

Personalisierte Medizin und Diagnostika

Der Stand der Dinge

S. Herrmann und H. Seitz



Durch die Personalisierung der Medizin sollen Behandlungen sicherer und effizienter werden. Der Schlüssel dazu liegt in der genauen Charakterisierung des Patienten und der Ursachen seiner Krankheit. Companion Diagnostika liefern Biomarker basierte Diagnosen zu Krankheitsverlauf und Medikamentenwirkung, die für die Therapieentscheidung ausschlaggebend sind. Fortschritte auf dem Gebiet der molekularen Diagnostik und das Ziel Medikamente sicherer und zielgerichteter zu entwickeln führen zu neuen Entwicklungen und Wachstum im Bereich der Companion Diagnostika.

Personalisierte Medizin

Die Zukunft der Medizin liegt in der Entwicklung individueller Behandlungen, angepasst an die Bedürfnisse des einzelnen Patienten. Der konventionelle Ansatz, alle Patienten mit der gleichen Erkrankung auch mit demselben Medikament zu behandeln, berücksichtigt nicht die individuellen Unterschiede zwischen den Patienten.

Fortschritte auf dem Gebiet der molekularen Diagnostik legten den Grundstein für die Aufklärung molekularer Ursachen von Erkrankungen und der Differenzierung von Krankheiten und Patientengruppen. Molekulare Biomarker konnten mit Erkrankungen bzw. mit der Wirkung bzw. den Nebenwirkungen von Medikamenten korreliert werden. Vor allem eine genauere Patientencharakterisierung liefert einen entscheidenden Beitrag zur optimalen Therapie. Patienten mit der gleichen Erkrankung werden anhand von bestimmten Merkmalen in Subgruppen aufgeteilt, denen differenzierte Therapieansätze angeboten werden können. Die Stratifizierung der Patienten erfolgt anhand von Biomarkern, die Rückschlüsse auf die Wirksamkeit und Verträglichkeit eines Medikaments erlauben [3]. Anhand dieser Informationen kann entschieden werden, ob der Patient mit diesem Medikament behandelt werden soll oder ein anderes Medikament und weitere Untersuchungen gemacht werden müssen (Abb. 1).

Ziel der personalisierten Medizin ist es, die Effektivität der Behandlung zu erhöhen und Nebenwirkungen zu vermeiden bzw. zu reduzieren. Dadurch sollen Heilungschancen



Der konventionelle Ansatz berücksichtigt nicht die die Unterschiede zwischen den Patienten.

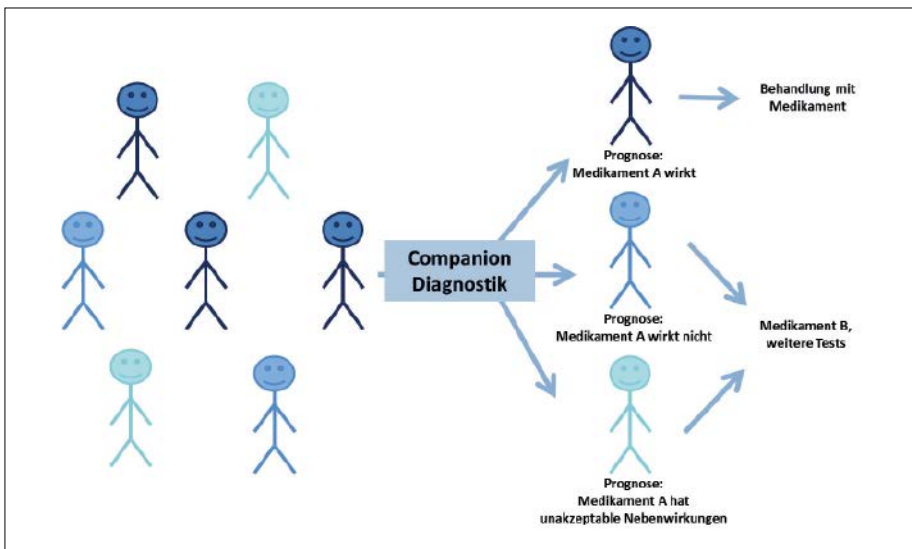


Abb. 1: Ein Companion Diagnostik Test hilft bei der Therapieentscheidung.

erhöht und Kosten im Gesundheitswesen eingespart werden [1,2].

Companion Diagnostika

Damit ein Patient die Behandlung erhält, von der er am wahrscheinlichsten profitieren wird, benötigt es einen diagnostischen Test, mit dem der Patient und dessen Erkrankung genau charakterisiert werden können. Diese therapiebegleitende Diagnose wird durch Companion Diagnostik Tests gestellt, die direkt an die Anwendung eines Medikaments gebunden sind und zur Ermittlung der Wirksamkeit und Sicherheit des Medikaments dienen. Die FDA definiert Companion Diagnostika als *in vitro* Diagnostik Tests, die wesentliche Informationen über die Sicherheit und Effektivität eines dazugehörigen Medikamentes liefern. Der Einsatz des Tests mit einem Medikament ist in den Anwendungshinweisen sowohl des Medikaments als auch des Diagnostikums festgelegt. Des Weiteren können Companion Diagnostika genutzt werden, um die richtige Dosierung bzw. Kombination an Medikamenten festzustellen und den Therapiefortschritt zu kontrollieren.

In Deutschland sind bisher 42 Medikamente für den Bereich der personalisierten Medizin verfügbar, für die ein begleitender diagnostischer Vortest vorgeschrieben (34

Medikamente) oder empfohlen (8 Medikamente) wird. 10 weitere Medikamente befinden sich in der Zulassung oder vor der Markteinführung [4]. Damit sind aktuell weniger als 1 Prozent aller Medikamente zur personalisierten Anwendung zugelassen. Da ein Drittel aller neuen Medikamente mit Begleitstudien zur personalisierten Anwendung entwickelt werden, wird sich die Zahl der personalisierten Medikamente und der damit verbundenen Companion Diagnostika enorm erweitern. Für die nächsten 3 Jahre wird ein jährlicher Umsatzzuwachs für Companion Diagnostika von 23% erwartet. Medikamente zur Krebstherapie stellen den größten Teil an personalisierten Medikamenten dar und die dazu gehörigen diagnostischen Tests erzielen 95% der Umsätze auf dem Companion Diagnostika Markt. Brust-, Lungen- und Darmkrebs bilden dabei den Hauptanteil. Nur etwa 5% der Umsätze werden mit Diagnostika für Medikamente gegen andere Erkrankungen, darunter Autoimmun- und Viruserkrankungen, erzielt (Abb. 2) [5].

Für die Zulassung und Regulierung von Companion Diagnostika gibt es in der EU zurzeit keine speziellen Regelungen. Medikamente unterliegen der Zulassung und Regulierung durch das Arzneimittelgesetz. Companion Diagnostika sind den *in-vitro*-Diagnostika zugeordnet und aufgrund der Einstufung in die niedrigste Risikoklasse durch den Hersteller



LEBENS LAUF

Dr. Harald Seitz

promovierte 2000 am Max-Planck-Institut für molekulare Genetik und habilitierte 2012 an der Uni Kassel. Am MPI-MG war er als Gruppenleiter für Anwendungen von Hochdurchsatztechniken für Protein und Peptid Microarrays zuständig. 2011 wechselte er an das Fraunhofer Fraunhofer Institut für Zelltherapie und Immunologie, Standort Bioanalytik und Bioprozesse, wo er für die Biomarkervalidierung und Assayentwicklung im medizinischen Bereich zuständig ist.

selbst reguliert. Die Europäische Kommission legte jedoch 2012 einen Vorschlag zur Verordnung über *in-vitro*-Diagnostika vor, wonach Companion Diagnostika in eine höhere Risikoklasse eingeordnet und die regulatorischen Vorgaben in allen Mitgliedsstaaten vereinheitlicht werden soll. Dadurch soll die Patientensicherheit erhöht und die Zulassung außerhalb Europas vereinfacht werden [6].

Companion Diagnostika in der Onkologie

Vorreiter auf dem Gebiet der Companion Diagnostika ist die Onkologie. Für Lungen-, Brust- und Darmkrebs gibt es mittlerweile zahlreiche diagnostische Tests, die somatische Veränderungen in Tumorzellen erkennen bzw. gezielt auf diese wirken.

Trastuzumab (Herceptin) wurde 1998 als erstes personalisiertes Medikament für die Behandlung von HER2-positivem Brustkrebs zugelassen. Bei rund 30% der Brustkrebs Patienten, die nicht auf die Standard Therapie ansprachen, wurde eine Überexpression des epidermalen Wachstumsfaktors HER2/neu festgestellt. Diese Patienten können mit dem humanisierten Antikörper Trastuzumab behandelt werden. Dieser bindet an HER2/neu auf der Zelloberfläche von Krebszellen und hemmt dadurch die Zellproliferation der Tumorzellen. Voraussetzung für die Therapie mit Trastuzumab ist der Nachweis einer HER2-Überexpression. Die für den Nachweis zugelassenen Tests basieren auf Immunhistochemie oder Fluoreszenz *in-situ*-Hybridisierung, der Nachweis mittels PCR/RT-PCR findet in der Routinediagnostik noch keine Anwendung [1,7].

Ein neueres Beispiel ist das Hautkrebsmedikamente Vemurafenib (Zelboraf), das auf eine Mutation der BRAF Kinase abzielt. Die Proto-Onkogen Serin/Threonin Kinase BRAF ist in einer Reihe von Krebserkrankungen aktiviert, so auch in etwa 70% der malignen Melanome. Bei etwa der Hälfte der malignen humanen Melanome tritt die Mutation V600E in BRAF auf, die zu einer erhöhten Kinaseaktivität führt. Die selektive Inhibition des BRAF durch Vemurafenib führte in Patienten mit Tumoren mit V600E Mutationen zur Regression der Tumore. Ob eine Mutation des BRAF-Proteins vorliegt, kann mit dem real-time PCR basierten cobas 4800 BRAF V600-Test (Roche) festgestellt werden, der seit 2012 verpflichtend vor dem Einsatz von Vemurafenib durchzuführen ist [4,7].

Nicht direkt den Companion Diagnostika zuzuordnen sind prädikative Tests, die nicht dem Anwendungsbereich eines bestimmten Medikaments zugeordnet sind. Diese können helfen abzuschätzen mit welcher Wahrscheinlichkeit ein Patient eine bestimmte Erkrankung entwickelt. Ein Beispiel dafür ist

der BRACAnalysis Test (Myriad Genetics), der eine Prognose zum Risiko an Brust- oder Eierstockkrebs zu erkranken liefert. Der Test analysiert Mutationen in den DNA-Reparatur-Enzyme BRCA1 und BRCA2, die indikativ für ein erhöhtes Risiko an Brust- (87%) und Eierstockkrebs (44%) zu erkranken sind. Diese Mutationen fördern einerseits die Entstehung von Tumoren, bieten andererseits aber einen Ansatzpunkt für Medikamente, die die Tumorentwicklung blockieren. 2014 wurde Olaparib als erstes Medikament einer Reihe von Poly-ADP-Ribose-Polymerase (PARP)-Inhibitoren für die Therapie von Eierstockkrebs bei Patienten mit BRCA Mutationen zugelassen. Der Wirkstoff Olaparib blockiert das Enzym (PARP), das an der DNA-Reparatur beteiligt ist [1,4].

Companion Diagnostika außerhalb der Onkologie

Außerhalb des Onkologiesektors werden Begleittests zurzeit hauptsächlich eingesetzt, um schwerwiegende Nebenwirkungen auszuschließen und die richtige Dosierung abzuschätzen. Das zur Behandlung von Patienten mit HIV eingesetzte Medikament Abacavir führte bei etwa 3% der Patienten zu lebensbedrohlichen Überempfindlichkeitsreaktionen. Diese ließen sich auf die MHC Variante HLA-B*57:01 zurückführen. Patienten mit dieser Antigenvariante können mit einem Gentest erkannt werden, der seit 2008 verpflichtend vor der Gabe von Abacavir durchzuführen ist [8].

Die Metabolisierung von Medikamenten findet hauptsächlich durch Enzyme des Cytochrom-P450-Komplexes in der Leber statt. Dabei sind die Cytochrom-P450-2D6 und -2C19 Enzyme für die Metabolisierung von etwa 25% der klinisch eingesetzten Medikamente verantwortlich, darunter Betablocker, Antidepressiva sowie einige Krebsmedikamente. Variationen in diesen Genen beeinflussen die Abbaurate von Medikamenten und können zu Unter- oder Überdosierungen

dieser führen, wodurch die Wirksamkeit beeinträchtigt wird oder schwerwiegende Nebenwirkungen hervorgerufen werden [1]. Der Microarray-basierte Ampli-Chip CYP450 (Roche) wurde als erster DNA-Microarray für die klinische Routine europaweit zugelassen und hilft durch einfache Genanalyse den Metabolisierungstyp in Bezug auf CYP450-2D6 und -2C19 zu erkennen und die richtige Dosierung für den Patienten zu finden. Anfang 2015 wurde der Test als Pflichttest vor der Behandlung mit dem Wirkstoff Eliglustat bei Patienten mit der Fettspeicherkrankheit Morbus Gaucher eingeführt [4].

Trends

Die meisten der momentan auf dem Markt befindlichen Companion Diagnostika nutzen molekular-biologische Methoden, wie PCR bzw. Real-Time PCR, *in situ* Hybridisierung oder Immunhistochemie zur Analyse relevanter Marker in Patientenproben. Diese Tests sind bisher vorwiegend so konzipiert, dass nur ein Marker je Test untersucht wird. Die meisten Krankheiten sind jedoch nicht auf nur eine Mutation oder Genvariation zurückzuführen.

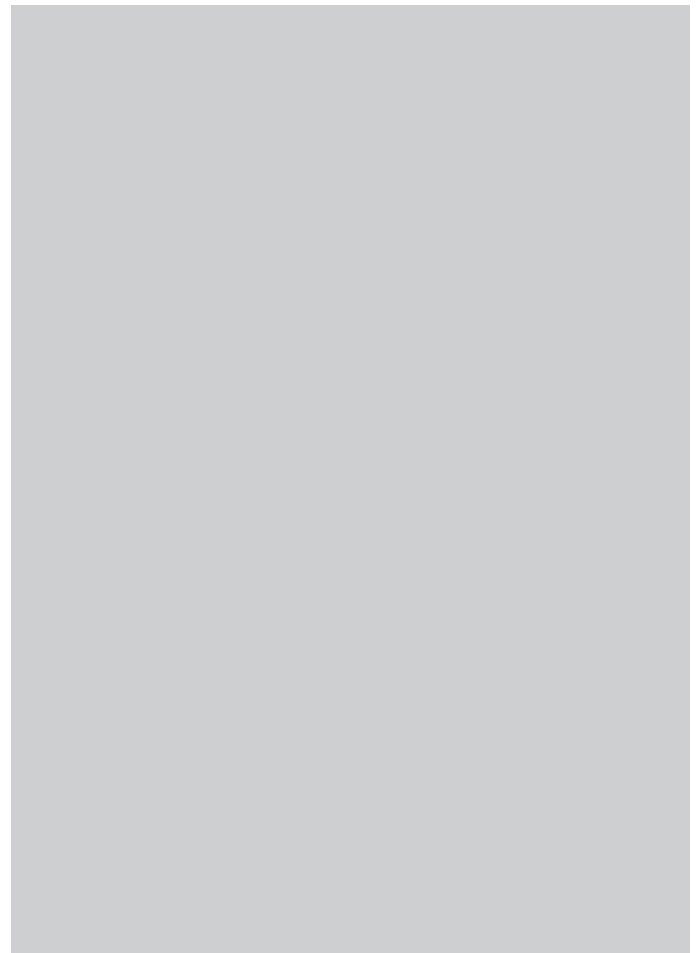
Um eine umfassenderes Bild der einer Erkrankung zu Grunde liegenden Veränderungen zu bekommen wird der Fokus zukünftig auf der Entwicklung von multiplex Assays liegen. Fortschritte auf dem Gebiet des Next Generation Sequencing (NGS) machen diese Technik zu einem idealen Kandidaten komplementärer Companion Diagnostika. 2013 wurden erstmals zwei NGS-basierte Assays zur Detektion der CFTR Mutation in Patienten mit Mukoviszidose für die klinische Diagnostik zugelassen. Mit der gleichzeitigen Analyse mehrerer Gene und Signalwege, kann auch eine Abkehr von dem derzeitigen ein Test/ein Medikament Model stattfinden, hin zu einem multimodalen Panel, bei dem mehrere Marker getestet und aus einer Anzahl verfügbarer Medikamente, das am besten geeignete ausgewählt werden kann [9].

Eine weitere Technik, die für Companion Diagnostika genutzt werden soll, ist das Single Molecule Real Time (SMRT) Sequencing, das einzelne DNA Moleküle sequenziert, ohne dass diese zuvor mittels PCRs amplifiziert werden müssen. Das Biotechnologie Unternehmen Pacific Biosciences ist 2014 einen Vertrag mit Roche für die Entwicklung eines Diagnostik Sequenziersystems eingegangen, das Pac-Bios SMRT Technologie nutzen soll [7].

Auch bildgebende Verfahren zur Analyse von Biomarkern in Gewebeproben, wie die digitale Pathologie und quantitative IHC, sind inzwischen so weit entwickelt, dass sie in aussagekräftigen diagnostischen Test eingesetzt werden können [5]. Individuelle Medikamente, die genau auf die Bedürfnisse eines Patienten zugeschnitten sind, können in Sonderfällen sinnvoll sein. In den USA wurde bereits ein the-

rapeutischer Impfstoff gegen Prostatakrebs zugelassen, der das Immunsystem gegen die eigenen Krebszellen mobilisieren soll [1].

Das Voranschreiten der personalisierten Medizin ist künftig auf einen Wandel im Bereich der Digitalisierung und Datenspeicherung angewiesen. Dabei stehen Biodatenbanken im Fokus, die die Einlagerung von Patientenproben und Speicherung der zunehmenden Menge an komplexen Patienteninformationendaten übernehmen. Leistungsfähige Datenplattformen sind notwendig um mit der zunehmenden Komplexität der medizinischen Diagnostik Schritt zu halten und diese bestmöglich für die personalisierte Medizin zu nutzen [2]. Die Systembiologie ist besonders geeignet, komplexe Krankheitsprozesse zu verstehen und neue Zielstrukturen für wirksame Medikamente zu finden.





Der Einsatz systembiologischer Methoden in der Entwicklung von Companion Diagnostika steht jedoch erst am Anfang [10].

Hindernisse

Trotz des großem Interesses und der vielversprechenden Aussichten der Companion Diagnostika sind für weitere Fortschritte einige Hindernissen zu überwinden.

Die Zulassung von Medikamenten und Diagnostika erfolgt in Europa nach unterschiedlichen Richtlinien, was eine gemeinsame Entwicklung bzw. Zulassung schwierig gestaltet. Die meisten in Europa auf dem Markt befindlichen Companion Diagnostika wurden entwickelt, nachdem das Medikament auf dem Markt war. Die Europäische Kommission will dies ändern und die gleichzeitige Entwicklung von Medikament und begleitenden Diagnostik vorantreiben, vor allem um den ständig steigenden Kosten der Medikamentenentwicklung entgegen zu wirken. Die Europäische Arzneimittel-Agentur bestärkt die Co-Entwicklung durch die beschleunigte Zulassung von Medikamenten, dessen Effektivität und Sicherheit durch eine geeignete Vorauswahl der Patientengruppen schneller nachgewiesen werden kann. Beispiele für eine erfolgreiche Co-Entwicklung von Companion Diagnostik und Wirkstoff sind die Anaplastische-Lymphom-Kinase-(ALK) Inhibitoren Crizotinib und Ceritinib für die Therapie von ALK-positivem nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC). Die Translokation der ALK Gene in Bronchialkarzinomen wurde erst 2007 entdeckt und bereits 2011 kam der Wirkstoff Crizotinib (Xalkori) zusammen mit dem Vysis ALK Break Apart FISH Probe Kit (Abbott Molecular) auf den Markt. 2015 folgte der ALK-Inhibitor Ceritinib dessen Wirksamkeit in einer einarmigen, offenen Studie mit nur 163 Patienten nachgewiesen werden konnte, die zuvor durch einen Companion Diagnostik Test ausgewählt wurden [10,11].

Die Kostenübernahme und Erstattungs-fähigkeit von Companion Diagnostika stellt eine weitere Hürde für die personalisierte Medizin dar. Begleittests sind anders als die Medikamente, für die sie vorgeschrieben sind, nicht durch Krankenkassen abgedeckt, was dazu führt, dass benötigte Tests nicht durchgeführt werden und die Medikamente keine Anwendung finden, was das Risiko für den Hersteller erhöht [2]. Des Weiteren gilt es die Akzeptanz in der Öffentlichkeit und Politik zu stärken. Bei Ärzten und Patienten herrscht zum Teil noch Skepsis gegenüber personalisierten Medikamente und Companion Diagnostika, da diese die Medikamentenauswahl einschränken und

LEBENS LAUF

Sabrina Herrmann

hat an der Freien Universität Berlin studiert und einen Abschluss in Biochemie gemacht. Ihre Diplomarbeit fertigte sie im Bereich Zytogenetik an der Humboldt Universität Berlin an. Seit 2014 ist sie als wissenschaftliche Mitarbeiterin am Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie in Potsdam-Golm in der Arbeitsgruppe Assayentwicklung und Biomarkervalidierung tätig.

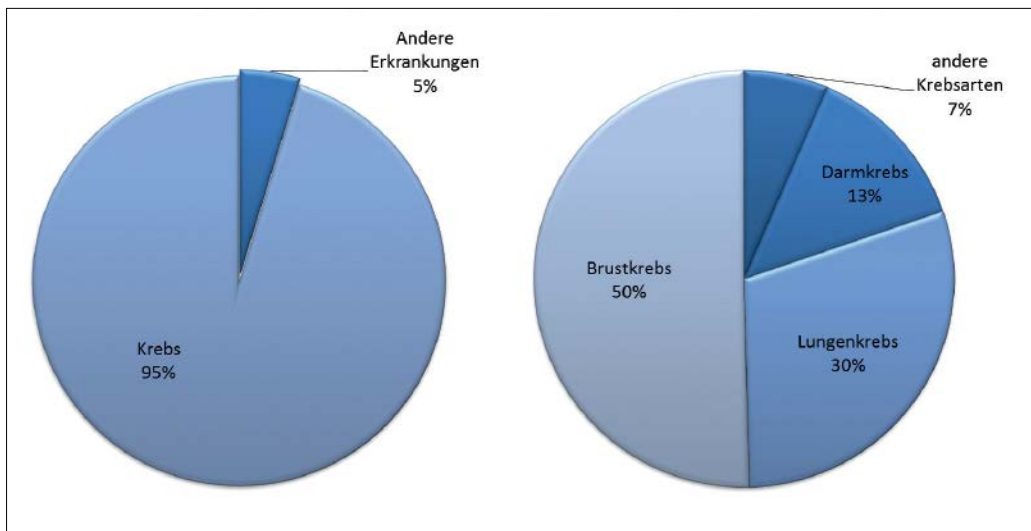


Abb. 2: Überblick über Umsätze im Bereich Companion Diagnostik je Erkrankung und speziell im Bereich Onkologie [5]

Fragen über den Umgang mit den durch Begleittests gewonnenen Daten aufwerfen. Angemessene und einheitliche rechtliche Rahmenbedingungen können helfen, eine breite Akzeptanz in der Öffentlichkeit zu schaffen und die Gefahr eines Missbrauchs empfindlicher Patientendaten zu minimieren, allerdings sollten sie so gestaltet sein, dass sie die Forschung auf diesem Gebiet nicht behindern [2].

Neben den regulatorischen und kommerziellen Hürden spielen auch wissenschaftliche Aspekte eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung neuer personalisierter Medikamente. Companion Diagnostika sind im wesentlichen Biomarker Tests, die Etablierung verlässlicher diagnostischer und prognostischer Marker für aussagekräftige Diagnostika, steht bei vielen Erkrankungen jedoch erst am Anfang [7].

Da genetische Ursachen oft nur einen geringen Anteil an Erkrankungen haben, müssen Informationen über Lebensweise, Arbeitsbedingungen und soziale Faktoren in die personalisierte Medizin mit einbezogen werden, um Therapien noch besser auf den einzelnen Patienten anzupassen. Diagnostische Tests können Anlagen für Krankheit erkennen. Ob eine Krankheit tatsächlich ausbricht,

hängt jedoch oftmals von äußeren Einflüssen wie Umweltfaktoren, Stress und Ernährung ab, die aktuell noch nicht bei der Charakterisierung von Patienten berücksichtigt werden.

Literatur:

- [1] Jain Kewal K.: Textbook of Personalized Medicine, Humana Press (2010)
- [2] vf: vfa-Positionspapier „Personalisierte Medizin“ (2013)
- [3] Fda: „Draft Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff: In Vitro Companion Diagnostic Devices,“ Fed. Regist. (2011)
- [4] Vfa: Personalisierte Medizin - in D zugelassene Arzneimittel (2012)
- [5] R Frost & Sullivan: Western European Companion Diagnostics Market Regulatory Hurdles and LDTs Stall the Global and European Market for Companion Diagnostics (2014)
- [6] Homberg P. und Spiegel J.: VC-Magazin.de (2013)
- [7] Moore M. W. et al.: Curr. Top. Genet. 5 (2012)
- [8] A. Agarwal et al.: Pharmgenomics and Personalized Medicine 8, 99–110 (2015)

- [9] Pant S. et al.: Frontiers in Oncology 4, Artikel 78 (2014)
- [10] Jørgensen J.: Expert Review of Molecular Diagnostics Vol. 15(2), 153–156 (2015)
- [11] FDA: List of Cleared or Approved Companion Diagnostic Devices (2015)

KONTAKT |

Dr. Harald Seitz
 Arbeitsgruppenleiter
 Fraunhofer-Institut für
 Zelltherapie und Immunologie
 Institutsteil Bioanalytik und
 Bioprozesse
 Potsdam (IZI-BB)
 AG Biomarkervalidierung
 und Assayentwicklung
 Potsdam
 harald.seitz@izi-bb.fraunhofer.de



Weitere Beiträge
 zum Thema: [http://
 bit.ly/Diagnostik-GIT](http://bit.ly/Diagnostik-GIT)



Mehr Informationen:
[http://bit.ly/
 Personalisiert](http://bit.ly/Personalisiert)