
Individualisierte Krebstherapie: Höhere Effizienz, niedrige Kosten?

Gerhard Schillinger

Definition

Individualisierte Medizin ist nichts Neues, jegliche medizinische Therapie muss sich neben der besten verfügbaren externen Evidenz an individuellen Voraussetzungen orientieren. Dies gilt auch für die evidenzbasierte Medizin: So schrieben Sackett et al. 1996: „... Gute Ärzte nutzen sowohl klinische Expertise als auch die beste verfügbare externe Evidenz, da keiner der beiden Faktoren allein ausreicht: Ohne klinische Erfahrung riskiert die ärztliche Praxis durch den bloßen Rückgriff auf die Evidenz ‚tyrannisiert‘ zu werden, da selbst exzellente Forschungsergebnisse für den individuellen Patienten nicht anwendbar oder unpassend sein können.“¹

Der Begriff der individualisierten Medizin ist unscharf und kann verschiedene medizinische Methoden beschreiben. Diese reichen von individuell angefertigten Endoprothesen über Tissue engineering (das Anzüchten von neuem Gewebe wie Gelenkknorpel oder Herzklappen aus körpereigenen Zellen), die autologe Stammzelltransplantation bis hin zu individuell unterschiedlichen Therapien gleicher Erkrankungen aufgrund der Untersuchung von Biomarkern, wie zum Beispiel die individuelle Wahl der Chemotherapie nach gentechnischer Untersuchung der Eigenschaften eines Tumors. Bei den folgenden Betrachtungen soll der Fokus auf die letztgenannte Definition, die zielgerechte Krebstherapie aufgrund von Biomarkern, gelegt werden.

Dabei ist es notwendig, zwischen der individualisierten Medizin und dem weiteren Fortschreiten der Differenzierung der Medizin zu unterscheiden, auch wenn die Grenzen teilweise verschwimmen. Die Differenzierung der Medizin ist so alt wie die moderne Hochschulmedizin. Immer wieder gab und gibt es neue Erkenntnisse, dass z. B. eine bislang als homogene Krankheit betrachtete gesundheitliche Störung in Wirklichkeit zwei unterschiedliche Erkrankungen sind, die unterschiedlich therapiert werden müssen. Diese zunehmende Differenzierung der Medizin spiegelt sich sehr anschaulich in den Lehrbüchern der Medizin wider. Das Standardlehrbuch der Differentialdiagnose der Inneren Medizin von Siegenthaler hatte in seiner ersten Auflage 1952 (damals unter dem Namen des Begründers Robert Hegglin) 454 Seiten, inzwischen umfasst dieses Lehrbuch 1133 Seiten.

Die Ausdifferenzierung der Medizin soll am Beispiel der Leukämie verdeutlicht werden. Während es bei ihrer Erstbeschreibung durch Virchow 1845 nur „Weißes Blut“ gab, konnte man bereits um 1900 durch Färbemethoden unterschiedliche Leukämieformen ihren Ursprungszellen zuordnen, die zu den bis heute gültigen Bezeichnungen myeloische und lymphatische Leukämie führten. Erst ab Mitte des 20. Jahrhunderts gab es auch unterschiedliche Therapien für diese unterschiedlichen Leukämieformen. Durch die Möglichkeiten der zytogenetischen Untersuchungen und der Immunfärbungen wurden die Leukämien in der Folge noch weiter unterteilt, und die molekularbiologische Diagnostik hat nochmals eine deutlich höhere Differenzierung möglich gemacht. Zu einzelnen dieser Unterformen der akuten Leukämien wurden auch Therapien entwickelt, wobei oft auch der Zufall zu Hilfe kam. Im damals noch armen China wurde 1985 die Entdeckung gemacht, dass die Gabe der billigen Trans-Retinoidsäure (Vitamin A) enorme Ansprechraten bei der akuten myeloischen Leukämie erzielen kann. Diese Entdeckung wurde weltweit aufgegriffen,

es zeigte sich aber, dass dieses Ansprechen auf einen Teil der Patienten beschränkt war. Durch die zur Verfügung stehenden Untersuchungsmethoden konnte festgestellt werden, dass Patienten mit Promyelozyten-Leukämie von einer Therapie mit Vitamin A profitieren, also eine Subgruppe, bei der die Standardchemotherapie vorher nur sehr schlechte Ergebnisse gezeigt hatte. Die Differenzierung der akuten myeloischen Leukämieformen schreitet weiter voran, wofür beispielhaft die augenblicklich in Studien untersuchte Therapie mit dem Multikinaseinhibitor Soratinib zur Erreichung einer oft vorübergehenden Remission der AML genannt werden kann, die sich allerdings nur dann als erfolgversprechend erweist, wenn eine sogenannte FLT3/ITD-Mutation vorliegt.

Die beschriebenen Differenzierungen der Krebstherapie am Beispiel der akuten Leukämien haben gemein, dass sie letztlich zu neuen Krankheitsgruppen führen, für die die Überlegenheit einer neuen Therapie über die Standardtherapie in Studien belegt wurde. Eine solche Weiterentwicklung der Differenzierung von Krankheiten, aus der letztlich neue, in Diagnose und Therapie homogene Krankheiten resultieren, sollte jedoch unterschieden werden von dem Wunschtraum der individualisierten Medizin, bei der letztlich jeder Mensch aufgrund seines individuellen Genprofils eine andere Therapie erhalten würde.

Diese Form der individualisierten Therapie, mit der man sich neue Wege zur Heilung von Krebs, Morbus Alzheimer und anderen schweren Krankheiten verspricht, war eines der Hauptargumente, um für die Entschlüsselung des menschlichen Genoms im Humangenomprojekt die immense Summe von über 3 Milliarden US-Dollar bereitzustellen. Nachdem das menschliche Genom seit 2003 offiziell als entschlüsselt gilt, sind bislang allerdings nur überschaubare 14 Wirkstoffe in Deutschland für ein solches Konzept zugelassen. Diese Medikamente werden verwendet in der Therapie gegen AIDS, zur Immunsuppression,

für die Behandlung von Darmkrebs, Lungenkrebs, die chronisch Myeloische Leukämie und Brustkrebs. Dabei gibt es bei den Wirkprinzipien auch Dopplungen, sodass augenblicklich für ein solches Therapiekonzept im Grunde nur 10 Wirkstoffgruppen für eher kleine Patientengruppen zur Verfügung stehen.

Höherer Nutzen?

Für eine wirksame, zielgerichtete individualisierte Therapie bestehen mehrere Voraussetzungen. Zunächst muss das Ziel sicher erkannt werden können, und es müssen daher geeignete diagnostische Testverfahren mit einer ausreichenden diagnostischen Genauigkeit verfügbar sein. Doch das Erkennen des Ziels genügt alleine keineswegs, es müssen auch Therapeutika und Therapiekonzepte zur Verfügung stehen, die an diesem Target ansetzen. Auch wenn dieser Schritt gelingt, begegnet man oft Rückschlägen, zum Beispiel weil der Zellstoffwechsel einer Tumorzelle den so blockierten Pfad umgehen kann. Daher hat eine neue Therapie erst dann einen patientenrelevanten Nutzen, wenn die Beeinflussung des identifizierten Targets tatsächlich auch zum klinischen Behandlungsziel führt. Bei der Krebstherapie ist dies die Verlängerung des Lebens, die Steigerung der Lebensqualität oder die Vermeidung von Rezidiven. Um diesen Nutzen bewerten zu können, sind head-to-head-Vergleiche zur Standardtherapie notwendig. Gelingt eine solche wissenschaftliche Überprüfung des Nutzens nicht, so besteht das Risiko, dass man eine Standardtherapie zugunsten einer neuen Therapie verlässt, die der alten unterlegen ist und man den betroffenen Menschen mit der scheinbaren Verbesserung schadet. Genauso kann es passieren, dass eine neue Therapie, die ohne Überprüfung in geeigneten Studien eingeführt wurde, sich nicht durchsetzen kann oder im späteren Verlauf Zweifel aufkommen, auf-

grund derer sie – erneut ohne wissenschaftliche Überprüfung – wieder verlassen wird.

Mit dem sogenannten EDR-Test ist es beispielsweise möglich, im Labor an lebenden Tumorzellen festzustellen, ob ein Tumor eine Resistenz gegenüber platinhaltiger Chemotherapie aufweist. Doch was soll aus dem Testergebnis gefolgert werden? Die platinhaltige Chemotherapie hat die Therapie des Hodenkarzinoms vor etwa 30 Jahren revolutioniert und die früher bescheidene Heilungschance betroffener Männer weit über 90 Prozent gehoben. Ebenso ist die platinhaltige Chemotherapie das wirksamste Mittel bei Ovarialkarzinomen und Nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen. Soll man nun anhand eines solchen Tests zum Beispiel Patienten mit Hodenkarzinom, Ovarialkarzinom oder Nichtkleinzelligem Lungenkarzinom eine platinhaltige Chemotherapie, die ihr Leben retten kann, ohne belastbare Interventionsstudien vorenthalten und dies, ohne zu wissen, ob die Alternativtherapie bei diesen Patienten gleich gut hilft, wie es die platinhaltige Chemotherapie getan hätte? Bislang findet und hört man keine Expertenäußerungen darüber, dass ohne belastbare Studien eine solche Entscheidung gegen die platinhaltige Chemotherapie aufgrund des EDR-Tests im kurativen Ansatz zulässig sei.

Deutlich problematischer ist die Diskussion über die Anwendung eines Tests auf die wahrscheinliche Wirksamkeit von Tamoxifen, möglicherweise auch deshalb, weil hinter diesem Test ein weit größeres Marktpotential steht. Tamoxifen ist ein selektiver Östrogenrezeptor-Modulator und ist Standard für die adjuvante und palliative systemische Hormonbehandlung bei hormonsensitivem Brustkrebs. Tamoxifen senkt die Rezidivrate dieser Tumoren um 50 Prozent und die Sterblichkeit um 30 Prozent. Tamoxifen ist selbst nur wenig wirksam, es wird vielmehr im Körper durch das Enzym CYP2D6 in seinen hochwirksamen Metaboliten Endoxifen umgewandelt. Bei diesem Gen gibt es nun eine große genetische Varianz, die zumeist

ohne Auswirkung auf die Enzymaktivität ist, bei ungefähr 8 Prozent der europäischen Bevölkerung gibt es jedoch Genvarianten, die zu einer fehlenden Aktivität des Enzyms führen, sodass die Umwandlung von Substraten von CYP2D6, wie u. a. Tamoxifen, erheblich gestört ist. Ein Genchip-Test der für etwa 700 Euro angeboten wird, kann diese genetischen Varianzen diagnostizieren. Der Markt für diesen Test ist aufgrund der hohen Inzidenz von Brustkrebs und des hohen Preises sehr lukrativ und so verwundert es nicht, dass es viele Lobbyisten gibt, die diesen Test propagieren, um Frauen mit negativem Test die Behandlung mit Tamoxifen zu „ersparen“. Auch einzelne Selbsthilfegruppen, wie Mamazone, schließen sich bereits dieser Empfehlung an.

Doch wie gut ist diese Empfehlung abgesichert? Zwei 2010 unabhängig voneinander erschienene systematische Literatursauswertungen, eine von Higgins und Steams aus der Johns Hopkins School of Medicine in Baltimore² und eine von Frau Prof. Brauch und W. Schroth vom Dr. Margarete Fischer-Bosch-Institut für Klinische Pharmakologie in Stuttgart und der Universität Tübingen³, haben sich dieser Frage angenommen. Die Bewertung der vorhandenen Literatur dieser beiden sehr fundierten Arbeiten ist übereinstimmend:

Es gibt zu dieser Fragestellung fast ausschließlich retrospektive Analysen, die sich häufig auf etablierte Blut- und Gewebekbanken für die CYP2D6-Genotypisierung stützen und hieraus retrospektiv den klinischen Verlauf in sogenannten klinischen Assoziationsstudien vergleichen. Ein Großteil dieser retrospektiven Analysen von ausgewählten Tamoxifen-Studiendaten zeigte ein schlechteres Outcome hinsichtlich der Überlebenszeit oder Rezidivraten, wenn CYP2D6-Defizienzallele vorlagen. Insgesamt waren die Ergebnisse jedoch heterogen und zum Teil sogar widersprüchlich. Ferner wurde in den meisten Studien nicht berücksichtigt, welche Begleitmedikation vorgenommen wurde, obgleich starke CYP2D6-Inhibitoren wie zum Beispiel An-

tidepressiva der Gruppe der Serotonin-Wiederaufnahme-
hemmer wie Paroxetin und Fluoxetin häufig gemeinsam
mit Tamoxifen zur Linderung der Nebenwirkungen Depres-
sion und Hitzewallungen gegeben werden und nach newesten
Erkenntnissen ein Risiko für ein mögliches Therapie-
versagen darstellen. Außerdem scheint nicht nur das
Enzym CYP2D6 für die Effektivität von Tamoxifen eine
Rolle zu spielen, sondern auch der Polymorphismus bezüg-
lich des Genotypus der Leberenzyme SUL1A1 und UGT,
die man für die Beurteilung der Wirksamkeit von Tamoxi-
fen ja auch noch bestimmen müsste. Des Weiteren wurden
in den meisten Studien nur postmenopausale Patientinnen
eingeschlossen, sodass eine Übertragbarkeit auf Patientin-
nen vor der Menopause überhaupt nicht möglich ist.

Randomisierten Studiendaten (Level I Evidenz) zur
CYP2D6-Genotypisierung bei Tamoxifen, die für eine be-
lastbare Bewertung der Evidenz notwendig wären, fehlen
völlig.

Sowohl Brauch und Schroth als auch Higgins und Steams
schlossen aus dieser Datenlage, dass aufgrund des Mangels
an übereinstimmenden und prospektiven Daten die Einfüh-
rung eines routinemäßig durchgeführten Tests zur CYP2D6-
Genotypisierung verfrüht sei. Nur für postmenopausale Fra-
uen, die die Wahl zwischen verschiedenen Hormontherapien
(Aromatasehemmer oder Tamoxifen) haben, könne dieser
Test eine Entscheidungshilfe geben, bei jüngeren, prämeno-
pausalen Frauen, für die diese Therapiealternativen nicht be-
stehen, gebe es keine Evidenz für die Verwendung des Tests,
der daher auch nicht in Betracht gezogen werden könne.

Demnach riskieren diejenigen, die diesen Genchip-Test
vollmundig empfehlen, dass sie Frauen, die keine gleich-
wertige Therapiealternative zu Tamoxifen haben, eine
möglicherweise wirksame Therapie vorenthalten. Eine sol-
che Änderung des Therapiekonzeptes, also das Weglassen
der antihormonellen Therapie mit Tamoxifen bei präme-
nopausalen Frauen mit negativem Test, wäre nur in rando-

misierten kontrollierten Studien mit klar definierten Abbruchkriterien und dem durch die Helsinki-Deklaration verbundenen Patientenschutz zulässig.

Dass solche Studien möglich sind, zeigt das Beispiel der Therapie von bestimmten Nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen mit einer Mutation im EGF-Rezeptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor) mit Gefitinib und Erlotinib. Diese Ende der 90er-Jahre entdeckten Hemmer des EGF-Rezeptors wurden erstmalig 2002 in Japan zur Behandlung des Nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms zugelassen. Nachdem 2004 in der ISEL7-Studie für die Gesamtgruppe keine signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo gefunden wurde, stellten erstmalig Studien der Harvard Medical School ein außergewöhnlich gutes Ansprechen von Nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen bei einer Subgruppe der Betroffenen mit einer Mutation im EGF-Rezeptor fest. 2009 ergab die IPASS9-Studie, dass Gefitinib bei Patienten mit einer Mutation im EGFR hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens einer platinhaltigen Chemotherapie sogar überlegen ist. In der zunächst definierten größeren Zielgruppe der Nichtraucher mit Nichtkleinzelligem Lungenkarzinom war diese Therapie mit Gefitinib der Standardtherapie mit platinhaltiger Chemotherapie deutlich unterlegen (HR2,85), die Anwendung auf diese Gruppe hatte demnach mehr Betroffenen geschadet als genutzt.

Niedrige Kosten? – Voraussichtlich nicht

Ein häufig vorgebrachtes Argument neben Wirksamkeitsüberlegungen für eine individualisierte Therapie ist die Prognose, dass Kosten eingespart werden, wenn eine spezifische Therapie nur diejenigen erhalten, bei denen sie auch wirkt. Aus mehreren Gründen ist eine solche Senkung der Kosten nicht zu erwarten.

Zunächst sind die molekularen Tests teuer. Die Preise reichen von 250 Euro bis zu mehreren Tausend Euro. Die Sequenzierung des gesamten Genoms kostet zurzeit bis zu 350.000 US-Dollar. Auch wenn auf lange Sicht der Preis für Gentests fallen könnte – für die komplette Sequenzierung wird ein zukünftiger Preis von 1.000 bis 10.000 US-Dollar erwartet –, bliebe die aufwendige und kostenträchtige Interpretation, die von Experten für die Sequenzierung auf 100.000 US-Dollar geschätzt wird. Auch wenn nur wenige Patienten im Anschluss an einen molekularen Test ein spezifisches Medikament bekommen würden, müsste der Test bei der ganzen Patientengruppe angewandt werden. Hierdurch wird der Test selbst zum Blockbuster. Viele Pharmafirmen verbinden daher auch ökonomisch Tests und Medikamente und kaufen Herstellerfirmen für die Tests.

Prinzipiell könnten die Kosten für den Test dennoch dadurch eingespart werden, dass sehr teure Medikamente anschließend nur bei einer kleinen Zahl von Patienten zur Anwendung kämen. Medikamente, die nur bei kleinen Patientengruppen zur Anwendung kommen, sind jedoch prinzipiell sehr teuer, was mit dem Argument, dass die Fixkosten wie zum Beispiel die Entwicklungs- und Zulassungskosten durch eine kleine Zahl behandelter Patienten amortisiert werden müssen, begründet wird. Durch solche hohen Preise erzielen dann selbst Nischenpräparate hohe Umsätze. So hat zum Beispiel Imatinib (Gleevec) zur Behandlung einer chronisch myeloischen Leukämie bzw. bestimmter Formen der akuten lymphatischen Leukämie (mit Translokation t(9;22) (BCR-ABL)) einen Jahresumsatz von 2,4 Milliarden US-Dollar mit weltweit nur 55.000 behandelten Patienten erreicht, was sich durch die hohen Jahrestherapiekosten von 43.000 US-Dollar erklärt. Zum Vergleich erreicht Atorvastatin (Sortis) mit weltweit 15 Millionen behandelten Patienten einen Jahresumsatz von 13 Mrd. US-Dollar bei Jahrestherapiekosten von 500 bis 700 Euro.⁴

Ein gutes Beispiel für die Steigerung des Preises durch die Verminderung der Patientenzahl ist Thalidomid mit seiner Weiterentwicklung Lenalidomid. Thalidomid (Contergan) war so günstig, dass es als frei verkäufliches Schlafmittel einen hohen Marktanteil erreichte, bevor es aufgrund seiner schweren fruchtschädigenden Nebenwirkungen vom Markt genommen wurde. Nachdem sich gezeigt hatte, dass Thalidomid eine effektive Therapie des myelodysplastischen Syndroms darstellt, wurde dessen Effektivität mit zwei kleinen Modifikationen am Molekül gesteigert und als Lenalidomid für die Behandlung des myelodysplastischen Syndroms zugelassen. Die Jahrestherapiekosten für Lenalidomid belaufen sich auf über 11.000 Euro pro Jahr.

Höhere Effizienz? – Eine Überprüfung in Studien ist notwendig

Augenblicklich wird breit die Meinung vertreten, man könne bei einem individualisierten Konzept keine hochwertigen Studien mehr durchführen, da letztlich ja praktisch jeder Patient anders behandelt werden müsste und so ausreichende Fallzahlen gar nicht mehr oder nur mit exorbitantem Aufwand in multinationalen, multizentrischen Studien erreicht werden könnten.

Mit diesen Behauptungen wird die gesamte Entwicklung der evidenzbasierten Medizin gefährdet, da mit Leichtigkeit aus jeder Massenindikation durch die Möglichkeiten der molekularen Diagnostik kleinste Patientengruppen generiert werden können.

Entgegen diesen Behauptungen sind Studien für individualisierte Therapiekonzepte durchaus möglich, sie erfordern jedoch neue Studienkonzepte. Eine Mindestanforderung besteht darin, dass die Gesamtgruppe der Patienten mit einer bestimmten Krankheit, die insgesamt oder teilweise mit einem individualisierten Therapiekonzept behandelt werden,

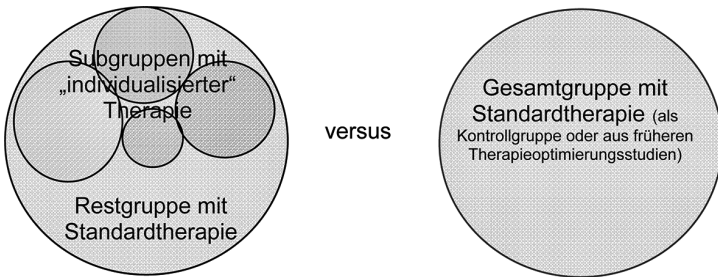
mindestens gleich gute Ergebnisse hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte erreichen (u. a. Überleben, rezidivfreies Überleben, Lebensqualität) wie die Gesamtgruppe der Patienten, die mit der Standardtherapie behandelt werden. Wenn eine randomisierte kontrollierte Studie mit diesen beiden Gruppen nicht machbar ist, muss man zumindest die Kohorte der mit dem individualisierten Therapiekonzept behandelten Patienten im Rahmen von Therapieoptimierungsstudien mit früheren Kohorten der Standardtherapie vergleichen. Die patientenrelevanten Endpunkte dürfen dann zumindest nicht schlechter werden im Vergleich mit der bislang gültigen Standardtherapie. Hierdurch entsteht ein weiteres wichtiges Argument, auch die Krebsbehandlung von Erwachsenen ausschließlich im Rahmen von Studien durchzuführen, wie dies für die Kinderonkologie in Deutschland im Gemeinsamen Bundesausschuss vereinbart werden konnte. Für die Erwachsenenonkologie wird eine solche Vereinbarung bislang von der Deutschen Krankenhausgesellschaft blockiert.

Dass solche Studienkonzepte möglich und notwendig sind, zeigt eindrucksvoll ein Beispiel aus der Therapie des Morbus Hodgkin. Die Therapie des Morbus Hodgkin wurde in den vergangenen Jahren immer weiter eskaliert, sodass inzwischen das Maximum der Therapie erreicht scheint und Folgeschäden der Therapie wie zum Beispiel induzierte Karzinome im Strahlenfeld in den Vordergrund rücken. Daher wurde aufgrund von Studienergebnissen die sogenannte Involved-field-Bestrahlung auf diejenigen Patienten mit großem Rest-Bulk tumor (>2,5 cm) beschränkt. Nicht jede verbleibende Raumforderung ist jedoch aktiver Tumor, weshalb überlegt wurde, nur diejenigen Patienten mit Rest-Bulk tumor zu bestrahlen, bei denen die molekulare Bildgebung mit 18-F FDG-PET (Positronen-Emissions-Tomographie mit radioaktivem Fluor markiertem Zucker) eine erhöhte Zellstoffwechselaktivität des Zuckerstoffwechsels zeigt.

Zwei Gruppen haben ein solches pathophysiologisch überzeugendes Therapiekonzept überprüft:

Die Gruppe von Picardi⁵ führte eine randomisierte Studie durch, bei der in einem Arm eine PET nach Abschluss der Chemotherapie und vorhandenem Resttumor erfolgte, und nur Patienten mit positivem PET wurden bestrahlt; in der andere Gruppe wurden alle Patienten mit Resttumor bestrahlt. Dabei zeigte sich, dass das Risiko für ein Rezidiv in der Gruppe, die nur bei positivem PET bestrahlt wurde, 14 Prozent betrug, in der Standardgruppe, die immer bestrahlt wurde, nur 4 Prozent. Man hatte somit augenscheinlich etwa 10 Prozent der Patienten durch ein falsch negatives PET die lebensrettende Strahlentherapie vorenthalten.

Dieses Konzept der Nachbestrahlung auf Basis einer PET wurde nochmals von der deutschen Hodgkinstudiengruppe untersucht⁶. Hierbei erfolgte eine aggressivere Chemotherapie im Vorfeld dieser Entscheidung als bei Picardi, und für die PET erfolgte eine Qualitätssicherung durch ein Referenzzentrum. Im Ergebnis konnte diese Gruppe zeigen, dass im Rahmen der Therapieoptimierungsstudie im Vergleich zu früheren Kohorten mit standardmäßig durchgeführter Nachbestrahlung die Rezidivrate unverändert war, wenn man unter diesen Bedingungen aufgrund einer negativen PET die Nachbestrahlung eines Rest-Bulktumors nicht durchführt. Dies zeigt eindrücklich, dass der Nutzen einer Biomarker-gestützten Therapieentscheidung vom therapeutischen Gesamtkonzept abhängig ist und daher einer wissenschaftlichen Überprüfung bedarf.



Die individualisierte Therapie von Krebserkrankungen ist ein wichtiges und verheißungsvolles Ziel, das es wert ist, weiterverfolgt zu werden, auch wenn die tatsächlichen Anwendungen bislang nur wenige Therapieansätze betreffen. Die Anforderungen der evidenzbasierten Medizin dürfen hierfür nicht verlassen werden, da molekulare Marker und die aus ihnen resultierende therapeutische Konsequenz nur dann einen patientenrelevanten Nutzen haben, wenn die Änderung der Therapie in das therapeutische Gesamtkonzept eingebunden ist und das geänderte Gesamtkonzept in geeigneten kontrollierten Studien sich gegenüber der Standardtherapie als gleichwertig oder überlegen erweist. Auch bei sehr kleinen Patientensubgruppen kann mit geeignetem Studiendesign die Gruppe der individualisierten Therapien gegen die Standardtherapie in kontrollierten Studien überprüft werden.

Anmerkungen

¹ *Sackett, D. L. et al.*: Evidence based medicine: what it is and what it isn't. In: *British Medical Journal* 312 (1996), 71–72

² *Higgins, M. J. / Stearns, V.*: CYP2D6 Polymorphisms and Tamoxifen Metabolism: Clinical Relevance. In: *Current Oncology Reports* 12 (2010), 7–15.

³ *Brauch, H. / Schroth, W.*: CYP2D6-Tamoxifen Pharmakogenetik beim frühen Mammakarzinom. In: *Der Gynäkologe* 43 (2010), 579–585.

⁴ *Hüsing, B. / Hartig, J. / Bührlen, B. / Reiß, T. / Gaisser, S.*: Individualisierte Medizin und Gesundheitssystem. Zukunftsreport. TAB-Arbeitsbericht Nr. 126. Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag. Berlin 2008.

⁵ *Picardi, M. / De Renzo, A / Pane, F. / Nicolai, E. / Pacelli, R. / Salvatore, M. et al.*: Randomized comparison of consolidation radiation versus observation in bulky Hodgkin's lymphoma with post-chemotherapy negative positron emission tomography scans. In: *Leuk Lymphoma* 48 (2007), 1721–1727.

⁶ *Kobe, C. / Dietlein, M. / Franklin, J. / Markova, J. / Lohri, A. / Amt-hauer, H. / Klutmann, S. / Knapp, W. H. / Zijlstra, J. M. / Bockisch, A. / Weckesser, M. / Lorenz, R. / Schreckenberger, M. / Bares, R. /*

Eich, H. T. / Mueller, R. P. / Fuchs, M. / Borchmann, P. / Schicha, H. / Diehl, V. / Engert, A.: Positron emission tomography has a high negative predictive value for progression or early relapse for patients with residual disease after first-line chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. In: *Blood*. 112 (2008), 3989–94 (Epub 29. Aug. 2008).