https://www.gen-ethisches-netzwerk.de/node/2353

Gen-ethischer Informationsdienst

# Biomarker in der Onkologie

## Möglichkeiten und Grenzen der „individualisierten“ Krebsmedizin

AutorIn
Wolf-Dieter Ludwig
Gisela Schott

Ist die Hoffnung begründet, dass Patienten in naher Zukunft eine maßgeschneiderte Therapie erhalten, die anhand von Biomarkern festgelegt wird? Der folgende Beitrag widmet sich dieser Frage anhand einiger Beispiele aus der Krebsmedizin. Die Autoren betonen die Notwendigkeit einer prospektiven Validierung von Biomarkern und warnen davor, ärztliches Handeln allein darauf zu richten, molekulare Krankheitsfaktoren zu erkennen und zu differenzieren.

Biomarker sind eigentlich nichts Neues in der Medizin: Seit der Antike orientieren Ärzte sich 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.1 Heute werden Biomarker jedenfalls ganz ähnlich definiert, nämlich als Merkmal, das objektiv gemessen und bewertet werden kann, und entweder auf einen normalen biologischen oder krankhaften Prozess im Körper oder auf das Ansprechen auf eine Therapie hinweist.2 Drei Arten von Biomarkern lassen sich unterscheiden: • prognostische Biomarker, die Patienten mit einem hohen Rückfallrisiko und der Notwendigkeit weiterer 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 ermöglichen.3
Ein fester Bestandteil von Diagnose und Behandlung ist die Bestimmung von Biomarkern bei bösartigen Krankheiten. So gehört beispielsweise seit langem zur Diagnose von Brustkrebs, den Östrogenrezeptorstatus des Tumors zu bestimmen, um die geeignete Therapie auszuwählen. Nun hat es die Entwicklung neuer Technologien in den letzten Jahren ermöglicht, eine Vielzahl von krebsauslösenden Veränderungen im Genom von Tumorzellen zu beschreiben und neue Erkenntnisse über die Vermehrung und das Wachstum von bösartigen Zellen zu erlangen.4 Sie bieten Ansatzpunkte für neue Therapien, die in diese Vorgänge gezielt eingreifen sollen und nicht - wie herkömmliche Chemotherapien - unspezifisch auch gegen die gesunden Zellen des Körpers wirken. Die (molekular-) biologischen Erkenntnisse der letzten Jahre waren darüber hinaus Grundlage für die Entwicklung von Biomarkern, die als Indikatoren zur Beurteilung des Ansprechens auf zielgerichtete Wirkstoffe benutzt werden können.5 Mit allen diesen Entwicklungen wird die Hoffnung auf eine sogenannte individualisierte Therapie verknüpft. Damit eine auf Biomarkern basierende, „zielgerichtete“ Behandlung von Tumorerkrankungen Verbesserungen für den Patienten bringt, sind aber verschiedene Voraussetzungen erforderlich.6 Hierzu zählen vor allem fundierte wissenschaftliche Kenntnisse

über die molekularen Zielstrukturen und gestörten Signalwege in Tumorzellen sowie aussagekräftige und validierte Biomarker. Im Folgenden zeigen wir daher anhand von Beispielen die Bedeutung von Biomarkern für die Arzneimittelsicherheit, diskutieren ihren Stellenwert bei der Entwicklung von Therapiestrategien und skizzieren abschließend, welche besonderen Anforderungen an ihre Validierung zu stellen sind.

**Biomarker und Arzneimittelsicherheit**

Eine wichtige Rolle können Biomarker dabei spielen, die Toxizität eines Arzneimittels beim einzelnen Patienten abzuschätzen. So kommen einige Gene für metabolisierende Enzyme in verschiedenen Varianten in der Bevölkerung vor. Bei Trägern mancher Varianten kann es zur Kumulation oder zum Wirkungsverlust von Arzneimitteln kommen.[7] Ein Beispiel dafür ist das Enzym Thiopurin-Methyltransferase (TPMT), das an der Metabolisierung von Mercaptopurin beteiligt ist.[8] Mercaptopurin ist ein Zytostatikum, das bei der Behandlung von 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.[6] Von der US-amerikanischen Zulassungsbehörde (Food and Drug Administration, FDA) wird deshalb bei Patienten mit einer fehlenden TPMT-Enzymaktivität eine Dosisreduktion von Mercaptopurin empfohlen.[9] Ein anderes Beispiel ist die Uridindiphosphat-Glukoronosyltransferase (UGT1A1), die beim Abbau von Irinotecan beteiligt ist. Irinotecan wird zur Behandlung von Darmkrebs angewendet. Bei ungefähr 10 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.[10]

**Biomarker-basierte Therapiestrategien**

Auch erfolgreiche, auf Biomarkern basierende Therapiestrategien sind entwickelt worden. Geradezu als Modell kann hier die Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie (CML) mit dem Tyrosinkinase-Hemmer Imatinib gelten. Die molekulare Pathogenese der CML wurde in den letzten 50 Jahren sukzessive aufgedeckt.[11] 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 damit auch das BCR-ABL-Fusionsgen. Dessen Genprodukt, eine Tyrosinkinase, verursacht unkontrolliertes Zellwachstum und verzögert den programmierten Zelltod der betroffenen Zelle. Unter der Therapie mit dem Tyrosinkinase-Hemmer Imatinib sterben nun die Philadelphia-Chromosom-positiven Leukämiezellen ab. Mit Imatinib kann CML also möglicherweise in vielen Fällen sogar kurativ behandelt werden, das heißt mit dem Ziel der Heilung. 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-Hemmstoffe zugelassen: Dasatinib und Nilotinib. Eine solche Erfolgsgeschichte ist bisher allerdings die Ausnahme. Das bessere Verständnis ihrer molekularen Pathogenese hat bisher zwar bei einigen wenigen Tumorerkrankungen Fortschritte in der Behandlung gebracht, der erhoffte Durchbruch ist aber ausgeblieben (siehe Kasten Seite 8). Dass auf Biomarkern basierende Behandlungsstrategien bisher nur sehr selten zu für Patienten spürbaren, therapeutischen Verbesserungen geführt haben, hat verschiedene Gründe: Zum einen weisen Tumorerkrankungen meist mehrere genetische Veränderungen auf.[12] Die genetische Instabilität der Zellen führt zur genetischen Heterogenität von verschiedenen Tumorzell-Populationen im einzelnen Tumor. Eine einzige Biopsie, heute Standard bei der Diagnose von Krebserkrankungen und Grundlage für Therapieentscheidungen, kann somit nicht als repräsentativ für genetische Veränderungen des gesamten Tumors gelten.[13] 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 die neuen „zielgerichteten“ Arzneimittel mit weiteren therapeutischen Strategien sinnvoll verbunden werden

können.14 Auch die Hoffnung auf eine nebenwirkungsarme Therapie mit „zielgerichteten“ Wirkstoffen hat sich bisher nicht erfüllt. Da den Signalwegen beziehungsweise Stoffwechselvorgängen, gegen die sie sich richten, auch in gesunden Zellen mitunter große Bedeutung zukommt, können zum Teil lebensbedrohliche Nebenwirkungen auftreten.15

**Biomarker und ihre Evaluation**

Grundsätzlich gilt: Sollen Biomarker dazu beitragen, Patientengruppen zu identifizieren, die von einem Arzneimittel profitieren, sind angemessene Studiendesigns und mehr als bisher die Identifizierung und Validierung geeigneter Biomarker erforderlich. Als Beleg für die klinische Relevanz von Biomarkern für Therapieentscheidungen muss gezeigt werden, dass anhand des Biomarkers unterschiedliche Patientenuntergruppen identifiziert werden können, für die unterschiedliche Therapien empfohlen werden. *Retrospektive* Analysen von gut durchgeführten prospektiven, randomisierten kontrollierten Studien können dazu beitragen, relativ schnell Patientengruppen zu identifizieren, die von einer Behandlung profitieren.16 Auf diese Art wurden beispielsweise beim kolorektalen Karzinom und beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom die relevanten Biomarker für eine Behandlung mit Cetuximab und Panitumumab identifiziert. Optimal für die Validierung von Biomarkern sind jedoch *prospektive, kontrollierte* Studien. Soll verhindert werden, dass unzureichend geprüfte, kostenintensive diagnostische und therapeutische Verfahren vorschnell in die Gesundheitsversorgung eingeführt werden, ist sie unverzichtbar.17 Im letzten Jahrzehnt wurden nach der Zulassung „zielgerichteter“ Wirkstoffe in der Onkologie häufig alle Patienten mit diesen sehr teuren Arzneimitteln behandelt, obwohl sie nur einer kleinen Untergruppe einen Nutzen brachten.18 Für prospektive, kontrollierte Studien wurden verschiedene Designs vorgeschlagen 19: • 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 bekommen sie nach dem Zufallsprinzip Behandlung A oder Behandlung B zugeteilt. • In manchen Situationen gibt es bereits Daten dafür, dass der Nutzen einer Therapie auf eine bestimmte Patientenuntergruppe begrenzt ist, die anhand eines Biomarkers identifiziert werden kann. Dies ist eine wesentliche Voraussetzung für die Verwendung des *enrichment*- oder *targeted design*, in der nur Biomarker-positive Patienten verschiedenen Therapien zugeordnet werden. Hierbei besteht allerdings das Risiko, dass das Arzneimittel auch in Biomarker-negativen Untergruppen wirkt. Da das aber nicht untersucht wird, kann das *enrichment design* zur Folge haben, dass einige Patienten eine besser wirksame Therapie nicht erhalten werden.20 • Beim *hybriden* Design werden Patienten zufällig entweder einem experimentellen Studienarm oder einem Kontrollarm zugeordnet. Im experimentellen Studienarm werden Biomarker verwendet, um den Patienten eine Therapie zuzuordnen, im Kontrollarm nicht.
Für die Publikation von Studien zu prognostischen Tumormarkern wurden Empfehlungen veröffentlicht, die vor allem auf eine transparente und detaillierte Wiedergabe der Studienergebnisse zielen.21 Die Empfehlungen sollen dazu beitragen, dass Lesern alle relevanten Informationen zu Verfügung stehen und sie beurteilen können, in welchem Kontext Schlussfolgerungen verstanden werden sollten. Fazit: Wir dürfen das Ziel einer besseren, am individuellen Patienten und seinen Bedürfnissen orientierten Medizin durch die Überbetonung spezifischer biologischer und molekularer Krankheitsfaktoren nicht aus dem Blick verlieren. 22 Die „individualisierte“ Medizin will „die richtige Behandlung den richtigen Patienten zur richtigen Zeit“ zukommen lassen.23 Gutes ärztliches Handeln erfordert jedoch seit jeher, dass die individuellen Besonderheiten eines Patienten und die konkrete Behandlungssituation berücksichtigt werden. Insofern ist auch die „individualisierte“ Medizin prinzipiell nichts Neues.


- 1Bracht K.: Biomarker: Indikatoren für Diagnose und Therapie. Pharmazeutische Zeitung 2009; 154: 16-25.
- 2Biomarkers Definitions Working Group: Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. Clinical Pharmacology & Therapeutics 2001; 69: 89-95.
- 3Ludwig W.-D.: Möglichkeiten und Grenzen der stratifizierenden Medizin am Beispiel von prädiktiven Biomarkern und ,,zielgerichteten" medikamentösen Therapien in der Onkologie. Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen 2012; 106: 11-22.

- 4Majewski I.J., Bernards R.: Taming the dragon: genomic biomarkers to individualize the treatment of cancer. Nature Medicine 2011; 17: 304-312.
- 5Ludwig W.-D., a.a.O.
- 6a6bEbda.
- 7Wang L., McLeod H.L., Weinshilboum R.M.: Genomics and drug response. New England Journal of Medicine 2011; 364: 1144-1153.
- 8Aspen Pharma Trading Ltd.: Fachinformation „Puri-Nethol®". Stand: März 2011.
- 9Gate Pharmaceuticals: Prescribing Information „Purinethol® (Mercaptopurine) 50-mg Scored Tablets". Stand: Mai 2011.
- 10Ratiopharm GmbH: Fachinformation „Inrinotecan-ratiopharm®". Stand: Juni 2009.
- 11McDermott U., Downing J.R., Stratton M.R.: Genomics and the continuum of cancer care. New England Journal of Medicine 2011; 364: 340-350; Ludwig W.-D., a.a.O.
- 12Longo D.L.: Tumor heterogeneity and personalized medicine. New England Journal of Medicine 2012; 366: 956-957; Gerlinger M., Rowan A.J., Horswell S. et al.: Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. Ebda.: 883-892.
- 13Longo D.L., a.a.O.
- 14Ludwig W.-D., a.a.O.; Majewski I.J., Bernards R., a.a.O.
- 15Seruga B., Sterling L., Wang L., Tannock I.F.: Reporting of serious adverse drug reactions of targeted anticancer agents in pivotal phase III clinical trials. Journal of Clinical Oncology 2011; 29: 174-185.
- 16Mandrekar S.J., Sargent D.J.: Clinical trial designs for predictive biomarker validation: theoretical considerations and practical challenges. Journal of Clinical Oncology 2009; 27: 4027-4034.
- 17Deutscher Bundestag, 18. Ausschuss für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung: Zukunftsreport Individualisierte Medizin und Gesundheitssystem. Drucksache 16/12000, 17. Februar 2009, www.kurzlink.de/GID213_e.
- 18Ludwig W.-D., Fetscher S., Schildmann J.: Teure Innovationen in der Onkologie - für alle? Überlegungen zu Voraussetzungen für eine rationale Pharmakotherapie und ethische Herausforderungen. Onkologe 2009; 15: 1004-1014.
- 19Freidlin B., McShane L.M., Korn E.L.: Randomized clinical trials with biomarkers: design issues. Journal of the National Cancer Institute 2010; 102: 152-160; EMA: Reflection paper on methodological issues associated with pharmacogenomic biomarkers in relation to clinical development and patient selection: Doc.Ref.: EMA/446337/2011; London, 9. Juni 2011. www.kurzlink.de/GID213_d; Mandrekar S.J., Sargent D.J., a.a.O.
- 20Windeler J.: Evidenzbasierung und Personalisierte Medizin - ein Widerspruch? Vortrag auf der Jahrestagung des Deutschen Ethikrates „Personalisierte Medizin - der Patient als Nutznießer oder Opfer?". Berlin, 24. Mai 2012.
- 21McShane L.M., Altman D.G.; Sauerbrei W. et al.: Reporting recommendations for tumor marker prognostic studies (REMARK). Journal of the National Cancer Institute 2005; 97: 1180-1184.
- 22Browman G., Hebert P.C., Coutts J. et al.: Personalized medicine: a windfall for science, but what about patients? Canadian Medical Association Journal 2011; 183: E1277; Ludwig W.-D., a.a.O.
- 23Succinct Healthcare Communications: Companion diagnostics: changing patient management. Ecancermedicalscience 2012; 6: 244.


## Informationen zur Veröffentlichung


Erschienen in:
GID Ausgabe 213 vom September 2012
Seite 7 - 10