



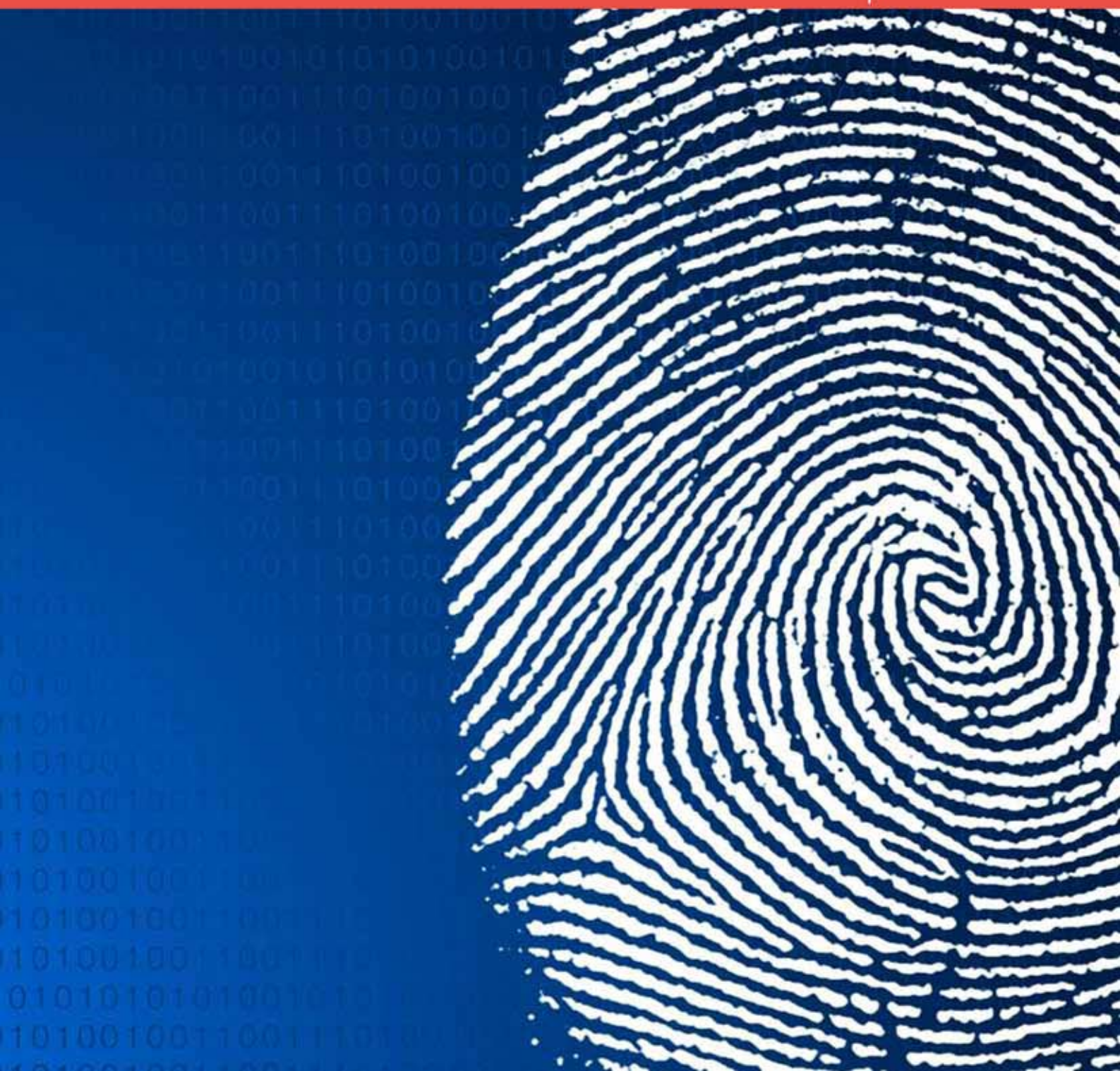
FRANKFURTER FORUM ■ DISKURSE

Individualisierte Medizin – die Grenzen des Machbaren



Heft 7
April 2013
ISSN 2190-7366

FRANKFURTER FORUM
für gesellschafts-
und gesundheitspolitische
Grundsatzfragen e.V.



Ziele

Das Frankfurter Forum für gesellschafts- und gesundheitspolitische Grundsatzfragen will zentrale Fragen in der Gesellschafts- und Gesundheitspolitik mit führenden Persönlichkeiten aus Politik, Wissenschaft und Gesellschaft diskutieren und versuchen, darauf Antworten zu geben. Die unterschiedlichen ethischen, medizinischen, ökonomischen, politischen und rechtlichen Standpunkte sollen transparent und publik gemacht werden. Anregungen und Handlungsempfehlungen sollen an die Entscheider in Politik und Gesundheitssystem weitergegeben werden, um so an dessen Weiterentwicklung mitwirken zu können.



Heft 7
April 2013
ISSN 2190-7366

FRANKFURTER FORUM
für gesellschafts-
und gesundheitspolitische
Grundsatzfragen e.V.

Inhalt

Personalisierte Medizin –
Chancen, Risiken und offene Fragen 4

Individualisierte Medizin – die Grenzen des Machbaren

DIEDRICH BÜHLER

**Konsequenzen für Krankenkassen
und die Patientenversorgung 6**

MANFRED KAUFMANN / THOMAS KARN

**Diagnose- und Therapieoptionen
in der gynäkologischen Onkologie 18**

STEFAN LANGE / JÜRGEN WINDELER

**Implikationen für Planung und
Durchführung klinischer Studien 26**

WOLF-DIETER LUDWIG

**Diagnose- und Therapieoptionen in der
Onkologie: kritische Analyse und Ausblick 34**

CLEMENS STOFFREGEN / AXEL-RAINER HANAUSKE

**Auswirkungen für Pharmaunternehmen
mit Blick auf die Onkologie-Forschung 46**

Das Forschungskonzept ist plausibel,
der Patientennutzen bisher begrenzt 54

Personalisierte Medizin – Chancen, Risiken und offene Fragen

GUDRUN SCHAICH-WALCH, STAATSSSEKRETÄRIN A.D. / DR. JÜRGEN BAUSCH



Fortschritte für Patienten sind nicht verbrieft, ein kontinuierliches Monitoring ist unverzichtbar.“ Mit dieser Grunderkenntnis haben wir über ein Kernergebnis der Frühjahrstagung des „Frankfurter Forums“ zur personalisierten Medizin berichtet, der dann im Herbst 2012 eine Präsentation konkreter Projekte folgte, über die in dieser Ausgabe zu berichten ist. Denn die Umsetzung der Forschungsergebnisse zur individualisierten Medizin in die Routineversorgung ist eine Herausforderung für die Pharma- und Diagnostikindustrie, aber auch für Ärzte, Patienten und Kostenträger.

Die forschende Pharmaindustrie wird sich in Zukunft wohl davon verabschieden müssen, dass Blockbuster für eine große Zahl von Patienten umsatzrelevant den Unternehmensgewinn bestimmen. Sie wird sich dem möglicherweise effizienteren Ansatz der Suche nach der besten Therapie für eine bestimmte Patientengruppe widmen.

Mit Hilfe von Biomarkern lassen sich bereits jetzt in ersten Ansätzen potenzielle Patientengruppen identifizieren, die von einer Behandlung profitieren. Diagnose und Therapie werden eine Einheit bilden, mit deren Hilfe die Patientengruppen herausgefiltert werden, denen das neue Medikament hilft. Was allerdings auch

bedeutet, dass Kranke mit negativem Testergebnis ohne therapeutische Alternative bleiben. Patienten werden sich beispielsweise darauf einstellen müssen, dass sie eventuell zu den 30 oder 40 Prozent gehören, deren Tumorerkrankung für die Behandlung mit einem neuen Medikament geeignet ist. Denkbar ist aber auch, dass sie zu den 60 oder 70 Prozent gehören, bei denen das neue Medikament wirkungslos sein wird. Mit diesen Folgen der stratifizierten Medizin müssen Ärzte und Patienten in gleichem Maße erst umgehen lernen. Ähnliches gilt für die Ergebnisse aus prognostischen und prädiktiven Gentests mit Hilfe der RT-PCR-Technik zur Genexpressionsanalyse aus Tumormaterial.

Die finanziellen Auswirkungen dieser Inventionen aus der Molekularbiologie auf das Gesundheitssystem sind kaum vorhersehbar. Es ist aber damit zu rechnen, dass die individualisierte Medizin nicht zur Reduzierung der Kosten, sondern eher zum Gegenteil führen wird. Selbstverwaltung und Politik werden prüfen müssen, ob und wie die vorhandenen gesetzlichen Bestimmungen der Qualitätssicherung, der Bewertung des Zusatznutzens und der Preisfindung auf diese neuen Entwicklungen anzuwenden sind. Wie schnell die insgesamt noch weitgehend virtuelle Problematik in die Versorgungswirklichkeit eindringt, zeigt sich an zwei aktuell bemerkenswerten Neuzulassungen:

1. Zur kausalen Behandlung eines angeborenen Defekts bei Mukoviszidose (Cystische Fibrose, CF) hat im März 2013 der G-BA dem Wirkstoff namens Ivacaftor einen beträchtlichen Zusatznutzen attestiert. Allerdings wirkt das Medikament lediglich bei den Trägern der G551D-Mutation. Das sind gerade nur fünf Prozent der Betroffenen. Die übrigen Patienten müssen sich weiter mit dem krankhaft zähen Schleim herumplagen, der Ursache aller Symptome der Cystischen Fibrose ist.

2. Ähnlich selten ist eine angeborene Störung des Fettstoffwechsels namens Lipoproteinlipase-Defizienz (LPLD). Bei dieser autosomal-rezessiv vererbten Erkrankung weist das LPL-Gen funktionshemmende Mutationen auf, weswegen ohne molekulargenetische Untersuchung eine exakte Diagnosestellung nicht möglich ist. Die EU-Kommission hat Ende Oktober 2012 erstmals für die Gentherapie dieses Leidens eine Marktzulassung für den Wirkstoff Glybera erteilt.

In beiden Fällen sprechen wir von Orphan diseases und dem Orphan drug-Status der Medikation – und über angedachte Jahrestherapiekosten von 200.000 bzw. 300.000 Euro pro Patient und Jahr. Eine extrem teure Therapie, von der nur 150 bis 200 Patienten profitieren werden. Die Möglichkeiten der individualisierten Medizin erzwingen deswegen auch eine Debatte darüber,

wie in Zukunft unsere Finanzmittel in Forschung und Gesundheitsversorgung eingesetzt werden sollen. Der alleinige Fokus auf den „neuen Weg“ wäre falsch. Denn auch die Weiterentwicklung bisher bewährter Therapien darf mit Blick auf die Patienten, die darauf angewiesen bleiben, nicht vernachlässigt werden. Es ist keineswegs so, dass bei den häufigsten Patientenproblemen alles Leid bereits gelindert oder gar geheilt wäre.

Es wird deswegen notwendig werden, über gesundheitliche Ziele und Setzung von Prioritäten zu diskutieren. Dabei darf der Umgang mit Innovationen bis hin zur Gentherapie extrem seltener angeborener Defekte einschließlich deren Finanzierung nicht ausgeklammert werden. Was nicht gehen wird: Innovationen in die Versorgung einzuführen und darauf zu hoffen, dass Ärzte es über die Verteilung schon richten werden.

Die Verantwortung für die künftigen Inhalte unserer Gesundheitsversorgung und deren Finanzierung ist eine gesamtgesellschaftliche Aufgabe. Die Politik sollte die notwendige Debatte anstoßen und begleiten. Bisher drückt sie sich vor dieser Verantwortung.

Kontakt:

**Dietmar Preding | Geschäftsstelle Frankfurter Forum e.V. |
Mozartstraße 5 | 63452 Hanau |
E-Mail: dp-healthcarerelations@online.de**

Individualisierte Medizin – die Grenzen des Machbaren Konsequenzen für Krankenkassen und die Patientenversorgung

DR. DIEDRICH BÜHLER, LEITER DES REFERATS METHODENBEWERTUNG BEIM SPITZENVERBAND
BUND DER KRANKENKASSEN, BERLIN



Wer die Medien bezüglich der Begriffe „Individualisierte Medizin“ oder „Personalisierte Medizin“ verfolgt, wird feststellen, dass sich in letzter Zeit eine gewisse skeptische Distanz zu diesen Begriffen einstellt. Zu vieles wird damit gleichzeitig angesprochen, zu schillernd ist die Vorstellung, die mit solchen Begriffen geweckt wird. Wenn also nach Konsequenzen für die Patientenversorgung gefragt wird, dann gilt es zunächst einmal genau hinzusehen. Zweifellos sind beeindruckende wissenschaftliche und technologische Möglichkeiten entstanden – aber lassen sich diese zur Krankenbehandlung auch erfolgreich nutzen? Stehen den Erwartungen bereits verfügbare Handlungsoptionen gegenüber? Es soll versucht werden aufzuzeigen, wie für die GKV eine Annäherung an eine sich fortentwickelnde Technologie und das sich daraus entfaltende Marktpotenzial vollzogen werden kann. In nicht ganz korrekter Reihenfolge orientiert sich diese Annäherung an den „großen Fragen“, die einst Immanuel Kant gestellt hat.

Was darf ich hoffen?

Der Mensch ist an sich und in seinen Möglichkeiten begrenzt

Das gilt auch darüber hinaus für unsere Möglichkeiten der Erkenntnis. In der Physik lernen wir, dass auch Naturgesetze nur innerhalb ihrer Grenzen funktionieren, dass sogar das Universum in dem wir forschen allenfalls fünf Prozent des Universums ausmacht von dessen Existenz wir glauben ausgehen zu dürfen.

Das Erleben von Begrenztheit ruft einerseits Gefühle von Demut hervor sowie die Erwartung, dass es „ETWAS“ geben möge, das jenseits dieser Begrenzung steht. Etwas Höheres, das es dann auch möglichst gut mit uns meinen möge. Andererseits lässt es uns nicht ruhen, diese Grenzen immer wieder ein Stück hinauszuschieben, auch auf die Gefahr hin, dass wir günstigenfalls einer Selbsttäuschung unterliegen. Mit der Hoffnung stellen wir uns auf eine mögliche Gestaltung der Zukunft grundsätzlich positiv ein, sei es aus eigener Kraft, sei es im Vertrauen auf Höheres. Hoffnung ist gerade angesichts erlebten Leidens etwas, das uns gerade darin hilft.

Nirgendwo ist „Leiden“ so sehr Gegenstand des Alltags wie in der Medizin. Die „Leiden“ zu kurieren ist geradezu die Aufgabe dieser „Handlungs-Wissenschaft“. In der Professionalisierung der Medizin gibt es dann gleich mehrere Ausprägungen der Hoffnung. Die Kranken hoffen auf eine Überwindung ihrer krankheitsbedingten Beeinträchtigungen, die Profession hofft darauf, etwas anbieten zu können, das durch Anwendung zu dieser Überwindung so beiträgt, dass es als vergeltbare Leistung wahrgenommen wird. Anlass dieser allgemeinen Betrachtung ist ein

Begriffsklärung „Individualisierte Medizin“

- Im Bereich der Genomanalytik steht inzwischen eine komplexe und ausdifferenzierte Testtechnologie bereit, deren Entwicklerinnen und Entwickler nichts unversucht lassen werden um ihren Anwendungen **neue Märkte** zu erschließen. (aus „Impulse“ März 1012)
- Unspezifische Begriffsbildungen wie „Individualisierte Medizin“ oder auch „Telemedizin“ zeugen letztlich nur davon dass diese **Technologien**, die teilweise bereits erhebliche, auch öffentliche Gelder in Anspruch genommen haben, nach einer **Verwendung in der medizinischen Versorgung** suchen.
- Statt solche „**begrifflichen Nebelkerzen**“ zu werfen muss klar gesagt werden, –was –mit welcher Handlungsweise –bei wem –**besser als bisher**, erreicht werden soll.



Quelle: GKV-Spitzenverband

Bei der Individualisierten Medizin handelt es sich um eine unspezifische Begriffsbildung. Diese neue Technologie sucht noch nach einer Verwendung in der Versorgung.

weiteres Hinausschieben der bis vor kurzem geltenden Grenzen unserer Wissensmöglichkeit. Herstellungstechnologien wurden perfektioniert, Biologie und Biotechnologie haben es uns erlaubt, die Sequenz unseres genetischen Codes zu entschlüsseln, Gene zu identifizieren, den Prozess der Synthese von Eiweißen nachzuvollziehen und auch komplexe Eiweißstoffe und andere Produkte unserer zellbiologischen Syntheseleistungen darzustellen. Das ist interessant.

Aber was machen wir damit? Wie kann man damit helfen? Wie kann man damit Geld verdienen? Zunächst ein kleiner Ausblick auf neue Möglichkeiten der Technik:

Versprechungen der (Bio-)Technologie für den Leistungskatalog der GKV

Individuell hergestellte Prothesen und Implantate

Für die Herstellung von Prothesen und Implantaten wird auf das sogenannte „Rapid-Prototyping-Verfahren“ gesetzt. Mit Hilfe von bildgebenden Verfahren (z. B. CT, MRT, 3D-Scans) werden dabei zunächst anatomische Daten erfasst. Spezielle Software dient dann dazu, auf Basis dieser Daten dreidimensionale Modelle herzustellen.

Diese Modelle kommen dann beispielsweise bei der Produktion von Stents oder bei der Herstellung spezifischer Blei-Schutzschilder in der Strahlentherapie zum Einsatz. Weiterhin werden mittels der „Rapid-Prototyping-Verfahren“ auch patientenindividuelle Implantate hergestellt. Anwendungspotenzial hierfür findet sich u. a. in der Orthopädie, Mund-, Kiefer-, Gesichts- und Schädelchirurgie, Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde und Gefäßchirurgie oder der Zahnmedizin.

Dieser Aspekt der Entwicklung baut dabei mehr auf neuen Fertigungstechnologien auf, als auf den im Folgenden im Vordergrund stehenden Biotechnologien.

Regenerative Medizin

● Zelltherapien

Bei den Zelltherapien handelt es sich um ein noch weitgehend im Stadium der Forschung und Entwicklung befindliches Therapieprinzip. Erst wenige Zelltherapien finden bereits klinische Anwendung. Dabei werden lebende Zellen in den Körper des Patienten transplantiert, wobei sie entweder geschädigte Zellen funktionell ersetzen oder als Vehikel für Wirkstoffe eingesetzt werden. Für die Zellthe-

rapie stehen verschiedene Quellen zur Verfügung: Autologe (körpereigene Zellen), allogene (Zellen einer anderen Person) und xenogene (artfremde Zellen). Zudem werden verschiedene Zelltypen unterschieden: Primärisolate (ausdifferenzierte Zellen und Gewebe mit hoher physiologischer Funktionalität), Zelllinien (aus Primärisolaten gewonnene Zellen) und Stammzellen. Versuchsweise werden auch bereits entwickelte Zellen „zurück programmiert“, so dass sie in einen weniger ausgereiften Zustand zurückkehren. Eine bereits seit mehreren Jahren angewandte Zelltherapie ist die sogenannte Blutstammzelltransplantation. Stammzellen sind Zellen, die sich in potenziell jede Zellform und Gewebestruktur entwickeln können.

Dabei werden Stammzellen aus dem Knochenmark, aus dem peripheren Blut oder aus dem Nabelschnurblut gewonnen und dem Empfänger per Infusion übertragen. Die dann übertragenen Zellen sollen im Empfänger anwachsen und biologische Funktionen übernehmen. In der Krebstherapie besteht die Herausforderung darin, dass zunächst die eigenen erkrankten Zellen zerstört werden müssen. Die dafür eingesetzten Mittel schädigen auch die nicht kranken Zellen des Menschen. Bis die transplantierten Stammzellen ihre Funktion übernehmen, ist das körpereigene Immunsystem ausgeschaltet. Je nach Passgenauigkeit zwischen Spender und Empfänger kann es in der Folge zu einer immunologischen Auseinandersetzung zwischen den transplantierten und den körpereigenen Zellen in den verschiedenen Geweben und Organsystemen kommen.

- Tissue Engineering

Bei dem Verfahren des „Tissue Engineering“ werden biologische Gewebe durch Kultivierung von Zellen gezüchtet. Die auf diese Weise hergestellten Produkte sollen dann in der „Regenerativen Medizin“ Anwendung finden. Diese strebt eine Behandlung von Erkrankungen durch die Wiederherstellung funktionsgestörter Zellen oder Gewebe an. Ein weiteres Anwendungsgebiet ist die Anfertigung von Matrizen und Gerüstsubstanzen, in die wachstumsfördernde bzw. regulationsmodifizierende Wirkstoffe oder wachstumsfähige Zellen eingelagert werden sollen.

Individuell hergestellte Pharmazeutika und Nahrungskomponenten

Während eine wissenschaftliche Basis für gentechnologische Ernährungsempfehlungen derzeit nicht gegeben ist, ist dies für eine patientenindividuelle Fertigung von Arzneimitteln

auf Basis einer entsprechenden Analytik bzw. Diagnostik vorstellbar. Demnach würden aufgrund von patientenspezifischen Merkmalen Medikamente hergestellt, deren Wirkstoffe individuell kombiniert und dosiert sind. Medizinisch notwendig könnte dies beispielsweise bei Therapeutika mit enger therapeutischer Bandbreite sein, wobei eine individuelle Einstellung der Wirkstoffkonzentration im Patienten erfolgen muss. Für die Herstellung der individuell festgelegten Rezepturen könnten Apotheken mit üblichen Herstellungstechniken und die Pharmaindustrie mit der Mikroreaktortechnik in Frage kommen.

Diagnostisch–therapeutische „Tandeminterventionen“

Umsetzung finden diese Perspektiven derzeit nicht auf der Ebene der „individuellen Patienten“, sondern bei der Identifikation von ganz spezifischen Molekülstrukturen, von denen erwartet wird, dass sie mit speziellen Aspekten einer Erkrankung verbunden sind. Für diese speziellen Aspekte von „spezifisch krank“ oder „nicht spezifisch krank“ werden Medikamente entwickelt, die diese spezifische Zielstruktur beeinflussen – zum Teil mit bedeutendem Effekt. Diese Medikamente verfügen in der Regel über eine Zulassung, in der die Anwendung an den (test-spezifischen) Nachweis eben dieser Zielstruktur gebunden ist.

Es ist zu berücksichtigen, dass alle Menschen, die für eine solche Medikation in Frage kommen, Kandidaten für die Durchführung entsprechender Tests sind. Das Medikament selber bekommen aber nur diejenigen, die ein Testresultat haben, das eine Wirkung des Medikamentes erwarten lässt. Das legt nahe, dass eine Aussage zum Nutzen und zur eventuellen Notwendigkeit des Tests dem Grund nach auch unmittelbar an die (Kosten-) Nutzenbewertung des zugehörigen Medikamentes gebunden ist.

Es ist denkbar, dass im Falle eines Medikaments für eigentlich seltene Erkrankungen („Orphan Drugs“) ungleich mehr Menschen getestet werden müssen, als letztlich vom Medikament profitieren. Die Kosten, die durch das Medikament ausgelöst werden, sind also möglicherweise deutlich höher als die Kosten des Medikaments selbst. Ein Nebenaspekt dieser Forschungsausrichtung ist, dass eben nur nach Strukturen gesucht werden kann, die der jeweiligen Analysetechnik auch zugänglich sind. Primär bestimmt also die verfügbare Technik das „Ziel“ nach dem gesucht wird. Offen bleibt die Frage, was aus den Behandlungsbedürfnissen derer wird, für die keine „Zielstruktur“ gefunden werden kann.

Biomarker und ihre Rolle bei der „Stratifizierung“

In ähnlicher Weise wie bei der Zuordnung einer Medikamentenwirkung zu einer bestimmten molekularen Struktur gibt es molekularbiologische Merkmale oder Muster, auf deren Vorhandensein bei Krankheiten „getestet“ werden kann, die bislang nur wegen ihrer spezifischen Erscheinung („Klinik“) erkennbar waren. Eine bisher einheitliche Erscheinung wird unterteilt, geschichtet – „stratifiziert“.

Es wird erwartet, dass die so beschriebenen Merkmale enger mit dem einer Erkrankung zu Grunde liegenden Geschehen im Körper verbunden sind als klassische Laborwerte. Diese „klassischen Laborwerte“ erlauben in der Regel nur eine Aussage über bestimmte Funktions- oder Schädigungsparameter, die mit Krankheiten mehr oder weniger stark assoziiert sein können. Merkmale biologischer Eigenschaften, sog. „Biomarker“, die mit den neuen Technologien darstellbar werden, sollen direkte Aussagen über am Krankheitsgeschehen beteiligte Strukturen oder Funktionen ermöglichen. Diese Diagnostika beanspruchen einen eigenständigen diagnostischen Beitrag zu leisten.

Es wird davon ausgegangen, dass sie Eigenschaften nachweisen, die mit der Erkrankung ursächlich verbundenen sind. Je mehr dies angenommen wird, umso mehr muss die Frage gestellt werden, ob eine so veränderte neue Diagnostik auch geeignet ist ein nachfolgendes Behandlungsziel zu erreichen. Da hier gleichsam im Körper ablaufende Vorgänge durch den Test im (Reagenz-)Glas (lat. „in vitro“) nachvollzogen werden, wird eine solche Strategie zur Erkennung von Erkrankungen auch unter der Bezeichnung „In-vitro Diagnostik“ vertreten.

Zuordnung zu Erkrankungen oder deren Neudefinition?

Ein lebender biologischer Organismus, der menschliche allemal, ist komplex. Die möglichen Variationen sind üblicherweise wesentlich vielfältiger als zunächst vorstellbar. Das gilt insbesondere, je weiter die (Grundlagen-)Forschung in submikroskopische Bereiche vordringt. Ob ein bestimmter, bei einem Individuum feststellbarer Marker einer Krankheit zuzuordnen ist, kann in aller Regel nur auf der Basis von Vergleichen mit Merkmalen festgestellt werden, deren Krankheitswert bereits bekannt ist. Damit ist eine „Individualisierung“ im absoluten Wortsinn weder möglich noch sinnvoll.

Vielmehr geht es hier, wie auch sonst, um die Frage, ob die feststellbare Ausprägung eines Merkmals im Vergleich mit Bekanntem die Annahme rechtfertigt, dass eine

definierte Erkrankung vorliegt. Schwierig wird die Einschätzung dessen was gefunden wurde, wenn dadurch eine „Erkrankung“ definiert wird, die so noch nicht beschrieben wurde.

Auseinandersetzung mit der „Individualisierten Medizin“ als Auseinandersetzung mit „diagnostischen Verfahren“

Die Herausforderungen hierbei können durch folgende Überlegungen skizziert werden: Die verwendeten Klassifikationen für die Beschreibung einer Krankheit wurden in der Regel vor der Verfügbarkeit des neueren Verfahrens entwickelt. Sie repräsentieren ein entsprechendes Krankheitsbild und ein Patientenspektrum, das diesem zugeordnet wird. Dies ist von Bedeutung, da die Kenntnis des Nutzens von therapeutischen Effekten der angewandten Behandlung auf diesem Patientenspektrum basiert.

Erkennt nun ein neues diagnostisches Verfahren Krankheitszeichen genauer oder früher, so wird Patienten hiermit unter Umständen eine höhere Krankheitsschwere zugeschrieben als dies bei der Verwendung der bisherigen Verfahren der Fall gewesen wäre. Es ist dann zunächst unsicher, ob die Erwartungen der therapeutischen Effekte auch für die so erweiterte Patientengruppe gelten – hier kann sowohl eine Verschlechterung als auch eine Verbesserung die Folge sein. So kann z. B. die Höherklassifizierung zu einer intensiveren Therapie führen, die eine bessere Wirksamkeit als die bei diesen Patienten bisher angewandte Therapie haben kann. Dies ist jedoch keineswegs sicher und muss ggf. gegen das Risiko durch ein höheres Maß an unerwünschten Wirkungen abgewogen werden. Entscheidend ist, dass eine Patientengruppe mit einer Therapie behandelt wird, die diese Therapie bisher nicht erhalten hat.

Was sind die Anforderung der GKV an das erforderliche Wissen und welche Erkenntnisse liegen vor?

Was kann ich wissen?

Aufgabe und Verpflichtung der GKV

Die gesetzliche Krankenversicherung übernimmt eine wesentliche Rolle in der grundgesetzlich festgeschriebenen sozialstaatlichen Ausrichtung des Gemeinwesens. Dabei schützt sie die einzelne Bürgerin und den einzelnen Bürger in Fällen von Krankheit. Im sog. „Nikolausurteil“ weist das Verfassungsgericht darauf hin, dass die finanziellen Handlungsmöglichkeiten Einzelner durch die Beitragsleistungen soweit eingeschränkt sein können, dass keine nennenswer-

ten weiteren Gestaltungsmöglichkeiten zur Gesundheitsversorgung mehr bestehen. Daraus ergibt sich eine besondere Schutzpflicht. Nach dem fünften Sozialgesetzbuch (SGB V) darf gleichzeitig die jeweilige Leistung das Maß des Notwendigen nicht überschreiten (§ 12 SGB V), da nicht zuletzt die jeweils individuell eingeforderten Leistungen wiederum einen Einfluss auf die Beitragshöhe der (Zwangs-)Einzahlung in die Krankenkasse hat, und die Zumutbarkeit bei der Kostenübernahme durch die Versicherungsgemeinschaft angemessen zu berücksichtigen ist (§ 35 b SGB V).

Im § 2 SGB V wird ausgeführt, dass Leistungen dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zu entsprechen und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen haben. Hierdurch erfolgt eine Anbindung an den sich entwickelnden Wissensstand, allerdings unter dem vorausgehenden Hinweis auf den schon genannten § 12 SGB V. Dieser führt weiterhin und erneut aus, dass die Leistungen ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sein müssen und das Maß des Notwendigen nicht überschreiten dürfen.

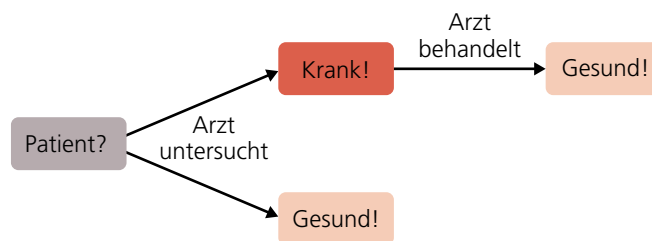
Bereits im § 2 wird ebenfalls festgeschrieben, dass die Versicherten die Leistungen als Dienst- und Sachleistungen erhalten und dass es die Krankenkassen sind, die diese Leistungen zur Verfügung stellen. Dazu schließen sie Verträge mit den Leistungserbringern ab. Der oft im Kontext der grundlegenden Paragraphen genannte § 70 SGB V betont die gemeinsame Verantwortung der Krankenkassen und der Leistungserbringer für eine bedarfsgerechte und gleichmäßige Versorgung. Insbesondere diese Gemeinsamkeit soll in dem durch den Richtlinienkontext des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) geregelten Rahmen (§ 92 SGB V) umgesetzt werden. Letztlich ist es der G-BA, der als „untergesetzlicher Normengeber“ den Leistungskatalog der GKV konkretisiert.

Leistungskatalog als „Empfehlung“

Was bedeutet dieser so grob skizzierte grund- und sozialrechtliche Rahmen?

Man kann die „Schutzfunktion“ des Staates vor dem Hintergrund des Idealbildes eines mündigen, aufgeklärten Bürgers kritisieren. Eine besondere Schutzbedürftigkeit gerade im Falle einer Krankheit, die zumindest in jedem Falle eine unterschiedlich stark ausgeprägte Reduktion der individuellen Handlungsmöglichkeiten darstellt, wird kaum weg zu diskutieren sein. Selbstbehandlung wird auch im professionellen Kontext nicht empfohlen und so ist die

Diagnostische Verfahren



Quelle: GKV-Spitzenverband



Die Vorgabe der Zweckmäßigkeit in der GKV geht mit einer Prüfpflicht einher, bei der der Zweck einer medizinischen Intervention untersucht wird.

Überlegung gerechtfertigt, wie die Auseinandersetzung der Erkrankten mit den professionell und damit auch ökonomisch (sich) selbstverantwortlichen „Leistungserbringern“ unterstützt werden kann. Soll der Regelungsrahmen seine Schutz Aufgabe im Sinne einer solchen situationsabhängigen Unterstützung bieten, dann muss der Katalog der Leistungen, die in Anspruch genommen werden können, auch hinreichende Kenntnisse zu diesen Leistungen hinterlegt haben – und eben dem anerkannten Stand der Erkenntnisse entsprechen.

An dieser Stelle mag eine nähere Betrachtung der gesetzlich eingeführten Begrifflichkeiten hilfreich sein.

„Zweckmäßigkeit“ heißt Prüfpflicht

Besonders interessant scheint dabei das Kriterium der Zweckmäßigkeit. Das bedeutet zunächst nichts weiter, als dass eine medizinische Intervention im Rahmen des Leistungskataloges der GKV einen Zweck beschreiben und diesem Zweck gemäß sein muss. Es ist bei dieser Betrachtung geradezu selbsterklärend, dass eine so bemessene Leistung dann auch zur Erreichung ihres Zweckes „ausreichend“ ist. Ausreichend im Sinne des SGB V bedeutet eben nicht, wie in der Schule „gerade noch nicht mangelhaft“, sondern eine ausreichende Leistung erfüllt ihren Zweck.

Was aber ist der „Zweck“ einer medizinischen Intervention? Eine Zweckdefinition, eine ernst gemeinte Anfrage in dem Sinne „wofür soll das gut sein?“, wird bei einer am Konsum orientierten Sichtweise eher als Spaßbremse erlebt. Wie wäre das Kauf- und Nutzungsverhalten, wenn ernsthaft darüber Rechenschaft abzulegen wäre, welches Telekommunikationsgerät, welcher Fernseher, welches Fortbewegungsmittel für welchen Zweck „ausreichend“ sein

könnte. Gewohnt sind wir – derzeit – solche Überlegungen nicht. Warenangebote begnügen sich in der Regel mit dem Aufzeigen von Eigenschaften (Touchscreen, Full HD, 240 PS). Wenn man weiß, dass etwas „geht“, erscheint es zunächst kontraintuitiv zu fragen „wofür?“.

Die solidarische Krankenversicherung hat definierte Ziele. Sie soll im Krankheitsfall insbesondere die Verbesserung des Gesundheitszustandes, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung der Lebensdauer, eine Verringerung der Nebenwirkungen sowie eine Verbesserung der Lebensqualität bewirken (§ 35b SGB V). Dem Ziel der Krankenversicherung entspricht es dabei, eine Verringerung der Nebenwirkungen sowie eine Verbesserung der Lebensqualität unter die Bedingung der zweckerreichenden Krankheitsbehandlung zu stellen. Abwägungen werden insbesondere dann schwierig, wenn weniger Nebenwirkungen auch mit geringeren (Haupt-)Wirkungen einhergehen.

Auch ist die Verbesserung der Lebensqualität alleine kein hinreichender Grund solidarisch finanzierte Leistungen in Anspruch nehmen zu dürfen. Vor dem Hintergrund, dass ein solidarischer Schutz vor den Folgen einer Krankheit gewährt wird, bleibt die überwiegende Gestaltung der Lebensqualität der Eigenverantwortung der Bürgerinnen und Bürger anheimgestellt, wenn die Krankheit nicht im Vordergrund der medizinischen Intervention steht.

Auch wenn diese angezeigt ist, gilt weiterhin: Ganz gleich wie schwer eine Erkrankung sein mag, es bleibt immer eine Unsicherheit bezüglich der im jeweiligen Individuum ablaufenden Lebensvorgänge. Jede Maßnahme, die in diese Vorgänge eingreift, hat die Möglichkeit einen Schaden zu setzen. Es bleibt das Risiko, dass der Schaden größer ist als der erreichte Nutzen. Je weniger über eine Intervention bekannt ist, umso größer ist dieses Risiko – allein auf Grund des Nichtwissens. Es bedarf daher eines sorgfältigen Abwägens, ob das Risiko der Erkrankung oder das Risiko der Anwendung einer ggf. unzureichend bekannten Intervention größer einzuschätzen ist.

Eine so umschriebene Zweck- und Zielbindung braucht zweierlei: Eine jeweils konkrete Definition des Zwecks und eine Prüfung, ob dieser Zweck auch erreicht werden kann. Erst wenn diese Voraussetzungen beschreibbar sind, spielt die Frage, wie man sich der „Angemessenheit der Belastung der Versichertengemeinschaft“ (ebenfalls nach § 35b SGB V) nähern kann, eine Rolle.

Aus Sicht des GKV-Spitzenverbandes besteht daher für Leistungen der GKV die Verpflichtung, über deren Zweck-

„Fortschritt“ ist eine Innovation nur wenn...

nach § 35b SGB V

für den Patienten die

- Verbesserung des Gesundheitszustandes,
- eine Verkürzung der Krankheitsdauer,
- eine Verlängerung der Lebensdauer,
- eine Verringerung der Nebenwirkungen sowie eine
- Verbesserung der Lebensqualität

beschreibbar ist und

- bei der wirtschaftlichen Bewertung auch die Angemessenheit und Zumutbarkeit einer Kostenübernahme durch die Versichertengemeinschaft, angemessen berücksichtigt werden ...



Quelle: GKV-Spitzenverband

Die gesetzlichen Krankenversicherung hat definierte Ziele, die auch den „Fortschritts“-Begriff prägen. Dies wirft die Frage auf, wie die Zielerreichung geprüft werden kann.

mäßigkeit vorausblickend eine Beurteilung abgeben zu können. Diese Beurteilung muss im Wesentlichen zwei Fragen beantworten: Es muss erstens beschreibbar sein, wie sehr man dem Wissen über eine medizinische Intervention vertrauen kann, das heißt, von welcher Qualität das verfügbare Wissen ist, und zweitens muss das Maß der Zuversicht beschreibbar sein, mit dem davon ausgegangen werden kann, dass bei Anwendung einer Maßnahme der erreichbare Nutzen den möglichen Schaden überwiegt. Somit stellt sich die Frage: Welche Möglichkeiten der Zweckdefinition und der Prüfung einer Zielerreichung stehen zur Verfügung?

Möglichkeiten der Methodenbewertung durch den G-BA

Der G-BA stellt den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse fest und folgt damit der oben genannten Aufforderung der §§ 2 und 12 des SGB V. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wird durch die Sozialrechtsprechung in der Regel gerne umschrieben als der hinreichend durch qualitativ geeignete Studien untermauerte Konsens von Experten. Das entspricht in etwa auch der weiter oben aufgeführten Anforderung, die Qualität des Wissens zu beschreiben und die Sicherheit der darauf gründenden Empfehlung oder

Handlung einschätzen zu können. Da die „qualitativ geeigneten Studien“ in einem Prüfverfahren den Beweiskörper darstellen auf den sich die Empfehlungen stützen, hat der Verweis auf die „Evidenz“ als Übernahme des englischen Begriffes für „Beweis“ zur Begrifflichkeit der „Evidenzbasierten Medizin“ (EbM) geführt. Die Evidenzbasierte Medizin bedient sich einer expliziten Methodik, die wiederum auf den Erkenntnissen der klinischen Epidemiologie aufbaut. Der G-BA vollzieht in seiner Verfahrensordnung (VerfO) zur Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden dieses Vorgehen in seinen Grundzügen nach. (Die Regelwerke zwischen der Bewertung von Medikamenten und den sogenannten „nicht-medikamentösen“ Untersuchungs- und Behandlungsmethoden unterscheiden sich dabei im Wesentlichen auf Grund verschiedener gesetzlicher Zulassungsbestimmungen.)

Ein entscheidendes Charakteristikum ist dabei die Klassifizierung von Beweis-/Evidenzgraden. Damit soll ein Maß für die Sicherheit einer durch eine bestimmte Vorgehensweise gestützten Aussage verfügbar gemacht werden. Eine nachvollziehbare Aussage in Bezug auf eine Untersuchungs- und Behandlungsmethode folgt dabei einer definierten Struktur, die mitunter aus den Herausforderungen der Versorgung mühsam zu entwickeln ist. Es geht darum zu beschreiben, welche Gruppe von Personen / Patienten von einer medizinischen Intervention welches messbare Ergebnis (Outcome) zeigt. Die Messbarkeit des Ergebnisses ist insbesondere dann wichtig, wenn ein Vergleich zu einer bisher üblichen Vorgehensweise vorgenommen werden soll, was im Grunde immer der Fall ist. Selbst wenn keine als geeignet angesehenen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen, bleibt der unbeeinflusste „natürliche Verlauf“ einer Erkrankung als Vergleichsgröße verfügbar.

Der Hintergrund „Neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden“ ist wie eingangs aufgezeigt die Hoffnung, dass die bisherigen Handlungsmöglichkeiten zum Wohle der Behandelten erweitert werden können. Dass dies der Fall ist, soll durch einen Prüfvorgang bewiesen werden. Wie auch sonst beim Umgang mit einem „Beweis“ gilt es zu prüfen, ob dem als Beweis vorgetragenen Sachverhalt ausreichend Vertrauen geschenkt werden kann.

Es ist interessant zu sehen, dass diese Überlegung auch in das jüngste Gesetzgebungsverfahren Eingang gefunden hat. Im Versorgungsstrukturgesetz (VStG) hat der Gesetzgeber den bislang in einem Bewertungskontext nicht definierten Begriff des „Potenzials einer erforderlichen Behand-

lungsmethode“ eingeführt. Die Einführung dieses Begriffes wurde ihrerseits erforderlich, um die Voraussetzung dafür zu schaffen, dass eine Methode, deren Nutzen zum Bewertungszeitpunkt nicht belegt (bewiesen) werden kann, nicht allein (wie bisher) wegen dieser fehlenden Erkenntnis aus dem Leistungskatalog der GKV ausgeschlossen werden kann. Vielmehr soll durch eine zwischengeschaltete „Erprobung“ diese bis dahin unerprobte Methode, begleitet von einer geeigneten Maßnahme zur Erkenntnisgewinnung, für einen begrenzten Zeitraum doch zu Lasten der GKV erbracht werden dürfen. Im Prinzip bedeutet diese Regelung, dass eine Vorgehensweise, von der man hofft, dass sie „besser“ sein könnte, dieses „besser sein“ zwar erst noch beweisen muss, aber dennoch schon angewandt werden darf. Bis man eben weiß, ob die Hoffnung in der Tat auch bestätigt werden kann. Wenn auch über den Umweg einen Ausschluss zu erschweren, wird dennoch das Prinzip anerkannt, dass ein Beweis angetreten, eine Evidenz vorgelegt werden muss. Ausgeblendet wird allerdings, dass „Nicht-Wissen“ über einen Nutzen bedeutet, dass eine „Erprobung“ auch zeigen kann, dass ein Verfahren ungeeignet ist. Bedenklich ist, dass während dieser Zeit der Ungewissheit auch außerhalb von Studien eine Anwendung in der Versorgung nicht wesentlich eingeschränkt wird.

Anforderungen an „Evidenz“

Wenn man das Gebot akzeptiert, dass die Forderung der Zweckmäßigkeit einen Nachweis, einen „Beweis“ erfordert, dann stellt sich die Frage nach der Verlässlichkeit solcher Beweise. Wie bereits benannt, kennt die Evidenzbasierte Medizin Gerade oder Stufen der Evidenz. Ein wesentliches Kriterium für die Güte eines Beweises, der dafür herangezogen werden soll zu belegen, dass ein Verfahren ein Ziel besser erreichen kann, ist seine Beständigkeit gegen Verfälschungen oder Verzerrungen. Gehe ich von der Annahme aus, dass der Erfolg einer Behandlungsstrategie auf der Anwendung einer definierten Methode beruht, dann muss der Beweis geeignet sein aufzuzeigen, dass es eben diese Methode ist, die ursächlich für den angestrebten Erfolg, für den Sieg in einem Vergleich unter fairen Vergleichsbedingungen ist.

Der höchste Grad an Evidenz (Beweiskraft) ergibt sich damit, wenn in einem experimentellen Ansatz eine kausale Beziehung zwischen einer Methode und einem Ergebnis nachgewiesen wird. Der experimentelle Ansatz

ist dadurch geprägt, dass weitgehend alle Einflussgrößen bekannt oder kontrollierbar sind und nur der Einfluss der unbekanntesten Methode zu der messbaren Änderung des Ergebnisses führt. Für die Beantwortung der Frage, ob in der medizinischen Versorgung das eine oder das andere Vorgehen besser geeignet ist, kommt es darauf an, dass die Anwendung beider Verfahren unter den gleichen Voraussetzungen stattfindet. Das ist ein Gebot der Fairness den geprüften Verfahren gegenüber. Nun ist es nicht immer ganz einfach alle Einflussgrößen zu kennen.

Daher besteht die oft einfachste und sicherste Methode Einflussgrößen auf zwei Vergleichsgruppen gleichmäßig und fair zu verteilen darin, die Gruppenmitglieder zufällig zu verteilen. Man kennt dann zwar die Einflussgrößen nicht, kann aber damit rechnen, dass sich die Effekte der verschiedenen Einflüsse aufheben, wenn die Zahl der Gruppenmitglieder groß genug ist. Das ist der Vorteil der zufälligen „randomisierten“ Zuteilung.

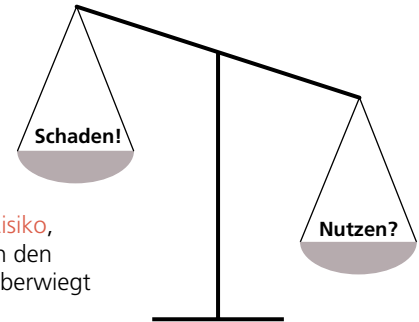
Daher haben diese experimentellen Vergleiche (randomisierte kontrollierte Versuche / Trials, RCT) die höchste Evidenzstufe, die „1“. Zeigen Zusammenfassungen mehrerer RCT, dass deren Ergebnisse in die gleiche Richtung gehen, spricht man von der Evidenz „1a“.

Vergleichende Studien, bei denen man nicht sicher sein kann, dass alle unbekanntesten Effekte sich aufheben, werden in die Evidenzstufe „2“ klassifiziert. Hier bleibt eine Unsicherheit, ob die Ergebnisse des Vergleiches tatsächlich nur auf die geprüfte Methode zurückzuführen sind. Es werden aber immer noch deswegen Gruppen gebildet, um bei diesen vergleichend eine zu prüfende Methode anzuwenden.

Bei anderen Arten von Studien fehlt es an dieser vorausgehenden Planung von Gruppen. Vielmehr werden hier Methoden bei Probanden angewandt und es wird beobachtet, welche Effekte sich einstellen. Man kann versuchen Probanden mit ähnlichen Eigenschaften zu finden, bei denen die Methode nicht angewendet wurde. Das Maß an Unsicherheit, ob die Effekte wirklich auf die zu untersuchende Methode zurückzuführen sind nimmt zu, man ist in der Evidenzstufe „3“ angelangt. Wendet man eine Methode bei mehreren Probanden an und beobachtet, was in der Folge geschieht (vorher – nachher), gibt es schon eine sehr große Unsicherheit bei der Frage, ob das, was geschieht und beobachtbar ist, wirklich mit der Anwendung der jeweils fraglichen Methode in Zusammenhang steht. Man ist bei der Evidenzstufe „4“ angelangt.

Warum Methodenbewertung?

- Jedem erwarteten **Nutzen**
- steht ein möglicher **Schaden** gegenüber



- Es besteht das **Risiko**, dass der Nutzen den Schaden **nicht** überwiegt



Quelle: GKV-Spitzenverband

Ein Beweis muss geeignet sein, aufzuzeigen, dass es eine bestimmte Methode gewesen ist, die ursächlich ist für den angestrebten Behandlungserfolg.

Die Anwendung einer Methode auf Grund von Überlegungen auf der Grundlage von bekannten Funktionsweisen oder von (Denk-)Modellen entspricht der Evidenzstufe „5“.

Beobachtete Veränderungen auf eine Ursache zurückzuführen fällt umso leichter, je größer der Unterschied des Ergebnisses zwischen den Vergleichsgruppen ist. Je bedeutender der Effekt einer Maßnahme ist, um so eher wird er auffallen. Geringe Effekte nachzuweisen kann dementsprechend auch einen großen Prüfaufwand bedeuten. Es bleibt eine Frage des Ermessens und der Abwägung wie groß das bereits zitierte „Vertrauen“ in die Beweiskraft einer vorgelegten Erkenntnis sein kann und welches Vertrauen man braucht, um die erforderliche Zuversicht zu haben, dass eine Empfehlung – die Aufnahme in den Leistungskatalog der GKV – mehr Nutzen stiftet als Schaden anrichtet.

Gibt es Belege mit hoher Beweiskraft (wie die der Evidenzstufe 1), dann wird man diesen eher trauen als Indizien mit geringerer Aussagesicherheit. Wie setzen sich solche Überlegungen im Konkreten um? Das sei versucht, an einem Beispiel aufzuzeigen.

Was soll ich tun?

Es geht um Brustkrebs. Eine Erkrankung, die leider häufig ist, das Schicksal der betroffenen Frauen dramatisch beeinflusst und damit auch deren Lebenszusammenhänge bestimmt und völlig zu recht hohe öffentliche Aufmerk-

Studiendesigns: Treppe der Evidenz-Hierarchie > Sicherheit der Aussage

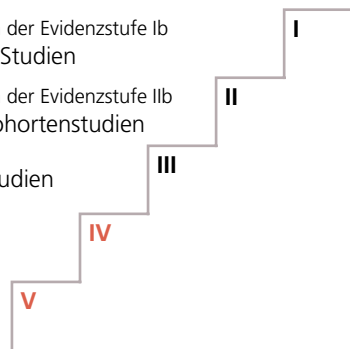
a Sys. Übersichtsarbeiten v. Studien der Evidenzstufe Ib
b Randomisierte kontrollierte Studien

a Sys. Übersichtsarbeiten v. Studien der Evidenzstufe IIb
b Prospektiv vergleichende Kohortenstudien

Retrospektiv vergleichende Studien

Fallserien und andere nicht-
vergleichende Studien

Physiologische Überlegungen
Expertenmeinungen usw.



Quelle: GKV-Spitzenverband



Die höchste Stufe der Evidenz ergibt sich, wenn in einem experimentellen Ansatz eine kausale Beziehung zwischen einer Methode und einem Ergebnis nachgewiesen wird.

samkeit genießt. Erkennung und Behandlung der Erkrankung haben in den letzten Jahren deutliche Fortschritte gemacht, was unter anderem darauf zurückzuführen ist, dass wirksame Hormon- und Chemotherapien verfügbar sind und die unterschiedlichen Eigenschaften verschiedener Arten der Erkrankung besser verstanden werden. Einige frühe Formen der Erkrankung haben einen ausgesprochen günstigen Verlauf, der die Frage aufwirft, ob die Nebenwirkungen einer Therapie überhaupt vertretbar sind.

Hoffen

Um diese Abwägung zu unterstützen werden neuerdings verschiedene Testverfahren angeboten, mit denen die biochemische Aktivität oder die genetische Ausstattung von entnommenen Tumorzellen festgestellt werden können und die damit einen Bezug zum erwarteten Behandlungsergebnis haben sollen. Die Hoffnung ist, dass der Test es ermöglicht, einer Patientin begründet Mut machen zu können auf eine Behandlung zu verzichten. Immerhin eine Behandlung die den Standard darstellt, der die vergleichsweise günstige Prognose begründet.

Wissen

Da ist zunächst einmal die Frage: Was misst der Test eigentlich? Nehmen wir das Beispiel eines genetischen Tests. Wie wurde dieser entwickelt? Am Beginn stand das Wissen um die Gene, die bereits mit bestimmten Tumoreigenschaften

ten wie Gefäßbildung, Wachstumsverhalten u. ä. verbunden waren. 250 solcher Gene / Genorte waren aus verschiedenen Forschungsansätzen bekannt. Es standen dann Tumorproben von ca. 450 Patientinnen zur Verfügung, bei denen ein hormonempfindlicher Tumor bekannt war, der noch nicht in die Lymphknoten gestreut hatte. Diese Tumorproben wurden mittels einer genetischen Analysetechnik (PCR) daraufhin untersucht, wie ausgeprägt die 450 Gene in den Tumorzellen vertreten waren. Die häufigsten 16 Gene wurden über ein mathematisches Modell ausgewählt. Um die Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wurden dem Test fünf „Referenz-Gene“ hinzugefügt, die bei jedem Test nachgewiesen werden müssen.

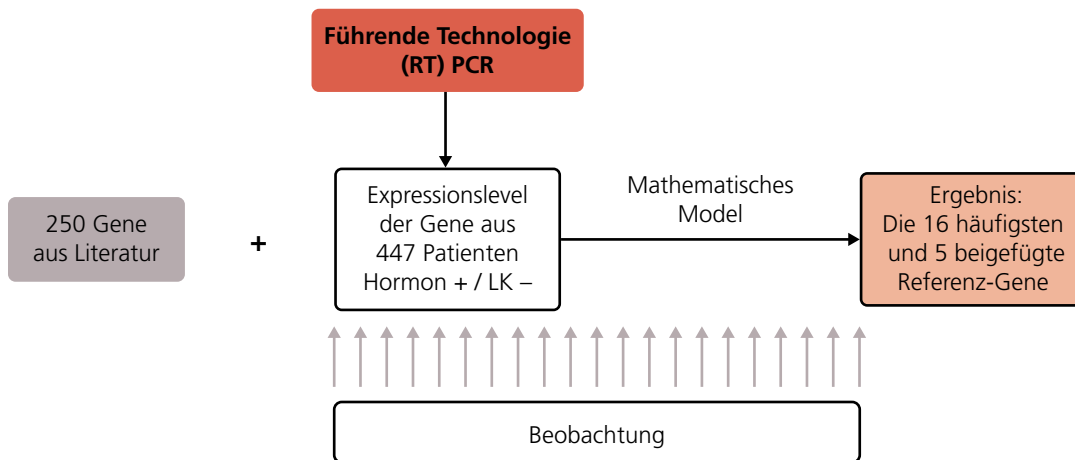
Der Test wurde also genau so entwickelt, wie man die Eigenschaft eines Krankheitsbildes bei einer Gruppe von ähnlich Erkrankten herausfindet. Man schaut, was am häufigsten in einer Gruppe auftritt. Nicht, dass gegen die Art der Erkenntnisgewinnung etwas einzuwenden wäre, aber das ist kein neuer Ansatz der „Individualisierung“. Es ist nicht so, dass wir in der Lage wären direkt im „Buch der Gene“ zu lesen. Wir müssen auf andere Weise eine Beziehung herstellen zwischen dem, was man finden kann und dem, was man suchen möchte. Wie ging man vor?

Anlässlich einer Therapiestudie wurde bei einer nicht geringen Zahl das operativ gewonnene Tumorgewebe in geeigneter Weise aufbewahrt. In dieser Therapiestudie wurde der Effekt der Hormontherapie bei Frauen mit einem hormonempfindlichen Tumor, der noch nicht in die Lymphknoten gestreut hatte, geprüft. Es ist bekannt, bei Tumorerkrankungen, die in diesem Stadium mit Hormonen behandelt werden, zehn Jahre nach der Diagnosestellung noch 85 von 100 Frauen leben.

Nachdem eine genetische Testung möglich war, wurde das aufbewahrte Tumorgewebe damit untersucht. Es wurde gefunden, dass ein aus dem Testergebnis entwickelter Score in der Lage ist zwischen einer Gruppe zu unterscheiden, in der nach zehn Jahren 93 von 100 überleben und einer Gruppe, in der nur 70 von 100 überleben. Diese Gruppen unterscheiden sich offenbar in „einem Merkmal“, das durch den Test beschrieben werden kann.

Der Ansatz wurde im Prinzip wiederholt. In einer weiteren Studie, wurden vergleichend die Hormontherapie alleine gegen Hormontherapie und eine zusätzliche Chemotherapie getestet. Ein Teil der zuvor operierten Tumore wurde für spätere Untersuchungen fixiert und aufbewahrt. Es wurde eine „Biobank“ aufgebaut. Verfügbare und ge-

Technologie sucht ihre Verwendung



Quelle: GKV-Spitzenverband



Der Test wird in diesem Ablaufmodell genau so entwickelt, wie man die Eigenschaft eines Krankheitsbildes bei einer Gruppe von ähnlich Erkrankten herausfindet. Diese Art der Erkenntnisgewinnung ist allerdings kein neuer Ansatz der „Individualisierung“.

eignete Proben aus dieser „Biobank“ wurden nach dem Vorliegen des Ergebnisses der Therapiestudie (10-Jahres-Überleben) mit dem neu entwickelten Test untersucht. Es zeigte sich, dass Proben mit einem hohen Score-Ergebnis bei der Behandlung mit Chemotherapie zu den Frauen gehörten die deutlicher von der Therapie profitieren. Proben mit einem günstigen Risiko-Score passten zu einem Überleben, das unter der nebenwirkungsarmen Hormontherapie genauso gut war wie mit der belastenden Chemotherapie.

Das ist ein ermutigendes Ergebnis, entspricht doch ein solches Design für eine diagnostische Methode durchaus dem, was man verlangen möchte. Das Testmaterial wurde vor der Therapie entnommen und die randomisiert zugeteilte Therapie wurde unabhängig vom Testergebnis durchgeführt (da es den Test ja noch gar nicht gab). Wenn man mal davon absieht, dass möglicherweise unklar bleibt, ob die verfügbaren Proben wirklich in der Zusammensetzung den behandelten Personen in der Studie gleichkamen, kann das Ergebnis schon nahe legen, dass der Test auf die richtige Spur führt.

Nun ist es aber nicht so, dass es keine andere Möglichkeit gäbe zu einer Entscheidung zu kommen. Ist doch eine solche, risikoadaptierte Entscheidung das erklärte Ziel jedweder Behandlungsstrategie. Auch vom Grundverständnis des Vorgehens ist die Frage berechtigt, wie groß der Unterschied zwischen den Vorgehensweisen eigent-

lich ist. Standardgemäß geht in eine Risikoeinschätzung das Alter der Patientin ein (da Zelldegenerationen mit dem Alter zunehmen, ist zu erwarten, dass Zellen, die schon in frühen Lebensjahren „instabil werden“ möglicherweise aggressiver sind). Der Menopausenstatus spielt eine Rolle, geht es doch um hormonsensible Zellen, was mit dem Rezeptorstatus festgestellt wird. Der HER-Rezeptor als ein Wachstumsfaktor wird inzwischen routinemäßig bestimmt, da er auch einer spezifischen Therapie zuordnet.

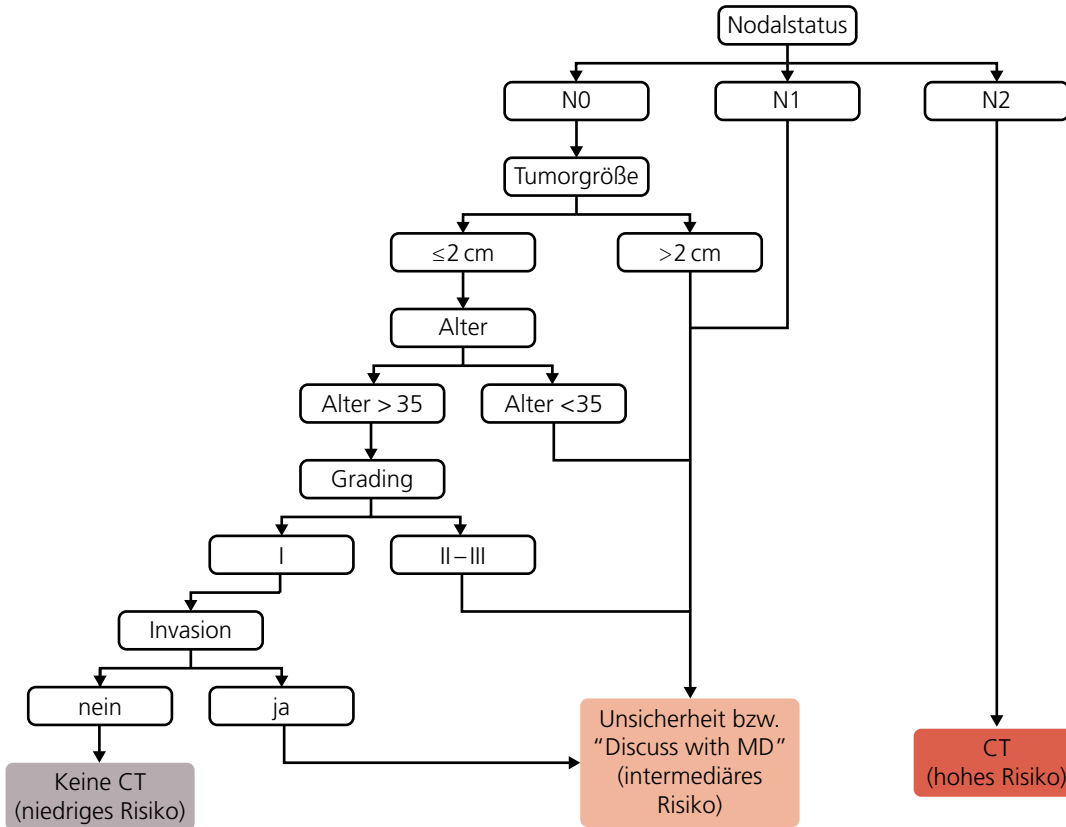
Schließlich wird das Zellbild, das Maß der Andersartigkeit der Zellen, unter dem Mikroskop ebenso beurteilt, wie das Vordringen der Zellen in das umliegende Gewebe und die Lymphgefäße. Auf diesen Fakten ruht das Wissen um eine Therapiezuweisung seit mehreren Jahren. Natürlich wird das Verhalten von Tumoren auch durch deren genetische Grundausstattung mitbestimmt. Diese kann sich aber auch im Verlauf der Erkrankung ändern. Das beobachtbare Verhalten von Zellen kann auch etwas über Eigenschaften aussagen, deren genetische Grundlagen noch gar nicht bekannt sind.

Tun

Ein genetischer Test versucht, wie oben dargestellt, zunächst nur, all diese Informationen anhand nachvollzogener Assoziationen zu reproduzieren. Das bedeutet, dass in der „Real-life-Situation“ der Test mit einem vorhandenen

Entscheidungsweg der Leitlinie

Voraussetzung: (ER+ und/oder PR+) und HER2-



Quelle: Interdisziplinäre S3 Leitlinie für Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 3.0, 2012 / Eigene Rekonstruktion



Eine risikoadaptierte Entscheidung ist das erklärte Ziel jedweder Behandlungsstrategie. Die verschiedenen Patientengruppen unterscheiden sich offenbar in „einem Merkmal“, das durch einen diagnostischen Test beschrieben werden kann.

Entscheidungs-Algorithmus konkurriert. Natürlich gibt es in diesem Vorgehen Unsicherheiten. Es stellt sich aber die Frage, ob der Test, der dem Grunde nach einer vergleichbaren Logik folgt, in der Lage ist, diese Unsicherheit besser zu beseitigen.

Um das zu beurteilen, wäre es als „vertrauensbildende Maßnahme“ anzusehen, wenn diese beiden Vorgehen in der eigentlichen Fragestellung gegeneinander getestet werden. Immerhin wird für die Anwendung des Testes auch ein nicht unerheblicher, zusätzlicher Preis verlangt.

Eine „aus dem Leben gegriffene“ Fragestellung, wie sie in diesem Kontext vorgetragen wurde, kann genau die sein, dass eine junge Frau und alleinerziehende Mutter natürlich gerne vermeiden möchte, eine Chemotherapie zu erleiden, da sie während dieser Zeit eine Betreuung organisieren muss. Lässt sich die Aussagesicherheit des

genetischen Testes als so hoch einschätzen, dass dessen Ergebnis das Vertrauen in die Entscheidung vergrößert? Ohne eine vergleichende Studie wird das nicht in Erfahrung zu bringen sein.

Solche Studien zum Erkenntnisgewinn sind in verschiedenen Designs durchaus möglich, werden aber bislang aus unterschiedlichen Gründen nicht durchgeführt. Dabei spielt auch eine Rolle, dass Forschungen für neue Therapien offenbar einfacher zu finanzieren sind. Die für die Therapiezuweisung erforderliche diagnostische Sicherheit wird dann gerne (möglicherweise vorschnell) als bereits gegeben vorausgesetzt und nicht als eigentlich relevante Forschungsfrage gestellt. Wie beschrieben ist nicht zu leugnen, dass die klinischen Ziele (hier die Vermeidung von Nebenwirkungen), um die es geht, durchaus relevant sind. Die Versuchung, der in die neuen gentechnologischen

Möglichkeiten gesetzten Hoffnung zu folgen, ist groß. Es sei noch einmal betont, dass die Analyse des Genoms keine direkte Kenntnis über das Verhalten der zugehörigen biologischen Entität erlaubt. Das gilt für Individuen wie für Zellen. Es geht allenfalls um Korrelationen.

Wer zu früh darauf setzt, dass die genetischen Merkmale die „Wirklichkeit“ einer Erkrankung schon sicher genug abbilden werden, schafft damit eine neue Realität, die dann nur noch auf diesen Tests beruht. Wenn z.B. im Rahmen der wettbewerblichen Aufstellung von Kostenträgern einem Verfahren durch eine hoffnungsgeleitete Übernahme der Kosten zum Durchbruch verholfen wird, dass eigentlich noch einer beweisenden Prüfung unterzogen werden sollte, kann das bedeuten, dass wir nie wissen werden, ob das Vertrauen, das in diese Testungen gesetzt wird, tatsächlich begründet ist. Es gibt Möglichkeiten der Sicherung von Wissen. Die Verfahren sind bekannt.

Derzeit sucht die Technologie nach einer Anwendung. Der Nutzen steht zu beweisen. Der Kern des Beweises ist der faire Vergleich vor dem Hintergrund einer präzise zu formulierenden Fragestellung.

Nicht die Machbarkeit, das Ergebnis zählt

In vielen Diskussionen um die erhofften Handlungsmöglichkeiten, die sich aus der neuen Technologie ergeben können, wird der große erforderliche Aufwand der Erforschung dargestellt. Es wird gezeigt, dass der Weg zu „neuen“ Entwicklungen nur mit der neuen Technologie gegangen werden kann. Auf der Suche nach einem Zugeständnis, dass solche Forschung damit doch „im Sinne aller“ geschehe, wird die Frage gestellt, ob die sich daraus ergebenden Kosten für die Ergebnisse dieser Forschungen dann auch getragen, d. h. von der GKV übernommen werden.

Der Wunsch nach Planungssicherheit ist verständlich, kann aber so nicht erfüllt werden. Was versucht wurde zu zeigen ist, dass zunächst die Frage zu beantworten ist, wie es denn um die Zweckmäßigkeit der Ergebnisse dieser Forschung bestellt ist. Vor der Bereitschaft zu bezahlen steht die Forderung nach dem Beleg des „besser seins“.

Ob mit neuen Technologien bessere Ergebnisse erzielt werden können, ist zunächst ungewiss. Nach § 2 SGB V sind Leistungen der „besonderen Therapierichtungen“ nicht von den Leistungen der gesetzlichen Krankenversicherung ausgeschlossen. Vielleicht ist es keine ganz abwegige Vermutung, dass die gepflegten Begrifflichkeiten wie „individualisierte Medizin“ und „personalisierte Medizin“

in genau diese Wahrnehmungsrichtung zielen. Das verkennt zweierlei: Einmal ist zwischenzeitlich klargeworden, dass auch „besondere Therapierichtungen (wie Homöopathie, anthroposophische Medizin und Naturheilverfahren) einer Prüfbarkeit unterliegen und zweitens sind die unter dem neuen Segel fahrenden Verfahren „biologistisch bis auf das Molekül“ und stehen damit keineswegs der Schulmedizin als alternative Denkrichtung gegenüber. Sie lassen im Gegenteil jeden holistischen Ansatz bewusst außen vor.

Eine Gewähr für die Übernahme von Kosten auf der Basis allgemeiner Überlegungen kann es daher nicht geben. Die Tatsache, dass die (Zwangs-)Beiträge der Versicherten in kalkulierbarer Höhe im System der Gesundheitsversorgung vorhanden sind, mindert nicht das unternehmerische Risiko bei der Einführung neuer Technologien. Gesundheitsversorgung ist keine Wirtschaftsförderung!

E-Mail-Kontakt: diedrich.buehler@gkv-spitzenverband.de

DR. MED. DIEDRICH BÜHLER

Dr. Bühler ist Arzt für Innere Medizin und war nach seiner klinischen Tätigkeit als Oberarzt einer internistischen Krankenhausabteilung beim Medizinischen Dienst der Krankenkassen (MDK) und in einem Dienstleistungsunternehmen im Bereich der Patienteninformation tätig. Seit 1. April 2008 arbeitet Bühler in der Abteilung Medizin des GKV-Spitzenverbandes und ist in der Abteilung Medizin Referatsleiter für den Bereich Methodenbewertung nicht-medikamentöser Untersuchungs- und Behandlungsmethoden. Dem voraus ging die Tätigkeit als stellvertretender Leiter des Ressorts Gesundheitsinformation beim Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).



Individualisierte Medizin – die Grenzen des Machbaren

Diagnose- und Therapieoptionen in der gynäkologischen Onkologie

PROF. DR. DR. H.C. MANFRED KAUFMANN, EHEMAL. DIREKTOR DER KLINIK FÜR GYNÄKOLOGIE UND GEBURTSHILFE /
DR. THOMAS KARN, ARBEITSGRUPPENLEITER FÜR TRANSLATIONALE GYNÄKOLOGIE UND ONKOLOGIE, KLINIK FÜR
GYNÄKOLOGIE UND GEBURTSHILFE DER GOETHE-UNIVERSITÄT, FRANKFURT AM MAIN



Der Ausgangspunkt der Suche nach einer individualisierten Medizin in der gynäkologischen Onkologie, die Frage „Welche Patientin benötigt welche Therapie?“, hat die Forschung nach neuen Therapieansätzen befördert. Diese Untersuchungen haben zu der Vorstellung geführt, dass es sich bei Brustkrebs nicht um eine einzelne Erkrankung, sondern um eine ganze Gruppe von verschiedenen Subtypen von Erkrankungen handelt. Entsprechend hat sich der Ansatz durchgesetzt, dass eine personalisierte Medizin auf verschiedene individuelle Eigenschaften eingehen muss. Dies sind zum einen Tumor-Charakteristika, zum anderen Patienten-Charakteristika sowie auch Stoffwechsel-Charakteristika. Die große Tumorerogenität, die die Forschung aufgedeckt hat, spricht dafür, dass in Zukunft eine personalisierte Tumorsequenzierung denkbar erscheint, um für den individuellen Tumor sowohl therapeutische Angriffspunkte, als auch Resistenzmutationen zur Prädiktion des Ansprechens zu identifizieren. Nach dieser Vorstellung lassen sich zudem patientenspezifische, personalisierte Tumormarker identifizieren, die für ein Monitoring der Erkrankung große Vorteile bieten.

Einleitung

Unter der modernen Vorstellung der Individualisierung der Medizin ist vor allem eine maßgeschneiderte medizinische Versorgung für jeden individuellen Patienten zu verstehen, also eine personalisierte Medizin. Die dabei zu beantwortende Frage lautet grundsätzlich „Welcher Patient benötigt welche Therapie?“, ein Punkt, der besonders im Rahmen der Onkologie herausragende Bedeutung besitzt.

Betrachtet man z.B. eine Gruppe von Patientinnen, die sich durch die eine einheitliche Diagnose wie Brustkrebs auszeichnen, und weiterhin auch die gleiche therapeutische Intervention erhalten, so lassen sich diese Patientinnen theoretisch in vier Klassen einteilen: Solche, die eine Heilung durch das Medikament erhalten ohne dass Nebenwirkungen auftreten, sowie jene, für die die Medikation zwar mit toxischen Nebenwirkungen verbunden aber zugleich doch gleichzeitig förderlich für ihre weitere Prognose ist.

Zum anderen kann es Patienten geben, die vom Medikament weder einen Nutzen noch einen Schaden haben, aber auch solche, die ohne eine positive Wirkung nur den schädlichen Effekten des Therapeutikums ausgesetzt sind. Das Ziel der personalisierten Medizin ist es nun, diese Patientengruppen im Voraus zu identifizieren und zu stratifizieren. Die Parameter, aufgrund derer eine solche Identifizierung erfolgt, können dabei sehr verschiedener Natur sein. Befragt man z.B. das Dictionary des National Cancer Institut (NCI) der USA zum Stichwort „personalized medicine“, so lautet die entsprechende Antwort „a form of medicine that uses information about a person’s genes, proteins, and environment to prevent, diagnose, and treat disease“.

Solche Gene und Proteine oder andere biologische und klinische Parameter werden als „Biomarker“ bezeichnet. Sie lassen sich dazu verwenden, Angriffsziele (Targets) für einen therapeutischen Ansatz zu definieren oder auch die Überwindung von Resistenzen gegen Medikamente zu ermöglichen und damit bei der Therapie-Entscheidung zu helfen. Ziel der Anwendung von Biomarkern muss immer sein, für jeden Patienten die erfolgversprechendste Therapie bei minimalen Nebenwirkungen zu erhalten.

Unterscheidung von Prognose und Prädiktion

Eine wichtige Unterscheidung bei Biomarkern ist die zwischen einem Prognose-Faktor, der das Risiko für die Rückkehr der Erkrankung unabhängig von der angewandten Therapie beschreibt, und einem prädiktiven Faktor. Dieser letztere dient dazu, das Ansprechen auf eine ganz spezielle Therapieform vorauszusagen. In der Praxis sind allerdings prognostische und prädiktive Faktoren teilweise schwer zu differenzieren. So hat beispielsweise beim Brustkrebs die Bestimmung des Hormonrezeptor- und des HER2-Status auf der einen Seite eine prognostische Bedeutung, auf der anderen Seite sind jedoch beide Parameter gleichzeitig die wichtigsten prädiktiven Marker für die Auswahl der medikamentösen Therapie, da sie auch die Zielstrukturen der entsprechenden Therapieformen definieren.

Weiterhin ist zu beachten, dass sich der Status solcher prädiktiver Faktoren manchmal im Verlauf der Erkrankung verändern kann. Für den klinischen Einsatz eines Biomarkers müssen bestimmte Voraussetzungen erfüllt und Anforderungen gestellt werden. Zunächst muss seine Bedeutung sicher validiert sein. Weiterhin ist es entscheidend, dass der Biomarker einen unabhängigen Wert besitzt, der

über jenen bereits vorliegender Marker hinausgeht. Zusätzlich sollte der Marker auch einfach zu messen und klar zu interpretieren sein. Und schließlich ist es entscheidend, dass sich aus dem Ergebnis der Bestimmung des Markers eine therapeutische Konsequenz ergibt, sei es hinsichtlich der Prognose oder der Anwendung einer spezifischen Therapie.

Diese hohen Anforderungen sind die Ursache, dass die Zahl von jenen Markern, die es in die Anwendung in der Klinik geschafft haben, mehr als drei Größenordnungen unter der hohen Zahl wissenschaftlicher Publikationen zu Biomarkern liegt.

Individualisierung in der Brustkrebstherapie

Die gynäkologischen Onkologie ruht auf mehreren Säulen. Dabei handelt es sich zum einen um die chirurgische Operation, zum anderen den Einsatz der Strahlentherapie und schließlich um die medikamentöse Therapie. Auf all diesen Gebieten bestehen Möglichkeiten der Individualisierung der therapeutischen Interventionen und entsprechende Entscheidungsfaktoren.

Operative Therapie

Für die Auswahlmöglichkeiten der chirurgischen Therapie spielen verschiedene Kriterien eine Rolle: Der Wunsch der Patientin, die Tumorgöße bzw. der Umfang der lokalen Ausbreitung, sowie das Ausmaß des Lymphknotenbefalls. Die Ziele einer chirurgischen Operation sind hierbei immer die maximale operative Kontrolle des Krebsgeschehens, ein optimales kosmetisches Ergebnis sowie eine exakte Stadien-Bestimmung, wozu auch die Gewebeasservierung zur Untersuchung prognostischer und prädiktiver Faktoren gerechnet

werden kann. Betrachtet man die historische Entwicklung der Brustkrebstherapie, so ist eine deutliche und konsequente Abnahme der operativen Radikalität zu beobachten. Die 1894 durch Halsted eingeführte radikale Mastektomie hielt sich bis in die 1960er Jahre und wurde durch die modifizierte radikale Mastektomie abgelöst. Aufgrund des Konzepts von B. Fisher, dass es sich bei Brustkrebs vorwiegend um eine systemische anstelle einer lokalen Erkrankung handelt, wurde im folgenden die brusterhaltende Operation mit adjuvanter (begleitender) Bestrahlung und medikamentöser systemischer Therapie immer weiter entwickelt.

Strahlentherapie

Für die Strahlentherapie bei Brustkrebs spielen ebenfalls individuelle Entscheidungsfaktoren eine große Rolle. Dabei handelt es sich vor allem um das Tumorstadium, das Ausmaß des Lymphknoten-Befalls und das Alter der Patientin. Generelles Ziel der Strahlentherapie ist die Reduktion des Risikos für Lokalrezidive und Fernmetastasen. Zur Personalisierung steht heute auch das Verfahren der intraoperativen Bestrahlung zur Verfügung. Hier wird eine direkte Bestrahlung des Tumorbettes im Rahmen der Operation anstelle einer anschließenden Strahlentherapie durchgeführt, die sonst eine Dauer von drei bis sechs Wochen aufweist. Aufgrund der direkten Anwendung ist zudem eine geringere Strahlendosis bei gleicher Wirksamkeit notwendig.

Medikamentöse Therapie

Die dritte Säule der Behandlung von Brustkrebs ist die medikamentöse Therapie, die auch als adjuvante Therapie bezeichnet wird. Bei einem primären Mammakarzinom existieren eine Reihe von Kriterien, welche die Therapie-Entscheidungen beeinflussen. Abgesehen von Alter und Menopausenstatus der Patientin werden die meisten dieser Parameter durch die pathologische Gewebeuntersuchung bestimmt: Histologischer Typ des Karzinoms, Tumorgöße, Resektionsrand, Lymphknotenbefall, Lymphangiosis, Grading sowie molekulare Eigenschaften des Tumors wie der Hormonrezeptorstatus (Östrogen- (ER)/Progesteron(PR)-Rezeptor), die Amplifikation des HER2-Gens und die Expression des Proliferationsmarkers Ki67.

Wie bereits angesprochen, sind Hormonrezeptor- und HER2-Status auch wichtige prädiktive Faktoren für eine anschließende adjuvante medikamentöse Therapie. Solche medikamentösen Therapien lassen sich drei Grundformen zuordnen, der endokrinen Therapie (wie z.B. Ta-

moxifen oder Aromatase-Inhibitoren), der zytotoxischen Chemotherapie, sowie der „zielgerichteten“ (targeted) Therapie. Bei Brustkrebs als klassischer hormonabhängiger Karzinomerkrankung spielt die endokrine Therapie eine herausragende Rolle und Tamoxifen stellt bis heute das erfolgreichste Krebsmedikament dar. Die Langzeitüberprüfung aus kontrollierten Studien einer fünfjährigen Tamoxifen-Behandlung von über zehntausend Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs zeigte eine Reduktion der Brustkrebsmortalität von etwa einem Drittel bei einer Beobachtungszeit von 15 Jahren.

Eine Weiterentwicklung des endokrinen Therapieansatzes stellt die Substanzklasse der Aromatase-Inhibitoren dar, welche die Bildung von Östrogenen durch das Enzym Aromatase im Fettgewebe blockieren, und nur bei postmenopausalen Patientinnen zu einer weiteren deutlichen Risikoreduktion führen. Zur Entscheidungsfindung bezüglich einer endokrinen Therapie sind die besten prädiktiven Faktoren verfügbar. Den klarsten prädiktiven Wert besitzt dabei der Östrogenrezeptor(ER)-Status des Tumors. Allerdings zeigen nicht alle ER-positiven Patientinnen ein Ansprechen, oder es treten trotz endokriner Therapie Rezidive auf. Viele Biomarker zur Prädiktion einer solchen endokrinen Resistenz wurden bereits vorgeschlagen und untersucht.

Eine Rolle kann z.B. eine pharmakologische Tamoxifen-Resistenz spielen, denn Tamoxifen wird erst in der Leber zum aktiven Wirkstoff Endoxifen metabolisiert und diese Umwandlung erfolgt im Wesentlichen über das Enzym CYP2D6. Aufgrund genetischer Unterschiede, je nach ethnischer Herkunft der Patientinnen, finden sich hierbei Gering-Metabolisierer, die schlechter bis gar nicht auf eine Tamoxifen-Therapie ansprechen, während solche mit einem guten Metabolisierungstyp eventuell von Tamoxifen in gleicher Weise profitieren wie von Aromatase-Inhibitoren. Allerdings besteht noch kein Konsens zu teilweise widersprüchlichen klinischen Daten zu CYP2D6-Polymorphismen. Damit ist ein klinischer Einsatz noch nicht möglich.

Im Gegensatz zur endokrinen Therapie existieren für die zytotoxische Chemotherapie bisher keine validen prädiktiven Faktoren, die ein Ansprechen auf spezifische Therapeutika vorhersagen können. Die Individualisierung der Therapieauswahl ist in diesem Fall vor allem durch das Fehlen von prädiktiven Faktoren für ein Ansprechen auf endokrine oder targeted Therapie gekennzeichnet, bei gleichzeitigem Vorliegen einer ungünstigen Konstellation der prognostischen Faktoren. Für zielgerichtete (targe-

ted) Therapien besteht dagegen der wichtigste prädiktive Faktor in der Anwesenheit des entsprechenden Targets. Die größte Bedeutung hat in diesem Zusammenhang der HER2-überexprimierende Typ des Mammakarzinoms.

Während die meisten Erfahrungen dazu in der Anwendung der HER2-Antikörper-Therapie (Trastuzumab) bestehen, wurden in neuerer Zeit verschiedene weitere Wege der HER2-Hemmung entwickelt, um die Wirksamkeit zu verbessern, Resistenzen zu überwinden, oder Kombinationstherapien durchzuführen. So spielen dort zum einen „small molecules“ wie Lapatinib eine Rolle, die die intrazelluläre Enzymaktivität der HER2-Rezeptortyrosinkinase inhibieren. Zum anderen existieren auch neue Antikörper, die andere Wirkmechanismen aufweisen, wie die Hemmung der Dimerisierung von HER2 (Pertuzumab) oder das Konjugat aus einem Antikörper und einem zytotoxischen Wirkstoff T-DM1 (Trastuzumab-Emtansin).

Mehrere Biomarker sind noch in der Präklinik

Für andere neue zielgerichtete Therapien wie z.B. mTOR-Inhibitoren (Everolimus, RAD001) sind verschiedene prädiktive Biomarker (PTEN, AKT, und S6) noch in der präklinischen Untersuchung. Die Verwendung von Mutationen in PTEN, PI3KCA oder des Phosphorylierungsstatus von AKT, um das Ansprechen auf mTOR-Inhibitoren vorauszusagen, zeigten bisher in ihrer klinischen Validierung noch nicht den ausreichenden Erfolg. Ein weiterer therapeutischer Ansatz ist die Verwendung von Wirtsfaktoren als Angriffsziel wie beispielsweise die Blutgefäßversorgung des Tumors (z.B. Antiangiogenese-Faktoren wie Avastin).

Eine konsequente Weiterentwicklung der adjuvanten medikamentösen Therapie ist die bereits vor der Operation durchgeführte neoadjuvante medikamentöse Therapie. Diese wurde im Wesentlichen von B. Fisher aufgrund des Konzeptes der systemischen Brustkrebserkrankung eingeführt. Sie erlaubt aufgrund eines Schrumpfens des Tumors durch die Chemotherapie, den Anteil an Patientinnen, die brusterhaltend operiert werden können deutlich zu erhöhen. Weiterhin ermöglicht die neoadjuvante Therapie ein Ansprechen des Tumors auf das Medikament direkt zu beobachten.

Diese Möglichkeit bietet mehrere verschiedene Vorteile gegenüber der klassischen adjuvanten Therapie. Zum einen kann bei unzureichendem Ansprechen auf ein spezifisches Medikament die Therapie durch Wechsel auf eine andere Substanz umgestellt und dadurch perfekt personalisiert werden. Zum zweiten hat die unmittelbare Beobachtung

des Therapieerfolges im Gegensatz zur abstrakten potentiellen Risikoreduktion einen förderlichen Einfluß auf die Compliance der Patientin. Und schließlich wird es für die klinische Forschung sehr viel schneller möglich, den therapeutischen Nutzen von Substanzen zu beurteilen, wenn das Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie als Surrogatmarker für den langfristigen Therapieerfolg anstelle von langjährigen Nachbeobachtungen verwendet wird.

In Bezug auf die Ebenbürtigkeit von neoadjuvanten und adjuvanten Ansätzen sind detaillierte Studien durchgeführt worden, die aufzeigen konnten, dass beide Methoden das Langzeitrisiko gleichwertig senken. Weitere Individualisierungen im therapeutischen Vorgehen, die sich aus der neoadjuvanten Therapie ergeben können sind z.B. die folgenden: Eine Verkürzung der adjuvanten Trastuzumab-Therapie bei solchen Patientinnen, die eine pathologische Komplettremission (pCR) nach neoadjuvanter Behandlung aufweisen (also auch mikroskopisch keinerlei Nachweis auf Resttumor zeigen), oder der Einsatz neuer Substanzen bei jenen tripel negativen Brustkrebsen (TNBC), die keine pCR auf die neoadjuvante Chemotherapie zeigten.

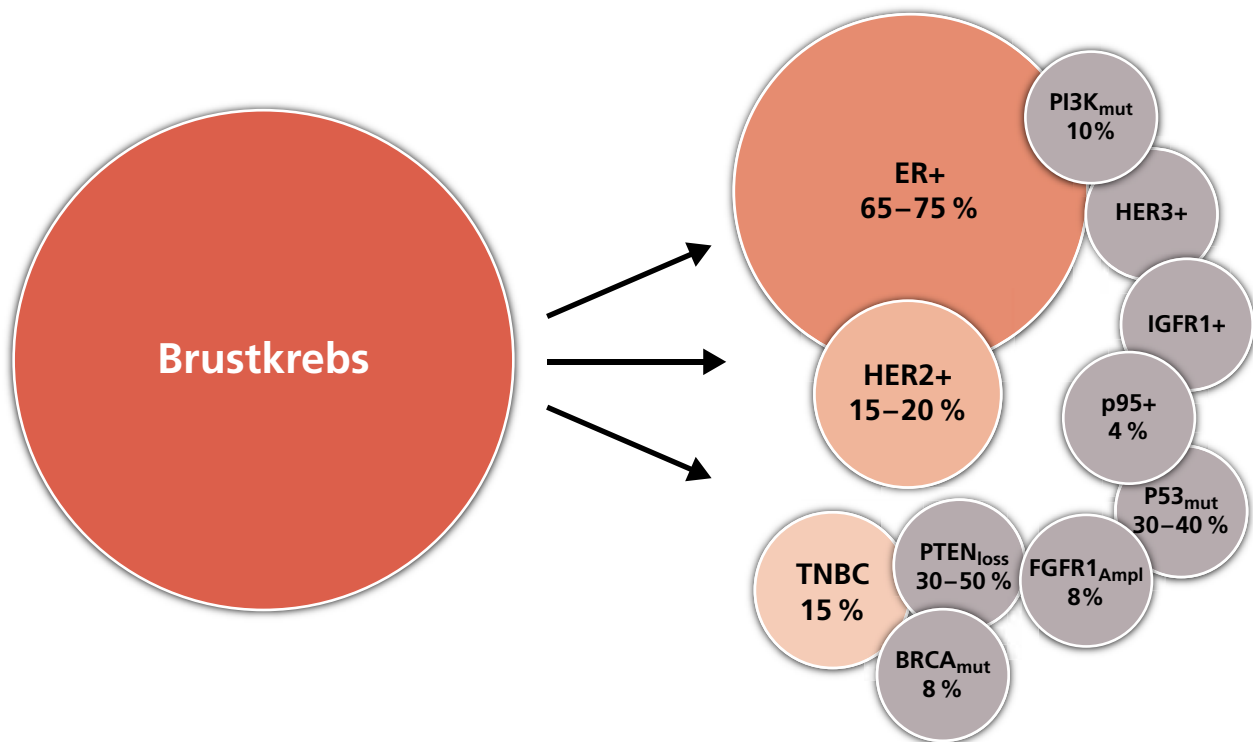
Ziel: Patientinnen eine unnötige Therapie ersparen

Jede zusätzliche medikamentöse Therapie liefert einen statistisch erfassbaren Gewinn für einen gewissen Anteil aller behandelten Patientinnen. Dies lässt sich am Beispiel einer ganz genau definierten Gruppe von Patientinnen aufgrund der heute klinisch angewandten Faktoren verdeutlichen. Betrachtet werden beispielsweise nur Patientinnen mit einem Alter von 60 Jahren, die ein Östrogenrezeptor-negatives, HER2-positives Mammakarzinom bei einer Tumorgöße von weniger als 2 cm ohne Lymphknotenbefall aufweisen. Diesen Patientinnen ist aufgrund der Datenlage der evidenzbasierten Medizin klar eine Chemotherapie mit zusätzlicher anti-HER2-Therapie (Trastuzumab) zu empfehlen.

Allerdings werden statistisch 4 % dieser Patientinnen aus anderen Gründen als ihrem Mammakarzinom versterben, 43 % der Patientinnen würden auch ohne medikamentöse Therapie nie ein Rezidiv erleiden und 21 % wären aufgrund der alleinigen Chemotherapie geheilt. Tatsächlich profitieren demnach nur 12 % der Patientinnen von der Trastuzumab-Behandlung.

Somit sollte eine perfekte personalisierte Medizin es in diesem Falle ermöglichen, 47 % dieser Patientinnen durch optimale prognostische Faktoren eine unnötige medikamentöse Therapie zu ersparen, 33 % der jeweils individuell

Brustkrebs umfasst viele Subtypen von Erkrankungen



Quelle: Kaufmann / persönliche Mitteilung, Pier-Franco Conte, Mailand, 2012



In dem Bestreben, die Heterogenität des Mammakarzinoms zu verstehen, wurden Subgruppen der Erkrankung definiert. Demnach handelt es sich bei Brustkrebs um eine ganze Gruppe verschiedener Subtypen von Erkrankungen.

effektivsten medikamentösen Behandlung zuzuführen und für die verbleibenden 20 %, welche hier immer noch einen Rückfall erleiden, innovative neue Medikamente zu entwickeln. Dieses Dilemma ist der Ausgangspunkt des Wunsches, die Heterogenität des Mammakarzinoms weiter zu verstehen und Subgruppen der Erkrankung zu definieren.

Diese Untersuchungen sind im letzten Jahrzehnt deutlich vorangeschritten und haben zu der Vorstellung geführt, dass es sich bei Brustkrebs nicht um eine einzelne Erkrankung handelt, sondern um eine ganze Gruppe von verschiedenen Subtypen von Erkrankungen (siehe Abb.).

Molekulare Tests aus der Genomics-Forschung

Molekulare Analysen durch moderne „Genomics“-Methodiken haben aufgedeckt, dass neben der histopathologischen Heterogenität des Mammakarzinoms, die dem Pathologen schon lange bekannt war, auch eine molekulare Heterogenität beschrieben werden kann. Wegweisende Arbeiten

waren hierzu die Definition der sogenannten „intrinsischen Subtypen“ des Mammakarzinoms.

In ihrer einfachsten Fassung stellen diese den sogenannten „Basal-like“ Subtyp, den „HER2-like“ Subtyp und zwei verschiedene „Luminal A“ und „Luminal B“ Subtypen dar. In Tabelle auf Seite 23 ist dargestellt, dass jene intrinsischen Subtypen auch mit den bekannten immunhistochemischen Kriterien wie Hormonrezeptor- und HER2-Positivität korrelieren und ebenfalls Unterschiede in ihrem Ansprechen auf medikamentöse Therapien aufweisen. So zeigt z.B. der Basal-like Brustkrebs eine schlechte Prognose, weist jedoch ein relativ gutes Ansprechen auf Chemotherapie auf. Neueste Untersuchungen deckten zudem auf, dass die molekulare Heterogenität noch weiter geht, und sich beispielsweise auch innerhalb der Gruppe der Basal-like Karzinome durch zusätzliche molekulare Marker Subtypen mit guter und schlechter Prognose unterscheiden lassen. Außerdem haben Genomics-Methoden auch zur Entwicklung einer Reihe von molekularen Tests geführt,

von denen es einige bereits bis zur Anwendung in der Klinik geschafft haben.

Zum größten Teil besitzen diese Tests vor allem einen prognostischen Wert und sind nur z.T. zur Prädiktion einsetzbar. In der Tabelle auf Seite 24 sind eine Reihe solcher genomischen Tests aufgeführt. Der MammaPrint® Assay der Firma Agendia basiert auf der Entwicklungsarbeit von Rosetta Inpharmatics Inc. und dem Netherlands Cancer Institute. Durch den Vergleich von prämenopausalen Patientinnen mit nodalnegativem Mammakarzinom wurden hier 70 Prognose-assoziierte Gene identifiziert und in einer zweiten Studie validiert. Bis vor kurzem konnte der MammaPrint Assay nur an Frischgewebe durchgeführt werden. Seit 2012 ist die Durchführung des MammaPrint Assays auch mit Paraffin-Material möglich und wird gemeinsam mit weiteren Test zur molekularen Subtypisierung (BluePrint, TargetPrint, TheraPrint) angeboten.

Zur abschließenden Evaluation der klinischen Wertigkeit des Tests wurde die prospektive MINDACT-Studie, deren Rekrutierung 2011 abgeschlossen wurde, durchgeführt. In ihrem Rahmen soll die Wertigkeit von MammaPrint im Vergleich zu den üblichen klinischen Variablen bei Patientinnen mit 0-3 befallenen Lymphknoten untersucht werden.

Recurrence Score gibt Risiko für Metastasierung an

Einer der ersten und gleichzeitig am besten untersuchten prognostischen Multigen-Test ist der Oncotype DX®. Mit Hilfe einer quantitativen PCR werden hier am Paraffinblock des Primärtumors neben fünf Referenzgenen 16 weitere Gene bestimmt, die durch ihren Zusammenhang mit Angiogenese, Proliferation, Invasion und Metastasierung prädiktive Bedeutung für das Auftreten eines Brustkrebsrezidivs besitzen.

Aufgrund eines speziell entwickelten Algorithmus entsprechend der Wertigkeit der einzelnen Faktoren wird der sogenannte Recurrence Score entwickelt, der sich am Risiko für eine Metastasierung innerhalb von zehn Jahren nach Erstdiagnose orientiert. Dabei wurde ursprünglich eine Low-risk-Gruppe bei Werten unter 18, eine Intermediate-risk-Gruppe bei Werten von 18-30 und eine High-risk-Gruppe (>30) definiert. In einer Validierungsstudie konnte bei nodal negativen Patientinnen gezeigt werden, dass die High-risk-Gruppe hinsichtlich ihrer Prognose von einer zusätzlichen Chemotherapie deutlich profitiert, während ein solcher Effekt in der Low-risk-Gruppe nur minimal ist. Die

Medikamentöse Therapie der molekularen Subtypen des Mammakarzinoms nach St. Gallen Konsensus 2011

Subtyp	IHC-Kriterien	Therapie
Basal-like	ER/PR/HER2 neg. (tripel-negativ)	Chemotherapie
HER2-like	HER-2 pos. ER und PR neg.	Chemotherapie + anti-HER2-Therapie
Luminal A	ER oder PR pos. HER-2 neg.	Endokrine Therapie
Luminal B	ER oder PR pos. Ki-67-high oder HER-2 pos.	Chemotherapie + endokrine Therapie + anti-HER2-Therapie (wenn HER2-pos.)

Quelle: Kaufmann, modifiziert nach Goldhirsch et al. 2011



Molekulare Analysen haben gezeigt, dass das Mammakarzinom nicht nur eine histopathologische, sondern auch eine molekulare Heterogenität aufweist.

Ergebnisse zur intermediären Risiko Gruppe sind jedoch noch unklar. Hier werden von der einzigen prospektiven Studie (TAILORx) erste Ergebnisse für 2013 erwartet.

Ebenfalls an Paraffinmaterial anwendbar ist der Endo-predict-Test, der darauf zielt solche Patientinnen zu identifizieren, die mit alleiniger antihormoneller Therapie optimal behandelt werden können und bei denen auf eine belastende Chemotherapie verzichtet werden kann. Dieser Test integriert neben den Ergebnissen des Genexpressionstests auch klinische Parameter mit in das Ergebnis. Der PAM50 Assay ist ein Gentest, der es anhand von Paraffingewebe aufgrund der Expressionsuntersuchung von 50 Genen erlaubt, die o.g. intrinsischen molekularen Subtypen des Mammakarzinoms zu definieren. Generell ist anzumerken, dass all diese genomischen Tests nicht die klassischen klinischen und pathologischen Parameter ersetzen können. Vielmehr kann die molekulare Klassifikation und Prädiktion gemeinsam mit diesen bekannten Faktoren ihren Beitrag für eine personalisierte Therapie liefern.

Individuelle Genom-Sequenzierung

Die allerneuesten Entwicklungen in der Personalisierung der Medizin finden sich auf dem Gebiet der kompletten

Überblick über molekulare Tests, die klinisch eingesetzt werden

Test	Mammaprint	Oncotype DX	Endopredict	PAM 50
Anbieter	Agendia	Genomic Health	Sividon	ARUP
Anzahl untersuchter Gene	70	21	11	50
Gewebematerial	Gefriermaterial	FFPE	FFPE	FFPE
Methode	DNA microarray	qRT-PCR	qRT-PCR	qRT-PCR
Bestimmung durch Zentrallabor	Ja	Ja	Nein	Ja
Indikation	Prognostisch, <61 J, Stage I–II, N0	Prognostisch, ER+, Tamoxifen	Prognostisch, ER+	Prognostisch, Subtyp-Klassifikator
Level of Evidence	III	II	II	III
AGO-Kriterium	+/-	+/-	+/-	-

FFPE: Formalin fixed paraffin embedded

Quelle: Kaufmann, modifiziert nach AGO-Leitlinie "Prognostische und prädiktive Faktoren"



Genomics-Methoden haben auch die Entwicklung mehrerer molekularer Tests nach sich gezogen, von denen einige inzwischen in der Klinik angewendet werden. Allerdings sind diese Tests nur zum Teil zur Prädiktion einsetzbar.

Genom-Sequenzierung (WGS – „Whole Genome Sequencing“). Die Zunahme der Sequenziergeschwindigkeit bei gleichzeitiger Kostenreduktion durch neue Technologien haben es ermöglicht, komplette Genomsequenzen von Tumoren bei einer Vielzahl von Patientinnen zu erhalten und die entsprechenden Ergebnisse mit den klinischen Eigenschaften des Tumors zu korrelieren.

Während z.B. auf dem Gebiet des Brustkrebs in den Jahren bis 2011 die komplette Genomsequenz von nur insgesamt vier Tumorproben publiziert wurde, erhöhte sich diese Zahl von Februar bis September 2012 auf fast 900 Proben. Die gesammelten Daten deckten eine immense Heterogenität des Mammakarzinoms auf der Ebene der Genom-Mutationen auf. Nur für drei Gene wurden bei mindestens 10 % aller Patientinnen Mutationen gefunden (TP53, PI3KA und GATA3), nur sechs Gene fanden sich bei mindestens 5 % der Patientinnen verändert. Die Mehrheit der etwa 20 000 gefundenen somatischen Mutationen bei 500 Patientinnen traten dagegen nur sporadisch auf.

Die häufigsten Mutationen bei Brustkrebs fanden sich in der PI3-Kinase sowie weiterhin am PI3K-mTOR-Signalweg beteiligter Proteine. Diese Veränderungen werden vor allem in den luminalen Subtypen beobachtet und sind mit einer Therapie-Resistenz bezüglich der endokrinen sowie

der Anti-HER2-Therapie assoziiert. Auch therapeutisch sind sie von großer Bedeutung, da sich eine ganze Reihe von Inhibitoren des PI3K-mTOR-Pathways in der klinischen Erprobung befinden. Das Whole Genome Sequencing kann somit sowohl therapeutische Targets identifizieren, als auch zur Tumorklassifikation beitragen.

Die große Tumorerogenität, die diese Ergebnisse aufgedeckt haben, spricht dafür, dass in Zukunft eine personalisierte Tumorsequenzierung denkbar erscheint, um für den individuellen Tumor sowohl therapeutische Angriffspunkte als auch Resistenzmutationen zur Prädiktion des Ansprechens zu identifizieren. Nach dieser Vorstellung lassen sich zudem patientenspezifische, personalisierte Tumormarker identifizieren, die für ein Monitoring der Erkrankung große Vorteile bieten, da sie z.B. eine hochempfindliche und dennoch hundertprozentig spezifische Detektion einzelner disseminierter Tumorzellen erlauben können.

Visionen

Bereits in der Vergangenheit war die Brustkrebsbehandlung von mehreren Paradigmenwechseln gekennzeichnet. Nach dem Wechsel von der ursprünglichen Vorstellung, dass vor allem loco-regionale Rückfälle das Überleben bei

Brustkrebs bestimmen, zur Theorie von B. Fisher, dass die loco-regionale Komponente keinerlei Einfluss besitzt, besteht heute Konsens, dass es sich bei Brustkrebs um eine systemische Erkrankung handelt trotz eines bedeutenden Einflusses des loco-regionalen Rezidivs.

Entsprechend entwickelte sich die adjuvante systemische Therapie als wichtiger Teil der Behandlung der Erkrankung und deren Fortentwicklung als neoadjuvante Therapie. Zukünftige Verbesserungen sind auf verschiedenen Gebieten anzustreben. Bei den Hormonrezeptor-positiven Luminal A und B Tumoren besteht die vornehmliche Aufgabe in der Überwindung von endokriner Resistenz, ebenso beim HER2-positiven Subtyp in der Überwindung von Resistenzen gegenüber einer Anti-Her2-Therapie. Bei den triple-negativen Karzinomen, die den „Basal-like“-Subtyp repräsentieren müssen neue zielgerichtete Therapien entwickelt werden. Ein begonnener Weg ist hier z.B. die Klasse der PARP-Inhibitoren.

Entwicklung nicht-invasiver Marker angestrebt

Auf dem Gebiet der Biomarker gibt es großes Interesse an einer Entwicklung weg von Markern, die auf Gewebe-Präparaten basieren, hin zu nicht-invasiven Markern z.B. aus dem Serum. Ein stark beforschtes Gebiet sind dabei im peripheren Blut zirkulierende Tumorzellen (CTC). Bei diesen Untersuchungen tritt oft das Problem auf, einzelne vom Tumor abstammende Zellen eindeutig vor dem Hintergrund der großen Zahl anderer Zellen zu identifizieren. Hierbei können wie oben bereits angesprochen die Methoden der kompletten Genomsequenzierung von Tumoren eindeutige Nachweismarker liefern. Denn Krebs ist im allgemeinen eine monoklonale Erkrankung, die ursprünglich aus einer einzelnen Körperzelle hervorgegangen ist. Diese Körperzelle hat aber im Laufe ihrer Entstehung seit der Embryonalentwicklung schon eine Reihe von zufälligen sogenannten „Passenger“-Mutationen erworben, die sie nun an all ihre Nachkommen weitergibt.

So wird es möglich, mehrere Dutzend spezifischer Mutationen zur sicheren Identifikation von Zellen, die aus dem Tumor stammen, zu verwenden. In Zukunft wird die Diagnostik somit immer mehr aufgrund molekularer anstelle von morphologischer Kriterien erfolgen. Therapeutisch werden gezielte Kombinationstherapien für diese molekular definierten Subgruppen Einsatz finden. Weiterhin wird versucht werden, das funktionelle Verständnis von Resistenzmechanismen zu vergrößern und neben den Tu-

morzellen selbst als therapeutischem Ansatz werden auch Wirtsfaktoren wie die Tumorumgebung und das Immunsystem weiter in den Fokus des Interesses wandern.

Literatur bei den Autoren

E-Mail-Kontakt:
Prof.M.Kaufmann@gmx.de und t.karn@em.uni-frankfurt.de

UNIV. PROF. DR. MED. DR. H.C. MANFRED KAUFMANN, M.D.



Professor Kaufmann war bis April 2012 Direktor der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt. 2006 bis 2008 war er Kongresspräsident der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG). Zudem ist er Gründer und Vorsitzender der „Aktion Bewusstsein für Brustkrebs“ und Träger vieler Auszeichnungen, zuletzt der Karl-Heinrich-Bauer-Medaille der Deutschen Krebsgesellschaft.



DR. PHIL. NAT. DR. MED. HABIL. THOMAS KARN



Dr. Karn studierte 1984-91 Mikrobiologie und promovierte 1992-95 im Fach Biochemie in Frankfurt. Nach seiner Postdoc-Zeit in Frankfurt und in der Antiinfektiva-Forschungsabteilung der Bayer AG in Wuppertal wechselte er 1998 an die Universitätsfrauenklinik Frankfurt, um eine Arbeitsgruppe für molekulare Gynäkologie im klinischen Umfeld aufzubauen.



Individualisierte Medizin – die Grenzen des Machbaren

Implikationen für Planung und Durchführung klinischer Studien

PD DR. STEFAN LANGE / PROFESSOR DR. JÜRGEN WINDELER / STELLVERTRETENDER LEITER UND LEITER DES INSTITUTS FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN (IQWiG), KÖLN



Im gegenwärtigen Fokus der „individualisierten Medizin“ steht der keineswegs neue Ansatz, die Therapieauswahl anhand von Patientencharakteristika vorzunehmen. Neu ist allenfalls, dass sich diese Auswahl vornehmlich an molekularbiologischen Markern aus den Bereichen der Genomik, Proteomik, Metabolomik, Transkriptomik etc. oder an moderner Bildgebung orientieren soll. Die aktuelle Diskussion bietet die Chance, dass sich die ebenfalls nicht neue Erkenntnis, die Wertigkeit von diagnostischen Markern und therapeutischen Konsequenzen als Einheit zu betrachten, breiter durchsetzt. Dabei lässt sich sehr einfach verdeutlichen, dass sich der wesentliche Nutzen einer Information allein aus der Wechselwirkung zwischen dieser Information und dem Effekt von Handlungsalternativen speist. Unmittelbar handlungsleitend ist eine qualitative Wechselwirkung, die vorliegt, wenn sich für Patienten mit einem bestimmten Merkmal eine klare Überlegenheit der einen Handlungsalternative über die andere ergibt. Um es sehr klar zu sagen: Individualisierte und Evidenz-basierte Medizin sind keine Gegensätze!

Einleitung

Der Begriff „individualisierte Medizin“ (oder auch „personalisierte Medizin“) steht für eine Reihe von Ansätzen medizinischer Interventionen: Von der im wahrsten Sinne Wortes individualisierten Anfertigung von Medizinprodukten (z.B. Prothesen) über die Therapiesteuerung mittels Biomarker (z.B. eine am INR-Wert ausgerichtete Antikoagulation) bis hin zu der Therapieauswahl anhand von Patientencharakteristika. Letzteres wird auch als „stratifizierende Medizin“ oder „Präzisionsmedizin“ bezeichnet.

Eine Therapie anhand von Patientencharakteristika auszuwählen, ist keineswegs neu und reicht bis in die Antike zurück [Bondio MG, Michl S. 2010]. Und auch die Homöopathie hat seit je für sich reklamiert, die Therapieauswahl individualisiert anhand der Symptome und klinischen Erscheinungen der Patienten vorzunehmen: „The homeopathic case history aims to ascertain the totality of signs and symptoms of each patient, enabling the selection of an individualized homeopathic medicine“ [Adler UC et al. 2011]. Neu ist allenfalls, dass sich diese Auswahl vornehmlich an molekularbiologischen Markern aus den Bereichen der Genomik, Proteomik, Metabolomik, Transkriptomik, etc. orientiert bzw. orientieren soll. Auch moderne Bildgebung (z.B. mittels PET/CT) soll zunehmend diesem Zweck dienen. Der vorliegende Beitrag widmet sich ausschließlich solchen Ansätzen einer stratifizierenden Medizin. Das heißt nicht, dass nicht auch die anderen Ansätze einer jeweiligen Evaluation bedürfen. Aber die aktuelle Diskussion dreht sich im Wesentlichen um die stratifizierende Medizin als Ausdruck einer individualisierten Medizin, im Besonderen im Bereich der Onkologie.

Die Versprechungen, die mit der Individualisierten Medizin einhergehen, sind größtenteils enorm und erreichen mitunter Ausmaße einer Hybris. Proportional zu diesen Versprechungen gehen Befürchtungen über die Schwierigkeiten, den Nutzen entsprechender Methoden nachzuweisen. So ließ sich der Präsident der amerikanischen Krebsgesellschaft des Jahres 2011 vernehmen: „We can no longer think of cancer as one disease. Even something like lung cancer could be hundreds of distinct cancers, each defined by specific molecular characteristics requiring different treatment approaches. This makes research more challenging, but the payoff for patients will be enormous“ [Kris MG, Meropol NJ, Winer EP 2011].

In einer Broschüre der Koalition für personalisierte Medizin aus den USA heißt es gar: „Patients with melanoma, metastatic lung, breast, or brain cancers, and leukemia are now being routinely offered a ‘molecular diagnosis’ in some clinical centers, allowing their physicians to select tailored treatments that can greatly improve their chances of survival“ [Personalized Medicine Coalition. The Case for Personalized Medicine].

Individualisierte und Evidenz-basierte Medizin sind keine Gegensätze, wie manchmal kolportiert wird, getreu dem Motto: Evidenz-basierte Medizin sei etwas für die Massenversorgung, individualisierte Medizin dagegen etwas auf den Einzelnen passgenau zugeschnittenes (sozusagen ein „Premiumprodukt“, für das dann konsequenter Weise auch „Premiumpreise“ verlangt werden können – doch das ist eine andere Geschichte). Die immer noch vergleichsweise wenigen, real existierenden Beispiele für klinisch etablierte oder gar behördlich zugelassene bzw. vorgeschriebene molekularbiologische Marker für die The-

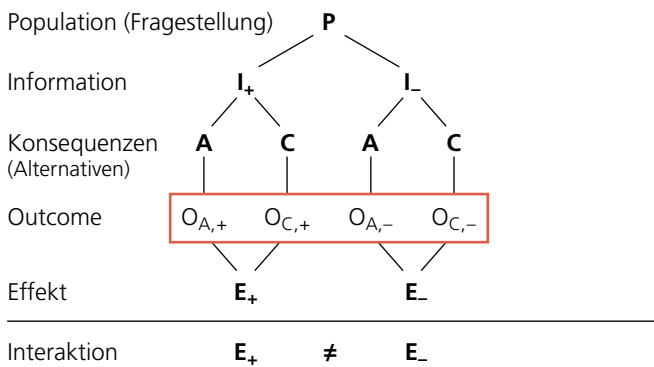
rapieauswahl in der Onkologie belegen das Gegenteil: Erstens wurden diese nur auf Basis von aufwändigen klinischen Studien identifiziert und etabliert, und zweitens werden damit weiterhin Gruppen von Patienten charakterisiert, so wie zuvor und immer noch Gruppen von Patienten anhand von klinischen Merkmalen (z.B. Symptomen) charakterisiert werden.

Allerdings birgt die gegenwärtige Aufmerksamkeit für eine individualisierte Medizin doch eine Chance für etwas Neues: Dass sich nämlich die keineswegs neue Erkenntnis, die Wertigkeit von diagnostischen Markern und therapeutischen oder auch präventiven Ansätzen als Einheit zu betrachten, breiter durchsetzt. Denjenigen, die sich vor Jahrzehnten mit der Evaluierung diagnostischer Verfahren befasst haben, war bereits damals klar, dass Informationsgewinn allein keinen Wert an sich hat, sondern dieser sich in aller erster Linie an den möglichen Konsequenzen bemisst, die aus dieser Information resultieren.

Der Wert von Information

Was ist es wert, zu wissen, innerhalb der nächsten 12 Monate mit einer Wahrscheinlichkeit von etwa 80% zu sterben? Eine solche Information kann beispielsweise ein Biomarker bei einer bestimmten Krebserkrankung liefern. Nun, das mag einen Wert haben, wenn es nachfolgend unterschiedliche Optionen des Handelns gibt und der Erfolg dieser Handlungsoptionen vom Risiko (der Prognose) abhängt. Dieser Zusammenhang von (diagnostischer oder prognostischer) Information und „Erfolg“ einer Intervention – in der Evidenz-basierten Welt sollte eher von einem „Effekt“ gesprochen werden – wird statistisch-technisch als Wechselwirkung oder Interaktion bezeichnet.

Der Wert von Information

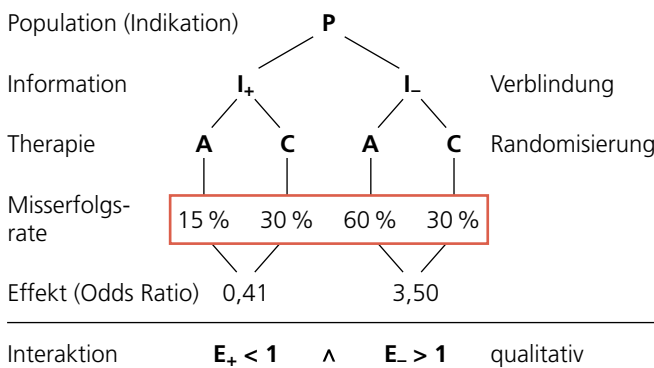


Quelle: Stefan Lange, Jürgen Windeler



Abbildung 1: Bei einer Interaktion handelt es sich um den Zusammenhang zwischen einer diagnostischen oder prognostischen Information und dem Effekt einer Intervention.

Qualitative Wechselwirkung mit gegenläufigen Effekten



Quelle: Stefan Lange, Jürgen Windeler



Abbildung 2: Diese Situation einer qualitativen Wechselwirkung ist selten, da in Studien aufgrund der Vorannahmen oft der Vergleich von A und C auf Patienten in nur einem Stratum beschränkt wird.

In Abbildung 1 wird dies für den einfachen Fall einer binären Information (positiv/negativ) und dem Vorliegen zweier (möglicher) Konsequenzen (Handlungsoptionen) C (für Kontrolle) und A (für Alternative) schematisch dargestellt. Um das Bild komplett zu machen, bedarf es noch der Festlegung eines Kriteriums (Outcome) anhand dessen der Erfolg, der Effekt (E) gemessen wird. Wenn der Effekt in der Gruppe I₊ ein anderer als in der Gruppe I₋ ist, dann liegt eine Wechselwirkung vor.

Und aus dieser Abbildung wird auch sofort deutlich, was für ein Studiendesign erforderlich ist, um den Nutzen eines Biomarkers zu evaluieren: Idealerweise handelt es sich um einen randomisierten Vergleich der beiden Alternativen A und C, denn nur in einem randomisierten Vergleich lässt sich (theoretisch) verzerrungsfrei ein Effekt schätzen. Und in einer solchen Studie wird gleichzeitig die Information I erhoben, die möglichst für die Dauer der Studie verblindet bleibt. Durch die möglichen Ausprägungen von I ergeben sich im einfachen binären Fall zwei Strata, für die die Effekte in I₊ und I₋ getrennt geschätzt werden. Daher rührt die alternative Bezeichnung stratifizierende Medizin.

Wechselwirkung

Abbildung 2 kennzeichnet die ideale Situation einer qualitativen Wechselwirkung: Für Patienten in Stratum I₊ ergibt sich eine klare Überlegenheit der Therapie A gegenüber Therapie C (gemessen an dem Kriterium „Misserfolgsrate“ und operationalisiert durch das Effektmaß Odds Ratio), während es in Stratum I₋ genau umgekehrt ist (Überlegenheit von C gegenüber A). Eine solche Situation findet sich selten, da mehr oder weniger klare pathophysiologische Vorstellungen häufig dazu (ver-)führen, von vornherein in Studien den Vergleich von A und C auf Patienten einzuschränken, die ein gewisses Merkmal (z.B. das Merkmal I₊) aufweisen (so genanntes „Anreicherungsdesign“).

Dennoch gibt es ein recht aktuelles Beispiel, nämlich den Vergleich des Tyrosinkinashemmers Gefitinib gegenüber der Kombinationschemotherapie aus Carboplatin und Paclitaxel bei Patienten mit einem fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinom. Bei Vorliegen einer EGFR-Mutation im Tumorgewebe zeigte sich in einer Studie ein klarer Vorteil für Gefitinib in Bezug auf das progressionsfreie Überleben (Hazard Ratio 0,48 [95%-Konfidenzintervall: 0,36-0,64]). Wenn eine solche Mutation nicht nachgewiesen werden konnte, ergab sich ein klarer Nachteil (Hazard Ratio 2,85 [2,05-3,98]) [Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, Sunpawaravong P, Han B, Margono B, Ichinose Y, Nishiwaki Y, Ohe Y, Yang JJ, Chewaskulyong B, Jiang H, Duffield EL, Watkins CL, Armour AA, Fukuoka M. 2009].

Eine qualitative Wechselwirkung kann auch dann angenommen werden, wenn ein (beispielsweise) positiver Effekt in dem einen Stratum nachgewiesen werden kann, nicht aber im anderen. Abbildung 3 zeigt eine derartige Konstellation, bei der sich im Stratum I kein Unterschied

im Outcome zwischen den beiden Alternativen zeigen lässt. Klassisches Beispiel für eine derartige Interaktion ist die Gabe von selektiven Östrogenrezeptormodulatoren (z.B. Tamoxifen) nur bei Patientinnen mit Brustkrebs, bei deren Tumore Hormonrezeptoren nachgewiesen werden können. Bei Rezeptor-negativen Patientinnen entfalten solche Medikamente keine Wirkung [Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) 2005].

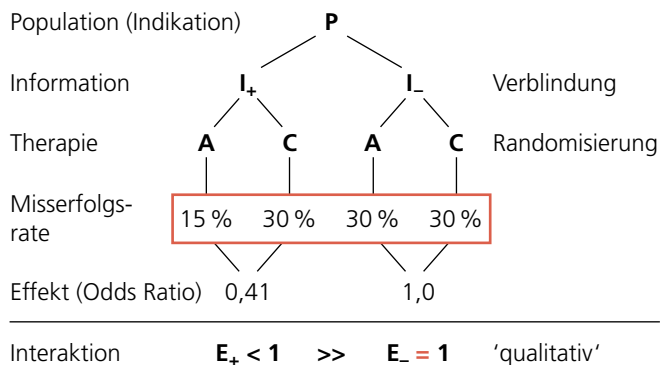
Problematisch wird die Situation, wenn zwischen Information und Therapieeffekt eine quantitative Wechselwirkung vorliegt (Abbildung 4). Hier würde die Wahl für Therapie A auf Basis der Information dazu führen, dass den Patienten im Stratum I. mit dem kleineren Therapieeffekt eine dennoch wirksame Therapie vorenthalten wird. Die Entscheidung für Therapie A muss sich dann also auf weitere Kriterien stützen. Sind es allein monetäre Erwägungen, wäre das schlicht ein Fall von Rationierung.

Bei Vorliegen einer qualitativen Wechselwirkung ist die aus der Bestimmung des Biomarkers resultierende Information unmittelbar handlungsleitend. In einem solchen Fall wird auch von einem prädiktiven Biomarker gesprochen, in Abgrenzung von einem Marker, der lediglich prognostische Information (z.B. etwa 80%-ige Wahrscheinlichkeit innerhalb eines Jahres zu sterben) liefert [Sargent DJ, Conley BA, Allegra C, Collette L. 2005]. Während es nur sehr wenige prädiktive Biomarker gibt, ist die Fülle an (Literatur zu) prognostischen Biomarkern unübersehbar [Ioannidis JP, Tzoulaki I. 2010]. Der Kontrast ist bedrückend: Nur prädiktive Biomarker haben einen Patienten-relevanten Nutzen, prognostische Biomarker letztlich nicht.

Anreicherungsdesign

Das in den Abbildungen 1-4 verwendete Schema ermöglicht es, alternative Studiendesigns und insbesondere auch deren Schwächen aufzuzeigen. In Abbildung 5 ist das – bereits oben kurz angesprochene – Anreicherungsdesign dargestellt. Bei einem solchen Design wird eine qualitative Wechselwirkung – zumeist auf Basis von pathophysiologischen Vorstellungen – vorausgesetzt. Beispiele dafür sind die Studien, die zur Zulassung von Trastuzumab beim Her2/neu-positiven Mammakarzinom [Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, Tan-Chiu E, Martino S, Paik S, Kaufman PA, Swain SM, Pisansky TM, Fehrenbacher L, Kutteh LA, Vogel VG, Visscher DW, Yothers G, Jenkins RB, Brown AM, Dakhil SR, Mamounas EP, Lingle WL, Klein PM, Ingle JN, Wolmark N 2005] oder

Qualitative Wechselwirkung mit Null-Effekt in einem Stratum

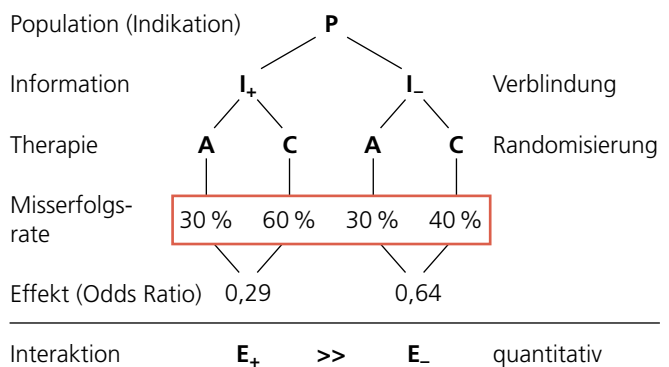


Quelle: Stefan Lange, Jürgen Windeler



Abbildung 3: In dieser Konstellation wird in einem Stratum ein positiver Effekt nachgewiesen, in dem anderen aber nicht.

Quantitative Wechselwirkung



Quelle: Stefan Lange, Jürgen Windeler

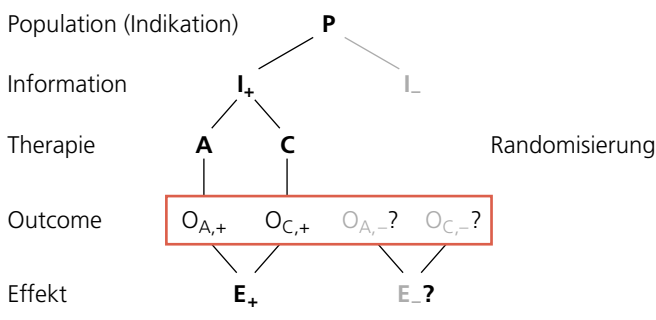


Abbildung 4: Die Wahl der Therapie A würde auf Basis der Information dazu führen, dass den Patienten im Stratum I. mit dem kleineren Therapieeffekt eine dennoch wirksame Therapie vorenthalten wird.

von Vemurafenib beim BRAF-positiven fortgeschrittenen malignen Melanom [Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, Dummer R, Garbe C, Testori A, Maio M, Hogg D, Lorigan P, Lebbe C, Jouary T, Schadendorf D, Ribas A, O'Day SJ, Sosman JA, Kirkwood JM, Eggermont AM, Dreno B, Nolop K, Li J, Nelson B, Hou J, Lee RJ, Flaherty KT, McArthur GA 2011] geführt haben.

In beiden Situationen wurden ausschließlich solche Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die das je-

Anreicherungsdesign



Quelle: Stefan Lange, Jürgen Windeler



Abbildung 5: Im Fall eines Anreicherungsdesigns wird eine qualitative Wechselwirkung zumeist auf Basis von pathophysiologischen Vorstellungen vorausgesetzt.

weilige molekularbiologische Charakteristikum aufweisen, und in den Studien wurden unbestreitbar Patienten-relevante Vorteile beobachtet. Dennoch existiert ein Problem: Pathophysiologische Ideen können falsch oder zumindest unvollständig sein; und dann liefern auch darauf basierende Studien falsche oder zumindest unvollständige Informationen.

Im Fall von Trastuzumab wurde zu Beginn des Jahres 2012 eine Studie veröffentlicht, in die Brustkrebs-Patientinnen mit einem Her2/neu-negativen Primärtumor eingeschlossen und mit Trastuzumab therapiert wurden. Dabei handelt es sich quasi um das fehlende Stratum aus Abbildung 5. Und in der Tat wurde in der Studie ein statistisch signifikanter Vorteil von Trastuzumab gegenüber Placebo in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben beobachtet [Georgoulas V, Bozionelou V, Agelaki S, Perraki M, Apostolaki S, Kallergi G, Kalbakis K, Xyrafas A, Mavroudis D 2012].

Als Erklärung für diesen eigentlich überraschenden Befund wurden im Blut zirkulierende Tumorzellen angeführt, die – anders als der Primärtumor – Her2/neu-positiv waren. Bereits zuvor hatten andere Autoren darauf hingewiesen, dass das Bild von Trastuzumab beim Mammakarzinom möglicherweise unvollständig ist bzw. war [Mandrekar SJ, Sargent DJ. 2009]. Neben der Intensivierung einer Behandlung können in einem Anreicherungsdesign auch de-eskalierende Strategien im Sinne einer Nicht-Unterlegenheitsfragestellung überprüft werden.

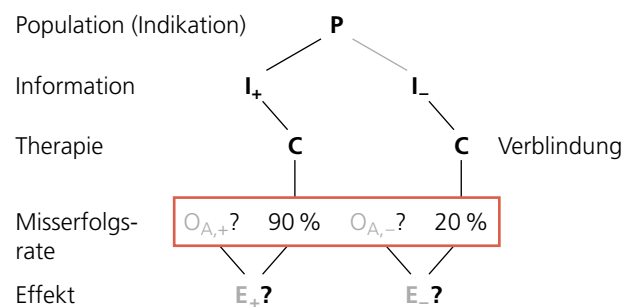
Die besondere Bezeichnung „Anreicherungsdesign“ ist im Grunde genommen ein wenig überspannt: Letztlich wird jede klinische Studie durch die Ein- und Ausschluss-

kriterien in diesem Sinne „angereichert“ durchgeführt. Und genau das wurde in der Vergangenheit und wird immer noch häufig beklagt, dass nämlich klinische Studien aufgrund ihrer zum Teil rigiden Selektionskriterien ein nur unvollständiges, häufig die (Alltags-)Realität nicht ausreichend widerspiegelndes Bild abgeben würden. Studien mit „Anreicherungsdesign“ können somit gleichzeitig zu einem doppelten Dilemma führen: Ist es ethisch und sozialrechtlich gerechtfertigt, Patienten, die die geforderten Ein- und Ausschlusskriterien der zugrunde liegenden Studien nicht erfüllen, die entsprechende Therapie – sofern sie sich als überlegen erwiesen hat – vorzuenthalten? Und ist es umgekehrt statthaft, solchen Patienten eine derartige Therapie anzubieten, weil Zweifel an der Übertragbarkeit bestehen?

Eine ernsthafte Auseinandersetzung mit diesem Dilemma hätte unter Umständen erhebliche Implikationen für unsere Studienkultur: Anstatt Studien immer effizienter zu planen und damit Fallzahlen zu minimieren, müssten vielmehr die Studien viel breiter und mit viel größeren Fallzahlen durchgeführt werden. Nur mit solch großen Fallzahlen und mit minimalen Ein- und Ausschlusskriterien versehenen Studien ließen sich die Wechselwirkungen zwischen relevanten Patientenmerkmalen und Therapieeffekt schätzen, die letztendlich handlungsleitend sind.

Einschränkend kann dazu bemerkt werden, dass sehr große Fallzahlen nur dann vonnöten sein werden, wenn auch die Therapieeffekte in den relevanten Strata klein oder mäßig sind. Wenn die eingangs zitierte Behauptung der Koalition für personalisierte Medizin aus den USA zuträfe, dass sich durch die (neuen) „zielgerichteten“ („in-

Prognosestudie



Quelle: Stefan Lange, Jürgen Windeler



Abbildung 6: Bei der Prognose-Studie erfolgt kein Therapievergleich, sondern es wird lediglich das Outcome der Patienten je nach Ausgang des Biomarkers beobachtet.

dividualisierten“) Therapien die Überlebenschancen von Patienten mit fortgeschrittenem malignem Melanom, metastasiertem Lungenkrebs, Brustkrebs, oder bösartigen Hirntumoren außerordentlich („greatly“) verbessert hätten, dann wären auch die entsprechenden Studien mit außerordentlich kleinen Fallzahlen ausgekommen. Die zitierte Behauptung trifft allerdings nicht zu: Wenngleich z.B. durch Vemurafenib beim BRAF-positiven metastasierten malignen Melanom ein als erheblich zu bezeichnender Zugewinn an Lebenszeit beobachtet werden konnte, ändert dies (bis jetzt) nichts an der zumeist infausten Prognose der Grunderkrankung, im Wesentlichen deshalb, weil die Tumore eine Resistenz entwickeln.

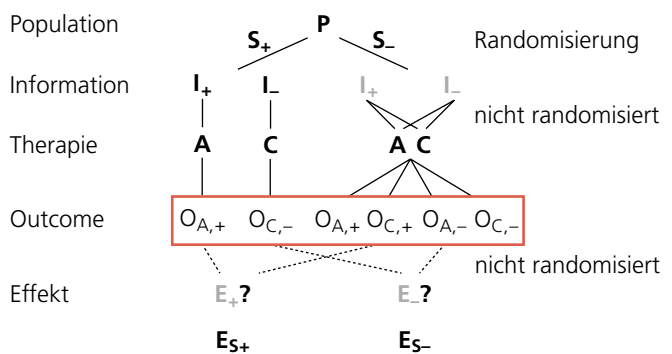
Eine besondere Variante des Anreicherungsdesign besteht darin, in beiden Strata unterschiedliche Therapieansätze miteinander zu vergleichen. Bei der HD18-Studie z.B., in die Patienten mit Hodgkin-Lymphom in einem fortgeschrittenen Stadium eingeschlossen werden, wird nach zwei Zyklen einer Chemotherapie ein Interims-Positronenmissionstomogramm (Interims-PET) durchgeführt. PET-positive Patienten, bei denen von einer ungünstigeren Prognose ausgegangen wird, werden in die Standard-Fortführung der Chemotherapie oder in eine zusätzliche Gabe von Rituximab – also eine Therapie-Eskalation – randomisiert (Ziel: Überlegenheitsnachweis), während bei PET-negativen Patienten eine Randomisierung zwischen der Standard-Fortführung der Chemotherapie und einer de-eskalierenden Strategie erfolgt (Ziel: Nicht-Unterlegenheitsnachweis) [Dietlein M, Eich HAT, Fuchs M, Borchmann P, Engert A, Kobe C. 2010].

Das Besondere an dieser Variante besteht in dem in beiden Strata für den Therapievergleich eingesetzten Standard-Arm, der eine Kontrolle der wesentlichen Grundannahme erlaubt, dass nämlich die PET-Untersuchung eine überaus überzeugende Prognose-Abschätzung erlaubt, die den jeweiligen Vergleichsarm in dem komplementären Stratum quasi verbietet. Dennoch bleibt vom Grundsatz her auch hier das Bild unvollständig.

Prognose

Ein anderes unvollständiges Design ist die Prognose-Studie, bei der kein Therapievergleich erfolgt, sondern lediglich das Outcome der Patienten je nach Ausgang des Biomarkers beobachtet wird (Abbildung 6). In dem absichtlich extrem gewählten Zahlenbeispiel weist der Marker eine durchaus beachtliche prognostische „Güte“ auf: Das Odds Ratio für

Strategie-Design



Quelle: Stefan Lange, Jürgen Windeler



Abbildung 7: Beim Strategiedesign wird nicht zwischen zwei Therapien verglichen, sondern es wird die diagnostisch-therapeutische Kette als Ganzes geprüft.

ein schlechtes Outcome beträgt für Marker-positive gegenüber Marker-negativen Patienten 36! Dennoch wäre der Marker nicht handlungsleitend, wenn bei einem putativen Therapievergleich in Stratum I₊ 80% der Patienten unter Therapie A ein schlechtes Outcome hätten und in Stratum I₋ 10% der Patienten. Denn dann existierte für das fiktive Zahlenbeispiel keine Wechselwirkung zwischen (Marker-basierter) Information und Therapieeffekt, und allen Patienten sollte Therapie A angeboten werden.

Strategie-Design

Um das Bild komplett zu machen, sei noch das „Strategie-Design“ erwähnt, bei dem nicht zwischen zwei Therapien, sondern zwischen zwei Strategien verglichen wird (Abbildung 7): Auf der einen Seite eine Strategie, bei der auf Basis der Marker-basierten Information die Therapie ausgewählt wird, auf der anderen Seite das Standardvorgehen, bei dem der Marker erst gar nicht bestimmt oder das Ergebnis nicht bekanntgegeben und für die Therapieauswahl herangezogen wird. Im Extremfall erhalten bei diesem Design die Patienten im Kontrollarm nur eine, nämlich die Standardtherapie. Es ist aber durchaus möglich, dass bereits beide Therapiealternativen verfügbar sind, die Auswahl sich aber nach anderen Kriterien richtet.

Bei einem Strategie-Design wird die diagnostisch-therapeutische Kette als Ganzes geprüft, so dass die Wechselwirkung zwischen Information und Therapieeffekt nicht mehr geschätzt werden kann. Dies hat insbesondere bei einem negativen Ausgang einer solchen Studie den Nach-

teil, dass unklar bleibt, ob der Marker nicht ausreichend prädiktiv ist oder die eine Therapie gegenüber der anderen keinen Vorteil hat. Darüber hinaus ist ein derartiges Design in gewisser Weise weniger effizient, da sich – wie die Abbildung 7 verdeutlichen soll – in beiden Vergleichsarmen identisch behandelte Patienten mit gleichen Charakteristika befinden, der Kontrast also verwischt wird. Je weniger Patienten durch den Marker identifiziert werden sollen bzw. können, für die ggf. eine alternative Therapie infrage kommt, desto schwieriger wird es sein, Unterschiede zwischen den Strategien in einer solchen Studie aufzudecken.

Ein Vorteil des Strategie-Designs ist demgegenüber, dass hierbei über den reinen Informationsgewinn hinausgehende Effekte einer Test-Anwendung geprüft werden können, seien es direkt physische Komplikationsmöglichkeiten bei invasiven Testverfahren oder auch durch die Information getriggerte psychische (Neben-)Wirkungen [Bossuyt PM, McCaffery K. 2009].

Typisches Einsatzgebiet für das Strategie-Design sind die großen Screening- bzw. Früherkennungsuntersuchungen, z.B. zum Nutzen eines Mammographie- oder PSA-Screenings. Doch auch der Nutzen von diagnostischen Tests wird im Rahmen solcher Designs geprüft, mitunter selbst dann, wenn der Test nahezu perfekte Test-Gütekriterien aufweist und theoretisch nur noch das „Offensichtliche“ nachzuweisen ist. Beispielsweise wurde im Rahmen einer randomisierten Studie untersucht, ob ein Screening auf das Vorliegen eines bestimmten genetischen Merkmals (HLA-B*5701) vor einer geplanten Therapie mit Abacavir bei Patienten mit einer HIV-Infektion das Auftreten einer Hypersensitivitätsreaktion (die mit Abacavir in Zusammenhang gebracht wurde) verhindern kann. In der Interventionsgruppe wurde bei Vorliegen von HLA-B*5701 auf ein anderes Präparat gewechselt, während in der Kontrollgruppe für alle Patienten Abacavir vorgesehen war [Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, Jägel-Guedes E, Rugina S, Kozyrev O, Cid JF, Hay P, Nolan D, Hughes S, Hughes A, Ryan S, Fitch N, Thorborn D, Benbow A 2008].

Die Studie endete – erwartungsgemäß? – positiv: Immunologisch bedingte Hypersensitivitätsreaktion traten in der Interventionsgruppe nicht auf, gegenüber einem Anteil von knapp 3 % in der Kontrollgruppe. Für solche immunologisch bedingten Hypersensitivitätsreaktionen hatte der eingesetzte Screening-Test eine Sensitivität von 100%, bei einer Spezifität von annähernd 97%.

Fazit

Durch die sogenannte individualisierte Medizin ergeben sich bis auf Detailfragen keine besonderen Herausforderungen für die Planung und Durchführung klinischer Studien. Vielmehr müssen lediglich bereits seit langem bekannte Prinzipien der Einheit von Diagnostik und Therapie stärker in der klinischen Forschung verinnerlicht werden, auch wenn manche medizinische Fachgesellschaften hier noch einem gewissen Anachronismus verfallen zu sein scheinen. Die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin hat zum Beispiel ihre Position vertreten, dass die Verknüpfung von diagnostischer Methode und therapeutischem Ansatz zum Nachweis eines Patienten-relevanten Nutzens grundsätzlich abgelehnt werde [Kotzerke J, Dietlein M, Grünwald F, Bockisch A. 2010].

Dabei soll nicht verschwiegen werden, dass sich eine bestimmte Analyse-Methode, nämlich die Analyse von Subgruppen, aus der biometrischen „Schmuddel-Ecke“ befreien muss. Während es früher – etwas überspitzt formuliert – hieß: „Subgroups kill people“ [Van Gijn J. 1995], gilt heute eher: „Not doing subgroup analyses has very probably killed more people“ [Rothwell PM. 2005]. Letztlich ist individualisierte Medizin nichts anderes als „Subgruppen-Medizin“.

Im Übrigen bedarf die Prüfung stratifizierender Therapie-Entscheidungen nicht immer, zumindest nicht sofort der ausschließlich prospektiven Validierung. Beispielsweise wurde die Bedeutung des KRAS-Mutationsstatus für die Therapieauswahl beim (fortgeschrittenen) kolorektalen Karzinom auf Basis bereits durchgeführter randomisierter Therapiestudien entdeckt und verifiziert [Ginsburg GS, Kuderer NM 2012]. Voraussetzung dafür ist das Aufbewahren von Tumorproben möglichst aller Patienten aus klinischen Studien. Dies dürfte dann schon eine weitgehend logistische und juristische Herausforderung für die Zukunft sein, nämlich das Sammeln, Aufbewahren und Zur-Verfügung-Stellen solcher Proben.

Allerdings muss konstatiert werden, dass der statistische Nachweis von tatsächlich qualitativen Wechselwirkungen gegenwärtig nicht zum Standard-Repertoire biometrischer Analysen gehört. Allenfalls wird auf das Vorliegen irgendeiner (auch quantitativen) Wechselwirkung getestet, was im Grunde genommen recht uninteressant ist. Methodisch angemessener wäre es, eine mehr als irrelevante Wechselwirkung zu definieren und diese mit Hilfe eines

statistischen Hypothesentests (mit üblichem Irrtumsniveau) auszuschließen. In letzter Konsequenz führt das dazu, jegliche quantitative Wechselwirkung als irrelevant zu deklarieren, um dann zu einem Test auf qualitative Wechselwirkung zu gelangen [Gail M, Simon R. 1985]. Hier gibt es einen gewissen Nachholbedarf und auch einen Bedarf an Weiterentwicklungen, da entsprechende statistische Tests eine vergleichsweise geringe Power besitzen.

Eines ist auf jeden Fall klar: Individualisierte und Evidenzbasierte Medizin sind keine Gegensätze!

Literatur bei den Autoren

E-Mail-Kontakt: stefan.lange@iqwig.de und juergen.windeler@iqwig.de

PD DR. MED. STEFAN LANGE

*Dr. Lange studierte von 1982 bis 1989 Humanmedizin an der Universität Düsseldorf und promovierte dort 1994. Von 1989 bis 1993 war er, zunächst als Arzt im Praktikum, später als Assistenzarzt, an der Medizinischen Klinik des Ferdinand-Sauerbruch-Klinikums in Wuppertal tätig. 1993 wechselte er an die Abteilung für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie der Ruhr-Universität Bochum. Im Jahr 2003 habilitierte er sich an der Ruhr-Universität und erhielt die *Venia legendi* für das Fachgebiet „Medizinische Biometrie und Klinische Epidemiologie“. Im November 2004 erfolgte der Wechsel an das IQWiG. Dort ist er seit 2005 stellvertretender Leiter.*



PROFESSOR DR. MED. JÜRGEN WINDELER

Professor Windeler hat Humanmedizin an der Universität Göttingen und an der Medizinischen Hochschule Lünebeck studiert. Nach seiner Promotion arbeitete er ab 1988 als Assistenzarzt und Wissenschaftlicher Mitarbeiter an mehreren Universitäten, zuletzt war er – nach der Habilitation 1993 – stellvertretender Leiter der Abteilung für Medizinische Biometrie an der Universität Heidelberg. Zwischen 1999 bis 2004 war Windeler Leiter des Fachbereichs Evidenzbasierte Medizin beim Medizinischen Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen (MDS) in Essen, seit 2004 dort Stellvertretender Geschäftsführer und Leitender Arzt. Seit September 2010 leitet Windeler das IQWiG in Köln.



Individualisierte Medizin – die Grenzen des Machbaren

Diagnose- und Therapieoptionen in der Onkologie: kritische Analyse und Ausblick

PROF. DR. WOLF-DIETER LUDWIG, VORSITZENDER DER ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT,
CHEFARZT DER KLINIK FÜR HÄMATOLOGIE, ONKOLOGIE UND TUMORIMMUNOLOGIE IM HELIOS KLINIKUM BERLIN-BUCH



In den vergangenen Jahren waren Therapieergebnisse mit zielgerichteten Wirkstoffen in der Onkologie überwiegend enttäuschend.

Auch heute verordnen Onkologen noch häufig Arzneimittel, ohne genau zu wissen, für welche Patientensubgruppen die „zielgerichteten“ Wirkstoffe einen Nutzen besitzen. Ein wesentlicher Grund für diese unbefriedigende Situation liegt in der geringen Bereitschaft pharmazeutischer Unternehmen, in langfristig angelegte Grundlagenforschung zu investieren. Insofern sind Forscher gegenwärtig noch weit davon entfernt, die prädiktive Bedeutung nachgewiesener genetischer Veränderungen für das Ansprechen auf spezielle medikamentöse Therapiestrategien oder die Neigung zur Metastasierung von Tumoren genau zu verstehen. Um so dringender sind fundierte Untersuchungen zu informativen Biomarkern, die es erlauben würden, Therapieentscheidungen im Sinne stratifizierender Strategien zu treffen. Nötig dafür sind angemessene Studiendesigns und vor allem die frühzeitige Identifizierung und Validierung geeigneter Biomarker. Diese Validierung in prospektiven RCT ist unverzichtbar, um zu verhindern, dass unzureichend geprüfte, kostenintensive diagnostische Verfahren vorschnell in die Versorgung eingeführt werden.

I. Einführung

Pharmazeutische Unternehmen (pU) haben in den letzten Jahren ihre Forschungsaktivitäten neu ausgerichtet und strategisch sich dabei vor allem konzentriert auf die Onkologie, Erkrankungen des zentralen Nervensystems sowie chronisch-entzündliche Krankheiten. Dies ist grundsätzlich zu begrüßen – insbesondere angesichts der demographischen Entwicklung, der großen Fortschritte in der Grundlagenforschung und der Entwicklung zahlreicher neuer Wirkstoffe mit innovativen Angriffspunkten („targeted therapy“ bzw. „zielgerichtete Therapie“).

In der Onkologie besteht jedoch weiterhin ein großer Bedarf an echten Innovationen sowie Verbesserung existierender interdisziplinärer Therapiestrategien. Die Tatsache, dass die Bedürfnisse von Patienten durch vorhandene medikamentöse Therapien häufig nicht abgedeckt werden – „unmet medical need“ –, und ein lukrativer, hohe Umsätze versprechender Markt gelten heute als wichtige Faktoren, die die Entwicklung und Vermarktung von Spezialpräparaten in der Onkologie steuern. Dies hat auch dazu geführt, dass sogenannte Blockbuster (Jahresumsatz von mehr als einer Milliarde US-Dollar) zunehmend durch sogenannte Nichebuster ersetzt werden. Diese Nichebuster werden häufig in der Onkologie als Arzneimittel für seltene Krankheiten („Orphan drugs“) zugelassen, streben nach Markteintritt rasch eine Ausweitung ihrer Anwendungsgebiete an und werden mitunter auch außerhalb der zugelassenen Anwendungsgebiete (Off-Label) eingesetzt.

Mit den seit ungefähr 70 Jahren verfügbaren Zytostatika und deren Einsatz im Rahmen empirisch entwickelter Polychemotherapien konnten große Fortschritte in der Behand-

lung von hämatologischen Neoplasien, aber auch bei soliden Tumoren, erzielt werden. Hierzu zählen die Heilung bei mehr als 80 Prozent von Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie, Kindern und Erwachsenen mit Morbus Hodgkin, aber auch eine deutliche Verbesserung in der Prognose von Patienten mit akuten myeloischen Leukämien und Non-Hodgkin-Lymphomen. Auch bei fortgeschrittenen soliden Tumoren können heute mit alleiniger Polychemotherapie Heilungen erzielt werden – beispielsweise bei Keimzell- bzw. Hodentumoren. Im Rahmen (neo-) adjuvanter multimodaler Therapiestrategien – in Kombination mit operativen und strahlentherapeutischen Verfahren sowie gegebenenfalls antihormoneller Therapie (z.B. bei Mamma- und kolorektalen Karzinomen) – gelten Zytostatika weiterhin als unverzichtbarer Bestandteil der Therapie.

Demgegenüber sind die Therapieergebnisse mit „zielgerichteten“ Wirkstoffen in der Onkologie bisher meistens enttäuschend. Ein wesentlicher Grund hierfür ist, dass sich pU bei der Entwicklung dieser Arzneimittel infolge des Zeit- und Konkurrenzdrucks darauf konzentrierten, in rascher Folge neue Wirkstoffe gegen einfach erreichbare Moleküle auf den Markt zu bringen, dabei aber auf eine langfristig angelegte Grundlagenforschung mit der Aussicht, fundamental neue Behandlungsmöglichkeiten zu schaffen, verzichteten. Die im letzten Jahrzehnt vielfach praktizierte Strategie („Gießkannenprinzip“) wird aus medizinischer, ethischer und pharmakoökonomischer Sicht inzwischen zunehmend kritisiert. Diesem „Gießkannenprinzip“ – nach Zulassung neuer, sehr teurer „zielgerichteter“ Arzneimittel werden zunächst alle Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen behandelt, obwohl nur eine kleine Subgruppe (ca. 10-30 Prozent) davon profitiert, aber alle Patienten unter Nebenwirkungen

leiden – soll jetzt durch eine individualisierte, stratifizierende Medizin entgegengewirkt werden. Von diesem, vorwiegend auf Biomarkern basierenden Konzept erhofft man sich, neue „zielgerichtete“ Arzneimittel nicht mehr unterschiedslos allen Patienten mit einer speziellen Tumorerkrankung zu verabreichen, sondern für jeden Patienten das höchstmögliche Maß an therapeutischer Wirksamkeit bei gleichzeitiger Minimierung der Nebenwirkungen zu erreichen.

Bereits 2004 wurde in den USA auf die Bedeutung prädiktiver Biomarker in der Onkologie hingewiesen und die ungenügende Bereitschaft der pU beklagt, ausreichend Zeit und Geld in klinische Studien zu investieren, um frühzeitig in der Entwicklung neuer Wirkstoffe geeignete Biomarker zu identifizieren. Auch acht Jahre später sind Onkologen häufig gezwungen, teure Arzneimittel (z.B. Bevacizumab, Sunitib, Sorafenib, Pazopanib) zur Behandlung fortgeschrittener, metastasierter Tumorerkrankungen (z.B. Nierenzellkarzinom, hepatozelluläres Karzinom, Pankreaskarzinom, neuroendokrine Karzinome) zu verordnen, ohne genau zu wissen, für welche Patientensubgruppen diese „zielgerichteten“ Wirkstoffe einen – häufig leider nur geringen – Nutzen besitzen. Inzwischen wird die Identifizierung von Patientensubgruppen anhand von Biomarkern in Zulassungsstudien auch von regulatorischen Behörden wie der Food and Drug Administration (FDA) und European Medicines Agency (EMA) gefordert und auch von den pU bei Entwicklung und Austestung neuer „zielgerichteter“ Wirkstoffe konsequenter verfolgt.

Im Jahr 2011 wurden in den USA 30 und in Europa 22 neue Wirkstoffe zugelassen – darunter acht bzw. sieben für die Behandlung onkologischer Indikationen. Bei fünf der onkologischen Wirkstoffe war zum Zeitpunkt der Zulassung ein Biomarker bekannt (Brentuximabvedotin, Crizotinib, Ru-

Pflichttests bei Einsatz „zielgerichteter“ Wirkstoffe in der Onkologie: Zielstruktur, Biomarker, zugrunde liegende genetische Veränderungen, therapeutische Bedeutung und derzeit zugelassene Wirkstoffe

Tumorerkrankung	Zielstruktur	Aussage des Biomarkers	Untersuchungsmaterial	Testbeschreibung	genetische Veränderung	therapeutische Bedeutung
Mammakarzinom	Östrogen- und/oder Progesteron-Rezeptoren	prognostisch und prädiktiv	Tumorzellen	Immunhistochemie	verstärkte Expression	Empfindlichkeit auf Hormontherapie in der adjuvanten Therapie oder im metastasierten Stadium (Tamoxifen, Aromatase-Hemmer)
akute Promyelozytenleukämie	PML-RAR- α	prädiktiv	Leukämiezellen	PCR oder FISH	Translokation	Ansprechen auf All-trans-Retinsäure, Arsenitrioxid
kolorektale Karzinome	EGFR-Tyrosinkinase	prädiktiv	Gewebeprobe des Tumors	Sequenzanalyse KRAS	Mutation	Anwendung von Cetuximab, Panitumumab nur bei Wildtyp des KRAS-Gens
nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom	EGFR-Tyrosinkinase	prädiktiv	Gewebeprobe des Tumors	Test auf aktivierende Mutationen der EGFR	Mutation/Amplifikation	Anwendung von Erlotinib, Gefitinib nur bei Nachweis von aktivierenden Mutationen der EGFR-Tyrosinkinase
	ALK	prädiktiv		unterschiedliche Nachweisverfahren (z.B. FISH)	Mutation	Anwendung von Crizotinib nur bei Nachweis von ALK-Positivität
Ph ⁺ CML/ALL	BCR-ABL	prädiktiv	Leukämiezellen	PCR oder FISH	Translokation	Anwendung von Imatinib, Dasatinib, Nilotinib nur bei positivem Testergebnis
Mammakarzinom	HER2	prognostisch und prädiktiv	Gewebeprobe des Tumors	Immunhistochemie und FISH (Anzahl an DNA-Kopien)	Überexpression bzw. Amplifikation	Anwendung von Trastuzumab, Lapatinib nur bei HER 2-Überexpression bzw. Amplifikation
Melanom	BRAF	prädiktiv	Gewebeprobe des Tumors	real-time PCR	BRAF-V600 Mutation	Anwendung von Vemurafenib nur bei BRAF-V600-Mutation positivem Tumorstatus
rezidiertes Hodgkin-Lymphom oder anaplastisches großzelliges Lymphom (ALCL)	CD30	prädiktiv	Gewebeprobe des Lymphoms	Immunhistochemie		CD30-Expression Voraussetzung für Verabreichung von Brentuximabvedotin (Antikörper-Wirkstoff-Konjugat)
Medulläres Schilddrüsenkarzinom	RET	prädiktiv	Gewebeprobe des Tumors	PCR	RET Mutation	möglicherweise geringerer Nutzen von Vandetanib bei negativem RET-Mutationsstatus
Myelofibrose	JAK1/JAK2	prädiktiv	klonale myeloische Zellen	PCR	JAK2 V617F-Mutation	besseres Ansprechen auf JAK1/JAK2 Inhibitoren wie beispielsweise Ruxolitinib

Abkürzungen: ALL (akute lymphatische Leukämie); ALK (Anaplastische-Lymphom-Kinase); CML (chronische myeloische Leukämie); PML (promyelocytic leukemia), RAR- α (retinoic acid receptor-alpha); EGFR (epidermal growth factor receptor); BCR (breakpoint cluster region), ABL (Abelson murine leukemia); HER2 (human epidermal growth factor receptor 2); PCR (Polymerasekettenreaktion); FISH (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung); RET (Rearranged during transfection); JAK (Janus kinase)

Quelle: Ludwig



Tabelle 1: Überblick über Zielstruktur, Biomarker, zugrunde liegende genetische Veränderungen, therapeutische Bedeutung und derzeit zugelassene Wirkstoffe.

xolitinib, Vandetanib, Vemurafenib; Tabelle 1). Der bereits über mehrere Jahre zu beobachtende Trend hält somit an: Fast ein Drittel der neu zugelassenen Arzneimittel sind für die Behandlung solider Tumore bzw. hämatologischer Neoplasien vorgesehen, häufig nach beschleunigten Zulassungsverfahren und/oder als „Orphan drugs“ für seltene Leiden.

II. Personalisierte Medizin – Begriffsbestimmung

„Der Arzt muß ja, um den richtigen Behandlungsplan aufstellen zu können, allzu viele Einzelheiten, Aspekte und Umstände beachten: Er muß die Konstitution des Kranken kennen, sein Temperament, seine Stimmungen und Neigungen, sein Tun und Lassen und sogar seine Gedanken und Illusionen;...er muß mit den Ursachen der Krankheiten vertraut sein, ihren Symptomen, Auswirkungen und kritischen Tagen; er muß bei den Arzneien über Gewicht und Stärke Bescheid wissen,..., über Anwendungshinweise und Alter – und all diese Faktoren muß er im rechten Verhältnis miteinander zu kombinieren und in ein vollkommenes Gleichgewicht zu bringen verstehn‘.“

Dieses Zitat aus den Essais des französischen Philosophen Michel de Montaigne verdeutlicht, dass gutes ärztliches Handeln seit jeher die Berücksichtigung der konkreten Behandlungssituation einschließlich der individuellen Besonderheiten des jeweiligen Patienten erfordert. In der Onkologie sind seit langem für das diagnostische und therapeutische Vorgehen neben Art (morphologische bzw. histologische Merkmale) und Ausbreitung der Tumorerkrankung individuelle Faktoren von wesentlicher Bedeutung wie: Alter, Begleiterkrankungen, Komedikation, Organfunktionen (z.B. Herz, Lunge, Leber, Niere), Lebenssituation des Patienten, soziales Umfeld und natürlich individuelle Wünsche des Patienten (Patientenautonomie).

Darüber hinaus orientieren sich heute diagnostische und therapeutische Maßnahmen in der Onkologie, aber auch in anderen medizinischen Fachdisziplinen, grundsätzlich an der Erfahrung des Therapeuten und der besten verfügbaren externen Evidenz aus klinischen Studien. Auch deshalb ist individualisierte Medizin – heute häufig synonym bezeichnet als personalisierte, maßgeschneiderte, stratifizierte bzw. stratifizierende oder Präzisions-Medizin – grundsätzlich nichts Neues.

Dieser Artikel verwendet im Folgenden die in einem 2012 von der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW; <http://www.samw.ch/de/Publikationen/Positionspapiere.html>) vorgeschlagene Definition für individualisierte Medizin. Dabei wird unter individualisierter Medizin ein medizinisches Vorgehen verstanden, bei dem „die Daten eines Individuums auf molekularer Ebene erhoben und diese mit Mitteln der Informationstechnologie im Hinblick auf eine individualisierte Prognosestellung, Beratung und/oder Therapie eben dieses Individuums ausgewertet werden“.

Je nach Art der erhobenen Daten kann diese Definition enger gefasst werden (z.B. durch ausschließliche Berücksichtigung genomischer Daten) oder aber – und dies spiegelt eher die Realität im medizinischen Alltag und auch die Auffassung des Autors wider – durch Berücksichtigung der oben genannten individuellen Merkmale des Patienten erweitert werden. Damit dieses Vorgehen den Namen „Medizin“ verdient, braucht es jedoch mehr als genetische „Rohdaten“; unverzichtbar ist die persönliche Beziehung zwischen Arzt und Patient. Das Einsenden einer biologischen Probe und der Erhalt eines Ergebnisses bzw. einer gedruckten Empfehlung, beispielsweise von einem Pathologen oder Laborinstitut, können somit (noch) nicht als individualisierte Medizin bezeichnet werden.

Die Verantwortung für onkologische Patienten wird auch in Zukunft nicht vom Onkologen zum Pathologen oder Labormediziner als dem die Diagnose stellenden Arzt übergehen. Nur der behandelnde Arzt kann garantieren, dass der Patient – unter Nutzung der technologischen Fortschritte in der Diagnostik und der Berücksichtigung individueller biologischer Merkmale sowie psychosozialer Faktoren – eine ganzheitliche, individuelle Betreuung erfährt und dadurch die medizinische Versorgung optimiert wird. In der Onkologie gehören dazu selbstverständlich auch begleitende supportive Maßnahmen wie Verabreichung von Arzneimitteln zur Vermeidung von Nebenwirkungen, Beratung zu alternativen und komplementären Therapien, psychoonkologische bzw. -soziale Betreuung sowie Ratschläge zur Lebensführung.

III. Genetische Heterogenität von Tumorerkrankungen

Eine wesentliche Voraussetzung für die großen Fortschritte im biomedizinischen Bereich waren zum einen die im Jahr 2000 erfolgte Entschlüsselung des menschlichen Ge-

noms und die Verfügbarkeit immer schnellerer, hochauflösender, zunehmend auch kostengünstiger molekularer Analysen (z.B. genomweite Polymorphismusanalysen, genomweite DNA- und RNA-Sequenzierung, Epigenomik, Proteomik, Metabolomik) – häufig subsumiert unter den Begriff „omics-Technologien“ –, zum anderen die anhand analytischer Methoden der Bioinformatik inzwischen besser mögliche Interpretation der enormen Datenflut. Diese Entwicklung hat auch in der Onkologie die Annäherung von Grundlagenforschung und klinischen Studien deutlich beschleunigt.

Gleichzeitig wurden wichtige Impulse gegeben für die translationale Forschung, Identifizierung von Biomarkern, Entwicklung zahlreicher „zielgerichteter“ Wirkstoffe und Einteilung von morphologisch bzw. histologisch homogen erscheinenden Tumorerkrankungen in klinisch relevante – häufig sehr kleine – Untergruppen (Strata).

Trotz dieser unbestreitbar großen Fortschritte in der onkologischen Grundlagenforschung ist aber in den letzten Jahren auch deutlich geworden, dass fortgeschrittene Krebserkrankungen und deren medikamentöse Behandlung häufig der aus der griechischen Mythologie bekannten Gestalt Typhon ähneln – einem Ungeheuer mit 100 Drachen- oder Schlangenköpfen, das lange Zeit als unbesiegt galt. Hierfür verantwortlich sind in erster Linie eine Vielzahl von krebsauslösenden Veränderungen, vor allem im Genom von Tumorzellen, und die häufig unter Behandlung auftretenden Resistenzen gegenüber „zielgerichteten“ Wirkstoffen. Für ein besseres pathophysiologisches Verständnis der biologischen Konsequenzen genetischer Veränderungen in Tumorzellen und der Resistenzmechanismen ist es deshalb wichtig, zwischen Driver-Mutationen, die für maligne Transformationen relevant sind, und neutralen Bystander- oder Passenger-Mutationen sowohl im primären Tumor als auch in Metastasen zu unterscheiden.

Erschwert werden Untersuchungen zur (molekular-)genetischen Heterogenität von Tumorerkrankungen durch die Tatsache, dass Veränderungen im Genom von Tumorzellen und deren funktionelle Bedeutung nicht isoliert betrachtet, sondern nur im Kontext anderer Faktoren interpretiert werden können, wie z.B. Zelltyp, Entwicklungsstadium der Zelle und Tumormikromilieu (z.B. Tumorneoangiogenese). Um die Relevanz der genetischen Veränderungen für Auslösung und Fortschreiten von Tumorerkrankungen sowie Identifikation klinisch relevanter Subgruppen zu belegen, untersuchten Molekularpathologen in den letzten Jahren

größere Kohorten von Patienten mit speziellen Tumorentitäten hinsichtlich genetischer Veränderungen auf DNA-Ebene, z.B. durch Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH), und Expression von Genprodukten auf Proteinebene mittels Immunhistochemie oder Immunfluoreszenz.

Als wichtige Methoden für die molekulare Klassifikation von Tumorerkrankungen gelten heute auch die Polymerasekettenreaktion (PCR) in verschiedenen Variationen und Multigenassays zur Erstellung von Genexpressionsprofilen. Diese Methoden, die das diagnostische Spektrum der traditionellen Pathologie heute bereits sinnvoll ergänzen bzw. teilweise sogar ersetzen, erfordern aufgrund ihrer klinischen Bedeutung für Therapieentscheidungen jedoch gezielte Maßnahmen zur Qualitätssicherung und prospektive Validierung ihrer Aussagekraft durch kontrollierte klinische Studien.

Wir sind jedoch noch weit davon entfernt, die prädiktive Bedeutung der nachgewiesenen genetischen Veränderungen für das Ansprechen auf spezielle medikamentöse Therapiestrategien oder die Neigung zur Metastasierung genau zu verstehen und somit gezielt für die Entwicklung besser wirksamer oder verträglicher Arzneimittel zu nutzen. Wissenschaftlich fundierte Untersuchungen zu informativen Biomarkern werden deshalb dringend benötigt, um anhand genetischer Merkmale oder Expression spezifischer Proteine prognostisch und klinisch relevante Subgruppen (Strata) zu erkennen und für Therapieentscheidungen im Sinne stratifizierender Strategien gezielt nutzen zu können.

IV. Biomarker und Biomarker-basierte Therapiestrategien

Auch Biomarker sind eigentlich nichts Neues in der Medizin: Seit der Antike orientieren sich Ärzte bei der Diagnose von Krankheiten an feststellbaren biologischen Besonderheiten. Ein Beispiel ist die Harnanalyse, bei der die Heilkundigen aus Farbe, Geruch und Geschmack des Urins auf bestimmte Krankheiten und deren Verlauf schließen konnten. Heute werden Biomarker definiert als: „Merkmale, die objektiv gemessen werden können zur Bewertung von normalen biologischen Prozessen, von pathologischen Prozessen, von pharmakologischen Reaktionen auf eine therapeutische Intervention oder von Reaktionen auf präventive oder andere Gesundheitsinterventionen“ (vgl. Zukunftsreport aus dem Jahr 2009 „Individualisierte Medizin und Gesundheitssystem“ des Ausschusses für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung). Indem Biomarker

einen „Normalzustand“ charakterisieren, stellen sie ein Referenzsystem bereit, um Abweichungen vom Normalzustand vorherzusagen oder zu entdecken.

Grundsätzlich werden drei Arten von Biomarkern unterschieden:

- prognostische Biomarker, die Patienten mit einem hohen Rückfallrisiko und der Notwendigkeit weiterer (z.B. adjuvanter) medikamentöser Behandlungen identifizieren,
- prädiktive Biomarker, die das Ansprechen individueller Patienten auf spezielle Wirkstoffe vorhersagen und
- pharmakodynamische Biomarker, die die Auswahl der für einen individuellen Patienten geeigneten Dosis eines Arzneimittels ermöglichen.

In der Onkologie ist die Bestimmung von Biomarkern bereits seit Jahrzehnten fester Bestandteil der Diagnostik und Therapie. So gehört beispielsweise seit langem zur Diagnose des Brustkrebses, den Hormonrezeptorstatus (Östrogen- und Progesteronrezeptoren) des Tumors zu bestimmen, um die geeignete antihormonelle oder zytostatische Therapie für Patientinnen auszuwählen.

Inzwischen basieren in der Onkologie Biomarker – aufgrund des besseren Verständnisses molekularer Veränderungen in Tumorzellen – häufig auf genetischen Veränderungen entweder im Genom der Keimbahn (z.B. Nachweis genetisch bedingter Unterschiede in Enzymen, die zum Abbau von Arzneimitteln benötigt werden) oder im somatischen Genom des Tumors. Dabei verfolgt die Analyse von Biomarkern in der Diagnostik und Therapie von Tumorerkrankungen grundsätzlich mehrere Ziele: Neben einer Unterteilung von Tumorerkrankungen in Subgruppen (Strata) können Biomarker wichtige Hinweise auf die Frage ergeben, ob nach chirurgischer Entfernung des Primärtumors eine weitere (adjuvante) medikamentöse Therapie erforderlich ist („who to treat“), welche Wirkstoffe im Rahmen dieser Therapiestrategie eingesetzt werden sollten („how to treat“) und wie intensiv der individuelle Patient behandelt wird („how much to treat“).

Biomarker sind dynamische Parameter, die grundsätzlich auf Änderungen im Krankheitsprozess, pharmakologische Interventionen und Umgebungseinflüsse reagieren. Die hohe Variabilität der Biomarker muss sowohl bei der Unterteilung (immun-)histologisch definierter Tumorentitäten in molekulare Untergruppen als auch bei ihrer Nutzung für prognostische Einschätzung und Stratifizierung

von „zielgerichteten“ medikamentösen Therapiestrategien berücksichtigt werden. Als Beispiele, die sich auf Messungen von Biomarkern auswirken, seien neben analytischen Faktoren vor allem genannt die Biologie des Patienten (z. B. Alter, Geschlecht), die Art des Untersuchungsmaterials (z. B. Blut, Urin, Gewebeproben des Tumors) und die Gewinnung der Proben (z. B. Bedingungen des Transports; Lagerung des Untersuchungsmaterials).

Prinzipiell sind Biomarker für den gesamten Prozess der translationalen Forschung von großer Bedeutung, da sie bereits frühzeitig in der Arzneimittelentwicklung strategische („go or no go“) Entscheidungen beeinflussen können, in der präklinischen und frühen klinischen Forschung als pharmakologische Biomarker dienen und beim klinischen Einsatz neuer zielgerichteter Wirkstoffe die Selektion geeigneter Patienten erleichtern sowie eine Vorhersage (Prädiktion) des Ansprechens auf einen speziellen Wirkstoff erlauben.

Damit eine auf Biomarkern basierende, „zielgerichtete“ medikamentöse Behandlung von Tumorerkrankungen Verbesserungen für den Patienten bringt, werden aber vor allem fundierte wissenschaftliche Kenntnisse über die molekularen Zielstrukturen und gestörten Signalwege in Tumorzellen benötigt. Hierzu beitragen werden hoffentlich die inzwischen verfügbaren Hochdurchsatztechnologien für die Genom-, Transkriptom-, Proteom und/oder Metabolomanalyse zur Erstellung molekularer Gensignaturen („genetischer Fingerabdrücke“) sowie die verstärkte Anwendung moderner Sequenzierungstechniken zur Charakterisierung des kompletten Genoms bzw. Exoms in Tumorzellen.

Im Folgenden wird anhand weniger Beispiele die Bedeutung von Biomarkern für die Arzneimittelsicherheit gezeigt, ihr Stellenwert bei der Entwicklung von „zielgerichteten“ Therapiestrategien diskutiert und kurz auf besondere Anforderungen an die Evaluierung bzw. Validierung von Biomarkern eingegangen (siehe auch Abbildung 1). Detaillierte Informationen zu onkologischen Wirkstoffen mit pharmakogenomischen Informationen in den Fachinformationen bzw. Packungsbeilagen finden sich auf der Website der FDA (<http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm>).

Biomarker und Arzneimittelsicherheit in der Onkologie

Eine wichtige Rolle können Biomarker heute dabei spielen, die Toxizität eines Arzneimittels beim einzelnen Patienten abzuschätzen. So kommen einige Gene für Arzneimittel

Anforderungen an die Implementierung stratifizierender medikamentöser Therapiestrategien in die Klinik

- Parallele (prä-)klinische Entwicklung von „zielgerichteten“ Wirkstoffen und Biomarkern („companion diagnostics“)
- Evaluierung von Biomarkern hinsichtlich a) analytischer Validität, b) Eignung, prognostisch bzw. therapeutisch relevante Untergruppen zu erkennen, c) Verwendung im speziellen klinischen Kontext (ausreichende Evidenz vorhanden?)
- Am vorhandenen Wissen und konkreter Fragestellung orientiertes Design klinischer Studien (z. B. Endpunkte, Randomisierung nur in Untergruppen oder gesamtem Studienkollektiv, prospektive Validierung der klinischen Aussagekraft von Biomarkern)
- Zulassung von Biomarkern durch regulatorische Behörden (z.B. EMA, FDA) mit vergleichbaren strengen Anforderungen wie für Arzneimittel und Medizinprodukte
- Register für klinische Studien mit Biomarkern
- Biobanken mit Tumorgewebe, Tumorzellen, Blut- und Serumproben etc. (u. a. für Validierung von Biomarkern)
- Kontrollierte Einführung von „zielgerichteten“ Wirkstoffen in Verbindung mit entsprechenden Biomarkern (z. B. im Rahmen von Phase-IV-Studien), besonders nach beschleunigten Zulassungsverfahren und bei unklarem Nutzen der „zielgerichteten“ Wirkstoffe und/oder der zur Stratifizierung herangezogenen Biomarker
- Globale Harmonisierung von Anforderungen an hochwertige klinische Studien zu Arzneimitteln in der Onkologie und stärkere internationale Zusammenarbeit bei diesen Studien

Abkürzungen: EMA, European Medicines Agency; FDA, Food and Drug Administration

Quelle: Ludwig



Abbildung 1: Empfehlungen zur effektiven Beurteilung von Biomarkern. Darin werden wichtige Schritte beschrieben, wie stratifizierende medikamentöse Therapiestrategien implementiert werden können.

metabolisierende Enzyme in verschiedenen Varianten (Polymorphismen) in der Bevölkerung vor. Bei Trägern mancher Varianten kann es zur Kumulation oder zum Wirkungsverlust von Arzneimitteln kommen. Ein Beispiel dafür ist das Enzym Thiopurin-Methyltransferase (TPMT), das an der Metabolisierung von Mercaptopurin beteiligt ist. Mercaptopurin ist ein Zytostatikum, das bei der Behandlung von akuten Leukämien eingesetzt wird. Genetische Varianten im TPMT-Gen führen bei etwa zehn Prozent der Bevölkerung zu einem Enzym mit deutlich herabgesetzter Aktivität, bei 0,3 Prozent gar zu einem Fehlen des Enzyms. Patienten mit einem TPMT-Mangel können besonders empfindlich gegenüber Mercaptopurin sein und dazu neigen, rasch nach Beginn der Therapie eine Knochenmarksuppression zu entwickeln. Von der US-amerikanischen Zulassungsbehörde (Food and Drug Administration, FDA) wird deshalb bei Patienten mit einer fehlenden TPMT-Enzymaktivität eine Dosisreduktion von Mercaptopurin empfohlen.

Ein anderes Beispiel ist die Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT1A1), die beim Abbau von Irinotecan beteiligt ist. Irinotecan wird zur Behandlung von Darmkrebs

angewendet. Bei ungefähr zehn Prozent der Bevölkerung liegt ein genetisch bedingter Mangel des Enzyms vor. Patienten mit diesem Mangel haben ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen von Irinotecan. Deshalb sollte eine geringere Anfangsdosis des Arzneimittels erwogen werden.

Biomarker-basierte Therapiestrategien: Hoffnungsträger Imatinib und Trastuzumab

Erfolgreiche, auf Biomarkern basierende Therapiestrategien sind in den letzten 15 Jahren entwickelt worden. Geradezu als Paradigma gilt die Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie (CML) mit dem Tyrosinkinase-Hemmer Imatinib. Die molekulare Pathogenese der CML wurde in den letzten 50 Jahren sukzessive aufgedeckt. Der CML liegt eine Translokation zugrunde, die als erste spezifische genetische Veränderung bei einer Tumorerkrankung bereits 1960 beschrieben wurde. Bei diesem Transfer eines Abschnitts von Chromosom 9 auf Chromosom 22 entsteht das sogenannte Philadelphia-Chromosom und auf molekularer Ebene das BCR-ABL-Fusionsgen. Dessen Genprodukt, eine Tyrosinkinase, verursacht unter anderem un-

kontrolliertes Zellwachstum und verzögert die Apoptose (programmierter Zelltod) der von dieser genetischen Veränderung betroffenen Zellen. Unter der Therapie mit dem Tyrosinkinase-Hemmer Imatinib sterben nun die Philadelphia-Chromosom-positiven Leukämiezellen ab. Damit ist die CML durch den Einsatz von Imatinib zu einer in vielen Fällen möglicherweise sogar kurativ behandelbaren Erkrankung geworden. Bei Patienten, die nicht auf Imatinib ansprechen, wurden Mutationen des BCR-ABL-Gens entdeckt, die verhindern, dass Imatinib an die Tyrosinkinase bindet. Für sie wurden mittlerweile zwei neue Tyrosinkinase-Hemmer zugelassen: Dasatinib und Nilotinib.

Eine solche Erfolgsgeschichte ist allerdings bisher die Ausnahme. Das bessere Verständnis der molekularen Pathogenese hat zwar bei wenigen anderen Tumorerkrankungen auch zu deutlichen Fortschritten in der Behandlung geführt, nicht aber zu dem erhofften Durchbruch für Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen. Beispiele für diese Fortschritte werden im Folgenden dargestellt.

Der monoklonale Antikörper Trastuzumab wird zur Behandlung von Brustkrebs eingesetzt, wenn der Wachstumsfaktor-Rezeptor HER 2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2) überexprimiert ist. Eine HER2-Überexpression wird bei etwa 15-25 Prozent der Patientinnen mit Mammakarzinom nachgewiesen und ist mit einer ungünstigen Prognose verbunden. Trastuzumab blockiert den Rezeptor und damit das von ihm ausgehende Wachstumssignal. Nach einer operativen Entfernung des Tumors kann die adjuvante Gabe von Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie das Gesamtüberleben der Patientinnen nach vier Jahren um etwa vier Prozent verbessern – mit Trastuzumab überleben 91 Prozent und ohne Trastuzumab 87 Prozent – und das krankheitsfreie Intervall verlängern.

Allerdings profitiert ungefähr die Hälfte der Patientinnen mit einem HER2-positiven Tumor nicht von der Therapie mit Trastuzumab. Ein Biomarker, mit dem diese Patientinnen identifiziert werden könnten, fehlt bislang. Aufgrund der für klinische Prüfungen von Trastuzumab gewählten Designs ist auch eine Aussage zur Wirksamkeit des monoklonalen Antikörpers bei Patientinnen mit Brustkrebs ohne HER2-Überexpression nicht möglich. Pharmakologische Weiterentwicklungen zur Behandlung von Patientinnen mit HER-positivem Mammakarzinom, wie ein gegen ein anderes extrazelluläres Epitop von HER2 gerichteter monoklonaler Antikörper (Pertuzumab) oder die Konjugation von Trastuzumab mit einem Zellgift, Emtasin

(T-DM1), versprechen therapeutische Alternativen (Pertuzumab) bzw. eine synergistisch wirkende Ergänzung zum monoklonalen Antikörper (T-DM1). Sie müssen jedoch hinsichtlich ihres Nutzens und ihrer Sicherheit noch gründlicher in prospektiven klinischen Studien untersucht werden.

Biomarker-basierte Therapiestrategien: klinische Realität im Jahr 2012

Auf Biomarkern basierende Behandlungsstrategien haben bisher leider nur selten zu für Patienten spürbaren, therapeutischen Verbesserungen geführt. Das erklärt sich vor allem daraus, dass Tumorerkrankungen meist mehrere genetische Veränderungen aufweisen (siehe auch III.). Die genetische Instabilität der Zellen führt zur genetischen Heterogenität von verschiedenen Tumorzell-Populationen im einzelnen Tumor. Eine einzige Biopsie, heute meistens Standard bei Diagnose oder Rezidiv von Krebserkrankungen und Grundlage für Therapieentscheidungen, ist somit häufig nicht repräsentativ für genetische Veränderungen des gesamten Tumors bzw. der Metastasen.

Außerdem sind Tumorzellen mit sehr variablen Reaktionsmöglichkeiten ausgestattet, die es ihnen erlauben, die medikamentöse Ausschaltung einer onkogenen Zielstruktur zu kompensieren oder zu umgehen. In zukünftigen klinischen Studien muss deshalb geprüft werden, wie neue „zielgerichtete“ Arzneimittel in ihrer Wirksamkeit verbessert – beispielsweise durch Kombination von Wirkstoffen, die gegen unterschiedliche Zielstrukturen oder Signalwege gerichtet sind – oder mit anderen Therapiestrategien sinnvoll verbunden werden können.

Auch die Hoffnung auf eine nebenwirkungsarme Therapie mit „zielgerichteten“ Wirkstoffen hat sich bisher nicht erfüllt. Da Signalwege beziehungsweise Stoffwechselfvorgänge, gegen die sich die „zielgerichteten“ Wirkstoffe richten, auch in gesunden Zellen physiologische Bedeutung besitzen, können mitunter ernste oder sogar lebensbedrohliche Nebenwirkungen auftreten.

Biomarker und ihre Evaluation

Biomarker können dennoch dazu beitragen, Subgruppen von Patienten zu identifizieren, die von einem „zielgerichteten“ Wirkstoff profitieren. Das aber erfordert angemessene Studiendesigns und mehr als bisher die frühzeitige Identifizierung und Validierung geeigneter Biomarker.

Als Beleg für die klinische Relevanz von Biomarkern für Therapieentscheidungen muss gezeigt werden, dass

Biomarker unterschiedliche Patientensubgruppen identifizieren, die dann auf die Gabe „zielgerichteter“ Wirkstoffe besser ansprechen oder sie besser vertragen. Ergebnisse von gut durchgeführten prospektiven, randomisierten kontrollierten Studien (RCT) können dazu beitragen, relativ schnell Patientensubgruppen zu identifizieren, die von einer Behandlung profitieren, aber auch in die Irre führen, wenn Zielstruktur oder pathogenetisch relevante, genetische Veränderungen unbekannt sind.

Dies verdeutlichen auch Beispiele aus den letzten Jahren: Der Rezeptor für den „epidermal growth factor“ (EGFR) war zunächst als entscheidende Zielstruktur des monoklonalen Antikörpers Cetuximab und des Tyrosinkinase-Hemmers Gefitinib angesehen worden, bevor der Wildtyp des KRAS-Gens (Cetuximab, Panitumumab bei kolorektalen Karzinomen) bzw. aktivierende Mutationen der EGFR-Tyrosinkinase (Gefitinib, Erlotinib beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom) als die eigentlich prädiktiven Biomarker identifiziert wurden (siehe Tabelle 1).

Optimal für die Validierung von Biomarkern sind jedoch prospektive RCT, für die verschiedene Designs vorgeschlagen wurden:

- Beim unselektierten Design werden Patienten unabhängig vom Biomarker in eine Studie eingeschlossen. Anhand des Biomarkers werden sie dann zwei Gruppen zugeordnet: Biomarker-positiv (A) und Biomarker-negativ (B). In beiden Gruppen werden sie zufällig einer Behandlung A oder Behandlung B zugeteilt.
- Eine Selektion von Patienten bietet sich an, wenn bereits vorliegende Daten klinischer Untersuchungen dafür sprechen, dass der Nutzen einer Therapie auf eine bestimmte, anhand eines Biomarkers identifizierte Patientensubgruppe begrenzt ist. Dies setzt aber die frühzeitige, parallele Entwicklung von Wirkstoff und Biomarker („companion diagnostic“) voraus. In dieser Situation wird heute die Verwendung des „enrichment“ oder „targeted“ Studiendesigns empfohlen, in dem nur Biomarker-positive Patienten nach Randomisierung entweder den „zielgerichteten“ Wirkstoff oder die Standardbehandlung erhalten. Bei Vorhandensein eines Biomarkers mit gesichertem prädiktivem Wert wird als Vorteil dieses Designs der Nachweis von positiven Effekten mit überzeugender statistischer Power an relativ kleinen Patientengruppen genannt. Als Nachteil besteht allerdings das Risiko, dass das Arzneimittel auch in

Biomarker-negativen Untergruppen wirkt und einige Patienten später eine besser wirksame Therapie nicht erhalten werden.

- Beim hybriden Design werden Patienten zufällig entweder einem experimentellen Studienarm oder einem Kontrollarm zugeordnet. Im experimentellen Studienarm werden Biomarker verwendet, um den Patienten einer Therapiestrategie zuzuordnen, im Kontrollarm nicht.
- Beim sogenannten adaptiven Design existieren neben einem Kontrollarm (Standardbehandlung) mehrere Vergleichsarme mit unterschiedlichen, noch in der Erprobung befindlichen Arzneimitteln. Dieses Design ermöglicht die Testung neuer Wirkstoffe in verschiedenen, durch Biomarker definierten Patientensubgruppen und sieht vor, dass die Randomisierung in gering wirksamen Therapiearmen frühzeitig gestoppt wird. Die für ein derartiges Design benötigte Patientenzahl ist in der Regel höher als in konventionellen RCT und die Aussagekraft zum langfristigen Nutzen und zur Sicherheit neuer Wirkstoffe sehr begrenzt – insbesondere bei Auswahl nicht validierter Biomarker.

Ein Abweichen von etablierten Phasen (1-3) der klinischen Prüfung vor Zulassung – beispielsweise durch Überspringen der Phase 2 – wird zunehmend gefordert, um die Zulassung für „zielgerichtete“ Wirkstoffe mit geeignetem Biomarker zu beschleunigen. Begründet wird dies mit positiven Effekten bereits in Phase 1 hinsichtlich Ansprechen der Tumorerkrankung auf einige neue Wirkstoffe (z.B. Crizotinib, Vemurafenib; siehe Tabelle 1). Bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen ohne gut wirksame medikamentöse Therapiealternativen mag dieses Vorgehen gerechtfertigt sein. Zwingend erforderlich ist dann aber in jedem Fall die konsequente Durchführung von klinischen Studien nach der Zulassung, um Nutzen, aber auch Schäden an größeren Patientenkollektiven über längere Zeiträume zu untersuchen.

V. Hindernisse auf dem Weg zur Umsetzung einer individualisierten Medizin in der Onkologie

Dem ambitionierten Ziel einer individualisierten medikamentösen Therapie von Krebserkrankungen stehen derzeit noch zahlreiche Hindernisse im Wege. Voraussetzung für die Entwicklung „zielgerichteter“ Therapien sind zunächst grundlagenwissenschaftliche Untersuchungen, um die genetische Heterogenität von Tumorerkrankungen und die

Problembereiche im Zusammenhang mit dem Einsatz stratifizierender medikamentöser Therapiestrategien in der Onkologie

- Ärzte sollten ausreichende Kenntnisse in Epidemiologie, medizinischer Genetik sowie Statistik erwerben, um Ergebnisse stratifizierender medikamentöser Therapiestrategien richtig einordnen zu können.
- Für die Optimierung der medizinischen Versorgung onkologischer Patienten ist ein multidisziplinärer Diskurs unverzichtbar, wobei Aspekte vor allem der Medizin, Biotechnologie, Genetik, Informatik und Ethik berücksichtigt werden müssen.
- Alle prädiktiven oder prognostischen Biomarker müssen einer wissenschaftlichen Prüfung unterzogen werden und unseriöse Angebote - beispielsweise durch international tätige Anbieter von "direct-to-consumer" beworbenen Gentests - ohne ärztliche Anweisung grundsätzlich verboten werden.
- Aufgrund des potenziellen wirtschaftlichen Nutzens von Biomarkern und den darauf basierenden neuen Therapiestrategien in der Onkologie müssen alle Beteiligten (z.B. Ärzte, Anbieter von Gentests, Experten, einflussreiche Diskutanten) ihre finanziellen und intellektuellen Interessenkonflikte deklarieren.
- Angesichts der Fülle potenziell relevanter Informationen bei Verwendung genetischer Tests bedürfen insbesondere folgende Aspekte einer sorgfältigen ethischen und juristischen Klärung: umfassende und allgemeinverständliche Aufklärung von Patienten über Nutzen und Risiken individualisierter medikamentöser Therapien, gültige informierte Einwilligung und Datenschutz.

Quelle: Modifiziert nach Positionspapier der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW) zu "Potenzial und Grenzen von individualisierter Medizin" (<http://www.samw.ch/de/Publikationen/Positionspapier.html>)



Abbildung 2: Ziel muss es sein, die Möglichkeiten der individualisierten Medizin für die Bereiche Prädiktion, Therapie und Nachsorge in der Onkologie in einer für den Patienten sinnvollen Weise zu nutzen.

komplexen Aktivierungsmechanismen zellulärer Signalwege besser zu verstehen – anhand detaillierter molekularer (Tumor-) Analysen, eventuell sogar bei jedem einzelnen Patienten in unterschiedlichen Tumormanifestationen bzw. -metastasen. Parallel hierzu müssen frühzeitig, möglichst bereits in der präklinischen Forschung, prädiktive Biomarker identifiziert, durch entsprechende bioanalytische Methoden validiert und deren Nutzen prospektiv im Rahmen stratifizierender medikamentöser Therapien evaluiert werden.

Abbildung 1 (Seite 40) verweist auf aktuelle Empfehlungen zur effektiven Beurteilung von Biomarkern und beschreibt wichtige Schritte zur Implementierung stratifizierender medikamentöser Therapiestrategien in der Onkologie.

Die früher in der Onkologie für die Arzneimittelentwicklung häufig gewählte Herangehensweise – „one-size-fits-all“ – ist heute für die Entwicklung und das Austesten neuer Wirkstoffe nicht mehr geeignet. Gründe hierfür sind besonders die in Abschnitt III. dargestellte, biologische und molekulargenetische Komplexität von Tumorerkrankungen sowie die Vielzahl von Wirkstoffen (> 800) und Biomarkern, die sich derzeit in präklinischer Entwicklung oder klinischer Erprobung befinden. Dies bestätigen auch systematische Auswertungen klinischer Studien, die im Rahmen der Zulassung bei fortgeschrittenen, metastasierten soliden

Tumoren in den letzten Jahren durchgeführt wurden. Sie verdeutlichen, dass bei Fehlen von prädiktiven Biomarkern häufig relativ große Patientenzahlen (500-800) notwendig sind, um einen geringen, zumeist fraglich patientenrelevanten Nutzen neuer Wirkstoffe zu zeigen (z.B. Verlängerung des progressionsfreien Überlebens um wenige Monate ohne Verlängerung des Gesamtüberlebens oder überzeugenden Nachweis einer besseren Symptomkontrolle bzw. gesundheitsbezogene Lebensqualität).

Die Anforderungen an den Beleg für die Wirksamkeit neuer onkologischer Arzneimittel sollte deshalb erhöht und die Erprobung „zielgerichteter“ Wirkstoffe sich verstärkt auf vorab selektierte, anhand von Biomarkern definierte Patientensubgruppen konzentrieren. Dieses Vorgehen würde eine rationale Arzneimittelentwicklung erleichtern, die Anzahl an Patienten, die für den Nachweis eines relevanten Nutzens in klinischen Studien benötigt werden, verringern und somit auch eine Entwicklung von „zielgerichteten“ Wirkstoffen in kürzerer Zeit und eventuell sogar zu geringeren Kosten ermöglichen.

VI. Fazit und Ausblick

Ziele der auf prädiktiven Biomarkern basierenden, individualisierten (besser: stratifizierenden) medikamentösen Therapiestrategien in der Onkologie sind:

- das Erkennen von Patienten, bei denen neue Wirkstoffe gut wirksam oder unwirksam sind;
- die gezielte medikamentöse Behandlung von prognostisch relevanten Patientenuntergruppen bzw. Tumorsubtypen.

Die Vorreiterrolle der Onkologie für die Entwicklung der individualisierten Medizin erfordert zunächst geeignete Designs für klinische Studien. Dabei ist insbesondere eine Validierung von Biomarkern in prospektiven RCT unverzichtbar, um zu verhindern, dass unzureichend geprüfte, kostenintensive, diagnostische und therapeutische Verfahren vorschnell in die Gesundheitsversorgung eingeführt werden.

Neben den medizinwissenschaftlichen Herausforderungen der individualisierten Medizin müssen in Zukunft unbedingt auch gesundheitspolitische, medizinethische und rechtliche Aspekte genetischer Untersuchungen in einem breiten gesellschaftlichen und interdisziplinären Diskurs angesprochen werden. Dabei ist besondere Aufmerksamkeit zu widmen der Aus- und Weiterbildung von Ärzten auf dem Gebiet der Molekulargenetik und Systembiologie, aber auch der Bedeutung informationeller Patientenrechte und den damit in Zusammenhang stehenden Problemen – insbesondere den vielen Unsicherheiten und der häufig noch fehlenden Evidenz für den Nutzen individualisierter diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen in der Onkologie. In diesem Zusammenhang sollte auch häufiger nachgefragt werden: Für wen ist das aus Myriaden genetischer Daten gewonnene Wissen da, wer hat die Kontrolle darüber und wer macht Profit?

Problembereiche der individualisierten Medizin, bei denen heute dringender Handlungsbedarf besteht, wurden kürzlich in einem Positionspapier der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW) – zusammen mit einigen Lösungsansätzen – diskutiert. Sie sind in Abbildung 2 (Seite 43) zusammengefasst. Nur auf diesem Weg wird es möglich sein, die Möglichkeiten der individualisierten Medizin für die Bereiche Prädiktion, Therapie und Nachsorge in der Onkologie für den Patienten in sinnvoller Weise zu nutzen und Fehlentwicklungen zu vermeiden. Dabei darf keinesfalls durch Überbetonung spe-

zifischer biologischer bzw. molekularer Krankheitsfaktoren die persönliche Arzt-Patienten-Beziehung verdrängt und eine bessere, am individuellen Patienten und seinen Bedürfnissen sowie Wünschen orientierte Medizin aus dem Blick verloren werden.

Literatur beim Autor

E-Mail-Kontakt: wolf-dieter.ludwig@helios-kliniken.de

PROF. DR. MED. WOLF-DIETER LUDWIG

Professor Ludwig hat von 1971 bis 1979 in Louvain (Belgien), Frankfurt am Main, Innsbruck und Berlin Humanmedizin studiert. Er war von 1979 bis 1981 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Pharmakologischen Institut der Freien Universität (FU) Berlin, dort hat er auch promoviert. Von 1981 bis 1993 war er zunächst wissenschaftlicher Mitarbeiter und ab 1988 Oberarzt in der Abteilung für Innere Medizin m. S. Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums Steglitz der FU Berlin. Die Habilitation erfolgte 1991. Von 1993 bis 2001 arbeitete er als Leitender Oberarzt und stellvertretender Direktor der Medizinischen Klinik m. S. Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie der Robert-Rössle-Klinik, Charité, Campus Berlin-Buch. 1994 erfolgte die Berufung für die Professur für Innere Medizin m. S. Hämatologie, Onkologie und Angewandte Molekularbiologie im Fachbereich Universitätsklinikum Rudolf-Virchow (Bereich Berlin-Buch). Seit 2001 ist er Chefarzt der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie im HELIOS Klinikum Berlin-Buch. Seit 2000 gehört er dem Vorstand der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft an; seit 2006 ist er deren Vorsitzender.



Individualisierte Medizin – die Grenzen des Machbaren Auswirkungen für Pharmaunternehmen mit Blick auf die Onkologie-Forschung

DR. CLEMENS STOFFREGEN, MEDICAL AFFAIRS MANAGER EUROPE, LILLY DEUTSCHLAND / PROFESSOR DR. AXEL-RAINER HANAUSKE, VICE PRESIDENT LILLY ONCOLOGY MEDICAL EUROPE, AUSTRALIA, ELI LILLY AND COMPANY



Vergleichsweise wenige neue Substanzen, Nischenprodukte statt Blockbuster: Angesichts der hohen Versagerquote von Phase 3-Studien setzen forschende Pharmaunternehmen immer häufiger auf ein adaptives Studiendesign, um den Misserfolg klinischer Tests bereits in früheren Phasen vorhersagen zu können. Dabei steht für viele Unternehmen der wettbewerblich stark umkämpfte Onkologie-Markt im Fokus des Interesses. Besonders dort wird die personalisierte Behandlung von Krebspatienten in Verbindung mit prädiktiven Biomarkern erforscht. Dabei wird das Design klinischer Studien in den Phasen 1 und 2 bei der Entwicklung personalisierter Therapien mit dem Ziel verändert, möglichst früh eine therapeutische Beurteilung des neuen Produkts erreichen zu können. An mehreren Beispielen lässt sich zeigen, dass die Identifikation der richtigen Targets und die Auswahl der passenden Patienten gute Erfolge bei der Entwicklung gezielter Krebstherapien gehabt hat.

Einleitung

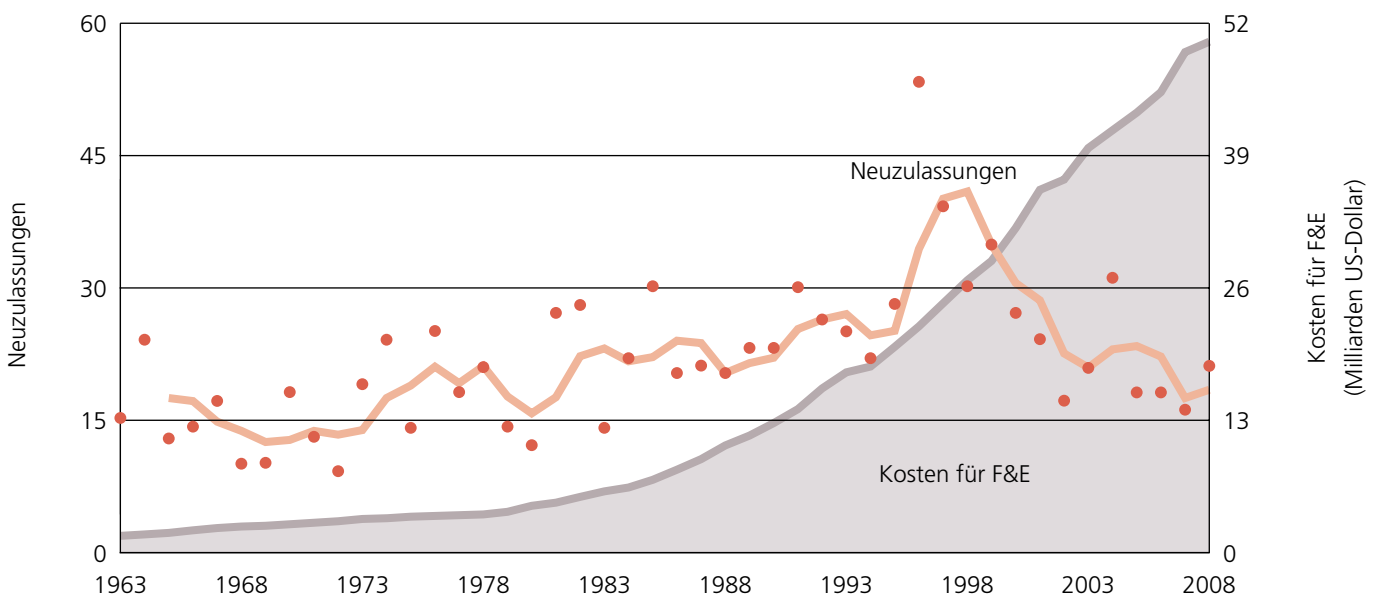
Seit einigen Jahren setzen große Pharmakonzerne weltweit vermehrt auf den Ausbau ihrer Onkologie-Pipelines. Dabei werden sie nicht nur durch harte Konkurrenz auf dem Markt und steigenden Kostendruck, sondern auch durch hohe Versagerquoten im Verlauf der klinischen Entwicklung vor Probleme gestellt. So kann häufig in Phase 3-Studien der für die Zulassung eines Präparates nötige Wirksamkeitsnachweis nicht erbracht werden.

Auch gestiegene Anforderungen an die Sicherheit und Verträglichkeit neuer Therapien tragen dazu bei, dass nur vergleichsweise wenig neue Substanzen zugelassen werden. Die Kosten für die klinische Entwicklung neuer Arzneimittel sind in den letzten Jahren stark gestiegen (Abbildung 1). Produkte, die in der präklinischen Entwicklung Antitumorzugewinnung zeigen und erst in den späten, kostenintensiven Phasen der klinischen Entwicklung aufgrund mangelnder Wirksamkeit oder schwerer Nebenwirkungen versagen, stellen für die Forschung ein Finanzierungsproblem und für Pharmaunternehmen ein hohes ökonomisches Risiko dar. Es werden dringend neue Ansätze benötigt, um die Erfolgsquote für Neuentwicklungen in der Krebstherapie zu erhöhen.

Derzeit wird die Forschung in der Onkologie dominiert von der Entwicklung personalisierter, zielgerichteter Therapien in der Hoffnung, die personalisierte Medizin könne den Weg hin zu höheren Wirksamkeitsraten und höheren Erfolgsquoten bei der Entwicklung bereiten.

Im Gegensatz zur klassischen Chemotherapie, bei der Zytostatika weitgehend unabhängig vom individuellen Tumortyp angewendet werden, werden bei der personali-

Neuzulassungen auf dem Pharmamarkt und Anstieg der Kosten für die Produktentwicklung



Quelle: Modiziert nach: Kaitin KI. Clin Pharmacology & Therapeutics 2010



Abbildung 1: Die Entwicklung neuer Wirkstoffe hat sich für forschende Pharmaunternehmen in den vergangenen Jahren immer öfter zu einem ökonomischen Risiko entwickelt.

sierten Medizin stratifizierte Patientengruppen zielgerichtet behandelt. Dies erfolgt unter Berücksichtigung krankheitsrelevanter, individueller molekularbiologischer Merkmale des Tumors und soll zu einer Steigerung der Erfolgsquote führen. Bedingt durch die zunehmende Personalisierung der onkologischen Therapie findet eine Verlagerung der Forschungsschwerpunkte statt, weg von sogenannten Blockbustern hin zu teuren Nischenpräparaten für kleinere Zielgruppen.

Aktuelle Trends in der Krebsforschung

Trotz historisch niedriger Erfolgsquoten in der onkologische Produktentwicklung boomt der Markt für Krebsmedikamente, und weltweit setzen Pharmaunternehmen auf die Erweiterung ihrer Onkologie-Pipelines. Dabei führen unter anderem die hohe Versagerquote bei der Entwicklung neuer aktueller Therapien, die verschärfte Wettbewerbssituation auf dem Markt und hohe Produktionskos-

ten dazu, dass Pharmaunternehmen sich zunehmend auf die Entwicklung personalisierter Therapien für spezifische Patientengruppen konzentrieren und das Design ihrer Studien, insbesondere in den frühen Phasen klinischer Entwicklung, neu überdenken.

Niedrige Erfolgsquote bei Neuentwicklungen in der Krebstherapie

Die Erfolgsquote bei der Entwicklung neuer Arzneimittel für die Krebstherapie ist deutlich niedriger als in anderen therapeutischen Gebieten. Nur etwa fünf Prozent aller onkologischen Neuentwicklungen, die in der präklinischen Entwicklung Antitumorpotenzial zeigen, können in den späteren klinischen Phasen bestehen und erhalten die Zulassung. Zudem werden viele bereits zugelassene Wirkstoffe wegen starker Nebenwirkungen oder einem unzureichenden Nachweis der Wirksamkeit wieder vom Markt genommen.

Die Gründe für die vergleichsweise niedrige Prozentzahl an Neuzulassungen sind komplex. Oft beruht das Versagen eines neuen Wirkstoffs auf der Unzulänglichkeit des entsprechenden präklinischen Modells. Ein in der präklinischen Entwicklung gezeigtes Antitumorpotenzial kann häufig in klinischen Studien späterer Phasen nicht bestätigt werden. Probleme können aber auch in der klinischen Entwicklung entstehen, beispielsweise durch ein unzureichendes Design oder die Wahl unpassender Endpunkte in Phase 2-Studien, was zu falschen Voraussetzungen für den Übergang in die Phase 3 führen kann. Doch selbst wenn das präklinische Modell sorgfältig auf Basis eines validierten Targets ausgewählt wurde und die Phase 2-Studien erfolgreich waren, können im späteren Verlauf schwere Nebenwirkungen auftreten, die unweigerlich zum Scheitern der Zulassung oder zur Marktrücknahme bereits zugelassener Wirkstoffe führen.

Die hohe Versagerrate teurer Phase 3-Studien von etwa 63 Prozent stellt für Pharmafirmen ein enormes Finanzierungsproblem dar. Eine Steigerung der Erfolgsquote ist nur dann möglich, wenn bereits in der präklinischen Entwicklung molekulare Targets korrekt identifiziert und validiert werden, mögliche Resistenzmechanismen verstanden sind und die Phase 1- und 2-Studien so geplant werden, dass sie aussagekräftige Ergebnisse für die Entscheidung über ein „go“ oder „no go“ bzw. das Design der folgenden Phase 3-Studien liefern.

Adaptives Studiendesign

Um das Design der teuren Phase 3-Studien zu optimieren, oder einen Misserfolg bereits in den früheren Phasen klinischer Entwicklung vorherzusagen und somit den Umfang und die Kosten klinischer Studien zu reduzieren, geht der Trend in der Onkologie wie auch in anderen Therapiegebieten vermehrt hin zu adaptiven Studiendesigns. Während der Erfolg herkömmlicher klinischer Studien von der Richtigkeit und Genauigkeit vordefinierter Parameter abhängt, erlaubt das adaptive Studiendesign die Bewertung vorläufiger Ergebnisse und die Modifizierung von Studienparametern während des Verlaufs. So können Annahmen zu Beginn der Studie, die sich im Verlauf als nicht zutreffend herausstellen, nachträglich anhand vordefinierter statistischer Regeln korrigiert werden. Mit diesem Ansatz soll die Menge der verwertbaren Daten maximiert und die von überflüssigen Daten minimiert werden, um so Entwicklungsdauer und -kosten zu reduzieren.

Adaptive Studiendesigns ermöglichen z.B. die Optimierung der Zieldosis während der Dosis-Findungsphase oder die Anpassung der Stichprobengröße während der laufenden Studie. Auch kann die fortlaufende Randomisierung rekrutierter Studienteilnehmer in die einzelnen Behandlungsarme basierend auf der Analyse der Ansprechraten angepasst werden. Belegen schon die vorläufigen Ansprechraten einen deutlichen Erfolg oder weisen sie auf einen Misserfolg der geprüften Substanz hin, so ist eine vorzeitige Beendigung der Studie oder einzelner Behandlungsarme möglich.

Die Planungsphase für Studien mit adaptivem Design ist meist länger als bei herkömmlichen Studien. Der Prozess fortlaufender statistischer Analysen der anfallenden Daten ist aufwendig und erfordert eine laufende Kontrolle der Datenqualität. Herkömmliche Studien sind häufig die bessere Wahl, wenn auf Grundlage von qualitativ hochwertiger Information geplant werden kann. Doch sobald die Datenlage in der Planungsphase begrenzt ist, kann ein adaptiver Ansatz die Entwicklungskosten und die Entwicklungsdauer deutlich reduzieren.

Boom des Onkologie-Markts

Trotz der niedrigen Erfolgsquoten bei der Neuentwicklung boomt der Onkologie-Markt. Steigende Neuerkrankungszahlen, ungesunde Lebensweise und die immer älter werdene Bevölkerung, aber auch früheres Erkennen von Tumoren durch effektiveres Screening und längere Be-

handlungsdauer durch verbesserte Überlebensaussichten führen zu einem steten Anstieg der Patientenzahlen und zu einem signifikanten Bedarf („unmet medical need“). Die steigenden Patientenzahlen und die erheblichen Nebenwirkungen der klassischen Zytostatika erfordern neue Therapieansätze. Die Pharmaindustrie folgt diesem Ruf. Bereits seit einigen Jahren setzen Pharmafirmen auf die stete Erweiterung ihrer Onkologie-Pipelines. So wuchs von 2000 bis 2010 die Zahl neuer Wirkstoffe in klinischen Studien, die von Pharmafirmen für die Krebstherapie entwickelt wurden, um das 2,5-fache.

Konkurrenz auf dem Onkologie-Markt

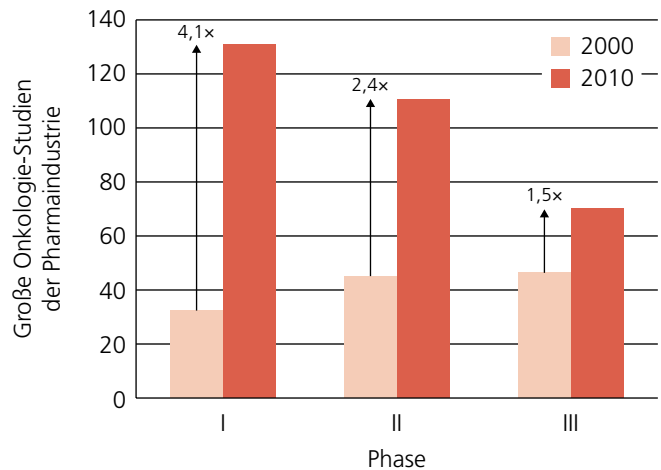
Noch vor 15 Jahren versprach der Onkologie-Markt hohe Gewinne bei moderaten Investitionen und geringem Konkurrenzdruck. Heute stehen die Pharmafirmen im ständigen Wettbewerb miteinander. Eine große Zahl an Wirkstoffen zielt auf die selben (validierten) Targets und Mechanismen, und die Pipelines verschiedener Pharmafirmen überlappen sich zunehmend. Der stetige Anstieg an klinischen Studien führt zu einer enormen Konkurrenz um Patienten, und die klinische Entwicklung ist geprägt durch langwierige Programme mit komplexen Studiendesigns. Denn soll ein neuer Wirkstoff auf dem überfüllten Markt bestehen, so muss das Unternehmen viel Geld investieren, um nicht nur die Sicherheit und Wirksamkeit, sondern auch die Überlegenheit seines Produkts (eventuell auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen) nachzuweisen.

Zulassungsprozess

Bereits seit 1992 ist in den USA eine beschleunigte Zulassung für Produkte zur Behandlung schwerer oder lebensbedrohlicher Krankheiten basierend auf anderen Endpunkten als der Überlebenszeit möglich. Kann allerdings der klinische Nutzen in Studien nach der Zulassung nicht belegt werden, kann dies zur Rücknahme der Indikation führen.

Auch für Studien in der Onkologie sind die Zulassungsbestimmungen in den USA in den letzten Jahren etwas gelockert worden. Nach wie vor gilt in der Onkologie das Gesamtüberleben als härtestmöglicher Wirksamkeits-Endpunkt und die Verlängerung der Überlebenszeit als anerkanntes Therapieziel. Doch bei der Analyse des Gesamtüberlebens kann es zum Teil lange Nachbeobachtungszeiten geben, was die Entwicklung und Zulassung neuer Präparate stark verzögern kann. Auch können Kombinations- oder Folge-

Erweiterung der Onkologie-Pipelines von 2000 bis 2010



Modifiziert nach: Steward J, Naeymi-Rad N, et al.

Abbildung 2: Die Zahl klinischer Studien in der Krebsforschung war 2010 2,5-fach so hoch wie zehn Jahre zuvor.

therapien eine Beurteilung des Gesamtüberlebens durch die eigentliche Prüfsubstanz erschweren. Zunehmend akzeptieren die Zulassungsbehörden deshalb mittlerweile auch das progressionsfreie Überleben und die Ansprechrate als Endpunkte in onkologischen Studien für eine beschleunigte Zulassung, insbesondere dann, wenn weitere Präparate zur Verfügung stehen, die einen Einfluss auf das Gesamtüberleben haben können. Im Anschluss an eine beschleunigte Zulassung muss eine Vorhersage des klinischen Nutzens durch die Ersatzendpunkte in weiteren klinischen Studien bestätigt werden.

Trotz dieser Versuche, die Zulassungsstudien für Krebsmedikamente zu beschleunigen, gibt es weitere Hindernisse im Bereich der Studiendurchführung. Beispielsweise muss jede große, multizentrische Studie bei einer Vielzahl von Ethikkommissionen zur Genehmigung eingereicht werden. Bei einer deutschlandweit durchgeführten Studie sind das alleine 45 Kommissionen, bei einer europaweit durchgeführten Studie müssen bei bis zu 130 Ethikkommissionen und 27 Oberbehörden unterschiedliche Dokumente eingereicht werden. Diese Bedingungen machen multinationale Studien derzeit quasi unmöglich und können u.a. zu einer zeitlichen Verzögerung von zehn bis 15 Jahren von der ersten klinischen Studie bis zur Zulassung führen.

Personalisierte Medizin hat den Onkologie-Markt erobert

Bereits heute hat die personalisierte Medizin den Onkologie-Markt wie keinen anderen Bereich des Pharma-Marktes verändert. Entwicklungen im Bereich der Biomarker tragen dazu bei, dass personalisierte Therapien mittlerweile einen Großteil der Krebsforschung ausmachen. 2011 waren zwei von insgesamt sechs neu in den USA zugelassenen Produkten im Bereich der Onkologie personalisierte Krebspräparate.

Personalisierte Medizin in der Onkologie

Die personalisierte Behandlung von Krebspatienten berücksichtigt bei der Therapieentscheidung nicht nur den histologischen Typ, das Tumorstadium und den Gesamtstatus des Patienten, sondern zusätzlich die Ergebnisse molekularer Diagnosemethoden, mit denen sich der Tumor etwa im Hinblick auf die Expression tumorspezifischer Biomarker charakterisieren lässt. So können Patientengruppen mit bestimmten Tumorprofilen identifiziert und dann gezielt behandelt werden (Abbildung 3). Auf diesem Weg soll die personalisierte Medizin dazu beitragen, die Toxizität onkologischer Therapien zu senken und gleichzeitig das Überleben der Patienten zu verbessern. Die ersten Präparate sind auf dem Markt, und für eine Vielzahl weiterer Ansätze sind Produkte in der klinischen Entwicklung. Die Bedeutung der personalisierten Medizin und der begleitenden molekularen Diagnostik wird in Zukunft noch weiter steigen.

Biomarker in klinischen Studien und die Fragmentierung des Markts

Prädiktive Biomarker sollen eine Vorhersage darüber ermöglichen, ob ein bestimmter Behandlungsansatz bei einem Patienten Erfolg verspricht oder nicht. Ein bekanntes Beispiel ist der Biomarker HER2-neu beim Mammakarzinom: Nur wenn ein Mammakarzinom HER2-positiv ist, ist eine Behandlung mit Herceptin sinnvoll. In den letzten Jahren ist der Anteil von Phase 1- und 2-Studien mit Biomarkern an der Gesamtzahl klinischer Studien stark gestiegen. Allerdings ist der Vergleich der Wirksamkeit der Therapie zwischen Biomarker-positiven und Biomarker-negativen Patienten bisher nur selten das primäre Studienziel, und große Phase 3-Studien zur Verwendung von Biomarkern bleiben selten. Die Entwicklung von einfacher testbaren, kostengünstigen Biomarkern, die für teure Phase 3-Studien geeignet sind, könnte helfen, die Effizienz klinischer Studien zu erhöhen. Den pharmazeutischen Unternehmen

ist die Bedeutung prädiktiver Marker für die Patientenauswahl und die personalisierte Therapie durchaus klar, und sie treiben ihre Entwicklung insbesondere im Bereich der Tumortherapie voran. Die vermehrte Nutzung von Biomarkern und dadurch bedingte Definition immer kleinerer Patientenpopulationen hat allerdings auch die Fragmentierung des Onkologie-Markts zur Folge.

Hohe Kosten personalisierter Therapieansätze

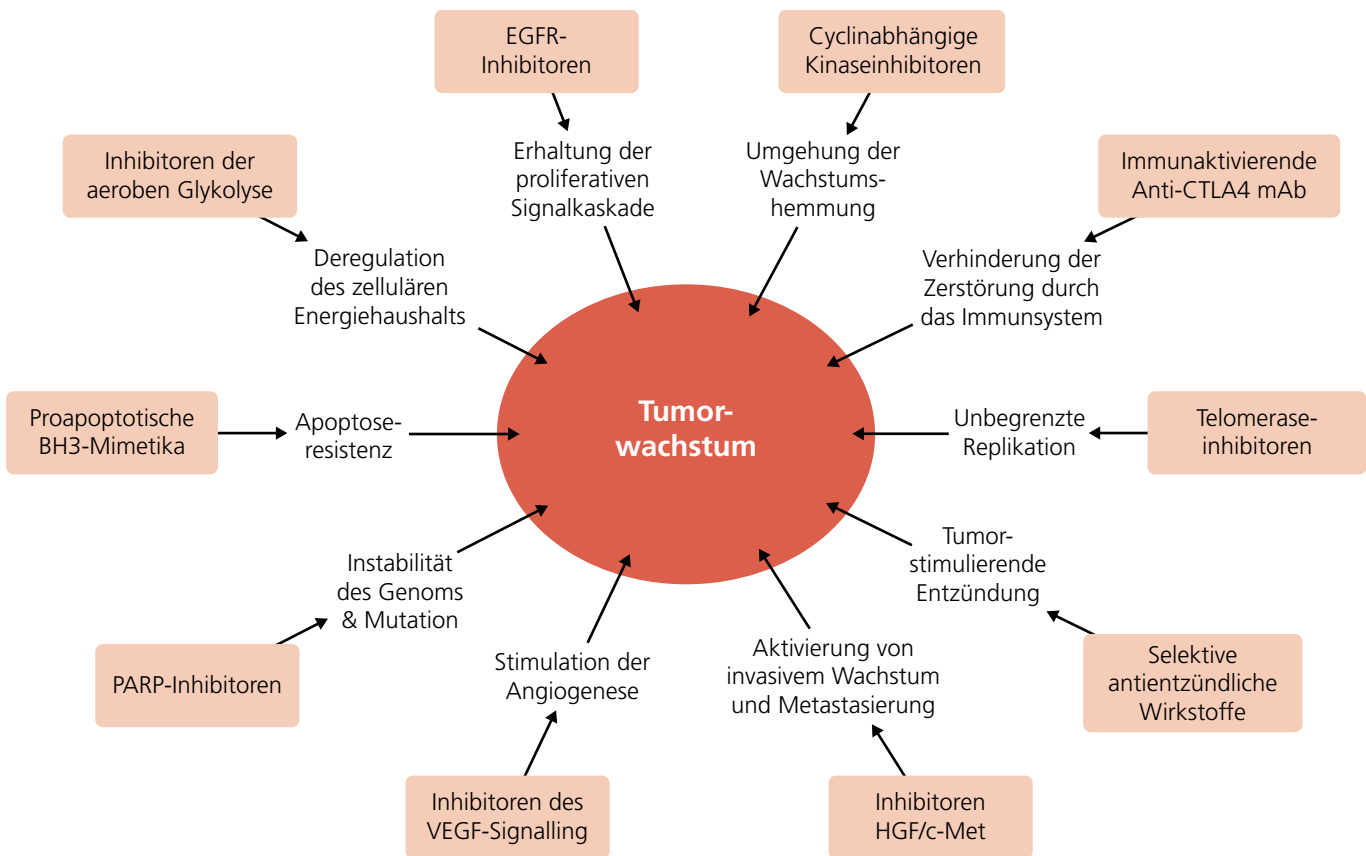
Für die Entwicklung von personalisierten, molekularen Krebstherapien sind komplexe, extrem aufwendige und kostenintensive klinische Studien erforderlich. Um die Responder zu identifizieren und die therapeutische Überlegenheit gegenüber bisherigen Therapien nachzuweisen, werden qualitativ hochwertige molekulare Daten und große Patientenzahlen benötigt. Passende Patienten müssen durch ein aufwendiges Screening identifiziert werden. Kosten und Umfang für das Patienten-Screening steigen dabei rasant, sobald Biomarker ins Spiel kommen.

Denn zum einen sind die erforderlichen genetischen Tests zum Nachweis bestimmter Mutationen sehr teuer, und zum anderen müssen die Tests bei einer großen Patientenzahl durchgeführt werden, da oft nur ein kleiner Teil der gescreenten Patienten die gesuchte Mutation aufweist. Gleichzeitig wird der mögliche Profit des Pharmaunternehmens mit zunehmender Personalisierung der Therapie kleiner, denn je individualisierter der Therapieansatz, desto kleiner wird die Patientengruppe, bei der er verwendet werden kann. Gemeinsam mit den immens hohen Entwicklungskosten führt diese Fragmentierung des Markts dazu, dass personalisierte Therapien sehr teure Produkte sind. Es besteht ein dringender Bedarf, die Erfolgsquote in der klinischen Entwicklung personalisierter Therapieansätze zu verbessern und gleichzeitig die Kosten zu senken.

Blockbuster versus Nischenprodukte

In Deutschland müssen pharmazeutische Unternehmen nicht mehr nur die Sicherheit und Wirksamkeit neuer Medikamente belegen, sondern auch einen Zusatznutzen im Vergleich zu bereits auf dem Markt erhältlichen Präparaten. So wird es für die Unternehmen zunehmend schwieriger, Umsatzerfolge in den klassischen Blockbuster-Indikationen zu erzielen. Statt auf validierte Targets zu setzen, konzentrieren sich die Pharmafirmen vermehrt auf die Entwicklung vergleichsweise teurer Spezialpräparate und Produkte für kleinere Patientenpopulationen. Im Jahr 2000 beispiels-

Mögliche Ansatzpunkte für zielgerichtete Therapien in der Onkologie



Modifiziert nach: Steward J, Naeymi-Rad N, et al.



Abbildung 3: Nicht nur der histologische Typ, das Tumorstadium und der Gesamtstatus des Patienten, sondern auch die Ergebnisse molekularer Diagnosemethoden werden bei der Therapieentscheidung von Krebspatienten berücksichtigt.

vweise, wurden 63 Prozent der onkologischen Neuentwicklungen in Phase 3- und 4-Studien bei den fünf weitesten verbreiteten soliden Tumoren (Brust, Prostata, Lunge, Magen und Darm) getestet. Zehn Jahre später ist dieser Anteil auf unter 50 Prozent gesunken.

Veränderung des Studiendesigns

Auf dem Weg hin zu einer Steigerung der Erfolgsquote und Senkung der Produktionskosten in der klinischen Entwicklung, hat sich das Design von Phase 1- und 2-Studien bei der Entwicklung personalisierter Therapien verändert. Neue Studiendesigns beinhalten zunehmend Endpunkte wie z.B. Lebensqualität, die bereits zu einem frühen Zeitpunkt in der Entwicklung eine bessere therapeutische Beurteilung des Produkts erlauben. Auch in der personalisierten Medizin wird immer häufiger darauf abgezielt, Phase 1- und 2-Studien so zu planen, dass sie eine bessere Vorhersage

über den Erfolg teurer Phase 3-Studien erlauben. Zudem hat in den letzten Jahren bei den Phase 2-Studien eine Verlagerung vom nicht-randomisierten, einarmigen Einzelgruppen-Design zu randomisierten kontrollierten Studien stattgefunden. Da es deutliche Hinweise darauf gibt, dass die Identifizierung von Biomarkern und die Auswahl von Patienten entsprechend ihres persönlichen biomolekularen Profils den therapeutischen Nutzen eines Wirkstoffs stark verbessern und seine Entwicklungszeit verringern können, wird mehr denn je versucht, bereits in den frühen Phasen die passende Zielpopulation auszuwählen.

Erfolgreiche gezielte Krebstherapien

Einige Neuzulassungen haben in den vergangenen Jahren gezeigt, dass sich bei Identifikation der richtigen Targets und Auswahl der passenden Patienten gute Erfolge mit

der Entwicklung gezielter, personalisierter Krebstherapien erzielen lassen, wie die folgenden Beispiele zeigen.

Imatinib

Imatinib (Gleevec®) wurde bereits 2001 in Europa für die Behandlung der chronischen myelotischen Leukämie (CML) und später auch für die Behandlung verschiedener gastrointestinaler Tumore zugelassen. Imatinib ist ein Tyrosinkinase-Inhibitor. Eine dauerhaft aktivierte und dysregulierte ABL-Tyrosinkinase gilt als Ursache der CML. Der Tyrosinkinase-Hemmer hemmt dieses Target-Protein und greift den Tumor so gezielt auf zellulärer und subzellulärer Ebene an. Studien belegen die hohe Wirksamkeit des Präparats. In einer Follow-up-Studie über fünf Jahre zeigten 98 Prozent der Patienten eine zytologische Komplettremission; nach fünf Jahren lag die Gesamtüberlebensrate bei 89 Prozent.

Vemurafenib

Der monoklonale Antikörper Vemurafenib (Zelboraf®) wurde 2011 von der FDA für die Behandlung bestimmter inoperabler metastasierender Melanome in einem beschleunigten Zulassungsverfahren lizenziert. Vemurafenib ist das einzige bislang für die personalisierte Therapie des malignen Melanoms zugelassene Präparat. Vemurafenib ist ein selektiver Inhibitor des Onkogens B-Raf, einer Serin/Threonin-Kinase. Eine Aktivierung dieses Onkogens ist bei der Hälfte aller Patienten mit malignem Melanom für das unkontrollierte Zellwachstum verantwortlich. In einer aktuellen Studie konnte für Vemurafenib eine relative Reduktion der Mortalität um 63 Prozent im Vergleich zu einer herkömmlichen Chemotherapie gezeigt werden.

Crizotinib

Crizotinib (Xalkori®) wurde 2011 von der FDA in einem beschleunigten Verfahren innerhalb von weniger als fünf Monaten für die Behandlung eines bestimmten Typs des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) zugelassen, der sich durch eine bestimmte Chromosomenmutation auszeichnet, die etwa fünf Prozent aller NSCLC-Patienten aufweisen. Die Mutation führt zu einer Daueraktivierung des Enzyms ALK (anaplastische Lymphomkinase), und Crizotinib hemmt dieses Enzym sowie auch andere Tyrosinkinasen. Eine tumorinhibierende Wirkung – Stabilisierung oder Remission – konnte in Phase 1- und 2-Studien nachgewiesen werden (Ansprechraten von 57 Prozent in einer Phase 1-Studie und 50 Prozent in der Zwischenanalyse einer Phase 2-Studie).

Pemetrexed

Pemetrexed (Alimta®) wurde 2004 von der FDA ursprünglich für die Behandlung des malignen Pleuramesothelioms zugelassen. Seit 2009 ist Pemetrexed für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder metastasierenden NSCLC zugelassen, außer bei Tumoren mit überwiegend plattenepithelialer Histologie. Pemetrexed hemmt drei verschiedene (folatabhängige) Schlüsselenzyme, die für die de novo Biosynthese von Thymidin- und Purinnukleotiden benötigt sind, die Thymidylat-Synthase (TS), Dihydrofolat-Reduktase (DHFR) und Glycinamidribonucleotidformyl-Transferase (GARFT). Aufgrund der Vielzahl der Angriffspunkte wird Pemetrexed auch als Multi-Target-Enzym-Inhibitor bezeichnet.

Bei Patienten mit plattenepithelialer Histologie des Tumors war Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin weniger wirksam als die Standard-Vergleichstherapie mit Gemcitabin plus Cisplatin. Bei Patienten mit allen anderen NSCLC-Histologien konnte Alimta® das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben signifikant verbessern.

Cetuximab

Cetuximab (Erbix®) ist ein chimärer monoklonaler Antikörper gegen den Epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) der 2004 von der FDA für die Kombinationsbehandlung mit einer Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem EGFR-exprimierendem metastasierendem Kolorektalkarzinom zugelassen wurde. Später erhielt Erbitux die erweiterte Zulassung zur Kombinationsbehandlung mit einer Strahlentherapie bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen des Kopfes und Halses und zur Monotherapie bei Patienten mit rezidivierenden und/oder metastasierenden Plattenepithelkarzinomen des Kopfs und Halses, die auf eine vorherige Chemotherapie nicht angesprochen haben.

Cetuximab bindet an den EGFR, blockiert somit die nachfolgende Signalkaskade und hemmt die Proliferation der Zellen. Sicherheit und Wirksamkeit von Erbitux® für diese Indikation wurden in einer multizentrischen klinischen Studie belegt. Eine Kombinationsbehandlung von Cetuximab und Chemotherapie führte zu einem längeren Überleben als eine alleinige Behandlung mit Chemotherapie (10,1 vs. 7,4 Monate), zu einer längeren progressionsfreien Zeit (5,6 vs. 3,3 Monate) und zu einer besseren Ansprechrate (36 Prozent vs. 20 Prozent).

Panitumumab

Panitumumab (Vectibix®) ist ein humaner monoklonaler Antikörper gegen den EGFR mit dem gleichen Wirkmechanismus wie Cetuximab, der 2006 von der FDA und 2007 in Europa für die Monotherapie des metastasierten, EGFR-exprimierenden kolorektalen Karzinoms mit nicht-mutiertem (Wildtyp-) KRAS-Gen für Patienten zugelassen, bei denen herkömmliche Chemotherapien versagt haben. Eine signifikante Verlängerung der progressionsfreien Zeit bei Behandlung mit Panitumumab konnte nachgewiesen werden (mittlere Zeit von 13,8 vs. 8,5 Wochen ohne Behandlung mit Panitumumab).

Gefitinib

Gefitinib (Iressa®) ist ein Tyrosinkinase-Hemmer, der 2009 in Europa für die Behandlung nicht-kleinzelliger Bronchialkarzinome mit aktivierenden EGFR-Mutationen zugelassen wurde, für Patienten, die auf herkömmliche Chemotherapien nicht ansprechen. Die Wirkung von Gefitinib beruht auf der Hemmung der Tyrosinkinase des EGFR. In verschiedenen Therapiestudien konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit Gefitinib bei einer Untergruppe der Patienten (mit einer Mutation im EGFR-Gen) eine höhere Wirksamkeit erzielte, als die Behandlung mit einer herkömmlichen Chemotherapie.

Fazit

In der Hoffnung auf eine mögliche Steigerung der Erfolgsrate und Verträglichkeit bei Behandlungen im Bereich der Onkologie haben personalisierte Tumortherapien in den letzten Jahren zunehmend den Onkologie-Markt erobert. Dieser Trend wird sich auch in Zukunft fortsetzen, bringt jedoch einige Herausforderungen mit sich. Durch die große Konkurrenz auf dem Onkologie-Markt findet auch bei Nischenindikationen und bei der Entwicklung personalisierter Therapieansätze ein enormer Wettbewerb statt. Hohe Investitionen in die Entwicklung neuer Wirkstoffe werden getätigt, aber die Zahl an erfolgreichen Neuzulassungen ist vergleichsweise gering. Auch wenn eine beschleunigte Zulassung und die Verlagerung hin zu anderen Endpunkten die Lizenzierung neuer Präparate in der Krebstherapie erleichtern kann, ist der Weg zur Zulassung lang.

Ein beschleunigtes Zulassungsverfahren kann das finanzielle Risiko bei der Entwicklung von Nischenpräparaten und personalisierten Therapieansätzen für kleine Patientenpopu-

lationen reduzieren. Durch weniger Bürokratie, insbesondere bei der Prüfung multinationaler Studien, könnte der Zulassungsprozess deutlich verkürzt werden.

Literatur bei den Autoren

E-Mail-Kontakt: stoffregen_clemens@lilly.com und hanauskeax@lilly.com

DR. MED. CLEMENS STOFFREGEN.

Dr. Stoffregen, Jahrgang 1957, arbeitet seit zwölf Jahren bei dem Unternehmen Lilly. Er ist als Medical affairs Manager für Filialen in Europa tätig. Nach seiner Ausbildung zum Humanmediziner hat er 14 Jahre an der Universitätsklinik in Kiel gearbeitet, zuletzt als internistischer Oberarzt im Bereich Onkologie und Hämatologie. Er ist zertifizierter „Health care economist“. Durch seine Arbeit in der klinischen Forschung bei Lilly muss er sich immer mit neuen Wegen bei der Entwicklung von Medikamenten auseinandersetzen.



PROFESSOR DR. AXEL-RAINER HANAUSKE, MBA

Professor Hanauske hat in Göttingen und Gießen Medizin studiert und erhielt 1980 seine Approbation. Er ist Facharzt für Innere Medizin sowie Hämatologie/Onkologie. Nach mehrjähriger Tätigkeit am Asklepios Krankenhaus St. Georg, Hamburg, arbeitete er seit 2006 unter anderem als Global Brand Development Leader und Senior Medical Director bei Eli Lilly & Co. Seit 2010 ist er Vice President und Senior Medical Director, Lilly Oncology Medical Europe and Australia.



Individualisierte Medizin – die Grenzen des Machbaren

Das Forschungskonzept ist plausibel, der Patientennutzen bisher begrenzt

VON DR. FLORIAN STAECK

Der Nutzen der sogenannten individualisierten Medizin wird angesichts der bislang vorwiegend enttäuschenden Umsetzung von Forschungsergebnissen kritisch beurteilt. Weil sich das Potenzial der biomarker-basierten, stratifizierenden Forschung gegenwärtig nicht abschließend klären lässt, sind einerseits Nutzenbewertungen, die unabhängig vom Hersteller organisiert sind, und andererseits qualitativ hochwertige klinische Studien wichtige Voraussetzungen, um Patienten vor Scheininnovationen oder unzureichend validierten Diagnosetests zu schützen. „Wir stehen am Beginn eines Beginns“: Diese Auffassung vertrat der überwiegende Teil der Teilnehmer beim 7. Frankfurter Forum am 19./20. Oktober 2012 in Fulda.

Dabei setzte sich das Forum mit einem breiten Spektrum an Themen auseinander, das von der Schwerpunktsetzung in der Forschung bis hin zu angemessenen Versorgungsstrukturen im Gesundheitssystem reichte. Deutlich wurde im Rahmen der Vorträge und Diskussionen, dass es sich bei der individualisierten Medizin um ein im Grundsatz plausibles Forschungskonzept handelt. Angesichts der bislang nur begrenzt erfolgreichen Entwicklung von Biomarkern und neuen zielgerichteten Wirkstoffen (sogenannte Targeted Therapy) wurde aber die Frage gestellt, ob die großen Forschungsressourcen, die Industrie und öffentliche Hand in diesem Feld investieren, richtig eingesetzt sind.

Verwiesen wurde beispielsweise darauf, dass Hersteller parallel die klinische Forschung mit traditionellen Zytostatika stark zurückgefahren hätten – obwohl es sich um Wirkstoffklassen handele, die bei einzelnen soliden Tumoren eine tatsächliche Heilung von Patienten ermöglicht habe. Angemerkt wurde mit Besorgnis, dass aus der präklinischen Forschung nur fünf Prozent der Krebsmedika-

mente den Markt erreichen und schließlich eine Zulassung durch die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) erhielten.

Skeptisch kommentiert wurde das Design vieler klinischer Studien gerade in der Onkologie. Dort setze sich immer stärker ein sogenanntes adaptives Studiendesign durch. Dabei werden während der Laufzeit der Studie Daten gesammelt und das Design laufend angepasst. Das wurde als „Irrweg“ kritisiert, da man auf diese Weise kleine und unpräzise Studien erhalte. Dass dieser Trend von Ethikkommissionen forciert werde, sei ein besonders bedauerlicher Umstand. Zudem basierten die Ergebnisse sehr vieler dieser einarmigen Studien, bei denen nur der Arm mit positivem Marker weiter untersucht wird, auf Surrogatendpunkten. Teilnehmer des Forums betonten ausdrücklich, klinische Tests im Rahmen biomarker-basierter Untersuchungen müssten denselben Standards der evidenzbasierten Medizin genügen wie andere Studien auch. Forderungen nach der Legitimierung alternativer statistischer Methoden oder Studiendesigns für die individualisierte Medizin seien ohne ausreichende Belege aus prospektiven klinischen Studien.

Gleichzeitig stiegen die Kosten für Arzneimittelstudien immer weiter, da die Bildung einer wachsenden Zahl von Patienten-Subgruppen auch das Screening von immer mehr Studienteilnehmern erfordere. Genannt wurden Kosten von bis zu zwei Milliarden US-Dollar für die Entwicklung eines neuen Wirkstoffs – eine Zahl, die jedoch von Forumsteilnehmern in Zweifel gezogen wurde. Verwiesen wurde weiterhin darauf, dass mehr als die Hälfte der in der Onkologie neu zugelassenen Substanzen Orphan drugs seien, bei denen generell ein Zusatznutzen vom Gesetzgeber unterstellt wird. Diese Annahme sei angesichts der schlech-

ten Datenlage zum Zeitpunkt der Zulassung fragwürdig.

Nach der Zulassung könnten Ärzte ihre Patienten überwiegend selbst dann nicht angemessen beraten, wenn sie sich Mühe gäben, den Überblick über den Forschungsstand zu behalten. Angesichts einer unzulänglichen Datenlage gerade bei Orphan drugs sollte die European Medicines Agency (EMA) von den Herstellern verstärkt Post-Zulassungs-Studien fordern, verlangten Teilnehmer. In den USA habe die FDA in Einzelfällen bereits Sanktionen gegen Hersteller ausgesprochen, weil die angeforderten Studien bei der Zulassung mit Auflagen („conditional approval“) mitunter noch Jahre später nicht vom Hersteller vorgelegt worden sind, wurde berichtet.

Insgesamt sei die zielgerichtete Krebstherapie von wenigen Ausnahmen abgesehen – etwa bei bestimmten Formen des Mamma-Karzinoms und gastrointestinalen Stroma-Tumoren sowie dem Sonderfall der chronischen myeloischen Leukämie – noch Utopie, Patienten würden wie bisher nach dem Verfahren von „Trial and Error“ behandelt, hieß es. Teilnehmer des Forums forderten daher strukturelle Änderungen als Voraussetzung für qualitativ bessere klinische Studien. Genannt wurde unter anderem ein Register für klinische Studien mit Biomarkern sowie ein flächendeckendes Krebsregister. Gefordert wurden des Weiteren verbindliche Qualitätsstandards, die eine Marker-Bestimmung mit größerer Sicherheit als bisher ermöglichen. Verwiesen wurde beispielsweise darauf, dass Pathologie-Institute unterschiedliche Vorgehensweisen bei der Fixierung von Gewebeproben praktizieren – was Konsequenzen für die Validität der Testergebnisse habe.

Angesichts dieser Ausgangslage debattierte das Frankfurter Forum breit, welche Konsequenzen und Forderungen

gen für Politik, Selbstverwaltung und Leistungserbringer zu ziehen sind. Deutlich wurde in der Plenumsdebatte, dass angemessene Versorgungsstrukturen und -prozesse für den verantwortlichen Einsatz von zielgerichteten medikamentösen Therapien auf verschiedenen Ebenen erst noch geschaffen werden müssen:

- **Politik:** Die öffentliche Hand fördert die individualisierte Medizin im Rahmen von Forschungsförderprogrammen. Angesichts der bisher eher bescheidenen Therapiefortschritte müsse gefragt werden, ob Steuergeld nicht in andere, stärker versorgungsrelevante Felder investiert werden sollte. Strukturvorgaben der Politik seien auch nötig, damit akademische Institutionen besser mit der Industrie zusammenarbeiten können. Auch die Bildung von klinischen Zentren, in denen neue Therapien erprobt werden, müsse von der Politik flankiert werden.
- **GKV-Spitzenverband und Gemeinsamer Bundesausschuss:** Forumsteilnehmer zeigten sich überzeugt, die Auseinandersetzung mit der individualisierten Medizin werde derzeit insbesondere über das Für und Wider neuer diagnostischer Verfahren geführt. Erinnert wurde dabei an die gesetzliche Vorgabe im Sozialgesetzbuch V, wonach die Versorgung nicht nur ausreichend und wirtschaftlich, sondern auch zweckmäßig zu sein habe. Eine zentrale Rolle falle dabei dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zu, der den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis auf der Grundlage der evidenzbasierten Medizin zu ermitteln habe. Entscheidend sei dabei, ob ein neues Verfahren zu einer messbaren Besse-

rung bei patientenrelevanten Endpunkten führe. Erschwert werde die Bewertung durch Studiendesigns, die nicht auch die jeweilige konventionelle Therapie abbilden. So sei beispielsweise bei Patientinnen mit Brustkrebs nicht der Krankheitsverlauf in prospektiven, randomisierten kontrollierten Studien geprüft worden, die mit Hilfe einer genexpressions-basierenden Diagnostik auf eine Chemotherapie verzichtet haben. Zum Beispiel werde mittels des Oncotype-DX-Brustkrebstests die Ausprägung und Aktivität einer Gruppe von 21 Genen aus der Tumorprobe einer Patientin untersucht. Mittels eines Risikoscores, der retrospektiv aus umfangreichen Proben aus Tumordatenbanken entwickelt wurde, liefert der Test eine prognostische und prädiktive Aussage über das weitere therapeutische Procedere bei bestimmten Formen des Mammakarzinoms. Im Ergebnis würden der GKV-Spitzenverband und der G-BA mit einer Studienrealität konfrontiert, die ihre drängenden Fragen nach einem optimalen Evidenzlevel nicht hinreichend abbilden, wurde angemerkt.

- **Gesetzliche Krankenkassen:** Plenumsteilnehmer mahnten, angesichts der vielfach ausbleibenden Forschungserfolge dürfe kein „falsches Mitleid“ mit der pharmazeutischen Industrie entstehen. Schließlich wollten die Nachfrager und Zahler auch wissen, ob eine Neuentwicklung zusätzlichen Patientennutzen stiftet. Sie wollten dagegen keine Forschungs- und Entwicklungsleistung finanzieren. Zahlen sollten Kassen nur für Neuentwicklungen, die Patienten einen Zusatznutzen bieten, und zwar in einer Höhe, die mit dem Ausmaß des Zusatznutzens korreliert. Kritisch wurde kommentiert, dass einzelne Krankenkassen immer wieder Leistungen finanzieren, obwohl der GKV-Spitzenverband eine ablehnende Empfehlung ausgesprochen hat. Dieses Verhalten zeige einen fragwürdigen Auswuchs des Wettbewerbs in der GKV. Denn über die Evidenz einer Intervention, so mahnten Teilnehmer, könne nicht im Wettbewerb entschieden werden. Als positiv für Krankenkassen und Hersteller wurde dagegen die neue Erprobungsregel in Paragraph 137e SGB V gewertet. Danach kann der G-BA auf Antrag oder aus eigenem Ermessen eine Erprobung starten, wenn angenommen werden kann, dass ein neues Diagnose- oder Therapieverfahren Vorteile bietet, die aber noch nicht ausreichend

belegt sind. Dieses Instrument stelle eine sinnvolle Alternative zu Entweder-Oder-Entscheidungen dar, stellten Forumsteilnehmer fest.

- **Ärzte in Klinik und Praxis:** Auf dem Weg in eine stratifizierende Medizin zeichnet sich bereits jetzt in klaren Konturen ab, dass valide Erkenntnisse vorliegen, die belegen, dass von einer Therapie nur noch Subgruppen von Patienten profitieren – andere aber nicht. Die derzeitigen Honorierungssysteme für Spezialambulanzen am Krankenhaus und in der niedergelassenen Versorgungspraxis sind darauf nicht vorbereitet, da beispielsweise in der Onkologie eine Praxis wirtschaftlich nur überleben kann, wenn therapiert wird. Das die Behandlungsstrategie festlegende Patientengespräch mit negativem Biomarkerergebnis – also der Verzicht auf eine unsinnig gewordene Therapie, ist im EBM nicht abgebildet. Die Diskussion im Forum hat klar gemacht, dass „desaströse“ Vergütungsanreize beseitigt werden müssen, wenn die neuen Erkenntnisse über eine Biomarker-gestützte Therapieentscheidung im Versorgungsalltag relevant werden.
- **Pharmazeutische Industrie:** Planungssicherheit für die forschende Industrie wurde angesichts der hohen Kosten für klinische Studien als eine wichtige Voraussetzung für mehr Forschungseffizienz angesehen. So wollten die Unternehmen gerne im voraus die Nutzendimensionen und das Ausmaß des geforderten Zusatznutzens kennen, um sich im Studiendesign darauf einstellen zu können, hieß es. Angesichts der grundsätzlichen Kritik am Fokus der pharmazeutischen Unternehmen auf biomarker-basierter Forschung wurde nicht zum ersten Mal industrieseitig der Wunsch geäußert, dass die Gesellschaft entscheiden solle, ob neue Medikamente erwünscht seien oder nicht.

Die Entwicklung von Biomarkern, so zeigten sich Teilnehmer überzeugt, habe sich bisher primär am technisch Möglichen und finanziell Attraktiven orientiert. Das prospektive Potenzial der stratifizierenden Medizin könne sich aber nur dann entfalten, wenn sich die Forschung auch am tatsächlichen Versorgungsbedarf einer alternden Gesellschaft orientiere. In diesem Zusammenhang wurde an die bisher sehr geringe Zahl von Studien erinnert, in denen Kontrolle bzw. Verbesserung von krankheitsbedingten Sympto-

men (Patient-Reported Outcomes, PRO) ein wesentlicher Faktor gewesen sind. Unverzichtbar sei es angesichts der bisherigen Forschungsergebnisse, die Anforderungen an die Evaluierung und Implementierung biomarker-basierter Therapien zu erhöhen. Dadurch müsse sichergestellt werden, dass nur Interventionen mit einem erwiesenen Zusatznutzen Eingang in die Versorgung finden.

Als wesentlich mit Blick auf die Onkologie erkannten die Forumsteilnehmer zudem, dass die nach wie vor dürftige Erkenntnislage hinsichtlich der biologischen Heterogenität von Tumoren und die überwiegend bescheidenen Therapieerfolge möglichst sachlich und nüchtern einem breiten Publikum kommuniziert werden müssen. Ein Tenor dabei könne sein: Forschende pharmazeutische Unternehmen und behandelnde Ärzte versuchen, bei der Krebstherapie neue Wege zu gehen – doch sie haben noch

nicht einmal den halben Weg geschafft, sondern gerade erst angefangen.

Dieser Beitrag gibt die Auffassung des Autors und des Kuratoriums des Frankfurter Forums wieder.

DISKUSSIONSTEILNEHMER BEIM FRANKFURTER FORUM



Dr. med. Jürgen Bausch
Wolfgang van den Bergh
Dr. med. Diedrich Bühler
Dr. med. Winfried Demary
Dr. med. Hans-Georg Faust
Prof. Dr. med. Ulrich Finke
Prof. Dr. med. Gisela Ch. Fischer
Magda Geldmacher
Dr. med. Jan Geldmacher
Dr. h. c. Jürgen Gohde
Eicke Hovermann
Prof. Dr. jur. Stefan Huster
Prof. Dr. med. Dr. h. c. Manfred Kaufmann
Claudia Korf
Dr. med. Holger Lange
PD. Dr. med. Stefan Lange
Bernd Laukel
Prof. Dr. med. Wolf Dieter Ludwig

Prof. Dr. med. Dr. phil. Georg Marckmann
Dr. rer. nat. Catharina Maulbecker-Armstrong
Hardy Müller
Dr. med. Axel Munte
Dietmar Preding
Prof. Dr. rer. pol. Herbert Rebscher
Dr. med. Manfred Richter-Reichhelm
Gudrun Schaich-Walch
Dr. med. Hubert Schindler
Dr. phil. Sebastian Schleidgen
Ministerialdirektor a. D. Gerhard Schulte
Dr. med. Nick Schulze-Solce
Prof. Dr. theol. Josef Schuster SJ
Dr. phil Florian Staeck
Dr. med. Clemens Stoffregen
Dr. med. Ursula Stüwe
Eva Walzik

Überblick über ausgewählte frühere Themen des Frankfurter Forums

3. Plenarsitzung



Frankfurter FORUM für gesellschafts- und gesundheitspolitische Grundsatzfragen

Programm

„Die Steuerung der Finanzierbarkeit des GKV-Systems über Kosten-Nutzen- Bewertungen mit konsekutiver Priorisierung“

Veranstaltungstermin: 15. - 16. April 2011

Freitag, 15. April 2011

17:30 - 17:40 Uhr Begrüßung
Gudrun Schaich-Walch, Parlamentarische Staatssekretärin a.D., Frankfurt
Dr. med. Jürgen Bausch, Ehrenvorsitzender KV Hessen, Frankfurt

17:40 - 18:15 Uhr „Welche Position vertritt der G-BA hinsichtlich einer strukturierten zielorientierten Gesundheitsversorgung - Beispiel Depressionen?“
Dr. jur. Rainer Hess, Unparteiischer Vorsitzender des G-BA, Berlin

18:15 - 18:50 Uhr „Kosten-Nutzen-Bewertungen von medizinischen Interventionen als Allokationsinstrument - ethische Aspekte einer Priorisierung“
Prof. Dr. med. Georg Marckmann, MPH, Direktor des Institut für Geschichte der Medizin, LMU München

18:50 - 19:25 Uhr „Erwartungen der Krankenkassen an die Kosten-Nutzen-Bewertung von Gesundheitsleistungen“
Prof. Dr. rer.pol. Herbert Rebscher, Vorsitzender des Vorstandes DAK Unternehmen Leben, Hamburg

19:25 - 20:00 Uhr „Priorisierung medizinischer Leistungen in Schweden - was können wir aus diesem Projekt lernen?“
Prof. Dr. med. Dr. phil. Heiner Raspe, Akad. Zentrum f. Bevölkerungsmedizin und Versorgungsforschung, Medizinische Universität Lübeck

Samstag, 16. April 2011

09:00 - 12:30 Uhr Gemeinsame Diskussion
Moderation:
Gudrun Schaich-Walch
Dr. med. Jürgen Bausch

Abschlussbemerkungen

In Zusammenarbeit und mit Finanzierung durch Lilly Deutschland

4. Plenarsitzung



Frankfurter FORUM für gesellschafts- und gesundheitspolitische Grundsatzfragen

Programm

„Anforderungen an die gesundheitliche Versorgung von morgen in unserer alternden Gesellschaft“

Veranstaltungstermin: 14. - 15. Oktober 2011

Freitag, 14. Oktober 2011

17:30 - 17:40 Uhr Begrüßung
Dr. med. Jürgen Bausch, Ehrenvorsitzender KV Hessen, Frankfurt

17:40 - 18:20 Uhr „Aktuelle Situation und Zukunft im niedergelassenen Arztbereich – Wo stehen wir und wohin entwickeln wir uns?“
Dr. rer. pol. Dominik Graf von Stillfried, Geschäftsführer des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland, Berlin

18:20 - 18:50 Uhr Diskussion
18:50 - 19:30 Uhr „Koordiniertes und effizientes Versorgungsmanagement für ältere und multimorbide Patienten – Was tut die BARMER GEK schon heute, welche Konzepte existieren für die Zukunft?“
Claudia Korf, Beauftragte des Vorstandes für sozial- und gesundheitspolitische Fragen der BARMER GEK beim Bund, Berlin

19:30 - 20:00 Uhr „Diskussion“

Samstag, 15. Oktober 2011

09:00 - 09:40 Uhr „Patientenbegleiter: Scharnier zwischen Arzt und chronisch Kranken – Ergebnisse und Konsequenzen aus dem Modellprojekt der Bosch BKK“ Dr. med. Katja Wimmer, Abteilungsleiterin Versorgungsmanagement und Patientenbegleitung der Bosch BKK, Stuttgart

09:40 - 10:10 Uhr Diskussion
10:40 - 11:20 Uhr „Koordinierte Behandlung und Versorgung alter und multimorbider Patienten – Beispiel Geriatrie Zentrum Bayreuth“
Dr. med. Holger Lange, Chefarzt Medizinische Klinik III Klinik für Geriatrie und geriatrische Tagesklinik der Klinikum Bayreuth GmbH und Chefarzt der Fachklinik für Geriatrie des Mediclin Reha-Zentrums Roter Hügel, Bayreuth

11:20 - 12:30 Uhr Abschlussdiskussion

Abschlussbemerkungen
Dr. med. Jürgen Bausch, Ehrenvorsitzender KV Hessen, Frankfurt

In Zusammenarbeit und mit Finanzierung durch Lilly Deutschland

Interessenten könnten Exemplare der Schriftreihe des „Frankfurter Forums“ – auch in elektronischer Form – unter der Kontaktadresse anfordern:

Organisations- und Programmkomitee des Frankfurter Forums e.V.

Philosophie/Theologie : Prof. Dr. theol. Josef Schuster SJ, Fachbereich Moralthologie und Ethik, Theologisch-Philosophische Hochschule St. Georgen, Frankfurt

Kassenärztliche Vereinigungen : Dr. med. Jürgen Bausch, Ehrenvorsitzender KV Hessen, Frankfurt, Vorsitzender Frankfurter Forum e.V., Bad Soden-Salmünster
Dr. med. Margita Bert, Ehrenvorsitzende KV Hessen, Frankfurt

Krankenkassen : Claudia Korf, Landesgeschäftsführerin BARMER GEK Berlin/Brandenburg, Berlin
Eva Walzik, DAK-Gesundheit - Unternehmen Leben, Leiterin Berliner Büro, Berlin
Dr. med. Hans Georg Faust, Politische Koordination, AOK-Bundesverband, Berlin

Politik : Gudrun Schaich-Walch, Parlamentarische Staatssekretärin a. D., stellvertretende Vorsitzende Frankfurter Forum e.V., Frankfurt

Ökonomie/Gesundheitsökonomie : Prof. Dr. rer. pol. Volker Ulrich, Lehrstuhl für Volkswirtschaftslehre III, insbesondere Finanzwissenschaften, Universität Bayreuth

Gesundheitsmanagement : Dr. med. Nick Schulze-Solce, Arzt und Apotheker, Bad Homburg v. d. H.

Forschende Pharmaindustrie : Oliver Stahl, Direktor Market Access, Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg v. d. H.

Kommunikation : Wolfgang van den Bergh, Springer Medizin, Direktor Nachrichten und Politik, Chefredakteur Ärzte Zeitung, Neu-Isenburg
Dr. phil. Florian Staack, Redakteur Gesundheitspolitik/Gesellschaft Ärzte Zeitung, Neu-Isenburg

Projektmanagement : Dietmar Preding, stellvertretender Vorsitzender Frankfurter Forum e.V., Hanau

Krankenhaus : Prof. Dr. med. Ulrich Finke, Direktor und Chefarzt St. Katharinen Krankenhaus, Frankfurt

5. Plenarsitzung

Frankfurter FORUM für gesellschafts- und gesundheitspolitische Grundsatzfragen



Programm

„Die Möglichkeiten und Herausforderungen der individualisierten Medizin in einer alternden Gesellschaft?“ – Teil I

Veranstaltungstermin: 20. - 21. April 2012

Freitag, 20. April 2012

- 17:30 - 17:40 Uhr Begrüßung
Gudrun Schaich-Walch, Parlamentarische Staatssekretärin a.D., Frankfurt
Dr. med. Jürgen Bausch, Ehrenvorsitzender KV Hessen
- 17:40 - 18:20 Uhr „Medizinische Aspekte der individualisierten Medizin: Eine maßgeschneiderte Gesundheitsversorgung der Zukunft?“, Prof. Dr. Dr. med. habil. Dr. phil. Dr. theol. h. c. Eckhard Nagel
Ärztlicher Direktor/Vorstandsvorsitzender, Universitätsklinikum Essen
Lehrstuhl für Medizinmanagement und Gesundheitswissenschaften, Universität Bayreuth
- 18:50 - 19:30 Uhr „Ethische Aspekte der individualisierten Medizin: Welche Auswirkungen ergeben sich für den Patienten, den Arzt und die Gesellschaft?“, Prof. Dr. theol. Peter Dabrock, M.A.,
Dekan Fachbereich Evangelische Theologie - Sozialethik/Bioethik, Marburg

Samstag, 21. April 2012

- 09:00 - 09:40 Uhr „Rechtliche Implikationen der individualisierten Medizin: Welche juristischen Herausforderungen und Probleme müssen bewältigt werden?“, Prof. Dr. jur. Stefan Huster, Lehrstuhl für Staats- und Verwaltungsrecht insbesondere Sozialrecht, Juristische Fakultät Ruhr-Universität Bochum
- 10:40 - 11:20 Uhr „Ökonomische Aspekte der Individualisierten Medizin: Eine Verbesserung der Gesundheitsversorgung bei gleichzeitiger Kostenentlastung?“, Prof. Dr. rer. pol. Volker Ulrich, Lehrstuhl für Volkswirtschaftslehre III, insbesondere Finanzwissenschaft, Universität Bayreuth
- 11:20 - 12:30 Uhr Abschlussdiskussion
Abschlussbemerkungen
Gudrun Schaich-Walch, Staatssekretärin a. D., Frankfurt
Dr. med. Jürgen Bausch, Ehrenvorsitzender KV Hessen, Frankfurt

In Zusammenarbeit und mit Finanzierung durch Lilly Deutschland

6. Plenarsitzung

Frankfurter FORUM für gesellschafts- und gesundheitspolitische Grundsatzfragen



Programm

„Die Möglichkeiten und Herausforderungen der individualisierten Medizin in einer alternden Gesellschaft?“ – Teil II

Veranstaltungstermin: 19 - 20. Oktober 2012

Freitag, 19. Oktober 2012

- 16:15 - 16:30 Uhr Begrüßung
Gudrun Schaich-Walch, Staatssekretärin a.D., Frankfurt, Stellvertretende Vorsitzende Frankfurter Forum e.V.
Dr. med. Jürgen Bausch, Ehrenvorsitzender KV Hessen,
Bad Soden-Salmünster, Vorsitzender Frankfurter Forum e.V.
- 16:30 - 17:00 Uhr „Individualisierte Medizin aus Sicht der GKV: Sind Konsequenzen für die Krankenkassen und die konkrete Patientenversorgung zu erwarten?“, Dr. med. Diedrich Bühler, Abteilung Medizin, Leiter Referat Methodenbewertung Spitzenverband Bund der Krankenkassen, Berlin
- 17:40 - 18:20 Uhr „Individualisierte Medizin in der Forschung: Welche Implikationen ergeben sich für die Planung und Durchführung klinischer Studien?“, PD. Dr. med. Stefan Lange, Stellvertretender Leiter des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln
- 18:50 - 19:30 Uhr „Individualisierte Medizin - welche Auswirkungen sind für forschende Pharmaunternehmen zu erwarten?“, Dr. med. Clemens Stoffregen, Fachbereich Onkologie, Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg

Samstag, 20. Oktober 2012

- 09:00 - 09:40 Uhr „Diagnose- und Therapiemöglichkeiten der individualisierten Medizin in der Gynäkologischen Onkologie: Eine Kritische Analyse und ein Ausblick in die Zukunft“, Prof. Dr. med. Dr. h. c. Manfred Kaufmann Ehem. Direktor der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main
- 10:30 - 11:10 Uhr „Diagnose- und Therapiemöglichkeiten der individualisierten Medizin in der Hämatologie und in der internistischen Onkologie: Eine Kritische Analyse und ein Ausblick in die Zukunft“, Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig, Vorsitzender der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
- 11:40 - 12:30 Uhr Abschlussdiskussion
Abschlussbemerkungen
Dr. med. Jürgen Bausch, Ehrenvorsitzender KV Hessen, Frankfurt
Gudrun Schaich-Walch, Staatssekretärin a. D., Frankfurt

Dietmar Preding | Geschäftsstelle Frankfurter Forum e.V. | Mozartstraße 5 | 63452 Hanau | E-Mail: dp-healthcarerelations@online.de

Impressum

Herausgeber:

Frankfurter Forum für gesellschafts- und gesundheitspolitische Grundsatzfragen e.V., Frankfurt am Main

Verlag:

Ärzte Zeitung Verlagsgesellschaft mbH
Am Forsthaus Gravenbruch 5, 63263 Neu-Isenburg

Redaktionelle Bearbeitung:

Dr. Florian Staeck, Wolfgang van den Bergh

Autoren:

Dr. D. Bühler, Prof. M. Kaufmann, Dr. T. Karn, Dr. S. Lange, Prof. J. Windeler, Prof. W.-D. Ludwig, Dr. C. Stoffregen, Prof. A.-R. Hanauske

Titelbild:

© Thomas Graf / Fotolia.com

Layout / Grafik:

Melanie Marschall

Druck:

Gribsch & Rochol Druck GmbH, Hamm

Springer Medizin

© Ärzte Zeitung Verlagsgesellschaft mbH,
Neu-Isenburg, April 2013



ISSN 2190-7366

Lilly Deutschland Stiftung

Das „Frankfurter Forum für gesellschafts- und gesundheitspolitische Grundsatzfragen e. V.“ wird von der Lilly Deutschland Stiftung als alleinigem Sponsor finanziert.

Die Lilly Deutschland Stiftung fördert damit in aktiver Verantwortung den interdisziplinären Dialog grundsätzlicher und langfristiger Fragen der Gesellschafts- und Gesundheitspolitik.

Die Lilly Deutschland Stiftung nimmt keinen Einfluss auf die Auswahl und Ausarbeitung der Tagungsthemen der Forumsveranstaltungen, der Referentinnen oder Referenten, der Vortragsmanuskripte, der Diskussionen und der Abschlussstatements, wodurch die redaktionelle Unabhängigkeit der Publikationsreihe „Frankfurter Forum: Diskurse“ garantiert wird.

Antworten, auf die es ankommt.



FRANKFURTER FORUM
für gesellschafts-
und gesundheitspolitische
Grundsatzfragen e.V.