

# Gezielte Therapie auf der falschen biologischen Ebene

## Systemische Neubewertung onkologischer Targeting-Strategien

Von Richard Z. Cheng, MD, PhD  
Chefredakteur, Orthomolecular Medicine News Service (OMNS)

### PRESSEMITTEILUNG

Orthomolecular Medicine News Service, März 2026

## Einleitung

Seit mehr als zwei Jahrzehnten wird der Begriff „zielgerichtete Krebstherapie“ überwiegend als mutationenbasierte, molekular stratifizierte Pharmakotherapie verstanden. Wirkstoffe gegen EGFR-, ALK-, BRAF-, HER2- und jüngst KRAS-Mutationen markieren zweifellos einen echten wissenschaftlichen Fortschritt, der Anerkennung verdient.

Dennoch stellt sich eine grundlegende strukturelle Frage:

**Ist das operative Verständnis von „Targeted Therapy“ auf einer zu engen biologischen Ebene angesiedelt?**

## Präzision ist nicht gleich Breite

Bevölkerungsbasierte Auswertungen in großen onkologischen Kohorten zeigen, dass nur eine Minderheit metastasierter Krebspatienten für genomgesteuerte, mutationenbasierte Therapien überhaupt infrage kommt. Aktualisierte Schätzungen gehen davon aus, dass etwa 13–15 % der Patienten mit metastasierter Erkrankung für eine derartige Behandlung qualifiziert sind – und nur ein Teil dieser Subgruppe erfährt einen klinisch relevanten Nutzen.

Werden strukturelle Limitierungen – einschließlich intratumoraler Heterogenität und zeitlich begrenzter Wirksamkeit infolge erworbener Resistenz – einbezogen, kann der Anteil der Gesamtpopulation metastasierter Patienten, bei denen eine dauerhafte, multiklonale Tumorkontrolle erreicht wird, plausibel in den niedrigen einstelligen Prozentbereich absinken. In einem semi-quantitativen, illustrativen Modell, das in dem zugehörigen Preprint vorgestellt wird, ergeben sich unter konservativen Annahmen effektive Abdeckungsraten („effective coverage“) in der Größenordnung von etwa 2–3 %. Selbst unter optimistischen Annahmen bleibt die mutationenbasierte, zielgerichtete Therapie strukturell nicht in der Lage, einer Mehrheit metastasierter Patienten eine robuste, multiklonale Krankheitskontrolle zu ermöglichen.

Diese Zahlen sind konzeptionell und nicht als endgültig zu verstehen; sie sollen auf die multiplikativen strukturellen Grenzen eines auf einzelne genomische Knoten fokussierten Targetings hinweisen.

**Diese Therapien sind hochpräzise – aber sie sind nicht breit anwendbar.**

Selbst bei therapierelevanten Mutationen limitieren Tumorevolution und intratumorale Heterogenität die Dauerhaftigkeit des Ansprechens. Multiregionssequenzierungen zeigen, dass zahlreiche Mutationen nicht klonal in allen Tumorarealen vertreten sind. Erworbene Resistenz ist somit kein „Versagen“ der Targeted Therapy, sondern eine erwartbare evolutionäre Konsequenz einer selektiven Druckausübung auf einen einzelnen molekularen Knoten.

Präzision an einem genomischen Locus übersetzt sich nicht automatisch in eine umfassende Kontrolle des gesamten Tumorsystems.

**Diese Unterscheidung ist fundamental.**

## Krebs als Systemerkrankung

Maligne Erkrankungen werden nicht ausschließlich durch diskrete Mutationen aufrechterhalten. Mutationen sind in eine übergeordnete biologische Architektur eingebettet, die unter anderem umfasst:

- Metabolische Reprogrammierung
- Redox-Puffer- und Detoxifikationssysteme
- Anpassung an Replikationsstress
- Proteostase-Mechanismen
- Insulin–IGF-Signaltransduktion
- Hypoxische, saure Tumormikroumgebung

Dabei handelt es sich nicht um seltene molekulare Subsets, sondern um **verteilte funktionelle Programme**.

Tumorüberleben und evolutionäre Persistenz beruhen auf dieser geteilten „Überlebensinfrastruktur“.

Wenn Onkologie „Targeted Therapy“ implizit auf mutationenangepasste Pharmakotherapie beschränkt, reduziert sie den Zielbegriff auf eine enge biologische Ebene.

Die Frage lautet nicht, ob genomisches Targeting wirkt, sondern **ob es als übergreifendes Therapiedogma ausreicht**.

## Ein hierarchisches Targeting-Konzept

Der neue Preprint schlägt einen mehrschichtigen Rahmen für onkologische Targeting-Strategien vor:

### Ebene 1 – Genomisches Targeting

Mutationsspezifische Pharmaka, die definierte molekulare Knoten adressieren.  
**Hohe Spezifität, begrenzte Populationsverteilung.**

### Ebene 2 – Redox-Targeting

Ausnutzung tumorassoziierter Vulnerabilitäten in Peroxid-Detoxifikationssystemen.

Pharmakologisches Ascorbat (hochdosierte intravenöse Vitamin-C-Therapie, HDIVC) erreicht Plasmaspiegel von etwa 20–30 mM, Konzentrationen, die enteral nicht erzielt werden können, da orale Gabe üblicherweise auf Spitzenplasmaspiegel im unteren dreistelligen Mikromolarbereich limitiert ist. Dieses mehrere Hundertfache der Exposition verändert das biologische Wirkprofil von Ascorbat grundlegend.

Unter diesen pharmakologischen Bedingungen kann Ascorbat in Anwesenheit redoxaktiver Metallionen extrazellulär Wasserstoffperoxid ( $H_2O_2$ ) generieren. Tumorzellen weisen häufig erhöhte basale Spiegel reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) auf und operieren nahe an der Schwelle oxidativen Stresses.

In einer vergleichenden In-vitro-Analyse von 15 Tumor- und 10 Normalzelllinien zeigten Doskey et al., dass normale Zellen im Mittel etwa doppelt so hohe  $H_2O_2$ -Clearance-Kapazitäten aufwiesen wie Tumorzellen. Die Ascorbat-Sensitivität ( $ED_{50}$ ) korrelierte invers mit den Peroxid-Detoxifikationskonstanten und der Katalaseaktivität, was eine mechanistische Verknüpfung zwischen differenzieller  $H_2O_2$ -Metabolisierung und selektiver Zytotoxizität nahelegt.

Weitere präklinische Daten zeigen, dass pharmakologisches Ascorbat den Eisenstoffwechsel von Tumorzellen stören und den oxidativen Stress insbesondere in KRAS- und BRAF-mutierten Kontexten selektiv erhöhen kann.

**Hierbei handelt es sich nicht um Mutations-Targeting, sondern um Phänotyp-Targeting:** genutzt wird eine verteilte funktionelle Vulnerabilität (Peroxid-Detoxifikationskapazität) anstelle einer seltenen genomischen Alteration.

## **Ebene 3 – Metabolisch-systemische Targeting-Ebene**

Adressierung der Insulin–IGF-Signalachsen, Substratverfügbarkeit und metabolischen Inflexibilität durch ketogene metabolische Therapie und hostgerichtete Modulation.

Die Tumormetabolik ist heterogen, aber quer durch zahlreiche Entitäten verbreitet. Eine pan-kreisläufige TCGA-Analyse von 9.668 Patienten mit 33 Tumorentitäten identifizierte glykolyse- bzw. oxidativ-phosphorylierungsdominierte Phänotypen anhand transkriptomischer Scores und belegte damit, dass metabolische Reprogrammierung einen übergeordneten, entitätsübergreifenden Organisationsmodus darstellt.

Insulin- und IGF-Signalwege aktivieren PI3K–AKT–mTOR-Kaskaden in vielen Malignomen. Epidemiologisch ist Hyperinsulinämie mit einem erhöhten Progressionsrisiko assoziiert, und Komponenten der Insulin/IGF-Signalkaskade werden in einem breiten Spektrum von Tumorentitäten exprimiert. Im Gegensatz zu mutational limitierten Targets stellt die Insulin-Signalisierung eine systemische, wirtseigene Wachstumsregulationsachse dar, die sowohl Tumorzellen als auch deren Mikroumgebung beeinflusst.

Ketogene metabolische Therapie reduziert zirkulierende Insulinspiegel – bei insulinresistenten Patienten oftmals um 30–50 % oder mehr – senkt die Glukoseverfügbarkeit und erhöht die Konzentration von Ketonkörpern. Zahlreiche Tumorzellen zeigen eine relative metabolische Inflexibilität und eingeschränkte Ketonnutzung im Vergleich zu normalem Gewebe, was ein potenzielles, vom Wirt vermitteltes energetisches Differenzial schafft.

**Dies ist kein klonspezifisches Targeting, sondern Ökosystem-Targeting:**  
Modulation von Wachstumssignalen und Substratangebot auf Systemebene statt Blockade eines einzelnen genomischen Knotens.

Jede Ebene wirkt auf einer anderen Organisationsebene der Biologie und adressiert unterschiedliche Vulnerabilitäten.

**Zusammengenommen entsteht eine Hierarchie der Interventionsbreite.**

## **Semi-quantitative Perspektive: Effektive Zielabdeckung**

Der Preprint führt ein konzeptionelles Maß ein, bezeichnet als „Genomic Effective Target Coverage“ (GETC), das folgende Parameter berücksichtigt:

- Populationsanteil mit Therapiezulassung („eligibility“)
- Ansprechrate innerhalb der Zielpopulation
- Zelluläre Abdeckung in heterogenen Tumoren
- Dauerhaftigkeit des Ansprechens

Werden diese Faktoren multiplikativ verknüpft, schrumpft die effektive Abdeckung selbst dann erheblich, wenn die einzelnen Parameter klinisch relevant erscheinen.

Dies ist keine Fundamentalkritik an der Präzisionsonkologie, sondern ein Hinweis darauf, dass **strukturelle Restriktionen sich multiplizieren**.

Hohe molekulare Präzision bedeutet nicht automatisch einen breiten Einfluss auf das Tumorsystem.

## **Neudefinition des Begriffs „Targeted“**

Im gängigen Sprachgebrauch bezieht sich „Targeted Therapy“ vor allem auf molekulare Spezifität – nicht auf populationsweite Effektivität.

Wird Targeting hingegen über die **biologische Ebene** definiert, auf der Vulnerabilitäten ausgenutzt werden, dann sind Redox- und metabolische Interventionen als legitime Formen zielgerichteter Therapie zu verstehen.

Sie adressieren unter anderem:

- Grenzen der H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Detoxifikation
- Katalase-Kapazität
- Insulin–IGF-Wachstumssignalisierung
- Metabolische Substratabhängigkeit

Dies sind keine „unspezifischen“ Ansätze, sondern **biologisch kohärente Targeting-Strategien**, die auf breiteren Ebenen der Tumorarchitektur operieren.

## **Keine Ablösung – sondern Erweiterung**

Das hier skizzierte Rahmenkonzept verwirft genomische Therapien nicht, sondern lehnt ihren **Reduktionismus als alleinige Leitmaxime** ab.

Genomisches, redoxbasiertes und metabolisches Targeting sind keine Konkurrenten, sondern interoperable Ebenen eines hierarchischen Systems.

**Krebsbiologie ist hierarchisch – therapeutische Strategien sollten es ebenso sein.**

Die Zukunft der Onkologie wird vermutlich nicht in einer Entweder-oder-Entscheidung zwischen Präzisionspharmaka und metabolischen bzw. redoxbasierten Ansätzen liegen, sondern in deren Integration in ein systemisches Therapiedoktrin, das die effektive Zielabdeckung innerhalb heterogener Tumorökosysteme erweitert.

**Präzision bleibt unverzichtbar – doch Präzision ohne Breite bleibt unvollständig.**

## Vollständiges Manuskript

Das vollständige Manuskript „Targeted Therapy Has Been Operationalized at a Narrow Biological Level“ ist verfügbar unter:

Cheng, R. Targeted Cancer Therapy Has Been Defined at a Narrow Biological Level—A Hierarchical and Semi-Quantitative Reassessment of Genomic, Redox, and Metabolic Targeting. Preprints 2026, 2026021555.

<https://doi.org/10.20944/preprints202602.1555.v1>

## Über die Orthomolekulare Medizin

Die Orthomolekularmedizin verwendet sichere, wirksame ernährungstherapeutische Maßnahmen zur Bekämpfung von Krankheiten. Weitere Informationen:

<http://www.orthomolecular.org>

### Arzt finden:

Um einen orthomolekularmedizinischen Arzt in Ihrer Nähe zu finden:

<http://orthomolecular.org/resources/omns/vo6no9.shtml>

Der peer-reviewte **Orthomolecular Medicine News Service** ist eine gemeinnützige und nicht-kommerzielle Informationsquelle.

## Redaktionsbeirat

Jennifer L. Aliano, M.S., [L.Ac.](#), C.C.N. (USA)

Albert G. B. Amoa, MB.Ch.B, Ph.D. (Ghana)

Seth Ayettey, M.B., Ch.B., Ph.D. (Ghana)

Ilyès Baghli, M.D. (Algerien)

Greg Beattie, Autor (Australien)

Barry Breger, M.D. (Kanada)

Ian Brighthope, MBBS, FACNEM (Australien)

Gilbert Henri Crussol, D.M.D. (Spanien)

Carolyn Dean, M.D., N.D. (USA)

Ian Dettman, Ph.D. (Australien)

Susan R. Downs, M.D., M.P.H. (USA)

Ron Ehrlich, B.D.S. (Australien)  
Hugo Galindo, M.D. (Kolumbien)  
Gary S. Goldman, Ph.D. (USA)  
William B. Grant, Ph.D. (USA)  
Claus Hancke, MD, FACAM (Dänemark)  
Patrick Holford, BSc (Vereinigtes Königreich)  
Ron Hunninghake, M.D. (USA)  
Bo H. Jonsson, M.D., Ph.D. (Schweden)  
Dwight Kalita, Ph.D. (USA)  
Felix I. D. Konotey-Ahulu, M.D., FRCP (Ghana)  
Peter H. Lauda, M.D. (Österreich)  
Fabrice Leu, N.D. (Schweiz)  
Alan Lien, Ph.D. (Taiwan)  
Homer Lim, M.D. (Philippinen)  
Stuart Lindsey, Pharm.D. (USA)  
Pedro Gonzalez Lombana, M.D., Ph.D. (Kolumbien)  
Diana MacKay (Gifford-Jones), M.P.P. (Kanada)  
Victor A. Marcial-Vega, M.D. (Puerto Rico)  
Juan Manuel Martinez, M.D. (Kolumbien)  
Mignonne Mary, M.D. (USA)  
Dr. Aarti Midha M.D., ABAARM (Indien)  
Jorge R. Miranda-Massari, Pharm.D. (Puerto Rico)  
Karin Munsterhjelm-Ahumada, M.D. (Finnland)  
Sarah Myhill, MB, BS (Vereinigtes Königreich)  
Tahar Naili, M.D. (Algerien)  
Zhiwei Ning, M.D., Ph.D. (China)  
Zhiyong Peng, M.D. (China)  
Pawel Pludowski, M.D. (Polen)  
Isabella Akyinbah Quakyi, Ph.D. (Ghana)  
Selvam Rengasamy, MBBS, FRCOG (Malaysia)  
Jeffrey A. Ruterbusch, D.O. (USA)  
Gert E. Schuitemaker, Ph.D. (Niederlande)  
Thomas N. Seyfried, Ph.D. (USA)  
Han Ping Shi, M.D., Ph.D. (China)  
T.E. Gabriel Stewart, [M.B.B.CH.](#) (Irland)  
Jagan Nathan Vamanan, M.D. (Indien)  
Dr. Sunil Wimalawansa, M.D., Ph.D. (Sri Lanka)

## Redaktionsteam

**Chefredakteur:** Richard Cheng, M.D., Ph.D. (USA)

**Gründer & früherer Herausgeber:** Andrew W. Saul, Ph.D. (USA)

**Associate Editor:** Robert G. Smith, Ph.D. (USA)

**Assistenz-Redakteur:** Michael Passwater (USA)

### **Redaktionsmitarbeiter:**

Thomas E. Levy, M.D., J.D. (USA)

Damien Downing, M.B.B.S., M.R.S.B. (Vereinigtes Königreich)

W. Todd Penberthy, Ph.D. (USA)

Michael J. Gonzalez, N.M.D., Ph.D. (Puerto Rico)

### **Editoren der internationalen Ausgaben:**

Japanische Ausgabe: Atsuo Yanagisawa, M.D., Ph.D. (Japan)

Chinesische Ausgabe: Richard Cheng, M.D., Ph.D. (USA)  
Norwegische Ausgabe: Dag Viljen Poleszynski, Ph.D. (Norwegen)  
Arabische Ausgabe: Moustafa Kamel, [R.Ph](#), P.G.C.M (Ägypten)  
Koreanische Ausgabe: Hyoungjoo Shin, M.D. (Südkorea)  
Spanische Ausgabe: Sonia Rita Rial, PhD (Argentinien)  
Deutsche Ausgabe: Bernhard Welker, M.D. (Deutschland)

**Associate Editoren:**

Arabische Ausgabe: Ayman Kamel, DVM, MBA (Ägypten)  
Deutsche Ausgabe: Gerhard Dachtler, M.Eng. (Deutschland)

**Technik-Redakteure:**

Michael S. Stewart, B.Sc.C.S. (USA)  
Robert C. Kennedy, M.S. (USA)

**Juristischer Berater:** Jason M. Saul, JD (USA)

## Kontakt

Riordan Clinic | [Orthomolecular.org](http://Orthomolecular.org)  
3100 N Hillside Ave  
Wichita, Kansas 67219  
United States

**E-Mail:** [editor@orthomolecular.org](mailto:editor@orthomolecular.org)

**Kommentare und Medienkontakt:** OMNS begrüßt Leserzuschriften, kann aber nicht auf einzelne E-Mails antworten. Leserkommentare werden Eigentum von OMNS und können nach redaktionellem Ermessen veröffentlicht werden.

*Dieser Artikel darf kostenlos nachgedruckt werden, vorausgesetzt (1) es erfolgt eine klare Quellenangabe auf den Orthomolecular Medicine News Service und (2) sowohl der kostenlose OMNS-Abo-Link <http://orthomolecular.org/subscribe.html> als auch der OMNS-Archiv-Link <http://orthomolecular.org/resources/omns/index.shtml> werden aufgenommen.*