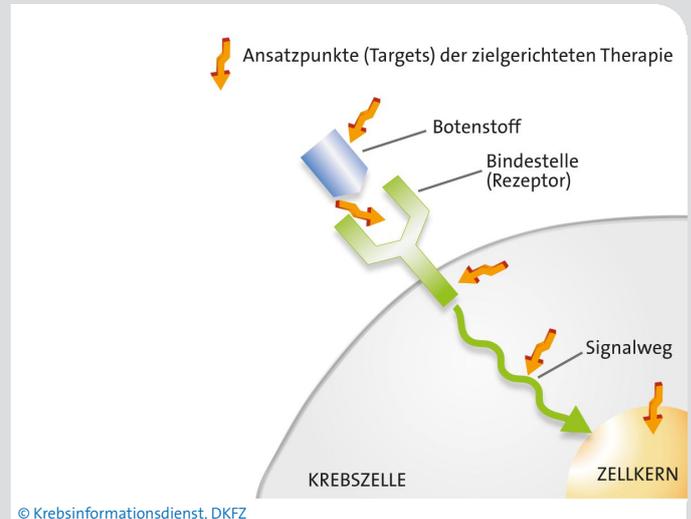


ZIELGERICHTETE KREBSTHERAPIEN: Wie funktionieren sie?

- **Zielgerichtete Therapien (englisch: targeted therapies) richten sich gezielt gegen Strukturen wie z.B. veränderte Eiweiße in oder auf Tumorzellen, die Wachstum, Teilung oder Überleben der Krebszellen fördern. So hemmen sie das Tumorwachstum.**
- **Nur wenn der Tumor diese Zielstrukturen hat, kann ein Patient von der jeweiligen zielgerichteten Behandlung profitieren.**
- **Ärzte setzen zielgerichtete Wirkstoffe allein oder in Kombination mit Chemo-, Strahlen- oder Immuntherapie ein.**
- **Nicht für jede Tumorart stehen zielgerichtete Medikamente zur Verfügung.**
- **Auch zielgerichtete Therapien können ernsthafte Nebenwirkungen hervorrufen.**



ALLGEMEINE INFORMATIONEN

➔ Zielgerichtete Therapien – was ist damit gemeint?

Zielgerichtete Therapien (englisch: targeted therapies) sind eine neuere Form der medikamentösen Krebstherapie. Die Wirkstoffe hemmen Vorgänge auf Zellebene, die eine zentrale Rolle beim Tumorwachstum spielen. Das tun sie, indem sie ganz gezielt einzelne Enzyme, Andockstellen oder andere genau definierte Zielstrukturen ansteuern. Oft muss zuerst untersucht werden, ob die Krebszellen dieser Strukturen überhaupt tragen, denn nur dann kann die zielgerichtete Therapie wirken.

Damit ist die zielgerichtete Therapie wichtiger Bestandteil der personalisierten Therapie, die an die genauen Erkrankungseigenschaften Betroffener angepasst wird. Über diese Form der Therapie informiert Sie der Krebsinformationsdienst im Informationsblatt „Personalisierte Krebstherapie, Präzisionsonkologie, Tumor-Genomsequenzierung“.

➔ Einsatz zielgerichteter Krebstherapien

Ärzte setzen zielgerichtete Therapien inzwischen bei der Behandlung verschiedenster Krebserkrankungen ein – allein oder in Kombination mit Chemo-, Strahlen- oder Immuntherapie.

Als sehr wirkungsvoll hat sich beispielsweise eine zielgerichtete Therapie bei bestimmten Formen von Blutkrebs (Philadelphia-Chromosom-positive Leukämien) erwiesen. Auch für Tumoren verschiedener Organe stehen zielgerichtete Wirkstoffe zur Verfügung. Beispiele sind Nieren-, Darm-, Lungen- und Brustkrebs sowie schwarzer Hautkrebs (Melanom). Bei diesen Tumoren kommen zielgerichtete Wirkstoffe häufig zum Einsatz, wenn die Erkrankung bereits fortgeschritten ist. Bei einzelnen Krebserkrankungen wie Brustkrebs werden zielgerichtete Wirkstoffe aber auch schon in frühen Stadien eingesetzt.

Nicht für alle Krebsarten gibt es zugelassene zielgerichtete Medikamente.

Auch wenn ein zielgerichtetes Medikament für eine Krebserkrankung zugelassen ist, ist sein Einsatz oft an die Bedingung geknüpft, dass die Zielstruktur für dieses Medikament mit einem entsprechenden „Biomarker-Test“ nachgewiesen werden konnte.

➔ Nebenwirkungen zielgerichteter Therapien

Zielgerichtete Therapien sollen möglichst nur die Krebszellen angreifen. Teilweise kommen die Zielstrukturen der neuen Wirkstoffe jedoch auch in gesunden Zellen vor. Deshalb können auch zielgerichtete Therapien Nebenwirkungen haben. Dazu gehören zum Beispiel Hautausschlag, Nagelveränderungen, aber auch Herz-Kreislauf-Probleme oder Magen-Darm-Beschwerden.

ARTEN ZIELGERICHTETER MEDIKAMENTE

Viele der derzeit vorhandenen zielgerichteten Medikamente gegen Krebs lassen sich nach ihrem Aufbau in eine von zwei Klassen einteilen: in Antikörper und in sogenannte kleine Moleküle („small molecules“).

Antikörper sind große Eiweiße, wie sie auch vom körpereigenen Immunsystem hergestellt werden. Sie können gut an Zielstrukturen oben auf der Zelloberfläche binden und sie blockieren, z. B. an ein bestimmtes Rezeptor-Eiweiß. Meist benutzt man sogenannte monoklonale Antikörper, die genau baugleich sind. Antikörper-Präparate können als Infusion oder auch als Spritze unter die Haut gegeben werden. Die Namen der Antikörper enden auf „-ab“, kurz für die englische Bezeichnung antibody.

Soll eine Zielstruktur innerhalb der Zelle blockiert werden, setzt man dagegen kleine Moleküle ein, die problemlos in die Zielzellen aufgenommen werden können. Ein Beispiel

für solche kleinen Moleküle sind die Tyrosinkinasehemmer, kurz TKIs. Kleine Moleküle können oft auch als Tablette genommen werden. Die Namen für kleine Moleküle enden auf „-ib“. Hemmt ein Arzneistoff mehrere Kinasen, sprechen Fachleute von Multikinasehemmern. Hierzu gehören beispielsweise Sunitinib und Sorafenib.

WIRKPRINZIPIEN

→ Wachstumssignale unterdrücken

Vereinfacht ausgedrückt, wachsen und vermehren sich Zellen, wenn sie Signale von außen durch Botenstoffe (sogenannte Wachstumsfaktoren) bekommen. Diese Botenstoffe binden an Schaltstellen (Rezeptoren) auf der Zelloberfläche. Die Rezeptoren geben Botschaften ins Zellinnere weiter, wo sie – ähnlich wie bei einem Staffellauf oder einer umfallenden Domino-Reihe – Signalübertragungsketten in Gang setzen. Experten sprechen von „Signaltransduktion“. Die Signale lösen am Ende Vorgänge aus, die für das Überleben und die Vermehrung der Zellen notwendig sind.

In Krebszellen sind solche Signalwege oft dauerhaft angeschaltet. Das kann durch Veränderungen verschiedenen Stellen eines Signalwegs geschehen. Diese Stellen sind mögliche Angriffsziele zielgerichteter Krebsmedikamente – der sogenannten **Signaltransduktionshemmer**. Das können monoklonale Antikörper sein, die direkt den Rezeptor oder sogar den Botenstoff blockieren, aber auch kleine Moleküle wie die Kinasehemmer, die im Zellinneren auf Enzyme im jeweiligen Signalweg wirken.

Beispiele für Antikörper, die Wachstums-Signale unterbinden, sind Trastuzumab oder Cetuximab. Beispiele für kleine Moleküle sind die Tyrosinkinasehemmer Imatinib, Gefitinib, Erlotinib oder Neratinib, mTOR-Hemmer wie Everolimus oder die sogenannten CDK4/6-Hemmer Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib.

Auch viele antihormonelle Medikamente, die zur Behandlung von Brustkrebs oder Prostatakrebs eingesetzt werden, rechnen einige Experten zu den Signaltransduktionshemmern: Sie hemmen Wachstumssignale durch Östrogene.

→ Den Tumor „aushungern“

Wie jede Zelle benötigen Tumorzellen Sauerstoff und Nährstoffe, um zu überleben und sich zu vermehren. Ab einer bestimmten Tumorgöße müssen Tumorzellen deshalb die Neubildung von Blutgefäßen, die Angiogenese, anregen. **Angiogenesehemmer** hemmen die Neubildung von Blut-

gefäßen. Sie verhindern so, dass der Tumor weiter wächst. Die Besonderheit ist hierbei, dass die Medikamente nicht (nur) auf die Krebszellen wirken, sondern auf Blutgefäßzellen. Beispiele sind der monoklonale Antikörper Bevacizumab und Multikinasehemmer wie Sorafenib und Sunitinib.

→ Den Eiweiß-Abbau der Zelle blockieren

Damit die Zelle sich regelmäßig teilen kann, baut sie geschädigte oder nicht mehr benötigte Eiweißmoleküle ab. Diese Aufgabe übernimmt ein großer Enzymkomplex, das sogenannte Proteasom. Außerdem spielt der Abbau von verschiedenen Eiweißen durch das Proteasom auch eine wichtige Rolle bei der Signalübertragung in der Zelle und bei der Zellteilung. Blockiert man die Funktion des Proteasoms mit Proteasom-Hemmern wie Bortezomib, kann sich die Zelle daher nicht mehr vermehren. Der programmierte Zelltod (Apoptose) wird in Gang gesetzt.

→ Reparaturmechanismen der Krebszelle unterbinden

Bei Krebs können einzelne Erbgut-Reparaturwege der Zelle gestört sein. Ein Beispiel sind BRCA1- oder BRCA2-Genveränderungen bei erblichem Brust- oder Eierstockkrebs. Schaltet man in solchen Krebszellen einen weiteren Erbgut-Reparaturweg zusätzlich aus, sollen sich in den Krebszellen so viele Schäden anhäufen, dass sie absterben. Dazu setzt man beispielsweise **PARP-Hemmer** wie Olaparib ein.

→ Zusatzfunktion: Das Immunsystem einbinden

Wenn **monoklonale Antikörper** an Strukturen auf der Oberfläche von Tumorzellen (Antigene) binden, kann das Immunsystem die Krebszellen daran erkennen. Dies löst eine (mehr oder weniger starke) Immunreaktion gegen die mit den Antikörpern „markierten“ Tumorzellen aus – zusätzlich zu einem möglichen zielgerichteten Effekt. Manche zielgerichteten Antikörper sind genau hierfür optimiert worden.

Ein Sonderfall sind sogenannte Immun-Checkpoint-Inhibitoren (z.B. Ipilimumab, Nivolumab). Die „zielgerichtete“ Wirkung dieser Antikörper besteht darin, „Bremsen“ im Immunsystem auszuschalten. Immun-Checkpoint-Inhibitoren sind also gegen natürliche Regulationsmechanismen der Immunzellen gerichtet. Deshalb werden diese Antikörper üblicherweise der Immuntherapie zugeordnet.

Über diese Form der Therapie informiert Sie der Krebsinformationsdienst im Informationsblatt „**Immuntherapie gegen Krebs**“ ausführlicher.

überreicht durch:



Dieses Informationsblatt dient als Grundlage für Ihre weitere Informationssuche.

Auch der Krebsinformationsdienst (KID) beantwortet Ihre Fragen, telefonisch innerhalb Deutschlands unter der kostenfreien Rufnummer 0 800 - 420 30 40, täglich von 8 bis 20 Uhr, und per E-Mail unter krebsinformationsdienst@dkfz.de.

www.krebsinformationsdienst.de

   Besuchen Sie uns auf Facebook, Instagram und Youtube!

© Krebsinformationsdienst, Deutsches Krebsforschungszentrum, Stand: 15.01.2022, gültig bis 15.01.2024 (Quellen beim KID)