



## IMMUNTHERAPIE

POLITIK

**Nobelpreis für Medizin: Lahme Abwehr scharf machen**

Dtsch Arztebl 2018; 115(40): A-1736 / B-1463 / C-1449

Lenzen-Schulte, Martina; Grunert, Dustin

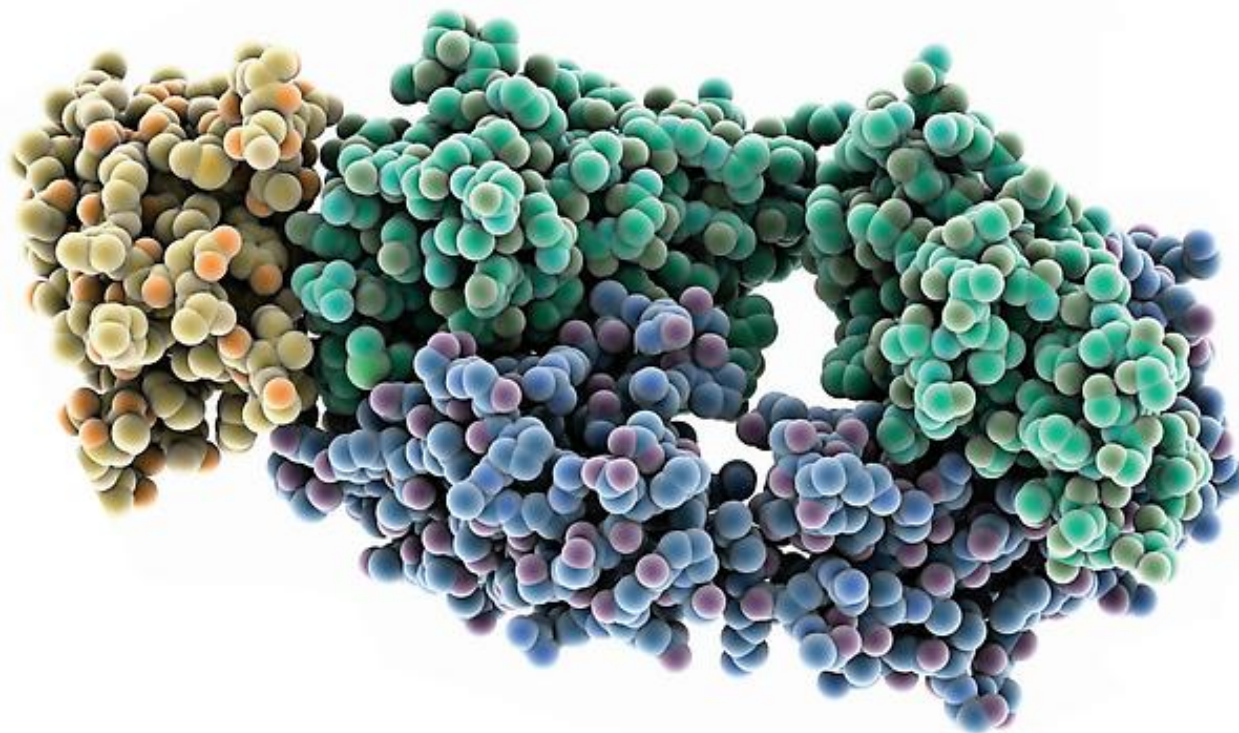
Artikel

Abbildungen &amp; Tabellen

Briefe &amp; Kommentare

Statistik

Der diesjährige Medizinnobelpreis geht an zwei Forscher, die nicht nur wichtige Prinzipien der Tumorbwehr klärten. Diese wurden auch rasch in innovative Immunkrebstherapien umgesetzt.



An der gelben PD-1-Domäne ist der Antikörper Pembrolizumab angelagert mit der leichten Kette (blau) und der schweren Kette (grün). Foto: Laguna Design / Science Photo Library

Der Körper kann den Krebs letztlich nur selbst besiegen. Die Verleihung des diesjährigen Medizinnobelpreises an James P. Allison und Tasuku Honjo zollt dem Tribut: Die von ihnen entwickelte „Inhibition der negativen Immunregulation“ befähigt wie kein anderes Prinzip die körpereigenen Abwehrzellen dazu, Tumorzellen zu eliminieren.

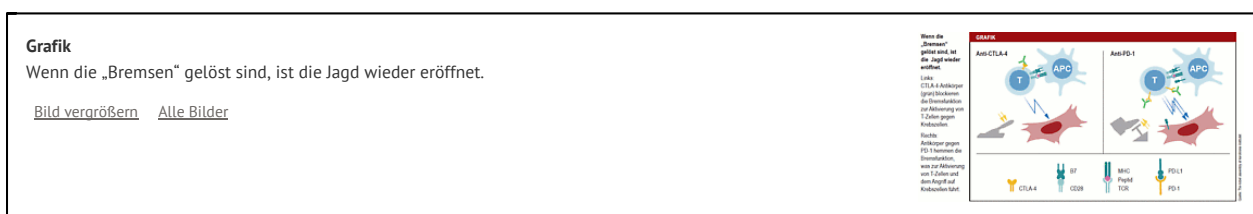
Vorausschicken muss man, dass das Lahmlegen der Immunabwehr mit zu den geschicktesten Überlebensstrategien der Krebszellen gehört. Eine der Schaltstellen hierfür ist das Protein CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) auf der Oberfläche der T-Zellen. Es zählt zu der Gruppe von Immun-Checkpoint-Rezeptoren, die die T-Zell-Antwort modulieren. Sie aktivieren T-Zellen, wenn eine antigenpräsentierende Zelle diese adressiert. Tumorzellen nutzen das aus und regulieren die Immunantwort „negativ“, sie entfliehen ihr, indem sie T-Zellen über CTLA-4 ausbremsen. Wer diese Bremse löst, gibt der Abwehr ihren Biss zurück. Allison verdanken wir nicht nur die Hypothese, dass sich dies zur Tumorthherapie nutzen ließe. Er führte auch den Nachweis, dass sich nach gezielter CTLA-4-Blockade die Immunreaktion gegen Tumore verstärken lässt. 2000 wurde der erste humanisierte Anti-CTLA-4-Antikörper Ipilimumab entwickelt und bereits 2011 als erster Checkpoint-Inhibitor zur Therapie des malignen Melanoms zugelassen. Inzwischen gibt es eine ganze Reihe zugelassener Immuntherapeutika, die exakt auf diesem Prinzip beruhen.

Die zweite Gruppe von Immun-Checkpoint-Inhibitoren, die bereits in zahlreiche Medikamente mündete, betrifft den ebenfalls negativ regulierenden PD-1-Checkpoint (programmed death 1). Vergleichbar mit CTLA-1 wird PD-1 auf T-Lymphozyten, aber auch auf natürlichen Killerzellen und B-Zellen exprimiert. Er schränkt Entzündungsreaktionen in peripheren Organgeweben ein und beugt Autoimmunreaktionen vor. Infolgedessen ist er dafür zuständig, im Mikromilieu der unmittelbaren Tumorumgebung für Toleranz zu sorgen.

In den frühen 1990er-Jahren erforschte Honjos Gruppe an der Kyoto-Universität die Rolle des PD-1 beim programmierten Zelltod. Er vermutete, dass PD-1 zusätzlich eine Schaltstelle für die Immunabwehr sei. Tumore nutzen PD-1-Liganden (PD-1-L), um eine Anti-Tumorreaktion zu unterbinden – was dank eines ambitionierten, von Honjo angestoßenen Forschungsprogramms schließlich aufgeklärt wurde. Der erste gegen PD-1 gerichtete Antikörper in klinischer Entwicklung war Nivolumab. Es ist bereits in vorderster Front bei der Therapie von Lungenkrebs angekommen und inzwischen ebenso wie Pembrolizumab zur Therapie zahlreicher Tumore zugelassen.

Pembrolizumab ist darüber hinaus seit 2017 als Therapie der letzten Wahl bei allen metastasierten soliden Krebsarten einsetzbar, sofern sie eine ausgeprägte Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) oder einen Mangel an DNA-Mismatch-Reparaturproteinen (dMMR) aufweisen. Damit ließ die FDA erstmals ein Medikament organübergreifend für alle Tumore allein auf der Grundlage eines gemeinsamen Biomarkers zu.

14 Jahre nachdem ein Patient den ersten Anti-CTLA-4-Antikörper erhalten hat und zwölf Jahre nach der ersten Anti-PD-1-Therapie kombinieren Ärzte bereits beide Prinzipien erfolgreich miteinander. Das hat sich etwa beim malignen Melanom aber auch beim Nierenzellkarzinom als noch erfolgreicher erwiesen.



Naturgemäß bleibt ein solcher Eingriff in zentrale Immunmechanismen nicht ohne Nebenwirkungen. Diese sind häufig, darunter Müdigkeit, Inappetenz, Fieber und Schlafstörungen. Auch Hautreaktionen, etwa leichte Exantheme, werden oft beobachtet. Des Weiteren sind Funktionsstörungen der Schilddrüse, der Nebennieren und der Hypophyse typisch. Schwere Kolitiden treten bevorzugt unter CTLA-4-Inhibition auf. Eine Thyreoiditis kommt bei beiden Ansätzen in ähnlicher Frequenz vor. Unlängst beobachteten Rheumatologen zudem unter Ipilimumab und Nivolumab Autoimmunreaktionen – in Form von Gelenksbeschwerden und einer Sicca-Symptomatik.

Während die Nebenwirkungen in der Regel beherrschbar sind, sind es vor allem zwei Umstände, die den Enthusiasmus bremsen. Erstens sprechen nur rund 20 bis 50 Prozent der Patienten auf die Immuntherapien an. Zweitens sind sie extrem teuer. Pro Jahr und Patient belaufen sich die Kosten mitunter auf mehr als 100 000 Euro, Kombinationen potenzieren dies. Bedenkt man die demografische Entwicklung, aber vor allem die Zahl der Checkpoint-Inhibitoren in der Pipeline der Hersteller, dann wird dies mit den herkömmlichen Finanzierungsmodellen nicht mehr zu stemmen sein.

Die Tatsache, dass längst nicht alle Patienten profitieren, ist ein weiterer Nachteil, dem man derzeit nur zum Teil begegnen kann. Es hängt unter anderem mit der Anzahl der Mutationen in den Tumoren zusammen. So zählt beispielsweise das nichtkleinzellige Bronchialkarzinom (NSCLC) zu den Tumoren mit der höchsten Mutationsrate, was es zu einem besonders guten Kandidaten für die Behandlung mit einem Inhibitor von PD-1 oder CTLA-4 macht. Hier prüft man intensiv, ob etwa die Selektion aufgrund der Stärke der PD-1-Expression die Ergebnisse verbessert. Für den Einsatz in der Erstlinientherapie ist eine solche Prüfung bereits obligat. Was die Vorhersage der Response angeht, so ist noch vieles unklar und wird derzeit intensiv beforscht. Wenn man weiß, wer anspricht, erspart das jenen, die nicht profitieren, eine unnötige Behandlung und dem Gesundheitssystem Kosten.

Die gute Nachricht ist außerdem, dass die Immuntherapie gut wirkt, wenn sie wirkt. Beim Lungenkrebs zum Beispiel sind Studien zufolge nach drei Jahren Nachbeobachtung noch knapp 20 Prozent der so behandelten Patienten am Leben, während es unter Chemotherapie nur rund neun Prozent sind. Das hat sich herumgesprochen. Vor allem die Patienten seien „maximal enthusiastisch“, so beschrieben es Kliniker auf Kongressen in den vergangenen Jahren immer wieder. Das liegt nicht zuletzt daran, dass die Patienten nach anderen Therapieversuchen in diese Form der Immuntherapie ihre letzten Hoffnungen setzen.

Zahlreiche Patienten stellen sich vor und wollen die Therapien bereits vor der Zulassung anwenden. Derzeit sind Immuntherapien für mehr als 30 Tumorentitäten in der Testung, darunter zum Beispiel schwer behandelbare Tumore wie das tripelnegative Mammakarzinom.

Prof. Dr. med. Wolfgang Wick, Ärztlicher Direktor der Abteilung Neuroonkologie am Universitätsklinikum Heidelberg, warnt indes: „Beim Glioblastom hat sich gezeigt, dass die anfängliche Euphorie verfrüht war“, erläutert er. Wenige Patienten haben auf die Checkpoint-Inhibition angesprochen, im Vergleich zu herkömmlichen Therapien war das Überleben zudem nicht verlängert. „Jetzt therapieren wir nur jene Patienten, die entsprechende Marker aufweisen“. Außerdem testen sie die Substanzen zusammen mit einer Anti-Tumor-Impfung: „Von einer solchen Kombination versprechen wir uns deutlich mehr“, so Wick. Es gibt kaum einen Therapiemarkt, in dem die Patienten derart rasch mit ihren Anfragen nach speziellen Medikamenten reagiert haben wie im Falle der Checkpoint-Inhibition. Wick vermutet: „Es steht zu erwarten, dass die Nachricht vom Nobelpreis die Nachfrage wieder befördern wird.“

*Dr. med. Martina Lenzen-Schulte*

*Dustin Grunert*

---

### Die Medizinnobelpreisträger 2018

**James P. Allison** wurde 1948 in Alice, Texas geboren. Er ist Professor am MD Anderson Cancer Center in Houston. Ursprünglich hatte er nicht geplant, an Krebs zu forschen, sondern nur an T-Zellen, „diese unglaublichen Zellen, die durch unseren Körper reisen und uns beschützen.“





Fotos: picture alliance

**Tasuku Honjo** wurde 1942 in Kyoto geboren und lehrt dort seit 1984 an der Universität. Der heute 76-Jährige will auch nach der Auszeichnung mit dem Nobelpreis für Medizin noch eine Weile weiterforschen. Er möchte, dass „damit noch mehr Kranke geheilt werden können“.

---

Alle Rechte vorbehalten. [www.aerzteblatt.de](http://www.aerzteblatt.de)