

## Blockierte Bremsen

Gegen Krebs versagt unser Immunsystem, weil es ihn nicht erkennt. Jetzt haben Tumorexperten einen neuen Weg gefunden, den Abwehrzellen des Körpers auf die Sprünge zu helfen.

Von Volker Stollorz

"Für die Mäuse unter den Zuhörern habe ich wundervolle Nachrichten: Ihr Tumor ist heilbar." Solche Kalauer stellen Krebsforscher gerne an den Beginn ihrer Vorträge. Leider sind Menschen keine Mäuse. Die wichtigsten bösartigen Tumore sind heute für Patienten im fortgeschrittenen Stadium fast so tödlich wie vor fünfzig Jahren.

Diese bittere Wahrheit deprimiert nicht nur Ärzte. Hoffnung suchen sie jedes Jahr um diese Zeit auf ihrem größten Kongress: Rund 30 000 Krebsforscher versammeln sich an diesem Wochenende wieder einmal beim Jahrestreffen der American Society for Clinical Oncology in Chicago. Diesmal werden dort, wie schon häufiger, Immuntherapien im Rampenlicht stehen. Seit Jahren werden sie als Wunderwaffe gepriesen. Doch immer wieder erwiesen sich Erfolgsmeldungen als verfrüht.

Die jüngste davon kam Ende April aus den Vereinigten Staaten. Die Arzneimittelbehörde FDA hatte eine erste "personalisierte Krebsimpfung" zugelassen. Entwickelt wurde sie von der Firma Dendreon aus Seattle, sie soll fortgeschrittenen Prostatakrebs kurz nach der Totaloperation wenigstens eine Weile lang aufhalten. Dafür müssen jedem Patienten individuelle Tumorpeptide entnommen und im Labor mit einem Immunstimulator fusioniert werden.

Drei Spritzen eines solchen Cocktails konnten in der entscheidenden klinischen Studie das Überleben der Kranken tatsächlich verlängern. Allerdings im Durchschnitt nur um magere 4,1 Monate. Der stolze Preis der bisher nur in Amerika verfügbaren Therapie lautet: 93 000 Dollar. Nicht nur Ärzte ahnen: Derart hohe Therapiekosten für ein wenige Monate längeres Überleben können jedes solidarische Gesundheitssystem zum Kippen bringen.

Weil es an echten Heilerfolgen mangelt, dürfte in Chicago ein neuer Antikörper namens Ipilimumab für Aufsehen sorgen. Das Molekül, entwickelt von der Firma Bristol-Myers Squibb, soll der körpereigenen Immunabwehr Nachhilfe in Sachen Tumorerkennung erteilen. Ähnlich wie der von Pfizer ins Rennen geschickte Wirkstoff Tremelimumab soll Ipilimumab bestimmte Bremsen aushebeln, die normalerweise vor überschießenden Autoimmunreaktionen schützen.

Noch sind beide Antikörper nicht zugelassen. Aber in ersten klinischen Versuchen an Patienten mit unheilbarem schwarzem Hautkrebs führte Ipilimumab bei rund einem Drittel der Teilnehmer zu einer deutlichen Lebensverlängerung, die in einzelnen Fällen nun schon länger als drei Jahre währt. Bei jedem zehnten Patienten verschwanden die im Körper verstreuten Metastasen wie von Geisterhand. So etwas beobachteten Ärzte beim malignen Melanom extrem selten.

Was steckt dahinter? Der Einsatz dieser Antikörper ähnele ein "bisschen einer Autofahrt mit Vollgas, aber ohne Bremspedal", erklärte James Allison vom New Yorker Memorial Sloan-Kettering Cancer Center kürzlich auf der 8. Mainzer Tagung für "Cancer Immunotherapy", wo sich die europäische Elite zum Thema versammelt hatte.

Normalerweise muss die Antwort des Immunsystems im Körper sensibel austariert werden, ähnlich wie Autofahrer das Tempo ihres Wagens an die Gegebenheiten des Verkehrs anpassen müssen. Um die Attacke ins Rollen zu bringen, braucht es zunächst einmal so etwas wie einen Schlüssel. Passt der ins Schloss der zu vernichtenden Zielzellen, vermehren sich so- genannte T-Zellen. Doch Krebszellen ähneln gesunden Körperzellen häufig bis ins Detail. Oder sie verbergen sich hinter molekularen Tarnkappen. Tumorzellen ohne zugängliches Schloss aber kann die Immunabwehr nur schwer erkennen, geschweige denn zerstören.

Hinzu kommt ein weiteres Dilemma: Überaktive T-Zellen könnten aus Versehen auch gesundes Gewebe angreifen. Also aktiviert die Immunabwehr kurz nach dem Start molekulare Bremsen.

Genau an dieser Stelle kommen die neuen Antikörper ins Spiel. Ipilimumab blockiert einen dieser Bremsstoffe, ein Protein mit der Bezeichnung CTLA-4. Damit das überhaupt einen Effekt hat, muss die Immunreaktion allerdings bereits in Gang gekommen sein. Das war bei den klinischen

Versuchen nicht immer der Fall: Nur ein Teil der Patienten mit malignem Melanom sprach auf die Therapie an.

Wenn sich die Immunattacke endlich doch gegen den Tumor richtet, muss der Patient natürlich auch die Kehrseite der Bremsblockade fürchten. "Es können schwere und lebensbedrohliche Komplikationen auftreten", bestätigt Claus Garbe, Leiter der onkologischen Abteilung der Tübinger Universitäts-Hautklinik. Zum Glück seien diese bei rechtzeitiger Behandlung mit Cortison in den Griff zu bekommen, berichtet der Dermatologe von ersten Erfahrungen mit den neuen Mitteln.

Garbe behandelt seit dreißig Jahren Patienten mit bösartigem Hautkrebs im Endstadium. Die jüngsten Therapieerfolge seien "das Beste, was ich bisher bei diesen Patienten gesehen habe". Wenn ein verlängertes Überleben durch CTLA-4-Antikörper auch nur für einen Teil der Patienten bewiesen werden könne, dann hofft Garbe auf eine baldige Zulassung.

Dabei solle man sich durch vermeintliche Rückschläge nicht beirren lassen. Bei einem Teil der Patienten wuchsen die Tumore am Beginn der Behandlung zwar unbeirrt weiter, weshalb die Firma Pfizer ihre Versuche mit dem Antikörper Tremelimumab zunächst stoppte. Doch als die Ärzte dann als letzten Rettungsversuch eine beim unheilbaren schwarzen Hautkrebs kaum wirksame Chemotherapie starteten, verschwanden bei einigen Patienten urplötzlich sämtliche Metastasen. Könnte also eine Kombination aus Immun- und Chemotherapie die Lösung des Problems sein?

Medikamente, die Tumorzellen direkt vergiften, wirken womöglich wie Impfungen, die einen Weckruf an das Immunsystem senden, vermutet der Immunologe James Allison. Künftig könne der Arzt womöglich zuerst mit einer Chemotherapie einen Teil der Tumorzellen töten, um anschließend zeitweise das Bremspedal CTLA-4 zu blockieren. Auf diese Weise aktivierte T-Zellen könnten dann "von selbst das Feuer auf die Krebszellen eröffnen". Das klingt attraktiv; weitere Studien könnten klären, welche Kombinationen von Gift und Antikörpern am geeignetsten erscheinen.

Sieht so die Zukunft der Krebstherapie aus? Schon vor drei Jahrzehnten hätten Forscher Mäuse mit reinen Immuntherapien kurieren können, "aber niemals Menschen", erinnert sich Mark Davis. Der Immunologe von der Stanford University, einer der altgedienten Vordenker seines Faches, berichtet, bei einigen Tumoren könne eine Immuntherapie heute schon in zehn bis 15 Prozent der Fälle das Fortschreiten der Krebserkrankung dauerhaft verhindern. Diese Erfolgsrate könne mit den neuen Wirkstoffen in Zukunft "steil ansteigen".

Mark Davis sieht die Human-Immunologie am Beginn eines "Goldenen Zeitalters". Krebsforscher müssten als Nächstes Instrumente entwickeln, die den aktuellen Zustand der Immunabwehr der Patienten "im Blut lesen" können. Dann könnte das menschliche Immunsystem, unterstützt durch individuell angepasste Therapien, tatsächlich gezielt den Krebs niederringen.