

Intelligenter Einsatz geeigneter Biomarker

Wie rasch wirkt ein Wirkstoff, über welchen Mechanismus wirkt er im Menschen und wie lange bleibt er aktiv? Um diese Fragen zuverlässig zu klären, hat die Nycomed GmbH unter Federführung von Prof. Dr. Martin Elmlinger ein effizientes, den Bedürfnissen des Unternehmens angepasstes Konzept der Biomarker-Entwicklung aufgestellt, das sich an den Phasen und Erfordernissen einzelner Projekte orientiert. Bis zu fünf neue Biomarker-Tests werden jährlich entwickelt, mit dem Ziel, die Markteinführung neuer Medikamente zu beschleunigen.



Prof. Dr. Martin Elmlinger, Leiter der Abteilung Biomarkerentwicklung bei Nycomed, mit Mitarbeiterin Marion Eisenhauer.
© Catarina Specht, Nycomed GmbH

„Maximale Sicherheit bei optimaler Wirkung“ lautet die Devise von Martin Elmlinger und seinem zwölfköpfigen Team der Abteilung Biomarker-Entwicklung beim forschenden Pharmaunternehmen

Nycomed. Die aus Biologen, Technikern, Chemikern und Mathematikern zusammengesetzte Mannschaft macht sich messbare Größen, wie zum Beispiel biochemische Moleküle oder Körperfunktionen zunutze, um in der Wirkstoffentwicklung die Zusammenhänge zwischen der tatsächlich wirksamen Dosis eines Arzneimittels und seines Abbaus im Körper zu messen und mathematisch zu beschreiben. Hierbei macht sich das Team zunutze, dass jeder Krankheitsprozess eines Patienten auf molekularer Ebene widergespiegelt wird. Gefunden und genutzt werden bei der Untersuchung neuer potenzieller Wirkstoffkandidaten Biomarker unter anderem anhand von Blutuntersuchungen oder Ausscheidungsprodukten wie Urin oder Speichel.

„Blut ist dabei immer noch das gängigste Ausgangsmaterial, da es leicht zugänglich ist und alle möglichen Zelltypen enthält, die wie andere Körperzellen auch auf die Wirkstoffe spezifisch reagieren“, beschreibt Martin Elmlinger. Prinzipiell kann man Biomarker aber in allen Geweben und Flüssigkeiten des Körpers messen. „Im Trend aber noch nicht sehr ausgereift“ sind Elmlinger zur Folge unter anderem Tests mit Speichel oder auch der Flüssigkeit des Gelenkspaltes, die zum Beispiel bei rheumatoider Arthritis für Biomarkermessungen ein sehr gutes Material darstellt, obwohl deren Menge stark limitiert ist. Bei Lungenerkrankungen wie Asthma oder COPD hingegen ist die Lungenflüssigkeit wiederum sehr aussagekräftig. Allerdings ist deren Gewinnung über eine Bronchoskopie schwierig und nicht ungefährlich. Bei Krebspatienten werden Biomarker meist direkt in Gewebeproben histopathologisch gemessen.

„Im Jahr entwickeln wir mit unserem kleinen, aber hocheffizienten Labor-Team bis zu fünf neue Biomarker-Tests, die in klinischen Studien auch eingesetzt werden“, sagt Martin Elmlinger, der neben seiner Tätigkeit bei Nycomed auch eine Professur an der Universität Tübingen inne hat. Wie er berichtet, arbeitet die Abteilung derzeit an insgesamt zwölf Projekten von Wirkstoffen, die verschiedene Stadien der Entwicklungs-Pipeline einschließen. Ein kleinerer Anteil davon befindet sich noch in der späten Forschungsphase, rund die Hälfte und somit der Hauptbereich machen Wirkstoffe aus, die von den klinischen Entwicklungsabteilungen der Nycomed GmbH gerade in die Erstanwendung am Menschen gebracht werden. Knapp ein Drittel umfasst dabei auch den Entwurf von Biomarkerkonzepten für marktnahe Wirkstoffe, die in großen klinischen Studien erprobt werden. Hierbei spielen Biomarker eine besondere Rolle - gerade auch für bereits vermarktete Arzneimittel, da sie oft helfen, für einen bewährten Wirkstoff eine Erweiterung des Anwendungsspektrums zu erzielen.

Anwendungsorientierung statt reiner Grundlagenwissenschaft

Für alle unterschiedlichen Entwicklungsphasen haben Martin Elmlinger und sein Team ein angepasstes Konzept entwickelt. Die Marschroute der Biomarker-Abteilung ist dabei ganz klar vorgegeben: Fokus auf reine Anwendungsaspekte in der Arzneimittel-Entwicklung und keine Grundlagenwissenschaft betreiben. „Wir gehen wissenschaftsbasiert vor und nutzen bekanntes Wissen aus unseren eigenen Forschungsabteilungen (u.a. Biologie) aber auch aus wissenschaftlichen Publikationen in Medizin, Biologie und Pharmakologie über Biomarker“, so Martin Elmlinger.

Je nach Entwicklungsstufe eines Wirkstoffs werden von ihm und seinen Mitarbeitern folgende Typen von Biomarkern eingesetzt. In den frühen Entwicklungsprojekten (Vorklinik bis klinische Phase 1a) werden wirkstoffspezifische bzw. das Wirkungsprinzip (Target) widerspiegelnde Biomarker-Tests entwickelt und validiert. Durchgeführt werden diese bei der Nycomed GmbH zumeist an isoliertem frischen Humanblut von freiwilligen Spendern. „Mit diesen sogenannten Target-related markers untersuchen wir frühe pharmakodynamische Effekte der Wirkstoffe wie z.B. die Schnelligkeit ihrer Wirkung. Ebenfalls im Vordergrund steht die Frage, wie sich eine bestimmte Dosierung auf diese Primärwirkung auswirkt“, erklärt Prof. Martin Elmlinger. Die anhand der

Änderung von Biomarkern gemessenem Primärwirkungen werden dann bei den Pharmakometrikern der Nycomed GmbH in Beziehung zu den an den gleichen Zeitpunkten nach Wirkstoffgabe gemessenen Wirkstoffkonzentrationen gesetzt.

Aus dieser Beziehung werden mathematische Modelle entwickelt, welche die Dynamik des Wirkstoffes beschreiben. Sie dienen dazu, später zu entscheiden, wie oft welche Dosis verabreicht werden muss oder ob im ungünstigsten Fall sogar eine vernünftige Darreichung gar nicht möglich ist. „Beispielsweise würde es keinen Sinn machen, ein Arzneimittel zu entwickeln, das mehrmals am Tag als Infusion verabreicht werden muss. Daher ist es ein wichtiges Entwicklungsziel, dass ein Medikament am besten ein- oder höchstens zweimal täglich oral als Tablette verabreicht werden kann. Ist die Anwendung zu kompliziert, treten häufig Anwendungsfehler auf, welche den Therapieerfolg beeinträchtigen können“, betont Martin Elmlinger.

Krankheits-Biomarker und Stratifizierungs-Biomarker



Mit seinem Team sorgt Martin Elmlinger dafür, dass neu entwickelte Arzneimittel optimal wirken. © Catarina Specht, Nycomed GmbH

Für Projekte ab klinischer Phase 2a, bei der erstmals eine Anwendung an einschlägigen Patienten geprüft wird, sowie in großen klinischen Patientenstudien (Phase-3-Studien) und Patientenstudien nach Markteinführung zur Erweiterung des therapeutischen Anwendungsgebietes des Wirkstoffes (Phase-4-Studien) entwickelt die Nycomed GmbH Biomarkerkonzepte, anhand derer in den klinischen Studien neben den Target-related-Markern überwiegend Krankheits-Biomarker (disease biomarker) gemessen werden. „Diese dienen zur Unterstützung und zur Entscheidungsfindung bei der Beurteilung klinisch-therapeutischer Effekte eines Wirkstoffes und zur Erklärung, über welchen molekularen Krankheitsmechanismus (Mode-of-Action) der Wirkstoff genau wirkt“, so Martin Elmlinger.

Zur besseren Auswahl geeigneter Patienten für ein Krankheitsbild oder von geeigneten Probanden, die keine Stoffwechselanomalien haben, verwendet die BD-Abteilung Stratifizierungs-Biomarker, sprich Gensignaturen oder spezielle Genmuster. „Dies schränkt zwar später unter Umständen die Breite der therapierbaren Patientenpopulation etwas ein, dafür weiß man aber mehr über die Sicherheit und das optimale Wirkungsspektrum des Wirkstoffes bei diesen Patienten“, erklärt Elmlinger, der die Biomarker-Abteilung bei Nycomed und ehemals ALTANA Pharma von Anfang an aufgebaut hat.

Nur ganz knifflige Tests im eigenen Labor

Elmlingers Handschrift zeigt sich insbesondere daran, dass unter seiner Leitung eine Biomarker-Strategie aufgebaut wurde und praktiziert wird, die auf den reinen Forschungsansatz, für den enorme personelle Ressourcen, Zeit und Geld aufgewendet werden müssen, verzichtet. „Wir arbeiten komplett wissenschaftsbasiert und verfolgen eine stark kreuzfunktionale Orientierung unserer Mitarbeiter sowie eine Fokussierung auf Wirkstoff-Entwicklungsprojekte“, betont er. Alle reinen Biomarker Routine-Laborservices werden ausgegründet, nur die ganz kniffligen Labortests im eigenen Labor entwickelt und dann für die Routinemessung an Labor-Servicepartner übergeben. Das BD-Konzept ist somit fest an die Strukturen, Zeitschienen und das Budget des Unternehmens angepasst.

Für eine schnellere Markteinführung neuer Wirkstoffe werden bei Nycomed so viele Parameter wie möglich innerhalb einer klinischen Studie gemessen. „Dadurch lernen wir viel rascher über den Wirkstoff und können klinische Entwicklungsprogramme straffen“, berichtet Elmlinger. Als Werkzeug im Arbeitsalltag dienen ihm und seinen Mitarbeitern Immuntests (ELISA, multiplex-ELISA, Immunblot, Immuncyto und -histochemie), DNA und RNA-Expressionsmessungen mit chipbasierten Technologien (z.B. Illumina, Affymetrix) sowie die Massenspektrometrie und Gaschromatographie. Target-related Biomarker werden meist in In-vitro-Testsystemen mit Vollblut gemessen.

Herstellungsverfahren bestimmt Vorgehensweise

Bei der Findung und Analyse von Biomarkern setzen Prof. Martin Elmlinger und sein Team bei klassischen chemischen Arzneimitteln wie Nycomeds Pantozol gegen die Refluxkrankheit auf eine andere Herangehensweise als bei gentechnisch hergestellten biochemischen Präparaten. „Bei letzteren steht die Sicherheit noch stärker im Vordergrund, das heißt hier werden viele Sicherheitsbiomarker gemessen, die zum Beispiel frühzeitig Aufschluss über das Entgleisen des Immunsystems geben“, führt Elmlinger an. Da die gentechnisch hergestellten Antikörper meist in Immunreaktionen involviert sind, muss man bereits bei In-vitro-Versuchen eine immunmodulatorische Wirkung ausschließen. Nycomed lässt hierbei umfangreiche In-vitro-Begleitversuche laufen, die sich überwiegend auf Biomarker stützen. „Auch bei der Entwicklung klassischer chemischer Arzneimittel, zu denen auch unser im Zulassungsprozess befindliches neues Medikament Daxas® für COPD-Patienten gehört, wurde ebenfalls unter anderem mithilfe modernster Technologien wie Biomarker und Pharmakometrik optimiert und entwickelt“, erzählt der Leiter der BD-Abteilung.

Zwischen präklinischer Forschung und klinischer Entwicklung

Wesentlicher Bestandteil der Arbeit und gleichzeitig Herausforderung der Forscher ist dabei die Translation, d.h. „Übersetzungsarbeit“ von durch Biomarker am Tier gewonnenen pharmakologischen Daten zum Wirkstoff auf die Situation beim Menschen. Obwohl viele Biomarker in präklinischen Modellen problemlos messbar sind, liegt die eigentliche Herausforderung darin zu prüfen, ob die für eine bestimmte Erkrankung im Tier repräsentativen Biomarker auch im Menschen aussagefähig sind. „Die translationale Entwicklung soll gerade die Unberechenbarkeit verringern, wenn man vom Tierexperiment zum Menschen geht“, macht Prof. Martin Elmlinger deutlich. Um dem zu begegnen, verfolgt man bei Nycomed in den Humanstudien bezüglich der Biomarker meist zunächst einen eher explorativen, jedoch immer noch wissensbasierten BD-Ansatz.

„Wir stellen ein größeres Set aus selbstentwickelten und teils kommerziell verfügbaren Biomarker-Tests zusammen, das auf Wissen im Tierversuch und auf Wissen aus der Literatur zu Tier und Mensch zurückgeht“, erzählt Prof. Martin Elmlinger. Diese Markersets werden dann getestet und danach eine Auswahl der nützlichen Marker getroffen, die dann in größeren klinischen Studien bzw. in Patienten gemessen werden. Diese Strategie hat das Team für spezifische Marker für das weit verbreitete Krankheitsbild der chronisch obstruktiven Bronchitis (COPD) verfolgt. COPD ist verbunden mit einer chronischen Entzündung und einer schleichenden Zerstörung der Lungenepithels. „So hat sich beispielsweise der diagnostische Entzündungsmarker hCRP (humanes C-reaktives Protein), der auch bei sonstigen Entzündungen diagnostisch eingesetzt wird, als nützlich erwiesen“, berichtet der Leiter der BD-Abteilung von Nycomed. Je nach Art der Krankheit ist die Übertragbarkeit von Erkenntnissen vom Tiermodell auf den Menschen unterschiedlich aussagekräftig. Für viele Erkrankungen gibt es daher noch keine vernünftigen Modelle im Tier.

Fachbeitrag

25.01.2010

mst

BioLAGO

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Informationen

Prof. Martin W. Elmlinger, Ph.D. Director Biomarker Development (RDP/BD) Nycomed GmbH
Byk-Gulden Straße 2D-78467 Konstanz E-Mail: martin.elmlinger(at)nycomed.com

Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers

[Startseite](#)

