

Das ABCB1 Gen

Theragnostik für die personalisierte Depressionsbehandlung

Volkskrankheit Depression

Die Depression ist eine der häufigsten psychischen Erkrankungen in Deutschland. Als behandlungsbedürftig gilt sie, wenn charakteristische körperliche, psychische und verhaltensbezogene Beschwerden auftreten, die die Betroffenen gravierend und langfristig beeinträchtigen. Die Depression hat einen überwiegend rezidivierenden Verlauf, im Mittel werden sechs Episoden über die gesamte Lebensdauer gezählt.

Status quo der Depressionsbehandlung

Für die Behandlung der Depression kommen derzeit viele Antidepressiva zum Einsatz, die teilweise auf unterschiedliche Art und Weise wirken und unterschiedliche Nebenwirkungsprofile haben. In den meisten Fällen lässt sich bislang allein durch „Ausprobieren“ klären, bei welchen Patienten welche Präparate therapeutisch sinnvoll sind. Dies bringt mit sich, dass etwa zwei Drittel aller Patienten beim ersten Behandlungsversuch nicht das richtige Medikament erhalten (Rush et al., 2006). Mit den ausbleibenden Behandlungserfolgen gehen zudem unnötige Nebenwirkungen einher. Je nach Schwere der Depression vergehen meist mehrere Monate, bis das richtige Medikament gefunden wird. Bei etwa einem von fünf Patienten kommt es dennoch nicht zur Besserung, bei zwei von fünf Patienten bleibt eine Heilung (Remission) unter medikamentöser Therapie aus.

Das ABCB1 Gen und die Blut-Hirn-Schranke

Die Blut-Hirn-Schranke ist eine physiologische Barriere zwischen dem Blutkreislauf und dem Hirngewebe. Das zelluläre Transportsystem P-Glykoprotein (P-gp) wird vom ABCB1 Gen kodiert und schützt das Gehirn u.a. vor dem Eindringen von im Blut zirkulierenden Krankheitserregern,

Eiweißmolekülen und körperfremden Substanzen, indem es sie aktiv zurück ins Blut transportiert. Andererseits erschwert das P-gp die medikamentöse Behandlung der Depression: ca. 70% aller gängigen Antidepressiva sind Substrate des P-gp und können die Blut-Hirn-Schranke weniger leicht passieren. Es konnte gezeigt werden, dass ABCB1 Genvarianten die Aktivität des P-gp und damit das Ansprechen auf bestimmte Antidepressiva beeinflussen.

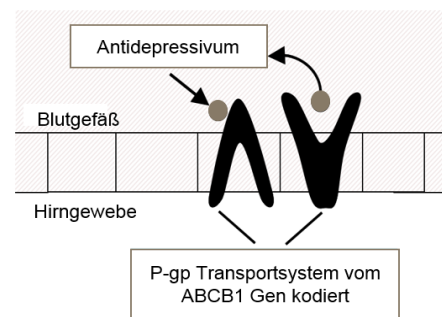


Abb.1 Vereinfachte Abbildung des Wirkmechanismus des ABCB1-kodierten P-Glykoproteins an der Bluthirnschranke

Die personalisierte Depressionsbehandlung

Wird ein Patient, der eine mittelgradige oder schwere Depression hat, auf ein Antidepressivum eingestellt, so empfiehlt sich zu Beginn der medikamentösen Behandlung die Bestimmung des ABCB1 Genotyps. Die ABCB1 Sequenzvarianten einer Person können mit Hilfe des von HMNC entwickelten patentgeschützten ABCB1 Gentests ermittelt werden. Die Ergebnisse des Gentests geben dem Arzt einen entscheidenden Hinweis darauf, welches Antidepressivum (P-gp Substrat oder Nicht-Substrat) in welcher Dosierung verabreicht werden soll. Studien belegen, dass sich eine ABCB1-Testergebnis-geleitete Depressionsbehandlung positiv auf Remissionsraten depressiver Patienten auswirkt. Beispiele für P-gp Substrate sind Paroxetin, Citalopram, Escitalopram, Venlafaxin, Amitriptylin, Amitriptylinoxid, Nortriptylin und Trimipramin. Beispiele für P-gp Non-Substrate sind Fluoxetin und Mirtazapin.



Empfohlener Behandlungsalgorithmus basierend auf ABCB1 Testergebnis

Hat der Test zum Ergebnis, dass eine Person Träger der Genvariante 1 ist (ca. 22% aller Patienten), so wird sie auf das verabreichte Antidepressivum gut ansprechen, wenn zwei Voraussetzungen erfüllt sind: (1) Das Medikament ist ein Substrat des P-Gp, (2) der empfohlene Plasmaspiegelbereich soll nicht überschritten werden.

Bei denjenigen 65% aller Patienten bei denen die Genvariante 2 vorliegt, empfiehlt sich die Anwendung forcierterer Therapieoptionen. Hierzu zählen: (1) Steigerung der Dosis des P-gp Substrats; (2) Gabe eines Non-Substrats; (3) Augmentierungsstrategien mit Antikonvulsiva, Neuroleptika oder Lithium und (4) Psychotherapie.

Bei ca. 13% aller Patienten erlaubt die ABCB1 Gentypisierung zum jetzigen Zeitpunkt keine eindeutige Vorhersage.

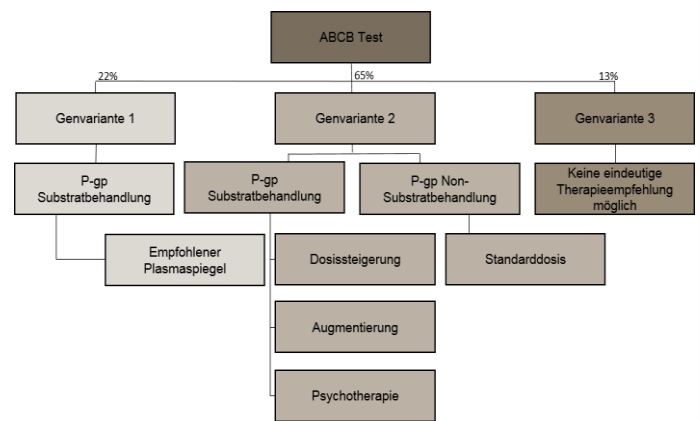


Abb.2 Behandlungsalgorithmus basierend auf ABCB1 Gentestergebnis

Weitere Informationen:

Dr. Zimmermann, Dr. Hoppe

Fachbereich Laboratoriumsmedizin

Tel.: +49 (30) 40 50 26- 800

mathias.zimmermann@laborberlin.com

berthold.hoppe@laborberlin.com



Das Wichtigste auf einen Blick

- Die Identifizierung des richtigen Antidepressivums kann mehrere Monate in Anspruch nehmen und ist verbunden mit verlängertem Leidensdruck und unnötigen unerwünschten Nebenwirkungen
- Der ABCB1 Test ermöglicht die individuelle Vorhersage der geeigneten antidepressiven Behandlung noch vor Beginn der Behandlung
- Auf Basis des Testergebnisses wird ein personalisierter Befund mit Wirkstoff und Dosierungsempfehlung erstellt. Damit steigt die Wahrscheinlichkeit eines schnellen Ansprechens auf Antidepressiva und erfolglose Behandlungsversuche können vermieden werden

Literatur

1) Breitenstein, B., Scheuer, S., Pfister, H., Uhr, M., Lucae, S., Holsboer, F., Ising, M., Brückl, T.M., 2014. The clinical application of ABCB1 geno-typing in antidepressant treatment: a pilot study. *CNS Spectr.* 19, 165–75.

2) Hennings, J.M., Owashi, T., Binder, E.B., Horstmann, S., et al., 2009. Clinical characteristics and treatment outcome in a representative sample of depressed inpatients - findings from the Munich Antidepressant Response Signature (MARS) project. *J. Psychiatr. Res.* 43, 215–29.

3) Rush, A.J., Trivedi, M.H., Wisniewski, S.R., Nierenberg, A.A., et al. Acute and longer-term outcomes in de-pressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am. J. Psychiatry* 163, 1905–17.

4) Sarginson, J.E., Lazzaroni, L.C., Ryan, H.S., Ershoff, B.D., et al, 2010. ABCB1 (MDR1) polymorphisms and antidepressant response in geriatric depression. *Pharmacogenet. Ge-nomics* 20, 467–75.

5) Uhr, M., Tontsch, A., Namendorf, C., Ripke, S., et al., 2008. Polymorphisms in the drug transporter gene ABCB1 predict antidepressant treatment response in depression. *Neuron* 57, 203–9.

6) Wittchen, H.-U., Jacobi, F., Klose, M., Ryl, L., 2010. Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Heft 51 Depressive Erkrankungen. Robert-Koch-Institut, Berlin.

Impressum

Labor Berlin – Charité Vivantes GmbH, Sylter Straße 2, 13353 Berlin
Tel. +49 (30) 405026-100 • E-Mail bulletin@laborberlin.com
Verantwortlicher im Sinne des Medienrechts: Nina Beikert
Redaktion: Dr. Mathias Zimmermann, Dr. Berthold Hoppe
Veröffentlicht: Berlin, 05.08.2015