

■ „Jeder Tumor braucht seine eigene Diagnostik“

Prof. Thorsten Schlomm zu Fortschritten bei Prostatakrebs

Bei Prostatakrebs bewegt sich viel: in der Forschung, Diagnostik und der Behandlung. Gezielte gentherapeutische Behandlungen erobern die Medizin und mit Hilfe der Digitalisierung werden wissenschaftliche Fortschritte erzielt, die vorher nicht denkbar waren. An welchen Projekten gerade gearbeitet wird und was das für die Versorgung bedeutet, erläutert Prof. Thorsten Schlomm im Interview.

opg: Welchen Stellenwert hat die individualisierte Medizin in der heutigen Urologie und in einigen Jahren?

Schlomm: Heute hat die individualisierte Medizin fast noch keinen Stellenwert, weil die Medikamente, die für urologische Tumore in Frage kommen, in Deutschland noch nicht zugelassen sind. Das ändert sich aber schon in wenigen Monaten, weil die ersten Medikamente auf den Markt kommen, die auf Genveränderungen von DNA-Reparatur-Genen zielen, wie z.B. die BRCA-Gene. Viele Arzneimittel sind schon in den USA zugelassen und sicher bald auch hier. Dann beschleunigen wir quasi von null auf hundert. Was bei anderen Tumoren langsam schon begonnen hat, wird uns in der Urologie wie ein Tsunami überrollen.

opg: Was folgt daraus für die Versorgung?

Schlomm: Wir haben in Deutschland eine Prävalenz von metastasierten Prostatakarzinomen von etwa 70.000 bis 100.000. Diese Männer wollen diese genbasier-



©pag, Fiolka

Zur Person

Prof. Thorsten Schlomm ist Direktor der Klinik für Urologie an der Berliner Charité. Zahlreiche wissenschaftliche Publikationen und Forschungspreise entfallen auf seinen klinischen Schwerpunkt: Prostatakrebs. Er ist klinischer Koordinator für das ICGC (International Cancer Genome Consortium) und TCGA (The Cancer Genome Atlas).



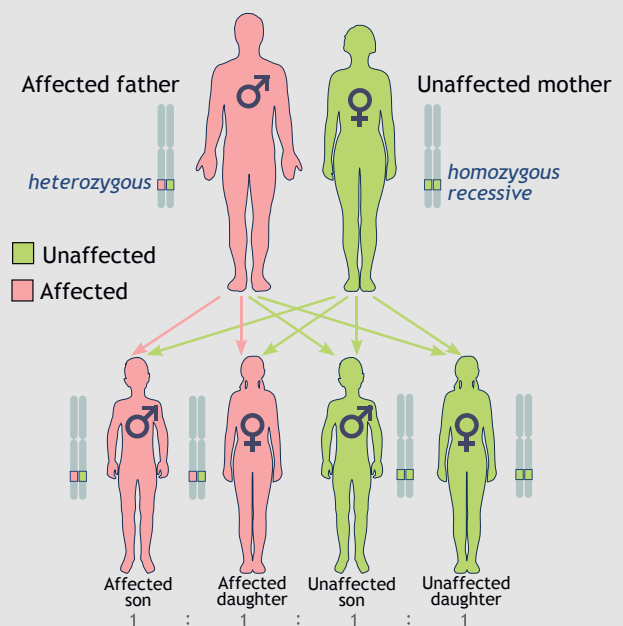
„Molekulardiagnostik wird überall ein bisschen angeboten, ohne Standards.“ Arbeitsplatz im Institut von Dr. Schlomm an der Berliner Charité © pag, Fiolka

Autos nicht fahren. Molekulardiagnostik wird überall ein bisschen angeboten, ohne Standards. Zahlreiche praktische Fragen bis hin zur Abrechnung sind noch ungeklärt. Es droht ein Ansturm auf eine nicht vorbereitete Versorgungslandschaft mit einer kostenintensiven Über-, Unter- und Fehlversorgung. Damit das nicht passiert, haben wir in der Modellregion Berlin-Brandenburg das Projekt Hauptstadturologie aufgesetzt. Ziel ist es, die Vorteile der Präzisionsonkologie denjenigen Patienten zur Verfügung zu stellen, die tatsächlich davon profitieren.

ten Medikamente verständlicherweise sofort haben, weil damit natürlich auch immer ein großes Heilversprechen einhergeht. Dafür müssen sie aber erst einmal molekular getestet werden, und das ist das Nadelöhr. Denn dafür gibt es im Prinzip keine passende Infrastruktur. Das ist wie bei Elektroautos. Wenn es keine ausreichenden Ladestationen gibt, werden diese

BRCA-Gene

BRCA steht für BReast CAncer Gene, jeder Mensch trägt diese Gene von Geburt an in sich. Sie gehören zur Familie der Tumorsuppressorgene und spielen eine wichtige Rolle bei der Reparatur von Zellschäden. Liegt eine angeborene Mutation der Gene vor, wird die Reparaturfunktion beeinträchtigt und das Risiko an Brust-, Eierstock- oder Prostatakrebs zu erkranken stark erhöht. Eine solche Mutation des BRCA1-Gens trägt etwa eine von 500 Personen in sich, bei einer von 700 Personen kommt es zu einer Mutation des BRCA2-Gens. Etwa 5 bis 10 Prozent aller Brustkrebserkrankungen sind genetisch bedingt.



BRCA mutations are inherited in a genetically dominant fashion, from either parent.

© <https://commons.wikimedia.org>, M. Komorniczak

opg: Wie machen Sie das?

Schlomm: Wir gehen mal von diesen rund sieben Millionen Menschen in der Hauptstadtregion aus, davon kommen bis zu 8.000 für eine solche Diagnostik heute schon in Frage. Dann definieren wir mit diesen Patienten über das Hauptstadtturologie-Netzwerk einmal die ganzen Prozesse durch. Komme ich dafür in Frage? Wie melde ich das an? Wie läuft die Diagnostik? Wie geht man mit den Ergebnissen um? Wie läuft die Erstattung? Alle ungeklärten Fragen klären wir in diesem Modellprojekt und bieten den Vertragsärzten unsere Unterstützung an. Zusammen können wir die Indikationsqualität steigern, damit jeder Patient die für ihn passende Versorgung auch erhält.

opg: Muss man das für jede onkologische Erkrankung durchexerzieren oder lernen andere mit?

Schlomm: Andere Krankheiten lernen davon mit. Wir haben ja auch von anderen Erkrankungen gelernt – zum Beispiel vom Ovarial- oder Brustkrebs, was die DNA-Reparatur und Genmedikamente angeht, aber auch vom Lungentumornetzwerk nNGM über Strukturen und Prozesse. Dennoch gilt: Man muss für jeden Tumor eine eigene Diagnostik erstellen. Wir machen es so, dass wir breite Panels benutzen. Das heißt wir sequenzieren nicht ein Gen, sondern mehrere hundert Gene. Da sind gleich alle Gene dabei, die jetzt schon dafür bekannt sind, dass sie bei gezielter Therapie relevant sind. Das heißt, wenn ein Patient das bei uns macht, sagen wir nicht nur ‚Du kommst jetzt für Medikament A nicht in Frage‘ und schicken ihn nach Hause, und testen ihn dann für Medikament B wieder und Medikament C usw. Sondern wir haben alle anderen mitgetestet. Damit können wir aus dem großen Korb an Medikamenten für den Patienten das Beste herausuchen. Denn es geht nicht um die Frage, ob ein Patient zu einem Medikament passt, sondern welches Medikament dem einzelnen Patienten in seiner konkreten Krankheitsepisode am meisten hilft. Wenn wir dieses Prinzip nicht endlich umdrehen, wird Versorgung unbezahlbar. Unser Ansatz ist nachhaltiger. Denn sobald es neue, wissenschaftlich abgesicherte Daten und Erkenntnisse gibt, können wir sie direkt für die Versorgung der Patienten nutzen und so die Translation enorm beschleunigen. In der Hauptstadtturologie vergleichen wir diesen Ansatz mit der „Base Camp“ Methode aus dem Bergsteigen. Dort rennt man ja auch nicht einfach den 8.000er hoch, weil gerade die Sonne scheint. Man bereitet sich sorgfältig auf die Mission vor und nur wenn es passt, geht’s los.



opg: Bei Brustkrebs gibt es mittlerweile Biomarkertests, die Auskunft darüber geben, ob eine Chemotherapie angezeigt ist. Wie sieht es dazu bei Prostatakarzinomen aus?

Schlomm: Das sind keine genspezifischen Präzisionsmedizintests, über die wir gerade gesprochen haben. Die meisten Biomarkertests geben an, ob bestimmte Biomarker Einfluss auf z.B. das Überleben haben, unabhängig von der Therapie. Sie korrelieren statistisch mit dem krankheitsfreien oder Gesamtüberleben. Die Prognosequalität der Biomarker ist sehr unterschiedlich und methodisch bedingt, beschränkt. Im Gegensatz dazu sind die genspezifischen Tests prädiktiv. Sie geben an, ob der einzelne Patient überhaupt auf eine Behandlung ansprechen kann. Diese biomedizinische Kausalität muss wissenschaftlich nachgewiesen werden. In der Folge ist die Prognosequalität deutlich höher. Wir sehen also an einer bestimmten Genveränderung, dass ein bestimmtes Medikament mit einer sehr hohen Wahrscheinlichkeit wirkt.

opg: Kann ein Gentest schon bald Tumorgruppen identifizieren?

Schlomm: Das machen wir schon. Wir haben jeden Monat etwa 60 Patienten in unserem Netzwerk, die wir unterschiedlichen genbasierten Tumorgruppen zuordnen können. Wir können diese Patienten dann in genetische Gruppen mit Patienten einteilen, die andere Tumore mit der gleichen Genveränderung haben. In Studien behandeln wir Prostatakrebspatienten jetzt schon mit Arzneimitteln, die Patienten mit anderen Tumoren erhalten. Das Medikament zielt auf die Genveränderung unabhängig von dem Ort oder der „Fundstelle“ des Tumors.



Zur Früherkennung von Prostatakrebs gibt es bisher nur das Tasten und den PSA-Test. © iStock.com, TerryJ

opg: Zur Früherkennung von Prostatakrebs: Bisher gibt es nur das Tasten und den PSA-Test. Der PSA-Test ist umstritten und deshalb keine GKV-Leistung. Zu Recht? Was sagt diese Messzahl aus?

Schlomm: Man muss sagen: Die PSA-Debatte ist mittlerweile fundamental-religiös. Es gibt zwei Lager. Ich gebe mal ein Beispiel. Das ist wie mit dem Sicherheitsgurt im Auto. Den legt man sich tausende Mal an und es passiert nichts. Wenn man einen Unfall hat, rettet der Gurt Leben. Hat man keinen Unfall,

dann macht er gar nichts. Jetzt kann man argumentieren: Die Gurte sind teuer und das Risiko zu verunfallen ist so gering, dass die Todesrate auf die Gesamtbevölkerung gerechnet nicht ins Gewicht fällt. Aber: Sie als Individuum haben ihr persönliches Risiko durch einen Autounfall zu sterben um ein x-Faches verringert, wenn sie einen Gurt tragen.

opg: Und was heißt das übertragen auf den Prostatakrebs?

Schlomm: Studien haben gezeigt: In der Gruppe mit PSA-Test sterben signifikant weniger Männer an Prostatakrebs als in der ohne PSA-Test und das individuelle Risiko eines Mannes an Prostatakrebs zu sterben, wird durch den PSA-Wert halbiert. Auf die Gesamtpopulation bezogen ist das zwar kaum relevant, da ich lediglich ein eh schon sehr geringes Risiko halbiere. Für den Betroffenen sehr wohl, weil die Messung einen wesentlichen Einfluss auf seine Lebensqualität hat. Denn die Männer sterben ja nicht einfach so. Sie haben jahrelange Leidenswege mit Metastasen, Chemotherapie und Nebenwirkungen von aggressiven Medikamenten. Das wird in den Studien nicht berücksichtigt, da hier nur nach Überleben und nicht nach Lebensqualität geschaut wird. Bei der Nutzenbewertung neuer Arzneimittel haben wir in dieser Hinsicht ja schon Fortschritte gemacht. Das muss auch bei der Diagnostik gelten.

Die gängige Argumentation gegen PSA ist aus meiner Sicht zynisch. Die Argumente, die der Gemeinsame Bundesausschuss dagegen vorbringt, sind leider nicht vollständig. Da wurden wichtige Paper der letzten Jahre überhaupt nicht berücksichtigt. Mein Eindruck ist: Wir brauchen ein Update im Sinne eines wissenschaftlich abgesicherten Konsens, wann und wie der PSA Test eingesetzt werden soll. Wir müssen die ideologische Ebene verlassen. Die Lösung liegt aus unserer Urologen Sicht darin, intelligent und aufklärend mit dem PSA Wert umzugehen. Das bedeutet auch, dann nur die Tumore zu behandeln, die das auch wirklich brauchen und ab einem bestimmten Alter mit dem Testen Schluss zu machen.



Prof Schlomm im Gespräch mit Christoph Starke von der Presseagentur Gesundheit © pag, Fiolka

opg: Mit Unterstützung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung bauen Sie an der Charité auch ein Datennetz auf, das die Profile tumorspezifischer Genveränderungen aus Sequenzierdaten auswertet. Das Computermodell heißt PRESCIENT, läuft seit gut einem Jahr und Prostatakrebs steht dabei im Fokus. Können Sie uns das Projekt kurz erläutern und sagen, wie der Stand der Dinge ist?

Schlomm: Damit kann eine Vorhersage getroffen werden, wie der Tumor sich entwickelt. Also, wird aus der Wolke ein Gewitter oder verzieht sich die Wolke wieder? Diesen Score – ein Algorithmus – haben wir an 300 Patienten entwickelt, von denen wir alle Gene im Tumor analysiert haben. Das funktioniert sehr gut und wir entwickeln ihn jetzt weiter, füttern den Algorithmus mit immer mehr Daten und das macht die prädiktive Vorhersage dann immer genauer. Das ist in dem Hauptstadurologie-Projekt integriert, weil wir dort viele Daten generieren und damit vernünftige Wissenschaft machen können.

opg: Je mehr Daten, desto besser? Woher bekommen Sie diese?

Schlomm: Das kann man so nicht sagen. Es gibt auch Quatsch-Daten. Big Data ist ja immer das Schlagwort dafür. Das trifft es aber nicht. Wir wollen vielmehr Deep Data haben. Was uns interessiert, sind lange Verläufe. Dahinter steckt die Frage, was wird aus einem Patienten mit einer bestimmten Therapie? Und diese Daten kombinieren wir mit Gendaten. Wir wollen an den Genen vorhersagen, wie sich der Tumor unter einer Therapie entwickelt. Also ob Resistenzen hervortreten oder wie man diese dann am besten behandeln kann. Dazu verwenden wir neben Gendaten und klinischen Daten auch Daten zur Lebensqualität. Daraus folgt eine ganz lange, ganzheitliche Begleitung des Patienten. Möglich wird das mit unserem Hauptstadurologie-Portal, wo Patienten regelmäßig ihre Daten eingeben. Zum Teil überblicken wir in dem System jahrzehntelange Verläufe. Die Vision ist ein individuelles Navigationssystem für Krebspatienten zu entwickeln, das anhand von live Daten vieler Patienten die jeweils effektivste Therapie identifiziert und dann auch eine Ausweichroute angibt, wenn eine Therapie nicht mehr funktioniert.



Die Einrichtung einer EU-Genomdatenbank ist für die Forschung ein Quantensprung.
© stock.adobe.com, HYUNG-KEUN

opg: Die EU plant – unter deutscher Ratspräsidentschaft – eine Genomdatenbank mit mindestens einer Million vollständiger Genomsequenzen und weiterer Gesundheitsdaten. Was bedeutet das für die Forschung – falls man das überhaupt schon abschätzen kann?

Schlomm: Das ist für die Forschung ein Quantensprung. Es gibt ja schon ähnliche Konstrukte wie das ICGC und TCGA, wo wir zusammen über 30.000 Tumore weltweit sequenziert haben. Also deutlich weniger als eine Million. Muster im Genom zu erkennen ist sehr komplex. Wir Menschen haben ca. 22.000 Gene.

Da kann man selbst bei tausend Patienten auf Zufallsbefunde hereinfallen. Die geplante EU-Datenbank bringt die Erkenntnis und das, was wir über Krebs lernen um Jahrzehnte nach vorne. Aber auch hier mangelt es bisher an einer ausreichenden Infrastruktur, um die Menge an Gendaten, wie bei der Hauptstadurologie qualitätsgesichert und systematisch zu erheben und die Erkenntnisse sowohl in der Forschung als auch der Versorgung verfügbar zu machen. Hier brauchen wir unbedingt einen nachhaltigen Ansatz, der niedergelassene Ärzte und Patienten mit einbezieht, statt sie als reine Objekte für Genomdatenspenden zu behandeln.

Hinzu kommt, dass es die deutschen Regularien bisher erschweren, Genomdaten mit anderen Ländern zu teilen. Eine Lösung hierfür stellt das jüngst von der Deutschen Forschungsgemeinschaft geförderte GHGA – German Human Genom-Phenome Archive dar. ◀