

Personalisierte Medizin

Mit Big Data genauer therapieren

Mit Big Data lässt sich die Therapie für Krebspatienten personalisieren. Das hat eine internationale Forschergruppe am Beispiel der akuten myeloischen Leukämie (AML) gezeigt. Mit dem Machbarkeitsnachweis sei „ein bedeutender Schritt zum standardmäßigen Einsatz genetischer Technologien in der personalisierten Medizin“ getan, urteilen die Autoren der Studie.



Prof. Dr. Hartmut Döhner
© Uni Ulm / Eberhardt

Das Ergebnis einer retrospektiven Studie¹: Bei Einsatz von Big Data wäre jeder dritte AML-Patient anders therapiert und möglicherweise jedem zehnten jungen Patienten eine Stammzelltransplantation erspart worden. Die Wissensdatenbank stützte sich auf genetische und klinische Daten von 1.540 Patienten der österreichisch-deutschen AML-Studiengruppe. Verantwortlich für ihren Aufbau sind Dr. Peter Campbell, Krebsgenomik-Experte am Wellcome Trust Sanger Institute, und der renommierte Ulmer Hämatologe Prof. Dr. Hartmut Döhner.

Die Nutzung von Big Data erlaube eine viel genauere Vorhersage des Krankheitsverlaufs, als es heute in der Klinik möglich sei. Damit lasse sich eine „personalisierte Behandlungsentscheidung treffen, die den individuellen Patientenmerkmalen entspricht“, resümiert Seniorautor Campbell.

Teurer, aber lohnender Aufwand

Döhner gibt gleichwohl zu bedenken, dass der Aufbau solcher Datenbanken teuer und in der

Pflege aufwendig sei: „Man benötigt Daten von Tausenden Patienten und allen Tumorarten, um akkurate Prognosen stellen zu können. Jetzt, da genetische Untersuchungen zum Standard werden, können wir von bereits behandelten Patienten lernen. Unsere Veröffentlichung gibt erste Hinweise, dass sich der Aufwand lohnt und wie eine solche Datenbank eingesetzt werden könnte.“

Die Autoren hatten auch gesundheitsökonomische Aspekte erörtert und die ‚eingesparten‘ teuren Transplantationen den deutlich niedrigeren Kosten für einen Genomtest gegenübergestellt. Was die Studie erleichtert haben dürfte: Jüngst hatte das Konsortium die molekulare Taxonomie der AML verfeinert und elf molekulare Untergruppen beschrieben². Das Prinzip dieser nur Forschern zugänglichen Wissensdatenbank sei auf andere Krebsarten übertragbar, postulieren die Wissenschaftler. Die Forscher hatten 111 Krebs-Gene statt der sonst in der Klinik üblichen neun AML-Gene und das klinische Datenmaterial der 1.540 AML-Patienten erneut untersucht. Erstautor und Bioinformatiker Moritz Gerstung vom European Bioinformatics Institute entwickelte auf dieser Datenbasis vielstufige statistische Modelle, womit sich die Wahrscheinlichkeit von Remission, Rückfall und Sterblichkeit vorhersagen ließ.

Nächster Schritt mit Mega-Datenbank „HARMONY“

Der Ulmer Heisenberg-Professor für personalisierte Tumorthherapie Lars Bullinger kennt die Hürden, die der Präzisionsonkologie noch den Weg in die klinische Regelversorgung versperren. Eine Hürde ist die Tumoheterogenität: Kein Tumor gleicht dem anderen, selbst innerhalb ein und desselben Patienten nicht. Diesem Umstand will die europäische Innovative Medicines Initiative (IMI) mit einer Mega-Datenbank namens HARMONY (Healthcare Alliance for Resourceful Medicines Offensive against Neoplasms in Hematology) zu sieben Blutkrebskrankungen Rechnung tragen. Dort legen alle großen Studiengruppen ihre Daten zusammen, auch die der beteiligten Pharma-Unternehmen, nachdem sie auf einen einheitlichen Datenstandard gebracht wurden. Damit erreicht man, so Bullinger, der in diesem 40-Millionen-Euro-Projekt eine Art Supervisor ist, die statistische Relevanz, um auch fein abgestufte Mutationen in Tumorgenomen aufzuschlüsseln und so schneller auf Therapien für bestimmte Subgruppen der Erkrankungen zu schließen.

Versuche mit der Datenwolke

Die rasch wachsende Datenmenge stellt die Gesundheitsversorgung vor Probleme. Mediziner können nicht immer auf standardisierte, lesbare und anwendbare Daten zugreifen. Die Arbeit mit Datenbanken wie dem European Genome-Phenome Archive wird immer schwieriger, weil es fast unmöglich ist, die Petabyte an Daten herunterzuladen. Deshalb starten wir am DKFZ Initiativen zur Datenwolke, berichtet Dr. Matthias Schlesner, Bioinformatiker am DKFZ. Inzwischen kosten Vorhalten und Auswerten mehr als das Sequenzieren selbst, sagt Schlesner. Für die künftige bioinformatische Infrastruktur seien auf vielen Ebenen neue Technologien wie Komprimierung, neue Methoden wie maschinelles Lernen oder „Deep Learning“ nötig.

Noch wird das Patientengenom in Krebszentren nicht standardmäßig untersucht, wohl aber diejenigen Genmutationen, die „eine unmittelbare therapeutische Konsequenz haben“ (Bullinger). Die Ulmer mit ihrem Hämatologie-Schwerpunkt führen eine Paneldiagnostik durch, untersuchen die 100 häufigsten bei der Leukämie mutierten Gene. Diese Kosten übernehmen die Krankenkassen nach Bullingers Erfahrung teilweise bereits bzw. bezahlen die Sequenzierung einer bestimmten Anzahl von Genen. Die Exomsequenzierung sei schon auf dem Weg in die Routineanwendung, absehbar sei das für die Genomsequenzierung, sagt Schlesner, Gruppenleiter für Computational Oncology am DKFZ in Heidelberg. Dort gibt es Pilotprojekte zur klinischen Anwendung der Genomsequenzierung wie das INFORM-Register (INdividualized Therapy FOR

Relapsed Malignancies in Childhood) oder im Rahmen des Precision Oncology Program des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen Heidelberg (NCT POP) und des Heidelberg Center for Personalized Oncology (DKFZ-HIPO).

Es fehlt an molekularbiologisch versierten Ärzten



Prof. Dr. Lars Bullinger
© Uni Ulm / Eberhardt

Noch ist Genomdiagnostik relativ teuer und kostet Zeit, die den Medizinern bei akuten Krebserkrankungen fehlt. Die Auswertung von Tumor- und gesundem Gewebe dauert zwei bis drei Monate, eine Paneldiagnostik nur drei Tage und kostet rund 300 Euro zum Selbstkostenpreis, rechnet Lars Bullinger vor. Unter Umständen kann schneller ausgewertet werden, dann geht es deutlich unter vier Wochen, sagt Schlesner. Therapiert man mit neuen zielgerichteten Substanzen, die im Monat bis zu 10.000 Euro kosten, wären nach Bullingers Rechnung 1.000 Euro für die Genomdiagnostik pro Patient gut investiert, wenn sich damit die 50 Prozent der Patienten herausfischen lassen, die von diesem Medikament nicht profitieren.

Meist jedoch reicht die Auswertungszeit für solide Tumoren aus, sagt Prof. Dr. Stefan Fröhling vom NCT in Heidelberg. Der Oberarzt und Sektionsleiter leitet das Präzisionsonkologieprogramm am NCT. Seiner Erfahrung nach fehlen molekularbiologisch versierte Ärzte, die die Genomdaten medizinisch bewerten, das sei das „Nadelöhr“.

So wie Hämatologen in der Onkologie oft eine Vorreiterrolle einnahmen, so wegweisend könnte auch das europäische HARMONY-Projekt werden, mit der die Public-private-Partnership-Initiative IMI erstmals das Feld der Onkologie betritt. Lars Bullinger sieht es als Vorteil, dass alle HARMONY-Akteure die gesamte Wertschöpfungskette abdecken, von Akademia, Krankenkassen, HTA-Organisationen (wie die britische NICE), Regulierungsbehörden, Patientenvertretungen bis zu Pharmaunternehmen.

Patient rückt wieder in den Blick

In HARMONY sollen akademische Zentren Datensätze aus großen Registerstudien oder Tumorregistern einspeisen. Das verbreitert die Datenbasis, weil auch nach Standardprotokoll therapierte Patientendaten einfließen, und es hilft, so Bullinger, die Ergebnisse klinischer Studien zu entzerren, deren Teilnehmer oft nicht repräsentativ für die Krankheitspopulation seien. Damit erhalte man belastbare Informationen über die Therapiekosten und auch darüber, wie lange Patienten von dieser profitieren. Vor allem aber liefern sie Aussagen zur Lebensqualität der Patienten für die Zeit, die sie länger leben. Diese Aspekte seien noch vor zehn bis 15 Jahren vernachlässigt worden, konstatiert Bullinger. Dem riesigen Datenpool hofft man auch Antworten auf gesundheitsökonomische Fragen zu entlocken, wie sie der Ulmer Wissenschaftler beispielhaft formuliert: „Gebe ich das Geld eher dafür aus, um ein sehr teures Medikament zu finanzieren, das wenigen Patienten nicht viel nutzt, oder setzt man das Geld für eine vernünftige Diagnostik ein, damit die vorhandenen Medikamente besser eingesetzt werden können, um damit viel mehr Menschenleben zu retten?“

Neues Design für klinische Studien

Dem Vorwurf von Vertretern evidenzbasierter Medizin, die Präzisionsonkologie setze auf Korrelation statt auf Kausalität, kann Stefan Fröhling nichts abgewinnen. Zu vielen Mutationen gebe es den laborgestützten Nachweis entsprechender Krankheitsmechanismen. Er wie Bullinger sehen ein anderes Problem: Je besser die molekulare Charakterisierung von Tumoren fortschreitet, desto kleiner werden die Patientengruppen, was die Durchführung klinischer Studien erschwert. Es sei nötig, das Design klinischer Studien zu überdenken. Viel wichtiger werde die Differentialtherapie, nicht die schiere Zahl von Patienten, so Fröhling.

Originalpublikation:

¹ Gerstung, M. et al.: Precision oncology for acute myeloid leukemia using a knowledge bank approach, 2017, DOI:10.1038/ng.3756

² Papaemmanuil, E. et al.: Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia, doi: 10.1056/NEJMoa1516192

Literatur:

<http://www.ebi.ac.uk/about/news/press-releases/cancer-genetics-refine-treatment-decisions>

<http://www.sanger.ac.uk/news/view/best-treatment-option-written-cancer-s-genetic-script>

<https://www.genome.gov/sequencingcosts/>, aktualisiert am 06.07.2016

Schlesner, M.: Übersicht – Chancen und Herausforderungen von Big Data in der Onkologie, 2016, DOI: 10.1055/s-0042-109379

Tannock, I., Hickman, J.: Limits to Personalized Cancer Medicine, 2016, DOI: 10.1056/NEJMs1607705

Manolio, T., Abramowicz, M. et al.: Global implementation of genomic medicine: We are not alone, 2015, DOI: 10.1126/scitranslmed.aab0194

vfa, 02.02.2017, Krebsmedikamente im EU-Zulassungsverfahren sowie zugelassene Krebsmedikamente, die noch nicht auf den deutschen Markt gebracht wurden (ohne Biosimilars), <https://www.vfa.de/download/krebsmedikamente-in-zulassung.pdf>

Positionspapier der BIO Deutschland zur Anwendung von Big-Data im Gesundheitswesen, Dezember 2016, <https://www.biodeutschland.org/de/positionspapiere/positionspapier-zur-anwendung-von-big-data-im-gesundheitswesen.html>

Fachbeitrag

04.05.2017

Walter Pytlik

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Informationen

Prof. Dr. Lars Bullinger,
Universitätsklinikum Ulm, Innere Medizin III,
Sektion Onkologie
Tel.: +49 (0)731 500-45501
E-Mail: lars.bullinger(at)uniklinik-ulm.de

Dr. Matthias Schlesner
Division Theoretical Bioinformatics (B080)
Head of Computational Oncology Group
Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
Tel.: +49 (0)6221 42-2720
E-Mail: m.schlesner(at)dkfz.de

Prof. Dr. Stefan Fröhling
NCT, Deutsches Krebsforschungszentrum/ Universitätsklinikum Heidelberg
Tel.: +49 (0)6221 56-35212
E-Mail: stefan.froehling(at)nct-heidelberg.de

- ▶ HARMONY | IMI - Innovative Medicines Initiative
 - ▶ Applied & Translational Genomics Cloud (ATGC)
 - ▶ INFORM-Register
-

Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Biobanken – Schatztruhen für die biomedizinische Forschung



Data-Mining: Neue Chancen für Medizin und Gesundheit



Big Data – das große Versprechen der neuen digitalisierten Welt



Mit molekularer Diagnostik zur Biomarker-basierten personalisierten Therapie

Bioinformatik

Diagnostik

eHealth

Krebs

Autoimmunerkrankung

Leukämie

Datenbank

DKFZ

Data Mining