

Disease Interception und Präzisionsmedizin. Zukunft der Medizin: Gesundheit anders denken und Krankheit anders behandeln

Nils Krochmann*

Wenn wir an Medizin denken, denken wir an das Behandeln von bestehenden Krankheiten. Was ist aber, wenn es möglich wäre, Krankheiten zu verhindern, bevor sie entstehen? Dieser Paradigmenwechsel beschäftigt die Wissenschaft. Und können die Erkenntnisse, die uns helfen den Entstehungsprozess von Krankheiten zu verstehen und damit ggf. die Krankheit idealerweise zukünftig zu vermeiden, uns auch dabei helfen effektiver zu therapieren? Zwei Kernaspekte dieses Wandels „Disease Interception“ und „Präzisionsmedizin“ korrelieren eng miteinander. Sie erweitern unseren Blick auf Erkrankungen sowie Therapien.

Perspektivwechsel in der Medizin

In der Regel wird heute eine Erkrankung nach der Art ihrer Manifestation betrachtet. Welches Organ ist betroffen, wie schwer sind die Ausprägungen? Die Diagnose erfolgt oft erst auf Basis von Symptomen. Die Therapien sind häufig relativ wenig personalisiert. Anders in der Präzisionsmedizin: Der individuelle Entstehungsprozess einer Krankheit – z.B. der „molecular pathway“ – rückt vermehrt in den Fokus.

Zwar haben auch bisher individuelle Merkmale wie Alter, Geschlecht, bestehende Komorbiditäten und Präferenzen Therapieentscheidungen beeinflusst. Neu ist der Umfang der molekularen und genetischen Merkmale der Patientinnen und Patienten, die im Zuge präzisionsmedizinischer Ansätze für eine optimale Therapie zu berücksichtigen sind. Hierzu werden neue molekularbiologische, genetische oder immunologische Analysen eingesetzt. Die Präzisionsmedizin hat zum Ziel, Patientengruppen mit spezifischen Biomarkern bzw. „Drugable Targets“ zu identifizieren, welche dann

* Dr. Nils Krochmann ist Medizinischer Direktor Solide Tumore bei Janssen Deutschland.

besonders von einer entsprechenden zielgerichteten Therapie profitieren könnten.

Fokusshift in der Onkologie

Insbesondere die Krebsmedizin hat sich in den vergangenen 20 Jahren rasant weiterentwickelt. Während lange Zeit oft nur systemische Chemotherapien zur Verfügung standen, rücken nun vermehrt präzise wirkende Therapien in den Vordergrund. In der Vergangenheit wurden Tumore in der Regel primär nach ihrer Organmanifestation eingeteilt (z. B. Magen-, Lungen- oder Prostatakarzinom). Heute geht der Blick weiter und auch die Entstehungsprozesse werden zunehmend analysiert und fließen in die Einteilung ein. Denn Tumoren in einem Organsystem können unterschiedliche Tumorgenesetreiber zu Grunde liegen. Andererseits können auch Tumore aus unterschiedlichen Organsystemen auf den gleichen Treiber zurückgehen (Abb. 1).

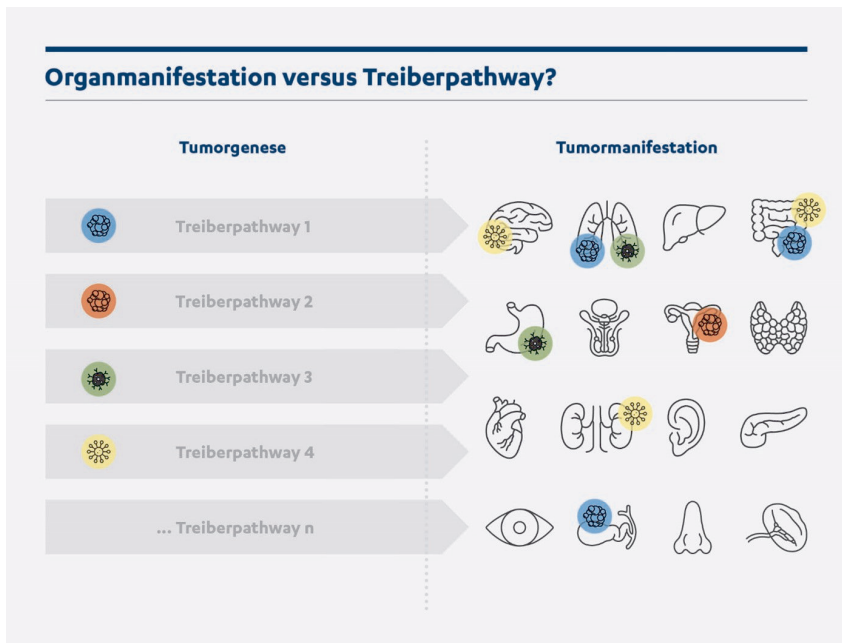


Abb. 1 Verschiedene Tumorgenesetreiber können unterschiedliche Organmanifestationen bedingen.

Daraus ergeben sich die zentralen Fragen: Können sich Tumore mit der gleichen Treibermutation bzw. demselben gestörten Pathway, aber unterschiedlichen Organmanifestationen nicht ähnlicher sein in ihrer Prognose und optimalen Therapie als solche mit gleichem Ursprungsgewebe, aber unterschiedlichen Treibern? Und ist es nicht therapeutisch sinnvoll, diese Tumore als Gruppe zu betrachten, unabhängig von ihrem Ursprungsgewebe?

Prozesse, Targets und Charakteristika

Hier setzt das Konzept der modernen Präzisionsmedizin an (Abb. 2). Durch molekulare Diagnostik lassen sich Biomarker identifizieren, die einen Hinweis auf therapeutisch nutzbare Angriffspunkte bieten oder einen solchen darstellen können. Bezieht man noch weitere individuelle Charakteristika des oder der Betroffenen mit ein, kann die Therapie weiter personalisiert und individualisiert werden. Ziel ist es, die richtige Behandlung zur richtigen Zeit auf den einzelnen Menschen mit seiner individuellen Krankheit auszurichten.

Damit sollen sich die Erfolgsraten moderner Therapien gegenüber vorhandenen Behandlungsoptionen steigern. Das bedeutet nicht nur eine bessere Wirksamkeit, sondern auch geringere Nebenwirkungen. Durch die zielgerichtete Therapie können gesunde Gewebe weniger beeinflusst und sogenannte off-target Effekte vermieden werden.

Insbesondere in der Onkologie hat die Präzisionsmedizin vielversprechende neue Biomarker-gestützte Behandlungsmöglichkeiten eröffnet. So haben sich zielgerichtete Therapien bei zahlreichen Tumortypen als lebensverlängernd erwiesen.¹ Doch auch in anderen Fachbereichen wie der Immunologie oder Neurologie kommt Präzisionsmedizin zunehmend zum Einsatz. Sicherlich wird sich diese Entwicklung in den kommenden Jahren weiter fortsetzen. Denn das Themenfeld ist komplex: Jeder Mensch ist einzigartig und seine Erkrankung auch!

1 Barr et al., *Blood Adv.* 2022;6(11):3440 ff.; Facon et al., *Lancet Oncol.* 2021;22(11):1582 ff.; Martin et al., *J Clin Oncol.* 2023;41(6):1265 ff.

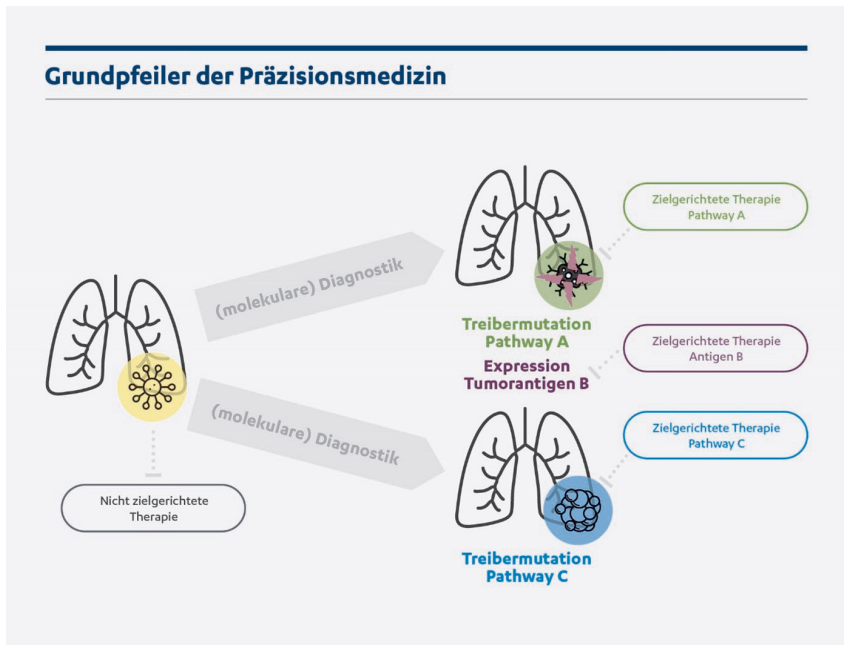


Abb. 2 Anhand molekularer Diagnostik lassen sich spezifische Targets für eine zielgerichtete Therapie identifizieren.

Präzisionsmedizin weitergedacht

Mit den Entwicklungen der Präzisionsmedizin wächst auch unser Verständnis hinsichtlich der Krankheitsentstehung. Wenn wir diesen Prozess in den Fokus rücken, dann wird klar, dass die gängige Betrachtung mit einem relativ abrupten Übergang von „Gesund“ zu „Krank“ nicht optimal ist. Meist gibt es einen fließenden Übergang. Nur weil eine Erkrankung noch nicht manifest bzw. nachweisbar ist, können dennoch die krankheitsbildenden Prozesse bereits in Gang sein (Abb. 3). Je früher eine entsprechende Diagnose dieser Prozesse und ggf. eine Intervention stattfinden können, umso besser könnten die Behandlungs- und letztlich die Heilungschancen sein. Und unter Umständen gäbe es die Möglichkeit, eine Krankheit ganz zu verhindern, wenn die zur Erkrankung führenden Prozesse noch vor Ausbruch unterbrochen werden. Das ist die Idee von „Disease Interception“.

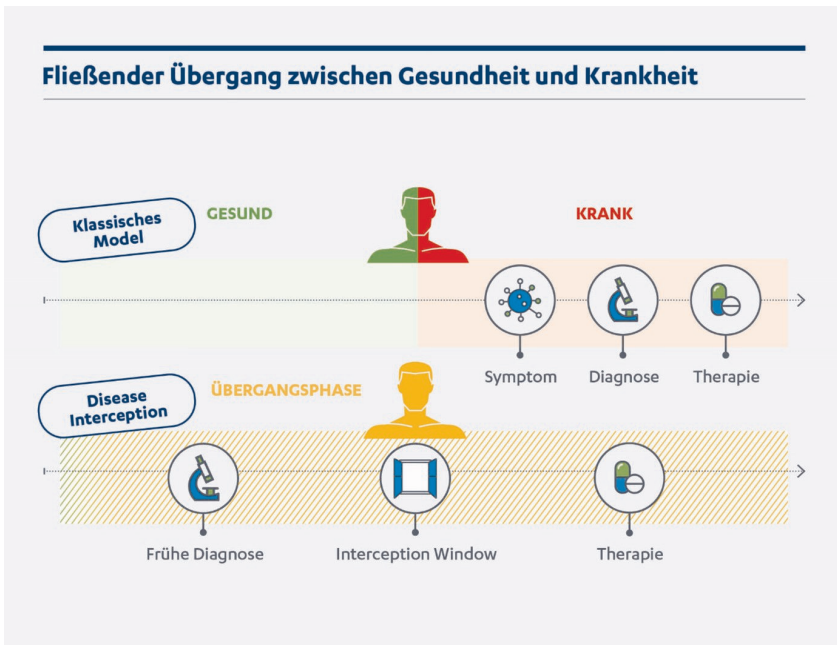


Abb. 3 Das Konzept „Disease Interception“ geht von einem fließenden Übergang von „Gesund“ nach „Krank“ aus. Krankheitsbildende Prozesse können bereits in Gang sein, auch wenn eine Krankheit noch nicht manifest ist.

Danach soll die Therapie im sogenannten „Interception Window“ eingeleitet werden. Dies beschreibt das Zeitfenster, in dem die Erkrankungstreiber bzw. die obligat oder mit hoher Wahrscheinlichkeit zu der Krankheit führenden Prozesse bereits in Gang sind, die Erkrankung selbst aber noch nicht manifest vorhanden ist. Durch eine präzise und personalisierte Therapie könnte die Chance bestehen, die Manifestation der Erkrankung zu verzögern, aufzuhalten oder sogar zu verhindern. Besonders geeignet für diesen innovativen Ansatz sind Krankheiten mit langen Vorstufen, die sich über mehrere Jahre entwickeln. Dazu zählen zum Beispiel onkologische oder psychiatrische Krankheitsbilder sowie Autoimmunerkrankungen. Beim Hochrisiko Smoldering Myeloma, einer Vorstufe des Multiplen Myeloms, wurden beispielsweise Biomarker identifiziert, die mit 50- bis 80-prozentiger Wahrscheinlichkeit auf die Entwicklung eines manifesten Lym-

phoms mit Organschäden innerhalb von ein bis zwei Jahren hinweisen.² Und im Bereich Alzheimer-Demenz wird an der Entwicklung von Biomarkern geforscht, um Menschen mit sehr hohem Erkrankungsrisiko erkennen zu können.

Innovative Medizin wirft Fragen auf

Sowohl Präzisionsmedizin als auch Disease Interception erfordern eine komplexe molekulare Diagnostik. Die Wissenschaft hat hier viele Fortschritte gemacht und die Entwicklung geht weiter. Um die Konzepte zu etablieren und die Umsetzung zu stärken, sind aber weitere Schritte notwendig. Wichtig ist,

1. in der Medizin ein grundsätzliches Umdenken zu erreichen. Es muss etabliert werden, dass der Übergang von Gesundheit zu Krankheit als Kontinuum zu verstehen ist.
2. die Möglichkeiten der Datenerhebung zu verbessern. Um Grundlagen und Zusammenhänge zu verstehen, Muster von Krankheitsverläufen zu erkennen und die Wahrscheinlichkeit für ein Therapieansprechen bestimmen zu können, braucht es eine gute Datengrundlage.
3. die Rahmenbedingungen des Gesundheitssystems anzupassen, um zu klären, welche Anforderungen für eine Zulassung zu erfüllen sind, wie eine Nutzenbewertung adäquat erfolgen kann und welche Regeln für eine Erstattungsfähigkeit gelten sollen.
4. sich den ethischen Fragen zu stellen, zum Beispiel: Wie gehen wir mit dem individuellen Recht auf Nichtwissen um? Was tun, wenn zwar eine frühe Diagnose, aber noch keine Therapie möglich ist? Wie hoch muss das Risiko für eine Erkrankung sein, um eine Intervention zu rechtfertigen?

Um konsensfähige Antworten zu erhalten, ist schon jetzt eine intensive Diskussion aller Beteiligten in der Gesundheitsversorgung wichtig und notwendig. Jeder und jede ist gefordert, daran konstruktiv mitzuarbeiten, die bestehenden Ansätze weiterzuentwickeln und Lösungen für die offenen Fragen zu finden. Ziel ist es, der Weiterentwicklung der Medizin in diesem Bereich Rechnung zu tragen und letztlich Innovationen zu den Menschen zu bringen.

2 Rajkumar et al., Blood Cancer Journal 2022;12:129.

Digitalisierung als Schlüsselfaktor

Ein essenzieller Faktor ist der Ausbau der Digitalisierung, ohne die eine umfassende Datenerhebung nicht möglich ist. Künstliche Intelligenz hilft bereits heute in vielen Prozessen – wie bei der Diagnostik in der Präzisionsmedizin. Genom-, Proteom- und Mikrobiomanalysen werden einfacher und schneller. Algorithmen unterstützen bei der Auswertung großer Datenmengen und liefern Hinweise auf therapeutische Ansatzpunkte für eine Frühintervention. Wir sollten offen sein gegenüber den Chancen, die uns solche Datenerhebungen bieten. Gleichzeitig gilt es, das Bewusstsein für die Risiken zu schärfen und aktiv Wege zu erschließen, um anonymisierte Datensätze sicher zu generieren und persönliche Daten zu schützen.

Darüber hinaus beschäftigt uns heute schon intensiv die Fragestellung, wie sich der Nutzen von modernen, personalisierten Therapien valide darstellen lässt. Bei der Präzisionsmedizin ist häufig die Durchführung klassischer Phase-III-Studien mit mehreren Hundert Teilnehmenden nicht möglich. Die angesprochenen Patientenpopulationen sind zu klein für solche Vergleiche und auch die Zahl der potenziellen Vergleichstherapien nimmt durch die Präzisionsmedizin selbst mit ihren spezifischen Therapieansätzen stark zu. Diese und andere Aspekte führen dazu, dass die Durchführung „klassischer“ randomisierter Phase-III-Studien zunehmend schwieriger wird und manchmal praktisch unmöglich ist.

Randomisierte klinische Studien bleiben zwar der Goldstandard, aber es bedarf aus o.g. Gründen auch der Nutzung und der Akzeptanz ergänzender wissenschaftlicher Methoden mit hoher Qualität und Aussagekraft. Wenn wir verhindern wollen, dass innovative Medizin durch teilweise überholte und praktisch nicht immer erfüllbare Anforderungen in der Nutzenbewertung ausgebremst wird, müssen wir diese weiterentwickeln. Mögliche Ansätze wären beispielsweise, die Nutzung von Daten aus der Versorgungsrealität und von synthetischen Kontrollarmen zu akzeptieren. Auch die Akzeptanz von bestehenden und die Entwicklung von neuen relevanten intermediären Endpunkten zum Aufzeigen der Patientenrelevanz von Therapien wären denkbare Optionen.

Fazit

Die Präzisionsmedizin ist ein innovativer Ansatz zur maßgeschneiderten Behandlung, der die patientenindividuelle Erkrankung betrachtet. Dabei

wird vor allem auf molekularpathologische Unterschiede und Targets sowie auf genetische Treiber fokussiert, aber auch weitergefasste individuelle Aspekte der Menschen werden berücksichtigt. Die krankmachenden oder eine Erkrankung unterhaltenden Prozesse rücken in den Fokus der Therapie. Die visionäre Idee des Konzeptes „Disease Interception“ geht noch einen Schritt weiter: Man will so früh in den Krankheitsprozess eingreifen, dass die Krankheit gar nicht zum Ausbruch kommt und verhindert werden kann. Damit die individualisierte Medizin ihr Potenzial ausschöpfen kann, sind noch viele Fragen offen, für die es gemeinschaftlich Lösungen zu finden gilt. Der Ausbau der Digitalisierung, die notwendigen Anpassungen der Rahmenbedingungen für Zulassung und Nutzenbewertung von Therapien sowie Antworten auf ethische Fragen sind nur einige der zentralen offenen Punkte.

Literaturverzeichnis

- Barr, P. M. / Owen, C. / Robak, T. / Tedeschi, A. / Bairey, O. / Burger, J. A. / Hillmen, P. / Coutre, S. E. / Dearden, C. / Grosicki, S. / McCarthy, H. / Li, J.-Y. / Offner, F. / Zhou, C. / Hsu, E. / Szoke, A. / Kipps, T. J. / Ghia, P.: Up to 8-year follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia, *Blood Adv.* 2022;6(11):3440–3450 (<https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021006434>).
- Facon T. / Kumar, S. K. / Plesner, T. / Orlowski, R. Z. / Moreau, P. / Bahlis, N. / Basu, S. / Nahi, H. / Hulin, c. / Quach, H. / Goldschmidt, H. / O'Dwyer, Michael / Perrot, a. / Venner, C. P. / Weisel, K. / Mace, J. R. / Rage, N. / Tiab, M. / Macro, M. / Frenzel, L. / Leleu, X. / Ahmadi, T. / Wang, J. / van Rumpelbergh, R. / Uhlar, C. M. / Tromp, B. / Delioukina, M. / Vermeulen, J. / Usmani, S. C.: Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAiA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial, *Lancet Oncol.* 2021; 22(11):1582–1596 ([https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00466-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00466-6)).
- Martin, T. / Usmani, S. Z. / Berdeja, J. G. / Agha, M. / Cohen, A. D. / Hari, P. / Avigan, S. / Deol, A. / Htut, M. / Lesokhin, al. / Munshi, N. C. / O'Donnel, E. / Stewart, a. K. / Schecter, J. M. / Goldberg, J. d. / Jackson, C. C. / Yeh, T.-M. / Banerjee, a. / Allred, A. / Zudaire, E. / Deraedt, W. / Olyslager, Y. / Zhou, C. / Pacaud, L. / Madduri, D. / Jakubowiak, A. / Lin, Y / Jagannath, S.: Ciltacabtagene Autoleucel, an Anti-B-cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy, for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: CARTITUDE-1 2-Year Follow-Up, *J Clin Oncol.* 2023;41(6):1265–1274 (<https://doi.org/10.1200/JCO.22.00842>).
- Rajkumar S. V. / Kumar, S. / Lonial, S. / Mateos, M. V.: Smoldering multiple myeloma current treatment algorithm, *Blood Cancer Journal* 2022;12:129 (<https://doi.org/10.1038/s41408-022-00719-0>).