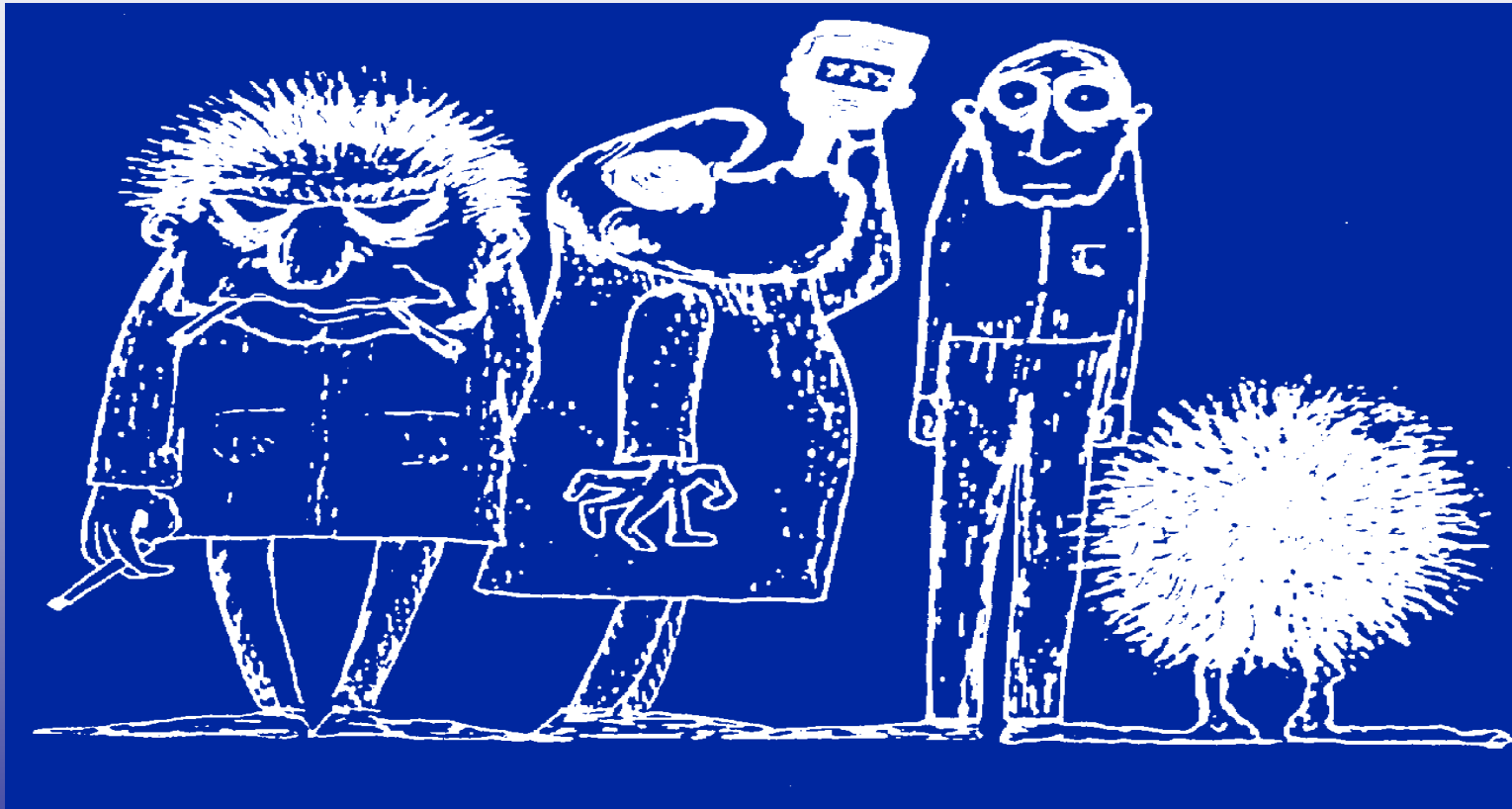




Vor einer Behandlung die beste
Therapie durch Diagnostik finden

Dr. Kai Schulze-Forster

Individuelle Pharmakotherapie



.... denn die Menschen sind verschieden!



Einleitung

Individuelle Pharmakotherapie

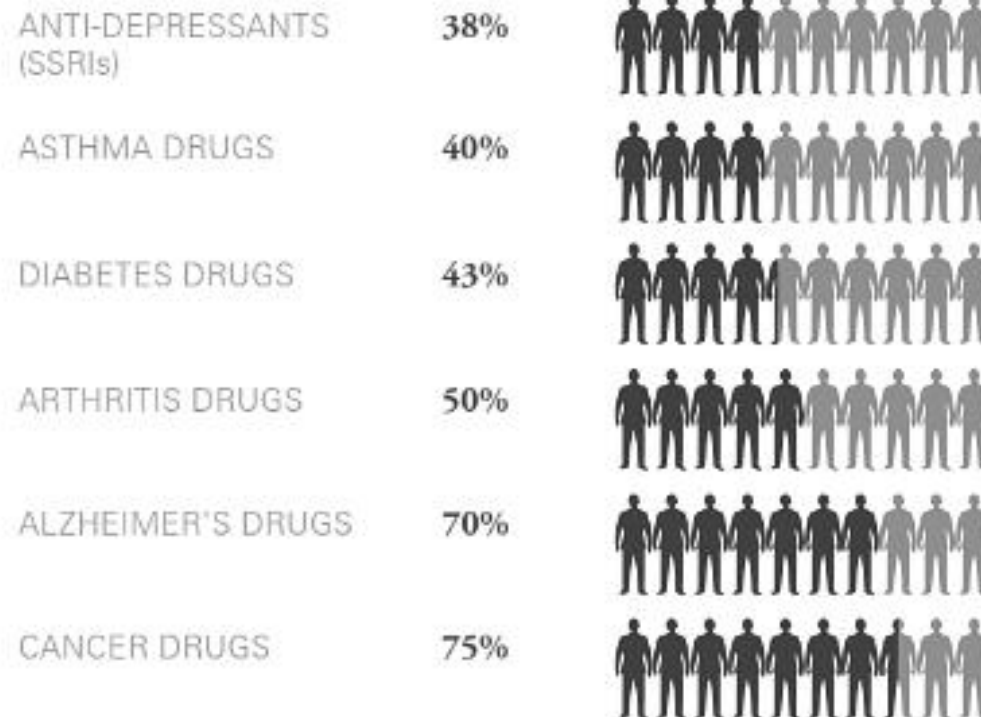
personalisierte Medizin

stratifizierende Medizin

Präzisions-Medizin

Das Problem ...

PERCENTAGE OF THE PATIENT POPULATION FOR WHICH A PARTICULAR DRUG IS INEFFECTIVE, ON AVERAGE



Source of data: Brian B. Spear, Margo Heath-Chiozzi, Jeffery Huff, "Clinical Trends in Molecular Medicine," Volume 7, Issue 5, 1 May 2001, Pages 201-204.

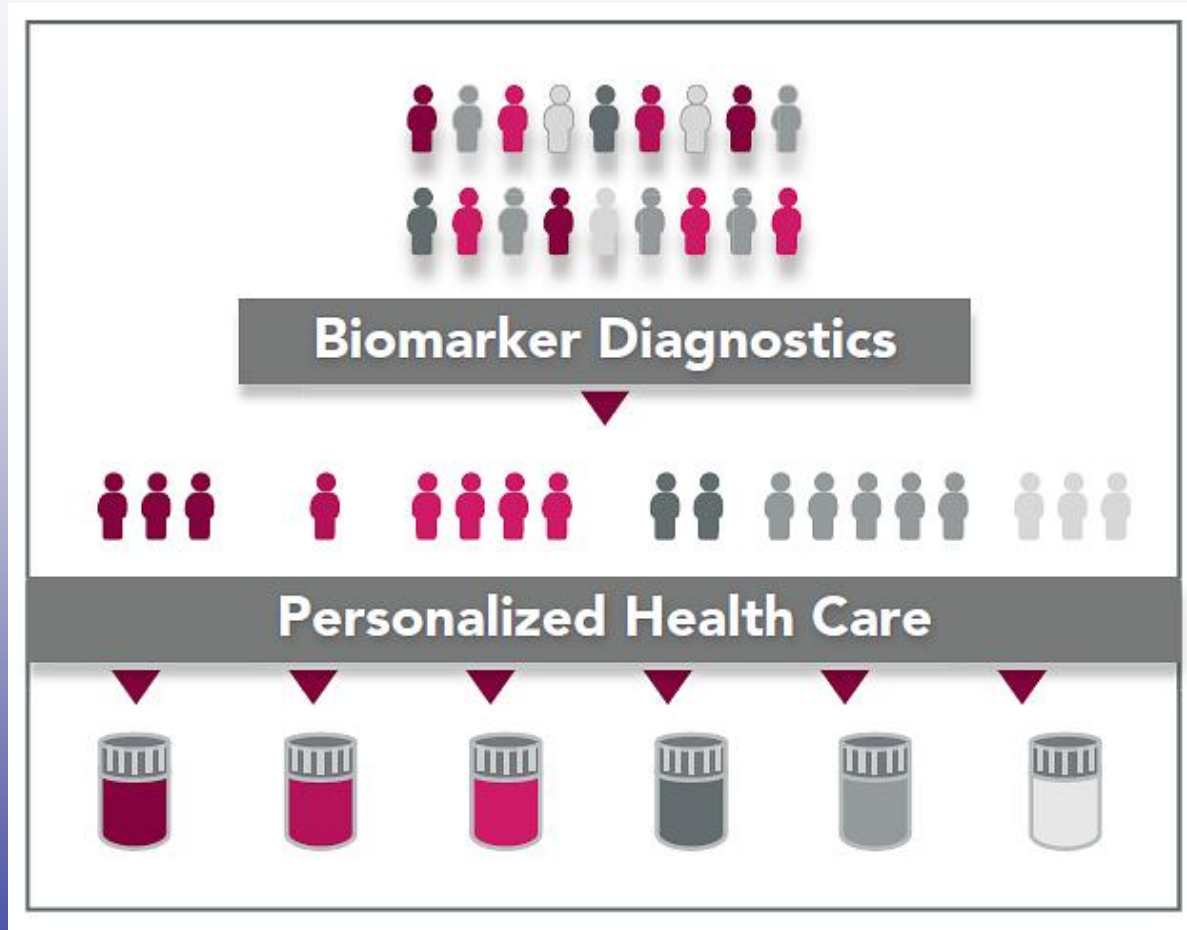
Das Problem ...

The response to chemotherapy (solid tumors) is about 30% !

Principles and Practice of Oncology (Cancer: Principles & Practice (DeVita, 8th Revised edition (REV).

Lippincott Williams & Wilkins, 1. Mai 2008

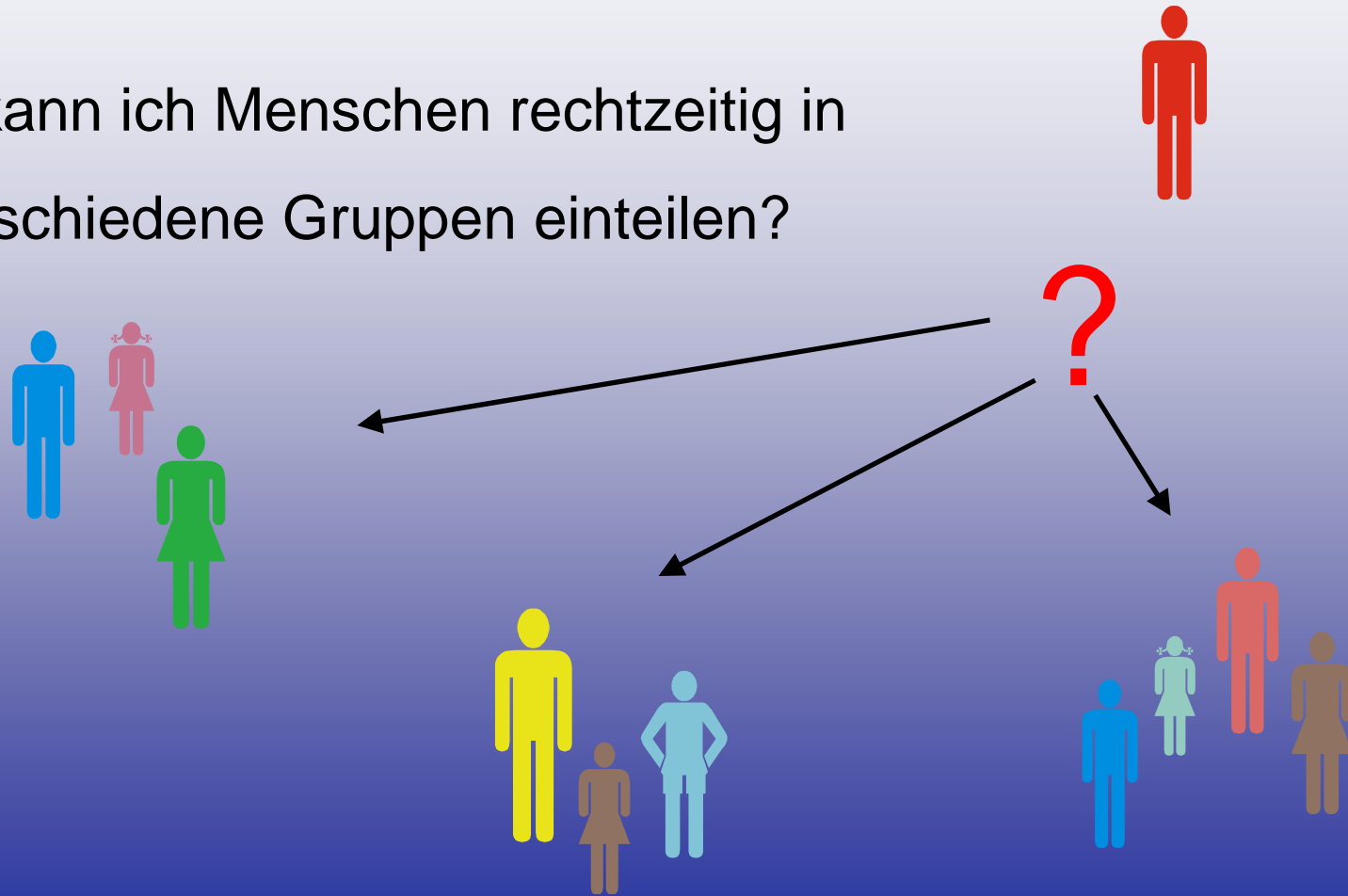
... die Lösung



Paradigmenwechsel in der Medizin

Im weitesten Sinne werden alle diagnostischen Tests, bildgebenden Verfahren und alle anderen objektiven Messverfahren zur Feststellung des Gesundheitszustandes eines Patienten und alle pharmakodiagnostischen Testverfahren als Biomarker bezeichnet.

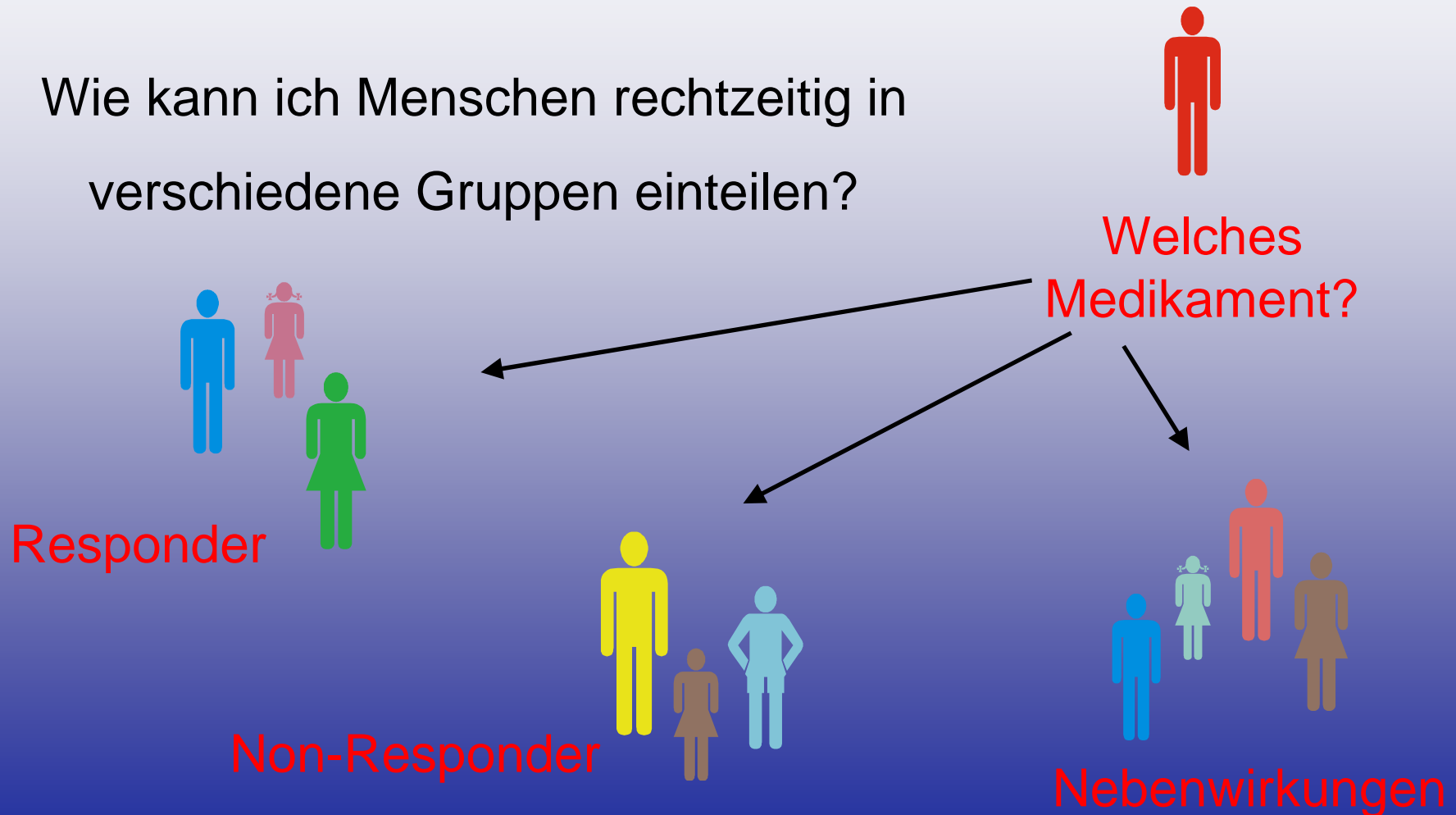
Wie kann ich Menschen rechtzeitig in
verschiedene Gruppen einteilen?



Wie kann ich Menschen rechtzeitig in
verschiedene Gruppen einteilen?



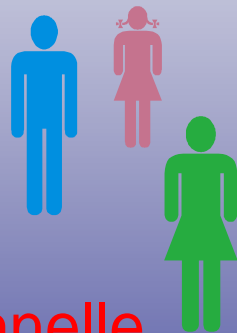
Wie kann ich Menschen rechtzeitig in
verschiedene Gruppen einteilen?



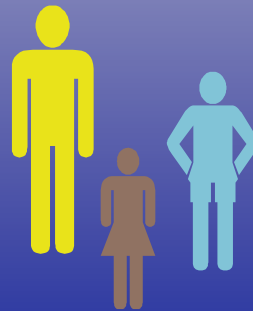
Wie kann ich Menschen rechtzeitig in
verschiedene Gruppen einteilen?



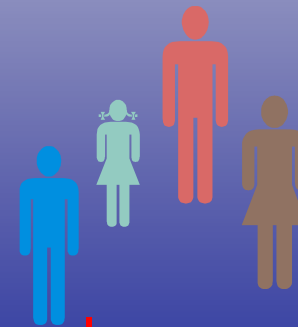
Welche
Dosis ?



Ultraschnelle
Metabolisierer



intermediäre
Metabolisierer



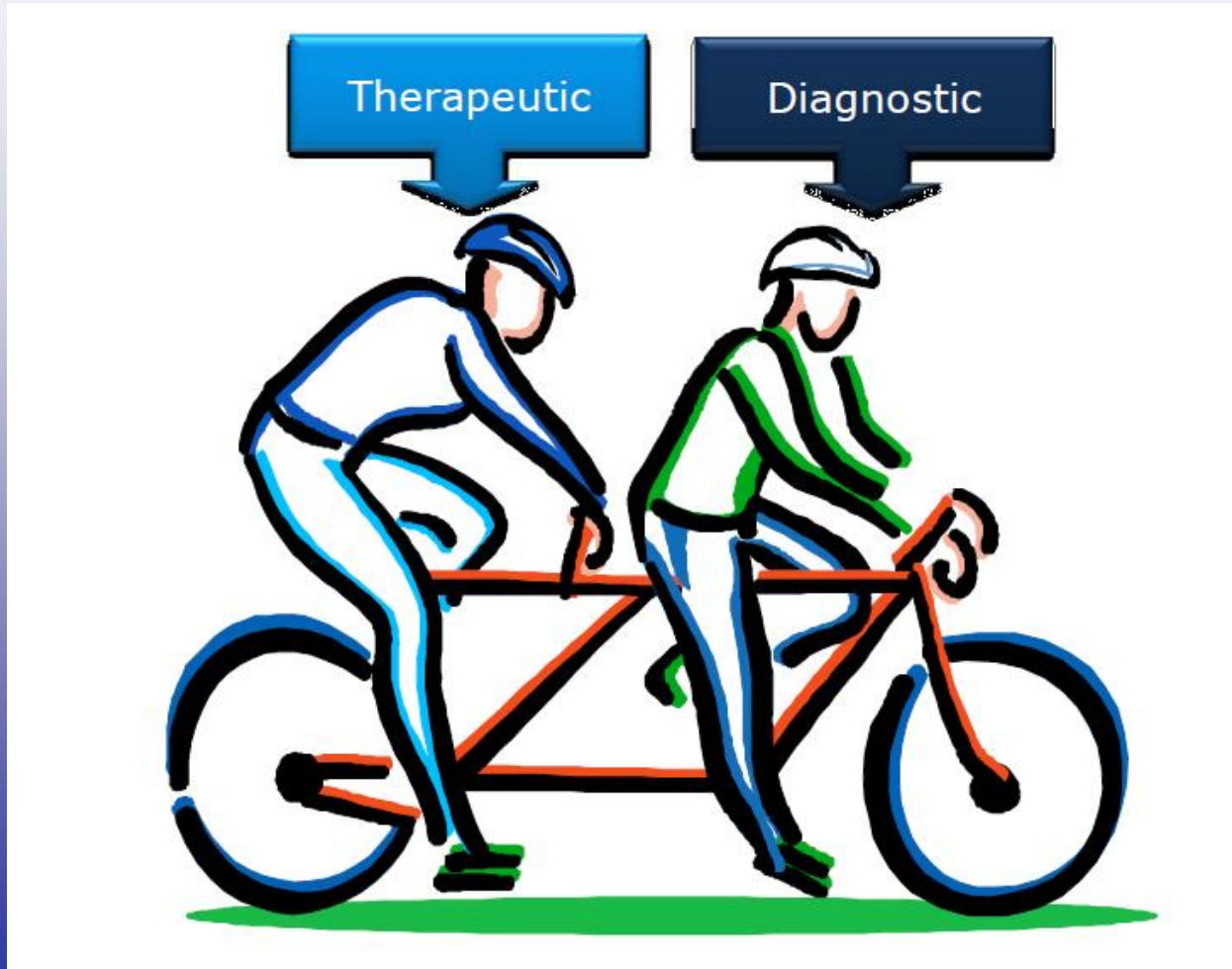
langsame
Metabolisierer

Biomarker bieten Entscheidungshilfen zur

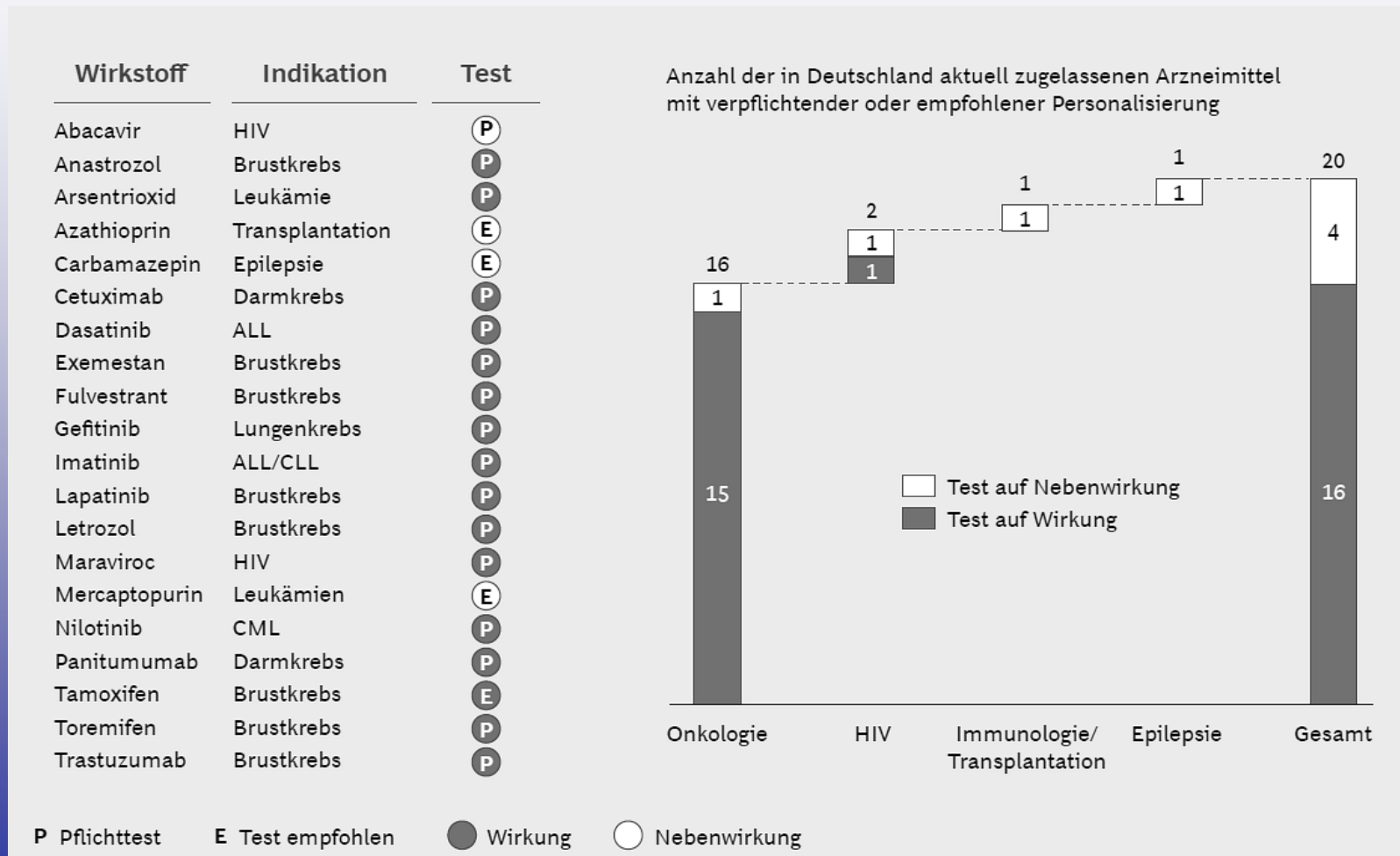
- Prävention/Risikoeinschätzung
- Früherkennung
- Diagnose
- Prognose
- Therapieauswahl/Therapiekontrolle

Companion Diagnostic

Companion Diagnostics



Aktuelle personalisierte Arzneimittel



Medikamente zur Blockierung des Rezeptors für den epidermalen Wachstumsfaktors (EGFR):

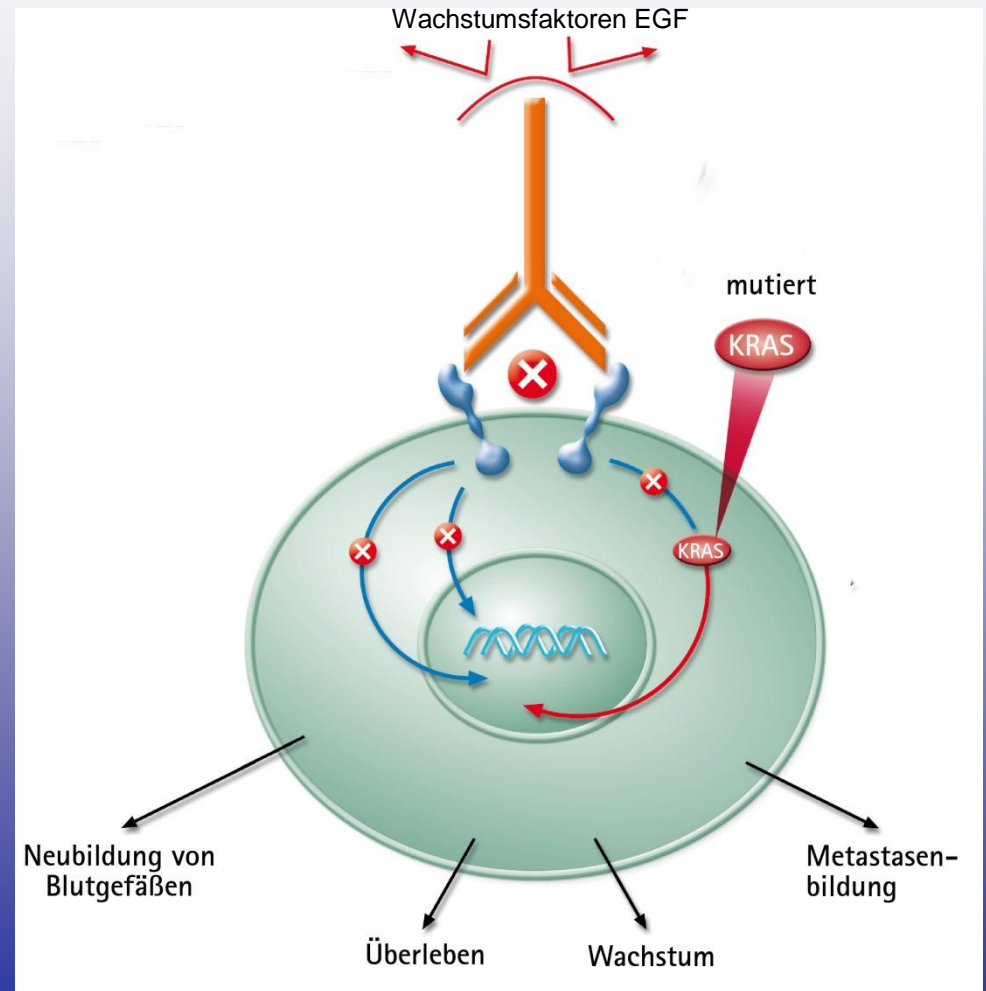
- Erbitux[®]
- Vectibix[®]

Metastasiertes Kolonkarzinom

Zugelassen nur für K-RAS-Wildtyp-Patienten

K-RAS Mutationstest

Patienten mit einer K-RAS-Mutation profitieren nicht von einer Blockade des EGF-Rezeptors durch Medikamente.



Tamoxifen (antihormonelle Therapie bei Brustkrebs) ist ein Prodrug (Vorstufe) und wird durch das körpereigene Enzym CYP2D6 in die wirksame Form Endoxifen überführt.

Die Enzymaktivität variiert stark!

Daraus resultiert Unwirksamkeit bis Überdosierung.

Lösung:

Genetische Bestimmung der Enzymaktivität

Anpassung der Dosis bzw. Entscheidung für eine andere Therapieoption.

Großer Bedarf für prädiktive Biomarker!

Es gibt große Fortschritte insbesondere für

„Biologicals“:

- Her2
- K-RAS Mutation
- EGFR Mutation
-

... aber für die Chemotherapie ??

Validierte Biomarker sind nicht verfügbar

Lösung: funktioneller Bioassays

gebräuchliche Methode bei bakteriellen Infektionen:

Antibiogramm

Ersetze Bakterien durch Tumorzellen



Onkobiogramm

= Chemoresistenz- (Chemosensitivitäts-) Test

Zellkultur-Test an lebenden Tumorzellen des Patienten

Funktionaler Test

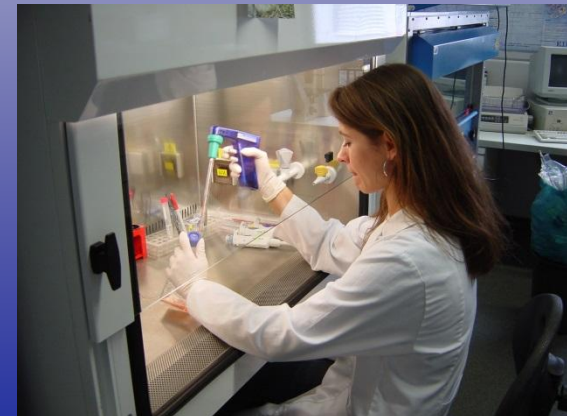
Mehrere Therapien können gleichzeitig getestet werden

- ◊ Resistenzen lassen sich zu fast 100% vorhersagen
- ◊ Vermeidung ineffektiver Therapien
- ◊ Vermeidung unnötiger Nebenwirkungen
- ◊ Keine zusätzliche Belastung des Patienten
- ◊ Hyperthermie kann simuliert werden



Methode

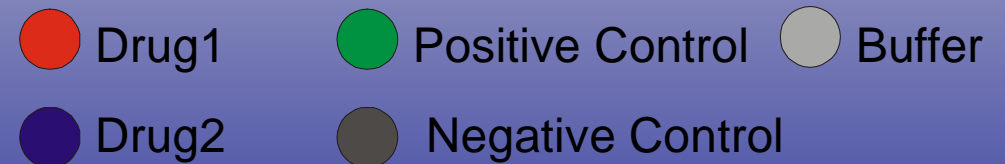
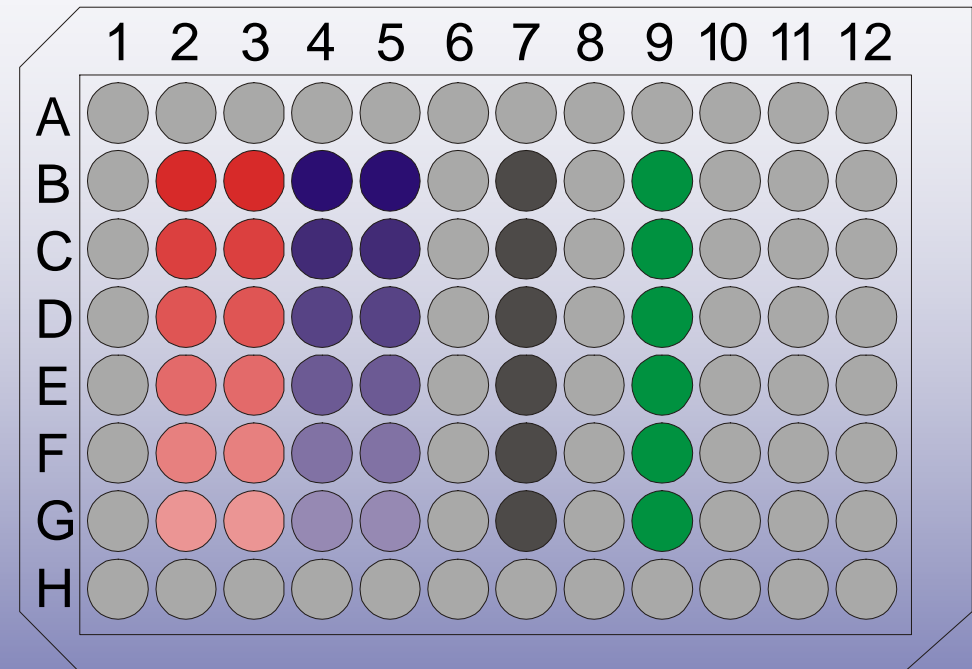
1. Gewinnung von Tumorzellen des Patienten (von Primärtumor, Metastase, Aszites durch OP, Biopsie, Punktion)
2. Herstellen einer Einzelzell-Suspension
3. Proliferationstest mit Medikamenten 2-3 Tage
4. Bestimmung lebender Zellen
5. Berechnung der Wachstumshemmung



Chemoresistenztest

96 well Mikrotiterplatte

- 6 Konzentrationen
- Doppelwerte
- unbehandelte Kontrolle



Methode

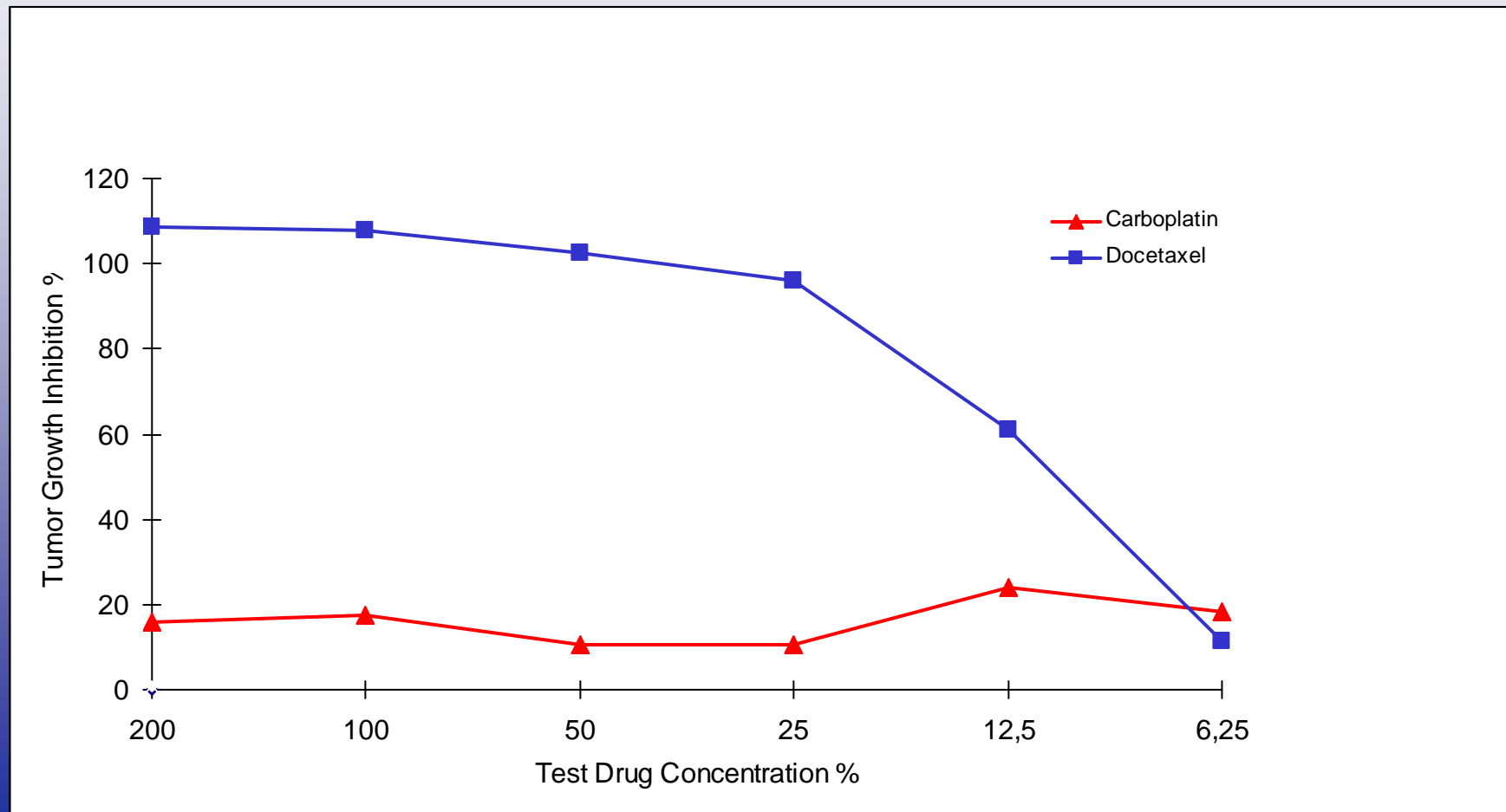
Readout: ATP-Bestimmung (Chemolumineszenz)

sehr sensitiv: 40 Zellen/well

Auch bezeichnet als ATP-TCA (**A**TP-**T**umor **C**hemosen**s**itivity **A**ssay)



Auswertung graphische Darstellung der Wachstumshemmung



Chemoresistenztest

Ergebnis
Tabelle

TUMORCHEMOSENSITIVITY TESTING

Calculation of percent inhibition

TEST NO.:
PATIENT: XXXXXX
SPECIMEN:
PERFORMED BY: M. Soosten
CONTROLLED BY: Dr. H. Heidecke

DATE:
CELLS/WELL:
ASSAY DAYS:

Positive control:							MEAN	CV
	119	92	97	95	87	88	96	11,1%
Negative control:	15600	13781	14176	14839	15337	12070	14301	8,2%

DRUGS/ CALCULATIONS	PERCENT TEST DRUG CONCENTRATION					
	200	100	50	25	12,5	6,25
Paclitaxel	1250	2974	6890	9914	10033	13712
	1192	2742	6000	8997	10546	11948
MEAN	1221	2858	6445	9456	10290	12830
RANGE	2,4%	4,1%	6,9%	4,8%	2,5%	6,9%
INHIBIT %	92,1	80,6	55,3	34,1	28,2	10,4
Doxorubicin	10213	11220	11875	12847	13189	13471
	11732	11098	11934	10754	11987	12971
MEAN	10973	11159	11905	11801	12588	13221
RANGE	6,9%	0,5%	0,2%	8,9%	4,8%	1,9%
INHIBIT %	23,4	22,1	16,9	17,6	12,1	7,6

DRUG	AUC	IC 90	IC 50	INDEX
Paclitaxel	13656	181,9	43,7	299
Doxorubicin	3930	768,3	426,8	500

Datenbanksuche PubMed 06/2015

- ǒ Chemosensitivity Assay : 3409 Einträge
- ǒ Chemosensitivity Testing Cancer: 552 Einträge
- ǒ ATP-TCA: 67 Einträge

Datenbanksuche PubMed 11/2013

- ǒ Chemosensitivity Assay : 3089 Einträge
- ǒ Chemosensitivity Testing Cancer: 534 Einträge
- ǒ ATP-TCA: 60 Einträge



Publikationen

Cancer Chemotherapy and Pharmacology
May 2012, Volume 69, Issue 5, pp 1307-1314

Predicting platinum resistance in primary advanced ovarian cancer patients with an in vitro resistance index

Thea Eline Hetland, Janne Kærn, Martina Skrede,
Berit Sandstad, Claes Tropé, Ben Davidson, Vivi Ann Flørenes

Departement of Gynecologic Oncology, Norwegian Radium Hospital, Oslo
University Hospital, 0424 Oslo, Norway. theaeline@gmail.com

PURPOSE:

We aimed to identify primary platinum resistance in epithelial ovarian cancer (OC) patients with FIGO stage III-IV disease by an in vitro drug-response assay and to correlate the findings with clinical response. (...)

METHODS:

We combined the ATP-based tumor-chemosensitivity and the extreme drug resistance assays for testing of 85 biopsies from 58 patients. Tumors were classified as sensitive or resistant by a resistance index (RI). (...) Results were analyzed for association with clinical platinum resistance, progression-free survival (PFS), and overall survival (OS).

RESULTS:

RI \leq 250 predicted primary platinum resistance, without misclassification of sensitive patients. The test sensitivity for primary tumors was 15/15, specificity 3/10, negative predictive value 3/3, and positive predictive value 15/22. Patients with in vitro platinum-resistant samples had shorter PFS compared with patients with sensitive samples (3.4 vs. 10.0 months, $p = 0.02$). Comparing patient-matched primary and metastatic samples, there was about 1/3 mismatch in resistance. RI for platinum was lower in primary tumors exposed to neoadjuvant chemotherapy than in chemo-naïve tumors ($p < 0.01$).

CONCLUSIONS:

This in vitro assay predicted primary platinum resistance, without misclassification of sensitive OC patients, and the results were significantly associated with PFS. We suggest that samples from primary tumor and metastatic samples have different responses to chemotherapy and that exposure to chemotherapy might induce in vitro platinum resistance.

Recent Results Cancer Res. 2003;161:221-30.

ATP chemosensitivity testing in ovarian and breast cancer: early clinical trials.

Kurbacher CM, Grecu OM, Stier U, Gilster TJ, Janát MM, Untch M, Konecny G, Bruckner HW, Cree IA.

Division of Clinical and Experimental Gynecologic Oncology, Department of Gynecology and Obstetrics, University of Cologne Medical Center, Kerpener Strasse 34, 50931 Köln, Germany. Christian.Kurbacher@medizin.uni-koeln.de

ABSTRACT

(...) Currently, the ATP-based tumor chemosensitivity assay (ATP-TCA) can be regarded as the most sophisticated assay to investigate both solid samples and effusions derived from patients with various organ tumors. (...)

Clinical trials that have been set up in heavily pretreated patients with recurrent ovarian or breast cancer have convincingly confirmed the high activity of these combinations previously demonstrated in preclinical investigations using the ATP-TCA. In a recent phase II trial performed in 59 patients with relapsed ovarian carcinoma, ATP-TCA-directed therapy was able **to triple the response rate** and to **double the survival time**, compared with published empirical chemotherapy regimes. (...)



Publikationen

Methods Mol Med. 2005;110:101-20.

Chemosensitivity testing using microplate adenosine triphosphate-based luminescence measurements.

Kurbacher CM, Cree IA.

Department of Gynecology and Obstetrics, University of Cologne, Cologne, Germany.

ABSTRACT

(...) Among these, the ATP-TCA has gained particular merits for ex vivo chemosensitivity testing of native nonhematological tumors including cancers of the breast, ovary, gastrointestinal tract, cervix and corpus uteri, and lung; malignant melanomas; gliomas; sarcomas; and mesotheliomas. For this indication, the ATP-TCA can now be considered the best documented and validated technology. (...) In ovarian and breast carcinomas, the **predictive accuracy is > 90%, with a positive predictive value of 85-90% and a negative predictive value near 100%**, respectively. In primary ovarian cancers, the ATP-TCA has been found to accurately predict both clinical response and survival.

Mann, 59 Jahre alt

Nasopharyngiales Karzinom

April 2010 OP und Bestrahlung

März 2011 Metastasiertes Prostata-Karzinom

PSA > 500 ng/ml, Gleason 8, Beginn antiandrogene

Therapie (Fugerel, LHRH)

April 2011 Estracyt, Zometa, PSA Rückgang auf 21,
gutes Allgemeinbefinden

Mai-Juli 2011 Zometa und Hormone, PSA = 9

Aug 2011 Zometa, Allgemeinzustand gut, PSA = 22

Okt 2011 PSA=296, Beginn „second line“

Chemotherapie Taxotere/ Zometa/ Prednisolon

Dez 2011 Therapie gut vertragen, EPO

Jan 2012 Rückfall Nasopharyngiales Ca

Feb 2012 Chemoresistenztest:

Cisplatin / 5-FU / Taxane wirksam

März 2012 Start Chemotherapie (Cisplatin/5-FU/Taxotere)

Aug 2012 Nach 6 Zyklen guter Allgemeinzustand

Sep 2012 Progression Nasopharyngiales Ca

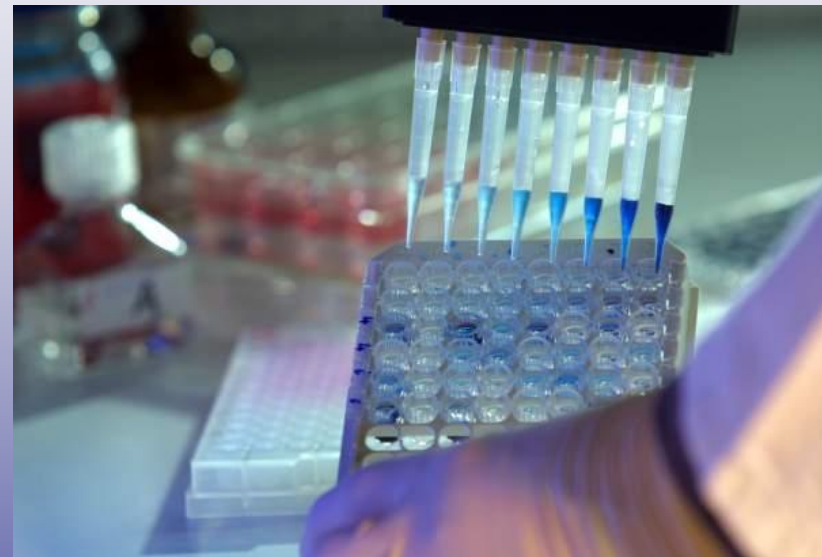
Okt 2012 Patient verstirbt

Zusammenfassung: durch den Chemoresistenztest konnte eine wirksame und verträgliche Chemotherapie für einen vielfach vorbehandelten Patienten gefunden werden.

Ungefähr 6 Monate Lebensverlängerung bei guter Lebensqualität.

**Zentrum für
molekulare Onkologie**

**Vielen Dank
für Ihre
Aufmerksamkeit !**



Zentrum für molekulare Onkologie GmbH
Im Biotechnologiepark | 14943 Luckenwalde