

Immuntherapie - - - - Ende der Chemotherapie?

Januar 2018

Prof. em. Dr. med. Catherine Nissen – Druey

Immuntherapie gegen Krebs ist nicht neu. Vor ca. 150 Jahren spritzte ein Arzt seinem Patienten Bakterien in sein Krebsgeschwür, um das Immunsystem zu aktivieren; der Tumor schrumpfte. Seit langem gibt es therapeutische Antikörper – entweder natürliche aus Menschenblut oder künstlich erzeugte – gegen Krankheitsverursacher. Zur Zeit „boomt“ die Immuntherapie gegen Krebs mit ganz neuen Methoden. Zwei davon haben die Krebstherapie revolutioniert:

- 1) Die sogenannten Checkpoint-Inhibitoren
und
- 2) Die Therapie mit eigenen, genetisch umgebauten T-Immunzellen, den sogenannten CAR-T's (Chimärisch-Antigen-Rezeptor-T-Zellen), über die hier schon mehrmals berichtet wurde.

1) Checkpoint - Inhibitoren

In einem gesunden Körper stehen aktive (aggressive) und hemmende (regulierende) Immunzellen im Gleichgewicht. Aktive Zellen brauchen wir, um uns gegen Fremdes (z.B. Krebszellen) zu schützen, die hemmenden Zellen stoppen die aktiven, damit sie in uns keine Selbstzerstörung von gesundem Gewebe (Autoimmunität) verursachen. Die primären Signale, die entweder „Aggression“ oder „Regulation“ vermitteln, sind lange bekannt.

Neuer ist die Erkenntnis, dass dieser primäre Toleranzmechanismus ungenügend sein kann, um aktive Immunzellen zu bremsen. Dann wird der sog. Checkpoint aktiviert und damit der „programmierte Zelltod“ (englisch „programmed death“ (PD)) der hyperaktiven (meist T-) Zellen.

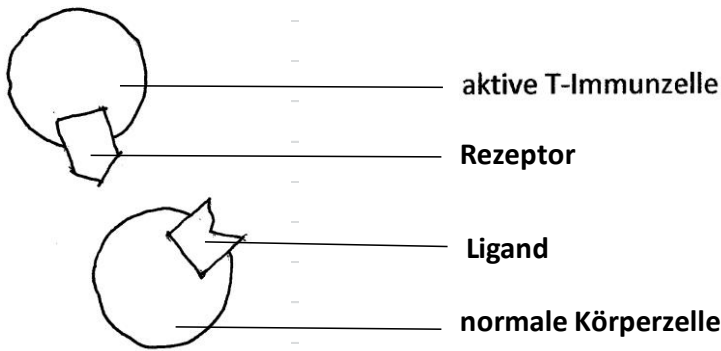
Der Mechanismus des programmierten Zelltodes ist in der Abbildung dargestellt:

- a) Normale Körperzellen tragen auf der Oberfläche das Bindeglied (Ligand) für den „programmierten Zelltod“ (PD-Ligand). Aktive (potenziell aggressive) T-Immunzellen tragen das Empfangsmolekül (Rezeptor) dafür auf der Oberfläche.
- b) Wenn die aktive T-Immunzelle zu aggressiv wird, wehrt sich die normale Zelle, indem sie sich via den PD-Checkpoint an die T-Immunzelle bindet und ein Todessignal aussendet.
- c) Vielerlei Krebs- oder Leukämiezellen exprimieren auf ihrer Oberfläche vermehrt solche Todesliganden, um sich vor dem Angriff durch die aktiven T-Immunzellen zu schützen: sie töten die aktiven T-Immunzellen via den PD-Checkpoint und bekommen dadurch einen Wachstumsvorteil.
- d) Die Checkpoint-Inhibitoren sind Antikörper (darum Teil der Immuntherapie), welche die Signalübermittlung via den Checkpoint blockieren. Sie sind entweder gegen den Rezeptor auf der T-Immunzelle oder gegen den Liganden auf der Krebs- oder Leukämiezelle gerichtet. Dadurch überleben die aktiven T-Immunzellen und können via die klassischen Mechanismen Krebszellen töten.

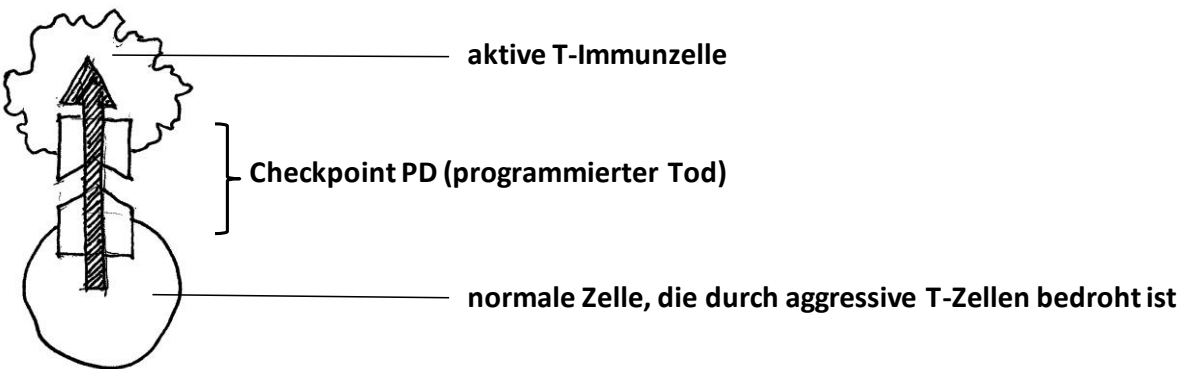
Immuntherapie - - - - Ende der Chemotherapie?

Januar 2018 / Catherine Nissen

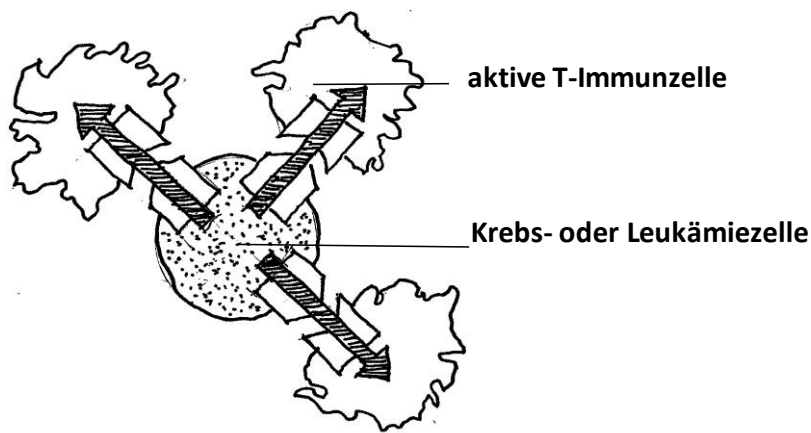
a



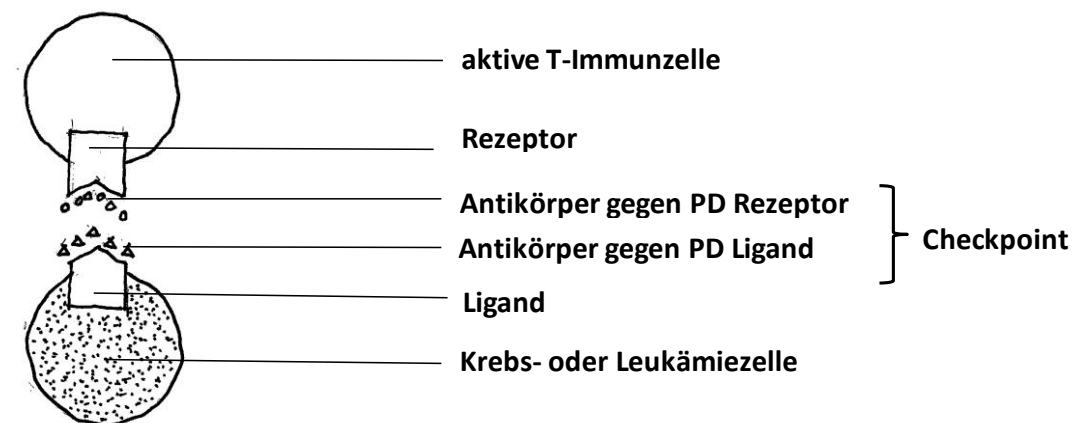
b



c



d



Immuntherapie - - - - Ende der Chemotherapie?

Januar 2018 / Catherine Nissen

Die Checkpoint-Inhibitoren unterscheiden sich also sehr stark von den bisherigen Krebsmitteln (Chemotherapie):

- Weil Krebszellen verschiedenster Art sich mit demselben Checkpoint vor den T-Zellen schützen, sind Checkpoint-Inhibitoren gegen sehr viele Tumoren aktiv, ihre Wirkung ist nicht abhängig vom Grad der Bösartigkeit, sondern vom Vorhandensein des PD-Liganden auf ihrer Oberfläche
- Ihre Wirkung ist langdauernd; sie müssen nur alle 2-3 Wochen gespritzt werden.
- Sie haben ein völlig anderes Nebenwirkungsprofil: Weil auch gesunde Zellen den PD-Liganden auf der Oberfläche tragen, können Checkpoint-Inhibitoren selbstzerstörende (Autoimmun-) Krankheiten verursachen. Zu diesen gehört auch die **G**raft-**v**ersus-**H**ost-Krankheit (GvH) nach allogener Stammzelltransplantation (von einem Spender). Häufig sind Hautausschläge, „Entzündungen“ (ohne Bakterien oder Viren) von Lunge, Darm, Leber oder Hormondrüsen oder des Herzmuskels, mit entsprechenden Symptomen. Die neueren Checkpoint-Inhibitoren sind besser verträglich.

Quelle: BLOOD 2017 130; 3 S.107 und S.267

Bisherige Therapieerfolge mit Checkpoint-Inhibitoren

Anfänglich wurden nur Patienten mit fortgeschrittenen therapieresistenten Krebsformen behandelt, um die Verträglichkeit dieser neuen Medikamente zu prüfen. Grosse Wirksamkeit zeigten sie bei soliden Tumoren wie dem dunklen Hautkrebs (Melanom), dem Lungenkrebs, Tumoren im Hals-Nasenbereich und Blasen- und Nierenkrebs. Checkpoint-Inhibitoren bewährten sich speziell als Erhaltungstherapie nach herkömmlicher Chemie- und Strahlentherapie. Die Erfolge führten dazu, dass Checkpoint-Inhibitoren auch bei Lymphomen, dem multiplen Myelom und bei gewissen Leukämieformen eingesetzt wurden.

Quelle: NEJM 2017 377; 15 S.1409

Gute Erfolge wurden beim Hodgkin Lymphom und bei anderen Formen von Lymphdrüsenkrebs erzielt.

48 Patienten mit einem Rückfall eines multiplen Myeloms (MM) wurden – zusätzlich zur gängigen Therapie – mit einem Checkpoint-Inhibitor behandelt. Bei 8% wurde das MM geheilt, 60% hatten einen messbaren Therapieerfolg.

Quelle: BLOOD 2017 130; 10 S.1189

Neueste Resultate gibt es auch für die Behandlung von Patienten mit einem Rückfall einer prognostisch ungünstigen Form von akuter myeloische Leukämie (AML): Bei 7 von 8 Patienten, die zusätzlich zur gängigen Chemotherapie einen Checkpoint-Inhibitor als Erhaltungstherapie bekamen, waren nach 6 Monaten keine Leukämiezellen nachweisbar.

Quelle. Schw. Zeitschrift für Onkologie August/September 2017; S.33

In der Schweiz zugelassene Checkpoint-Inhibitoren:

für welche Krankheit	internationale Sachbezeichnung	Markenname
nicht operierbares Melanom	IPILIMUMAB	YERVOY®
Lungenkrebs, Melanom, Nierenkrebs, Hodgkin-Lymphom, Krebs im Kopfbereich	NIVOLUMAB	OPDIVO®

Immuntherapie - - - - Ende der Chemotherapie?

Januar 2018 / Catherine Nissen

nicht operierbares Melanom, Hodgkin-Lymphom, Nieren- und Blasenkrebs, Lungenkrebs	PEMBROLIZUMAB	KEYTRUDA®
---	---------------	-----------

2) CAR-T-Zellen

8 Jahre ist es her, seitdem das Bild vom 5-jährigen leukämie-geheilten Mädchen Schlagzeilen machte – auch auf unserer Website! Ohne Therapie mit seinen eigenen, zur Chimäre umgebauten T-Immunzellen wäre es ganz sicher gestorben. Jetzt ist es 13 Jahre alt und kerngesund! Inzwischen ist sehr vielen Patienten mit ihren eigenen gentechnisch umgebauten T-Zellen geholfen und die Angst vor der Gentherapie überwunden worden.

Zuerst wurden nur Patienten mit einem Rezidiv der kindlichen Form der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) behandelt: bei 93% von ihnen war die CAR-T-Therapie erfolgreich. Wenn sie zusätzlich gängige Chemotherapie bekamen, sogar bei 100%!

Quelle: BLOOD 2017 129; 17 S.2395

In einer Studie an 111 Patienten mit (Non-Hodgkin) Lymphdrüsenkrebs, die mit Standardtherapie erfolglos vorbehandelt und mit CAR-T's und Chemotherapie behandelt wurden, erreichten 82% eine Besserung und 52% komplette Heilung.

Quelle: NEJM 2017 377; 26 S.2531

Sehr überraschend ist die Geschichte eines Patienten mit einem Lymphdrüsenkrebs und Hirnmetastasen, dessen Krebs sich trotz allogener Stammzelltransplantation und einer CAR-T-Therapie weiter ausbreitete. Nach einer diagnostischen Gewebeentnahme (Biopsie) wurden die – noch immer zirkulierenden – CAR-T-Zellen reaktiviert, vermutlich dank der Wundheilung, und der Patient wurde wieder ganz gesund.

Quelle: NEJM 2017 377; 8 S.783

Bei den meisten CAR-T-Therapien wurde der für lymphatische Tumoren typische Oberflächenmarker CD19 verwendet. Diese Form der CAR-T-Therapie wurde von Novartis weiterentwickelt und ist heute unter der internationalen Sachbezeichnung TISAGENLEUCCEL (CTL 019), Markenname Kymriah® erhältlich. Ihr extrem hoher Preis - \$475 000 für eine Therapie – hat hitzige Diskussionen mit den Krankenkassen ausgelöst. Bezahlt wird nur, wenn die Therapie erfolgreich war. Bedenken muss man: eine Stammzelltransplantation ist noch teurer!

Inzwischen wurden auch weitere CAR-T-Therapien entwickelt, die gegen andere Tumorenmarker gerichtet sind:

Zum Beispiel wurden CAR-T-Zellen gegen ein für den bösartigen Hirntumor Gliom typisches Merkmal entwickelt. Diese wurden einem Patienten, bei dem sich das Gliom schon im ganzen Hirn verbreitet hatte, in das Gehirn eingespritzt und er wurde geheilt! Die CAR-T-Zellen überlebten und waren nach mehr als einem halben Jahr noch in der Hirn-Rückenmarksflüssigkeit nachweisbar.

Quelle: NEJM 2016 375; 26 S.2561

Der Versuch, auch gegen Zellen der sehr bösartigen akuten myeloischen Leukämie (AML) CAR-T-Zellen zu entwickeln, scheiterte bis jetzt daran, dass die angezielten Oberflächenmarker auch auf gesunden blutbildenden Zellen vorhanden sind. So führten experimentelle CAR-T-Therapien zu starkem Abfall aller Blutwerte. Da sie aber die AML-Zellen erfolgreich und langfristig vernichteten, wurde versucht, CAR-T-Zellen als „Reiniger“ vor einer Stammzelltransplantation einzusetzen, und sie „nach getaner Tat“ (vor der

Immuntherapie - - - - Ende der Chemotherapie?

Januar 2018 / Catherine Nissen

Transplantation) medikamentös zu vernichten. In einem Mausmodell für menschliche AML war dieser Ansatz sehr erfolgreich.

Quelle: BLOOD 2017 129; 17 S.395

Auch das multiple Myelom (MM) kann heute erfolgreich mit CAR-T's behandelt werden. Diese können entweder gegen den „klassischen“ Oberflächenmarker CD19 oder gegen einen anderen, für MM typischen Marker gerichtet sein. Es wird vermutet, dass gleichzeitiger Einsatz verschiedener CAR-T's gegen unterschiedliche Marker die Erfolge noch verbessern werde. Generell soll die CAR-T-Therapie in andere Myelom-Therapien integriert werden.

Quelle: BLOOD 2017 130; 24 S.2594

Wenn die CAR-T-Zellen sich im Patienten vermehren und ausbreiten, finden sie sofort ihre Zielzellen und zerstören diese. Der „Abfall“ der zerstörten Tumorzellen bewirkt eine Art „überheftige Grippe“ als Zeichen der Wirkung der CAR-T's – dennoch „Nebenwirkung“ genannt. Die Substanzen, welche diesen „Sturm“ verursachen, sind bekannt und können mit entsprechenden Antikörpern in den meisten Fällen behoben werden. Dank einer grossen Studie an 133 Patienten weiss man, bei welchen Patienten und zu welchem Zeitpunkt welche Nebenwirkungen zu erwarten sind.

Quelle: BLOOD 2017 130; 21 S.2295

Dank einer Studie an über 100 Patienten ist auch bekannt, wann und wo wieviele CAR-T-Zellen sich nach einmaliger Therapie im Körper aufhalten. Im Mittel hat es im Blut und im Knochenmark 10-14 Tage nach der Injektion am meisten davon. Je mehr, desto sicherer ist der Therapieerfolg. Sie sind auch zwei Jahre nach der Therapie im Blut noch nachweisbar. Der Effekt der CAR-T's kann also früh nach der Therapie vorausgesagt werden.

Quelle: BLOOD 2017 130; 21 S.2317

Schlussfolgerungen

Checkpoint-Inhibitoren und CAR-T-Zellen ersetzen die Chemotherapie nicht, aber sie sind als Zusatztherapien Meilensteine in der Krebstherapie. Da die Nebenwirkungen erheblich sein können, sollten beide Therapien nur von erfahrenen Ärzten durchgeführt werden. Bei vorbestehenden Autoimmunkrankheiten dürfen keine Checkpoint-Inhibitoren gegeben werden, so auch bei allogener Stammzelltransplantation wegen der Gefahr schwerer – bis tödlicher – GvH. Das Spektrum der Checkpoint-Inhibitoren und der CAR-T's wird sich in Zukunft sicher erweitern, sodass auch weitere, bisher unheilbare bösartige Krankheiten eine Heilungschance bekommen werden.