

Personalisierte Medizin

# Individualisierter, gezielter, effizienter



**Die Achillesferse  
des Tumors  
finden**

Seite 08

**Der Verlauf  
bestimmt  
die Therapie**

Seite 17



**UniversitätsSpital  
Zürich**

# Personalisierte Medizin am UniversitätsSpital Zürich

## Inhaltsübersicht

<b>Personalisierte Medizin</b> Individualisierter, gezielter, effizienter	<b>03</b>
<b>Pharmakologie</b> Auswahl und Dosierung von Medikamenten	<b>06</b>
<b>Kardiologie</b> Biomarker für koronare Herzerkrankungen	<b>07</b>
<b>Pathologie</b> Analyse des Tumorgenoms	<b>08</b>
<b>Brustkrebs</b> Gentests verbessern die Behandlung	<b>09</b>
<b>Gewebeersatz</b> Heilung mit Stammzellen	<b>11</b>
<b>Rheumatoide Arthritis</b> Therapie mit Biologika	<b>12</b>
<b>Epigenetik</b> Wie Gene an- und abgeschaltet werden	<b>13</b>
<b>Gentests</b> Ethische und rechtliche Fragen	<b>14</b>
<b>HIV-Therapie</b> Test auf resistente Viren	<b>16</b>
<b>Multiple Sklerose</b> Diagnose, Prognose, Therapie	<b>17</b>
<b>Radio-Onkologie</b> Genauere Prognose bei Kopf-Hals-Tumoren	<b>18</b>
<b>Informationen / Adressen</b>	<b>19</b>

## Sehr geehrte Leserin, sehr geehrter Leser

Die Entschlüsselung des menschlichen Genoms vor über zehn Jahren hat den Grundstein gelegt für die sogenannte personalisierte Medizin. Die Entwicklung dieser Technologie hat der Medizin neue Wege geöffnet. Dank genetischer Untersuchungen ist immer mehr über die Ursachen und Eigenschaften verschiedener Erkrankungen bekannt. Dieses Wissen hilft den Ärztinnen und Ärzten, noch zielgerichteter nach der richtigen und individuellen Therapie für ihre Patientinnen und Patienten zu suchen. Für einige Patientengruppen besteht mehr denn je grosse Hoffnung, Heilungschancen zu verbessern und Krankheiten mit massgeschneiderten Behandlungen zu stoppen. Für viele Krankheiten ist der Forschungsbedarf jedoch immer noch sehr gross.

Die Anstrengungen, um Therapien an genetische Besonderheiten von bestimmten Patientinnen und Patienten oder Patientengruppen auszurichten, führen zu neuen Ansätzen in der Medizin. Das UniversitätsSpital Zürich hat mit seiner Nähe zur Universität Zürich und zur ETH sowie durch seine internationale Vernetzung in Forschung und Medizin beste Voraussetzungen dafür und nutzt diese, um die personalisierte Medizin weiterzuentwickeln. Dabei kann das UniversitätsSpital Zürich seine Innovationskraft im gesamten Prozess von der Forschung bis hin zur klinischen Anwendung der Resultate nutzen. Haben sich Therapien als wirksam erwiesen, setzt das Universitätsspital diese schnell in die Praxis um.

Dennoch gilt es, unter dem Titel «personalisierte Medizin» keine falschen Hoffnungen zu wecken. Risiken und Chancen müssen sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. Insbesondere genetische Tests können zu ethisch problematischen Situationen führen, denn nicht immer wird aus einem Risiko eine Erkrankung. Es gibt deshalb ein Recht auf Nichtwissen, das respektiert werden muss. Der Fortschritt durch die personalisierte Medizin soll dem Menschen nicht Angst machen, sondern Hoffnung geben. Dafür braucht es das richtige Mass an fortschrittlicher Medizin und kritischer Haltung. Die Patientinnen und Patienten müssen noch differenzierter und verständlicher als bisher über die Möglichkeiten und Konsequenzen von Behandlungen aufgeklärt werden. Weil die verfügbare Information über eine Erkrankung immer umfassender und komplexer wird, wird auch das Gespräch zwischen Arzt und Patient immer anspruchsvoller.

Mit der vorliegenden Schrift möchten wir Ihnen einen Einblick geben in unsere Aktivitäten zur Entwicklung der Medizin von morgen. Vorgestellt werden Forschungsprojekte und bereits angewandte Therapien im Bereich der personalisierten Medizin am UniversitätsSpital Zürich.

Wir wünschen Ihnen eine informative Lektüre.



Rita Ziegler, lic. oec. HSG,  
Vorsitzende der Spitaldirektion



Prof. Dr. Jürg Hodler, Stellvertretender  
Vorsitzender der Spitaldirektion und Ärztlicher Direktor





Umfassende genetische Untersuchungen können Hinweise auf Krankheiten ergeben.

## Individualisierter, gezielter, effizienter

**Die Diagnose und Therapie so zu verfeinern, dass die Behandlung möglichst wirksam und mit wenigen Nebenwirkungen verbunden ist, ist ein Grundbestreben ärztlicher Kunst. Vor allem gentechnische Verfahren bringen die Medizin derzeit voran, insbesondere in der Behandlung von Krebserkrankungen und HIV-Infizierten. Doch die neuen Möglichkeiten bergen ethische Herausforderungen.**

«Die Medizin steht vor einer Revolution, vielleicht der grössten in ihrer Geschichte», sagt Professor Holger Moch, Direktor des Instituts für Klinische Pathologie und einer der Gründer des universitären Zentrums Personalisierte Medizin in Zürich. Moch ist kein Mensch, der zu Übertreibungen neigt. Er kann seine Prognose anschaulich begründen: «Hatte man früher drei Patientinnen mit Brustkrebs, bekamen alle dieselbe Behandlung, heute kann es sein, dass die drei völlig unterschiedlich therapiert werden.» Das ist dann der Fall, wenn sich die Tumoren in ihren biologischen Eigenschaften unterscheiden.

Ist bei einer Frau Brustkrebs diagnostiziert, suchen die Pathologen anhand von Gewebeproben nach Faktoren, die die Diagnose präzisieren und den weiteren Krankheitsverlauf beeinflussen. Dabei prüfen sie etwa, ob der Tumor Hormon- und Wachstumsfaktorrezeptoren trägt. Das Ergebnis der Untersuchung schlägt sich direkt in der Behandlung nieder, indem zum Beispiel Patientinnen mit einem hormonempfindlichen Tumor ein Antihormon bekommen. Die zunehmend individualisierte Therapie hat die Überlebenschancen von Frauen mit Brustkrebs massiv verbessert: «Drei von vier Frauen überleben heute eine Brustkrebs-





**Durch DNA-Sequenzierung entstehen charakteristische Bandenmuster, der sogenannte genetische Fingerabdruck.**

**Prof. Dr. med. Holger Moch** ist Direktor des Instituts für Klinische Pathologie. Zusammen mit Prof. Wilhelm Krek von der ETH Zürich gründete er das «Zentrum Personalisierte Medizin».

**Prof. Dr. med. Jürg Hodler** ist Ärztlicher Direktor des UniversitätsSpitals Zürich. Prof. Hodler ist zudem Direktor des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie.

**Prof. Dr. med. Gregor Zünd** ist Direktor Forschung und Lehre am UniversitätsSpital Zürich und Managing Director am Zentrum für Klinische Forschung.

erkrankung», sagt Professor Daniel Fink, Direktor der Klinik für Gynäkologie und Leiter des Brustzentrums am UniversitätsSpital Zürich.

Möglich gemacht hat das die Entwicklung die Entschlüsselung des menschlichen Genoms vor zehn Jahren. Heute steht diese Technik zur Verfügung, um einzelne Gene oder deren Produkte – die Proteine – zu identifizieren. Krankheitsursachen werden so besser verstanden, und daraus ergeben sich Ansatzpunkte für neue Medikamente, die gezielt in das Krankheitsgeschehen eingreifen. Diese Art der Medizin wird häufig als «personalisiert» bezeichnet.

### «Stratifizierte Medizin» wäre treffender

Ein «irreführender Begriff», sagt Professor Giatgen Spinas, Diabetologe am Universitätsspital und Vorsitzender der Begleitgruppe zur TA-Swiss-Studie «Personalisierte Medizin», denn in der Regel gehe es nicht um die einzelne Person, sondern um Untergruppen von Patientinnen und Patienten mit der gleichen Erkrankung, die auf bereits verfügbare oder innovative Therapien besser ansprechen. «Stratifizierte Medizin» wäre der treffendere Begriff, so Spinas. Eine Stratifizierung muss nicht zwingend über Gentests erfolgen, sondern kann durch das Ergebnis einer genaueren Diagnose sein. So entscheiden die Radio-Onkologen über den weiteren Verlauf der Therapie, indem sie zunächst das Tumolvolumen messen. Als Inbegriff

einer «personalisierten Medizin» gilt dagegen die Behandlung mit individualisierten Implantaten oder der Ersatz von Gewebe mit patienteneigenen Stammzellen, einem Forschungsschwerpunkt am UniversitätsSpital Zürich.

### Weitere Biomarker nötig

Die Pharmakologen suchen mit gentechnischen und biochemischen Methoden nach Patientengruppen, die sich in Aufnahme und Umbau von Wirkstoffen ähnlich verhalten. So gibt es Patienten, die Antidepressiva viel schneller abbauen als andere und deshalb eine höhere Dosis benötigen. Über Eiweisse im Blut, sogenannte Biomarker, können die Pharmakologen erkennen, ob ein Arzneimittel möglicherweise zu Schäden an der Leber oder anderen Organen führt.

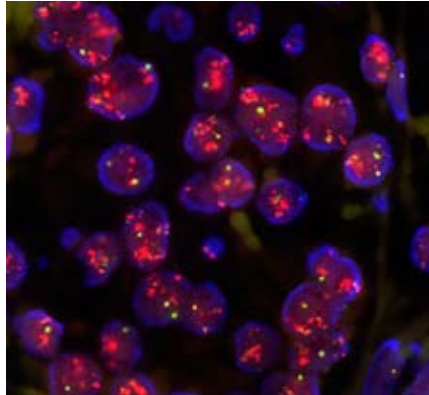
Noch sind die meisten neuen Therapieansätze und Tests im Stadium der Erprobung. Professor Gregor Zünd, Direktor für Forschung und Lehre am Universitätsspital, spricht auch von der «Vision einer individuell auf einen Patienten abgestimmten Behandlung», die das Zentrum Personalisierte Medizin realisieren will (siehe Box «Zentrum Personalisierte Medizin»). Konkrete Fortschritte durch Biomarker und darauf angepasste Wirkstoffe gibt es erst bei wenigen Erkrankungen, etwa bei Brust- und Lungenkrebs, bei Haut- und Darmtumoren. Die Therapie von HIV-Infizierten gilt gar als «Erfolgsgeschichte», weil sie dank genetischer Tests

auf den einzelnen Patienten abgestimmt werden kann. Aber es gibt auch Bereiche, wo derzeit noch keine Biomarker verfügbar sind, jedoch dringend gebraucht würden, so für die Behandlung von Patienten mit multipler Sklerose oder rheumatoider Arthritis.

### Meist sind viele Gene beteiligt

Gerade bei den häufigsten Erkrankungen – Diabetes und Herz-Kreislauf-Erkrankungen – bringen Gentests für die Prävention wenig, weil am Krankheitsgeschehen viele Gene beteiligt sind. Hier stützen sich die Ärzte bei der Prognose nach wie vor auf die bekannten Risikofaktoren wie Ernährung, Rauchen, Bewegung und Alter. Tatsächlich sind die wenigsten Erkrankungen auf eine einzige genetische Veränderung zurückzuführen. Die meisten Erkrankungen sind «polygen». Zudem bedeutet ein erhöhtes Risiko nicht, dass die Erkrankung auch ausbricht. Gene werden nur dann wirksam, wenn sie aktiv sind – wie Gene an- und abgeschaltet werden, erforscht die Epigenetik. «Wir haben gedacht, dass wir alles wissen, wenn wir die 23 000 Gene des Menschen entschlüsselt haben, nun sehen wir, dass das Ganze viel komplexer ist», sagt der Kardiologe Professor Thomas Lüscher.

Selbst wenn neue Marker oder Medikamente gefunden sind, ist es bis zur Zulassung meist ein langer Weg. An universitären Spitälern erhalten Patientinnen und Patienten im Rahmen von klinischen Studien frühzeitig Zugang zu neuen Tests und neuen Wirkstoffen. Daraus können jedoch ethische Probleme erwachsen. Es können falsche Hoffnungen auf eine Heilung geweckt werden, die auch mit einem neuen Medikament nicht möglich



**Für die Tumordiagnostik werden spezielle Färbetechniken verwendet, etwa um HER2-Wachstumsrezeptoren in Brustkrebszellen nachzuweisen.**

ist. Und es können Hoffnungen enttäuscht werden, wenn man einem Patienten sagen muss, dass ein Wirkstoff für ihn nicht infrage kommt, weil sein genetisches Profil nicht dazu passt. Und es kann sein, dass man Risiken entdeckt, nach denen man gar nicht gesucht hat, etwa eine erbliche Veranlagung für Alzheimer. «Es gibt ein Recht auf Nichtwissen», sagt Professor Jürg Hodler, Ärztlicher Direktor des UniversitätsSpitals Zürich. Hodler ist überzeugt, dass die Veränderungen hin zu einer personalisierten Medizin auch das Arzt-Patienten-Verhältnis verändern werden: «Wir müssen noch viel differenzierter und verständlicher aufklären, als wir das jetzt schon tun.»

### Zentrum Personalisierte Medizin

Am Zentrum Personalisierte Medizin, das derzeit in Zürich aufgebaut wird, sind neben dem Universitätsspital auch die Universität und die ETH beteiligt. «Die Verknüpfung von Naturwissenschaften, Medizin und Technologie birgt ein aussergewöhnliches Potenzial für das Ziel einer individuell auf einen Patienten abgestimmten Behandlung», sagt Gregor Zünd, Forschungsdirektor des Universitätsspitals. «Ausgehend von der genetischen Disposition einer Person sollen Methoden zur individualisierten Prävention, Diagnostik und

Therapie entwickelt und deren Anwendung erprobt werden», so Zünd. Das Zentrum schafft dafür den Rahmen, indem es drei Schwerpunkte verfolgt: Es stellt IT-Lösungen zur Verfügung, um (epi-)genetische Informationen mit klinischen Daten zu verbinden; es lagert Gewebe und Seren von Patienten für Forschungszwecke, und es bietet Technologien an, um komplexe biologische Vorgänge zu modellieren.

# Wirksamkeit prüfen, Sicherheit verbessern

**Wie Arzneimittel im Körper aufgenommen, um- und abgebaut werden, untersucht die Pharmakologie. Für etliche Wirkstoffe sind heute Tests verfügbar, die zeigen, ob ein Medikament überhaupt wirkt und welche unerwünschten Wirkungen auftreten können.**

Nicht einmal zwei Jahre lang konnte das Schmerzmittel Prexige eingesetzt werden, dann verschwand es wieder vom Markt. Die Behörden entzogen die Zulassung für den Wirkstoff Lumiracoxib, weil er bei wenigen Behandelten zu schweren Leberschäden führte. Auch Troglitazon, das bei Diabetes 2 eingesetzt wurde, und das Antibiotikum Trovafloxacin erwiesen sich als schwer leberschädigend, das Reizdarm-Medikament Tegaserod als gefährlich für Herz und Kreislauf – alle genannten Wirkstoffe verloren die Zulassung wieder.

Seltene Nebenwirkungen werden oft erst nach der Markteinführung entdeckt. Könnte man schon vorher erkennen, ob ein Medikament ein Risiko birgt, würde es keine Zulassung erhalten. «Die Behörden schauen mit Argusaugen auf die Sicherheit und schreiben den Pharmafirmen vor, wie sie Risiken abklären müssen», sagt der Pharmakologe Professor Gerd Kullak-Ublick. Ob ein Medikament möglicherweise die Leber oder ein

anderes Organ schädigt, könnten in Zukunft bestimmte Eiweisse im Blut, sogenannte Biomarker, verraten. Je mehr Biomarker man vor der Zulassung neuer Medikamente einsetzt, desto genauer könne man die Gefahren für schädliche Nebenwirkungen eingrenzen, ist Kullak-Ublick überzeugt.

Weil jeder Mensch Stoffe anders aufnimmt, um- und abbaut, kann ein und dasselbe Medikament wenig oder gar nicht wirken oder aber toxisch sein. Für immer mehr Arzneimittel gibt es heute Gentests, die eine Aussage darüber erlauben, wie die Substanz im Körper verstoffwechselt wird und wie das Immunsystem darauf reagiert. Bei HIV-Patienten wird routinemässig getestet, ob sie zu den relativ seltenen Trägern eines Gens im Immunsystem zählen, die auf das Medikament Abacavir mit schweren Hautausschlägen und lebensbedrohlichen Kreislaufproblemen reagieren. Falls ja, erhalten sie ein anderes Präparat.

Bei acht Prozent der Bevölkerung funktioniert das Enzym Cytochrom 2D6, das am Abbau vieler Medikamente beteiligt ist, schlecht oder gar nicht. Das kann schwerwiegende Folgen haben, etwa für Menschen, die Antidepressiva einnehmen, weil bei ihnen der Wirkstoff länger und in einer höheren Konzentration im Blut bleibt. «Genügen bei einem solchen Patienten 25 Milligramm, um eine Wirkung zu erreichen, würde man bei einem beschleunigten Abbau bis zu 250 Milligramm benötigen», sagt Kullak-Ublick. Gerade in der Psychiatrie sei es besonders wichtig, über einen Gentest den 2D6-Typus zu bestimmen und so die korrekte Dosierung für ein Medikament zu finden. Doch «viele Ärzte wissen nicht, dass man das testen kann».

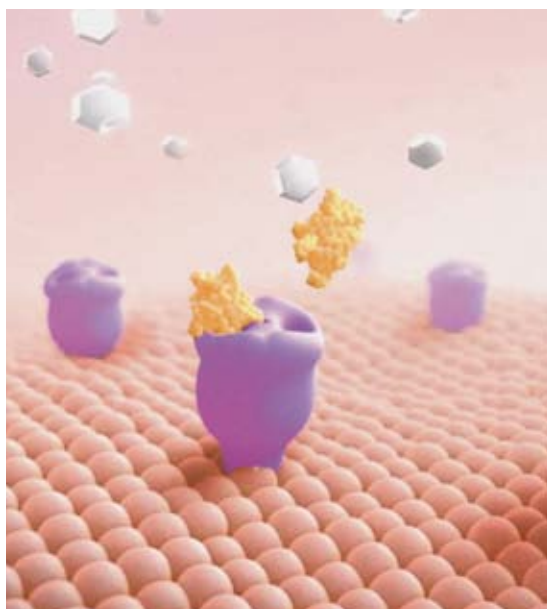
## Fatale Kombination

Gravierende Auswirkungen hat das Nichtwissen für Patientinnen mit Brustkrebs, die neben Tamoxifen, einem Antiöstrogen, das Antidepressivum

Paroxetin bekommen, denn Paroxetin hemmt 2D6. Das führt dazu, dass Tamoxifen im Körper nicht umgewandelt wird und seine Wirkung nicht entfalten kann. «Es ist nachgewiesen, dass die Überlebenszeit von Frauen mit Brustkrebs kürzer ist, wenn sie Tamoxifen erhalten und eine geringe 2D6-Aktivität haben», sagt Kullak-Ublick. Die Kombination von Tamoxifen und einem Hemmer des 2D6-Enzyms, wie etwa Paroxetin, hält er für «fatal». Dass manche Ärzte beide Medikamente immer noch gemeinsam verschreiben, erklärt er mit der zunehmenden «Fülle an Information», die es bei der Verordnung von Medikamenten zu beachten gelte.

Damit Ärzte sich schnell einen Überblick über mögliche Medikamente-Interaktionen verschaffen können, haben Kullak-Ublick und Kollegen von der Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie verschiedene Informationsdienste entwickelt. So kann der Arzt seine Verordnung über <http://matrix.epha.ch> auf bekannte Interaktionen überprüfen. Der frei zugängliche Service basiert auf in der Schweiz gemeldeten Arzneimittelproblemen und funktioniert in Browsern wie Google Chrome, Firefox und Safari. Weitere Dienste ermöglichen die individualisierte Dosisberechnung und ab Juli 2014 die Führung einer Behandlungsakte, was gemäss Kullak-Ublick ein «häufig geäussertes Wunsch» ist. Schon heute wird EPha.ch von mehr als 2000 registrierten Ärzten genutzt.

**Prof. Dr. med. Gerd A. Kullak-Ublick**, 47, ist Direktor der Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie. Er ist Facharzt für Innere Medizin sowie für Gastroenterologie und Klinische Pharmakologie. Sein Forschungsinteresse gilt durch Medikamente ausgelösten Leberschädigungen sowie genetischen Veränderungen, die Menschen anfälliger für Nebenwirkungen machen.



**Wie ein Arzneimittel wirkt, hängt von individuellen Faktoren des Patienten ab, die bei der Verordnung berücksichtigt werden müssen.**

**Stechende Schmerzen in der Brust können verschiedene Ursachen haben.**



# Herzinfarkt schnell erkennen und behandeln

**Für die Diagnose und Prognose von Herz-Kreislauf-Erkrankungen setzen die Kardiologen auf bewährte Untersuchungen und wenige Biomarker. Genetische Tests sind in absehbarer Zukunft nicht zu erwarten.**

Bei der Therapie des Herzinfarkts geht es um Minuten: Je schneller die verstopften Blutgefässe geöffnet sind und der Herzmuskel wieder mit Sauerstoff versorgt wird, desto höher sind die Überlebenschancen. Doch woran erkennt man, ob stechende Schmerzen in der Brust tatsächlich die Folge eines Infarkts sind oder ob sie eine ganz andere Ursache haben, Muskelverspannungen etwa oder ein Bandscheibenvorfall?

«Den typischen Herzinfarkt erkennt man meist bereits klinisch und aufgrund des EKGs», sagt der Kardiologe Professor Thomas F. Lüscher vom Universitären Herzzentrum Zürich. Wenn die Patienten Schmerzen in der Brust haben und ein Kurvenabschnitt im EKG, die sogenannte ST-Strecke, angehoben ist, kommen die Patienten umgehend ins Katheterlabor. Dort öffnen die Ärzte schnellstmöglich die verstopften Herzkranzgefässe und stabilisieren sie, falls nötig, mit kleinen Metall- oder Kunstfasergittern, sogenannten Stents.

Schwieriger sind Diagnose und Therapie bei Patienten, die in der Notfallambulanz erscheinen und angeben, sie hätten in den letzten Stunden Schmerzen in der Brust gehabt, und das EKG zeigt keine ST-Erhebung. «In solchen Fällen sind wir nicht sicher, ob die Koronargefässe verstopft oder verengt sind, oder nicht», sagt Professor Lüscher. Für die weitere Abklärung wird der Biomarker Tro-

ponin bestimmt. Das Eiweiss wird nur im Herzmuskel gebildet. Ist es erhöht, sind mit grösster Wahrscheinlichkeit Muskelzellen abgestorben. «Beim hochsensitiven Troponin sehen wir die Erhöhung meist schon nach zwei Stunden», sagt Lüscher. Auch in solchen Fällen erfolgen die genauere Diagnose und die Therapie im Katheterlabor. Erhöhte Troponin-Werte können aber auch die Folge von schnellen Herzrhythmusstörungen wie beispielsweise Vorhofflimmern sein. Bei Patientinnen und Patienten mit Niereninsuffizienz oder einer Lungenembolie zirkuliert ebenfalls mehr Troponin im Blut. «Eigentlich können wir einen Herzinfarkt nur sicher diagnostizieren, wenn jemand Schmerzen hat, das EKG verändert und das Troponin hoch ist», sagt Kardiologe Lüscher. Für die Diagnostik sieht er noch «Raum für Verbesserungen».

### Komplexe Genetik

Noch weniger exakt ist die langfristige Vorhersage von möglichen Krankheitsverläufen für Menschen mit stabiler koronarer Herzkrankheit oder noch Gesunde. Hier gibt es zwar viele Prognosefaktoren wie ein erhöhter Blutdruck, Übergewicht, hohes LDL-Cholesterin oder das Alter, aber die Vorhersage hat lediglich statistischen Wert: «Für eine grössere Gruppe von Individuen können wir hervorragende Aussagen über die Sterblichkeit machen, wir wissen aber nicht, wel-

ches Individuum besonders gefährdet ist und stirbt», sagt Thomas Lüscher. Um genauere Hinweise zu erhalten, messen die Kardiologen die Verkalkung der Gefässe und weitere Biomarker, etwa das C-reaktive Protein, das Serum-Amyloid A oder Zytokine wie Interleukin-6, die an Entzündungen beteiligt sind.

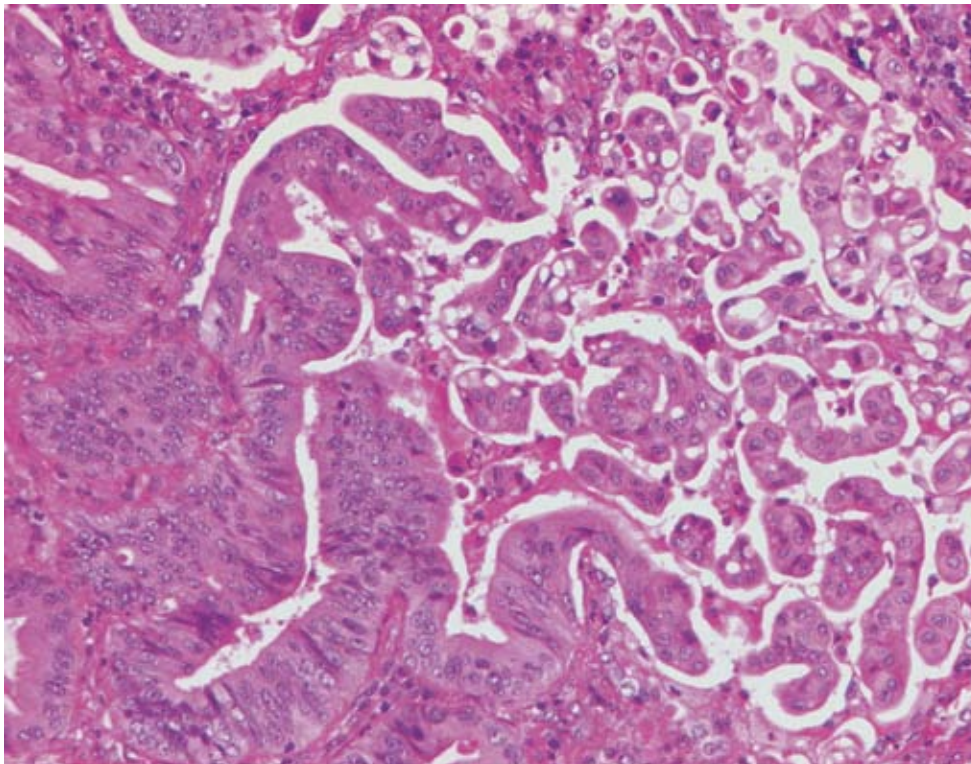
Lüscher hat Zweifel, ob genetische Marker helfen können, die Prognose weiter zu verbessern: «Wir haben gedacht, dass wir alles wissen, wenn wir die 23 000 Gene des Menschen entschlüsselt haben, nun sehen wir, dass das Ganze viel komplexer ist.» Gene könnten an- und abgeschaltet werden, und zudem seien an koronaren Herzerkrankungen viele Gene beteiligt. «Wir verstehen noch viel zu wenig und können mit der Genetik derzeit noch nicht einmal erklären, wieso die einen mit den Jahren einen erhöhten Blutdruck entwickeln und andere nicht.»

**Prof. Dr. med. Thomas F. Lüscher, 60,** ist Direktor der Klinik für Kardiologie am Universitären Herzzentrum Zürich. Er ist Facharzt für Innere Medizin, Kardiologie und Klinische Pharmakologie. In der Forschung interessiert er sich für die entzündlichen Prozesse in den Gefässen, die zu Arteriosklerose und letztlich zum Herzinfarkt führen können.



# Die Achillesferse des Tumors finden

**Forscher am Institut für Klinische Pathologie suchen mit Hightech-Geräten nach genetischen Veränderungen, die dazu führen, dass sich die Zellen von Tumoren unkontrolliert vermehren. Ziel ist, die Behandlung von Krebspatienten zu verbessern.**



**Histologie eines Adenokarzinoms der Lunge.**

Dass Krebspatienten dem Pathologen schreiben und ihn um Hilfe bitten, ist eher ungewöhnlich. Wenn sie es doch tun, hoffen sie, dass der Pathologe über eine Gewebeprobe ihres Tumors ein für sie massgeschneidertes Medikament finden kann. Nicht alle Hoffnungen, die Patienten in die personalisierte Medizin setzen, können erfüllt werden: «Wir wissen sehr viel über die Mechanismen, die zu Krebs führen, doch der Transfer in die Klinik ist noch nicht erfolgt», sagt Professor Peter Wild vom Institut für Klinische Pathologie.

Zwar gebe es derzeit rund 100 vielversprechende Wirkstoffe, doch bevor man sie routinemässig für die Therapie einsetze, müsse erst in grossen klinischen Studien nachgewiesen werden, dass sie auch wirkten, und das bei akzeptablen Nebenwirkungen. Gelungen ist das bislang für einige Medikamente, vor allem für die Therapie von Lungen-, Haut-, Darm-, Blut- und Brustkrebs. Obwohl etwa 70 Prozent der Patientinnen und Patienten auf

eine zielgerichtete Therapie ansprechen, bildet sich der Tumor nicht immer komplett zurück.

Bei der Erforschung neuer Therapien gegen Krebs nehmen die Pathologen eine Schlüsselrolle ein. «Wir suchen nach der Achillesferse von Tumoren», sagt Wild. Findet man die genetische Veränderung, die dazu führt, dass sich die Zellen eines Tumors unkontrolliert vermehren, könnte man den Krebs mit einem massgeschneiderten Medikament stoppen – das ist die grosse Hoffnung. Die Suche nach diesen Genveränderungen übernehmen Hightech-Geräte. Drei Maschinen für das «Next Generation Sequencing» stehen in den Labors der Klinik für Pathologie – das leistungsfähigste ist so gross wie ein kleiner Drucker und kostet 400 000 Franken. Das Gerät arbeitet schnell und günstig: Pro Stunde spuckt es ein Terabyte Daten aus; würde man damit das gesamte menschliche Genom einer Krebszelle mit seinen 23 000 Genen sequenzieren, lägen die

Kosten bei lediglich circa 2500 Franken pro Tumor. Herkömmliche Verfahren sind mit 1200 Franken pro Gen wesentlich teurer.

## **Resistente Tumoren**

Noch aber ergibt es keinen Sinn, das gesamte Genom eines Tumors zu durchforsten. «Wir suchen nur nach den Genveränderungen, für die es potenziell wirksame Medikamente gibt», sagt Peter Wild. Etwa 40 solcher Gene, die bei Brust-, Haut-, Lungen- oder Darmkrebs eine Rolle spielen, kennt man derzeit. Aufgrund der Genanalyse kann man Patientinnen und Patienten Subgruppen zu teilen, um diese zielgerichtet zu behandeln. Für die Therapie von Lungenkrebs etwa stehen mehr als sieben verschiedene Wirkstoffe zur Verfügung, die zum Beispiel Wachstumsrezeptoren in Tumorzellen blockieren.

Doch nicht selten entwickeln die Tumoren im Lauf der Behandlung Resistenzen und sprechen auf keinen der verfügbaren Wirkstoffe an. Das ist etwa bei sogenannten KRAS-Mutationen der Fall, die bei Lungen- und Darmkrebs auftreten können. Auch diese Krebszellen haben eine Achillesferse, ist Peter Wild überzeugt: «Wenn wir herausfinden, was den Tumor wieder zum Wachsen gebracht hat, können wir Resistenzentwicklungen abpuffern.» Die entscheidende Genveränderung zu finden, bezeichnet er als «die Gretchenfrage der nächsten zehn Jahre».

**Prof. Dr. med. Peter Wild, 40**, ist Leitender Arzt am Institut für Klinische Pathologie. Sein Forschungsschwerpunkt ist die Systempathologie. In einem Kooperationsprojekt mit der ETH Zürich untersucht er die komplexe Vernetzung von Genen und Proteinen mit dem Ziel, genetische Ursachen von Krebserkrankungen zu identifizieren.





**Die Veranlagung für Brustkrebs kann vererbt sein.**

# Genauere Risikoabschätzung, gezieltere Therapie

**Operation, Bestrahlung, Chemotherapie – Frauen mit Brustkrebs erhalten heute eine an ihren Tumortyp angepasste Behandlung. Die Überlebenschancen haben sich dadurch massiv verbessert.**

Drei von vier Frauen überleben heute eine Brustkrebserkrankung; noch vor 30 Jahren starb jede zweite Frau. «Grund dafür ist, dass wir zunehmend individualisiert behandeln können», sagt Professor Daniel Fink, Leiter des Brustzentrums des UniversitätsSpitals Zürich. Schon die Operation, die heute in den meisten Fällen brusterhaltend ist, ist auf die Frau abgestimmt. Noch während des Eingriffs wird abgeklärt, ob die Lymphknoten befallen sind, und in manchen Fällen erfolgt bereits dann eine erste Bestrahlung.

Den grössten Fortschritt jedoch hat die Untersuchung des Tumorgewebes auf verschiedene Faktoren gebracht, die den weiteren Krankheitsverlauf beeinflussen. Gesucht wird nach Indizien, die ein höheres Rückfallrisiko bedeuten, oder eben nicht. Routinemässig klären die Pathologen, ob der Tumor hormonempfindlich ist und ob er auf den Wachstumsfaktor HER-2 reagiert. Das Ergebnis der Untersuchung schlägt sich in der Behandlung nieder: Patientinnen mit einem hormonempfindlichen Tumor bekommen ein Antihormon – damit lässt sich die durch Hormone geförderte Teilung der Tumorzellen hemmen. Patientinnen mit HER-2-positiven Tumorzellen erhalten einen Wirkstoff, der den Wachstumsfaktor blockiert.

### Wann braucht es eine Chemotherapie?

«Hat die Patientin keinen dieser Rezeptoren, braucht sie sicher eine Chemotherapie, weil die Erkrankung aggressiver verläuft», sagt Fink. Auch bei HER-2-positiven Tumoren ist immer eine Chemotherapie erforderlich. Manchmal genügt auch bei hormonempfindlichen Tumoren die relativ schonende Antihormontherapie nicht. Um entscheiden zu können, ob die Patientin zusätzlich von einer Chemotherapie profitieren könnte, sind weitere Abklärungen nötig. Gesucht wird nach dem Proliferationsprotein Ki-67 – ist der Ki-Wert hoch, deutet dies auf eine hohe Zellteilungsrate hin. Weiter eingrenzen lässt sich die Prognose mit einem «Genexpressionsprofil», das ebenfalls Aufschluss über die Teilungsrate gibt. Die Qualität dieses Prognosewerts wird derzeit in Studien untersucht.

«Nach Möglichkeit wollen wir den Frauen eine Chemotherapie ersparen», sagt Fink. Sprechen die Tests jedoch für eine Chemotherapie, hat er bessere Argumente für das Gespräch mit der Patientin. «Je grösser das Risiko ist, dass die Krankheit irgendwann im Leben zurückkehrt, desto mehr bringt eine Chemotherapie.» Die Behandlung mit einer Kombination von Anthrazyklinen und Taxanen reduziert das Risiko eines Rückfalls um rund ein Drittel. Diese Argumentation werde in der Regel gut verstanden. Lehnt eine Frau die vom

interdisziplinären Tumorboard vorgeschlagene Therapie fundamental ab, rät Fink dazu, eine Zweitmeinung einzuholen.

Wesentlich schwieriger verlaufen Gespräche, in denen es um die Frage geht, ob eine erbliche Vorbelastung für Brustkrebs besteht. Gibt es ein Risiko, Trägerin der Gene BRCA1 oder BRCA2 zu sein, hat dies Konsequenzen nicht nur für die Frau selbst. «Wenn die Mutter noch lebt, muss zuerst sie getestet werden», sagt Fink. Bestätigt der Test das Risiko, können neben der Frau auch die Kinder betroffen sein. Wann soll man sie testen? Es stellen sich Fragen über eine spätere Versicherung und nicht zuletzt über präventive Massnahmen wie eine vorsorgliche Brustamputation. «Das erfordert intensive Gespräche und eine humangenetische Beratung», sagt Fink. Nicht selten, so der Leiter des Brustzentrums, kommt die Frau dann zum Schluss: «Ich will es nicht wissen.»

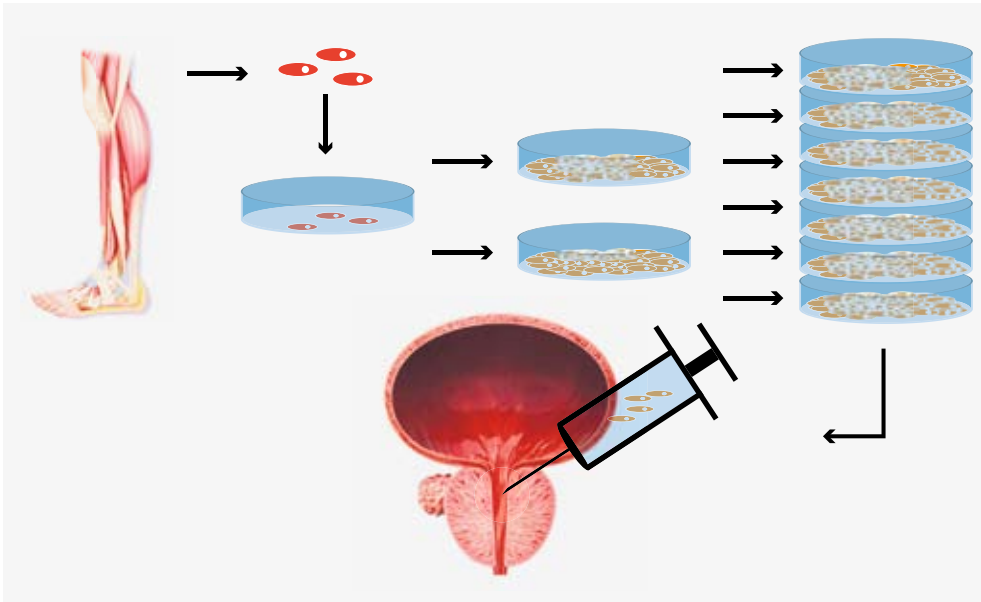
**Prof. Dr. med. Daniel Fink**, 49, ist Direktor der Klinik für Gynäkologie und Leiter des Brustzentrums. In der Forschung beschäftigt er sich unter anderem mit minimalinvasiven Operationstechniken und der Frage, über welche Mechanismen Tumorzellen gegenüber Chemotherapien resistent werden.

# Wir schreiben die Medizin- geschichte, die andere lesen.<sup>4)</sup>

- 4)** Kürzlich wurde im UniversitätsSpital Zürich gleichzeitig zwei Patienten je eine Doppellunge transplantiert, indem man die Spenderlunge segmentierte. Das Mädchen und der junge Mann, die seit ihrer Geburt an zystischer Fibrose litten, erhielten ein neues Leben – und die Medizin ein neues Kapitel in ihrer Geschichte.



# Inkontinenz stoppen



**Muskelvorläuferzellen aus der Wade werden in den defekten Schliessmuskel gespritzt.**

**Aus der Wade entnommene Muskelzellen werden im Labor vermehrt und anschliessend in den defekten Muskel um die Harnröhre gespritzt. Der Patient bekommt seine eigenen Zellen zurück – diese Methode ist der Idealfall einer personalisierten Medizin.**

Es ist die Art von Therapie, von der Ärzte und Patienten träumen: Sie setzt an der Ursache an, nicht an den Symptomen, und sie ist auf die einzelne Person zugeschnitten. Die Reparatur von Gewebeschäden mit Stammzellen des Patienten ist «der Idealfall einer personalisierten Medizin», sagt Privatdozent Daniel Eberli von der Klinik für Urologie des UniversitätsSpitals Zürich. Weil körpereigene Zellen verwendet werden, löst der Gewebeersatz keine Abstoßungsreaktion aus und erfordert damit keine Immunsuppression.

Nach zehn Jahren Forschung und Entwicklung ist Eberli so weit, dass er erste Patientinnen mit der Methode behandeln könnte: Frauen, die inkontinent sind, weil der Schliessmuskel um die Harnröhre defekt ist. Die Verletzung ist bei der Geburt eines Kindes entstanden und liess sich mit keiner Therapie reparieren. Bei Eberli melden sich viele

**PD Dr. med. Dr. rer. nat. Daniel Eberli, 42,** ist Leitender Arzt in der Klinik für Urologie. Seit 2002 forscht er über Gewebeersatz und Stammzelltherapie. Neben der Schliessmuskelreparatur arbeitet er an der Züchtung von Ersatzblasen.

Frauen, die sich für den Eingriff zur Verfügung stellen würden. 20 davon will der Urologe für eine erste Studie am Menschen auswählen. «Ich möchte jüngere Frauen nehmen, weil dann die Erfolge besser sind», sagt er. Später sollen von der Methode auch ältere Frauen profitieren sowie Männer, die nach einer Prostatektomie inkontinent geworden sind.

## Zehn Millionen Zellen

Dass der Gewebeersatz mit körpereigenen Zellen funktioniert, ist für Eberli keine Frage. «Wir haben alle Forschungsfragen geklärt.» So wissen die Ärzte heute, dass sich Stammzellen, die aus der Wade der Patientinnen entnommen werden, am besten eignen. «Der Wadenmuskel ist ein Marathonmuskel, den man für die Balance braucht und der deshalb ständig aktiv ist», sagt Eberli. Ein Schliessmuskel müsse sich genauso verhalten. Zudem fänden sich im Wadenmuskel mehr Stammzellen, aus denen sich die Muskelzellen entwickeln können.

Zehn Millionen Zellen braucht es für die Reparatur. Dafür müssen die Muskelvorläuferzellen aus der Wade im Labor vermehrt werden. Damit sie wachsen und sich teilen, benötigen sie eine Nährlösung

mit Zucker und Sauerstoff sowie Wachstumsfaktoren. Anfängliche Befürchtungen, dass die mit Wachstumsfaktoren beladenen Stammzellen in Patienten mit Prostatakrebs ein erneutes Tumorzellwachstum auslösen könnten, konnte Eberli widerlegen. Tatsächlich passiert das Gegenteil: «Die Stammzellen entziehen den Tumorzellen sogar die Nährstoffe.» Der Stammzellforscher hat einen weiteren Risikofaktor ausgeschaltet, indem er eine Nährlösung verwendet, die aus menschlichen Blutplättchen und nicht wie üblich aus Kalberserum gewonnen wird. «Wir schliessen damit aus, dass sich Viren einschleppen oder die tierischen Eiweisse eine Immunreaktion auslösen.»

Nachdem alle technischen Fragen geklärt sind, gilt es nun, die regulatorischen Hürden vor einer Studie am Menschen zu nehmen: Es braucht ein positives Votum der kantonalen Ethikkommission und die Anmeldung beim Schweizerischen Heilmittelinstitut. «Wir sind so weit, dass wir die Anträge bald einreichen können», sagt Eberli. Unterdessen füllt sich die Warteliste mit Namen von Patientinnen, die gern an der ersten Studie teilnehmen würden.



# Schwierige Suche nach dem passenden Medikament



**Die Erfahrung des Rheumatologen hilft bei der Wahl des besten Medikaments.**

Mit 60 traten die ersten Rheumasymptome auf: Nach dem Aufstehen waren die Gelenke steif, nachts und morgens schmerzten vor allem die Fingergelenke. 1994 diagnostizierte der Arzt bei Maria Furter\* «rheumatoide Arthritis». Betroffen waren neben den Händen auch die Füsse und die Halswirbelsäule. Furters Arzt verordnete ein sogenanntes Basistherapeutikum, um die Entzündung zu unterdrücken, zwei Jahre später ein anderes. Neun Jahre funktionierte die Behandlung mit Methotrexat gut, dann traten Nebenwirkungen auf. Der Arzt überwies seine Patientin an die Klinik für Rheumatologie. Dort sollte die Behand-

**Bei der Therapie von Patienten mit rheumatoider Arthritis ist die Erfahrung des Arztes wichtig. Noch gibt es keine Tests, die voraussagen könnten, welche Präparate beim individuellen Patienten wirken.**

lung mit Biologika abgeklärt werden. Biologika sind gentechnisch hergestellte Präparate, die einzelne entzündungsfördernde Botenstoffe des Immunsystems hemmen. Die Überweisung war der Beginn einer schwierigen Suche nach dem passenden Medikament.

Die Ärzte am UniversitätsSpital Zürich setzten im März 2006 einen ersten Wirkstoff aus der Gruppe der Biologika ein, einen TNF-Alphablocker, der den Botenstoff Tumor-Nekrose-Faktor-Alpha gezielt hemmt. Dieser wird nicht nur bei rheumatoider Arthritis vermehrt produziert, sondern beispielsweise auch bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen wie Morbus Crohn, wo ebenfalls TNF-Alphablocker eingesetzt werden. Die Kosten einer solchen Therapie liegen bei rund 20 000 Franken pro Jahr.

Fünf Substanzen dieser Wirkstoffgruppe sind für die Behandlung von rheumatoider Arthritis zugelassen; drei davon wurden nacheinander bei Maria Furter verordnet – erfolglos. Die eine Substanz reduzierte nur die Entzündung in Händen und Füßen, nicht aber in der Halswirbelsäule, zwei weitere wirkten nur vorübergehend. Seit September 2010 bekommt Frau Furter nun alle vier Wochen Infusionen mit einem Präparat, das den Entzündungsbotenstoff Interleukin-6 hemmt. «Die Entzündung ist messbar zurückgegangen, und die Patientin ist im Alltag nur wenig durch ihre Erkrankung beeinträchtigt», sagt der behan-

delnde Arzt Privatdozent Dr. Adrian Ciurea. Inzwischen stehen drei weitere Biologika mit unterschiedlichem Wirkmechanismus für die Therapie der rheumatoiden Arthritis zur Verfügung.

Nicht immer dauert die Suche nach dem passenden Präparat derart lange wie bei Maria Furter. Oft spreche der Patient bereits auf das erste Basistherapeutikum an, so Ciurea. An einem universitären Spital häuften sich aber die Fälle mit einem schweren Verlauf und mehrfachem Therapieversagen. TNF-Alphablocker wirken nur bei 60 bis 70 Prozent der Patienten. «Leider sind noch keine Biomarker verfügbar, mit denen wir herausfinden könnten, welches der verfügbaren Biologika bei einem einzelnen Patienten wirkt», sagt Adrian Ciurea. Noch entscheide vor allem die Erfahrung des Rheumatologen darüber, welches Medikament er wählt. Er hofft auf die zweite «grosse Revolution nach den Biologika»: auf Biomarker, die eine Voraussage über die Wirkung erlauben.

\* Name geändert.

**PD Dr. med. Adrian Ciurea**, 43, ist Leitender Arzt in der Klinik für Rheumatologie und Leiter des Ambulatoriums; er ist Facharzt für Innere Medizin und Rheumatologie. In der Forschung interessiert sich Dr. Ciurea vor allem für Morbus Bechterew, eine entzündliche rheumatische Erkrankung, die vor allem die Wirbelsäule betrifft.

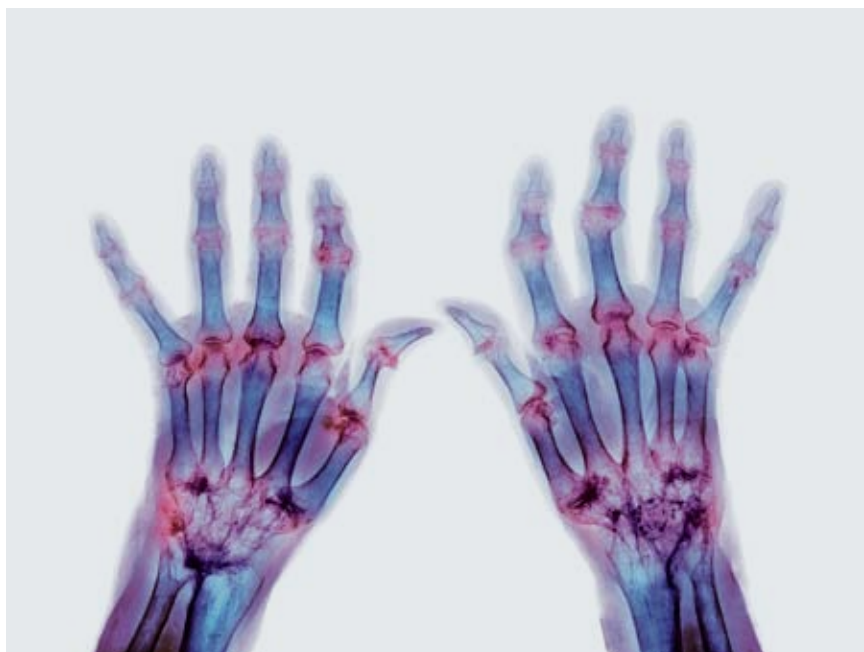
## Das menschliche Epigenom

Das Genom des Menschen umfasst 23 000 Gene, die im Kern jeder Zelle verpackt sind. Doch nur ein Teil der Proteine, die diese Gene codieren, werden von der Zelle hergestellt – eine Hirnzelle produziert andere Proteine als eine Leber- oder eine Hautzelle. Damit sich die Zellen voneinander unterscheiden können, ist ein Grossteil der Gene abgeschaltet, indem sie durch chemische Prozesse so verpackt werden, dass sie nicht mehr abgelesen werden können. Nur zwei Prozent der menschlichen DNA codieren die 23 000 Gene des Menschen. Die restlichen 98 Prozent, von denen man

früher dachte, es sei «Junk» (deutsch: Müll), sind die Regionen, die steuern, welche Gene an- und welche abgeschaltet sind. Man rechnet, dass es zwei bis drei Millionen dieser Schalter gibt. Sie sorgen dafür, dass das epigenetische Muster bei jedem Menschen anders ist, auch bei eineiigen Zwillingen. Erklärt wird das damit, dass sich Umwelteinflüsse wie etwa Ernährung, Luftqualität, Stress oder Erziehung individuell unterschiedlich auswirken. Untersuchungen zeigen, dass epigenetische Muster bis in die zweite Generation vererbt werden können.

# Den Schalter auf «gesund» stellen

**Die allermeisten Gene sind nicht aktiv, werden also nicht abgelesen – das kann Erkrankungen auslösen und umgekehrt auch gesund erhalten. Die Epigenetik untersucht, welche Einflüsse eine Rolle spielen und wie die Schalter funktionieren.**



**Im angefärbten Röntgenbild sind die Entzündungsherde in den Händen einer 81-jährigen Patientin gut sichtbar.**

Weltweit leidet etwa ein Prozent der Bevölkerung an rheumatoider Arthritis, einer entzündlichen Erkrankung mehrerer Gelenke. Versagen herkömmliche Medikamente, kommen neuere «biologische» Wirkstoffe zum Einsatz. Doch diese Medikamente sind teuer. Pro Patient entstehen in der Schweiz jährlich Kosten von rund 20 000 Franken, weltweit summiert sich das auf jährlich 28 Milliarden US-Dollar. Heilen lässt sich die Krankheit mit den Biologika nicht: «Sie unterdrücken lediglich die Entzündung, und das auch nur bei zwei von drei Patienten», sagt Professor Steffen Gay. Der Leiter des Zentrums für Experimentelle Rheumatologie erforscht mit seinem Team die Ursachen der Erkrankung.

Bekannt ist, dass es sich bei rheumatoider Arthritis um eine Autoimmunerkrankung handelt, bei der Zellen des Immunsystems körpereigenes Gewebe angreifen: «Synoviale Fibroblasten» fressen

sich in Knorpel und Knochen ein und zerstören so die Gelenke. Zusätzlich produzieren diese Bindegewebszellen Botenstoffe, die Entzündungen auslösen. Die Antwort, weshalb sie das tun, liefert die «Epigenetik». Sie fragt nach den Prozessen, die dazu führen, dass bestimmte Gene an- oder abgeschaltet werden.

#### **Zwei Patente sind angemeldet**

Bei Krebs können Gene abgeschaltet sein, die die Zerstörung entarteter Zellen einleiten. Oder es sind Gene angeschaltet, die zu ungehemmter Zellteilung führen. Bei der rheumatoiden Arthritis bewirken epigenetische Prozesse, dass die Fibroblasten aggressiv werden und die Entzündung floriert. «Will man die rheumatoide Arthritis heilen, muss man die Fibroblasten abschalten», sagt Professor Gay. Tatsächlich hat er mit seinem Forschungsteam zwei «Schalter» gefunden. Mit dem einen will er die Entzündung stoppen, mit dem an-

deren die Aggressivität des Fibroblasten. Bei manchen Patienten müssten beide Schalter auf gesund gestellt werden, bei anderen nur einer, vermutet Gay.

Die Patente für die Wirkstoffe sind bereits angemeldet. Mit einer raschen Anwendung in der Klinik ist dennoch nicht zu rechnen: «Wir müssen nach Reagenzglas an grossen Patientengruppen nachweisen, dass es funktioniert», sagt Steffen Gay. Dafür muss für jeden einzelnen Patienten das epigenetische Muster bestimmt werden – denn die Zahl der veränderten Schalter ist bei jedem Menschen anders. Deshalb sei diese Medizin «wirklich personalisiert», so Gay.

Die relativ neue Disziplin der Epigenetik weckt grosse Hoffnungen: Sie könnte völlig neue Ansätze für die Erklärung von Krankheiten, für Diagnosemöglichkeiten und Therapien eröffnen. Anders als in den meisten Fällen liegt der Schwerpunkt dieser Forschung nicht in den USA, sondern in Europa. «In epigenetische Forschungsprojekte fliessen derzeit zig Millionen Euro», sagt Steffen Gay. Er und sein Team am UniversitätsSpital Zürich profitieren davon.

**Prof. Dr. med. Steffen Gay** ist Leitender Arzt an der Klinik für Rheumatologie und leitet das Zentrum für Experimentelle Rheumatologie. Er forscht über die genetischen und zellulären Grundlagen von rheumatischen Erkrankungen, seit über zehn Jahren liegt sein Fokus auf den epigenetischen Regulationsprozessen bei Gesunden und Kranken.

# «Ein Krankheitsrisiko bedeutet nicht, dass man auch krank wird»

**Tests, die die Veranlagung für Krankheiten zeigen, gehören nicht auf den freien Markt, sagt der Endokrinologe und Diabetologe Professor Giatgen Spinas. Der Vorsitzende der Begleitgruppe zur TA-Swiss-Studie zur personalisierten Medizin sieht grossen Regulierungsbedarf – vor allem beim Datenschutz.**



**Prof. Dr. med. Giatgen A. Spinas.**

**Diabetes zählt zu den Volkskrankheiten mit immer mehr Betroffenen. Wie sinnvoll sind Gentests, die ein Risiko für Diabetes Typ 2 vorhersagen können?**

Das ist gar nicht sinnvoll, weil beim Typ-2-Diabetes mindestens 40 Genvarianten beteiligt sind. Um das Diabetesrisiko vorherzusagen, haben wir sehr gute klinische Biomarker wie Bauchumfang, HDL-Cholesterin, Blutdruck und die Familiengeschichte. Mit diesen einfach zu erhebenden Parametern kann das Risiko, an Typ-2-Diabetes zu erkranken, mit einer Wahrscheinlichkeit von 78 Prozent vorhergesagt werden. Wenn man zusätzlich alle Genvarianten, die mit Typ-2-Diabetes asso-

ziiert werden, hinzunimmt, kommt man auf 79 Prozent.

**Dann bringen die genetischen Marker gar nicht so viel?**

Bei komplexen polygenen Erkrankungen ist das so. Es gibt aber Erkrankungen, die durch die Mutation eines einzigen Gens verursacht werden, und da ist die Prognose viel klarer, und auch das Ansprechen auf eine bestimmte Therapie ist besser vorhersehbar.

**Das ist beim monogenetischen Diabetes der Fall?**

Ja, das sind seltene spezifische Diabetesformen, die zum Beispiel beim neonatalen Diabetes vorkommen, einem Diabetes, der schon bei der Geburt auftritt. In diesen Fällen ist ein Gentest sinnvoll, und er wird auch durchgeführt, sobald bei einem Säugling Diabetessymptome auftreten.

**Und wie sieht es beim Typ-1-Diabetes aus?**

Die Ursache für diese Diabetesform ist eine Autoimmunerkrankung, die sich gegen die Insulin produzierenden Betazellen in der Bauchspeicheldrüse richtet und diese zerstört. Zusätzlich zu einer immungenetischen Veranlagung braucht es einen Umweltfaktor, der die Erkrankung auslöst. Diesen Umweltfaktor kennt man aber noch nicht.

**Selbst wenn man einen Test hätte, der das Erkrankungsrisiko für Typ-1-Diabetes anzeigen könnte, gibt es ja noch keine Therapie, wie zum Beispiel eine Impfung.**

Das ist so. Man kann zwar bei erstgradig Verwandten von Patienten mit Typ-1-Diabetes schon Jahre vor Krankheitsausbruch Antikörper nachweisen, die ein erhöhtes Risiko anzeigen; weil es aber keine präventiven Massnahmen gibt, um den Krankheitsausbruch zu verhindern, sollte man solche Antikörpertests bei gesunden Personen nicht durchführen.

**Was halten Sie davon, dass immer mehr Gentests über das Internet angeboten werden?**

Ich halte das für gefährlich, denn ein Risiko für eine Krankheit heisst nicht, dass man bereits krank ist oder sicher krank wird. Eben erst hat die amerikanische Gesundheitsbehörde FDA die Firma «23andMe» verwarnt, weil sie ohne staatliche Bewilligung übers Internet Gentests verkauft. Die Firma wurde ultimativ aufgefordert, den medizinischen Nutzen der Tests und die entsprechenden Qualitätskontrollen nachzuweisen. Meines Erachtens gehören solche Tests nicht auf den freien Markt. Es braucht klare Qualitätsvorga-



ben und Regeln für die Zulassung von Gentests für den «privaten» Gebrauch.

### Sind Ärzte denn schon in der Lage, die Daten aus Gentests korrekt zu interpretieren?

Bei der personalisierten Medizin handelt es sich um eine stratifizierte oder massgeschneiderte Medizin, die bei bestimmten Patientengruppen angewendet wird. Der Umgang mit komplexen Daten über Krankheitswahrscheinlichkeiten erfordert spezielles Wissen. Die dafür notwendige Ausbildung muss in Zusammenarbeit von medizinischen Fachgesellschaften, Genetikern und Systembiologen angeboten werden. Der Ausbildungsbedarf ist gross. Noch grösser ist der Regulierungsbedarf, vor allem im Bereich des Datenschutzes – das ist übrigens ein zentrales Anliegen der TA-Swiss-Studie. Wenn Gentests über das Internet angeboten werden, sind die Daten irgendwo auf einem Server gespeichert. Bei umfassenden Genanalysen kann die Anonymisierung der Daten problematisch sein, sodass sie allenfalls einfacher einer Person oder einer Personengruppe zugeordnet werden können. Was machen Versicherungen mit solchen Daten?

### Sehen Sie weitere mögliche Gefahren?

Es kann sein, dass man bei einer umfassenden genetischen Untersuchung Hinweise auf Krankheiten und Merkmale findet, nach denen man gar nicht gesucht hat. Was macht man mit dem Wissen, wenn zum Beispiel herauskommt, dass die untersuchte Person einen anderen biologischen Vater hat? Oder man sucht nach einem Diabetesrisiko und findet eine Veranlagung für Morbus Alzheimer.

### Was kommuniziert man als Arzt in einem solchen Fall?

Wie man mit Informationen umgehen soll, die der Einzelne gar nicht wissen möchte, ist noch ungeklärt. Die vorherrschende Meinung ist, dass es ein Recht auf Nichtwissen gibt. Es sollte also im Vor-



Genetische Forschung.

feld geklärt werden, welche Informationen die untersuchte Person erfahren will und welche nicht.

### Wie sieht es mit den Kosten der personalisierten Medizin aus? Die Hoffnung ist ja, dass nur die Patienten die massgeschneiderten Medikamente bekommen, bei denen sie auch wirken. Führt das langfristig zu niedrigeren Kosten?

Die massgeschneiderten Medikamente werden teurer sein, weil man sie nicht für die grosse Masse produzieren kann. Die Kosten dürften deshalb anfänglich steigen. Längerfristig könnten aber durch Vermeidung von unnötigen Therapien auch Ressourcen eingespart werden. Die Ressourcen des Gesundheitssystems sind aber nicht unbeschränkt, und die Solidargemeinschaft wird nicht darum herumkommen, die Gerechtigkeitsdiskussion zu führen, inwiefern sie bereit

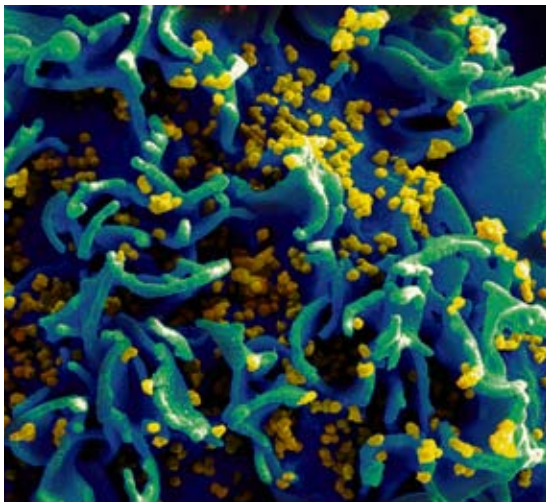
ist, diese Ressourcen allenfalls aufgrund unterschiedlicher biologischer Merkmale und Therapiechancen umzuverteilen.

**Prof. Dr. med. Giatgen A. Spinas**, 62, ist Leiter der Klinik für Endokrinologie und Diabetologie. Er erforscht die Entstehung von Diabetes Typ-1 – bei dieser Autoimmunerkrankung werden die Insulin produzierenden Betazellen der Bauchspeicheldrüse zerstört. Ein weiterer Forschungsschwerpunkt ist die Inselzelltransplantation.

Das Zentrum für Technologiefolgen-Abschätzung **TA-Swiss** ist seit 2008 ein Kompetenzzentrum der Akademien der Wissenschaften Schweiz.

# «Eine der grössten Erfolgsgeschichten in der Medizin»

**24 verschiedene Medikamente stehen für die Behandlung von HIV-Patienten zur Verfügung. Sie ermöglichen eine individualisierte Therapie. Über die Auswahl entscheiden genetische Tests – und ein Gespräch mit dem Patienten.**



**Virusvermehrung: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von HIV-Partikeln (gelb) auf der Oberfläche eines T-Lymphozyten.**

Noch vor 20 Jahren bedeutete die Diagnose HIV für die meisten Betroffenen ein Todesurteil. «Anfang der 90er-Jahre sind aus meiner Sprechstunde in einem Jahr 30 Patienten verstorben», sagt Professor Huldrych Günthard von der Klinik für Infektionskrankheiten und Spitalhygiene. Den damals 30-jährigen Arzt bedrückte das Versagen der Medizin vor dem Virus, das das Immunsystem schwächen und die meist tödlich verlaufende Aidskrankung auslösen konnte. Günthard beschloss, in die Forschung zu gehen, mehr über das HI-Virus zu lernen und nach Wegen zu suchen, wie man es zerstören kann. Das ist bis heute nicht gelungen – die HI-Viren können zwar in ihrer Vermehrung gestoppt werden, endgültig besiegen lassen sie sich aber nicht.

Trotzdem ist die Erforschung von HIV eine Erfolgsgeschichte, «manche sagen, eine der grössten in der Medizin», so Günthard. HIV-Positive haben heute eine ähnliche Lebenserwartung wie Nichtinfizierte, vorausgesetzt, sie nehmen ihre Medikamente regelmässig ein. 24 verschiedene Medikamente aus fünf Wirkstoffklassen stehen für die

antiretrovirale Therapie zur Auswahl. Im Wesentlichen hemmen sie bestimmte Enzyme des Virus, die dieses zur Vermehrung braucht, oder den Eintritt in die Zelle. Je weniger Viren im Blut zirkulieren, desto weniger Immunzellen, sogenannte CD4-Lymphozyten, werden zerstört. Und desto geringer ist auch die Gefahr, andere Menschen mit dem Virus anzustecken.

### Medikamente verlieren ihre Wirkung

Mussten noch vor zehn Jahren bis zu 20 Tabletten täglich geschluckt werden, gibt es heute Kombinationspräparate, die erst noch weniger Nebenwirkungen verursachen. «Den Patienten fällt die Einnahme leichter, und damit gelingt es, die Viren dauerhaft in Schach zu halten», sagt Günthard. Bei Unbehandelten vermehrt sich das Virus so rasch, dass pro Tag mehrere Milliarden neuer Viruspartikel entstehen können. Bei dieser hohen Vermehrungsrate kommt es immer wieder zu Zufallsmutationen, wodurch auch Virenstämme entstehen können, die gegen noch nicht eingesetzte Medikamente resistent sein können. Deshalb werden die Viren gleichzeitig mit mehreren Medikamenten an verschiedenen Stellen angegriffen.

«Jede zehnte neu HIV-infizierte Person in der Schweiz trägt resistente Viren in sich», haben Günthard und seine Kollegen unlängst entdeckt. Die für die HIV-Forscher überraschende Beobachtung, dass die resistenten Viren nicht von Patienten stammen, bei denen die Therapie fehlgeschlagen ist, sondern von Unbehandelten, interpretiert Günthard so, dass es «noch wichtiger ist, als bislang gedacht, eine HIV-Infektion früh zu erkennen und zu behandeln». Längerfristig vermindert eine wirksame Therapie auch das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und gewisse Krebsarten, das bei HIV-Infizierten erhöht ist.

Damit die Behandlung anschlägt, wird am UniversitätsSpital Zürich routinemässig mit genetischen Tests abgeklärt, ob resistente Viren vorliegen. Ob die Dosis stimmt, zeigen Messungen zur Medika-

mentenkonzentration im Blut, die ebenfalls routinemässig vorgenommen werden. «Wir wollen für den einzelnen Patienten das richtige Medikament finden, weil dann der Therapieerfolg am höchsten ist», sagt Günthard. Seine Patienten lässt er deshalb auch bei der Auswahl der Präparate mitreden: «Wir fragen, welche Nebenwirkungen sie eher tolerieren.» Für einen Piloten könne beispielsweise wichtig sein, dass er gut schlafen könne und tagsüber klar im Kopf sei. Dafür nehme er womöglich hin, dass er gelegentlich unter Übelkeit oder Durchfall leide.

Auch wenn die HIV-Therapie heute schon individualisiert ist, gibt es doch Verbesserungspotenzial. Künftig soll neben dem Virusgenom auch das Genom des Patienten analysiert werden. «In fünf bis zehn Jahren wollen wir voraussagen können, welches Medikament beim einzelnen Patienten wirkt und welche Nebenwirkungen es bei ihm auslöst», sagt Günthard. Für ein Medikament existiert bereits ein solcher Test. Weitere Forschungsprojekte dazu laufen in der Schweizerischen HIV-Kohortenstudie SHCS, in Zusammenarbeit mit mehreren Schweizer Universitäten, der ETH und der EPFL.

Die Voraussetzungen für künftig noch besser angepasste Therapien sind ideal, weil die Forscher mit der SHCS über eine der besten Patientendatenbanken weltweit und eine riesige Biobank verfügen: Insgesamt umfasst die SHCS, in die seit 1988 anonymisierte Daten von Patienten einfließen, 19 000 Patienten; aktuell nehmen 9 000 Personen teil. Die Biobank umfasst mehr als 1,3 Millionen tiefgefrorene Plasma- und Zellproben.

**Prof. Dr. med. Huldrych Günthard, 52, ist Leitender Arzt an der Klinik für Infektionskrankheiten und Spitalhygiene. Günthard hat zu nächst eine KV-Lehre abgeschlossen. Zur Medizin hat ihn sein während der Maturitätsschule gewecktes Interesse für Biologie gebracht. Das HI-Virus erforscht er seit über 20 Jahren.**

# Der Verlauf bestimmt die Therapie

**Multiple Sklerose ist eine komplexe Erkrankung – entsprechend anspruchsvoll ist die Behandlung. Die Einteilung in Gruppen mit unterschiedlichen Verläufen soll künftig bei der Wahl der passenden Medikamente helfen.**

Am Anfang der multiplen Sklerose (MS) steht eine Entzündung. Sie führt dazu, dass das Immunsystem die Schutzschicht der Nervenfasern in Gehirn und Rückenmark abbaut. Dadurch kann es im Verlauf der Erkrankung zu bleibenden Behinderungen kommen. «Ein Hirnschaden ist endgültig; deshalb beginnen wir heute früh mit der Behandlung», sagt Professor Roland Martin von der Neurologischen Klinik des UniversitätsSpitals Zürich. Heilbar ist die Autoimmunerkrankung nicht, aber sie lässt sich in vielen Fällen aufhalten oder zumindest verlangsamen. «Wir wollen, dass unsere jungen Patienten mobil bleiben», sagt Martin. Treten als Folge der Hirnschäden erste Behinderungen auf, lässt sich der Prozess kaum noch stoppen.

10 000 Menschen in der Schweiz sind an multipler Sklerose erkrankt, weltweit sind 2.5 Millionen Menschen betroffen, Frauen erkranken deutlich häufiger als Männer. Doch obwohl viel geforscht wird und laufend neue Medikamente auf den Markt kommen, gibt es wenig klare Therapieempfehlungen. «Die Krankheit ist komplex und verläuft sehr heterogen, von sehr langsam mit wenig Beeinträchtigungen bis sehr schnell und aggressiv», sagt MS-Spezialist Martin. In der Forschung sucht er nach Markern, mit denen sich der Verlauf vorhersagen lässt. Erste Anhaltspunkte liefern Kernspinaufnahmen, die die Entzündungsaktivität, aber auch Schäden im Gehirn zeigen. Damit können die Neurologen die Patienten in vier Subgruppen einteilen: von «wenig Entzündung und wenig Degeneration» bis «viel Entzündung und viel Degeneration».

Noch schlägt sich die verbesserte Prognose nicht in der Therapie nieder, weil es derzeit keine «neuroprotektiven» Substanzen gibt, die Schäden an Nervenzellen verhindern könnten. Erhält eine junge Patientin die Diagnose MS, wählt der Arzt zu Beginn der Therapie eines der entzündungshemmenden Medikamente derzeit nach klassischen Kriterien aus: «Es soll gut wirken und wenig Ne-

benwirkungen haben». Das trifft auf die Immunmodulatoren Interferon und Glatirameracetat (Handelsname Copaxone) zu. Beide Wirkstoffe müssen über Spritzen verabreicht werden, Interferon ein- bis mehrmals pro Woche, Copaxone täglich. «Die jungen Patientinnen sind davon verständlicherweise nicht sehr begeistert», sagt Martin.

#### Neue Substanzen, neue Nebenwirkungen

Dabei gibt es inzwischen mehrere Substanzen, die besser wirken und leichter einzunehmen sind. Fingolimod (Handelsname Gilenya), Fumarsäure (Handelsname Tecfidera) oder Teriflunomid (Handelsname Aubagio) können als Kapsel oder Tablette geschluckt werden. Fumarsäure wurde im März 2013 für die MS-Therapie zugelassen, Teriflunomid ist seit November 2013 und somit erst seit Kurzem in der Schweiz verfügbar. Genau das ist das Problem, so Martin: «Bei Fingolimod wissen wir bereits, dass es im Vergleich zum Interferon mehr und auch schwerere Nebenwirkungen haben kann und die Patienten entsprechend engmaschig kontrolliert werden müssen.»

Mit den beiden neueren Substanzen habe man noch sehr wenig Erfahrung bei der Therapie von MS und kenne deshalb auch mögliche Nebenwirkungen noch nicht ausreichend. Und für keines der verfügbaren Medikamente gibt es Marker, mit deren Hilfe vorhersagbar wäre, ob es wirkt. «Auf Interferon beispielsweise sprechen nur 30 Pro-

zent der Patienten gut an, 30 Prozent schlecht und der Rest mittelmässig», sagt Martin. «Wir suchen nach Genmustern und anderen Markern, mit denen sich das Ansprechen vorhersagen lässt.»

Bis die entsprechenden Marker gefunden sind, bleibt das beste Kriterium für die Wahl der Therapie die Verlaufsprognose auf der Basis von Kernspununtersuchungen. «Wenn wir von vornherein abschätzen können, dass die Erkrankung aggressiv verläuft, setzen wir wirksamere Substanzen ein, auch auf die Gefahr hin, dass sie mehr Nebenwirkungen haben», sagt Martin. Ziel sei es, alle Gewebeschäden zu verhindern, die man verhindern könne. Zeige eine Therapie nach einem halben Jahr keine Wirkung, müsse das «Anlass sein, die Medikation zu überdenken». Gerade bei jungen Patientinnen gelte es, einen individuellen Therapieplan zu erstellen: «Wir wollen optimal behandeln, müssen aber auch berücksichtigen, dass die Frau vielleicht später Kinder haben möchte, und deshalb das langfristige Nebenwirkungsprofil der jeweiligen Therapie in Betracht ziehen.»



**Frauen erkranken deutlich häufiger an multipler Sklerose (MS).**

**Professor Dr. med. Roland Martin**, 56, ist seit 2011 Leitender Arzt in der Neurologischen Klinik und Leiter der Abteilung für Neuroimmunologie und MS-Forschung. Prof. Martin hat über viele Jahre in den Labors der NIH in Bethesda, einem der weltweit grössten biomedizinischen Forschungszentren, gearbeitet. Schwerpunkte seiner Forschung sind die Untersuchung der Krankheitsgrundlagen der MS und die Entwicklung neuer Therapien.



# Entscheidend ist das Volumen des Tumors

**Die Überlebenschancen von Patienten mit fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren lassen sich genauer vorhersagen, wenn das Volumen der Geschwulst berücksichtigt wird. Die Methode gibt auch Auskunft über die Wahrscheinlichkeit von Metastasen.**



**Kopf-Hals Tumoren betreffen den gesamten Schlundbereich.**

Patienten mit einem fortgeschrittenen Tumor im Hals-Kopf-Bereich haben eine ungünstige Prognose: Nur etwa 60 Prozent überleben die ersten drei Jahre nach der Diagnose eines Tumors im Stadium «T4», was «weitest fortgeschritten» bedeutet. Die Einteilung in die Stadien T1 bis T4 erfolgt weltweit nach demselben Kriterium: der anatomischen Ausdehnung des Tumors beziehungsweise seinem Durchmesser. Und trotzdem ist eine genauere Einstufung von nicht operierten T4-Tumoren mit deshalb messbarem Volumen sinnvoll, sagt die Radio-Onkologin Gabriela Studer: «Konzipiert wurde die T-Klassifikation für Chirurgen, doch die T-Stadien umfassen eine grosse Spanne von Tumolvolumina.»

Für den Erfolg einer Strahlentherapie sei jedoch das Volumen eines Tumors, mehr als sein Durchmesser, ein seit Langem bekannter zentraler Parameter. Alle Stadien seien mit Bestrahlung behandelbar, auch solche, die nicht mehr operiert werden könnten. Studer konnte in mehreren

Studien bestätigen, dass sich die Patienten-Gruppe mit bestrahlten T4-Tumoren, basierend auf dem jeweiligen Tumolvolumen, in Subgruppen unterteilen lässt: in solche mit sehr guten, mittelmässigen, ungünstigen und sehr ungünstigen Überlebenschancen.

Von 201 Patienten, die zwischen 2002 und 2013 in der Klinik für Radio-Onkologie behandelt wurden, waren nach drei Jahren noch rund 20 Prozent der Patienten mit einem T4-Stadium und einem Tumolvolumen von über 130 Millilitern am

Leben. Dagegen lebten noch 90 Prozent der T4-Patienten, deren Tumolvolumen kleiner als 15 Milliliter war. «Wenn so ein Patient zu mir in die Sprechstunde kommt, kann ich ihm oft auch bei einem Stadium T4 Hoffnung machen, dass wir ihm helfen können», sagt Gabriela Studer. Selbst bei den ganz grossen Tumoren sei ein Behandlungsversuch meist gerechtfertigt.

## **Je grösser der Tumor, desto eher bilden sich Metastasen**

Im untersuchten Kollektiv zählte etwa je ein Viertel der Patienten mit fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren zur Gruppe mit besonders gross- beziehungsweise kleinvolumigen Geschwülsten; die Hälfte wurde mit mittelgrossen Tumoren diagnostiziert. Das Volumen des Tumors ist nicht nur der wichtigste Faktor für die Überlebenschancen, sondern auch für die Vorhersage, ob sich Metastasen bilden. In einer Studie aus dem Jahr 2008 zeigte sich, dass ein Viertel der Patienten mit einem Tumolvolumen von über 70 Millilitern bereits bei der Diagnose oder im Lauf der ersten zwölf Monate nach Therapiebeginn Metastasen entwickelte. Bei den Patienten mit einem Tumolvolumen von unter 70 Millilitern traten dagegen nur bei vier Prozent Metastasen auf.

**Prof. Dr. med. Gabriela Studer, 50,** ist Stellvertretende Direktorin der Klinik für Radio-Onkologie. Ihr Schwerpunkt in Klinik und Forschung sind Präzisionsbestrahlungen von Kopf-Hals-Tumoren und Sarkomen.

## **Kopf-Hals-Tumoren**

In der Klinik für Radio-Onkologie des UniversitätsSpitals Zürich werden pro Jahr etwa 160 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren in heilender Absicht bestrahlt. Kopf-Hals-Tumoren betreffen den gesamten Schlundbereich bis zur Speiseröhre, die Mundhöhle, die Nase sowie die Nasennebenhöhlen. Männer sind deutlich häufiger betroffen als Frauen – Grund dafür sind andere Trink- und Rauchgewohnheiten. Zwei Drittel der in der Klinik bestrahlten Patienten werden definitiv (ohne Operation) bestrahlt und erhalten meist noch eine simultane Chemotherapie. Etwa ein Drittel wird zusätzlich zur Operation bestrahlt.

**1 Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie**

Tel. +41 (0) 44 255 20 68  
 Fax +41 (0) 44 255 44 11  
 pharmakologie@usz.ch

**2 Klinik für Kardiologie**

Tel. +41 (0) 44 255 87 00  
 Fax +41 (0) 44 255 87 01  
 kardiologie@usz.ch

**3 Institut für Klinische Pathologie**

Tel. +41 (0) 44 255 39 30  
 Fax +41 (0) 44 255 44 16  
 pathologie@usz.ch

**4 Klinik für Gynäkologie / Brustzentrum**

Tel. +41 (0) 44 255 51 50 / +41 (0) 44 255 42 37  
 Fax +41 (0) 44 255 44 05 / +41 (0) 44 255 87 86  
 brustzentrum@usz.ch

**5 Klinik für Urologie**

Tel. +41 (0) 44 255 54 40  
 Fax +41 (0) 44 255 45 55  
 urologie@usz.ch

**6 Klinik für Rheumatologie**

Tel. +41 (0) 44 255 26 87  
 Fax +41 (0) 44 255 44 15  
 rheumaklinik@usz.ch

**7 Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Klinische Ernährung**

Tel. +41 (0) 44 255 36 20  
 Fax +41 (0) 44 255 44 47  
 endodiabetes@usz.ch

**8 Klinik für Infektionskrankheiten und Spitalhygiene**

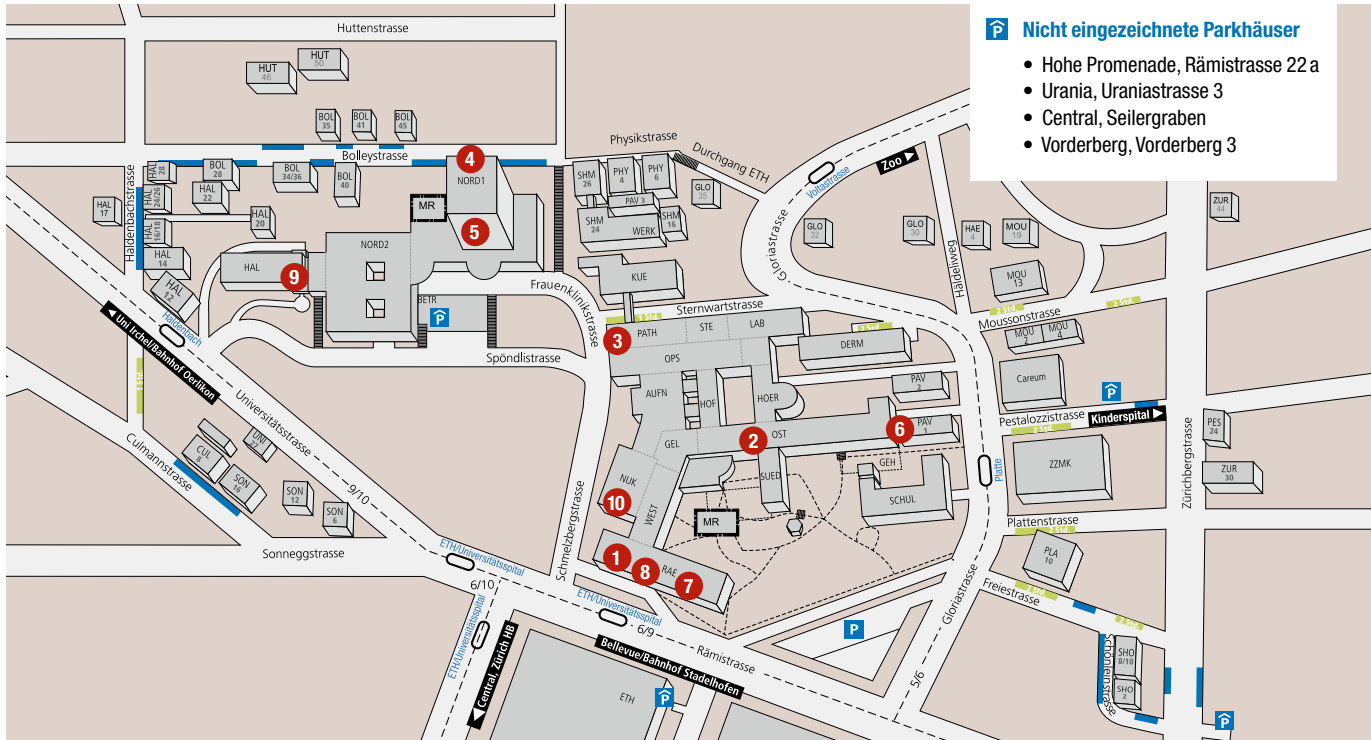
Tel. +41 (0) 44 255 33 22  
 Fax +41 (0) 44 255 44 99  
 infektiologie@usz.ch

**9 Klinik für Neurologie**

Tel. +41 (0) 44 255 55 11  
 Fax +41 (0) 44 255 43 80  
 neurologie@usz.ch

**10 Klinik für Radio-Onkologie**

Tel. +41 (0) 44 255 29 30  
 Fax +41 (0) 44 255 44 35  
 radioonkologie@usz.ch



**Impressum**

Herausgeber: UniversitätsSpital Zürich,  
 Februar 2014

Gesamtleitung: Unternehmenskommunikation  
 Autorin: Helga Kessler  
 Fotos: SciencePhotos / Keystone, BSIP, GettyImages, zVg  
 Art Direction: Partner & Partner AG, Winterthur  
 Druck: NZZ AG, Zürich  
 Auflage: 123 000 Exemplare

UniversitätsSpital Zürich  
 Rämistrasse 100  
 8091 Zürich  
 www.usz.ch  
 info@usz.ch

# Anderen reicht Vorsprung durch Technik. Wir bieten auch Vorsprung durch Wissen.<sup>9)</sup>

**9)** 1833 wurde die Universität Zürich mit der medizinischen Fakultät gegründet. Seit 180 Jahren arbeiten wir täglich hart daran, unseren Wissensvorsprung auszubauen, damit alle davon profitieren.



**UniversitätsSpital  
Zürich**

Wir lösen Gesundheitsprobleme jeder Komplexität und nutzen dabei unseren Wissensvorsprung. Unsere über 8'000 Mitarbeitenden begegnen jährlich mehr als 35'000 stationären und 134'000 ambulanten Patientinnen und Patienten mit Wertschätzung und Menschlichkeit. [www.usz.ch](http://www.usz.ch)