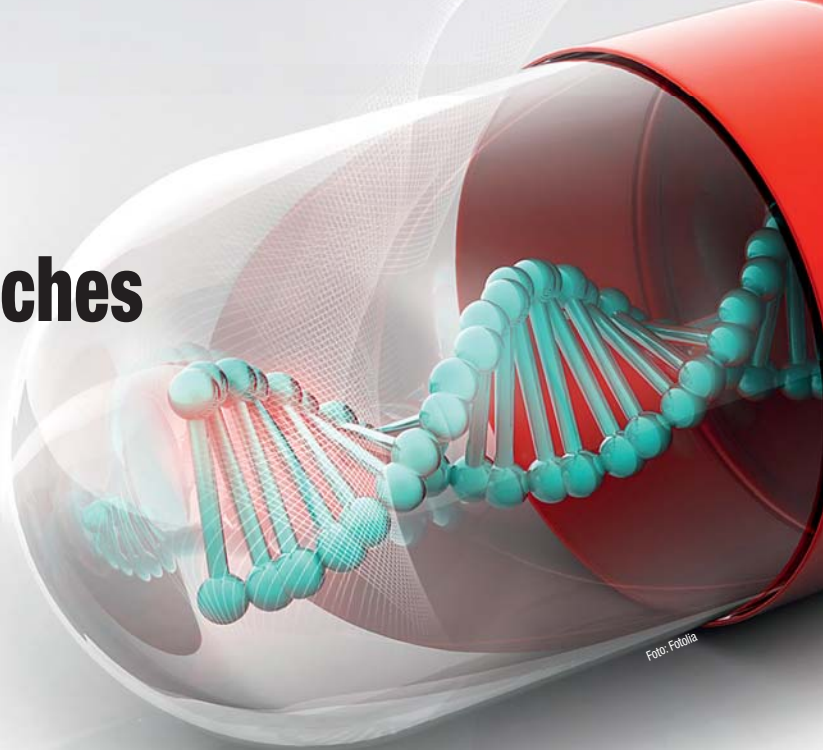


## PERSONALISIERTE MEDIZIN IN DER ONKOLOGIE

# Fortschritt oder falsches Versprechen?

Individualisierte Medizin ist fast zum Synonym geworden für die Medizin der Zukunft. Dabei ist eine an Biomarkern stratifizierende Therapie in der Onkologie teilweise schon länger Praxis. Nun verlagert sich aber zunehmend die Forschung hin zur Entwicklung von Nischenpräparaten.



**D**as MD Anderson Cancer Center in Houston, Texas, hat eine Vision. „Wir möchten mit der personalisierten Krebsbehandlung neue und wirksamere Therapiestandards für möglichst viele Kranke etablieren“, heißt es in einer Patienteninformation des am MD Anderson angesiedelten Institute for Personalized Cancer Therapy (IPCT). In Zukunft sollen möglichst alle dort aufgenommenen Patienten, bei denen sich pathophysiologisch und therapeutisch relevante molekulare Veränderungen nachweisen lassen, nach den Prinzipien einer Biomarker-basierten Krebstherapie behandelt werden. Diese werde sich auf lange Sicht als kosteneffektiv erweisen, so die These des IPCT, inklusive der den Behandlungen vorausgehenden diagnostischen Tests.

Am MD Anderson, einem der renommiertesten Krebsforschungszentren weltweit, haben im vergangenen Jahr 105 000 Kranke Rat gesucht, zu einem Drittel neue Patienten, 24 000 Krebskranke wurden stationär behandelt. Die Zukunft hat für Patienten und Forscher dort schon begonnen. Viele der circa 10 000 Kranken, die derzeit in klinische Untersuchungen eingeschlossen sind, wurden systematisch für Studien auf dem Gebiet der personalisierten Krebstherapie rekrutiert. Bei der Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) im

Juni in Chicago berichtete Prof. Apostolia-Maria Tsimberidou über Daten von 1 144 konsekutiv aufgenommenen Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren und durchschnittlich vier Vorbehandlungen. Tumorgewebe oder Blut wurde molekularbiologisch auf sogenannte Driver-Mutationen untersucht, genetische Veränderungen, von denen eine für das Malignomwachstum entscheidende Bedeutung angenommen wird.

## Biomarker-adaptierte Therapie ergab erhöhte Ansprechraten

Bei 41,5 Prozent der Patienten fand man mindestens eine Mutation. Standen Biomarker-spezifische Therapieoptionen zur Verfügung, wurde eine entsprechende Behandlung angeboten, zum Beispiel bei veränderten BRAF-, EGFR-, MEK-, KIT-, PIK3CA- oder RET-Genen. Behandlungen mit nichtzugelassenen Medikamenten erfolgten im Rahmen von klinischen Prüfungen. War eine Biomarker-gemachte Therapie entweder nicht verfügbar oder beim individuellen Patienten nicht anwendbar, wurde nach Standard behandelt.

In der Gruppe mit lediglich einer diagnostizierten Mutation betrug bei Biomarker-spezifischer Therapie die Ansprechraten 27 Prozent und die mittlere Überlebenszeit 15,8 Monate, bei nichtzielgerichteter Therapie lag die Ansprechraten bei fünf Prozent und die durchschnittliche

Überlebenszeit bei 9,7 Monaten, ( $p = 0,03$ ). Lagen zwei oder drei Mutationen vor, betrug der Unterschied im Überleben fünf Monate, nämlich 12,3 versus 7,3 ( $p = 0,33$ ). „Dies sind preliminäre Ergebnisse eines Modellprojektes“, erläuterte Tsimberidou. „Aber die Daten ermutigen uns, möglichst viele Patienten in Studien zu zielgerichteten Therapien auch in frühen Phasen der klinischen Prüfung aufzunehmen.“

Personalisierte Medizin ist fast schon zum Synonym geworden für die Medizin der Zukunft. International, aber auch in Deutschland, hat es in den vergangenen Jahren kaum einen größeren Kongress gegeben, bei dem personalisierte Medizin nicht herausragendes Thema gewesen wäre. Gleichzeitig hat eine kritische Reflexion darüber eingesetzt, was unter dem Begriff „personalisierte“ oder „individualisierte Medizin“ zu verstehen sei: Ist sie tatsächlich etwas Neues? Und in welchem Ausmaß ist eine Verbesserung der Möglichkeiten, Gesundheit zu erhalten, durch personalisierte Medizin überhaupt zu erwarten (1)? „Unter dem Begriff ‚individualisierte Medizin‘ versammeln sich zahlreiche, heterogene Entwicklungen, denen teilweise das Potenzial eines Paradigmenwechsels zugeschrieben wird“, konstatiert Dr. med. Bärbel Hüsing vom Fraunhofer-Institut für System- und Innovationsforschung in Karlsruhe (2). Das Spektrum der

Entwicklungen reiche „von patienten-individuell gefertigten Impfstoffen, autologen Zelltherapien, Arzneimitteltherapien mit zugehörigen pharmakogenetischen Tests über die Prädiktion individueller Erkrankungsrisiken auf der Basis der Totalsequenzierung des Erbguts bis hin zum vorsorgenden Gesundheitsmanagement der eigenverantwortlich agierenden Selbstzahlenden und der Komplementärmedizin.“

In einer Expertenanhörung vor dem Bundestagsausschuss für Technikfolgenabschätzung und bei einem Forum des Deutschen Ethikrats (beide 2009) wurde darauf verwiesen, dass die personalisierte Medizin weder etwas mit der Person, noch mit Personalität zu tun habe, sondern eher eine „stratifizierte Medizin“ gemeint sei, die Patientengruppen unter Nutzung von Biomarkern in klinisch relevante Subpopulationen unterteile (3). Bis auf Ausnahmen im Sinne therapeutischer Unikate werde es sich aus Gründen der Wirtschaftlichkeit, Praktikabilität und des Nutzens auch künftig um Gruppen, nicht um Einzelpersonen handeln.

Inzwischen wird in der internationalen Literatur deshalb zuneh-

mend der Begriff „stratified medicine“, etwa „stratifizierende Medizin“ verwendet. Im Allgemeinen ist gemeint, dass Patienten oder deren Gewebeprobe auf klinisch relevante, individuelle molekularbiologische Variationen untersucht werden, ob auf DNA-, RNA-, Protein- oder Stoffwechselebene. Diese Varianten sollten prognostische Bedeutung haben und damit mittel- oder unmittelbar therapie-relevant sein; oder sie sollen ein Ansprechen auf eine bestimmte Behandlung oder deren unerwünschte Effekte vorhersagen oder sich als Verlaufsparemeter eignen (Grafik 1).

Der Ansatz erfordert einen partiellen Wandel der Studienkonzepte. In der Vergangenheit basierten Studien meist auf Gruppen oder Kohorten, bei denen die genetische oder epigenetische Variabilität zwischen Individuen nicht berücksichtigt, sondern die durch die Variabilität bedingte Minderung der Aussagekraft von Studien über Gruppen-Größen ausgeglichen wurde. Künftig, so kündigen Pharmafirmen an, würden Studienkonzepte umgestellt auf spezifischere und teilweise kleinere Patientenkollektive, an denen neue Medikamente geprüft werden. Das Ziel vieler Medikamentenentwicklungen sind nicht mehr „blockbusters“, sondern „niche busters“.

In den USA arbeiten die National Institutes of Health (NIH) gemeinsam mit der US-amerikanischen Arzneimittelzulassungsbehörde FDA am „National Highway System for Personalized Medicine“. Die beiden obersten Gesundheitsbehörden entwickeln die geeignete Infrastruktur und Standards, die für die klinische Forschung und die Zulassung entsprechender Medikamente erforderlich sind (4, 5). Zu den Vorreitern gehört Prof. Francis S. Collins, Direktor des NIH. Er leitete das staatlich finanzierte Human Genome Project in den USA. Eine erste „Arbeitsfassung“ der Sequenzierung des menschlichen Genoms war im Februar 2001 präsentiert worden, parallel zu einer weiteren Gruppe um Craig Venter. Die „Revolutionierung der Medizin“ in Form einer den individuellen genetischen Anlagen entsprechenden zielgerichteten Be-

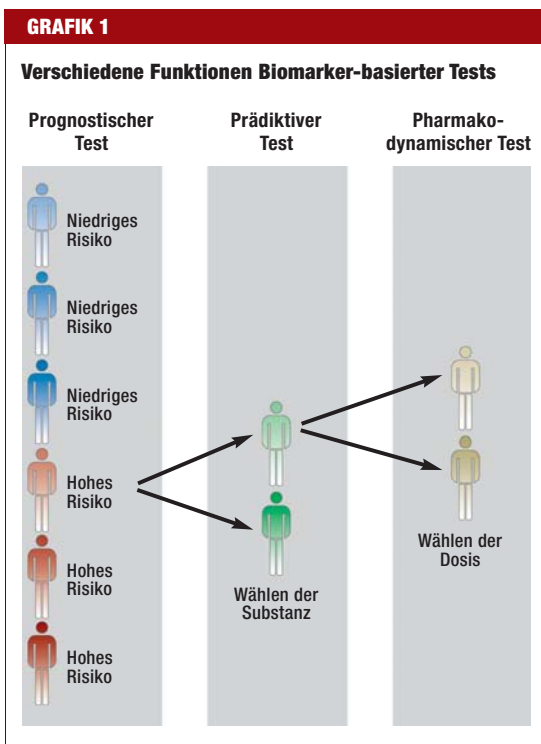
handlung war quasi der versprochene Nutzen, mit dem die Forscher die Kosten für die Entschlüsselung des Genoms begründeten. Zehn Jahre später haben sich die Versprechen nicht im erwarteten Umfang erfüllt. „Waiting for the Revolution“, titelte süssfisant die Zeitschrift „Science“ zum zehnjährigen Jahrestag der Genomsequenzierung (6). Ein früherer Mitarbeiter von Collins, Prof. W. Gregory Feero, bestätigt in dem Artikel: „Innovationen bahnen sich ihren Weg durch das Gesundheitssystem nur langsam. Sie lösen keinen Tsunami aus. Ich erwarte eher eine langsam anschwellende Flut.“

**Wissen über Tumorbiologie ist noch sehr lückenhaft**

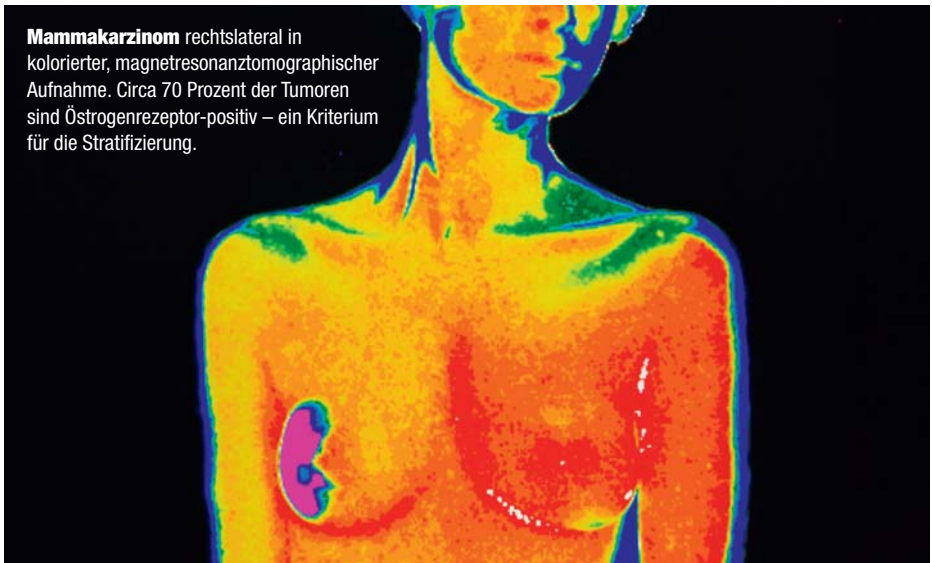
„Die Hoffnung, aus der Entzifferung des Humangenoms unmittelbar rasche Fortschritte in der Medizin zu erzielen, hat sich bisher kaum erfüllt“, meint auch Prof. Dr. rer. nat. Peter Gruss, Präsident der Max-Planck-Gesellschaft. Gleichwohl „wäre ein Paradigmenwechsel hin zu einer gezielten, evidenzbasierten und personalisierten Medizin ein großer Fortschritt“. Denn 30 bis 80 Prozent der Patienten hätten heute keinen Nutzen von ihren Medikamenten (7).

„Trotz der Fortschritte, die molekulargenetische Untersuchungen für das Verständnis der Pathogenese von Malignomen gebracht haben, sind unsere Kenntnisse über die exakte Wirkungsweise neuer Wirkstoffe in der Onkologie noch sehr lückenhaft“, konstatiert Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig, Berlin, Vorsitzender der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Die Ursache dafür liegt in der komplexen Biologie vieler Tumoren: Bei individuellen Gewebeprobe des Pankreaskarzinoms zum Beispiel kann die Zahl der genetischen Veränderungen vierstellig sein, die der „Driver-Mutationen“ zehn und mehr erreichen. „Es gibt vielfach nicht nur einen entscheidenden Signalweg, dessen Beeinflussung durch ein Medikament sinnvoll erscheint, es kann ein Spektrum von Signalwegen sein, die häufig miteinander vernetzt sind“, sagt Ludwig. Ein weiteres Beispiel ist das maligne Melanom,

**Prognostische Tests** sollen ein hohes Rezidivrisiko und Bedarf für eine Arzneimitteltherapie erkennen, prädiaktive Tests Substanzen mit hoher Ansprechwahrscheinlichkeit identifizieren, pharmakodynamische Tests bei Dosierungen helfen.



modifiziert nach: Nat Med 2011; 3: 304-12



bei dem je nach Lokalisation (akral, mukosal, sonnen- oder nicht lichtexponierte Körperregionen) unterschiedliche Mutationsmuster gefunden werden (Grafik 2; [8]). „Diese Erkenntnisse führen zu neuen, engen Kooperationen zwischen Molekularpathologen und Klinikern“, sagt Prof. Dr. Andreas Mackensen, Universität Erlangen. In Bezug auf Klassifizierungen werde oft von einer Fragmentierung der Erkrankungen gesprochen und unterstellt, es würden mit personalisierter Medizin nur Biomarker therapiert. „Das ist Unsinn“, sagt Mackensen. „Wir behandeln selbstverständlich den kranken Menschen. Außer molekularen Markern berücksichtigen wir bei der Therapieentscheidung Alter, Tumorstadium, Komorbiditäten und die Lebenssituation des Patienten.“ Ludwig fordert im Rahmen klinischer Studien eine konsequente, prospektive Sammlung von biopsischem Material; für die Zulassung müssten Medikamente aus dem Bereich der stratifizierenden Medizin nach den gängigen Qualitätsstandards prospektiv gut untersucht sein. „Auf schlecht geprüfte Medikamente können wir auch angesichts der Kosten verzichten“, sagt Ludwig.

Etabliert sind Biomarker-angepasste Behandlungen zum Beispiel bei Lungen- und Darmkrebs (EGFR- und K-RAS-Mutationen), beim Mammakarzinom (Hormonrezeptoren, Her2neu) und bei verschiedenen hämatologischen Mali-

**Komplexe Mutationsmuster** beim Melanom: Je nach UV-Licht-Exposition der betroffenen Körperregion werden verschiedene Signalwege gestört.

gnomen (9). Für die Therapie des metastasierten malignen Melanoms ist in den USA vor kurzem der Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) Vemurafenib bei nachgewiesener BRAF-V600E-Mutation zugelassen worden. Der TKI hemmt spezifisch das Genprodukt von mutiertem BRAF. Die Mutation tragen circa 50 Prozent der Patienten.

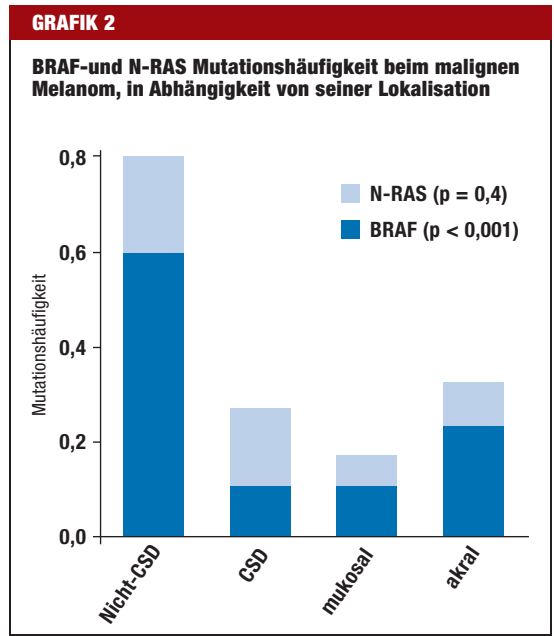
Beim Mammakarzinom wird die Therapie schon seit langem stratifiziert nach der Expression der Rezeptoren für Östrogen (ER) und Progesteron (PR). Östrogenrezeptoren sind nukleäre Transkriptionsfaktoren, die

die Expression von Wachstumsfaktoren regulieren. Bereits in den 80er Jahren wurde der Östrogenrezeptorblocker Tamoxifen für die Behandlung von Mammakarzinompatientinnen mit ER<sup>+</sup>-Tumoren zugelassen. Fulvestrant hat ein ähnliches Wirkprinzip wie Tamoxifen, die Aromatasehemmer Anastrozol und Letrozol dagegen bremsen die Hormonproduktion. Die vier Substanzen gehören zu den 20 in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln, auf die der Begriff „personalisierte Medizin“ anwendbar ist: Ein Test auf den entsprechenden Biomarker im Blut oder Gewebe ist Pflicht oder wird empfohlen, eine entsprechende Therapie erfolgt bei positivem Test (10). Die meisten dieser Medikamente werden in der Onkologie angewandt (eTabelle).

**Therapie bei Mammakarzinom ist seit langem stratifiziert**

Wie nachhaltig wirksam das Prinzip der Biomarker-abhängigen Antiöstrogentherapie beim Mammakarzinom ist, belegt eine vor kurzem publizierte Metaanalyse der Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTG) aus Oxford (11). Die Gruppe wertete 20 prospektive, randomisierte, placebokontrollierte Studien zu Tamoxifen mit Patientinnen aus, die Brustkrebs in frühen Stadien hatten (n = 21 457). Die Analyse war auf den Zusammenhang zwischen der quantitativen Expression von Hormonrezeptoren und den Effekten der adjuvanten Chemotherapie sowie der Hormonbehandlung ausgerichtet. Circa die Hälfte der Malignome waren ER<sup>+</sup> (n = 10 645). Der Einnahmezeitraum von Tamoxifen betrug fünf Jahre.

Frauen mit ER<sup>+</sup> Tumoren, die Tamoxifen einnahmen, hatten im Vergleich mit Placebo ein um 47 Prozent reduziertes Rezidivrisiko in den ersten zehn Jahren nach Therapiebeginn. In der darauffolgenden Beobachtungszeit (bis 15 Jahre) betrug die Rezidivrisikoreduktion durch Tamoxifen nur noch drei Prozent. Selbst bei Frauen mit minimaler ER-Expression (10–19 Femtomol/mg Protein im Zytosol) wurde das Rückfallrisiko in den ersten zehn Jahren um 33 Prozent vermindert.



CSD= Schäden durch chronische Sonnenstrahlung; modifiziert nach: NEJM 2005; 353: 2137-47



Bei ER-Werten unter 10 Femtomol gab es keinen protektiven Effekt der Hormonbehandlung mehr. Die Brustkrebssterblichkeit wurde in den 15 Jahren nach Diagnosestellung bei Frauen mit ER<sup>+</sup> Tumoren um ein Drittel durch Tamoxifen reduziert. Die Risikoreduktionen durch Tamoxifen waren unabhängig von Alter, Lymphknotenstatus und Art der Chemotherapie. Bei ER<sup>-</sup>-Frauen hatte Tamoxifen keinen Effekt auf Rezidivrisiko und Sterblichkeit.

Des weiteren wird die Therapie bei Brustkrebs nach Her2/ERBB2 überexprimierenden Tumoren stratifiziert. Die Amplifikation des HER2/ERBB2-Gens geht bei Frauen mit einer circa 2,5-fach erhöhten Rezidivrate und einem verkürztem Gesamtüberleben einher (prognostischer Biomarker) (12). Der Anti-Her2neu-Antikörper Trastuzumab ist seit 1998 in Deutschland für die Behandlung von Patientinnen mit Her2neu<sup>+</sup> Mammakarzinomen zugelassen. In der adjuvanten Behandlung von Patientinnen mit Her2neu<sup>+</sup> operablen Tumoren ist die Antikörpertherapie mit einem um 33 Prozent niedrigeren Mortalitätsrisiko assoziiert (13). Die Effektivität des Antikörpers Bevacizumab beim metastasierten Mamma-

karzinom wird hingegen kritisch hinterfragt (14).

Ein weiteres Beispiel ist die chronische myeloische Leukämie (CML). Bei circa 95 Prozent der Patienten ist das Philadelphia-Chromosom ursächlich für die CML: Durch Translokation zweier Chromosomenabschnitte gelangt das Gen für die Tyrosinkinase (TKi) „abl“ in die Nachbarschaft des bcr-Gens (Breakpoint Cluster Region) und bildet das Fusionsprodukt bcr-abl. Die Aktivität des Enzyms, das von diesem Gen kodiert wird, ist erhöht und verstärkt die Proliferation hämatopoetischer Vorläuferzellen. Imatinib war das erste Medikament, das entwickelt wurde, um sich gezielt an dieses Fusionsprodukt zu binden und seine Aktivität zu hemmen. Es erhöhte die Gesamtüberlebensraten im Vergleich zu Interferon- und Chemotherapie dramatisch (15).

Die Daten der IRIS-Studie belegen ein gutes Langzeitergebnis auf Imatinib: Das Gesamtüberleben sieben Jahre nach Beginn der Therapie beträgt 86 Prozent; wenn es überhaupt eine Progression der chronischen in die akzelerierte Phase oder in die Blastenkrise gab, so meist in den ersten drei Jahren der Imatinib-Therapie (16). Imatinib ist Standard für die Erstlinientherapie,

könnte aber durch selektivere TKI wie Nilotinib abgelöst werden, das Imatinib-Resistenzen entgegenwirkt – außer der T315I-Mutation im bcr-abl-Gen. Weitere selektive Inhibitoren der BCR-ABL-TKi wie Dasatinib und Bosutinib sind in fortgeschrittener Entwicklung und Optionen für Zweit- oder Drittlinientherapien. Die Zahl der bcr-abl-Genkopien im Blut ist ein wichtiger Parameter, um das Ansprechen auf die Substanzen und den Verlauf der Erkrankung zu beurteilen.

**Antikörperbehandlung für Hodgkin-Patienten entwickelt**

Rituximab ist der erste Antikörper, der in den 90er Jahren für zielgerichtete Therapien in der Onkologie entwickelt wurde. Er bindet an das Protein CD20 auf der Oberfläche von reifen B-Lymphozyten: gesunden, wie malignen Zellen. Indikationen in der Onkologie sind niedrig- und hochmaligne B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome.

„Für Hodgkin-Lymphome schien die Entwicklung neuer, zielgerichteter Therapien für Firmen nicht sehr attraktiv, weil sich circa 80 Prozent der Erkrankungen gut heilen lassen mit Medikamenten, die seit Jahrzehnten auf dem Markt sind“, sagt Prof. Dr. med. Andreas Engert, Universitätsklinik Köln. Ein Problem der Chemotherapie ist allerdings die Verträglichkeit. Schon in den 90er Jahren hatte Engert gemeinsam mit Kollegen das Molekül CD30 als mögliches Target für eine zielgerichtete Therapie beschrieben. CD30 wird auf Hodgkin-Zellen überexprimiert. Ein gegen CD30 gerichtetes Immuntoxin brachte damals nicht die gewünschte Effektivität. Nun hat die FDA im August dieses Jahres auf Basis lediglich von Phase-II-Studien (17) Brentuximab Vedotin zugelassen, ein Medikament mit orphan drug status für die Therapie von Hodgkin-Lymphomen und anaplastischen, großzelligen Lymphomen. Brentuximab Vedotin ist ein Fusionsprotein aus einem Antikörperfragment gegen CD30 mit dem Zellgift Monomethyl-Auristatin. „Ein Ansprechen von circa 75 Prozent bei Hodgkin-Patienten nach Versagen anderer Therapien inklusive der autologen Stammzelltransplanta-

**3 FRAGEN AN . . .**

**Prof. Dr. rer. pol. Jürgen Wasem, Lehrstuhl für Medizinmanagement an der Universität Duisburg-Essen**



**Neuartige Krebsmedikamente sind im Allgemeinen teuer. Nach dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz müssen sie künftig auf ihren Zusatznutzen bewertet werden, danach richtet sich der Preis. Könnte das Verfahren Neueinführungen verhindern?**

**Wasem:** Dies ist sicher kein primärer Effekt. Das Hauptanliegen des Verfahrens, das in den Händen des Gemeinsamen Bundesausschusses und des IQWiG liegt, ist, den therapeutischen Zugewinn eines neuen Präparates einzuschätzen.

Dieses Ziel halte ich grundsätzlich für wichtig und richtig. Es ist möglich, dass in den Zulassungsstudien nicht die gewünschten Daten generiert wurden, zum Beispiel die Kontrollgruppe nicht dem vom G-BA und IQWiG festgelegten Vergleichstherapieregime entspricht. Dies könnte dazu führen, dass Firmen neue Medikamente verzögert oder gar nicht auf den Markt bringen.

**Was bedeutet dies für die klinische Forschung?**

**Wasem:** Ich rate dazu, sich bereits in klinischen Prüfungen

der Phase II mit G-BA und IQWiG abzustimmen, zumal die frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel auf die Preisgestaltung in anderen Ländern rückwirken und damit überregionale Bedeutung erlangen wird.

**Ist denn klar, wie Kriterien zur frühen Nutzenbewertung abgewogen werden?**

**Wasem:** Die Verfahren laufen erst an. Die Methode sollte aber transparent gemacht werden und nachvollziehbar in dem Sinne, dass Algorithmen zur Verfügung gestellt werden, nach denen der Zusatznutzen ermittelt wird.

tion bei akzeptabler Toxizität ist sehr vielversprechend“, sagt Engert.

Auch die Behandlung der akuten myeloischen Leukämie (AML) entwickelt sich von einer bisher am Karyotyp orientierten, risikoadaptierten Therapie weiter zu einer Genotyp-spezifischen Therapie (18, 19). Das European LeukemiaNet hat Empfehlungen zu einer neuen genetischen Risikoklassifikation erarbeitet, in denen die molekularen Marker NPM1, CEBPA und FTL3-ITD mit der konventionellen Zytogenetik verknüpft werden. Für den Verlauf der AML sind offenbar auch Methylierungsmuster der DNA, also der epigenetische Phänotyp, von Bedeutung. Bestimmte genregulatorische Sequenzen (Promotoren) sind bei einem Teil der Patienten hypermethyliert und kurbeln die Expression wachstumsfördernder Gene an. Demethylierende Medikamente wie Azacitidin könnten hier künftig eine Rolle spielen.

Am St. Elisabeth Krankenhaus in Köln-Hohenlind arbeitet das Institut für Pathologie in den eigenen Räumen eng mit einem Unternehmen für die vollautomatisierte molekularbiologische Analytik von Tumorgewebe zusammen (20). In Einzelfällen sequenzieren Forscher bei Krebskranken das gesamte Genom. Bei einer 37-jährigen AML-Patientin mit mehreren soliden Tumoren in der Anamnese ist mit moderner Hochdurchsatz-Sequenzierung eine Deletion im TP53-Gen gefunden worden, die in den Körperzellen heterozygot, in den Leukämiezellen aber homozygot vorlag. Die Deletion erklärte, zusammen mit anderen somatischen Mutationen, die erhöhte Malignomsuszeptibilität und war für die Prognose der Patientin, aber auch für ihre Verwandten relevant. Die ausschließliche Untersuchung auf Kandidatengene hätte hier nicht weitergeführt (21). Durch Sequenzierung gesamter Genome von 439 Patienten mit myelodysplastischen Syndromen, den Vorstufen der AML, wurde gefunden, dass zusätzlich zu Mutationen im TP53-Gen Mutationen in den Genen EZH2, ETV6, RUNX1 und ASXL1 statistisch signifikant mit

einer schlechten Prognose assoziiert waren – unabhängig von anderen bekannten Risikofaktoren (22). Neue Befunde wie diese bestätigen die Einschätzung des Büros für Technikfolgenabschätzung beim Deutschen Bundestag (TAB): Zu den Potenzialen der individualisierten Medizin zähle die Erhöhung der Genauigkeit von Krankheitsdiagnosen und Prognosen. Eine Individualisierung der Gesundheitsversorgung sei mit einer zeitlichen Perspektive von 15 bis 20 Jahren zu erwarten (23). Nicht intendierte Wirkungen dieser Entwicklung könnten allerdings sein, dass sich der Einsatz eher am technisch Machbaren und am wissenschaftlich oder wirtschaftlich Attraktiven orientiere als am klinischen Nutzen.

### Der Arzneimittelmarkt verändert sich rasant

Schon jetzt verändert sich der Arzneimittelmarkt rasant: Mehr als 20 Prozent der Arzneimittelkosten, die zum Beispiel die Kassenärztliche Vereinigung Bayerns für 2010 verzeichnete, wurden durch Medikamente verursacht, die es zwei Jahre zuvor noch nicht gab. Allein 16 532 723 Euro wurden für parenterale Lösungen mit Antikörpern ausgegeben. Geringe Fallzahlsteigerungen für teure Therapien führen zu Kostenerhöhungen in zweistelliger Millionenhöhe, hieß es bei der Vertreterversammlung im Juli.

Verschärfen dürfte sich dieses Problem noch dadurch, dass auch bei Biomarker-Stratifizierung viele TumortheraPIen nach initialem Ansprechen über kurz oder lang versagen: Die Malignomzellen entwickeln Resistenzen. Die molekularbiologischen Resistenzmechanismen werden zunehmend aufgeklärt. Firmen entwickeln nun, zusätzlich zu zielgerichteten Medikamenten kombiniert mit diagnostischen Tests, spezifische Substanzen gegen die jeweiligen Resistenzmechanismen. So werden in einem kürzlich in „Science“ veröffentlichten Beitrag mögliche sinnvolle Kombinationen neuer zielgerichteter Medikamente vorgestellt, zum Beispiel von BRAF-Inhibitoren mit Substanzen, die die dazugehörigen escape-Mechanismen hemmen (24).

Und die US-amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde FDA hat eine Richtlinie erarbeitet, wie innerhalb einer klinischen Studie gleich mehrere neue Substanzkombinationen parallel getestet werden können (25).

Die „neue“ stratifizierende Medizin wird damit gesundheitspolitische Diskussionen erfordern über Verteilungs-, Gerechtigkeits- und Finanzierungsprobleme: nicht erst für die Anwendung, sondern bereits für die Forschung. „Die Forschung in der Onkologie wird von ‚zielgerichteten Therapien‘ derzeit dominiert“, stellt Engert fest. Dies berge die Gefahr, dass wichtige Forschungsfragen wie die Weiterentwicklung von Therapien mit Medikamenten, die für die betreffende Indikation schon länger zugelassen sind, nicht weiterverfolgt würden. „Wir brauchen dringend mehr pharmunabhängige klinische Forschung“, sagt Engert. „Diese Aufgabe müsste ein nationales Krebszentrum nach dem Vorbild des amerikanischen National Cancer Institute erfüllen.“ Auch die Beratung der Patienten und die Aus- und Weiterbildung der Ärzte werden sich anpassen müssen (26). Personalisierte Medizin könnte die bisher praktizierte patientenzentrierte Medizin erweitern um das Wissen über individuelle, molekularbiologische Variationen, die über die klinischen und psychosozialen Aspekte hinaus zu berücksichtigen sind. ■

*Dr. rer. nat. Nicola Siegmund-Schultze*

@ Literatur im Internet:  
[www.aerzteblatt.de/lit3711](http://www.aerzteblatt.de/lit3711)  
 eTabelle:  
[www.aerzteblatt.de/111904](http://www.aerzteblatt.de/111904)

## FAZIT

- Personalisierte Medizin in der Onkologie berücksichtigt krankheitsrelevante, individuelle molekularbiologische Variationen bei Prävention und Behandlung.
- Sie erweitert die nach wie vor auf den individuellen Patienten zentrierte Medizin um Aspekte der biologischen Heterogenität von einzelnen Tumorentitäten.
- Biomarker-spezifische Angriffspunkte neuer Substanzen sind keine Gewähr für die klinische Effektivität, diese sollte durch prospektive Studien belegt werden.
- Die Aus- und Weiterbildung der Ärzte sollte angepasst werden, auch in Bezug auf die Beratung der Patienten.

## LITERATURVERZEICHNIS HEFT 37/2011, ZU:

## PERSONALISIERTE MEDIZIN IN DER ONKOLOGIE

# Fortschritt oder falsches Versprechen?

Individualisierte Medizin ist fast zum Synonym geworden für die Medizin der Zukunft. Dabei ist eine an Biomarkern stratifizierende Therapie in der Onkologie teilweise schon länger Praxis. Nun verlagert sich aber zunehmend die Forschung hin zur Entwicklung von Nischenpräparaten.

## LITERATUR

1. Browman G: Personalized medicine: a windfall for science, but what about patients? CMAJ 2011; doi:10.1503/cmaj.110607
2. Hüsing B: Individualisierte Medizin – Das allgemeine Verständnis. Plenarvortrag beim Kongress EbM 2011: EbM & Individualisierte Medizin vom 24.–26. 03. 2011 in Berlin; Vorträge über die Homepage <http://www.ebm-kongress.de>.
3. Zitiert nach: Damm R: Personalisierte Medizin und Patientenrecht – Medizinische Optionen und medizinrechtliche Bewertung. Zeitschrift für Medizinrecht 2011; 29: 7–17.
4. Hamburg MA, Collins FS: The path to personalized medicine. NEJM 2010; 363: 301–4.
5. Feero GW, Gutmacher AE, Collins FS: Genomic Medicine – an updated primer. NEJM 2010; 362: 2001–11.
6. Marshall E: Waiting for the revolution. Science 2011; 331: 526–31.
7. Gruss P: Der Faktor Mensch. Editorial in: Max-Planck-Forschung 2011; 1: 6–7.
8. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, et al.: Distinct Sets of genetic alterations in melanoma. NEJM 2005; 353: 2135–47.
9. McDermott U, Downing JR, Stratton MR: Genomics and the continuum of cancer care. NEJM 2011; 364: 340–50.
10. Verband der forschenden Arzneimittelhersteller: <http://www.vfa.de/arzneimittel-forschung/datenbanken-zu-arzneimitteln>; Abfrage 15. 08. 2011
11. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTG): Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. Lancet 2011; 378: 771–84
12. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al.: Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the Her-2/neu oncogene. Science 1987; 235: 177–82.
13. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al.: Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable Her2-positive breast cancer. NEJM 2005; 353: 1673–84.
14. Carpenter D, Kesselheim AS, Joffe, St: Reputation and precedent in the bevacizumab decision. NEJM 2011;
15. Druker BJ: Perspectives on the development of imatinib and the future of cancer research. Nat Medicine 2009; 10: 1149–52
16. O'Brien SG et al.: Blood 2008; 112 (ASH Meeting Abstracts 186).
17. Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, Kennedy DA, Lynch CM, Sievers EL, Forero-Torres F: Brentuximab Vedotin (SGN-35) for Relapsed CD30-Positive Lymphomas. NEJM 2010; 363:1812–1821.
18. Kayser S, Schlenk RF: Akute myeloische Leukämie: von der risikoadaptierten zur Genotyp-spezifischen Therapie. DMW 2011; 136: 1577–80. 9.
19. Krug U, Rollig Ch, Koschmieder A, Heinicke A Sauerland MC et al.: Complete remission and early death after intensive chemotherapy in patients aged 60 years or older with acute myeloid leukaemia: a web-based application for prediction of outcomes. Lancet 2010; 376: 2000–8.
20. Homepage <http://www.patho-koeln.de/molekularpathologie>
21. Link DC, Schuettpeiz LG, Shen D, Wang J et al.: Identification of a novel TP53 cancer susceptibility mutation through whole-genome sequencing of a patient with therapy-related AML. JAMA 2011; 305: 1568–76.
22. Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, et al.: Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. NEJM 2011; 364: 2496–506.
23. Zukunftsreport „Individualisierte Medizin und Gesundheitssystem. Büro für Technikfolgenabschätzung beim Deutschen Bundestag (TAB. Bundestagsdrucksache 16/12000, S. 10
24. Kaiser J: Combining targeted drugs to stop resistant tumors. Science 2011; 331: 1542–5
25. Woodcock J, Griffin JP, Behrman RE: Development of novel combination therapies. NEJM 2011; 364: 985–7.
26. Gadebusch M, Michl S: Die neue Medizin und ihre Versprechen. Dtsch Arztebl 2010; 107(21): 1062–4.

**TABELLE**

**In Deutschland zugelassene Medikamente aus dem Bereich der personalisierten Medizin (Quelle: Verband der forschenden Arzneimittelhersteller)**

Wirkstoffe	Krankheitsgebiet	Test auf	Testbeschreibung	Konsequenz aus dem Test	was wird getestet	Status	Quelle	Bemerkung
Abacavir	HIV/ Aids	Nebenwirkungen	Test auf Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels (erhöht Risiko für Überempfindlichkeit)	keine Anwendung bei positivem Test	Blut	Pflichttest seit Feb 2008	European Public Assessment Report (EPAR)	positives Testergebnis bei ca. 5 % aller Patienten; bei 48-61 % dieser Patienten Überempfindlichkeitsreaktion; vor Testpflicht Hinweis auf mögliche schwere Nebenwirkungen
Anastrozol	Onkologie/bestimmte Formen von Brustkrebs	Wirksamkeit	Test auf Hormonrezeptor-positive Brustkrebszellen	Anwendung nur bei positivem Test	Krebszellen	Pflichttest seit Juni 1996	Fachinformation	bei metastasierten Brustkrebs Zulassung auch ohne Vortest
Arsentrioxid	Onkologie/Akute Promyelozyten-Leukämie	Wirksamkeit	Test auf Vorhandensein des Promyelozytenleukämie/Retinsäurerezeptor-alpha (PML/RAR-alpha) Gens	Anwendung nur bei positivem Test	Gewebeprobe (Knochenmark)	Pflichttest seit März 2002	European Public Assessment Report (EPAR)	keine
Azathioprin	Immunsuppressivum	Nebenwirkungen	Test auf Thiopurin-Methyltransferase (TPMT)-Mangel durch Gen- oder Enzymtest wegen möglicher extremer myelosuppressiver Wirkung	keine Anwendung bei positivem Test	Blut	von der Fachinformation empfohlener Test	Fachinformation	positives Testergebnis bei ca. 0,3 % der Patienten, 10 % mit mittlerem Risiko; Test wird nur für den Fall empfohlen, dass sofort volle Dosis gegeben werden muss
Carbamazepin	Epilepsie	Nebenwirkungen	Test auf Vorhandensein des HLA-B*1502-Allels (erhöht Risiko für schwere Hautreaktionen)	keine Anwendung bei positivem Test	Blut	Empfohlener Test	Fachinformation	keine
Cetuximab	Onkologie / Darmkrebs	Wirksamkeit	Test auf nicht-mutiertes (Wildtyp) KRAS-Gen	Anwendung nur bei nicht-mutierter KRAS-Variante	Gewebeprobe	Pflichttest seit Juli 2008	European Public Assessment Report (EPAR)	nicht-mutierte KRAS-Variante bei ca. 60 % der Patienten
Dasatinib	Onkologie / akute lymphatische Leukämie	Wirksamkeit	Test auf Philadelphia Chromosom; per FISH oder PCR (Polymerase Kettenreaktion)	Anwendung nur bei positivem Test	Blut	Pflichttest seit Nov 2006	European Public Assessment Report (EPAR)	positives Testergebnis bei ca. 30 % der ALL-Patienten
Exemestan	Onkologie/bestimmte Formen von Brustkrebs	Wirksamkeit	Test auf Estrogenrezeptor-positive Brustkrebszellen	Anwendung nur bei positivem Test	Krebszellen	Pflichttest seit Dezember 1999	Fachinformation	keine
Fulvestrant	Onkologie/bestimmte Formen von Brustkrebs	Wirksamkeit	Test auf Hormonrezeptor-positive Brustkrebszellen	Anwendung nur bei positivem Test	Krebszellen	Pflichttest seit März 1994	Fachinformation	keine
Gefitinib	Onkologie / Lungenkrebs	Wirksamkeit	Test auf Überexpression des epidermal growth factor receptors (EGFR)	Anwendung nur bei EGFR-TK positiven Tumoren	Gewebeprobe	Pflichttest seit Jul 2009	Pressemitteilung Astra-Zeneca vom 1. Juli 2009	positives Testergebnis bei ca. 10-15 % der Patienten

Wirkstoffe	Krankheitsgebiet	Test auf	Testbeschreibung	Konsequenz aus dem Test	was wird getestet	Status	Quelle	Bemerkung
Imatinib	Onkologie / akute lymphatische Leukämie (ALL) und chronisch-myeloische Leukämie (CML)	Wirksamkeit	Test auf Philadelphia-Chromosom; per FISH oder PCR (Polymerase Kettenreaktion)	Anwendung nur bei positivem Test	Blut	Pflichttest seit Nov 2001	European Public Assessment Report (EPAR)	positives Testergebnis bei ca. 30 % der ALL-Patienten
Lapatinib	Onkologie / Brustkrebs	Wirksamkeit	HER2-Überexprimierung; Immunohistochemistry (IHC)	Anwendung nur bei HER2-Überexprimierung	Gewebeprobe	Pflichttest seit Jun 2008	European Public Assessment Report (EPAR)	HER2-Überexprimierung bei ca. 25 % der Patientinnen; mehrere Tests vorhanden
Letrozol	Onkologie/bestimmte Formen von Brustkrebs	Wirksamkeit	Test auf Hormonrezeptor-positive Brustkrebszellen	Anwendung nur bei positivem Test	Krebszellen	Pflichttest seit Januar 1997	Fachinformation	bei metastasierten Brustkrebs Zulassung auch ohne Vortest
Maraviroc	HIV/Aids	Wirksamkeit	Test auf Kombinations-therapie-resistente, an den CCR5-Rezeptor andockende CCR5-trope HI-Viren	Anwendung nur bei positivem Test	Blut	Pflichttest seit Sep 2007	European Public Assessment Report (EPAR)	keine
Mercaptopurin	Onkologie	Nebenwirkungen	Test auf Thiopurin-Methyltransferase (TPMT)-Mangel durch Gen- oder Enzymtest wegen möglicher extremer myelosuppressiver Wirkung	keine Anwendung bei positivem Test	Blut	von der Fachinformation empfohlener Test	Fachinformation	positives Testergebnis bei ca. 0,3 % der Patienten, 10 % mit mittlerem Risiko; Test wird nur für den Fall empfohlen, dass sofort volle Dosis gegeben werden muss
Nilotinib	Onkologie / chronisch-myeloische Leukämie (CML)	Wirksamkeit	Test auf Philadelphia-Chromosom; per FISH oder PCR (Polymerase-Kettenreaktion)	Anwendung nur bei positivem Test	Blut	Pflichttest seit Nov 2007	European Public Assessment Report (EPAR)	positives Testergebnis bei ca. 95 % der CML-Patienten
Panitumumab	Onkologie/ Darmkrebs	Wirksamkeit	Test auf nicht-mutiertes (Wildtyp) KRAS-Gen als Biomarker	Anwendung nur bei nicht-mutierter KRAS-Variante	Gewebeprobe	Pflichttest seit Dez 2007	European Public Assessment Report (EPAR)	nicht-mutierte KRAS-Variante bei ca. 60 % der Patienten
Tamoxifen	Onkologie / bestimmte Formen Brustkrebs	Wirksamkeit	a) Test auf Hormonrezeptor-positive Brustkrebszellen; b) Test auf die Expressionsratio zweier Gene (HOXB13-IL17BR; Risiko des Wiederauftretens der Erkrankung)	a) Anwendung nur bei positivem Test; b) entsprechend dem Testergebnis Monotherapie mit Tamoxifen oder Kombination mit adjuvanter Chemotherapie	a) Krebszellen; b) Gewebeprobe	a) empfohlener Test; b) vom National Cancer Institute (USA) empfohlener Test	a) Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie: Adjuvante endokrine Therapie postmenopausaler Patientinnen. Guidelines Breast Version 2010.1.1 D; b) Deutsche Apotheker Zeitung, 34/2008 21.08.2008, S. 42	keine
Toremifen	Onkologie / Brustkrebs und Magenkrebs	Wirksamkeit	Test auf Hormonrezeptor-positive Brustkrebszellen	Anwendung nur bei positivem Test	Krebszellen	Pflichttest seit Februar 1996	Fachinformation	keine
Trastuzumab	Onkologie / Brustkrebs und Magenkrebs	Wirksamkeit	Test auf HER2-Überexprimierung bei Brustkrebs; Nachweis der HER2-Proteine oder der Zahl der Genkopien	Anwendung nur bei HER2-Überexprimierung	Gewebeprobe	Pflichttest seit Aug 2000	European Public Assessment Report (EPAR)	HER2-Überexprimierung bei ca. 25 % der Patientinnen; mehrere Tests vorhanden