

Krebsfrüherkennung

Der Finger des Arztes greift zu kurz

Viele Krebsarten entwickeln sich über Jahrzehnte hinweg. Gesucht sind Tests, die die Tumorbildung bereits in frühen, noch gut therapierbaren Stadien erkennen.

Die schlechte Nachricht zuerst: Fast jede Minute erkrankt ein Deutscher an Krebs, und noch immer nimmt die Häufigkeit zu. Die gute Meldung ist aber, dass die Krebssterblichkeit bei Männern seit zehn, bei Frauen sogar seit dreißig Jahren zurückgeht. Experten führen diesen positiven Trend vor allem auf innovative Therapien und verstärkte Prävention zurück. Einen geradezu dramatischen Rückgang verzeichnet man zum Beispiel beim Magenkrebs, dessen Mortalitätsrate von 1950 bis 2000 um rund 85% sank. Als Hauptursache gilt nach Angaben des Dt. Krebsforschungszentrums Heidelberg die Verbesserung der Lebensmittelhygiene u.a. durch die flächendeckende Einführung von Kühlschränken.

Gern wird auch die verbesserte Erkennung von frühen Krebsstadien (Carcinoma in situ) ins Feld geführt, aber allzu groß

kann der Einfluss der derzeit angebotenen Früherkennungsmaßnahmen nicht sein: Die offiziellen Screeningprogramme umfassen ein eher bescheidenes Spektrum und werden von der Bevölkerung nur unzureichend wahrgenommen.

Für den Dickdarmkrebs, der die Häufigkeitsskala in Deutschland mit über 50.000 Fällen anführt, gibt es beispielsweise für GKV-Patienten nur einen ziemlich unspezifischen Nachweis von verstecktem Blut im Stuhl. Den sicheren immunchemischen Test muss man aus eigener Tasche bezahlen. Ab dem 55. Lebensjahr kann man alle zehn Jahre eine Koloskopie durchführen lassen, aber diesen unangenehmen Eingriff wird sich wohl kaum jemand zum Geburtstag wünschen.

Ein möglicher Ausweg sind innovative Hightech-Verfahren wie die virtuelle Endoskopie, bei der mit gewaltigem Re-

chenaufwand aus CT- und NMR-Daten dreidimensionale Bilder aus dem Körperinneren angefertigt werden. Allerdings ist bei solchen Techniken keine sichere Unterscheidung zwischen gut- und bösartig möglich, und ihr hoher Preis dürfte auf lange Sicht ein Hindernis für die breite Anwendung bleiben.

Unbefriedigend ist auch die Situation beim Prostatakarzinom, der häufigsten Krebsart des Mannes. Die Kasse bezahlt nur den tastenden Finger des Arztes, doch der greift eindeutig zu kurz: Selbst große Tumore können nicht immer ertastet werden. In vielen Ländern wird zum Screening das prostata-spezifische Antigen PSA angeboten, dessen Nützlichkeit aber eher fraglich ist: Eine Auswertung von Studien der letzten 20 Jahre ergab, dass der Blutspiegel mit der Größe der Drüse, nicht aber mit der Malignität korreliert. Dazu kommt die mangelnde Empfindlichkeit des Tests. Hier sind Verbesserungen durch Fokussierung auf das komplexierte PSA (cPSA) absehbar, das man aus gesamtem und freiem PSA berechnen oder neuerdings mit einem Test von Bayer direkt messen kann.

Die häufigste Krebsart der Frau ist das Mammakarzinom. Als Maß für die Effektivität von Früherkennungsprogrammen dient meist die Reduktion der Sterblichkeit: Diese betrug beispielsweise in Studien zur Mammographie 10 bis 40% (siehe Deutsche Leitlinie www.qrr.de/infos/s3.pdf), wobei eine klare Abhängigkeit von der Qualität der Technologie festzustellen war. Auch wenn eine Meta-Analyse in der Zeitschrift Lancet kürzlich zu dem Schluss kam, der immense Aufwand pro gewonnenem Lebensjahr lohne sich nicht, wird die Mammographie als Früherkennungsmaßnahme in vielen Ländern, darunter auch Deutschland, anerkannt und von den Krankenkassen bezahlt.

Das Wort Krebsfrüherkennung kommt uns angesichts zahlloser Studien und Publikationen mittlerweile so vertraut vor, als handle es sich um eine selbstverständliche Dienstleistung der Medizin. Und doch können wir nicht einmal genau definieren, ab wann man von „Krebserkennung“ im engeren Sinne sprechen darf und was dabei „früh“ bedeutet. Man rechnet beim Mammakarzinom mit einer Latenzzeit von 10 bis 20, beim Darmkrebs von 15 bis 35 Jahren und beim Prostatakarzinom sogar

Hoffnungsträger Biotechnologie

Das Innovations- und Gründerzentrum Biotechnologie (IZB) in Martinsried bei München feiert 2005 sein 10-jähriges Bestehen. Viele der dort ansässigen Forschungsinstitute und Firmen befassen sich mit der Entdeckung diagnostischer Tumormarker und der Entwicklung innovativer Krebsmedikamente.

Am 2. Juli findet von 10:30 bis 17:00 Uhr ein Tag der offenen Tür statt. Dort spricht unter anderem der Münchner

Nobelpreisträger Prof. Robert Huber über dreidimensionale Proteinstrukturen.

Im IZB befindet sich auch das 2003 gegründete Institut für Molekulare Onkologie des Herausgebers. Es befasst sich unter anderem mit Proteinsignaturen zur Erkennung von Blasenkrebs und der Auswertung komplexer Datenmuster.

Weitere Informationen und Kontakte:

www.izb-online.de
www.imo-hoffmann.de



Innovations- und Gründerzentrum Biotechnologie IZB
Martinsried · Freising

- Günstige Mieten
- **Hochwertige technische Gebäudeinfrastruktur** (kompl. möbliert, S1- & S2-Standard, Digestorien, VE-Wasser, Prozesskälte, Notstrom, Neutralisationsanlage, Versuchsgewächshaus)
- **Teilmöblierte und flexible Räume ab 100m²**
- **Eigenes Immobilienmanagement**
- **Enge Kontakte zur VC Szene**
- **Kreatives Umfeld** (LMU, TU, MOI, Klinikum Großhadern, GSF, etc.)
- **Gemeinsames Standortmarketing**
- **Vollausgestattete Konferenzräume**
- **Technik- und Lagerräume**

Seit 10 Jahren Nummer 1 in Deutschland

Fördergesellschaft IZB mbH, Am Klopferspitz 19, 82152 Martinsried
Tel.: +49 (0)89 / 700 65 - 670, Fax - 677, <http://www.izb-online.de>

von bis zu 50 Jahren. Jeder Versuch, über diese langen Zeiträume alle harmlosen Vorstufen aufzudecken, würde in einer Flut aufwändiger Untersuchungen und womöglich hysterischen Überreaktionen enden. Es gilt als sicher, dass sich im mittleren bis höheren Lebensalter fast immer verdächtige Zellen und Zeichen im Körper finden, wenn man nur intensiv genug sucht.

So berichtete das Dt. Ärzteblatt in seiner Februar Ausgabe 2005 über eine Autopsiestudie, nach der mehr als die Hälfte aller 50- bis 70-jährigen Europäer unerkannte Vorstufen des extrem seltenen medullären Schilddrüsenkarzinoms in sich trägt. Zum Ausbruch der Erkrankung kommt es jedoch extrem selten: Die Inzidenz beträgt nur 3 pro 100.000 Einwohner, und dabei handelt es sich meist um jüngere Menschen mit familiärer Belastung.

Die entscheidenden zwei Kennzahlen für die Wertigkeit eines diagnostischen Verfahrens sind Sensitivität und Spezifität – auf deutsch die Prozentsätze richtig positiver und richtig negativer Ergebnisse. 50% Sensitivität und 90% Spezifität gelten meist schon als akzeptabel, aber an Screeningtests zur Früherkennung werden wesentlich höhere Ansprüche gestellt.

Ein Zahlenbeispiel: Dickdarmkrebs tritt unter 100.000 Deutschen etwa 50 mal auf. Wenn ein Verfahren eine Spezifität von 90% hat, so sind bei ungezieltem Einsatz knapp 10.000 (!) falsch positive Ergebnisse zu erwarten. Rechnet man noch eine Sensitivität von 50% ein, so stehen dieser Flut von Fehlalarmen nur 25 richtig Positive übrig.

Kein Wunder, dass sich Kassen bei der Zulassung von Tests für die Krebsfrüherkennung zieren, denn die wirtschaftliche Dimension ist gewaltig. Kostet ein solches Screeningverfahren z.B. 125 Euro, so muss die Gesellschaft für jeden Treffer eine halbe Million Euro aufbringen. Besser sähe die Rechnung bei Sensitivitäten und Spezifitäten von jeweils 95% und gezielter Anwendung auf ein Kollektiv mit 100-fach höherer Krebshäufigkeit aus. Dann gäbe es ebenso viele richtige wie falsche Treffer, und der Preis pro korrekt erkanntem Krebsfall wäre mit 2.632 Euro in einem Bereich, der durch die eingesparten Therapiekosten gerechtfertigt werden könnte.

Die große Hoffnung liegt in Verfahren, mit denen man ein hochspezifisches Tumorprofil aus dem Blut oder anderen Körperflüssigkeiten zu extrem günstigen Preisen erheben kann. Wenn es z.B. gelänge, durch Kombination von 10 Tests zum Preis von je 1 Euro 99% Spezifität und Sensitivität zu erreichen, so erhielte man unter 1000 Risikopatienten weniger als 10 Fehlalarme und weniger als einen unerkannten Krebsfall – und das zum Preis von 202 Euro pro Treffer. ■

gh

Früherkennung mit bildgebenden Verfahren



Softwaregestütztes Befundungssystem für digitale Mammogramme (Bildquelle: MeVis BreastCare GmbH und Co. KG).



Schnittbild eines Lungen-CT mit Tumor (Bildquelle: Prof. Dr. R. W. Günther, RWTH Aachen).

Brustkrebs

Als Verfahren der Wahl hat sich die radiologische Untersuchung (Mammographie) in zwei Ebenen herauskristallisiert. Die neuere digitale Mammographie besitzt vor allem in Verbindung mit CAD (computer assisted diagnosis) das höchste Potenzial zur Effektivitätssteigerung und damit auch zur Kosteneinsparung. Deshalb wird der Übergang von der filmbasierten zur digitalen Technik stark voran getrieben.

Ultraschall ist für diagnostische Zwecke geeignet, aber für die Früherkennung konnte kein ausreichender Nutzen nachgewiesen werden. Die Magnetresonanztomographie besitzt theoretische Stärken, ist aber wegen der zu hohen falsch-positiv-Rate, der hohen Kosten und unzureichender flächendeckender Verfügbarkeit für eine bevölkerungsbezogene Früherkennung vorerst noch nicht geeignet.

Lungenkrebs

Auch hier spielt die Radiologie eine entscheidende Rolle. In früheren Studien konnte mit klassischen Thorax-Aufnahmen kein Nutzen einer Früherkennung nachgewiesen werden, aber CT-basierte Untersuchungen belegen, dass in geeigneten Risikogruppen die Zahl kurativ behandelbarer Fälle steigt. Derzeit favorisiert wird die Spiral-CT-Untersuchung, bei der der Patient durch ein Feld rotierender Kameras geschoben wird. So resultiert eine Röntgen-Aufzeichnung dünner Schichten mit hervorragender Auflösung.

Eine Mortalitätssenkung ist beim Lungenkrebs derzeit noch nicht nachgewiesen, aber in den USA läuft eine langfristig angelegte Studie (National Lung Screening Trial) mit 50.000 Personen, in der der Nutzen der Spiral-CT-Technik geprüft wird. ■

Dr. Markus Lang, markus.lang@mevis.de, Tel. 0421-218 7581

MeVis - Centrum für medizinische Diagnosesysteme und Visualisierung gGmbH, Bremen

Zirkulierende Tumorzellen im Blut

Ausgangspunkt der Fernmetastasierung sind vermutlich Tumorzellen, die über die Blutbahn ausgestreut werden. Auch wenn ihr Schicksal im Körper noch nicht restlos aufgeklärt ist, sind sie doch ein interessantes Forschungsobjekt mit diagnostischem Potential. Die meisten zirkulierenden Tumorzellen zeigen Zeichen des Zelltods (Apoptose), aber ein kleiner Teil von ihnen könnte zu clonogenem Wachstum in der Lage sein.

So wurde gezeigt, dass Mammakarzinomzellen, die den Oberflächenmarker CD44, nicht jedoch CD24 exprimieren, in vitro die tumorigene Zellpopulation darstellen. Daher scheint eine Analyse der Methode zur Detektion CD44+/CD24-zirkulierender Tumorzellen ein vielversprechender Weg, um Tumorrezidive und Metastasierung vorherzusagen oder Residuen nach der Therapie von Leukämien zu erkennen (minimal residue disease). Interessant ist auch

die Assoziation zwischen zirkulierendem Mammaglobin und Zytokeratin-19-mRNA mit einer schlechten Prognose beim Mammakarzinom.

Es gibt zahlreiche Methoden zum Nachweis zirkulierender Tumorzellen im Blut. Mit Immunzytochemie und Durchfluss-Zytometrie erkennt man zelluläre Oberflächenmarker. Nucleinsäuren aus Tumorzellen können durch PCR (DNA) bzw. RT-PCR (RNA) nachgewiesen werden. Den größten Nutzen haben diese Verfahren derzeit bei der Erforschung der Metastasierung. Für diagnostische Zwecke reichen Sensitivität und Spezifität in der Regel nicht aus. Bei den auf der PCR basierenden Methoden müssen Probleme wie Pseudogen-Expression, kontaminierende Epithelzellen aus der Haut nach Punktion des Blutgefäßes und RNA-Abbau ex vivo bei der Interpretation berücksichtigt werden. ■

cp

Pharmakogenetik und Pharmakogenomik

Wege zur individualisierten Therapie

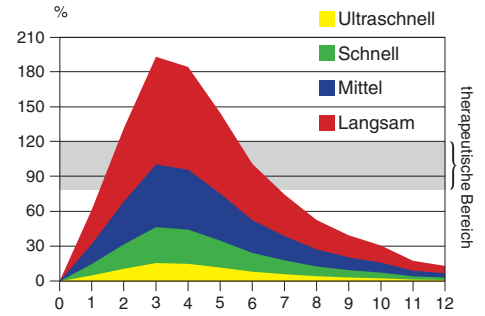
Die Fachbegriffe sind verwirrend ähnlich und doch verschieden – genau wie die Reaktionen von Patienten auf Arzneistoffe. Dieser Individualität will die Forschung nun auf den Grund kommen.

Die Pharmakokinetik beschreibt Konzentrationsverläufe von Medikamenten im Organismus, die Pharmakodynamik Ursache-Wirkungsbeziehungen am Zielort. Warum einzelne Individuen oft ganz unterschiedlich auf gleiche Arzneistoffe bei gleicher Dosierung reagieren, diskutierten Wissenschaftler und Journalisten anlässlich einer Pressekonferenz auf der MEDICA 2004.

Prof. Ivar Roots, Pharmakologe an der Charité Berlin, machte Single Nucleotide Polymorphisms für diese Individualität verantwortlich. Solche „SNPs“ (ausgesprochen als snips) sind das Hauptaufgabenfeld der Pharmakogenetik. Ihr Ziel ist es, von der genetischen Variabilität

auf bestimmte Metabolisierungs-Typen zu schließen und so Hinweise auf individuelle Fehlwirkungen von Medikamenten zu erhalten. Gastgeber Dr. Manfred Baier (Roche Diagnostics) wies auf die besondere Bedeutung der Cytochrom-P450-Familie hin (siehe Kasten). Einen guten Überblick über deren Gene und Wirkungen gibt auch die Indiana University School of Medicine auf Ihrer Website unter <http://medicine.iupui.edu/flockhart/>.

Die Pharmakogenomik geht den umgekehrten Weg: Sie untersucht die Wirkungen von Medikamenten auf individuelle Krankheits-Dispositionen, um spezifische Wirkstoffe gegen polygene Krankheiten zu finden. Dabei nimmt



Die Kinetik der Medikamentenspiegel im Blut hängt neben Aufnahme und Ausscheidung wesentlich von der Aktivität metabolisierender Enzyme ab. Langsame Metabolisierer erreichen oft toxische Blutspiegel, schnelle und ultraschnelle bleiben dagegen unter der Wirkungsschwelle.

man nicht wie früher Einzelziele – z.B. den Insulinrezeptor beim Diabetes - aufs Korn, sondern die Gesamtheit aller Gene (Genom) und ihrer Expression (Transkriptom). In der „Familien-Studie für Typ 2 Diabetes“ (FAST2) der Universität Heidelberg wird beispielsweise der Einfluss von Lipidsenkern auf die Genexpression untersucht.

Das bislang umfangreichste Projekt der Pharmakogenomik ist die Erfassung genetischer Varianten in der isländischen Bevölkerung durch deCODE genetics (Reykjavik) und Roche (Basel). Die SNPs, die normalerweise recht zufällig im menschlichen Genom verteilt sind, zeigen in der seit Jahrhunderten äußerst homogenen isländischen Bevölkerung klare Vererbungs-Stammbäume. Ihnen kann man nun familiäre Krankheitsdispositionen zuordnen. In der Tat wurden so eine Reihe von Assoziationen zwischen SNPs und Volkskrankheiten wie z.B. chronischer Polyarthrits entdeckt.

Die detaillierte Gen-Analyse soll den Weg zu neuen Medikamenten weisen, die nicht nur symptomatisch beispielsweise Schmerz und Entzündung lindern, sondern ursächlich an den individuell unterschiedlichen Ursachen angreifen. Der Weg vom genetischen Polymorphismus über die Wirkstoffsuche bis zur Zulassung ist allerdings weit, steinig und auch teuer. ■

gh

CYP 450

Eine Superfamilie

Dass ein Medikament nicht bei allen Empfängern die gleiche Wirkung haben kann, ist keine Überraschung, denn je nach Stoffwechselltypus metabolisieren Menschen Wirkstoffe unterschiedlich. Weithin unbekannt ist jedoch, dass Arzneimittelzwischenfälle auf Platz 4 bis 6 der Todesursachenstatistik in westlichen Ländern stehen. Die Ursache liegt u.a. in individuellen Unterschieden des Medikamentenstoffwechsels.

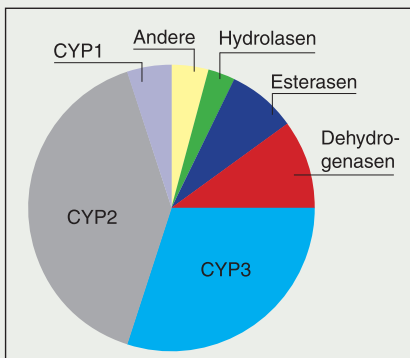
Eine herausragende Rolle bei der Metabolisierung spielen die Enzyme des Cytochrom-

Systems und hier wiederum ganz besonders die „Cytochrom-P450-Superfamilie“. Sie enthält 36 genetisch determinierte Einzelfamilien, von denen jede weiter untergliedert ist. So enthält z.B. die Familie II (CYP2) die Unterfamilien A bis E. Die Analyse dieser Komplexität ist eine erhebliche diagnostische Herausforderung, der man neuerdings mit DNA-Biochips begegnet.

Aus den Erkenntnissen der Amplichip CYP450-Analyse erhält man wesentliche Einblicke, ob ein Patient Arzneimittel langsam, mittel, schnell, ultraschnell oder - im Extremfall - überhaupt nicht metabolisieren kann. Das ist von praktischer Bedeutung, denn wenn Menschen mit ultraschnellem Metabolismus eine Standarddosierung „3 x 1“ erhalten, kann dies dazu führen, dass kein ausreichender Wirkstoffspiegel im Blut erreicht wird. Wenn aber umgekehrt Patienten mit langsamem Metabolismus die selbe Standarddosis bekommen, kann die Wirkstoffkonzentration im Blut zu hoch sein oder zu lange andauern, so dass Nebenwirkungen die Folge sind.

Die Chipanalyse hilft also dem Arzt sowohl bei der Wahl des richtigen Medikaments als auch bei der Festsetzung der individuellen Dosis für eine optimale Wirkstoffkonzentration im Blut. ■

Dr. Burkhard Ziebolz, Mannheim



Die Cytochrom-P450-Superfamilie CYP hat eminente Bedeutung für den Stoffwechsel von Medikamenten. So wird Codein in der hier dargestellten Phase I der Biotransformation durch Cytochrome zu Morphin oxidiert.

AmpliChip CYP450

Die Chip-Technik hält Einzug in die Diagnostik

Der AmpliChip CYP450 ist der erste pharmakogenomische Genchip mit CE-IVD-Kennzeichnung für die klinische Routinediagnostik

Individualisierte Medizin“ heißt im Gesundheitswesen ein aktuell allgegenwärtiges Stichwort, das immer mehr an Bedeutung gewinnt. Der Druck auf die Entwicklung von wirksamen Behandlungen wächst nämlich, knappe Ressourcen und steigende Kosten verstärken ihn immer weiter. Im Durchschnitt erzielen bei 30 Prozent der Patienten die verabreichten Mittel keine nachhaltige Minderung der Krankheitssymptome – eine Katastrophe für die Kosten im Gesundheitswesen.

Individualisierte Medizin kann hier Abhilfe schaffen, denn sie ermöglicht eine wirksamere Behandlung von Erkrankungen. Basis dafür sind hochspezifische Diagnostika. Sie geben Ärzten und Patienten praktisch umsetzbare Informationen für eine angepasste Behandlung in die Hand.

Derzeit gibt es nur ein Diagnostikum, das dazu beitragen kann, unzureichende Arzneimittelwirkungen oder schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs) zu vermeiden: der AmpliChip

CYP450 von Roche Diagnostics. Der Test – er basiert auf der DNA-Chip-Technologie von Affymetrix – erlaubt die Analyse des Genotyps der Cytochrom-P450-2D6- und -2C19-Gene in der genomischen DNA aus Blutproben von Patienten.

Der neue Test kombiniert auf ideale Weise das Know How der Firmen Affymetrix und Roche Diagnostics. Mit der von Roche patentierten PCR (Polymerase-Kettenreaktion) wird zunächst die kleine DNA-Menge aus der Blutprobe vervielfältigt, bis sie für eine Analyse ausreicht. Der anschließende Nachweis erfolgt auf DNA-Chips (Glasplättchen von der Größe eines Daumennagels, auf denen Zehntausende von DNA-Fragmenten angeordnet sind).

Seit Dezember 2004 steht der Chip in Deutschland für den Einsatz in der klinischen Routinediagnostik zur Verfügung; Anfang Januar 2005 wurde er von der FDA für die Diagnostik in den USA zugelassen. Der AmpliChip CYP450 ist der erste pharmakogenomische Genchip mit CE-IVD-Kennzeichnung für die klinische Routinediagnostik überhaupt.

Die genannten Gene spielen eine wichtige Rolle bei der Metabolisierung vieler häufig verschriebener Medikamente. Der Chip liefert die Information, welchem Stoffwechseltyp ein Patient angehört. Darauf aufbauend kann der Arzt bei der Therapie von z.B. Herzkrankungen, Schmerz, Krebs und psychischen Störungen Medikamente und ihre Dosierung individuell wirkungsvoll auswählen. Dieses Wissen erspart unnötige Irrwege. Patienten, die über solche Zusammenhänge Bescheid wissen, sind in der Lage, andere und besser verträgliche Medikamente zu verlangen. ■

Autor:
Dr. Burkhard Ziebolz
Roche Diagnostics
Kontakt:
Dr. Andreas Görtz
andreas.goertz@roche.com



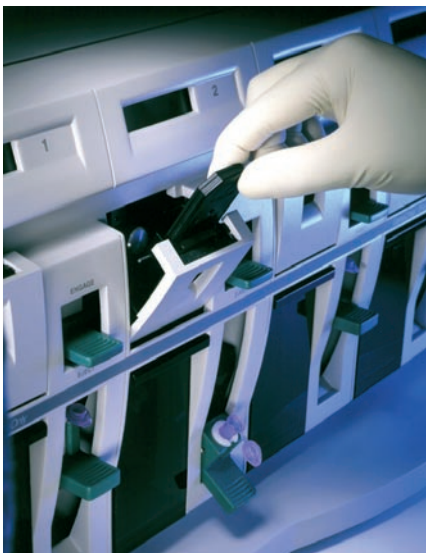
Dr. Manfred Baier, Geschäftsführer des Vertriebs der Roche Diagnostics GmbH:
„AmpliChip CYP450 ist ein wichtiger Schritt vorwärts auf dem Weg zu einer individuell zugeschnittenen Gesundheitsversorgung und verfügt über das Potenzial, Behandlungswege zielgerichteter und damit kostengünstiger zu machen.“

CYP450-Zentren

Die CYP450-Analyse findet derzeit noch zentralisiert statt. Der Facharzt schickt die Patientenprobe dazu in eigens eingerichtete Servicezentren. Die eigentlichen Durchführung der Analyse dauert nur 8 Stunden, danach erhält er einen Befund mit Bezug auf den Stoffwechseltypus.

Zur weiteren Begleitung der Analyse hat Roche mit Prof. Jürgen Brockmöller (Abteilung Klinische Chemie der Universität Göttingen) einen hochkompetenten Berater gewonnen. Er kann dem behandelnden Arzt nach der Phänotypisierung der Patienten eine umfassende Therapieberatung anbieten.

Servicezentren sind derzeit die Abt. Medizinische Genetik des Universitätsklinikums Tübingen, die Abteilung für Klinische Chemie der Uniklinik Göttingen und das Labor Arndt in Hamburg. Seit März gehören auch die Abteilung für klinische Pharmakologie der Charité in Berlin und die Bioscientia in Ingelheim dazu. Die Einrichtung weiterer Zentren ist in Planung.



AmpliChip CYP450
Bildquelle: Roche Diagnostics