

# Die Immuntherapie – der Leuchtturm in der Krebsbehandlung?

## Zusammenfassung

Das Immunsystem ist in der Lage, Tumore zu erkennen und zu zerstören. Die Entdeckung und Entwicklung von Immun-Checkpoint-Inhibitoren wie z. B. PD-1 (programmed cell death protein 1) und CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4) haben in zahlreichen klinischen Studien das Behandlungsspektrum von Tumorerkrankungen erweitern und ihre Heilungsraten signifikant verbessern können, so z. B. beim Melanom, beim Lungenkarzinom, beim Nierenzellkarzinom und weiteren Tumorentitäten. CAR-T-Zellen, BiTE-Technologie und Impfstoffe haben sich zusätzlich zu erfolgreichen therapeutischen Akteuren im Kampf gegen hämatologische und solide Neoplasien entwickelt. Um das Ansprechen auf eine Immuntherapie besser zu verstehen, ist jedoch die Entwicklung von Biomarkern und erweiterten histopathologischen Klassifikationen dringend erforderlich. In diesem Artikel möchten wir eine Zusammenfassung der Entwicklung der Immuntherapie mit dem Fokus auf die Checkpoint-Blockade durch monoklonale Antikörper und Beispiele für die Entwicklung neuer Biomarker geben.

## Summary

The Immune system can recognize and eliminate tumors. The discovery and development of immune checkpoint blocking antibodies such as those against PD-1 (programmed cell death protein 1) and CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4) have demonstrated significant promise in many clinical studies against tumors such as melanoma, lung cancer, renal cell carcinoma and many others tumor entities. In addition, CAR-T-cells, BiTE-Technology and vaccines become successful therapeutic agents for the fight against haematological and solid tumors. Biomarkers and extended pathological classifications are necessary to predict the response and clinical outcome due to these novel approaches. In this article, we review the development of immunotherapy in cancer medicine focusing on checkpoint blocking antibodies and biomarker development.

## MEILENSTEINE DER IMMUNTHERAPIE IM KAMPF GEGEN DEN KREBS

Mit dem „Breakthrough of the Year“ 2013 wurde die Immuntherapie mit dem jährlich verliehenen Titel der Zeitschrift Science ausgezeichnet. Mittlerweile ist sich die Fachwelt einig, dass die Immuntherapie in den kommenden Jahren eine weitere Säule neben konventioneller Chemotherapie, Chirurgie, minimal-invasiven Therapien und Strahlentherapie in der Behandlung gegen den Krebs einnehmen wird. Die Anfänge reichen bis 1890 zurück, als William Coley, einer der Väter der modernen Krebsimmuntherapie, am damaligen New York Cancer Hospital, heute weltweit als Memorial Sloan Kettering Center New York bekannt, bemerkte, dass Patienten, die an einem Knochentumor litten, nach einer bakteriellen Infektion ein besseres Ansprechen und sogar in ca. 10 % der Fälle eine komplette Remission erreichten. Das später entwickelte und nach ihm benannte Coley's Toxin, eine Mischung aus inaktivierten Bakterien der Arten *Serratia marcescens* und *Streptococcus pyogenes*, wurde bei über 1000 Krebspatienten angewendet. Schon damals war man sich der herausragenden Rolle des Immunsystems zur Behandlung von Tumoren bewusst. Ein nächster Meilenstein war die Entwicklung der BCG-Impfung (*Mycobacterium bovis* bacille Calmette-Guérin), die zur Behandlung von Bla-

senkrebs noch heute eingesetzt wird. Dabei wird durch die Instillation des Bakteriums eine lokale Entzündung mit Infiltration von Immunzellen in der Harnblasenwand hervorgerufen.

Im Jahr 1996 beschrieb Prof. James P. Allison in einer Veröffentlichung in der Zeitschrift Science die Verbesserung der Immunantwort gegen den Tumor durch die Blockade von CTLA-4. Dieses Molekül, auch bekannt als CD152, gehört zur Immunglobulin-Superfamilie und wird auf der Oberfläche von zytotoxischen T-Zellen, T-Helferzellen sowie regulatorischen T-Zellen exprimiert. Um in den aktiven Zustand überzuführen, benötigt eine T-Zelle nicht nur ein antigenabhängiges Signal durch die Präsentation auf MHC Molekülen, sondern auch ein co-stimulierendes Signal. CTLA-4 ist strukturell ähnlich zu dem co-stimulierenden Molekül CD28. Beide binden an CD80 und CD86 (B7-1/B7-2) auf antigenpräsentierenden Zellen. Es besteht ein Wettstreit zwischen dem einerseits co-stimulierenden Signal CD28 und dem hemmenden Signal durch CTLA-4. Physiologisch dient dieser Mechanismus dazu, eine Überstimulation des Immunsystems zu verhindern. An der Kontaktzone bildet sich, nach Aktivierung der T-Zelle durch eine antigenpräsentierende Zelle, eine sogenannte reife „Immunologische Synapse“, in Analogie zur den neuronalen Synapsen im Gehirn.

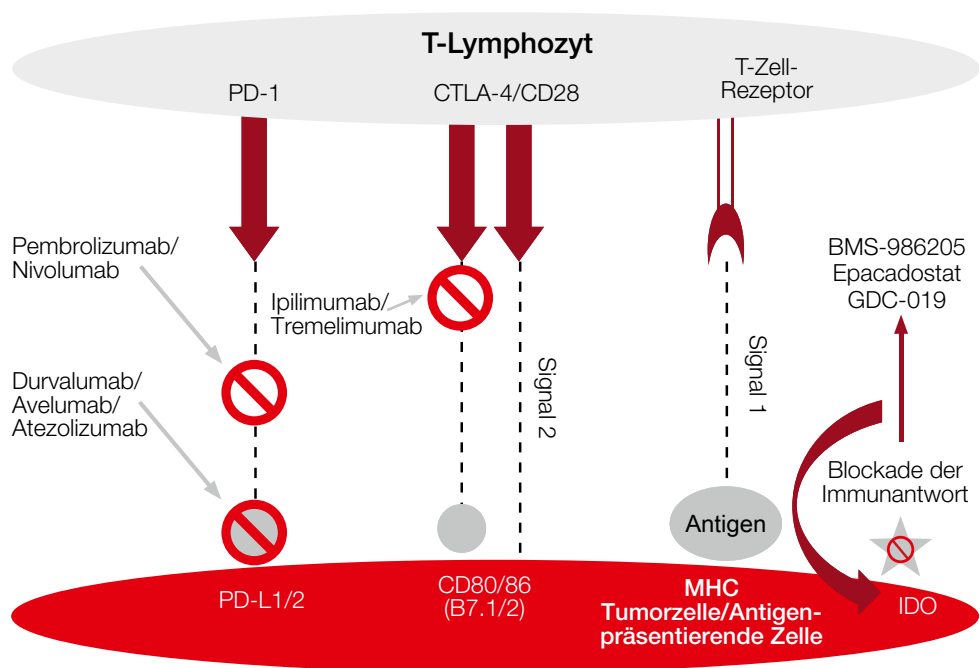


Abbildung 1: Schematische Darstellung ausgewählter Immun-Checkpoints (Vereinfachung)

Tumorzellen machen sich eine Überexpression von CTLA-4 zu Nutze, um sich der T-Zell-abhängigen Immunantwort zu entziehen. Als Checkpoint-Inhibitoren bezeichnet man monoklonale Antikörper, die eine Hemmung der co-inhibitorischen Immun-Checkpoints und damit eine Aktivierung des Immunsystems bewirken (Abbildung 1). Vergleichbar wäre dies mit einem Auto, bei dem die Handbremse gelöst wird, um die volle Geschwindigkeit zu entfalten.

Im Jahr 2015 wurde Prof. James P. Allison für seine bahnbrechenden Arbeiten auf dem Gebiet der Checkpoint-Inhibitoren mit dem renommierten Lasker Award ausgezeichnet. Vielleicht wird er eines Tages für seine Entdeckungen mit dem Nobelpreis für Physiologie oder Medizin ausgezeichnet werden.

Ein weiterer wichtiger Meilenstein der Immuntherapie war die 2010 im New England Journal of Medicine veröffentlichte Studie von Hodi et al., bei der erstmals eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens beim metastasierten Melanom Stadium III/IV durch die gezielte Checkpoint-Blockade mittels Ipilimumab (anti-CTLA-4 Antikörper) gezeigt wurde. Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug 45,6 % und die 2-Jahres-Überlebensrate 23,5 % unter der Ipilimumab Therapie. Bemerkenswert ist jedoch die Tatsache, dass sich erstmals in den 10-Jahres-Überlebensdaten ein Plateau bei knapp einem Fünftel der Patienten ausbildete, während das Ansprechen der Immuntherapie bei nur etwa 10 % der Patienten lag. Dies deutet darauf hin, dass bei einer Subpopulation von Patienten

ein dauerhafter Immuneffekt zu bestehen scheint. In vielen klinischen Studien wird gegenwärtig nach Biomarkern gesucht, die eine Vorhersage auf das Ansprechen einer Immuntherapie mit Checkpoint-Antikörpern treffen.

Nach vielen Rückschlägen in der Entwicklung von kommerziellen Immuntherapeutika in den 90er Jahren, gelang im Jahr 2011 mit der Zulassung durch die U.S. Food and Drug Administration (FDA) von Ipilimumab (Yervoy) der Firma Bristol-Myers Squibb einem monoklonalen Antikörper gegen CTLA-4 beim metastasierten Melanom der entscheidende Durchbruch. Im weiteren Verlauf wurden weitere wichtige Transmembranrezeptoren mit immunmodulatorischen Eigenschaften wie z.B. der Rezeptor-1 des programmierten Todes (PD-1) als weiteres Zielobjekt identifiziert und in klinischen Studien durch eine Antikörper-Blockade evaluiert (Abbildung 1). PD-1 gehört zur Immunglobulin-Superfamilie und stellt einen Typ-1-Transmembranrezeptor dar.

Der erste monoklonale IgG4 Antikörper gegen PD-1, Pembrolizumab, wurde 2014 unter dem Handelsnamen Keytruda (Firma Merck Sharp & Dome) bei der Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms zugelassen (in den USA auch für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom). Im gleichen Jahr wurde ein weiterer PD-1 Antikörper der Firma Bristol-Myers Squibb (Nivolumab) als Monotherapie zur Behandlung des metastasierten Melanom und im Juli 2015 zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Plattenepithel-Karzinoms der Lunge zugelassen sowie im November 2015 zur Therapie des fortgeschrittenen Nie-

renzellkarzinoms. Teilweise wurde die Zulassung dieser neuen Immuncheckpoint-Antikörper im sogenannten Fast-Track-Verfahren aufgrund der überzeugenden klinischen Daten durch die FDA zugelassen (**Tabelle 1**). Am Beispiel des fortgeschrittenen klarzelligen Nierenzellkarzinoms lässt sich dies eindrücklich nachvollziehen. In der CheckMate-025 Studie wurde Nivolumab nach vorheriger Erstlinientherapie mit einem Angiogenesehemmer mit dem Standardarm Everolimus verglichen. Bei 410 behandelten Patienten wurde mit Nivolumab eine Verlängerung der medianen Gesamtüberlebenszeit von mehr als fünf Monaten im Vergleich zu den Patienten erreicht, die Everolimus (n = 411) erhielten; 25,0 vs. 19,6 Monate. Dieser Vorteil der Immuntherapie war unbeeinflusst von der PD-1 Expression im Gewebe des Tumors. Das bemerkenswerte an dieser neuen Therapieform ist die Tatsache, dass es wie bei der CTLA-4-Blockade auch hier Patienten zu geben scheint, die dauerhaft auf eine Therapie ansprechen (ca. 30 %). Allerdings bleibt zu erwähnen, dass das Prinzip der immunologischen Checkpoint-Blockade aktu-

ell nicht als universale Krebstherapie eingesetzt werden kann. Bedeutsame Wirksamkeit konnte bislang bei Melanomen, Lungenkarzinomen, Kopf-Hals-Tumoren, Nierenzellkarzinomen, Hodgkin-Lymphomen und z. B. auch bei Merkelzell-Tumoren nachgewiesen werden, allerdings ist, z. B. beim Prostatakarzinom oder beim kolorektalen Karzinom, nur in seltenen Fällen ein Ansprechen zu beobachten. Daher sind translationale Forschungsansätze nötig, um die immunologischen Effektormechanismen im Detail zu verstehen. Neben der Monotherapie der einzelnen Antikörper zeigt die Kombination von Ipilimumab und Nivolumab eine beeindruckende Verbesserung der Überlebensdaten, bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit Ansprechraten von > 60 % und dauerhaften Remissionen bei ca. 40 % der Patienten. Neben den bereits erwähnten Checkpoint-Inhibitoren gibt es weitere sehr interessante Immunregulatorische Rezeptoren, wie z. B. TIM3 und LAG3. Beide werden zusammen mit PD-1 co-exprimiert und aktuell zusammen mit PD-1 Inhibitoren in klinischen Studien getestet.

Ziel und Substanz	Klasse	Firma	Entwicklungsstand
<b>PD-1</b>			
Nivolumab	IgG4 Antikörper	BMS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zulassung: Melanom, NSCLC, Nierenzellkarzinom</li> <li>Mai 2016 für klassisches Hodgkin-Lymphom nach Vorbehandlung (FDA Approval)</li> <li>Phase-I/II-Studie: triple-negatives Mammakarzinom, Magenkarzinom, Blasenkrebs, Adenokarzinom des Pankreas, kleinzelliges Lungenkarzinom</li> </ul>
Pembrolizumab	IgG4 Antikörper	MSD	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zulassung Melanom, NSCLC</li> </ul>
Pidilizumab	IgG1 Antikörper	Cure Tech Ltd. Yavne Israel, Medivation INC.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Phase II: Diffus großzelliges B-NHL, Folikuläres Lymphom + Rituximab</li> </ul>
<b>PD-L1</b>			
Atezolizumab (MPDL3280A)	IgG1 Antikörper	Roche	<ul style="list-style-type: none"> <li>Phase III (Priority Review FDA): Urothelkarzinom</li> <li>Phase III: triple-negatives Mammakarzinom in Kombination mit Nab Paclitaxel</li> </ul>
Durvalumab (MEDI4736)	IgG1 Antikörper	AstraZeneca	<ul style="list-style-type: none"> <li>Phase III (Breakthrough Therapy designation/BTD): Urothelkarzinom</li> </ul>
Avelumab (MSB0010718C)	IgG1 Antikörper	Merk Serono/Pfizer	<ul style="list-style-type: none"> <li>Phase II: Merkelzellkarzinom</li> <li>Phase III: NSCLC, Ovarialkarzinom</li> </ul>

**Tabelle 1a: Klinischer Entwicklungsstand von Immun-Checkpoint blockierenden Antikörpern**

**PD-1 (Programmed cell death protein 1/CD279):** Gehört zur Immunglobulin-Superfamilie und ist ein Typ-1-Transmembranrezeptor. Es bindet an zwei Liganden PD-L1 und PD-L2. Es liegt auf Chromosom 2 und hat eine Größe von 401 Basenpaaren.

**PD-L1 (Programmed Cell Death 1 Ligand 1/CD274):** Gehört zur Immunglobulin-Superfamilie und ist ein Typ-1-Transmembranrezeptor. Es liegt auf Chromosom 9 und hat eine Größe von 3401 Basenpaaren.

## EINE NEUE ROLLE FÜR DIE PATHOLOGIE?

Die aktuelle TNM-Klassifikation, die in den 40er Jahren des 20. Jahrhunderts von dem Franzosen Pierre Denoix entwickelt wurde, ist seither der Goldstandard zur systematischen Erfassung von soliden Tumoren und gelangt bei den neuen Immuntherapien an ihre Grenzen. In mehreren aktuellen Arbeiten wurde gezeigt, dass unter anderem die Analyse des Tumormikromilieus mit den dort interagierenden Zellen sowie der Immunstatus des Patienten eine sehr wichtige Rolle spielen. Besonders scheinen die Tumor-infiltrierenden T-Lymphozyten (TILs) eine bedeutende Rolle einzunehmen. Aktuell sind Lymphozytensubtypisierungen noch nicht Bestandteil histopathologischer Routineuntersuchungen.

Ein weiterer wichtiger Faktor ist die Anzahl der Neoantigene in den unterschiedlichen Tumorentitäten. Es wurde gezeigt, dass bei einem Cutoff von über 100–200 somatischen Mutationen pro Megabasenpaare Tumor ein besonders gutes Ansprechen auf eine Immuntherapie zu erzielen ist. Gibt man den Suchbegriff PD-1 unter [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (Stand 12.06.2016) ein, gibt es aktuell 243 Studien bezogen auf Tumorerkrankungen, die unter anderem der Frage nachgehen, in welchen Tumorentitäten eine Immuntherapie sinnvoll ist. Aber auch Tumore mit einem niedrigen Neoantigen-

Repertoire, wie z.B. das Hodgkin-Lymphom, scheinen auf eine Checkpoint-Blockade anzusprechen. Die beim klassischen Typ des Hodgkin-Lymphoms den Tumor umgebenden Reed-Sternberg-Zellen scheinen durch eine Überexpression von PD-1 bedingt durch einen chromosomalen Zugewinn der Region 9p24.1 besonders gut auf eine Blockade von PD-1 zu reagieren. In einer Studie der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (GHSG) wird ein PD-1 Antikörper beim refraktären Hodgkin-Lymphom, welches eine sehr schlechte Prognose zeigt, aktuell getestet. Allerdings gibt es auch Tumorerkrankungen, wie z.B. das Pankreaskarzinom, die man als „kalte Tumore“ bezeichnet, da sie erst einer Immunantwort zugänglich gemacht werden müssen. Hier gibt es neue Ansätze der Arbeitsgruppe von Prof. Vonderheide der Universität Pennsylvania, die durch eine Art Tumorzellimpfung den Tumor für eine Immuntherapie vorbereiten. Diese Arbeiten befinden sich aber noch im präklinischen Stadium. Des Weiteren gibt es wichtige Hinweise darauf, dass Matrix-Metalloproteinasen eine wichtige Rolle für das Tumor-Microenvironment spielen. Eine Erhöhung von MMP-9 (Matrix-Metalloproteinase-9) undIDO (Indolamin-2,3-Dioxygenase), einem Schlüsselenzym des Tryptophan-/Kynurenin-/Serotonin-Haushaltes, scheint im Pankreaskarzinom zu einer Dysfunktion von natürlichen Killerzellen zu führen. Der hier zugrunde liegende Wirkmechanismus ist aktuell noch nicht identifiziert.

Ziel und Substanz	Klasse	Firma	Entwicklungsstand
<b>CTLA-4 Antikörper</b>			
Ipilimumab	IgG1k Antikörper	BMS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zulassung: Melanom</li> </ul>
AGEN-1884 AGEN-2041	IgG1 Antikörper IgG2 Antikörper	Agenus Inc.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Phase-I-Studie bei soliden Tumoren</li> </ul>
Tremelimumab	IgG2 Antikörper	MedImmune LLC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Phase-I-Studie bei soliden Tumoren</li> <li>• Phase-II-Studie Mesotheliom</li> </ul>
<b>Kombination</b>			
Nivolumab + Ipilimumab	IgG4 Antikörper + IgG1k Antikörper	BMS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zulassung: Melanom</li> <li>• Phase-I/II-Studie: triple-negatives Mammakarzinom, Magenkarzinom, Blasenkarzinom, Pankreaskarzinom, SCLC</li> </ul>
Duravlumab + Tremelimumab	IgG1 PD-L1 Antikörper IgG2 CTLA-4 Antikörper	MedImmune LLC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Phase-I-Studie bei soliden Tumoren</li> <li>• Phase-II-Studie Glioblastoma multiforme</li> </ul>

**Tabelle 1b: Klinischer Entwicklungsstand von Immun-Checkpoint blockierenden Antikörpern**

**CTLA-4 (Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4/CD152):** Wird auf T-Zellen exprimiert und besitzt strukturelle Ähnlichkeit zu dem co-stimulierenden Rezeptor CD28. Beide Rezeptoren binden an CD80 und CD86. CTLA-4 führt im physiologischen Zustand zu einem hemmenden Signal, um eine überschießende Immunreaktion des Immunsystems zu vermeiden. Es gehört ebenfalls zur Immunglobulin-Superfamilie und ist 201 Basenpaare groß und liegt auf Chromosom 2.

Die Tumorentitäten, die in der klinischen Praxis gut auf eine Immuntherapie durch die PD-1 Blockade ansprechen, wie z.B. das Melanom, das Lungenkarzinom, das Nierenzellkarzinom, das Urothelkarzinom, einige Formen des triple-negative Mammakarzinom, sowie Kopf-Hals-Tumore und einige Lymphome zeichnen sich häufig durch folgende Kriterien aus:

- hohe Dichte an CD8<sup>+</sup> T-Zell Infiltration
- ein breites Spektrum an Chemokinen
- PDL-1 Expression auf Immunzellen
- eine Typ-1-Interferon-Signatur
- eine hohe Expression von IFN- $\gamma$
- hohe Neoantigenlast

Weitere wichtige Parameter zur Vorhersage des Ansprechens wurden sehr anschaulich und praxisrelevant in einer Arbeit von Christian U. Blank vom Netherlands Cancer Institute in der Zeitschrift Science unter dem Titel „Cancer Immunogram“ beschrieben. Insgesamt wurden sieben relevante Parameter aufgezeigt:

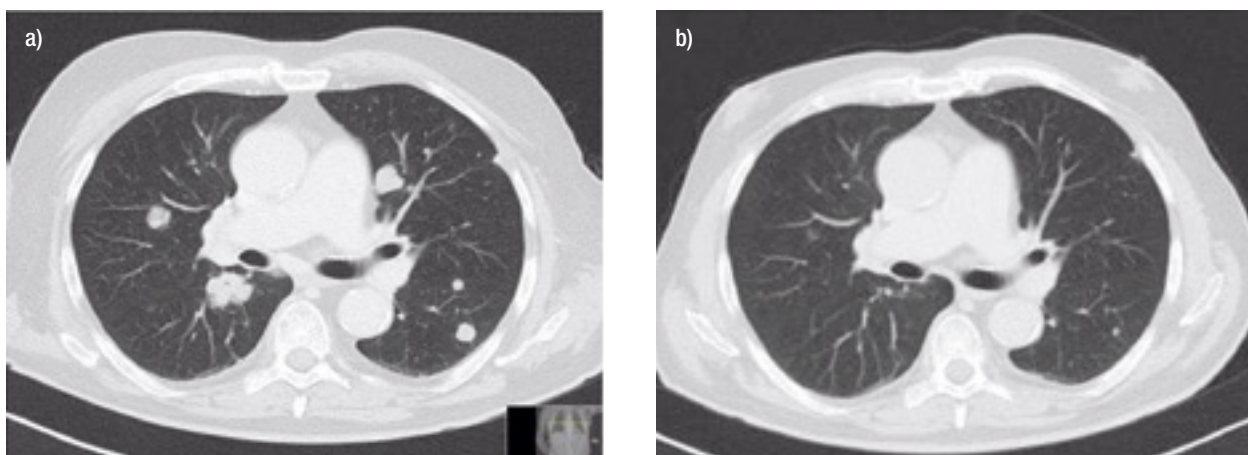
- Allgemeiner Immunstatus der Patienten (Lymphozytenzahl)
- Immunzellinfiltration (Intratumorale T-Zellen)
- Abwesenheit von Checkpoint-Liganden (PD-L1)
- Abwesenheit von löslichen Inhibitoren (IL-6, CRP)
- Abwesenheit von immunrestriktiven Stoffwechselmetaboliten (LDH, Hypoxie)

- Fremdheit des Tumors (Last an Neoantigenen)
- Tumorempfänglichkeit für Effektomechanismen (IFN- $\gamma$  Sensitivität, MHC Expression).

Eine histologische Charakterisierung nach neuen immunologischen Aspekten wurde von dem französischen Immunologen Prof. Jerome Galon 2014 im Journal of Pathology veröffentlicht. Tumorprogression wird hier als das Gleichgewicht zwischen dem invasiven Wachstum des Tumors und der Fähigkeit zur Immunantwort gesehen. Es wird mit Hilfe des Immunoscore, der aus folgenden Komponenten besteht, eine verbesserte Einteilung der Subtypen beim kolorektalen Karzinom vorgenommen:

- Bestimmung der CD3<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> und CD45RO<sup>+</sup> Zellzahl im Tumor
- Anzahl, Typ und die Dichte der Immunzellen im Tumor
- Dichte und Abstand von Immunzellen zwischen dem Kern des Tumors und dem Randsaum
- Interleukin- und Chemokin-Profil
- Anzahl an zytotoxischen und Gedächtnis-T-Zellen
- Differenzierung der CD4<sup>+</sup> T-Zellen mit Th1-Orientierung gegenüber Th2-Orientierung im Vergleich zu regulatorischen Zellen, wie z.B. Treg-Zellen oder NK-Zellen, sowie zytotoxischen CD8 T-Zellen.

Aktuell wird der Immunoscore beim kolorektalen Karzinom in 23 pathologischen Zentren in 17 Ländern multizentrisch getestet ([www.immunoscore.org](http://www.immunoscore.org)), um ihn für die klinische Routine zu entwickeln. Die bisherigen Ergebnisse zeigen eine signifikante Korrelation mit der Prognose (DFS, DSS,



**Abbildung 2: Klinisches Beispiel – CT-Thorax Darstellung**

(a) eines 74-jährigen Patienten mit einem fortgeschrittenem Melanom mit Metastasen im Gehirn, Lunge, Leber und Haut. Nach drei Monaten einer Nivolumab-Therapie in der Dosierung (3 mg/kg alle 2 Wochen i. v.) zeigte sich eine partielle Remission der Lungenmetastasen (b) sowie der übrigen Manifestationen, die über ein Jahr anhält. Es kann jedoch zunächst auch zu einer Pseudoprogession durch die Lymphozyteninfiltration kommen, was im klinischen Kontext interpretiert werden muss.

OS) über alle Tumorstadien. Einen anderen interessanten Ansatz verfolgt die Firma Definiens des ehemaligen Physik-Nobelpreisträgers Gerd Binnig, der einen Algorithmus zur pathologischen Analyse von bis zu 75000 Lymphozyten in einem Tumor Mikromilieu entwickelt hat, die die Interaktion der Zellen zueinander analysiert.

Eine weitere wichtige Entdeckung war die Erkenntnis, dass Patienten mit DNA-Reparaturdefekten besser auf eine Checkpoint-Immunblockade ansprechen. Es wurde beschrieben, dass ca. 60 % der Mikrosatelliten-instabilen (MSI) Tumore einen Verlust der Antigenpräsentation durch MHC-Moleküle der Klasse I und einen Hypermutationsphänotyp aufweisen können (> 1000 Mutationen). Die Immunhistochemie mit Nachweis von MHC-Molekülen der Klasse I stellt einen potentiellen neuen Biomarker dar. Die PD-1 Checkpoint-Blockade scheint auch in Abwesenheit ohne die Präsentation des Tumorproteins durch MHC Klasse I Moleküle zu funktionieren. Es wurde unter anderem gezeigt, dass in Mikrosatelliten-instabilen (MSI) Tumoren CD4<sup>+</sup> tumorinfiltrierende Lymphozyten eine höhere Expression von PD-1 zeigen, als in den CD4<sup>+</sup> T-Zellen bei Mikrosatelliten-stabilen (MSS) Tumoren. Der Anteil von metastasierten Tumoren mit DNA-Reparaturdefekten ist allerdings nicht sehr hoch und beträgt für das kolorektale Karzinom 4 %, für das Ovarialkarzinom 11 %, für das Magenkarzinom 8 % und für das Endometriumkarzinom 18 %. Daher sollte bei therapierefraktären Tumoren mit Mikrosatelliten-Instabilität durchaus eine Therapie mit PD-1 Antikörpern außerhalb des Zulassungsstatus erwogen werden.

Neben den bereits erwähnten Immunmodulatoren, der Interaktion zwischen T und Tumorzelle, gibt es noch eine Reihe weiterer sehr interessanter Substanzen in der klinischen Entwicklung. Eine dieser Substanzen ist ein selektiver Inhibitor des Schlüsselenzyms des Tryptophan-Stoffwechsels IDO1 (Indolamin-2,3-Dioxygenase 1), welches Tryptophan zu Kynurenin und anderen Metaboliten abbaut. Eine hohe Expression von IDO1 in verschiedenen Tumoren ist mit einem verringerten Überleben vergesellschaftet. Des Weiteren bewirkt eine hohe Expression von IDO1 eine Induktion von Tregs (regulatorische T-Zelle), welche regulatorisch die Immunstimulation bremsen. Ein weiterer vielversprechender Ansatz wurde als Abstract auf dem diesjährigen Kongress der Europäischen Gesellschaft für Hämatologie (EHA) präsentiert. Hier wurde erfolgreich von Daver et al. die Kombination aus einer epigenetischen Therapie mittels Azacitidine, einer demethylierenden Substanz und dem Checkpoint-Antikörper Nivolumab in einer kleinen Kohorte bei refraktären Patien-

ten mit einer akuten myeloischen Leukämie gezeigt.

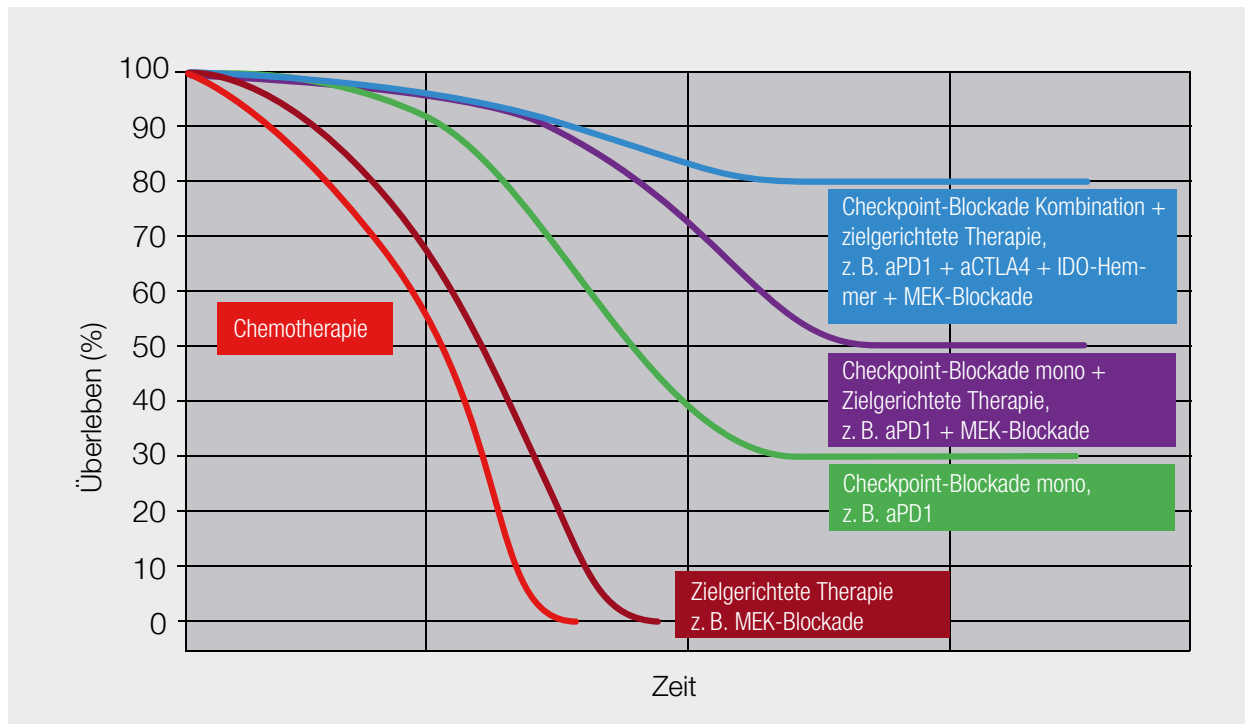
Weitere wichtige Fortschritte sind durch die Kombination von zielgerichteten Therapien wie z.B. die MEK (Regulator des MAP/ERK Kinase Signalwegs) oder HER2 Inhibition in Kombination mit Immuntherapien zu erwarten. Es wurde in einem präklinischen Tiermodell eindrucksvoll gezeigt, dass die Kombinationstherapie aus Trastuzumab emtasine (T-DM1), einem HER2-spezifischen Antikörper-Wirkstoff-Konjugat und einer dualen CTLA-4/PD-1-Blockade zu einem fast 100%igen Ansprechen beim HER2<sup>+</sup> Mammakarzinom führt, was eine deutliche Potenzierung der Wirkung der Einzelsubstanzen bedeutet. Klinische Daten gibt es hierzu noch nicht.

Wie bei allen neuen Therapiemodalitäten gilt natürlich ein besonderes Augenmerk den Nebenwirkungen. Generell ist zu betonen, dass die Verträglichkeit der eingesetzten Immuncheckpoint-Antikörper mit weniger Grad 3 und 4 Toxizitäten wesentlich besser ist, als bei den klassischen Chemotherapien. Insbesondere Auswirkungen auf die Hämatopoese sind eine Rarität. Im Gegensatz dazu überwiegen Autoimmunreaktionen jeglicher Art, die häufig gering, in selten Fällen jedoch auch schwerwiegend bis fatal sein können. Zu den häufigen Nebenwirkungen gehören: Fatigue, Enteritis, Hepatitis, Thyreoiditis, Hypophysitis. Seltener Nebenwirkungen sind Pneumonitis oder neurologische Affektionen. Hier ist ein aufmerksames Nebenwirkungsmanagement nötig, mit dem das Überschießen einer Immunreaktion durch entsprechende immunsupprimierende Maßnahmen in der Regel wieder gut kontrolliert werden kann.

## 300 000 US-DOLLAR THERAPIEKOSTEN FÜR EIN JAHR IMMUNTHERAPIE

Natürlich sollte man sich bei allem Fortschritt in der modernen Krebstherapie auch die Frage der Finanzierbarkeit bzw. der Kosten stellen. Der Preis für ein Milligramm Nivolumab liegt aktuell bei 28,78 \$ und der für Ipilimumab bei 157,46 \$. Im Vergleich dazu kostet ein Gramm Gold 30,22 \$. Würde man nur bei einem Viertel der im Jahr 2014 ca. 230000 an Krebs verstorbenen Patienten in Deutschland eine Kombinationstherapie mit Ipilimumab und Nivolumab durchführen (57 500 x 295 556 \$), würde man auf ca. 17 Mrd. \$ Therapiekosten pro Jahr kommen. Wir müssen uns also kritisch die Frage stellen, welche Lösungen für die Finanzierbarkeit der neuen Therapien gefunden werden können und ob wir hier nicht an Grenzen des Fortschritts stoßen.





**Abbildung 3: Personalisierte Kombinationstherapien auf dem Weg zur Heilung (Martens/Freier)**

Durch Checkpoint-Blockaden sind dauerhafte Remissionen auch in metastasierten Situationen möglich. Es ist denkbar, dass diese Rate durch personalisierte Kombinationstherapien weiter verbessert werden kann (Simulation), z. B. die MEK (Mitogen-activated protein kinase) -Blockade potenziert das Ansprechen auf die PD-1-Blockade mit einer Erhöhung der CD8<sup>+</sup> Tumor-infiltrierenden Lymphozyten. aPD1 (Antikörper gegen PD1 gerichtet), aCTLA (Antikörper gegen CTLA4).

## NEUE ENTWICKLUNGEN BEI HÄMATOLOGISCHEN NEOPLASIE

Weitere faszinierende Entwicklungen im Bereich der Immuntherapien sind die sogenannten CAR-T-Zellen sowie die u. a. von Prof. Patrick Bächer entwickelten BiTE-Antikörper. Bei der CAR-T-Zell-Technologie werden T-Zellen entweder direkt vom Patienten oder einem gesunden Spender mit Rezeptoren beladen, die eine Erkennung von bestimmten Oberflächenmolekülen auf Tumorzellen ermöglichen. Diese Rezeptoren bezeichnet man als CARs „chimeric antigen receptors“. In dem von Maude et al. in Blood 2015 veröffentlichten Review, wurde von kompletten Remissionen bei 90 % der Kinder und Erwachsenen berichtet, die bei einem Rezidiv oder einer refraktären Erkrankung einer akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) mit CAR-T-Zellen, die gegen das Antigen CD19 auf B-Zellen gerichtet waren, behandelt wurden. Bei der BiTE-Technologie werden die T-Zellen über den CD3-Rezeptor direkt über ein Konstrukt, bestehend aus zwei scFv-Fragmenten, mit einem Oberflächenmolekül der Tumorzelle verbunden. Der erste BiTE-Antikörper BLINCYTO® (Blinatumomab) wurde im November 2015 von der Europäischen Arzneimittelkommission bei Erwachsenen zur Behandlung der Philadelphia-Chromosomen negativen fortgeschrittenen oder refraktären

ALL zugelassen. In den Zulassungsstudien zeigten sich bei ca. 70 % der Patienten, für die bis zu diesem Zeitpunkt keine Therapieoptionen mehr bestand, eine komplette Remission. In weiteren klinischen Studien wird versucht, die Technologien gegen weitere Oberflächenmoleküle, wie z. B. gegen CD33, bei der akuten myeloischen Leukämie (AML) einzusetzen.

Weitere beeindruckende Beispiele mit neuen Substanzen kommen aus der Therapie des Multiplen Myeloms. Diese Tumorerkrankung der Plasmazellen ist nach den Leukämien und Non-Hodgkin-Lymphomen die dritthäufigste hämatologische Neoplasie und hat ihren Erkrankungsgipfel bei ca. 70 Jahren. Sie ist verantwortlich für ca. 1 % der Tumorerkrankungen in Deutschland. Stellvertretend seien an dieser Stelle zwei neu zugelassene monoklonale Antikörper erwähnt. Elotuzumab (Firma Bristol-Myers Squibb) ist ein monoklonaler IgG1 Antikörper und richtet sich gegen das Glykoprotein SLAMF7, das sowohl auf den Myelomzellen als auch auf natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) exprimiert wird. Das Bemerkenswerte ist der duale Wirkmechanismus durch die Aktivierung von NK-Zellen und einer antikörpervermittelten Zellschädigung (ADCC – Antibody dependent cellular cytotoxicity). Elotuzumab zeigte in der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie (ELOQUENT-2) in Kombination mit Lenalidomid

und Dexamethason bei Patienten eine partielle oder komplette Remission von 78,5 % in Vergleich zu der bisherigen Therapie mit Dexamethason plus Lenalidomid. Daratumumab (Firma Janssen-Cilag) ist ein gegen das häufig auf Myelomzellen exprimierte Glykoprotein CD38 gerichteter IgG1κ monoklonaler Antikörper und der erste seiner Art. Durch die Bindung an das CD38 Epitop kommt es über verschiedene Wirkmechanismen zur Apoptose der Myelomzelle. Er kann zur Behandlung erwachsener Patienten eingesetzt werden, die zuvor mit einem Immunmodulator oder einem Proteasom-Inhibitor behandelt wurden und eine Progression ihrer Erkrankung zeigten. Aus Sicht des Transfusionsmediziners ist interessant, dass Daratumumab bis sechs Monate nach der letzten Infusion zu einem positiven indirekten Coombs-Test führen kann. Dies kann dazu führen, dass Antikörper gegen Minor-Antigene im Serum des Patienten nicht erkannt werden können. Patienten sollten einen Notfallausweis erhalten und eine erweiterte antigenkompatible Versorgung ist zu diskutieren.

## HEILUNG DURCH PERSONALISIERTE KOMBINATIONSTHERAPIEN IN AUSSICHT?

Die neuen Möglichkeiten, gezielt durch Antikörper in regulatorische Prozesse der Immunkontrolle von Tumoren einzugreifen, lassen hoffen, dass die Überlebenszeiten vieler Krebserkrankungen in naher Zukunft deutlich verbessert werden können (**Abbildung 3**). Erstmals sind dauerhafte Remissionen auch bei metastasierten Patienten in einer Größenordnung von bis zu 40 % möglich. Ob dies einer Heilung gleichzusetzen ist, kann gegenwärtig noch nicht abgeschätzt werden, wobei Langzeitverläufe von zehn Jahren, wie beim fortgeschrittenen Melanom, einen Meilenstein in der Behandlung von Krebserkrankungen darstellen. Es liegt auf der Hand, durch translationale Untersuchungen zu verstehen, warum diese effektiven Mechanismen nicht auch bei anderen Tumorentitäten greifen, wie z.B. beim Pankreas-, Kolon- (mikrosatellitenstabil) oder Prostatakarzinom. Durch geeignete Kombinationsstrategien verschiedener Checkpoint-Blockaden und zielgerichteter Therapieansätze (z.B. HER2 oder MEK), in Kombination mit erweiterter pathologischer Diagnostik und Neoantigenbestimmung, sollte es in nicht allzu langer Ferne möglich sein, durch personalisierte Therapiekonzepte für viele Tumorerkrankungen auch im metastasierten Stadium eine Aussicht auf dauerhafte Remission zu erhalten (**Abbildung 3**). Bei Erreichen dieses Ziels wäre die Immuntherapie in der Tat ein Leuchtturm in der Krebsbehandlung.

### Die Autoren



**Florian A. Freier**

Medizinische Klinik III, SLK-Klinik GmbH am Gesundbrunnen, Heilbronn  
florian.freier@slk-kliniken.de



**Prof. Dr. med. Uwe Martens**

Medizinische Klinik III, SLK-Klinik GmbH am Gesundbrunnen, Heilbronn  
uwe.martens@slk-kliniken.de

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum Download unter: [www.drk-haemotherapie.de](http://www.drk-haemotherapie.de)