IMMUNTHERAPIE – EIN NEUER STANDPFEILER IN DER KREBSBEHANDLUNG

SEIT EINIGEN JAHREN WIRD IN DER BEHANDLUNG VON KREBS DIE IMMUNTHERAPIE ANGEWENDET. DABEI WERDEN KÖRPEREIGENE ABWEHRKRÄFTE IM KAMPF GEGEN TUMORE AKTIVIERT. ALFRED ZIPPELIUS, STELLVERTRETENDER CHEFARZT ONKOLOGIE AM UNIVERSITÄTSSPITAL BASEL, ERFORSCHT DIESES NEU ERÖFFNETE GEBIET AN THERAPIEMÖGLICHKEITEN IM LABOR UND BEHANDELT AUCH PATIENTEN MIT DER NEUARTIGEN THERAPIE.

INTERVIEW: **JULIA KONSTANTINIDIS** FOTOS: **DOMINIK PLÜSS**

Herr Zippelius, welche Rolle spielt unser Immunsystem bei der Entstehung von Krebs?
Über viele Jahre war es umstritten, wie das Immunsystem auf Krebserkrankungen wirkt. Ende der 1990er-Jahre und zu Beginn dieses Jahrtausends konnte man dank zahlreicher Experimente nachweisen, dass das Immunsystem eine protektive Rolle bei der Entstehung von Krebs spielt. Das heisst, dass die Krebszellen aktiv abgewehrt werden. Die Studien zeigten aber auch, dass bestimmte Elemente des Immunsystems das Tumorwachstum fördern, indem sie die Immunabwehr unterdrücken.

Was bedeutete das für die Immuntherapie?
Bis zu dieser Erkenntnis versuchte man, das Immunsystem zu aktivieren, scheiterte aber immer an der Schwierigkeit der unterdrückenden Funktion. In den letzten zehn Jahren hat man dies erkannt und Medikamente entwickelt, die bei dieser Komponente ansetzen.

Wie?
Es ist wie bei den Autos: Wenn man die Bremse löst, dann fährt es. Auf die Immuntherapie übersetzt bedeutet das, dass die Medikamente die bremsende Komponente des Immunsystems aufheben und dadurch die protektive Funktion aktiviert wird.

Das Immunsystem wird also quasi zu einer heilenden Wirkung überlistet?
So kann man es durchaus sehen.

Wie kommt die Aktivierung des Immunsystems zustande?
Es gibt zwei verschiedene Therapiemöglichkeiten. Man kann dem Patienten bereits aktivierte Elemente zuführen. Beim Transfer von Zellen in einen Organismus («adoptiver Transfer») sind das beispielsweise im Reagenzglas aktivierte Immunzellen.

Oder es können Medikamente verabreicht werden, die im Körper die Aktivierung des Immunsystems bewirken – Impfungen funktioneren so.

Die Verabreichung von Antikörpern, die Tumorzellen zerstören, ist in der Krebstherapie bereits etabliert. Wie funktionieren die neuen Medikamente in der Immuntherapie?
Diese Antikörper setzen nicht bei der Tumorzelle an, sondern bei den Abwehrzellen,

wo sie diejenigen Rezeptoren unterbinden, die das Tumorwachstum fördern. Um das zu erreichen, musste man die negative Seite des Immunsystems, die das Tumorwachstum begünstigt, ganz genau studieren. Gleichzeitig wurden die Stoffe bestimmt, die das Immunsystem unterbinden. So war es möglich, Antikörper zu entwickeln, welche die Stoffe blockieren und das weitere Wachstum des Tumors stoppen. Ein Medikament dieser Sorte ist seit 2011 in der Schweiz zugelassen. Ein weiteres setzen wir bereits in breit angelegten Studien ein. Wir erwarten dessen Zulassung in den nächsten Monaten.

Seit wann wird die Immuntherapie erforscht?
Als Vater der Immuntherapie gilt William Coley. Er war Ende des 19. Jahrhunderts Chirurg am Memorial Hospital in New York. Dort behandelte er eine junge Frau, die jämmerlich an einem Tumor starb. Ihr früher Tod traf ihn sehr. Er brachte Coley dazu, ähnliche Krankenakten zu studieren, um Wege zu finden, Tumore besser behandeln zu können.

Was hat er dabei herausgefunden?
Er stiess auf den Fall eines Italieners, dessen Tumor eine bakterielle Entzündung aufwies. Interessant daran war, dass das Geschwür nach dem Auftreten der Infektion zurückging. Coley hat daraufhin über 1000 Patienten systematisch mit diesen Bakterien behandelt und den ganzen Krankheitsverlauf dokumentiert.

Welche Auswirkungen hatte Coleys Entdeckung auf die Krebsforschung?
Heute wissen wir, dass Bakterien über bestimmte Rezeptoren das Immunsystem stimulieren. Coley wies als Erster darauf hin, dass es einen Zusammenhang geben könnte zwischen dem Immunsystem und der Abwehr von Tumoren. Zudem existiert noch heute eine Firma, die ein modernes Nachfolgepräparat von Coleys Bakteriengemisch produziert. Dieses wird zur Tumorbehandlung eingesetzt.

Was ist der aktuelle Stand der Forschung zur Immuntherapie?
Eine der wichtigsten Aufgaben ist es, die Immuntherapie optimal in bereits bestehende Behandlungskonzepte zu integrieren: Beispielsweise in eine mit einer Bestrahlung kombinierte Chemotherapie. Denn es besteht die Hoffnung, dass die Immuntherapie noch effektiver wirkt, wenn sie zusammen mit anderen Therapien eingesetzt wird. Allerdings müssen wir aufpassen, dass sich die einzelnen Therapieformen nicht negativ beeinflussen.

Welche Auswirkungen könnte das haben?
Das Ziel der Immuntherapie ist es, eine Immunabwehr gegen den Tumor aufzubauen. Wenn die Therapieformen aber vermischt werden, könnte es zum Beispiel geschehen, dass die Immunabwehr etwa bei einer kombinierten Behandlung mit einer begleitenden Chemo- oder Radiotherapie zerstört wird.

Wie kann das verhindert werden?
Mit einer geschickten Abstimmung der Therapien können solche Effekte vermieden werden. Es wird sogar möglich, die Therapieeffektivität zu steigern. Denn es gibt Hinweise darauf, dass auch die Chemo- und Radiotherapie das Immunsystem stimulieren. Deshalb können wir eine noch grössere Wirkung der Behandlung erzielen, indem wir die verschiedenen Therapieformen in der richtigen Dosierung zur richtigen Zeit einsetzen.

Welche Ziele werden derzeit in der Forschung angestrebt?
Ganz klar: Die Weiterentwicklung der Antikörper, die das Immunsystem aktivieren sollen. Neben dem Verfahren mit den Antikörpern gibt es aber noch weitere Möglichkeiten ins Immunsystem einzugreifen. So wird derzeit intensiv ein Verfahren verfolgt, die Abwehrzellen bereits im Reagenzglas gegen einen Tumor zu aktivieren und dann dem Patienten wieder zuzuführen. Ausserdem wird die Methode, Patienten zu impfen intensiv erforscht: Bei der Impfung werden im Labor bestimmte Eiweissstoffe hergestellt, die eine Ähnlichkeit mit dem Tumor aufweisen. Diese werden dem Patienten eingeimpft. Damit sollen die Betroffenen eine Immunantwort auf diese Zellen und damit auf den Tumor entwickeln.

Das Feld der Möglichkeiten scheint sehr weit zu sein.
Das stimmt. Jetzt, wo man weiss, dass das Immunsystem bei der Behandlung von Krebs wirklich eine Bedeutung haben kann, und auch die ersten klinischen Erfolge sichtbar werden, öffnet sich ein grosses Spektrum an Möglichkeiten.

Wie wird sich der Krankheitsverlauf mit den neuen Therapien verändern?
Es wird in Zukunft chronische Verläufe geben. Das heisst, das Krebsgeschwür wird bei der Behandlung nicht zerstört, sondern es bleibt über viele Jahre unverändert. Diese Konstanz erlaubt es den Patientinnen und Patienten, mit «ihrem» Tumor zu leben.

Wo wird die Immuntherapie hauptsächlich erforscht?
Viele Institutionen in Amerika und Europa sind auf diesem Gebiet tätig. Wichtige Forschungsanstösse gingen nicht zuletzt von den National Institutes of Health in Bethesda, USA, sowie von den Zweigstellen des amerikanischen Institus für Krebsforschung Ludwig Institute in Brüssel, New York und Lausanne aus.

Welchen Stellenwert hat die Erforschung der Immuntherapie in der Fachwelt?
Sie findet grosse Beachtung. So wurde die Immuntherapie 2013 von der angesehenen Zeitschrift «Science» zum wissenschaftlichen Durchbruch des Jahres erklärt. Seither engagieren sich mehr und mehr Institutionen in der Erforschung dieser Therapie.

Wie sind Sie an der Weiterentwicklung der Immuntherapie beteiligt?
Ich bin sowohl im klinischen Bereich als auch im Labor an Forschungsprogrammen beteiligt. Unsere Klinik nimmt an sehr vielen nationalen und weltweiten Studien teil. Manche davon leite ich auch selber. Dadurch haben wir am Universitätsspital Basel die Möglichkeit, unseren Patientinnen und Patienten die neusten Medikamente anzubieten.

Wie sieht das Forschungsprogramm im Labor aus?
Zum einen untersuchen wir dort Tumorgewebe, das wir Patientinnen und Patienten entnehmen und analysieren. Dabei wollen wir nicht nur herausfinden, wie das Immunsystem auf den Tumor reagiert, sondern auch die Therapien verbessern. Dieses Ziel verfolgen wir auch mit den Forschungsprogrammen, die wir im Labor mit Mäusen durchführen.

Welcher Bereich der Forschung beschäftigt Sie besonders stark?
Ich untersuche die Effektivität der Immuntherapie und wie diese zu verbessern ist. Dafür studieren wir die Wechselwirkung der Immuntherapie mit klassischen Behandlungsformen wie etwa Chemotherapien. Wir untersuchen aber auch die Wirkung gewisser Substanzen auf die Blutgefässbildung.

Wie wird diese von einer Krebserkrankung beeinflusst?
Wir und andere Forschungsgruppen haben festgestellt, dass die Blutgefässe in einem Tumor verschlossen sind. Um zum Tumor zu gelangen, muss eine Abwehrzelle jedoch durch die Blutgefässe hindurch vordringen können. Mit der Verabreichung von Medikamenten, welche die Blutgefässbildung normalisieren, lassen sich die Poren öffnen. Dadurch können Abwehrzellen zum Tumor gelangen und ihre Wirkung dort besser entfalten.

Welche Möglichkeiten eröffnet dieses Vorgehen?
Ganz aktuell beschäftigen wir uns mit neueren Chemotherapien, die an Abwehrzellen angehängt werden. Damit können wir die Chemotherapie direkt zum Tumor bringen, was eine höhere und effektivere Dosierung der Chemotherapie ermöglicht. Kombiniert mit der Immuntherapie erreichen wir damit ein tiefgreifendes Zusammenwirken dieser Behandlungsformen.

Welche Vorteile hat die Immuntherapie gegenüber etablierten Krebsbehandlungen – etwa der operativen Entfernung von Tumoren oder der Bestrahlung?
Die bisherigen Studien haben gezeigt, dass Immuntherapien einen Überlebensvorteil bringen. Zudem liessen die Krankheitssymptome bei einem Teil der Patientinnen und Patienten dauerhaft nach. Diese Stabilisierung trat selbst bei Betroffenen auf, die bereits mehrere herkömmliche Therapien erhalten hatten.

Wird die Immuntherapie die anderen Behandlungsformen dereinst ablösen?
Nein. Sie ist vielmehr eine Ergänzung

zusätzlich zu den bisher angewendeten Standardtherapien. Neben diesen wird sich die Immuntherapie als weiterer Standpfeiler der Krebsbehandlung etablieren.

Welche Voraussetzungen müssen gegeben sein, um bei einer Krebserkrankung eine Immuntherapie anzuwenden?
Es gibt nur wenige Einschränkungen. Die neueren Immuntherapien können breit eingesetzt werden. Grundsätzlich können alle Krebsarten auf diese Weise behandelt werden. Allerdings sollten bei den Betroffenen keine chronischen Entzündungen oder Autoimmunerkrankungen vorliegen.

Welche Nebenwirkungen können auftreten?
Es können Entzündungen an Organen wie der Haut, der Leber oder dem Darm entstehen. Da die Immuntherapie körpereigene Abwehrzellen zur Tumorbekämpfung aktiviert, kann es auch vorkommen, dass unbeabsichtigterweise Abwehrzellen angeregt werden, die dann körpereigene gesunde Organe bekämpfen. Solche Vorgänge kennt man von Autoimmunerkrankungen wie etwa der Multiplen Sklerose.

Welche Faktoren sind für den Erfolg der Therapie entscheidend?
Wir nehmen an, dass die Immuntherapie bei jenen Patientinnen und Patienten besonders erfolgreich ist, die bereits eine Immunantwort auf den Tumor entwickelt haben, welche jedoch durch die fortschreitende Krankheit unterdrückt wurde. Wir gehen davon aus, dass die bestehende Abwehr durch die Therapie reaktiviert wird. Vorläufig sind das jedoch Annahmen, weshalb wir die Immuntherapie derzeit noch sehr breit einsetzen. Unsere Forschung geht dahin, Patientengruppen bestimmen zu können, die mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die Therapie ansprechen.

Wie verbreitet ist die Behandlung mit Immuntherapie in der Schweiz?
Ein Präparat für die Therapie von Melanomen ist hierzulande zugelassen und wird standardmässig verabreicht. Alle grösseren onkologischen Kliniken der Schweiz sind zudem an Studien für weitere Antikörperpräparate beteiligt.

Die Immuntherapie weckt grosse Hoffnungen, den Krebs besiegen zu können. Wo ist trotz der jüngsten Erfolge eine gewisse Skepsis angebracht?
Gegenwärtig wird die Immuntherapie sehr breit angeboten. Wir brauchen dringend klinische Studien, die uns zeigen, bei welcher Krankheit, beziehungsweise in welcher Therapiesituation die Immutherapie anderen Therapien überlegen ist. Dazu gehören neben medizinischen Daten auch solche, die Aussagen über die Lebensqualität der Betroffenen machen. Denn auch die Immuntherapie kann den Krebs im metastasierten Stadium nur sehr selten heilen.

Ist es vorstellbar, dass das Prinzip der Krebsimmuntherapie auch bei anderen Erkrankungen angewendet wird?
Wir wissen, dass bei chronischen Entzündungen, etwa bei einer Hepatitis-Erkrankung, ähnliche Mechanismen wie bei einer Tumorerkrankung aktiv sind. Es werden nämlich ebenfalls Abwehrzellen unterdrückt. In diesem Bereich wird die Immuntherapie getestet, sodass körpereigene Abwehrzellen auch gegen diese chronische Infektion wieder aktiviert werden können.

Sie arbeiten sowohl in der Forschung wie auch in der Praxis. Was fasziniert Sie daran?
Als behandelnder Arzt sehe ich bei Patienten Sachverhalte, die ich im Labor genauer untersuchen möchte. Umgekehrt bringe ich als Forscher gewisse Erkenntnisse aus dem Labor in die Klinik. Ich bewege mich dabei im Spannungsfeld zweier verschiedener Welten, was teilweise anstrengend ist. Aber genau diese Verbindung aus Forschung und Praxis ist auch ein grosser Motivationsfaktor für meine Arbeit.

Alfred Zippelius (45) ist stellvertretender Chefarzt der Onkologie des Universitätsspitals Basel und Leiter des an die Klinik angeschlossenen Labors für Tumorimmunologie. Der Mediziner hat eine Professur für translationale Onkologie am Departement Biomedizin der Universität Basel inne. Diese Disziplin hat die Übersetzung von Forschungsergebnissen aus dem Labor in die klinische Umgebung des Spitals zum Gegenstand. Alfred Zippelius' klinische Schwerpunkte sind die Behandlung und Erforschung von Tumoren an der Lunge und der Haut.

Was ist Krebs?
Krebs ist ein Sammelbegriff für verschiedene Krankheiten mit gemeinsamen Merkmalen:

Ursprünglich normale Gewebezellen vermehren sich unkontrolliert, sie werden zu Krebszellen. Diese wachsen in gesundes Gewebe ein und schädigen es. Krebszellen können sich von ihrem Entstehungsort lösen und an anderen Stellen im Körper Ableger bilden – es entstehen Metastasen.

Eine Krebsgeschwulst schädigt oder zerstört das Organ, aus dem sie entstanden ist. Krebs, der sich im Körper ausbreitet und Metastasen bildet, greift mit der Zeit lebenswichtige Strukturen und Funktionen an. Die betroffene Person wird krank und kann sterben.

Ältere häufiger betroffen
Krebszellen entstehen, wenn sich bestimmte Gene so verändern, dass sich die Zellen unkontrolliert vermehren. Warum eine normale Zelle plötzlich zur Krebszelle wird, lässt sich meistens nicht feststellen. Es gibt aber Faktoren, die das Risiko für die Entstehung von Krebs erhöhen. Dazu gehören Tabakrauch, giftige Chemikalien, UV-Strahlung oder Alkohol. Auch eine unausgewogene Ernährung, oder Übergewicht und Bewegungsmangel können das Risiko für einzelne Krebsarten erhöhen. Etwa 5 bis 10 Prozent der Krebsfälle sind auf erbliche Veranlagung zurückzuführen. Die meisten Krebserkrankungen treten bei älteren Menschen häufiger auf.
(Quelle: Krebsliga Schweiz)

Krebs in der Schweiz
Krebs ist nach Herzkreislaufkrankheiten mit 30 Prozent bei den Männern und 23 Prozent bei den Frauen die zweithäufigste Todesursache in der Schweiz. Jährlich erkranken rund 37'000 Personen neu an einer Krebserkrankung. Männer erkranken am häufigsten an Prostatakrebs – pro Jahr werden etwas mehr als 6000 Neuerkrankungen verzeichnet. Bei Frauen ist Brustkrebs mit 32 Prozent die häufigste Krebsart. Dieser ist bei den Frauen auch die Krebsart mit den meisten Todesfällen. Bei den Männern verläuft am häufigsten eine Erkrankung an Lungenkrebs tödlich. Lungen- und Dickdarmkrebs tritt sowohl bei Männern als auch Frauen oft auf: Pro Jahr erkranken etwa 2450 Männer und 1450 Frauen an Lungenkrebs, beim Dickdarmkrebs liegt die Zahl der Erkrankungen bei 2300 Männern und 1800 Frauen.
(Quelle: Bundesamt für Statistik/ Krebsliga Schweiz)