WW, Cronin MT: Pharmacogenetic Testing. In: Encyclopedia of Analytical Chemistry. Edited by Meyers RA. John Wiley and Sons, Chichester

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.