

Neue Krebsmedikamente

Um die Jahrtausendwende ist eine neuartige Generation von Krebsmedikamenten entwickelt worden. Diese haben den Vorteil, dass sie ausschliesslich Krebszellen attackieren und die gesunden Zellen in Ruhe lassen.

Wissen Sie, was Sie tun können, um bei Ihnen das Risiko für die Entstehung von Krebs zu verringern? Mehr als Sie denken!

1. Die neue Generation von Krebsmedikamenten

Im Jahre 1971 hielt der damalige US-Präsident Richard Nixon eine flammende Rede, mit der er den Krieg gegen den Krebs lancierte («war on cancer»). In den mehr als 45 Jahren seit Nixons Rede wurden Milliardenbeträge an öffentlicher und privater Forschungsgelder in die Krebsforschung investiert. Geht man nach den absoluten Zahlen, dann scheint die Wissenschaft den Krieg gegen Krebs jedoch zu verlieren. Gemäss Statistik der Weltgesundheitsorganisation WHO wurden 2012 rund 14 Millionen Menschen weltweit mit Krebs diagnostiziert, 8 Millionen Menschen starben daran. Für 2018 rechnet die WHO mit 10 Millionen krebsbedingten Todesfällen weltweit. Gründe dafür sind die alternde Bevölkerung sowie Erbanlagen, die Umwelt oder ein nur langsam abnehmender Tabakkonsum.

Die Schweiz bildet dabei keine Ausnahme: Krebserkrankungen liegen hierzulande hinter den Herz-Kreislaufleiden in der Statistik der Todesursachen an zweiter Stelle. Jeder vierte Todesfall ist derzeit auf Krebs zurückzuführen – 2016 waren dies 17'201 Fälle. Je nach Altersklasse steht Krebs als Todesursache sogar an erster Stelle, bei den Männern im Alter 45 bis 84 Jahren, bei den Frauen im Alter von 36 bis 79 Jahren.

2. Neue Ära der Krebsforschung

Zahlen sagen aber nicht alles. Denn trotz dieser düsteren Aussichten hat die Diagnose Krebs in den letzten Jahrzehnten viel von ihrem Schrecken verloren: Heute sind 6 von 10 Krebspatienten fünf Jahre nach der Diagnose noch am Leben. Wissenschaftler sind zudem optimistischer als auch schon, wenn es um die Zukunft der Krebsbekämpfung geht. Eine Heilung der Erkrankung ist zwar in vielen Fällen noch immer nicht in Reichweite, wohl aber eine Linderung, so dass der Patient ein beinahe beschwerdefreies Leben führen kann. Ein Allheilmittel gegen Krebs wird es aber nie geben, denn die Mediziner betrachten mittlerweile jede Krebsform fast wie eine eigenständige Krankheit. Der Begriff Krebs steht also für mehr als 300 verschiedene Krebserkrankungen (Brustkrebs, Hautkrebs, Darmkrebs, etc.). Bösartige Tumore können sich aus beinahe jedem Zelltyp des menschlichen Körpers entwickeln. Eine Heilung muss für jede Krebsform neu entwickelt werden.

Krebs ist charakterisiert durch ein unkontrolliertes Zellwachstum. Gesunde Zellen regulieren ihre Teilung zu Geschwisterzellen sehr genau (kontrollierter Zellzyklus). Denn der Körper kann nur zu einem Ganzen werden, wenn alle Zellen aufeinander abgestimmt sind. Da der Körper aus Billionen von Zellen besteht, ist es unausweichlich, dass in seltenen Fällen eine Zelle aufgrund einer genetischen Veränderung (Mutation) die Kontrolle über ihre Zellteilung verliert. Unkontrollierte Zellen teilen sich schneller als kontrollierte.

Eine Anhäufung von Krebszellen wird als Tumor bezeichnet. Als Folge seines unkontrollierten Wachstums zerstört er das umliegende gesunde Gewebe. Er kann sich über das Blut oder das Lymphsystem verbreiten und in anderen Organen Tochtergeschwülste (Metastasen) bilden. Von der Art und auch der Lage eines Tumors hängt es ab, wie gefährlich ein Krebs ist und wie aggressiv die Therapie sein muss.

Generell stehen vier Formen der Therapie zur Verfügung: die Chirurgie, die Chemo-, die Strahlen- und die Immuntherapie. Oft werden diese Behandlungsformen kombiniert. Die meisten Therapien, die in den 1970er-Jahren gegen Krebs entwickelt wurden und noch heute verwendet werden, greifen die sich rasch teilenden Krebszellen an. Das Wachstum des Tumors wird dadurch gestoppt. Der Nachteil ist jedoch, dass diese Therapien nicht unterscheiden zwischen Krebszellen und gesunden Zellen können. Deshalb haben herkömmliche Therapien oft schwerwiegende Nebenwirkungen. Diese nimmt man in Kauf, weil mit den Medikamenten Leben gerettet werden können.

3. Spezifische Attacke

Die neue, zweite Generation von Krebsmedikamenten, von denen mittlerweile viele auf dem Markt sind, attackieren hingegen spezifisch nur Krebszellen und lassen die gesunden, sich teilenden Zellen in Ruhe. Diese Medikamente wurden entwickelt, um die molekularen Probleme zu lösen, welche zur Entstehung eines Tumors geführt haben.

Zwei bekannte Beispiele solcher Medikamente sind Glivec und Herceptin (für Informationen zu Herceptin siehe Kapitel Monoklonale Antikörper). Glivec wirkt gegen einen Krebs des Blutsystems, die chronisch myeloische Leukämie (CML). An der CML erkranken in den USA und in Europa jährlich je etwa 5'000 Menschen neu, damit zählt sie zu den eher seltenen Krebserkrankungen. Die CML geht nach einer mehrjährigen chronischen Phase in einen fortgeschrittenen Zustand über, der schliesslich in eine explosionsartige Vermehrung von weissen Blutzellen ausartet und zum Tod der Betroffenen führt.

Vor der Entwicklung von Glivec behandelten Ärzte die CML-Patienten meist mit Knochenmarktransplantationen. Das Problem war jedoch, dass es viel zu wenig Knochenmarkspenden gab. Patienten mussten oft monatelang warten. Zudem war nur bei jedem fünften CML-Patienten eine Knochenmarktransplantation möglich. Eine andere Behandlung war die Gabe von gentechnisch hergestellten Interferon – ein körpereigener immunstimulierender Botenstoff mit antiviraler und antitumoraler Wirkung – welche das Überleben zu verlängern half. Interferon wurde aber nicht von allen Patienten gut vertragen.

4. Wichtige Entdeckung in Philadelphia

Den Grundstein für die Entwicklung von Glivec legten die beiden Forscher Peter Nowell und David Hungerford, die 1960 in Philadelphia zeigen konnten, dass bei 95 Prozent aller CML-Patienten ein Stück des Chromosoms 22 fehlt. Dieses mutierte Chromosom wurde nach dem Ort der Entdeckung benannt: Philadelphia-Chromosom (siehe Grafik 5.1). Dies war das erste Mal, dass Forschende den direkten Zusammenhang zwischen einer genetischen Veränderung und der Entstehung von Krebs herstellen konnten.

Mehr als ein Jahrzehnt später wurde entdeckt, dass das fehlende Stück DNA von Chromosom 22 auf das Chromosom 9 gewandert war. Und wiederum verstrich mehr als ein Jahrzehnt bis Forscherinnen und Forschern klar wurde, dass diese Verschiebung der Grund für die Entstehung von CML ist: Durch die Verschiebung der DNA-Stücke werden

zwei Gene neu zusammengesetzt. Die Gene Bcr und Abl sind plötzlich benachbart und bilden das Fusionsprotein Bcr-Abl, ein Onkogen (ein Krebs erzeugendes Gen).

Das Fusionsprotein Bcr-Abl gehört zur Enzymklasse der Tyrosinkinase. Diese Enzyme leiten Signale von ausserhalb ins Innere der Zelle und verstärken sie. Damit reagieren Zellen auf Umwelteinflüsse oder treten mit Nachbarzellen in Kontakt. Geraten diese Proteine ausser Kontrolle, werden falsche Signale weitergegeben, zum Beispiel der fatale Auftrag, sich dauernd zu teilen. Das neue Fusionsprotein Bcr-Abl signalisiert den befallenen Zellen genau dies.

5. STI-571 vs. CML

Die Entwicklung von Glivec zeigt, wie aufwändig die Suche nach dem perfekten Wirkstoff ist: 1990 hat sich über CML und dessen Entstehung so viel Wissen angehäuft, dass auch Forscherinnen und Forscher der Ciba-Geigy (eine Vorgängerin der Novartis) begannen aufzuhorchen. Ein Team unter der Leitung von Alex Matter startete die Suche nach einem Wirkstoff gegen CML. Aufbauend auf früheren Erkenntnissen über Tyrosinkinase entwarfen und testeten sie 350 Verbindungen. Jede Woche entwickelten die Chemiker neue Substanzen, die das Fusionsprotein hemmen sollten, und in fast allen Fällen war das Resultat negativ: Die Substanzen waren giftig. Nach jahrelangen Recherchen stach jedoch eine Substanz mit der Abkürzung STI-571 besonders hervor. STI-571 stoppte in Experimenten mit Zellen die Entstehung von Leukämie am effektivsten und zeigte wenige unerwünschte Wirkungen. Auch erste Tests an Mäusen verliefen positiv.

Im April 1999 folgte ein nächster Meilenstein. Zu diesem Zeitpunkt kamen sehr überzeugende Testresultate auf das Pult der Verantwortlichen. Forschende hatten nach jahrelanger Forschung im Labor STI-571 erstmals an Menschen getestet: Bei allen setzte eine unmittelbare gesundheitliche Verbesserung ein. Bei Novartis hatte das Medikament nun oberste Priorität, die Produktionsstätte im irischen Ringaskiddy wurde aufgebaut, obwohl abschliessende Resultate über die Wirksamkeit des Präparates noch nicht vorlagen.

Im Dezember 1999 lief die Phase II für STI-571 an, in der die Substanz an 500 CML-Patienten getestet wurde – mit erfolgreichem Ausgang. Am 27. Februar 2001 reichte Novartis die Unterlagen bei verschiedenen Gesundheitsbehörden zur Prüfung ein. Nur zehn Wochen später gab die amerikanische Gesundheitsbehörde FDA grünes Licht: Das Medikament namens Glivec wurde rezeptpflichtig zugelassen.

Hunderttausende Patienten haben seither von Glivec profitiert. Das Medikament wurde mittlerweile auch für die Behandlung anderer Krebsarten zugelassen, etwa für einen seltenen Magen-Darm-Krebs.

6. In 40 Jahren zum Medikament

Die Entwicklung von Glivec ist in zweierlei Hinsicht erwähnenswert: Erstens, weil das Beispiel zeigt, wie lange die Erforschung und Entwicklung eines Medikamentes dauern können, in diesem Fall 40 Jahre. Zweitens zeigt Glivec, wie das Wissen über die molekulare Entstehung einer Krebsart zu einem erfolgreichen Medikament geführt hat.

Das Problem ist allerdings, dass die meisten Krebsarten auf mindestens vier bis fünf verschiedenen Mutationen beruhen und nicht nur auf einer. CML ist da eher eine Ausnahme. Deshalb setzen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler auf die Karte

Kombination: Je mehr Angriffspunkte den Forschenden bekannt sind, desto gezielter können sie auf den jeweiligen Krebs eingehen.

Dies ist prinzipiell keine neue Idee. Kombinationstherapien sind heute Standard bei vielen Krebstherapien. Aber die meisten Therapien bauen noch immer auf bestehende, nicht-spezifische Medikamente. Die Aufgabe der Forschenden besteht nun darin, die neuen Krebsmedikamente erfolgreich miteinander zu verbinden, so dass am Ende – so die Vision – für jede Krebsart eine massgeschneiderte Therapie zur Verfügung steht.

7. Diagnose und Therapie gehen Hand in Hand

Einher mit der Entwicklung neuer Therapieoptionen gehen auch die Fortschritte bei der Diagnose. Denn zunächst einmal muss dem Arzt klar sein, an welcher der vielen verschiedenen Krebsarten der Patient leidet und welche genetischen Mutationen zur Krankheit geführt haben. Erst danach kann eine erfolgreiche Therapie gestartet werden.

Solche diagnostischen Untersuchungen werden heute oft mit Gentests durchgeführt. Gentests leisten zwei Dinge, die wichtig für die Krebsdiagnose sind: Sie können Mutationen in einzelnen Genen feststellen. Gleichzeitig können sie Tausende von Genen auf ihre Aktivität prüfen – sie zeigen so dem Arzt, welche Gene in einem Tumor aktiver sind, als sie sein sollten, und welche weniger. Dies ist eine entscheidende Information, wenn es darum geht, die richtige Therapie auszuwählen.

8. Ethische Aspekte: Neue, wirksame Medikamente sind teuer

Wieviel dürfen zusätzliche Lebensjahre kosten? 10'000 Franken? 100'000 Franken? Wer soll und darf darüber entscheiden? Und wer soll die teuren Medikamente bezahlen?

Neue Krebsmedikamente haben dazu beigetragen, dass die Diagnose Krebs heute etwas von ihrem Schrecken verloren hat. Beim Brustkrebs zum Beispiel wurden in den letzten Jahren wesentliche Verbesserungen erzielt: Bis Ende der 1970er-Jahre wurden Brustkrebspatientinnen ausschliesslich chirurgisch behandelt, meist musste die betroffene Brust amputiert werden. Heute wird aus vielen Behandlungsoptionen eine individuelle Therapie zusammengestellt. Durch eine medikamentöse Nachbehandlung kann das Wiederauftreten des Tumors vielfach verhindert oder zumindest hinausgezögert werden.

Die neuen Medikamente haben jedoch ihren Preis: Aufgrund der aufwändigen Forschung und Entwicklung sind neue Medikamente oft sehr teuer. Insbesondere in Ländern, in denen es keine obligatorische Krankenversicherung gibt, können sich nichtversicherte Patienten eine solche Behandlung meist nicht leisten. Gerade bei lebensbedrohlichen Krankheiten ist der rasche Zugang zu neuen Medikamenten aber wichtig. Verschiedene Pharmafirmen versuchen hier mit entsprechenden Programmen Abhilfe zu schaffen und geben die Medikamente verbilligt ab.

Trotzdem stellen manche Onkologen, Patientenorganisationen und Gesundheitsökonominnen die zusätzlichen Kosten für verschiedene neuartige Medikamente infrage, vor allem wenn ein Präparat keine Heilung, sondern nur einen Aufschub bringt.

Hier gilt es, verschiedene Faktoren gegeneinander abzuwägen: Ein neues Medikament kann sehr teuer sein, aber wenn dadurch eine Heilung möglich ist, können insgesamt die Kosten geringer ausfallen als mit der bisherigen Behandlung insbesondere bei chronischen Erkrankungen. Allerdings ist eine Heilung bei Krebs nicht immer möglich. Daher werden derzeit Preismodelle getestet, bei denen das Medikament nur bezahlt werden muss, wenn es auch tatsächlich wirkt.

Weitere Informationen finden Sie unter: biotechlerncenter.interpharma.ch

Arbeitsblatt

Verständnisfragen zum Text

- Wie viele verschiedene Krebsarten unterscheiden Ärzte?

(Antwort: Es werden heute mehr als 300 Krebsarten gezählt.)

- Welche Therapien wurden vor allem in der ersten goldenen Ära der Krebsforschung in den 1970er-Jahren entwickelt?

(Antwort: Die meisten Therapien, welche in den 1970er-Jahren entwickelt wurden, greifen die sich rasch teilenden Zellen an.)

- Wie unterscheiden sich neue Therapien von den älteren Therapien?

(Antwort: Neue Krebsmedikamente erkennen in der Regel den Unterschied zwischen einer sich teilenden Zelle und einer Krebszelle.)

Gruppenarbeiten

Entwerfen Sie ein Poster mit den wichtigsten Fakten zu folgenden Krebsarten: Brustkrebs, Darmkrebs, Hautkrebs, Lungenkrebs. Gehen Sie dabei vor allem auf die Frage ein: Was kann man tun, damit Krebs nicht entsteht? Informationen dazu finden Sie bei [Krebsliga Schweiz](#) (Prävention), der [WHO](#) und dem Bund ([Todesursachen der Schweizer Bevölkerung](#)).

Experiment Nichtrauchen

Teilnahme am [Experiment Nichtrauchen](#)

Krebs und Zellzyklus

Wenn Krebs entsteht, teilen sich Zellen unkontrolliert, das heisst, die Kontrolle über den Zellzyklus ging verloren. Das [Zellzyklus-Spiel](#) zeigt spielerisch, wie der Zyklus abläuft.

Diagnose/Gen-Tests

Einen [Gen-Test am Computer](#) per Mausclick herstellen

Wie werden Gen-Chips hergestellt?

<https://www.youtube.com/watch?v=xWKiVnpUCWQ>

Dokumente

Weitere [Informationen zu Glivec](#)

Links

[Krebsliga Schweiz](#)

Buch: Krebs in der Schweiz ([kostenlos bestellen](#))

[Die Zelle](#), begehbare Modell einer ca. 300'000-fach vergrösserten menschlichen Körperzelle