

# Systematische Ansätze für neue Therapieformen

**SYSTEM-MEDIZIN** Seit 1997 fördert das von der Eidgenössisch Technischen Hochschule ETHZ und der Universität Zürich getragene Collegium Helveticum das transdisziplinäre Nachdenken über gegenwärtige Trends und ihre Auswirkungen auf die Zukunft. In diesem Sinn diskutierten Tumor-Experten verschiedener Disziplinen aus Zürich, Basel und München Ende März in Zürich folgenreiche medizinische Trends und lieferten Puzzleteile zur «System-Medizin» und zu individuellen Behandlungskonzepten.

**M**it dem Ziel, einen Überblick über die komplexen Zusammenhänge in biologischen Zellen und ganzen Organismen zu gewinnen, bündeln die Systembiologen derzeit chemische, physikalische, biochemische, genetische, molekularbiologische und andere Daten. «Die Systembiologie gilt als der nächste grosse Schritt in der biologischen Forschung nach der Entzifferung des menschlichen Erbguts. Damit wollen die Forschenden die Sprache des Lebens nicht nur buchstabieren können wie heute, sondern auch lernen, sie zu lesen und zu verstehen», schreibt ETHZ-Präsident Prof. Ralph Eichler im Editorial der Broschüre «systemsX.ch – Die Schweizer Initiative in Systembiologie». Ein ausserordentlich ambitioniertes Vorhaben, das nicht nur die Schweiz umtreibt, sondern Forscher weltweit beschäftigt. Nicht minder anspruchsvoll wird es, wenn Mediziner gesunde und kranke Menschen in ihrer Gesamtheit zu verstehen wünschen und über «System-Medizin» nachdenken. Beziehungsweise über die «Physiologie des Menschen» – die entsprechende, historische Bezeichnung, wie auf Bitte um Begriffsklärung eingeräumt wurde.

## Wenige «Buchstaben» bestimmen genetischen Fingerabdruck

Denn den gesunden bzw. den kranken Menschen gibt es nicht, es gibt nur Individuen mit einer lediglich zu 99,5 Prozent identischen, von den Eltern ererbten DNA-Ausstattung. Bei den restlichen 0,5 Prozent handelt es sich um «Ein-Buchstaben-Abweichungen», sogenannte «Single Nukleoti-

de Polymorphisms» (kurz SNPs). Sie definieren die genetische Individualität eines Menschen, seinen genetischen Fingerabdruck, d.h. sie bestimmen individuelle Eigenschaften und Merkmale, lassen z.B. Aussagen über genetische Veranlagungen für monogene und komplexe Erbkrankheiten zu und werden ausserdem dafür verantwortlich gemacht, dass viele Medikamente bei einem Teil der Bevölkerung nicht oder nur schlecht wirken. Dies gilt auch für schwerwiegende Nebenwirkungen, die bei einigen Individuen auftreten, obwohl der Grossteil der Patienten dasselbe Präparat gut verträgt. Und es wird noch komplizierter: Die moderne Epigenetik-Forschung zeigt, dass auch von Individuum zu Individuum variierende Umwelteinflüsse, Gemütszustände, die Lebensführung inklusive Ernährung, gute wie schlechte Angewohnheiten etc. physiologische Merkmale und Eigenschaften verändern können, die gegebenenfalls sogar weiter vererbt werden.

## Arzneimittel wirken nur begrenzt

Laut Prof. Peter Meier-Abt, Vizedirektor Forschung und Nachwuchsförderung an der Universität Basel, wirken Arzneimittel im Durchschnitt nur bei ca. 50 Prozent ihrer Anwender. Bei Schmerzmitteln liegt dieser Anteil höher (80%), bei Onkologika ist er besonders niedrig (25%), und für zwei Drittel aller Krankheiten gibt es noch keine effektiven Medikamente. Bei 30 bis 50 Prozent aller Arzneimittelanwendungen kommt es zu Nebenwirkungen, zu 3 bis 5 Prozent führen diese ins Spital, sogar Todesfällen kommen vor. Mit Sicherheit würde es



CR Chemische Rundschau  
4501 Solothurn  
032/ 624 72 71  
www.chemische-rundschau.ch

Medienart: Print  
Medientyp: Fachpresse  
Auflage: 10257  
Erscheinungsweise: monatlich

Themen-Nr.: 377.20  
Abo-Nr.: 1086740  
Seite: 50  
Fläche: 113'983 mm<sup>2</sup>

Collegium Helveticum / D-CHAB

den Erfolg von Therapien steigern, wenn zunehmend Alter, Geschlecht und ethnische Herkunft sowie individualgenetische, epigenetische und andere Eigenheiten des Patienten berücksichtigt würden, um das individualspezifisch richtige Medikament, die richtige Dosierung und den geeigneten Verabreichungszeitpunkt zu ermitteln. Meier-Abt nannte Beispiele, die zeigen, dass es vereinzelt bereits heute in Richtung personalisierte Medizin geht. Viele Wirkstoffe werden in der Leber durch die Enzyme der Zytochrom-P450-Enzymfamilie abgebaut. Das wichtige Stoffwechselsystem weist eine Vielzahl von Isoenzymen auf, darunter Cytochrom P450 2D6, zu dem in der Population allelische Genvarianten existieren, die für verschiedene Proteinvarianten kodieren. Setzt eine dieser Proteinvarianten den Wirkstoff nicht schnell genug oder gar nicht um, wie z.B. für Antidepressiva wie Nortriptylin beobachtet, kann dies zu unerwünschten Nebenwirkungen führen. Deshalb sollten einer Behandlung entsprechen-

de Tests vorausgehen, die eine individuell angepasste Dosierung ermöglichen.

Ein anderes Beispiel ist der rekombinante humanisierte monoklonale Antikörper Trastuzumab («Herceptin») zur Behandlung von Brustkrebs. Der Wirkstoff bindet spezifisch an die extrazelluläre Domäne des Wachstumsfaktor-Rezeptors HER2 und ist entsprechend nur zur Therapie von Patientinnen zugelassen, deren Tumor diesen Marker aufweist.

**Hohe Therapiekosten**

Abgesehen vom «knochenharten Forschungseinsatz», den die Mediziner in den nächsten Jahrzehnten erbringen wollen, um zunehmend die individuellen Bedürfnisse der Patienten zu berücksichtigen, ist nicht sicher, ob eine personalisierte Medizin die von den nationalen Gesundheitssystemen getragenen Kosten weiter in die Höhe treiben wird, oder aber Kosten sparen hilft, weil unwirksame Therapien vermie-

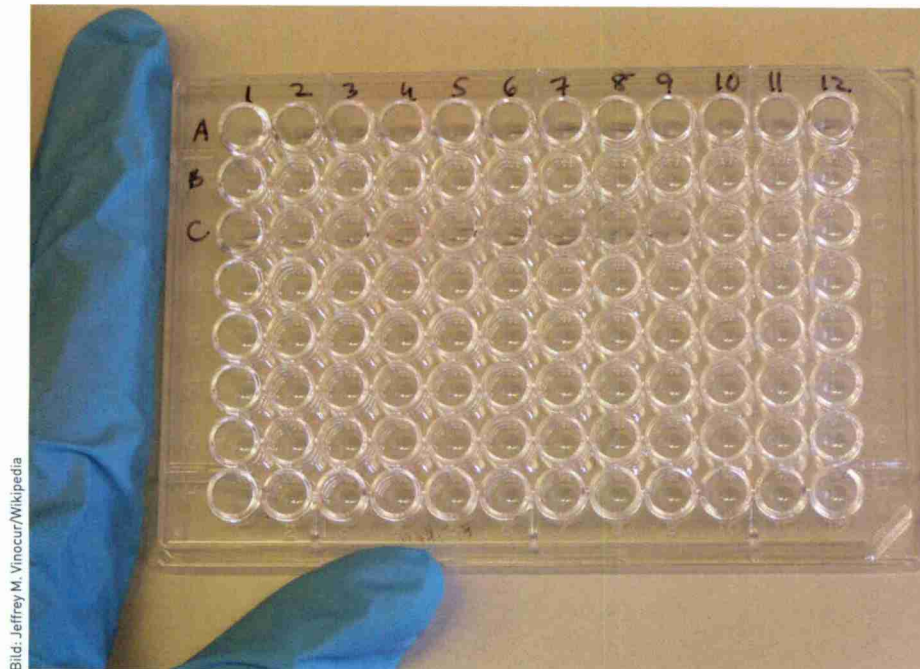
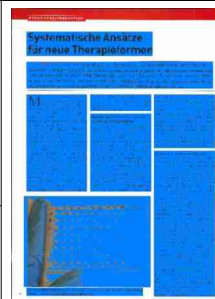


Bild: Jeffrey M. Vinocur/Wikipedia

**Der therapiebegleitenden Diagnostik – im Bild ein Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) – wird wachsende Bedeutung zugemessen.**



CR Chemische Rundschau  
4501 Solothurn  
032/ 624 72 71  
www.chemische-rundschau.ch

Medienart: Print  
Medientyp: Fachpresse  
Auflage: 10'257  
Erscheinungsweise: monatlich

Themen-Nr.: 377.20  
Abo-Nr.: 1086740  
Seite: 50  
Fläche: 113'983 mm<sup>2</sup>

Collegium Helveticum / D-CHAB

den werden. Beispiel Krebs: Laut WHO und den europäischen Krebsligen werden jedes Jahr weltweit 11 Millionen (Europa: 2 Millionen) Krebsersterkrankungen diagnostiziert, Tendenz steigend. In den meisten Fällen macht eine diagnostizierte Krebserkrankung diverse fachärztliche Dienstleistungen, teure Medikamente und Therapien, Krankenhausaufenthalte, pflegedienstliche Leistungen etc. nötig. Die Kosten sind entsprechend hoch. US-Forscher vom National Cancer Institute in Bethesda haben den Trend ausgewertet. Demnach sind die Gesamtkosten für Krebsbehandlungen in den USA zwischen 1995 und 2004 um 75 Prozent auf 72,1 Milliarden US-Dollar gestiegen, was zum Teil auf Fortschritte bei den diagnostischen und chirurgischen Techniken sowie auf pharmazeutische Innovationen zurückgeführt wird. Zwischen 1998 und 2002 betrafen 56,5 Prozent aller Krebsdiagnosen Patienten von 65 Jahren und älter – angesichts einer zunehmend alternden Bevölkerung ist darum ein weiterer steiler Therapiekostenanstieg vorzusehen. Für die Behandlung eines Lungenkrebspatienten zahlte die öffentliche, bundesstaatliche Krankenversicherung Medicare 1991 durchschnittlich 7139 USD und 2002 bereits inflationsangepasste 39891 USD. Bei Darmkrebs lauten diese Zahlen 5345 USD (1991) vs. 41134 USD (2002), bei Brustkrebs 4189 USD (1991) vs. 20964 USD (2002), bei Prostatakrebs 196 USD (1991) vs. 18261 USD (2002).

Während die Entwickler von Diagnostika von einer zunehmend personalisierten Medizin profitieren dürften, stünden den hohen Kosten der Wirkstoffentwickler in der Folge kleinere Absatzmärkte und entsprechend geringere Gewinnmargen gegenüber. Die in Zürich zusammengekommenen Experten unterstrichen folglich die Wichtigkeit einer unabhängigen klinischen Forschung. Um Aufwand und Kosten realistisch zu halten, brauche es den systematischen wie den klassischen Ansatz, so die Forderung. Patientenpopulationen, die auf bestimmte Wirkstoffe ansprechen, müssten anhand von Biomarkern ermittelt

werden, die es allerdings erst noch zu erfordern gilt.

### Zell-Monitoring

Bernhard Wolf, Professor am Heinz Nixdorf-Lehrstuhl für Medizinische Elektronik an der Technischen Universität München (TUM), plädierte dafür, sich nicht in molekularbiologischen Details zu verlieren, sondern Zellen in ihrer Ganzheit als signalverarbeitende, dynamische und nanostrukturierte Mikrosysteme zu erfassen. Sein Team beschäftigt sich seit den frühen 80ern mit der Entwicklung anwenderfreundlicher Zell-Monitoring-Systeme, in denen Tumorzellen über längere Zeiträume auf biokompatiblen Sensoren wachsen und regelmässig mit frischen Kulturmedien versorgt werden, während Stoffwechselprodukte abgeleitet werden. Mikrosensoren informieren über Ansäuerungsraten, elektrische Impedanz, Sauerstoffverbrauch etc., während eine sensorfreie Fläche die Beobachtung der Zellen mit dem Mikroskop zulässt. In diesen Systemen kann der Effekt von Wirkstoffen auf Patientenzellen getestet werden. So lässt sich auch das Verhalten der Zellen mit demjenigen von Standardzellen vergleichen, und es können Dosisabschätzungen vorgenommen werden. Die Münchener Forscher konnten u.a. zeigen, dass eine gezielte Veränderung des pH-Werts die Stoffwechseleigenschaften von Zellen erheblich beeinflussen kann. Weiter wird untersucht, in welchem Zusammenhang das elektrische Transmembran-Potenzial von Tumorzellen und deren Systemverhalten stehen.

«Wir haben die Zell-Monitoring-Systeme entwickelt, um an Patienten-Biopsien mit hoher Präzision wirklichkeitsnahe, prädiktive Chemosensitivitätstests zu realisieren. Entsprechend der Ergebnisse sollen an den Proben neue, individualisierte Tumortherapiestrategien ausgearbeitet werden. Hierzu gehören z.B. die systemische Alkalisierung zur Steigerung der Immunkompetenz, die Überprüfung der zytostatischen Eigenschaften von Schmerzmitteln und die Entwicklung systemphysiologischer Wirkstoffe», sagt Wolf. Noch werden alle Geräte


 CR Chemische Rundschau  
 4501 Solothurn  
 032/ 624 72 71  
 www.chemische-rundschau.ch

 Medienart: Print  
 Medientyp: Fachpresse  
 Auflage: 10'257  
 Erscheinungsweise: monatlich

 Themen-Nr.: 377.20  
 Abo-Nr.: 1086740  
 Seite: 50  
 Fläche: 113'983 mm<sup>2</sup>

Collegium Helveticum / D-CHAB

ausschliesslich in Forschungsprojekten, u.a. mit dem Deutschen Krebsforschungszentrum, eingesetzt. Messungen für externe Auftraggeber werden von einem assoziierten Steinbeis-Transferunternehmen angeboten. Ab Februar 2011 sollen erste Geräte – darunter Systeme, in denen Hochdurchsatz-Experimente weitgehend automatisiert in Mikrotiterplatten ablaufen – kommerzialisiert werden, so der Plan.

#### Ferngesteuerte Therapien

Wolfs Vision sind ferngesteuerte, fernüberwachte Systeme, die es dem behandelnden Arzt durch einen implantierten Chip mit extrakorporalem Sender und Empfänger erlauben, Wirkstoffe lokal abzugeben und gleichzeitig das Ansprechen eines Patiententumors auf die Therapie von aussen zu verfolgen. Unter den Zürcher Medizinerinnen möchte der Mikrosystemtechniker Partner für ein zelltherapeutisches Gemeinschaftsprojekt gewinnen, welches von der Heinz Nixdorf Stiftung gefördert werden könnte.

Prof. August Schubiger, Leiter des Zentrums für Radiopharmazeutische Wissenschaften der ETHZ, des Paul-Scherrer-Instituts (PSI) und des Universitätsspitals Zürich (USZ), lobte die dank der Positronen-Emissions-Tomografie (PET) in der onkologischen Diagnostik gemachten Fortschritte. Das nuklearmedizinische Verfahren erlaubt die bildliche Darstellung der Verteilung von Radioaktivitätskonzentrationen. In Abhängigkeit vom verwendeten Radiopharmakon – häufig handelt es sich um 18F-Fluorodeoxyglukose (FDG) – lassen sich unterschiedliche tumorbiologische Aspekte analysieren. Der Einsatz von FDG trägt einer gesteigerten Glykolyse bei Krebszellen Rechnung. Während herkömmliche Glukose unter Energiegewinnung entsprechend der Reaktionen des Stoffwechselwegs Glykolyse schrittweise abgebaut wird, erfährt das Glukosederivat FDG lediglich die anfängliche Phosphorylierung und wird anschliessend nicht weiter metabolisiert. Der Tracer reichert sich in den Zellen an: Je mehr Glukose ein Zielgewebe verbraucht, desto mehr FDG lagert sich ein. Besonders hilfreich ist das Verfah-

ren beim Nachweis von Metastasen.

#### Rückschläge auch bei Blockbustern

Doch während die Diagnose von Tumoren Fortschritte macht, muss die Krebstherapie immer wieder Rückschläge hinnehmen. Schubiger kam in Zürich auf die Angiogenese-Hemmer zu sprechen, darunter der Blockbuster Bevacizumab («Avas-tin»), ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der in der Krebsimmuntherapie eingesetzt wird und – indem er den Wachstumsfaktor VEGF blockiert – die Neubildung von Blutgefässen hemmt; die Tumore sollen quasi ausgehungert werden. Im Januar 2010 schrieben Sonja Loges, Thomas Schmidt und Peter Carmeliet vom Vesalius Research Center im belgischen Leuven im Fachblatt Genes & Cancer: «Anders als in präklinischen Studien vorausgesagt, verbessert Bevacizumab klinische Ergebnisse nur/meist in Kombination mit einer Chemotherapie, u.a. weil restliche Tumorgefässe «normalisiert» und die Wirkstoffverabreichung verbessert werden.» Während Patienten in diesem Fall mit einem progressionsfreien Überleben von mehreren Monaten rechnen dürfen, spricht ein erheblicher Teil der Behandelten gar nicht auf die Therapie an, weshalb die belgischen Wissenschaftler die bisher unzureichende Erforschung aussagekräftiger Biomarker bemängeln. Ein weiteres Problem: VEGF-Inhibitoren können die Zellen aggressiv werden lassen und zu Metastasierung führen. «Neben anderen Mechanismen wandern die aggressiven Zellen zu vorhandenen Blutgefässen», sagte Schubiger. «Bis zu 120 000 Franken kostet eine Behandlung – in vielen Fällen ohne Effekt.»

Als erfolgreiches Beispiel führte der Radiopharmazeut (90Y)-Ibritumomab-Tiuxetan («Zevalin») an, ein radioaktiv markierter Antikörper, der spezifisch gegen das B-Zell-Antigen CD20 gerichtet ist und als Zweitlinienbehandlung in einer klinischen Phase III Studie mit 414 an follikulärem Non-Hodgkin-Lymphom erkrankten Patienten eine mittlere Lebensverlängerung von zwei Jahren bewirkte. Schubiger ist überzeugt, dass tumorselektive Radiophar-


 CR Chemische Rundschau  
 4501 Solothurn  
 032/ 624 72 71  
 www.chemische-rundschau.ch

 Medienart: Print  
 Medientyp: Fachpresse  
 Auflage: 10'257  
 Erscheinungsweise: monatlich

 Themen-Nr.: 377.20  
 Abo-Nr.: 1086740  
 Seite: 50  
 Fläche: 113'983 mm<sup>2</sup>

Collegium Helveticum / D-CHAB

mazeutika – die Tumorzellen aufspüren, dort blitzschnell DNA-Doppelstrangbrüche bewirken und in einem bestimmbar Radius dadurch den Zelltod herbeiführen – keine Escape-Mechanismen zulassen. Der Radiopharmazeut verfolgt diese Strategie in seiner Forschungsgruppe an der ETHZ.

#### «Jede Therapie bleibt ein Versuch»

Prof. Urs Lütolf, Ordinarius für Radio-Onkologie am USZ, erklärte, wie er den «Wirkstoff Photon» durch Variationen der Fraktionierung, Modulation der Intensität, Kombination mit Wirkstoffen wie Chemotherapeutika oder Radioprotektiva etc. für die nutzbringende Behandlung bösartiger Tumore optimiert. Röntgenstrahlen wurden bereits kurz nach ihrer Entdeckung (1895) zur Behandlung von Krebsgeschwüren eingesetzt. Erst nach der klinischen Erforschung folgte in der zweiten Hälfte des vergangenen Jahrhunderts die Erforschung der strahlenbiologischen Grundlagen. Die Behandlung orientiert sich an Dosis-Wirkungskurven, die für viele, aber nicht für

alle Patienten stimmen. Auch wenn Tumorkontrolle, Überlebenszeit und Lebensqualität über Therapieerfolge informieren – das Risiko von Langzeit- und verzögert auftretenden Nebenwirkungen wird nicht immer richtig eingeschätzt, besonders, wenn Strahlen- und Chemotherapie kombiniert werden. «Die erarbeiteten statistischen Vorteile sind für einzelne Patienten nur bedingt real, jede Therapie bleibt ein Versuch», so Lütolf. Der Strahlenexperte empfahl Bescheidenheit gegenüber der Komplexität von Krebserkrankungen. Er verwies auf die Möglichkeit, sich nach Absprache mit dem Patienten vom Methodenzwang zu befreien und forderte dazu auf, die Palliativmedizin – bei der nicht die unbedingte Verlängerung der Überlebenszeit, sondern Lebensqualität und Wünsche des Kranken im Mittelpunkt stehen – als modernen Bereich der Medizin wahrzunehmen: «Wir müssen akzeptieren, dass das Konstrukt Mensch ein Ende hat.»

Beate Peiseler-Sutter

**Sprecher am System-Medizin-Symposium in Zürich: (von links nach rechts) Prof. Peter Meier-Abt, Prof. August Schubiger, Prof. Bernhard Wolf und Prof. Urs Lütolf.**



Bilder: Peiseler-Sutter