

Anita Petek-Dimmer

Neue Impfstoffe gegen diverse Krebserkrankungen Sind Impfungen die Lösung des Problems?

Der Begriff Krebs ist zum Reizwort geworden. Seit dem Zweiten Weltkrieg ist das Bemühen in Europa und den USA besonders gross, diese Krankheit in all ihren Schattierungen zu besiegen. Nach der Gründung seit den 1960er Jahren von Krebsligen in verschiedenen Ländern wird versucht, sowohl die Forschung voranzutreiben was die Heilung betrifft, als aber auch den Ursachen dieser Krankheiten auf die Spur zu kommen. Und in regelmässigen Abständen wird der Bevölkerung in grossaufgemachten Fernsehsendungen und auf Hochglanzbroschüren ein neuer Fortschritt in baldige Aussicht gestellt. Um die Wichtigkeit zu unterstreichen, werben honorige Personen mit Namen und Konterfei. Leider gewinnt man – mit Blick auf die letzten Jahrzehnte – den Eindruck, als sei die grösste Aufmerksamkeit dieser Krebsgruppen auf das Geldsammeln gerichtet. Weil in dieser Disziplin tatsächlich grosse Fortschritte gemacht wurden! Alle anderen Versprechungen und Fortschritte haben sich bis heute nicht eingestellt, im Gegenteil. Noch ist Krebs die Krankheit mit der grössten Sterberate überhaupt.

Trotz einer angeblichen Verfeinerung der konventionellen Krebsbehandlung – Operation, Chemotherapie und Bestrahlung – sind in den letzten Jahrzehnten so gut wie keine Fortschritte in Bezug auf die Überlebensdauer von Krebspatienten erzielt worden. Auch die Krebsimpfstoffe haben den immer wieder versprochenen Durchbruch in der Behandlung bösartiger Tumore bisher nicht geschafft.

Mit ein Grund dafür ist sicherlich, dass Tumore genetisch äusserst instabil sind und sich ständig verändern. Es gibt zahlreiche Klone, die sich einer Therapie entziehen und ungestört weiterwuchern. Dies dürfte wahrscheinlich auch ein wichtiger Grund für die enttäuschenden Ergebnisse der bisherigen Versuche sein. Eine Liste der US-amerikanischen Krebsgesellschaft führt in den USA rund 100

laufende klinische Versuche mit Krebsimpfstoffen auf. Sie alle sind bis heute eigentlich nur experimentell in Anwendung. Trotzdem wird weiterhin fleissig versucht, viele dieser Impfstoffe für die allgemeine Anwendung zu gestalten. Dazu haben sich bis heute vor allem zwei verschiedene Wege für die Forscher als vielversprechend erwiesen. Zumindest wird auf ihnen eifrig weitergeforscht.

Verschiedene Anläufe zu einem Impfstoff

Allein in Deutschland laufen zurzeit 35 klinische Studien, in denen Gentherapien bei Krebs geprüft werden. Entweder versuchen die Forscher, das Immunsystem tumorspezifisch zu stimulieren, damit es die Krebszellen angeblich erkennen und abtöten soll, oder sie versuchen, sogenannte Suizid-Gene in die Tumorzellen einzuschleusen, die das Wachstum unterdrücken oder die Krebszelle zum Absterben bringen soll.

Bei der ersten Methode werden mindestens zwei Gramm Tumorgewebe benötigt um über Nacht HSP-Peptid-Komplexe zu isolieren. Am folgenden Morgen wird das Medikament zurückgeschickt und dem Patienten ohne weitere Zusatzstoffe unter die Haut injiziert. Diese Methode soll laut den Forschern in der Lage sein, eine kräftige, durch T-Lymphozyten vermittelte Immunantwort in Gang zu setzen. Allerdings wird dieses Verfahren wohl keinerlei Zukunft haben, gleich welche Ergebnisse damit erzielt werden sollten, weil diese Art von Impfstoff niemals im grossen Rahmen hergestellt werden kann, sondern individuell sind. Auch sind die Herstellungsverfahren kaum ausreichend zu standardisieren und werden den Qualitätsansprüchen der verschiedenen Behörden nicht genügen. Ein weiterer wichtiger Punkt ist der Preis.

In den USA kostet eine einzige Behandlung zwischen 2'000 bis 80'000 Dollar. Bei der Methode mit den Suizid-Genen sind klinische Studien der Phase I und II an der Universität Mainz am Laufen. Das entsprechende Eiweiss wird synthetisiert. Den Verlauf der Erkrankung konnten die Forscher allerdings bisher nicht aufhalten.

Mit einer Schluckimpfung möchten US-Forscher zukünftig Krebs begegnen. Ziel der Impfung ist das Protein FLK-1, es fungiert als Rezeptor für Wachstumsfaktoren und wird in jungen Blutgefässen vermehrt produziert. Das Forscherteam setzte den für FLK-1 kodierten Genabschnitt in nicht pathogene Bakterienstämme ein und fütterte Krebsmäuse mit dem Lebendimpfstoff. Es hätten sich Antikörper gebildet und nach der dritten Impfung sei das Wachstum der Tumore zum Erliegen gekommen. Ausser einer verzögerten Wundheilung seien keine Nebenwirkungen aufgetreten, hiess es. (Ärzte Magazin 45/2002, 9.11.2002)

Betrug in der Forschung

Nicht alles ist so seriös wie es klingt, auch wenn es in ehrbaren medizinischen Zeitschriften veröffentlicht wird. Im März 2000 kam aus der Universität Göttingen eine angebliche Weltsensation. Die renommierte Zeitschrift *Nature Medicine* (9, Seite 1221) berichtete, dass man eine Impfung gegen Krebs gefunden hätte. Man habe, so hiess es, Patienten Zellen von Nierentumoren entnommen und sie mit dendritischen Zellen verschmolzen. Dendritische Zellen sind im Blut vorhanden und greifen Körperfremdes auf und zeigen es den Immunzellen, die es dann zerstören. Von den 17 Patienten seien sieben komplett oder teilweise geheilt worden. Das war wirklich eine Sensation. Jedoch bald stellte sich heraus, dass sich

der ganze Bericht um eine Fälschung handelte. Das Foto des Autors von den angeblich fusionierten Zellen stammte nicht aus dem Labor, sondern aus dem Internet. Um genau zu sein aus dem Werbekatalog einer Firma für Zellforschung. Zur gleichen Zeit meldeten sich verschiedene Virologen zu Wort, die die fusionierten Zellen als „Göttinger Gebräu“ benannten.

Die Universität Göttingen setzte – leider zu spät – ein Ombuds-Gremium ein um die Angelegenheit zu untersuchen. Im November 2002 hiess es dann, die klinischen Tests seien formal ohne die nötige Zustimmung des Ethikrats erfolgt und enthielten inhaltlich so viele Ungereimtheiten, dass man nicht mehr einmal von mangelnder Sorgfalt, sondern nur von mindestens grober Fahrlässigkeit sprechen könne. Das Ganze habe mit guter wissenschaftlicher Praxis nichts zu tun. Aber, der Bericht der Universität wurde nicht veröffentlicht. Nur die Zeitschrift *Nature Medicine* erhielt ihn, reagierte aber auch nicht öffentlich. Hinter den Kulissen brachte man lediglich die Ärzte zum Widerruf. (*Die Presse*, 5.9.2003).

Prostatakrebs-Impfung

US-Wissenschaftler testeten an Prostatakrebspatienten einen Impfstoff, der sich im Tierversuch bewährt haben sollte. Der Impfstoff bestand aus den Antigenen TF und Tn, die aus der Oberfläche von Tumoren gewonnen werden und aus Proteinen, die das Immunsystem anregen. Bei Mäusen soll er eine heftige Immunantwort ausgelöst haben, berichtete die US-Fachzeitschrift *Journal of the American Chemical Society*. Vorläufige Ergebnisse der Versuche an Menschen seien ebenfalls positiv, erklärten die Wissenschaftler vom Krebsforschungsinstitut Sloan Kettering in New York. Das war

1998. Seitdem hat man nichts mehr darüber gehört. (*Österr. Ärzte Zeitung*, 23, 10.12.1998)

Blasenkrebs-Impfung

Bei Blasenkrebs wird nach der Entfernung des Tumors der Tuberkuloseimpfstoff BCG geimpft. Dieses Verfahren ist mittlerweile bei vielen Ärzten eine „Standardtherapie“. Der BCG-Impfstoff wird in wöchentlichen Abständen sechs Mal verimpft. Als optimaler Zeitpunkt wird vier Wochen nach der Operation genannt.

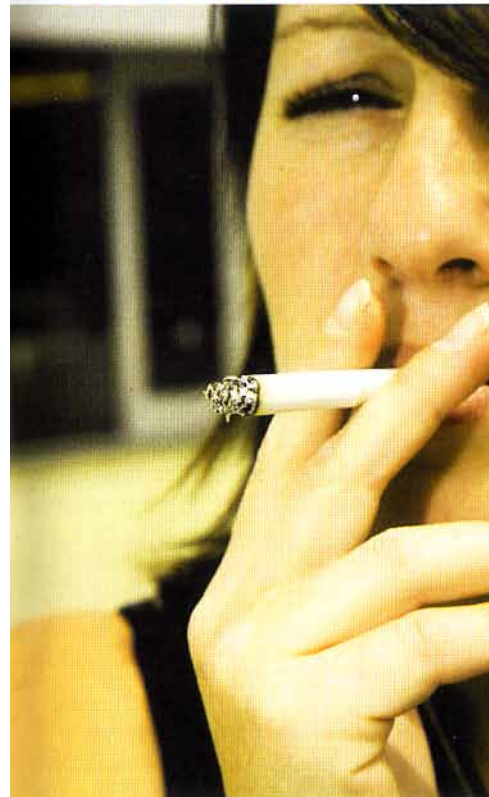
Da diese Methode eine Immuntherapie darstellt, wird seit einigen Jahren die Empfehlung ausgegeben, die Impfung regelmässig auffrischen zu lassen. Diese umfasst jeweils drei Injektionen in wöchentlichen Abständen, sie wird für einen Zeitraum von drei Jahren zweimal pro Jahr wiederholt. Die Nebenwirkungen sind teilweise beträchtlich, wie die behandelnden Ärzte zugeben. Denn rund fünf Prozent der Patienten die so behandelt werden, zeigen Symptome einer Tuberkuloseerkrankung. (*Österr. Ärzte Zeitung*, 4, 25.2.2003)

Darmkrebs-Impfung

Wissenschaftler um den Heidelberger Molekularpathologen Prof. Magnus von Knebel Doeberitz möchten nicht nur Krebs behandeln, sondern suchen Wege, um Darmkrebs im Vorfeld zu verhindern. Dabei haben sie bestimmte Subgruppen dieses Krebses im Auge. Fünfzehn Prozent der Dickdarmkarzinome werden durch einen Defekt im DNA-Reparatur-Apparat verursacht. Dies trifft vor allem auf das sogenannte HNPCC (nicht-polypöse kolorektale Karzinom-Syndrom) zu. Prof. von Knebel Doeberitz hat einen Satz von Antigenen beschrieben, die für ihn „interessante Kandidaten

für einen potentiellen Impfstoff“ sein könnten. (*Ärzte Zeitung* 21.11.2005)

Lungenkrebs-Impfung



Der einfachste Weg wäre sicherlich, das Rauchen zu unterlassen, bzw. weitreichende Bemühungen einzuleiten, die Bevölkerung vom Rauchen abzuhalten. Doch daran verdient niemand etwas und deswegen wird anderweitig geforscht.

Weltweit erkranken jährlich ca. 900'000 Menschen an Lungenkrebs. Sie haben eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von nur zehn bis 15 Prozent. Mehr als 90 Prozent dieser Erkrankungen sind durch das Rauchen bedingt. Dem versucht man nun auf unterschiedlichen Wegen Einhalt zu gebieten. Der einfachste wäre sicher-

lich, das Rauchen zu unterlassen, bzw. weitreichende Bemühungen einzuleiten, die Bevölkerung vom Rauchen abzuhalten. Doch daran verdient niemand etwas und deswegen wird anderweitig geforscht. Bereits seit langem weiss man, dass Beta-Carotin, eine Vorstufe des Vitamin A, das vor allem in grüngelbem Gemüse und Obst vorkommt, antioxidativ wirkt. Dass heisst, die Substanz schützt vor den gefürchteten „Freien Radikalen“ im Stoffwechsel. Auch krebs-hemmende und immunstimulierende Effekte werden ihm zugeschrieben.

Bekannt ist, dass Menschen im südlichen Europa, in deren Nahrungsplan viel mehr Gemüse und Obst enthalten ist, als z.B. im deutschsprachigen Raum, viel weniger an Tumoren erkranken. Daraufhin wurde in den 1980er Jahren eine Studie lanciert, die jedoch in den 1990er Jahren ein schlimmes Ergebnis brachte. In der Gruppe, die regelmässig ein Beta-Carotin-Präparat erhielten, waren sowohl die Lungenkrebshäufigkeit als auch die Sterblichkeit erheblich höher als in der nicht behandelten Versuchsgruppe. Eine zweite Studie wurde aus diesen Gründen vorzeitig abgebrochen. Der Grund ist bis heute nicht ersichtlich, jedoch nimmt man an, weil Gemüse eine Vielzahl von Inhaltsstoffen enthält und diese Komponenten fein aufeinander abgestimmt ist, eine Isolation eines Stoffes nicht zum Erfolg führen kann, sondern eher wie an diesem Beispiel gezeigt, zum Desaster.

Nun haben zwei verschiedene Hersteller Impfstoffe gegen Lungenkrebs entwickelt. Die Firma GlaxoSmithKline (GSK) hat einen Impfstoff in der Phase-II-Studie, der das tumorspezifische Antigen MAGE-3 enthält. Der Hersteller betont, sie seien mit dem Impfstoff in der Lage, das Wachstum des Tumors zu verzögern.

Die beiden Unternehmen Merck KGaA in Darmstadt und die Biomira in Edmonton in Kanada haben bei der FDA in den USA einen Antrag auf ein beschleunigtes Zulassungsverfahren auf der Basis von „ermutigenden Ergebnissen“ einer Phase-II Studie mit Patienten gestellt. Ihr Impfstoff heisst L-BLP25 und es handelt sich um eine liposome Impfung, die als immunogenen Wirkstoff das Antigen MUC1 enthält. In der Medienmitteilung hiess es, 171 Patienten an 17 Zentren in Grossbritannien und Kanada hätten eine Behandlung oder eine Therapie mit dieser Impfung erhalten. Die Erkrankung sei erfolgreich aufgehalten worden. Im Moment läuft eine Phase-III-Studie mit einer grossen Patientenzahl. Daten sind noch keine veröffentlicht worden. (*Ärzte Zeitung* 5.10.2004, 3.11.2004, 12.9.2006)

Kopf-Hals-Tumor-Impfung

Die Ergebnisse einer Pilotstudie am Universitätsklinikum Heidelberg haben bei 20 Patienten gezeigt, dass eine Impfung angeblich imstande ist, das Überleben zu verlängern. Die Patienten wurden zunächst operiert und dann 16 von ihnen zusätzlich bestrahlt. Drei Monate danach wurden alle mit einer Impfung behandelt, die aus patienteneigenen Krebszellen bestand. Diese Zellen wurden zuvor mit dem New Castle Disease-Virus infiziert und bestrahlt. Das Vogelvirus vermehrt sich nur in Krebszellen, soll deren Wachstum hemmen und das Immunsystem aktivieren. Alle Patienten hätten die Impfung gut vertragen, hiess es. Weiter wurden keine Ergebnisse mitgeteilt. (*Cancer Research* 64, 2004, 8057)

Pankreaskrebs-Impfung

In einer Phase-II-Studie mit 60 Patienten haben US-Onkologen nach eigenen Angaben ermutigende Impfergebnisse bei



Es ist weit wichtiger, der Ursache der Krebserkrankungen einmal auf die Spur zu kommen. Deswegen dürften auch alle Ansätze zu Impfungen im Sande verlaufen, weil das Prinzip der Krankheit bisher nicht verstanden worden ist.

Patienten mit Bauchspeicheldrüsenkrebs erzielt. Die Patienten wurden zuerst operiert, dann bestrahlt oder mit Chemotherapie behandelt und erhielten zusätzlich eine adjuvante Impfung. Die Forscher verwendeten den Impfstoff GVAX vom US-Unternehmen Cell Genesys. Er besteht aus bestrahlten, nicht mehr teilungsfähigen und genetisch veränderten Zellen, die aus einem Pankreas-Adenokarzinom gewonnen werden. In die Zellen wurde das Gen für den Kolonien-stimulierenden Faktor GM-CSF eingefügt. Dieser Faktor

soll Immunzellen zu den Impfzellen locken, die daraufhin die Abwehrzellen gegen den Tumor richten. Die so behandelten Patienten hätten eine längere Überlebensdauer als die unbehandelten Patienten, hiess es. (*Ärzte Zeitung* 28.11.2005)

Hautkrebs-Impfung

Beim Hautkrebs (Melanom) gehen die Forscher zwei verschiedene Wege in der Impfstoffherstellung. Es laufen bereits in vielen Ländern seit mehreren Jahren Studien mit körpereigenen Immunzellen, in dem dendritische Zellen als Antigenträger fungieren. Eine davon wurde aus Dallas in Texas veröffentlicht. Die Patienten erhielten vier bis maximal acht Impfungen mit dendritischen Zellen, die zuvor sechs verschiedenen Tumoreiweissen ausgesetzt waren. Bei zehn von 18 Patienten kam es in der Studie nach vier Impfungen zu einer Immunreaktion. Diese Impfung wird erst verabreicht, wenn der Krebs bereits ausgebrochen ist.

Auf einer anderen Basis arbeitet eine andere Impfung. Dort werden Tumorantigene bei Melanompatienten an DNA-Moleküle von Bakterien gekoppelt. Dem Immunsystem soll so vorgegaukelt werden, dass es von Bakterien angegriffen wird. Es hätten sich auf diese Art und Weise bis zu tausendmal mehr Krebszellen-abtötende Lymphozyten als ohne die Impfung gezeigt. (*Ärzte Zeitung* 4.2.2005, 12.12.2003, *Wiler Zeitung* 18.9.2001)

Brustkrebs-Impfung

Beim Brustkrebs (Mamma-Karzinom) gibt es ebenfalls zwei Ansätze zur Herstellung von Impfstoffen. In einer Phase-I/II-Studie wurden Frauen mit Brustkrebs aufgenommen. Sie erhielten einen Impfstoff, der aus der im Labor gezüchteten Brustkrebszell-Linie KS24.22 bestand. Mit diesen vorher bestrahlten und inakti-

vierten Zellen, die den CD80-Rezeptor tragen, soll die Abwehrreaktion des Immunsystems gegen den eigenen Tumor stimuliert werden. Die Frauen hatten alle eine Chemotherapie vor der Behandlung beendet.

Von den bisher zehn behandelten Frauen erhielten sechs alle geplanten acht Impfungen. Die Impfungen wurden nach Angaben von Gückel gut vertragen. Es wurden Hautrötungen, Fieber und Knochenschmerzen beobachtet. Bei vier Frauen wurde die Therapie jedoch aufgrund eines Fortschreitens der Erkrankung abgebrochen. In einer zweiten Phase I/II-Studie wurde mit einem Cocktail aus dendritischen Zellen gearbeitet. Daten dazu wurden noch keine veröffentlicht. (*Ärzte Zeitung* 7.4.2004, 30.6.2004)

Ursache und Bedeutung einer Krebserkrankung

Warum der eine Mensch an Krebs erkrankt obwohl er gesund gelebt hat und der andere trotz eines bedenklichen Lebenswandels von dieser Krankheit verschont bleibt, ist völlig unbekannt. Alles was wir davon wissen sind Hypothesen. Millionen an Geldern werden ausgegeben um die Krankheit zu behandeln. Es wäre jedoch weit wichtiger, ihrer Ursache einmal auf die Spur zu kommen. Deswegen dürften auch alle Ansätze zu Impfungen im Sande verlaufen, weil wir das Prinzip der Krankheit bisher nicht verstanden haben. In den letzten Jahrzehnten ist es Usus geworden, als Ursache von Krankheiten die wir nicht verstehen können, ein Virus oder Bakterium anzugeben und verzweifelt danach zu suchen. Den Höhepunkt dieses Unsinn fand die Entdeckung eines solchen Erregers für Magengeschwüre. Nicht nur, dass akademisch gebildete Menschen solche Aussagen glauben. Schlimmer noch, dass die Pro-

duzenten eines solchen Unfugs auch noch mit Auszeichnungen geehrt werden.

An der Universität Manchester in Grossbritannien wird jetzt der weltweit erste Lehrstuhl für Krebserkrankungen bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen eingerichtet. Die britische Stiftung *The Teenager Cancer Trust* (TCT) unterstützt den Lehrstuhl mit 2,5 Millionen Pfund über einen Zeitraum von zehn Jahren. Der Lehrstuhl macht es sich zur Aufgabe, Ursachen und Auswirkungen von Krebserkrankungen bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen zu erforschen. Laut TCT erkranken in Grossbritannien jährlich rund 2'000 Jugendliche an Krebs. Die Erkrankungsrate steige jährlich um 1,2 Prozent. Jugendliche mit Krebs haben weltweit schlechtere Überlebenschancen als Krebspatienten anderer Altersgrup-

pen. In Deutschland erkranken jährlich rund 2'000 Kinder und junge Erwachsene im Alter von 13 bis 24 Jahren an Krebs. Genaue Zahlen fehlen jedoch. Das deutsche Kinderkrebsregister erfasst nur Erkrankungen von Patienten zwischen null und vierzehn Jahren.

Solange dieser Lehrstuhl nicht allein von den Pharmagesellschaften und der offiziellen Medizin beeinflusst wird, ist zu hoffen, dass er zu Erkenntnissen kommen wird, die für zukünftige Patienten wertvoll sein werden. Wir werden uns überraschen lassen. Mit einer Impfung wird dieser Krankheit grundsätzlich nicht beizukommen sein, was immer auch der Auslöser sein mag. Es ist verantwortungslos, Patienten die sich in ihrer Verzweiflung an den letzten Strohhalm klammern, hier Hoffnung vorzugaukeln.

