

Chemotherapie und/oder Immuntherapie?

Volker Schirmmayer

Wiener klinisches Magazin

ISSN 1869-1757

Volume 19

Number 3

Wien klin Mag (2016) 19:84-94

DOI 10.1007/s00740-016-0108-3



Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer-Verlag Wien. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at link.springer.com".

Wien klin Mag 2016 · 19:84–94
 DOI 10.1007/s00740-016-0108-3
 Online publiziert: 3. Juni 2016
 © Springer-Verlag Wien 2016



Volker Schirmmacher

IOZK, Immunologisch Onkologisches Zentrum Köln, Köln, Deutschland

Chemotherapie und/oder Immuntherapie?

Anmerkungen zu Effizienz und Effektivität der Krebsbehandlung

Fortschritte in der Krebsbehandlung sind dringend erforderlich, um die Effektivität der Behandlung zu steigern. Eine Effektivitätssteigerung ist insbesondere von einer biologischen Form der Behandlung, wie der Immuntherapie, zu erwarten. Durch neu zugelassene Medikamente hat die Immuntherapie von Tumoren in jüngster Zeit stark an Bedeutung gewonnen. Viele der neuen Medikamente stellen monoklonale Antikörper dar. Bei einigen von ihnen, den Checkpoint-Inhibitoren, besteht der Wirkmechanismus in einer Aufhebung einer vom Tumor verursachten Immunblockade. Dadurch kommt es letztendlich zu einer Aktivierung von tumorinfiltrierenden T-Zellen.

Aufgrund der hohen Kosten für die neuen Arzneimittel stellt sich der Autor dieses Artikels die Frage, ob das deutsche Gesundheitssystem für die Krebstherapie auf Dauer sowohl die bisherige Standardchemotherapie als auch die neuen Immuntherapeutika bezahlen kann. Ähnliches hat wohl auch für Österreich seine Berechtigung. Es werden zunächst die Grundlagen beider Therapieformen dargestellt und verglichen. Danach wird nach rationalen Kriterien gesucht, wie und in welcher klinischen Situation eine Auswahl getroffen werden könnte. Als Ergebnis wird empfohlen, in der neoadjuvanten Situation die Chemotherapie und in der adjuvanten Situation die Immuntherapie zu bevorzugen.

Einleitung

Im Zeit-Magazin vom 7.1.2016 diskutiert Julia Friedrichs das Thema Arzneimittel gegen Krebs. Im Angesicht der Tatsache, dass neue Medikamente, darunter viele Immuntherapeutika, auf den Markt drängen, „die Todgeweihte wieder hoffen lassen“, die jedoch „exorbitant teuer“ sind, stellt sie die Frage, ob „jeder“ Kranke die Arzneimittel bekommen „darf“ und ob das deutsche soziale Sicherungssystem das zu leisten vermag.

Es gibt neueste Schätzungen aus den USA (www.marketsandmarkets.com/market-reports/immunotherapy-drug-market), wonach der globale Markt für immuntherapeutische Arzneien eine jährliche Wachstumsrate von 12,8 % und um 2020 einen Umfang von über 73 Milliarden US\$ umfassen wird. Dabei wird für den vorhergesagten Zeitraum erwartet, dass die Checkpoint-Inhibitoren die höchste Wachstumsrate unter allen immuntherapeutischen Medikamenten einnehmen werden. Neben den Checkpoint-Inhibitoren werden aufgelistet: Antikörper, Interferone, Interleukine und Vakzine. Zu den „key players“ zählen die großen Pharmakonzerne Amgen Inc (US), Glaxo Smith Kline Plc (UK), Merck & Co, Inc (US), Novartis International Ag (Schweiz) und Roche Holding Ag (Schweiz).

Die Fragestellung der Finanzierbarkeit ist Ausgangspunkt für die folgende Analyse. Sie konzentriert sich auf einen Vergleich von Chemotherapie und Immuntherapie, beleuchtet deren Grundlagen, Stärken und Schwächen und führt dann zu einer Betrachtung von Syner-

gismen und Antagonismen. Es werden vier verschiedene Therapieoptionen hinsichtlich des Einsatzes von Chemotherapie bzw. Immuntherapie in bestimmten klinischen Situationen vorgestellt. Dann wird begründet, warum nur in einer dieser vier Kategorien der Einsatz beider Verfahren erforderlich ist.

Dass Immuntherapie alleine, z. B. in einer zur Operation adjuvanten Situation, eine eigenständige Therapieoption darstellen kann, mag provozierend klingen, wird aber durch entsprechende Forschung belegt. Der Artikel soll Denkanstöße zur Steigerung der Kosten-Nutzen-Effizienz im Gesundheitssystem geben. Die in die Immuntherapie gesetzten Hoffnungen und die genannten Herausforderungen für unser Gesundheitssystem setzen zunächst einmal detaillierte Kenntnisse der Immunbiologie von Krebserkrankungen voraus. Daher wird in diesem Artikel Wert auf die zugrunde liegenden Mechanismen bei den Krebszusatztherapieverfahren gelegt.

Grundlagen

Krebs

Krebs entsteht durch genetische Veränderungen (z. B. Mutationen) von Genen. Die maligne Transformation von Zellen beruht letztendlich auf der Umwandlung von Protoonkogenen in entsprechende Onkogene (zelltransformierende Gene) und/oder auf dem Funktionsverlust von Tumorsuppressorgenen. Die Produkte (Proteine) der veränderten Gene sind an der Steuerung des Zellwachstums und des programmierten Zelltods

(Apoptose) beteiligt. Beim Proteinabbau entstehen Polypeptide, von denen einige als neue tumorassoziierte Antigene (TAA) vom Immunsystem, insbesondere von T-Lymphozyten, spezifisch erkannt werden können.

Eine wichtige Voraussetzung für die Existenz und das Überleben vielzelliger Organismen ist die Aufrechterhaltung der Gewebshomöostase. Diese beruht auf drei grundlegenden Vorgängen: Zellproliferation (Zellteilung), Zelldifferenzierung (Zellreifung) und Apoptose. Krebszellen weisen ein dereguliertes Zellwachstum, eine verminderte Apoptose, eine Resistenz gegen wachstumshemmende Signale und eine unbegrenzte Teilungsfähigkeit auf. Solide maligne (böartige) Tumore induzieren ihre eigene Blutversorgung (Angiogenese) und können metastasieren (Tochtergeschwülste bilden).

Die Sequenzierung von Desoxyribonukleinsäure (DNS) aus Proben von soliden Tumoren ergab, dass durchschnittlich ca. 60 Mutationen in tumorassoziierten Genen vorliegen. Das weist auf eine ausgeprägte genetische Instabilität der Tumoren hin.

Nach Informationen des Robert-Koch-Instituts betrug die durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate (alle Krebsarten und Altersstufen) im Zeitraum 2009–2010 bei Frauen 66 % und bei Männern 61 %. Das bedeutet, dass über ein Drittel der Krebspatienten nicht geheilt werden konnten und verstarben. Krebstherapien sollten ständig verbessert werden, um das Leid der Patienten zu verringern und die Überlebensraten zu erhöhen.

Chemotherapie

Ziel bei der Gabe von Zytostatika ist, die Zellteilung von Tumorzellen zu blockieren und die Zellen durch Apoptose oder Nekrose möglichst selektiv abzutöten. Die meisten Wirkstoffe haben allerdings keine oder nur eine geringe Selektivität für Tumorzellen. So werden auch proliferierende Nicht-Tumorzellen geschädigt. Die Zusatztherapie mit Zytostatika ist daher mit starken Nebenwirkungen wie Haarausfall, Blutbildungs-

schädigungen oder Erbrechen verbunden.

Viele Zytostatika zeichnen sich durch eine zellzyklusspezifische Wirkung aus. Alkylanzien, Platinverbindungen oder Interkalatoren führen zu Störungen des DNS-Stoffwechsels. Sie induzieren einen Zellzyklusstopp an den Checkpoints (G2 und M) und bei stärkerer DNS-Schädigung Apoptose. Die Wirkung von Antimetaboliten und von Inhibitoren der Ribonukleotid-Biosynthese beschränkt sich im Wesentlichen auf die G1- und S-Phase. Mitosehemmer wie Vinca-Alkaloide, Taxane und Epothilone (Makrolide) beeinträchtigen vor allem die M-Phase [1].

Immuntherapie

In den vergangenen 20 Jahren hat sich die Immuntherapie rasant entwickelt. Monoklonale Antikörper sind mittlerweile ein fester Bestandteil der Behandlung solider und hämatologischer Tumorerkrankungen. Auch die Konzepte für therapeutische „Tumorimpfungen“ mit Tumorvakzinen oder dendritischen Zellen (DZ) oder für den Transfer tumorspezifischer T-Lymphozyten kommen voran [2].

Die erfolgreiche Zulassung von Immuntherapieverfahren ist Folge jahrzehntelanger präklinischer und klinischer Forschung. Immunologische Verfahren ersetzen nicht die klassischen Therapiesäulen Chirurgie, Bestrahlung und Chemotherapie, sondern werden komplementär und in Kombination mit ihnen angewendet. Eine vielversprechende Option besteht in der Kombination von Chirurgie mit unterschiedlichen Immuntherapieverfahren. Die Einführung personalisierter Immuntherapien schließlich berücksichtigt den jeweiligen Tumorphänotyp mit seinen individuellen TAAs sowie die Individualität und Kapazität des patienteneigenen Immunsystems.

In Tiertumormodellen wurde nachgewiesen, dass T-Zellen die entscheidenden Mediatoren für Tumorabstoßungsreaktionen und protektive Immunantworten darstellen. Zur Initiierung tumorspezifischer T-Zell-Immunantworten bedarf es der Hilfe dendritischer Zellen, die TAAs den T-Zellen in geeigneter Weise präsen-

tieren und zusätzlich kostimulatorische Signale vermitteln. Derartige T-Zell-Reaktionen können im Knochenmark spontan gegen im Blut zirkulierende Antigene initiiert werden [3]. Das Knochenmark speichert außerdem die für eine langfristige Protektion wichtigen TAA-spezifischen Gedächtnis-T-Zellen [4]. Für die Initiierung von T-Zell-Antworten in der Peripherie bedarf es dagegen der Anwesenheit von Adjuvantien. Tumorimpfstoffe benötigen derartige Zusätze, z. B. bakterielle oder virale Komponenten, um zusätzlich zu TAAs sog. „Gefahrensignale“ für das Immunsystem auszulösen. Pathogenassoziierte molekulare Muster (PAMPs) können von speziellen zellulären Rezeptoren, unter ihnen sog. tollähnliche Rezeptoren (TLRs), des Immunsystems als gefährlich erkannt werden. Die Information wird sodann über die Aussendung von Interferonen, Zytokinen oder Chemokinen weitergeleitet.

Es wird zwischen aktiven und passiven Verfahren der Immuntherapie unterschieden. Zu den aktiven Verfahren gehören die Immunisierung mit geeigneten Impfstoffen, zu den passiven die Verabreichung von Antikörpern oder von spezifischen Immunzellen.

Hinsichtlich der aktiven Immunisierung ist es wichtig, zwischen präventiver und therapeutischer Vakzinierung zu unterscheiden. Bisher wurde nur eine präventive Vakzinierung für Erfolg versprechend angesehen. Bei der therapeutischen Vakzinierung geht es darum, die vom Tumor induzierten Toleranzmechanismen gegenüber dem Immunsystem zu durchbrechen. Darüber hinaus müssen auch zentrale und periphere Toleranzmechanismen überwunden werden, die verhindern, dass es zu Autoimmunreaktionen kommt. Nur wenn all diese Barrieren und Kontrollmechanismen nicht mehr interferieren, kann eine systemische antitumorale Immunantwort mit tumorzerstörender und langfristig protektiver Wirkung etabliert werden. Für die Langfristigkeit des spezifischen immuntherapeutischen Effekts sind immunologische Gedächtnis-T-Zellen verantwortlich [4].

Zusammenfassung · Abstract

Wien klin Mag 2016 · 19:84–94 DOI 10.1007/s00740-016-0108-3
© Springer-Verlag Wien 2016

V. Schirmmayer

Chemotherapie und/oder Immuntherapie? Anmerkungen zu Effizienz und Effektivität der Krebsbehandlung

Zusammenfassung

Neu zugelassene Krebs-Immuntherapeutika geben Anlass zu der Hoffnung, dass sich durch Immuntherapien grundsätzlich deutliche Fortschritte in der Krebsbehandlung erzielen lassen. Dieser Artikel beleuchtet die Grundlagen und Unterschiede zwischen Immun- und Chemotherapie. Während Zytostatika vor allem in Zellteilung befindliche Zellen angreifen und damit auch gesunde Zellen schädigen, zeichnen sich die neuen Immuntherapeutika durch eine höhere Tumorspezifität aus. Die höchste Spezifität besitzen autologe therapeutische Unikate (individualspezifische Impfstoffe oder T-Zellen). Ein weiterer Unterschied besteht in der Gedächtnisfunktion, die bei der Chemotherapie fehlt. Bei der Immuntherapie dagegen werden mit der Aktivierung tumorspezifischer zytotoxischer T-Zellen auch entsprechend spezifische Gedächtnis-T-Zellen generiert. Diese können dann längerfristig wirksame Kontrollfunktionen im gesamten Organismus

gegenüber potenziell verbliebenen Tumorzellen oder Mikrometastasen übernehmen und damit das langfristige Überleben positiv beeinflussen. Die Effektivität der neuen checkpointinhibitorischen Antikörper beruht letztendlich – nach Entsperrung der durch den Tumor verursachten Bremsen – auf der Effektivität tumorspezifischer T-Zellen. In 4 Tabellen werden neu zugelassene Antikörper und T-Zell basierte Immuntherapien vorgestellt, die bereits Einzug in die klinische Anwendung gefunden haben. Sodann werden Synergismen und Antagonismen zwischen Chemo- und Immuntherapie erklärt und klinische Situationen beschrieben, in denen entweder die eine oder die andere Form von Therapie ausreichen sollte. Eine solche Betrachtungsweise ist als Denkanstoß zur Kostendämpfung zu werten. Im Hinblick auf die Zukunft wird vorgeschlagen, in einer operationsassoziierten adjuvanten Situation die Chemotherapie

durch eine Immuntherapie zu ersetzen. In der neoadjuvanten Situation hingegen wäre Chemotherapie die zu bevorzugende Methode. So blieben nur die fortgeschrittenen Stadien von Krebserkrankungen übrig, in denen auf keine der beiden Therapieoptionen verzichtet werden kann, denn im Falle der Entstehung von Resistenzmechanismen ist ein Wechsel der Therapiemodalität angezeigt. Es wird auch auf Fragen zu Kosten und Regelungen im europäischen Raum eingegangen. Für Deutschland wird empfohlen, in Fachkreisen eine rationale Debatte darüber zu führen, wie sich die Effizienz und Effektivität der Krebsbehandlung durch Einbeziehung der Immuntherapie steigern lassen.

Schlüsselwörter

Chemotherapie · Immuntherapie · Tumorresistenz · Immunogener Zelltod · Effektivität

Chemotherapy and/or immunotherapy? Comments on the efficiency and efficacy of cancer treatment

Abstract

Newly approved cancer immunotherapeutics raise hopes of clear improvements in the treatment of cancer. In this review, basic differences between immunotherapy and chemotherapy are discussed. While cytostatics mainly target dividing cells and thus also damage normal healthy cells, immunotherapeutics are characterized by a higher specificity for tumor cells. Autologous therapeutics (e. g. patient-derived individual vaccines or T cells) are unique and possess the highest specificity. Another difference consists in the memory function which chemotherapy does not have. In contrast, by activating tumor-specific cytotoxic T cells, immunotherapy also generates long-lasting memory T cells of the same specificity. These can exert control functions within the

whole organism against possible remaining tumor cells or micrometastases and may thus positively affect overall survival. Immunotherapeutic antibodies and T-cell-based immunotherapies which have already found their way into clinical practice are summarized. Possible synergisms and antagonisms between chemo- and immunotherapy are explained and clinical situations in which either one or the other form of therapy may be sufficient are described. Such an approach can serve for "brain storming" as to how to reduce overall costs for cancer treatment. It is suggested that in the future in an adjuvant situation immunotherapy could replace chemotherapy. Conversely, in a neoadjuvant situation chemotherapy

alone may be sufficient. Thus, only cases of advanced disease where both types of therapy are required remain. This is especially true in cases of development of tumor resistance to one type of therapy. The review ends with a discussion about costs and regulations in Europe. With regard to the situation of the health care system in Germany, it is recommended to initiate with experts a debate as to how one can increase the efficiency and efficacy of cancer treatment by including immunotherapy.

Keywords

Chemotherapy · Immunotherapy · Tumor resistance · Immunogenic cell death · Effectivity

Immunogener Zelltod

Im Gegensatz zu physiologisch bedingter Apoptose, die nicht immunogen ist (keine Immunantwort auslöst), können bestimmte Zytostatika, onkolytische Viren [5], Hitzeschock und andere Phäno-

mene eine immunogene (Immunantwort auslösende) Apoptose induzieren. Dabei wird die Zelloberfläche mit Calretikulin und/oder Hitzeschockproteinen (HSPs) oder auch mit viralen Proteinen dekoriert, was zu immunologischen Reaktionen führt. Eine Virusinfektion geht ein-

her mit einer erhöhten Produktion viraler Proteine innerhalb der Zelle und an der Zelloberfläche. Das bedeutet Zellstress, was letztendlich zur Abschaltung der Proteinsynthese und zu einem immunogenen Zelltod führt [5].

Tumorresistenzmechanismen

Neben der fehlenden Selektivität ist die Resistenzentwicklung von Tumoren ein Problem bei der Anwendung von Zytostatika. Auf zellulärer Ebene kommen für die Resistenzentwicklung folgende Faktoren in Frage: Selektion resistenter Tumorzellen, Mutation von Targetproteinen, Erhöhung der Expression der Targetproteine, gesteigerte intrazelluläre DNS-Reparaturmechanismen, erhöhte Expression antiapoptotischer Gene und vermehrter zellulärer Auswärtstransport von Wirkstoffen.

Ein wichtiger Aspekt betrifft Zellen in der Ruhephase des Zellzyklus, der G₀-Phase. Da diese Zellen sich nicht teilen, sind sie gegen die Wirkung der meisten Zytostatika resistent. Von besonderer Bedeutung sind sog. Tumorstammzellen, die sich ebenfalls in der G₀-Phase befinden. Aus diesen können immer wieder neue Tumorherde (Metastasen) entstehen, wenn sie aktiviert werden.

Im Unterschied zu Zytostatika sind Immuntherapien weniger zellzyklusabhängig und besitzen eine höhere Tumorselektivität und Spezifität. Es ist von daher wahrscheinlich, aber noch nicht erwiesen, dass Immuntherapien auch gegen Tumorstammzellen gerichtet werden können.

Es existieren aber auch Resistenzmechanismen gegen Immunmechanismen. Tumoren haben vielfältige Mechanismen entwickelt, um Immunangriffe entweder zu unterdrücken oder um ihnen auszuweichen. In den letzten Jahren hat sich die Aufmerksamkeit von Tumorimmunologen auf die Mikroumgebung eines Tumors gerichtet, da dieses Tumorrandgebiet („tumor microenvironment“) jene Zone darstellt, die durch Wechselwirkungen zwischen dem Tumor und dem Immunsystem gekennzeichnet ist. Hier versuchen beispielsweise tumorspezifische T-Zellen einzudringen, um ihre antitumoralen Mechanismen (z. B. Zytotoxizität, Zytostase, Freisetzung von Zytokinen und Chemokinen) auszuüben, werden aber durch tumorinduzierte Abwehrmechanismen (z. B. Immunsuppression, Immune Escape oder Immuntoleranz) daran gehindert. Von besonderer Bedeutung sind hier in

letzter Zeit die Hochregulation von immunen Checkpoint-Molekülen wie PD-1 auf T-Zellen und seinem Liganden PD-L1 auf Tumorzellen [2, 5]. Auch onkolytische Viren können zum Durchbrechen von Therapieresistenzen eingesetzt werden [5].

Personalisierte Medizin

Als ein Paradigmenwechsel in der Krebstherapie wird die personalisierte oder individualisierte Medizin angesehen. Hierbei gibt es allerdings deutliche Unterschiede, was unter diesem Begriff bei der Chemotherapie und der Immuntherapie gemeint ist. In der Pharmakotherapie wird berücksichtigt, dass Menschen unterschiedlich auf Medikamente reagieren, auch wenn deren Wirksamkeit und Sicherheit in klinischen Studien zuvor nachgewiesen wurde. Der Einfluss des Genoms auf die Wirkungsweise eines Arzneimittels ist Gegenstand der Pharmakogenomik. In der Onkologie stellt die personalisierte Tumorgenomforschung eine beachtliche Herausforderung hinsichtlich des finanziellen und logistischen Aufwands dar, inklusive der Datenverarbeitung und Datenanalyse. Letztendlich werden aber keine neuen individuellen Therapeutika entwickelt, sondern es werden existierende Mittel, wie beispielsweise Zytostatika oder Tyrosinkinaseinhibitoren („targeted therapies“, „small molecules“), an stratifizierte Subgruppen von Patienten angepasst. Damit kann insgesamt die Effektivität der Behandlung erhöht werden.

Im Unterschied zur personalisierten Chemotherapie bietet die personalisierte Immuntherapie mit autologen (körpereigenen) Zellen therapeutische Unikate an. Die individuelle Herstellung erfordert einen höheren Aufwand als es bei Fertigarzneimitteln der Fall ist. Dafür aber ist das therapeutische Produkt optimal an die individuellen Besonderheiten sowohl des Tumors eines Patienten (z. B. TAAs) wie auch seines Immunsystems (z. B. Polymorphismus von HLA („human leukocyte antigen“) sowie seines Repertoires an krebssensitiven Gedächtnis-T-Zellen angepasst. **Tab. 1b** zeigt Bei-

spiele autologer Impfstoffe und **Tab. 2c** Beispiele autologer Zelltherapien.

Chemotherapie und Immuntherapie

Vier Kategorien von Optionen zur Zusatztherapie

In **Tab. 3** werden vier Kategorien von Zusatztherapieoptionen vorgestellt.

Option I. Weder Chemo- noch Immuntherapie. Viele Tumorerkrankungen werden in frühen Stadien diagnostiziert. Die Primärtherapie besteht hier aus lokalen Verfahren, insbesondere in einer chirurgischen Resektion. Da die Prognose in dieser Situation gut ist, besteht kein Bedarf einer Zusatztherapie.

Option II. Nur Chemotherapie. Hier handelt es sich um Patienten, bei denen Chemotherapie erfolgreich angewendet wird. Die neoadjuvante Chemotherapie wird angewandt, um die Operabilität eines Tumors zu verbessern. Gleichzeitig liefert sie Informationen über das Ansprechen der Chemotherapie. Alleine oder in Kombination mit chirurgischer Entfernung des vorbehandelten Resttumors kann hier die Chemotherapie erfolgreich sein. Dann würde sich eine zusätzliche Immuntherapie erübrigen.

Option III. Nur Immuntherapie. Hier handelt es sich um Patienten mit einem intakten Immunsystem in einer Situation, in der der Primärtumor noch keine substanziellen immunsuppressiven Effekte ausgeübt hat. Immunologisches Monitoring kann Auskünfte über den Immunstatus des Patienten geben. Nach chirurgischer Entfernung des Primärtumors und eventuell auch regionaler befallener Lymphknoten, bestünde das Ziel einer postoperativen prophylaktischen Immuntherapie darin, das Risiko des Auswachsens residualer, eventuell auch nicht erkennbarer, Tumorherde (Mikrometastasen) zu reduzieren. Aufgrund der gegenüber Chemotherapie geringeren Nebenwirkungen, der höheren Tumorspezifität und der Induktion immunologischer Gedächtniszellen bietet die Immuntherapie in dieser Situation

Onkologie

Tab. 1 Tumorspezifische T-Zell basierte Immuntherapien (aktive Immunisierung)

Zielstruktur	Anwendung	Vakzine
a) Definierte allgemeine TAAs		
bcr/abl, Pr3, WT1	CML	Peptide + DZ
NY-ESO-1, Survivin, CEA	Kolorektalkarzinom	Virale Vektoren, Peptide oder Peptide + DZ
MUC1 oder p53	Mammakarzinom	Peptide + DZ
DZ mit PAP-GM-CSF	Prostatakarzinom	Provenge
GM-CSF transfizierte Tumorzellen	Pankreaskarzinom	GVAX
b) Individualspezifische TAAs		
Immunglobulin-Idiotyp	Non-Hodgkin-Lymphom	Idiotypvakzine
Autologe TAAs	Glioblastom	DZ + autologes Tumorlysat
Autologe Tumor HSPs	Nierenzellkarzinom	Oncophage
Autologe Virus-inf. Tumorzellen	Kolonkarzinom u. a.	ATV-NDV
Autologe TAAs + NDV	Glioblastom u. a.	VOL-DC

TAA tumorassoziiertes Antigen; *DZ* Dendritische Zelle; *PAP* „prostate-associated phosphatase“; *GM-CSF* „granulocyte-macrophage-colony-stimulating-factor“; *Idiotyp* einzigartige Antigenbindungsstelle eines Antikörpers (Immunglobulin); *NDV* Newcastle Disease Virus; *ATV-NDV* Autologous Tumor cell Vaccine modified by infection with NDV; *VOL-DC* dendritische Zellvakzine, beladen mit einem viralen Onkolytat (VOL) von ATV-NDV, Herstellungsgenehmigung in 2015; *u. a.* und andere Tumorentitäten

Tab. 2 Tumor-spezifische T-Zell basierte Immuntherapien (Zelltransfer Verfahren)

Zielstruktur der T-Zellen	Anwendung	T-Zellen
a) Allogene Targets		
GvL	CML	Allogene DLI
GvT	Mammakarzinom	Allogene KMT, HSZT
b) Definierte allgemeine TAAs		
CD19	B-Lymphome	CAR-T-Zellen
EBV assoziiert	Morbus Hodgkin	CTL
c) Individualspezifische TAAs		
Aus autologem Tumor	Maliges Melanom	TIL, CTL
Aus patienteneigenem Knochenmark	Mammakarzinom	Gedächtnis-T-Zellen

GvL Graft-versus-Leukämie; *GvT* Graft-versus-Tumor; *CML* chronisch myeloische Leukämie; *DLI* „donor lymphocyte infusion“; *KMT* Knochenmarkstransplantation; *HSZT* hämatopoetische Stammzelltransplantation; *CAR-T-Zellen* T-Zellen, die mit einem chimären anti-CD19-Konstrukt transferiert wurden, z. B. kann ein anti-CD19 scFV mit einer CD3ζ-signaltransduzierenden Domäne kombiniert werden; *EBV* Epstein-Barr-Virus; *CTL* „cytotoxic T lymphocyte“; *TIL* tumorinfiltrierende Lymphozyten

klare Vorteile. Ist die adjuvante Immuntherapie erfolgreich, so erübrigt sich eine zusätzliche Chemotherapie.

Option IV. Kombination von Chemo- und Immuntherapie. Hier handelt es sich um fortgeschrittene Krebsstadien mit oder ohne vorausgegangener Resektion des Primärtumors. Häufig wird zuerst eine Chemotherapie erprobt und erst bei Chemotherapieresistenz eine Immuntherapie eingesetzt. Knochenmarkstransplantation und Donor-Lymphozyten-Infusion (DLI) sind wichtige Beispiele erfolgreicher Kombination

von Chemo- und Immuntherapie. Synergistische Kombinationen könnten auch beinhalten: Chemotherapie, onkolytische Virotherapie und Immuntherapie (Immun-Checkpoint-Inhibitoren).

Antikörper

In den **Tab. 4 und 5** werden bereits zugelassene Immuntherapeutika vorgestellt. Es handelt sich hier vor allem um monoklonale Antikörper (mAk, engl. mAb). Diese in der Onkologie zugelassenen Agenzien richten sich gegen tumorassoziierte Proteine auf der äußeren

Zellmembran. Die Spezifität verdanken diese Immunglobulinmoleküle ihren variablen Anteilen.

Zelltypspezifische zytotoxische Antikörper (**Tab. 4**) sind nicht tumorspezifisch. Sie haben den Zweck, nur an solche Zellen zu binden, die die entsprechende Zielstruktur (engl. „target“) tragen. Die Zielstruktur, meist ein Differenzierungsantigen, wird auf Tumorzellen fast immer stärker als auf den normalen Zellen des entsprechenden Differenzierungsstadiums exprimiert. Über den konstanten Teil des Antikörpers kann aus dem Serum Komplement aktiviert werden oder es können über ihn zytotoxische Immuneffektorzellen rekrutiert werden. Die gezielte Tumorzell-Lyse resultiert also aus dem Zusammenspiel des Antikörpers mit anderen Komponenten des Immunsystems. Alternativ können derartige mAk auch mit Radioisotopen oder mit Zelltoxinen konjugiert werden. Nach systemischer Gabe vermitteln die Antikörper eine spezifische Anreicherung von Bestrahlung oder von Zellgiften im Tumor. Zelltypspezifische mAk sind vor allem zur Behandlung hämatologisch-onkologischer Erkrankungen entwickelt und zugelassen worden.

Therapeutische mAk können auch gegen zelluläre Rezeptoren oder lösliche Liganden gerichtet sein und damit bei ligandenabhängigem oder konstitutionellem Zell-Signaling interferieren. Blockie-

Option	Wahl	Situation
I	Keine von beiden erforderlich	Primärtherapie erfolgreich
II	Chemotherapie	Neoadjuvante Anwendung erfolgreich
III	Immuntherapie	Adjuvante Anwendung erfolgreich
IV	Chemo- und Immuntherapie	Fortgeschrittene Erkrankungsstadien

Zielstruktur (Zellmembran)	Anwendung	Monoklonaler Antikörper (mab; oder Ligand)
CD 20	B-Lymphome, Morbus Hodgkin	Rituximab
CD 30	Hodgkin Lymphom	Brentuximab (<i>Vedotin</i>)
CD 33	AML	Gentuzumab
CD 118	CML, T-Lymphome, kutane Lymphome	Roferon (IFN- α)
CD 52	ALL, CLL	MabCampath
CD 19 x CD3	Prä-B-ALL	Blinatumomab (bispezifisch)

CD „Cluster of differentiation“, die CD-Nomenklatur umfasst zurzeit 350 Differenzierungsantigene, *AML* akute myeloische Leukämie, *CML* chronisch myeloische Leukämie, *ALL* akute lymphatische Leukämie, *CLL* chronische lymphatische Leukämie

nung der Signaltransduktion führt im Falle der Rezeptoren HER2/neu und VEGFR zur Tyrosinkinaseinhibition, zu Wachstumsinhibition und Apoptose. Die entsprechenden Antikörper Herceptin und Avastin (Tab. 5a) sind u. a. zur Anwendung beim Mammakarzinom zugelassen.

Von besonderer immuntherapeutischer Bedeutung sind die neuen Immun-Checkpoint-inhibierenden Antikörper (Tab. 5b). Attackieren tumorspezifische zytotoxische T-Lymphozyten (engl. CTL) in einem Tumorgewebe die Tumorzellen, so kann der Tumor dem Angriff entkommen, indem er bestimmte Rezeptorliganden exprimiert (z. B. CD80 und CD86) oder sekretiert (z. B. PD-L1 und PD-L2). Diese interagieren mit den Checkpointrezeptoren CTLA-4 bzw. PD-1 auf der Oberfläche der CTL, was zu einem STOPP-Signal führt. Dieser als Checkpoint bezeichnete Mechanismus schützt normalerweise den Organismus vor Autoimmunität, wird aber von Tumoren, besonders in späteren Stadien, usurpiert, um einem Angriff durch das Immunsystem zu entkommen. Durch den Einsatz von entsprechenden Antikörpern, wie Ipilimumab, Nivolumab oder Pembrolizumab bei malignem Melanom zur Erst- oder Zweitlinientherapie konnte das mediane Gesamtüberleben über mehrere Monate verbessert wer-

den. Dieses war insbesondere der Fall, wenn im Tumor des Patienten CTLs oder andere TILs vorhanden waren.

Bei über 50 % der mit Ipilimumab behandelten Melanompatienten traten allerdings erhebliche Nebenwirkungen von Grad 3 und 4 auf. Die PD-1-Blockade durch Nivolumab scheint ein günstigeres Nebenwirkungsprofil zu haben. Der Antikörper Pembrolizumab scheint auch Aktivität bei Lungenkarzinom (NSCLC) zu besitzen. Die Ansprechrate lag bei 19 % und das mediane Gesamtüberleben bei 12 Monaten.

Von weiterer Bedeutung für unser Thema ist der in 3 randomisierten Studien erhobene Befund, dass die Prüftherapiegruppen mit den neuen Antikörpern sowohl als Erstlinien- wie auch als Zweitlinientherapie einen Überlebensvorteil gegenüber respektiven Vergleichsgruppen mit alleiniger Chemotherapie (DTIC oder Docetaxel) aufwiesen [6].

Bei refraktärer oder rezidivierender Philadelphia-Chromosomen negativer prä-B akuter lymphatischer Leukämie (prä-B-ALL) erzielte das bispezifische Antikörperkonstrukt Blinatumomab eine komplette Remission bei 43 % der Patienten. Allerdings litten 83 % der behandelten Patienten unter Toxizitäten von Grad 3–5 [6].

Andere Immuntherapeutika und onkolytische Viren

Andere Immuntherapeutika sind Interferone (z. B. IFN- α , Tab. 5) und Zytokine wie Interleukin-2, Interleukin-12, Interferon- γ und GM-CSF. Viele haben Adjuvansfunktionen wie z. B. Verstärkung von T-Zell- und NK-Zell-Effektorfunktion oder Modifikation der Antigenpräsentation und Aktivierung dendritischer Zellen. Onkolytische Viren sind direkt tumorzelltoxisch und können darüber hinaus immuntherapeutisch wirksam sein, indem sie einen immunogenen Tumorzelltod herbeiführen. Hierzu zählt z. B. das Newcastle Disease Virus (NDV), das auch als Adjuvans in den Impfstoffen ATV-NDV und VOL-DC (Tab. 1) fungiert [7, 8]. Ein bakterielles Adjuvans ist BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*). Die lokale BCG-Therapie beim nicht muskulinvasiven Harnblasenkarzinom gilt als erfolgreichste Immuntherapie solider Tumoren. CancerVax ist ein polyvalenter Melanom-Impfstoff, bei dem BCG als Adjuvans hinzugefügt wird. Nur wenige Substanzen mit Adjuvanswirkung sind bisher für die Nutzung beim Menschen zugelassen. Hierzu zählen Alum, GM-CSF, rekombinantes Interferon- γ und Imiquimod, ein synthetischer Stimulator eines tollartigen Rezeptors (TLR7) [2].

Eine weitere Klasse Erfolg versprechender biologisch-therapeutischer Agenzien in der Krebstherapie sind onkolytische Viren. Zu NDV existiert eine Vorgeschichte von über 50 Jahren der Forschung und klinischen Erprobung [9]. Nun wurde vom IOZK in Köln in 2015 ein neuer „milestone“ erreicht, nämlich die weltweit erste erfolgreiche Herstellung nach dem hohen Qualitätsstandard GMP. Oncorine (Shanghai, China), ein rekombinantes Adenovirus (rAd5H101) wurde bereits 2005 in China zur Behandlung von HNO-Tumoren in Kombination mit Chemotherapie zugelassen. T-VEC (Thousand Oaks, CA, USA), ein rekombinantes, mit GM-CSF transfiziertes Herpes-Simplex-Virus, wurde 2015 in den USA zur Behandlung von nicht resezierbarem malignem Melanom zugelassen. Die Kombination

Tab. 5 Rezeptor/Signal blockierende Antikörper		
Zielstruktur (Zellmembran)	Anwendung	Monoklonaler Antikörper
a) Tyrosinkinase-Inhibitoren		
CD 340(HER2/neu)	Mammakarzinom, Magenkarzinom, Lungenkarzinom, Kolorektalkarzinom	Trastuzumab (<i>Herceptin</i>), Pertuzumab, Cetuximab
CD 309 (VEGF-R)	Kolon-, Lungen-, Mamma-, Nieren- und Ovarial-Karzinom	Bevacizumab (<i>Avastin</i>)
b) Immun Checkpoint-Inhibitoren		
CTLA-4	Malignes Melanom	Ipilimumab
PD-1	Malignes Melanom, Lungenkarzinom	Nivolumab (<i>Opdivo</i>) Nivolumab, Pembrolizumab
CD „cluster of differentiation“, VEGF-R Rezeptor für EGF, den endothelialen Wachstumsfaktor, Avastin blockiert EGF und inhibiert damit dessen Interaktion mit VEGF-R, sodass eine tumorassoziierte Angiogenese (Neuversorgung mit Blutkapillargefäßen) verhindert wird, CTLA-4 „cytotoxic T lymphocyte activation-associated protein number 4“; PD-1 „programmed cell death protein number 1“		

von T-VEC mit Ipilimumab (anti-CTLA-4; Studie NCT01740297) verspricht nach aktueller Zwischenauswertung eine weitere Zunahme in der Effizienz der Behandlung [10].

T-Zell-basierte Immuntherapien

Während die therapeutischen Antikörper Differenzierungsmarker oder signalvermittelnde Rezeptoren der Zelloberfläche zum Ziel haben, sind die meisten Chemotherapeutika auf Komponenten im Zellkern gerichtet, um Zellen in bestimmten Stadien des Zellzyklus zu schädigen. Bei den Zielstrukturen von T-Zell-basierten Immuntherapien (Tab. 1 und 2) handelt es sich dagegen um tumorcharakteristische Peptide von abgebauten Proteinen aus dem Zellinneren. HLA-Klasse-I- oder -II-Moleküle können zellinterne Peptide bestimmter Länge und Struktur binden und an die Zelloberfläche transportieren. Dadurch vermitteln diese Protein-Peptid-Komplexe dem Immunsystem (speziell den CD8 positiven zytotoxischen T-Zellen und den CD4 positiven Helfer-T-Zellen) von jeder kernhaltigen Körperzelle eine umfassende Übersicht über deren intrazellulären Proteinbestand. HLA-I-Moleküle, die in den MHC-(Major-Histocompatibility-Gene-Complex-)Genloci HLA-A, HLA-B und HLA-C kodiert sind, treffen im Zellinneren eine Auswahl zwischen allen verfügbaren Peptiden und tragen nur die spezifisch gebundenen an die Zelloberfläche. Dort können nun CD8-positive

CTL eine Überwachungsfunktion übernehmen: Wenn es sich um unveränderte echte körpereigene Peptide handelt, wird nicht angegriffen. Handelt es sich aber durch Mutationen oder durch andere Ereignisse veränderte Peptide, so kann gegen derartige Neoantigene eine spezifische Immunabwehrreaktion initiiert werden. Voraussetzung hierfür ist allerdings, dass eine CD8-T-Zelle vorhanden ist mit einem zu diesem MHC-Peptid-Komplex genau passenden antigenspezifischen T-Zell-Rezeptor (TZR). Zusätzlich zu dem durch den TZR vermittelten Signal 1 sind noch weitere Signale (kostimulatorische und sog. Gefahrensignale) aus der Umgebung erforderlich, bevor die spezifische T-Zelle aktiviert wird und ihr Abwehrprogramm voll entfalten kann. Meist erfordert die koordinierte Signalvermittlung eine antigenpräsentierende Spezialzelle, nämlich die DZ.

Aus diesem Grund enthalten auch viele Impfstoffe (Vakzine), die zur aktivspezifischen Immunisierung von Krebspatienten entwickelt werden, DZ zur Antigenpräsentation für tumorspezifische T-Zellen (siehe Tab. 1). Tumorstoffe sollen direkt im Patienten tumorspezifische T-Zellen induzieren, die den Tumor dann möglichst gezielt und nebenwirkungsarm zerstören. Ziel ist, zum einen Effektor-T-Zellen zu generieren, die Tumorzellen vernichten, und zum anderen langlebige tumorspezifische Gedächtniszellen, die einen Rückfall verhindern und eine eventuell noch vorhandene Restzahl von Tumorzellen kontrollieren können. Entgegen einer

verbreiteten Meinung befinden sich im T-Zell-Repertoire vieler Tumorpatienten durchaus ausreichend affine T-Zell-Vorläufer, die durch Vakzinierung aktiviert werden können. Bei vielen Patienten befinden sich sogar bereits induzierte tumorspezifische Gedächtniszellen vor der Immunisierung. Diese können optimal reaktiviert werden, wenn es sich um eine autologe Tumorstoffvakzine handelt, die genau das Repertoire von tumorassoziierten T-Zell-Epitopen enthält, gegen die das individuelle Gedächtnisrepertoire gerichtet ist. Es kommt dann zu einer polyspezifischen und polyklonalen antitumoralen T-Zell-Immunantwort [7].

Die Zielstrukturen in Tab. 1 sind TAAs, die von T-Zellen erkannt werden können und die entweder häufig von Tumoren desselben Typs exprimiert werden (allgemeine TAAs, Tab. 1a) oder die individualspezifisch sind (Tab. 1b). Als Idiotypvakzine können letztere individuell vom Immunglobulin des patienteneigenen Non-Hodgkin-Lymphoms hergestellt werden. Andere individualspezifische Tumorstoffvakzine verwenden patienteneigene (autologe) HSPs oder DZ, die mit autologem Tumorzelllysate gepulst werden. Von meiner Arbeitsgruppe entwickelte, individualspezifische Vakzine bestehen aus autologen Tumorzellen, die mit einem Virus (NDV) infiziert werden (ATV-NDV) [7]. In einer Weiterentwicklung (VOL-DC), die am IOZK praktiziert wird, werden autologe DZ mit einem viralen Onkolysat aus ATV-NDV gepulst [8] (Tab. 1b).

Bei der adoptiven T-Zell-Therapie handelt es sich im Gegensatz zur aktivspezifischen Immunisierung um ein passives Verfahren. Da in Spätstadien von Tumorerkrankungen die T-Zellen im Patienten selbst oft nicht mehr aktivierbar sind, bietet ein T-Zelltransfer den Vorteil, dass Zellen mit Antitumoraktivität *ex vivo* generiert werden können. Derartige Zellen können entweder von einem fremden gesunden HLA-kompatiblen Spender stammen (Tab. 2a) oder vom Patienten selber, nachdem diese Zellen *ex vivo* entsprechend gezüchtet, restimuliert oder auch mit chimären antigenspezifischen Rezeptoren (CAR) transduziert wurden ([11]; Tab. 2b, c). Für Pati-

enten mit malignen hämatologischen Erkrankungen, die auf Chemotherapie nicht oder nur unzureichend ansprechen, eröffnet die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) eine Chance zur Heilung. Sie und die Donor-Lymphozyten-Infusion sind heute etablierte Therapien bei aplastischen Anämien, Leukämien und Lymphomen, die durch eine alleinige medikamentöse Behandlung nicht ausheilen. Eine große Herausforderung im Bereich der allogenen HSZT besteht darin, einen möglichst großen Graft-versus-Leukämie- (GvL-) bzw. im Falle von soliden Tumoren Graft-versus-Tumor- (GvT-)Effekt bei möglichst geringer Abstoßungsreaktion (Graft-versus-Host-Disease [GVHD]) zu erzielen. Zur Verbesserung der Effektivität und Spezifität dieser Therapie wird der Einsatz monoklonaler oder oligoklonaler T-Zellen mit Spezifität für HLA-assoziierte TAAs oder für „minor“ H-Antigene favorisiert [2].

Nach einer lymphozytendepletierenden Chemotherapie führte der Einsatz hoher Zellzahlen (10 Milliarden) *ex vivo*

expandierter TILs zusammen mit hoch dosiertem Interleukin-2 bei 51 % der behandelten Patienten mit malignem Melanom zu einem Ansprechen der Therapie [12]. Inzwischen gibt es auch Ansätze zum Transfer TAA-spezifischer CTL beim malignen Melanom. Wie schon erwähnt, können Tumorpazienten in ihrem Knochenmark tumorreaktive Gedächtnis-T-Zellen enthalten. Nach *ex vivo* Ko-Kultur mit autologen tumorlysatgepulsten DZ lassen sich derartige Zellen innerhalb von nur 48 h reaktivieren. Der Transfer vergleichbar niedriger Zellzahlen (10 Millionen) zeigte enorme Expansionskapazität *in vivo* bei Mammakarzinom-Patientinnen im Spätstadium [4, 13, 14].

Immuntherapie ohne Chemotherapie (Therapieoption III)

Im Folgenden werden einige Beispiele genannt, in denen die Therapieoption III erfolgreich war.

1. *Adjuvante Antitumorvakzinierung nach Operation des Primärtumors zur*

Metastasenprophylaxe. Im Falle des Impfstoffs ATV-NDV wurden entsprechende Studien über viele Jahre an verschiedenen Tiertumormodellen durchgeführt. Anschließend wurde ein analoger Impfstoff für die Anwendung beim Menschen entwickelt. In 8 Phase-II-Studien bei verschiedenen Tumorentitäten (u. a. Kolonkarzinom, Mammakarzinom, Glioblastom) wurde ein verbessertes Gesamtüberleben ermittelt [10, 15].

2. *Adjuvante Antitumorvakzinierung nach Resektion von Lebermetastasen.* Auch als Strategie zur Verhinderung erneut auftretender (rekurrenter) Lebermetastasen hat sich die postoperative Vakzinierung mit ATV-NDV in einer prospektiv-randomisierten Phase-III-Studie bewährt [16].

3. *Adoptive Immuntherapie mit tumorreaktiven Gedächtnis-T-Zellen aus dem Knochenmark.* In einem Tiertumormodell wurden selbst in Tumorspätstadien noch Komplettremissionen ohne Chemotherapie,

Fachkurzinformationen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Cyramza 10mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: Jeder ml des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 10 mg Ramucirumab. Jede 10 ml (50 ml) Durchstechflasche enthält 100 mg (500 mg) Ramucirumab. Ramucirumab ist ein mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Mäusezellen (NSO-Zellen) gewonnener, humaner, monoklonaler IgG1 Antikörper. **Sonstige Bestandteile(e) mit bekannter Wirkung:** Jede 10 ml (50 ml) Durchstechflasche enthält etwa 17 mg (85 mg) Natrium. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **4.1 Anwendungsgebiete:** Cyramza ist in Kombination mit Docetaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs nach vorausgegangener Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie. Cyramza ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- oder Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1). Cyramza ist in Kombination mit FOLFIRI (Irinotecan, Folsäure und 5-Fluorouracil) indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom (mKRR) mit Tumorprogress während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin.

Cyramza ist in Kombination mit Docetaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie. **4.3 Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Für Patienten mit NSCLC ist Ramucirumab kontraindiziert, wenn eine Tumorkavitation oder eine Tumorbeteiligung an großen Gefäßen vorliegt (siehe Abschnitt 4.4). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper, ATC-Code: L01XC21. **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile:** Histidin, Histidinmonohydrochlorid, Natriumchlorid, Glycin (E640), Polysorbat 80 (E433), Wasser für Injektionszwecke. **7. INHABER DER ZULASSUNG:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Niederlande, NR, Apothekenpflichtig. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Stand: Januar 2016

Bezeichnung des Arzneimittels: Nephrotrans® 500 mg magensaftresistente Weichkapseln, Nephrotrans® 840 mg magensaftresistente Weichkapseln.

Wirkstoff: Natriumhydrogencarbonat. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine magensaftresistente Weichkapsel enthält 500 mg oder 840 mg Natriumhydrogencarbonat. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Gelbes Wachs, hydriertes Sojaöl (Ph. Eur.), partiell hydriertes Sojaöl (DAB), raffiniertes Rapsöl, (3-sn-Phosphatidyl)cholin aus Sojabohnen, Eisen(II,III)-oxid (E 172), Glycerol 85 %, Gelatine, Lösung von partiell dehydratisiertem Sorbitol (Ph. Eur.), Salzsäure 25 %, Hypromellose, Hydroxypropylcellulose, Talkum, Polyethylenglykol, Methacrylsäure-ethylacrylat-Copolymer (1:1) (Ph. Eur.), Polysorbat 80, Natriumdozylsulfat, Propylenglykol, Glycerolmonostearat, gereinigtes Wasser. Nephrotrans® 500 mg enthält zusätzlich den Farbstoff Titandioxid (E 171). **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung der metabolischen Azidose und zur Erhaltungsbildung gegen erneutes Auftreten der metabolischen Azidose bei chronischer Niereninsuffizienz bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Soja, Erdnuss oder einen der sonstigen Bestandteile. **Metabolische Alkalose, Hypokaliämie, Hypernatriämie, natriumarme Diät, Kinder und Jugendliche.** **Darreichungsform und Packungsgrößen:** Nephrotrans® 500 mg: Packungen mit 100 magensaftresistenten Weichkapseln, Klinikpackungen mit 500 magensaftresistenten Weichkapseln (5x100), Nephrotrans 840 mg: Packungen mit 100 magensaftresistenten Weichkapseln (2x50), Klinikpackungen mit 500 magensaftresistenten Weichkapseln (10x50). **Weitere Informationen betreffend Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.** Pharmakotherapeutische Gruppe: Antazida mit Natriumbicarbonat, ATC-Code: A02AH. Inhaber der Zulassung: Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG, Kuhlweg 37, D-58638 Iserlohn. Vertrieb: Medice Arzneimittel GmbH, Römerstraße 14, A-5400 Hallein, Österreich, eine Tochter der Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG. www.medice.at. Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig. Stand der Information: Februar 2014

Fachkurzinformation JINARC® 15 mg Tabletten, JINARC® 30 mg Tabletten, JINARC® 45 mg Tabletten/JINARC® 15 mg Tabletten, JINARC® 60 mg Tabletten/JINARC® 30 mg Tabletten, JINARC® 90 mg Tabletten/JINARC® 30 mg Tabletten

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 Fachinformation. **Zusammensetzung:** Wirkstoff: Jede Tablette enthält Tolvaptan 15 mg, 30 mg, 45 mg, 60 mg, 90 mg. Sonstige Bestandteile: Maisstärke, Hypromellose, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat, Mikrokristalline Cellulose, Indigokarmin, Aluminiumlack. **Anwendungsgebiete:** Verlangsamung der Progression von Zystenentwicklung und Niereninsuffizienz bei autosomal-dominanter polyzystischer Nierenerkrankung (ADPKD) bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) (Stad. 1-3 zu Behandlungsbeginn mit Anzeichen für rasch fortschreitende Erkrankung). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Tolvaptan oder sonstige Bestandteile; erhöhte Leberenzyme u./o. Anzeichen oder Symptome von Leberschäden vor Behandlung, die Kriterien für dauerhaftes Absetzen von Tolvaptan erfüllen; Volumendepletion; Hypermatriämie; Patienten, die keinen Durst empfinden/nicht auf Durstgefühl reagieren können; Schwangerschaft; Stillzeit. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** noch nicht zugewiesen, ATC-Code: noch nicht zugewiesen. Pharmazeutischer Unternehmer: Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd., Gallions, Wexham Springs, Framewood Road, Wexham, SL3 6PJ – Vereinigtes Königreich. Abgabe: Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen zur sicheren Anwendung, Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen und zutreffendenfalls Angaben über Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Stand der Information: V003, Oktober 2015

allein durch Kombination von Bestrahlung und Transfer allogener MHC-identischer T-Zellen erzielt [17].

Welche Hoffnungen verbinden sich mit einer Immuntherapie? Da sich die Wirkmechanismen dieser Therapieform von denen bisheriger Standardtherapien deutlich unterscheiden, ist insgesamt mit einer Steigerung der Effektivität der Behandlung zu rechnen. Je mehr Wirkmechanismen zusammenkommen, umso schwieriger dürfte es für den Tumor sein, diesen zu entkommen. Insbesondere geht es um Kontrollmechanismen gegen die Metastasierung. Hierfür scheint das Immunsystem mit seiner hohen Spezifität, seiner Omnipräsenz und seiner Gedächtnisfunktion besonders gut geeignet. Schon im tumordränierenden Lymphknoten können Immunreaktionen zu einer Wächterfunktion („sentinel function“) führen. Zur systemischen Immunüberwachung („immune surveillance“) tragen dann zentrale Gedächtnis-T-Zellen in lymphatischen Organen (Lymphknoten, Milz, Knochenmark) und Effektor-Gedächtnis-T-Zellen in peripheren Geweben bei.

Wenn die Metastasierung besser eingedämmt wird, ist zu erwarten, dass sich sowohl das progressionsfreie wie auch das Gesamtüberleben verbessern. In unseren eigenen klinischen Studien lag der Anteil an Patienten, die von einer adjuvanten Immuntherapie in diesem Sinne profitierten bei etwa 30 %. In dieser Größenordnung liegen auch Ergebnisse anderer adjuvanter Immuntherapieverfahren. Selbst in der erwähnten randomisiert-prospektiven Studie mit resezierten Lebermetastasen lag der Anteil an Patienten, die von der Vakzinierung profitierten, noch nach zehnjähriger Nachbeobachtung bei etwas über 30 % [8, 16].

Ein weiterer Gesichtspunkt betrifft das Thema Lebensqualität und Nebenwirkungen. Ein Zurückfahren langwieriger chemotherapeutischer Maßnahmen zugunsten einer Förderung von Immuntherapien sollte auch positive Effekte auf die Lebensqualität und die Fähigkeit zur Berufsausübung haben. Das wäre also nicht nur von gesundheitspolitischer,

sondern auch von volkswirtschaftlicher Relevanz.

Synergismen und Antagonismen

Ein Beispiel für einen synergistischen Effekt zwischen Chemo- und Immuntherapie ist die Nutzung der Lymphozytendepletion durch Chemotherapie. Dadurch werden im Körper des Patienten Zytokine wie IL-7 und IL-15 frei verfügbar, die die Expansion und das Überleben transferierter T-Zellen unterstützen. Durch systematische Optimierung wird der Zeitpunkt des tiefsten Lymphozytenlevels (Nadir) bestimmt, an dem dieser Effekt am besten genutzt werden kann [12].

Bestimmte Zytostatika induzieren in der Tumorzelle die Membranexpression von Calretikulिन und begünstigen dadurch einen immunogenen Tumorzelltod [18]. Dadurch sollten ebenfalls synergistische Effekte mit nachfolgenden Immuntherapien erzielbar sein.

In vielen Fällen aber führt eine lang andauernde Behandlung mit Zytostatika zu einer Suppression und Schädigung des Immunsystems, denn zum Immunsystem gehören auch viele sich in Zellteilung befindende Zellen. Da die Zytostatika nicht zwischen normalen und Tumorzellen unterscheiden, werden z. B. viele Vorläuferzellen der Hämatopoese im Knochenmark geschädigt. Solch ein Effekt wirkt sich natürlich antagonistisch aus, z. B. auf eine Kombination mit aktiv-spezifischer Immunisierung. Während bestimmte Wachstumsfaktoren wie G-CSF und GM-CSF die Regeneration bestimmter myeloider Zelltypen ermöglichen, sind bisher noch keine Faktoren zur Regeneration lymphoider Zellen verfügbar.

Helfen kann in solch einer Situation die Transplantation von Knochenmark bzw. von hämatopoetischen Stammzellen, was bei bestimmten Leukämieerkrankungen (■ Tab. 2) auch angewendet wird. Die Transplantation autologer Stammzellen gehört auch zu den personalisierten Therapieverfahren. Derartige Zellen können nicht nur das hämatopoetische System regenerieren. Es wird daran geforscht, sie auch zur Regene-

ration von Erkrankungen an anderen Organen einzusetzen.

Immuntherapieverfahren sind häufig ohne einschränkende Nebenwirkungen. Eine Ausnahme stellt die Anwendung von Immun-Checkpoint-Inhibitoren dar. Weil hierdurch auch mit der physiologischen Immunkontrolle interferiert wird, kann es zu Autoimmunitätsreaktionen kommen.

Kosten/Nutzen

Kosten

Ein großer Teil der hier vorgestellten neuen Immuntherapeutika sind zugelassene Arzneimittel. Die Entwicklung neuer Wirkstoffe ist ein vielstufiger Prozess, der jeweils nach den neuesten Qualitätsstandards zu erfolgen hat. Die wichtigsten Standards sind *Good Laboratory Practice* (GLP), *Good Manufacturing Practice* (GMP) und *Good Clinical Practice* (GCP).

In Phase-I-Studien wird das Medikament zunächst auf Sicherheit und Verträglichkeit hin untersucht. In einem weiteren Schritt, einer Phase-II-Studie werden die Erkenntnisse aus der Phase-I-Studie zum Beispiel in Hinblick auf die Dosierung an einer etwas größeren Zahl von Patienten überprüft. Ungefähr 25 % der in einer Phase II getesteten Medikamente werden dann in einer Phase-III-Studie an einer großen Anzahl von Patienten mit Bezug auf die Wirksamkeit überprüft. Dabei erfolgt in der Regel ein direkter Vergleich mit der bisherigen Standardtherapie, indem Patienten zufällig in verschiedene Gruppen eingeteilt werden, die entweder die bekannte Behandlung oder die neuartige Behandlung bekommen. Der ganze Prozess dauert ungefähr 12 bis 15 Jahre. Bei erfolgreichem Abschluss der Phase-III-Studie (Nachweis der Effizienz [„efficacy“]) folgt ein Antrag auf Zulassung bei den zuständigen Behörden. Die Prüfung aller Unterlagen und Ergebnisse und die Entscheidung über die Zulassung können dann noch einmal 1 bis 2 Jahre in Anspruch nehmen. Neu zugelassene Arzneimittel sind gewöhnlich patentgeschützt und dem Preiswettbewerb entzogen.

Aber auch nach der Zulassung wird das neue Medikament in Hinblick auf Nebenwirkungen und Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten weiterhin in sog. Phase-IV-Studien (Nachweis der Effektivität [„effectiveness“]) überwacht. Sollten hierbei unerwartet viele oder schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten, kann die Zulassung des Medikaments auch widerrufen werden. Es ist aus all den genannten Gründen verständlich, dass neue zugelassene Medikamente ihren Preis haben.

Nutzen

In Deutschland teilt das Solidarsystem die Risiken, sog-badass sich nicht der Einzelne fragen muss, ob er sich das leisten kann. Dennoch stellt sich auch hier die Frage, ob nicht die immer teurere Krebstherapie bei immer mehr Patienten irgendwann unser Gesundheitssystem sprengt. 2011 veröffentlichte der Deutsche Ethikrat ein Gutachten zu „Nutzen und Kosten im Gesundheitssystem“. In diesem 133-seitigen Schreiben wird die Politik und die Solidargemeinschaft aufgefordert, vorausschauend eine Debatte über gerechte Verteilungskriterien für knappe Mittel zu führen. Da es sich hier um ein kompliziertes und auch sehr heikles Thema handelt, zieht man es in Deutschland vor, die Fragen nach den Kosten der Versorgung zu verdrängen.

In Großbritannien wurde bezüglich der Kosten-Nutzen-Effizienzbewertung eine neue Maßeinheit eingeführt, das QALY, das qualitätskorrigierte Lebensjahr, wobei die durchschnittliche Lebensdauer mit einem Wert für den Allgemeinzustand multipliziert wird. Momentan zahlt der Nationale Gesundheitsdienst der Briten nur Therapien, die maximal 40.000 Euro pro QALY kosten.

Schweden hat schon in den neunziger Jahren eine Liste verabschiedet, in der jeder nachlesen kann, welche Gesundheitsleistungen Priorität haben: Lebensrettung, Prävention, Linderung chronischer Krankheiten, so lautete die Reihenfolge der vordersten Plätze.

In dem bereits erwähnten Gutachten des Deutschen Ethikrats wird detailliert auf Fragen der Nutzenermittlung, der ethischen Probleme bei der Bewertung

von Nutzen und auf den verfassungsrechtlichen Rahmen eingegangen.

Ich möchte daher auf diese Themen nicht erneut eingehen, sondern auf das Thema Chemotherapie und/oder Immuntherapie aus Sicht eines wissenschaftsorientierten Onkologen. Es zeigt sich bei der Übersicht, dass die Entwicklung von Zusatztherapien bei der Krebsbehandlung von relativ unspezifischen chemiebasierten Zellzyklusinhibitoren zu immer spezifischeren immunologischen Verfahren führte. Die spezifischste Form ist letztendlich eine, die individuell auf den spezifischen Tumor abgestimmt ist. Wenn nun Immuntherapieverfahren aufgrund ihrer höheren Spezifität und ihrer Fähigkeit zu immunologischem Gedächtnis und damit zu Langzeiteffekten als eine potenziell überlegene Therapiemodalität angesehen werden müssen, wie können sie dann zum Wohle der Patienten nicht nur als Zusatz, sondern auch als neue Standardtherapie etabliert werden? Das geht wohl nur, indem auf andere, ebenfalls kostenintensive, aber weniger wirksame oder mit mehr Nebenwirkungen verbundene Therapien verzichtet wird. Eine spezifischere Therapie sollte eine weniger spezifische ersetzen. Prof. Gerold Schuler vom Universitätsklinikum Erlangen formulierte diese Erkenntnis schon vor 7 Jahren wie folgt: „Eine schrittweise rationale Entwicklung effektiver Tumorstabilisatoren erscheint machbar, erfordert aber Zeit ... Solche Tumorstabilisatoren werden allerdings wegen der hohen Spezifität („targeted therapy“) und der unikalen Gedächtnisfunktion der T-Zellen („memory“), die eine lang dauernde medikamentöse Therapie überflüssig machen würde, dann die ultimative biologische Therapie darstellen.“ [2].

Das klingt plausibel ist aber schwer umsetzbar. Da ist zum einen der in Studien zu leistende Vergleich zur Standardtherapie, die in den meisten Fällen bereits eine Chemotherapie beinhaltet. Die Immuntherapie hat somit kaum eine Chance, ihr wahres Potenzial zu zeigen. Aus tierexperimentellen Studien weiß ich, dass die Immuntherapie alleine, selbst in Tumorspätstadien, noch zu Komplettremissionen führen kann und

das sehr reproduzierbar, wenn auch unter sehr spezifischen experimentellen Voraussetzungen [16]. Aber dieses Potenzial gilt es, meiner Ansicht nach, in Zukunft auszuschöpfen. Nur wenn sich eine bessere gegen eine weniger gute Therapie durchsetzt und nicht permanent beide Therapieformen zu finanzieren sind, kann bei gesteigerter Kosten-Nutzen-Effizienz eine Explosion der Gesundheitskosten vermieden werden. Auch wenn zu befürchten ist, dass man eine Diskussion dieser Frage, nämlich einer Immuntherapie ohne Chemotherapie (■ Tab. 3, Option 3), lieber verdrängt, so hoffe ich doch, dass dieser Artikel einen begründeten Denkanstoß liefert.

Interessenkonflikte

Prof. Dr. W.-D. Ludwig vom HELIOS Klinikum Berlin-Buch hat mit Kollegen in 2011 in Springer Medizin ein Buch veröffentlicht mit dem Titel „Interessenkonflikte in der Medizin“. Im Vorwort heißt es: „Alle Kollegen waren überzeugt, dass viele Missstände in unserem Gesundheitssystem im engeren oder weiteren Sinne mit Interessenkonflikten zu tun haben. Leider wurde dieses Thema jedoch in Deutschland, im Gegensatz beispielsweise zu den USA, nur in relativ kleinen Kreisen diskutiert und von der Fachöffentlichkeit kaum wahrgenommen.“ Es geht in diesem Buch um Aufklärung, um in Zukunft „verzerrte Urteile („bias“) bei der Zulassung und Verordnung von Arzneimitteln und Medizinprodukten, bei der Durchführung und Interpretation klinischer Studien oder bei der Entwicklung von Leitlinien zu reduzieren und damit mehr Raum zu geben für die Verwirklichung des primären Interesses der Ärzte, nämlich dem Wohl ihrer Patienten zu dienen.“

Interessenkonflikte sind definiert als Situationen, die ein Risiko dafür schaffen, dass professionelles Urteilsvermögen oder Handeln, welches sich auf ein primäres Interesse bezieht, durch ein sekundäres Interesse unangemessen beeinflusst wird [19].

Für Deutschland wird empfohlen, angesichts der hohen zusätzlichen Kosten, die durch die neuen Arzneimittel entstehen, in Fachkreisen und außer-

halb von Interessenvertretern irgendwelcher Richtungen eine Debatte darüber zu führen, wie erreicht werden kann, dass die Effektivität der Krebsbehandlung durch Einbeziehung der Immuntherapie gesteigert wird, damit davon möglichst viele Patienten einen Nutzen haben. Hier müsste eine Kosten-Nutzen-Debatte stattfinden. Dieses wäre zuallererst eine Aufgabe der Politik und Gesellschaft (Bundesministerium für Gesundheit, Bundesärztekammer, Gemeinsamer Bundesausschuss [www.g-ba.de], Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, sowie Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [IQWiG]). Der G-BA ist durch den Gesetzgeber beauftragt, in vielen Bereichen über den Leistungsanspruch der Solidargemeinschaft von etwa 70 Millionen in Deutschland gesetzlich krankenversicherten Menschen rechtsverbindlich zu entscheiden. Zu den Hauptaufgaben des 2004 gegründeten IQWiG gehören z. B. die Bewertung des Nutzens, des Zusatznutzens gegenüber bereits vorhandenen Therapieoptionen und der Kosten-Nutzen-Relation. Es wäre wünschenswert, dass sich auch die Wissenschaft und Fachöffentlichkeit zu dieser Thematik in sachgerechter Weise äußert. Es geht nicht um standesethische Kodizes und Prinzipien, sondern vielmehr um Problemlösungen bei der Umsetzung von Innovation und Effektivitätssteigerung zum Wohle der Patienten. Ein Primat der Chemotherapie gegenüber der Immuntherapie sollte nicht zum Grundprinzip gesetzlicher Krankenversicherungen bei der Kostenerstattung erhoben werden.

Es gibt Einsparmöglichkeiten auch bei Me-too-Produkten, also von Analogpräparaten ohne Zusatznutzen. In den vergangenen 15 Jahren zählten nach Informationen des oben genannten Buches immerhin 39,1 % neuer Arzneimittel in diese Kategorie von Scheininnovationen.

Schlussfolgerungen und Ausblick

Wir befinden uns derzeit bei der Behandlung von Krebserkrankungen in einer Übergangsphase. Die drei klassischen Verfahren Operation, Bestrahlung

und Chemotherapie werden zunehmend mit immuntherapeutischen Verfahren ergänzt und kombiniert. Es ist von daher wahrscheinlich nur eine Frage der Zeit, bis die Immuntherapie sich fest als eine vierte Säule der Krebstherapie etabliert hat. Damit dürfte sich der Anteil an Patienten, die grundsätzlich therapierbar sind, erhöhen. Auch sollten sich die Chancen für ein längerfristiges Gesamtüberleben des einzelnen behandelten Patienten aufgrund der immunologischen Gedächtnisfunktion verbessern.

Es wird in Zukunft auch darum gehen, diese und weitere zu erwartende Fortschritte bei möglichst guter Lebensqualität anbieten zu können. Dazu gehört vor allem eine Verminderung unerwünschter Nebenwirkungen, die nicht nur bei Chemotherapie, sondern auch bei neuen zielgenaueren Therapeutika („small molecules“) auftreten.

Die hohen Kosten für die neuen zugelassenen Arzneimittel waren der Auslöser für die in diesem Artikel diskutierten Fragen. Es wird von entscheidender Bedeutung sein, diese Fragen in Zukunft in einer rationalen und nicht von Interessenkonflikten dominierten Form zu diskutieren, damit unser auf Solidarität basiertes Gesundheitssystem nicht kollabiert.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. V. Schirmmacher

IOZK, Immunologisch Onkologisches Zentrum Köln
Hohenstaufenring 30-32, 50674 Köln, Deutschland
V.Schirmmacher@web.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. V. Schirmmacher gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht und dass V. Schirmmacher keine Unterstützung von Pharmafirmen erhalten hat oder erhält.

Literatur

- Steinhilber D, Schubert-Zsilavecz M, Roth HJ (Hrsg) (2010) Medizinische Chemie. Targets, Arzneistoffe, Chemische Biologie, 2. Aufl. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart
- Huber C, Rammensee HG, Wölfel T, Britten CM (Hrsg) (2008) Krebs-Immuntherapien. Standards und Innovationen. Deutscher Ärzteverlag, Köln
- Feuerer M, Beckhove P, Garbi N et al (2003) Bone marrow as a priming site for T-cell responses to blood-borne antigen. *Nat Med* 9:1151–1157
- Feuerer M, Beckhove P, Bai L et al (2001) Therapy of human tumors in NOD/SCID mice with patient-derived reactivated memory T cells from bone marrow. *Nat Med* 7:452–458
- Schirmmacher V (2015) Durchbrechen von Therapieresistenzen. Therapeutischer Einsatz onkolytischer Viren am Beispiel des Newcastle Disease Virus. *Wien Klin Mag* 18:200–209
- Kobold S, Duewelle P, Schnurr M, Subklewe M, Rothenfusser S, Endress S (2015) Immuntherapie von Tumoren. Aktivierte T-Zellen als neues Behandlungsprinzip. *Dtsch Arztebl* 48:809–815
- Schirmmacher V, Fournier P, Schlag P (2014) Autologous tumor cell vaccines for post-operative active-specific immunotherapy of colorectal carcinoma: long-term patient survival and mechanism of function. *Expert Rev Vaccines* 13(1):117–130
- Schirmmacher V (2015) Oncolytic Newcastle disease virus as a prospective anti-cancer therapy. A biologic agent with potential to break therapy resistance. *Expert Opin Biol Ther* Oct 5:1–15
- Fournier P, Schirmmacher V (2013) Oncolytic Newcastle Disease Virus as Cutting Edge between Tumor and Host. *Biology (Basel)* 2(3):936–975
- Marchini A, Scott EM, Rommelaere J (2016) Overcoming barriers in oncolytic virotherapy with HDAC inhibitors and immune checkpoint blockade. *Viruses* 8,9. doi:10.3390/v8010009
- Kalos M, Levine BL, Porter DL et al (2011) T cells with chimeric antigen receptors have potent antitumor effects and can establish memory in patients with advanced leukemia. *Sci Transl Med* 3:95ra73
- Dudley ME et al (2005) Adoptive cell transfer therapy following non-myeloablative but lymphodepleting chemotherapy for the treatment of patients with refractory metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 23:2346–2357
- Schirmmacher V (2015) Cancer-reactive memory T cells from bone marrow: Spontaneous induction and therapeutic potential (Review). *Int J Oncol*. doi:10.3892/ijo.2015.3197
- Schuetz F, Ehler K, Ge Y et al (2009) Treatment of advanced metastasized breast cancer with bone marrow-derived tumour-reactive memory T cells: a pilot clinical study. *Cancer Immunol Immunother* 58:887–900
- Steiner HH, Bonsanto MM, Beckhove P et al (2004) Antitumor vaccination of patients with glioblastoma multiforme: a pilot study to assess feasibility, safety, and clinical benefit. *J Clin Oncol* 22:4272–4281
- Schulze T, Kemmer W, Weitz J et al (2009) Efficiency of active-specific immunization with Newcastle disease virus modified tumor cells in colorectal cancer patients following resection of liver metastases: results of a prospective randomized trial. *Cancer Immunol Immunother* 58:61–69
- Schirmmacher V (2014) Complete remission of cancer in late-stage disease by radiation and transfer of MHC-matched immune T cells: lessons from GvL studies in animals. *Cancer Immunol Immunother* 63:535–543
- Kroemer G, Galuzzi I, Kepp O, Zitvogel I (2013) Immunogenic cell death in cancer therapy. *Annu Rev Immunol* 31:51–72
- Lieb K, Klemperer D, Koch K et al (2010) Eine Befragung niedergelassener Fachärzte zum Umgang mit Pharmaver tretern. *Dtsch Arztebl* 107(22):392–398