

Schwierigkeiten und Chancen in der Versorgung

Stratifizierte Medizin

Dem aufmerksamen Beobachter von Gesundheitsthemen wird in jüngster Zeit überproportional häufig der Begriff „Personalisierte Medizin“ begegnet sein. Doch was genau steht dahinter? Ein oberflächlicher Modetrend oder eine Chance für einen noch zielgerichteteren Einsatz von Arzneimitteln zum Wohle der Patienten und einer Kostenentlastung des Gesundheitssystems?



Theodor
Dingermann

Es mag befreudlich klingen, dass in der Schulmedizin kaum „personalisiert“ behandelt werden soll. Jedoch ist das tatsächlich weitläufig der Fall. Aus diesem Dilemma ziehen alternative Therapierichtungen einen beträchtlichen Teil ihrer Akzeptanz, da sie wesentlich stärker als die Schulmedizin den Patienten selbst in den Mittelpunkt von Diagnostik und Intervention stellen. Im Rahmen der Schulmedizin werden hingegen in erster Linie die Krankheiten und erst in zweiter Linie die kranken Patienten behandelt. Bekanntlich sprechen wir von der Behandlung eines Hochdrucks, des Altersdiabetes, eines Brusttumors usw. Der individuelle Patient spielt dabei zunächst eine eher untergeordnete Rolle. Leitlinien, abgeleitet aus der evidenzbasierten Medizin, geben die Handlungsoptionen vor.

Das ist alles andere als ein Vorwurf an die verantwortlichen Akteure. Bisher gab es nämlich kaum Möglichkeiten, den individuellen Patienten so in eine Therapieentscheidung

mit einzubinden, wie das eigentlich nötig wäre. Denn schließlich gleicht kein Mensch dem anderen. Und bei genauem Hinsehen gibt es auch kaum identische Krankheitsbilder, auch wenn der Name einer Krankheit das suggerieren mag.

Das Dilemma

Aus diesem Dilemma heraus werden die zur Behandlung einer Krankheit eingesetzten Arzneimittel hinsicht-

Mittels molekularer Diagnostik kann herausgefunden werden, ob ein Patient zu den Respondern einer bestimmte Arzneimitteltherapie gehören wird.

EinBlick. Stratifizierte Arzneimitteltherapie als eine wichtige Form der stratifizierten Medizin basiert auf einer neuen Art der Diagnostik, die nicht krankheitsrelevant, wohl aber arzneimittelrelevant ist. Sie basiert auf dem Nachweis von Biomarkern in Form von Genmutationen, die entweder erworben oder ererbt wurden. Ziel ist es, ein an einer Krankheit leidendes Patientenkollektiv hinsichtlich Respondern, Non-Respondern und adverse-drug-reaction-Respondern zu stratifizieren. Dadurch werden nicht nur Patienten zuverlässiger einer Therapie zugeführt, von der sie auch tatsächlich profitieren. Es werden wahrscheinlich auch enorme Kosten gespart, die heute noch für die Therapie vorhersehbar nicht-responsiver Patienten verschwendet werden.



lich ihrer Wirksamkeit und Verträglichkeit statistisch für eine mehr oder weniger große Testpopulation evaluiert. So wird der Wirkstoff zunächst in unterschiedlichsten biochemisch-pharmakologischen Modellen im Reagenzglas oder an einem isolierten Tierorgan wie beispielsweise Herz, Leber oder einem Blutgefäß, dann in verschiedenen Tier-

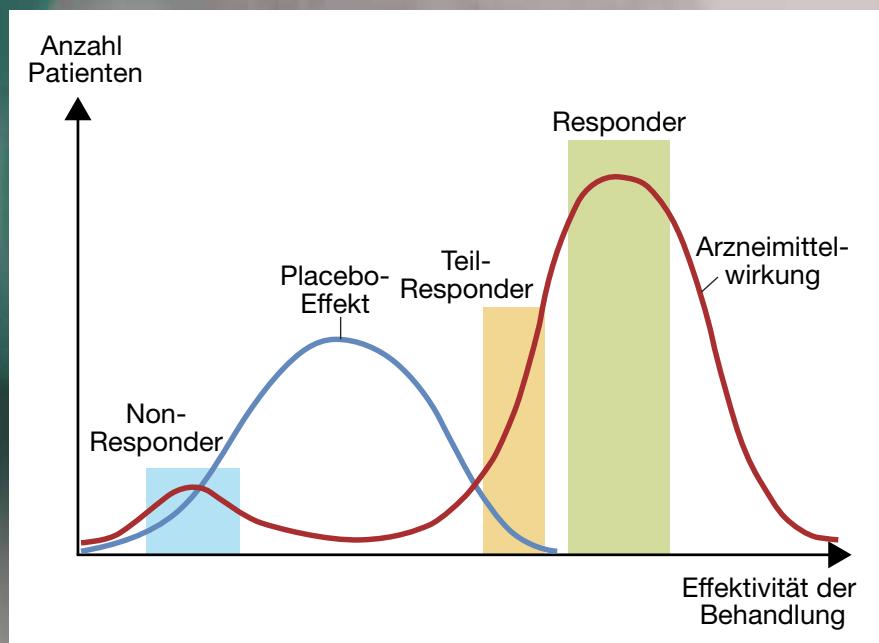


Abbildung 1: Beispiel für eine Wirkverteilung in einer großen Population von Probanden oder Patienten.

modellen und schließlich an Probanden und Patienten getestet. Dieses gestufte Vorgehen ermöglicht zuverlässige Aussagen zur prinzipiellen Wirksamkeit und Verträglichkeit des Arzneimittels; und nur wenn eine Nutzen-/Risikoabwägung deutlich zu Gunsten der Nutzenseite ausfällt, wird dem Arzneimittel ein Marktzugang über eine Zulassung durch internationale oder nationale Behörden gewährt. Allerdings haben diese Aussagen für den Einzelnen eine gewisse Unschärfe, da sie in Form einer mehr oder weniger ausladenden Gauß'schen Verteilung anfallen (Abb. 1).

Daran hat man sich gewöhnt, weil es hierzu keine Alternative gibt. Wählt man allerdings die Testpopulation groß genug, so beobachtet man teils radikale „Ausreißer“, was sowohl für die Betroffenen – unter Umständen aber auch für das Medikament – katastrophal sein kann.

Stratifizierung auf der Basis eines molekularbiologisch ermittelten Biomarkers				
Zahl Patienten	EGF-Rezeptor-Expression	Aktivierung des EGF-Rezeptors durch spezifische Mutationen	Target Ansprechen	Beobachtetes, klinisches Ansprechen
100	100 %	90 %	80 %	72 %
100	100 %	50 %	80 %	40 %
100	100 %	25 %	80 %	20 %
100	100 %	10 %	80 %	8 %

Tabelle 1

Ausschläge in Richtung „Unwirksamkeit“ sind ebenso möglich wie Ausschläge in Richtung einer individuellen Überdosierung bei prinzipiell korrekter Anwendung, was sich für die Patienten in Unverträglichkeit bis hin zu einer relevanten Toxizität äußert.

Individuelle Abweichungen

Die Ursachen solcher individueller Abweichungen von der Norm sind Unterschiede in der genetischen Ausstattung der Menschen. Aber wie soll ein Arzt oder Apotheker wissen, ob ein Patient, der ein Medikament erhalten soll, das nach einer statistischen Bewertung den meisten, aber keineswegs allen, hilft, die an einer bestimmten Krankheit leiden, tatsächlich von dem Medikament profitiert und dieses Medikament auch gut verträgt?

Molekulare Diagnostik

Um diese Unterschiede erkennen und deuten zu können, muss man in die Genome – also direkt in die Erbinformation – der Patienten schauen. Und das ist heute möglich. Die neuen Verfahren werden als „molekulare Diagnostik“ bezeichnet. Sie bilden die Basis für eine personalisierte bzw. stratifizierte Medizin mit dem Ziel, eine Gruppe von Patienten, die alle an der gleichen Krankheit leiden, in mindestens drei Untergruppen aufzuteilen: Eine erste Gruppe aus Patienten, die tatsächlich von dem Medikament profitieren, eine zweite Patientengruppe, deren Mitglieder aufgrund genetischer Vorgaben

von dem Medikament nicht profitieren können und eine dritte Gruppe, die bei Gabe des Medikaments deutliche Nebenwirkungen erfährt.

Die Konsequenzen, die sich ergeben, wenn dieses technische Potential ausgeschöpft wird, werden einem Paradigmenwechsel gleichkommen. Wir werden in absehbarer Zeit einen Wandel erleben; weg von der Behandlung einer Krankheit und hin zur Behandlung eines Patienten mit einer ganz bestimmten genetischen Ausstattung. Und dies ist eine gewaltige Chance für die Patienten, aber auch für das Gesundheitssystem. Denn Patienten mit einem Arzneimittel zu behandeln, das zwar für die Krankheit zugelassen ist, an der der Patient leidet, das aber bei dieser Person aufgrund physiologischer Besonderheiten nicht wirken kann, ist nicht nur unethisch, sondern ist auch eine Verschwendug von Ressourcen, die dringend an anderer Stelle im System gebraucht werden.

Einige Beispiele

Beim Einsatz innovativer Krebstherapeutika haben diese recht neuen Erkenntnisse bereits Einzug in den klinischen Alltag genommen. Es macht nämlich keinen Sinn, ein teures Medikament, das ganz gezielt gegen eine biologische Struktur entwickelt wurde, einzusetzen, wenn diese Struktur in der für das Wachstum des Tumors relevanten Form im Tumor gar nicht vorhanden ist. So darf beispielsweise der Tyrosinkinase-Inhibitor Afatinib (Giotrif®)

zur Behandlung des metastasierten, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) nur eingesetzt werden, wenn in den Tumorzellen EGF-Rezeptoren nachgewiesen wurden, die eine Mutation in Exon 19 (del19) oder Exon 21 (L858R) des EGF-Rezeptors aufweisen. Diese beiden Mutationen sind so genannte aktivierende Mutationen, die dafür verantwortlich sind, dass eine Schalterfunktion dahingehend verloren geht, dass der Schalter permanent eingeschaltet bleibt. Afatinib bindet dann an diesen defekten Schalter und inaktiviert ihn irreversibel.

Um zu verdeutlichen, wie wichtig diese diagnostische Differenzierung ist, sind für die Therapie in Tabelle 1 vier fiktive Studienszenarien beschrieben, die die Konsequenz erkennen lassen, wenn auf eine Patientenstratifizierung durch geeignete Biomarker verzichtet wird. Jeweils 100 Patienten werden fiktiv behandelt, wobei die Tumorzellen jeweils zu 100 % die Zielstruktur für den Wirkstoff exprimieren. Für das niedermolekulare Afatinib ist dies der EGF-Rezeptor. Das durchschnittliche Ansprechen der Therapie unter optimalen Bedingungen wird jeweils mit 80 % angenommen. Die vier Studiengruppen unterscheiden sich in der Aktivierung des primären Targets. Im Fall der Behandlung mit Afatinib muss das primäre Target (ein Mitglied der ErbB-Rezeptorfamilie) durch eine Mutation aktiviert sein, um mit einem klinischen Ansprechen rechnen zu können. Wie man unschwer erkennt, sind die beobachteten klinischen An-

sprechraten in den vier Studienpopulationen dramatisch verschieden.

Aus diesem einfachen Beispiel lassen sich folgende Schlüsse ziehen:

1. Eine Target-Expression ist nicht zwingend ein Prädiktor für klinisches Ansprechen.
 2. Ein schlechtes klinisches Ansprechen bedeutet nicht, dass der Wirkstoff „schlecht“ ist.

Neben diesen erworbenen Biomarkern, die nur in den pathologisch veränderten Zellen exprimiert werden und aus diesen nachgewiesen werden müssen, gibt es aber auch therapierelevante Biomarker, die ererbt wurden und daher in allen Zellen vorhanden sind. Diese lassen sich somit auch aus allen Zellen nachweisen. Hier handelt es sich um Mutationen in Genen, die für Proteine kodieren, die keine Relevanz für die Krankheit haben,

mit denen ein Wirkstoff aber nach der Einnahme durch den Patienten in Berührung kommen kann. Zu diesen Proteinen gehören Transporter, die zu verhindern versuchen, dass der Wirkstoff ins System gelangt, Transporter, die Wirkstoffe gezielt in bestimmte Zellen hineinschleusen, eine Vielzahl von Entgiftungs- und Inaktivierungsenzymen, Enzyme, die der Regeneration von Cosubstrat-Systemen dienen usw. Häufig werden die eingenommenen Wirkstoffe chemisch verändert, beispielsweise um sie für die

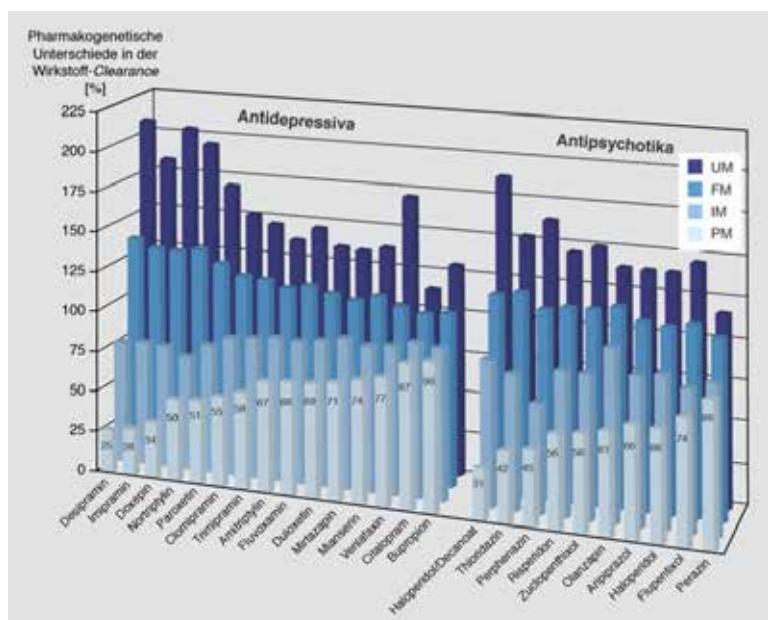


Abbildung 2: Äquieffektive Dosen von Psychopharmaka je nach Metabolisierer-Status

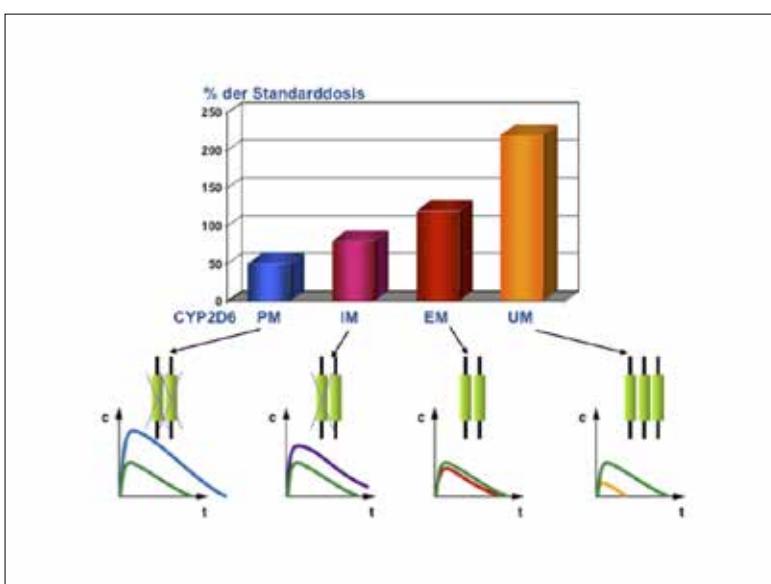


Abbildung 3: Korrektur der Dosis auf Basis der Kenntnis des Metabolisierer-Status

Ausscheidung vorzubereiten. Oder sie werden chemisch verändert, um einen inaktiven Wirkstoff – ein so genanntes Prodrug – im Körper zu aktivieren.

Dazu zwei Beispiele:

Sehr viele niedermolekulare Wirkstoffe werden in der Leber durch Mitglieder der Cytochrom-P450-Enzymfamilie chemisch modifiziert. Dadurch werden die Moleküle in der Regel besser wasserlöslich und können in Folge leichter über die Niere ausgeschieden werden. Ist eine derartige chemische Modifikation für einen bestimmten Wirkstoff

nicht möglich, da das notwendige Enzym aufgrund einer Mutation in dem korrespondierenden Gen gar nicht in einer inaktiven Form synthetisiert wird, werden die Patienten bei vorschriftsmäßiger Einnahme des Medikaments teils massive Nebenwirkungen verspüren, da der Wirkstoff im Vergleich zur Normalsituation viel zu langsam eliminiert wird. Umgekehrt kann es auch zu einer Amplifikation des Gens für das modifizierende Enzym kommen. Dann wird der Wirkstoff so schnell ausgeschieden, dass keine therapeutische Wirkung erwartet werden kann.

Für eine Reihe von Psychopharmaka wurde dies empirisch untersucht. Die in der Abbildung gezeigten relativen Wirkstoff-Dosen sind äquieffektive Dosen für schlechte Metabolisierer (poor metabolizer/ PM), die kein aktives Metabolisierenzym besitzen, für interme-

diäre Metabolosierer (intermediate metabolizer/IM), die nur die Hälfte einer normalen Enzymausstattung aufweisen, für normale Metabolisierer (extensive metabolizer/EM), die über eine normale Enzymausstattung verfügen, und für superschnelle Metabolisierer (ultra rapid metabolizer/UM), die aufgrund einer Genamplifikation eine deutlich zu hohe Enzymausstattung besitzen.

Bei Kenntnis dieser Besonderheiten lassen sich die Probleme durch eine einfache Dosisanpassung leicht korrigieren.

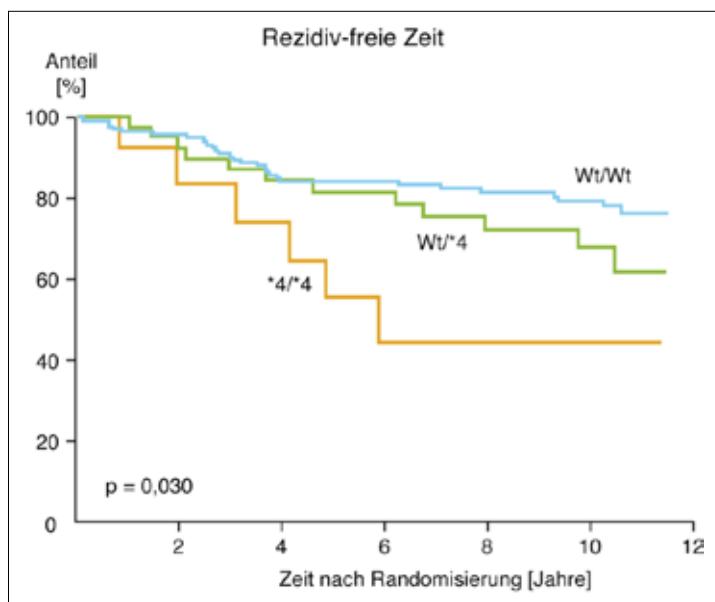


Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurve zur Analyse der Überlebenszeit von Patientinnen, die im Rahmen einer Chemo-Prophylaxe nach Resektion eines Rezeptor-positiven Mamma-Karzinoms mit Tamoxifen behandelt wurden

Ein zweites Beispiel ist noch eindrucksvoller. Wie man noch gar nicht so lange weiß, ist der alte, zur Behandlung von Brust- und Eierstockkrebs sehr bewährte Wirkstoff Tamoxifen ein Prodrug, also ein Molekül, das erst im Organismus durch verschiedene Vertreter der Gruppe der Cytochrom-P450-Enzyme chemisch in die Wirkform Endoxifen umgewandelt wird. Endoxifen blockiert den Östrogenrezeptor, der, wie der oben erwähnte Wachstumsfaktorrezeptor EGFR beim Kolon-Karzinom, Wachstumssignale vermittelt – hier allerdings bei Mamma- und Ovarialkarzinomen. Tamoxifen ist bei Frauen indiziert, die nach der Operation eines Tumors, dessen Zellen einen Östrogenrezeptor enthalten, „chemopräventiv“ behandelt werden sollen. Die Idee ist, das Wachstum von Resttumorzellen, die nicht operativ entfernt werden konnten, zu blockieren, indem diesen Zellen die Möglichkeit genommen wird, über den Östrogenrezeptor Wachstumsstimuli in den Zellkern zu senden. Betroffene Frauen nehmen das Medikament über Jahre ein, und die Strategie ist sehr erfolgreich. Allerdings nicht so erfolgreich, wie das theoretisch zu erwarten wäre. Der Grund liegt, wie

deren Tumor den Östrogenrezeptor nicht exprimiert, da sie die aktive Form des blockierenden Wirkstoffs nicht generieren können. Dies belegen Studien an Biopsiematerial bereits verstorbener Patientinnen erschreckend deutlich (Schroth et al., 2009, 1429; Regan et al., 2012, 441), siehe Abbildung 4. Auf Basis dieser Daten empfiehlt zwischenzeitlich die amerikanische Zulassungsbehörde FDA (Food and Drug Administration) die genetische Testung von Patientinnen, bevor eine Entscheidung zum Einsatz von Tamoxifen getroffen wird. In Europa ist man hier noch deutlich zurückhaltender.

Gendiagnostik erhöht die Effizienz des Gesundheitssystems

Viele weitere Beispiele ließen sich aufzählen, bei denen heute schon eine Therapie entscheidend optimiert werden könnte. Diagnostik – und erst recht Gendiagnostik – bekommt hier eine neue Qualität: Sie ergänzt das klassische Feld der krankheitsbezogenen Diagnostik durch eine Diagnostik, die Aussagen darüber macht, ob und wie Arzneimittel bei einer bestimmten

man jetzt weiß, darin, dass einige Patientinnen nicht in der Lage sind, das unwirksame Tamoxifen in die Wirkform Endoxifen umzuwandeln. Große, retrospektive Studien haben gezeigt, dass das für diese Frauen fatal ist. Obwohl ihr Tumor den Östrogenrezeptor enthält, hätten diese Frauen wie Patientinnen behandelt werden müssen,

Krankheit wirken können. Dies ist in der Tat eine völlig neue Qualität der Diagnostik, die in den allermeisten Fällen gänzlich krankheitsunabhängig ist und deren Ziel darin besteht, Patienten in eine Gruppe von Respondern, eine Gruppe von Non-Respondern und in eine Gruppe von adverse drug reaction-Respondern zu stratifizieren. Erfreulich ist, dass heute erschwingliche Tests zur Verfügung stehen, mit denen sich umfassend prüfen lässt, ob bei einem Patienten oder einer Patientin mit einem klinischen Ansprechen gerechnet werden kann und ob die Standardmedikation in der Standarddosis auch vertragen wird. Ein solcher Test firmiert unter dem Namen Stratipharm®, der zudem exklusiv über Apotheken vertrieben wird. Wichtig ist nämlich, die Patienten beim Einsatz dieser neuen Strategien fachlich zu begleiten, und Apotheker haben in Kooperation mit den behandelnden Ärzten die Kenntnisse, diese neuen Aufgaben kompetent wahrzunehmen. Als Konsequenz wird die personalisierte/stratifizierte Medizin nicht nur notwendige Therapien für bestimmte Patienten effektiver und verträglicher machen. Sie wird darüber hinaus auch dazu beitragen, die immensen Gelder, die unser Gesundheitssystem mittlerweile verschlingt, effektiver einzusetzen. Hier von einer „Mogelpackung“ zu sprechen, wie dies in kritischen Beiträgen in der Presse von Zeit zu Zeit immer wieder zu lesen ist, wird der guten Sache nicht gerecht. Da ist es schon korrekter, von einem „Strategiewechsel“ zu sprechen. Ein Strategiewechsel allerdings mit positiven Aspekten – für den Patienten ebenso wie für das unter immensen Kosten ächzende Gesundheitssystem.

Prof. Dr. rer. nat. Theodor Dingermann
Seniorprofessor am Institut für Pharmazeutische Biologie an der Goethe-Universität Frankfurt
Aufsichtsratsmitglied der Firma Humantrix, Hersteller von Stratipharm®

Literatur auf Anfrage in der Redaktion