



Alte Idee, neuer Weg

DIE IDEE IST ALT, DER WEG NEU: KREBS VOM KÖRPEREIGENEN IMMUNSYSTEM BESEITIGEN ZU LASSEN, GELINGT INZWISCHEN BEI EINIGEN TUMORARTEN. DIE THERAPIE KLINGT SANFT, IST ABER NICHT OHNE NEBENWIRKUNGEN.

[von Hannelore Gießen]

Die Nachrichten waren verblüffend: Innerhalb der letzten Jahre zeigte eine Immuntherapie bei Krebs Erfolge, die man nicht für möglich gehalten hätte. Eine solche Behandlung helfe zwar keineswegs allen Patienten, aber wenn sie wirke, seien die Chancen auf ein langfristiges Zurückdrängen des Tumors selbst bei düsterer Prognose groß, berichtete kürzlich Dr. Carsten Grulich vom Nationalen Zentrum für Tumorerkrankungen in Heidelberg bei einer Präsentation vor Wissenschaftsjournalisten.

Die Immuncheckpoints

Im Prinzip ist der Körper in der Lage, nicht nur eine fremde Bedrohung durch Bakterien oder Viren zu bekämpfen, son-

dern auch entartete Zellen. Im Mittelpunkt der Immuntherapie stehen deshalb auch T-Lymphozyten oder T-Zellen, die an jeder Immunreaktion beteiligt sind. Unermüdlich überprüfen sie die Oberfläche aller Zellen auf „bekannt“ und „nicht bekannt“. Eigentlich müssten ihnen maligne Zellen auffallen, doch diese tarnen ihre Oberfläche, indem sie dort ähnliche Moleküle wie normale Zellen präsentieren. So umgehen sie geschickt die Kontrolle.

T-Lymphozyten werden erst tätig, wenn sie mehrere Signale erhalten. Erkennen sie ein fremdes Antigen, lassen sie sich den Alarmruf von einem zweiten Signal bestätigen. Ein dritter Hinweis gibt den Startschuss, den Prozess wieder zu drosseln, damit die Immunreaktion zum Stillstand kommt. So verhindert der Körper einen falschen oder zu heftigen Alarm.

> T-ZELLEN WACHEN ÜBER DEN KÖRPER, GETARNT KREBSZELLEN ENTGEHEN IHNEN <

Die Bremsen wegnehmen

Das Protein, das als ein übergeordneter „Ausschalter“ für in Fahrt gekommene T-Zellen fungiert, heißt CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4). Der erste therapeutische Antikörper, der sich gegen CTLA-4 richtete, war Ipilimumab. Er verhindert, dass die Immunreaktion wieder abgebremst wird. Die Immunzellen können die Tumorzellen also länger angreifen. Ipilimumab ist bereits seit sechs Jahren als Yervoy® auf dem Markt und wird vor allem bei Patienten

mit fortgeschrittenem Melanom eingesetzt.

PD-1(programmed cell death)-Protein und der passende Ligand PDL-1 sind die beiden Proteine, mit denen sich der Körper vor Kollateralschäden im Gewebe schützt, indem er die T-Zellen zum Bremsen bringt. Genau das nutzen Tumorzellen aus und reichern PDL-1 an ihrer Oberfläche an. PD-1-Proteine auf den T-Zellen erkennen den Liganden als vertraut und lassen die Zelle passieren. Der Tumor entgeht der Überwachung und Zerstörung durch das Immunsystem. Diesen Vorgang verhindern die beiden Antikörper Nivolumab (Opdivo®) und Pembrolizumab (Keytruda®), die an PD-1 binden. Alle drei genannten Wirkstoffe gehören zur neuen Klasse der Checkpointinhibitoren: Sie hemmen spezifische Signalwege. Anders ausgedrückt, lösen sie Bremsen der T-Zellen, sodass das körpereigene Immunsystem die Krebszellen wieder erkennen und angreifen kann.

Zweistufig angreifen

Da die Checkpointinhibitoren unterschiedliche Ansatzpunkte haben, können sie einzeln oder in Kombination gegeben werden. Wie zu erwarten, wirkt die Kombination besser als die Einzelgabe, weist jedoch auch mehr Nebenwirkungen auf. Bisher ist die neue Substanzklasse vor allem bei drei Tumorarten erfolgreich: Außer beim malignen Melanom sind es eine spezielle Form des Lungenkarzinoms sowie Nierenzelltumoren. Gerade letztere gelten als schwierig zu behandelnde Krebserkrankung. Immerhin die Hälfte der Patienten habe auf eine Kombinationstherapie aus Ipilimumab und Pembrolizumab gut angesprochen, erläuterte Grüllich und stellte dazu eine im November 2015 im New England Journal of Medicine (NEJM) publizierte Studie vor, bei der die Hälfte der Patienten deutlich von der Therapie profitierten. Weshalb die anderen

50 Prozent der Patienten nicht profitierten, werfe Fragen auf, die derzeit noch nicht beantwortet werden können, sagte der Onkologe weiter: „Wir haben auch festgestellt, dass über 75-jährige Patienten mit Nierenzellkarzinom von dieser Therapie nicht profitierten.“

Bremsen mit Kollateralschaden

Bei aller Freude über die Erfolge der neuen Wirkstoffklasse, auch in Kombination mit klassischen Krebsmedikamenten wie Zytostatika, zeigen sich durchaus Schattenseiten: Schwere Nebenwirkungen nehmen zu. So wurde kürzlich eine Melanom-Studie mit Ipilimumab und Nivolumab bei fast einem Drittel der Patienten aufgrund von Lebertoxizität abgebrochen. Bei nicht kleinzelligem Lungenkrebs reagierten rund zwei Drittel der Patienten auf die Kombination von Chemotherapie und Anti-PD-1, aber 40 Prozent der Behandelten zeigten auch Zeichen einer schweren Immunreaktion.

In einer Phase-3-Studie mit Ipilimumab und Nivolumab als Kombinationstherapie entwickelten 55 Prozent der Teilnehmer schwere, mitunter sogar lebensbedrohliche, Nebenwirkungen. Mit Nivolumab allein waren es 16 Prozent, mit Ipilimumab 27 Prozent. Die betroffenen Organe sind in erster Linie die Haut und der Darm, die Leber und die Hirnanhangdrüse, die Schilddrüse sowie die Hypophyse. Die Autoimmunreaktionen können rasch auftreten, meist erfolgen sie jedoch verzögert nach Wochen oder gar Monaten. Dies erschwert die Einschätzung oft zusätzlich.

Weiter entwickeln

Die Blockade der Checkpoints ist dabei, sich neben Chirurgie, Chemotherapie und Bestrahlung als vierte Säule der Krebsmedizin zu implementieren. Bis jetzt ist die Immuntherapie jedoch weit davon entfernt, eine perfekte Behandlung zu sein: Zum einen wird ihr Einsatz durch erhebliche Nebenwirkungen begrenzt, die teilweise erst nach und nach entdeckt werden. Zum anderen ist sie bisher nur bei wenigen Tumorarten wirklich erfolgreich. Außer beim malignen Melanom sind es das nicht kleinzellige Lungenkarzinom, das Nierenzellkarzinom, das Hodgkin-Lymphom sowie einige Formen von Kopfhals-Tumoren. Bei etlichen anderen Tumorerkrankungen zeichnen sich jedoch bereits Erfolge ab.

Viele Wissenschaftler gehen davon aus, dass der Weg, die Hindernisse zu überwinden, in der Mikroumgebung des Tumors liegt. Sind hier viele T-Zellen zu finden, sprechen sie natürlich leichter auf eine Immuntherapie an. Vermutlich liegt ein Ansatzpunkt für eine verbesserte Immuntherapie darin, nicht nur die Bremsen auszuscha-len, sondern auch Gas zu geben. Dabei werden die T-Zellen des Patienten mit einem Rezeptor ausgestattet, der nicht über Checkpoints kontrolliert wird. Vielleicht sind Checkpointinhibitoren also nur der Anfang der Immuntherapie. *