



Zum jetzigen Zeitpunkt befindet sich die Krebsimmuntherapie noch in den Anfängen, weist jedoch ein hohes Potenzial auf.

Krebsimmuntherapie – eine Wende in der Krebsbehandlung?

Hätten Sie es gewusst?

1.375

Die Zahl aller Studien zu Krebsimmuntherapien auf clinicaltrials.gov¹

Einführung

Krebs wird traditionell chirurgisch und durch Chemo- oder Strahlentherapie behandelt. Allerdings werden derzeit einige der bemerkenswertesten Behandlungserfolge bei einem anderen Behandlungsverfahren gemacht, der Immuntherapie. Diese Therapieform ist bereits bei anderen Erkrankungen gut etabliert, so z.B. bei der rheumatoiden Arthritis und dem allergischen Asthma. Zahlreiche Quellen erklären nun die Immuntherapie als „bahnbrechend“^{2,3} in der Krebsbehandlung. Wir werden dies hier betrachten.

¹ Vgl. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=cancer+immunotherapy>; abgerufen am 25.07.2017

² Vgl. BBC health; 9 October 2016; 'Immunotherapy cancer drug hailed as 'game changer'; <http://www.bbc.com/news/health-37588541>

³ Vgl. Ravulapati S, MD, et al.; 'Immunotherapy in Squamous Cell Skin Carcinoma: A Game Changer?'; © 2017 Elsevier; [http://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(17\)30011-6/fulltext](http://www.amjmed.com/article/S0002-9343(17)30011-6/fulltext)

Die Immuntherapie umfasst eine Vielzahl von Behandlungsmethoden, die die Kraft des Immunsystems zur Krankheitsbekämpfung nutzen. Krebszellen sind raffiniert, sie können sich dem Immunsystem entziehen oder es sogar nutzen, um zu wachsen und sich auszubreiten. Die Immuntherapie dagegen kann das Immunsystem dazu veranlassen, Krebs wie ein Bakterium oder Virus zu behandeln und die Krankheit zu bekämpfen.

Geschichte

Die Krebsimmuntherapie wurde bereits im 19. Jahrhundert als Behandlungsoption erforscht, als William B Coley lebendige und inaktivierte Bakterien (Coley-Toxine) in Tumoren injizierte, um eine Reaktion des Immunsystems auszulösen und die Krebszellen anzugreifen. Leider wurde der Wirkmechanismus von Coleys Toxinen nicht gut verstanden und eine Anzahl von Patienten starb als Folge der Wirkung der Behandlung. Das Interesse an Coleys Toxinen sank. Chirurgie, Strahlentherapie und schließlich Chemotherapie wurden zum Standard für die Krebsbehandlung.

Bis zum 20. Jahrhundert erkannte man, dass T-Zellen (als Teil des Immunsystems) Krebszellen und mit Bakterien oder Viren infizierte Zellen direkt angreifen. In den 1970er Jahren wurde festgestellt, dass Interleukin-2 die T-Zell-Produktion verstärkt.

Dies zeigte eine gewisse Wirksamkeit bei der Behandlung von bereits bestehendem metastasierendem Krebs.⁴ Jedoch erst 1997 wurde der erste monoklonale Antikörper von der US Food and Drug Administration für die Behandlung eines Krebsleidens, dem Non-Hodgkin-Lymphom, zugelassen.⁵

Im letzten Jahrzehnt hat es erhebliche Fortschritte beim Verständnis der Funktion der molekularen Pfade und der damit einhergehenden genetischen Signale gegeben. Dies hat wiederum zur Entwicklung einer Reihe neuer Immuntherapien mit zunehmender Wirksamkeit gegen zahlreiche Krebsarten geführt.

Arten der Krebsimmuntherapie

Monoklonale Antikörper

Diese künstlich entwickelten Antikörper bestehen aus zahlreichen Kopien eines Typs von Antikörpern und können auf verschiedene Weise wirken⁶:

1. **Anheften:** Sie besitzen die Fähigkeit, sich an bestimmte Krebszellen anzuheften und unterstützen damit das Immunsystem, Krebszellen zu identifizieren und zu bekämpfen.
2. **Blockieren:** Ein funktionierendes Immunsystem verwendet Kontrollpunkt-moleküle, um Überaktivität und Schädigung gesunder Zellen zu stoppen. Einige Krebszellen sind in der Lage, große Mengen dieser Molekülrezeptoren herzustellen und so die den Krebs angreifenden T-Zellen des Immunsystems auszuschalten. Monoklonale Antikörper können Kontrollpunkt-molekülrezeptoren, einschließlich PD-1, PD-L1 und CTLA-4 blockieren. Außerdem können sie auch Wachstumsfaktor-Rezeptormoleküle blockieren, die von Krebszellen zum Überleben und Teilen genutzt werden.
3. **Trägerfunktion:** Sie können spezifische Krebs abtötende Medikamente oder Strahlentherapeutika direkt an die Krebszellen herantragen.

Krebsimpfstoffe⁷

Bei Impfstoffen denkt man traditionell an etwas, das Menschen vor der Entstehung einer Krankheit schützt. Es ste-

hen tatsächlich Impfstoffe zur Verfügung, die verhindern helfen, dass sich aus bestimmten Viren Krebs entwickelt.⁸ Allerdings gibt es auch immuntherapeutische Impfstoffe, die die Reaktion des Immunsystems bei bereits diagnostiziertem Krebs verstärken können. Wenn diese Impfstoffe in den Körper injiziert werden, können die darin enthaltenen Antigene entweder die T-Zellen aktivieren oder dazu führen, dass Antikörper produziert werden, die die Krebszellen angreifen.

Onkolytische Virustherapie⁹

Diese Art der Therapie beinhaltet die Injektion eines genetisch veränderten Virus in den Tumor. Sobald sich das Virus in den Krebszellen befindet, kopiert es sich selbst und führt so zum Platzen und Absterben der Zellen. Antigene werden freigesetzt, die eine Reaktion des Immunsystems auslösen. Im gesamten Körper wird jede Krebszelle mit den gleichen Antigenen angegriffen, während gesunde Zellen verschont werden.

Andere, unspezifische Immuntherapien¹⁰

Nicht-spezifische Immuntherapien zielen nicht speziell auf Krebszellen ab, sondern können allein oder begleitend zu einer anderen Behandlung verabreicht werden, um die Reaktion des Immunsystems zur Krebsbekämpfung zu stärken.

Begleitdiagnostik

Die Behandlung des Patienten stellt nur einen Teil seiner Gesamtbetreuung dar. Heutzutage wird eine Begleitdiagnostik (In-vitro-Diagnostika oder bildgebende Verfahren) eingesetzt, die es Medizinern ermöglicht, therapeutische Behandlungen wie die Immuntherapie sicher und effektiv zu nutzen und potentielle Risiken oder Nebenwirkungen zu vermeiden.

Diese Verfahren können in allen Stadien des Krebs-Managements verwendet werden, um diejenigen Patienten, die wahrscheinlich von der Behandlung profitieren oder aber geschädigt werden, zu identifizieren. Hierbei werden die Auswirkungen einer Therapie sorgfältig beobachtet, und es können Anpassungen vorgenommen werden, um das Behandlungsergebnis ggf. zu verbessern.¹¹

⁴ Vgl. Rosenberg SA, et al. Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer. N Engl J Med. 1985;313(23):1485-1492

⁵ Vgl. Targeted Oncology; 21 August 2014; 'A Brief History of Immunotherapy'; <http://www.targetedonc.com/publications/special-reports/2014/immunotherapy-issue3/a-brief-history-of-immunotherapy>

⁶ Vgl. Cancer Research UK; Last review 27 November 2014; 'Monoclonal Antibodies'; <http://about-cancer.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancer-in-general/treatment/biological-therapy/types/monoclonal-antibodies>

⁷ Vgl. Cancer.net; Approved April 2017; 'Understanding Immunotherapy' <http://www.cancer.net/navigating-cancer-care/how-cancer-treated/immunotherapy-and-vaccines/understanding-immunotherapy>

⁸ Vgl. American Cancer Society; Last revision 8 August 2016; 'Cancer Vaccines'; <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/immunotherapy/cancer-vaccines.html>

⁹ Vgl. Fußnote 7

¹⁰ Vgl. Fußnote 7

¹¹ Vgl. US Food and Drug Administration; last update 10 October 2016; <https://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/InVitroDiagnostics/ucm407297.htm>

Gründe für Optimismus

Es wurde von Heilerfolgen berichtet, bei denen Menschen mit scheinbar unheilbarem Krebs eine völlige Remission erfahren haben.¹² Eine Reihe von Immuntherapie-Behandlungen wurde inzwischen zugelassen bzw. werden für verschiedene Krebsarten untersucht.^{13,14} Die Begeisterung um die Immuntherapie ist derart groß, dass die American Society of Clinical Oncology (ASCO) sie im Jahr 2016 als den "Fortschritt des Jahres" bezeichnete.¹⁵ Forscher untersuchen auch, ob die Kombination von Immuntherapie mit Chirurgie oder Strahlentherapie mehr Menschen im Frühstadium der Erkrankung heilen kann.¹⁶

Eine der etablierteren Anwendungen der Krebsimmuntherapie ist die Behandlung von malignen Melanomen. Das Melanom ist der tödlichste Hautkrebs und seine Inzidenz ist in den letzten 30-40 Jahren stetig gestiegen. Als Therapiestandard galt für mehr als drei Jahrzehnte Dacarbazin, obwohl diese Behandlung keine signifikante Verbesserung der Gesamtüberlebenschancen gezeigt hat.¹⁷ Ipilimumab wurde für die Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms im Jahr 2011 von der FDA zugelassen und eine Reihe von anderen Immuntherapien wurde in der Folge genehmigt. Dazu gehören drei Kontrollpunkt-Inhibitoren, ein onkolytisches Virus, drei Zytokin-Therapien und eine Kombinationstherapie.¹⁸ Dennoch besteht aufgrund der aggressiven Natur des malignen Melanoms noch immer ein signifikantes Mortalitätsrisiko. Die Immuntherapie bietet zwar einen Nutzen, aber die zusätzliche Überlebenszeit wird in Monaten statt in Jahren gemessen, mit einer 2-Jahres-Überlebensrate von gewöhnlich unter 30 %.¹⁹

¹² Vgl. Bosely S; 4 February 2016; 'The closest thing yet to a cure for terminal cancer?'; <https://www.theguardian.com/science/2016/feb/04/revolutionary-drug-immune-system-advanced-cancer>

¹³ Vgl. Grady D; 12 July 2017; 'F.D.A. Panel Recommends Approval for Gene-Altering Leukemia Treatment'; <https://www.nytimes.com/2017/07/12/health/fda-novartis-leukemia-gene-medicine.html>

¹⁴ Vgl. National Cancer Institute; 30 May 2017; 'FDA Approves Immunotherapy Drugs for Patients with Bladder Cancer'; <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2017/approvals-fda-checkpoint-bladder>

¹⁵ Vgl. Vose, J.M, Clinical Cancer Advances 2016: Annual Report on Progress Against Cancer © 2016, American Society of Clinical Oncology; <http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/jco.2015.65.8427>

¹⁶ Vgl. Patel, J, MD; 8 November 2016; '9 Things to Know About Immunotherapy and Lung Cancer'; <http://www.cancer.net/blog/2016-11/9-things-know-about-immunotherapy-and-lung-cancer>

¹⁷ Vgl. Bhatia, S, MD, et al.; Treatment of Metastatic Melanoma: An Overview; ©2009 Oncology Journal; <http://www.cancernetwork.com/melanoma/treatment-metastatic-melanoma-overview/page/0/1>

¹⁸ Vgl. Wolchok, J, M.D., Ph.D.; 'What Makes Immunotherapy a Promising Treatment for Melanoma?'; <https://www.cancerresearch.org/cancer-immunotherapy/impacting-all-cancers/melanoma>

¹⁹ Vgl. Robert C, et al.; 'Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma'; ©2011 N Engl J Med 2011; 364:2517-2526; <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1104621>

Risiken

Obwohl die Immuntherapie weniger Nebenwirkungen als die Chemo- oder Strahlentherapie aufweist, können durch diese Behandlung noch immer erhebliche Probleme auftreten. Die meisten Nebenwirkungen sind risikoarm, z.B. einfache Hautreaktionen ähnlich einer allergischen Reaktion. Allerdings gibt es andere Probleme, die der sofortigen ärztlichen Aufmerksamkeit bedürfen, wie Entzündungen des Darms und der Lunge oder Probleme mit dem Hormonsystem. Es wurde über eine Anzahl von Todesfällen berichtet, was dazu führte, dass Studien zurückgestellt wurden.²⁰

Einige Kritiker glauben, dass zu viele Studien durchgeführt werden und nicht genügend Sorgfalt aufgebracht wird, wobei Arzneimittelhersteller eine Art Gießkannenprinzip verfolgen in der Hoffnung, die Wunderwaffe zur Krebsbehandlung zu finden.

Eine potenzielle Hürde zum Erfolg der kombinierten Immuntherapie sind die Ausgaben für die Gesundheitssysteme. Eine einzige Immuntherapie-Behandlung verursacht Kosten von mehr als USD 100.000 pro Patient und Jahr.²¹ Prognostiker sagen voraus, dass der Verkauf von Checkpoint-Inhibitoren bis 2022 eine Summe von USD 30 Milliarden erreichen wird.²²

Auswirkung auf die Versicherungswirtschaft

Die Versicherer müssen mit den Entwicklungen in der Krebstherapie Schritt halten und entsprechend reagieren. In einigen Märkten gibt es bereits Produkte zur Deckungsunterstützung der hohen Behandlungskosten sowie anderer begleitender Aufwendungen (einschließlich stationärer/ambulanter Behandlung, täglicher Lebenshaltungskosten und Einkommensausfall).

Wenn neue Impfstoffe für andere Krebsarten entwickelt und prophylaktisch verabreicht werden, kann die Gesamtkrebsinzidenz abnehmen und infolgedessen Auswirkungen auf die Kalkulation einiger Versicherungsprodukte haben. Außerdem könnte es bei einer Verbesserung der Krebsüberlebensrate zu einer beträchtlichen Zunahme an Menschen mit behandeltem fortgeschrittenen Krebsleiden

²⁰ Vgl. Kenilworth, N.J.; July 5 2017; 'Merck Provides Further Update on Three Multiple Myeloma Studies Evaluating KEYTRUDA® (pembrolizumab) in Combination with Pomalidomide or Lenalidomide'; <http://www.businesswire.com/news/home/20170705006004/en/>

²¹ Vgl. Pietrangolo, A; 12 October 2016; 'The Value and Cost of Immunotherapy Cancer Treatments'; <http://www.healthline.com/health-news/value-and-cost-of-immunotherapy#1>

²² Vgl. Herper M; May 11 2017; Has Merck Lucked Into A \$10 Billion Drug?; <https://www.forbes.com/sites/matthewherper/2017/05/11/has-merck-lucked-into-a-10-billion-drug/#861f15288c8c>

kommen, die versicherbar würden. Es sollten regelmäßig Studien durchgeführt werden, um sicherzustellen, dass die Produktangebote weiterhin relevant sind und die Preise das tatsächliche Sterblichkeits- und Morbiditätsrisiko widerspiegeln.

Fazit

Am Anfang dieses Artikels wurde die Frage gestellt, ob die Krebsimmuntherapie eine Wende in der Krebsbehandlung darstellt. Zum jetzigen Zeitpunkt befindet sie sich noch in den Anfängen, weist jedoch ein hohes Potenzial auf. Es wurden einige bemerkenswerte Fortschritte verzeichnet. Signifikante Vorteile scheinen jedoch noch immer auf einen relativ kleinen Anteil von Menschen mit bestimmten Krebsarten begrenzt zu sein. Zudem bleiben Nebenwirkungen ein Problem. Künftig wird die Immuntherapie in Kombination mit anderen Behandlungen sowie die Nutzung begleitender Diagnoseverfahren wahrscheinlich ein wichtiger Schlüssel zur Verbesserung des Überlebens bei Krebserkrankungen sein.

Kontakt



Stuart Crichton
Senior Underwriter
Tel. +353 1 633-8894
stuart.crichton@hannover-re.com

Quellennachweis

AMERICAN CANCER SOCIETY; Last revision 8 August 2016; 'Cancer Vaccines'; abgerufen am 25.07.2017 unter: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/immunotherapy/cancer-vaccines.html>

BBC HEALTH; 9 October 2016; 'Immunotherapy cancer drug hailed as 'game changer''; abgerufen am 25.07.2017 unter: <http://www.bbc.com/news/health-37588541>

BHATIA, S. MD, Tykodi, S, MD, PhD, and Thompson. J, MD; Treatment of Metastatic Melanoma: An Overview; ©2009 Oncology Journal; abgerufen am 25.07.2017 unter: <http://www.cancernetwork.com/melanoma/treatment-metastatic-melanoma-overview/page/0/1>

BOSELY, Sarah; 4 February 2016; 'The closest thing yet to a cure for terminal cancer?'; abgerufen am 25.07.2017 unter: <https://www.theguardian.com/science/2016/feb/04/revolutionary-drug-immune-system-advanced-cancer>

CANCER.NET; Approved April 2017; 'Understanding Immunotherapy'; <http://www.cancer.net/navigating-cancer-care/how-cancer-treated/immunotherapy-and-vaccines/understanding-immunotherapy>

CANCER RESEARCH UK; Last review 27 November 2014; 'Monoclonal Antibodies'; abgerufen am 25.07.2017 unter:

<http://about-cancer.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancer-in-general/treatment/biological-therapy/types/monoclonal-antibodies>

CLINICALTRIALS.GOV; abgerufen am 25.07.2017 unter:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=cancer+immunotherapy&Search=Search>

GRADY, Denise; 12 July 2017; 'F.D.A. Panel Recommends Approval for Gene-Altering Leukemia Treatment'; abgerufen am 25.07.2017 unter:

<https://www.nytimes.com/2017/07/12/health/fda-novartis-leukemia-gene-medicine.html>

HERPER, Matthew; May 11 2017; Has Merck Lucked Into A \$10 Billion Drug?; abgerufen am 25.07.2017 unter:

<https://www.forbes.com/sites/matthewherper/2017/05/11/has-merck-lucked-into-a-10-billion-drug/#861f15288c8c>

KENILWORTH, N.J.; July 5 2017; 'Merck Provides Further Update on Three Multiple Myeloma Studies Evaluating KEYTRUDA® (pembrolizumab) in Combination with Pomalidomide or Lenalidomide'; abgerufen am 25.07.2017 unter:

<http://www.businesswire.com/news/home/20170705006004/en/>

NATIONAL CANCER INSTITUTE; 30 May 2017; 'FDA Approves Immunotherapy Drugs for Patients with Bladder Cancer'; abgerufen am 25.07.2017 unter:

<https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2017/approvals-fda-checkpoint-bladder>

PATEL, J, MD; 8 November 2016; '9 Things to Know About Immunotherapy and Lung Cancer'; abgerufen am 25.07.2017 unter:

<http://www.cancer.net/blog/2016-11/9-things-know-about-immunotherapy-and-lung-cancer>

PIETRANGELO, A; 12 October 2016; 'The Value and Cost of Immunotherapy Cancer Treatments'; abgerufen am 25.07.2017 unter:

<http://www.healthline.com/health-news/value-and-cost-of-immunotherapy#1>

RAVULAPATI S, MD, Leung C, MD, Poddar N, MD, Tu Y, MD, PhD; 'Immunotherapy in Squamous Cell Skin Carcinoma: A Game Changer?'; © 2017 Elsevier; abgerufen am 25.07.2017 unter:

[http://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(17\)30011-6/fulltext](http://www.amjmed.com/article/S0002-9343(17)30011-6/fulltext)

ROBERT C, Thomas L, Bondarenko I, et al.; 'Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma'; ©2011 N Engl J Med 2011; 364:2517-2526; abgerufen am 25.07.2017 unter:

<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1104621>

ROSENBERG SA, Lotze MT, Muul LM, et al. Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer. N Engl J Med. 1985;313(23):1485-1492

TARGETED ONCOLOGY; 21 August 2014; 'A Brief History of Immunotherapy'; abgerufen am 25.07.2017 unter: <http://www.targetedonc.com/publications/special-reports/2014/immunotherapy-issue3/a-brief-history-of-immunotherapy>

US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION; last update 10 October 2016; abgerufen am 25.07.2017 unter:

<https://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/InVitroDiagnostics/ucm407297.htm>

VOSE, J.M, Clinical Cancer Advances 2016: Annual Report on Progress Against Cancer © 2016, American Society of Clinical Oncology; abgerufen am 25.07.2017 unter: <http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/jco.2015.65.8427>

WOLCHOK, J, M.D., Ph.D; 'What Makes Immunotherapy a Promising Treatment for Melanoma?'; abgerufen am 25.07.2017 unter:

<https://www.cancerresearch.org/cancer-immunotherapy/impacting-all-cancers/melanoma>