DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 52, S. 30; Ausgabe 04 / 2018

Pharmakogenetik und "personalisierte Medizin" am Beispiel von Cholesterinester-Transferprotein (CETP)-Inhibitoren

Eine allgemeingültige Definition des Begriffs "personalisierte Medizin" - heute häufig synonym mit "individualisierter Medizin" verwendet – existiert nicht. Im Zusammenhang mit der "personalisierten" (oder "individualisierten") Medizin wird heute häufig euphemistisch von einem Paradigmenwechsel in der Medizin gesprochen, die sich von traditionellen Verfahren, wie der einheitlichen Behandlung einer Krankheit ("one size fits all"), wegbewegt. In einem Workshop der EMA zu diesem Thema, der 2017 in London stattfand, wurde als Definition für "personalisierte Medizin" vorgeschlagen: "Medizinisches Modell, das die Charakterisierung von Phäno- und Genotypen eines Individuums nutzt, um eine richtige therapeutische Strategie für die richtige Person zum richtigen Zeitpunkt auszuwählen bzw. über die Prädispositon für eine Erkrankung zu entscheiden und/oder einer zeitgemäßen und zielgerichteten Prävention zuzuführen (1). Exemplarisch wird dies schon seit einigen Jahren in der Onkologie praktiziert, wo molekulargenetische Analysen des Tumors bei einem individuellen Patienten bei der Entscheidung über eine medikamentöse und möglichst zielgerichtete Therapie mit herangezogen werden. Inzwischen sind aber die Probleme dieses Vorgehens sehr deutlich geworden – z.B. begrenzte Zahl an geeigneten Biomarkern, genetische Heterogenität der Tumore, mitunter enttäuschende Therapieergebnisse dieser Strategie und sehr hohe Kosten für neue, nur für kleine Patientensubgruppen zugelassene Wirkstoffe (2). Trotz dieser Entwicklung dominiert weiterhin die Vision der Hersteller von Testsystemen und Arzneimitteln, dass diese stark molekularbiologisch ausgerichtete Medizin künftig auch bei den großen Volkskrankheiten angewendet wird.

Wie schwierig es ist, solche Hypothesen und Versprechungen in die Praxis auch bei Volkskrankheiten umzusetzen, zeigen nun mehrere Arbeiten zu den Cholesterinester-Transferprotein (CETP)-Inhibitoren. Diese Wirkstoffe erhöhen das High-Density Lipoprotein (HDL-C), das auch als "gutes Cholesterin" bezeichnet wird. Die große Hoffnung war, dass diese Wirkstoff-Klasse eine ähnliche Bedeutung gewinnen wird wie die Statine, die das "böse" LDL-Cholesterin senken. Leider sind aber die Studien mit diesem Therapieansatz durchweg enttäuschend verlaufen. Torcetrapib führte zu vermehrten kardiovaskulären Komplikationen und erhöhte sogar die Letalität im Vergleich zu Plazebo (ILLUMINATE-Studie, vgl. 3), Dalcetrapib (dal-Heart-Programm) und Evacetrapib (ACCELERATE-Studie) waren zwar nicht risikoreicher als Plazebo, aber auch nicht effektiver (4, 5). Anacetrapib war der einzige CETP-Inhibitor, bei dem ein klinischer Nutzen nachzuweisen war (HPS3/TIMI55-REVEAL-Studie; 6, 7). Der Effekt war aber mit einer "Number needed to Treat" von 100 über 4 Jahre so gering, dass ein kommerzieller Erfolg unwahrscheinlich ist. Eine Zulassung wurde bislang nicht beantragt.

In einer Post-hoc-Analyse der dal-Heart-Daten fand sich eine Assoziation zwischen einem bestimmten Genotyp des ADCY9-Gens, welches ein ubiquitär vorkommendes Enzym kodiert (Adenylyl-Cyclase Typ 9), und einem günstigen kardiovaskulären Studienergebnis: Bei Patienten mit einem homozygoten AA-Genotyp reduzierte Dalcetrapib um 39% den primären Studienendpunkt, zusammengesetzt aus mehreren kardiovaskulären Ereignissen. Dagegen fand sich bei Heterozygoten (AG-Genotyp) ein neutrales Risiko und bei Patienten mit einem GG-Genotyp sogar ein unerklärter Risiko-Anstieg um 27% unter Therapie (8). Diese Beobachtungen führten u.a. zu einer neuen Phase-III-Studie (dal-GenE), die den Nutzen von Dalcetrapib nur bei Patienten mit einem AA-Genotyp testen soll (9). Würde bei diesen speziellen Patienten ein Nutzen nachgewiesen, wäre dies ein Beispiel für eine erfolgreiche "personalisierte Arzneimitteltherapie".

Nun erschien im JAMA Cardiology eine pharmakogenetische Post-hoc-Analyse der ACCELERATE-Daten (10). Die Studie wurde 2016 wegen fehlender Effektivität vorzeitig abgebrochen. Die Frage war, ob auch in dieser Studie die Patienten mit dem AA-Genotyp von dem getesteten CETP-Inhibitor Evacetrapib profitiert haben.

Von den > 12.000 eingeschlossenen Patienten lagen bei > 90% genetische Proben vor. Die Analyse ergab für das ADCY9-Gen folgende Verteilung: AA-Typ 17,8%; AG-Typ 49,3%; und GG-Typ 32,9%. Ähnlich wie bei Dalcetrapib war auch die Behandlung mit Evacetrapib je nach Genotyp unterschiedlich erfolgreich: die Hazard ratio (HR) für den zusammengesetzten primären Endpunkt (pEP: kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, koronare Revaskularisation oder Hospitalisierung wegen Angina pectoris) betrug bei AA 0,61, bei AG 0,94 und bei GG 1,27. Um diese deutliche Assoziation hinsichtlich anderer Einflussgrößen zu korrigieren, wurde den Patienten, die einen pEP erreichten (Fälle) jeweils eine nach Alter, Geschlecht und Ethnie gematchte Kontrollperson zugeordnet und nach einem logistischen Regressionsmodell die Odds ratios (OR) für jeden Genotyp berechnet. Das Ergebnis war, dass sich nach Adjustierung für verschiedene kardiovaskuläre Risikofaktoren (Apolipoprotein b, Raucherstatus, Vorgeschichte mit zerebraler oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit, perkutaner koronarer Intervention, Myokardinfarkt, Wohnort) die OR nicht mehr signifikant unterscheiden: AA-Typ: 0,93; AG-Typ: 1,05; GG-Typ: 1,02.

Dieser Befund zeigt, dass man dem zunächst vielversprechenden Konzept der Therapiesteuerung anhand von Genotypen und Biomarkern nicht kritiklos folgen darf. Wie bei allen anderen individuellen Merkmalen auch, muss auch bei den Genotypen zwischen Assoziation und Kausalität unterschieden werden. Die Kausalität kann nur im Experiment, also in einer prospektiven randomisierten kontrollierten Studie nachgewiesen werden. In einem Editorial unter dem Titel "Pharmacogenetics and the Promise of Personalized Medicine" (11) weist Marc Sabatine vom Brigham and Women's Hospital in Boston darauf hin, dass die genetische Ausstattung eines Menschen den Erfolg einer Behandlung mit einem Arzneimittel beeinflussen kann. In aller Regel sei jedoch eine robuste Gesamtwirkung erforderlich, und mit Hilfe des Genotyps könne man dann eine heterogene Ansprechrate besser verstehen (Responder vs. Non-Responder). CETP-Inhibitoren seien daher keine guten Kandidaten für die Analyse pharmakogenetischer Wechselwirkungen.

Fazit: CETP-Inhibitoren erhöhen zwar das "gute" HDL-Cholesterin, senken jedoch nicht das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Die vagen Hoffnungen, dass Patienten mit bestimmten Genotypen doch von einem CETP-Inhibitor profitieren könnten, scheinen sich nicht zu bestätigen. Das Beispiel zeigt, dass die Vision einer individuellen Therapiesteuerung anhand genetischer oder molekularer Marker (die sog. "personalisierte oder individualisierte Medizin") grundsätzlich zunächst nur eine Hypothese ist, deren Nutzen bei jeder einzelnen Therapie erst durch randomisierte kontrollierte Studien bewiesen werden muss.

Literatur

- 1. http://www.ema.europa.eu/... Link zur Quelle
- 2. Tannock, I.F., und Hickman, J.A.: N. Engl. J. Med. 2016, 375, 1289. Link zur Quelle
- 3. Barter, P.J., et al. (ILLUMINATE = Investigation of Lipid Level management to Understand its iM pact IN ATherosclerotic Events): N. Engl. J. Med. 2007, **357**, 2109. <u>Link zur Quelle</u> Vgl. AMB 2008, **42**, 99. Link zur Quelle
- 4. https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/ 50095/Cholesterin-Zweiter-CETP -Inhibitor-gescheitert Link zur Quelle
- 5. Lincoff, A.M., et al. (ACCELERATE = Assessment of clinical effects of cholesteryl ester transfer protein inhibition with evacetrapib in patients at a high risk for vascular outcomes): N. Engl. J. Med. 2017, **376**, 1933. Link zur Quelle
- 6. Bowman, L., et al.: (HPS3/TIMI55-REVEAL = Randomized EValuation of the Effect of A nacetrapib through Lipid-modification): N. Engl. J. Med. 2017, 377, 1217. Link zur Quelle
- 7. https://www.reuters.com/... Link zur Quelle (Zugriff 17.3.2018).
- 8. Tardif, J.-C., et al. (dal-OUTCOMES und dal-PLAQUE): Circ. Cardiovasc. Genet. 2015, **8**, 372. <u>Link</u> zur Quelle
- 9. dal-GenE (Effect of dalcetrapib vs placebo on CV risk in a genetically defined population with a recent ACS): Link zur Quelle (Zugriff 17.3.2018).
- 10. Nissen, S.E., et al. (ACCELERATE = Assessment of clinical effects of cholesteryl ester transfer protein inhibition with evacetrapib in patients at a high risk for vascular outcomes): JAMA Cardiol. 2018. Published online March 11, 2018. Link zur Quelle
- 11. Sabatine, M.S.: JAMA Cardiol. 2018. Published online March 11, 2018. Link zur Quelle