

«Krebszellen in den Tod treiben»

Medikamente werden immer potenter und können gezielter eingesetzt werden. Das weckt grosse Hoffnungen. Pharmakologe Michael Arand über Chancen und Grenzen moderner Pharmazeutika. Interview von Thomas Gull

Herr Arand: Die Entwicklung neuer Medikamente und Therapien gegen komplexe Krankheiten wie Krebs macht grosse Fortschritte. Trotzdem scheint man weit davon entfernt zu sein, diese Krankheiten zu heilen oder ihre Entstehung verhindern zu können. Woran liegt das?

Michael Arand: Krebs gilt in der Bevölkerung als eine bestimmte Krankheit, ist aber ein Sammelbegriff für viele unterschiedliche Einzelerkrankungen. Er entsteht durch die Fehlprogrammierung von Prozessen im Körper, die auf sehr verschiedene Weise erfolgen kann. Deshalb ist es herausfordernd, die entgleisten Regulationsmechanismen wieder in die richtige Bahn zu lenken. Die einfachste Behandlung von Krebs ist, ihn herauszuschneiden. Das geht, solange er klar umgrenzt wächst und keine Metastasen gebildet hat. Sobald er infiltrierend wächst und metastasiert, muss man versuchen, die Fehlregulierung durch Medikation wieder ins Lot zu bringen. Das ist extrem schwierig.

Schwierig oder aussichtslos?

Arand: Beim Krebs machen wir Fortschritte. Es gibt eine grosse Zahl von Mechanismen, die das Wachstum der Tumorzellen beeinflussen, die man immer besser kennt. Das erlaubt uns, spezifische Werkzeuge zu entwickeln, um diese Prozesse zu beeinflussen. So können etwa die Kinasehemmer Signalwege blockieren, die das Wachstum von Krebszellen regulieren. So kann das Wuchern von Krebszellen verhindert werden und diese können in den gezielten Selbstmord, die so genannten Apoptose, getrieben werden.

Bei der Bekämpfung von Krebs mit herkömmlichen Methoden wie der Chemotherapie überlebt

oft ein Teil der Krebszellen und vermehrt sich dann wieder. Können neue Therapieformen wie die Immuntherapie dieses Problem überwinden?

Arand: Krebszellen entstehen aus einer Ursprungszelle, im Lauf der Entwicklung diversifizieren sich diese aber und erhalten so unterschiedliche Eigenschaften. Mit einem spezifischen Medikament erwischt man deshalb nur

DRUG DISCOVERY NETWORK ZÜRICH

Schneller zum Patienten

Zwei Initiativen von UZH und Universitätsspital Zürich sollen dafür sorgen, dass aus Forschungsergebnissen rascher Medikamente und zugelassene Therapien werden: das Drug Discovery Network Zurich und der Therapy Development Accelerator (TDA).

einen Teil davon, einige sind aber resistent und wachsen weiter. Die Immuntherapie macht das Immunsystem scharf gegen Tumorzellen. Diese werden erkannt und ausgemerzt. Doch wir haben das gleiche Problem wie bei der Chemotherapie: Es gibt veränderte Zellen, denen es gelungen ist, der Erkennung durch das Immunsystem zu entkommen.

Sie sagen, die Chemo- und die Immuntherapie funktionieren zwar, aber es besteht immer das Risiko, dass ein Teil der Krebszellen überlebt. Am Schluss gewinnt demnach so oder so der Krebs?

Arand: Das muss nicht sein. Wenn man verschiedene Therapien kombiniert, die über unterschiedliche Mechanismen den Krebs angreifen, hat man eine grössere Wahrscheinlichkeit, erfolgreich zu sein, weil es für den Tumor schwieriger ist, Resistenzen zu entwickeln.

Die Chemotherapie greift die Krebszellen an, die Immuntherapie stimuliert die Selbstheilkräfte des Körpers. Ist das ein Paradigmenwechsel bei der Bekämpfung von Krebs, der auch mit weniger Nebenwirkungen verbunden ist?

Arand: Ein Problem vor allem älterer Chemotherapeutika ist, dass sie selbst langfristig Krebs auslösen können, da sie die DNS schädigen und Mutationen hervorrufen, die der Ursprung von Krebserkrankungen sein können. Doch auch die Immuntherapie ist nicht nebenwirkungsfrei. Wenn man in Regulationsmechanismen des Körpers eingreift, muss man damit rechnen, dass neben den gewollten auch unerwünschte Effekte ausgelöst werden.

Grosse Hoffnungen sind mit der personalisierten Medizin verbunden, die individuell angepasste Therapien verspricht. Werden da nicht zu hohe Erwartungen geweckt?

Arand: Ich glaube, die personalisierte Medizin ist ein logischer Schritt, der unserem Erkenntnisgewinn entspricht. Die Krebsbehandlung ist dazu prädestiniert, weil Krebserkrankungen nicht nach einem einzigen bestimmten Muster verlaufen. Es ist deshalb ein grosser Fortschritt, wenn die Therapien individuell angepasst werden können. Eine wichtige Frage ist, ob dies bezahlbar bleibt.

Neue Medikamente sind oft sehr teuer.

Sind die Preise gerechtfertigt?

Arand: Die Entwicklung neuer Medikamente wird immer teurer, was auch daran liegt, dass die klinischen Studien, die es für die Zulassung braucht, immer aufwändiger sind. Wenn ein Unternehmen viel Geld in die Entwicklung neuer, potenter Medikamente investiert, müssen diese Ausgaben wieder hereingeholt werden. Dann kommt es darauf an, was man in die Preise einrechnet. Die Herstellung selbst ist nur ein Teil davon, teuer ist vor allem die Entwicklung, diese muss refinanziert werden. Ich kann nicht beurteilen, ob die Entwicklungskosten überproportional eingerechnet werden. Aber

die Pharmaunternehmen müssen als Wirtschaftsunternehmen gewinnorientiert denken und handeln. Aus meiner Sicht ist es ein Problem, dass der Gesundheitssektor derartigen ökonomischen Kriterien unterliegt. Das macht sicherlich einige Leistungen besonders teuer.

Können Sie ein Beispiel machen?

Arand: Für die Behandlung von Hepatitis C gibt es ein neues Arzneimittel, das erstmals mit einer hohen Wahrscheinlichkeit Heilung verspricht. Eine einzige Tablette kostet in der Schweiz um die 700 Franken, für die Standardtherapie werden 84 Tabletten benötigt. Doch die weit weniger erfolgreiche, kompliziertere ältere Therapie ist noch teurer. Die Firma, die das neue Medikament auf den Markt gebracht hat, begründet den hohen Preis so: Es mag teuer sein, aber ihr spart sogar, wenn ihr euch für unsere Therapie entscheidet, und sie ist erst noch wirkungsvoller. Das ist eine rein ökonomische Argumentation. Es gab einen ziemlichen Aufruhr, weil die Einzeldosis so teuer ist, und die Konsequenz ist leider, dass das Bundesamt für Gesundheit BAG die Behandlung nur für Patienten im weit fortgeschrittenen Stadium zugelassen hat, um die wirtschaftliche Belastung des Gesundheitssystems in Grenzen zu halten.

Wie das Beispiel zeigt, gibt es neue, sehr wirksame Medikamente, die aber sehr teuer sind. Das führt bereits heute dazu, dass vielversprechende Behandlungen aus Kostengründen nicht mehr eingesetzt werden. Wird sich diese Entwicklung noch verschärfen?

Arand: Grundsätzlich glaube ich, dass es kein ökonomisch tragbares Modell ist, Medikamente nur für eine kleine Gruppe von Menschen herzustellen, die sich diese leisten können. Damit kann man die Entwicklungskosten nicht amortisieren. Etwas anderes ist, zu sagen: Bestimmte Therapien werden nur noch eingesetzt, wenn es sich lohnt, etwa im Sinne einer substanziellen Verlängerung des Lebens. Solche Ansätze gibt es und sie sind durchaus sinnvoll.

Welchen Beitrag kann die universitäre Forschung bei der Entwicklung neuer Wirkstoffe leisten?

Arand: Viele Arzneimittelentwicklungen der Pharmaindustrie basieren auf der akademischen

Forschung. Wir haben gerade das Drug Discovery Network Zurich (DDNZ) gegründet, mit dem Ziel, alle Kollegen zu vernetzen, deren Forschungsarbeiten im weitesten Sinn Bezug zur Arzneimittelforschung haben.

Wozu dient dieser Zusammenschluss?

Arand: Die Entwicklung neuer Arzneimittel ist heute ein unglaublich komplexer Prozess. Früher schaute man, ob ein Pflanzenextrakt eine bestimmte Wirkung hat. Wenn das der Fall war, hat

«Wenn man in Regulationsmechanismen des Körpers eingreift, muss man damit rechnen, dass neben den gewollten auch unerwünschte Effekte ausgelöst werden.» Michael Arand

man daraus ein Medikament gemacht. Wenn dann bei der Anwendung unerwünschte Nebenwirkungen festgestellt wurden, hat man das Medikament modifiziert oder eingestellt. So kann man heute ein Medikament erstellen.

Wie macht man es denn heute?

Arand: Man versucht, gezielt die molekularen Steuerungsmechanismen zu adressieren, deren Fehlregulation die Ursache einer Erkrankung ist. Hierfür werden in komplizierten und langwierigen Testverfahren über viele Stufen Wirkstoffkandidaten entwickelt, die dann in aufwändigen und teuren präklinischen und klinischen Studien getestet werden. Nur ein winziger Bruchteil dieser Kandidaten erreicht schliesslich die Markteinführung als Medikament.

Welche Rolle spielt die akademische Forschung in diesem Prozess?

Arand: An der Universität Zürich, der ETH und den akademischen Spitälern gibt es eine Vielzahl exzellenter Forschungsgruppen, die grosse Expertise im Bereich einzelner, für die Wirkstoffentwicklung essenzieller Methoden besitzen oder an potenziellen Wirkstoffkandidaten arbeiten. Viele dieser Gruppen sehen sich aber gar nicht als Wirkstoffentwickler, da ihnen die weiterführende Expertise fehlt, die es bräuchte, um ihr Projekt in der Kaskade der Wirkstoffentwicklung über

die nächsten Stufen zu bringen. Ein wesentliches Ziel des DDNZ ist es daher, die am Standort Zürich vorhandene, hervorragende und extrem breit gestreute Expertise zu bündeln, um diese eben beschriebenen Limitationen aufzuheben.

Das Drug Discovery Network Zurich soll die Forscherinnen und Forscher bei der Entwicklung von Arzneimittelvorstufen unterstützen. Müsste nicht auch enger mit der Pharmaindustrie zusammenarbeitet werden?

Arand: Die UZH baut im Moment den Therapy Development Accelerator (TDA) auf, ein Team von Wissenschaftlern und Experten mit der Aufgabe, neue, besonders vielversprechende Therapieansätze in der akademischen Szene in Zürich ausfindig zu machen und voranzutreiben, bis sie reif sind für klinische Studien. Der TDA wird mit dem Drug Discovery Network Zurich und unserer Technologietransferstelle Unitectra zusammenarbeiten. Mit dem TDA wird eine Schnittstelle zwischen Wissenschaft und Industrie geschaffen, die wissenschaftliche Projekte identifiziert und fördert, die für eine kommerzielle Auswertung attraktiv sein könnten.



Michael Arand

Der Professor für Toxikologie und Pharmakologie an der Universität Zürich ist unter anderem Präsident der Schweizerischen Grenzwertkommission zur Regelung gefährlicher Arbeitsstoffe am Arbeitsplatz und Mitglied des Human Medicines Expert Committee von Swissmedic. Zusammen mit seinen Kollegen Jonathan Hall (ETHZ), Gerd Kullak-Ublick (USZ), Roland Martin (USZ) und Hanns Ulrich Zeilhofer (UZH/ETHZ) hat er das Drug Discovery Network Zurich ins Leben gerufen.

Kontakt: arand@pharma.uzh.ch

Weshalb braucht es Initiativen wie den TDA?

Arand: Bei der Entwicklung neuer Medikamente gibt es das so genannte Tal des Todes, das ist der Bereich zwischen der Entdeckung eines krankmachenden Mechanismus und der Entwicklung von ersten Molekülen, die dagegen wirken, auf der einen Seite, und der klinischen Erprobung eines tatsächlichen Arzneimittelkandidaten auf der anderen Seite. In diesem Bereich scheitert meist die Weiterentwicklung eines Wirkstoffs.

Woran liegt das?

Arand: Das Tal des Todes ist die Zone, in der schon relativ viel in die Forschung investiert werden muss, nur um in über 90 Prozent der Fälle festzustellen, dass es nicht weitergeht, weil der Wirkstoff den Zielort nicht erreicht, unverträgliche Nebenwirkungen auftreten oder ein anderes nicht lösbares Problem existiert. Die Pharmaindustrie investiert gerne, nachdem das Tal des Todes durchschritten ist. Die Wissenschaft ihrerseits hat oft nicht die finanziellen Mittel, um das Tal zu überwinden. Diese Lücke soll der Therapy Development Accelerator schliessen helfen.

Wir werden immer älter, auch dank der Medizin. Sehen Sie da Grenzen?

Arand: Unser Organismus ist von der Evolution darauf selektioniert, ausreichend lange zu funktionieren, bis unsere Kinder alleine gut überleben können. Nach diesem Kriterium hat man sich im Alter von 40 bis 50 Jahren erfolgreich fortgepflanzt. Tatsächlich steigt danach die Wahrscheinlichkeit für Krebs oder Herz-Kreislaufkrankungen exponentiell. Das deutet darauf hin, dass Kontrollsysteme in unserem Organismus, die uns gesund erhalten, ab diesem Zeitpunkt weniger effizient sind.

Die Alterung unseres Körpers und die damit einhergehenden Alterserkrankungen sind ein natürlicher Prozess, den wir beeinflussen, aber – zumindestens zurzeit – nicht vollständig ausser Kraft setzen können. Vielleicht können wir eines Tages tatsächlich unser Genom einmal so gezielt verändern, dass wir unsere Lebensspanne deutlich verlängern. Die Frage ist, ob wir das wollen.

«Kokain im Bordeaux»

Neuroenhancer sollen unser Denken verbessern. Der Medizinethiker Tobias Eichinger und der Pharmakopsychologe Boris Quednow über Sinn und Nutzen solcher Medikamente und die Magie von Pillen. Interview von Roger Nickl

Herr Eichinger, Herr Quednow, als Wissenschaftler sind Sie Kopfarbeiter. Haben Sie Ihr Hirn schon mit Medikamenten gedopt, um die Leistung zu verbessern?

Eichinger: Das hängt von der Definition von Doping ab. Wenn man Kaffee oder Tee dazuzählt, mache ich das auch. Aber mit den pharmakologischen Mitteln, die heute im Umlauf sind, habe ich das noch nie versucht.

Quednow: Im Rahmen von experimentellen Studien habe ich solche Substanzen schon eingenommen.

Welcher dieser so genannten Neuroenhancer hat am besten gewirkt?

Quednow: Ich glaube, dass die subjektive Selbsterfahrungsperspektive in der Debatte um das Neuroenhancement wenig nützlich ist, denn jede pharmakologische Wirkung ist hochindividuell. Wir können bei einer Person nicht vorhersagen, welche Leistungen durch eine Substanz verbessert oder verschlechtert werden. Entsprechend sind diese Substanzen nicht massentauglich, zumindest nicht zur allgemeinen Verbesserung kognitiver Funktionen.

Nutzen und Nachteile von Neuroenhancement werden heute in den Medien, aber auch in der Wissenschaft kontrovers diskutiert. Was sind das für Substanzen, die unser Denken auf Vordermann bringen sollen?

Quednow: Es gibt zwei Definitionen von Neuroenhancement – eine breite und eine enge. Die breite Definition umfasst alle Interventionen, die die Kognition verbessern. Dazu gehört auch die Verbesserung von Krankheitssymptomen. Wenn ich bei einer Demenz mit einem Medikament das Gedächtnis verbessere, ist das nach dieser Definition Neuroenhancement. Eingebürgert hat sich aber inzwischen die enge Definition, nach der

Neuroenhancement nur die kognitive Leistungssteigerung bei Gesunden umfasst. In den bioethischen Debatten geht es vor allem um Letzteres. Im Zentrum stehen dabei meist die drei Substanzen Amphetamin, Methyphenidat (Ritalin) und Modafinil.

Wodurch zeichnen sich die drei klassischen Neuroenhancer, die Sie genannt haben, aus und was bewirken sie?

Quednow: Viele Menschen können sich nach deren Einnahme besser konzentrieren und fokussieren. Dies aber nur, wenn sie eine schlechte Konzentrationsfähigkeit haben. Ist diese jedoch ausreichend gut, können solche Substanzen dazu

«Neuroenhancer verbessern zwar nicht das Gedächtnis, aber ich setze mich endlich hin und arbeite – es sind sozusagen wirkungsvolle Antiprokrastinate.» Boris Quednow

führen, dass sich die Personen eher schlechter konzentrieren können. Die Leistung nimmt ab. Eine gute kognitive Leistungsfähigkeit lässt sich offenbar nicht noch weiter verbessern.

Das heisst, das Neuroenhancement mit einschlägigen Pillen ist vor allem eine Technik der Selbsttäuschung?

Quednow: Ja, denn die Stimulanzien haben drei miteinander verwobene Wirkungen: Sie erhöhen das Selbstbewusstsein und die Motivation. Das haben verschiedene Studien gezeigt. Man hat das Gefühl, sehr selbstwirksam und energetisch zu sein. Zum anderen heben die meisten dieser Präparate die Stimmung. Ich fühle mich also auch noch besser, wenn ich sie nehme. Es ist jedoch