

SPECULUM

Geburtshilfe / Frauen-Heilkunde / Strahlen-Heilkunde / Forschung / Konsequenzen

Kaufmann M

Von der empirischen zur "zielgerichteten" Therapie

*Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2009; 27 (3)
(Ausgabe für Österreich), 19-21*

*Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2009; 27 (3)
(Ausgabe für Schweiz), 19-19*

Homepage:

www.kup.at/speculum

**Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche**

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031112 M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Von der empirischen zur „zielgerichteten“ Therapie

M. Kaufmann

Was haben Ernst Kubista, Wien, und Paul Ehrlich, Frankfurt, gemeinsam?

Es ist der unbeirrbare Glaube an neue, bessere und zielgerichtetere Therapiemöglichkeiten.

Paul Ehrlich, der 1906 zum Direktor des Georg-Speyer-Hauses in Frankfurt am Main ernannt wurde, war immer auf der Suche nach der – wie er es selbst nannte – „Zauberkegel“.

Zitat „Wir müssen magische Waffen suchen. Wir müssen die Parasiten besiegen, und wenn möglich ausschließlich die Parasiten“. Auch wenn es ihm um die Bekämpfung von Infektionskrankheiten ging, so stellen diese Gedanken die Grundlage für die „zielgerichteten“ Therapiekonzepte in der Onkologie dar.

Dieser erste Schritt gelang 1909 mit der Entwicklung der Substanz 606, des *Salvarsan*, der ersten Chemotherapie, die gezielt gegen die Syphiliserreger Einsatz fand.

Diese Idee ist ganz entscheidend mit den lange Zeit konkurrierenden Krankheitsvorstellungen für die Entstehung des Mammakarzinoms assoziiert. Das Konzept der Lokal-erkrankung, das mit Namen wie Ambrose Pare, William Russel und William Halstedt assoziiert ist, wurde von dem Konzept der Systemerkrankung abgelöst, das untrennbar mit den Namen Bernard Fisher und Gianni Bonadonna assoziiert ist.

Rudolf Virchow hatte bereits im 19. Jahrhundert das Paradigma „*Omnis cellula e cellula*“ formuliert und somit das Ende der Humoral-Pathologie und die Fortsetzung der empirisch begründeten Pathologie durch systemischen Vergleich anatomischer Strukturen geschaffen. Dies ist nicht

nur Voraussetzung für unser derzeitiges Krankheitsverständnis, sondern auch für die Entwicklung neuer zielgerichteter Therapien, denn das Verständnis der Einzelzelle, ihres Aufbaus, ihrer Funktion und letztendlich ihrer molekularen Charakterisierung ist der Schlüssel zum Erfolg.

Im Laufe der Zeit wurden viele solcher – wie Paul Ehrlich es formulierte – „Zauberkegel“ entwickelt und erprobt.

Bonadonna erreichte letztlich 1975 mit Einführung der adjuvanten CMF-Kombinationschemotherapie, dass eine nunmehr nach medianer Beobachtungszeit von 28,5 Jahren signifikante Verbesserung des krankheitsfreien Gesamtüberlebens erzielbar ist.

Der Beginn der zielgerichteten Therapie ist letztlich auf die Einführung der endokrinen Therapie zurückzuführen. Noch bevor George Beatson 1896 erstmalig in *The Lancet* die erfolgreiche Therapie prämenopausaler Patientinnen durch die Eierstockentfernung publizieren konnte, wurden im deutschsprachigen Raum bereits erfolgreich entsprechende Therapieformen durchgeführt.

Alfred Hegar führte bereits 1872 in Freiburg erstmalig eine Ovariectomie durch und setzte diesen Eingriff systematisch zur Behandlung des Uterus myomatosus ein.

Der Engländer Thomas William Nann beobachtete 1882, dass Brustkrebs bei perimenopausalen Patientinnen 6 Monate nach Ausbleiben der Periode in eine Remission überzuführen war. Schlussendlich formulierte Albert Schinzinger 1898 im Zentralblatt für Chirurgie folgende Beobachtung: „Die von anderen

Kollegen ebenfalls gemachte Erfahrung, dass die Prognose umso schlimmer sich gestaltet, je jünger die von Brustkrebs befallenen Individuen sind, legt eben die Frage nahe, ob es nicht gestattet sei, die Damen rascher alt zu machen, dadurch, dass man mit Entfernung der Ovarien die Brustdrüse rascher in Atrophie überführt und dem Krebsknoten die Möglichkeit gibt, sich in dem schrumpfenden Drüsengewebe abzukapseln.“

Schinzinger blieb im Gegensatz zu George Beatson die Berühmtheit versagt, da er dies nur als Hypothese formulierte und in Abstractform veröffentlichte, und dies nie systematisch in die Tat umgesetzt hat.

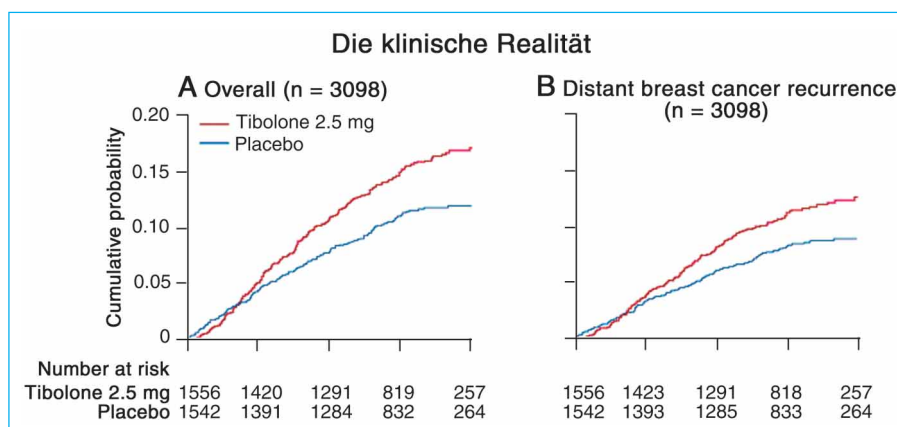
Die Grundlage der endokrinen, zielgerichteten Therapie wurde jedoch im Jahr 1950 geschaffen, mit der Identifizierung des Östrophyllins, des Östrogen-Rezeptors Alpha. Der Östrogen-Rezeptor wurde von Elwood Jensen beschrieben und Arthur Walpol war in der Lage, die antiöstrogenen Effekte des Tamoxifen als Morning-after Pill erfolgreich in die Therapie des Mammakarzinoms umzusetzen. Genauso wie die endokrine Therapie eine zielgerichtete Therapieform darstellt, muss auch die Chemotherapie als zielgerichtet definiert werden.

Somit können lange bekannte zytostatische Substanzen mit einem entsprechenden zielgerichteten molekularen Wirkungsmechanismus in Verbindung gebracht werden (z. B. Doxorubicin-Topoisomerase II-alpha,

Taxan/Mapo, Capecitabin/Dihydropyrimidin-Dehydrogenase).

Ernst Kubista zeichnet insbesondere aus, dass er nicht nur durch scharfen analytischen Sachverstand in der Lage ist, Hypothesen zu generieren, sondern sie auch wissenschaftlich und klinisch in die Tat umzusetzen. Dies wird insbesondere am Beispiel des Tibolon deutlich, einer endokrin aktiven Substanz, mit der das Ziel verfolgt wurde, zum einen klimakterische Beschwerden zu lindern, und gleichzeitig auch präventiv gegen Brustkrebs vorgehen zu können. Seine Schlussfolgerung lautete, dass Tibolon (2,5 mg/Tag für 14 Tage) bei ER-positiven Brusttumoren keinen signifikanten Effekt auf die Tumorzell-Proliferation hat (Abb. 1). Wissenschaftliche Diskussion hat immer ergebnisoffen stattzufinden und negative Ergebnisse sind wichtige Erkenntnisse für den Forschenden, Heilenden und Kranken. Der Veröffentlichung negativer Ergebnisse wird allerdings leider (immer noch) zu wenig Wertschätzung entgegengebracht.

Nachdem 1987 und 1989 erstmalig der Her-2/neu-Rezeptor im Zusammenhang mit dem Mammakarzinom beschrieben wurde, war die Idee der zielgerichteten Therapie geboren. Die ersten Daten zum Einsatz des monoklonalen Antikörpers Trastuzumab in der metastasierten Situation, die zu einem deutlichen Überlebensvorteil geführt haben, zeigten sich auch in der adjuvanten Situation. Ausgehend von diesem erfolgreichen klinischen Einsatz sind weitere neue zielgerichtete Substanzen entwickelt wor-



1: Interpretation: Tibolon erhöht das Rezidivrisiko bei Brustkrebspatientinnen bei gleichzeitiger Linderung von vasomotorischen Symptomen und Vorbeugung des Knochenverlustes. Reprinted from The Lancet (10), Kenemans P, Bundred NJ, Foidart J-M, et. al. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial, 103–4, Copyright © 2009, with permission from Elsevier.

den, die entweder bereits eine Zulassung erfahren haben oder im Rahmen aktuell laufender klinischer Studien überprüft werden.

Die Einführung globaler molekularer Untersuchungstechniken wird es in Zukunft möglich machen, entsprechende neue Targets zu identifizieren. Dabei müssen entsprechende Therapiekonzepte und Zielstrukturen aufgearbeitet und in ein pathophysiologisches Gesamtkonzept eingebettet werden. Die Einführung der zielgerichteten Therapie wird in Verbindung mit ent-

sprechenden translationalen Forschungsprotokollen unser Verständnis für die Entstehung und den Verlauf des Mammakarzinoms grundlegend wandeln.

Wandel durch Verstehen ist unabdingbar mit dem Namen Ernst Kubista verbunden, der sich um die Senologie in Österreich verdient gemacht hat.

Diesen Weg sollten wir gemeinsam mit der entsprechenden Ernsthaftigkeit und Zuversicht weitergehen.



Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Kaufmann, M. D.

1971 Approbation, 1973–1975 Wissenschaftlicher Assistent, Deutsches Krebsforschungsinstitut (DKFZ), Institut für Zellbiologie, Heidelberg. 1981 Facharzt für Frauenheilkunde an der Universitäts-Frauenklinik, Heidelberg. Ausbildungsstipendium: 1983 Mayo Clinic, Rochester, Prof. R. Symmonds, Minnesota, USA. Memorial Sloan Kettering-Cancer-Center, Prof. J. Lewis, New York, USA.

Positionen: 1988–1995 Stellvertretender Direktor der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe der Universität Heidelberg. Seit 1995 Gründer und Vorsitzender der „Aktion Bewusstsein für Brustkrebs“. 1997–2001 Prodekan der Medizinischen Fakultät Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main. 2004–2006 Vorsitzender der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) und Mitglied des Vorstandes der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). Seit 2007 Stellvertretender Vorsitzender der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO). 2006–2008 Vizepräsident der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG). 2007 Kongresspräsident der Deutschen Krebsgesellschaft. 1995 bis heute Geschäftsführender Direktor der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main.

Auszeichnungen: 1983 und 1988 Johann Georg Zimmermann Preis für Krebsforschung Hannover. 1989 Gerhard Domagk Wissenschaftspreis Universität Münster. 1992 Deutscher Krebspreis – Klinischer Teil. 2006 Dr. h.c. of Sciences, Petrov Research Inst. Oncology, St. Petersburg. 2007 Wilhelm-Warner-Preis für Krebsforschung.

Autor und Ko-Autor von mehr als 550 wissenschaftliche Publikationen, 32 Bücher, 12 wiss. Filme/Videos. Wissenschaftlicher Beirat zahlreicher nationaler und internationaler Fachzeitschriften. Herausgeber der Zeitschrift Geburtshilfe und Frauenheilkunde, Member Society of Pelvic Surgeons, USA.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Manfred Kaufmann
Direktor der Universitäts-Frauenklinik Frankfurt am Main
D-60590 Frankfurt, Theodor-Stern-Kai 7; E-Mail: m.kaufmann@em.uni-frankfurt.de

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ **Bestellung kostenloses e-Journal-Abo**

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ **Bilddatenbank**

☒ **Artikeldatenbank**

☒ **Fallberichte**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung