



Personalisierte Medizin

Exzellente
in der Forschung –
in Verantwortung
für die Zukunft.

EDITORIAL

Durch den Einsatz modernster Technologien versuchen wir Krankheiten in bislang nicht vorstellbarer Form zu verstehen, um unseren Patienten eine speziell auf sie zugeschnittene Therapie anbieten zu können. Somit verbindet sich mit dem Begriff der personalisierten Medizin auch die Hoffnung auf die Entwicklung neuer Therapien für bislang unbehandelbare und komplexe Erkrankungen wie Krebs, Demenz, kardiovaskuläre Erkrankungen und viele andere. Diese Entwicklung ist erst durch die enormen Fortschritte bei der Aufklärung der Pathogenese von Erkrankungen sowie durch den Einsatz innovativer Technologien wie der Genom- oder Proteomanalyse und durch die Einführung von neuen Bildgebungsverfahren möglich geworden.

Prof. Dr. N. Malek

Die personalisierte Medizin verändert die klinische Therapie und damit auch die therapeutische Entscheidungsfindung derzeit ganz grundlegend. Aktuelle klinische IT-Systeme haben mit diesen veränderten Anforderungen kaum Schritt gehalten. Daher ist eine semantisch homogene Aufarbeitung der nutzbaren Daten die große Herausforderung der medizinischen IT, der wir uns im Rahmen der personalisierten Medizin hier in Tübingen stellen wollen. Dabei wird das Zentrum für Quantitative Biologie (QBIC) mit seiner Expertise auf dem Gebiet der Omics-Datenanalyse aber auch der semantischen Integration von klinischen und Hochdurchsatzdaten seinen Teil zur Realisierung der personalisierten Medizin beitragen.

Prof. Dr. O. Kohlbacher



Vorsitzender des Zentrums für Personalisierte Medizin und Sprecher der Plattform 1 „Personalisierte Medizin“ der Exzellenzinitiative der Universität Tübingen



Direktor des QBIC (Quantitative Biology Center) sowie Sprecher des Bereichs „Komplexe Diagnostik“ des ZPM

Personalisierte Medizin ist das Ergebnis eines zurzeit stattfindenden Paradigmenwechsels hin zu einer ursächlichen, wissensbasierten Medizin.

Hierbei werden die molekularen Grundlagen sowohl der Krankheit als auch des Patienten selbst für eine präzise und individuelle Diagnose betrachtet. Insbesondere multifaktorielle Prozesse, wie Tumorentstehung, Demenz, Diabetes und Herz-Kreislaufkrankungen, können so in spezifische Subtypen eingeordnet werden (Stratifizierung) und damit personalisiert und somit effizient therapiert werden.

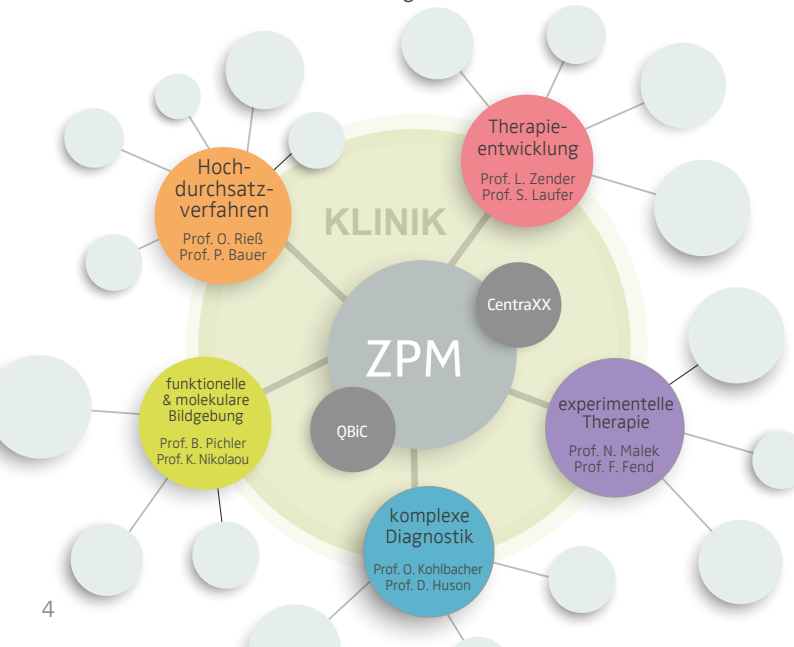
Das Ziel ist es durch eine präzise, individuelle Medizin für jeden Patienten das richtige Medikament mit der passenden Dosis zum optimalen Zeitpunkt einzusetzen, um nicht nur wirksam, sondern effizient behandeln zu können.



Die hierfür benötigten komplexen Technologien können zur Zeit nur an hoch spezialisierten Institutionen eingesetzt werden. Um die Einführung dieser in den klinischen Alltag zu beschleunigen, wurde das Zentrum für Personalisierte Medizin (ZPM) im Rahmen der Plattform 1 des Zukunftskonzeptes der Exzellenzinitiative an der Universität Tübingen in enger Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Tübingen (UKT) ins Leben gerufen.

Insgesamt 23 Einrichtungen aus den Bereichen der medizinischen Versorgung und Forschung, aus dem Ingenieurwesen und der naturwissenschaftlichen Grundlagenforschung arbeiten unter dem Dach des ZPM an der Verwirklichung der personalisierten Medizin (PM).

Diese widmen sich unterschiedlichen Kernthemen, die die Basis der personalisierten Medizin in der Klinik bilden sollen. Dazu gehört das gesamte Spektrum der so genannten Hochdurchsatztechnologien (Omics-Technologien), der Integration funktioneller und molekularer Bildgebung, der Datenanalyse bis hin zur Entwicklung und dem translationalen Einsatz neuer Therapien in der experimentellen Klinik. Das Zentrum spiegelt die 5 Schwerpunktthemen der Plattform der Exzellenzinitiative wieder und verknüpft diese mit den entsprechenden klinischen Bereichen, wobei jeder Bereich durch zwei Sprecher aus der medizinischen oder naturwissenschaftlichen Forschung verantwortet wird. Sowohl das Zentrum als auch die Plattform werden durch eine gemeinsame Koordinierungsstelle betreut, wodurch die Kommunikationswege kurz bleiben.



Eines der wichtigsten Ziele des ZPM ist die Nutzbarmachung aller erhobener Patientendaten von einfachen Biosignalen – wie Blutdruck oder Herzfrequenz – bis hin zu den hoch komplexen Omics-Datensätzen aus Tumorgeweben.

Um dies zu verwirklichen, werden wir:

eine integrative Infrastruktur aufbauen, die alle relevanten Patientendaten standardisiert und miteinander in Beziehung setzt um individuelle, multivariante Krankheitsprofile zu erstellen,

Hochdurchsatztechnologien weiterentwickeln und im klinischen Umfeld integrieren, um standardisierte, hochqualitative Analysedaten während der Krankenhausroutine zu gewinnen,

systemmedizinische Modelle für die vorurteilsfreie Interpretation der Hochdurchsatzdaten zur Prävention und Prädikation individueller Krankheitsverläufe entwickeln,

den Erkenntniszugewinn zum besseren Verständnis bislang nicht therapierbarer Krankheiten einsetzen,

die Identifizierung neuer Wirkstoffe zur Entwicklung innovativer Medikamente und individueller Behandlungsstrategien vorantreiben,

die Anwendbarkeit von personalisierter Medizin in klinischen Studien demonstrieren,

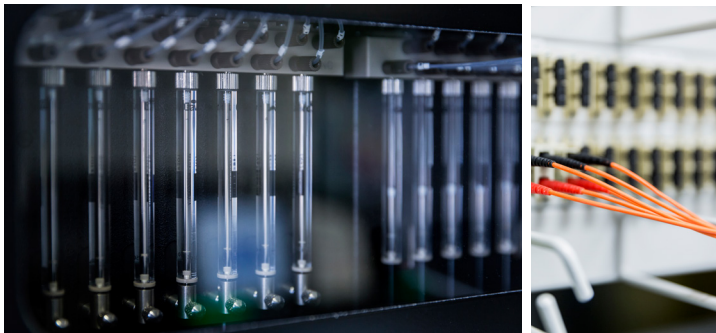
strukturelle und administrative Strategien zur Umsetzung der personalisierten Medizin am UKT erarbeiten,

den Dialog mit den zentralen Akteuren des Gesundheitswesens suchen, um die personalisierte Medizin hier stärker in den Fokus zu rücken.

Durch das unter seinem Dach gesammelte Expertenwissen ist das Tübinger Zentrum für Personalisierte Medizin in der Lage, die mit der Komplexität der Daten und Aufgaben verbundenen Herausforderungen anzugehen.

Die aufgebaute IT-Infrastruktur innerhalb des ZPM integriert Daten aus den gängigen Kliniksystemen und stellt sie in einem einheitlichen User-Interface gesammelt zur Verfügung.

Durch die Anbindung des klinischen SAP-Systems und des Zentrums für Quantitative Biologie (QBIC) ist der reibungslose Datentransfer sichergestellt. Das QBIC stellt für das ZPM aber nicht nur den Zugang zu allen verfügbaren Omics-Technologien (u. a. Genomics, Proteomics und Metabolomics) bereit, sondern bietet auch bioinformatische Lösungen für die Datenverarbeitung, Analyse und Archivierung.



Große Datenmengen sind nicht gleichbedeutend mit großem Wissen. Die Interpretation und Auswertung der Daten ist die eigentliche Herausforderung. Hier werden die Fähigkeiten ingenieurnaher Disziplinen wie der Systemtheorie und informatische Expertise im Sinne einer Systemmedizin notwendig. Durch die enge Verknüpfung des ZPM mit der Universität können wir auch hier die Synergien der Tübinger Forschungslandschaft optimal nutzen.

Der eigentliche translationale Schritt aus dem Forschungslabor in die Klinik ist das langfristige Ziel des ZPM.

Hierzu werden Konzepte zur Dateninterpretation und -visualisierung zusammen mit Kognitionswissenschaftlern und Medieninformatikern erarbeitet, die die Daten über ein benutzerfreundliches User-Interface den Ärzten in der Klinik vor Ort nutzbar machen.

Ein weiterer Aspekt ist die Entwicklung neuer maßgeschneiderter Medikamente auf Basis der gewonnenen Daten. Dafür ist der Aufbau eines präklinischen Entwicklungsbüros in Zusammenarbeit mit dem Pharmazeutischen Institut der Universität Tübingen geplant. Hier können vielversprechende Zielmoleküle evaluiert und in präklinischen Versuchen optimiert werden.



Daneben werden Ansätze erarbeitet, bei denen bereits zugelassene Medikamente bei Krankheiten mit gleichen molekularen Eigenschaften in einem erweiterten Indikationsbereich eingesetzt werden („drug repurposing“), wodurch nicht nur Entwicklungs- und Zulassungskosten verringert werden, sondern vor allem die Zeit bis das Medikament beim Patienten ankommt verkürzt wird.

Bereits gelebte Translation findet sich in den „molekularen Tumor-Boards“ wieder.

Hierbei werden Fälle von Tumorerkrankungen durch interdisziplinäre Teams bestehend aus klinischen Onkologen, Pathologen, Radiologen sowie Bioinformatikern, Pharmakologen und Humangenetikern besprochen und Handlungsstrategien entwickelt, die auf klinischen Daten wie der Bildgebung oder Biopsien aber auch auf Hochdurchsatzdaten beruhen.

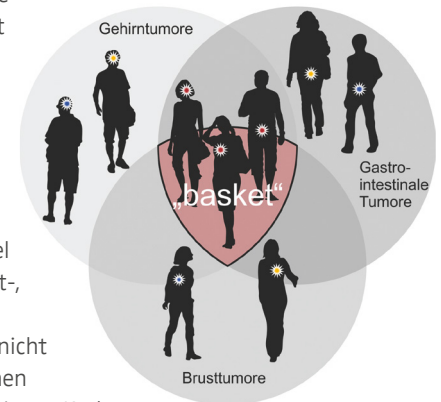
Um diese Methodik zukünftig für die breite Anwendung zu etablieren und ein hohes Maß an Qualität zu sichern, werden Leitlinien zur Durchführung dieser interdisziplinären Boards entwickelt und die gewonnenen Informationen der bislang einzelnen Fälle strukturiert gesammelt und ausgewertet.



Im letzten Schritt sollen die gewonnenen Erkenntnisse in klinischen Studien angewendet werden. Durch die vorangegangene Etablierung einer Phase-I Studieneinheit im Rahmen des Südwestdeutschen Tumorzentrums und die Zusammenarbeit mit dem Zentrum für klinische Studien (ZKS) kann dies schnell und zielgerichtet umgesetzt werden. Konkret sind hier klinische Studien nach dem Prinzip „n=1“ oder „basket-trials“ geplant.

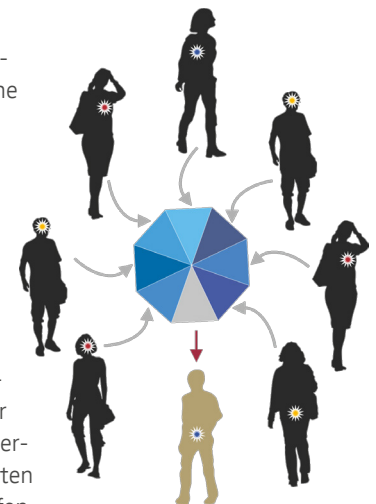
Basket-Trial

Klinische Studien bei denen die Patienten nicht auf Basis des Tumortyps sondern des molekularen Profils behandelt werden, fallen unter den Begriff „basket-trial“. So werden zum Beispiel gastrointestinale, Brust-, Haut-Tumore, die die gleiche Mutation aber nicht den gleichen organischen Ursprung besitzen, in einen „Korb geworfen“ und mit dem gleichen, mutationsspezifischen Medikament behandelt. Man spricht hier von einem wissenschaftlichen oder evidenzbasierten Therapieansatz.



n=1 Studie

Jeder Patient und jede Erkrankung ist auf molekularer Ebene einzigartig. Aufbauend auf dieser Erkenntnis werden Patienten in diesen Studien nicht in Gruppen zusammengefasst und Mittelwerte der Therapieergebnisse betrachtet, sondern jeder Fall einzeln bewertet. Die Erkenntnisse aller dieser Einzelfälle können korreliert und für prädiktive Modelle genutzt werden um für zukünftige Patienten individuelle Vorhersagen treffen zu können.



Personalisierte Therapie ist heute schon Wirklichkeit

ANWENDUNG DER PM

Wesentliche wissenschaftliche Grundlagen der personalisierten Medizin sind in den vergangenen 15 Jahren geschaffen worden. Dass die Translation in den klinischen Alltag nicht nur medizinisch machbar, sondern auch ökonomisch sinnvoll ist, zeigen positive Beispiele in einem breiten Spektrum klinischer Indikationsbereiche.

In Deutschland zugelassene personalisierte Medikamente:

Ivacaftor: erste kausale Therapiemöglichkeit bei Mukoviszidose bei Vorhandensein einer spezifischen Mutation

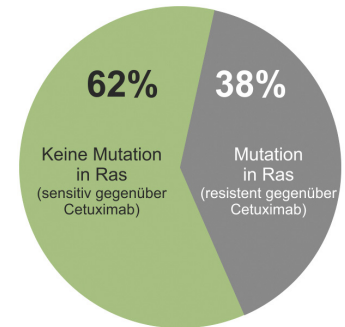
Ataluren: erstes Medikament zur Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie, wirkt der genetischen Mutation entgegen

Lomitapid: Behandlung der sehr seltenen homozygoten familiären Hypercholesterinämie auf Basis der zugrundeliegenden biologischen Prozesse

Cetuximab: Zulassung für EGFR-exprimierendes, metastasierendes Kolorektalkarzinom ohne Ras-Mutation, d.h. Vorhandensein des Zielmoleküls und Abwesenheit der resistenzvermittelnden Mutation

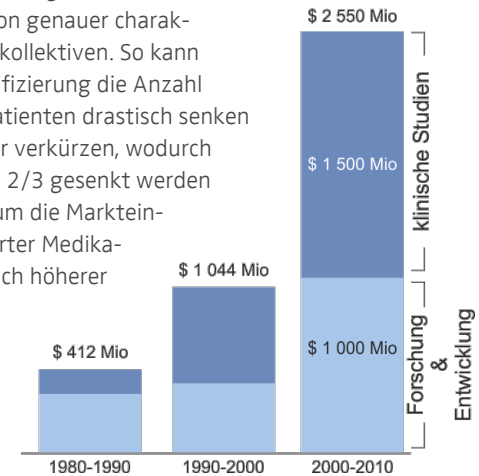
Durch die Aufklärung der pathologischen Mechanismen können bis dato nicht therapierbare Krankheiten behandelt oder sogar geheilt werden. Nicht das Symptom, sondern die Ursache wird bekämpft. Auch bei den großen Volkskrankheiten – Krebs, Diabetes oder Herz-Kreislaufkrankungen mit vordergründig gleichen Krankheitsbildern – liegen oft multifaktorielle Ursachen zugrunde. Eine kausale Therapie ist hier oft nicht möglich. Dennoch kann durch eine präzise Stratifizierung die Ansprechwahrscheinlichkeit stark erhöht und Nebenwirkungen vorhergesagt werden, die bei einem klassischen Ansatz „one-fits-all“ nicht berücksichtigt werden.

An diesem Punkt wird auch die ökonomische und gesundheitspolitische Dimension der personalisierten Medizin deutlich. Jede ersparte nutzlose Therapie bedeutet für den Patienten einen entscheidenden Zeitgewinn, verringert die Gefahr schwerer Nebenwirkungen und verbessert so die Lebensqualität und senkt die Therapiekosten erheblich. Eine Therapie mit innovativen Antikörpern wie Cetuximab kann schnell 100.000 Euro pro Jahr und mehr kosten, ist aber bei über einem Drittel der Patienten auf Grund einer Ras-Mutation nicht wirksam.



Häufigkeit resistenzvermittelnder Ras-Mutation in Kolonkrebs

Aber auch die Entwicklung neuer Medikamente profitiert von genauer charakterisierten Patientenkollektiven. So kann die molekulare Stratifizierung die Anzahl einzuschließender Patienten drastisch senken und die Studiendauer verkürzen, wodurch die Kosten um bis zu 2/3 gesenkt werden können, was wiederum die Markteinführung personalisierter Medikamente trotz anfänglich höherer Entwicklungskosten beschleunigt, bedenkt man, dass bis zu 70% der Gesamtkosten auf die Durchführung klinischer Studien entfällt.



Kosten für die Entwicklung von Medikamenten in den letzten 30 Jahren

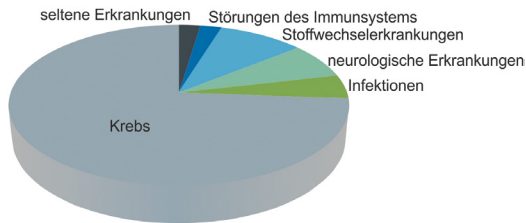


PM- GEGENWART UND ZUKUNFT

In der Medizin ist ein Umdenken erforderlich nicht zuletzt aufgrund des demografischen Wandels in fast allen Industriestaaten.

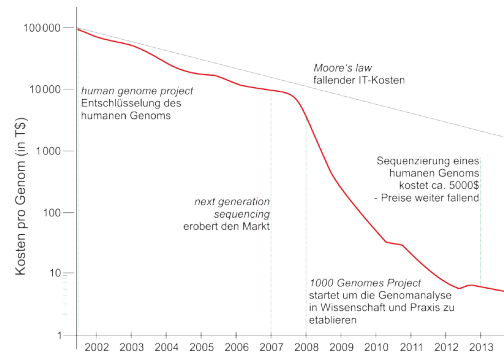
Besonders die Förderungen des Bundes im Rahmen der Gesundheitsforschung und der Systemmedizin haben zu einem stetigen Zuwachs in der PM geführt. Insbesondere in der Krebstherapie werden neue zielgerichtete Medikamente verstärkt eingesetzt. Dennoch steht der Einsatz der personalisierten Medizin in deutschen Krankenhäusern noch am Anfang. In Deutschland sind zurzeit rund 40 personalisierte Medikamente zugelassen.

Die im Jahr 2015 in Deutschland zugelassenen personalisierten Medikamente nach Indikationsbereich



Chronische Erkrankungen sowie altersbedingte Krankheiten erfordern immer länger andauernde Therapiemaßnahmen. Mehr und mehr werden maßgeschneiderte Therapieansätze mit geringen Nebenwirkungen und effizienter Wirkweise gebraucht, die auf lange Sicht ökonomisch tragbar sind und dem Patienten ein Maximum an Lebensqualität bieten.

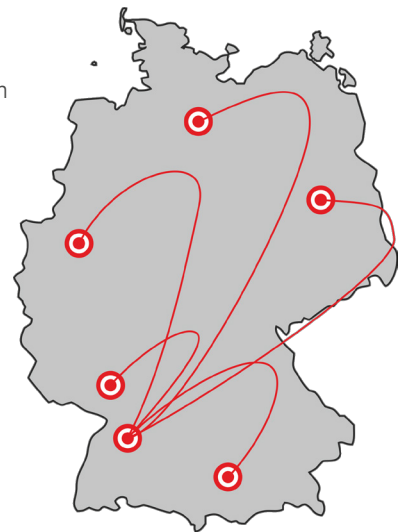
Die notwendigen molekularen Analysen zur Patientenstratifizierung sind momentan noch teuer. Allerdings schreitet die Entwicklung hier rasant voran. So war die Sequenzierung eines menschlichen Genoms mit etwa zehn Millionen US-Dollar noch vor zehn Jahren so teuer, dass ein Routineeinsatz in der Klinik völlig undenkbar war. Mit etwa 5.000 US-Dollar pro Genom heute und weiter fallenden Kosten ist ein Einsatz im klinischen Alltag keine Utopie mehr.



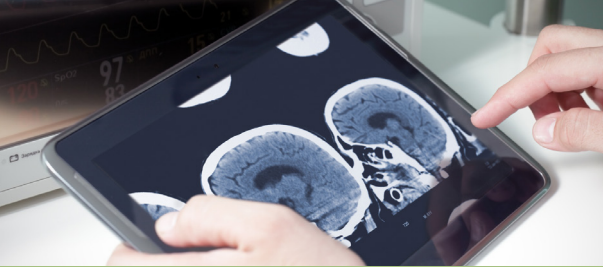
Seit der Entschlüsselung des menschlichen Genoms fallen die Kosten pro sequenziertem Genom rasant

Entscheidend ist nun, dass das Wissen gebündelt und in die klinische Versorgung übertragen wird. Hierzu haben sich neben dem ZPM in Tübingen weitere Kompetenzzentren zum Thema personalisierte Medizin gebildet. Diese Spitzencluster vereinigen die in den jeweiligen Regionen vorhandenen Ressourcen und Experten.

Eine wichtige Rolle spielen hierbei auch die etablierten Gesundheitszentren. In Tübingen sind u.a. das Interdisziplinäre Zentrum für Infektionsmedizin Tübingen (Comprehensive Infectious Disease Center, CIDiC), das Deutsche Zentrum für Diabetesforschung (DZD) sowie das Südwestdeutsche Tumorzentrum (Comprehensive Cancer Center, CCC) angesiedelt.



Diese können als Beispiel für eine erfolgreiche Kooperation verschiedener Institutionen für eine verbesserte Patientenversorgung dienen. Ein vergleichbares Modell ist auch für die personalisierte Medizin erstrebenswert.



IMPRESSUM

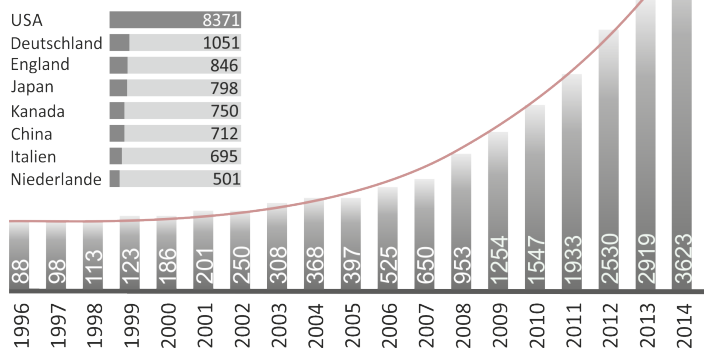
Um auch im internationalen Wettbewerb nicht zu verlieren, sind in Deutschland noch erhebliche Anstrengungen erforderlich.

Im europäischen Vergleich übernimmt Deutschland in der Forschung auf dem Gebiet der personalisierten Medizin zwar eine deutliche Vorreiterrolle. Verglichen mit dem wissenschaftlichen Output der USA jedoch wird deutlich, dass Europa und auch Deutschland derzeit nicht mithalten können.

Um die bereits heute vorhandene Lücke zu schließen, bedarf es nicht nur einer Bündelung der Kräfte, sondern auch der finanziellen Unterstützung von Bund und Ländern. Industrie und Krankenkassen müssen mehr Bereitschaft zeigen, in die personalisierte Medizin zu investieren und gemeinsam Lasten zu tragen.

Das Zentrum für Personalisierte Medizin ist bereit, die große Idee einer patientenorientierten und zugleich in höchstem Maße evidenzbasierten Medizin voranzubringen.

Anzahl an wissenschaftlichen Veröffentlichungen zum Thema „personalized medicine“ in den Jahren 1996 bis 2014 und entsprechend der publizierenden Länder in 2014



Zentrum für Personalisierte Medizin

zpm@medizin.uni-tuebingen.de

www.zpm-tuebingen.de

Universitätsklinikum Tübingen
Otfried-Müller-Str. 10, 72076 Tübingen

Vorstand:

Prof. Peter Bauer (Medizinische Genetik und Angewandte Genomik)
Prof. Falko Fend (Allgemeine Pathologie und Pathol. Anatomie)
Prof. Daniel Huson (Zentrum für Bioinformatik, ZBIT)
Prof. Oliver Kohlbacher (Zentrum f. Quantitative Biologie, QBIC)
Prof. Stefan Laufer (Pharmazeutische und Medizinische Chemie)
Prof. Nisar P. Malek (Innere Medizin I)
Prof. Konstantin Nikolaou (Diagnostische und Intervent. Radiologie)
Prof. Bernd Pichler (Präkl. Bildgebung und Radiopharmazie)
Prof. Olaf Rieß (Medizinische Genetik und Angewandte Genomik)
Prof. Lars Zender (Translationale Gastrointestinale Onkologie)

Redaktion:

Yvonne Möller, wissenschaftliche Koordinatorin,
Zentrum für Personalisierte Medizin (ZPM)

Gestaltung & Layout: UngerDesign, Reutlingen

Druck: Chr. Killinger GmbH, Reutlingen

Bilder:

Fotolia (S. 1, 3, 5, 8, 11, 12, 14, 16)
Universität Tübingen, Jörg Jäger (S. 6, 7)

Quellen:

Nature (2014) doi:10.1038/507294a
Nature (2014) doi:10.1038/nature.2014.14842
The HUGO Journal (2013) doi:10.1186/1877-6566-7-1
European Journal of Cancer (2014) doi:10.1016/j.ejca.2013.08.008
vfa.de/personalisiert

