Die aufkommende Chemotherapie jedoch ließ die Immuntherapie lange Zeit in den Hintergrund treten. Erst in den 1980er-Jahren griff man den Ansatz wieder verstärkt auf. Inzwischen sind die Mechanismen von Coleys Versuchen weitgehend verstanden: Bestimmte Bakteriengifte im Tumor können die Körperabwehr stimulieren, sodass sie das Gewebe angreift. Doch wie man das ungemein komplizierte Immunsystem gezielt einsetzen kann, verstehen Mediziner erst ganz allmählich.

„Bis vor Kurzem waren die Bemühungen, das Immunsystem zur Behandlung von Krebs einzusetzen, weitgehend entmutigend", schreiben Lesokhin und Wolchok. Dass sich das geändert hat, liegt auch an James Allison. Der Mediziner vom MD Anderson Cancer Center in Houston (USA) entwickelte die sogenannte Checkpoint-Therapie, die bislang vor allem bei schwarzem Hautkrebs, dem Melanom, zum Einsatz kommt.

Die Checkpoint-Therapie ist zwar nur eines von mehreren Verfahren der Immuntherapie – aber es ist das am weitesten entwickelte. Es basiert darauf, dass die T-Zellen des Immunsystems Tumoren gewöhnlich nur kurz angreifen, bevor sich die Reaktion wieder abschwächt. Ein Grund für diese Immuntoleranz sind molekulare Bremsen auf den T-Zellen – die sogenannten Checkpoints. Diese sollen eigentlich eine überbordende Immunreaktion verhindern, kommen aber auch Tumoren zugute.

Allison entwickelte ein Verfahren, eine dieser Bremsen zu lösen – das Protein CTLA4. „Anstatt nach Zielmolekülen auf Tumorzellen zu suchen, die wir angreifen können, blockieren wir die Brems- und Kontrollproteine auf den T-Zellen", erläutert er. „Dadurch wird das Immunsystem entfesselt und kann erfolgreich gegen verschiedene Arten von Krebs vorgehen." Der von Allison mitentwickelte CTLA4-Hemmer Ipilimumab ist als bislang einziges Medikament der Checkpoint-Therapie in Deutschland zugelassen, gegen Melanome in fortgeschrittenem Stadium. Studien zeigen, dass dieser Antikörper, der etwa alle drei Wochen per Infusion verabreicht wird, das Leben von Betroffenen deutlich verlängern kann. Eine Übersichtsstudie zum schwarzen Melanom zeigt laut Jäger, dass etwa 20 Prozent der so behandelten Teilnehmer noch mehrere Jahre nach der Therapie leben.

Aber die Ipilimumab-Behandlung birgt zwei große Probleme: Das Medikament schlägt nur bei einem kleinen Teil – grob etwa einem Fünftel – der Patienten an. Dann allerdings für länger, wie Lesokhin und Wolchok betonen: „Obwohl Reaktionen auf eine Minderheit der Patienten begrenzt sind, genießen diejenigen, die reagieren, wahrscheinlich ein dauerhaftes Ansprechen, das oft in Jahren gemessen wird."

Das zweite Problem: Die überschießende Immunreaktion ruft sehr oft schwere Nebenwirkungen hervor: Die reichen von chronischen Entzündungen im Darm oder auf der Haut bis zu lebensbedrohlichem Leberversagen. „Das Immunsystem kann sehr aggressiv reagieren", sagt Jäger. Größere Hoffnungen richten Forscher auf Antikörper gegen einen anderen Checkpoint, das Hemmprotein PD1. Der PD1-Hemmer Nivolumab hilft laut einer Studie auch vielen Melanom-Patienten, die auf Ipilimumab nicht reagieren.

Die Zeitschrift „The Lancet Oncology" veröffentlichte jüngst Zwischenergebnisse einer Studie, denen zufolge rund 32 Prozent dieser Patienten auf das Mittel ansprachen. Eine Chemotherapie half nur knapp elf Prozent. Zudem war die Immuntherapie verträglicher: Neun

„Die Immuntherapie gegen Tumoren hat den Mainstream erreicht und wird als Teil der Standardtherapien gegen Krebs in Betracht gezogen", schreiben Lesokhin und Wolchok. Jäger glaubt, dass die Checkpoint-Therapie in der Zukunft bei manchen Tumoren die Chemotherapie in den Hintergrund drängen könnte. Die neue Therapie hat allerdings noch einen weiteren Haken: die Kosten. Der Preis für die Infusion eines PD1-Inhibitoren liegt Jäger zufolge bei 13.000 bis 15.000 Euro. Verabreicht wird der Wirkstoff demnach alle drei Wochen – auf unbestimmte Zeit. „Wir wissen derzeit noch nicht, wie lange das nötig ist", sagt Jäger.

Wer die enormen Kosten einer solchen Therapie trägt, ist derzeit ebenfalls offen. Allerdings rechnet der Experte damit, dass der starke Wettbewerb und die Zulassung weiterer solcher Mittel die Preise drücken dürfte. „Fast jeder Pharmakonzern hat inzwischen ein Programm für Immuntherapeutika", sagt auch Cerwenka. „Da herrscht zurzeit Aufbruchsstimmung." Könnte sich die Herrschaft der „Königin aller Krankheiten" also tatsächlich irgendwann dem Ende entgegenneigen, wie Lesokhin und Wolchok andeuten? Jäger winkt ab. „Die Immuntherapie ist ein großer Schritt nach vorne", sagt er, „aber nicht die Lösung aller Probleme." *dpa*

DIE WELT, 31.3.15

Krebskiller im Körper

Statt Chemotherapie und Strahlen setzen Mediziner bei der Tumorbekämpfung vermehrt auf das Immunsystem. Jetzt sollen zwei Arzneien nach Deutschland kommen

PICTURE-ALLIANCE/DPA/UWE ANSPACH

„Wir können Patienten helfen, die vorher als unheilbar galten“: Immuntherapie bei einem Krebskranken im Heidelberger Tumorzentrum

In der Krebstherapie deutet sich eine neue Entwicklung an: Die lange Zeit in Vergessenheit geratene Immuntherapie etabliert sich als neuer Therapieansatz. Erst kürzlich sprach Medizin-Nobelpreisträger Harald zur Hausen von „einem aufregenden neuen Weg in der Krebsbehandlung“. Das Verfahren sei „der Ansatz, der uns in die Zukunft führt“. Im Fachblatt „Science Translational Medicine“ stellt eine Gruppe um Alexander Lesokhin und Jedd Wolchok vom New Yorker Memorial Sloan Kettering Cancer Center den derzeitigen Stand des Verfahrens gegen Krebs vor und schließt: „All dies genügt, dass man sich fragen kann, ob es vielleicht eine Grenze für die Herrschaft der ‚Königin aller Krankheiten‘ gibt.“

Im Gegensatz zu Chemo- oder Strahlentherapie zielt die Immuntherapie nicht direkt auf den Tumor ab. Stattdessen soll sie das Immunsystem des Patienten dazu bringen, den Tumor zu bekämpfen. Inzwischen sind in den USA mehrere Wirkstoffe auf dem Markt, die auf diesem Prinzip beruhen. Und Dutzende Studien prüfen derzeit weitere Kandidaten. „Wir können heute einem Teil der Patienten helfen, die vorher als nicht heilbar galten“, sagt Professor Dirk Jäger vom Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen in Heidelberg.

Die Anfänge der Immuntherapie reichen fast 150 Jahre zurück. Der Bonner Chirurg Wilhelm Busch berichtete in den 1860er-Jahren von einer Frau, deren Tumor nach einer Infektion schrumpfte. In den 1890er-Jahren injizierte der New Yorker Chirurg William Coley abgetötete Bakterien der Arten *Streptococcus pyogenes* und *Serratia marcescens* – sogenannte Coley-Toxine – in Tumoren. Die Behandlung führte zu Fieber und half auch einigen Patienten. ↓ 2. Seite

Prozent dieser Patienten hatten schwere Nebenwirkungen, im Vergleich zu 31 Prozent unter Chemotherapie.

Aufgrund der guten Wirksamkeit wurde Nivolumab in den USA schon im vorigen Dezember nach einer Phase-2-Studie zugelassen – ein ungewöhnlicher Vorgang. „Man wollte Patienten dieses Mittel nicht länger vorenthalten“, sagt die Immunologin Adelheid Cerwenka vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg. Jäger rechnet damit, dass Nivolumab und das verwandte Pembrolizumab, für das die US-Zulassungsbehörden schon im September grünes Licht gaben, in diesem Sommer auch in Deutschland gegen das fortgeschrittene Melanom zugelassen werden – und danach auch gegen das nicht kleinzellige Bronchialkarzinom. Auch gegen andere Tumoren von Niere und Harnblase könne das Mittel helfen.

Etliche weitere Wirkstoffe werden derzeit getestet. „Ich denke, dass wir in fünf Jahren ein Arsenal von fünf bis sieben Checkpoint-Inhibitoren haben werden“, sagt Jäger. Die Herausforderung besteht nun darin, für jeden Patienten die passende Therapie und optimale Dosierung zu ermitteln – und auch darin, Kombinationen verschiedener Wirkstoffe zu prüfen. Ein Studie von Forschern um Wolchok im „New England Journal of Medicine“ zeigt, dass Ipilimumab plus Nivolumab – also CTLA4-Hemmer plus PD1-Hemmer – bei gut der Hälfte der Melanompatienten anschlug und die Tumorgröße um mindestens 80 Prozent reduzierte. ↓ 2. Seite