

Individualisierte Medizin – die Grenzen des Machbaren

Diagnose- und Therapieoptionen in der Onkologie: kritische Analyse und Ausblick

PROF. DR. WOLF-DIETER LUDWIG, VORSITZENDER DER ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT,
CHEFARTZT DER KLINIK FÜR HÄMATOLOGIE, ONKOLOGIE UND TUMORIMMUNOLOGIE IM HELIOS KLINIKUM BERLIN-BUCH



In den vergangenen Jahren waren Therapieergebnisse mit zielgerichteten Wirkstoffen in der Onkologie überwiegend enttäuschend.

Auch heute verordnen Onkologen noch häufig Arzneimittel, ohne genau zu wissen, für welche Patientensubgruppen die „zielgerichteten“ Wirkstoffe einen Nutzen besitzen. Ein wesentlicher Grund für diese unbefriedigende Situation liegt in der geringen Bereitschaft pharmazeutischer Unternehmen, in langfristig angelegte Grundlagenforschung zu investieren. Insoweit sind Forscher gegenwärtig noch weit davon entfernt, die prädiktive Bedeutung nachgewiesener genetischer Veränderungen für das Ansprechen auf spezielle medikamentöse Therapiestrategien oder die Neigung zur Metastasierung von Tumoren genau zu verstehen. Um so dringender sind fundierte Untersuchungen zu informativen Biomarkern, die es erlauben würden, Therapieentscheidungen im Sinne stratifizierender Strategien zu treffen. Nötig dafür sind angemessene Studiendesigns und vor allem die frühzeitige Identifizierung und Validierung geeigneter Biomarker. Diese Validierung in prospektiven RCT ist unverzichtbar, um zu verhindern, dass unzureichend geprüfte, kostenintensive diagnostische Verfahren vorschnell in die Versorgung eingeführt werden.

I. Einführung

Pharmazeutische Unternehmen (pU) haben in den letzten Jahren ihre Forschungsaktivitäten neu ausgerichtet und strategisch sich dabei vor allem konzentriert auf die Onkologie, Erkrankungen des zentralen Nervensystems sowie chronisch-entzündliche Krankheiten. Dies ist grundsätzlich zu begrüßen – insbesondere angesichts der demographischen Entwicklung, der großen Fortschritte in der Grundlagenforschung und der Entwicklung zahlreicher neuer Wirkstoffe mit innovativen Angriffspunkten („targeted therapy“ bzw. „zielgerichtete Therapie“).

In der Onkologie besteht jedoch weiterhin ein großer Bedarf an echten Innovationen sowie Verbesserung existierender interdisziplinärer Therapiestrategien. Die Tatsache, dass die Bedürfnisse von Patienten durch vorhandene medikamentöse Therapien häufig nicht abgedeckt werden – „unmet medical need“ –, und ein lukrativer, hohe Umsätze versprechender Markt gelten heute als wichtige Faktoren, die die Entwicklung und Vermarktung von Spezialpräparaten in der Onkologie steuern. Dies hat auch dazu geführt, dass sogenannte Blockbuster (Jahresumsatz von mehr als einer Milliarde US-Dollar) zunehmend durch sogenannte Nichebuster ersetzt werden. Diese Nichebuster werden häufig in der Onkologie als Arzneimittel für seltene Krankheiten („Orphan drugs“) zugelassen, streben nach Markteintritt rasch eine Ausweitung ihrer Anwendungsgebiete an und werden mitunter auch außerhalb der zugelassenen Anwendungsgebiete (Off-Label) eingesetzt.

Mit den seit ungefähr 70 Jahren verfügbaren Zytostatika und deren Einsatz im Rahmen empirisch entwickelter Polychemotherapien konnten große Fortschritte in der Behand-

lung von hämatologischen Neoplasien, aber auch bei soliden Tumoren, erzielt werden. Hierzu zählen die Heilung bei mehr als 80 Prozent von Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie, Kindern und Erwachsenen mit Morbus Hodgkin, aber auch eine deutliche Verbesserung in der Prognose von Patienten mit akuten myeloischen Leukämien und Non-Hodgkin-Lymphomen. Auch bei fortgeschrittenen soliden Tumoren können heute mit alleiniger Polychemotherapie Heilungen erzielt werden – beispielsweise bei Keimzell- bzw. Hodentumoren. Im Rahmen (neo-) adjuvanter multimodaler Therapiestrategien – in Kombination mit operativen und strahlentherapeutischen Verfahren sowie gegebenenfalls antihormoneller Therapie (z.B. bei Mamma- und kolorektalen Karzinomen) – gelten Zytostatika weiterhin als unverzichtbarer Bestandteil der Therapie.

Demgegenüber sind die Therapieergebnisse mit „zielgerichteten“ Wirkstoffen in der Onkologie bisher meistens enttäuschend. Ein wesentlicher Grund hierfür ist, dass sich pU bei der Entwicklung dieser Arzneimittel infolge des Zeit- und Konkurrenzdrucks darauf konzentrierten, in rascher Folge neue Wirkstoffe gegen einfach erreichbare Moleküle auf den Markt zu bringen, dabei aber auf eine langfristig angelegte Grundlagenforschung mit der Aussicht, fundamental neue Behandlungsmöglichkeiten zu schaffen, verzichteten. Die im letzten Jahrzehnt vielfach praktizierte Strategie („Gießkannenprinzip“) wird aus medizinischer, ethischer und pharmakoökonomischer Sicht inzwischen zunehmend kritisiert. Diesem „Gießkannenprinzip“ – nach Zulassung neuer, sehr teurer „zielgerichteter“ Arzneimittel werden zunächst alle Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen behandelt, obwohl nur eine kleine Subgruppe (ca. 10-30 Prozent) davon profitiert, aber alle Patienten unter Nebenwirkungen

leiden – soll jetzt durch eine individualisierte, stratifizierende Medizin entgegengewirkt werden. Von diesem, vorwiegend auf Biomarkern basierenden Konzept erhofft man sich, neue „zielgerichtete“ Arzneimittel nicht mehr unterschiedslos allen Patienten mit einer speziellen Tumorerkrankung zu verabreichen, sondern für jeden Patienten das höchstmögliche Maß an therapeutischer Wirksamkeit bei gleichzeitiger Minimierung der Nebenwirkungen zu erreichen.

Bereits 2004 wurde in den USA auf die Bedeutung prädiagnostischer Biomarker in der Onkologie hingewiesen und die ungenügende Bereitschaft der pU beklagt, ausreichend Zeit und Geld in klinische Studien zu investieren, um frühzeitig in der Entwicklung neuer Wirkstoffe geeignete Biomarker zu identifizieren. Auch acht Jahre später sind Onkologen häufig gezwungen, teure Arzneimittel (z.B. Bevacizumab, Sunitib, Sorafenib, Pazopanib) zur Behandlung fortgeschrittener, metastasierter Tumorerkrankungen (z.B. Nierenzellkarzinom, hepatozelluläres Karzinom, Pankreaskarzinom, neuroendokrine Karzinome) zu verordnen, ohne genau zu wissen, für welche Patientensubgruppen diese „zielgerichteten“ Wirkstoffe einen – häufig leider nur geringen – Nutzen besitzen. Inzwischen wird die Identifizierung von Patientensubgruppen anhand von Biomarkern in Zulassungsstudien auch von regulatorischen Behörden wie der Food and Drug Administration (FDA) und European Medicines Agency (EMA) gefordert und auch von den pU bei Entwicklung und Austestung neuer „zielgerichteter“ Wirkstoffe konsequenter verfolgt.

Im Jahr 2011 wurden in den USA 30 und in Europa 22 neue Wirkstoffe zugelassen – darunter acht bzw. sieben für die Behandlung onkologischer Indikationen. Bei fünf der onkologischen Wirkstoffe war zum Zeitpunkt der Zulassung ein Biomarker bekannt (Brentuximabvedotin, Crizotinib, Ru-

Pflichttests bei Einsatz „zielgerichteter“ Wirkstoffe in der Onkologie: Zielstruktur, Biomarker, zugrunde liegende genetische Veränderungen, therapeutische Bedeutung und derzeit zugelassene Wirkstoffe

Tumor-erkrankung	Zielstruktur	Aussage des Biomarkers	Unter-suchungs-material	Testbe-schreibung	genetische Veränderung	therapeutische Bedeutung
Mammakarzinom	Östrogen- und/oder Progesteron-Rezeptoren	prognostisch und prädiktiv	Tumorzellen	Immunhisto-chemie	verstärkte Expression	Empfindlichkeit auf Hormontherapie in der adjuvanten Therapie oder im metastasierten Stadium (Tamoxifen, Aromatase-Hemmer)
akute Promyelo-zytenleukämie	PML-RAR- α	prädiktiv	Leukämie-zellen	PCR oder FISH	Translokation	Ansprechen auf All-trans-Retinsäure, Arsentrioxid
kolorektale Karzinome	EGFR-Tyrosinkinase	prädiktiv	Gewebe-probe des Tumors	Sequenz-analyse KRAS	Mutation	Anwendung von Cetuximab, Panitumumab nur bei Wildtyp des KRAS-Gens
nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom	EGFR-Tyrosinkinase	prädiktiv	Gewebe-probe des Tumors	Test auf aktivierende Mutationen der EGFR	Mutation/ Amplifikation	Anwendung von Erlotinib, Gefitinib nur bei Nachweis von aktivierenden Mutationen der EGFR-Tyrosinkinase
	ALK	prädiktiv		unterschiedliche Nachweisverfahren (z.B. FISH)	Mutation	Anwendung von Crizotinib nur bei Nachweis von ALK-Positivität
Ph ⁺ CML/ALL	BCR-ABL	prädiktiv	Leukämie-zellen	PCR oder FISH	Translokation	Anwendung von Imatinib, Dasatinib, Nilotinib nur bei positivem Test-ergebnis
Mammakarzinom	HER2	prognostisch und prädiktiv	Gewebe-probe des Tumors	Immunhisto-chemie und FISH (Anzahl an DNA-Kopien)	Überexpression bzw. Amplifi-kation	Anwendung von Trastuzumab, Lapatinib nur bei HER 2-Über-expression bzw. Amplifikation
Melanom	BRAF	prädiktiv	Gewebe-probe des Tumors	real-time PCR	BRAF-V600 Mutation	Anwendung von Vemurafenib nur bei BRAF-V600-Mutation positivem Tumorstatus
rezidiertes Hodgkin-Lymphom oder anaplastisches großzelliges Lymphom (ALCL)	CD30	prädiktiv	Gewebe-probe des Lymphoms	Immunhisto-chemie		CD30-Expression Voraussetzung für Verabreichung von Brentuximab-vedotin (Antikörper-Wirkstoff-Konjugat)
Medulläres Schilddrüsen-karzinom	RET	prädiktiv	Gewebe-probe des Tumors	PCR	RET Mutation	möglicherweise geringerer Nutzen von Vandetanib bei negativem RET-Mutationsstatus
Myelofibrose	JAK1/JAK2	prädiktiv	klonale myeloische Zellen	PCR	JAK2 V617F-Mutation	besseres Ansprechen auf JAK1/JAK2 Inhibitoren wie beispielsweise Ruxolitinib

Abkürzungen: ALL (akute lymphatische Leukämie); ALK (Anaplastische-Lymphom-Kinase); CML (chronische myeloische Leukämie); PML (promyelocytic leukemia), RAR- α (retinoic acid receptor-alpha); EGFR (epidermal growth factor receptor); BCR (breakpoint cluster region), ABL (Abelson murine leukemia); HER2 (human epidermal growth factor receptor 2); PCR (Polymerasekettenreaktion); FISH (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung); RET (Rearranged during transfection); JAK (Janus kinase)

Quelle: Ludwig



Tabelle 1: Überblick über Zielstruktur, Biomarker, zugrunde liegende genetische Veränderungen, therapeutische Bedeutung und derzeit zugelassene Wirkstoffe.

xolitinib, Vandetanib, Vemurafenib; Tabelle 1). Der bereits über mehrere Jahre zu beobachtende Trend hält somit an: Fast ein Drittel der neu zugelassenen Arzneimittel sind für die Behandlung solider Tumore bzw. hämatologischer Neoplasien vorgesehen, häufig nach beschleunigten Zulassungsverfahren und/oder als „Orphan drugs“ für seltene Leiden.

II. Personalisierte Medizin – Begriffsbestimmung

„Der Arzt muß ja, um den richtigen Behandlungsplan aufstellen zu können, allzu viele Einzelheiten, Aspekte und Umstände beachten: Er muß die Konstitution des Kranken kennen, sein Temperament, seine Stimmungen und Neigungen, sein Tun und Lassen und sogar seine Gedanken und Illusionen;...er muß mit den Ursachen der Krankheiten vertraut sein, ihren Symptomen, Auswirkungen und kritischen Tagen; er muß bei den Arzneien über Gewicht und Stärke Bescheid wissen,..., über Anwendungshinweise und Alter – und all diese Faktoren muß er im rechten Verhältnis miteinander zu kombinieren und in ein vollkommenes Gleichgewicht zu bringen verstehen“.

Dieses Zitat aus den Essais des französischen Philosophen Michel de Montaigne verdeutlicht, dass gutes ärztliches Handeln seit jeher die Berücksichtigung der konkreten Behandlungssituation einschließlich der individuellen Besonderheiten des jeweiligen Patienten erfordert. In der Onkologie sind seit langem für das diagnostische und therapeutische Vorgehen neben Art (morphologische bzw. histologische Merkmale) und Ausbreitung der Tumorerkrankung individuelle Faktoren von wesentlicher Bedeutung wie: Alter, Begleiterkrankungen, Komedikation, Organfunktionen (z.B. Herz, Lunge, Leber, Niere), Lebenssituation des Patienten, soziales Umfeld und natürlich individuelle Wünsche des Patienten (Patientenautonomie).

Darüber hinaus orientieren sich heute diagnostische und therapeutische Maßnahmen in der Onkologie, aber auch in anderen medizinischen Fachdisziplinen, grundsätzlich an der Erfahrung des Therapeuten und der besten verfügbaren externen Evidenz aus klinischen Studien. Auch deshalb ist individualisierte Medizin – heute häufig synonym bezeichnet als personalisierte, maßgeschneiderte, stratifizierte bzw. stratifizierende oder Präzisions-Medizin – grundsätzlich nichts Neues.

Dieser Artikel verwendet im Folgenden die in einem 2012 von der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW; <http://www.samw.ch/de/Publicationen/Positionspapiere.html>) vorgeschlagene Definition für individualisierte Medizin. Dabei wird unter individualisierter Medizin ein medizinisches Vorgehen verstanden, bei dem „die Daten eines Individuums auf molekularer Ebene erhoben und diese mit Mitteln der Informationstechnologie im Hinblick auf eine individualisierte Prognosestellung, Beratung und/oder Therapie eben dieses Individuums ausgewertet werden“.

Je nach Art der erhobenen Daten kann diese Definition enger gefasst werden (z.B. durch ausschließliche Berücksichtigung genomischer Daten) oder aber – und dies spiegelt eher die Realität im medizinischen Alltag und auch die Auffassung des Autors wider – durch Berücksichtigung der oben genannten individuellen Merkmale des Patienten erweitert werden. Damit dieses Vorgehen den Namen „Medizin“ verdient, braucht es jedoch mehr als genetische „Rohdaten“; unverzichtbar ist die persönliche Beziehung zwischen Arzt und Patient. Das Einsenden einer biologischen Probe und der Erhalt eines Ergebnisses bzw. einer gedruckten Empfehlung, beispielsweise von einem Pathologen oder Laborinstitut, können somit (noch) nicht als individualisierte Medizin bezeichnet werden.

Die Verantwortung für onkologische Patienten wird auch in Zukunft nicht vom Onkologen zum Pathologen oder Labormediziner als dem die Diagnose stellenden Arzt übergehen. Nur der behandelnde Arzt kann garantieren, dass der Patient – unter Nutzung der technologischen Fortschritte in der Diagnostik und der Berücksichtigung individueller biologischer Merkmale sowie psychosozialer Faktoren – eine ganzheitliche, individuelle Betreuung erfährt und dadurch die medizinische Versorgung optimiert wird. In der Onkologie gehören dazu selbstverständlich auch begleitende supportive Maßnahmen wie Verabreichung von Arzneimitteln zur Vermeidung von Nebenwirkungen, Beratung zu alternativen und komplementären Therapien, psychoonkologische bzw. -soziale Betreuung sowie Ratschläge zur Lebensführung.

III. Genetische Heterogenität von Tumorerkrankungen

Eine wesentliche Voraussetzung für die großen Fortschritte im biomedizinischen Bereich waren zum einen die im Jahr 2000 erfolgte Entschlüsselung des menschlichen Ge-

noms und die Verfügbarkeit immer schnellerer, hochauflösender, zunehmend auch kostengünstiger molekularer Analysen (z.B. genomweite Polymorphismusanalysen, genomweite DNA- und RNA-Sequenzierung, Epigenomik, Proteomik, Metabolomik) – häufig subsumiert unter den Begriff „omics-Technologien“ –, zum anderen die anhand analytischer Methoden der Bioinformatik inzwischen besser mögliche Interpretation der enormen Datenflut. Diese Entwicklung hat auch in der Onkologie die Annäherung von Grundlagenforschung und klinischen Studien deutlich beschleunigt.

Gleichzeitig wurden wichtige Impulse gegeben für die translationale Forschung, Identifizierung von Biomarkern, Entwicklung zahlreicher „zielgerichteter“ Wirkstoffe und Einteilung von morphologisch bzw. histologisch homogen erscheinenden Tumorerkrankungen in klinisch relevante – häufig sehr kleine – Untergruppen (Strata).

Trotz dieser unbestreitbar großen Fortschritte in der onkologischen Grundlagenforschung ist aber in den letzten Jahren auch deutlich geworden, dass fortgeschrittene Krebserkrankungen und deren medikamentöse Behandlung häufig der aus der griechischen Mythologie bekannten Gestalt Typhon ähneln – einem Ungeheuer mit 100 Drachen- oder Schlangenköpfen, das lange Zeit als unbesiegt galt. Hierfür verantwortlich sind in erster Linie eine Vielzahl von krebsauslösenden Veränderungen, vor allem im Genom von Tumorzellen, und die häufig unter Behandlung auftretenden Resistenzen gegenüber „zielgerichteten“ Wirkstoffen. Für ein besseres pathophysiologisches Verständnis der biologischen Konsequenzen genetischer Veränderungen in Tumorzellen und der Resistenzmechanismen ist es deshalb wichtig, zwischen Driver-Mutationen, die für maligne Transformationen relevant sind, und neutralen Bystander- oder Passenger-Mutationen sowohl im primären Tumor als auch in Metastasen zu unterscheiden.

Erschwert werden Untersuchungen zur (molekular-)genetischen Heterogenität von Tumorerkrankungen durch die Tatsache, dass Veränderungen im Genom von Tumorzellen und deren funktionelle Bedeutung nicht isoliert betrachtet, sondern nur im Kontext anderer Faktoren interpretiert werden können, wie z.B. Zelltyp, Entwicklungsstadium der Zelle und Tumormikromilieu (z.B. Tumorneoangiogenese). Um die Relevanz der genetischen Veränderungen für Auslösung und Fortschreiten von Tumorerkrankungen sowie Identifikation klinisch relevanter Subgruppen zu belegen, untersuchten Molekularpathologen in den letzten Jahren

größere Kohorten von Patienten mit speziellen Tumorentitäten hinsichtlich genetischer Veränderungen auf DNA-Ebene, z.B. durch Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH), und Expression von Genprodukten auf Proteinebene mittels Immunhistochemie oder Immunfluoreszenz.

Als wichtige Methoden für die molekulare Klassifikation von Tumorerkrankungen gelten heute auch die Polymerasekettenreaktion (PCR) in verschiedenen Variationen und Multigenassays zur Erstellung von Genexpressionsprofilen. Diese Methoden, die das diagnostische Spektrum der traditionellen Pathologie heute bereits sinnvoll ergänzen bzw. teilweise sogar ersetzen, erfordern aufgrund ihrer klinischen Bedeutung für Therapieentscheidungen jedoch gezielte Maßnahmen zur Qualitätssicherung und prospektive Validierung ihrer Aussagekraft durch kontrollierte klinische Studien.

Wir sind jedoch noch weit davon entfernt, die prädikative Bedeutung der nachgewiesenen genetischen Veränderungen für das Ansprechen auf spezielle medikamentöse Therapiestrategien oder die Neigung zur Metastasierung genau zu verstehen und somit gezielt für die Entwicklung besser wirksamer oder verträglicher Arzneimittel zu nutzen. Wissenschaftlich fundierte Untersuchungen zu informativen Biomarkern werden deshalb dringend benötigt, um anhand genetischer Merkmale oder Expression spezifischer Proteine prognostisch und klinisch relevante Subgruppen (Strata) zu erkennen und für Therapieentscheidungen im Sinne stratifizierender Strategien gezielt nutzen zu können.

IV. Biomarker und Biomarker-basierte Therapiestrategien

Auch Biomarker sind eigentlich nichts Neues in der Medizin: Seit der Antike orientieren sich Ärzte 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. Heute werden Biomarker definiert als: „Merkmale, die objektiv gemessen werden können zur Bewertung von normalen biologischen Prozessen, von pathologischen Prozessen, von pharmakologischen Reaktionen auf eine therapeutische Intervention oder von Reaktionen auf präventive oder andere Gesundheitsinterventionen“ (vgl. Zukunftsreport aus dem Jahr 2009 „Individualisierte Medizin und Gesundheitssystem“ des Ausschusses für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung). Indem Biomarker

einen „Normalzustand“ charakterisieren, stellen sie ein Referenzsystem bereit, um Abweichungen vom Normalzustand vorherzusagen oder zu entdecken.

Grundsätzlich werden drei Arten von Biomarkern unterschieden:

- prognostische Biomarker, die Patienten mit einem hohen Rückfallrisiko und der Notwendigkeit weiterer (z.B. adjuvanter) 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 eines Arzneimittels ermöglichen.

In der Onkologie ist die Bestimmung von Biomarkern bereits seit Jahrzehnten fester Bestandteil der Diagnostik und Therapie. So gehört beispielsweise seit langem zur Diagnose des Brustkrebses, den Hormonrezeptorstatus (Östrogen- und Progesteronrezeptoren) des Tumors zu bestimmen, um die geeignete antihormonelle oder zytostatische Therapie für Patientinnen auszuwählen.

Inzwischen basieren in der Onkologie Biomarker – aufgrund des besseren Verständnisses molekularer Veränderungen in Tumorzellen – häufig auf genetischen Veränderungen entweder im Genom der Keimbahn (z.B. Nachweis genetisch bedingter Unterschiede in Enzymen, die zum Abbau von Arzneimitteln benötigt werden) oder im somatischen Genom des Tumors. Dabei verfolgt die Analyse von Biomarkern in der Diagnostik und Therapie von Tumorerkrankungen grundsätzlich mehrere Ziele: Neben einer Unterteilung von Tumorerkrankungen in Subgruppen (Strata) können Biomarker wichtige Hinweise auf die Frage ergeben, ob nach chirurgischer Entfernung des Primärtumors eine weitere (adjuvante) medikamentöse Therapie erforderlich ist („who to treat“), welche Wirkstoffe im Rahmen dieser Therapiestrategie eingesetzt werden sollten („how to treat“) und wie intensiv der individuelle Patient behandelt wird („how much to treat“).

Biomarker sind dynamische Parameter, die grundsätzlich auf Änderungen im Krankheitsprozess, pharmakologische Interventionen und Umgebungseinflüsse reagieren. Die hohe Variabilität der Biomarker muss sowohl bei der Unterteilung (immun-)histologisch definierter Tumorentitäten in molekulare Untergruppen als auch bei ihrer Nutzung für prognostische Einschätzung und Stratifizierung

von „zielgerichteten“ medikamentösen Therapiestrategien berücksichtigt werden. Als Beispiele, die sich auf Messungen von Biomarkern auswirken, seien neben analytischen Faktoren vor allem genannt die Biologie des Patienten (z. B. Alter, Geschlecht), die Art des Untersuchungsmaterials (z. B. Blut, Urin, Gewebeproben des Tumors) und die Gewinnung der Proben (z. B. Bedingungen des Transports; Lagerung des Untersuchungsmaterials).

Prinzipiell sind Biomarker für den gesamten Prozess der translationalen Forschung von großer Bedeutung, da sie bereits frühzeitig in der Arzneimittelentwicklung strategische („go or no go“) Entscheidungen beeinflussen können, in der präklinischen und frühen klinischen Forschung als pharmakologische Biomarker dienen und beim klinischen Einsatz neuer zielgerichteter Wirkstoffe die Selektion geeigneter Patienten erleichtern sowie eine Vorhersage (Prädiktion) des Ansprechens auf einen speziellen Wirkstoff erlauben.

Damit eine auf Biomarkern basierende, „zielgerichtete“ medikamentöse Behandlung von Tumorerkrankungen Verbesserungen für den Patienten bringt, werden aber vor allem fundierte wissenschaftliche Kenntnisse über die molekularen Zielstrukturen und gestörten Signalwege in Tumorzellen benötigt. Hierzu beitragen werden hoffentlich die inzwischen verfügbaren Hochdurchsatztechnologien für die Genom-, Transkriptom-, Proteom und/oder Metabolomanalyse zur Erstellung molekularer Gensignaturen („genetischer Fingerabdrücke“) sowie die verstärkte Anwendung moderner Sequenzierungstechniken zur Charakterisierung des kompletten Genoms bzw. Exoms in Tumorzellen.

Im Folgenden wird anhand weniger Beispiele die Bedeutung von Biomarkern für die Arzneimittelsicherheit gezeigt, ihr Stellenwert bei der Entwicklung von „zielgerichteten“ Therapiestrategien diskutiert und kurz auf besondere Anforderungen an die Evaluierung bzw. Validierung von Biomarkern eingegangen (siehe auch Abbildung 1). Detaillierte Informationen zu onkologischen Wirkstoffen mit pharmakogenomischen Informationen in den Fachinformationen bzw. Packungsbeilagen finden sich auf der Website der FDA (<http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm>).

Biomarker und Arzneimittelsicherheit in der Onkologie

Eine wichtige Rolle können Biomarker heute dabei spielen, die Toxizität eines Arzneimittels beim einzelnen Patienten abzuschätzen. So kommen einige Gene für Arzneimittel

Anforderungen an die Implementierung stratifizierender medikamentöser Therapiestrategien in die Klinik

- Parallele (prä-)klinische Entwicklung von „zielgerichteten“ Wirkstoffen und Biomarkern („companion diagnostics“)
- Evaluierung von Biomarkern hinsichtlich a) analytischer Validität, b) Eignung, prognostisch bzw. therapeutisch relevante Untergruppen zu erkennen, c) Verwendung im speziellen klinischen Kontext (ausreichende Evidenz vorhanden?)
- Am vorhandenen Wissen und konkreter Fragestellung orientiertes Design klinischer Studien (z. B. Endpunkte, Randomisierung nur in Untergruppen oder gesamtem Studienkollektiv, prospektive Validierung der klinischen Aussagekraft von Biomarkern)
- Zulassung von Biomarkern durch regulatorische Behörden (z.B. EMA, FDA) mit vergleichbaren strengen Anforderungen wie für Arzneimittel und Medizinprodukte
- Register für klinische Studien mit Biomarkern
- Biobanken mit Tumorgewebe, Tumorzellen, Blut- und Serumproben etc. (u. a. für Validierung von Biomarkern)
- Kontrollierte Einführung von „zielgerichteten“ Wirkstoffen in Verbindung mit entsprechenden Biomarkern (z. B. im Rahmen von Phase-IV-Studien), besonders nach beschleunigten Zulassungsverfahren und bei unklarem Nutzen der „zielgerichteten“ Wirkstoffe und/oder der zur Stratifizierung herangezogenen Biomarker
- Globale Harmonisierung von Anforderungen an hochwertige klinische Studien zu Arzneimitteln in der Onkologie und stärkere internationale Zusammenarbeit bei diesen Studien

Abkürzungen: EMA, European Medicines Agency; FDA, Food and Drug Administration

Quelle: Ludwig



Abbildung 1: Empfehlungen zur effektiven Beurteilung von Biomarkern. Darin werden wichtige Schritte beschrieben, wie stratifizierende medikamentöse Therapiestrategien implementiert werden können.

metabolisierende Enzyme in verschiedenen Varianten (Polymorphismen) in der Bevölkerung vor. Bei Trägern mancher Varianten kann es zur Kumulation oder zum Wirkungsverlust von Arzneimitteln kommen. Ein Beispiel dafür ist das Enzym Thiopurin-Methyltransferase (TPMT), das an der Metabolisierung von Mercaptopurin beteiligt ist. Mercaptopurin ist ein Zytostatikum, das bei der Behandlung von akuten 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. Von der US-amerikanischen Zulassungsbehörde (Food and Drug Administration, FDA) wird deshalb bei Patienten mit einer fehlenden TPMT-Enzymaktivität eine Dosisreduktion von Mercaptopurin empfohlen.

Ein anderes Beispiel ist die Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT1A1), die beim Abbau von Irinotecan beteiligt ist. Irinotecan wird zur Behandlung von Darmkrebs

angewendet. Bei ungefähr zehn 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.

Biomarker-basierte Therapiestrategien: Hoffnungsträger Imatinib und Trastuzumab

Erfolgreiche, auf Biomarkern basierende Therapiestrategien sind in den letzten 15 Jahren entwickelt worden. Geradezu als Paradigma gilt die Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie (CML) mit dem Tyrosinkinase-Hemmer Imatinib. Die molekulare Pathogenese der CML wurde in den letzten 50 Jahren sukzessive aufgedeckt. 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 auf molekularer Ebene das BCR-ABL-Fusionsgen. Dessen Genprodukt, eine Tyrosinkinase, verursacht unter anderem un-

kontrolliertes Zellwachstum und verzögert die Apoptose (programmierter Zelltod) der von dieser genetischen Veränderung betroffenen Zellen. Unter der Therapie mit dem Tyrosinkinase-Hemmer Imatinib sterben nun die Philadelphia-Chromosom-positiven Leukämiezellen ab. Damit ist die CML durch den Einsatz von Imatinib zu einer in vielen Fällen möglicherweise sogar kurativ behandelbaren Erkrankung geworden. 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-Hemmer zugelassen: Dasatinib und Nilotinib.

Eine solche Erfolgsgeschichte ist allerdings bisher die Ausnahme. Das bessere Verständnis der molekularen Pathogenese hat zwar bei wenigen anderen Tumorerkrankungen auch zu deutlichen Fortschritten in der Behandlung geführt, nicht aber zu dem erhofften Durchbruch für Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen. Beispiele für diese Fortschritte werden im Folgenden dargestellt.

Der monoklonale Antikörper Trastuzumab wird zur Behandlung von Brustkrebs eingesetzt, wenn der Wachstumsfaktor-Rezeptor HER 2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2) überexprimiert ist. Eine HER2-Überexpression wird bei etwa 15-25 Prozent der Patientinnen mit Mammakarzinom nachgewiesen und ist mit einer ungünstigen Prognose verbunden. Trastuzumab blockiert den Rezeptor und damit das von ihm ausgehende Wachstumssignal. Nach einer operativen Entfernung des Tumors kann die adjuvante Gabe von Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie das Gesamtüberleben der Patientinnen nach vier Jahren um etwa vier Prozent verbessern – mit Trastuzumab überleben 91 Prozent und ohne Trastuzumab 87 Prozent – und das krankheitsfreie Intervall verlängern.

Allerdings profitiert ungefähr die Hälfte der Patientinnen mit einem HER2-positiven Tumor nicht von der Therapie mit Trastuzumab. Ein Biomarker, mit dem diese Patientinnen identifiziert werden könnten, fehlt bislang. Aufgrund des für klinische Prüfungen von Trastuzumab gewählten Designs ist auch eine Aussage zur Wirksamkeit des monoklonalen Antikörpers bei Patientinnen mit Brustkrebs ohne HER2-Überexpression nicht möglich. Pharmakologische Weiterentwicklungen zur Behandlung von Patientinnen mit HER-positivem Mammakarzinom, wie ein gegen ein anderes extrazelluläres Epitop von HER2 gerichteter monoklonaler Antikörper (Pertuzumab) oder die Konjugation von Trastuzumab mit einem Zellgift, Emtasin

(T-DM1), versprechen therapeutische Alternativen (Pertuzumab) bzw. eine synergistisch wirkende Ergänzung zum monoklonalen Antikörper (T-DM1). Sie müssen jedoch hinsichtlich ihres Nutzens und ihrer Sicherheit noch gründlicher in prospektiven klinischen Studien untersucht werden.

Biomarker-basierte Therapiestrategien: klinische Realität im Jahr 2012

Auf Biomarkern basierende Behandlungsstrategien haben bisher leider nur selten zu für Patienten spürbaren, therapeutischen Verbesserungen geführt. Das erklärt sich vor allem daraus, dass Tumorerkrankungen meist mehrere genetische Veränderungen aufweisen (siehe auch III.). Die genetische Instabilität der Zellen führt zur genetischen Heterogenität von verschiedenen Tumorzell-Populationen im einzelnen Tumor. Eine einzige Biopsie, heute meistens Standard bei Diagnose oder Rezidiv von Krebserkrankungen und Grundlage für Therapieentscheidungen, ist somit häufig nicht repräsentativ für genetische Veränderungen des gesamten Tumors bzw. der Metastasen.

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 neue „zielgerichtete“ Arzneimittel in ihrer Wirksamkeit verbessert – beispielsweise durch Kombination von Wirkstoffen, die gegen unterschiedliche Zielstrukturen oder Signalwege gerichtet sind – oder mit anderen Therapiestrategien sinnvoll verbunden werden können.

Auch die Hoffnung auf eine nebenwirkungsarme Therapie mit „zielgerichteten“ Wirkstoffen hat sich bisher nicht erfüllt. Da Signalwege beziehungsweise Stoffwechselläufe, gegen die sich die „zielgerichteten“ Wirkstoffe richten, auch in gesunden Zellen physiologische Bedeutung besitzen, können mitunter ernste oder sogar lebensbedrohliche Nebenwirkungen auftreten.

Biomarker und ihre Evaluation

Biomarker können dennoch dazu beitragen, Subgruppen von Patienten zu identifizieren, die von einem „zielgerichteten“ Wirkstoff profitieren. Das aber erfordert angemessene Studiendesigns und mehr als bisher die frühzeitige Identifizierung und Validierung geeigneter Biomarker.

Als Beleg für die klinische Relevanz von Biomarkern für Therapieentscheidungen muss gezeigt werden, dass

Biomarker unterschiedliche Patientensubgruppen identifizieren, die dann auf die Gabe „zielgerichteter“ Wirkstoffe besser ansprechen oder sie besser vertragen. Ergebnisse von gut durchgeführten prospektiven, randomisierten kontrollierten Studien (RCT) können dazu beitragen, relativ schnell Patientensubgruppen zu identifizieren, die von einer Behandlung profitieren, aber auch in die Irre führen, wenn Zielstruktur oder pathogenetisch relevante, genetische Veränderungen unbekannt sind.

Dies verdeutlichen auch Beispiele aus den letzten Jahren: Der Rezeptor für den „epidermal growth factor“ (EGFR) war zunächst als entscheidende Zielstruktur des monoklonalen Antikörpers Cetuximab und des Tyrosinkinase-Hemmers Gefitinib angesehen worden, bevor der Wildtyp des KRAS-Gens (Cetuximab, Panitumumab bei kolorektalen Karzinomen) bzw. aktivierende Mutationen der EGFR-Tyrosinkinase (Gefitinib, Erlotinib beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom) als die eigentlich prädiktiven Biomarker identifiziert wurden (siehe Tabelle 1).

Optimal für die Validierung von Biomarkern sind jedoch prospektive RCT, für die verschiedene Designs vorgeschlagen wurden:

- 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 werden sie zufällig einer Behandlung A oder Behandlung B zugeteilt.
- Eine Selektion von Patienten bietet sich an, wenn bereits vorliegende Daten klinischer Untersuchungen dafür sprechen, dass der Nutzen einer Therapie auf eine bestimmte, anhand eines Biomarkers identifizierte Patientensubgruppe begrenzt ist. Dies setzt aber die frühzeitige, parallele Entwicklung von Wirkstoff und Biomarker („companion diagnostic“) voraus. In dieser Situation wird heute die Verwendung des „enrichment“ oder „targeted“ Studiendesigns empfohlen, in dem nur Biomarker-positive Patienten nach Randomisierung entweder den „zielgerichteten“ Wirkstoff oder die Standardbehandlung erhalten. Bei Vorhandensein eines Biomarkers mit gesichertem prädiktivem Wert wird als Vorteil dieses Designs der Nachweis von positiven Effekten mit überzeugender statistischer Power an relativ kleinen Patientengruppen genannt. Als Nachteil besteht allerdings das Risiko, dass das Arzneimittel auch in

Biomarker-negativen Untergruppen wirkt und einige Patienten später eine besser wirksame Therapie nicht erhalten werden.

- Beim hybriden Design werden Patienten zufällig entweder einem experimentellen Studienarm oder einem Kontrollarm zugeordnet. Im experimentellen Studienarm werden Biomarker verwendet, um den Patienten einer Therapiestrategie zuzuordnen, im Kontrollarm nicht.
- Beim sogenannten adaptiven Design existieren neben einem Kontrollarm (Standardbehandlung) mehrere Vergleichsarme mit unterschiedlichen, noch in der Erprobung befindlichen Arzneimitteln. Dieses Design ermöglicht die Testung neuer Wirkstoffe in verschiedenen, durch Biomarker definierten Patientensubgruppen und sieht vor, dass die Randomisierung in gering wirksamen Therapiearmen frühzeitig gestoppt wird. Die für ein derartiges Design benötigte Patientenzahl ist in der Regel höher als in konventionellen RCT und die Aussagekraft zum langfristigen Nutzen und zur Sicherheit neuer Wirkstoffe sehr begrenzt – insbesondere bei Auswahl nicht validierter Biomarker.

Ein Abweichen von etablierten Phasen (1-3) der klinischen Prüfung vor Zulassung – beispielsweise durch Überspringen der Phase 2 – wird zunehmend gefordert, um die Zulassung für „zielgerichtete“ Wirkstoffe mit geeignetem Biomarker zu beschleunigen. Begründet wird dies mit positiven Effekten bereits in Phase 1 hinsichtlich Ansprechen der Tumorerkrankung auf einige neue Wirkstoffe (z.B. Crizotinib, Vemurafenib; siehe Tabelle 1). Bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen ohne gut wirksame medikamentöse Therapiealternativen mag dieses Vorgehen gerechtfertigt sein. Zwingend erforderlich ist dann aber in jedem Fall die konsequente Durchführung von klinischen Studien nach der Zulassung, um Nutzen, aber auch Schäden an größeren Patientenkollektiven über längere Zeiträume zu untersuchen.

V. Hindernisse auf dem Weg zur Umsetzung einer individualisierten Medizin in der Onkologie

Dem ambitionierten Ziel einer individualisierten medikamentösen Therapie von Krebserkrankungen stehen derzeit noch zahlreiche Hindernisse im Wege. Voraussetzung für die Entwicklung „zielgerichteter“ Therapien sind zunächst grundlagenwissenschaftliche Untersuchungen, um die genetische Heterogenität von Tumorerkrankungen und die

Problembereiche im Zusammenhang mit dem Einsatz stratifizierender medikamentöser Therapiestrategien in der Onkologie

- Ärzte sollten ausreichende Kenntnisse in Epidemiologie, medizinischer Genetik sowie Statistik erwerben, um Ergebnisse stratifizierender medikamentöser Therapiestrategien richtig einordnen zu können.
- Für die Optimierung der medizinischen Versorgung onkologischer Patienten ist ein multidisziplinärer Diskurs unverzichtbar, wobei Aspekte vor allem der Medizin, Biotechnologie, Genetik, Informatik und Ethik berücksichtigt werden müssen.
- Alle prädiktiven oder prognostischen Biomarker müssen einer wissenschaftlichen Prüfung unterzogen werden und unseriöse Angebote - beispielsweise durch international tätige Anbieter von "direct-to-consumer" beworbenen Gentests - ohne ärztliche Anweisung grundsätzlich verboten werden.
- Aufgrund des potenziellen wirtschaftlichen Nutzens von Biomarkern und den darauf basierenden neuen Therapiestrategien in der Onkologie müssen alle Beteiligten (z.B. Ärzte, Anbieter von Gentests, Experten, einflussreiche Diskutanten) ihre finanziellen und intellektuellen Interessenkonflikte deklarieren.
- Angesichts der Fülle potenziell relevanter Informationen bei Verwendung genetischer Tests bedürfen insbesondere folgende Aspekte einer sorgfältigen ethischen und juristischen Klärung: umfassende und allgemeinverständliche Aufklärung von Patienten über Nutzen und Risiken individualisierter medikamentöser Therapien, gültige informierte Einwilligung und Datenschutz.

Quelle: Modifiziert nach Positionspapier der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW) zu "Potenzial und Grenzen von individualisierter Medizin" (<http://www.samw.ch/de/Publikationen/Positionspapiere.html>)



Abbildung 2: Ziel muss es sein, die Möglichkeiten der individualisierten Medizin für die Bereiche Prädiktion, Therapie und Nachsorge in der Onkologie in einer für den Patienten sinnvollen Weise zu nutzen.

komplexen Aktivierungsmechanismen zellulärer Signalwege besser zu verstehen – anhand detaillierter molekularer (Tumor-) Analysen, eventuell sogar bei jedem einzelnen Patienten in unterschiedlichen Tumormanifestationen bzw. -metastasen. Parallel hierzu müssen frühzeitig, möglichst bereits in der präklinischen Forschung, prädiktive Biomarker identifiziert, durch entsprechende bioanalytische Methoden validiert und deren Nutzen prospektiv im Rahmen stratifizierender medikamentöser Therapien evaluiert werden.

Abbildung 1 (Seite 40) verweist auf aktuelle Empfehlungen zur effektiven Beurteilung von Biomarkern und beschreibt wichtige Schritte zur Implementierung stratifizierender medikamentöser Therapiestrategien in der Onkologie.

Die früher in der Onkologie für die Arzneimittelentwicklung häufig gewählte Herangehensweise – „one-size-fits-all“ – ist heute für die Entwicklung und das Austesten neuer Wirkstoffe nicht mehr geeignet. Gründe hierfür sind besonders die in Abschnitt III. dargestellte, biologische und molekulargenetische Komplexität von Tumorerkrankungen sowie die Vielzahl von Wirkstoffen (> 800) und Biomarkern, die sich derzeit in präklinischer Entwicklung oder klinischer Erprobung befinden. Dies bestätigen auch systematische Auswertungen klinischer Studien, die im Rahmen der Zulassung bei fortgeschrittenen, metastasierten soliden

Tumoren in den letzten Jahren durchgeführt wurden. Sie verdeutlichen, dass bei Fehlen von prädiktiven Biomarkern häufig relativ große Patientenzahlen (500-800) notwendig sind, um einen geringen, zumeist fraglich patientenrelevanten Nutzen neuer Wirkstoffe zu zeigen (z.B. Verlängerung des progressionsfreien Überlebens um wenige Monate ohne Verlängerung des Gesamtüberlebens oder überzeugenden Nachweis einer besseren Symptomkontrolle bzw. gesundheitsbezogene Lebensqualität).

Die Anforderungen an den Beleg für die Wirksamkeit neuer onkologischer Arzneimittel sollte deshalb erhöht und die Erprobung „zielgerichteter“ Wirkstoffe sich verstärkt auf vorab selektierte, anhand von Biomarkern definierte Patientensubgruppen konzentrieren. Dieses Vorgehen würde eine rationale Arzneimittelentwicklung erleichtern, die Anzahl an Patienten, die für den Nachweis eines relevanten Nutzens in klinischen Studien benötigt werden, verringern und somit auch eine Entwicklung von „zielgerichteten“ Wirkstoffen in kürzerer Zeit und eventuell sogar zu geringeren Kosten ermöglichen.

VI. Fazit und Ausblick

Ziele der auf prädiktiven Biomarkern basierenden, individualisierten (besser: stratifizierenden) medikamentösen Therapiestrategien in der Onkologie sind:

- das Erkennen von Patienten, bei denen neue Wirkstoffe gut wirksam oder unwirksam sind;
- die gezielte medikamentöse Behandlung von prognostisch relevanten Patientenuntergruppen bzw. Tumorsubtypen.

Die Vorreiterrolle der Onkologie für die Entwicklung der individualisierten Medizin erfordert zunächst geeignete Designs für klinische Studien. Dabei ist insbesondere eine Validierung von Biomarkern in prospektiven RCT unverzichtbar, um zu verhindern, dass unzureichend geprüfte, kostenintensive, diagnostische und therapeutische Verfahren vorschnell in die Gesundheitsversorgung eingeführt werden.

Neben den medizinwissenschaftlichen Herausforderungen der individualisierten Medizin müssen in Zukunft unbedingt auch gesundheitspolitische, medizinethische und rechtliche Aspekte genetischer Untersuchungen in einem breiten gesellschaftlichen und interdisziplinären Diskurs angesprochen werden. Dabei ist besondere Aufmerksamkeit zu widmen der Aus- und Weiterbildung von Ärzten auf dem Gebiet der Molekulargenetik und Systembiologie, aber auch der Bedeutung informationeller Patientenrechte und den damit in Zusammenhang stehenden Problemen – insbesondere den vielen Unsicherheiten und der häufig noch fehlenden Evidenz für den Nutzen individualisierter diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen in der Onkologie. In diesem Zusammenhang sollte auch häufiger nachgefragt werden: Für wen ist das aus Myriaden genetischer Daten gewonnene Wissen da, wer hat die Kontrolle darüber und wer macht Profit?

Problembereiche der individualisierten Medizin, bei denen heute dringender Handlungsbedarf besteht, wurden kürzlich in einem Positionspapier der SAMW – zusammen mit einigen Lösungsansätzen – diskutiert. Sie sind in Abbildung 2 (Seite 43) zusammengefasst. Nur auf diesem Weg wird es möglich sein, die Möglichkeiten der individualisierten Medizin für die Bereiche Prädiktion, Therapie und Nachsorge in der Onkologie für den Patienten in sinnvoller Weise zu nutzen und Fehlentwicklungen zu vermeiden. Dabei darf keinesfalls durch Überbetonung spezifischer biologischer bzw. molekularer Krankheitsfaktoren

die persönliche Arzt-Patienten-Beziehung verdrängt und eine bessere, am individuellen Patienten und seinen Bedürfnissen sowie Wünschen orientierte Medizin aus dem Blick verloren werden.

Literatur beim Autor

E-Mail-Kontakt: wolf-dieter.ludwig@helios-kliniken.de

.....

PROF. DR. MED. WOLF-DIETER LUDWIG

.....



Professor Ludwig hat von 1971 bis 1979 in Louvain (Belgien), Frankfurt am Main, Innsbruck und Berlin Humanmedizin studiert. Er war von 1979 bis 1981 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Pharmakologischen Institut der Freien Universität (FU) Berlin, dort hat er auch promoviert. Von 1981 bis 1993 war er zunächst wissenschaftlicher Mitarbeiter und ab 1988 Oberarzt in der Abteilung für Innere Medizin m. S. Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums Steglitz der FU Berlin. Die Habilitation erfolgte 1991. Von 1993 bis 2001 arbeitete er als Leitender Oberarzt und stellvertretender Direktor der Medizinischen Klinik m. S. Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie der Robert-Rössle-Klinik, Charité, Campus Berlin-Buch. 1994 erfolgte die Berufung für die Professur für Innere Medizin m. S. Hämatologie, Onkologie und Angewandte Molekularbiologie im Fachbereich Universitätsklinikum Rudolf-Virchow (Bereich Berlin-Buch). Seit 2001 ist er Chefarzt der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie im HELIOS Klinikum Berlin-Buch. Seit 2000 gehört er dem Vorstand der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft an; seit 2006 ist er deren Vorsitzender.

