

# Mit zusätzlichen Therapieoptionen die Wirkung von Checkpoint-Inhibitoren – die neuen Hoffnungsträger der Onkologie – steigern!

Moderne Immuntherapien mit Checkpoint-Inhibitoren bringen Langzeitüberlebensraten, wie sie vor wenigen Jahren noch undenkbar waren

**Dr. Wilfried Stücker**  
**Prof. Dr. Stefaan Van Gool**

Neue Antikörpertherapien (Checkpoint-Inhibitoren) unterstützen das Immunsystem bei der Bekämpfung des Tumorwachstums. Der erste Checkpoint-Inhibitor Yervoy® (Ipilimumab) wurde im November 2013 für den fortgeschrittenen Hautkrebs in Europa zugelassen [1], weitere Antikörper dieser Art wie OPDIVO® (Nivolumab) und Keytruda (Pembrolizumab) [2] erhielten die Zulassung Mitte 2015. Diese Antikörpertherapie zeigt aber nur eine Wirkung, wenn eine Immunreaktion gegen Tumorzellen vorhanden ist, daher können diese Therapieoptionen mit Vakzinationstherapien sinnvoll unterstützt werden und umgekehrt.

Bisher hatten Patienten mit Melanomen, die bereits gestreut hatten, bei einer Chemotherapie nur geringe Überlebenschancen. Die Hälfte der Patienten war nach knapp 11 Monaten gestorben, nur 5% hatten eine Prognose von mehr als drei Jahren. Bei der neuen Methode bleiben 70% der Patienten am Leben, berichtet Frau Prof. Bernhard, Chefin der Onkologie am Klinikum Darmstadt, im Darmstädter Echo, Ausgabe vom 27.4.2016.

Bei Checkpoint-Inhibitoren handelt es sich um Antikörper, die eine Manipulation des Immunsystems durch Tumorzellen verhindern sollen.

Um überschießende Reaktionen des Immunsystems (T-Lymphozyten) zu verhindern, verfügt das Immunsystem über eine Reihe von Mechanismen. Tumore missbrauchen diese Immunkontrollpunkte oder auch Checkpoints, um die gegen sie gerichtete Immunabwehr außer Kraft zu setzen.

Es gibt bereits mehrere Vertreter der neuen Immuntherapeutika, exemplarisch wird nachfolgend das Wirkprinzip von Inhibitoren des PD-1-Rezeptors, (Nivolumab und Pembrolizumab) beschrieben.

Die Aktivierung von PD-1 (Programmed Death-1) löst bei T-Lymphozyten die Apoptose aus. Der PD-1-Rezeptor, der auf der Oberfläche der T-Zellen sitzt, wird durch Bindung der auf Tumorzellen exprimierten Liganden PD-L1 und PD-L2 aktiviert und hindert daraufhin die Immunzelle daran, die Krebszelle zu attackieren.

Die Krebszelle entkommt so der zytotoxischen Immunreaktion.

Checkpoint-Inhibitoren können das verhindern: Sie hemmen die Signalwege, lösen also gewissermaßen die Bremsen der zytotoxischen T-Zellen und geben damit der Körperabwehr wieder die Möglichkeit, den Tumor zu attackieren [3].

## Erste Therapieerfolge

Die neuen Antikörper werden stark beforscht und erste Ergebnisse werden derzeit auf internationalen Kongressen vorgestellt. Tatsächlich geben diese Anlass zu großer Hoffnung.

„Die Kraft des Immunsystems war lange bekannt. Es fehlten nur bislang die Hebel, um sie gegen den Tumor zu richten“, erklärte Professor Dr. Dirk Schadendorf vom Universitätsklinikum Essen, Vorsitzender der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie, auf dem Deutschen Hautkrebskongress in Frankfurt am Main. Mit den Checkpoint-Inhibitoren scheint genau das gelungen zu sein. Vielversprechende Studiendaten liegen für das maligne Melanom, für urologische Tumoren, das nicht kleinzellige Lungenkarzinom und weiteren Tumorentitäten vor. „Wir gehen derzeit davon aus, dass sich die Immun-Checkpoint-Kontrolle bei vielen Tumoren, auch bei soliden Entitäten, als eine neue Säule der Krebstherapie etablieren wird“, so Schadendorf bei einem vom Pharmaunternehmen MSD unterstützten Symposium.

Der erste Vertreter der neuen Immuntherapeutika Ipilimumab (Yervoy) ist bereits seit drei Jahren auf dem Markt und bei Patienten mit inoperablem malignem Melanom indiziert. Durch diesen CTLA-4-Hemmer

konnten die Langzeit-Überlebensraten erstmals deutlich gesteigert werden.

Noch bessere Wirkungen zeigen die Inhibitoren des PD-1-Rezeptors, Nivolumab und Pembrolizumab.

Professor Dr. Antoni Ribas, Hämatonkologe aus Los Angeles präsentierte Daten, die eine Wirksamkeit dieser Antikörper bei bis zur Hälfte der Patienten mit meta-stasiertem Melanom zeigen. In einer Studie, in der Pembrolizumab als Monotherapie bei 411 Patienten eingesetzt wurde, lebten nach 18 Monaten noch 62 Prozent der Patienten. „Prinzipiell schlug die Therapie rasch an, selbst bei großen Tumormassen“. Weil die Therapieansätze so neu sind, könne man über Langzeiterfolge bei bereits gestreutem Hautkrebs noch nichts Definitives sagen, „aber wir gehen davon aus, dass die Überlebensrate bald bei 40 Prozent liegen kann“.

Frau Prof. Bernhard berichtet von nicht unerheblichen Nebenwirkungen, so dass von keiner sanften Therapie gesprochen werden kann. Die Anwendung von Nivolumab kann von Durchfall sowie schweren Lungen- und Hautentzündungen begleitet werden. Auch Todesfälle gab es zu Beginn schon. Deshalb so Bernhard müssten die Nebenwirkungen aufmerksam und langfristig beobachtet werden, um diese so gut wie möglich abzufangen.

### Die Vorteile scheinen zu überwiegen

Mit den Checkpoint-Inhibitoren stehen erstmals eine Therapieoptionen zur Verfügung, mit denen eine Immuntherapie selbst im fortgeschrittenen Tumorstadium noch nachhaltige therapeutische Effekte erzielen kann.

Auch die Gefahr einer Resistenzbildung scheint gering. Die Wirkmechanismen der neuen immunologischen Therapieansätze sind unabhängig von genetischen Veränderungen der Tumorzellen. Während zielgerichtete Therapien (Target-Therapien z.B. small molecules) nach einiger Zeit ins Leere laufen, weil Mutationen unter der Therapie auftreten, häufig sekundäre Resistenzen der Tumorzellen gegenüber diesen Therapien induzieren, sind bei diesen Immuntherapien solche Resistenzen nicht zu erwarten.

Die neuen Checkpoint-Inhibitoren sind, wie alle neuen Therapien in der Onkologie, sehr teuer. Es besteht große Hoffnung, dass die Checkpoint-Inhibitoren auch bei weiteren Tumorerkrankungen Erfolge zeigen und eine Zulassung erhalten. Allerdings stellt ein breiter Einsatz der neuen Therapien die Versorgungssysteme vor große Herausforderungen. Umso wichtiger ist es, die Heilungserfolge weiter zu steigern, so dass parallel zu den Kosten für die Checkpoint Inhibitoren Einsparungen für andere Therapien und Krankenhausaufenthalte gegengerechnet werden können.

### Neue Optionen, die Wirkung zu steigern

Ein Schwachpunkt der Therapie ist, dass die PD-1-Antikörper und solche, die sich gegen die PD-Liganden richten, nur zytotoxische T-Lymphozyten aktivieren, die sich bereits direkt im Tumorgewebe befinden. Es wandern nur Tumor-spezifische zytotoxische T-Lymphozyten ins Tumorgewebe, also nur spezifisch informierte T-Zellen. In der Regel sind diese Immunzellen nicht ausreichend vorhanden, weil ein Tumor sich unter einer effektiven Tumor-spezifischen Immunantwort nicht etablieren hätte können.

Hier gibt es ein großes Potential, die Heilungsraten deutlich zu verbessern.

Neben spezifischen immunologischen Ursachen können zahlreiche unspezifische Gründe die Funktionsfähigkeit des Immunsystems zusätzlich beeinflussen. Das Immunsystem ist vom Allgemeinzustand des Organismus abhängig, starke körperliche Belastungen, Schadstoffe, chronische Entzündungen und Stress beeinträchtigen die Funktionen des Immunsystems.

Entscheidend ist, dass das Immunsystem die Tumorzellen erkennt und als „gefährlich oder fremd“ eingestuft. In der Regel fehlen diese tumorspezifischen zytotoxischen T-Zellen.

Interessant ist auch, dass sich Tumorzellen vor dem Angriff von Immunzellen durch die Bildung von Milchsäure schützen können [4]. Im Bereich des Tumors entsteht ein saures Milieu, in dem Immunzellen inaktiviert werden.

Liegen solche Funktionsstörungen vor, zeigen Checkpoint-Inhibitoren keine oder nur eine eingeschränkte Wirkung.

Ergänzende Therapieoptionen zur Behandlung mit Checkpoint-Inhibitoren

- Bluttests können erste Informationen über die generelle Aktivität des Immunsystems liefern. Ist diese eingeschränkt, kann die Aktivität durch zusätzliche Therapien gesteigert werden.
- Die Verwendung von Patienten eigenem Tumormaterial kann genutzt werden, damit die Tumorzellen wieder für Immunzellen erkennbar werden.
- Einsatz von Therapien, um die Bildung von Milchsäure zu stoppen. In Verbindung mit Tumormilieu-Therapien wird der Tumor wieder zugänglich für Immunzellen.

Eine Kombination dieser Maßnahmen wird dazu führen, dass deutlich mehr Patienten von einer Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren und anderen Immuntherapien profitieren als bisher.

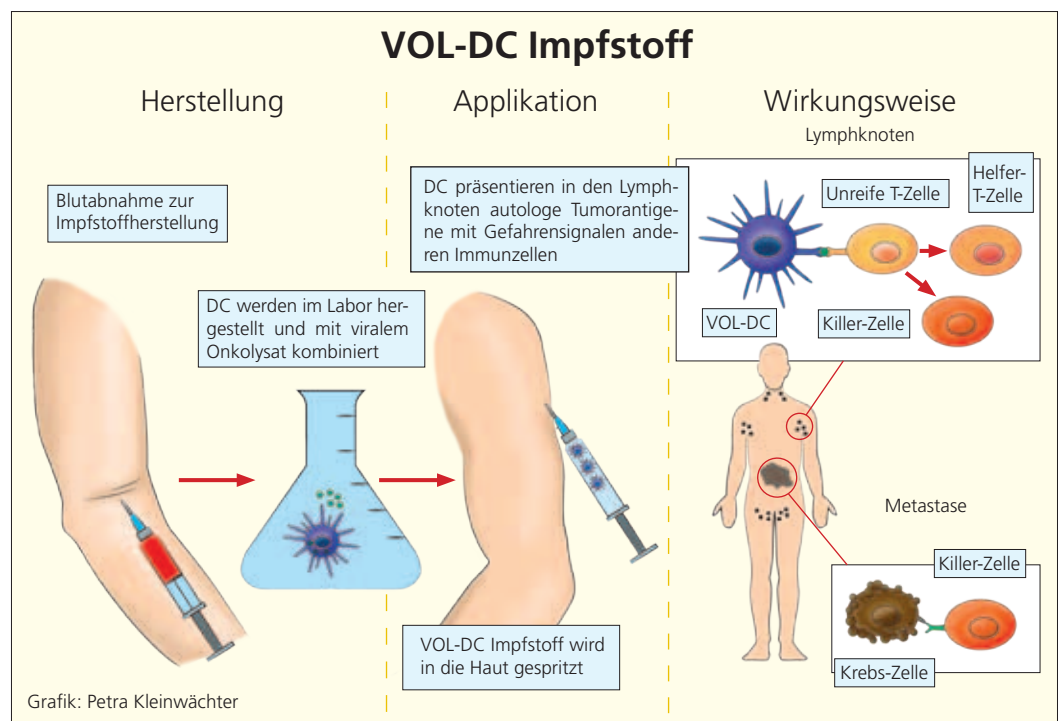
## 1. Einsatz eines Impfstoffes

Mit der Herstellung bzw. der Nutzung eines autologen Tumor-Impfstoffes soll das Immunsystem angeleitet werden, Tumorzellen zu erkennen und zu beseitigen. Hierfür sollte man vor der operativen Entfernung des Tumors mit einem spezialisierten Zentrum Kontakt aufnehmen, damit das Tumorzellmaterial zur Antigenherstellung genutzt werden kann. Denn nur das eigene Tumormaterial kann die genaue Information über den immer individuellen Tumor passgenau liefern. Heute ist bekannt das solide Tumore eine sehr heterogen Struktur aufweisen, in einem soliden Tumor wurde bis zu 50 unterschiedliche Tumorstammzellmutationen gefunden [5]. Aus diesem Grund ist es wichtig, das so viel Tumorzellmaterial wie möglich zur Antigenherstellung genutzt wird, damit eine breite Antigenpräsentation eine nachhaltige zytotoxische Memory-T-Zellantwort initiieren kann.

Vor der Impfung sollte eine Funktionsanalyse des Immunsystems durchgeführt werden, um mögliche immunologische Störungen zu erkennen und begleitend zu therapieren, damit eine optimale Immunantwort mit dem Tumorimpfstoff sichergestellt wird.

Ziel der Impfung ist es, dass das Immunsystem die Tumorzellen erkennt und gegen die Tumorzellen gezielt Abwehrreaktionen einleitet. Damit die Immunzellen die Tumorzellen erkennen können, muss eine spezielle Informationsübertragung stattfinden.

Hierfür werden aus einer Blutprobe des Patienten Monozyten isoliert, die in vitro zu Antigen-präsentierende-Zellen (APC) sogenannte dendritische Zellen (DC) generiert werden. Die DC werden während ihrer Reifung mit den zuvor hergestelltem immunogenen autologen Tumorantigenen, einem Tumorlysat beladen.



**Abb. 1** Schema zur Herstellung, Applikation und Wirkungsweise des Impfstoffs VOL-DC. Entnommene Tumorzellen des Patienten werden in Zellkultur mit einem onkolytischen (tumorzerstörenden) Virus infiziert und in Lösung gebracht (lysiert). Zur Herstellung des Impfstoffs wird das Onkolytat nun mit Spezialzellen desselben Patienten (dendritischen Zellen, DC) kombiniert. Die DCs verarbeiten das Onkolytat so, dass bestimmte Bestandteile davon, sog. Tumorantigene, für andere Immunzellen (T-Zellen) erkennbar werden. Zusätzlich vermittelt der Impfstoff wichtige Aktivierungssignale für die T-Zellen. Wirkungsweise: Von der Injektionsstelle der Haut wandern die DCs in den nächstgelegenen Lymphknoten, um dort eine Anti-Tumor-Immunantwort zu initiieren. Naive T-Zellen, die noch nie Kontakt mit einem Antigen gehabt haben, die aber einen Rezeptor haben, der zu einem Tumorantigen passt, werden mit den VOL-DCs interagieren und aktiviert. Sie reifen zu T-Helferzellen oder zu T-Killerzellen, vermehren sich, verlassen den Lymphknoten und suchen den ganzen Körper nach Tumorzellen ab. Haben sie bei einer Metastase die Tumorantigene wieder erkannt, werden die Tumorzellen dort attackiert. Danach patrouillieren tumorantigenspezifische Gedächtniszellen im Körper und überwachen ihn weiterhin gegen Metastasenwachstum

Sollte kein autologes Tumorzellmaterial zur Antigenherstellung zur Verfügung stehen kann eine weitere Möglichkeit der Antigengewinnung genutzt werden. Hierbei werden die dendritischen Zellen mit immunogenen Mikropartikeln beladen. Diese immunogenen Mikropartikel (Zell-Vesikel, apoptotische Körperchen, Hitzeschockproteine) werden aus dem peripheren Blut nach mehr tägiger Kombinationsbehandlung mit onkolytischen Viren unter Radio-Frequenz-Hyperthermie gewonnen.

Die Verwendung des onkolytischen Virus, in diesem Fall das Newcastle Disease Virus (NDV) spielt bei dieser Therapie eine entscheidende Rolle. Dieser Virus ist für den Menschen unschädlich, da er sich lediglich in menschlichen Tumorzellen vermehren kann. Durch die Infektion tragen die Tumorzellen anschließend den Virus. Die Immunzellen sind nach der Impfung in der Lage, Tumorzellen mit infiziertem Virus zu erkennen und Abwehrreaktionen einzuleiten.

Dendritische Zellen müssen autologe Tumorantigene immer zusammen mit Gefahrensignalen präsentieren. Ansonsten besteht die Gefahr, dass die dendritischen Zellen das Antigen als körpereigenes wahrnehmen und bei der Präsentation eine Toleranz induzieren und damit die Abwehrreaktion des Immunsystems verhindern.

Der so hergestellte autologe Tumorimpfstoff (VOL-DC-Vakzine) wird in die Haut des Patienten appliziert [6]. Die dendritischen Zellen präsentieren anschließend im lymphatischen System anderen Immunzellen (T-Zellen) die aufgenommenen Tumor- und Virusstrukturen. Daraufhin vermehren sich die spezifischen T-Zellen und suchen als Tumor-spezifische zytotoxische T-Zellen den gesamten Organismus nach den erlernten Zielstrukturen, Tumor- und Virusantigene, ab.

In der Regel wird die Impfung einmal wiederholt.

Ein Teil der informierten T-Zellen wandert ins Knochenmark und bilden dort ein immunologisches Gedächtnis. Im Falle eines späteren erneut beginnenden Metastasenwachstums werden diese Memory-T-Zellen aktiviert und hemmen das erneute Tumorwachstum.

Mit modernen Labortests lässt sich überprüfen, ob die Therapie erfolgreich ist. Dazu werden T-Zellen vor und nach der Impfung isoliert und deren Reaktion gegen Tumorzelllinien gemessen. So lässt sich erkennen, ob das Immunsystem gelernt hat, gegen Tumorzellen vorzugehen.

## 2. Milieutherapie

Eine weitere Voraussetzung für eine erfolgreiche Immunantwort ist, dass die T-Zellen in den Tumor einwandern können. Bei einem sauren Tumormilieu ist es Immunzellen nicht möglich ins Tumorgewebe einzuwandern.

In diesem Fall ist es erforderlich, therapeutisch auf die Produktion von Milchsäure einzuwirken und gleichzeitig über eine Milieu-Therapie vorhandene Milchsäure zu beseitigen.

Eine ketogene Ernährung kann die Milchsäurebildung von Tumorzellen verhindern, Infusionslösungen sollten eingesetzt werden, um Entsäuerungsprozesse zu unterstützen.

Eine weitere mögliche Therapie zur Aktivierung des Immunsystems stellt die moderate Ganzkörperhyperthermie dar. Je nach Ergebnis der Analysen sind aber auch modulierende Therapien notwendig, mit denen sichergestellt werden soll, dass die für die Impftherapie benötigten Immunzellen in ausreichender Anzahl und Funktion vorhanden sind.

### Effekte

Der Einsatz der vorgestellten Therapien erhöht die Chancen, dass es den Tumor-spezifischen zytotoxischen T-Lymphozyten gelingt, in das Tumorgewebe einzuwandern. In diesem Fall bleibt den Tumorzellen nur noch die Strategie, die gegen sie gerichtete Immunabwehr außer Kraft zu setzen.

Genau hier und erst in dieser Phase setzen die Checkpoint-Inhibitoren an und verhindern, dass Tumorzellen Immunzellen blockieren. Immunzellen können Ihre Aufgaben übernehmen und die Tumorzellen zerstören.

Deutlich mehr Patienten werden in Zukunft von Immuntherapien profitieren, wenn einzelne Therapieoptionen miteinander kombiniert werden. Damit lassen sich Störungen beseitigen, die den Erfolg einzelner Therapien bisher noch verhindert.

Dr. Wilfried Stücker

Prof. Dr. Stefaan Van Gool

Immunologisch-onkologisches Zentrum Köln

### Literatur

- [1] Europäische Kommission. Community register of medicinal products for human use. Verfügbar unter: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h698.htm>
- [2] PM Merck / MSD (22. Juli 2015): European Commission Approves Merck's Anti-PD-1 Therapy, KEYTRUDA® (pembrolizumab), for Both First-line and Previously-treated Patients with Advanced Melanoma

- [3] *Front Immunol.* 2013 Dec 3;4:417. doi: 10.3389/fimmu.2013.00417. *Clinical Implications of Co-Inhibitory Molecule Expression in the Tumor Microenvironment for DC Vaccination: A Game of Stop and Go.* Vasaturo A1, Di Blasio S1, Peeters DG1, de Koning CC1, de Vries JM2, Figdor CG1, Hato SV1
- [4] *Einfluss der Tumormetaboliten 5'-Deoxy-5'-Methylthioadenosin und Milchsäure auf humane Monozyten* Peter, Katrin (2012) *Einfluss der Tumormetaboliten 5'-Deoxy-5'-Methylthioadenosin und Milchsäure auf humane Monozyten.* Dissertation, Universität Regensburg
- [5] „Cancer stem cells tracked“ in *Nature* 488, S. 13–14, 2012
- [6] *Durchbrechen von Therapieresistenzen - Therapeutischer Einsatz onkolytischer Viren am Beispiel des Newcastle Disease Virus.* Wiener klinischen Magazin Oktober 2015 Volker Schirmacher, IOZK – Immunologisch Onkologisches Zentrum Köln, Köln, Deutschland DOI 10.1007/s00740-015-0070-5 © Die Autor(en) 2015. Dieser Artikel ist auf Springerlink.com mit Open Access verfügbar.

