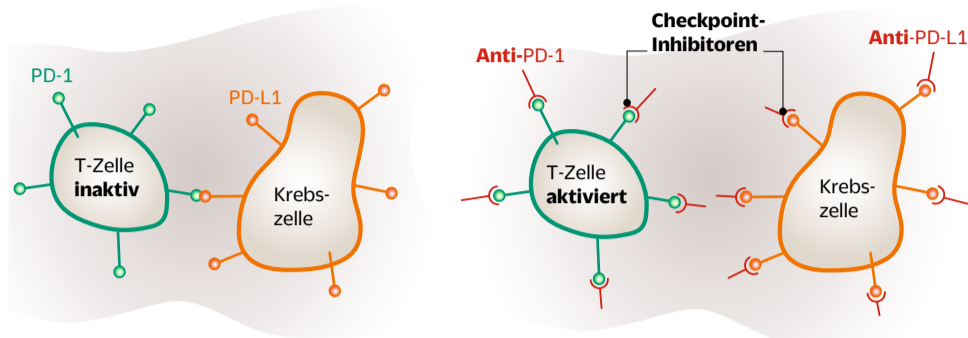


Bremswirkung aushebeln

So funktioniert die neue Immuntherapie



Unser Immunsystem ist in der Lage, Tumoren zu vernichten. Doch Krebszellen können Immunzellen (T-Zellen) lahmlegen. Sie erreichen dies mithilfe von Eiweissen auf ihrer Oberfläche (z. B. PD-L1). Binden sich diese an andere Eiweisse auf den T-Zellen (z. B. PD-1), werden die Abwehrzellen inaktiviert.

Die neuen Checkpoint-Inhibitoren verhindern diese Bindung, indem sie die Eiweisse blockieren. Die T-Zellen können somit aktiv gegen die Krebszellen vorgehen.

Quelle: Oncology

Grosse Hoffnung...

Fortsetzung von Seite 53

dieser Patienten fünf Jahre oder mehr. Mit den Immuntherapien haben sich die Aussichten deutlich verbessert. «Heute ist es eine grosse Enttäuschung, wenn weniger als 30 Prozent der Patienten dauerhaft auf die neuen Medikamente ansprechen», sagt Reinhard Dummer.

Medikamente mit den Wirkstoffen Pembrolizumab oder Nivolumab etwa können bei 30 bis 40 Prozent der Melanom-Patienten im fortgeschrittenen Stadium den Krebs dauerhaft in Schach halten. Inzwischen werden auch Kombinationen verschiedener Medikamente getestet: «Die Hoffnung ist, dass sich ihre Wirkung aufaddiert und wir so Ergebnisse erzielen, die, vorsichtig formuliert, in Richtung Kontrolle und, mutig formuliert, in Richtung Heilung gehen», sagt Reinhard Dummer. Bei den einen Patienten verschwindet der Krebs ganz, bei anderen bleibt er über Jahre stabil. So oder so könnte schon bald jeder zweite Patient mit metastasierendem Melanom zehn Jahre oder mehr leben. «Das ist unglaublich», sagt Dummer, «wenn man bedenkt, dass es vor wenigen Jahren noch jeder zwanzigste war.»

Bei vielen Krebsarten wirksam

Melanom ist aber längst nicht mehr die einzige Krebsart, die mit Checkpoint-Inhibitoren behandelt wird. Experten gehen von einem künftig viel breiteren Einsatz aus. So befinden sich Dutzende von Wirkstoffen derzeit in Entwicklung und werden bei über 30 verschiedenen Krebserkrankungen getestet. In den USA sind die Medikamente bereits für vier Krebserkrankungen neben Melanom

zugelassen: nichtkleinzelliger Lungenkrebs, Nierenzellkarzinom, Kopf-Hals-Tumoren und Hodgkin-Lymphom; die Zulassung für Blasenkrebs steht kurz bevor. In der Schweiz sind die Wirkstoffe derzeit erst zur Behandlung von Melanom und Lungenkrebs zugelassen (siehe Interview).

Mit den Resultaten aus den Melanom-Studien haben die Krebsmediziner die Latte sehr hoch gelegt. Ganz so glänzend wie beim schwarzen Hautkrebs sehen die anderen Daten gegenwärtig noch nicht aus. Dennoch stellen die Checkpoint-Inhibitoren auch bei anderen Tumorarten frühere Therapien in den Schatten. «Bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkrebs im fortgeschrittenen Stadium waren bis vor kurzem nur fünf Prozent nach drei Jahren noch am Leben», sagt Solange Peters, Leiterin Medizinische Onkologie am Universitätsspital Lausanne. «Jetzt sind es etwa 20 Prozent, die über mehrere Jahre hinweg keinen Rückfall haben. Das ist für Patienten mit metastasiertem Lungenkrebs grossartig.»

Ähnliche Erfolgsraten um die 20 Prozent sieht man bei Kopf-Hals-Tumoren sowie bei Nierenzell- und Blasenkrebs. Überraschend hohe Ansprechraten zeigen zudem Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom. «Schon heute können etwa 80 Prozent der Patienten mit Hodgkin-Lymphom dank Chemotherapie und Bestrahlung geheilt werden», sagt

«Die Hoffnung ist, dass wir Resultate erzielen, die, vorsichtig formuliert, in Richtung Kontrolle und, mutig formuliert, in Richtung Heilung gehen.»

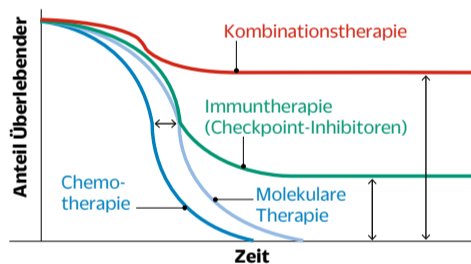
Stefan Balabanov vom Universitätsspital Zürich. Bei den übrigen 20 Prozent schlagen diese Therapien jedoch nicht ausreichend an, und selbst nachfolgende sehr intensive Chemotherapien können der Hälfte dieser Patienten nicht helfen. Für sie könnte die Immuntherapie nun zur Option werden. In einer Phase-II-Studie mit 80 mehrfach vorbehandelten Patienten sprachen fast 70 Prozent auf die Checkpoint-Inhibitoren an, bei einigen bildete sich der Tumor fast vollständig zurück. «Es gibt ein hohes Ansprechen mit akzeptablen Nebenwirkungen für diese Patienten, für die es sonst nicht mehr viele Therapie-Optionen gibt», sagt Balabanov.

Warum die Immuntherapien bei Krebserkrankungen wie Melanom und Lungenkrebs so gut wirken und bei anderen praktisch gar nicht, ist noch nicht restlos geklärt. Eine Rolle scheinen die Mutationen in den Krebszellen zu spielen. Krebs entsteht infolge von genetischen Veränderungen in Zellen. Diese Mutationen veranlassen die Produktion von leicht veränderten Proteinen, die auf der Oberfläche der Zellen präsentiert werden und vom Immunsystem als fremd erkannt werden. Je mehr solche Mutationen in den Krebszellen entstehen, umso mehr Fremd-Antigene werden auf der Krebszelle präsentiert und umso besser kann das Immunsystem angreifen. Beim schwarzen Hautkrebs entstehen infolge der Sonneneinstrahlung sehr viele Mutationen. Das dürfte denn auch der Grund sein, warum die Immuntherapien beim Melanom derart hohe Erfolgsraten erzielen. Aber auch das Rauchen erzeugt viele Mutationen. «Bei Rauchern sind die Lungentumoren voll von genomischen Veränderungen», sagt Solange Peters. «Bei Nichtrauchern sieht man hingegen meist nur wenige Veränderungen. Nichtraucher profitieren deshalb weniger von einer Immuntherapie.»

Auch Blasen Tumoren sprechen relativ gut auf Immuntherapien an - bei dieser Krebsart entstehen die Genveränderungen infolge von Kontakt mit Chemikalien aus der chemischen und pharmazeutischen Industrie. Und

Neue Perspektiven

Wie verschiedene Krebstherapien das Überleben beeinflussen



Chemotherapien und molekulare Therapien können die mittlere Überlebenszeit von Krebspatienten verlängern, die Wirkung ist aber meist nicht von Dauer. Mit den neuen Immuntherapien kommt es bei einem Teil der Patienten zu einem dauerhaften Ansprechen. Nun möchte man durch Kombinationstherapien die Zahl der Patienten erhöhen, die langfristig überleben.

Quelle: Cell

Die nächsten Schritte

1. Bei den meisten Krebsarten spricht nur eine Minderheit der Patienten auf die Immuntherapie an. Forscher suchen deshalb nach Biomarkern, mit denen man vorhersagen könnte, ob ein Patient anspricht oder nicht.

2. Unklar bleibt, ob die teuren Medikamente nur für eine gewisse Zeit oder lebenslang eingenommen werden müssen.

3. In klinischen Studien wird derzeit untersucht, ob sich die Ansprechraten durch Kombination mit Chemo-, Strahlen- oder molekularen Therapien weiter erhöhen lassen.

bei einer Untergruppe von Darmkrebs, dem erblich bedingtem Kolonkarzinom, ist es das defekte Reparatursystem in den Zellen, das viele Genmutationen hervorbringt. «Dieser familiär bedingte Darmkrebs ist sehr schwer zu behandeln», sagt Dummer. Erste kleinere Studien zeigen, dass bis zu 60 Prozent der Patienten auf die Checkpoint-Inhibitoren ansprechen.

Neben den Mutationen in den Krebszellen spielt aber auch die Entzündung im Tumor eine Rolle. Die neuen Medikamente können nämlich nur dann wirken, wenn Immunzellen im Tumorgewebe vorhanden sind. «Wir unterscheiden zwischen heissen und kalten Tumoren», sagt Rolf Stahel, Leiter des Cancer Center Zürich am Universitätsspital Zürich. «Macht man von einem Tumor eine Biopsie und schaut diese unter dem Mikroskop an, dann sieht man bei gewissen Tumoren neben den Krebszellen auch noch viele Immunzellen», sagt Stahel. Bei diesen heissen Tumoren ist das Immunsystem grundsätzlich parat für den Angriff. Doch Krebszellen sind in der Lage, die Immunzellen abzubremsen und lahmzulegen. Die Checkpoint-Inhibitoren können diese Bremswirkung aushebeln - das Immunsystem wird so entfesselt und kann die Krebszellen vernichten.

Kalte Tumoren in heisse umwandeln

Tatsächlich scheinen heisse Tumoren besser auf Checkpoint-Inhibitoren anzusprechen als kalte, bei denen die entscheidenden Immunzellen fehlen. Ein Beispiel dafür ist das Mesotheliom, ein unheilbarer Krebs des Brustfells, der in den meisten Fällen durch Asbest verursacht wird. «Mesotheliom-Zellen weisen zwar nur wenige Mutationen auf, dafür ist der Tumor mit T-Zellen infiltriert und deshalb ein aussichtsreicher Kandidat für eine Immuntherapie», sagt Solange Peters. «Erste kleinere Studien sind vielversprechend.»

Krebsexperten denken deshalb auch darüber nach, wie man «kalte» in «heisse» Tumoren umwandeln könnte. Mit einer Chemotherapie oder einer Strahlentherapie lassen sich in Tumoren möglicherweise Entzündungen hervorrufen, auf die eine Immuntherapie mit den Checkpoint-Inhibitoren dann reagieren könnte.

Eine der wichtigsten Fragen bleibt indes, warum bei vielen Tumorarten nur die Minderheit der Patienten auf die Medikamente anspricht. Forscher hoffen, mit neuen Wirkstoffen sowie mit Kombinationstherapien die Erfolgsraten weiter zu erhöhen. Sowohl beim Melanom als auch beim Lungenkrebs gibt es bereits heute Hinweise, dass man durch Kombination von zwei verschiedenen Checkpoint-Inhibitoren zwar mehr Nebenwirkungen beobachtet, aber auch eine deutlich stärkere Wirkung auf den Tumor erzielt. «Wir haben es heute mit der ersten Generation von Checkpoint-Inhibitoren zu tun», sagt Rolf Stahel. «Wahrscheinlich wird es auch Rückschläge geben, aber ich bin überzeugt, dass wir erst ganz am Anfang einer grossartigen Entwicklung stehen.»

Situation in der Schweiz

«Immer weniger Patienten haben Zugang zu neuen Medikamenten»

NZZ am Sonntag: In den USA sind Immuntherapien gegen Nierenkrebs, Kopf-Hals-Tumoren und Hodgkin-Lymphom bereits zugelassen, in der Schweiz noch nicht. Heisst das, dass diese Patienten in der Schweiz nicht behandelt werden können?

Alfred Zippelius: Solange das Medikament in der Schweiz noch nicht zugelassen ist, steht es uns nicht zur Verfügung und kann grundsätzlich nicht verschrieben werden. Dies kann für den Patienten eine sehr belastende Situation sein, zumal in anderen Ländern die Medikamente bereits zur Verfügung stehen. Allerdings ermöglicht in vielen Fällen die Industrie mit speziellen Programmen den Zugang. Diese sogenannten Early-access-Programme haben jedoch definierte Ein- und Ausschlusskriterien. Wenn ein Patient sie nicht erfüllt, können wir ihn in diesen Programmen nicht behandeln.

Gibt es in der Schweiz Patienten, die gerne behandelt werden würden, aber nicht behandelt werden können?

Leider sehen wir im Alltag immer wieder etliche Patienten,

Alfred Zippelius



Alfred Zippelius ist Professor für Translationale Onkologie und stellvertretender Chefarzt Onkologie am Universitätsspital Basel. Seine Schwerpunkte sind Melanom, Lungenkrebs und Kopf-Hals-Tumore.

bei denen entweder ein neues Medikament noch nicht zugelassen ist, oder sie leiden an einer sehr seltenen Erkrankung, die meist nicht in Studien untersucht wird. Diese Situationen erfordern einen intensiven Austausch der Onkologen mit den Krankenkassen und der Industrie. Dies nimmt zum Teil viel Zeit in Anspruch. In den meisten Fällen kann eine Lösung gefunden werden, allerdings gibt es auch Patienten, denen wir diese

neuen Medikamente nicht anbieten können. Wenn Sie eine schwere Krankheit haben, dann ist das sehr belastend.

Wo liegt das Problem?

Es ist wichtig, dass die Studien durch die Zulassungsbehörden umfassend ausgewertet werden. Hier geht es um Kosten-Nutzen-Abwägungen in einer für den Patienten wichtigen Situation, und schliesslich um eine Preisdiskussion. Meist vergeht etliche Zeit, bis die klinischen Daten geprüft sind und das Medikament den Patienten zur Verfügung steht. Dies kann je nach Land unterschiedlich lange dauern. Die US-Zulassungsbehörde ist wahrscheinlich zulassungswilliger, die Zulassungen bei uns in Europa verlaufen beträchtlich langsamer. Das belastet unsere Patienten, und daran muss gearbeitet werden.

Die Kosten für die Immuntherapien sind exorbitant: Eine Behandlung kostet etwa 150 000 Franken pro Jahr. Werden die Medikamente bei diesen Preisen jemals breite Anwendung finden?

Wir wissen, dass Patienten, die auf eine Immuntherapie

ansprechen, dauerhaft ansprechen und somit einen äusserst hohen klinischen Nutzen dieser Therapie haben. Würden wir nur denjenigen Patienten, die auf diese Therapie ansprechen, die Medikamente geben, wären wir erheblich effizienter. Somit ist diese Diskussion auch eine wissenschaftliche, nämlich dass wir gute Biomarker brauchen, um die Therapie besser abzuschätzen. Da wir diese nicht morgen haben, müssen wir auch über neue Leistungsmodelle nachdenken, bei denen die Vergütung etwa vom Therapieerfolg abhängig ist. Unseren Patienten aufgrund des Preises die Therapie vorzuenthalten, fände ich eine falsche Entscheidung.

Können Patienten in der Schweiz auch an klinischen Studien teilnehmen und so behandelt werden?

Wir bieten unseren Patienten viele Studien bei verschiedenen Tumorerkrankungen an. Dies ist wichtig, weil das ihnen erlaubt, möglichst früh Zugang zu innovativen Medikamenten zu haben. Leider ist in Europa, gerade in der Schweiz, ein negativer Trend zu sehen. Während

in der Grundlagenforschung die Schweiz im internationalen Vergleich sehr gut dasteht, gehen die Zahlen der klinischen Studien deutlich zurück. Es werden immer weniger Patienten in klinische Studien eingeschlossen, und damit bekommen auch immer weniger Schweizer Patienten Zugang zu neuen innovativen Medikamenten.

Warum ist das so?

Das hat verschiedene Gründe. Am wichtigsten erscheint mir, dass der administrative Aufwand in den letzten Jahren massiv zugenommen hat. Die Durchführung einer Studie an einem klinischen Zentrum erfordert geschultes ärztliches Personal sowie ein kompetentes Studienteam. Neben dem klinischen Alltag ist dies eine zusätzliche Belastung, die wir nur im Interesse der Patienten durchführen, um ihnen früher Zugang zu diesen Medikamenten zu ermöglichen. Man müsste die Studientätigkeit für die Ärzte wieder interessanter machen und gegebenenfalls auch im akademischen Curriculum vorsehen.

Interview: Theres Lüthi