

Sturm auf die Zellfestung

Medizin Neuartige Medikamente bringen die körpereigene Abwehr dazu, den Kampf gegen Tumoren aufzunehmen. Die Immuntherapien wirken erstaunlich gut, aber bisher nur bei wenigen Krebsarten. Helfen die Mittel bald auch gegen die großen Killer?

In diesem Sommer feierte Petra Gundlach ihren 57. Geburtstag. Zu Hause in Grabow unweit von Schwerin gab es Kaffee und Kuchen. Ihr Lebensgefährte war da, ihre Tochter, ihre zwei Söhne, ihre Enkelkinder.

Einen Tag später, am 8. Juni, sagte ihr Arzt ihr, dass sie sterben würde. Er könne nichts mehr für sie tun.

Petra Gundlach ist niemand, der sich leicht unterkriegen lässt. „Wer den Kopf in den Sand steckt, der hat schon verloren“, sagt sie. „Ich hab schon so oft unten gelegen und bin immer wieder hochgekommen.“

Fast 20 Jahre lang schuftete sie in einer Medikamentenfabrik, davor in einer Möbelfabrik und einer Autofabrik. Ihr Ehemann verließ sie, sie fand eine neue Liebe.

Dann kam der Krebs. Bei einer Vorsorgeuntersuchung entdeckten Ärzte Blut im Stuhl. Bei der Darmspiegelung sah sie auf dem Monitor den Darmkrebs, einen kleinen, hellen Knubbel, der aussah wie ein Stück Fett.

Es folgten Operation und Chemotherapie, ein gutes Jahr lang schien sie auf dem Weg der Heilung zu sein. Dann wurden sechs Metastasen in der Leber entdeckt. Wieder eine große OP, ein halbes Jahr später tauchten Metastasen in der Lunge auf, eine weitere Chemotherapie, neue Mittel. Insgesamt vier Jahre dauerte ihr Kampf.

Wie ein Schlag traf es Gundlach deshalb, als ihr Arzt sagte: „Gehen Sie nach Hause, und tun Sie, was Sie in der Zeit, die Ihnen bleibt, noch tun wollen.“ Sie antwortete: „Wenn Sie mir nicht mehr helfen können, dann muss ich mein Leben eben selbst in die Hand nehmen.“

Über eine Freundin erfuhr sie vom Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen, einem modernen, hellen Gebäude auf dem Campus des Heidelberger Universitätsklinikums. Eine bessere Adresse gibt es kaum in Deutschland, wenn man an Krebs erkrankt ist. Seit Ende August lebt Petra Gundlach hier, sechseinhalb Autostunden entfernt von ihrer Familie.

Als eine von 20 Patientinnen wurde sie in eine einzigartige experimentelle Medika-

mentenstudie aufgenommen. Den Teilnehmern werden über ein Venenkatheter-System zwei Arzneimittel ins Blut gespült: die Substanz „NOX-A12“ der Berliner Biotech-Firma Noxxon sowie ein sogenannter Checkpoint-Inhibitor des Pharmariesen Merck.

Die Kombinationstherapie gehört zu einer der größten Hoffnungen, die die Krebsforschung derzeit bereithält: Die beiden Wirkstoffe sollen das Immunsystem dazu bringen, den Tumor und seine Metastasen von selber zu bekämpfen.



Patientin Gundlach, Studienleiter Halama
„Meine letzte Chance“

Anfang September sitzt Petra Gundlach nach der Behandlung im Café des Tumorzentrums. Ihre Leber ist durch Metastasen und OP angeschlagen, und auch ihr Bauchfell ist inzwischen angegriffen. Wahrscheinlich sind ihre Beine deshalb so geschwollen. Die Haut unter der Leggings spannt, es fällt ihr schwer zu laufen. Und aus ihrer Bauchhöhle haben die Ärzte soeben fünf Liter Flüssigkeit abgelassen. „Es ist meine letzte Chance“, sagt sie. „Ich hab nichts zu verlieren.“

Seit die Immuntherapien gegen Krebs 2013 vom Wissenschaftsmagazin „Science“

zur „Entdeckung des Jahres“ gekürt wurden, ist ein wahrer Hype um sie entbrannt. „Es ist eine sehr aufregende Zeit“, sagt Marcela Maus von der Harvard Medical School, eine der führenden Forscherinnen auf dem Gebiet. „Es tut sich gerade eine ganz neue Welt auf, wie wir Krebs behandeln.“

Die neuen Wirkstoffe sind zwar keine Wundermittel. Eine Behandlung mit den Checkpoint-Inhibitoren beispielsweise schlägt derzeit, je nach Studie, nur etwa bei jedem dritten bis sechsten Patienten an – und das auch nur bei einigen wenigen

Tumorarten, darunter dem schwarzen Hautkrebs und dem nichtkleinzelligen Lungenkrebs. Wenn eine Immuntherapie aber wirkt, dann kann sie auch solche Patienten über viele Jahre am Leben erhalten, die bisher sicher dem Tode geweiht waren.

Längst wetteifern Pharmariesen wie Merck, Roche, Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca um die Marktführerschaft.

14 Milliarden Dollar, schätzt die Consultingfirma GlobalData, wird der weltweite Umsatz mit den Immuntherapiemitteln 2019 betragen, 2024 sollen es sogar 34 Milliarden sein. Der Krebsmediziner Wolf-Dieter Ludwig, Vorsitzender der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, sieht in den Immuntherapien „einen der wenigen überzeugenden Schritte nach vorn“.

Die Mediziner setzen dabei auf unterschiedliche Mechanismen, um die körpereigene Abwehr im Kampf gegen Tumorzellen zu unterstützen. So lösen die Checkpoint-Inhibitoren an den Abwehrzellen eine Art molekulare Bremse, die der Tumor dort angezogen hat. Von den biochemischen Fesseln befreit, sollen die Killerzellen dann von sich aus die Tumorzellen angreifen und diese zerstören.

Bei der sogenannten CART-Zell-Therapie wiederum werden die Killerzellen durch genetische Umprogrammierung gezielt auf Tumorzellen abgerichtet. Ende August wurde in den USA die erste dieser Therapien für die klinische Praxis zugelassen, mit der eine seltene Leukämieform selbst dann noch in rund 80 Prozent der Fälle erfolgreich behandelt werden kann, wenn alle anderen Therapien schon versagt haben.

Der wehrhafte Tumor

Immuntherapien gegen Krebs

Der menschliche Körper verfügt über ein Arsenal verschiedener Abwehrzellen, die auch Krebszellen zerstören können. Doch der Tumor kann sich mit verschiedenen Tricks sehr erfolgreich gegen mögliche Angriffe schützen. Krebs-Immuntherapien sollen den Abwehrzellen helfen, den Tumor in Schach zu halten.

Schwarzer Hautkrebs, nicht kleinzelliger Lungenkrebs u. a.

Bei etwa jedem dritten bis sechsten Patienten (je nach Studie) erbrachten Krebs-Immuntherapien Erfolge.

Bei einer Vielzahl weiterer Krebsarten

(Darm-, Bauchspeicheldrüsen-, Brust-, Leberkrebs u. a.) zeigen Immuntherapien bislang wenig Wirkung. Krebsforscher versuchen jetzt, mit verschiedenen Kombinationstherapien die Abwehrstrategien von Krebszellen zu knacken.

Pankreas (Bauchspeicheldrüse)

Brust

Lunge

Leber

Dickdarm

B-Zell-Leukämie

Eine Immuntherapie war bei rund 80% der Patienten, die nicht mehr herkömmlich behandelt werden konnten, erfolgreich.

Niels Halama ist Oberarzt am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen in Heidelberg; er leitet die medizinische Studie, an der auch Petra Gundlach teilnimmt. Der Krebsforscher war bei den neuen Immuntherapien, die in den vergangenen Jahren entwickelt wurden, von Anfang an dabei. „Es ist ein spannender, aber auch ein steiniger Weg“, sagt er.

Denn trotz der teilweise erstaunlichen Erfolge gibt es ein großes Problem: Ausgerechnet bei vielen der am häufigsten vorkommenden Krebsarten – darunter Darmkrebs, Prostatakrebs oder Brustkrebs – wirken die Immuntherapien bislang nur in Ausnahmefällen. Der Grund dafür: Feste („solide“) Tumoren bilden gleichsam uneinnehmbare Zellfestungen, die von den Truppen der Immunabwehr nur schwer zu erstürmen sind. So umgeben sie sich mit einem Bindegewebe, das kaum eine Killerzelle zu durchdringen vermag. Sie tarnen sich häufig so erfolgreich, dass sie für das Immunsystem nahezu unsichtbar erscheinen – und schaffen es sogar, die Körperabwehr in eine Art Dämmerenschlaf zu versetzen.

„Wir schaffen es inzwischen gut, einzelne Krebszellen zu eliminieren“, sagt Hinrich Abken, CAR-T-Zell-Forscher am Zentrum für Molekulare Medizin der Universität zu Köln. „Aber in einen echten Tumor geht freiwillig kaum eine Killerzelle des Immunsystems rein – und macht dort schon gar nicht ihren Job.“

Um die Immuntherapien auf die breite Masse der Tumoren auszudehnen, versuchen die Forscher deshalb jetzt – wie in der Heidelberger Medikamentenstudie – Wirkstoffe miteinander zu kombinieren. „Es ist ein naheliegender Gedanke“, sagt Halama. „Wenn eine Waffe allein nicht hilft – dann schaffen es vielleicht mehrere Waffen zusammen.“

Die Zahl der Kombinationsstudien wächst deshalb gerade rasant. Mehr als 3300 Einträge finden sich im Studienregister „clinicaltrials.gov“ unter den Schlagwörtern „cancer“, „immune“ und „combination“. Allein zum ersten zugelassenen Checkpoint-Inhibitor Ipilimumab ergibt die Suche mehr als 240 Treffer.

Nicht immer funktionieren Kombinationen auf Anhieb. So zerplatzten vor rund zwei Monaten Investoren- und Patientenhoffnungen, als eine Studie des Pharmariesen AstraZeneca enttäuschte, in der die Kombination zweier unterschiedlicher Checkpoint-Inhibitoren an Lungenkrebspatienten getestet worden war.

Doch es gibt auch erste Erfolge. Die Therapie mit Ipilimumab allein beispielsweise schlägt bei Patienten mit fortgeschrittenem schwarzem Hautkrebs nur in jedem fünften Fall an – in Kombination mit einem anderen Checkpoint-Inhibitor hingegen bei mehr als jedem zweiten Betroffenen.

„Wenn wir die Zahl der Patienten erhöhen wollen, die auf Immuntherapien an-

sprechen, müssen wir kombinieren“, sagt John Haanen, Wissenschaftler am Nederlands Kanker Instituut in Amsterdam und Professor für translationale Krebsimmuntherapie. „Kombinationen werden die Chancen entscheidend verbessern“, ist auch Marcela Maus von der Harvard Medical School überzeugt.

Die Substanz NOX-A12, die in Petra Gundlachs Studie in Kombination mit einem Checkpoint-Inhibitor verabreicht wird, stammt von der kleinen Pharmafirma Noxxon Pharma. „NOX-A12 funktioniert ausschließlich in Kombination“, sagt Firmenchef Aram Mangasarian. Studienleiter Halama erklärt, wie es gehen soll: „Darm- und Bauchspeicheldrüsentumoren schaffen es, so etwas wie eine Chinesische Mauer um sich herum zu bilden.“ NOX-A12 könne helfen, diese Mauer zu durchbrechen. Der zusätzlich verabreichte Checkpoint-Inhibitor soll anschließend dafür sorgen, dass sich die Immunzellen auf die nicht mehr so gut geschützten Krebszellen stürzen.

Auch über eine Kombination der neuen Wirkstoffe mit konventionellen Methoden wie Bestrahlung oder Chemotherapie denken die Ärzte nach. So kann eine Chemotherapie offenbar dazu führen, dass ein Tumor für das Immunsystem besser erkennbar wird. An Brustkrebspatientinnen wird bereits getestet, einen Checkpoint-Inhibitor mit einer klassischen Chemotherapie zu kombinieren. Alle Teilnehmerinnen der Studie leiden an einem Brustkrebs mit extrem schlechter Prognose. Anfang nächsten Jahres, so Studienleiterin Sibylle

Loibl, sollen die ersten Ergebnisse vorliegen.

Welche der vielen möglichen Kombinationen am Ende wirklich funktionieren werden, weiß derzeit noch niemand. Einige Krebsforscher kritisieren, dass die Auswahl der eingesetzten Wirkstoffe zu unsystematisch erfolge. „Vieles läuft nach dem Prinzip ‚Versuch und Irrtum‘“, sagt der niederländische Krebsforscher John Haanen. „Die Pharmafirmen probieren einfach aus, was sie in den Regalen haben.“

„Wenn eine Waffe allein nicht hilft, schaffen es vielleicht mehrere Waffen zusammen.“

Fast schon ausgemusterte Substanzen erhalten plötzlich eine zweite Chance. Und der Pharmakonzern Roche zauberte vor Kurzem eine Kombinationstherapie gegen Brustkrebs aus dem Hut, bei der auch sein Klassiker Herceptin zum Einsatz kommt – kurz bevor das Patent in den USA ausläuft. Die Studienergebnisse halten Experten allerdings für wenig überzeugend.

„Für eine genauere Vorbereitung von Kombinationstherapien müssen wir besser verstehen, wie Tumoren auf das Immunsystem einwirken“, sagt Haanen. „Auf diesem Gebiet sind noch viele offene Fragen zu klären.“

Genau das versucht der Biochemiker Abken mit seinem Team. Der Kölner For-

scher hat die CAR-T-Zell-Therapie mitentwickelt, bei der die Immunzellen so gentechnisch verändert werden, dass sie Tumorzellen angreifen. „Am Anfang waren wir weltweit nur drei Arbeitsgruppen, die daran gearbeitet haben“, sagt Abken.

Sein Bart ist über die Jahre weiß geworden, aber seine Stimmung könnte kaum besser sein. Denn die Ergebnisse seiner jahrelangen Grundlagenforschung beginnen nun tatsächlich, bei der Behandlung krebserkrankter Menschen zu helfen.

Die Tür zu seinem Büro im fünften Stock hängt voller Partyfotos von ihm und seinen Mitarbeitern. Gleich nebenan befinden sich Laborräume, vollgestopft mit sterilen Werkbänken, Inkubatoren, Zentrifugen und Mikroskopen. Dort wandeln Abken und sein Team die Abwehrzellen von gesunden Blutspendern und von Krebspatienten in Krebskiller um – die Forscher betreiben eine Art genetischen Präzisionsbaukasten. Weit über 300 umprogrammierte Krebs-Killerzellen hat sein Labor im Laufe der Jahre hervorgebracht.

Mit großer Effizienz schaffen es seine genmanipulierten Abwehrzellen inzwischen, Tumorzellen zu eliminieren. Doch was im Labor so einfach aussieht, gelingt im komplexen menschlichen Körper weit weniger gut. Im lebenden Organismus senden Tumoren biochemische Signale aus, um das Immunsystem zu unterdrücken. Der Kölner Biochemiker arbeitet deshalb schon an CAR-T-Zellen der nächsten Generation, die sogar imstande sein sollen, solche Stoppsignale zu unterbinden.

Wie sich Tumoren gegen Angriffe wappnen

1 Lebensfeindliche Umgebung schaffen

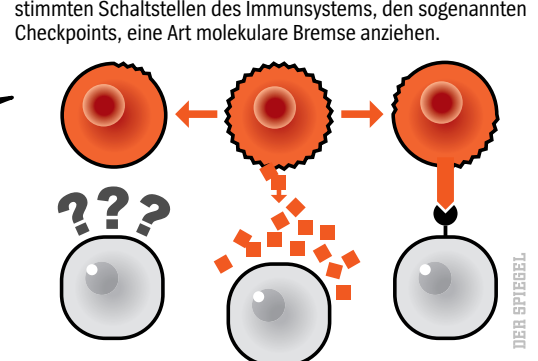
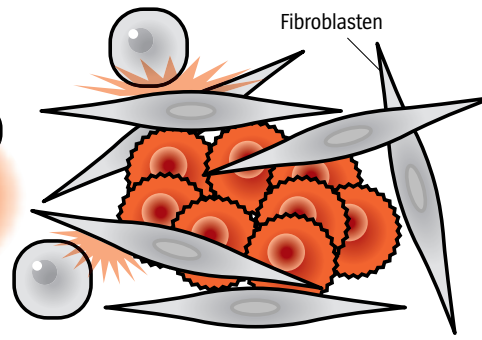
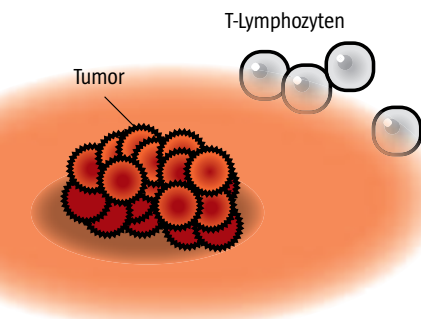
In der Umgebung eines Tumors herrschen häufig ein saurer pH-Wert sowie Sauerstoff- und Nährstoffmangel. Diese lebensfeindliche Umgebung lässt nur wenige Lymphozyten bis zum Tumor vordringen.

2 Barrikaden errichten

Um den Tumor herum wächst eine Hülle aus Bindegewebszellen, sogenannten Fibroblasten. Für Abwehrzellen ist diese Barriere schwer zu überwinden.

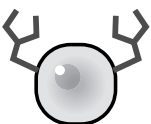
3 Tarnen und schwächen

Krebszellen verändern sich sehr schnell, deshalb können sie tumortypische Merkmale, die das Immunsystem zu ihrer Erkennung braucht, verlieren oder verstecken. Außerdem können Tumorzellen das Immunsystem schwächen, etwa durch die Bildung von Botenstoffen oder indem sie an bestimmten Schaltstellen des Immunsystems, den sogenannten Checkpoints, eine Art molekulare Bremse anziehen.



Ansätze von Krebsimmuntherapien

Chimäre Antigenrezeptor (CAR-)T-Zell-Therapie
Lymphozyten der Krebskranken werden gentechnisch verändert und so zu Krebszell-Killermaschinen hochgerüstet.



Individualisierte Krebsimpfung
Sie hilft dem Immunsystem, Mutationen auf den Krebszellen als fremd zu erkennen – Voraussetzung dafür, dass die Immunzellen die Tumorzellen zerstören.



Checkpoint-Inhibitoren
Diese neuartigen Krebsmedikamente lösen die molekulare Bremse, die Tumorzellen bei den Immunzellen angezogen haben.



Abken hält es für möglich, dass in zehn Jahren tatsächlich auch für solide Tumoren wie Darm- oder Bauchspeicheldrüsenkrebs wirksame Immuntherapien zur Verfügung stehen werden. Aber sicher ist das natürlich nicht. Skeptischer äußert sich Krebsmediziner und Arzneimittelexperte Ludwig: „Ich kann mir gut vorstellen, dass viele Tumoren einfach kein geeignetes Zielobjekt für eine Immuntherapie darstellen, schließlich hilft ja auch eine Chemotherapie nicht bei jeder Krebsart.“

Auch die Kosten für die neuen Immuntherapien könnten alle bisherigen Dimensionen medizinischer Behandlungen sprengen. So soll die in den USA gerade zugelassene CAR-T-Zell-Therapie gegen Leukämie rund 450 000 Dollar kosten. Auch eine Kombinationstherapie mit Checkpoint-Inhibitoren kann schnell mit über 150 000 Euro zu Buche schlagen. „Bei solchen Preisen“, sagt Ludwig, „wird einem schon schwindelig.“

Hinzu kommt, dass die Immuntherapien Gefahren bergen. Bei der CAR-T-Zell-Therapie ist vor allem der Zytokinsturm gefürchtet, eine überschießende Reaktion des entfesselten Immunsystems, die sogar zum Tod des Patienten führen kann. In einer Studie kam es zudem zu einem Todesfall, weil die CAR-T-Zellen statt des Tumors auf einmal gesundes Lungengewebe angegriffen hatten.

Die Nebenwirkungen der Checkpoint-Inhibitoren – darunter Fieber, Hautausschläge, Darm- und Leberentzündungen – sind zwar in der Regel weniger dramatisch. Doch die Kombination mit anderen Substanzen macht auch ihren Einsatz riskanter. So traten bei einem Arzneimittelversuch nicht nur die üblichen Nebenwirkungen auf, sondern auch Schäden an Herz und Lunge. „Bei Kombinationen kann es immer unangenehme Überraschungen geben“, sagt Martina Schüßler-Lenz, stellvertretende Leiterin des Fachgebiets Arzneimittel für neuartige Therapien beim Paul-Ehrlich-Institut.

Krebspatientin Petra Gundlach vertrug die Medikamente gut, es schien aufwärtszugehen. „Du wirst ja schon wieder ein bisschen kiebig“, freute sich ihr Lebensgefährte, als er mit ihr telefonierte.

Doch vor ein paar Tagen ging es ihr plötzlich schlechter. Eine Tomografieaufnahme zeigte: Sie hatte innere Blutungen. Warum, konnten die Ärzte ihr nicht sagen. Die Behandlung wurde abgebrochen.

Als sie von dem Rückschlag erzählt, klingt ihre Stimme erschöpft. Wie es weitergeht, weiß sie noch nicht.

Veronika Hackenbroch



Video: Arzt Niels Halama über die neuen Krebstherapien

spiegel.de/sp392017krebs
oder in der App **DER SPIEGEL**