
Das Individuum im Blick

Innovative Ansätze der pharmazeutischen Forschung

Andreas Penk, Sabine Thor-Wiedemann,
Andreas Brüderle, Anke Rahmel, Peter Marx

Einführung

Bis in die 1990er Jahre hinein folgte die Arzneimittelforschung überwiegend einem lange bewährten Ansatz: Wenn Ursachen, Verlauf und Auswirkungen, also die Pathologie, einer Krankheit bekannt sind, können Medikamente entwickelt werden. Diese verhindern über verschiedene Wirkmechanismen das Fortschreiten der Krankheit und lindern die Beschwerden des Patienten. So kann beispielsweise der Bluthochdruck mit verschiedenen Medikamenten behandelt werden, die u. a. direkt am Herzen oder an den Blutgefäßen angreifen. Auch wird die Ausscheidung von Flüssigkeit über die Niere oder das Zusammenspiel blutdrucksenkender und blutdrucksteigernder Hormone beeinflusst. Es handelt sich hier um eine weitgehend standardisierte, in Leitlinien festgelegte Behandlung, die für den Großteil der Patienten gleich oder zumindest ähnlich ist. Individuelle Patienteneigenschaften wie Alter, Geschlecht oder Gewicht werden nur in geringem Umfang berücksichtigt und sind relativ unspezifisch.

Dieser standardisierende Ansatz hat entscheidende Nachteile. Schon immer gab es sogenannte „Therapieversager“, also Patienten, deren Krankheit durch die Medikamente nicht wie erwartet positiv beeinflusst werden kann-

te. Einige Patienten haben auch ausgeprägte und über das Erwartete hinausgehende Nebenwirkungen, die zum Absetzen der Therapie zwingen können. Umgekehrt bleiben manchen Patienten diejenigen Behandlungswege verschlossen, die aufgrund der individuellen Patienteneigenschaften eine bessere Wirkung erzielen könnten als das übliche Medikament.

Wegen dieser individuellen Unterschiede im Ansprechen auf eine medikamentöse Behandlung verlagert sich der Fokus der Forschung mehr und mehr auf die folgenden Fragen:

- Welchen Nutzen wird ein bestimmter Patient von einer Therapie haben?
- Wie können Medikamente entwickelt werden, die den Besonderheiten der Krankheit und der Stoffwechselsituation jedes einzelnen Patienten Rechnung tragen?

Im Folgenden werden die ersten Schritte eines innovativen Umbruchs in der pharmazeutischen Forschung beschrieben. Dieser Umbruch kann zukünftige Forschungsentscheidungen und damit zentrale gesellschaftliche Entwicklungen nachhaltig beeinflussen.

1. Welcher Patient wird von einer Therapie profitieren?

In der Gegenwart und noch mehr in der Zukunft berücksichtigt die Arzneimittelforschung nicht nur die Pathologie einer Krankheit und die bekannten Wirkmechanismen von Wirkstoffen. Im Mittelpunkt der modernen Forschung steht zusätzlich der *prädiktive Nutzen* eines Arzneimittels für den individuellen Patienten. Der prädiktive Nutzen

- entspricht dem prognostizierten Nutzen einer Behandlung für einen einzelnen Patienten,

- berücksichtigt individuelle Eigenschaften des Patienten (wie spezifizierbare Gewebemerkmale, Wachstumsfaktoren oder Genetik),
- wird durch Verfahren der prädiktiven Diagnostik bestimmt (z. B. durch genetische Testverfahren oder durch die Bestimmung der Eigenschaften von Krebszellen) und
- ist Teil des neuen medizinischen Konzepts „prädiktive Medizin“.

Eine Vorreiterrolle nimmt hierbei die Onkologie, also die Krebsmedizin, ein, auch wenn dieser Forschungs- und Therapieansatz mittlerweile auch in anderen Gebieten der Medizin an Bedeutung gewinnt.

Ein wichtiger Aspekt einer individualisierten Therapie liegt im *Vermeiden* einer Behandlung, von der ein bestimmter Patient mit hoher Wahrscheinlichkeit *nicht* profitieren wird. Eine solche „Übertherapie“ beeinträchtigt nicht nur die Lebensqualität des Patienten; sie kann ihn sogar durch unerwünschte Wirkungen gefährden. Auch die Solidargemeinschaft der Versicherten wird durch überflüssige Therapien unzumutbar belastet. Folglich ist der neue Forschungsfokus „prädiktiver Nutzen“ ein Faktor, der zur Kostendämpfung im Gesundheitswesen oder zumindest zum sinnvollen Einsatz der verfügbaren Mittel beitragen kann.

Gerade die individualisierte Krebstherapie hat in den vergangenen Jahren Erfolge in der Behandlung von Tumoren ermöglicht, die bislang als praktisch unbehandelbar galten. Aus Krebskrankheiten, die früher innerhalb kurzer Zeit zum Tode führten, werden so zunehmend chronische Krankheiten, mit denen die Patienten mehrere Jahre in guter oder zumindest akzeptabler Lebensqualität leben können.

Die Zukunft der Tumorbiologie

„Einblicke in die Tumorbiologie legen das Fundament für die Entwicklung der nächsten Generation von Krebsmedikamenten, die gezielter wirken, weniger toxisch sind und wie bei einer chronischen Krankheit angewendet werden können.“

Kongresspräsident Richard L. Schilsky anlässlich der Eröffnung des weltgrößten Krebskongresses ASCO in Orlando 2009

2. Warum wirken Medikamente nicht bei allen Patienten gleich?

Am besten erforscht sind die Unterschiede in der Wirksamkeit von Arzneimitteln in der Onkologie, einem Bereich der Medizin, der eine besondere Herausforderung darstellt, sowohl hinsichtlich der großen Zahl von Betroffenen als auch der vielen noch ungelösten Probleme. In Deutschland nimmt die Zahl der Krebserkrankungen weiter zu. Zurzeit werden rund 436.000 Menschen jährlich erstmals mit der Diagnose Krebs konfrontiert und nur rund die Hälfte von ihnen kann bisher geheilt werden.¹

Neue Konzepte werden dringend benötigt, um die Behandlungserfolge zu verbessern. Zwei Faktoren sind für innovative und stärker zielgerichtete Therapien entscheidend:

- die molekularen Eigenschaften der jeweiligen Tumorzellen sowie
- die individuelle genetische Ausstattung des Patienten.

2.1. Krebs ist nicht gleich Krebs ...

Zu Beginn der Chemotherapie in den 1940er Jahren wusste man lediglich, dass sich Krebszellen schneller teilen als normale Zellen. In der Folge wurde eine Vielzahl von Zell-

giften entwickelt, die die Zellteilung hemmen. Dieser Breitenansatz der Chemotherapie hat einen großen Nachteil: Er schädigt auch gesunde Zellen, die sich häufig teilen, beispielsweise die Zellen der Darmschleimhaut und die blutbildenden Zellen im Knochenmark. Starke, teils lebensbedrohliche Nebenwirkungen sind die Folge.

Die Wahl der geeigneten Behandlung stützte sich lange Zeit ausschließlich auf klinische und klassisch-pathologische (mikroskopisch-feingewebliche) Kriterien. Ob eine Therapie Erfolg verspricht, ist u. a. von Größe und Wachstumsverhalten des Tumors und vom Vorhandensein von Lymphknoten- und Fernmetastasen (z. B. in Leber, Lunge oder Knochen) abhängig. Schon länger werden auch die Oberflächeneigenschaften bestimmter Tumorzellen routinemäßig untersucht, wie z. B. der sog. Hormonrezeptorstatus beim Brustkrebs. Damit ist gemeint, dass beispielsweise Östrogene aufgrund von Östrogenrezeptoren auf der Tumorzelle als Wachstumsstimulus für die Brustkrebszellen wirken und folglich eine Antihormontherapie Erfolg verspricht.

Die moderne Forschung verfügt bereits über tiefer gehende Erkenntnisse darüber, was Tumorzellen von anderen Zellen unterscheidet und was sie daher selektiv angreifbar macht. Tumorzellen haben Abweichungen im Erbgut, sog. molekulargenetische Veränderungen, die dazu führen, dass auf der Zelloberfläche und im Zellinnern unterschiedliche Faktoren aktiviert werden, die das Überleben und das Wachstum von Tumorzellen fördern und den programmierten Zelltod bösartig veränderter Zellen verhindern. Wachstumsfaktoren von außen binden an einen passenden Rezeptor auf der Oberfläche der Tumorzellen und von dort gelangt ein Wachstumssignal ins Zellinnere, das eine komplexe intrazelluläre Signalkaskade auslöst, die letztlich das Überleben und das Wachstum der Krebszellen ermöglicht. Wichtige Bestandteile dieser Signalübermittlung sind Tyro-

sinkinasen, die neben zahlreichen anderen Gliedern der Signalkette ein Angriffspunkt für neuartige Arzneimittel, sog. Tyrosinkinaseinhibitoren, sind.

Eine Unterbrechung des Wachstumsimpulses in Krebszellen ist prinzipiell auf jeder Stufe der Signalkaskade mithilfe einer gezielt dort eingreifenden Substanz (*targeted therapy*) denkbar. Mittlerweile sind schon etliche solcher an verschiedenen Stellen angreifenden Substanzen zur Krebsbehandlung zugelassen.

Wege der targeted therapy

- Große Moleküle wie Antikörper blockieren z.B. Rezeptoren für Wachstumsfaktoren an der Oberfläche von Tumorzellen. Dadurch empfängt die Krebszelle weniger Wachstumssignale von außen.
- Kleine Moleküle blockieren im Innern der Tumorzelle Schlüsselstellen der intrazellulären Signalübertragung.
- Ein neuerer Ansatz ist es, auf das Milieu rund um die Tumorzelle zu zielen. Dazu gehört z.B. die Hemmung der Bildung von Blutgefäßen, die der Tumor zum Wachstum braucht.

Es zeigt sich allerdings – wie auch bei der herkömmlichen Chemotherapie –, dass nicht alle Krebspatienten auf eine zielgerichtete Therapie ansprechen. Ursache dafür sind bestimmte Mutationen, die dazu führen, dass die Zielstruktur des Arzneimittels so verändert wird, dass das Medikament nicht mehr wirken kann. Ein Beispiel dafür ist die sogenannte aktivierende EGFR-Mutation bei Lungenkrebs.

Neben der EGFR-Mutation ist in der jüngsten Vergangenheit bereits eine ganze Reihe weiterer Mutationen in Krebszellen entdeckt worden, die Ansatzpunkte für die Entwicklung neuer, zielgerichteter Medikamente bieten und künftig für eine weitere Individualisierung der Therapien sorgen werden. So können beispielsweise Mutationen im Signalmolekül KRAS bei Dickdarmkarzinomen dazu

führen, dass eine bestimmte Therapie, die auf den Oberflächenrezeptor EGFR zielt, nicht wirken kann.²

2.2. ... und Patient ist nicht gleich Patient

Wenn eine Therapie nicht wie erwartet anschlägt oder wenn unerwartet schwere Nebenwirkungen auftreten, muss das nicht nur an den Eigenschaften des Tumors liegen, sondern kann auch auf individuelle Unterschiede zwischen den Patienten bei der Aufnahme, dem Um- und Abbau sowie der Ausscheidung der jeweiligen Wirkstoffe zurückzuführen sein. Natürlich ist jedem Arzt schon lange bekannt, dass ein Patient mit einer eingeschränkten Nierenfunktion, die die Ausscheidung eines Medikamentes beeinträchtigt, durch eine Akkumulation des Arzneimittels im Körper gefährdet ist. Umgekehrt kann es passieren, dass ein Patient mit einer gestörten Resorptionsfähigkeit des Darmes nicht genügend Wirkstoff aufnimmt und aufgrund dieser Unterdosierung nicht erfolgreich behandelt werden kann.

Erst in jüngster Vergangenheit liegt das Augenmerk in Forschung und Klinik aber auf genetischen Mutationen bei bestimmten Patienten, die zu einer von der Norm abweichenden Enzymausstattung in der Leber und so beispielsweise zu einem zu schnellen oder zu langsamen Abbau einer Substanz führen.

Ein Beispiel ist der individuell unterschiedliche Abbau des Krebsmittels Irinotecan, das zur Behandlung von Dickdarmkrebs eingesetzt wird. Ein Teil der Patienten hat eine angeborene Mutation des Gens UGT1A1, das für die Bildung Irinotecan-abbauender Enzyme zuständig ist. Liegt eine solche Mutation vor, reichert sich das Medikament im Körper an und führt zu schweren Nebenwirkungen. So steigt die Häufigkeit eines lebensbedrohlichen Abfalls der Zahl der weißen Blutkörperchen bei Patienten mit dieser

Mutation auf 36 % (während nur knapp 9 % der Patienten ohne sie diese schwere Nebenwirkung erleiden).³ Mehr und mehr wird daher die Forderung erhoben (und teilweise auch schon umgesetzt), dass vor Beginn einer Therapie mit Irinotecan der UGT1A1-Typ des Patienten bestimmt wird, um bei Vorliegen einer Mutation auf andere Therapeutika ausweichen zu können.

Chancen der prädiktiven Medizin

- Die bisher vorwiegend an klinischen Symptomen orientierte Diagnose wird genauer, wenn Krankheiten zusätzlich auf molekularer Basis klassifiziert werden.
- Präventive oder therapeutische Maßnahmen können früher eingeleitet werden, wenn Menschen mit erhöhtem Krankheitsrisiko oder in präsymptomatischen Krankheitsstadien früh identifiziert werden.
- Die Prognose von Krankheiten, d.h. der voraussichtliche Krankheitsverlauf und die Heilungschancen in Abhängigkeit von verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten, kann exakter abgeschätzt werden.
- Therapieoptionen, von denen ein bestimmter Patient voraussichtlich profitieren wird, können gezielt gewählt werden.

3. Fortschritte bei schwer behandelbaren Tumoren

Bronchialkarzinome (Lungenkrebs) gehören zu den Tumoren mit den schlechtesten Heilungschancen. Das liegt zum einen daran, dass Frühsymptome fehlen und die Tumoren häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium erkannt werden. Zum anderen erweisen sich Lungentumoren (besonders die nicht kleinzelligen Bronchialkarzinome) als besonders widerstandsfähig gegenüber herkömmlichen Chemotherapien, die neben der Chirurgie und der Strahlentherapie bisher Standard sind. Mittlerweile ist klar gewor-

den, dass es *den* Lungenkrebs nicht gibt. Es handelt sich vielmehr um eine ganze Gruppe von Tumorerkrankungen, die durch unterschiedliche molekulare Prozesse charakterisiert werden und die deshalb auch unterschiedliche therapeutische Herangehensweisen notwendig machen.

Fakten zum Lungenkrebs

- Lungenkrebs verursacht 30 % aller Krebstodesfälle.
- Er ist die häufigste Krebstodesursache bei Männern (Tendenz fallend) und die dritthäufigste Krebstodesursache bei Frauen (Tendenz steigend).
- Im fortgeschrittenen Tumorstadium überleben weniger als fünf Prozent der Patienten die ersten fünf Jahre nach der Diagnose.
- 15 % der Lungenkrebskranken haben nie geraucht.

Neue Therapieansätze werden speziell bei diesen besonders bösartigen Tumoren dringend benötigt. In jüngster Zeit zeichnet sich ab, dass dank neuer individualisierter Therapien die Überlebenszeiten von Patienten mit Bronchialkarzinomen verlängert und möglicherweise auch die Heilungsraten erhöht werden können.

In den 1970er Jahren überlebten Lungenkrebspatienten mithilfe der ersten Chemotherapien durchschnittlich etwa ein Vierteljahr. Die Einführung platinhaltiger Verbindungen in den 1980er Jahren verlängerte das Überleben auf ca. acht bis zehn Monate, doch trotz zahlreicher Versuche mit unterschiedlichen Chemotherapiekombinationen stagnierten die Therapieergebnisse bis ungefähr zur Jahrtausendwende auf diesem Stand. Dann wurde die Therapie ergänzt durch innovative, gezielter auf den Tumor wirkende Substanzen. Dank dieser personalisierten Therapien liegt das mediane durchschnittliche Überleben heute bei deutlich über einem Jahr.

Eine neue „Zielscheibe“ für die Lungenkrebstherapie

Die neue Substanz Figitumumab ist ein Antikörper, der an den Rezeptor IGF-1-R an der Oberfläche von Tumorzellen bindet. Bronchialkarzinomzellen tragen häufig besonders viele dieser Rezeptoren, viel mehr als normale Körperzellen. An diesem Rezeptortyp dockt der Wachstumsfaktor IGF-1 an, ein dem Insulin verwandtes Polypeptid, das Tumorstadium induzieren und die Metastasierung fördern kann. Die Blockierung des Rezeptors mit dem Antikörper verhindert, dass der Wachstumsfaktor über den Rezeptor die wachstumsfördernde Signalkaskade im Zellinneren auslösen kann. Figitumumab ist neben Erlotinib oder Bevacizumab eine der neuen Therapieoptionen, von denen eine Verbesserung der Therapiemöglichkeiten bei Bronchialkarzinomen erwartet wird.

3.1. Individualisierte Therapie anhand von Gewebemerkmale

Auch beim Lungenkrebs besteht die Herausforderung darin, Untergruppen von Patienten zu identifizieren, die von der Therapie mit bestimmten Substanzen profitieren können. Eine Differenzierungsmöglichkeit ist beispielsweise der histologische Gewebetyp: Je nach ihrem Ursprungsgewebe lassen sich die Bronchialkarzinome in sog. Adeno- und Plattenepithelkarzinome einteilen. Schon bei der Behandlung mit einer herkömmlichen Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel zeigen sich je nach Gewebetyp Unterschiede in der Ansprechrate der Tumoren, die zwischen 25 und 45 Prozent liegt. (Unter Ansprechen versteht man, dass der Tumor aufgrund der Therapie nicht weiter wächst oder sogar schrumpft.)

Wird diese Therapie beispielsweise mit dem neuartigen Wirkstoff Figitumumab kombiniert, sind die Unterschiede

im Therapieerfolg noch ausgeprägter. Bei Plattenepithelkarzinomen können mit der neuen Wirkstoffkombination Ansprechraten bis zu fast 80 % erzielt werden, bei Adenokarzinomen liegt diese Rate bei unter 60 %. Wenn keine Gewebemerkmale identifizierbar sind, die es ermöglichen, eine bestimmte Struktur der Tumorzelle mit einem passgenauen Wirkstoff gezielt anzugreifen, kann die übliche Chemotherapie einer Behandlung mit den neuen zielgenauen Substanzen (*targeted therapies*) allerdings gleichwertig oder überlegen sein.⁴

3.2. Die wichtige Rolle von Mutationen

Ein Beispiel für die therapeutischen Konsequenzen von Mutationen bei Lungenkrebs ist die EGFR-Mutation. EGFR ist ein Rezeptor auf der Zelloberfläche, an den der Wachstumsfaktor EGF (Epidermal Growth Factor) bindet. Zum EGFR gehört eine spezifische Tyrosinkinase, die durch den neuartigen Wirkstoff Gefitinib gehemmt werden kann. Studien haben allerdings gezeigt, dass Gefitinib nur wirkt, wenn die Tumorzellen eine bestimmte Mutation des EGF-Rezeptors aufweisen. Liegt diese Mutation nicht vor, ist das Medikament sogar deutlich schlechter wirksam als die Standardchemotherapie.⁵

Die Behandlung mit Gefitinib kommt also nur für diejenigen Patienten infrage, bei denen eine entsprechende Mutation nachweisbar ist. Experten schätzen, dass in der westlichen Welt rund 10–15 % der Lungenkrebspatienten diese spezielle Genmutation aufweisen. Vor der Entscheidung zur Therapie mit Gefitinib steht also obligat eine Untersuchung am Tumorgewebe auf eine mögliche Mutation, die in Deutschland bereits an einigen Instituten für Pathologie durchgeführt werden kann.

Bei ungefähr fünf Prozent der Lungenkrebspatienten ist das ALK-Protein, ein Wachstumsstimulator, durch einen

Bruch im Genom so verändert, dass es zu einer aktivierenden Zusammenlagerung mit einem Zellprotein kommt. Dieses sog. Fusionsprotein wirkt auf die Tumorzellen wie ein ständig angeschaltetes Wachstumssignal. Die Mutation kann durch Fluoreszenzmarkierung der gebrochenen Enden von ALK nachgewiesen werden und erlaubt wie die EGFR-Mutation eine Einschätzung des Therapieerfolges bestimmter Substanzen.

4. Zukünftige Herausforderungen der onkologischen Arzneimittelforschung

Die gezielte Pharmakotherapie, die auf molekulargenetische Veränderungen zielt, und die immer individuellere Charakterisierung von Patienten mithilfe der Pharmakogenetik sind sehr wichtige neue Ansätze sowohl in der pharmazeutischen Forschung als auch in der Klinik. Es gibt in der Onkologie jedoch noch weitere wichtige Forschungs- und Arbeitsfelder, in denen noch viele Fragen offen sind.

4.1. Die Integration neuer Substanzen in bestehende Therapiekonzepte

Bisher ist weitgehend unklar, wie sich die neuen zielgerichteten Therapien optimal in die bestehenden Regime der herkömmlichen Chemo- und Strahlentherapie integrieren lassen. Bislang sind noch viele Fragen ungeklärt, z. B.:

- Sollen die neuen Substanzen gleichzeitig mit der etablierten Therapie verabreicht werden (simultan) oder erst im Anschluss (sequenziell)?
- Profitieren Tumorpatienten von Anfang an von solchen Kombinationstherapien oder ist es gerechtfertigt und sinnvoll, diese Substanzen erst bei einem Fortschreiten der Krebserkrankung einzusetzen?

- Welche Synergieeffekte ergeben sich möglicherweise beim parallelen Einsatz mehrerer *targeted therapies*?

Hier werden neben der ständig weitergehenden Suche nach neuen Substanzen zusätzliche klinische Studien zum optimalen Einsatz dieser innovativen Therapien in der klinischen Praxis benötigt.

4.2. Die Einbeziehung des Immunsystems

Ein wichtiges Forschungsfeld ist auch der Einfluss von Medikamenten auf das Immunsystem. Hier gibt es prinzipiell zwei große Ansätze: Wie könnten Tumorzellen durch den Einfluss von Medikamenten „enttarnt“ werden, damit sie für die körpereigene Abwehr erkennbar und somit angreifbar werden? Und wie könnte das Immunsystem gezielt so aktiviert werden, dass es selektiv Tumorzellen angreift und vernichtet, gesunde Zellen aber verschont?

4.3. Adäquate molekulare Diagnostik

Eine wichtige Implikation der neuen Therapieformen, die immer mehr auf kleine molekulare Veränderungen in Tumorzellen zielen, ist die Notwendigkeit einer entsprechend genauen Diagnostik, die molekulare Marker identifiziert – nicht nur um abschätzen zu können, ob ein bestimmter Patient von einer bestimmten Therapie profitieren wird, sondern auch, um ihn vor nachteiligen Folgen einer nicht angemessenen Therapie zu bewahren. Denn molekulare Therapien können in bestimmten Konstellationen hinsichtlich Therapieerfolg und Nebenwirkungen nachteilig für den Patienten sein. Das bedeutet, dass vor Beginn einer Therapie immer mehr und immer differenziertere Tests notwendig werden – ein Kostenfaktor, der bisher in der Vergütung medizinischer Leistungen noch nicht abgebildet ist.

Die Anforderungen der Zulassungsbehörden zielen schon jetzt auf die parallele Entwicklung prädiktiver diagnostischer Tests zu den klinischen Zulassungsprogrammen für neue molekulare Medikamente, um den bestmöglichen Nutzen zu erzielen.

Fazit und Ausblick:

Von der Grundlagenforschung in die Klinik

Von der Schaffung der Wissens- und Technologiebasis für eine prädiktive Medizin bis zu ihrer Realisierung in der medizinischen Routineversorgung ist es ein weiter Weg. Er umfasst charakteristische Stufen, die einen langen Atem erfordern.

Auch aus gesellschaftlicher Perspektive müssen zunächst bestimmte Bedingungen erfüllt werden. Denn medizinische und pharmazeutische Innovationen benötigen eine solide gesellschaftliche Grundlage, um sich durchzusetzen: Falls eine Übereinstimmung mit Normen und Werten der Gesellschaft besteht, wird es sich zeigen, ob individuelle bzw. gesellschaftliche Zahlungsbereitschaften für das neue medizinische Konzept „prädiktive Medizin“ bestehen. Mit anderen Worten: Es wird entscheidend sein, wie die Bevölkerung und ihre politischen und kulturellen Fürsprecher und Meinungsmacher den Nutzen der Innovationen für den individuellen Patienten und für die Solidargemeinschaft bewerten. Die Prognose von zukünftigen wirtschaftlichen und politischen Rahmenbedingungen wird hierbei eine wichtige Rolle spielen. Anhand dieser Vorhersagen kann ein Urteil gefällt werden, ob das Gesundheitssystem in der Lage ist, die „prädiktive Medizin“ einzuführen, und falls ja, welche Schritte dafür zu unternehmen sind.

Beispielsweise müssen zunächst grundlegende Untersuchungen zu den Krankheitsprozessen und Therapie-

optionen durchgeführt und Biomarker identifiziert und charakterisiert werden. Eine Technologiebasis wird geschaffen, z. B. durch Entwicklung von Test-, Mess- und Auswerteverfahren für die jeweiligen Biomarker und die Entwicklung von prototypischen Herstellungs-, „Drug-Delivery“-Diagnose- und -Therapieverfahren. Auch die Eignung für klinisch relevante Fragestellungen muss geprüft werden, z. B. durch klinische Prüfungen und klinische Validierungen. Diagnostische und therapeutische Produkte müssen weiterentwickelt und an die klinische Routineanwendung angepasst werden.

Erst wenn alle diese Bedingungen erfüllt sind, erfolgt die Zulassung, nach der sich ein neues Medikament im Routineinsatz in der Klinik bewähren muss. Hier schließt sich der Kreis von den ersten Hypothesen der Grundlagenforschung zur konkreten Hilfe für Menschen.

Viel wurde in den vergangenen Jahren erreicht. Krebs wird mehr und mehr zur chronischen Krankheit mit langen Überlebenszeiten. Auch die Zahl dauerhafter Heilungen, bei denen der Tumor vernichtet werden kann, steigt von Jahr zu Jahr. Die Pharmaforschung hat mit der Entwicklung, Erprobung und Einführung innovativer Substanzen einen bedeutenden Anteil an dieser Entwicklung. Doch es wartet noch viel Arbeit, bis neue *targeted therapies* für alle Patienten optimal eingesetzt werden können.

Abkürzungen

EGF	Epidermal Growth Factor
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
KRAS	ein Enzym der intrazellulären Signalkette (der Name kommt von Kirsten Rat Sarcoma)
UGT1A1	UGT Uridindiphosphat-glucuronosyl-transferase
IGF-1	Insulin-like Growth Factor 1
IGF-1-R	Insulin-like Growth Factor 1 Receptor

ALK Anaplastic Lymphoma Kinase (ein intrazellulärer Wachstumsfaktor in Krebszellen)

Literatur

van Cutsem, E. et al.: KRAS status and efficacy in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with FOLFIRI with or without cetuximab: The CRYSTAL experience. In: *Journal of Clinical Oncology* 26 (2008), Abstract 2 (ASCO Annual Meeting Proceedings No 15S).

Fukuoka, M. et al.: Biomarker analyses from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small cell cancer in Asia (IPASS). In: *Journal of Clinical Oncology* 27 (2009), Abstract 8006 (ASCO 2009).

Karp, D. D. et al.: Abstract 8015; High activity of the anti-IGF-IR antibody CP-751,871 in combination with paclitaxel and carboplatin in squamous NSCLC. In: *Journal of Clinical Oncology* 26 (2008), Abstract 8015 (ASCO 2008).

McLeod, H. L. / Watters, J. W.: Irinotecan pharmacogenetics: Is it time to intervene? In: *Journal of Clinical Oncology* 22 (2004), 1356–1359.

Robert-Koch-Institut (Hrsg.): Krebs in Deutschland. Häufigkeiten und Trends. Saarbrücken ⁶2008.

Anmerkungen

¹ Robert-Koch-Institut 2008.

² van Cutsem et al. 2008.

³ McLeod / Watters 2004.

⁴ Karp et al. 2008.

⁵ Fukuoka et al. 2009.