

Erbgut-Analyse Neue Wege in der Krebsbehandlung

Ordnung im Krebs-Puzzle

Die Entzifferung des menschlichen Erbguts bringt die Krebstherapie entscheidend voran. Mit genetischen Tests sollen die Behandlungen künftig möglichst präzise auf die Tumoren der Patienten zugeschnitten werden. Ärzte könnten Krebs in den Griff bekommen, ähnlich wie Bluthochdruck oder Diabetes. *Von Theres Lüthi*

Vor kurzem ist eine Studie zu Ende gegangen, die für die moderne Krebsmedizin von grosser Bedeutung ist. Seit Januar letzten Jahres hatten 338 Patienten mit unheilbarem Hautkrebs ein neuartiges Medikament erhalten. Alle Patienten befanden sich im fortgeschrittenen Stadium der Krankheit, der Krebs hatte sich bereits in verschiedenen Organen des Körpers ausgebreitet. Die Resultate, die nun publik geworden sind, stimmen zuversichtlich: Nicht nur schritt die Krankheit weniger schnell voran, die Patienten lebten auch länger als solche, die eine Standardtherapie erhalten hatten. Wie lange genau will die Pharmafirma Roche, die das Medikament entwickelt hat, voraussichtlich im Juni am Kongress der American Society of Clinical Oncology bekanntgeben. Zweifellos bedeutet RG7204, wie die Substanz heisst, aber einen Durchbruch für die Behandlung des metastasierten Melanoms – einer Krebsart, die normalerweise innerhalb von wenigen Monaten zum Tode führt und für die es bisher keine wirksamen Behandlungsmöglichkeiten gab.

«Der Effekt ist gewaltig», sagt Reinhard Dummer, stellvertretender Direktor des Dermatologischen Instituts des Universitätsspitals Zürich, der mit 20 Patienten an der Studie beteiligt war. «Man kann fast zusehen, wie die Metastasen wegschmelzen.» Das Medikament wirke sich auch schlagartig auf die Lebensqualität aus. Patienten, die vorher Fieber hatten und sich schlapp fühlten, gehe es deutlich besser.

RG7204 ist nur ein Beispiel unter vielen. Die Zahl der neuen Krebsmedikamente, die auf den Markt drängen, ist gross. Zwar zeigen nicht alle den gleichen Effekt wie RG7204 – bei manchen beschränkt sich die gewonnene Überlebenszeit auf wenige Wochen. Die neuen Substanzen zeichnen sich aber dadurch aus, dass sie nicht bei allen Patienten wirken, sondern nur auf jeweils eine Untergruppe von Patienten mit einer bestimmten Krebsart zugeschnitten sind.

Molekularbiologische Tests

Personalisierte Medizin heisst die Entwicklung, die erst durch die Entschlüsselung des menschlichen Erbguts möglich geworden ist. Statt wie bisher Medikamente nach dem Prinzip «One size fits all» zu entwickeln, setzen Pharmafirmen auf Therapien, die individuelle genetische Unterschiede berücksichtigen. «Es ist leider eine Tatsache, dass Medikamente heute im Durchschnitt für etwa die Hälfte der Patienten nicht optimal wirksam sind», schrieb Severin Schwan, CEO von Roche, kürzlich in der «NZZ». Mit molekularbiologi-

schen Tests sollen die Therapien der Zukunft möglichst präzise auf die genetischen Besonderheiten der Patienten abgestimmt und damit die Wirksamkeit erhöht werden.

RG7204 zielt ausschliesslich auf Patienten, deren Krebszellen eine Mutation namens b-raf aufweisen. Dies ist bei etwa der Hälfte der Melanopatienten der Fall. Die Mutation führt zu einem unkontrollierten Wachstum von Krebszellen. RG7204 hemmt diesen Prozess, verlangsamt das Fortschreiten der Krankheit und bringt sogar Metastasen zum Verschwinden. «Eininge von unseren Patienten erhalten das Medikament nun schon seit 7 Monaten und haben immer noch abnehmende Tumormasse», sagt Dummer. Zum Vergleich: Mit den gängigen Chemotherapien bleibt der Krebs durchschnittlich 2 Monate ruhig, bevor er wieder zu wachsen beginnt.

Personalisierte Medikamente gibt es inzwischen für eine Reihe von Krebsarten. Nicht überall sind die Daten jedoch überzeugend. Der Grund: «Es ist bisher erst in wenigen Fällen gelungen, die Patienten mit Gentests so zu selektieren, dass ein Medikament genau auf sie passt», sagt Daniel Helbling, Krebsspezialist am Onko-Zentrum in Zürich. «Wirklich gute personalisierte Medizin ist heute noch selten.»

Beim Dickdarmkrebs zum Beispiel steht Patienten seit 2004 ein Medikament namens Eribut zur Verfügung. Weissen Krebszellen eine Mutation namens k-ras auf – was bei etwa 40 Prozent der Patienten der Fall ist –, bleibt das Medikament wirkungslos. Theorie-

«Der Effekt ist gewaltig. Man kann fast zusehen, wie die Metastasen wegschmelzen.»

tisch sollten also 60 Prozent der Patienten mit Dickdarmkrebs vom Medikament profitieren – in Wahrheit nützt es aber weniger als der Hälfte. Und auch bei ihnen ist der Effekt nicht überwältigend, wie eine Studie jüngst zeigte. So vermochte das Medikament das krankheitsfreie Überleben von 8,7 auf 9,9 Monate zu verlängern. Das ist zwar eine statistisch signifikante Verbesserung, ihre klinische Relevanz dürfte angesichts der hohen Kosten allerdings unstritten sein.

Helbling ist überzeugt, dass die Wirksamkeit vieler Medikamente verbessert werden könnte, wenn man die Zielgruppen mit Hilfe von zusätzlichen genetischen Markern weiter eingengen würde. Für die Pharmafirmen ist dies jedoch ein zweischneidiges Schwert. «Pharmafirmen haben ein gespaltenes Verhältnis zur personalisierten Medizin», sagt Helbling, «denn es ist schwierig, grosse Gewinne zu erzielen mit Medikamenten, die nur bei wenigen Patienten eingesetzt werden können.» Erhält ein Medikament eine Zulassung, dann ist die Firma nicht darauf erpicht, noch genauer zu erkunden, welchen Patienten das Medikament nicht nützt. Doch genau diese Informa-

tionen wären nötig, um unnötige Therapien zu vermeiden, Kosten zu senken und die Krebsmedizin in Richtung einer wahren Personalisierung weiterzubringen. Immer mehr Experten fordern deshalb, dass Pharmafirmen nach der Zulassung ihrer teuren Medikamente verpflichtet werden sollten, den Einsatz entsprechend den neuesten Erkenntnissen zu optimieren.

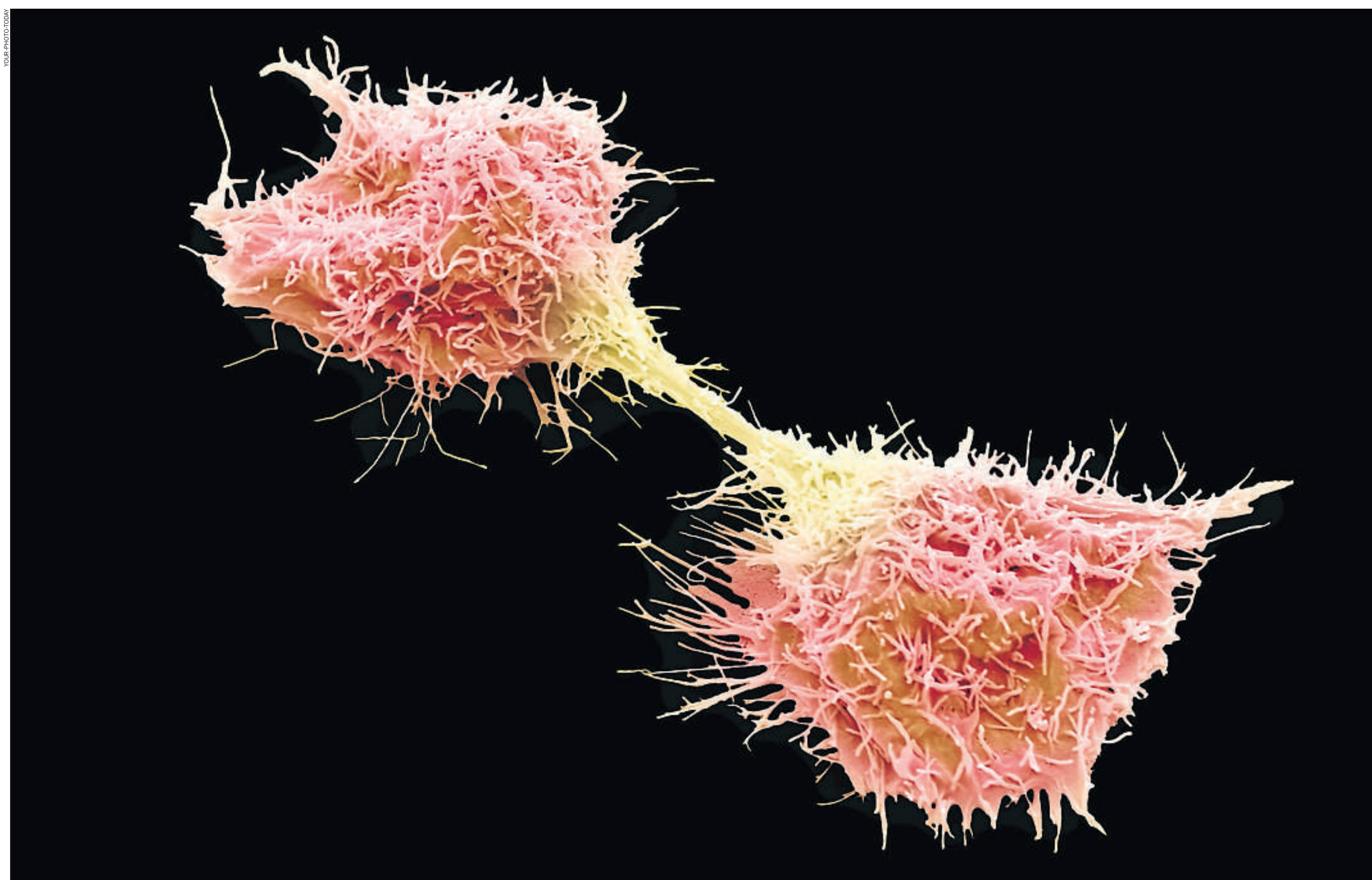
Krebszellen werden resistent

«Mit der Zulassung eines Medikaments hört die Arbeit nicht auf», sagt Dummer. Denn so beeindruckend der Effekt einiger Substanzen auch ist, heilen können auch sie den Krebs nicht. Bei manchen Melanopatienten zum Beispiel beginnt der Tumor bereits 2 Monate nach Therapiebeginn wieder zu wachsen, obschon sie die betreffende Mutation aufweisen und somit auf RG7204 ansprechen müssten. Und nach durchschnittlich 8 Monaten breitet sich der Krebs auch bei den Patienten wieder aus, deren Metastasen im Röntgenbild scheinbar verschwunden waren. «Die Krebszellen sind clever», sagt Dummer. «Sie können ausweichen und Resistenzen bilden.»

Doch Onkologen sind überzeugt, dass man heute erst am Anfang einer langen Entwicklung steht. Hat man nämlich einmal verstanden, warum Krebszellen resistent werden, wird man etwas dagegen unternehmen können. «Wenn unsere Patienten nach der Behandlung mit RG7204 einen Rückfall erleiden, analysieren wir die Metastasen molekularbiologisch», sagt Dummer. Gesucht werde dann nach neuen Mutationen, die es den Krebszellen erlauben, sich trotz Medikament zu vermehren.

Ziel der Onkologen ist es nun, die molekularen Abläufe in den Krebszellen bis in die kleinsten Verästelungen aufzuklären, möglichst viele Angriffspunkte zu definieren, um dann mit zusätzlichen Substanzen einzuschreiten. «Mit der Entdeckung der b-raf-Mutation bei Melanopatienten hat man zum ersten Mal eine Stelle gefunden, an der man den Krebs blockieren kann. Jetzt besteht die Kunst darin, herauszufinden, wo genau die Blockade undicht wird.» Mit neuen oder auch bereits vorhandenen Medikamenten könne man dann versuchen, das Leck zu flicken. Ob die Medikamente nacheinander oder von Anfang an miteinander kombiniert werden sollen, ist zurzeit noch offen.

Das langfristige Ziel ist indessen klar: «Es ist ein riesiges Puzzle, dessen Zusammensetzung aus lauter kleinen Schritten besteht», sagt Reinhard Dummer. «In der Summe könnte aber etwas wirklich Grosses entstehen – dass man Krebs einmal ähnlich wie Bluthochdruck oder Diabetes behandeln kann.»



Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von bösartigen Fibrosarkom-Zellen, die aus Bindegewebszellen entstehen.

«Alles kommt zusammen für eine neue Ära»

Garry Nicholson ist Präsident der Geschäftseinheit Krebs bei Pfizer. Er erklärt, warum die Zukunft in der personalisierten Medizin liegt

NZZ am Sonntag: Herr Nicholson, in der Krebsmedizin tut sich was. Bei der Behandlung des aggressiven Hautkrebses gibt es einen Durchbruch und jetzt offenbar auch beim Lungenkrebs.

Garry Nicholson: Ja, die Zahlen sind fast identisch wie beim Melanom. Wir haben bisher 100 Lungenkrebs-Patienten mit unserem neuen Wirkstoff Crizotinib behandelt, 80 Prozent von ihnen haben darauf angesprochen, 60 Prozent sogar über längere Zeit. Dabei muss man bedenken, dass diese Patienten im Endstadium sind und mit fast allen Therapie-Optionen behandelt wurden. Mit den gängigen Chemotherapien liess sich ihr Tumorstadium im Schnitt 8 Wochen unterdrücken. Mit Crizotinib ein knappes Jahr, so die bisherigen Ergebnisse.

Die 80 Prozent der Patienten, die Sie erwähnen, sind aber «vorselektiert». Ja, wir haben es hier wie beim Melanom mit einer «individualisierten Therapie» zu tun. Unser Medikament wirkt ausschliesslich bei den Patienten, deren Krebszellen eine bestimmte genetische Signatur aufweisen. Diese Mutation findet man nur bei rund 5 Prozent der Patienten mit nicht kleinzelligem Lungenkrebs. Obwohl diese Tumortypen meist bei Rauchern auftreten, haben die Betroffenen, bei denen die Mutation nachgewiesen werden kann, meist gar nie geraucht und sind auch vergleichsweise jung. Das macht es

besonders tragisch, denn sie hätten noch so viel Lebenszeit vor sich.

Es gibt verschiedene Arten Lungenkrebs?

Lungenkrebs ist ein Sammelbegriff für verschiedene Krankheiten. Wir sind überzeugt, dass wenn man die Molekularbiologie erst einmal richtig versteht, wir auch den anderen Patienten besser helfen können. Ein Anfang ist gemacht, denn wir wissen, warum diese 80 Prozent ansprechen: Der Wirkstoff setzt die krebsfördernde Wirkung der Mutation ausser Kraft.

Eine Heilung ist es aber nicht.

Nein. Da wollen wir den Patienten auch gar keine Illusionen machen. Man muss aber im Auge behalten, dass von den 100 behandelten Patienten nur einer schwere Nebenwirkungen hatte. Das ist ein grosser Unterschied zu den gängigen Chemotherapien. Ein Jahr Leben ohne fortschreitende Krankheit und ohne quälende Nebenwirkungen kann für eine Familie sehr viel wert sein.

Irgendwann beginnen sich die Krebszellen wieder zu vermehren.

Wir sind bereits dabei, für diesen Moment ein Medikament zu entwickeln. Warum teilen sich die Krebszellen wieder? Weil sie einen «Fluchtweg» gefunden haben. Diesen wollen wir blockieren, so dass die Krankheit erneut zum Stillstand kommt.

Garry Nicholson



Garry Nicholson ist seit 2008 Präsident der Geschäftseinheit Krebs bei der Pharmafirma Pfizer und damit verantwortlich für die Entwicklung und Vermarktung neuer Krebsmedikamente. Davor war der 56-jährige Amerikaner über 20 Jahre lang in der Geschäftseinheit Krebs des Pharmakonzerns Eli Lilly tätig. (tlu.)

Haben Sie bereits ein Medikament?

Dazu können wir uns noch nicht äussern. Wichtig ist aber die Strategie: Wenn wir immer einen Schritt voraus sind, können wir Krebs wie eine chronische Krankheit behandeln. Ähnlich wie eine HIV-Infektion, bei der man das Virus mit einer Kombinationstherapie ruhigstellt.

Kann man den neuen Wirkstoff auch bei anderen Krebsarten einsetzen?

Ja, denn die Mutation kommt auch bei einigen kindlichen Hirntumoren und bei Sarkomen vor. Der am längsten behandelte Patient ist ein 12-jähriger Bub mit einem Weichteilsarkom an seinem Schulter-Muskel. Ursprünglich wollte man seinen Arm amputieren, weil der Tumor den Kreislauf behinderte. Dank unserem Medikament hat sich der Tumor derart verkleinert, dass dies nicht mehr nötig war.

Diese Medikamente sind jedoch sehr teuer. Kürzlich hat die britische Gesundheitsbehörde einem Medikament gegen Darmkrebs die Kostengutsprache verweigert, weil der Nutzen zu gering sei. Es verlängert das Leben um 6 Wochen, kostet aber 30 000 Franken.

Ich verstehe, was Sie meinen. Wir haben den Preis für das neue Medikament noch nicht festgelegt. Aber ich bin auch der Meinung, dass ein neues Medikament für den Patienten einen klaren Nutzen bieten muss. Wir haben

übrigens schon viele Studien abgebrochen, weil der Benefit zu klein war. Ich glaube aber nicht, dass es einen absoluten Wert gibt, es hängt zum Beispiel auch von der Krebsart ab.

Inwiefern?

Pankreaskrebs hat seit Jahrzehnten die gleich schlechte Prognose: Nur 20 Prozent der Erkrankten überleben ein Jahr lang. Gelänge es, mit einem neuen Medikament die Lebenszeit nur schon um 4 Monate zu verlängern, würde das alle in Aufregung versetzen. Denn das heisse ja, man hätte eine Fahrte entdeckt, die längerfristig zu besseren Zahlen führen könnte.

Trotzdem: Lohnt sich eine Therapie für 100 000 Franken, die das Leben um ein knappes Jahr verlängert?

Manche Medikamente nützen nur wenigen Patienten, viele haben gar nichts davon und leiden zudem an Nebenwirkungen. Ich glaube, die Gesundheitsbehörden werden in nächster Zeit über die Bücher gehen und

«Statt kleinem Nutzen in grossen Patientengruppen ist unser Ziel: Grosser Nutzen in kleinen Patientengruppen.»

entscheiden, welche Medikamente wirklich nützen und welche nicht, um dann die Ressourcen neu zu verteilen. Die personalisierte Krebsmedizin kann dafür sorgen, dass der richtige Patient das richtige Medikament zum richtigen Zeitpunkt bekommt. Statt kleinem Nutzen in grossen Patientengruppen ist unser Ziel: grosser Nutzen in kleinen Patientengruppen.

Früher haben Pharmafirmen mit Blockbuster ihr grosses Geld verdient. Wie kann ein Medikament, das nur gegen 5 Prozent aller Patienten mit Lungenkrebs wirkt, profitabel sein?

Nehmen wir das Beispiel Gilevec, eines der ersten Designer-Moleküle, das gegen die seltene chronische myeloische Leukämie wirkt. Die ersten Vorhersagen für den Umsatz lagen bei 50 Millionen Dollar weltweit. Inzwischen sind es rund 4 Milliarden! Und es sind nicht 4 Milliarden, weil es plötzlich so viele Patienten mit der Leukämieform gibt, sondern weil sie so viel länger leben und das Medikament entsprechend länger nehmen. Es sind wirklich 800 Medikamente gegen Krebs, aber noch nie in der Geschichte haben wir die Biologie verstanden und hatten gleichzeitig die Diagnostik und Therapien in der Hand. Alles kommt zusammen für eine neue Ära.

Interview: Theres Lüthi