

Neue Wege in der Krebstherapie: Anti-Angiogenese: Blockiert die Versorgungspipelines des Tumors

Zu den vielversprechendsten therapeutischen Konzepten gehört die Blockade der Botenstoffe oder Rezeptoren (Anti-Angiogenese), die das Wachstum neuer Blutgefässe zur Nährstoffversorgung des Tumors begünstigen. Die Klinik für Tumorbiologie, Freiburg im Breisgau, hat sich – zusammen mit anderen Institutionen – an der Erforschung und Entwicklung solcher Therapieansätze beteiligt. Die SZE befragte Dr. med. Joachim Dreves, Oberarzt an der Klinik für Tumorbiologie und dort verantwortlich für Forschung und klinische Studien, zum Stand der Dinge.

SZE: Herr Dr. Dreves, was versteht man unter Anti-Angiogenese?

Dr. med. Joachim Dreves: Alle Therapien, die es bisher standardmässig gibt, Hormontherapie, Chemotherapie, Strahlentherapie und selbst die Chirurgie, zielen auf die Tumorzelle ab: Sie wollen die Tumorzelle direkt zerstören. Die Chemotherapie wird in hohen Dosierungen gegeben, um die Tumorzellen zu töten, die Hormontherapie geht an die Oberflächenrezeptoren oder an andere Strukturen auf der Tumoroberfläche, um sie entsprechend zu verändern, und die Strahlentherapie soll die Tumorzellen, die sich teilen, zerstören.

Die Anti-Angiogenese geht einen Umweg: Sie behandelt nicht die Tumorzellen, sondern die Gefässzellen des Tumors. Dies basiert auf der Überlegung, dass jeder Tumor nur bis zu einer gewissen Grösse von etwa 2–3 mm² ohne Gefässe wachsen kann. Solche winzigen Tumoren, die niemals relevant zu werden brauchen, kann jeder von uns bereits in sich tragen; zumindest Tumorzellen hat jeder in sich. Es sind Gen-Veränderungen notwendig, die es diesen Zellen überhaupt erlauben zu wachsen. Und dann können sie

den nächsten Schritt vollziehen und bis zu 2 oder 3 mm² wachsen. Bis dahin ernähren sich die Tumorzellen durch Diffusion über das umliegende Gewebe mit Sauerstoff und Nährstoffen. Dann ist aber mit dieser Form der Ernährung aus physikalischen Gründen Schluss. Über diese Grösse hinaus benötigt der Krebs Anschluss an die Gefässe. Und diesen Anschluss und damit auch die Metastasenbildung will die Anti-Angiogenese verhindern.

Sind so kleine Tumoren überhaupt nachweisbar?

Nein, das Kleinste, was man mithilfe der Kernspintomografie schafft, sind mehrere Millimeter, also deutlich über diesen winzigen Tumoren. Man hat dann noch die PET-Untersuchung, eine indirekte Untersuchung, indem man die Stoffwechselaktivität über den Zucker nachweist, die so genannte FDG-PET, aber diese Tumoren sind ja nicht stoffwechselaktiv, jedenfalls nicht aktiver als das umliegende Gewebe, und leuchten dort deshalb auch nicht heraus. Das heisst, diese Tumore, die jeder in sich trägt, sind überhaupt nicht nachweisbar. Trotzdem gibt es viele Scharlatane, die behaupten, sie könnten das.

Wie erlangt der Tumor den notwendigen Gefässanschluss?

Bis 1970 hat man geglaubt, der Tumor wachse zu den Gefässen hin. Heute weiss man, dass dem nicht so ist. Der Tumor sendet Botenstoffe aus, die dann an die Gefässe andocken und diese anregen, wieder zu wachsen, was in einem erwachsenen Organismus eigentlich sehr ungewöhnlich ist. Dummerweise wachsen die Gefässe auch noch zielgerichtet, sozusagen als Versorgungspipelines, zum Tumor hin. Damit hat der Tumor den Gefässanschluss und dadurch auch die Möglichkeit, an Sauerstoff und Nährstoffe zu kommen, zu wachsen und zu metastasieren.

Welche Möglichkeiten zur Blockierung der Angiogenese existieren?

Die Molekularmedizin hat seit den Siebzigerjahren hier neue Forschungsmöglichkeiten und -richtungen aufgezeigt: Wir kennen heute die Botenstoffe, gegen die inzwischen Medikamente entwickelt wurden. Mit den Möglichkeiten, die wir heute haben, können wir den tumoreigenen Botenstoff mit einem Antikörper blockieren, sobald er vom Tumor freigesetzt wird. Es gibt aber auch Antikörper gegen den Rezeptor, also gegen die Andockstelle auf der Gefässzelle. Schliesslich gibt es sehr kleine Moleküle, die in der Lage sind, den Rezeptor in der Gefässzelle zu blockieren.

Ein Antikörper gegen den wichtigsten an der Angiogenese beteiligten Botenstoff VEGF («Vascular Endothelial Growth Faktor»), das so genannte Avastin, ist heute in Phase III und wurde in diesen Tagen in den USA zugelassen. Daher ist das allgemeine Interesse in den letzten Monaten auch so gestiegen. Dies ist die erste Untersuchung an einer relevanten Zahl von Menschen, die tatsächlich bewiesen hat, dass mit der Zugabe eines solchen Medikaments zu einer Chemotherapie das Leben signifikant verlängert werden kann. Damit ist auch der Beweis geführt, dass dies nicht nur ein theoretisches Konzept ist, welches schön in Tieren funktioniert, sondern tatsächlich dem Menschen etwas bringt. Trotz vieler neuer Entwicklungen in der Chemo- und Hormontherapie in den letzten 20 Jahren ist das ein bahnbrechender Erfolg. So etwas hat es seit vielen Jahren nicht gegeben.

Offenbar sind bereits weitere neue Substanzen in Sicht?

Ja, der Stoff, für den das jetzt gezeigt wurde, ist schon fast wieder ein altertümliches Modell. Wir haben inzwischen eine zweite Substanz, das PTK, das zusammen mit den Firmen Schering und Novartis hier in der Klinik entwickelt wurde. Der Ursprung dieser Substanz kommt aus Basel. Sie befindet sich momentan noch in Phase III und wird wohl nächstes Jahr zugelassen. Es handelt sich um kleine Moleküle, die den Rezeptor so blockieren, dass zwar der Botenstoff binden kann, die Botschaft jedoch nicht übermittelt wird. Es scheint so zu sein, dass bei diesem Tyrosin-Kinase-Hemmer der Mechanismus noch wirksamer ist und vor allem noch weniger Nebenwirkungen zeigt. Zudem sind diese kleinen Moleküle gut wasserlöslich und können als Tabletten genommen werden. Im

Augenblick arbeiten wir an der dritten Generation, das sind noch effektivere und noch wirksamere Substanzen. Sie befinden sich noch in der Phase I. In der klinischen Entwicklung neuer Substanzen zur Angiogenese-Hemmung sind wir weltweit sicherlich mit führend.

Gibt es einen «optimalen Zeitpunkt» für die Anwendung solcher Substanzen?

Bei Brustkrebs gelten nach Operation und Behandlung 60 Prozent der Betroffenen als geheilt, aber man weiss, bei 40 Prozent kann der Krebs wiederkommen. Um dies vorbeugend zu verhindern, macht man Chemotherapie, Strahlentherapie und Hormontherapie. Diese neuen Medikamente sind da an der richtigen Stelle. Denn



Innenhof der Klinik für Tumorbiologie in Freiburg im Breisgau

wenn eine Zelle übrig geblieben ist, lässt sich damit verhindern, dass sie an den Gefässen andockt. Es heisst auch: Je früher, desto besser. Wir können nur das Neuandocken von Gefässen hemmen, denn Gefässe, die noch in Entwicklung sind, brauchen diesen Botenstoff noch. Hat der Tumor jedoch eine gewisse Grösse, besitzt er bereits viele Gefässe. Man sieht zwar eine gewisse Rückbildung des Tumors, diese ist aber nicht komplett. Gegenüber der Chemotherapie, bei der es ja auch zu Rückbildungen kommt, hat die neue Therapie den Vorteil, dass Rückbildungen viel länger anhalten, und zwar teilweise über viele Monate – ohne die Nebenwirkungen einer Chemotherapie. Allerdings wirkt sie nicht bei jedem Menschen, und wir sind dabei zu untersuchen, warum das so ist.

Für diese neuen Substanzen gelten leider dieselben Kriterien wie für die Entwicklung und Tests der Chemotherapien, obwohl sie ja eigentlich keine toxischen Substanzen sind und wir viel weniger Nebenwirkungen haben. Man sollte sie deshalb sinnvollerweise schon viel früher, also prophylaktisch, einsetzen dürfen. Allerdings arbeitet man da gegen dicke bürokratische Mauern, und es wird noch lange dauern, bis ein Umdenken einsetzt.

Durch welche Massnahmen lässt sich die Anti-Angiogenese unterstützen?

Grundsätzlich sollen Patienten, die in solchen Studien einbezogen sind, möglichst wenig zusätzliche Medikamente bekommen. Auch pflanzliche Stoffe, zum Beispiel Mistelextrakte, sollen nicht gegeben werden, da die Wechselwirkungen überhaupt nicht abzuschätzen sind. Vitamine sind zwar grundsätzlich erlaubt, aber auch hier muss man vorsichtig sein. Es gibt eine Studie, die gezeigt hat, dass Vitamin E ebenfalls gegen Gefässwachstum wirksam sein soll. Das ist ein erster Hinweis, dass es auch aus dem Bereich der Vitamine durchaus Einfluss auf die Gefässe geben könnte. Es gibt aber auch Medikamente, die uns schon lange begleiten und auf Gefässe wirksam sein können. In Amerika wurde in einer Studie gezeigt, dass die Menschen bei langjähriger Aspirin-Einnahme deutlich seltener Darmkrebs bekamen als andere. Heute weiss man, dass Aspirin ein spezielles Enzym blockiert, das zum Auswachsen der Blutgefässzellen in Richtung Tumor benötigt wird. Es werden heute auch Schmerzmedikamente wie COX-II-Hemmer eingesetzt, um die Angiogenese zu hemmen. Auch die altbekannte Chemotherapie wird zur

Blutgefässhemmung eingesetzt. Bei der Chemotherapie muss man ja immer wieder Pausen einlegen, damit sich die Zellen erholen können. Auch die Gefässzellen erholen sich natürlich, und sie erholen sich sogar übermässig gut, wie man aus Tierversuchen weiss. Wir können die Chemotherapie aber auch anders einsetzen, nämlich nicht, um die Tumorzelle zu zerstören, sondern wir optimieren sie so weit, dass es nur zur Zerstörung der Gefässzellen kommt. Dafür brauchen wir geringste Dosierungen, winzige Prisen der Chemotherapie. Gefässzellen sind viel empfindlicher als Tumorzellen, die im direkten Vergleich in der Petrischale für manche Substanzen um das 100 000fache weniger empfindlich sind. Also lässt sich die Dosis deutlich reduzieren, was natürlich auch die Nebenwirkungen vermindert. Man gibt kleine Dosen, und diese dafür täglich. Zu dieser so genannten «metronomischen Chemotherapie» laufen ebenfalls viel versprechende Untersuchungen.

Ein weiteres neues Konzept wird von einer anderen Gruppe hier in der Klinik angewendet. Hier wird die Chemotherapie so verändert, dass sie sofort ans Albumin im Blut gebunden wird. In dieser gebundenen Form kann die Chemotherapie weder Wirkung noch Nebenwirkung entfalten. Tumorgefässe haben grosse Poren, und man weiss, dass Albumin sich durch diese Porenlöcher zwängt und sich so im Tumor anzureichern vermag. Viele Tumorpatienten haben deshalb nur wenig Albumin im Blut, da es im Tumor verschwindet. Im Tumor herrscht saures Milieu, und dies sorgt dafür, dass sich die Chemotherapie dort vom Trägermolekül Albumin ablösen wird. Das heisst, wir bekommen viel mehr Substanz direkt in den Tumor, erhalten damit eine verbesserte Wirksamkeit und schonen gleichzeitig das gesunde Gewebe. In Tierversuchen ist dieser Behandlungsansatz bereits bewiesen, am Menschen läuft der Versuch zur Zeit. ■

Das Interview führte Dr. Klaus Duffner, Freiburg/Brsg., im Auftrag der SZE.