

# Was bringt der autologe Melanomimpfstoff M-Vax?

Die Ganzzell-Vakzine gilt als Ultima-Ratio-Therapie, Zürcher Dermatologen geben sich zurückhaltend

THOMAS FERBER

Die Firma Pro Vaccine AG hat als erste Firma in der Schweiz vom BAG die Betriebsbewilligung für die Ein- und Ausfuhr des autologen therapeutischen Tumorimpfstoffs M-Vax erhalten. Bei M-Vax handelt es sich um ein Verfahren zur Herstellung eines autologen therapeutischen Impfstoffs bei Patienten mit metastasierendem malignem Melanom. Während der Entdecker des Verfahrens, David Berd, die Vorzüge der Impfung betont, sind Zürcher Dermatologen sehr zurückhaltend.

Die Inzidenz des malignen Melanoms steigt schneller als die anderer Tumoren. Gemäss dem nationalen Tumorregister werden in der Schweiz jährlich rund 1500 neue Melanomfälle registriert. Weil das Melanom oft spät erkannt wird und me-

tastasiert, ist es für rund 90 Prozent aller Hautkrebstodesfälle verantwortlich. Die Frühdiagnose ist daher wichtig für die Prognose.

Ein entscheidender Faktor für die Prognose des malignen Melanoms stellt die

und es versterben etwa 60 Prozent der Patienten innerhalb eines Jahres. Dennoch lebt jeder zehnte Patient mit Metastasen mehr als fünf Jahre. Neue und bessere Therapieansätze haben daher eine wichtige Bedeutung.

*Geeignete Messverfahren zum Nachweis der angestrebten Immunantwort und damit des Behandlungserfolges sind nicht entwickelt.*

*Professor Dr. med. Alexander Knuth*

Tumordicke dar, bei der nach den klinisch-epidemiologischen Daten des Tumorzentrums München deutliche Altersunterschiede existieren. So ist zum Beispiel der Prozentsatz an Tumoren mit einer Dicke > 4 mm bei über 70-jährigen Patienten etwa dreimal so hoch (12,9%) wie bei Patienten, die bei Diagnose jünger als 40 Jahre waren (4,1%).

## Schlechte Prognose bei Fernmetastasen

Die Überlebenschance nach zehn Jahren für alle Melanompatienten beträgt nach den klinisch-epidemiologischen Daten des Tumorzentrums knapp 70 Prozent. Die Münchner Beobachtungen zeigen, dass fast jeder vierte Patient mit einem lokoregionären Rezidiv als erster Progressionsform (Lokalrezidiv, In-Transit-Metastasen, regionäre Lymphknoten) nach einem tumorfreien Intervall von durchschnittlich 32 Monaten weitere fünf Jahre überlebt. Nach einer Fernmetastasierung ist die Prognose allerdings sehr schlecht,

Einen solchen Ansatz stellte nun in Zürich Professor David Berd von der Jefferson-Universität, Philadelphia, vor. Er setzt auf die Behandlung mit einer autologen Ganzzell-Vakzine, die im Rahmen einer postoperativen adjuvanten Therapie zum Einsatz kommt. Dabei wird dem Patienten Tumorgewebe entnommen, gemäss einem experimentell erarbeiteten und in mehreren Studien bestätigten Protokoll verarbeitet und dem Patienten nach einem genauen Zeitschema subkutan verabreicht.

## Trotz Kritik: Alternativen willkommen

Das Verfahren ist nach Ansicht des Tumorimmunologen Prof. Dr. Alexander Knuth, Direktor der Klinik und Poliklinik für Onkologie, Universitätsspital Zürich, nicht neu. Er hält diese autologe Vakzine für wahrscheinlich gut verträglich und aufgrund vorläufiger Daten möglicherweise auch für wirksam. Ob das Verfahren einer Ganzzell-Vakzine der Weg der Zukunft ist,

## Nachgefragt bei Professor David Berd

Den kritischen Kommentaren von Dummer und Knuth entgegnet David Berd, Entwickler der Vakzine, in einem Gespräch mit ARS MEDICI

**ARS MEDICI: Der neue Impfstoff vermag längst nicht allen Patienten zu helfen. Ist die Datenlage darüber hinaus nicht noch recht dünn?**

**David Berd:** Die derzeit beste Therapie für das Melanom ist bis zum Stadium 3 (mit loko-regionärer Lymphknotenbeteiligung) die Chirurgie. Bisher gab es nur sehr wenige Therapieverfahren, die über die Chirurgie hinaus einen Nutzen boten. Nur gerade Alpha-Interferon hat sich hier im Rahmen von prospektiven Studien – allerdings nicht doppelblind – als beschränkt wirksam erwiesen. Das heisst, dass die rückfallfreie Zeit verlängert wird, die Heilungsrate hingegen steigt kaum. Das Problem liegt bei Interferon in seiner hohen Toxizität. Die Substanz muss über ein Jahr hin verabreicht werden, die Betroffenen werden sehr krank davon, und auch Todesfälle sind möglich. Daher sind die Meinungen geteilt, und es gibt viele Onkologen, die Interferon speziell für ältere Patienten nicht als Standardtherapie betrachten. Daher betrachten wir die Chirurgie als Vergleichsbasis, wenn es um die Erfolgsbeurteilung unseres Impfstoffes geht. Im Stadium 3 können noch rund 20 Prozent der Patienten chirurgisch geheilt werden. Wir sind nun der Ansicht, dass mit einer Impfstofftherapie die Heilungsrate auf 40 bis 50 Prozent erhöht werden kann. Der Vorteil der Behandlung liegt darin, dass sie für alle betroffenen Altersgruppen geeignet ist und höchstens milde Nebenwirkungen verursacht.

**ARS MEDICI: Es wird aber bemängelt, dass der Impfstoff nicht in einer randomisierten, prospektiven Doppelblindstudie beurteilt wurde. Ist eine solche geplant?**

**David Berd:** Die Strategie unseres Impfstoffes besteht darin, dass er die Zulassungsverfahren in den einzelnen Ländern passieren muss. Wir gehen davon aus, dass das



Professor David Berd

Impfstoff wirksam ist und dass es jetzt für Patienten verfügbar sein sollte. Wenn uns ein Land für die Zulassung des Verfahrens eine solche Studie zur Auflage macht, werden wir sie durchführen. Wir gehen davon aus, dass diese Auflage nicht überall in Europa gemacht wird. Da wir aufgrund der bisherigen Daten über eine exzellente Sicherheitsdokumentation verfügen und auch einen Nutzen in den Phase-2-Studien dokumentieren können, werden wir in der Lage sein, damit eine Zulassung zu erhalten.

**ARS MEDICI: Wäre es nicht einfacher, die Ärzte von der Methode zu überzeugen, wenn hierzu auch mehr Daten vorhanden wären?**

**David Berd:** Natürlich! Ärzte möchten so viel als möglich über eine Therapie wissen. Je mehr wir davon anbieten können, desto besser sind wir. Doch wir sind der Ansicht, dass wir viele Daten haben, die andere nicht haben. So haben wir wirklich gute klinische Resultate, die – auch wenn es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt – zeigen,

dass das Überleben gegenüber der Chirurgie alleine verdoppelt werden kann. Doch wir haben auch immunologische Ergebnisse, und diese sind sehr eng mit den klinischen Resultaten verbunden. Dadurch werden die klinischen Ergebnisse unserer Ansicht nach noch sehr viel mehr erhärtet.

**ARS MEDICI: Wie hoch sind die Kosten?**

**David Berd:** Die Kosten liegen bei etwa 30 000 Franken für eine komplette sechsmonatige Behandlung. Dies ist eine hohe Summe, doch Onkotherapien sind teuer, und auch die Interferon-Therapie kostet in den USA so viel, allerdings sind darin noch nicht die Kosten für die Behandlung der Nebenwirkungen eingerechnet. Damit dürfte unsere Behandlung ungleich günstiger als die Interferon-Therapie zu stehen kommen.

## Was taugt der autologe Melanomimpfstoff M-Vax?

«*Die Chemotherapie hält oft nicht,  
was in den Lehrbüchern steht.*»

*Professor Dr. med. Reinhard Dummer*

beurteilt er zurückhaltend: «Das Verfahren der Vakzineherstellung ist aufwändig und setzt voraus, dass genügend Tumormaterial für die Vakzinepräparation entnommen werden kann», so Knuth. «Das wird für die Zielgruppe der zu behandelnden Patienten nur selten der Fall sein. Ausserdem sind geeignete Messverfahren zum Nachweis der angestrebten Immunantwort und damit des Behandlungserfolges nicht entwickelt. Auch ist das Verfahren recht teuer.»

Neue Therapieansätze in klinischen Studien zu prüfen, ist gerade für das Mela-

nom unbedingt notwendig, meint Professor Reinhard Dummer, Leitender Arzt der Dermatologischen Klinik am Universitäts-spital: «Falls wir das Verfahren einsetzen, würden wir dies nur im Rahmen einer klinischen Studie – am besten im Zusammenschluss mit mehreren Zentren in der Schweiz – tun, denn es ist uns wichtig, dass hierzu noch mehr und unabhängig erhobene Daten vorgelegt und Erfahrungen gesammelt werden, bevor man eine etablierte Behandlung verlässt und dieses neue Verfahren, das nur für wenige Patienten in Frage kommen wird, anwendet.

Patienten, die ausserhalb eines Studienprotokolls behandelt werden, sind für uns von der Erfahrung und Auswertung her gesehen verlorene Patienten», erklärt Dummer.

Der Vorteil besteht seiner Ansicht nach in der guten Verträglichkeit. Umgekehrt sind für Dummer leider die etablierten Verfahren in Bezug auf die Wirksamkeit auch nicht sehr überzeugend. Damit spricht der Dermatologe die Chemotherapie an: «Sie hält oft nicht das, was in den Lehrbüchern steht», gibt Dummer zu verstehen. ●

*Dr. med. Thomas Ferber  
Postfach 412  
8201 Schaffhausen  
E-Mail: thomasferber@mail.ru*

Interessenlage: Der Autor erhielt ein Honorar für die Berichterstattung von Pro Vaccine.