

# Hoffnungsträger für die Krebstherapie

Checkpoints in Immunzellen verhindern, dass die körpereigene Abwehr überschießt.

Was bei Infektionen sinnvoll ist, schwächt die Krebsbekämpfung.

Doch gibt es Wege,

die Kontrolleure auszuschalten. VON ULRIKE GEBHARDT

Es stand schlecht um den Patienten. Drei oder vier Wochen gaben die Ärzte ihm noch. Zu sehr hatte sich der Tumor in seinem Körper ausgebreitet. Doch heute, ein Jahr später, geht es dem Mann überraschend gut. Er führe ein annähernd normales Leben, sagt sein Arzt Alfred Zippelius vom Universitätsspital Basel. Ein neues Medikament aus der Gruppe der sogenannten Checkpoint-Inhibitoren wirkt bei dem Patienten so gut, dass das Bronchialkarzinom schrumpft und die Krankheitssymptome zurückgehen.

## Es begann mit dem Melanom

Der erste Checkpoint-Inhibitor wurde vor fünf Jahren zur Behandlung des fortgeschrittenen schwarzen Hautkrebses (Melanom) zugelassen. Diese Therapie wirkt auf regulatorische Prozesse der Immunabwehr und soll die Anti-Tumor-Wirkung von bestimmten Abwehrzellen, den T-Zellen, steigern. Das ist ein radikal anderer Ansatz der Krebstherapie, als man bisher verfolgte.

«Anstatt nach Zielmolekülen auf den Tumorzellen zu suchen, die wir angreifen können, blockieren wir die Brems- und Kontrollproteine auf den T-Zellen», sagte einer der Väter der Therapie, der amerikanische Immunologe James P. Allison, vergangenes Jahr anlässlich der Verleihung des Paul-Ehrlich-und-Ludwig-Darmstaedter-Preises. Dadurch werde das Immunsystem entfesselt und könne erfolgreich gegen verschiedene Arten von Krebs vorgehen, so Allison, der an der University of Texas lehrt.

Allison beschrieb Mitte der 1990er Jahre die bis dahin unbekannt Funktion eines Moleküls auf den T-Zellen. Dieses heisst CTLA-4 und hemmt die Angriffslust von T-Zellen. Im Laufe einer Immunantwort erscheinen nach und nach immer mehr dieser CTLA-4-Moleküle auf der Oberfläche der T-Zellen. Das ergibt durchaus Sinn. Denn ist bei einer Infektion zum Beispiel das Virus beseitigt, muss die Immunreak-

tion wieder abklingen. Sie darf nicht ausufern, weil sonst die aktivierten Abwehrzellen das eigene Körpergewebe schädigen könnten.

Wie in der Biologie üblich, arbeitet die Immunabwehr «auf Nummer sicher». Das heisst, die Aktivität der T-Zellen wird auf verschiedenen Ebenen reguliert. Die Unkenntnis über dieses komplexe Sicherungssystem trug wohl dazu bei, dass Versuche in den 1980er und 1990er Jahren, die Immunabwehr mithilfe von Impfstoffen zum Beispiel gegen das Melanom aufzubringen, fehlschlügen. Dringend wurde nach Behandlungsmöglichkeiten für Menschen mit diesem Tumorleiden gesucht. Denn die Prognose war im fortgeschrittenen Stadium sehr schlecht; nur jeder Zehnte überlebte nach dieser Diagnose fünf Jahre.

## Seit dreizehn Jahren tumorfrei

Umso begeisterter wurden die ersten Studienergebnisse mit dem therapeutischen Antikörper Ipilimumab aufgenommen, der das CTLA-4-Molekül blockiert. Melanom-Patienten, die damit behandelt worden waren, lebten im Durchschnitt vier Monate länger als Patienten, die zum Vergleich mit einem Tumorigmpfstoff zur Ankerbelung der Immunabwehr geimpft worden waren. Rund jeder fünfte Patient profitierte sogar sehr lange von der Therapie. Laut James Allison befindet sich der Krebs bei einigen Teilnehmern der ersten Studien seit dreizehn Jahren auf dem Rückzug.

«Das Aufregendste an der Checkpoint-Therapie ist die auffällig lange Reaktion einiger Patienten auf die Behandlung», schreibt auch Philippe Armand vom Dana-Farber Cancer Institute in Boston in einem kürzlich erschienenen Aufsatz in der Fachzeitschrift «American Health & Drug Benefits».

Die ersten Studienerfolge ermunterten die Forschergemeinde zu emsiger Aktivität. Inzwischen weiss man, dass die T-Zelle neben dem CTLA-4-Mole-

kül noch eine ganze Reihe anderer Checkpoints passieren muss, um gegen Tumorzellen aktiv werden zu können. Das Molekül PD-L1 zum Beispiel schützt körpereigene Zellen vor der T-Zell-Attacke. Das haben auch manche Tumorzellen gemerkt, die das PD-L1-Molekül wie einen molekularen Schild auf ihrer Zelloberfläche tragen.

Seit dem letzten Jahr sind die beiden PD-1-Hemmer Nivolumab (in der Schweiz für das metastasierende Bronchialkarzinom) und Pembrolizumab (für die Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms) zugelassen. Vermutlich werden sich die Anwendungsgebiete dieser und anderer noch in der Entwicklung befindlicher Checkpoint-Inhibitoren auf weitere Tumorerkrankungen wie Brust-, Nieren-, Blasen-, Blut- und Lymphknotenkrebs ausweiten. So reagierten in einer Studie zum Beispiel 87 Prozent der Patienten mit Hodgkin-Lymphom, einer Form von Lymphknotenkrebs, günstig auf die Behandlung mit Nivolumab: Der Tumor schrumpfte.

Diese hohe Ansprechrate stimmt hoffnungsvoll, ist jedoch für Checkpoint-Inhibitoren bis jetzt ungewöhnlich. Ein grosses Manko der neuen Therapie ist nämlich, dass bei etlichen Tumorarten die Mehrheit der Patienten nicht darauf anspricht. «Beim Melanom reagieren nur 30 bis 40 Prozent, beim Bronchialkarzinom 20 bis 30 Prozent der Betroffenen», sagt Zippelius aus Basel. Auf der Suche nach Ursachen, die die unterschiedlichen Reaktionen der Patienten erklären, sind die Forscher bisher nicht fündig geworden. Ideal wäre es, Biomarker in der Hand zu haben, also messbare klinische Anzeichen, um vorhersagen zu können, ob ein Patient auf die Therapie anspricht. Dadurch würden unnötige Behandlungen sowie die damit verbundenen Nebenwirkungen und erheblichen Kosten vermieden.

## Ohne T-Zellen geht es nicht

Checkpoint-Inhibitoren können nur

dann wirken, wenn tatsächlich T-Zellen, die die Krebszellen angreifen können, im Tumorgewebe vorhanden sind. Womöglich ist auch das nicht bei jedem Patienten in gleichem Mass bzw. bei unterschiedlichen Krebsarten nicht immer gegeben. Damit zukünftig nicht nur einige Patienten, sondern die Mehrheit profitiere, müsse man die Therapie unbedingt weiterentwickeln, sagt Zippe- lius. Denkbar wäre zum Beispiel eine Kombination mit der klassischen Bestrahlung oder Chemotherapie. Von beiden Therapieformen weiss man, dass sie das Immunsystem zusätzlich auf den Tumor aufmerksam machen, indem sie die Krebszellen absterben lassen, was die Abwehrzellen anlockt.

Werden Checkpoint-Inhibitoren miteinander oder mit klassischen Behandlungsmethoden kombiniert, steigt aber auch die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen. Die Häufigkeit von schweren Nebenwirkungen bei der Immuntherapie allein liege mit 10 bis 20 Prozent nicht über jener von bestimmten Chemotherapeutika, sagt Viktor Kölzer, Pathologe am Kantonsspital Baselland. Dennoch müssten die behandelnden Ärzte wissen, mit welchen Nebenwirkungen zu rechnen sei, gerade weil sie es in Zukunft mit immer mehr Krebspatienten zu tun hätten, die mit Checkpoint-Inhibitoren behandelt würden.

Kölzer und ein Team Schweizer Ärzte haben gerade den Körper einer jungen Patientin untersucht, die trotz der Behandlung mit Checkpoint-Inhibitoren ihrem Hautkrebsleiden erlegen ist. Bei der Autopsie zeigten sich nicht nur entzündliche Veränderungen in der Lunge – was zuvor schon klinisch aufgefallen war –, sondern auch Schäden an Herz, Gehirn, Leber und Knochenmark, die durch die Aktivität des Immunsystems entstanden waren. Offenbar hatten nach der Lockerung der Immunbremse Abwehrzellen an ganz verschiedenen Orten im Körper das Gewebe angegriffen.

«Was man bei der Frau klinisch gesehen hat, war nur die Spitze des Eisbergs an möglichen Nebenwirkungen», sagt Kölzer. Man müsse sich der Effekte der Checkpoint-Inhibitoren bewusst sein und bei den ersten Anzeichen einer schweren autoimmunologischen Reaktion therapeutisch eingreifen. Nur so liessen sich Langzeitschäden durch die Therapie oder sogar schwere Nebenwirkungen mit Todesfolge vermeiden.