

Immuntherapie von Tumoren

Dem innovativen und bahnbrechenden Thema der Krebsimmuntherapie widmete sich am 30. Mai 2017 die 5. Deutsch-Französische Medizinische Debatte in der Katholischen Akademie Bayern, die mit dem Gesundheitsforum der Süddeutschen Zeitung, den beiden großen Münchner Universitäten, dem

Institut Français und dem Bayerisch-Französischen Hochschulzentrum veranstaltet wurde. Drei renommierte Forscher und Ärzte aus Deutschland und Frankreich stellten den knapp 250 Teilnehmern dieses neue Forschungsgebiet in klar strukturierten Übersichtsvorträgen dar.



Prof. Dr. Alexander Eggermont, Generaldirektor des Cancer Campus Gustave Roussy in Paris, sprach zur Immuntherapie von soliden Tumoren.

Professor Rust fasste die Kernaussagen des Referats in seinem einleitenden Bericht zusammen.

Eine Einführung zum Thema

Meinhard Rust

Es scheint sich ein alter Traum der Medizin zu erfüllen, den Tumor eines Menschen durch die Mobilisierung körpereigener Abwehrmechanismen behandeln und heilen zu können. Die Darstellung der Wirkprinzipien und des heutigen Wissensstandes gibt für die Zukunft berechtigten Grund zur Hoffnung für die betroffenen Patienten. Man kann sich das so vorstellen: Tumorzellen verstecken sich im Organismus vor dem körpereigenen Immunsystem und lähmen es sogar. Neue Wirkstoffe verhindern dies, indem sie Immunzellen aktivieren. Das verbessert die Behandlung unterschiedlicher Tumorerkrankungen eindrucksvoll. Heute schon können körpereigene Immunzellen im Labor mit Erkennungsmolekülen ausgestattet werden, so dass sie später im Patienten Tumorzellen auffinden und zerstören.

Nach dem Grundsatzvortrag von Professor Stefan Endres, Forschungsdekan der Medizinischen Fakultät der LMU sowie Mitglied des Wissenschaftlichen Rats der Akademie, und dem hier ebenfalls im Wortlaut dokumentierten Referat von Frau Professorin Marion Subklewe aus Großhadern, die sich dem Thema anhand des Beispiels bösartiger Erkrankungen des Blutsystems näherte, beschäftigte sich Professor Alexander Eggermont, der Generaldirektor des Cancer Campus ‚Gustave Roussy‘ in Paris, mit der Immuntherapie von soliden Tumoren. Sein Vortrag kann wegen der großen Komplexität der Thematik hier nur kurz zusammengefasst werden.

Das spezielle Forschungsgebiet von Professor Eggermont ist das „Metastasierende Maligne Melanom“, dessen Diagnose bisher wegen weitgehend unwirksamer Therapieansätze gleichbedeutend war mit einem schnellen und unvermeidbaren Tod. Das Wirkprinzip der Immuntherapie beruht auch hier auf dem Aufbrechen von Toleranz bzw. einer blockierten Immunantwort durch



Prof. Dr. Meinhard Rust, Technische Universität München

Immun-Checkpoint-Blocker. Spezifische Antikörper führen durch Interaktion mit spezifischen Rezeptoren an der Zelloberfläche von T-Lymphozyten zur „Erweckung“ einer bis dahin ruhenden Immunantwort. Der Einsatz zum Beispiel von Ipilimumab hat bei metastasierenden Melanomen zu einer entscheidenden Verbesserung des Langzeitüberlebensrate auf rund 20 Prozent geführt. In der Zukunft wird voraussichtlich für die Hälfte der Patienten sogar eine Langzeitremission von 50 Prozent möglich sein.

Die gute Verträglichkeit der Therapie bei der Mehrzahl der Patienten bedingt eine mehrheitlich gute Lebensqualität, obwohl auch in Einzelfällen schwerwiegende Nebenwirkungen zum Beispiel an der Haut, der Leber, der Hypophyse

und er Schilddrüse auftreten können. Dies erfordert eine exakte Überwachung der Patienten, wobei die zeitlichen Verläufe hinsichtlich der Ansprechbarkeit der Therapie und des Auftretens von Nebenwirkungen eher langwierig sein können und eine „veränderte“ ärztliche Herangehensweise erfordern. Ein großer zusätzlicher Vorteil der Immuntherapie ist die Mitbehandlung unerkannter „Tumornester“.

In großen Studien wurden nach Professor Eggermont Immuntherapien bei bisher rund 20 verschiedene Tumorarten, zum Beispiel Lungenkarzinom, HNO-Tumore, Nieren- und Blasenkrebs, Magen- und Ösophaguskarzinom untersucht, wogegen hormonsensitive Tumoren wie etwa Brust- oder Prostatakrebs bzw. Sarkome noch problematisch sind. Wegen unterschiedlicher genetischer Veränderungen in den Tumoren selbst gilt es, auch Kombinationen

alter Behandlungsansätze (Chemotherapie, Operation, Bestrahlung) und neuer Immunwirkprinzipien zu berücksichtigen. Auch eine Koppelung von Antikörpern an nuklearmedizinische Wirksubstanzen scheint möglich.

Ein sozio-ökonomisches bzw. ethisches Problem betrifft die hohen Kosten einer Therapie, den begrenzten individuellen Zugang wegen begrenzter Ressourcen und die Kriterien für eine Auswahl geeigneter Patienten. Der seit 2012 in Forschung und Therapie zurückgelegte Weg legt nahe, dass es auch in den nächsten Jahren zu entscheidenden therapeutischen Fortschritten in der Onkologie kommen wird und die Krebsdiagnose künftig nicht mit einem vermeintlich nahen Tod assoziiert wird, sondern eher mit dem Auftreten einer langwierigen chronischen Erkrankung. Soweit zum Vortrag von Professor Eggermont.



Bayerns Gesundheitsministerin Melanie Huml mit Medizinprofessor Klaus Peter, Dr. Gernot Sittner, dem Vorsitzenden des SZ-Gesundheitsforums, und Akademiedirektor Dr. Florian Schuller (v.l.n.r.).

Immuntherapie von Tumoren

Stefan Endres

Sie sind heute hier, verehrte Gäste, aus zwei Gründen: es ist Interesse, Neugier an der Wissenschaft, speziell an der Immunologie und Medizin, vielleicht aber auch, dass ein Mensch in Ihrer Familie an einer Tumorerkrankung leidet oder gelitten hat oder gar Sie selbst diese Diagnose einmal hatten, was ich am allerwenigsten hoffe. Vor diesem Hintergrund will ich Ihnen einen sachlichen Überblick geben über dieses Gebiet, der zum einen auf dem Boden der Tatsachen bleibt, zum anderen aber auch für Sie das Verständnis gibt, woher doch die Begeisterung und der Hype für diese neue Therapieform kommt.

Ich will den Vortrag in drei Teile gliedern: ich werde Ihnen die Modalitäten der Tumorummuntherapie vorstellen, ich werde Ihnen Forschungsschwerpunkte unserer eigenen Abteilung zusammenfassen und ich werde mit einem Ausblick und aktuellen Themen enden.

I. Modalitäten der Tumorummuntherapie

Bevor ich zur Immuntherapie komme, ist es mir ein Anliegen, Ihnen darzulegen, dass die klassischen Tumorthérapien weiterhin von ganz großer Bedeutung sind. Was sind die klassischen Tumorthérapien, mit denen wir arbeiten? Es gibt sie seit ziemlich genau dem Anfang des letzten Jahrhunderts. (Abb. 1)

Das sind die Chirurgie, die Bestrahlung und die Chemotherapie. Das sind die drei großen Säulen der konventionellen Tumorthérapie, mit denen wir auch Tumoren heilen können. Ich habe selbst in meiner unmittelbaren Umgebung zwei ärztliche Kollegen, die beide die Diagnose eines bösartigen Hodgkin-Tumors hatten. Die sind vor Jahren be-



Prof. Dr. Stefan Endres, Direktor der Abteilung für Klinische Pharmakologie, Klinikum der LMU München, Forschungsdekan der Medizinischen Fakultät

handelt worden mit Bestrahlung und Chemotherapie; seit 20 und seit 40 Jahren haben beide nichts mehr von dieser Krankheit gehört, sie sind geheilt, obwohl dies früher eine tödliche Krankheit war. Also, behalten Sie im Hinterkopf, die Tumor-Immuntherapie ist spannend, aber sie ist nur ein Baustein in einem wirklich eindrucksvollen Armamentarium, das wir seit Jahrzehnten einsetzen.

Seit 2000 kommen drei neue Bereiche dazu: Das eine sind die sogenann-



Staatsministerin Melanie Huml bekannte sich zur Förderung der medizinischen Wissenschaft.

Unsere Veranstaltungsreihe hat sich der Darstellung wegweisender Entwicklungen im Gesundheitssystem angenommen. Es war und ist beabsichtigt, über die engen fachlichen Grenzen der Medizin hinaus einem breiten Publikum neue und wichtige medizinische Aspekte rasch nahezubringen. Ferner soll die Einbeziehung von Vertretern aus Politik und Kultur, von Universitäten und Medien aus Deutschland und Frankreich ein solches Vorhaben unterstützen. Die Katholische Akademie in Bayern hat als akademisches Forum von Anfang an dieses Vorhaben im Rahmen der deutsch-französischen Partnerschaft begrüßt und gefördert.

Gerade in einer Zeit politischer, sozio-ökonomischer bzw. religiöser Krisen ist es wichtig, sich auf gemeinsame Wer-

te zu besinnen. Im Verwirrspiel um das „Postfaktische“ darf die wissenschaftlich-humanistische Denkweise nicht verloren gehen. Auch der Rückblick auf das Jahr 2017 bestätigt, wie wichtig grenzüberschreitende Veranstaltungen waren und sind. Unsere Reihe darf als gutes Beispiel dafür gelten, wie sich die Zukunft und speziell die deutsch-französische Kooperation auch künftig gestalten lassen. □



Das Podium mit den Referenten: Das Fachgespräch und die Fragen aus dem Publikum moderierte Prof. Dr. Klaus Peter von der Ludwig-Maximilians-Universität.

ten zielgerichteten Therapien; das sind Wirkstoffe, die man als Tablette einnehmen kann und die Schlüsselenzyme von Tumorzellen hemmen. Es sind die Antitumor-Antikörper, die direkt an den Tumorzellen angreifen und von denen mittlerweile bereits 20 auf dem Markt sind und eingesetzt werden; und es ist schließlich – und das ist unser Thema heute – die Immuntherapie von Tumoren im engeren Sinne, die ich Ihnen heute gerne vorstellen werde.

Jedes Jahr gibt die Fachzeitung *Science* den wissenschaftlichen Durchbruch des Jahres bekannt, das ist z. B. die Entdeckung eines neuen Planeten oder eines neuen Elementarteilchens. Vor vier Jahren hat *Science* entschieden: der Durchbruch des Jahres – nicht nur der Medizin, sondern der Wissenschaften insgesamt – ist die Tumorimmuntherapie; und ganz besonders wurde dabei herausgestellt die „T-Zellen on the attack“, beim Attackieren des Tumors.

Dem zugrunde liegt ein Paradigmenwechsel (Abb. 2), der sich durch dieses ganze Thema durchziehen wird. Bei allen konventionellen Therapien haben wir die Tumorzelle selbst angegriffen, z. B. mit Zellgiften oder mit Antikörpern. Aber auch die Bestrahlung zielt direkt auf die Tumorzelle. Und auch der Chirurg mit seinem Skalpell zielt direkt auf die Tumorzelle. Jetzt kommt ein ganz neues Prinzip, ein neues Paradigma: nicht mehr die Tumorzelle ist das Ziel, sondern die Immunzelle muss aktiviert werden. Das heißt, der Antikörper richtet sich auf die Immunzelle des Körpers und erst dadurch – durch seine Wirkung – wird das eigene Immunsystem aktiviert.

II. Was ist überhaupt Tumorimmuntherapie?

Da möchte ich Sie zu einem kurzen Ausflug in die Immunbiologie unseres Organismus nehmen. Unser Organismus ist in der Lage, Zellen abzutöten. Er muss dies machen bei Virusinfektionen; er muss dies sogar machen in der Embryonalentwicklung und er muss dies machen bei entarteten Zellen. Die Prinzipien sind sehr einfach: es gibt Effektorzellen, die diese Tumorzellabtötung ausüben. Diese wiederum brauchen Hilfe von anderen Zellen, das sind z. B. sogenannte Antigen-präsentierende Zellen, die den Effektorzellen helfen. Es gibt aber auch eine andere Gruppe von Zellen, sozusagen „die Bremser“, die die Effektorzellen im Zaum halten. Wenn es die nicht gäbe, würden wir ständig an einer den ganzen Körper befallenden Entzündung – Inflammation – leiden.

Das ist das zellbiologische System, mit dem unser Körper Tumorzellen von sich aus schon erkennen und töten kann. Dieses System können wir an mehreren Schaltstellen unterstützen. Wo sind diese Schaltstellen?

Zum einen können wir die Helferzellen aktivieren, z. B. mit doppelsträngiger Nukleinsäure. Wir können Antikörper geben, die direkt Tumorzellen erkennen. Es gibt neuerdings auch besondere Antikörper, sogenannte bispezifische Antikörper, die haben vier Arme, diese können die Leukozyten, genauer gesagt die T-Zelle, mit der Tumorzelle vernetzen. Wir können das Gegenteil machen, das sind Antikörper, die nicht auf die Tumorzelle gehen, sondern das sind Antikörper, die die hemmenden Zellen wiederum in Schach halten – also „minus und minus ergibt plus“. Damit ermöglichen diese Antikörper den körpereigenen „guten Zellen“ wieder ihr Werk. Und wir können kleine Moleküle geben, Peptide in Art einer Impfung, um die T-Zellen zu aktivieren. Das sind neue,

aber relativ überschaubare Therapieformen.

Viel anspruchsvoller ist, wenn wir nicht mehr Moleküle geben, sondern die Zellen selbst ersetzen. Wir können dendritische Zellen geben und wir können auch T-Zellen selbst vom Patienten entnehmen, umprogrammieren und wieder zurückgeben.

Die Grundprinzipien der Tumorimmuntherapie sind in fünf Klassen zusammengefasst (Abb. 3). Zum einen ist es die Immunstimulation, z. B. durch doppelsträngige Nukleinsäuren; es sind Antikörper, entweder konventionell oder mit vier Armen, also bispezifisch, die die Tumorzelle erkennen; es sind – und das wird ein wichtiges Thema heute Abend sein – die Checkpoint-Inhibitoren, das sind Antikörper, die diese bremsenden Zellen in Schach halten, abhalten. Dann gibt es Vakzinierungen, und als fünfte große Gruppe die zellbasierten Therapien. Das sind die fünf Formen der Immuntherapie von Tumoren; andere Formen gibt es nicht.

Sind sie bereits verfügbar, kann der Arzt sie bereits einsetzen? Das unterscheidet sich je nach Klasse und ich habe Ihnen dies zusammengestellt: diese Klasse 1, die Immunstimulation: da gibt es tatsächlich schon seit zwei Jahrzehnten Interleukine und Interferone. Das sind Immunmoleküle, Eiweißproteine, die auch Fieber verursachen und die unspezifisch die Immunabwehr stärken. Dann sind es die Tumorantikörper, die seit 20 Jahren sehr erfolgreich auf dem Markt und in der Therapie sind und ganz neu die spezifischen Antikörper. Die dritte Gruppe sind die Checkpoint-Inhibitoren, die haben komplizierte Namen wie z. Bsp. Ipilimumab; das Wichtige ist, sie sind eben alle gegen diese Oberflächenmoleküle auf den T-Zellen (und nicht auf den Tumorzellen) gerichtet. Diese Checkpoint-Inhibitoren sind zugelassen und dies ist tatsächlich der Grund, warum Immuntherapie derzeit in aller Munde ist. Dann gibt es die Vakzinierung und die zellbasierten Therapien, die beide in Entwicklung sind, aber beide, weder in USA noch in Europa, zugelassene Medikamente oder Therapien für Patienten sind.

III. Was ist die geschichtliche Entwicklung der Tumorimmuntherapie?

Diese Entwicklung ist nicht neu, sondern sie geht tatsächlich zurück über 100 Jahre, als zum ersten Mal die Idee einer Tumorzellimpfung kam. Über lange Zeit gab es einen Enthusiasmus, man könne relativ schnell mit Immuntherapien Tumoren behandeln. Dann kam aber eine Phase des Skeptizismus, da war man ernüchtert und hat gesehen, dass z. B. Interferon alpha nur einen geringen Nutzen für den Patienten hat, aber doch mit schweren Nebenwirkungen einhergeht. Trotzdem war das eine wichtige Phase, weil in dieser Zeit die Immunologie wichtige Moleküle erstmals entdeckt hat, die heute Zielmoleküle der Tumorimmuntherapie sind.

Und heute sind wir in der sogenannten Renaissance-Phase. Ein wichtiges Datum ist hier 1997, als zum ersten Mal ein Antikörper zur Therapie einer Tumorerkrankung, hier ein Lymphknotenkrebs, zugelassen wurde. Und vor sechs Jahren wurde zum ersten Mal aus der Klasse der Checkpoint-Inhibitoren ein Medikament zugelassen.

Die adoptive T-Zelltherapie ist methodisch sehr anspruchsvoll, weil man eben Zellen vom Patienten entnimmt, verarbeitet und zurückgibt. Aber für einige Indikationen wird dies eine Therapie sein.

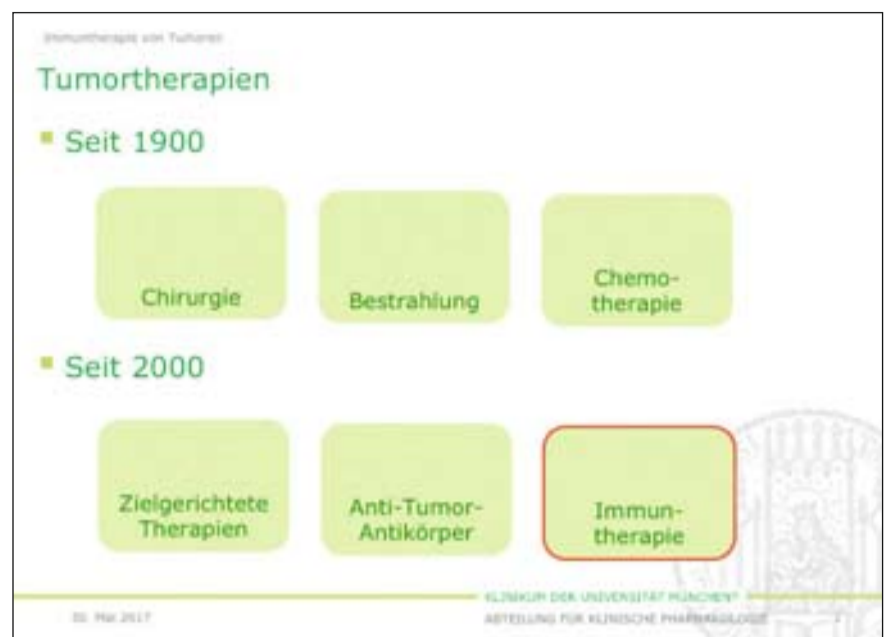


Abb. 1: Drei klassische Säulen (oben) und drei neue Säulen (unten) stehen der Tumorthherapie zur Verfügung.

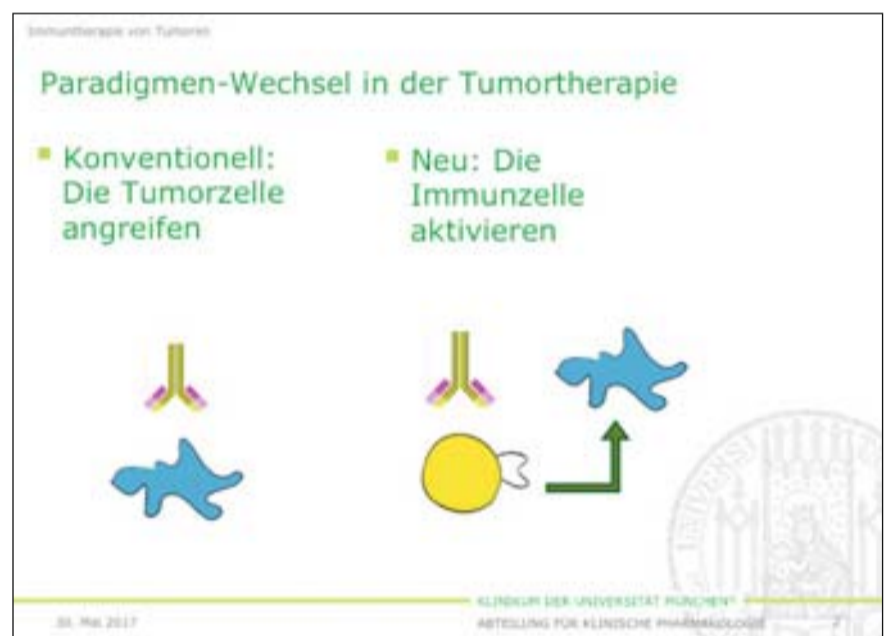


Abb. 2: Paradigmenwechsel in der Tumorthherapie: Immunzellen aktivieren.

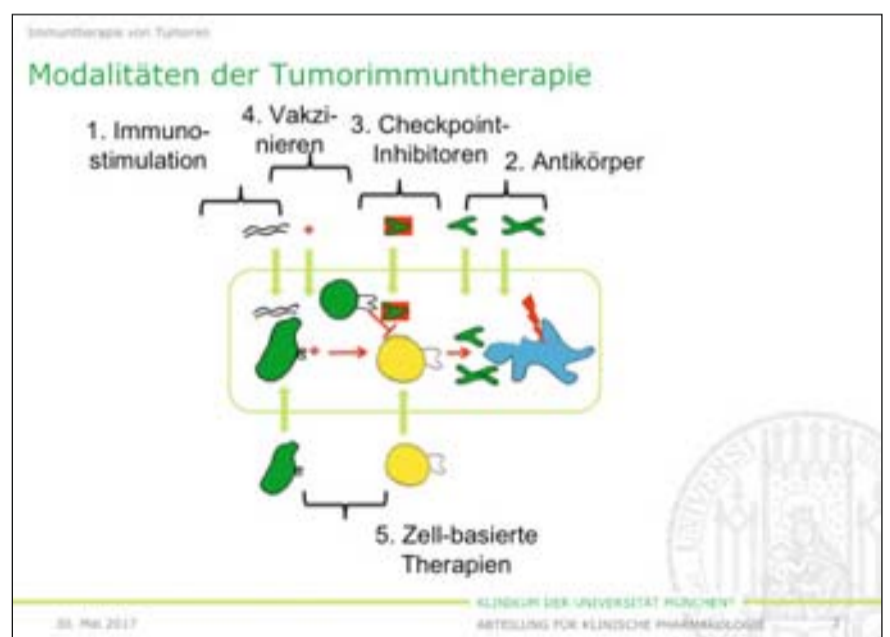


Abb. 3: Die fünf Modalitäten der Tumorimmuntherapie.

Immuntherapie bei bösartigen Erkrankungen des Blutsystems

Marion Subklewe

Die Immuntherapie von Krebserkrankungen hat die bisher etablierten Therapiekonzepte revolutioniert. Die Immuntherapie ist inzwischen eine feste Säule in der Therapie von Krebserkrankungen geworden (Abb. 1). Die enormen Entwicklungen in der Immuntherapie werden in der stark steigenden Anzahl von Publikationen in diesem Bereich reflektiert (Abb. 2). Insbesondere in der Therapie von soliden Malignomen, unter anderem dem schwarzen Hautkrebs (Malignes Melanom) und dem Lungenkrebs, haben sich die Therapiealgorithmen komplett verändert. Ich möchte im Folgenden ausschließlich auf die Entwicklungen der Immuntherapie im Bereich der Hämatologie eingehen.

Die Fortschritte in diesem Bereich basieren auf über 50 Jahren immuntherapeutischer Erfahrung. Die allogene Blutstammzelltransplantation (oder auch Knochenmarktransplantation) zur Therapie von akuten Leukämien ist eine der ältesten und erfolgreichsten Immuntherapien im Bereich der Krebstherapie (Abb. 3). Die Transplantation basiert auf der Übertragung eines fremden Blut- und Immunsystems in den erkrankten Leukämiepatienten, das die Vernichtung von übriggebliebenen Leukämiezellen ermöglicht. Es handelt sich um eine klassische Immuntherapie, in der die T-Zellen („T-Lymphozyten“) die Leukämiezellen töten können. Die aktuellen Entwicklungen basieren mehrheitlich auf der Potenz der T-Zellen in der Eliminierung von Krebszellen.

Ich werde Ihnen verschiedene Therapieplattformen vorstellen und jeweils eine hämatologische Erkrankung und ein bereits in der Welt zugelassenes Medikament vorstellen. Ich hoffe, Ihnen damit zum einen Therapieprinzipien und zum anderen die Zulassung von neuen immuntherapeutischen Medikamenten vorzustellen. Allen Therapieprinzipien ist gemeinsam, dass das ausführende Organ die T-Zelle ist, also



Prof. Dr. Marion Subklewe, Medizinische Klinik und Poliklinik III, Klinikum der LMU München

die Therapie darauf abzielt, die T-Zellen des Patienten gegen den Tumor zu richten. Die verschiedenen Therapieplattformen bedienen sich hier unterschiedlicher Mechanismen, um dies umzusetzen. Grundsätzlich ist vorstellbar, dass in der Zukunft auch verschiedene Therapiemodalitäten kombiniert werden.

I. „Checkpoint“ – inhibierende Antikörper

Professor Endres hat Ihnen bereits den Wirkmechanismus der sogenannten „Checkpoint“-inhibierenden Antikörper vorgestellt. Diese Antikörper blockieren ein inhibierendes Signal auf der Tumorzelle, das in der Lage ist, Immunantworten gegen den Tumor abzustellen. Diese Antikörper lösen also die

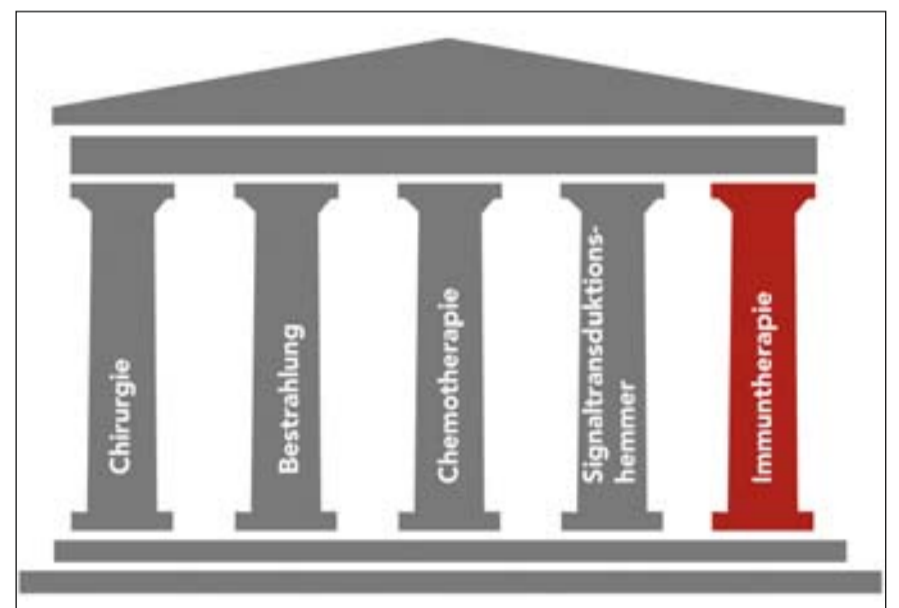


Abb. 1: Die 5. Säule der Krebstherapie: Immuntherapie.

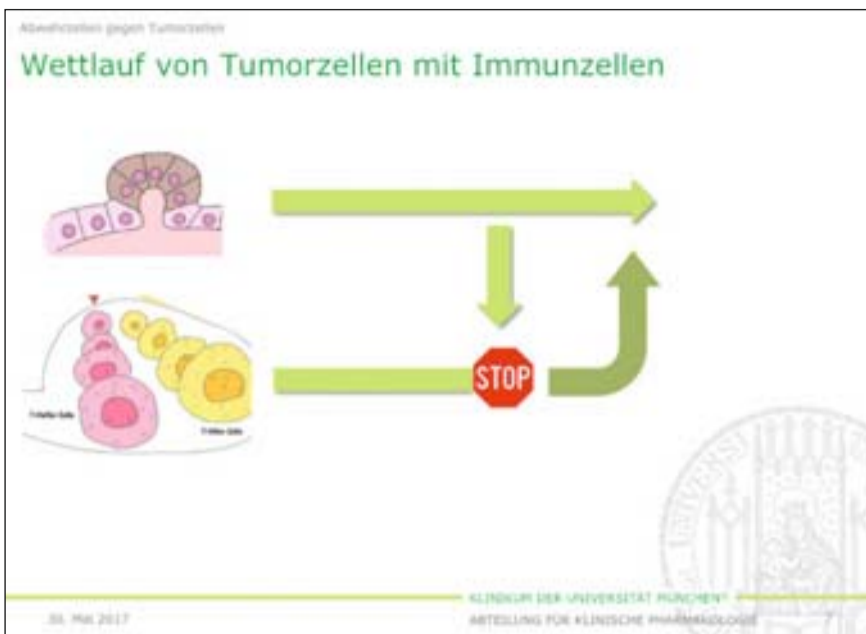


Abb. 4: Damit Immunzellen den Wettlauf mit den Tumorzellen gewinnen, müssen sie Hürden überwinden.

IV. Eigene Forschungsprojekte

Vor diesem Hintergrund möchte ich Ihnen drei Beispiele unserer eigenen Forschungsarbeiten vorstellen. Die T-Zelle steht im Mittelpunkt mehrerer neuer Strategien. Warum heißt die T-Zelle so? Es ist eine spezielle Population von weißen Blutkörperchen, die im Thymus, in unserer Thymusdrüse programmiert werden und erst zu dem ausgebildet werden, was sie sind. Daher kommt die Abkürzung T-Zelle, von Thymus hergeleitete Lymphozyt.

Egal, ob wir die T-Zellen selbst geben oder ob wir bispezifische Antikörper geben: die Aktivität der T-Zelle steht tatsächlich im Mittelpunkt vieler dieser neuen Immuntherapien. Bei der adoptiven T-Zelltherapie werden T-Zellen vom Patienten aus dem peripheren Blut, also aus seinem Venenblut entnommen, dann werden sie in vitro, im Labor, wie in einer Blutbank, gezüchtet, werden vermehrt, werden genetisch verändert, es wird ein neuer Rezeptor implantiert, der speziell den Tumor des Patienten erkennt, und dann werden die Zellen den Patienten zurückgegeben. Also extrem aufwändig – aber wir versuchen, damit der Natur auf die Beine zu helfen. Grundsätzlich gibt es immer einen Wettlauf von Tumorzellen mit Immunzellen. Die Tumorzellen sind in der Lage zu proliferieren, oft Epithelzellen. Erfreulicherweise haben wir selbst T-Zellen und sogar verschiedene Arten von Effektorzellen, die Tumorzellen erkennen und bekämpfen können. Es gibt allerdings mehrere Hürden, damit dieser Wettlauf (Abb. 4) von den T-Zellen gewonnen werden kann. Die erste Hür-

de ist, die T-Zelle muss überhaupt erst in den Tumor kommen und diesen Tumor erkennen.

Manchmal reicht diese Erkennung nicht, um die T-Zelle zur Tumorzelle zu bringen; deswegen hatten wir ein Projekt, wo wir nicht nur die T-Zellen gegeben haben, sondern zusätzlich einen bispezifischen Antikörper, das heißt einen Antikörper mit vier Armen: mit zwei Armen erkennt er die T-Zelle und mit den anderen zwei Armen erkennt er die Tumorzelle. Er bringt damit die T-Zelle, die den Tumor bekämpft, näher an die Tumorzelle hin.

Ziel ist es, dass diese T-Zellen die Tumorzelle nicht nur erkennen, sondern, dass sie sich auch anheften und dann ihre giftigen Enzyme in die Tumorzelle injizieren.

V. Ausblick

Die neuen Tumorimmuntherapien sind bei einer stetig zunehmenden Zahl von Tumoren zugelassen. Ziel muss es sein, nicht nur das sogenannte mediane Überleben zu verlängern – also den Zeitraum ab Therapiebeginn, nach dessen Ablauf die Hälfte der Patienten noch lebt –, sondern auch, den Anteil der Patienten mit Langzeitüberleben zu steigern. Bei der Wirksamkeit der neuen Immuntherapien ist auch das neue und teils schwere Nebenwirkungsspektrum zu beachten. Dies erfordert eine Behandlung in spezialisierten Zentren und Praxen. Zu entscheiden, wann und wie die sehr hohen Kosten für die neuen Immuntherapien getragen werden können, ist eine gesellschaftliche Herausforderung. □

Politik und Wissenschaftsorganisation

Neben den fachwissenschaftlichen Vorträgen, die unter der Gesprächsleitung von Medizinprofessor Klaus Peter interessierte Nachfragen auslösten, standen auch politische und wissenschaftsorganisatorische Aspekte im Mittelpunkt. So stellte Bayerns Gesundheitsministerin Melanie Huml, selbst Ärztin und Mitglied im Allgemeinen Rat der Akademie, in einem Kurzreferat die Schwerpunkte der wissenschaftlichen

Förderung der Hochschulmedizin durch die Staatsregierung dar. Und eine Einführung in die wissenschaftliche Zusammenarbeit Frankreichs und Bayerns gaben zum einen der damalige französische Generalkonsul in München Jean-Claude Brunet und die Vizepräsidentin der Technischen Universität Dr. Hannelore Keidel, die auch Beauftragte ihrer Universität für die Wissenschaftsbeziehungen mit Frankreich ist.

Bremse des Immunsystems. Im Bereich der Hämatologie wurden Ende 2016 und Mitte 2017 zwei „Checkpoint“-inhibierende Antikörper für die Therapie des Morbus Hodgkin zugelassen.

Beim Morbus Hodgkin, einer bestimmten Form von Lymphdrüsenkrebs, ist die Besonderheit, dass fast 100 Prozent der Lymphomzellen das Checkpoint Molekül PD-L1 auf der Oberfläche exprimieren. In den bisherigen Studien wurden die Antikörper Pembrolizumab und Nivolumab, beides Antikörper, welche die Interaktion von PD-L1 auf Lymphomzellen und PD-1 auf T-Zellen inhibieren, bei weit fortgeschrittenem Morbus Hodgkin geprüft. Die isolierte Therapie mit diesen Antikörpern führte bei über 80 Prozent der Patienten zu einer Stabilisierung der Erkrankung, das heißt, die Tumoren verschwanden komplett, wurden kleiner oder waren mindestens stabil in der Größe. Im Vergleich zu einer Chemotherapie war das Ansprechen signifikant besser, sodass beide Antikörper die Zulassung für den rezidierten bzw. refraktären Morbus Hodgkin erhalten haben.

Die isolierte Therapie mit diesen Antikörpern führte bei über 80 Prozent der Patienten zu einer Stabilisierung der Erkrankung, das heißt, die Tumoren verschwanden komplett, wurden kleiner oder waren zu mindestens stabil in der Größe.

Wie in vielen onkologischen Bereichen, werden neue Therapiekonzepte erst bei Patienten mit weit fortgeschrittenen Erkrankungen geprüft. Es wird natürlich spannend sein zu sehen, inwieweit diese Antikörper zu einem früheren Zeitpunkt im Erkrankungsverlauf noch bessere Therapieergebnisse erzielen können. Hierzu laufen aktuell Studien weltweit. Auch an unserem Zentrum in Großhadern, in der Medizinischen Klinik und Poliklinik III, schließen wir aktuell Patienten mit Morbus Hodgkin in Studien ein (siehe http://www.ccmstudienregister.de/trials?utf8=&search4=Med3&status_id=2&choose_orga=kum).

II. Therapeutische Vakzinierung

Ein weiterer und gegebenenfalls komplementärer Ansatz zur Aktivierung von Tumor-spezifischen T-Zellen ist die Impfung. Prophylaktische Impfungen sind eine Erfolgsgeschichte in der Medizin und können sehr effizient Immunantworten induzieren, sodass Kinder und Erwachsene nicht an spezifischen Infektionen erkranken, zum Beispiel Tetanusimpfung oder Masernimpfung. Hierbei handelt es sich um prophylaktische Impfungen gegen Infektionen. Da bestimmte Infektionen das Krebsrisiko erhöhen können, gibt es inzwischen auch Impfungen gegen Erreger, die mit Krebserkrankungen vergesellschaftet sind, zum Beispiel Hepatitis B oder Papillomavirus.

Therapeutische Impfungen sind Impfungen, die nach Auftreten einer Krebserkrankung appliziert werden, um das Wiederauftreten der Erkrankung zu verhindern oder eine bestehende Erkrankung zu bekämpfen. Insbesondere für Tumore, bei denen keine Immunantwort vorhanden ist, ist eine Impfung eine Möglichkeit, diese zu induzieren. Wie diese Impfung aussehen muss, ist nicht generell beantwortet und Gegen-

stand der aktuellen Forschung. Das heißt, welches Protein, mit welchem Hilfsstoff, in welchem Zeitabstand appliziert werden muss, ist insbesondere für die verschiedenen Tumorerkrankungen noch nicht ausreichend beantwortet. Am Klinikum Großhadern führen wir aktuell eine Phase-I/II-Studie durch, die einen neuen immuntherapeutischen Impfstoff gegen die Akute Myeloische Leukämie (AML) testet. Die AML gehört zu den gefährlichsten Leukämie-Erkrankungen überhaupt. Häufig bricht die Erkrankung ein bis zwei Jahre nach der initialen Behandlung erneut aus, weil mit der Chemotherapie nicht alle Leukämiezellen zerstört werden konnten. Helfen könnte ein therapeutischer Impfstoff, mit dem die T-Zellen des patienteneigenen Immunsystems gegen Oberflächenstrukturen der Leukämiezellen scharfgemacht werden, damit sie den Rest der gefährlichen Tumorzellen aufspüren und eliminieren können.

Basis des Impfstoffs sind die dendritischen Zellen. Diese Immunzellen sind darauf spezialisiert, die T-Zellen zielgenau gegen Tumorzellen auszurichten, indem sie ihnen charakteristische Eiweißbausteine auf ihrer Oberfläche präsentieren. Die im Impfstoff enthaltenen dendritischen Zellen sind jedoch in einer Zellkultur gereift, hervorgegangen aus anderen Immunzellen (Monozyten), die zuvor aus dem Blut des Patienten entnommen wurden. Mithilfe eines bestimmten Erb moleküls, das in die reifen Zellen geschleust wird, produzieren die dendritischen Zellen ein Protein, das auf der Oberfläche der AML-Zellen zu finden ist – und das sie nach erfolgter Impfung im Körper des Patienten nun den T-Zellen präsentieren können (Abb. 4).

Treffen die T-Zellen jetzt auf Leukämiezellen, erkennen sie diese an ihrer Molekülstruktur und zerstören diese. Weitere Studien werden nötig sein, um die Wirksamkeit in einem größeren Patientenkollektiv zu prüfen. Interessant ist die Kombination von therapeutischen Impfstoffen mit Checkpointmolekülen, die neu induzierte Immunantworten verstärken könnten. Hier ist noch viel Entwicklungsarbeit zu leisten, aber erste Daten zeigen, dass die Kombination aus Impfstoff und Checkpoint-Antikörpern großes Potenzial haben. Dies konnte bereits in sehr kleinen Fallstudien bei Patienten mit malignem Melanom gezeigt werden. (http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Medizinische-Klinik-und-Poliklinik-III/download/inhalt/oa/Auszug-KUM-Jahresbericht_2014_CCC-p18-23.pdf)

III. T-Zellrekrutierende Antikörper

Bispecific T cell engagers (BiTE) sind 50 kDa große Konstrukte, bestehend aus zwei variablen Fragmenten (single chain Fv) unterschiedlicher Spezifität, die durch einen kurzen Peptidlinker miteinander verbunden sind. Eines der beiden Fragmente ist gegen CD3ε im T-Zellrezeptorkomplex, und das andere gegen ein tumorassoziiertes Zielantigen gerichtet. Die Bindung an CD3 bewirkt eine T-Zellaktivierung und T-Zell-vermittelte Zytotoxizität der Zielzelle. Diese Antikörperkonstrukte, die von vielen pharmazeutischen Unternehmen in unterschiedlichen Varianten hergestellt werden, dienen quasi als Adaptormoleküle zwischen T-Zelle und Krebszelle. Die Weiterentwicklungen in der industriellen Herstellung von Antikörpermolekülen ermöglicht es heutzutage, neuartige Proteine zu generieren, die zweiarbig oder mehrarmig verschiedene Zellpopulationen zusammenbringen (Abb. 5). Der Erfolg dieses Konzeptes wurde bereits klinisch für die akute lymphatische Leukämie (ALL) mit Blinatumomab (CD19/CD3) umgesetzt.

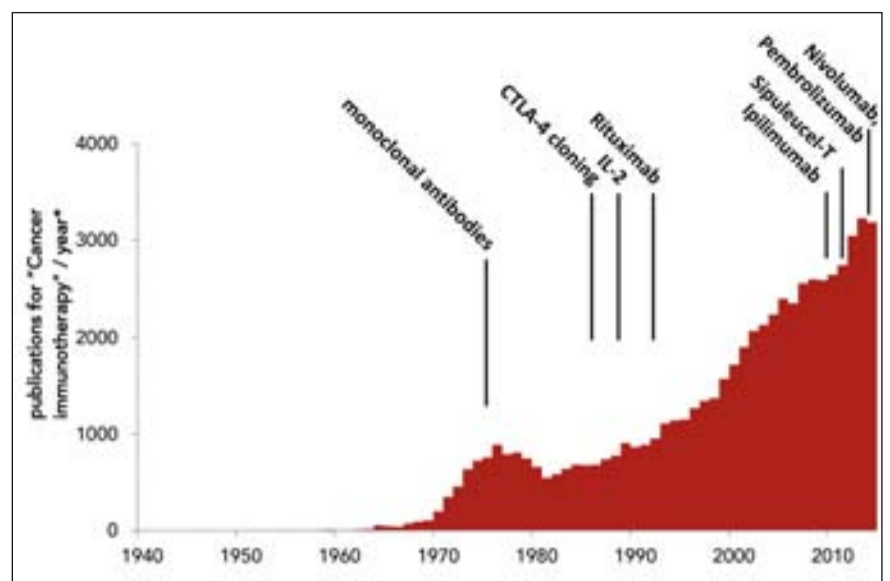


Abb. 2: Man erkennt eine steigende Anzahl der Zitationen in der Datenbank „pubmed“ für Krebs-Immuntherapie.

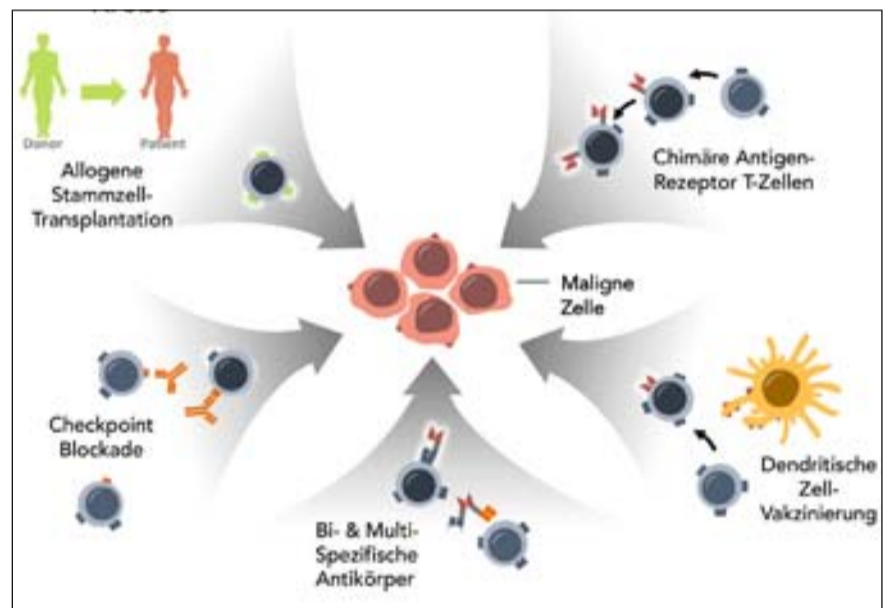


Abb. 3: Die Rekrutierung von T-Zellen für die Immuntherapie von Krebs ist eine der ältesten Methoden.

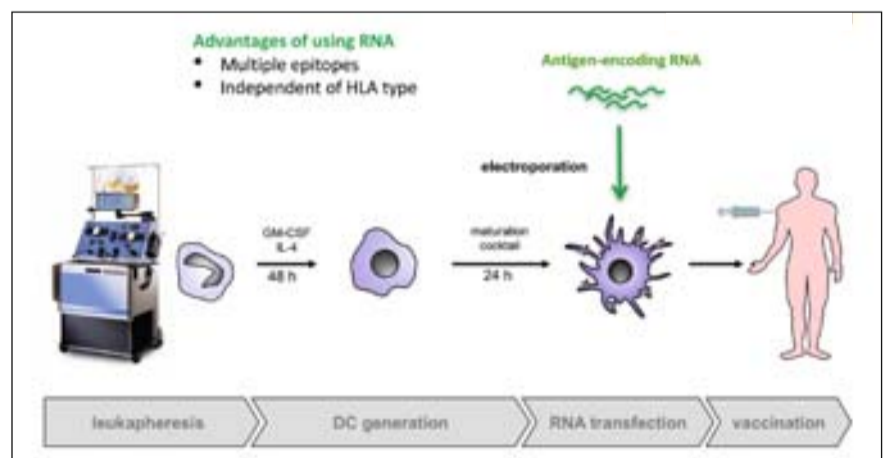


Abb. 4: Die Impfung: Dendritische Zellen zur Induktion von antileukämischen T-Zellen.

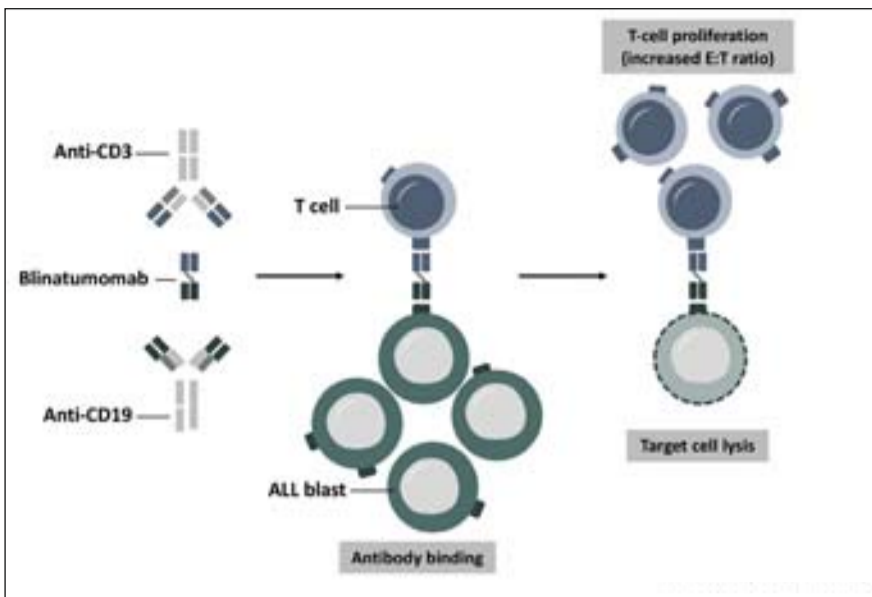


Abb. 5: Blinatumomab: Der erste zugelassene T-Zellrekrutierende Antikörper, der CD19 auf Leukämiezellen und CD3 auf T-Zellen bindet.

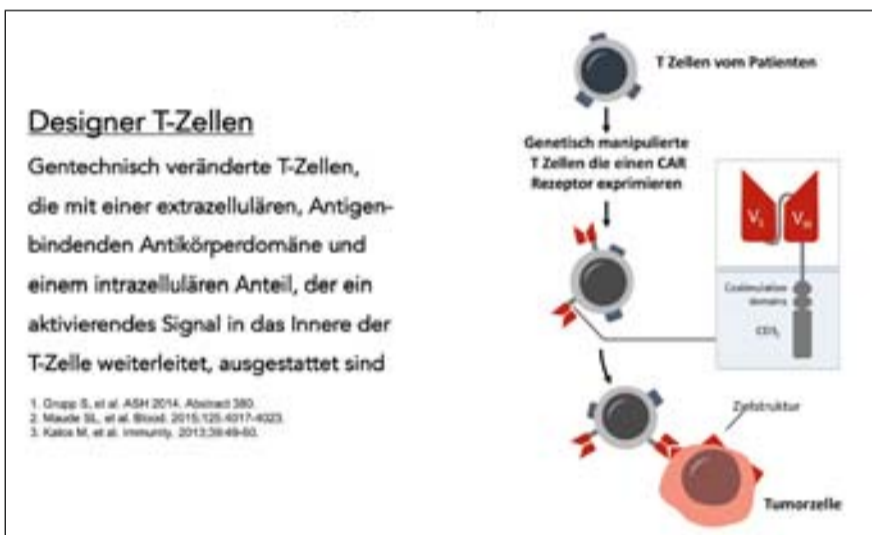


Abb. 6: Chimäre Antigen Rezeptor T-Zellen (CAR-T) – eine alternative Möglichkeit.

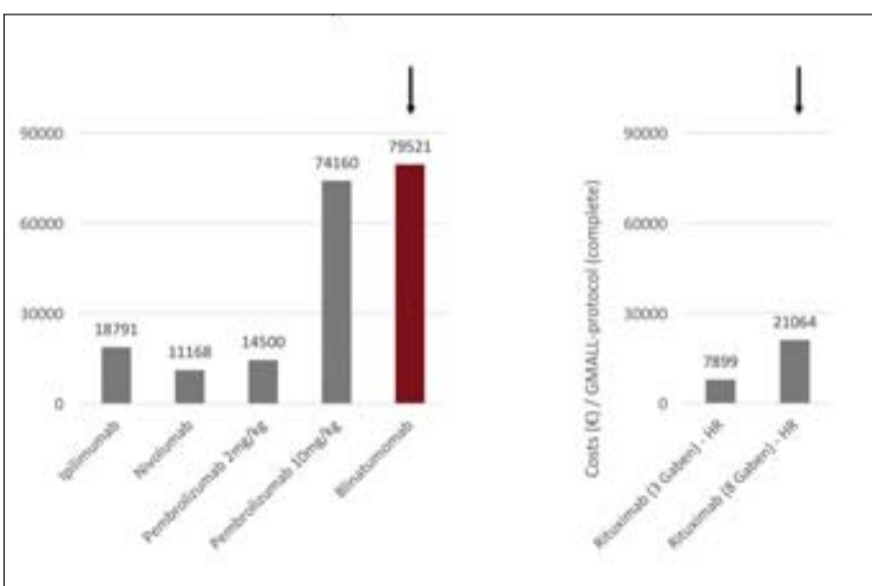


Abb. 7: Die neuen Immuntherapien sind mit erheblichen Kosten verbunden.

Zur Zulassung von Blinatumomab 2014 in den USA führten vor allem die Ergebnisse der Phase-II-Studie bei Patienten mit rezidivierender/refraktärer B-Vorläufer ALL. Hier erreichten 43 Prozent der Patienten eine komplette Remission nach zwei Zyklen. Auch in Europa hat die EMA im September 2015 diesen Antikörper zugelassen. Inzwischen liegen Daten der Phase-III-Studie TOWER zur Behandlung der Ph-negativen r/r-ALL vor. In dieser Studie wurde die Therapie mit Blinatumomab versus Standardtherapie untersucht. Die Daten bestätigten die Ergebnisse der Phase-II-Studie: Die Ansprechrate lag unter Blinatumomab bei 42 Prozent. Neben der neuen Therapieoption für diese seltene Erkrankung eröffnet dieser Antikörper die Weiterentwicklung einer neuen Therapieplattform. Weitere Studien werden prüfen, ob ein früherer Einsatz noch bessere Ergebnisse erzielen kann.

Die Übertragung dieser Therapiemodalität auf andere Krebserkrankungen wird aktuell in klinischen Studien geprüft. Die Schwierigkeit liegt hier insbesondere in der Auswahl der Zielstruktur auf der Krebszelle: Die meisten Zielproteine auf Krebszellen sind „Linien“-spezifisch, das heißt, sind sowohl auf Krebszellen als auch auf gesunden Zellen vorhanden. Im Falle der Akuten Lymphatischen Leukämie und auch bei den Lymphomen ist die Zielstruktur CD19 – und die erfolgreiche Immuntherapie führt zur Vernichtung von Leukämie/Lymphomzellen und gesunden B-Zellen. Wir können allerdings relativ gut ohne B-Zellen leben – das ist bei anderen Zielmolekülen häufig nicht gegeben. Etwa eine Zielstruktur beim Darmkrebs, die auch auf gesunden Darmzellen vorhanden ist, kann zu einer großen Toxizität führen. Daher ist aktuell ein wichtiger Bestandteil der Forschung die Identifizierung von geeigneten Zielstrukturen bei den verschiedenen Tumorentitäten. In der Medizinischen Klinik III werden aktuell Studien mit verschiedenen T-Zellrekrutierenden Antikörpern bei der ALL und AML durchgeführt (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4288407/>).

IV. Chimäre Antigenrezeptor T-Zellen

T-Zellrekrutierende Antikörper benötigen funktionierende T-Zellen, die durch die „Adaptor-Moleküle“ oder Antikörperkonstrukte zur Tumorzelle rekrutiert werden. Falls diese T-Zellen erschöpft sind und nicht mehr funktionieren, zum Beispiel bei weit fortgeschrittenen Krebserkrankungen, können Chimäre Antigen Rezeptor T-Zellen (CAR T) eine alternative Möglichkeit sein. Wie bereits im Abschnitt zuvor vorgestellt, basieren bispezifische, T-Zellrekrutierende Antikörperkonstrukte auf der (Re-)Aktivierung von endogenen T-Zellen. Ein alternativer Ansatz ist die Generierung von Chimären Antigen Rezeptor T-Zellen (CAR T), die an der Oberfläche eine Antigen-bindende Domäne und intrazellulär eine Signaldomäne des T-Zellrezeptorkomplexes vereinigen (Abb. 6).

Die intrazelluläre Signalkomponente besteht in den meisten Fällen aus den Domänen CD28 oder 4-1BB und CD-3zeta. Nicht antigen-spezifische T-Zellen aus dem peripheren Blut können damit über Einbau und Expression des Gens für einen chimären Antigenrezeptor tumorspezifisch gemacht werden. Für die klinische Anwendung werden dem Patienten autologe T-Zellen mittels einer „Blutwäsche“ (Leukapherese) entnommen, im Labor gentechnisch mittels retro- oder lentiviralem Gentransfer transduziert und nach Expansion reinfundiert. Der Patient erhält vor der Rückgabe eine lymphodepletierende Chemotherapie, zum Beispiel Cyclo-

phosphamid und/oder Fludarabin, um die homöostatische Expansion der adaptiv transferierten T-Zellen zu propagieren. Trifft die Rezeptor-exprimierende T-Zelle auf das von ihm erkannte Antigen, so wird die T-Zelle analog der normalen T-Zellrezeptor-vermittelten Antwort aktiviert und die Antigen-tragende Zelle getötet.

Die bislang am weitesten klinisch fortgeschrittene Zielstruktur ist CD19, ein B-Zellantigen, das auf den meisten B-Zellneoplasien exprimiert wird. In den bisher publizierten klinischen Studien mit CAR-T-Zellen wurden in erster Linie Patienten mit weit fortgeschritte-

Neben der neuen Therapieoption für diese seltene Erkrankung eröffnet dieser Antikörper die Weiterentwicklung einer neuen Therapieplattform.

nen CD19-positiven Leukämien und B-Zell-Lymphomen therapiert. Den Studien gemeinsam ist eine hohe Ansprechrate (30 bis 90 Prozent) bei zum Teil stark vortherapierten Patienten. Für die r/r-ALL wurden bisher Ergebnisse von insgesamt mehr als 200 Patienten berichtet. Die Ansprechraten betragen in allen Studien über 70 Prozent. Das mediane Überleben in den verschiedenen Studien lag bei 13 bis 16 Monaten.

Im September 2017 wurde die erste CAR T-Zelltherapie in den USA für die rezidivierende/refraktäre Akute Lymphatische Leukämie zugelassen für Patienten bis 26 Jahren. Es wird erwartet, dass weitere Zulassungen bei dieser Erkrankung aber auch bei den aggressiven Lymphomen folgen werden. Leider sind die Entwicklungen in Europa noch nicht so weit, und es werden hoffentlich in den nächsten sechs bis zwölf Monaten einige Studien aktiviert. Für die Akute Lymphatische Leukämie haben sich somit verschiedene neue Therapiemöglichkeiten ergeben, die hoffentlich noch so weiterentwickelt werden, dass sich die Heilungsraten noch weiter verbessern.

Außerdem sind diese Therapieerfolge Beispiele für neue Therapieformen, die hoffentlich auch auf andere Tumorentitäten übertragbar sind. Allerdings ist dieser Fortschritt von einer signifikanten Kostensteigerung begleitet. Für die Therapie von Tumorkranken wurden 2013 mit den drei am häufigsten eingesetzten Antikörpern (Rituximab, Bevacizumab und Trastuzumab) weltweit 21,79 Milliarden US-Dollar umgesetzt. Die neu zugelassene CAR T Zelltherapie für die ALL wird aktuell mit 475.000 US Dollar vergütet (Abb. 7). □

Presse

Süddeutsche Zeitung
14./15. Juni 2017
5. Deutsch-Französische Medizin-Debatte

Immuntherapie von Tumoren
All diese Entwicklungen, das stellte Alexander Eggermont, Generaldirektor des Cancer Campus Gustave Roussy in Paris heraus, machen Hoffnung, dass Krebserkrankungen in Zukunft besser beherrschbar sein könnten als derzeit. Europaweit seien in den vergangenen Jahren bereits Millionen Todesfälle vermieden worden, weil die Medizin vorschreite, sagte die bayerische Gesundheitsministerin Melanie Huml.

Kim Björn Becker