



Interview mit Francis Lévi, französischer Onkologe und Pionier der Chronotherapie

«Wir können Krebsmedikamente verträglicher und wirksamer machen»

Das Interview führte: Martina Huber

Freie Journalistin BR, Olten

Der französische Onkologe und Biomedizin-Professor Francis Lévi widmete seine gesamte Karriere der Chronotherapie. Schon vor Jahren konnte er in klinischen Studien aufzeigen, dass Chemotherapien viel verträglicher sind, wenn sie Krebspatientinnen und -patienten zu bestimmten Tageszeiten verabreicht werden. Dennoch fließen diese Erkenntnisse bisher kaum in die Praxis ein.

Francis Lévi, Sie sind Pionier auf dem Gebiet der Chronotherapie und arbeiten seit den 1980er Jahren daran, Chemotherapien für Krebspatientinnen und -patienten verträglicher und wirksamer zu machen, indem Sie sie zu bestimmten Tageszeiten verabreichen. Wie kamen Sie dazu?

Als ich in den späten 1970er Jahren Medizin studierte, hat man Patientinnen und Patienten noch nicht in ihrer Ganzheit betrachtet, man interessierte sich nur für die kranken Organe. Daher interessierte ich mich auch für den eher ganzheitlichen Ansatz der chinesischen Medizin und fand darüber zum Thema der biologischen Rhythmen. Ich war fasziniert von der Tatsache,

dass ein Krankheitserreger mehr oder weniger pathogen sein kann, abhängig davon, wann er auf den Organismus trifft, und dass auch Behandlungen unterschiedliche Wirkungen haben können, je nachdem, wann sie durchgeführt werden. Diese Konzepte wollte ich innerhalb der westlichen Medizin erforschen.

Erinnern Sie sich an das erste Mal, als Sie eine Patientin oder einen Patienten mit Chronotherapie behandelten?

Ja, das war in den späten 1980er Jahren, bei einem Patienten mit metastasiertem Darmkrebs. Wir verabreichten ihm seine Chemotherapie mit Hilfe einer pro-

grammierbaren Pumpe, die das 5-Fluorouracil über fünf Tage jeweils nachts abgab. Am Ende der Chronochemotherapie rief mich der Patient an und beschwerte sich. Er dachte, er habe nur ein Placebo erhalten, weil er gar keine Nebenwirkungen hatte. Dabei hatte er in Wirklichkeit viel höhere Dosen der Medikamente erhalten, als damals empfohlen wurden.

Welches waren die grössten Erfolge Ihrer Laufbahn?

Wir konnten in randomisierten internationalen Studien aufzeigen, dass die Chronotherapie Krebsmedikamente wesentlich verträglicher und wirksamer machen kann. 5-Fluorouracil beispielsweise ist bis zu fünfmal weniger toxisch, wenn es nachts um 4 Uhr anstatt um 16 Uhr nachmittags oder intravenös mit konstanter Rate verabreicht wird. Auch konnten wir die Anzahl der Patienten, deren Metastasen auf eine Chemotherapie ansprachen, mit Hilfe der Chronotherapie fast verdoppeln. Im Tiermodell konnten wir bei mehr als 30 Krebsmedikamenten nachweisen, dass Toxizität und Wirksamkeit abhängig vom Zeitpunkt der Verabreichung um mehr als 50 Prozent variieren.

Was waren weitere Meilensteine?

Ein weiterer Erfolg steht im Zusammenhang mit der Entwicklung des Krebsmedikaments Oxaliplatin. Als dieses noch in der Entwicklung war, dachte man zunächst, es sei zu toxisch für den Einsatz am Menschen. In Tierversuchen konnten wir die toxischen Effekte

stark reduzieren und die Antitumor-Wirksamkeit erhöhen, indem wir das Medikament nachts, in der Mitte der Aktivitätsphase der Mäuse, verabreichten. Anfang der 1990er Jahre gehörten wir am Paul-Brousse-Spital in Villejuif zu den Ersten, die das Medikament im Rahmen einer klinischen Studie an Krebspatienten einsetzen durften. Die Studien, die wir in den 1990er Jahren leiteten, zeigten zum ersten Mal die Sicherheit und die Wirksamkeit von Oxaliplatin bei Darmkrebspatienten.

Bei Frauen scheint die Chronotherapie nicht gleich wirksam zu sein wie bei Männern ...

In unserer bisher grössten Studie mit 564 Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Darmkrebs, an der 36 Zentren beteiligt waren, fanden wir zunächst keinen Effekt auf die Überlebenszeit. Als wir die Daten

Bei Chronochemotherapie-Protokollen muss das Geschlecht unbedingt berücksichtigt werden.

nach Geschlecht aufschlüsselten, zeigte sich, dass Männer eindeutig von der Chronotherapie profitiert hatten: Sie überlebten im Durchschnitt drei Monate länger, wenn sie das Chronochemotherapie-Protokoll anstatt der konventionellen Chemotherapie erhielten. Frauen jedoch überlebten mit demselben Chronochemotherapie-Protokoll im Vergleich zur konventionellen Verabreichung im Durchschnitt drei Monate weniger lang. Eine Metaanalyse von drei internationalen randomisierten Studien bestätigte 2012 diese Ergebnisse bei 842 Darmkrebspatientinnen und -patienten. Dies machte deutlich, wie wichtig es ist, bei der Gestaltung von Chronochemotherapie-Protokollen das Geschlecht zu berücksichtigen. Wir haben vor kurzem bestätigt, dass dies auch für Irinotecan der Fall ist, sowohl in experimentellen Modellen als auch bei Darmkrebspatienten.

Der Nobelpreis für Medizin ging 2017 an drei US-amerikanische Forscher, die wichtige molekulare Grundlagen zur inneren Uhr entdeckt hatten, und unterdessen scheint es vielfach nachgewiesen zu sein, dass der Faktor Zeit bei Therapien sehr wichtig ist. Dennoch wird Chronotherapie in der Praxis kaum eingesetzt. Weshalb?

Mein Eindruck ist, dass es drei Grundprobleme gibt. Erstens fehlt medizinischen Fachpersonen noch immer das Wissen über die zirkadianen Rhythmen, auch weil es nicht Teil ihrer Ausbildung ist. Zweitens fehlt die Finanzierung klinischer Studien zur Chronotherapie. Solche sind absolut notwendig, um die Ärzteschaft von der Notwendigkeit zu überzeugen,

Zur Person

Prof. M.D. Francis Lévi (1949) ist Onkologe am Paul-Brousse-Spital in Villejuif bei Paris und Pionier der Chronotherapie. Bereits seine Doktorarbeit in Medizin, die er 1976 an der Universität Paris abschloss, widmete er dem Thema Körperuhren und Krebs. Er erhielt ein Forschungsstipendium zur Erforschung der Krebs-Chronotherapie am MD Anderson Hospital (Texas, USA) und am Spital der Universität von Minnesota (1978–1981). Nach seiner Promotion führte er 1982 am Paul-Brousse-Spital die Chronotherapie für Krebspatienten ein. 1993 wurde ihm das Facharzt Diplom für medizinische Onkologie verliehen. Neben seiner klinischen Arbeit leitete er von 2000 bis 2014 die erste Forschungseinheit zu Uhren und Krebs am Nationalen Institut für Gesundheit und medizinische Forschung (INSERM) und baute 2014 als Professor für Onkologie und Biomedizin an der Medical School der University of Warwick auch dort eine Forschungsgruppe zum Thema auf. Im Laufe seiner Karriere hat er 37 klinische Studien zur Chronotherapie koordiniert, darunter internationale Phase-III-Studien, und über 400 Artikel in Fachzeitschriften veröffentlicht.



die Chronotherapie bei ihren Krebspatientinnen und -patienten einzusetzen, aber sie sind sehr teuer. Bei Oxaliplatin hatten wir Glück: Da finanzierte die Industrie unsere klinischen Studien, weil wir die Einzigen waren, die das Medikament einsetzen konnten, da es sonst niemand wollte.

Drittens fehlt eine angemessene Regulierung betreffend Fragen der zirkadianen Zeitsteuerung. Wenn die Zulassungsbehörden nicht verlangen, dass solche Fragen systematisch geprüft werden, führen die Pharmaunternehmen keine Studien durch, die untersuchen, ob die zirkadiane Abstimmung die Toxizität oder Wirksamkeit ihrer Medikamente beeinflusst.

Frustriert Sie das manchmal?

Natürlich! Nach der Entdeckung des ersten Gens der inneren Uhr in *Drosophila* dauerte es fast vierzig Jahre, bis der Nobelpreis für die Entdeckung der Funktionsweise der molekularen zirkadianen Uhren in allen Lebewesen verliehen wurde. Und ich muss sagen, ich bin extrem enttäuscht zu sehen, dass selbst der Nobelpreis nicht viel an der finanziellen Unterstützung geändert hat, die notwendig wäre, um die aktuellen Herausforderungen der Präzisions-Krebs-Chronotherapie anzugehen. In den USA gab es fast nur im Bereich der Grundlagenforschung eine engagierte finanzielle Unterstützung; selbst dort gibt es noch kaum klinische Studien.

Frustrierend ist auch, dass die Firma, die die programmierbaren Pumpen herstellte, die wir für die Verabrei-

chung der Chronotherapie zu Hause benötigen, seit mehr als einem Jahr nicht mehr im Geschäft ist. Ich glaube, dies hing vor allem mit den neuen EU-Vorschriften für Medizinprodukte zusammen; die Firma hätte zu viel investieren müssen, um sie zu erfüllen. Ohne funktionierende Chronotherapie-Pumpen können wir unseren Patienten keine Krebs-Chronotherapie zu Hause anbieten, wie wir es früher getan haben. Im Moment können wir nur ihre zirkadianen Rhythmen messen, als empfindliche Indikatoren für ihren Gesundheitszustand während der Behandlung, und zeitliche oder dosismässige Anpassungen der konventionellen Chemotherapie-Schemata vorschlagen. Dies ist in der Tat ein bedeutender und hoffentlich vorübergehender Rückschritt.

Was wünschen Sie sich für die Zukunft?

Für die Zukunft würde ich mir wünschen, dass alle Krebstherapien an die individuellen Rhythmen von Patientinnen und Patienten und ihrer Tumore angepasst werden. Heute haben wir die Mittel, um diese Rhythmen zu bestimmen und die Dosis und den Zeitpunkt einer Behandlung entsprechend anzupassen. Damit die klinische Chronotherapie wirklich Einzug in die Praxis der Präzisionsonkologie halten kann, bedarf es spezifischer Fördermechanismen, die sich mit den Taktgebern in der Krebsmedizin befassen.

Habe ich noch etwas Wichtiges vergessen zu fragen?

Nein. Aber finden Sie bitte eine Schweizer oder eine andere Firma, die eine neue programmierbare Pumpe mit einer Präzisionsuhr für die Chronotherapie entwickelt. Wir brauchen sie, um die Verträglichkeit und Wirksamkeit der Behandlungen bei unseren Patienten zu verbessern!

Bildnachweis

© Thirasak Phuchom | Dreamstime.com (Symbolbild)
© Porträt: zVg

Prof. M.D. Francis Lévi
Hôpital Paul Brousse
12, avenue Paul-Vaillant-
Couturier
F-94804 Villejuif
F.Levi[at]warwick.ac.uk
francis.levi[at]inserm.fr

Interviewpartnerinnen oder -partner gesucht

Die Autorin begleitete ihre 32-jährige Schwester in den Krebstod. Dabei musste sie erfahren, wie im Internet mit unseriösen Heilversprechen versucht wird, mit Krebspatientinnen und -patienten Geschäfte zu machen. Den Fragen und komplexen Realitäten rund um «falsche Hoffnung» möchte Martina Huber in einer Artikelserie nachgehen und anhand unterschiedlicher Schicksale und Geschichten beleuchten – im Gespräch mit Ärztinnen und Ärzten, Betroffenen und Angehörigen. Interessent/-innen können mit der Journalistin direkt Kontakt aufnehmen: martinahuber9[at]hotmail.com. Bereits erschienene Beiträge der Autorin rund um das Thema Krebs und den Tod finden Sie unter: www.patreon.com/martinahuber