



Die Ära der Immuntherapie in der Krebsbehandlung

von Dr. med. Sandra Mitic, Gen Re, Köln

Die Anzahl der Krebsdiagnosen steigt seit Jahren stetig an. Nach Schätzungen der International Agency for Research on Cancer (IARC) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) betrug die Zahl der weltweiten Krebsneuerkrankungen im Alter zwischen 0 und 90 Jahren im Jahr 2020 19,3 Millionen.¹ Über 628.000 Fälle davon traten allein in Deutschland auf.² Schätzungen der WHO zufolge wird die Krebsinzidenz in den nächsten 20 Jahren weltweit um weitere 10 Millionen auf etwa 30,2 Millionen Neuerkrankungen ansteigen.³ Krebs gehört auch immer noch zu den häufigsten Todesursachen weltweit. Allein im Jahr 2020 starben schätzungsweise 9,9 Millionen Menschen weltweit an einer Krebserkrankung.⁴ Davon entfielen 252.000 auf Deutschland.⁵

Die hohe Zahl der Neuerkrankungen an Krebs ist vor allem auf unsere alternde Gesellschaft zurückzuführen, da das Alter ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung von Krebs ist. Gleichzeitig entwickeln sich die Möglichkeiten der Früherkennung von Krebs, z. B. durch die Verbreitung präventiver Vorsorgeprogramme. Da auch zunehmend neue molekulare Methoden (z. B. „liquid biopsies“) zur frühen Erkennung von Krebs entwickelt werden, ist davon auszugehen, dass auch diese einen Einfluss auf die Zahlen zur Krebsinzidenz haben werden.

Die steigende Inzidenz und die teilweise immer noch sehr schlechten Prognosen bestimmter Krebsarten, wie z. B. bösartiger Gehirn- oder Bauchspeicheldrüsentumore oder Blutkrebsformen, bedingen auch eine steigende intensive Forschung im Bereich der Krebsmedizin. Diese verfolgt, neben der Weiterentwicklung diagnostischer Methoden zur frühzeitigen Erkennung von Krebs, auch intensiv das Ziel, immer effektivere Therapiemethoden zu entwickeln.

Status quo der bisherigen Behandlungsmethoden

Über Jahrzehnte hinweg stand die direkte Entfernung bösartiger Tumore bzw. die Zerstörung von Krebszellen im Fokus der Krebsmedizin. Die wichtigsten Säulen der Krebstherapie sind vor allem die onkologische chirurgische Resektion von Tumoren, die Chemotherapie und die radiologische Bestrahlung. Die einzelnen Verfahren wurden im Laufe der Zeit kontinuierlich weiterentwickelt und bleiben bis heute entscheidende Eckpfeiler in der Krebsbehandlung.

Das übliche Ziel der klassischen Krebstherapie ist die vollständige Entfernung eines bösartigen Tumors. Bei der Resektion des Tumors wird ein Sicherheitsabstand zum Tumor eingehalten und in der Regel auch das zugehörige Lymphab-

Inhalt

Status quo der bisherigen Behandlungsmethoden	1
Ära der Immuntherapie	2
Ansätze der Immuntherapie	2
Fazit	4

Diversität ist uns wichtig.

Sie ist Bestandteil unserer Unternehmenskultur. Ausschließlich zum Zweck der besseren Lesbarkeit verzichten wir in den Beiträgen auf genderspezifische Schreibweisen. Die gewählte männliche Form schließt zugleich weibliche, männliche und diverse Personen ohne Wertung mit ein.



flussgebiet des resezierten Organs oder Organteils mit entfernt (onkologische Resektion). Tumorresektion und Lymphknotenentfernung dienen der Minimierung des Risikos eines Tumorrezidivs und damit einer Verbesserung der Überlebensprognose. Chemo- und Strahlentherapie nach (adjuvant) oder vor (neoadjuvant) der Operation dienen per Zerstörung potenziell verbliebener Krebszellen auch der Risikosenkung, ein Rezidiv zu erleiden.

Ära der Immuntherapie

Zu den altbewährten Therapieformen sind in den letzten Jahren verschiedene neue therapeutische Maßnahmen hinzugekommen. Der Übergang vom 20. in das 21. Jahrhundert läutete eine neue Ära in der Krebsforschung und -behandlung ein: die Ära der Immuntherapie.

Forscher begannen damit, Krebszellen und ihre spezifischen Eigenschaften genauer zu untersuchen. Ein wesentlicher Schritt in diesem Zusammenhang war die Einführung des sogenannten „Biomarker-Testings“. Biomarker sind biologische Merkmale, wie unter anderem auch von Krebszellen. Bei einem Test aus Blut- oder Gewebeproben können Veränderungen in der Ausprägung oder der Menge bestimmter Gene molekularbiologisch bestimmt werden und Auskunft über die speziellen Eigenschaften eines Tumors geben. Da Krebszellen teilweise sehr typische Merkmale auf ihrer Oberfläche zeigen, spricht man von sogenannten „tumorspezifischen“ oder „tumorassoziierten“ Antigenen.

Diese finden sich entweder gar nicht oder nur in anderer Form oder Häufigkeit auf gesunden Körperzellen.

Basierend auf diesen krebstypischen Eigenschaften können nun zielgerichtete Therapien („targeted therapies“) entwickelt werden, um Krebszellen effektiver bekämpfen zu können. Im Fokus der Untersuchung sind vor allem die spezifischen Merkmale von Krebszellen, die ihre Vermehrung und Verbreitung im menschlichen Körper begünstigen. Durch auf diese Merkmale zielende medikamentöse Therapien sind viele Krebsarten besser in ihrem Wachstum einzudämmen. Das Prüfen von Krebsgewebe auf bestimmte Biomarker hat für Krebspatienten auch den Vorteil, dass dem Patienten bei Fehlen bestimmter Biomarker nicht oder wenig wirksame Therapien erspart und gezielt besser wirksame Substanzen verabreicht werden können.

1997 bzw. 1998 wurden bereits die beiden ersten monoklonalen Antikörpertherapien als zielgerichtete Therapien zugelassen: Rituximab für Betroffene mit einem bisher behandlungsresistenten B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom und Trastuzumab zur Behandlung von Frauen mit HER2-positivem Brustkrebs.⁶

Ansätze der Immuntherapie

Die Krebsforschung heute konzentriert sich aber inzwischen nicht nur auf die spezifischen Funktionsweisen und Biomarker von Krebszellen, sondern auch immer mehr darauf, wie das menschliche Immunsystem mit seinen verschiedenen Zelltypen und Botenstoffen gegen Krebszellen vorgeht. Die

intensive Forschung zu den detaillierten Abläufen der Immunantwort des menschlichen Immunsystems gegen Krebs trägt zur Entwicklung weiterer Immuntherapien bei. Ziel dieser Art von Immuntherapien ist im Wesentlichen, das menschliche Immunsystem bei der Bekämpfung von Krebszellen zu unterstützen und zu stärken.

Es gibt somit inzwischen verschiedene immunologische Ansätze zur Bekämpfung von Krebs. Eine Übersicht:

■ Monoklonale Antikörper:

Antikörper erkennen Zielstrukturen auf anderen Zellen (Antigene) und können diese direkt ausschalten, indem sie z. B. in das Wachstum der Zellen eingreifen. Sie werden vom menschlichen Immunsystem gezielt gegen bestimmte Antigene gebildet. Bei der Therapie mit monoklonalen Antikörpern wird das körpereigene Immunsystem mit manipulierten Immunzellen, die auf entsprechende Tumorantigene reagieren, versorgt. Diese künstlich hergestellten Antikörper gegen typische Merkmale können Krebspatienten als Medikament verabreicht werden. Durch Anheftung der modifizierten Antikörper an die Tumorzellen wird eine verstärkte Immunreaktion provoziert und gezielt Abläufe gestört, die für Wachstum und Stoffwechsel von Tumorzellen essenziell sind. Dieses Behandlungsverfahren zählt zu den sogenannten zielgerichteten Therapien (targeted therapies). Es gibt inzwischen auf dem Markt eine Vielzahl verschiedener Präparate, die die unterschiedlichen Krebsantigenen angreifen. Dementsprechend



können sie auch zur Behandlung vieler unterschiedlicher Arten von Krebs eingesetzt werden.⁷

- **Immun-Checkpoint-Inhibitoren:** Dabei handelt es sich ebenfalls um eine Form der Antikörpertherapie. Sie richtet sich aber nicht direkt gegen Krebsmerkmale, sondern gegen körpereigene Kontrollmechanismen des Immunsystems – sogenannte „Checkpoints“. Die eigentliche Aufgabe dieser Checkpoints (Kontrollpunkte) im menschlichen Körper ist es, überschießende Immunantworten durch das Immunsystem zu verhindern, um eigene gesunde Zellen vor dem Immunsystem zu schützen. Krebszellen können diese Kontrollpunkte verstärkt aktivieren und die Immunantwort gegen sie selbst dadurch bremsen. Durch gezieltes Ausschalten der Kontrollpunkte wird die Unterdrückung der Immunantwort durch die Tumorzellen aufgehoben und der Weg für eine stärkere Immunantwort gegen die Krebszellen geebnet.⁸ Diese sogenannten Checkpoint-Hemmer (Inhibitoren) sind inzwischen ebenfalls für verschiedene Krebstypen zugelassen. Das Verfahren wurde hochgradig ausgezeichnet: 2018 erhielten Dr. James Allison und Dr. Tasuku Honzo den Nobelpreis für Medizin für die Entwicklung der Immun-Checkpoint-Inhibitoren.
- **CAR T-Zell-Therapie:** Das Prinzip dieser Behandlungsform liegt in der Veränderung körpereigener Immunzellen, den sogenannten T-Zellen. Es handelt sich

um eine individuelle Therapie, bei der jedem Patienten körpereigene T-Zellen entnommen und im Labor gentechnisch verändert werden. Die Modifikation bringt die T-Zellen dazu, Proteine auf ihrer Oberfläche auszubilden – sogenannte CARs („chimeric antigen receptors“). Diese erkennen und binden wiederum spezifische Antigene, die auf der Oberfläche von bestimmten Krebszellen vorhanden sind. Nachdem die gentechnisch veränderten T-Zellen im Labor vervielfältigt wurden, werden sie dem jeweiligen Patienten zur besseren Bekämpfung von Krebszellen verabreicht. CAR-T-Zell-Therapien sind für die Behandlung verschiedener Formen von Blutkrebs, wie Lymphomen, manche Leukämieformen und neuerdings dem multiple Myelom, zugelassen.⁹

- **Zytokine:** Zytokine sind natürliche Botenstoffe, welche die Kommunikation der vielen verschiedenen Zellen des Immunsystems lenken und die Zellvermehrung und Entwicklung von Zellen des Immunsystems stimulieren. Zytokine kamen bereits vor einigen Jahren auf den Markt und galten zunächst als große Hoffnung in der Krebstherapie, die allerdings nicht erfüllt werden konnte. Primäre Zytokine, wie Interferone, Interleukine und kolonienstimu-

lierende Wachstumsfaktoren, zeigten in verschiedenen Studien keine signifikanten therapeutischen Effekte bei jedoch häufig vorhandenen, schweren Nebenwirkungen. Positive Effekte konnten in Studien aber durchaus in der Kombinationsbehandlung mit anderen Immuntherapien nachgewiesen werden.¹⁰

- **Onkolytische Virustherapie:** Die onkolytische Virustherapie wird derzeit als einer der größten Durchbrüche unter den Immuntherapien zur Verstärkung der körpereigenen Immunantwort gehandelt. Ein onkolytisches Virus ist ein gentechnisch verändertes Virus, das Krebszellen infiziert und abtötet, die normalen Zellen aber unversehrt lässt. Das Virus vermehrt sich gezielt in Krebszellen und führt zur Zerstörung (Onkolyse) derselben. Durch die Zerstörung der Krebszellen werden verstärkt Tumorantigene freigesetzt, die das Immunsystem verstärkt aktivieren. Damit wird dem Immunsystem ermöglicht, Krebszellen besser zu erkennen und





zu bekämpfen. Seit 2015 zugelassen, zeigen gentechnisch veränderte Formen des Herpesvirus bereits klinische Vorteile für erkrankte Personen mit fortgeschrittenem Melanom.

Andere Krebsarten sind Ovarialkarzinome, Gebärmutterhalskrebs oder bestimmte bösartige Hirntumore.¹¹

■ **Krebs-Impfstoff:**

Hierbei handelt es sich nicht um eine Impfung zum Schutz vor einer Infektion mit krebsfördernden Viren, wie z. B. bei der HPV-Impfung, sondern um eine gezielte Impfung von Personen, die bereits eine Krebserkrankung haben. Dazu werden sie mit für den Tumor charakteristischen Tumorantigenen in einer hohen Dosierung geimpft. Ziel ist es, durch Wirkungsverstärkung das Immunsystem dabei zu unterstützen, auf die Antigene verstärkt zu reagieren sowie vermehrt Antikörper dagegen zu bilden. Zu diesem Zweck werden dem Patienten eigene Immunzellen entnommen, welche im Anschluss molekularbiologisch verändert oder mit Antigenen beladen werden. Anschließend werden die veränderten Immunzellen im Labor vervielfältigt und dem Betroffenen zurückgegeben. Das mRNA-basierte Verfahren ist derzeit noch keine Standardmethode in der Krebstherapie, wird aber bereits in klinischen Studien eingesetzt.¹²

■ **Immunsystemmodulatoren:**

Krebszellen haben die Fähigkeit, sich ein Umfeld zu schaffen, welches das Immunsystem unterdrückt und ihre eigene Verbreitung fördert. In dieser Mikroumgebung werden immunogene Reaktionen auf die Krebszelle verhindert und ihre Ausbreitung durch Neubildung von Blutgefäßen und von Metastasen unterstützt.¹³

Die Veränderung dieser Mikroumgebung könnte zukünftig der Schlüssel zur Kontrolle von Tumormunität und Tumorwachstum darstellen. Die Verabreichung sogenannter RNAi-Nanomaterialien ist ein vielverspre-

chendes neues Verfahren zur Regulierung von Immunreaktionen und zur Wiederherstellung tumorzerstörender Mechanismen.

Es handelt sich um die Veränderung von Genen, bei der die Ausbildung des Zielgens der Krebszelle durch synthetische Genanteile gehemmt wird. Dies wird z. B. durch modifizierte Ribonukleinsäure-Interferenz (RNAi)-Teilchen erreicht.

Die RNAi-Nanopartikel werden organabhängig appliziert, um das Zielgewebe zu erreichen und folglich mit den lokalen Immun- und Tumorzellen zu interagieren.

Entsprechende Studien zu Behandlungsversuchen mit diesen Immunsystemmodulatoren könnten der gesamten wissenschaftlichen Gemeinschaft grundlegende Erkenntnisse in der Genterapie bringen und sich als revolutionär für die Behandlung von Krebs erweisen.

Fazit

Chirurgie, Chemotherapie, Strahlentherapie und gezielte Therapien zielen direkt auf die Entfernung oder Zerstörung von Krebszellen. Neuere Formen der Immuntherapie verändern die Wirksamkeit von Immunzellen und stellen ein sich stark weiterentwickelndes Paradigma in der derzeitigen Krebsforschung dar. Der Ansatz der Behandlung von Krebs durch Stärkung des Immunsystems ist auf dem Vormarsch und bereits für Krebspatienten im Einsatz. Studien belegen bereits die Wirksamkeiten von Immuntherapien gegen verschiedene Krebsarten.

Allerdings kann leider immer noch nicht jedem Krebspatienten zufriedenstellend geholfen werden. Die Frage, warum bestimmte Krebstherapien bei einem Patienten wirken und bei anderen keine oder weniger Effekte zeigen, ist eine wesentliche, die Wissenschaftler weiterhin umtreibt.

Dementsprechend gibt es noch viel Raum für Weiterentwicklungen durch eine steigende Anzahl neuer Erkenntnisse zur Funktionsweise des menschlichen Immunsystems in seiner Interaktion mit verschiedenen Krebszellenarten. Neue Erkenntnisse werden Forscher zukünftig nicht nur in die Lage versetzen, weitere neue Immuntherapien zu entwickeln, sondern auch synergistische Kombinationsbehandlungen zu testen, die zukünftig immer mehr Patienten einen langfristigen Nutzen bringen könnten.

Insgesamt ist davon auszugehen, dass die Inzidenz von Krebs in den nächsten Jahren weiter steigen, die heutige Krebsmortalität aber weiter abnehmen wird. Daher ist auch davon auszugehen, dass dieser Trend in den kommenden Jahren auf die Entwicklung der Beitragszuschläge in der Lebensversicherung positiv Einfluss nehmen wird. Aufgrund dessen sollten Akteure der Versicherungsbranche stets auf dem aktuellen Stand bezüglich neuer Therapientwicklungen und ihrer Auswirkungen auf die Gesamtmortalität bleiben.

Endnoten

- 1 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F (2021), Global cancer statistics 2020 : GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin.: 71 : 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660> (abgerufen 10.10.2023).
- 2 <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/276-germany-fact-sheets.pdf> (abgerufen 10.10.2023).
- 3 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F (2021), Global cancer statistics 2020 : GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin.: 71 : 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660> (abgerufen 10.10.2023).
- 4 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F (2021), Global cancer statistics 2020 : GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin.: 71 : 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660> (abgerufen 10.10.2023).
- 5 <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/276-germany-fact-sheets.pdf> (abgerufen 10.10.2023).
- 6 <https://www.cancer.gov/research/progress/250-years-milestones> (abgerufen 10.10.2023).
- 7 Jin S, Sun Y, Liang X et al. (2022), Emerging new therapeutic antibody derivatives for cancer treatment. Sig Transduct Target Ther 7, 39. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00868-x> (abgerufen 10.10.2023).
- 8 Shi Y, Tomczak K, Li J, Ochieng JK, Lee Y, Haymaker C (2021), Next-Generation Immunotherapies to Improve Anticancer Immunity. Front. Pharmacol. 11 :566401. doi: 10.3389/fphar.2020.566401 (abgerufen 10.10.2023).
- 9 Shi Y, Tomczak K, Li J, Ochieng JK, Lee Y, Haymaker C (2021), Next-Generation Immunotherapies to Improve Anticancer Immunity. Front. Pharmacol. 11 :566401. doi: 10.3389/fphar.2020.566401 (abgerufen 10.10.2023).
- 10 <https://www.aerztezeitung.de/Kongresse/Krebstherapie-Zurueck-zu-den-Zytokinen-429680.html> (abgerufen 10.10.2023).
- 11 <https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-020-00922-1> (abgerufen 10.10.2023).
- 12 Lund Lorentzen C, Haanen JB, Met Ö, Svane IM (2022) Clinical advances and ongoing trials of mRNA vaccines for cancer treatment. Lancet Oncol; 23 : e450-58. doi:[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00372-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00372-2) (abgerufen 10.10.2023).
- 13 Conde J, Arnold CE, Tian F, Artzi N (2016) RNAi nanomaterials targeting immune cells as an anti-tumor therapy: the missing link in cancer treatment? Materials Today. Vol 19, No 1.

Über die Autorin

Dr. med. Sandra Mitic, MscPH ist Chief Medical Officer der Gen Re in Köln und verantwortet dort die versicherungsmedizinische Beratung sowie das Medical Consulting Team. Mit ihrem Fachwissen berät sie in den Bereichen der Risiko- und Leistungsprüfung, unterstützt in der Produktentwicklung und in der Weiterentwicklung von Einschätzungsmanualen. Sie kann per Mail unter sandra.mitic@genre.com oder telefonisch unter 0221 9738912 erreicht werden.



Herausgeber

General Reinsurance AG
Theodor-Heuss-Ring 11
50668 Köln
Tel. +49 221 9738 0
Fax +49 221 9738 494

Bildnachweis: © getty images — Gilnature, dusanpetkovic, angelp, Smederevac, Chinnapong, Kodochigov, Tatiana Syrtseva

Die veröffentlichten Beiträge genießen urheberrechtlichen Schutz, solche mit Angaben des Verfassers stellen nicht unbedingt die Meinung des Herausgebers oder der Redaktion dar. Alle hier enthaltenen Informationen sind mit großer Sorgfalt recherchiert und nach bestem Gewissen zusammengestellt. Dennoch wird für die Richtigkeit, Vollständigkeit und Aktualität keine Gewähr übernommen. Insbesondere stellen diese Informationen keine Rechtsberatung dar und können diese nicht ersetzen.