

## **Moderne Arzneimittel zielen auf einzelne Proteine**

90% aller Frauen, bei denen der Brustkrebs in einem frühen Stadium entdeckt wird, können heute vollständig geheilt werden, wenn sie in hoch spezialisierten Zentren behandelt werden. Und sogar noch nach dem Auftreten erster Knochenmetastasen beträgt heute die Lebenserwartung von Brustkrebspatientinnen noch viele Jahre.

Überholt ist die Vorstellung, dass es beim Brustkrebs vor allem darum geht, den Tumor so schnell wie möglich aus der Brust zu entfernen, so Prof. Dr. med. Alfons Scharl, Vorsitzender der Kommission Mamma der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, anlässlich einer Forschungskonferenz in München<sup>[1]</sup>. Denn in erster Linie geht es heute darum, den Tumor bereits vor Beginn jeder Therapie so gut wie möglich kennenzulernen. Das bedeutet nicht nur, seine Größe, Lage und möglicherweise befallene Lymphknoten festzustellen, sondern in den Gewebeproben zahlreiche Eigenschaften der Tumorzellen zu untersuchen: Welche Eigenschaften hat der Tumor auf seiner Oberfläche, die einen gezielten Zugriff für einzelne Arzneimittel möglich machen? Kann auf Chemotherapie vielleicht völlig verzichtet werden, oder hat die Patientin vielleicht von der Chemotherapie einen besonders großen Vorteil? Ist es eventuell sinnvoll, bereits vor der Operation eine medikamentöse Behandlung durchzuführen und dadurch den Tumor erheblich zu verkleinern?

Anlässlich einer Forschungskonferenz in München<sup>[1]</sup> diskutierten Expertinnen und Experten aus der Grundlagenforschung, aus Brustkrebszentren und Praxen sowie aus der Statistik, welche Arzneimittel künftig die Behandlung von Brustkrebspatientinnen noch erfolgreicher machen können.

### **Angriff in der Zelle**

Eine Hemmung der Zellteilung bewirken Arzneimittel, die in die Zelle eindringen und von innen einige Tumor-typische Rezeptoren an der Zellwand blockieren<sup>[2]</sup>. Durch eine solche Blockade reagiert die Zelle nicht mehr auf Wachstumsimpulse. Diese Arzneimittel wurden zunächst nur bei Patientinnen mit fortgeschrittener Erkrankung angewendet. Es wird aber inzwischen erprobt, ob sie vielleicht bei manchen Patientinnen gleich zu Anfang der Behandlung eingesetzt werden und einen Vorteil für diese Patientinnen bringen können; denn die Nebenwirkungen fallen deutlich geringer aus als bei einer herkömmlichen Chemotherapie.

Erst vor wenigen Jahren wurde eine Möglichkeit entdeckt, direkt in das Wachstum von Tumorzellen einzugreifen. Hierfür werden Substanzen verwendet, die das Zellprotein „mTOR<sup>[3]</sup>“ hemmen. mTOR hat eine Schlüsselstellung bei der Synthese von Proteinen, von Zellwachstum und Zellteilung. Das Arzneimittel Everolimus, ein mTOR-Hemmer, kann bei Tumorzellen mit Östrogen-Rezeptoren, die auf eine Antiöstrogen-Therapie nach längerer Therapiedauer nicht mehr reagieren, und bei denen deshalb Metastasen aufgetreten sind, die Empfindlichkeit gegen die Standardtherapie wiederherstellen. Erst vor wenigen Monaten wurde das Arzneimittel in Europa für die Behandlung von Brustkrebspatientinnen zugelassen. Es wird in Kombination mit der Antihormontherapie Exemestan angewendet, das die Synthese von Östrogenen hemmt und damit der Zellteilung von Tumorzellen mit Östrogen-Rezeptoren den Boden entzieht.

Eine weitere wichtige moderne Medikamentengruppe für problematische Situationen – Rückfälle, Metastasen – blockiert die Fähigkeit von Tumorzellen, Blutgefäße für den Eigenbedarf zu bilden. Solche neuen Blutgefäße ermöglichen es Tumoren, immer größer anzuwachsen. Die Arzneimittel sind z.B. spezielle Immunglobuline, die gezielt ein

Wachstumsprotein blockieren, das für die Neubildung von Blutgefäßen notwendig ist. Ein solches Arzneimittel, der Antikörper Bevacizumab, ist bisher nur für Patientinnen mit Rückfällen oder Metastasen zugelassen. In Studien wird allerdings derzeit untersucht, in welchen Fällen möglicherweise bereits eine sehr frühe Behandlung hilfreich sein könnte, um das Fortschreiten der Erkrankung zu blocken.

### **Trojanisches Pferd am Zellrand**

Ein neues Therapieprinzip geht noch einen Schritt weiter und kombiniert einen Antikörper, der an einen speziellen Rezeptor (Her2-Rezeptor) auf der Zelloberfläche von Tumorzellen bindet, mit einem Chemotherapeutikum. Der Antikörper wird in die Tumorzelle eingeschleust und gibt dort das Arzneimittel frei. Auf diese Weise bleiben Auswirkungen der Chemotherapie auf den Organismus fast vollständig aus; Tumorzellen jedoch werden maximal geschädigt. Dieses Arzneimittel wird derzeit im Rahmen von klinischen Studien bei Frauen eingesetzt, die trotz herkömmlicher Therapien Rückfälle oder Rezidive erlitten haben. Die Zulassung in den USA und in Europa wird für das Jahr 2013 erwartet. Kombiniert man zwei unterschiedlichen Medikamenten gegen den HER2-Rezeptor (sog. duale Blockade) – dieses Konzept mit einer Chemotherapie, so kann man bei etwa 50% der Patientinnen erreichen, dass der Krebs nach präoperativer Therapie ganz aus dem Körper verschwunden ist, wie Prof Achim Rody, der Direktor der Universitätsfrauenklinik in Lübeck und Co-Chair der COMBAT Konferenz betonte.

„Wir erhoffen und erwarten uns von den vielen neuen Medikamenten erhebliche Fortschritte für unsere Patientinnen“, so Prof. Dr. med. Nadia Harbeck, Leiterin des Brustzentrums der Ludwig-Maximilian-Universität München. „Allerdings müssen wir noch herausfinden, für welche Patientinnen sich die neuen Konzepte am besten eignen, da wir die neuen Arzneimittel mit Therapiekosten von 50-100.000 Euro pro Jahr und mehr nur dort einsetzen können, wo wir einen sicheren Erfolg erwarten können.“ Deshalb werden in Deutschland in Kooperation mit den weltweit führenden Brustzentren zahlreiche klinische Studien durchgeführt, um Antworten auf diese Fragen zu finden und auch optimale Kombinationen unterschiedlicher Arzneimittel herauszuarbeiten.“

---

[1] „Deciphering Breast Cancer“, 5. Conference on Molecular Basics and Therapeutic Implications in Breast Cancer, 23. und 24.11.2012, München. Leitung: Univ.-Prof. Dr. med. Harbeck, München, Univ.-Prof. Dr. Michael Gnant, Wien, Univ.-Prof. Dr. med. Achim Rody, Lübeck.

[2] durch eine Hemmung des Enzyms Tyrosinkinase. Bei Brustkrebs wird der Tyrosinkinase-Hemmer Lapatinib eingesetzt.

[3] mTOR=Mammalian Target of Rapamycin, ein Protein, das entdeckt wurde, als man nach dem Angriffspunkt des Immunblockers Rapamycin suchte. Für die Behandlung von Brustkrebspatientinnen ist seit kurzem der mTOR-Hemmer Everolimus zugelassen.