

# Individuelle Krebstherapie mit spezifischer Aktivierung des Immunsystems



## Willkommen im Immun- Onkologischen Zentrum Köln

Wir freuen uns, dass Sie sich für das immunologische Behandlungsangebot unserer fachübergreifenden Expertengruppe interessieren. Unsere Ärzte und Naturwissenschaftler beschäftigen sich bereits seit 1985 mit der Rolle des Immunsystems bei Krebs und chronischen Infektionskrankheiten. In den letzten Jahrzehnten ist das Gebiet der Tumormmunologie international intensiv beforscht worden, dieser Behandlungsansatz gewinnt zunehmend an Bedeutung.

Unsere Arbeitsgruppe ermöglichte die Translation des ersten in Europa zugelassenen patienteneigenen Tumorphpfstoffs in Kombination mit einem onkolytischen Virus – gemäß der Arzneimittelgesetzgebung für „neuartige Therapien“. Der Impfstoff besteht aus patienteneigenen dendritischen Zellen, die mit patienteneigenen Tumorantigenen beladen werden. Einzigartig ist hier ein polyspezifischer, patienteneigener Impfstoff in Kombination mit human gut verträglichen onkolytischen Viren, die das Immunsystem zusätzlich aktivieren. Es wird durch den Impfstoff zielgenau auf die Tumorantigene des eigenen Tumors gerichtet, um diesen anzugreifen.

Die vollständige Heilung einer weit fortgeschrittenen Tumorerkrankung kann auch diese spezielle Therapieform bisher nur in seltenen Fällen bewirken. Doch die Möglichkeit, den progressiven Verlauf zu verlangsamen, rückt immer näher.

Wir wollen den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen und die Lebensdauer und Lebensqualität unserer Patienten erhöhen, das ist unser zentrales Anliegen.

## Immunologische Toleranz gegenüber Tumorzellen

Das Immunsystem ist der Wächter über unsere Gesundheit. Seine Hauptfunktion besteht darin, zwischen „eigen“ und „fremd“, zwischen „harmlos“ und „gefährlich“ zu unterscheiden, d. h., die Integrität der Körpergewebe zu sichern (Gewebshomöostase). Unbekannte Substanzen, Krankheitserreger und geschädigte Zellen können so eliminiert werden.

In den Körpergeweben kommt es ständig zu Mutationen in Zellen, die das Immunsystem prinzipiell erkennen kann. Entstehen entartete bösartig wachsende Zellen, werden diese normalerweise immunologisch erkannt und vernichtet. Erst eine fehlgeleitete immunologische Toleranz gegenüber bösartig mutierten Zellen kann einen Tumor entstehen lassen. In diesem Fall hat in der Regel im Vorfeld schon eine immunologische Auseinandersetzung mit dem Tumor stattgefunden, die aber nicht erfolgreich war. Im Immunsystem verbleiben Gedächtnis-T-Zellen, die den Tumor bei einer erneuten Aktivierung wieder bekämpfen könnten. Dieses Prinzip wird auch bei unserem neuen Therapiekonzept genutzt.

Offensichtlich können also die Kontrollmechanismen des Immunsystems versagen, sodass es nicht mehr effektiv seine Wächterfunktion ausüben kann. Wenn Tumorzellen erst einmal eine Weile im Körper überlebt haben und sich ein Tumor entwickelt hat, beeinflusst er das Immunsystem. Durch verschiedene biologische „Tarnmechanismen“ hemmt er die Immunzellen in ihrer Aggressivität und kann sich für sie „unsichtbar“ machen. Die Abwehrzellen gewöhnen sich an den Tumor und tolerieren ihn als ungefährlich, obwohl er dem Organismus schadet.

Dieses immunologische Phänomen bezeichnet man als Toleranzentwicklung. Diese kann man mit einer spezifischen Immuntherapie durchbrechen. Soll aber das eigene Immunsystem die Initiative ergreifen, benötigt es zur Überwindung der Toleranz entsprechende Informationen über die Krebszellen. Hierfür können wir mittlerweile das Wissen um die biologischen Grundlagen der Immunologie nutzen.

## Aktive versus passive Behandlungsverfahren

Die heute übliche Behandlung von Krebs konzentriert sich auf die Zerstörung der Krebszellen durch Operation, Bestrahlung Chemo-, Hormon- oder passive Antikörpertherapie sowie zielgerichtete Therapien (Target-Therapie). Die Methoden haben den Nachteil, dass kranke und gesunde Zellen nicht richtig unterschieden werden können, da die Spezifität fehlt. Das bedeutet, dass durch die Behandlung immer auch gesundes Gewebe geschädigt wird. Dies hat entsprechende Nebenwirkungen zur Folge. Das Grundproblem ist, dass der Patient bei den konventionellen Behandlungsverfahren passiv bleibt und lediglich etwas mit ihm „gemacht“ wird.

Mit der immunologischen Krebstherapie ist ein Paradigmenwechsel eingetreten: Die polyspezifische immunologische Krebstherapie soll das Immunsystem in die Lage versetzen, selbst aktiv zu werden und die Krankheit aus eigener Kraft zu bekämpfen. Dabei muss nicht auch noch die letzte Krebszelle zerstört werden. Vielmehr geht man heute davon aus, dass eine Balance zwischen dem Tumor und dem Immunsystem wichtiger ist – mit dem Resultat einer Verlängerung des Gesamtüberlebens bei zugleich höherer Lebensqualität.

Man spricht in diesem Zusammenhang von einem progressionsfreien oder metastasenfrem Überleben. Die Erhöhung des Gesamtüberlebens konnte erstmalig im Zusammenhang mit autologen Immuntherapien gezeigt werden.

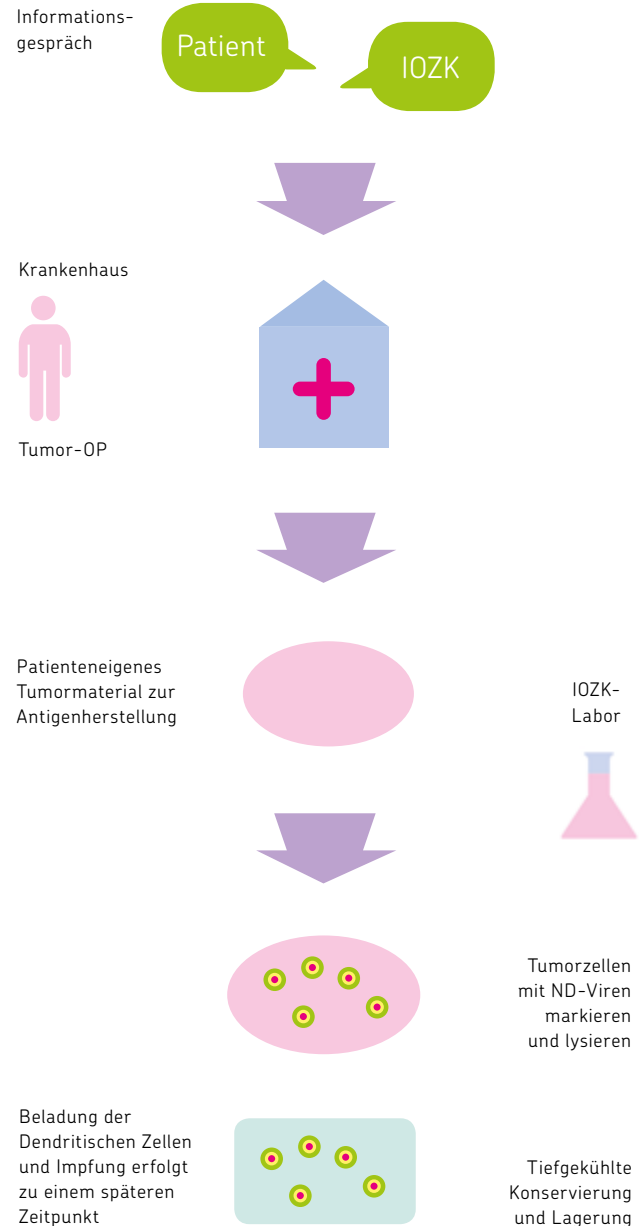
# Mit spezifisch trainiertem Immunsystem gegen Krebs

Soll das eigene Immunsystem gegen die Krankheit aktiv werden, benötigt es spezifische Informationen über die anzugreifenden Zellen. Dafür gibt es in unserem Körper spezielle Informationszellen (antigenpräsentierende Zellen), die wie Wächter arbeiten. Deren wichtigste und potenteste Vertreter sind die dendritischen Zellen. Ihre Aufgabe ist es, Bestandteile bösartiger oder infizierter Zellen (sogenannte Antigene) aufzunehmen und sie bestimmten Immunzellen (Lymphozyten) zu präsentieren. Durch diese Informationen entwickeln sich Antigen-spezifische Lymphozyten überwiegend zu Killerzellen (Effektorzellen), die überall im Körper bösartige oder infizierte Zellen angreifen und vernichten. Ein kleiner Teil dieser spezifischen Lymphozyten entwickelt sich zu Gedächtniszellen, die auf Dauer eine entsprechende Immunantwort ermöglichen. Voraussetzung für die Bekämpfung der Tumorzellen durch das Immunsystem ist also die spezifische Information. Nur mittels der „Antigenpräsentation“ können die Lymphozyten die Tumorzellen erkennen, vernichten und eine langfristige Abwehr gegen sie aufrechterhalten.

## Optimaler Behandlungszeitpunkt

Am günstigsten ist es, die Therapie direkt nach der vollständigen Entfernung des Tumors, der sogenannten „RO-Resektion“, zu beginnen. Bei der Operation sollte ein Teil des entfernten Tumorgewebes für die spezifische Immuntherapie verwendet und unmittelbar an das zuständige Speziallabor gesandt werden. Unsere Immuntherapie ist normalerweise zu jedem Zeitpunkt im Krankheitsverlauf möglich. Je früher sie einsetzt, desto günstiger sind die Erfolgsaussichten, besonders bezüglich der Vermeidung von Rückfällen (Rezidiven).

Im fortgeschrittenen Erkrankungsfall sollte vor dem Einsatz sogenannter Checkpoint-Inhibitor-Antikörper mit Hilfe unsere Tumorpfimpfung die Bildung einer tumorspezifischen zytotoxischen Immunantwort gefördert werden. Sie erhöht die Effektivität der Checkpoint-Inhibitoren.



## Dendritische Zellen – Schlüsselrolle als Informationsträger

Für die Immunreaktion gegen den Krebs spielen die Dendritischen Zellen des Patienten eine Schlüsselrolle. Dank modernster Zellkulturtechnik lassen sie sich heute nach einer einfachen Blutentnahme im Labor züchten. Dazu isoliert man aus dem Blut des Patienten eine Untergruppe der weißen Blutkörperchen, die Monozyten. Diese kann man in einem komplexen Verfahren durch verschiedene stimulierende Botenstoffe und Wachstumsfaktoren innerhalb von fünf bis sieben Tagen zu Dendritischen Zellen differenzieren. Ihre Herstellung unterliegt der Arzneimittelgesetzgebung (AMG – für neuartige Therapien), sie ist sehr zeit- und personalaufwendig. Sie bedarf eines hierfür behördlich zugelassenen Speziallabors der obersten Qualitätsklasse mit umfangreicher Ausrüstung. In diesem Fall muss für jeden Patienten sein eigenes Arzneimittel (Impfstoff) hergestellt werden, sodass dieses Verfahren mit höheren Kosten verbunden ist.



Dendritische Zellen spielen als Wächter eine Schlüsselrolle in unserem Immunsystem. Sie sind die potentesten antigenpräsentierenden Zellen, können Killerzellen aktivieren und für eine erfolgreiche Immunantwort sorgen. Ihren Namen verdanken sie den typischen bäumchenartigen Zellausläufern (griech. *déndron* = Baum).

### Beladung mit Informationen

Die Dendritischen Zellen erhalten die erforderlichen Informationen über die Krebszellen außerhalb des Körpers. Mittels einer spezifischen Methode werden die Dendritischen Zellen im Reagenzglas mit entsprechend antigenwirksamen, abgetöteten und speziell bearbeiteten Patienten – eigenen Tumorzellproteinen in Kontakt gebracht und auf diese Weise mit den spezifischen Informationen „beladen“.

### Informationsweitergabe

Die Weitergabe der Informationen durch die Dendritischen Zellen an die Lymphozyten erfolgt im Körper des Patienten. Dafür müssen die im Labor gezüchteten und informationsbeladenen Zellen wieder in den Körper injiziert werden. Sie wandern dort in das Lymphsystem und geben die Information an die Lymphozyten weiter. Diese werden durch den Kontakt aktiviert und bekämpfen überall im Körper die entarteten Zellen.

### Unbedenklichkeit der Methode

Es ist unbedenklich, dem Patienten die aktivierten Informationszellen, die zuvor mit abgetötetem Tumorzellmaterial in Kontakt waren, wieder zu injizieren. Zum einen handelt es sich um körpereigene Zellen, zum anderen wurde das Tumormaterial durch spezielle Verfahren abgetötet und verändert. Die Zellpräparate werden auf absolute Reinheit getestet und dem Patienten erst nach eingehender molekularbiologischer Analyse injiziert – gemäß den Vorgaben des Arzneimittelgesetzes. Eine Vielzahl von Studien konnte die Unbedenklichkeit dieser Vorgehensweise belegen.

### Impferfolg

Nach der Impfung erfolgt eine Blutabnahme, um die T-Lymphozyten des Patienten im Reagenzglas mit Tumormaterial zu konfrontieren. Es gilt zu testen, ob die Impfung erfolgreich war und die Dendritischen Zellen die Information tatsächlich an die Lymphozyten weitergegeben haben. Sind die Lymphozyten informiert und aktiviert, schütten sie Botenstoffe aus. Sind diese nachweisbar, ist die Impfung wirksam. Durch den Labortest lässt sich der Impferfolg überprüfen und der nächste Impftermin festlegen. Die Basisimpfung mit den Dendritischen Zellen wird nach unserem Verfahren in der Regel zweimal jeweils in vierwöchigem Abstand durchgeführt.

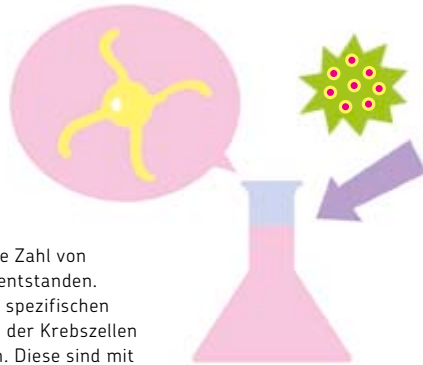
# 1.

Aus dem Blut des Patienten werden bestimmte weiße Blutzellen isoliert, die Monozyten. Diese werden in Zellkulturflaschen durch ein aufwendiges Verfahren zu Dendritischen Zellen differenziert.



# 2.

Nach 5 Tagen: Eine große Zahl von Dendritischen Zellen ist entstanden. Jetzt werden sie mit den spezifischen „Erkennungsmerkmalen“ der Krebszellen (Tumorantigene) beladen. Diese sind mit dem Newcastle Disease Virus infiziert.



# 3.

Nach 7 Tagen: Das Antigen wurde von den Zellen zerlegt, seine Merkmale finden sich nun an ihrer Oberfläche. Im Reagenzglas haben sich antigenbeladene Dendritische Zellen entwickelt, die im Körper für eine wirksame Immunantwort sorgen sollen.



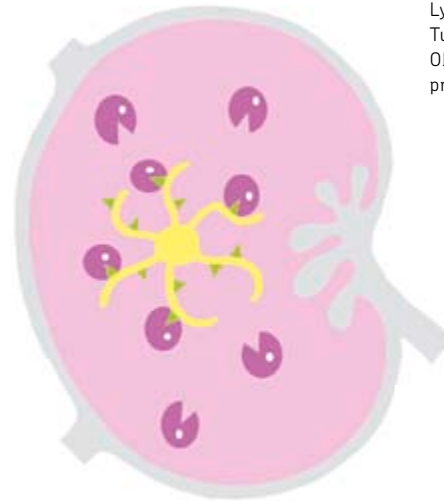
# 4.

Die Zellpräparate werden auf molekularbiologische Qualität und absolute Reinheit geprüft. Jetzt kann das Impfpräparat injiziert werden.



# 5.

Die Dendritischen Zellen finden schnell ihren Weg in das Lymphsystem. Dort informieren sie die Lymphozyten über das Tumorantigen auf ihrer Oberfläche (Antigenpräsentation).

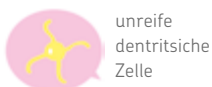


# 6.

Die aktivierten Lymphozyten (oder Effektorzellen) haben ein deutliches Signal erhalten. Sie vermehren sich und schwärmen aus, um die Abwehrreaktion in Gang zu setzen. Krebszellen, die das mit dem Virus infizierte Antigen besitzen, geraten ins Visier der Immunzellen, werden angegriffen und zerstört.



Monozyten



unreife dendritische Zelle



reife dendritische Zelle



Lymphknoten



Aktivierte T-Zelle

## Höchste Reinheit und Qualifikation – ein Muss



Hochqualifizierte Mitarbeiter und ein spezielles Reinraumlabor, in dem fremde Partikel als Störfaktoren ausgeschlossen werden, sind für eine derart differenzierte immunologische Forschung und individuelle Immuntherapie unabdingbar. Menschliche Zellen sollen in einem solchen Reinraumlabor in speziellen Nährflüssigkeiten bei Körpertemperatur wachsen. In diesen Laborräumen muss absolute Keimfreiheit herrschen, um eine Verunreinigung der Zellkulturen auszuschließen. Das wird durch ein Luft-Überdrucksystem mit Material- und Personalschleusen erreicht.

Ein kontinuierlicher Luftstrom nach außen verhindert, dass Verunreinigungen über die Luft in die Räume gelangen. Zusammen mit hochwertigster Geräteausstattung stellen diese aufwendigen Installationen die hohen Reinheitsanforderungen sicher. Im IOZK-Laboratorium arbeitet ein hochqualifiziertes Team gemäß dem Arzneimittelgesetz nach europäischen GMP-Richtlinien (Good Manufacturing Practice).

## Viren – Helfer in der Therapie

Wenn Tumorzellen es schaffen, längere Zeit im Körper zu überleben, werden sie vom Immunsystem als körpereigen toleriert, obwohl sie als entartete Zellen für den Organismus gefährlich sind. Die zu den weißen Blutkörperchen gehörenden T-Lymphozyten, deren Aufgabe die Zerstörung entarteter oder virusinfizierter Zellen ist, greifen die dann als körpereigen angesehenen Strukturen nicht mehr an. Diese Toleranz, die den Körper eigentlich vor Autoimmunerkrankungen schützen soll, ist im Falle der Tumorzellen paradox und schadet dem Organismus.

Mit einer ausgeklügelten Methode lässt sich die Toleranz gegenüber Krebszellen überwinden. Es gibt Viren, die ausschließlich Tumorzellen infizieren, während gesunde Zellen nicht geschädigt werden. Zu diesen Viren gehört das Newcastle Disease Virus (NDV). Es ist für Geflügel pathogen, für den Menschen jedoch unschädlich und führt zu keinen gesundheitlichen Beeinträchtigungen. Nachdem das Virus in die Tumorzellen eingedrungen ist, verändert es diese. Sie senden nach der Infektion „Gefahrensignale“ aus, sodass sie vom Immunsystem erkannt werden. Diese infizierten Tumorzellen kann das Immunsystem jetzt von den gesunden Zellen unterscheiden. Auf diesem Weg wird die immunologische Toleranz gegenüber den Tumorzellen aufgehoben. Die Infektion hilft dem Immunsystem, die Krebszellen von den gesunden Körperzellen zu unterscheiden und zu bekämpfen.

Das IOZK erfüllt die Voraussetzungen mit Viren – in diesem Fall mit dem Newcastle Disease Virus – zu arbeiten. So wird das patienteneigene Tumormaterial mit dem Virus infiziert, lysiert und zur Beladung der Dendritischen Zellen benutzt. Das IOZK beauftragte die Tochterfirma Delta-Vir GmbH in Kooperation mit VALNEVA und GenIBET Biopharmaceuticals mit der Herstellung des NDV gemäß dem europäischen Arzneibuch ad usum humanum (für therapeutische Zwecke beim Menschen). Somit nutzt das IOZK gemäß dem Arzneimittelgesetz für neuartige Therapien das weltweit erste Arzneimittelgerecht-, GMP-hergestellte Newcastle Disease Virus für die Impfstoffkombination.

# Fragen und Antworten zur NDV/DC-Tumortherapie

## Warum sehen wir bei standardisierten Tumortherapien leider oft nicht die gewünschten Erfolge?

Durch genetische Untersuchungen wurde deutlich, dass Tumore in sich sehr unterschiedlich beschaffen sind. So konnte beispielsweise bei Dickdarmkrebs nur eine geringe Übereinstimmung bei den tumorspezifischen molekularen Strukturen von Patient zu Patient festgestellt werden.

Der Krebs eines jeden Menschen ist einzigartig. Deshalb ist es von Beginn an unser Bestreben, das patienteneigene (autologe) Tumormaterial zu nutzen. Denn damit können wir in der Folge einen maßgeschneiderten, polyspezifischen Impfstoff herstellen, der das individuelle Immunsystem gegen ein weiteres Tumorwachstum trainiert.

## Ist man nach einer R0-Resektion geheilt?

In vielen Fällen entfernen sich einzelne Tumorzellen schon zu einem frühen Zeitpunkt aktiv aus dem Tumorverband. Das passiert bereits, bevor der Tumor durch eine Operation entfernt wird oder schon einige Zeit vor seiner Entdeckung.

Einige dieser ausschwärmenden Zellen nisten sich als Metastasen initiierende Zellen (MIC) an einer Stelle ein, die entfernt vom Ursprungstumor liegt. Diese Zellen können sofort oder erst nach einiger Zeit aktiv werden und eine Metastase bilden. Aus diesem Grund erkranken Krebspatienten nach einer erfolgreichen Tumorentfernung häufig erneut an ihrem Tumor, die sogenannte Rezidiv. Dieser Situation möchten wir mit unserer Therapiemaßnahme begegnen.

## Warum impfen wir?

Die „Wurzel“ eines Tumors besteht aus den sogenannten Tumorstammzellen. Sie geben das Programm vor. Sie teilen sich in eine Tumorzelle, die sich vermehrt, und in eine Stammzelle, die sich zunächst nicht mehr teilt, sondern bis zur möglichen Aktivität ruht. Bei soliden Tumoren wissen wir heute, dass es eine Vielzahl unterschiedlich mutierter Tumorstammzellen in einem Tumor gibt. Da die Stammzellen sich nicht oft teilen, sind sie mit konventioneller Strahlen- oder Chemotherapie nicht erreichbar. Ist diese beendet, kann ein Tumorwachstum, z. B. in Form von Metastasen, immer wieder neu beginnen.

Es geht also darum, dem Metastasenwachstum vorzubeugen. Die von uns spezifisch auf Tumorzellen (inklusive MIC und Tumorstammzellen) ausgelegte Immuntherapie kann ein immunologisches Gedächtnis ausbilden. Dieses basiert auf den T-Zellen: Sie sind langlebig und können schnell und jederzeit wieder eine Immunantwort starten, sobald Tumorzellen irgendwo im Körper aktiv zu werden drohen.

## Wie beginnt die Therapie?

Bei soliden Tumoren beginnt die Therapie bereits mit der Resektion. Der Chirurg entfernt hierbei den Tumor komplett aus dem gesunden Gewebe. Ein Teil des entnommenen Tumormaterials wird für unsere Therapie benötigt und muss gekühlt in einem Spezialgefäß mit spezieller Nährstofflösung oder steril trocken und tiefgefroren an das Labor in Köln geschickt werden. Die Tumorzellen dienen zur Antigenherstellung für den Impfstoff, sie liefern die Informationen über die Tumorantigene des Patienten.



## Warum wird vor der Therapie die immunologische Funktion getestet?

Vor der immunologischen Therapie muss die individuelle immunologische Funktion berücksichtigt werden. Erst wenn die Ergebnisse vorliegen, kann die Behandlung „maßgeschneidert“ geplant werden – und zwar dann, wenn die abschließende Bewertung die Möglichkeit eines erfolgreichen Therapieverlaufs verspricht.

## Warum impfen wir mit körpereigenen Tumorzellen bzw. Tumorzellbestandteilen ?

Das Immunsystem kann gegen viele Strukturen, die man ihm präsentiert, eine Immunantwort herstellen. Diese muss aber nicht mit der effektiven Immunantwort gegen das körpereigene Tumorgewebe übereinstimmen, z. B. bei standardisierten Tumorigmpfstoffen!

Nur wenn man dem Immunsystem das körpereigene Tumorzellmaterial des Patienten als „gefährlich“ präsentiert, kann es dagegen eine spezifische und damit effektive Immunantwort generieren.

## Was ist an unserem Impfstoff besonders?

Unsere Krebsbehandlung basiert auf der Verwendung eines Anti-Krebsimpfstoffs, der eine polyspezifische Immunantwort stimuliert und dadurch Tumorzellen gezielt attackiert. Er ist insofern einzigartig, als er individuell aus den eigenen Zellen des Patienten gefertigt und polyspezifisch an dessen Immunsystem angepasst wird.

Mit diesem Ansatz befähigen wir das Immunsystem, die Tumorzellen überall im Körper (systemisch) zu erkennen und zu bekämpfen. Da wir patienteneigene Tumorbestandteile nutzen, entwickeln wir eine Vielzahl von unterschiedlichen Tumorantigenen, die eine individuelle, polyspezifische Immunantwort fördern. Es ist quasi eine Hilfe zur Selbsthilfe.

## Wie verläuft die Impfstherapie?

Der NDV/DC-Impfstoff enthält ein Zell-Lysat (Oncolysat) aus patienteneigenen Tumorzellen, die unter anderem auch durch die Infektion mit einem Virus zerstört wurden. Bei Patienten mit inoperablen Tumoren können die Tumorzellbestandteile aus dem Blut gewonnen werden. Mit diesem Oncolysat oder den Tumorzellbestandteilen aus dem Blut werden patienteneigene Dendritische Zellen (DC) beladen. Diese Zellen sind von entscheidender Bedeutung, weil sie für eine spezifisch gegen den Tumor gerichtete Immunantwort mit Unterstützung der T-Zellen sorgen.

Der fertige Impfstoff (Dendritische Zellen, die mit autologen Tumorantigenen beladen sind) wird dem Patienten in die Haut injiziert. Nun kann sich eine spezifische Immunantwort gegen den Tumor entwickeln und über den ganzen Körper verteilen. Durch Blutproben wird sie im Labor kontrolliert. Nach mehreren Immunisierungsschritten dieser Art entwickelt sich in der Regel im Laufe einiger Wochen die gewünschte Reaktion im Immunsystem des Patienten.

## Wie wird festgestellt, dass die Impfung erfolgreich war?

Vor der Therapie werden die T-Zellen isoliert, die lernen sollen, den Tumor zu bekämpfen. Diese haben die Möglichkeit, ein immunologisches Gedächtnis zu bilden. Nach der Impfung werden sie wieder isoliert. Im Labor wird die Gedächtnis-Immunreaktion simuliert. Gemessen wird dabei, ob Gedächtniszellen entstanden sind, die die von Dendritischen Zellen präsentierten Tumorantigene wiedererkennen und eine Sekundärreaktion auslösen können.

## Was ist das Newcastle Disease Virus (NDV)?

Wir nutzen in der Therapie ein besonderes Virus, das sich nur in menschlichen Tumorzellen vervielfältigen kann – die Forschung kennt es schon lange. In Studien wurde nach-

gewiesen, dass das Newcastle Disease Virus (NDV) für den Menschen unbedenklich ist und keinerlei Erkrankungen oder nennenswerte, unerwünschte Nebeneffekte verursacht. Das Newcastle Disease Virus vermehrt sich im Menschen nur in Tumorzellen und nicht in gesunden Körperzellen. Gesunde Körperzellen produzieren nach der Infektion durch das NDV einen Abwehrstoff namens Interferon, wodurch die Virusvermehrung unterbunden wird.

## Warum wird ein Virus eingesetzt?

Die meisten Tumorzellen können nicht genug Interferon produzieren, um nach Infektion mit NDV dessen Vermehrung stoppen zu können. Durch virale Antigene gekennzeichnet, werden die Virus-infizierten Tumorzellen vom Immunsystem als gefährlich erkannt und eingestuft. Die Tumorzellen präsentieren jetzt auch vom Virus ausgehende Gefahrensignale, auf welche das Immunsystem reagiert und mit der Vernichtung der Tumorzellen beginnt.

Wir machen uns die „selektive Virusreplikation“ des Newcastle Disease Virus in den Tumorzellen zunutze, um die Tumorzellen immunologisch zu markieren. Dadurch kann das Immunsystem noch besser und schneller die Tumorzellen von den gesunden Zellen unterscheiden. Zudem fördern mikrobiologische Gefahrensignale (z.B. Viren) die Effektivität einer zytotoxischen Immunreaktion.

## Warum erfolgt eine Impfkontrolle?

Nach der Impfung ist zu überprüfen, ob die T-Zellen auch tatsächlich die Tumorzellen erkennen und das Immunsystem aktiv ist. Wenn das der Fall ist, erfolgen zunächst keine weiteren Impfungen. Durch den sogenannten ELISPOT-Test kann gemessen werden, wie viele tumorreaktive T-Zellen als Gedächtniszellen in der Blutprobe vorhanden sind. Das ist die Basis für die weitere Behandlung.

## Wie ist die Langzeitwirkung einzuschätzen?

Bei einer idealen frühzeitigen Anwendung haben wir das Ziel, unseren Patienten die Gesundheit zu erhalten. Bei einer bereits fortgeschrittenen Situation ist es unser Bestreben, die Krankheitssymptome zu lindern und eine Verlängerung der Überlebenszeit bei guter Lebensqualität zu erreichen. Anders als die konventionellen Therapien stellt die Impfmethode eine nachhaltige Therapie dar.

## Gibt es Nebenwirkungen?

Im Gegensatz zur Chemotherapie bringt unsere Impfmethode nur geringe Nebenwirkungen mit sich. Nach Beginn der Immuntherapie tritt gelegentlich eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Grippe-symptomatik auf. Andere Nebenwirkungen sind bisher nicht bekannt.

## Wie ist der gesetzliche Hintergrund?

Die Anwendung unserer Impfmethode ist gemäß dem europäischen Arzneimittelgesetz für neuartige Therapien zugelassen. Es handelt sich hier um den ersten Kombinationsimpfstoff dieser Art in Europa, bei dem mehrere Paragraphen des europäischen Arzneimittelgesetzes und der nationalen Gesetzgebung berücksichtigt werden müssen.

- Zulassung zur Herstellung dendritischer Zellen (§13 AMG für neuartige Therapien)
- Zulassung zur Bearbeitung von Zellmaterial, hier Tumormaterial (§13 AMG für neuartige Therapien / § 20c AMG)
- Zulassung zum Arbeiten mit Viren (NDV) (Tierseuchenerreger-Verordnung §2 / BioStoffV)
- Zulassung zur Herstellung von Virus infiziertem Tumorentigen (§13 AMG für neuartige Therapien / §20c AMG / BioStoffV)

Das IOZK nutzt das weltweit erste Newcastle Disease Virus (NDV), das gemäß dem Europäischen Arzneibuch ad usum Humanum (für den menschlichen Gebrauch) GMP gerecht hergestellt wird.

## Spezifische Immuntherapie – eine neue Dimension in der Krebsbehandlung

In der konventionellen Krebsbehandlung steht traditionell die Bekämpfung der Krebszellen durch Eingriffe von außen im Vordergrund: Operation, Bestrahlung, Chemotherapie. In neuester Zeit werden vermehrt Antikörper- sowie Target-Therapien eingesetzt, hier handelt es sich aber um monospezifische Therapien. Der solide Tumor reagiert in der Regel nach kurzer Zeit auf diese Monotherapien mit Mutationen, die eine Resistenz gegen diese Monotherapien erzeugen. Das ist mit einer Erklärung, warum trotz jahrzehntelanger Forschung und langjähriger Erfahrung für viele Krebsarten keine zufriedenstellenden Ergebnisse erzielt werden konnten.

Dass das Immunsystem eine besondere Bedeutung hat, wurde schon lange Zeit vermutet. Bereits 1908 erhielt Paul Ehrlich zusammen mit Ilja Metschnikow für die Begründung der Immunologie den Nobelpreis für Medizin. Paul Ehrlich referierte damals bereits über den Zusammenhang von Immunität und Tumorentstehung, doch erst in den letzten Jahren konnten die Methoden zur Analyse und Beeinflussung des Immunsystems entwickelt werden. 2010 erfolgte in den USA die Zulassung des ersten therapeutischen Tumor-Impfstoffs, hier gegen das Prostatakarzinom. Der Nobelpreis für Medizin 2011 wurde für das immunologische Prinzip verliehen, das auch im IOZK praktiziert wird. Die Zeitschrift Science kürte den Durchbruch der immunologischen Tumortherapie zur Entdeckung des Jahres 2013.

Neue Antikörpertherapien, die Checkpoint Inhibitoren, erzielen auch bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen Wirkungen. Diese Antikörpertherapien setzten eine Immunreaktion gegen das Tumorgewebe voraus. Das am IOZK etablierte und zugelassene Behandlungsverfahren schafft die Voraussetzung für einen erfolgreichen Einsatz dieser neuen Therapieoption.

Die polyspezifische Immuntherapie ist in der Onkologie noch kein Standard. Bekanntlich dauert es oft eine Generation, bis sich eine neue wissenschaftliche Idee durchsetzt. Hinzu kommt, dass diese Art der Immuntherapie absolut individuell ist. Sie basiert auf der Nutzung der körpereigenen Zellen und einem zeit- und kostenaufwendigen Verfahren. In klinischen Studien, in denen patienteneigene Antigene verwendet wurden, konnte eine signifikante Lebenszeitverlängerung nachgewiesen werden.

Anspruch des IOZK als Translationszentrum ist es, im Rahmen individueller Therapien bereits heute die aktuellen Erkenntnisse therapeutisch anzuwenden und den Patienten, die unsere Hilfe jetzt dringend benötigen, eine maßgeschneiderte Immuntherapie anzubieten, auch wenn diese noch nicht als allgemeiner Behandlungsstandard eingeführt ist. Allerdings setzt eine neuartige individuelle Therapie voraus, dass der Betroffene auch aktiv mitmacht, durch die Wahl seines eigenen Weges und die Wahl seiner eigenen Therapie.

### Studien

Die Ergebnisse klinischer Studien belegen, dass spezifische Immuntherapien gut mit konventionellen Therapien kombinierbar sind. Zudem ist unsere Therapie der autologen Tumor-Vakzination praktisch nebenwirkungsfrei.

Einblicke in unsere wissenschaftliche Arbeit:  
[www.iozk.de/website/publications/de](http://www.iozk.de/website/publications/de)

## Hyperthermie als ergänzende Kraft in der Immuntherapie

Die Hyperthermie (griechisch für Überwärmung) des ganzen Körpers oder einzelner Körperregionen hat eine Vielzahl wünschenswerter Effekte auf das Immunsystem und die Tumorzellen. Deshalb wird sie erfolgreich in der Krebsbehandlung eingesetzt und kann die Wirkung der klassischen Behandlungsformen wie auch die der Immuntherapie verbessern. In Abhängigkeit von der Art der Erkrankung und dem individuellen Zustand des Immunsystems kommen am IOZK unterschiedliche Methoden zum Einsatz.

### Loco-regionale Radiofrequenz-Hyperthermie

Diese Methode kommt bei begrenzten Tumorleiden zur ambulanten Anwendung. Eine Behandlungseinheit dauert bis zu 60 Minuten. Der betroffene Bereich wird von außen (per-kutan) mit Radiowellen einer bestimmten Frequenz bestrahlt. Dabei macht man sich die Tatsache zunutze, dass sich die Eigenschaften von Tumorzellen von denen gesunder Zellen unterscheiden. Im Gegensatz zu gesunden Zellen werden die Tumorzellen von den Radiowellen gestresst und geschädigt.

Um sich vor dem Zelltod zu schützen, bilden die Tumorzellen z.B. Hitzeschockproteine (heat shock proteins, HSP). Dadurch verlieren sie ihre Tarnung und das Immunsystem kann sie erkennen. Die Radiofrequenz-Hyperthermie erzeugt unter einem elektrischen Feld bei den Tumorzellen HSP sowie den programmierten Zelltod. Hierbei werden kleinste Zellfragmente abgeschnürt, die von Immunzellen aufgenommen immunologisch präsentiert werden können.

Diese Hyperthermie zeigt zusätzlich zur direkten Hitzewirkung und dem elektrischen Feld eine immunologische Wirkung. Außerdem kommt es durch die Erwärmung zu einer erhöhten Tumordurchblutung, wodurch die Wirksamkeit einer Strahlen- und/oder Chemotherapie, aber auch einer Antikörpertherapie verstärkt werden kann.



### Transurethrale Radio-Frequenz-Hyperthermie

Bei der transurethralen Radiofrequenz-Hyperthermie handelt es sich um eine spezielle Form der loco-regionalen Elektrohyperthermie. Sie kommt bei der Therapie des frühen oder fortgeschrittenen Prostatakarzinoms zum Einsatz. In die Harnröhre wird vorübergehend ein Katheter mit einer Radiofrequenzsonde eingeführt, die direkt in der Prostata positioniert wird. Auf diese Weise kann mit minimaler Dosis ein maximaler Effekt erreicht werden. Nach Abklärung der individuellen Tumorsituation kommt die Methode in der Regel nur zweimal während eines Therapiezyklus zur Anwendung. Diese Form der Hyperthermie hat sich auch bei einer gutartigen Prostatahyperplasie bewährt. Hierbei wird durch die Applikation von lokal hoher Temperatur hypertrophes Prostatagewebe zerstört. Die Prostata nimmt an Volumen ab. In der Folge wird die Harnröhre nicht mehr von der übergroßen Prostata blockiert und der Harnfluss verbessert sich.

## Moderate Ganzkörperhyperthermie

Bei diesem Verfahren wird die Körpertemperatur auf 38,5 bis 40,5° C erhöht. Das entspricht einer natürlichen Fieberreaktion, die für eine Aktivierung der Immunzellen sorgt. Die Behandlungseinheit bei der moderaten Ganzkörperhyperthermie dauert bis zu sechs Stunden. Der Patient liegt in einer Zeltkabine aus Wärmedämmfolien. Durch eine Infrarotbestrahlung bildet sich um den Körper eine Warmluftschicht, die eine Verdunstungskühlung ausschließt, somit kommt es zur Erhöhung der Körperkerntemperatur. Körpertemperatur, Blutdruck, Herzfrequenz und der Sauerstoffgehalt des Blutes werden während der Hyperthermie ständig überwacht. Danach folgt eine Ruhephase. Ziel ist es, das Immunsystem in eine höhere Alarmbereitschaft zu versetzen.

Wir nutzen die moderate Ganzkörperhyperthermie als ein Instrument, das den Heilerfolg unterstützt. Sie verbessert die Verträglichkeit und optimiert die Effektivität einer Chemotherapie, neben der Aktivierung des Immunsystems. Wir berücksichtigen bei der Option einer Hyperthermie-Behandlung stets die individuellen Voraussetzungen und die immunologischen Gegebenheiten des Patienten.



# Dr. Wilfried Stücker

## Translationale Onkologie

Pharmazeutische Biologie

Heilpraktiker

Tumorimmunologie



**„Mit der fachübergreifenden Zusammenarbeit am IOZK bieten wir unseren Patienten wertvolle Therapieoptionen, die konventionelle Verfahren ergänzen und weiterführen.“**

Die Erkenntnisse, die wir in den letzten Jahrzehnten über die Funktionen des Immunsystems gewonnen haben, spielen eine bedeutende Rolle in unserer Arbeit als Expertengruppe. Bei der Fülle des heutigen medizinischen Wissens ist es unabdingbar, in Netzwerken fachübergreifend zusammenzuarbeiten und auf diese Weise Synergieeffekte zu nutzen.

Dies ist auch der Leitgedanke am IOZK. Die Zusammenarbeit der medizinischen und naturwissenschaftlichen Experten bietet unseren Patienten wertvolle Behandlungsvorteile auf neuestem Stand der Wissenschaft. So wurde der erste therapeutisch-autolog-polyspezifische Tumorimpfstoff – auf Basis dendritischer Zellen, beladen mit Virus infizierten autologen Tumorantigenen – von unserer Arbeitsgruppe entwickelt und gemäß dem Arzneimittelgesetz zur Zulassung gebracht, erstmalig in Europa.

# Prof. Dr. rer. nat. Volker Schirmacher

## Tumorimmunologie



„Durch die spezifische Aktivierung und individuelle Unterstützung des Immunsystems gegen den eigenen Tumor stehen Krebspatienten heutzutage neue und vielversprechende Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung.“

Schranken überwinden, das ist eine der Herausforderungen in der heutigen Onkologie. Nur so können wir innovative Therapieformen entwickeln. Die Immuntherapie steht beispielhaft für diesen Weg neuer Behandlungsansätze in der Onkologie. Ihre Behandlungserfolge haben uns gezeigt, dass wir dabei auf einem vielversprechenden Weg sind.

Am IOZK bieten wir die sehr individuelle spezifische Immuntherapie an. Dabei können wir uns schnell und flexibel auf die Bedürfnisse der Patienten einstellen, sodass sich diese Form der Individualtherapie wesentlich besser und persönlicher umsetzen lässt als beispielsweise in einer Universitätsklinik. Wir arbeiten auf der Basis klinischer Studien, die patientenbezogen optimiert werden.

# Dr. med. Akos-Sigmund Bihari

## Integrative Onkologie

Facharzt für Allgemeinmedizin  
Pharmazeutisch sachkundige Person  
Transfusionsverantwortlicher Arzt  
Immunologie/Integrative Onkologie



**„Der Schlüssel für eine zielgerichtete und erfolgversprechende Behandlung ist, die Menschen dort abzuholen, wo sie stehen.“**

Seit fast 30 Jahren schöpfe ich aus der Naturheilmedizin die Motivation für meine Arbeit als Arzt. Viele Krankheiten lassen sich durch die Schulmedizin nicht ausreichend behandeln. Gerade in diesen Fällen stellt die Naturheilmedizin oft eine wertvolle Ergänzung dar, die zum Behandlungserfolg führen kann. Dafür müssen wir lernen, die natürlichen Lebensvorgänge besser zu verstehen und dieses Wissen in der täglichen Praxis anzuwenden.

Die Natur zeigt uns immer wieder den richtigen Weg zur möglichen Gesundheit. Gesundheit beruht letztlich auf einer ständigen Anpassung an unsere Lebenssituation, um die wir uns stets bemühen müssen. Meine Aufgabe als Arzt ist es, diese Möglichkeiten für meine Patienten voll auszuschöpfen.



## Stefaan Van Gool MD. PhD.

### Immunologie

Facharzt für pädiatrische Hämato-Onkologie  
Medizinische Leitung der translationalen Onkologie



„Die Herstellungserlaubnis macht es jetzt einfacher, unsere Therapie den Patienten zur Verfügung zu stellen, sie erhalten dadurch eine Chance auf ein längeres Leben bei guter Lebensqualität.“

Mittlerweile sind onkolytische Viren kombiniert mit dendritischer Zell-Vakzination im IOZK als Therapie-Konzept für krebserkrankte Patienten zugelassen. Gleichzeitig können neue Entwicklungen der präklinischen Forschung mit Hilfe des IOZK Teams leichter in die klinische Anwendung übersetzt werden.

## Dr. med Katharina Sprenger

Fachärztin für Allgemeinmedizin  
Schwerpunkt Immunonkologie  
Pharmazeutisch sachkundige Person  
Transfusionsbeauftragte Ärztin  
Pharmakovigilanz



„In der Behandlung von Tumorerkrankungen wird immer deutlicher, dass es weder „den Tumor“ noch „den Patienten“ gibt. Standardisierte Ansätze, die nicht die individuelle Situation berücksichtigen, zeigen sich nur von begrenztem Nutzen.“

Meiner Überzeugung nach liegt die Zukunft der Tumortherapie in der personalisierten Medizin. Die Lenkung und Stärkung der patienteneigenen Abwehrmechanismen – statt der ausschließlichen Vernichtung des Tumors durch Chirurgie, Chemotherapie und Strahlentherapie – überzeugt mich. Ich freue mich über das Glück, an der Entwicklung entsprechender Strategien und ihrer Nutzbarmachung für den Patienten mitarbeiten zu dürfen.

## Dr. med. Tobias Sprenger

Facharzt für Allgemeinmedizin  
Gutachtertätigkeit



**„Leitlinien sollen Arzt und Patient  
bei der Findung einer guten  
Therapie unterstützen und nicht  
das Denken ersetzen.“**

In meiner Tätigkeit als Arzt ist mir ein großes Anliegen, die Werte und Anliegen meiner Patienten zu verstehen. Es ist mir sehr wichtig, sie als Individuum zu begreifen und in ihrer Autonomie zu bestärken. Menschen, die ihre Therapie bewusst selbst auswählen und sich mit ihr identifizieren können, werden eine Gesundheitskrise besser durchstehen als solche, die anderen die Entscheidung blind überlassen. Aus diesem Grund hege ich ein tiefes Misstrauen gegen einen Medizinbetrieb, der sich stur und unbeirrbar an Leitlinien orientiert, ohne den Patienten wahrzunehmen.

## IOZK-Team

### **Dr. med. Akos-Sigmund Bihari**

Facharzt für Allgemeinmedizin  
Pharmazeutisch sachkundige Person  
Transfusionsverantwortlicher Arzt  
Immunologie/Integrative Onkologie

### **Lars Dinges**

Biologisch technischer Assistent,  
GMP Herstellungsleitung

### **Dr. med. Karin Ehlert**

Fachärztin für Allgemeinmedizin  
Hämostaseologie

### **Dr. rer. nat. Oliver Feyen**

Immunologe

### **Gundula von Fintel**

Senior Projektmanager  
(Delta-Vir GmbH)

### **Dr. rer. nat. Jossiane Frauenkron**

GMP Qualitätsbeauftragte

### **Gisela Feldmann**

Dipl.-Biologin  
GMP-Laborleiterin  
Pharmazeutisch Qualitätsbeauftragte und  
Biologisch Sicherheitsbeauftragte Person

### **Dr. rer. nat. Dirk Lorenzen**

Dipl.-Biologe/Immunologe  
Forschungsgruppenleiter  
Pharmazeutisch sachkundige Person  
Biologisch Sicherheitsbeauftragte Person

### **Prof. Dr. Dr. Wolfgang Lüke †**

Mikrobiologie, Virologie und Immunologie

### **Dr. rer. nat. Maria Lulei**

Dipl.-Biologin  
Leitung AG Immunmonitoring

### **Cherif Montassar MD.**

Arzt

### **Prof. Dr. rer. nat. Volker Schirmmacher**

Wissenschaftliche Leitung  
Tumorimmunologie

### **Dr. med. Katharina Sprenger**

Fachärztin für Allgemeinmedizin  
Schwerpunkt: Immunonkologie  
Pharmazeutisch sachkundige Person  
Transfusionsbeauftragte Ärztin/Pharmakovigilanz

### **Dr. med. Tobias Sprenger**

Facharzt für Allgemeinmedizin  
Gutachtertätigkeit

### **Dr. Wilfried Stücker**

Pharmazeutische Biologie  
Heilpraktiker  
Tumorimmunologie/Translationale Onkologie

### **Stefaan Van Gool MD. PhD.**

Immunologe  
Facharzt für pädiatrische Hämato-Onkologie  
Medizinische Leitung der translationalen Onkologie  
AMG Sachkundige Person  
Verantwortliche ärztliche Person

# Kontakt

## Herausgeber

IOZK Klinik AG  
Hohenstaufenring 30-32  
50674 Köln

Fon +49 (0)221 420399-25  
Fax +49 (0)221 420399-26  
info@iozk.de  
www.iozk.de



Gestaltung:  
Riegel + Reichenthaler

Fotos:  
Roland Baege

