

Personalisierte Medizin aus Sicht der Labordiagnostik und Pathologie

G. Hoffmann^a, C. Poremba^b

^a Trillium GmbH, Hauptstraße 12b, D-82284 Grafrath

^b Zentrum für Histologie, Zytologie und Molekulare Diagnostik (ZHZMD), Wissenschaftspark Trier, Max-Planck-Straße 18–20, D-54296 Trier

1. Vorbemerkungen

Der Begriff Personalisierte Medizin wurde in den letzten Jahren immer enger und damit auch immer „persönlicher“ gefasst. Vor zehn Jahren verstand man darunter oftmals noch eine recht allgemeine Einteilung von Patienten in schnelle und langsame Metabolisierer, um Über- bzw. Unterdosierungen bestimmter Medikamente zu vermeiden. Da eine Vielzahl chemischer Substanzen in der Leber durch genetisch

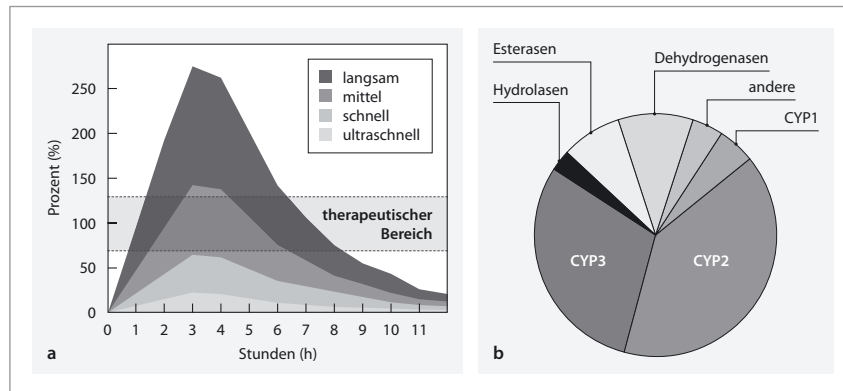


Abb. 1 Die Kinetik der Medikamentenspiegel im Blut hängt neben der Aufnahme und Ausscheidung wesentlich von der Aktivität metabolisierender Enzyme ab. Langsame Metabolisierer können bei der gern verschriebenen Standarddosis „drei mal eine“ toxische Blutspiegelwerte erreichen, schnelle und ultraschnelle bleiben dagegen unter der Wirkungsschwelle (a). Eine herausragende Rolle bei der Metabolisierung von Medikamenten spielen Enzyme des Cytochromsystems und hier besonders die Oxidasen der Cytochrom-P450-Superfamilie. Beim Menschen sind zum Beispiel genetisch determinierte Polymorphismen der CYP2-Unterfamilie CYP2D6 für die unterschiedlichen Stoffwechselraten von β -Blockern, Antidepressiva und Antiarrhythmika verantwortlich (b) [1].

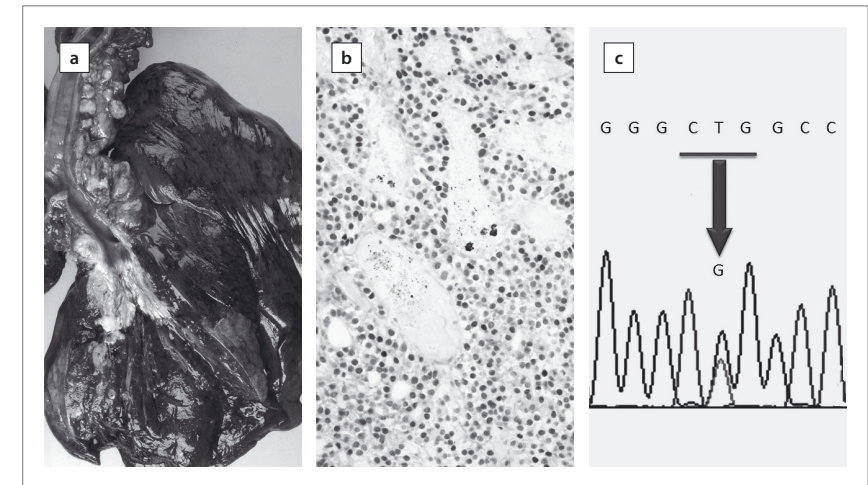


Abb. 2 Bei der personalisierten Therapie des Bronchialkarzinoms (a) mit dem Inhibitor Gefitinib spielt die molekulare Diagnostik eine entscheidende Rolle. Sie erfordert eine enge Kooperation zwischen verschiedenen diagnostischen Disziplinen. Im vorliegenden Fall wird mittels Immunhistochemie der Phänotyp des Tumors bestimmt (b: Expression von TTF1 beim primären Adenokarzinom) und durch Mikrodissektion eine geeignete Probe für die genetische Analyse ausgewählt. Der Nachweis einer aktivierenden Mutation entscheidet über die Wirksamkeit einer gezielten Gefitinib-Therapie (c: L858R-Mutation im Wachstumsrezeptor EGFR; der Austausch von G gegen T führt dazu, dass an der Stelle 858 die Aminosäure Leucin durch Arginin ersetzt ist). Quelle: Trillium-Report [2].

determinierte Enzymfamilien metabolisiert wird (Abb. 1), genügte es damals aus Sicht der Laboratoriumsdiagnostik, beispielsweise den CYP2D6-Genotyp zu bestimmen, um für eine Vielzahl von Arzneistoffen individuelle Dosierungen festlegen zu können. Solche Untersuchungen haben zwar auch heute noch Bedeutung, die ursprünglichen Erwartungen konnten sie jedoch nicht erfüllen.

Wenn man heute von personalisierter Therapie spricht, denkt man meist an eine hochspezifische Genanalyse wie z. B. den Nachweis einer L858R-Mutation im Exon 21 des EGFR-Gens, das für einen ganz bestimmten Rezeptor von Zellwachstumsfaktoren verantwortlich ist. Nur wenn eine aktivierende Mutation in den Tumorzellen eines nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms vorliegt, besteht Aussicht, dass der Tyrosinkinaseinhibitor Gefitinib (Handelsname Iressa) das Zellwachstum hemmt (Abb. 2).

Solche Labortests sind nicht nur von medizinischer, sondern auch von ökonomischer Bedeutung, da die Behandlung mit personalisierten Medikamenten wie Gefitinib jeden Monat einige Tausend Euro kostet, ohne Nachweis der Mutation aber keinen Überlebensvorteil bringt.

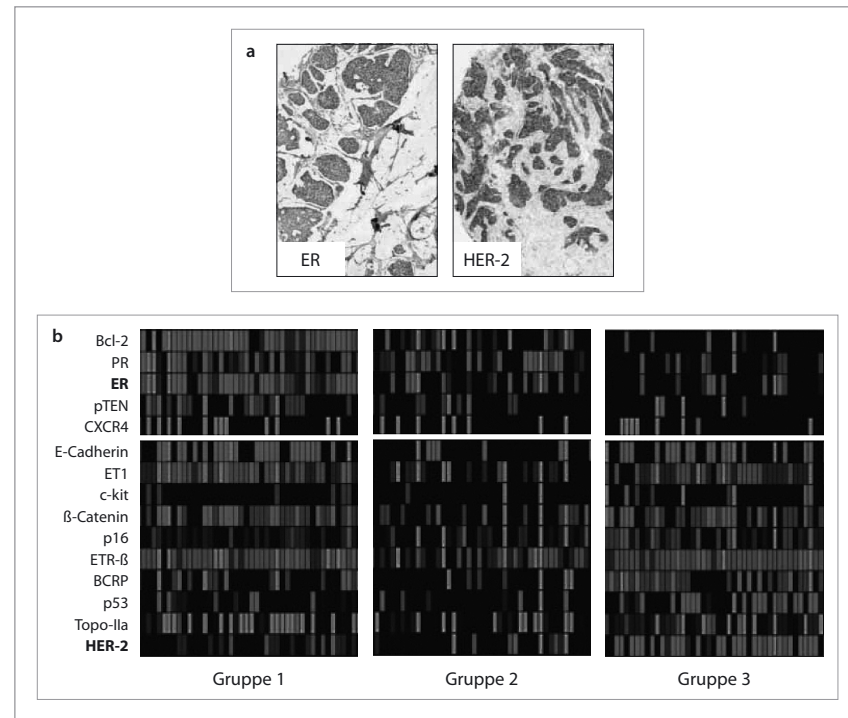


Abb. 3 Beim Mammakarzinom wirken Antiöstrogene (z. B. Endoxifen) bzw. Antikörper (z. B. Trastuzumab) nur, wenn die entsprechenden Zielmoleküle der Therapie in den Tumorzellen vermehrt sind (a: estrogen receptor ER bzw. human epidermal growth factor receptor 2; HER-2). Hier entscheidet also nicht der Genotyp, sondern der (biochemische) Phänotyp über die Wirkung. Er setzt sich in hochkomplexer Weise aus der Über- oder Unterexpression von Genprodukten (mRNA, Proteine) zusammen, die man zum Beispiel mit DNA Microarrays (Biochips) und Tissue Microarrays (a) bestimmt. Aus dem Expressionsmuster ergeben sich der Tumortyp und das zu erwartende Therapieansprechen (b). Jede Zeile in den drei dunklen Feldern entspricht einem Protein (Genprodukt), jede Spalte einem Patienten (Tumor). Man erkennt z. B. in Gruppe 3, dass der Östrogenrezeptor ER so gut wie nicht, der HER-2-Rezeptor dagegen stark exprimiert wird. Quelle: modifiziert nach [3].

2. Personalisierte Medizin und Theranostik

Trotz aller medizinischen Einigung der Definition blieb der Kern des Konzepts stets unangetastet, d. h. die untrennbare Beziehung zwischen Diagnostik und Therapie. Sie spiegelt sich im Kunstwort „Theranostics“ (deutsch Theranostik oder Theragnostik) wider. Als Geburtsstunde dieses Paradigmas gilt der 25. September 1998, als die Food and Drug Administration (FDA) die Verabreichung des Brustkrebsmedikaments

Trastuzumab (Herceptin®) vom Nachweis der Überexpression eines Genprodukts (HER2) abhängig machte. Die Idee war nicht gänzlich neu, denn seit Jahrzehnten setzt man beispielsweise Lipidsenker je nach Blutfettprofil oder Antibiotika in Abhängigkeit vom Antibiotogramm ein, aber die Betonung des Genotyps und seiner davon abgeleiteten Genprodukte weist der Diagnostik eine anspruchsvollere Rolle als früher zu. Viele Techniken wie die Gensequenzierung (Abb. 2) und Genexpressionsanalyse (Abb. 3) im Tumorgewebe oder die molekulare Bildgebung im Gehirn (Abb. 4) benötigen eine interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen der Pathologie, dem Labor und eventuell der Radiologie.

In der Essenz ist die Personalisierte Medizin also eine „personalisierte Therapie auf der Basis von individuellen, arzneimittelbezogenen Biomarkern“. Der klassische Biomarkerbegriff bezieht sich explizit auf Laboruntersuchungen, die der Arzt als Entscheidungshilfe für die Diagnosestellung und Therapieentscheidung heranzieht; in der aktuellen erweiterten Definition von FDA und FNIIH (Foundation for the National Institutes of Health) gelten sämtliche objektiv messbaren Indikatoren als Biomarker, die normale oder pathologische Prozesse oder „eine pharmakologische Antwort auf eine therapeutische Intervention“ charakterisieren [4]. Hierunter fallen dann auch ein PET/CT, eine Knochendichtemessung oder ein Lungenfunktionstest.

Der Schwerpunkt der Personalisierten Medizin und Theranostik ist derzeit die Onkologie, denn hier nimmt die Zahl der gezielt einsetzbaren Medikamente (targeted therapies) besonders rasch zu. In Tabelle 1 sind einige prominente Beispiele aufgelistet. Bei den übrigen großen Volkskrankheiten wie Atherosklerose, Hypertonie, Diabetes, Demenz oder bei der Depression erfolgt die Behandlung in der Regel symptombezogen, also ohne Berücksichtigung des Genotyps, doch zeichnet sich mit zunehmender Kenntnis der genetischen Grundlagen auch hier ein Umdenken ab. Ein aktuelles Beispiel ist die Entdeckung genetischer Varianten, die neben exogenen Auslösern für die Entstehung endogener Depressionen mitverantwortlich sein könnte [5]. Prof. Florian Holsboer vom Münchner Max-Planck-Institut für Psychiatrie plädiert für den gezielten therapeutischen Einsatz maßgeschneiderter (persönlicher) Medikamentenkombinationen anstelle der bisher üblichen „Blockbuster-Antidepressiva“, die alle Depressionsformen über einen Kamm scheren.

Eine solche hochspezifische Therapie ist allerdings nur möglich, wenn das Genexpressionsmuster des Patienten in den betroffenen Hirnarealen bekannt ist, also wenn dieser beispielsweise eine Veranlagung zur Überproduktion von CRH aufgrund eines Defekts der Kortikoidrezeptoren im limbischen System besitzt. Da die Genexpression von Hirngewebe bislang nur im Tierversuch, nicht aber am Patienten direkt gemessen werden kann, ist die Labordiagnostik gefordert, indirekte Funktionstests wie den von Holsboer vorgeschlagenen Dexamethason/CRH-Test zu entwickeln, die auf den Defekt schließen lassen.

Labortest	Medikament	Haupteinsatzgebiet	Erläuterungen
CYP2D6-Genotyp	Tamoxifen	Brustkrebs	Tamoxifen wird durch CYP2D6 in den Östrogenrezeptorblocker Endoxifen umgewandelt.
Bcl/Abl-Fusionsgen	Imatinib* (Glivec)	Leukämie (CML)	Bcl/Abl (Philadelphia-Chromosom) ist für 90 % aller CML-Fälle verantwortlich und wird durch Imatinib gehemmt.
EGFR-Mutationsnachweis	Gefitinib* (Iressa)	Lungenkrebs (nicht-kleinzellige Karzinome)	Gefitinib wirkt nicht am unmutierten EGFR-Wildtyp, sondern nur bei Vorliegen bestimmter Mutationen (insbesondere L858R in Exon 21).
K-RAS-Wildtyp	Cetuximab** (Erbix)	Darmkrebs	In der EU darf Cetuximab in Kombination mit Zytostatika nur verabreicht werden, wenn der nachgeschaltete K-RAS-Signalweg keine Mutation aufweist.
HER-2-Gen-Amplifikation, erhöhte Blutspiegel	Trastuzumab** (Herceptin®)	Brustkrebs	Das HER-2-Gen ist bei besonders aggressiven Mammakarzinomen massiv amplifiziert und führt zur Überexpression eines Wachstumsfaktorenrezeptors, der auch im Blut nachweisbar ist.

Tabelle 1 Beispiele für den Einsatz von Labortests für personalisierte Krebstherapien (* niedermolekularer Thyrosin-Kinase-Inhibitor, ** monoklonaler Antikörper gegen Rezeptor für Tumorstoffwechsel).

Eine Alternative sind die interdisziplinären Verfahren der molekularen Bildgebung (PET und SPECT), bei denen chemische Prozesse direkt im Gehirn verfolgt werden können. Abb. 4 zeigt ein Beispiel aus der Schizophreniediagnostik, wo man u. a. eine vermehrte Dopaminausschüttung in den Basalganglien des Gehirns findet [6].

3. Personalisierte Labordiagnostik

Dass man unabhängig von der personalisierten Therapie auch eine personalisierte Labordiagnostik – gewissermaßen als Gegenstück zu „nicht-personalisierten“ Laborprofilen – diskutieren muss, sei hier abschließend erwähnt. In den letzten zwanzig bis dreißig Jahren war die sogenannte Stufendiagnostik, die von allgemeinen Verdachtsdiagnosen ausgeht und schrittweise immer spezifischere Tests einsetzt, der Goldstandard der Labormedizin. Mit neuen Techniken wie Massenspektrometrie, Biochip-Analytik oder Hochdurchsatzsequenzierung ist zunehmend eine umfassende Analyse des Genoms, Proteoms oder Metaboloms möglich, ohne dass man eine Vorauswahl nach individuellen Patientenmerkmalen treffen müsste. Somit ist hier ein umgekehrter Trend erkennbar, weg von der Individualisierung und hin zu einer (primär ungezielten) Profildiagnostik.

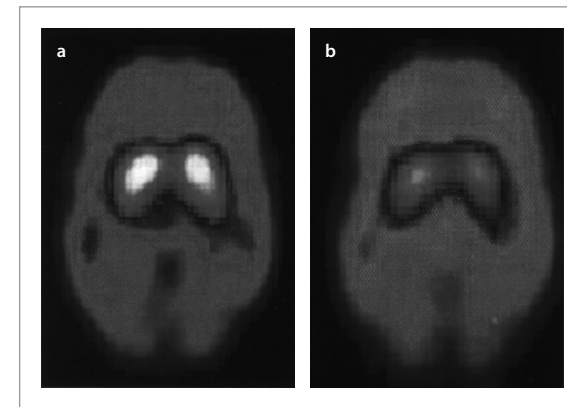


Abb. 4 Mit molekularer Bildgebung (123I-IBZM-SPECT) kann man Dopaminrezeptoren in den Basalganglien des Gehirns nachweisen. Schizophrene Patienten (a) setzen den Neurotransmitter nach Amphetamingabe im Vergleich zu gesunden Kontrollen (b) vermehrt frei [6].

Die Individualisierung der medizinischen Aussage bleibt dabei natürlich erhalten, sie verschiebt sich aber von der Ebene der Laboranforderung auf diejenige der Datenauswertung, also auf die Ebene der Informationstechnologie [7]. Bedeutung hat diese Form der Profildiagnostik vor allem in der prädiktiven und präventiven Medizin, die häufig in einem Atemzug mit der individualisierten Medizin genannt wird [8].

4. Das persönliche Genom

In den ersten zehn Jahren nach dem Abschluss des Human-Genom-Projekts fielen die Kosten für die Sequenzierung eines kompletten menschlichen Genoms von einigen Mrd. Dollar auf derzeit unter 10.000 Dollar und sollen in zwei Jahren bei 1.000 Dollar liegen. Mit diesem rapiden Preisverfall wird das „persönliche Genom“ zunehmend als Zukunftsoption der Personalisierten Medizin diskutiert [9]. Gemeint ist die komplette Analyse der rund 3 Mrd. Basenpaare mit dem Ziel, alle bislang bekannten genetischen Krankheitsrisiken vorherzusagen und daraus persönliche Präventions- und Therapieoptionen abzuleiten.

Sowohl die grundsätzliche Machbarkeit als auch die Problematik dieses Ansatzes wurde 2010 in der Fachzeitschrift Lancet am Fall eines 40-jährigen gesunden Mannes demonstriert [9]: Man fand u. a. 63 bekannte und 6 neue pharmakogenomisch relevante Varianten, die u. a. für ein starkes Ansprechen auf Warfarin, eine geringe Wirksamkeit von Clopidogrel und ein geringes Myopathierisiko nach Gabe von Statinen sprachen. Passend zur familiären Häufung von Herzinfarkten wurden auch zahlreiche Genvarianten entdeckt, die mit Arterienverkalkung und Diabetes Typ II in Verbin-

derung gebracht werden, doch angesichts minimaler Effekte (odds ratios zwischen 1,1 und 1,3) war deren individuelle Aussagekraft auch in der Summe gering. Somit bleibt festzuhalten: Während die Genomsequenzierung mit Hochdurchsatz-Techniken zumindest für begüterte Patienten bald bezahlbar sein dürfte, bleibt die Interpretation von ungezielt erhobenen Daten nicht nur ein informationstechnisches Problem, sondern stellt vor allem eine gewaltige Herausforderung an die genetische Beratung dar.

5. Ausblick

Es zeichnet sich ab, dass die Labordiagnostik in Zukunft für die Personalisierung der medikamentösen Therapie und die Vorhersage individueller Krankheitsrisiken eine zunehmend bedeutendere Rolle spielen wird. Im ersten Fall besteht ihre Aufgabe darin, mit immer spezifischeren Verfahren genetische Varianten zu detektieren, die die Wirksamkeit gezielter Therapien bestimmen. Im zweiten Fall entwickelt sie Biomarkerprofile, die aus der Bevölkerung möglichst kostengünstig Personen mit einer genetischen Veranlagung für bestimmte (Volks-)Krankheiten herausfiltern.

Diese Bandbreite der Herausforderungen macht die Laboratoriumsdiagnostik für den wissenschaftlich interessierten medizinischen Nachwuchs attraktiv und sichert dem Fach eine solide wirtschaftliche Zukunft. Auch wenn angesichts des bestehenden Ärztemangels viele medizinische Fächer im Wettbewerb um die besten Köpfe unter den Studienabgängern stehen, muss die medizinische Diagnostik auf Kooperation setzen. Wie in den Abb. 2 bis 4 gezeigt, kann die Personalisierte Medizin nur durch das Zusammenwirken von In-vitro- und In-vivo-Diagnostikern auf der einen und Therapeuten auf der anderen Seite im Sinne der Theranostik erfolgreich sein.

6. Zusammenfassung

Personalisierte Medizin ist in erster Linie eine „personalisierte Therapie“ auf Basis von Biomarkern, die mit labordiagnostischen Verfahren gemessen werden können. Diese Kombination aus Diagnostik und Therapie bezeichnet man als Theranostics. Vor zehn Jahren stand die grobe Unterscheidung von sogenannten schnellen und langsamen Metabolisierern im Vordergrund, heute bestimmt man dagegen sehr gezielt Varianten von Genen und Genprodukten als Angriffspunkte für hochspezifische Therapien (sogenannte targeted therapies). Derzeitiges Haupteinsatzgebiet ist die Krebstherapie mit Hemmstoffen von Wachstumsfaktor-Rezeptoren (z. B. EGFR), aber auch bei anderen Krankheiten sucht man mit Erfolg nach solchen Zielmolekülen (z. B. CRH-R1-Rezeptor bei der endogenen Depression).

Es zeichnet sich ab, dass Labordiagnostik und Pathologie neben dieser Personalisierung der medikamentösen Therapie in Zukunft auch für die Vorhersage von Krankheitsrisiken in der Präventivmedizin eine bedeutende Rolle spielen wird. Diese Bandbreite der Anwendungen sichert den diagnostischen Disziplinen eine solide wirtschaftliche Zukunft in einem hoch kompetitiven Umfeld.

Schlüsselwörter: Personalisierte Medizin, Genanalyse, Biomarker, Theranostik

7. Literatur

- [1] Hoffmann G: Pharmakogenetik und Pharmakogenomik – Wege zur individualisierten Therapie. Trillium-Report 3 (2005), 26. <http://www.trillium-report.de>
- [2] Otto M, Poremba C, Kriegsmann J: Individualisierte Krebstherapie – Genmutationen sichern Therapieerfolg. Trillium-Report 8 (2010), 42–43.
- [3] Diallo-Danebrock R, Ting E, Gluz O et al: Protein expression profiling in high-risk breast cancer patients treated with high-dose conventional dose-dense chemotherapy. Clin Cancer Res 13 (2007), 488–97.
- [4] <http://www.biomarkersconsortium.org/> (26.04.2010).
- [5] Holsboer F: Personalisierte Therapie der Depression. In: Niederlag W, Lemke HU, Golubnitschaja O, Rienhoff O (Hrsg.): Personalisierte Medizin. Health Academy, Band 14, Dresden 2010, xxx–xxx.
- [6] Schmitt A, Falkai P: Molekulare Psychiatrie – Bilder des Geistes. Trillium-Report 5 (2007), 34–35
- [7] Niederlag W, Lemke HU, Rienhoff O (Hrsg.): Personalisierte Medizin und Informationstechnik. Health Academy, Band 15, Dresden 2010.
- [8] Golubnitschaja O: Prädiktive, Präventive und Personalisierte Medizin – Eine Einführung. In: Niederlag W, Lemke HU, Golubnitschaja O, Rienhoff O (Hrsg.): Personalisierte Medizin. Health Academy, Band 14, Dresden 2010, xxx–xxx.
- [9] Samani N, Tomaszewski M, Schunkert H: The personal genome – the future of personalised medicine? The Lancet 375 (2010), 1497–1498