Personalisierte Therapie

Die Entwicklung personalisierter Therapien wurde, in jüngerer Zeit in der Öffentlichkeit kritisch hinterfragt, insbesondere in Bezug auf neue Ansätze in der Krebstherapie. Die Vorwürfe reichten von altem Wein in neuen Schläuchen („wir haben unsere Patienten schon immer individuell behandelt“) bis hin zum Verdacht, die Pharmaindustrie könnte eine neue Methode entdeckt haben, um schwach wirksame, aber teure Medikamente in neu definierten Nischen in den Markt zu drücken („die Krankheitszerstückler“). Dieser negativen Wahrnehmung liegen größtenteils Missverständnisse zugrunde, die in einer unklaren Begrifflichkeit begründet sind.

Eine geeignete Definition findet sich bei Wikipedia in der englischen Version: „Personalized medicine is a medical model that proposes the customization of healthcare, with decisions and practices being tailored to the individual patient by use of genetic or other information“ (http://en.wikipedia.org/wiki/personalized_medicine, Zugriffen am 16.1.2013).

In diesem Kontext ist die oft fehlende Unterscheidung zwischen zielgerichteter Therapie („targeted therapy“) und personalisierter Therapie („personalized therapy“) bedeutsam. Der Ausdruck „zielgerichtete Therapie“ beschreibt in der Onkologie – in Abgrenzung zur Chemotherapie – vorwiegend den unselektionierten Einsatz von Signaltransduktionsinhibitoren, v. a. von Kinaseinhibitoren und monoklonalen Antikörpern. Personalisierte Therapie meint dagegen die gezielte Hemmung aktivierter Signaltransduktionswege, die der malignen Transformation der individuell vorliegenden Krebserkrankung zugrunde liegen. Die Abhängigkeit („dependency“) der Tumorzelle von der entsprechenden molekula-

ren Aberration („driver mutation“) bedingt ihre Vulnerabilität. Damit ist personalisierte Therapie auch mehr als eine biomarkergestützte Therapie. Nicht allein die statistische Korrelation von Biomarkern mit dem klinischen Ansprechen liegt der Entwicklung personalisierter Ansätze zugrunde, sondern vielmehr ein tiefes, molekulares Verständnis der Pathogenese. Diese Definition schließt prinzipiell maligne und nichtmaligne Erkrankungen gleichermaßen ein. Allerdings ist – im Gegensatz zur Onkologie – das Potenzial personalisierter Therapien bei den genetisch komplexen kardiovaskulären Volkskrankheiten noch nicht abzuschätzen, wie *T. Eschenhagen* u. *S. Blankenberg* kritisch anmerken.

Paradigmatisch wurde das Potenzial einer personalisierten Therapie in der Onkologie erstmals für die chronische myeloische Leukämie (CML) gezeigt. Der Kinaseinhibitor Imatinib ermöglichte die spezifische Hemmung der aktivierten ABL-Tyrosinkinase. Das Medikament veränderte seit seiner Markteinführung in Deutschland im Jahr 2001 das Langzeitüberleben von CML-Patienten so effektiv, dass derzeit die Prävalenz der Erkrankung bei einer jährlichen Mortalität von etwa 2% und konstanter Inzidenz kontinuierlich ansteigt. Wie *A. Hochhaus* u. *P. La Rosée* in ihrem Beitrag zeigen, ist eine weitere Verbesserung der Prognose durch den gezielten Einsatz von Inhibitoren der zweiten Generation zu erwarten.

Die Mehrzahl der malignen Erkrankungen weist allerdings einen im Vergleich zur CML wesentlich komplexeren und instabileren genetischen Hintergrund auf. *R.F. Schlenk*, *K. Döhner* u. *H. Döhner* zeigen eindrucksvoll, wie das molekulare Verständnis der Heterogenität der akuten myeloischen Leukämie (AML) nicht nur

eine präzisere Prognoseabschätzung erlaubt, sondern sich auch in einer zunehmenden Individualisierung molekular gerichteter Therapieansätze niederschlägt. Auch unter Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) werden heute durch genetische Verfahren Hochrisikogruppen identifizierbar, die einem anderen Therapiekonzept zugeführt werden als Patienten mit geringerem Risiko (S. Stilgenbauer u. M. Hallek).

Im Vergleich zu den hämatologischen Neoplasien, die auch chemotherapeutisch mehr oder weniger erfolgreich mit kurativer Intention behandelt werden können, war die Situation bei den fortgeschrittenen Karzinomen bis in jüngere Zeit desaströs. Überlebensverlängerungen von oft nur wenigen Monaten bei erheblicher Toxizität zeigten drastisch die Grenzen der Chemotherapie. Auch die Wirksamkeit der neuen zielgerichteten Substanzen war in unselektionierten Patientengruppen limitiert, von einem Durchbruch war man weit entfernt. Wie N. Harbeck u. R. Würstlein für das Mammakarzinom sowie M. Schlaak, N. Kreuzberg, C. Mauch u. P. Kurschat für das maligne Melanom exemplarisch zeigen, wächst mit der rasanten Entwicklung neuer DNA-Sequenzierungstechniken („next generation sequencing“) die Erkenntnis, dass die klassischen, anhand ihrer Ursprungsorgane definierten Krebserkrankungen aus vielen, molekulargenetisch definierten Subgruppen („driver mutations“) bestehen. Die gezielte, personalisierte Therapie dieser Subgruppen bzw. der sie charakterisierenden genetischen Fehler mit Kinaseninhibitoren oder monoklonalen Antikörpern ermöglicht Remissionsraten und progressionsfreie Überlebenszeiten, die weit oberhalb der mit einer Chemotherapie erreichbaren Therapieerfolge liegen.

Ein vertieftes molekulares Verständnis des Immunsystems in der Tumorabwehr scheint nach jahrzehntelangen Misserfolgen zum ersten Mal auch effektive, personalisierte immuntherapeutische Ansätze selbst bei so aggressiven Tumoren wie dem Bronchialkarzinom zu ermöglichen. Dies zeigen A. Schultheis, J. Wolf u. R. Büttner in ihrem Beitrag auf. Für die Weiterentwicklung personalisierter Therapieansätze in der Onkologie sind neben der Charakterisierung weiterer „driver

mutations“ künftig das Verständnis der Resistenzentwicklung und die Gewährleistung einer qualitativ hochwertigen und schnellen molekularen Diagnostik bei allen Patienten zentrale Herausforderungen. Wir sind der Meinung, dass sich in der Onkologie gerade ein paradigmatischer Wandel vollzieht. Die bisherige, empirisch geprägte Therapie wird ersetzt werden durch eine pathogenetisch begründete rationale Therapie, die sich für jeden Patienten anhand der Kombination der zugrunde liegenden Störungen („driver mutations“) individuell zusammenstellen lässt. Dies sollte in den nächsten Jahren zu einer Prognoseverbesserung für einen großen Teil der Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen führen. An einzelnen Krebserkrankungen konnte dies bereits eindrucksvoll demonstriert werden. Dabei ist es letztlich für die Patienten und Ärzte völlig nebensächlich, wie dieses Konzept genannt wird. Dennoch behalten wir den Begriff „personalisierte Medizin“ für dieses Schwerpunktthema bei, da er sich im internationalen Sprachgebrauch durchgesetzt hat.

M. Hallek

J. Wolf

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. M. Hallek
Klinik I für Innere Medizin,
CIO Centrum für Integrierte Onkologie Köln
Bonn, Universitätsklinikum Köln
Kerpener Str. 62, 50937 Köln
michael.hallek@uk-koeln.de