

Individualisierte Medizin in der Onkologie

W.-D. Ludwig

Konzept, Potenzial, Herausforderungen, Lösungsansätze

I. Einleitung

Pharmazeutische Unternehmer (pU) haben in den letzten Jahren ihre Forschungsaktivitäten neu ausgerichtet und sich dabei strategisch vor allem konzentriert auf die Onkologie, Erkrankungen des zentralen Nervensystems sowie chronisch-entzündliche Krankheiten (1). Dies ist grundsätzlich zu begrüßen – insbesondere angesichts der demografischen Entwicklung, der großen Fortschritte in der Grundlagenforschung und der Entwicklung zahlreicher neuer Wirkstoffe mit innovativen Angriffspunkten („zielgerichtete Therapie“).

In der Onkologie besteht jedoch weiterhin ein großer Bedarf an echten Innovationen und Optimierung 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 (2). Dies hat auch dazu geführt, dass sogenannte Blockbuster (Jahresumsatz von mehr als einer Mrd. US-Dollar) zunehmend durch sogenannte Nichebuster ersetzt werden. Diese Nichebuster werden häufig in der Onkologie als Arzneimittel für seltene Krankheiten („orphan drugs“) bzw. kleine Subgruppen bei soliden Tumoren zugelassen, streben nach Markteintritt rasch eine Ausweitung ihrer Anwendungsgebiete an und werden auch außerhalb der zugelassenen Anwendungsgebiete (Off-Label) eingesetzt.

Mit den seit ungefähr 70 Jahren verfügbaren Zytostatika und deren Einsatz in empirisch entwickelten Polychemotherapien konnten große Fortschritte in der Behandlung von

hämatologischen Neoplasien erzielt werden (3). 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 – gelten Zytostatika ebenso weiterhin als unverzichtbarer Bestandteil der Therapie (4).

Demgegenüber sind die Therapieergebnisse mit „zielgerichteten“ Wirkstoffen in der Onkologie bisher häufig enttäuschend (5). 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 auszuschaltende Moleküle auf den Markt zu bringen. Dabei verzichteten sie aber häufig auf eine langfristig angelegte Grundlagenforschung mit der Aussicht, fundamental neue Behandlungsmöglichkeiten zu entwickeln. Der im letzten Jahrzehnt vielfach praktizierten Strategie („Gießkannenprinzip“) – nach Zulassung neuer, sehr teurer „zielgerichteter“ Arzneimittel zunächst alle Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen zu behandeln, obwohl nur eine kleine Subgruppe (ca. 10 – 30 Prozent) davon profitiert, aber alle Patienten Nebenwirkungen erleiden – soll jetzt durch eine individualisierte, stratifizierende Medizin entgegengewirkt werden. Von diesem, vor allem auf Biomarkern basierenden Konzept erhofft man sich für jeden Patienten das höchstmögliche Maß an therapeutischer Wirksamkeit bei gleichzeitiger Minimierung der Nebenwirkungen (6).

II. Individualisierte Medizin – Begriffsbestimmung

Gutes ärztliches Handeln erfordert seit jeher die Berücksichtigung der konkreten Behandlungssituation einschließlich der individuellen Besonderheiten des jeweiligen Patienten. In der Onkologie sind seit langem für das diagnostische und therapeutische Vorgehen neben Art (morphologische bzw. histologische Merk-

male) und Ausbreitung der Tumorerkrankung individuelle Faktoren von wesentlicher Bedeutung (6). Hierzu zählen: Alter, Begleiterkrankungen, Medikation, Organfunktionen (zum Beispiel Herz, Lunge, Leber, Niere), Lebenssituation des Patienten, soziales Umfeld und individuelle Präferenzen des Patienten (Patientenautonomie).

Darüber hinaus orientieren sich heute diagnostische und therapeutische Maßnahmen in der Onkologie, wie in der Medizin generell, an der Erfahrung des Therapeuten und der besten verfügbaren externen Evidenz aus klinischen Studien. Auch deshalb ist individualisierte Medizin – heute häufig synonym, leider aber auch missverständlich, bezeichnet als personalisierte, maßgeschneiderte oder Präzisionsmedizin (7) – grundsätzlich nichts Neues.

Dieser Artikel verwendet im Folgenden eine 2012 von der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften vorgeschlagene Definition für individualisierte Medizin (8): medizinisches Vorgehen, 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 (zum Beispiel nur Berücksichtigung genomischer Daten) oder aber durch Beachtung 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. Nur der behandelnde Arzt kann garantieren, dass der Patient – unter Nutzung der technologischen Fort-

schritte in der Diagnostik und der Berücksichtigung individueller biologischer Merkmale sowie psychosozialer Faktoren – eine ganzheitliche, Betreuung erfährt und seine medizinische Versorgung dadurch 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 (6).

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 Genoms (9) und die Verfügbarkeit immer schnellerer, hochauflösender, zunehmend auch kostengünstiger molekularer Analysen – häufig subsumiert unter den Begriff „omics-Technologien“ –, zum anderen die anhand analytischer Methoden der Bioinformatik inzwischen mögliche Interpretation der enormen Datenflut. Diese Entwicklung hat auch in der Onkologie die Annäherung von Grundlagenforschung und klinischen Studien deutlich beschleunigt und wichtige Impulse gegeben für die translationale Forschung.

Trotz dieser unbestreitbar großen Fortschritte in der onkologischen Grundlagenforschung ist aber in den letzten Jahren auch die enorme Heterogenität bei fortgeschrittenen Krebserkrankungen deutlich geworden (10, 11). Für ein besseres pathophysiologisches Verständnis der biologischen Konsequenzen genetischer Veränderungen in Tumorzellen und der häufig auftretenden Resistenzen gegenüber „zielgerichteten“ Wirkstoffen ist es deshalb wichtig, sowohl im primären Tumor als auch in Metastasen zu unterscheiden zwischen sog. „Driver“-Mutationen, die für die maligne Transformation relevant sind, und „Bystander“- oder „Passenger“-Mutationen (11). Erschwert werden diese 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 zum Beispiel Zelltyp, Entwicklungsstadium der Zelle und Tumormikromilieu (10).

Als wichtige Methoden für die molekulare Klassifikation von Tumorerkrankungen gelten heute die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) in verschiedenen Variationen und Multigenassays zur Erstellung von Genexpressionsprofilen. Diese Methoden, die das diagnostische Spektrum der traditionellen Pathologie heute bereits ergänzen, teilweise sogar ersetzen, erfordern aufgrund ihrer klinischen Bedeutung für Therapieentscheidungen jedoch gezielte Maßnahmen zur Qualitätssicherung und prospektiven Validierung ihrer Aussagekraft in kontrollierten klinischen Studien.

Wir sind derzeit 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.

IV. Biomarker und biomarkerbasierte Therapiestrategien

Biomarker werden 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“ (12). 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 (13):

- prognostische Biomarker, die Patienten mit einem hohen Rückfallrisiko und der Notwendigkeit weiterer (zum Beispiel 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 anti-hormonelle oder zytostatische Therapie für Patientinnen auszuwählen. Inzwischen basieren in der Onkologie Biomarker – aufgrund des heute besseren Verständnisses molekularer Veränderungen in Tumorzellen – häufig auf genetischen Veränderungen entweder im Genom der Keimbahn (zum Beispiel 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 (häufig kleine) Subgruppen (Strata) können Biomarker wichtige Hinweise auf die Frage ergeben, ob nach chirurgischer Entfernung des Primärtumors eine weitere (adjuvante) medikamentöse Therapiestrategie erforderlich ist, welche Wirkstoffe im Rahmen dieser Therapiestrategie eingesetzt werden sollten und wie intensiv der individuelle Patient behandelt wird.

Die Identifizierung von Patientensubgruppen anhand von Biomarkern in Zulassungsstudien wird inzwischen auch von der European Medicines

Tab. 1: Überblick über 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, Afatinib 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, Ponatinib, Bosutinib 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, Pertuzumab, Trastuzumab Emtansin nur bei HER2-Überexpression bzw. Amplifikation
Melanom	BRAF	prädiktiv	Gewebeprobe des Tumors	real-time PCR	BRAF-V600-Mutation	Anwendung von Vemurafenib, Dabrafenib 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)

Agency (EMA) und der Food and Drug Administration (FDA) gefordert (14,15).

Tab. 1 gibt einen Überblick über die in der Onkologie derzeit verfügbaren Biomarker bei hämatologischen Neoplasien und soliden Tumoren.

Biomarker sind dynamische Parameter, die grundsätzlich auf Änderungen im Krankheitsprozess, pharmakologische Interventionen und Umgebungseinflüsse reagieren. Die hohe Variabilität der Biomarker muss berücksichtigt werden sowohl bei der Unterteilung (immun-)histologisch definierter Tumorentitäten in

molekulare Untergruppen als auch bei ihrer Verwendung für die prognostische Einschätzung „zielgerichtete“ Therapien.

Damit eine auf Biomarkern basierende medikamentöse Behandlung von Tumorerkrankungen Verbesserungen für den Patienten bringt, werden vor allem fundierte wissenschaftliche Kenntnisse über die molekularen Zielstrukturen und gestörten Signalwege in Tumorzellen benötigt. Hierzu beitragen können in der Zukunft hoffentlich die inzwischen verfügbaren Hochdurchsatztechnologien zur Erstellung molekularer Gensignaturen („genetische

Fingerabdrücke“) sowie die verstärkte Anwendung moderner Sequenzierungstechniken zur Charakterisierung des kompletten Genoms bzw. Exoms in Tumorzellen (16). Die Bedeutung von Biomarkern für die Arzneimittelsicherheit, ihren Stellenwert bei der Entwicklung von „zielgerichteten“ Therapiestrategien und besondere Anforderungen an die Evaluierung bzw. Validierung von Biomarkern sind in verschiedenen aktuellen Übersichtsarbeiten dargestellt worden (zum Beispiel 17).

Auf Biomarkern basierende Behandlungsstrategien haben bisher leider nur selten zu für Patienten spür-

- 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 (zum Beispiel Endpunkte, Randomisierung nur in Untergruppen oder gesamtem Studienkollektiv, prospektive Validierung der klinischen Aussagekraft von Biomarkern)
- Zulassung von Biomarkern durch regulatorische Behörden (zum Beispiel 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 (zum Beispiel 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

Abb. 1: Empfehlungen zur effektiven Beurteilung von Biomarkern. Es werden wichtige Schritte beschrieben, wie stratifizierende medikamentöse Therapiestrategien in der Versorgung implementiert werden können.
Abkürzungen: EMA, European Medicines Agency; FDA, Food and Drug Administration

- 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 (zum Beispiel 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.

Abb. 2: Problembereiche im Zusammenhang mit dem Einsatz stratifizierender medikamentöser Therapiestrategien in der Onkologie
Quelle: Modifiziert nach Positionspapier der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW) zu „Potenzial und Grenzen von individualisierter Medizin“ (<http://www.samw.ch/de/Publikationen/Positionspapiere.html>)

baren, nachdrücklichen therapeutischen Verbesserungen geführt. Verantwortlich hierfür sind vor allem die intratumorale bzw. intermetastatische klonale Heterogenität und die daraus resultierende genetische Komplexität von Krebserkrankungen (10). Eine einzige Biopsie, heute meistens Standard bei Diagnose oder Rezidiv von soliden Tumoren und Grundlage für Therapieentscheidungen, ist häufig nicht repräsentativ für genetische Veränderungen des gesamten Tumors bzw. der Metastasen (11).

Darüber hinaus 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 Stoffwechsellvorgänge, gegen die sich die „zielgerichteten“ Wirkstoffe richten, auch in gesunden Zellen physiologische Bedeutung besitzen, können mitunter ernste oder sogar lebensbedrohliche Nebenwirkungen auftreten (18).

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. Neben grundlagenwissenschaftlichen Untersuchungen zur Charakterisierung der genetischen Heterogenität von Tumorerkrankungen und der komplexen Aktivierungsmechanismen zellulärer Signalwege in Tumorzellen müssen frühzeitig in der präklinischen Forschung,

prädiktive Biomarker identifiziert, durch entsprechende bioanalytische Methoden validiert und deren Nutzen prospektiv im Rahmen stratifizierender medikamentöser Therapien evaluiert werden.

Abb. 1 verweist auf Anforderungen an die Implementierung stratifizierender medikamentöser Therapiestrategien in der Onkologie und Abb. 2 beschreibt deren Problembe- reiche (6, 8, 15, 20).

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 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, mitunter für Patienten fraglich relevanten Nutzen neuer Wirkstoffe zu zeigen (zum Beispiel Verlängerung des progressionsfreien Überlebens um wenige

Monate ohne überzeugenden Nachweis einer Besserung der vom Patienten berichteten Symptome).

Höhere Anforderungen sind deshalb an den Nachweis der Wirksamkeit neuer onkologischer Arzneimittel zu stellen (19) und die Erprobung „zielgerichteter“ Wirkstoffe sollte sich verstärkt auf vorab selektierte, anhand von Biomarkern definierte Patientensubgruppen konzentrieren. Dieses Vorgehen würde eine rationale Arzneimittelentwicklung erleichtern, die Anzahl an Patienten verringern, die für den Nachweis eines relevanten Nutzens in klinischen Studien benötigt werden, und somit auch eine Entwicklung von „zielgerichteten“ Wirkstoffen in kürzerer Zeit und eventuell sogar zu geringeren Kosten ermöglichen.

VI. Fazit und Ausblick

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, randomisierten kontrollierten Studien unverzichtbar, um zu verhindern, dass unzureichend geprüfte, kostenintensive, diagnostische und therapeutische Verfahren vorschnell in die Gesundheitsversorgung eingeführt werden.

Neben den wissenschaftlichen Herausforderungen der individualisierten Medizin müssen in Zukunft auch

gesundheitspolitische, medizinethische und rechtliche Aspekte genetischer Untersuchungen in einem breiten gesellschaftlichen und interdisziplinären Diskurs angesprochen werden (21-23).

Um die Möglichkeiten der individualisierten Medizin für die Bereiche Prädiagnostik, Therapie und Nachsorge in der Onkologie für den Patienten in sinnvoller Weise zu nutzen, Fehlentwicklungen zu vermeiden und vorhandene finanzielle Ressourcen verantwortungsvoll einzusetzen, müssen Anforderungen beachtet und Lösungsansätze für die Problembe- reiche gefunden werden (vgl. Abb. 1 und Abb. 2). Dabei darf keinesfalls durch Überbetonung spezifischer 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. Auch sollte häufiger nachgefragt werden: Für wen ist das aus Myriaden genetischer Daten gewonnene Wissen da, wer hat die Kontrolle darüber und wer macht Profit?

Literatur bei der Redaktion des
„Ärzteblatt Sachsen“

Prof. Dr. Wolf-Dieter Ludwig,
Vorsitzender der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft, Chefarzt der Klinik für
Hämatologie, Onkologie und
Tumorimmunologie im HELIOS Klinikum
Berlin-Buch
E-Mail: wolf-dieter.ludwig@akdae.de