

---

# Individualisierte Krebstherapie – wissenschaftliche Dienstleistungen für Klinik und Forschung

Hartmut Juhl

Die Hoffnung für bessere Therapien bösartiger Krebserkrankungen basiert auf der Individualisierung der Therapie. Ausgangspunkt hierfür bildet das Verständnis der komplexen molekularen, zellbiologischen Zusammenhänge bei Krebserkrankungen, die sich von Patient zu Patient unterscheiden.

Die gegenwärtige Forschung und Entwicklung in der pharmazeutischen und biotechnologischen Industrie ist überwiegend darauf ausgerichtet, sog. „Targeted Therapeutics“ zu entwickeln, die krebsrelevante Signalwege angreifen. Die bekanntesten Wirkstoffe, die in den letzten zehn Jahren auf den Markt gekommen sind, sind u. a. Herceptin (HER-2 Rezeptor), Avastin (VEGF) und Erbitux (EGFR). Allen gemein sind sehr hohe Behandlungskosten bei insgesamt geringer Wirksamkeit.

Es besteht Einigkeit, dass nur durch eine bessere Stratifizierung der Patienten mithilfe prädiktiver Biomarker die Kosten soweit gesenkt werden können, dass derartige Therapieformen in größerem Umfang zur Anwendung kommen können und zugleich belastende und sinnlose Therapien zahlreichen Patienten erspart werden.

Darüber hinaus spielen prädiktive bzw. Stratifizierungsmarker eine zunehmend wichtige Rolle im Rahmen der klinischen Forschung. Unverändert scheitern ca. 90 Prozent der Krebsmedikamente in klinischen Studien aufgrund fehlender Wirksamkeit oder unerwarteter Toxizität. Durch

eine bessere Vorselektion der für die jeweiligen Wirkstoffe geeigneten Patienten können mit weniger Patienten in kürzerer Zeit die Wirksamkeit neuer Präparate erkannt werden. Hierdurch sparen Pharmaunternehmen nicht nur erhebliche Summen an Entwicklungskosten, sondern es werden auch schneller mehr Wirkstoffe der klinischen Prüfung unterzogen. Dem wird von den Regulierungsbehörden wie der FDA in den USA oder der EMEA in Europa Rechnung getragen, indem die Zulassung neuer Krebsmedikamente an die Entwicklung begleitender prädiktiver Biomarker gekoppelt wird.

Um aber erfolgreich präklinische Wirkstoffentwicklung zu betreiben, die individuellen Besonderheiten einer Tumorerkrankung zu erkennen und Diagnostika zur Stratifizierung von Patienten im Rahmen klinischer Studien zu entwickeln, bedarf es präklinischer Modelle, die die Situation im Patienten mit möglichst hoher Sicherheit widerspiegeln. Humane Biobanken (Sammlungen von Gewebeproben und klinischen Daten) nehmen hier eine zentrale Rolle ein, stehen aber nur in unzureichender Form zur Verfügung. Die Problematik fehlender hochqualitativer Biobanken wird seitens des US-Magazin „Time“ (Ausgabe vom März 2009) als eines der zehn drängendsten Menschheitsprobleme gewertet. Dabei steigt die Aussagekraft von Biobankproben signifikant mit der Qualität der Probengewinnung (Prozessierung ab chirurgischer Tumorentfernung) und dem Umfang der klinischen Daten des jeweiligen Patienten, von dem die Probe stammt.

Den wissenschaftlich notwendigen Qualitätsstandard erfüllen die meisten Biobanken, die im Wesentlichen die Archive von Pathologieinstituten repräsentieren, nicht. Es ist erstaunlich in welchem Maße bisher die Bedeutung hochqualitativer Biobanken ignoriert wird. Das amerikanische National Cancer Institute (NCI) hat auf den Mangel an qualitativ aussagekräftigen Biobanken im Jahr 2004 reagiert und das „Office of Biorepositories and Biospecimen Re-

search“ (OBBER) gegründet. Das NCI schätzt, dass alleine durch die bisherige Nichtberücksichtigung der Biobankqualität in den vergangenen zehn Jahren ca. zehn Milliarden US-Dollar der vom NCI vergebenen Fördermittel vergeudet wurden, indem mit aufwendigen und teuren Technologien (für die Mittel in der Regel einfach zu erhalten sind) Proben analysiert wurden, die nicht die zellbiologische Realität im Patienten widerspiegeln.

Der Mangel an aussagekräftigen Proben und Daten von Krebspatienten stellte im Jahr 2002 den Ausgangspunkt bei der Gründung der Indivumed GmbH dar, die sich dem Ziel verschrieben hat, einen signifikanten Beitrag im Rahmen der Entwicklung individueller Krebstherapien zu leisten. Um die individuellen Unterschiede von Patienten zu ermitteln, wurde zunächst der Aufbau einer hochwertigen und von der klinischen Datenlage her umfassenden Biobank unter wissenschaftlichen Gesichtspunkten vorangetrieben.

Zahlreiche wissenschaftliche Daten von Indivumed, aber auch anderer Forschungseinrichtungen, konnten belegen, dass ein zuverlässiges Verständnis von Expressionsdaten in Tumoren und normalem Gewebe unmittelbar mit der Zeit korreliert, die es braucht, ein Gewebe nach operativer Entnahme zu fixieren. Gerade für in der Krebstherapie wichtige molekulare Signalwege und deren Rezeptoren, die zugleich Angriffspunkte einer Vielzahl neuer Wirkstoffe sind, konnte nachgewiesen werden, dass das verfügbare Zeitfenster unter fünfzehn Minuten, häufig sogar unter zehn Minuten liegt. In jedem Fall ist die genaue Dokumentation dieser Zeit von großem Wert. Ferner beeinflussen intraoperative Faktoren wie die Gabe von Narkosemitteln oder das Abklemmen blutversorgender Gefäße später erhobene Messdaten. Natürlich haben auch andere, individuelle Faktoren (Lebensgewohnheiten, Vorerkrankungen u. v. a. m.) eine Bedeutung für die Interpretation von Forschungsdaten aus Gewebeproben.

Unter Berücksichtigung dieser Erkenntnisse wurden von Indivumed in konsequenter Weise Standards zur Probengewinnung und umfassenden Datenerhebung entwickelt und inzwischen in acht Hamburger und einer US-Klinik erfolgreich implementiert. Es wurde eine Datenbank, *indivUNET*, entwickelt, die es ermöglicht, alle klinischen Daten der Patienten zu speichern und wissenschaftlich nutzbar zu machen. Neben den technischen Herausforderungen einer exakten und standardisierten Entnahme von Proben in einem extrem kurzen Zeitfenster von wenigen Minuten nach operativer Tumorentfernung, die – unabhängig von der Tumorentität und dem Gewinnungsort – jede Gewebeprobe und jeden klinischen Datensatz wissenschaftlich vergleichbar macht, galt es auch ethischen und Datenschutzrichtlinien Rechnung zu tragen, die eine globale und kommerzielle Nutzung der Biobank ermöglicht. Über inzwischen neun Jahre wurde die Probenbank konsequent qualitätsorientiert ausgebaut und beinhaltet seit 2006 alle zahlenmäßig relevanten Tumorentitäten. Zum heutigen Zeitpunkt umfasst die Biobank Proben und Daten von ca. 13.000 Patienten.

Gegenüber anderen Biobanken besteht bei Indivumed der konzeptionelle (und kostenintensive) Unterschied, dass Indivumed sowohl die Proben- als auch klinische Datensammlung ausschließlich durch eigenes, speziell geschultes Personal durchführen lässt. Dies erfolgt in einem einzigartigen Verbund von hochspezialisierten, leistungsstarken Kliniken in Deutschland und den USA. Indivumed kann als weltweit einzige Einrichtung sicherstellen, dass Gewebeproben innerhalb weniger Minuten unabhängig vom Klinikstandort in immer gleicher Weise asserviert und komplette und validierte Daten erhoben werden. Dabei wird jeder Patient von Indivumed-Personal zur Dokumentation sämtlicher klinischer Daten während des stationären Verlaufes begleitet. Darüber hinaus werden aber auch alle Patienten bzw. deren behandelnde Ärzte in jährlichem Abstand post-

operativ kontaktiert, um den gesamten Krankheitsverlauf zu dokumentieren und zu einem späteren Zeitpunkt mit Analysedaten der Krebsproben zu vergleichen.

Dadurch, dass Indivumed-Personal sämtliche Schritte der Proben- und Datengewinnung ab Operationsbeginn selber durchführt, konnte auch ein Qualitäts-Management-System nach ISO 9001:2008 implementiert werden, das erstmals eine vollständige Kontrolle und Dokumentation sämtlicher Biobankprozesse beinhaltet. Der „Indivumed Standard“ wird inzwischen international als eine notwendige Voraussetzung für die Therapieentwicklung mithilfe von Biobankproben angesehen.

Die Gründung von Indivumed erfolgte mit dem Ziel, individuelle Krebstherapien zu entwickeln. Dieses Ziel wird zunächst über die Bereitstellung der Biobank für kooperierende akademische und industrielle Forschungseinrichtungen erreicht, die wissenschaftliche Wertschöpfung aus der Biobank wird hierdurch zugleich erhöht. Indivumed finanziert sich über einen umfassenden Forschungsservice sowohl im Bereich der präklinischen als auch klinischen Forschung. Dieser reicht von der Herstellung spezieller Gewebepräparationen unter Einbeziehung forschungsrelevanter klinischer Daten bis zur Durchführung komplexer Auftragsforschung zur Targetvalidierung und Medikamentenprüfung. Hauptkunden hierbei sind forschende Pharmaunternehmen. Darüber hinaus entwickelt Indivumed eigenständig wie auch in Kooperationsprojekten mit Diagnostik- und Pharmaunternehmen prädiktive Biomarker, um tumorbiologische Besonderheiten bei dem einzelnen Patienten aufzudecken und so die optimale Therapie für ihn auszuwählen.

Zusammenfassend kommt der Etablierung hochwertiger Biobanken, die die zellbiologischen Veränderungen bei der Tumorgewinnung berücksichtigen und zugleich sämtliche potenziell wichtigen klinischen Daten in prospektiver Form erheben, eine zentrale Bedeutung für die Entwicklung

individualisierter Krebstherapien zu. Dies beinhaltet auch, dass unternehmens- und gesellschaftspolitisch erkannt wird, dass die Werthaltigkeit derartiger Ressourcen für die Medikamentenentwicklung weitaus höher ist als die neuer, innovativer Technologien und entsprechende Mittel bereitgestellt oder umgeleitet werden müssen. Nur die Verfügbarkeit von Biobanken, wie sie beispielhaft von Indivumed entwickelt wurden, wird es erlauben, individualisierte und damit effiziente Krebstherapien unter wissenschaftlichen, aber auch ökonomischen Gesichtspunkten zu entwickeln.