

© USTAS / STOCK.ADOBE.COM

IMMUNONKOLOGISCHE THERAPIE

# PD-1-Checkpoint-Hemmer: ein Meilenstein in der Krebstherapie

von Silke Wedekind

Immunonkologische Wirkstoffe können das körpereigene Immunsystem wieder in die Lage versetzen, Krebszellen zu bekämpfen. Sie sind meist verträglicher als Chemotherapeutika.

**O**hne Immunsystem könnte der Mensch nicht leben: Es schützt den Organismus vor dem Eindringen von Mikroorganismen oder potenziell schädlichen Stoffen und beseitigt diese aus dem Körper. Die T-Zellen des Immunsystems sind zugleich gegen krankhaft veränderte körpereigene Zellen aktiv. So bewahren sie den Menschen prinzipiell auch vor Tumoren [1]. Allerdings können sich Krebszellen dieser Überwachung durch das Immunsystem auf verschiedene Weise entziehen: Zum Beispiel, indem sie die vorhandene Abwehrreaktion aktiv unterdrücken oder sich mit Hilfe bestimmter Proteine auf ihrer Oberfläche tarnen [1, 2].

Eines dieser Oberflächenproteine ist PD-L1. Dieses kann an den PD-1-Rezeptor der T-Zellen binden, wodurch es zu einer Hemmung der Immunantwort kommt.

Die PD-1-Rezeptoren der T-Zellen stellen somit wichtige Kontrollpunkte des Immunsystems dar, die auch als Immun-Checkpoints bezeichnet werden. Durch diese kann die Immunantwort reguliert werden. Das ist wichtig, um Autoimmunreaktionen, bei denen versehentlich gesunde körpereigene Zellen angegriffen werden können, zu verhindern. Diesen Kontrollmechanismus können jedoch auch Krebszellen ausnutzen, indem sie zum Beispiel vermehrt PD-L1 auf ihrer Zelloberfläche bilden. Docken die Krebszellen mit PD-L1 an die PD-1-Rezeptoren der T-Zellen an, so wird deren Immunantwort gehemmt – der Tumor kann ungehindert weiter wachsen [1].

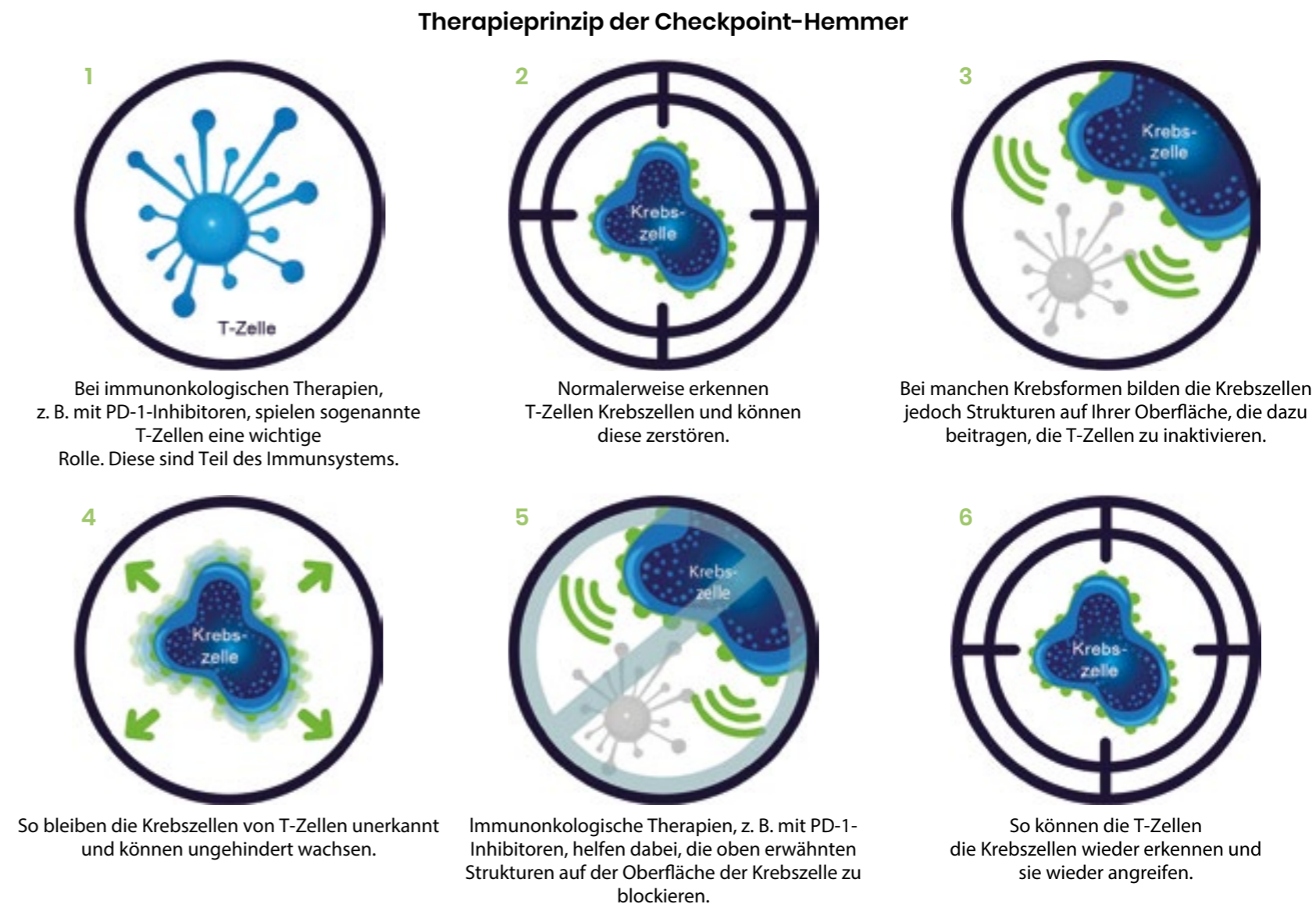
Um zu verhindern, dass Tumoren das Immunsystem überlisten, haben Forscher immunonkologische Wirkstoffe, sogenannte Immun-Checkpoint-Inhibi-

toren, entwickelt, welche die körpereigene Immunantwort wiederherstellen.

### Mit Checkpoint-Inhibitoren die Immunabwehr wieder aktivieren

Solche Immun-Checkpoint-Inhibitoren sind künstlich hergestellte Antikörper. Sie reaktivieren die durch den Tumor »ausgebremste« körpereigene Immunabwehr. Ein Meilenstein in der Erforschung dieser Antikörper wurde mit den PD-1-Checkpoint-Inhibitoren erreicht: Diese Inhibitoren blockieren den PD-1-Checkpoint der T-Zellen und verhindern so, dass Krebszellen dort andocken können. Die T-Zellen sind dadurch wieder in der Lage, Tumorzellen zu erkennen, anzugreifen und im günstigsten Fall auch zu zerstören [2].

Konventionelle Behandlungsansätze, wie beispielsweise die Chemotherapien, zielen darauf ab, sich schnell teilende Zellen und damit auch Krebszellen zu schädigen [3]. Durch die immunonkologischen Medikamente, wie zum Beispiel die PD-1-Checkpoint-Inhibitoren, werden die Krebszellen nicht direkt angegriffen, sondern das körpereigene Immunsys-



tem im Kampf gegen den Krebs sozusagen reaktiviert [3, 4].

### Entwicklungsgeschichte der Immuntherapie

Neben herkömmlichen Behandlungsansätzen hat sich im Kampf gegen Krebs

### WIRKPRINZIP CHECKPOINT-HEMMER Immunonkologische Therapien unterstützen das körpereigene Immunsystem.

die immunonkologische Therapie etabliert – doch wie kam es dazu? Die Idee,

## Immun-Checkpoints CTLA-4 und PD-1

CTLA-4 steht für »Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4«. Der Kontrollpunkt (»Checkpoint«) sorgt in der frühen Phase der Immunantwort dafür, dass die T-Zellen nicht zu stark aktiviert werden. Der Checkpoint PD-1 (»Programmed Death-1«) kommt erst später zum Zug, wenn die T-Zellen bereits in verschiedene Gewebe des Körpers ausgeschwärmt sind. Auch er verhindert eine überschießende Immunreaktion. Würden beide Checkpoints das Ausmaß der Immunantwort nicht abschwächen, könnten die T-Zellen fälschlicherweise körpereigenes Gewebe angreifen statt fremder oder krankhaft veränderter Zellen.

Krebserkrankungen mit Hilfe des körpereigenen Immunsystems zu bekämpfen, ist nicht neu. Als Wegbereiter der Immuntherapie gilt der New Yorker Chirurg William Coley. Er entdeckte 1891, dass einige Tumorpatienten, die eine Infektion erlitten, länger lebten als andere Erkrankte. Coley begann damit, seinen Krebspatienten Bakterientoxine direkt in den Tumor zu spritzen. In einigen Fällen konnte er so verhindern, dass die Krankheit fortschritt.

Bis das Behandlungsprinzip der Immuntherapie gegen Krebs im klinischen Alltag eingesetzt werden konnte, sollten jedoch noch 120 Jahre vergehen: Der erste immunonkologische Wirkstoff, ein Antikörper und gleichzeitig der erste Checkpoint-Inhibitor, wurde im Jahr 2011 zur Behandlung des schwarzen Hautkrebses zugelassen.

Der Begriff Immuntherapie fasst generell alle Behandlungsansätze zusammen, die das Immunsystem nutzen, um eine Krankheit zu bekämpfen. Bei der immunonkologischen Therapie steht die Behandlung von Krebserkrankungen im Fokus.

### **Das Immunsystem kann sich selbst helfen – mit ein wenig Unterstützung**

Forscher verfolgen mehrere Ansätze, um die Immunabwehr gegen den Krebs in die richtige Bahn zu lenken. Dazu gehören zum Beispiel therapeutische Impfungen. Mit ihnen sollen Immunzellen dazu gebracht werden, bereits vorhandene Tumoren anzugreifen [1].

Eine weitere, derzeit bedeutendere immuntherapeutische Strategie sind die Immun-Checkpoint-Inhibitoren, über die die Immunreaktion hoch- oder runterreguliert werden kann. Im Falle einer Abwehrreaktion fungieren zum Beispiel die PD-1-Checkpoints als »Bremsen«, um eine überschießende Immunreaktion gegen gesunde Zellen zu verhindern [1]. Zwei Immun-Checkpoints sind dabei von besonderer Bedeutung: CTLA-4 und PD-1. Werden diese Immun-Checkpoints aktiviert, ist die Immunabwehr durch die T-Zellen gehemmt.

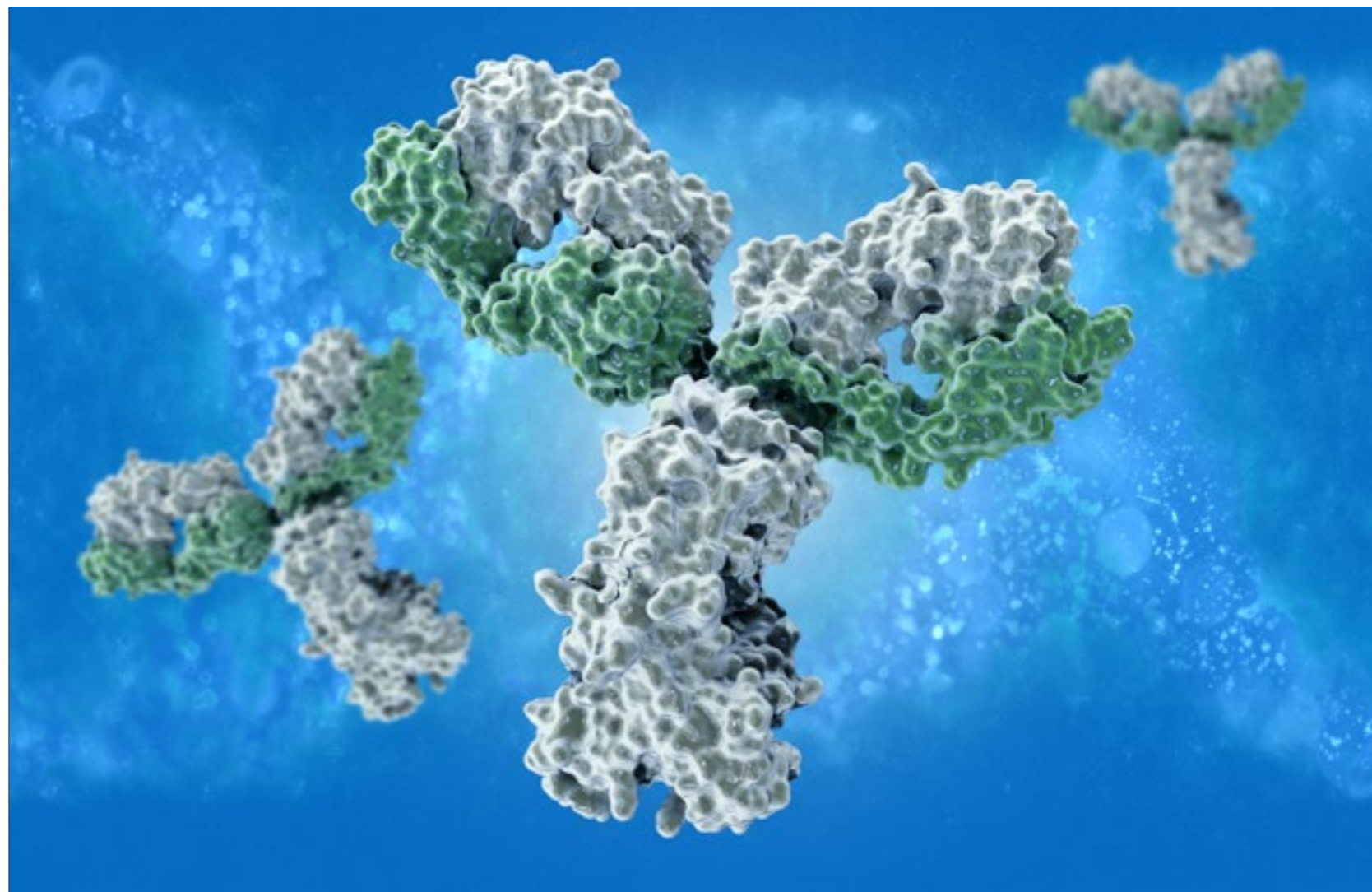
Dieses Prinzip machen sich manche Tumoren zu Nutze: Indem sie die CTLA-4- oder die PD-1-Checkpoints anschalten, schwächen sie die gegen sie selbst gerichteten T-Zellen erheblich [1]. An die-

sem Punkt kommen die Checkpoint-Inhibitoren ins Spiel: Sie verhindern das Andocken der Krebszellen an die Checkpoints und wirken so gegen die Hemmung der Immunantwort. Die T-Zellen können den Tumor wieder verstärkt angreifen.

### **Verträglichkeit von Checkpoint-Inhibitoren**

Wie bei jeder medikamentösen Behandlung können auch unter immunonkologischen Therapien Nebenwirkungen auftreten [3, 4]. Diese unterscheiden sich allerdings von denen der bisher gegen Krebs eingesetzten Wirkstoffe. So verursachen Immuntherapeutika beispielsweise in der Regel keinen Haarausfall, wie von einigen Chemotherapeutika bekannt.

Im Allgemeinen werden immunonkologische Medikamente vergleichsweise gut vertragen. Das aktivierte Immunsystem kann jedoch auch körpereigenes gesundes Gewebe angreifen und eine Autoimmunreaktion auslösen. Diese immunvermittelten Nebenwirkungen können zum Beispiel Entzündungen der



© SVISIO / GETTY IMAGES / ISTOCK

Lunge, des Darms, der Niere, der Leber oder der Schilddrüse sein. Diese sind in der Regel durch die Gabe von Kortison behandelbar. Es kann jedoch auch zu schwerwiegenden Komplikationen kommen, die eine Therapieunterbrechung oder sogar ein dauerhaftes Absetzen erfordern. In jedem Fall sollte die immunonkologische Therapie immer unter Auf-

**IMMUN-CHECKPOINT-INHIBITOREN**  
**Über Immun-Checkpoint-Inhibitoren kann die körpereigene Immunantwort reguliert werden.**

sicht eines Onkologen, der Erfahrung bei der Behandlung mit immunonkologischen Therapien hat, erfolgen. Der Onko-

loge überprüft den Gesundheitszustand der Patienten in regelmäßigen Kontrollen. Zudem sind die Patienten dazu angehalten, ihr onkologisches Behandlungsteam über Beschwerden, die neu aufgetreten sind oder die sich verschlimmert haben, zeitnah zu informieren [4].

### **Wer kann von der immunonkologischen Therapie profitieren?**

Mittlerweile sind verschiedene Checkpoint-Inhibitoren zugelassen, die bei unterschiedlichen Krebserkrankungen im fortgeschrittenen Stadium eingesetzt werden. Dazu gehören zum Beispiel der schwarze Hautkrebs, bestimmte Formen des nicht kleinzelligen Lungenkrebses, des Harnblasenkrebses, des Lymphknotenkrebses etc. Bei Patienten, deren Tumor gut auf die Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren anspricht, kann es zu einer lang anhaltenden Krankheitskontrolle kommen.

Es gibt jedoch auch Tumoren, bei denen immunonkologische Medikamente bislang noch nicht eingesetzt werden, da die Wirksamkeit in klinischen Studien noch nicht gezeigt werden konnte [1]. Da-

zu zählen unter anderem der Pankreas- oder der Prostatakrebs. Generell werden derzeit im Bereich der Checkpoint-Inhibitoren zahlreiche Studien durchgeführt – auch in Kombination mit anderen Wirkstoffklassen, wie der Chemotherapie.

### **Erstmals lebten auch Patienten mit »gestreuten« Tumoren länger**

Mit einem gegen den CTLA-4-Checkpoint gerichteten Antikörper ließ sich erstmals das Leben von Patienten mit metastasiertem – also »gestreutem« – schwarzem Hautkrebs verlängern: Im Vergleich zur herkömmlichen Therapie, unter der nach zwei Jahren nur noch 5 Prozent der Patienten lebten, waren es unter der CTLA-4-Blockade 18 Prozent.

Die darauffolgende Einführung der PD-1-Checkpoint-Inhibitoren hat zusätzlich zum schwarzen Hautkrebs und weiteren Krebsarten auch die Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem, nicht kleinzelligem Lungenkrebs innerhalb weniger Jahre maßgeblich verändert. Lange Zeit waren die Behandlungsmöglichkeiten für die meisten Lungenkrebspatienten begrenzt, nachdem eine erste

Chemotherapie versagt hatte; auf die verfügbaren Folgetherapien sprachen diese vorbehandelten Patienten schlecht an. Erst immunonkologische Strategien konnten die Prognose bei bestimmten Tumoren häufig verbessern.

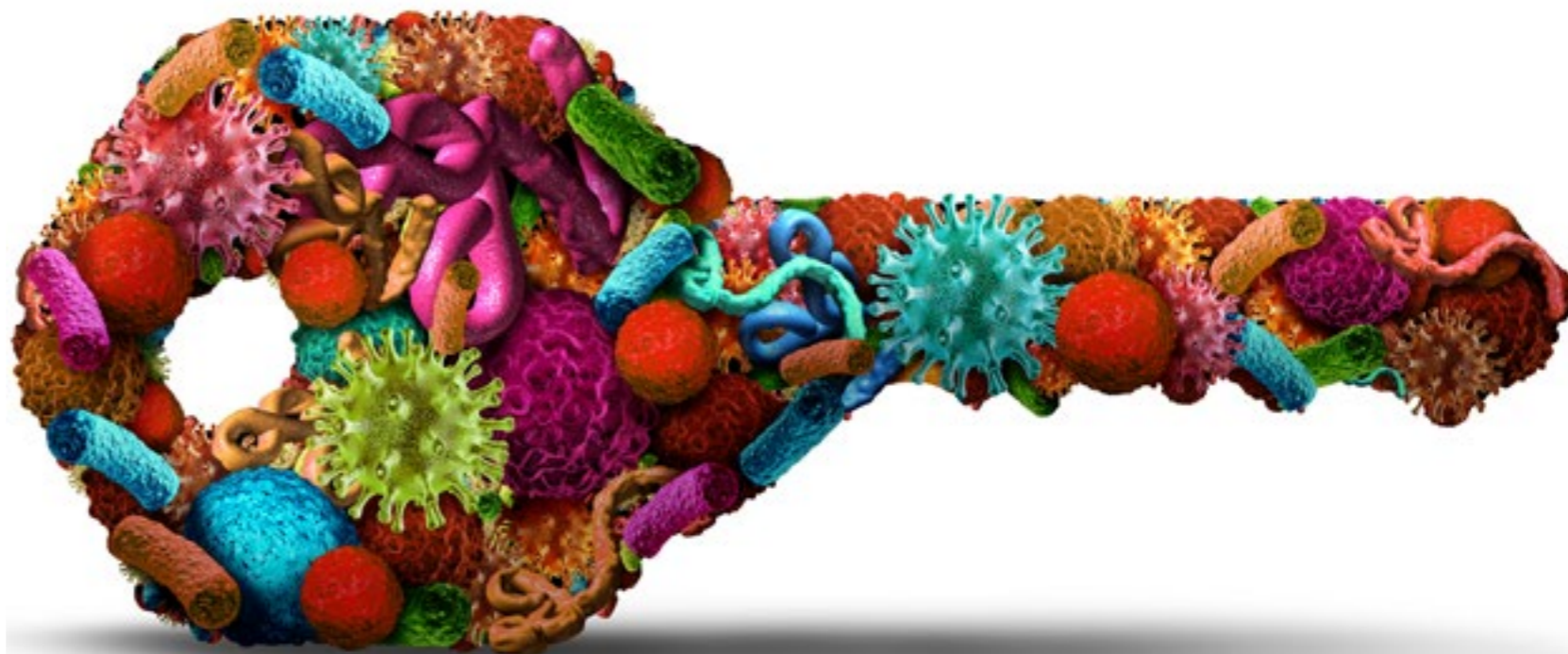
Einen Überlebensvorteil gegenüber einer Chemotherapie konnte zum Beispiel auch für Lungenkrebspatienten gezeigt werden: Patienten, die bereits in der Erstlinie – also ohne chemotherapeutische Vorbehandlung – einen PD-1-Inhibitor erhielten, konnten mit ihrer fortgeschrittenen Erkrankung länger leben. Allerdings musste bei diesen Patienten auf mehr als 50 Prozent der Tumorzellen das Oberflächenprotein PD-L1 nachgewiesen worden sein, um für die immunonkologische Therapie in Betracht zu kommen. Bei Patienten, die eine immunonkologische Therapie erhielten, steigerte sich häufig auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität verglichen mit Patienten unter Chemotherapie. Diese Kenntnis basiert auf Patientenangaben, die von Studienbeginn bis zur Woche 15 per Fragebogen erhoben und ausgewertet wurden.

## Ein Wirkprinzip für viele Krebsarten

Die immunonkologische Therapie hat die Behandlung von Tumorerkrankungen zweifelsohne revolutioniert. Neben den herkömmlichen Behandlungsansätzen – Operation, Strahlentherapie, Chemotherapie und der sogenannten zielgerichteten Therapie, die sich gezielt gegen bestimmte Tumormerkmale richtet und so das Tumorwachstum hemmt – hat sich die immunonkologische Therapie mittlerweile als fünfte Säule etabliert. In zahlreichen Studien konnten Forscher zeigen, dass immunonkologische Therapien indikationsübergreifend, also bei verschiedensten Tumorarten, wirksam und vergleichsweise gut verträglich sind. Immuntherapeutische Wirkstoffe schlagen nicht in allen Fällen an. Aber den Patienten, die auf die Therapie gut ansprechen, ermöglichen sie ein längeres Überleben bei oftmals guter Lebensqualität [1].

## Behandlungsziel: Krebspatienten ein längeres Leben bieten

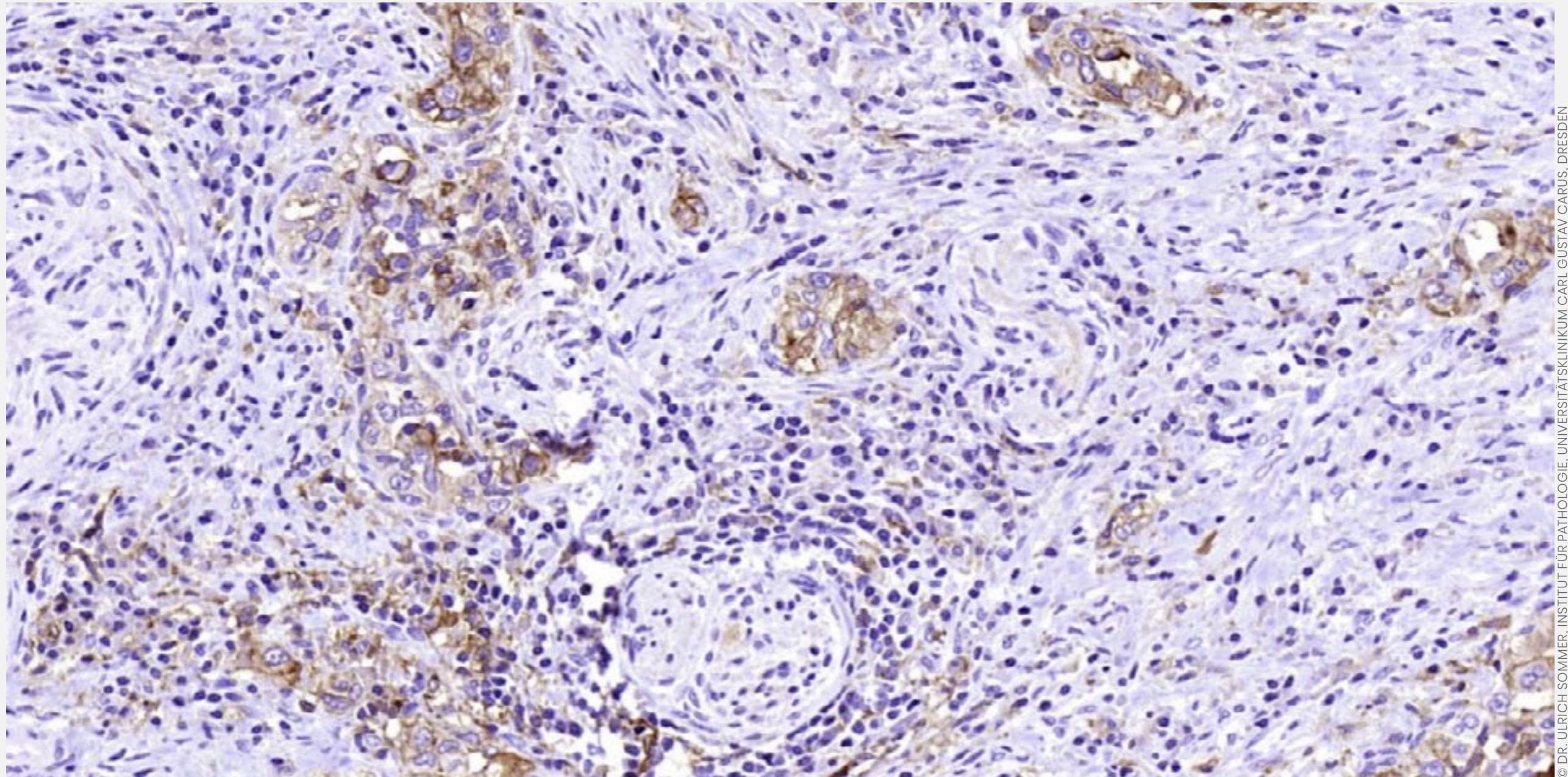
Immunonkologische Therapien haben durch ihr innovatives Wirkprinzip das



Behandlungsspektrum für fortgeschrittene Krebserkrankungen erheblich erweitert. Checkpoint-Inhibitoren wie die PD-1-Inhibitoren erweisen sich bei immer mehr Tumorarten als ein Schlüssel zu einem längeren Überleben. Zurzeit wird versucht, Krebsimmuntherapien mit anderen Behandlungsansätzen wie der Chemotherapie, der Strahlentherapie und der zielgerichteten Therapie zu kombinieren. Ziel ist, dass noch mehr Patienten auf die Behandlung ansprechen und ihre Krebserkrankung langfristig überleben. <<

## INDIKATIONSÜBERGREIFENDER EINSATZ Checkpoint-Inhibitoren als Schlüssel im Kampf gegen diverse Krebserkrankungen.

- [1] [www.krebsinformationsdienst.de](http://www.krebsinformationsdienst.de)
- [2] [www.gesundheitsforschung-bmbf.de](http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de)
- [3] [www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/onko-internetportal.html](http://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/onko-internetportal.html)
- [4] ESMO-Patientenleitlinienprogramm auf Grundlage der ESMO-Leitlinien für die klinische Praxis: Immuntherapie-bedingte Nebenwirkungen, European Society for Medical Oncology (ESMO), 2017



© DR. ULRICH SOMMER, INSTITUT FÜR PATHOLOGIE, UNIVERSITÄTSKLINIKUM CARL GUSTAV CARUS, DRESDEN

BIOMARKER

# Lässt sich der Erfolg einer Therapie vorhersagen?

von Silke Wedekind



Wird der Krebspatient auf die Therapie ansprechen? Ein Blick auf die individuellen Merkmale des Tumors verspricht Antworten – zum Beispiel beim Lungenkrebs.

Lungenkrebs ist in Deutschland bei Männern derzeit die zweithäufigste Tumorerkrankung, bei Frauen die dritthäufigste [5]. Trotz der Fortschritte, die in der Therapie des Lungenkarzinoms in den letzten zehn Jahren erreicht wurden, ist die Sterblichkeit in Deutschland nach wie vor hoch. Allerdings unterscheiden sich die Überlebensraten abhängig vom Subtyp und dem Stadium der Erkrankung zum Teil deutlich.

### **Biomarker-Tests helfen bei der Wahl der Therapie**

Welche Therapie beim Lungenkarzinom angewandt wird, richtet sich nach dem Krankheitsstadium und dem allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten. Ist der Lungenkrebs zum Zeitpunkt der Diagnose schon fortgeschritten, sind außerdem prädiktive, also zur Einschätzung des Therapienutzens geeignete, Biomarker-Tests erforderlich. Mit Hilfe dieser Tests

wird untersucht, welche biologischen Merkmale die Tumorzellen im individuellen Fall aufweisen. Orientiert sich die Behandlung am spezifischen Biomarkerprofil, erhöht dies die Chance, dass der Tumor auf die Therapie anspricht.

Zum Beispiel weisen einige Lungentumoren sogenannte Treibermutationen auf. Das sind Veränderungen im Erbgut, die für das Krebswachstum verantwortlich sind. Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkrebs mit Treibermutationen können von einer Therapie mit einem entsprechend der Mutation ausgewählten (zielgerichteten) Medikament profitieren. Daher ist der Nachweis einer solchen Erbgutveränderung vor Behandlungsbeginn obligatorisch.

Für die Tests entnehmen Ärzte üblicherweise eine Gewebeprobe aus dem Tumor und senden sie zur pathologischen Untersuchung in ein Labor. Die Analyse des Erbguts auf Treibermutatio-



© KURHAN / STOCK.ADOBE.COM

## BIOMARKER-TEST

**Mikroskopische Analyse zum Nachweis von gefärbten Krebszellen, die zum Beispiel das Protein PD-L1 aufweisen.**

nen erfolgt an Gewebeschnitten. Dazu werden verschiedene pathologische Methoden eingesetzt, zum Beispiel die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) oder auch molekulare Methoden wie das Hybrid-Capture-basierte Next-Generation Sequencing [6].

Parallel zu den Tests auf Mutationen soll bei bestimmten Tumoren untersucht werden, ob die Krebszellen das Oberflächenprotein PD-L1 ausbilden. PD-L1 bin-

det an den Rezeptor PD-1, der sich auf der Oberfläche von Zellen des Immunsystems, den T-Zellen, befindet. Normalerweise würden T-Zellen Krebszellen als krankhaft verändert erkennen und angreifen. Dockt jedoch PD-L1 an den PD-1-Rezeptor, wird die T-Zelle daran gehindert, die Krebszelle zu zerstören. Indem sie vermehrt PD-L1 bilden, können Tumoren so der Zerstörung durch das Immunsystem entkommen.

Bei bestimmten Krebsarten wie dem Lungenkrebs, ist der Test auf PD-L1 beim Einsatz von PD-1-Checkpoint-Inhibitoren für die Therapieplanung bedeutsam. Mittlerweile stehen PD-1- oder PD-L1-gerichtete Antikörper als Checkpoint-Inhibitoren zur Therapie fortgeschrittener Krebserkrankungen zur Verfügung.

## Personalisierte Therapie

So lassen sich mit Hilfe der Biomarker-Testung auf PD-L1 diejenigen Patienten identifizieren, die mit einer höheren Wahrscheinlichkeit von einer immunonkologischen Therapie profitieren. Dies wird gestützt durch klinische Studien. Dabei konnte gezeigt werden, dass zum

Beispiel bei bestimmten Tumoren die Wahrscheinlichkeit des Tumoransprechens auf die Therapie mit PD-1-Checkpoint-Inhibitoren steigt, je mehr PD-L1-Oberflächenproteine vom Tumor ausgebildet werden. Dieser personalisierte Behandlungsansatz ist nicht nur bei bestimmten Formen von Lungenkrebs, sondern auch bei anderen Tumoren in fortgeschrittenen Stadien etabliert. Es gibt jedoch auch PD-1- und PD-L1-Inhibitoren, die ohne Biomarker-Testung eingesetzt werden können [7]. <<

[5] »Krebs in Deutschland für 2013/2014«, Robert Koch-Institut, Berlin, 2017

[6] Netzwerk Genomische Medizin, Lungenkrebs, Molekularpathologische Diagnostik, <https://ngm-cancer.com/molekularpathologie/diagnostik/>

[7] [www.krebsinformationsdienst.de](http://www.krebsinformationsdienst.de)